



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.06

文章编号: 2095-1264(2023)04-0436-07

β -榄香烯对人肺腺癌 A549 细胞株裸鼠移植瘤放疗增敏作用的研究^{*}

吴文博^{1,4}, 胡仲辉^{1,5}, 赵庆涛¹, 牛占丛², 张霄鹏¹, 张 华¹, 王会恩¹, 袁 征¹, 段国辰^{3*}
(河北省人民医院¹胸外科, ²感染性疾病科, 河北石家庄, 050051; ³河北省儿童医院, 河北石家庄, 050030; ⁴河北北方学院, 河北张家口, 075000; ⁵河北医科大学, 河北石家庄, 050017)

摘要: 目的 建立人肺腺癌 A549 细胞株裸鼠移植瘤模型, 用增敏剂量的 β -榄香烯联合放疗对移植瘤进行干预, 探讨放疗增敏机制是否与抑制葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT-1) 表达有关。**方法** 采用细胞悬液接种法建立裸鼠移植瘤模型, 将肿瘤体积达到 75 mm³ 左右的 20 只裸鼠随机分为空白对照组 (NS 组)、 β -榄香烯单药组 (ELE 组)、 β -榄香烯联合放疗组 (ELE+RAD 组) 和单纯放疗组 (RAD 组)。监测干预后各组裸鼠肿瘤体积的变化, 获得各组裸鼠的肿瘤生长曲线。通过计算增敏系数, 检测 45 mg·kg⁻¹ β -榄香烯是否发挥增敏作用, 采用 Real-Time PCR、Western blotting 及免疫组化染色检测各组移植瘤中 GLUT-1 的表达水平。**结果** 成功建立 A549 细胞株裸鼠移植瘤模型, 依据各组移植瘤体积变化绘制生长曲线。测得增敏系数 (EF) 为 2.44, 提示 β -榄香烯的剂量已达到增敏效果。与 NS 组相比, 实验组移植瘤 GLUT-1 mRNA 及蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.01$); ELE 组与 RAD 组 GLUT-1 mRNA 及蛋白表达水平无显著差异 ($P > 0.05$); 与 ELE 组、RAD 组相比, ELE+RAD 组 GLUT-1 mRNA 及蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.01$)。免疫组化结果显示, 与 NS 组比较, 实验组 GLUT-1 的表达均被显著抑制 ($P < 0.05$); 其中 ELE 组和 RAD 组 GLUT-1 的表达抑制作用相对较弱, RAD 组的抑制作用略强于 ELE 组, 但两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而 ELE+RAD 组 GLUT-1 的表达抑制作用较强 ($P < 0.05$)。**结论** 增敏剂量的 β -榄香烯与放疗联合应用可显著抑制裸鼠移植瘤中 GLUT-1 mRNA 及蛋白表达, 明显增强放疗对肺癌裸鼠移植瘤的生长抑制效果, 提示 β -榄香烯可能通过抑制 GLUT-1 表达发挥放疗增敏作用。

关键词: 放疗增敏; A549 细胞株; β -榄香烯; GLUT-1; 移植瘤

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Study on radiosensitivity of β -elemene to human lung adenocarcinoma A549 cell line transplanted tumor in nude mice^{*}

WU Wenbo^{1,4}, HU Zhonghui^{1,5}, ZHAO Qingtao¹, NIU Zhancong², ZHANG Xiaopeng¹, ZHANG Hua¹,
WANG Hui'en¹, YUAN Zheng¹, DUAN Guochen^{3*}

(¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Infectious Diseases, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, 050051, Hebei, China; ³Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang, 050030, Hebei, China; ⁴Hebei North University, Zhangjiakou, 075000, Hebei, China; ⁵Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050017, Hebei, China)

Abstract: Objective To investigate whether the mechanism of radiosensitization is related to the inhibition of GLUT-1 expression by interfering with the transplanted tumor of human lung adenocarcinoma A549 cell line in nude mice with radiotherapy and sensitized dose of β -elemene. **Methods** The nude mice transplanted tumor model was established by cell

^{*}基金项目:河北省医学科学研究重点课题项目(20180151);河北省医学适用技术跟踪项目(G2018008);中医药类科研计划课题项目(2019139)。

