

硫酸右旋糖苷对子宫内膜癌细胞生物学行为的影响

冯楠竹¹, 张裕民², 李 稳³, 殷苏威³, 郭 丽⁴, 张 萍^{4*}

¹大连医科大学妇产科, 辽宁 大连

²菏泽市食品药品检验检测研究院, 山东 菏泽

³青岛大学, 山东 青岛

⁴青岛市市立医院妇科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年1月7日; 录用日期: 2022年2月1日; 发布日期: 2022年2月9日

摘 要

目的: 探讨硫酸右旋糖苷(DS)对子宫内膜腺癌细胞(HEC-1A、Ishikawa)增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响及可能的相关分子机制。方法: 培养子宫内膜腺癌细胞(HEC-1A、Ishikawa), 设立对照组与实验组, 分别予以培养基与相应浓度DS处理, 采用平板克隆形成实验、CCK8实验检测DS对细胞增殖能力的影响; 划痕实验检测DS对细胞迁移能力的影响; Transwell侵袭实验检测DS对细胞侵袭能力的影响; 流式细胞术检测DS对细胞凋亡率的影响; Western Blot实验验证DS对细胞凋亡蛋白(Bax、Bcl-2)表达的影响。结果: CCK8实验结果显示, 与对照组相比, 实验组(0.2%、0.4%、0.6%、0.8% DS)肿瘤细胞增殖明显减少($P < 0.05$); 克隆形成实验结果显示, 与对照组相比, 实验组(0.8% DS)肿瘤细胞集落形成数量明显减少($P < 0.05$); 划痕实验结果显示, 与对照组相比, 实验组(0.8% DS)划痕愈合率均明显降低($P < 0.05$); Transwell侵袭实验结果显示, 与对照组相比, 实验组(0.8% DS)细胞侵袭能力明显降低($P < 0.05$); 流式细胞术结果显示, 与对照组相比, 实验组(0.8% DS)细胞凋亡率明显增加($P < 0.05$)。Western Blot实验结果显示, 与对照组相比, 实验组(0.8% DS)凋亡蛋白Bax表达水平增加, 抗凋亡蛋白Bcl-2表达水平明显降低($P < 0.05$), Bax/Bcl-2比值明显升高($P < 0.05$)。结论: DS能够抑制子宫内膜腺癌细胞(HEC-1A、Ishikawa)的增殖、迁移、侵袭能力, 促进细胞凋亡。

关键词

硫酸右旋糖苷, 子宫内膜癌细胞, 增殖, 迁移, 凋亡

The Effect of Dextran Sulfate on the Biological Behavior of Endometrial Cancer Cells

Nanzhu Feng¹, Yumin Zhang², Wen Li³, Suwei Yin³, Li Guo⁴, Ping Zhang^{4*}

*通讯作者。

文章引用: 冯楠竹, 张裕民, 李稳, 殷苏威, 郭丽, 张萍. 硫酸右旋糖苷对子宫内膜癌细胞生物学行为的影响[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 810-819. DOI: 10.12677/acm.2022.122118

¹Obstetrics and Gynecology Department, Dalian Medical University, Dalian Liaoning

²Heze Food and Drug Testing Research Institute, Heze Shandong

³Qingdao University, Qingdao Shandong

⁴Gynecology Department of Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: Jan. 7th, 2022; accepted: Feb. 1st, 2022; published: Feb. 9th, 2022

Abstract

Objective: To investigate the effects of dextran sulfate (DS) on the proliferation, migration, invasion and apoptosis of endometrial cancer cells (HEC-1A, Ishikawa) and the possible related molecular mechanisms. **Methods:** Human endometrial cancer cells (HEC-1A, Ishikawa) were cultured, the control groups were treated with culture medium, and the experimental groups were treated with DS in corresponding concentration, respectively. The effect of DS on cell proliferation was examined by plate clone formation assay and CCK8 assay; the effect of DS on cell migration ability was examined by scratch assay; the effect of DS on cell invasion ability was examined by Transwell invasion assay; the effect of DS on apoptosis rate was examined by flow cytometry; the effect of DS on apoptosis protein (Bax, Bcl-2) expression was verified by Western Blot. **Results:** The results of CCK8 cell proliferation assay showed that tumor cell proliferation was significantly reduced in the experimental group (0.2%, 0.4%, 0.6%, 0.8% DS) compared with the control group ($P < 0.05$); the results of clone formation assay showed that tumor cell colony formation was significantly reduced in the experimental group (0.8% DS) compared with the control group ($P < 0.05$); the results of the scratch assay showed that the scratch healing rate was significantly lower in the experimental group (0.8% DS) compared with the control group ($P < 0.05$); the results of the Transwell invasion assay showed that the cell invasion ability was significantly lower in the experimental group (0.8% DS) compared with the control group ($P < 0.05$); the results of flow cytometry showed that the cell apoptosis rate was significantly higher in the experimental group (0.8% DS) compared with the control group ($P < 0.05$); the results of Western Blot showed that the expression level of apoptotic protein Bax increased, the expression level of anti-apoptotic protein Bcl-2 decreased significantly ($P < 0.05$) and the Bax/Bcl-2 ratio increased significantly in the experimental group (0.8% DS) compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** DS can inhibit human endometrial cancer cells (HEC-1A, Ishikawa) proliferation, migration and invasion, and promote apoptosis.

