

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.05.008

· 基础研究 ·

红景天苷通过 JAK2/STAT3 通路影响宫颈鳞癌 C33A 细胞的增殖、侵袭和凋亡

黄进, 刘福蓉, 温婷, 唐倩, 徐祥梅, 廖大忠(西南医科大学附属中医医院 肿瘤血液病二科, 四川 泸州 646000)

[摘要] **目的:** 观察红景天苷对宫颈鳞癌 C33A 细胞增殖、侵袭及凋亡的影响并初步探讨其可能的机制。**方法:** 将 C33A 细胞分为 4 组: 对照组、低剂量组(红景天苷 50 $\mu\text{g/ml}$)、高剂量组(红景天苷 150 $\mu\text{g/ml}$)、抑制剂 AG490 组(JAK2/STAT3 信号通路抑制剂 AG490 50 $\mu\text{mol/L}$)。采用 MTT 法、EdU 标记实验、Transwell 实验、Rh123 染色和流式细胞术分别检测红景天苷和 AG490 对 C33A 细胞增殖、侵袭和凋亡的影响, Western blotting 检测红景天苷和 AG490 对 C33A 细胞中 JAK2/STAT3 通路相关蛋白(p-JAK2、p-STAT3)和凋亡相关蛋白(Bax、Bcl-2、caspase-3)表达的影响。**结果:** 与对照组相比, 低剂量组 C33A 细胞的增殖和 DNA 的合成明显受到抑制(均 $P < 0.05$)、侵袭能力明显降低(均 $P < 0.05$)、Rh123 荧光强度明显减弱(均 $P < 0.05$)、线粒体膜结构受到破坏、细胞凋亡率明显增加(均 $P < 0.05$); p-JAK2、p-STAT3、Bcl-2 水平显著下降(均 $P < 0.05$)、Bax、caspase-3 的表达水平显著升高($P < 0.05$); 与低剂量组相比, 高剂量组、抑制剂组对 C33A 细胞增殖、侵袭、凋亡及相关蛋白表达的影响更为显著($P < 0.05$); 而高剂量组、抑制剂组间无显著差异。**结论:** 红景天苷可以抑制 C33A 细胞的增殖和侵袭、促进细胞凋亡, 其作用机制可能与抑制 JAK2/STAT3 信号通路有关。

[关键词] 红景天苷; 宫颈鳞癌; C33A 细胞; JAK2/STAT3 通路; 增殖; 凋亡; 侵袭

[中图分类号] R737.33; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)05-0522-06

Salidroside affects proliferation, invasion and apoptosis of cervical squamous cell carcinoma C33A cells through JAK2/STAT3 pathway

HUANG Jin, LIU Furong, WEN Ting, TANG Qian, XU Xiangmei, LIAO Dazhong (Second Department of Oncology and Hematology, Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of salidroside on the proliferation, invasion and apoptosis of cervical squamous cell carcinoma C33A cells and explore its possible mechanism. **Methods:** C33A cells were divided into 4 groups: control group, low-dose group (salidroside 50 $\mu\text{g/mL}$), high-dose group (salidroside 150 $\mu\text{g/mL}$), and AG490 group (inhibitor of JAK2/STAT3 signaling pathway, 50 $\mu\text{mol/L}$). Effects of salidroside and AG490 on the proliferation, invasion and apoptosis of C33A cells were detected by MTT method, EdU labeling experiment, Transwell assay, Rh123 staining and Flow cytometry, respectively. Western blotting was used to detect the effects of salidroside and AG490 on the expressions of JAK2/STAT3 pathway-related proteins (p-JAK2, p-STAT3) and apoptosis-related proteins (Bax, Bcl-2, caspase-3) in C33A cells. **Result:** Compared with the control group, the proliferation and DNA synthesis as well as the invasion of C33A cells in the low-dose group were significantly inhibited (all $P < 0.05$), while the apoptosis was significantly enhanced ($P < 0.05$); in the meanwhile, the fluorescence intensity of Rh123 was significantly reduced (all $P < 0.05$) and the membrane structure of C33A cells were destroyed; moreover, the expressions of p-JAK2, p-STAT3 and Bcl-2 were significantly decreased while the expressions of Bax and caspase-3 were significantly increased (all $P < 0.05$). Compared with the low-dose group, the effects of high-dose salidroside and AG490 on the proliferation, invasion, apoptosis and related protein expressions in C33A cells were more significant (all $P < 0.05$), but there was no difference between the high-dose group and the AG490 group. **Conclusion:** Salidroside can inhibit the proliferation and invasion of C33A cells and promote cell apoptosis. Its mechanism may be related to inhibition of JAK2/STAT3 signaling pathway.

