

# 盐霉素与抗肿瘤药物联合应用研究进展

周明澍<sup>1</sup>, 黄晓斌<sup>1</sup>, 杨侃侃<sup>1</sup>, 袁守军<sup>2\*</sup>, 王毅<sup>1Δ</sup>

(1. 南华大学附属第二医院泌尿外科, 湖南 衡阳 421001; 2. 军事医学科学院放射与辐射医学研究所)

**摘要:** 盐霉素(salinomycin; Sal)作为一种新型的靶向杀伤肿瘤干细胞药物,已成为当今的研究热点,其抗肿瘤活性较紫杉醇强约100倍。多药耐受是影响肿瘤化疗效果的一项重大因素。盐霉素能克服肿瘤细胞对化疗药物的耐受,提高传统化疗药物的敏感性,与多种抗肿瘤药物联合应用表现出协同效应,并能诱导多药耐受的肿瘤细胞凋亡。本文系统阐述了盐霉素联合其他抗肿瘤药物的药效学研究机制,以期为临床上以盐霉素为核心的联合化疗提供参考。

**关键词:** 盐霉素; 抗肿瘤; 化学治疗; 联合用药

**中图分类号:** R730.5 **文献标识码:** A

盐霉素是一种新型的聚醚类离子型抗生素,提取于白色链霉菌,最初主要用于家禽抗球虫和促生长<sup>[1]</sup>。2009年, Gupta等<sup>[2]</sup>发现盐霉素能选择性杀伤乳腺癌干细胞,其活性是紫杉醇的100倍。多项研究表明盐霉素对胰腺癌细胞<sup>[3]</sup>、卵巢癌细胞<sup>[4]</sup>、乳腺癌细胞<sup>[5]</sup>、结直肠癌细胞<sup>[6]</sup>、膀胱癌细胞<sup>[7]</sup>等多种肿瘤细胞均具有有效的杀伤作用。长期单一用药使多种肿瘤细胞出现获得性耐受,多药耐受已成为影响肿瘤化疗效果最大的挑战<sup>[8]</sup>。文献<sup>[9-11]</sup>报道:肿瘤干细胞在肿瘤的发展、转移及药物耐受等方面起着关键性作用,传统化疗药物的耐受在很大程度上与肿瘤干细胞有关。盐霉素在人白血病干细胞中能克服ABC(ATP-binding cassette)转运体介导的多药耐受和凋亡耐受<sup>[12]</sup>,能显著降低人乳腺癌干细胞的活性并减少其对化疗药物如紫杉醇、阿霉素、放线菌素D和喜树碱的耐药性<sup>[2]</sup>。盐霉素联合阿霉素或依托泊苷还能有效降低肿瘤细胞的活性<sup>[13]</sup>。

## 1 盐霉素与阿霉素联合应用

阿霉素(adriamycin, ADM)为蒽环类抗生素类抗肿瘤药物,主要抑制RNA和DNA的生物合成,对各种生长周期的肿瘤细胞均具有杀伤作用,是传统有效的广谱抗肿瘤药物,对白血病、乳腺癌、软组织肉瘤等均具有良好的抑制效果。阿霉素长期单一用药,使肝

癌等多种肿瘤产生了获得性耐药,导致阿霉素对肝癌化疗效果明显降低。临床上传统的单一应用阿霉素治疗肝癌已达不到满意的治疗效果, Zhou等<sup>[14]</sup>报道:在肝癌细胞体外实验中,阿霉素单用作用于肝癌HuH-7、HepG2、SNU-449、SNU-387细胞的半效抑制浓度(half maximal inhibitory concentration; IC<sub>50</sub>)分别为:0.86 μg/mL、0.11 μg/mL、1.98 μg/mL、1.47 μg/mL,阿霉素与盐霉素联合应用时,阿霉素的半效抑制浓度明显降低为:0.43 μg/mL、0.07 μg/mL、0.36 μg/mL、0.34 μg/mL。盐霉素与阿霉素对肝癌细胞的联用指数(combination index; CI)依次为:0.57、0.68、0.31、0.28。这表明盐霉素联合阿霉素比阿霉素或盐霉素单用时能更显著地降低各种肝癌细胞的活性,且发挥出协同效应。在多药耐受的乳腺癌MCF-7/MDR细胞中,盐霉素能显著提高阿霉素介导的细胞毒作用,表现出一定的剂量依赖效应<sup>[15]</sup>。Liffers等<sup>[16]</sup>在软组织肉瘤研究中发现:125 ng/mL阿霉素联合1 μmol亚致死浓度的盐霉素抑制肉瘤细胞的活性比单一阿霉素高4倍。盐霉素联合阿霉素对肉瘤细胞A204和HT-1080发挥出协同效应,对以上两种细胞的联用指数(CI)分别为:A204(CI=0.74)、HT-1080(CI=0.84)。盐霉素联合阿霉素发挥协同抗肿瘤活性主要通过多种不同的方式提高肿瘤细胞对阿霉素的敏感性,如:抑制阿霉素诱导上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transcription, EMT),增加DNA的损伤,降低P21蛋白水平,减少阿霉素流出或抑制β-catenin/TCF复合体通路FOXO3a的活性等<sup>[13,15,17]</sup>。