作者简介:吴文博,男,硕士,住院医师,研究方向:胸部肿瘤学。

^{*}通信作者:段国辰,男,博士,教授,博士生导师,研究方向:胸外科疾病手术、综合治疗,肺癌、食管癌研究与治疗。

suspension inoculation method, and 20 nude mice with a tumor volume of 75 mm³ were randomly divided into the blank control group (NS group), the β -elemene single drug group (ELE group), the β -elemene combined with radiotherapy group (ELE+RAD group) and the simple radiotherapy group (RAD group). The changes of tumor volume of nude mice after intervention were monitored, and the tumor growth curve of each group of nude mice was obtained. By calculating the radiosensitivity enhancement factor, the sensitivity enhancement effect of selected 45 mg·kg⁻¹ β -elemene was detected, and the expression level and experimental data of GLUT-1 were detected by real-time PCR, Western blotting and immunohistochemical staining. **Results** The transplanted tumor model of A549 cell line in nude mice was successfully established, and the growth curve was obtained according to the volume changes of each group. The value of radiosensitivity enhancement factor was 2.44, which suggested that the dose of β -elemene has achieved the effect of sensitization in this experiment. Compared with the NS group, the expression of GLUT-1 mRNA and protein decreased significantly in the experimental group ($P < 0.01$). There was no significant difference in the expression of GLUT-1 mRNA and protein between ELE group and RAD group ($P > 0.05$). However, compared with ELE group and RAD group, the expression levels of GLUT-1 mRNA and protein in ELE+RAD group were greatly decreased ($P < 0.01$). Immunohistochemical results showed that the expression of GLUT-1 was significantly inhibited in the experimental group as compared with the NS group ($P < 0.05$). The ELE group and RAD group had a relatively weak inhibitory effect on GLUT-1 expression. The inhibitory effect of RAD group was slightly stronger than that of ELE group, but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). However, the ELE+RAD group had a strong inhibitory effect on the expression of GLUT-1, which was statistically significant as compared with the other groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The sensitized dose of β -elemene combined with radiotherapy significantly inhibited the mRNA and protein expression of GLUT-1 in the transplanted tumors, and enhanced the inhibitory effect of radiotherapy on the growth of lung cancer transplanted tumor, indicating that β -elemene may play a role in radiosensitization by inhibiting the expression of GLUT-1.

Keywords: Radiosensitivity; A549 cell line; β -elemene; GLUT-1; Transplanted tumor

前言

肺癌是我国头号健康杀手,也是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1-2],给人民的生命健康带来了严重威胁。放疗是治疗肺癌的主要手段之一,在肺癌的临床治疗中已得到广泛应用。近年来,通过增敏剂的增敏作用来提高放疗疗效是临床及基础研究的重点和热点。榄香烯注射液是中药制剂, β -榄香烯是榄香烯的主要抗肿瘤活性成分,因其具有广谱、高效、低毒等特点,目前已被广泛应用于多种恶性肿瘤的临床治疗。 β -榄香烯能够发挥放疗增敏效果,并在既往研究中得到了证实,对其增敏机制的研究也有了初步探索,但仍然较局限。葡萄糖转运蛋白-1(glucose transporter type 1, GLUT-1)主要参与葡萄糖跨膜转运,与细胞的新陈代谢密切相关,在细胞增殖、分化及凋亡出现显著异常时表达升高,可为缺氧环境下的肿瘤细胞提供充足能量。本研究拟采用 β -榄香烯联合放疗干预人肺腺癌裸鼠移植瘤模型,旨在探索 β -榄香烯的放疗增敏作用是否与抑制 GLUT-1 表达有关,以期为 β -榄香烯的放疗增敏机制提供佐证,也为肺癌的治疗提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 细胞与试剂 人肺腺癌 A549 细胞株购自武汉普诺赛生命科技有限公司。 β -榄香烯注射液购自大连华立金港药业有限公司; GLUT-1 抗体购自北京博奥森生物技术有限公司; β -actin 抗体购自北京中杉金桥生物科技有限公司; GAPDH 抗体购自生物工程(上海)股份有限公司; RIPA 裂解液购自北京索来宝公司; Trizol 试剂购自赛因百奥生物技术(北京)有限公司; DAB 显色盒购自北京中杉金桥有限公司; PVDF 膜购自上海索宝生物科技有限公司; ECL 发光试剂盒购自北京中杉金桥生物科技有限公司; 水合氯醛购自天津市致远化学试剂有限公司; 生理盐水购自石家庄四药有限公司; DMEM 培养基购自沃卡威(北京)生物技术有限公司; 胎牛血清购自浙江天杭生物科技股份有限公司。