[Key words] salidroside; cervical squamous cell carcinoma; C33A cell; JAK2/STAT3 pathway; proliferation; apoptosis; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(5): 522-527. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.05.008]

[作者简介] 黄进(1986-), 男, 主治医师, 主要从事肿瘤的中西医结合等综合治疗研究, E-mail: 88360491@qq.com

[通信作者] 廖大忠(LIAO Dazhong, corresponding author), 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 主要从事从事肿瘤的放疗、免疫治疗、中医药治疗等综合治疗的研究, E-mail: 13398280098@163.com

宫颈癌是最常见的生殖系统恶性肿瘤之一,主要组织学表现为鳞状细胞癌,其次是腺癌^[1]。目前的治疗主要以外科手术为主,辅助放化疗^[2]。但由于化疗耐药性的产生以及化、放疗所带来的不良反应严重制约了治疗的效果^[3]。因此,寻求疗效好、毒副作用小的治疗药物已成为目前治疗宫颈癌的研究重点^[4]。红景天苷(salidroside)是从中药红景天中提取的天然产物活性组分,其具有抗炎、抗氧化、抗抑郁,以及调节免疫等多种药理作用,尤其是具有保护呼吸系统、消化系统以及神经系统的作用^[5-6]。有研究^[7]表明,红景天苷具有明确的抗肿瘤作用。但是红景天苷在宫颈鳞癌中的作用尚少有报道。酪氨酸蛋白激酶2/信号转导子与激活子3(Janus kinase signal transducers 2 and activator of transcription 3, JAK2/STAT3)信号通路主要参与调控细胞的生长、分化、增殖、凋亡以及侵袭,其在乳腺癌、结肠癌、皮肤癌、胃癌中过度活化,促进肿瘤细胞的增殖和侵袭^[8-9]。本研究采用高、低浓度的红景天苷和JAK2/STAT3通路抑制剂处理人子宫颈鳞癌C33A细胞,观察C33A细胞增殖、侵袭、凋亡的改变,初步探究红景天苷抗宫颈鳞癌的可能机制。

1 材料与方法

1.1 细胞株与主要试剂、仪器

人子宫颈鳞癌细胞株C33A购自ATCC。红景天苷购自南京朗朗科技销售公司(白色粉末,纯度98%),FBS、DMEM培养基均购自TOYOBO公司,TRIzol试剂盒购自TaKaRa公司,MTT细胞增殖试剂盒、Western blotting(WB)检测试剂盒均购自美国BD公司,EdU试剂盒、反转录试剂盒均购自美国Sigma公司,全蛋白抽提试剂盒购自德国QIAGEN公司,Annex-V FITC/PI双标记试剂盒购自BestBio公司,Transwell小室、罗丹明123(rhodamine123, Rh123)染色剂均购自美国Vector公司,WB所用一抗(兔抗人p-STAT3、p-JAK2单克隆抗体,兔抗人Bax、Bcl-2、caspase-2多克隆抗体)和二抗(HRP标记山羊抗大鼠IgG)均购自美国Abcam公司。Nikon Ti-U/Ti-s荧光显微镜、电镜均购自日本三菱公司,激光扫描共聚焦显微镜购自日本岛津公司,Roche R480实时荧光定量PCR(qPCR)仪购自美国Promega公司,Multiskan MK3酶标仪购自美国Corning公司。

1.2 细胞培养与实验分组

人子宫颈鳞癌细胞株C33A在含10%FBS的RPIM 1640培养基中常规培养,取对数生长期细胞用于实验。实验分4组:对照组(不加任何药物),红景天苷低剂量组(加入50 μg/ml红景天苷),红景天苷高