## 2 盐霉素与顺铂联合应用

顺铂(cisplatin, DDP)是第一个用于临床抗肿瘤的铂类药物,对多种肿瘤细胞均具有较好的抑制作用,如卵巢癌、结直肠癌、肺腺癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤等。长期的单一用药使肿瘤细胞产生了获得性耐药,导致肿瘤复发和预后不良。Zhang 等<sup>[18]</sup>报道,盐霉素能抑制耐顺铂的人卵巢癌细胞生长,并诱导其凋亡,在耐顺铂卵巢癌 C13 细胞体内试验中,盐霉素治疗组与对照组 C13 肿瘤模型大小分别为:  $84.2 \pm 30.8 \text{ mm}^3$  和  $252.5 \pm 63.4 \text{ mm}^3$ ,明显抑制了耐顺铂卵巢癌细胞的生长。多项研究<sup>[4,18,19]</sup>表明:盐霉素能提高耐顺铂的卵巢癌细胞对顺铂的敏感性,通过下调 Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路减少卵巢癌对顺铂的耐受。盐霉素对耐顺铂卵巢癌细胞生长的抑制效应和诱导耐顺铂卵巢癌细胞凋亡的机制可能与 DR-5 介导的细胞死亡通路有关,也可能与增加 p38 MAPK 的活性有紧密联系。Zhou 等<sup>[6]</sup>研究发现:用 CCK-8 法检测盐霉素对两种结直肠癌细胞的生长抑制作用时,盐霉素对正常结直肠癌 SW620 细胞的半效抑制浓度为:  $1.54 \pm 0.23 \text{ } \mu\text{mol}$ ,对耐顺铂结直肠癌 SW620 细胞的半效抑制浓度为:  $0.32 \pm 0.05 \text{ } \mu\text{mol}$ ,这一数据表明,盐霉素对耐顺铂的结直肠癌 SW620 细胞更敏感。盐霉素特异性提高耐顺铂结直肠癌 SW620 细胞的凋亡率主要通过聚积活性氧、下调特定凋亡相关基因或蛋白等机制实现的。盐霉素也可通过抑制 Wnt 信号通路抑制人肺腺癌耐顺铂细胞株 A549/DDP 细胞增殖,通过 Bcl-2/Bax 途径和线粒体凋亡途径诱导人肺腺癌耐药细胞株 A549/DDP 凋亡<sup>[20]</sup>。以上研究结果将为各种耐顺铂肿瘤的化疗治疗提供新的思路和线索。

## 3 盐霉素与氟尿嘧啶联合应用

氟尿嘧啶(flourouracil, 5-Fu)属于抗代谢类抗肿瘤药物,为嘧啶类的氟化物,是临床上最常用的嘧啶类抗代谢药,抗肿瘤主要机制是抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶,阻断脱氧嘧啶核苷酸转换成胸腺嘧啶核苷酸,干扰 DNA 的合成,其对 RNA 的合成也有一定的抑制作用。氟尿嘧啶是传统有效的化疗药物,对多种肿瘤均有效,包括乳腺癌、肝癌、胃癌等。5-氟尿嘧啶获得性耐药的出现,使其在临床上的应用受到了很大的限制<sup>[21]</sup>。作为传统的治疗晚期肝癌