Keywords

Dextran Sulfate, Endometrial Cancer Cells, Proliferation, Migration, Apoptosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫内膜癌是发达国家最常见的女性生殖道肿瘤，在我国的发病率和病死率逐年升高，且呈年轻化趋势，在我国一些发达地区子宫内膜癌已经成为发病率最高的女性生殖道恶性肿瘤[1][2]。子宫内膜癌现阶段治疗方式以手术为主，辅以放、化疗、激素治疗，但是仍有高死亡率及复发。其原因与细胞凋亡过

程发生缺陷而导致治疗失败有关[3], 因此寻找重新激活肿瘤细胞凋亡途径的药物, 对子宫内膜癌的治疗及预后具有重要意义。

硫酸右旋糖苷(Dextrin sulfate, DS), 属于大分子右旋糖苷, 分子量为 5×10^5 kD, 被认为是一种低毒性、腹腔吸收慢、作用持续时间长的药物[4], 动物实验提示[5] DS 能够抑制恶性黑色素瘤细胞粘附及细胞周期进展。研究发现 DS 能够抑制人胃癌细胞的增殖、侵袭、迁移, 诱导凋亡[6] [7] [8]。DS 能够抑制宫颈癌及卵巢癌细胞的生物学特性[9] [10]。但 DS 对子宫内膜癌细胞生物学行为的影响及相关机制的目前尚未见报道。因此, 本研究拟探讨 DS 对子宫内膜癌细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响, 并探讨可能的分子机制。

2. 材料与方法

2.1. 材料

1) 细胞株与药品子宫内膜腺癌细胞株 Ishikawa 购自上海吉凯基因化学技术有限公司、HEC-1A 细胞株购自广州赛库生物技术有限公司; DS 购自美国 Sigma 公司。

2) 材料与试剂 DME/F12、Mocyy'5A 培养基、胎牛血清购自美国 HyClone 公司; 青链霉素购自北京 Solarbio 公司; 0.25%胰蛋白酶、BCA 蛋白分析试剂盒、RIPA 裂解液、蛋白酶抑制剂购自上海 Beyotime 公司; Cell Counting Kit-8 (CCK-8)试剂购自美国 APEX-BIO 公司; Matrigel 基质胶购自美国 BD 公司; Transwell 小室购自上海 Corning 公司; Annexin V-FITC/PI 染色试剂盒购自上海 absin 公司; SDS 凝胶配制试剂盒购自上海雅酶生物科技有限公司; 兔单克隆抗体 Bax、Bcl-2、 β -actin、单克隆山羊抗鼠抗体购自美国 CST 公司; PVDF 膜购自美国 Millipore 公司。

2.2. 方法

1) 细胞培养与药物处理: 复苏子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞, 分别使用含 10% FBS 与 1% 青链霉素的 DME/F12 和 Mocyy'5A 完全培养基, 置于 37°C、5% CO₂ 培养箱(美国 Forma Scientific 公司)内培养。在细胞密度达 80%~90%时进行传代, 在细胞对数生长期收集细胞进行下列实验。取 DS 溶解于相应培养基中并稀释至 0.8%, 后续试验按比例稀释至相应的浓度。

2) CCK8 实验收集子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞, 调整细胞密度为 5000 个/孔接种于 96 孔板中, 细胞贴壁后每一纵列分别更换含有 0%、0.2%、0.4%、0.6%、0.8% DS 的培养基, 分别培养 24、48、72 小时(37°C, CO₂ 浓度 5%), 在避光条件在各孔中加入 10 μ l CCK8 溶液, 放回培养箱内继续孵育 1 小时, 用酶标仪测量 450 nm 处的吸光度, 计算各组细胞的增殖情况, 并计算细胞增殖抑制率: 细胞增殖半抑制率(IC₅₀) (%) = [(对照组 OD 值 - 实验组 OD 值)/(对照组 OD 值 - 空白组 OD 值)] \times 100%。

3) 平板克隆形成实验收集子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞, 调整细胞密度为 500 个/孔, 接种于六孔板中, 使其均匀分布, 在细胞贴壁后, 对照组、实验组分别加入完全培养基和含 0.8% DS 的培养基, 连续培养 14 天观察细胞生长情况, 在显微镜下观察出现 50 个细胞以上细胞团时停止培养, 弃培养基, PBS 冲洗, 4%多聚甲醛固定、0.1%结晶紫染色, 洗去染液, 观察集落形成并拍照, 计算各组细胞集落形成数量。