剂量组(加入150 μg/ml红景天苷),抑制剂AG490组(加入JAK2/STAT3通路抑制剂AG490 50 μmol/L)。

1.3 MTT法检测红景天苷和AG490对C33A细胞增殖的影响

调整C33A细胞密度至 3×10^4 个/ml,接种于96孔板中,每孔加入200 μl的细胞悬液,按1.3.1分组处理细胞,37 °C、5%CO₂继续培养,分别在12、24、36和48 h时加入MTT试剂10 μl,37 °C培养4 h,完全显色后,使用酶标仪检测490 nm处光密度(D)值,细胞增殖抑制率 $= (1 - D_{\text{实验孔}} / D_{\text{对照孔}}) \times 100\%$ 。

1.4 EdU标记法检测红景天苷和AG490对C33A细胞DNA合成能力的影响

各组细胞加药处理48 h后,分别加入37 °C预热的EdU工作液(20 μmol/L),继续孵育2 h,EdU标记细胞完成后,去除培养液,加入1 ml固定液,室温固定15 min;洗涤3次,加入1 ml通透液室温孵育10~15 min;洗涤2次,加入0.5 ml Click反应液,轻轻摇晃培养板以确保反应混合物可以均匀覆盖样品,室温避光孵育30 min;洗涤3次,每孔加1 ml Hoechst溶液,室温避光孵育10 min,洗涤3次,荧光显微镜下观察染色结果:Hoechst能被所有活细胞摄取,与DNA结合,在紫外线下活细胞核呈蓝色荧光;新增殖的细胞在EdU染色下呈红色荧光。

1.5 Transwell实验检测红景天苷和AG490对C33A细胞侵袭能力的影响

实验前12 h将各组细胞培养基更换为无血清培养基,将40 μl Matrigel基质胶铺于Transwell小室中。取500 μl完全培养基(含20%FBS)加入24孔板,各组分别消化、重悬至 5×10^5 个/ml。向Transwell小室中加200 μl细胞悬液,保证下层完全培养基与Transwell小室间无气泡。培养24 h,取出Transwell小室,弃去培养液,甲醛固定30 min,0.1%结晶紫染液染色20 min,棉签擦掉上层未迁移细胞,200倍显微镜下随机选取5个视野观察拍照计数。

1.6 Rh123染色检测红景天苷和AG490对C33A细胞线粒体膜电位的影响

调整细胞浓度至 1×10^5 个/ml接种于6孔板中,分组处理同上。37 °C、5%CO₂生化培养箱中继续培养24 h后,将各组细胞制成单细胞悬液,于含10 μg/L Rh123的无血清培养基中37 °C孵育45 min,弃去培养基,PBS冲洗2次,荧光显微镜观察,细胞核周围绿色的亮点即为摄取了Rh123的线粒体,并且用Image J 1.41软件对绿色荧光强度进行统计分析。

1.7 流式细胞术检测红景天苷和AG490对C33A细胞凋亡的影响

根据Annex inVFITC/PI双标记试剂盒说明,以稀

释的结合缓冲液重悬细胞并调整细胞密度为 5×10^5 个。取195 μl 细胞悬液加5 μl Annex-V FITC 混匀, 室温反应10 min, PBS洗细胞一次, 再加入190 μl 缓冲液重悬, 加入10 μl 的PI(120 mg/ml)。用流式细胞仪分析细胞凋亡, 每样本收集 2×10^4 个细胞荧光信号, 采用Cellquest软件分析结果。

1.8 WB检测红景天苷和AG490对C33A细胞中JAK2/STAT3信号通路和凋亡相关蛋白表达的影响

调整细胞密度至 3×10^6 个/ml接种于24孔板中, 分组处理同上。37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中继续培养24 h后, 弃掉培养液, 冰上裂解30 min, 离心获得上清, 采用BCA试剂盒检测总蛋白浓度。每组样品取50 μg , 行SDS-PAGE、转膜、加入封闭液4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜, 加入一抗(1:1 500), 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育1 h, 洗涤, 加入HRP标记的羊抗兔IgG(1:10 000), 采用自动凝胶成像系统采集图像, 以GAPDH作为内参, 分析蛋白相对表达水平。