的化疗药物,5-氟尿嘧啶单一用药的效果大大降低,可能与它的不良反应和药物耐受有关<sup>[22]</sup>。Wang 等<sup>[22]</sup>报道:盐霉素联合 5-氟尿嘧啶对肝癌细胞 Huh7, LM3, SMMC-7721 的抑制作用比盐霉素或 5-氟尿嘧啶单用时明显增强,联用指数  $CI < 1$ ,药物作用效应  $fa > 0.5$ ,表现出协同效应。盐霉素能逆转 5-氟尿嘧啶诱导增加 CD133(+) EPCAM(+) 细胞和上皮-间质转化,还能激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路。盐霉素联合 5-氟尿嘧啶的研究结果将为我们逆转肝癌药物耐受提供一种新的可能。

## 4 盐霉素与吉西他滨联合应用

吉西他滨(gemcitabine, GEM)为二氟核苷类抗代谢类抗肿瘤药物,主要在 DNA 合成期发挥抗肿瘤作用,在一定条件下也可阻止细胞从合成前期向合成期进展。吉西他滨进入肿瘤细胞内被转化为具有活性的吉西他滨磷酸盐,影响 DNA 合成和修复,抑制肿瘤细胞分裂,诱导肿瘤细胞凋亡。吉西他滨是近十年来最常用的化疗药物之一,常用于胰腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等肿瘤的治疗。研究<sup>[23]</sup>发现:盐霉素能抑制胰腺癌干细胞,盐霉素联合吉西他滨在体外能有效清除胰腺癌干细胞和已分化的胰腺癌细胞,盐霉素与吉西他滨合用清除 CD133<sup>+</sup> 细胞和 CD133<sup>-</sup> 细胞的作用较盐霉素或吉西他滨单用时更明显。胰腺癌对吉西他滨的耐受,是传统化学治疗失败的原因。大量 III 期实验研究显示:吉西他滨联合其他细胞毒药物和吉西他滨单一用药相比,没有表现出明显的优势<sup>[24-25]</sup>。在耐吉西他滨的胰腺癌 AsPC-1 细胞中,盐霉素能显著地增加 AsPC-1 细胞的死亡率和促进其凋亡<sup>[26]</sup>。因此,盐霉素将成为化疗药物联合治疗胰腺癌的一种重要选择。

## 5 盐霉素与吉非替尼联合应用

吉非替尼(gefitinib, GEF)是一种选择性表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂,属于新型的靶向抗肿瘤药物,对包括肺癌、结直肠癌、乳腺癌在内的多种肿瘤均有效。在吉非替尼治疗结直肠癌的临床药效实验中:部分患者对吉非替尼表现为先天性耐药或获得性耐药<sup>[27]</sup>,吉非替尼耐药现象的出现,严重影响其在临床上的应用。在结直肠癌细胞研究中<sup>[28]</sup>:吉非替尼对结直肠癌 5 种细胞的半效抑

制浓度为(3~32)  $\mu\text{mol}$ , 盐霉素的半效抑制浓度为(12~26)  $\mu\text{mol}$ , 两种药物的联用指数  $\text{CI} < 1$ 。盐霉素联合吉非替尼在细胞毒方面表现出协同效应, 且与结直肠癌细胞的 EGFR 和 KRAS 状态无关, 而对正常细胞表现出相对较低的毒性。盐霉素联合吉非替尼产生协同效应的新的潜在机制是共同增加活性氧(ROS)的产生, 使线粒体膜电位(MMP)和溶酶体膜电位(LMP)缺失。同时, 这两种药物联合应用能克服 Ras 诱导的耐药和吉非替尼获得性耐药<sup>[28]</sup>。盐霉素联合吉非替尼的研究结果将为临床治疗耐吉非替尼的结直肠癌提供一种新的方法。在肺癌 A549 细胞研究中<sup>[29]</sup>: 盐霉素对肺癌 A549 细胞的半效抑制浓度为(0.47±0.07)  $\mu\text{mol/L}$ , 吉非替尼的半效抑制浓度为(2.93±0.13)  $\mu\text{mol/L}$ , 两种药物在不同浓度下的联用指数 CI 均 < 1, 当  $f_a$  为 0.09、0.08、0.75、0.65、0.60、0.50 和 0.40 时, 两药合用为协同作用。在肺癌 PC9 细胞研究中<sup>[29]</sup>: 盐霉素对肺癌 PC9 细胞的半效抑制浓度为(0.37±0.06)  $\mu\text{mol/L}$ , 吉非替尼的半效抑制浓度为(1.27±0.13)  $\mu\text{mol/L}$ , 两药合用的联用指数  $\text{CI} < 1$ , 当  $f_a$  为 0.90、0.80、0.75、0.65、0.60、0.50、0.40 时, 两药表现为协同效应。盐霉素还能有效提高肺腺癌 A549 细胞和 PC9 细胞对吉非替尼的敏感性<sup>[29-30]</sup>, 以上研究结果将为临床治疗肺腺癌提供新的依据。