4) 划痕实验收集子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞, 调整细胞密度为 1×10^6 个/孔, 接种于 6 孔板中, 使其分布均匀, 细胞贴壁后对照组与实验组分别加入无血清培养基和含 0.8% DS 的无血清培养基, 继续培养至细胞密度至 70%~80%时进行划痕, 分别于 0、24、48 h 随机选择 9 个视野拍照, 计算各组细胞 24 h、48 h 划痕愈合率(%): (0 h 划痕面积 - 24/48 h 划痕面积)/0 h 划痕面积。

5) Transwell 侵袭实验: 基质胶稀释后均匀铺于上室。基质胶凝固后, 收集子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞, 调整细胞密度为 5000 个/孔, 接种于上室。细胞贴壁后, 上室分别更换为 100 μ l 对照组与实验组(0.8% DS)无血清培养基, 下室添加 600 μ l 含 20% FBS 的培养基, 继续培养 24 h, 弃上室细胞与基质胶, PBS 冲洗, 4%多聚甲醇固定、0.1%结晶紫染色, 洗去染液, 小心擦去上室膜表面的细胞, 轻揭下膜, 底面向上晾干后移至载玻片, 中性树胶封片后显微镜下观察, 随机选取 9 个视野拍照, 计算各组穿膜细胞数量。

6) 流式细胞术收集子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞, 调整细胞密度为 1×10^6 个/孔, 均匀接种于 6 孔板中, 细胞贴壁后, 分别设置空白组、对照组与含 0.8% DS 实验组处理 48、72 小时, 用不含 EDTA 的胰酶消化细胞, 收集细胞, 离心, 弃上清, PBS 溶液洗涤, 离心, 弃上清, 用 300 μ l Binding Buffer 重悬细胞, 避光加入 5 μ l Annexin V-FITC 孵育 15 min, 再避光加入 5 μ l PI 孵育 5 min, 上机前补入 Binding Buffer 200 μ l, 轻轻混匀, 用流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司)检测。

7) WesternBlot 收集子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞, 待细胞生长至 50%, 对照组、实验组分别加入常规培养基和 0.8% DS 后继续培养 48、72 小时。弃净培养基后加入细胞蛋白裂解液, 置于 4 $^{\circ}$ C 刮取, 冰上孵育 10 min, 4 $^{\circ}$ C 离心 10 min (美国 Sigma 公司), 取其上清液, 应用 BCA 蛋白含量检测试剂盒测定蛋白浓度。加入上清 1/4 体积的 loading buffer, 100 $^{\circ}$ C 加热 5 min。配胶、上样、SDS-PAGE 电泳、转膜、封闭、Bax、Bcl-2、 β -actin 一抗反应、对应的兔、鼠二抗反应、显影。应用 Image J 图像分析软件测量条带灰度值, 以目的蛋白灰度值与内参蛋白灰度值之比作为目的蛋白的表达量。

2.3. 统计学方法

使用 IBM SPSS25.0 统计软件分析实验数据, 计量资料以均数 \pm 标准差表示, 两样本均数的比较采用独立样本 t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3. 结果

3.1. CCK8 实验检测 DS 对子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞增殖能力的影响

CCK8 实验结果显示, HEC-1A 细胞实验组(0.2%、0.4%、0.6%、0.8% DS 组)与对照组相比, 吸光度值均降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表 1), 计算 DS 对 HEC-1A 细胞增殖的半抑制率(IC_{50})为 0.8%, 48 h。Ishikawa 细胞实验组(0.2%、0.4%、0.6%、0.8%DS 组)与对照组相比, 吸光度值均降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表 2), 计算 DS 对 Ishikawa 细胞增殖的 IC_{50} 为 0.8%, 72 h。后续实验处理时间及药物浓度均根据 IC_{50} 选择。结果表明, DS 能够抑制子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞的增殖能力。

Table 1. CCK8 assay to detect the absorbance value of HEC-1A cells ($\bar{x} \pm s$)

表 1. CCK8 法检测子宫内膜腺癌 HEC-1A 细胞吸光度值($\bar{x} \pm s$)

组别	24 h	48 h	72 h
对照组	0.5228 \pm 0.0356	0.7092 \pm 0.0569	1.0540 \pm 0.0664
DS 实验组			
0.2% DS	0.4198 \pm 0.0100**	0.4902 \pm 0.0118****	0.6358 \pm 0.0272****
0.4% DS	0.3828 \pm 0.0188****	0.4232 \pm 0.4232****	0.5636 \pm 0.0255****
0.6% DS	0.3594 \pm 0.0100****	0.4022 \pm 0.0105****	0.5074 \pm 0.0372****
0.8% DS	0.3410 \pm 0.0092****	0.3982 \pm 0.0160****	0.4548 \pm 0.0237****