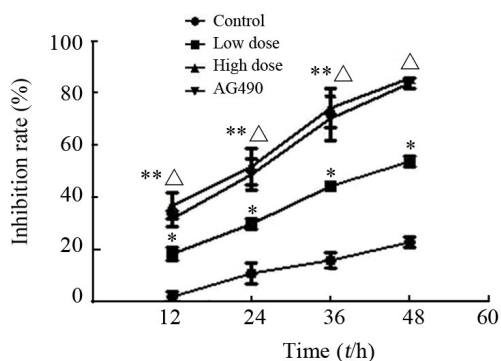
1.9 统计学处理

采用SPSS16.0软件分析, 所有实验独立重复3次, 符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立t检验, 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 红景天苷和AG490均能抑制C33A细胞的增殖

MTT检测结果(图1)显示, 从12 h起, 红景天苷低剂量组C33A细胞的增殖抑制率显著高于对照组($P < 0.05$), 红景天苷高剂量组、抑制剂AG490组C33A细胞增殖抑制率显著高于低剂量组($P < 0.05$), 且红景天苷高剂量组和抑制剂组之间C33A细胞增殖抑制率差异无统计学意义($P > 0.05$)。



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Control group, $\Delta P < 0.05$ vs Low dose group

图1 红景天苷和AG490抑制C33A细胞的增殖
Fig.1 Proliferation of C33A cells were inhibited by salidroside and AG490

2.2 红景天苷和AG490均能抑制C33A细胞DNA

合成

EdU标记实验结果(图2)显示, 与对照组比较, 低剂量组C33A细胞内EdU阳性荧光强度明显减弱, DNA合成明显受阻($P < 0.05$); 与低剂量组相比, 高剂量组、抑制剂AG490组C33A细胞内EdU阳性荧光强度明显减弱($P < 0.05$); 高剂量组、抑制剂组C33A细胞EdU阳性荧光强度差异无统计学意义($P > 0.05$)。

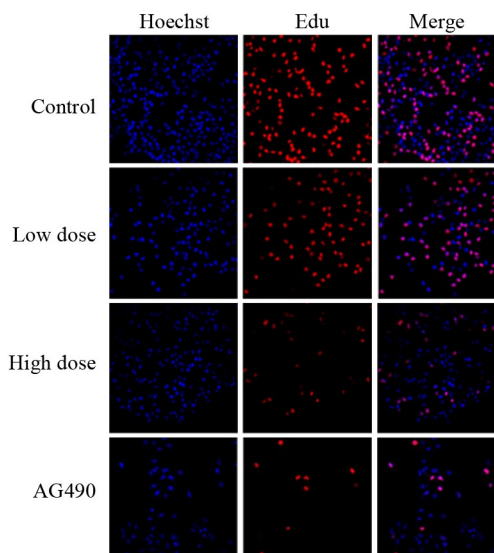


图2 红景天苷和AG490对C33A细胞DNA合成的影响($\times 200$)

Fig.2 Effects of salidroside and AG490 on DNA synthesis in C33A cells ($\times 200$)

2.3 红景天苷和AG490均能抑制C33A细胞的侵袭

Transwell实验检测结果(图3)显示, 与对照组比较, 红景天苷低剂量组C33A细胞通过基质胶的穿膜细胞数量明显减少($P < 0.05$); 与低剂量组相比, 高剂量组、抑制剂组穿膜细胞数量明显减少($P < 0.05$); 高剂量组、抑制剂组的穿膜细胞数之间无显著差异($P > 0.05$)。

2.4 红景天苷和AG490均能促进C33A细胞凋亡

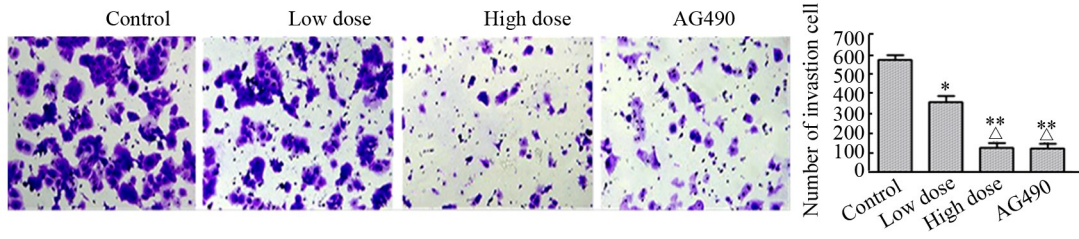
Rh123染色实验结果(图4A)显示, 低剂量组C33A细胞中Rh123荧光强度较对照组明显减弱($P < 0.05$), 高剂量组、抑制剂AG490组荧光强度较低剂量组明显减弱($P < 0.05$), 高剂量组、抑制剂组之间的荧光强度无显著差异($P > 0.05$); 流式细胞术检测结果(图4B)显示, 低剂量组C33A细胞凋亡率显著高于对照组($P < 0.05$), 高剂量组、抑制剂组凋亡率显著高于低剂量组($P < 0.05$), 高剂量组、抑制剂组的凋亡率之间无显著差异($P > 0.05$)。