## 6 盐霉素与长春新碱联合应用

长春新碱(vincristine, VCR)为生物碱类抗肿瘤药物, 主要作用靶点是微管, 抑制微管蛋白的聚合, 影响纺锤体微管的形成, 使有丝分裂停止于中期。同时, 干扰蛋白质代谢、抑制 RNA 多聚酶的活力, 并抑制细胞膜类脂质合成和氨基酸在细胞膜上的转运。长春新碱在临床上主要用于白血病的治疗。在白血病的研究中<sup>[31]</sup>, 盐霉素的  $\text{IC}_{50}$  值为(0.75±0.07)  $\mu\text{mol/L}$ , 长春新碱的  $\text{IC}_{50}$  值为(4.8±0.23)  $\mu\text{mol/L}$ , 盐霉素和长春新碱联合应用在不同效应的 CI 均 < 1, 两药表现为协同效应。以上研究表明: 盐霉素联合长春新碱在抑制急性 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞的增殖方面发挥出协同作用, 对细胞凋亡率也有相加作用, 并能增强 Jurkat 细胞的诱导凋亡效应。

## 7 盐霉素与其他抗肿瘤药物联合应用

紫杉醇(paclitaxel, PTX)是新型抗微管药物, 主

要通过促进微管蛋白聚合抑制解聚, 保持微管蛋白稳定, 抑制细胞有丝分裂, 导致细胞凋亡。丝裂霉素(mitomycin, MMC)是一种广谱抗肿瘤抗生素, 属于细胞周期非特异性抗肿瘤药, 可使细胞 DNA 解聚并阻碍 DNA 的复制, 从而抑制肿瘤细胞。盐霉素联合紫杉醇或丝裂霉素对膀胱移行细胞癌 T24 细胞有明显的抑制作用, 表现出一定的剂量依赖效应<sup>[32]</sup>。左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-ASP)主要通过催化分解而耗竭血液中的门冬酰胺发挥抗肿瘤作用, 临床上主要用于治疗淋巴、血液系统疾病。盐霉素与左旋门冬酰胺酶联合作用于急性 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞具有协同抑制增殖和诱导凋亡的作用<sup>[33]</sup>。格列卫(gleevec)又称甲磺酸伊马替尼, 属于小分子酪氨酸激酶抑制剂, 是一种新的 her-abl 靶向治疗药物。盐霉素通过 Bcl-2/Bax 途径和线粒体凋亡途径诱导耐格列卫人慢性粒细胞白血病细胞 K562/Glv 的凋亡, 而且还通过抑制 wnt 信号途径抑制 K562/Glv 细胞增殖<sup>[34]</sup>。Apogossypolone(ApoG2)是新型的棉酚衍生物, 属于 Bcl-2 小分子抑制剂家族, 能诱导多种高表达 Bcl-2 的肿瘤细胞凋亡。盐霉素和 ApoG2 联合应用能协同抑制鼻咽癌 CNE-2 细胞的生长和迁移<sup>[35]</sup>。

## 8 展 望

盐霉素作为一种新型有效的抗肿瘤药物, 不但能清除肿瘤干细胞, 而且还通过过度表达 Bcl-2、P-糖蛋白或 26S 蛋白酶体提高蛋白水解的活性等多重机制诱导凋亡耐受的肿瘤细胞凋亡<sup>[36]</sup>。研究发现, 盐霉素通过有丝分裂抑制剂(紫杉醇、多西他滨、长春碱和秋水仙碱)各靶点结构提高有丝分裂抑制剂对肿瘤细胞的敏感性, 盐霉素联合有丝分裂抑制剂能有效抑制肿瘤细胞的凋亡, 对大多数微管靶向药物均具有较好的增敏效应<sup>[37]</sup>。随着肿瘤细胞对化疗药物的耐受, 多药联合应用成为克服药物耐受行之有效的方法。临床上多药联合应用方案包含多种不同类型的化疗药物, 其目的是提高各药物的有效性, 延缓耐药时间、降低药物的毒副作用。盐霉素能有效提高传统抗肿瘤药物的细胞毒作用, 与多种化疗药物在抗肿瘤细胞研究中表现为协同效应, 以盐霉素为核心联合其他抗肿瘤药物进行研究是今后一大热点, 也为临床抗肿瘤的联合用药提供了理论基础。