注: 与对照组相比, ** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$ 。

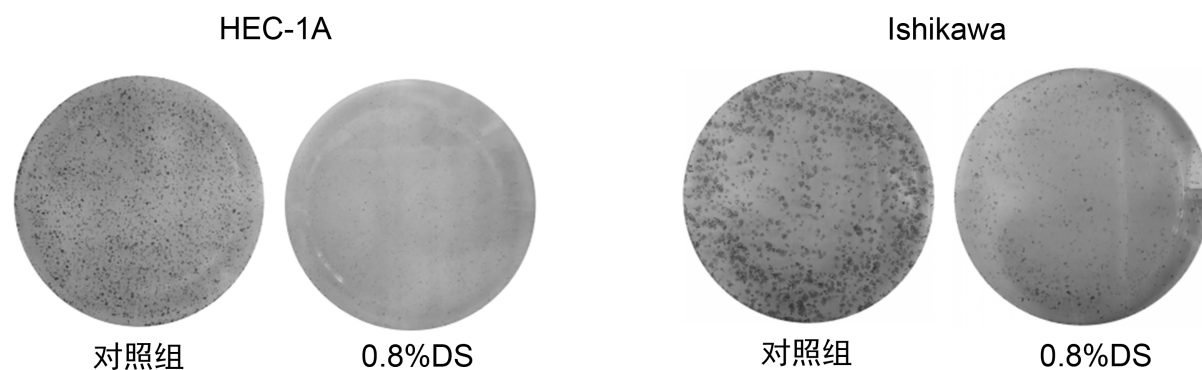
Table 2. CCK8 assay to detect the absorbance value of Ishikawa cells ($\bar{x} \pm s$)**表 2.** CCK8 法检测子宫内膜腺癌 Ishikawa 细胞吸光度值($\bar{x} \pm s$)

组别	24 h	48 h	72 h
对照组	0.6534 ± 0.0379	0.7420 ± 0.0567	1.190 ± 0.0711
DS 实验组			
0.2% DS	0.5292 ± 0.0700**	0.6336 ± 0.0171**	0.8876 ± 0.0258****
0.4% DS	0.4692 ± 0.0167****	0.6144 ± 0.0114**	0.8310 ± 0.0073****
0.6% DS	0.4226 ± 0.0178****	0.6092 ± 0.0087***	0.8066 ± 0.0263****
0.8% DS	0.4106 ± 0.0074****	0.5806 ± 0.0334***	0.7404 ± 0.0140****

注：与对照组相比，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.0005$ ，**** $P < 0.0001$ 。

3.2. 平板克隆形成实验检测 DS 对子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞增殖能力的影响

平板克隆形成实验结果显示，与对照组相比，实验组(0.8% DS)集落形成数量明显减少，差异具有统计学意义($P < 0.05$ ，图 1、表 3)。结果表明，DS 能够抑制子宫内膜腺癌细胞 HEC-1A、Ishikawa 细胞的增殖能力。

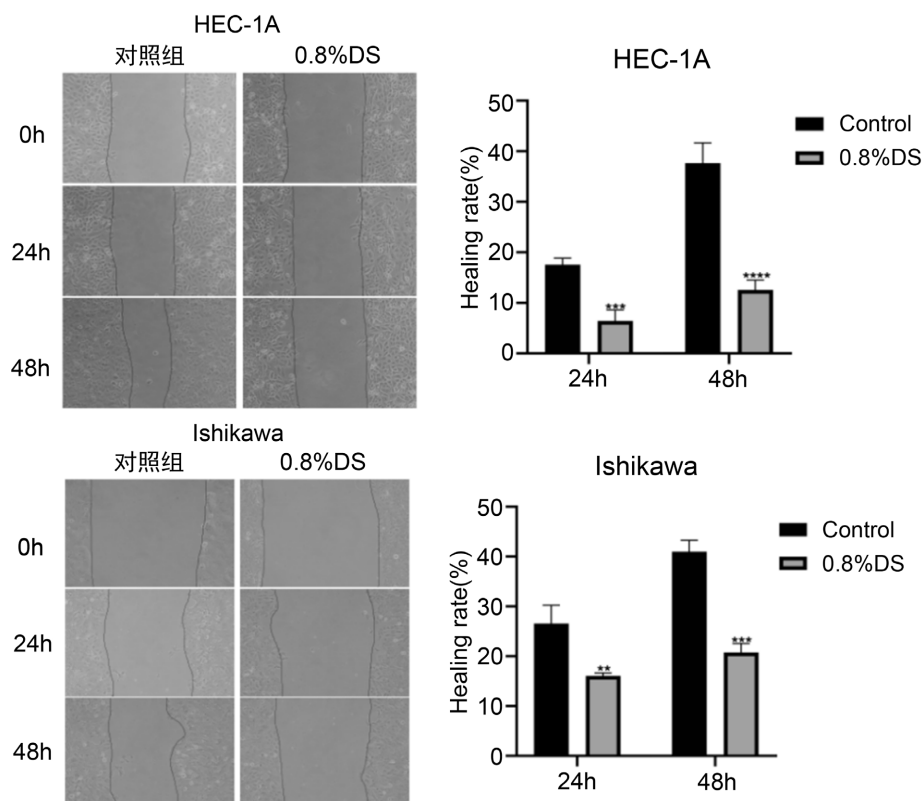
**Figure 1.** Plate clone formation assay to detect the effect of DS on the proliferation of endometrial cancer cells**图 1.** 平板克隆形成实验检测 DS 对子宫内膜癌细胞增殖能力的影响**Table 3.** Plate clone formation assay to detect the number of colonies formed by endometrial adenocarcinoma cells ($\bar{x} \pm s$)**表 3.** 平板克隆形成实验检测子宫内膜腺癌细胞集落形成数目(个) ($\bar{x} \pm s$)