2.5 红景天苷和AG490对C33A细胞中JAK2/STAT3信号通路及凋亡相关蛋白表达的影响

WB检测结果(图5)显示, 与对照相比, 低剂量组C33A细胞中p-JAK2、p-STAT3及Bcl-2水平明显下

降(均 $P < 0.05$), Bax、caspase-3 的表达明显升高(均 $P < 0.05$); 与低剂量组相比, 高剂量组、抑制剂组 C33A 细胞中 p-JAK2、p-STAT3 及 Bcl-2 水平明显下

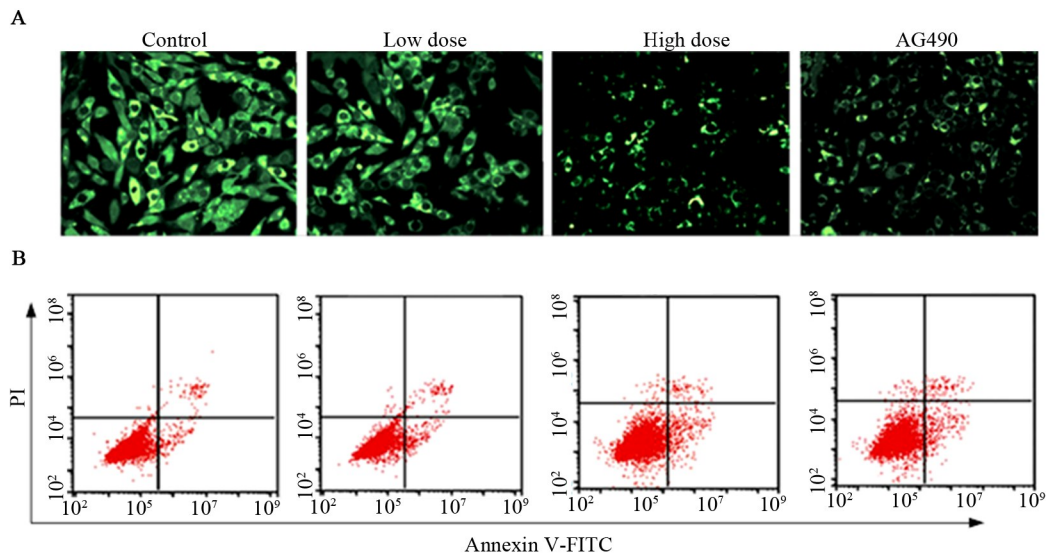
降(均 $P < 0.05$), Bax、caspase-3 的表达水平明显升高(均 $P < 0.05$); 高剂量组、抑制剂组各蛋白表达水平之间无显著差异(均 $P > 0.05$)。



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Control group, $\Delta P < 0.05$ vs Low dose group

图3 红景天苷和AG490对C33A细胞侵袭能力的影响($\times 200$)

Fig.3 Effects of salidroside and AG490 on the invasion ability of C33A cells ($\times 200$)



A: Salidroside and AG490 treatment reduced the mitochondrial membrane potential of C33A cells ($\times 400$);

B: Treatment with salidroside and AG490 promotes apoptosis of C33A cells

图4 红景天苷和AG490对C33A细胞线粒体膜电位(A)和凋亡(B)的影响

Fig.4 Effects of salidroside and AG490 on the mitochondrial membrane potential (A) and apoptosis (B) of C33A cells