## 参考文献:

- [1] Miyazaki Y, Shibuya M, Sugawara H, et al. Salinomycin, a new polyether antibiotic [J]. *J Antibiot*, 1974, 27(11): 814-821.
- [2] Gupta PB, Onder TT, Jiang G, et al. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high throughput screening[J]. *Cell*, 2009, 138(4): 645-659.
- [3] Schenk M, Aykut B, Teske C, et al. Salinomycin inhibits growth of pancreatic cancer and cancer cell migration by disruption of actin stress fiber integrity[J]. *Cancer Lett*, 2015, 358(2): 161-169.
- [4] Parajuli B, GyoLee H, HoonKwon S, et al. Salinomycin inhibits Akt/NF-kB and induces apoptosis in cisplatin resistant ovarian cancer cells[J]. *Cancer Epidemiol*, 2013, 37(4): 512-517.
- [5] An H, Kim JY, Lee N, et al. Salinomycin possesses anti-tumor activity and inhibits breast cancer stem-like cells via an apoptosis-independent pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(4): 696-703.
- [6] Zhou J, Li P, Xue X, et al. Salinomycin induces apoptosis in cisplatin-resistant colorectal cancer cells by accumulation of reactive oxygen species[J]. *Toxicol Lett*, 2013, 222(2): 139-145.
- [7] Qu H, Ma B, Yuan HF, et al. Effect of salinomycin on metastasis and invasion of bladder cancer cell line T24[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(7): 578-582.
- [8] Ullah MF. Cancer multidrug resistance (MDR): a major impediment to effective chemotherapy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2008, 9(1): 16.
- [9] Mertins SD. Cancer Stem Cells: A systems biology view of their role in prognosis and therapy [J]. *Anticancer Drugs*, 2014, 25(4): 353-367.
- [10] Mitra A, Mishra L, Li S. EMT, CTCs and CSCs in tumor relapse and drug-resistance [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13): 10697-10711.
- [11] Leon G, MacDonagh L, Finn SP, et al. Cancer stem cells in drug resistant lung cancer: Targeting cell surface markers and signaling pathways [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 158: 71-90.
- [12] Fuchs D, Daniel V, Sadeghi M, et al. Salinomycin overcomes ABC transporter-mediated multidrug and apoptosis resistance in human leukemia stem cell-like KG-1a cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394(4): 1098-1104.
- [13] Kim JH, Chae M, Kim WK, et al. Salinomycin sensitizes cancer cells to the effects of doxorubicin and etoposide treatment by increasing DNA damage and reducing p21 protein [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(3): 773-784.
- [14] Zhou Y, Liang C, Xue F, et al. Salinomycin decreases doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma cells by inhibiting the  $\beta$ -catenin/TCF complex association via FOXO3a activation [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(12): 10350-10365.
- [15] Kim KY, Kim SH, Yu SY, et al. Salinomycin enhances doxorubicin-induced cytotoxicity in multidrug resistant MCF-7/MDR human breast cancer cells via decreased efflux of doxorubicin [J]. *Molr Med Rep*, 2015, 12(2): 1898-1904.
- [16] Liffers ST, Tilkorn DJ, Stricker I, et al. Salinomycin increases chemosensitivity to the effects of doxorubicin in soft tissue sarcomas [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 490.
- [17] Antoszczak M, Sobusiak M, Maj E, et al. Synthesis and antiproliferative activity of new bioconjugates of Salinomycin with amino acid esters [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(17): 3511-3514.
- [18] Zhang B, Wang XY, Cai FF, et al. Antitumor properties of salinomycin on cisplatin-resistant human ovarian cancer cells in vitro and in vivo: Involvement of p38 MAPK activation [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(4): 1371-1378.
- [19] Parajuli B, Shin SJ, Kwon SH, et al. Salinomycin Induces Apoptosis via Death Receptor-5 Up-regulation in Cisplatin-resistant Ovarian Cancer Cells [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(4): 1457-1462.
- [20] 曾葭, 刘成成, 祝爱珍, 等. 盐霉素抑制人肺腺癌耐顺铂细胞株 A549/DDP 增殖及诱导凋亡的机制 [J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(5): 834-838.
- [21] Yoo BK, Gredler R, Vozhilla N, et al. Identification of genes conferring resistance to 5-fluorouracil [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(31): 12938-12943.
- [22] Wang F, Dail WQ, Wang YG, et al. The synergistic in vitro and in vivo antitumor effect of combination therapy with salinomycin and 5-fluorouracil against hepatocellular carcinoma [J]. *PLOS One*, 2014, 9(5): e97414.
- [23] Zhang GL, Liang Y, Zhou LJ, et al. Combination of salinomycin and gemcitabine eliminates pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2011, 313(3): 137-144.
- [24] Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33): 5513-5518.
- [25] Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(13): 2231-2237.