1.2 实验仪器 二氧化碳培养箱(Panasonic, MCO-18AC); 超净工作台(沪净, SW-CJ-1FD); 放射治疗仪(医科达, ELEKTA); 倒置显微镜(OLYMPUS, IX71); 超低温冰箱(SANYO, MDF-U72V); PCR 扩增仪(BIO-RAD); 0.22 μ m 一次性滤器(MILLEX, SLGP033RB); 低速离心机(时代北利, LDZ5-2); 电

泳仪(北京六一公司, DY CZ-24DN 型);紫外分光光度计(Eppendorf, BioPhotometer);玻璃培养瓶(KIRGEN)、;数码相机(Nikon);游标卡尺(桂林量具刀具厂)。

1.3 实验动物 4~6 周龄雄性裸鼠, 体重 16~20 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司[许可证号: SCXK(京)2016-0006], 饲养于温度 21~23 °C、湿度 40%~60% 的屏障环境中。笼具、垫料、饮水及饲料均行高压和紫外线消毒处理。实验设施和方案符合中国科学技术部颁布的生物医学实验动物使用规定, 并经河北医科大学动物实验伦理审查委员会批准。

1.4 细胞处理 将人肺腺癌 A549 细胞株接种于含 10% FBS 的 DMEM 培养基, 置于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中传代培养, 取对数生长期细胞用于后续实验。

1.5 裸鼠移植瘤模型的建立 取对数生长期细胞, 调整细胞浓度至 5×10⁶ 个/mL, 在裸鼠右后肢外侧皮下注射细胞悬液 200 μL, 注射期间及注射后接种部位均无包块出现、无破溃。将裸鼠在无菌条件下饲养, 建立移植瘤模型。本研究的 20 只裸鼠全部成瘤, 成瘤率 100%。

1.6 分组及干预方法 接种细胞后第 10 天, 待移植瘤体积达到 75 mm³ 大小时, 将 20 只裸鼠随机分为 4 组, 每组 5 只。空白对照组给予生理盐水(NS 组), 单药组给予 β-榄香烯(ELE 组), 单纯放疗组给予生理盐水+放疗(RAD 组), 联合组给予 β-榄香烯+放疗(ELE+RAD 组)。ELE 组及 ELE+RAD 组采用 45 mg·kg⁻¹ β-榄香烯注射液腹腔注射; RAD 组与 NS 组给予等体积生理盐水。给药 1 h 后, 用 10% 水合氯醛(2 mL·kg⁻¹) 麻醉裸鼠, 固定于泡沫板, 暴露下肢瘤体于放疗靶区, 给予 5 Gy 照射剂量的放射治疗。

1.7 移植瘤体积测量 放疗后第 4 天开始测量移植瘤体积, 隔日测量一次最长径(a)与最短径(b), 以近似体积公式 $V=ab^2/2$ ^[3] 计算移植瘤体积, 绘制移植瘤生长曲线。

1.8 计算增敏系数及疗效判断 观察并记录各组移植瘤的体积倍增时间, 计算绝对肿瘤生长延缓时间(absolute growth delay, AGD)、标准化肿瘤生长延缓时间(normalized growth delay, NGD)。AGD=单纯放疗组体积倍增天数(TR)-空白对照组体积倍增天数(TC)。NGD=联合组体积倍增天数(TL)-单药组体积倍增天数(TG)。增敏系数(enhancement fac-