组别	HEC-1A	Ishikawa
对照组	1409 ± 198.0	5540 ± 283.5
0.8% DS	297 ± 63.6*	2719 ± 238.3**

注：与对照组相比，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

3.3. 划痕实验检测 DS 对子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞迁移能力的影响

划痕实验结果显示，与对照组相比，实验组(0.8% DS) 24 小时及 48 小时测得划痕愈合率均明显降低，差异均具有统计学意义($P < 0.05$ ，图 2)。结果表明，DS 能够抑制子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞的迁移能力。



注：与对照组相比，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.0005$ ，**** $P < 0.0001$ 。

Figure 2. Scratch assay to detect the effect of DS on the migration ability of endometrial adenocarcinoma cells
图 2. 划痕实验检测 DS 对子宫内膜腺癌细胞迁移能力的影响

3.4. Transwell 侵袭实验检测 DS 对子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞侵袭能力的影响

Transwell 侵袭实验结果显示，与对照组相比，实验组(0.8% DS)穿过基底膜的细胞数量明显减少，差异具有统计学意义($P < 0.05$ ，图 3、表 4)。结果表明，DS 能够抑制子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞的侵袭能力。

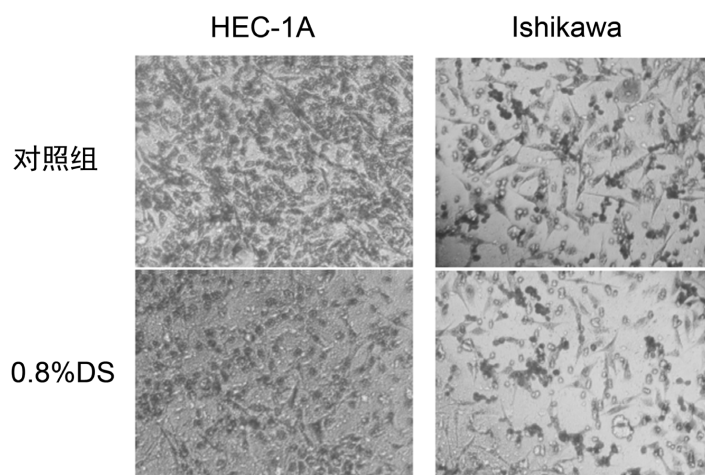


Figure 3. Transwell invasion assay to detect the effect of DS on the invasion ability of endometrial adenocarcinoma cells ($\times 400$)
图 3. Transwell 侵袭实验检测 DS 对子宫内膜腺癌细胞侵袭能力的影响($\times 400$)

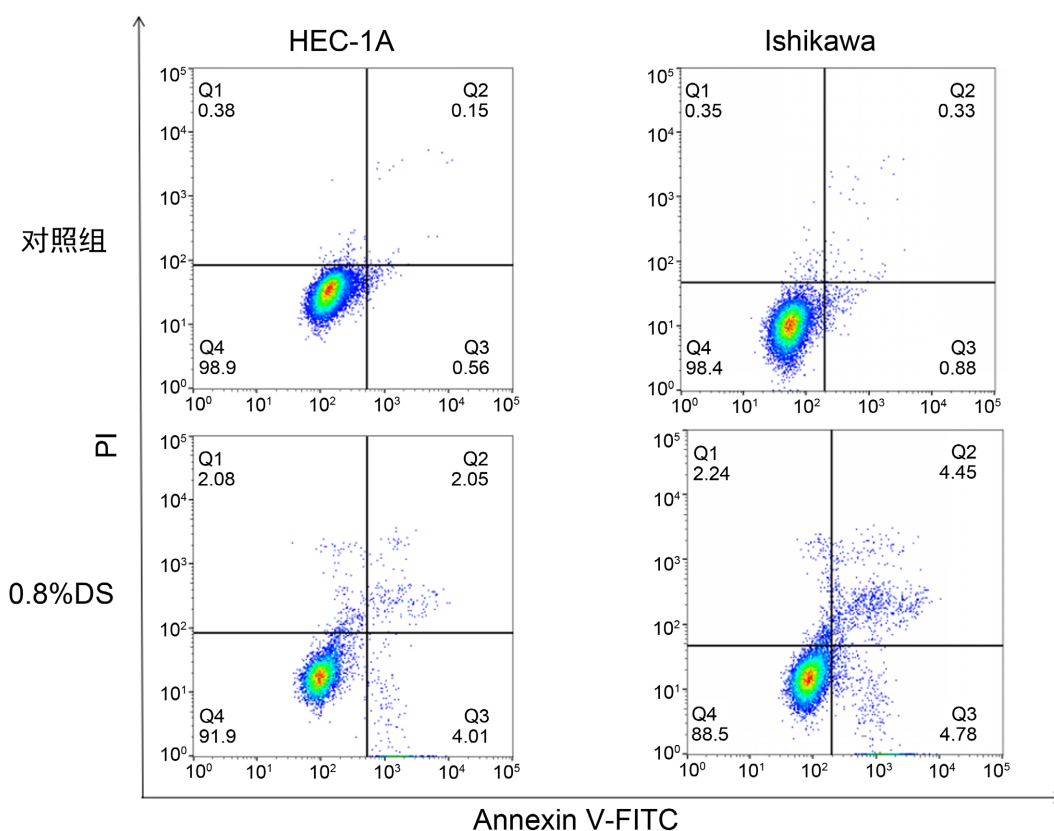
Table 4. Transwell invasion assay to detect the number of endometrial adenocarcinoma cells invaded ($\bar{x} \pm s$)**表 4.** Transwell 侵袭实验检测子宫内膜腺癌细胞侵袭数目(个) ($\bar{x} \pm s$)