3 讨论

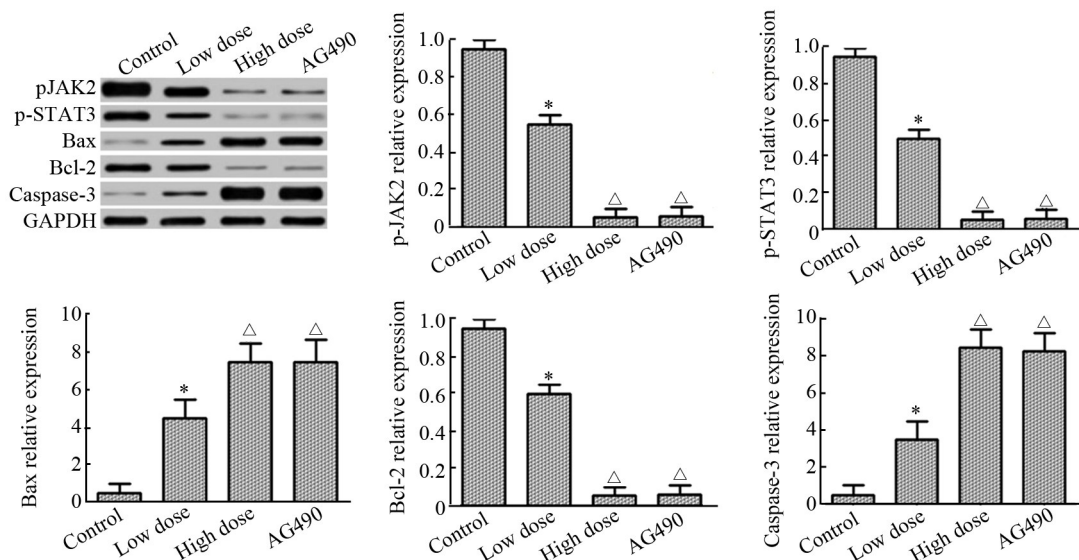
宫颈鳞癌是妇科临床上发病率较高的恶性肿瘤, 目前以外科手术局部切除病灶为主要的治疗手段, 但是由手术带来的经济负担以及术后造成的创伤和并发症严重降低了患者的生存质量^[10]。因此寻找新型、低毒、高效的治疗药物在宫颈鳞癌的临床治疗中意义重大。

红景天苷是中药红景天的主要活性组分。现代药理学研究^[11]表明, 红景天苷具有良好的抗炎、抗肿瘤、抗氧化、免疫调节等作用。张洋等^[12]用不同浓度红景天苷处理宫颈癌 HeLa 细胞后发现, 红景天苷能明显抑制 HeLa 细胞增殖, 促进细胞凋亡。HU 等^[13]研究表明, 红景天苷能够诱导人宫颈癌 SiHa 细胞的细

胞周期阻滞和凋亡。诱导细胞凋亡已成为肿瘤治疗的新途径^[14-15]。本研究结果显示红景天苷能够明显抑制宫颈鳞癌细胞株 C33A 的增殖和侵袭, 同时促进细胞凋亡。线粒体与细胞凋亡密切相关, 尤其是在药物诱导肿瘤细胞凋亡过程中, 线粒体起着重要作用^[16-18]。Rh123 能够与 C33A 细胞内线粒体基质结合, 对线粒体进行标记, 通过检测荧光强度来反应细胞内线粒体膜电位的相对变化; 荧光强度越低, 提示线粒体内膜两侧电位差下降, 不能够提供足够的电位梯度保证标记物被吸收保留在线粒体中; 电位差越小, 线粒体吸收染料越少, 荧光强度就会越弱。赵健雄等^[19]研究发现, 扶正抑瘤颗粒能够通过降低线粒体膜电位来促进小鼠肝癌 H22 细胞凋亡。本研究则发现红景天苷也可明显降低线粒体膜电位和促进细

胞凋亡。Caspase-3活化后能够通过裂解多种功能蛋白质诱导细胞凋亡^[20-21];Bax是与Bcl-2同源的水溶性相关蛋白,是Bcl-2基因家族中细胞凋亡促进基因^[22]。

本研究结果显示,红景天苷能够通过升高凋亡蛋白Bax、caspase-3的表达水平,降低抗凋亡蛋白Bcl-2的表达水平,从而促进C33A细胞的凋亡。



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Control group, $\Delta P < 0.05$ vs Low dose group