tor, EF)=NGD/AGD。疗效判断: 当 EF>1 时, 表明具有放射增敏效应^[4]。

1.9 移植瘤取材 观察 16 天后处死裸鼠, 用无菌手术器械完整剖取瘤体, 置于液氮罐中保存, 供后续实验使用。

1.10 RT-PCR 检测 GLUT-1 mRNA 表达 取 50 mg 移植瘤组织, 剪碎后用 TRIzol 法提取总 RNA, 取 2 μL 用紫外分光光度计测定 RNA 浓度, 以检测 RNA 的完整性。依据 RT-PCR 试剂盒说明书进行 RT-PCR 扩增, 以 GAPDH 为内参设计引物。GLUT-1: 上游 5'-TCGGGTGTCTTGTCACTTTGG-3', 下游 5'-TCGGGTGTCTTGTCACTTTGG-3', 扩增长度 129 bp; GAPDH: 上游 5'-ACA ACTTTGGTATCGTGAAGG-3', 下游 5'-GCCATCACGCCACAGTTTC-3', 扩增长度 101 bp。PCR 反应程序: 95 °C 15 min, 1 个循环预变性; 95 °C 10 s, 58 °C 30 s, 72 °C 30 s, 40 个循环进行溶解曲线分析。每个样品设 3 个复孔, 实验重复 3 次。采用 2^{-ΔΔCt} 法进行结果分析。

1.11 Western blotting 检测 GLUT-1 蛋白表达 取 100 mg 移植瘤组织, 用 PBS、生理盐水洗涤 2~3 遍, 加入适量 RIPA 裂解液充分裂解, 离心取上清, 测定蛋白浓度。等量上样, SDS-PAGE 电泳后转至 PVDF 膜(转膜时间为 45 min), 小心取出转移膜置于封闭液中, 室温、摇床缓慢摇动状态下封闭 2 h。一抗(1:1 000) 4 °C 反应过夜, PBST 洗膜 3 次, 每次 10 min; 二抗用 1×PBST 稀释 3 000 倍, 将洗涤后的一抗反应膜放入二抗工作液中作用 90 min, PBST 洗膜 3 次, 每次 10 min, ECL 显色, 化学发光系统成像。用 Tanon GIS 软件测量条带灰度值并分析。

1.12 石蜡切片及 IPP 分析 取新鲜肿瘤标本常规石蜡包埋, 4 μm 厚连续切片。采用 PV 法进行 GLUT-1 免疫组织化学染色, 染色步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。制作的切片在镜下观察, 棕黄色或棕褐色颗粒为阳性蛋白表达。随后采用 IPP 软件分析系统(Image-Pro Plus 6.0)对蛋白染色结果进行分析处理, 选择测量面积, 计算累积光密度(integrated optical density, IOD)、平均光密度(average optical density, AOD)。

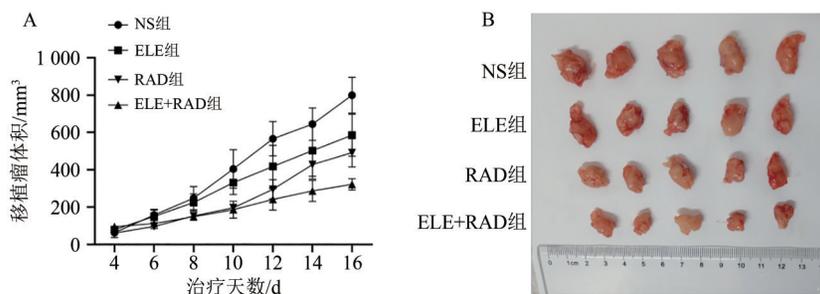
1.13 统计学方法 采用 SPSS 23.0、GraphPad Prism 8.0 软件对实验数据进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析法, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 β -榄香烯对移植瘤的抑制作用 以放疗后第 4 天各组移植瘤体积为初始体积,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。移植瘤生长速度最快的为 NS 组。干预后第 12 天,与 NS 组比较,ELE 组、RAD 组及 ELE+RAD 组对移植瘤的抑制作用均明显增强($P<0.05$),其中 ELE+RAD 组对移植瘤的抑制作用最为显著,RAD 组次之,但两组间差异无统计学意

义($P>0.05$)。干预后第 16 天,与 NS 组比较,ELE 组、RAD 组及 ELE+RAD 组对移植瘤的抑制作用均有显著差异($P<0.01$);且与 RAD 组、ELE 组比较,ELE+RAD 组对移植瘤的抑制作用显著增强($P<0.01$)。但在整个实验周期中,RAD 组与 ELE 组对移植瘤的抑制作用无明显差异($P>0.05$)(图 1、表 1)。

2.2 EF ELE+RAD 组 AGD 最长,EF=2.44,提示 $45 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ β -榄香烯可发挥放疗增敏作用(表 2)。



注:(A)移植瘤生长曲线;(B)移植瘤离体时体积比较。

Note: (A) Growth curve of transplanted tumor; (B) Comparison of transplanted tumors *in vitro*.