组别	HEC-1A	Ishikawa
对照组	623.3 ± 67.93	377.7 ± 14.84
0.8% DS	411.7 ± 45.17*	287.3 ± 11.93**

注：与对照组相比，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

3.5. 流式细胞术检测 DS 对子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞凋亡率的影响

流式细胞术结果显示，与对照组相比，实验组(0.8% DS)细胞凋亡率明显升高，差异具有统计学意义($P < 0.05$ ，图 4、表 5)。结果表明，DS 能够促进子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞凋亡。

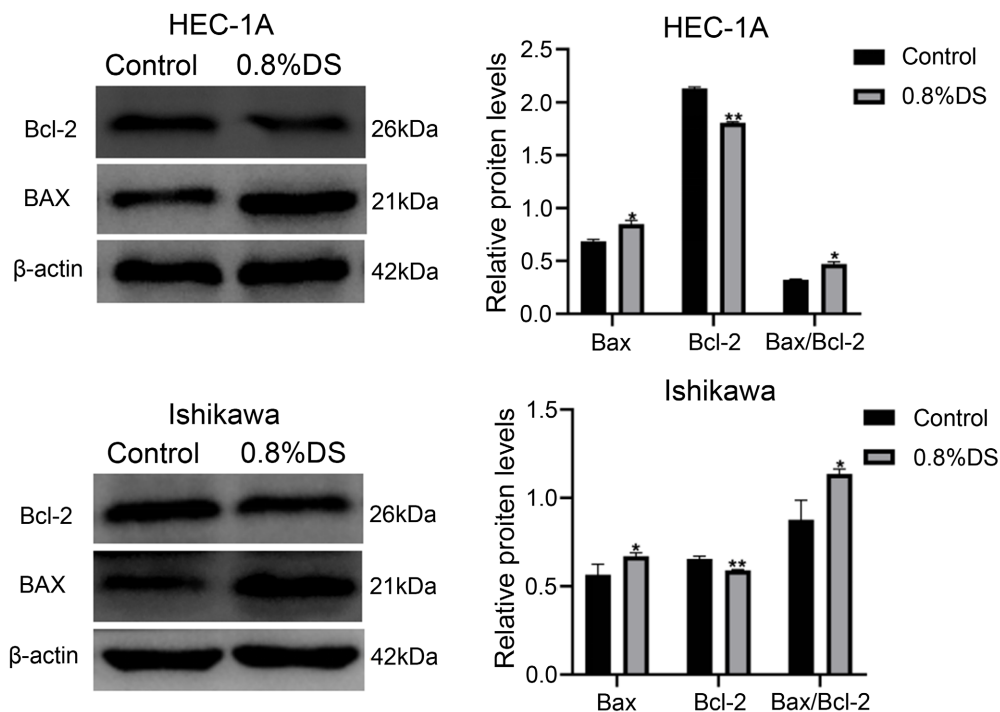
**Figure 4.** Flow cytometry to detect the effect of DS on the apoptosis rate of endometrial adenocarcinoma cells**图 4.** 流式细胞术检测 DS 对子宫内膜腺癌细胞凋亡率的影响**Table 5.** Flow cytometry to detect the apoptosis rate of endometrial adenocarcinoma cells (%) ($\bar{x} \pm s$)**表 5.** 流式细胞术检测子宫内膜腺癌细胞凋亡率(%) ($\bar{x} \pm s$)

组别	HEC-1A	Ishikawa
对照组	0.860 ± 0.168	1.093 ± 0.069
0.8% DS	7.167 ± 0.767**	9.99 ± 0.909***