图5 红景天苷和AG490对C33A细胞中JAK2/STAT3信号通路及凋亡相关蛋白表达的影响

Fig.5 Effects of salidroside and AG490 on proteins expression related by JAK2/STAT3 signaling pathway and apoptosis in C33A cells

JAK2/STAT3 信号通路直接影响肿瘤细胞的发生、增殖、侵袭和凋亡,该通路的激活参与了多种肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移等的调节^[23-24]。MIAO等^[25]证实,miR-375通过靶向抑制JAK2/STAT3信号通路来抑制胃癌的发生。郭佳培等^[26]研究表明,添加JAK2/STAT3通路抑制剂能诱导肝癌细胞的凋亡,同时抑制其增殖。本研究采用JAK2/STAT3通路抑制剂AG490来研究JAK2/STAT3通路在C33A细胞作用机制,结果表明AG490与高剂量红景天苷具有类似的显著抑制C33A细胞的增殖、侵袭和促进凋亡的作用,并导致细胞内p-JAK2、p-STAT3蛋白表达水平明显降低($P < 0.05$)。因此推测,红景天苷的作用机制可能与AG490类似,通过调控JAK2/STAT3信号通路从而抑制C33A细胞的增殖、侵袭,同时促进细胞凋亡。

综上所述,红景天苷可以抑制C33A细胞的增殖与侵袭,同时促进细胞凋亡,其作用机制可能与抑制JAK2/STAT3信号通路有关。

[参考文献]

[1] 虞菲, 蔡红兵, 王志强. 影响IB~IIB期子宫颈癌预后的相关因素分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2019, 34(1): 31-34. DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.01.007.
 [2] SONG Y, GUO Q S, GAO S J, et al. Tripartite motif-containing pro-

tein 3 plays a role of tumor inhibitor in cervical cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 498(3): 686-692. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.03.046.
 [3] ZACAPALA-GÓMEZ A E, NAVARRO-TITO N, ALARCÓN-ROMERO L D C, et al. Ezrin and E-cadherin expression profile in cervical cytology: a prognostic marker for tumor progression in cervical cancer[J/OL]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 349[2019-08-16]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872531/. DOI: 10.1186/s12885-018-4243-7.
 [4] SUFFREDINI D A, LEE J M, PEER C J, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy and pulmonary veno-occlusive disease in a woman with cervical cancer treated with cediranib and durvalumab[J/OL]. BMC Pulm Med, 2018, 18(1): 112[2019-08-16]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6042377/. DOI: 10.1186/s12890-018-0681-x.
 [5] SUN Y, XUN L R, JIN G, et al. Salidroside protects renal tubular epithelial cells from hypoxia/reoxygenation injury in vitro[J]. J Pharmacol Sci, 2018, 137(2): 170-176. DOI:10.1016/j.jphs.2018.05.011.
 [6] LIU X R, WEN S H, YAN F, et al. Salidroside provides neuroprotection by modulating microglial polarization after cerebral ischemia [J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 39-50. DOI:10.1186/s12974-018-1081-0.
 [7] KONG Y H, XU S P. Salidroside prevents skin carcinogenesis induced by DMBA/TPA in a mouse model through suppression of inflammation and promotion of apoptosis[J]. Oncol Rep, 2018, 39(6): 2513-2526. DOI:10.3892/or.2018.6381.
 [8] WU X Y, TAO P, ZHOU Q, et al. IL-6 secreted by cancer-associated fibroblasts promotes epithelial-mesenchymal transition and metasta-