图 1 各组移植瘤的生长情况

Fig. 1 Growth effect of transplanted tumor

表 1 各组移植瘤体积变化($n=5$)

Tab. 1 Changes in the volume of transplanted tumors ($n=5$)

时间/d	NS组/ mm^3	ELE组/ mm^3	RAD组/ mm^3	ELE+RAD组/ mm^3
4	63.17±26.36	79.80±18.95	61.52±11.90	95.59±13.84
6	158.07±30.03	150.26±33.54	96.51±17.64	112.24±26.59
8	247.58±62.67	224.99±46.14	153.04±9.47	148.70±19.33
10	404.74±103.79	331.19±63.27	195.88±18.24	186.24±44.90
12	566.40±91.93	417.71±113.73	295.14±51.69	241.10±57.27
14	644.50±86.64	503.10±152.39	428.09±62.68	287.30±56.90
16	799.42±95.63	585.17±112.38	492.19±77.10	322.45±30.51

表 2 增敏系数计算图表

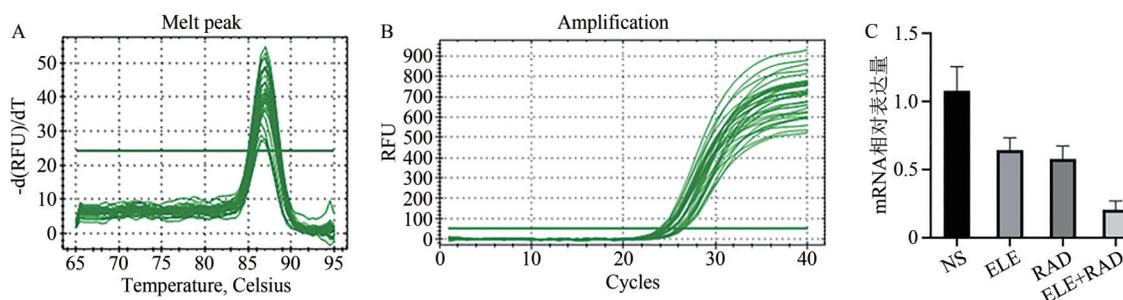
Tab. 2 Calculation chart of enhancement factor

组别	初始体积/ mm^3	倍增体积/ mm^3	所需时间/d	NGD	AGD	EF
NS组	63.1726	126.3452	5.33			
ELE组	79.8028	159.6056	6.25			
RAD组	61.5228	123.0456	6.94			
ELE+RAD组	95.5928	191.1856	10.18	3.93	1.61	2.44

2.3 β -榄香烯放疗增敏作用对移植瘤 GLUT-1 mRNA 表达的影响 RT-PCR 检测结果显示, GLUT-1 mRNA 的熔解曲线呈单峰(图 2A),提示其荧光定量 PCR 产物扩增具有特异性。根据 GLUT-1

mRNA 扩增曲线(图 2B),采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析其相对表达量。与 NS 组比较,ELE 组、RAD 组及 ELE+RAD 组 GLUT-1 mRNA 表达水平均显著降低($P<0.01$);与 ELE 组、RAD 组比较,ELE+RAD 组 GLUT-1

mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.01$); 但 ELE 组与 RAD 组 GLUT-1 mRNA 表达水平无明显差异 ($P > 0.05$) (图 2C、表 3)。