注：与对照组相比，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.0005$ 。

3.6. Western Blot 检测 DS 对子宫内膜腺癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞 Bax、Bcl-2 表达的影响

Western blot 结果显示, 与对照组相比, 实验组 Bcl-2 蛋白表达量降低、Bax 蛋白表达量升高, 实验组 Bax/Bcl-2 比值升高, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$, 图 5)。



注: 与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Figure 5. Western blot to detect the effect of DS on the expression of Bax and Bcl-2 protein in endometrial adenocarcinoma cells

图 5. Western blot 检测 DS 对子宫内膜腺癌细胞中 Bax、Bcl-2 蛋白表达的影响

4. 讨论

子宫内膜腺癌是最常见的子宫内膜癌病理类型, 临床上仍采用以手术治疗为主, 术后结合放化疗和激素治疗的综合治疗。常用的化疗药物主要通过细胞毒性作用诱导癌细胞凋亡, 但晚期易因细胞凋亡缺陷发生化疗耐药, 且化疗的靶向性差、有明显的副作用[11]。激素治疗也存在明显的副作用, 不同类型子宫内膜癌对激素反应不同导致治疗失败, 出现疾病复发和转移[12]。

硫酸右旋糖苷是一种来源广、毒副作用少、作用持续时间长的一种大分子右旋糖苷衍生物, 多项研究表明其可能影响多种恶性肿瘤细胞的生物学特性。研究表明[5] DS 处理恶性黑色素瘤细胞可通过抑制肿瘤细胞自 G1 期向 S 期的细胞周期进展, 抑制细胞增殖过程。研究表明, DS 抑制不同分化程度胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 其可能是通过影响 Wnt、TGF- β /Smad4、Nrf2/HO-1 等信号通路, 抑制胃癌细胞 EMT 进而抑制胃癌细胞迁移和侵袭, 还通过抑制表观遗传调控因子 EZH2 表达进而影响胃癌细胞的增殖并诱导凋亡[6] [7] [8] [13]。研究发现[9] [10] DS 可能通过下调 PI3K/AKT 信号通路发挥抑制卵巢癌及宫颈癌细胞增殖、迁移及侵袭作用。本研究拟探讨 DS 对子宫内膜腺癌细胞生物学特性的影响。结果表明, DS 能够抑制子宫内膜癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞的增殖、迁移、侵袭能力, 促进凋亡。

近年来研究发现, 肿瘤的发生发展不仅与细胞过度增殖有关, 还和细胞凋亡的失衡密切相关[14]。细胞凋亡是一种细胞在凋亡信号刺激下由多种基因以及信号通路共同参与调控的程序化死亡过程。抗凋亡

基因 Bcl-2 和促凋亡基因 Bax 是 Bcl-2 家族中两个重要成员, 两者的蛋白作为正负调节蛋白, 共同调节细胞凋亡, 在机体中通过二聚体发挥作用[15] [16], 与人体多种肿瘤的发生发展密切相关[17], 其在子宫内膜癌中的表达也得到广泛研究, 子宫内膜癌细胞凋亡程度与 Bcl-2 表达呈负相关而与 Bax 表达呈正相关[18], 且 Bax/Bcl-2 比值与肿瘤凋亡的关系尤为密切, 决定了促凋亡因子 caspase-3 的激活程度, Bax/Bcl-2 比值越高, 促凋亡作用越强[19]。研究表明[18] [20] [21], Bcl-2 及 Bax 表达水平及 Bax/Bcl-2 比值与子宫内膜癌的分化程度及疾病分级有关, 并影响子宫内膜癌患者预后。由此可见, Bax 和 Bcl-2 在指导子宫内膜癌的临床治疗中仍具有重要意义。本研究结果提示 DS 分别作用于子宫内膜癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞 48、72 h 后, 肿瘤细胞的凋亡率增加, Bcl-2 蛋白表达下降, Bax 蛋白表达上升, 且 Bax/Bcl-2 比值也明显升高, 说明 DS 可能通过抑制 Bcl-2 基因表达, 阻止 Bcl-2/Bax 二聚体形成, 促进 Bax 发挥功能, 增加 Bax/Bcl-2 比值, 激活下游 Caspase3, 促进子宫内膜癌 HEC-1A、Ishikawa 细胞的凋亡, 为子宫内膜癌的治疗提供了新思路。随分子生物学迅速发展, 研究发现肿瘤细胞凋亡受多种信号通路影响, 因此, DS 促进子宫内膜癌细胞凋亡的具体机制尚需进一步研究。