- sis of gastric cancer via JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 20741-20750. DOI:10.18632/oncotarget.15119.
- [9] 李新, 牛冰, 李庆辉, 等. 姜黄素联合 KLF8 基因 siRNA 调控 JAK2/STAT3 信号通路对乳腺癌细胞生长抑制作用的研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(1): 69-73. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.01.014.
- [10] ZHOU S, BAI Z L, XIA D, et al. FTO regulates the chemo-radiotherapy resistance of cervical squamous cell carcinoma (CSCC) by targeting β -catenin through mRNA demethylation[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(5): 590-597. DOI:10.1002/mc.22782.
- [11] ZHAO G, SHI A P, FAN Z M, et al. Salidroside inhibits the growth of human breast cancer in vitro and in vivo[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(5): 2553-2560. DOI:10.3892/or.2015.3857.
- [12] 张洋, 董天睿, 倪锦红. 红景天苷对宫颈癌 HeLa 细胞增殖抑制作用的研究[J]. *国际妇产科学杂志*, 2017, 44(4): 396-398, 481. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1870.2017.04.007.
- [13] HU X L, ZHANG X Q, QIU S F, et al. Salidroside induces cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398(1): 62-67. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.06.033.
- [14] MURATORI M, TAMBURRINO L, MARCHIANI S, et al. Investigation on the origin of sperm DNA fragmentation: role of apoptosis, immaturity and oxidative stress[J/OL]. *Mol Med*, 2015, 21: 109-122 [2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4461587/>. DOI:10.2119/molmed.2014.00158.
- [15] HATCH E M, HETZER M W. Linking micronuclei to chromosome fragmentation[J]. *Cell*, 2015, 161(7): 1502-1504. DOI: 10.1016/j.cell.2015.06.005.
- [16] 祁明信, 黄秀榕, 汪朝阳, 等. 阿魏酸钠对大鼠晶状体上皮细胞凋亡相关基因 bcl-2 和 bax 的调控[J]. *中国病理生理杂志*, 2002, 18(11): 1390-1393, I002. DOI:10.3321/j.issn:1000-4718.2002.11.019.
- [17] 黄小平, 刘晓丹, 邓常清. 黄芪和三七主要有效成分配伍对氧化损伤所致的 PC12 细胞凋亡及其活性氧, 线粒体膜电位的影响[J]. *中西医结合杂志*, 2018, 10(10): 1127-1134. DOI: 10.3736/jcim20121009.
- [18] 李发凯, 张芳, 陆远, 等. 紫草素促进肺癌 A549 细胞凋亡[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(9): 1611-1615, 1673. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.09.003.
- [19] 王学习, 赵健雄, 陈茹, 等. 荷瘤小鼠扶正抑瘤颗粒含药血清对 H₂O₂ 细胞的凋亡、自由基含量和线粒体膜电位的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(4): 343-346. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-5370.2007.04.016.
- [20] 姜福琼, 王剑松, 邓丹琪, 等. 植物药提取物影响肿瘤细胞凋亡信号通路的研究进展[J]. *云南中医中药杂志*, 2015, 36(3): 87-91. DOI:10.16254/j.cnki.53-1120/r.2015.03.044.
- [21] CHA Y J, KIM H S, RHIM H, et al. Activation of caspase-8 in 3-deazaadenosine-induced apoptosis of U-937 cells occurs downstream of caspase-3 and caspase-9 without Fas receptor-ligand interaction[J]. *Exp Mol Med*, 2001, 33(4): 284-292. DOI: 10.1038/emm.2001.46.
- [22] 刘菊林, 卢国丰, 宣忠利, 等. Bcl-xL、Ba_x 和 Bcl-2 蛋白在大肠癌伴血吸虫病中的表达及其意义[J]. *中国热带医学*, 2017, 17(10): 1027-1030. DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2017.10.17.
- [23] WÖRMANN S M, SONG L, AI J Y, et al. Loss of P53 function activates JAK2-STAT3 signaling to promote pancreatic tumor growth, stroma modification, and gemcitabine resistance in mice and is associated with patient survival[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(1): 180-193. DOI:10.1053/j.gastro.2016.03.010.
- [24] FU X T, DAI Z, SONG K, et al. Macrophage-secreted IL-8 induces epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells by activating the JAK2/STAT3/Snail pathway[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(2): 587-596. DOI:10.3892/ijo.2014.2761.
- [25] MIAO L, LIU K M, XIE M J, et al. MiR-375 inhibits Helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis by blocking JAK2-STAT3 signaling[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(7): 699-711. DOI: 10.1007/s00262-014-1550-y.
- [26] 郭佳培, 郭彬, 李雷雷, 等. 青蒿素通过抑制 JAK₂/STAT3 信号通路诱导肝癌细胞凋亡[J]. *山西医科大学学报*, 2017, 48(2): 97-100. DOI:10.13753/j.issn.1007-6611.2017.02.001.

[收稿日期] 2019-11-17

[修回日期] 2020-05-01

[本文编辑] 黄静怡