注: (A) GLUT-1 溶解曲线图; (B) GLUT-1 扩增曲线图; (C) 各组移植瘤 mRNA 表达水平比较。

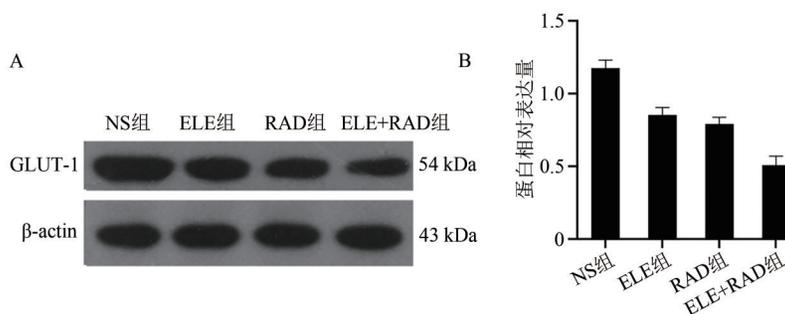
Note: (A) Melting curve of GLUT-1; (B) Amplification curve of GLUT-1; (C) Comparison of mRNA expression level between different groups of transplanted tumors.

图 2 GLUT-1 mRNA 表达情况
 Fig. 2 The expression of GLUT-1 mRNA

表 3 各组 GLUT-1 mRNA 相对表达量
 Tab. 3 Relative expression of GLUT-1 mRNA in each group

组别	GLUT-1 mRNA
NS 组	1.08 ± 0.18
ELE 组	0.64 ± 0.09
RAD 组	0.58 ± 0.10
ELE+RAD 组	0.20 ± 0.07

2.4 β-榄香烯放疗增敏作用对移植瘤 GLUT-1 蛋白表达的影响 与 NS 组比较, ELE 组、RAD 组与 ELE+RAD 组 GLUT-1 蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.01$); 与 ELE 组、RAD 组比较, ELE+RAD 组 GLUT-1 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.01$); 但 ELE 组与 RAD 组 GLUT-1 蛋白表达水平无明显差异 ($P > 0.05$) (图 3、表 4)。



注: (A) Western blotting 检测各组 GLUT-1 蛋白表达; (B) 各组 GLUT-1 蛋白灰度值比较。

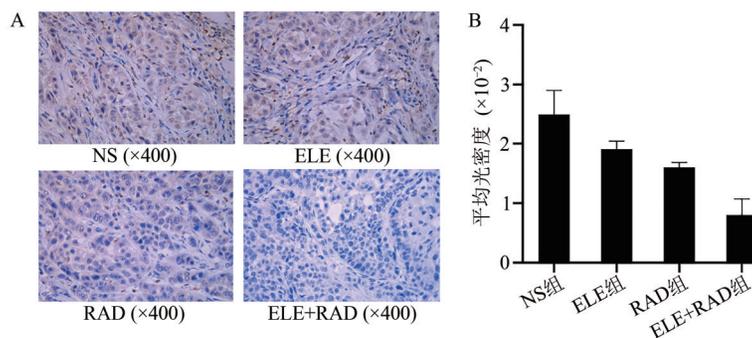
Note: (A) The expression of GLUT-1 protein in each group was detected by Western blotting; (B) Comparison of gray value of GLUT-1 protein between groups.

图 3 各组 GLUT-1 蛋白的表达情况
 Fig. 3 Protein expression of GLUT-1 in each group

表 4 各组 GLUT-1 蛋白相对表达量
 Tab. 4 Relative expression of protein in each group

组别	GLUT-1 蛋白
NS 组	1.18 ± 0.05
ELE 组	0.85 ± 0.05
RAD 组	0.79 ± 0.05
ELE+RAD 组	0.51 ± 0.06

2.5 各组移植瘤 GLUT-1 免疫组化染色情况 与 NS 组比较, ELE 组、RAD 组、ELE+RAD 组 GLUT-1 蛋白表达水平均明显降低 ($P < 0.05$); 与 ELE 组、RAD 组比较, ELE+RAD 组 GLUT-1 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$); 但 ELE 组与 RAD 组 GLUT-1 蛋白表达水平无明显差异 ($P > 0.05$), 各组 IOD 分析结果与 AOD 分析结果一致 (图 4、表 5)。



注:(A)各组 GLUT-1 免疫组化染色图;(B)各组免疫组化 IPP(AOD)结果比较。

Note: (A) Pictures of GLUT-1 immunohistochemical staining results in each group; (B) Comparison of IPP results of immunohistochemistry in each group (AOD).