基金项目

Irisin 在宫颈癌进展中的机制及临床意义的研究(项目编号: NO: 2020-2-019-YY)。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [2] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., Zhang, S., Zeng, H., Bray, F., et al. (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [3] Pfeffer, C.M. and Singh, A.T.K. (2018) Apoptosis: A Target for Anticancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 448. <https://doi.org/10.3390/ijms19020448>
- [4] 郭嘉欣, 李梦琪, 尚静, 焦龙杏, 侯绍章, 徐远义, 等. 硫酸右旋糖苷通过下调血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体 2 表达和 M2 型巨噬细胞浸润抑制胃癌血管生成的研究[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(17): 2365-2370.
- [5] Takagi, T., Sakakura, C., Kin, S., Nakase, Y., Fukuda, K., Shimomura, K., et al. (2005) Dextran Sulfate Suppresses Cell Adhesion and Cell Cycle Progression of Melanoma Cells. *Anticancer Research*, **25**, 895-902.
- [6] Xu, Y., Jin, X., Huang, Y., Wang, J., Wang, X. and Wang, H. (2018) Dextran Sulfate Inhibition on Human Gastric Cancer Cells Invasion, Migration and Epithelial-Mesenchymal Transformation. *Oncology Letters*, **16**, 5041-5049. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9251>
- [7] Xu, Y., Jin, X., Huang, Y., Dong, J., Wang, H., Wang, X., et al. (2016) Inhibition of Peritoneal Metastasis of Human Gastric Cancer Cells by Dextran Sulphate through the Reduction in HIF-1 α and ITG β 1 Expression. *Oncology Reports*, **35**, 2624-2634. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4693>
- [8] 王文著, 曹相玫, 马艳梅, 杨媛媛, 徐远义, 黄允宁. 硫酸右旋糖苷对人胃癌 MGC-803 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 天津医药, 2019, 47(6): 605-608+674.
- [9] 李稳, 张裕民, 谭雪莹, 宗军宁, 张萍. 硫酸右旋糖苷对卵巢癌细胞 A2780 增殖和迁移及侵袭机制研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(8): 583-591.
- [10] 朱婷, 张裕民, 鹿恩邦, 殷苏威, 刘欣悦, 张萍. 硫酸右旋糖苷对宫颈癌细胞迁移、侵袭的影响及其分子机制[J]. 山东医药, 2021, 61(26): 30-33.
- [11] Tülüce, Y., Lak, P.T.A., Koyuncu, İ., Kılıç, A., Durgun, M. and Özkol, H. (2017) The Apoptotic, Cytotoxic and Genotoxic Effect of Novel Binuclear Boron-Fluoride Complex on Endometrial Cancer. *BioMetals*, **30**, 933-944. <https://doi.org/10.1007/s10534-017-0060-8>
- [12] Lheureux, S. and Oza, A.M. (2016) Endometrial Cancer-Targeted Therapies Myth or Reality? Review of Current Targeted Treatments. *European Journal of Cancer*, **59**, 99-108. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.016>
- [13] 马艳梅, 王潇飞, 王文著, 杨媛媛, 徐远义, 黄允宁, 等. 硫酸右旋糖苷通过影响 TGF- β /Smad4 信号通路抑制人胃癌细胞的迁移和侵袭[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(1): 35-41.
- [14] Burke, P.J. (2017) Mitochondria, Bioenergetics and Apoptosis in Cancer. *Trends in Cancer*, **3**, 857-870.

- <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.10.006>
- [15] Campbell, K.J. and Tait, S.W.G. (2018) Targeting BCL-2 Regulated Apoptosis in Cancer. *Open Biology*, **8**, Article ID: 180002. <https://doi.org/10.1098/rsob.180002>
- [16] Hu, L., Chen, M., Chen, X., Zhao, C., Fang, Z., Wang, H., *et al.* (2020) Chemotherapy-Induced Pyroptosis Is Mediated by BAK/BAX-caspase-3-GSDME Pathway and Inhibited by 2-Bromopalmitate. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 281. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2476-2>
- [17] Delbridge, A.R.D., Grabow, S., Strasser, A. and Vaux, D.L. (2016) Thirty Years of BCL-2: Translating Cell Death Discoveries into Novel Cancer Therapies. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 99-109. <https://doi.org/10.1038/nrc.2015.17>
- [18] 郭倩, 綦春蕾. 子宫内膜癌中细胞凋亡和相关基因的表达研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28(8): 905-909.
- [19] Jiang, H., Zhao, P.-J., Su, D., Feng, J. and Ma, S.L. (2014) Paris Saponin I Induces Apoptosis via Increasing the Bax/Bcl-2 Ratio and Caspase-3 Expression in Gefitinib-Resistant Non-Small Cell Lung Cancer *in Vitro* and *in Vivo*. *Molecular Medicine Reports*, **9**, 2265-2272. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2108>
- [20] 冯海利, 侯亮. Smac、Bcl-2、Survivin 和 Bax 在早期子宫内膜癌中的表达与预后的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(20): 4275-4279.
- [21] Mirakhor, S.S., Ezazi, B.T., Zarghampour, M., Merat, S. and Fouladi, D.F. (2018) Expression of p53, Bcl-2 and Bax in Endometrial Carcinoma, Endometrial Hyperplasia and Normal Endometrium: A Histopathological Study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **38**, 999-1004. <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1437717>