- [26] Daman Z, Montazeri H, Azizi M, et al. Polymeric micelles of PEG-PLA copolymer as a carrier for salinomycin against gemcitabine-resistant pancreatic cancer [J]. *Pharm Res*, 2015 32(11):3756-3767.
- [27] Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR [J]. *Nature*, 2012, 483(7387):100-103.
- [28] Zou ZZ, Nie PP, Li YW, et al. Synergistic induction of apoptosis by salinomycin and gefitinib through lysosomal and mitochondrial dependent pathway overcomes gefitinib resistance in colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2015.
- [29] 曾葭, 陈小宇, 祝爱珍, 等. 盐霉素增强吉非替尼诱导人肺腺癌细胞株 A549 凋亡的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(12):2147-2153.
- [30] 曾葭, 祝爱珍, 刘成成, 等. 盐霉素增强吉非替尼诱导人肺腺癌细胞株 PC9 凋亡作用 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(14):2312-2315.
- [31] 刘平平, 朱锦灿, 刘革修, 等. 盐霉素增强长春新碱诱导急性 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞株凋亡研究 [J]. *中国实验血液学杂志*. 2015, 23(3):653-657.
- [32] 袁浩锋, 何科, 汪中扬, 等. 盐霉素单药及联合用药对膀胱移行细胞癌 T24 细胞增殖的体外抑制作用 [J]. *中国医药科学*, 2015, 5(17):27-44.
- [33] 朱锦灿, 陈小宇, 刘成成, 等. 左旋门冬酰胺酶与盐霉素联合作用对急性 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞株增殖凋亡的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(12):2272-2276.
- [34] 徐霜清, 祝爱珍, 刘成成, 等. 盐霉素抑制耐格列卫的人慢性粒细胞白血病细胞株 K562/GIv 增殖并诱导其凋亡 [J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(7):1208-1212.
- [35] 吴丹心, 陈可绪, 陈冬杰, 等. 盐霉素联合 ApoG2 诱导鼻咽癌 CNE-2 细胞凋亡的实验研究 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(19):3062-3065.
- [36] Fuchs D, Heinold A, Opelz G, et al. Salinomycin induces apoptosis and overcomes apoptosis resistance in human cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390(3):743-749.
- [37] Kim HJ, Yoo HI, Kang HS, et al. Salinomycin sensitizes antimitotic drugs-treated cancer cells by increasing apoptosis via the prevention of G2 arrest [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 418(1):98-103.

(本文编辑:蒋湘莲)

## 名词概念介绍

### 长链非编码 RNA

长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNA) 是指长度大于 200bp 非编码 RNA, 主要存在核内, 研究表明, lncRNA 参与了基因调控的基本过程, 包括染色质修饰和直接的转录调控, 同时也调控转录后事件, 如剪接、编辑、定位、翻译和降解。最近根据 lncRNA 功能和涉及的分子机制可将其分为四类: 一、信号分子: 作为转录活性的信号分子。二、诱饵分子: 与其它调控的 RNA 或蛋白结合来进行调控。三、引导分子: 指导核糖核蛋白复合物定位到特定的目标。四、支架分子: 作为相关分子元件 (蛋白或 RNA) 组装的平台。lncRNA 在癌症中呈现差异表达, 同时在心血管疾病、神经系统疾病和免疫介导的疾病中 lncRNA 表达是失调的。

(洪陈亮 供稿)