图4 各组 GLUT-1 免疫组化情况

Fig. 4 Immunohistochemical expression of GLUT-1 in each group

表5 各组免疫组化 IPP 结果

Tab. 5 The IPP results of immunohistochemistry in each group

组别	样本量	IOD	AOD
NS组	3	156 481.10±25 889.71	2.49±0.41
ELE组	3	120 326.12±8 340.82	1.91±0.13
RAD组	3	100 721.75±5 322.39	1.60±0.08
ELE+RAD组	3	50 192.97±17 172.03	0.80±0.27

3 讨论

放射疗法是治疗肺癌的一种重要方式,尤其对于肺癌晚期患者,可以通过放疗来改善其生存质量^[5-6]。放疗时,在不影响病变邻近正常器官的前提下,很难达到肿瘤自由基辐射剂量。因此,在较低放射剂量下获得较好的治疗效果,对肿瘤治疗至关重要^[7]。榄香烯是从我国传统中药姜科植物温郁金中提取的萜烯类化合物,因其具有廉价、安全、广谱抗肿瘤、不良反应轻微等优点,在临床上具备广泛的应用前景^[8-9]。已经证实, β -榄香烯的抑瘤能力呈剂量依赖性^[10],而作为放疗增敏剂使用时,其平均抑瘤率不能超过单纯放疗。目前, β -榄香烯对裸鼠移植瘤较为认可的放疗增敏剂量为 $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,既往研究证实此剂量的放疗增敏作用比较适中^[11-12]。本研究以 $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ β -榄香烯为增敏剂量成功建立裸鼠肺腺癌移植瘤模型,且计算得出的 EF 提示该剂量起到了增敏效果;进一步通过生长曲线及移植瘤体积变化可以看出, β -榄香烯与放疗均可有效抑制移植瘤生长,RAD 组抑瘤作用较 ELE 组稍强,但差异无统计学意义,而二者联合作用可明显

抑制移植瘤生长,再次证明 β -榄香烯可以达到放疗增敏作用。

GLUT 是介导细胞葡萄糖转运的主要载体,广泛存在于人体各组织器官、细胞,其中 GLUT-1 是已知分布最为广泛的转运体,在肿瘤细胞的葡萄糖转运及代谢中发挥了极其重要的作用^[13-14]。GLUT-1 过度表达可转运更多的葡萄糖,以满足肿瘤细胞高代谢率和快速生长的需要^[15]。肿瘤细胞对于葡萄糖的缺乏较为敏感,当葡萄糖的吸收减少时,可抑制细胞增殖并促使细胞凋亡。为了保证葡萄糖的摄取量,肿瘤细胞中 GLUT-1 的表达会被上调,进而促进葡萄糖被转运到细胞^[16]。研究表明,GLUT-1 对肺癌细胞增殖、迁移及恶性侵袭具有促进作用,而对细胞凋亡具有抑制作用^[17]。还有研究提示,GLUT-1 过度表达是肺癌发生发展中的特征事件,对肺癌的诊断及预后具有重要意义^[18]。此外,多项研究显示,GLUT-1 表达水平与肿瘤放疗敏感性相关,抑制其表达可以增强肿瘤对放疗的敏感性,从而增强放疗疗效^[16]。本研究将增敏剂量的 β -榄香烯与放疗作用于人肺腺癌 A549 移植瘤,结果发现 ELE 组和 RAD 组对 GLUT-1 表达的抑制作用相对较弱,RAD 组抑制作用略强于 ELE 组,但差异无统计学意义;而 ELE+RAD 组可明显抑制 GLUT-1 的表达,与其他三组比较,差异均有统计学意义。GLUT-1 不仅能通过介导葡萄糖的转运为肿瘤细胞提供能量,还参与肿瘤的发生、恶性侵袭、转移等过程。本研究结果提示, β -榄香烯能够抑制人肺腺癌 A549 移植瘤中 GLUT-1 的表达,其增敏机制可能是通过减少葡萄糖转运及供能增强放疗敏感性,从而发挥抑制人肺腺癌 A549 移植瘤生长的作用。

综上所述,增敏剂量的 β -榄香烯与放疗联合应用可明显增强放疗对人肺腺癌移植瘤的生长抑制效果,提示 GLUT-1 可能是 β -榄香烯放疗增敏机制的新靶点。

参考文献

- [1] 孙尔莲. 敲低 STK33 对小细胞肺癌细胞增殖、凋亡、细胞周期的影响及其作用机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [2] 王中泰, 吴芳, 颜彬桔, 等. 进展期非小细胞肺癌抗血管生成治疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(19): 973-979. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.19.755.
- [3] LIU X F, XIA Y F, LI M Z, et al. The effect of p21 antisense oligodeoxynucleotides on the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells with normal p53 function [J]. Cell Biol Int, 2006, 30(3): 283-287. DOI: 10.1016/j.cellbi.2005.11.010.
- [4] MILAS L, FUJII T, HUNTER N, et al. Enhancement of tumor radioresponse *in vivo* by gemcitabine [J]. Cancer Res, 1999, 59(1): 107-114.
- [5] WIRS DÖRFER F, DE LEVE S, JENDROSSEK V. Combining radiotherapy and immunotherapy in lung cancer: can we expect limitations due to altered normal tissue toxicity? [J]. Int J Mol Sci, 2018, 20(1): 24. DOI: 10.3390/ijms20010024.
- [6] PLASSWILM L, STUDER G, AEBERSOLD D M, et al. Moderne behandlungskonzepte in der radio-onkologie [J]. Ther Umschau, 2019, 76(4): 209-218. DOI: 10.1024/0040-5930/a001086.
- [7] 文兰香, 覃世运, 陈丽君, 等. β -榄香烯联合卡铂对结肠癌 SW480 细胞放疗增敏作用的实验研究[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(12): 1263-1267. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.12.017.
- [8] 王一喆, 胡雪君. β -榄香烯治疗晚期非小细胞肺癌的临床应用现状及研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(10): 1643-1646.
- [9] 麻杰, 陈娟, 赵冰洁, 等. 抗癌药物 β -榄香烯及其衍生物的研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(5): 1184-1191.

- [10] 张浩, 卓诗勤, 金蓉蓉, 等. β -榄香烯联合吉非替尼对肺癌细胞 A549 肿瘤干性的影响[J]. 中成药, 2019, 41(11): 2619-2625.
- [11] 李小龙. β -榄香烯对肺腺癌 A549 裸鼠移植瘤放疗增敏作用的实验研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2010.
- [12] 李国权. β -榄香烯放疗增敏作用与乏氧及其分子靶点筛选的相关性研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2011.
- [13] 郭婧, 范宇鸿, 宋立猛. 葡萄糖转运蛋白-1 在肿瘤中的表达及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(16): 2009-2011. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.16.022.
- [14] 余苏云, 刘兆国, 贾琦, 等. 葡萄糖转运蛋白 1 与肿瘤能量代谢关系的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(7): 906-909. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2016.07.005.
- [15] 苏仁娜, 赵楠. 肿瘤中 GLUT 基因的表达及作用[J]. 内蒙古医学杂志, 2019, 51(11): 1316-1318.
- [16] 赵玲琼, 罗治彬, 张献全. 葡萄糖转运蛋白 1 在恶性肿瘤中的临床研究进展[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(10): 1519-1522. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2018.10.024.
- [17] 孙健. GLUT1 在肺癌细胞中过表达及对增殖、迁移及侵袭作用的研究[D]. 辽宁: 中国医科大学, 2017.
- [18] ZHAO Z X, LU L W, QIU J, et al. Glucose transporter-1 as an independent prognostic marker for cancer: a meta-analysis [J]. Oncotarget, 2018, 9(2): 2728-2738. DOI: 10.18632/oncotarget.18964.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 吴文博, 胡仲辉, 赵庆涛, 等. β -榄香烯对人肺腺癌 A549 细胞株裸鼠移植瘤放疗增敏作用的研究[J]. 肿瘤药学, 2023, 13(4): 436-442. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.06.

Cite this article as: WU Wenbo, HU Zhonghui, ZHAO Qingtao, et al. Study on radiosensitivity of β -elemene to human lung adenocarcinoma A549 cell line transplanted tumor in nude mice [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2023, 13(4): 436-442. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.06.