

# The Research Progress of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> Effects on Cervical Cancer

Wenwen Zhou<sup>1</sup>, Zhenzhen Wang<sup>2</sup>, Yanhong Yang<sup>1\*</sup>, Bo Feng<sup>2</sup>, Yue Feng<sup>2</sup>, Qianying Li<sup>2</sup>, Xiaoyu Wang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao Hebei

<sup>2</sup>Postgraduate College of Chengde Medical University, Chengde Hebei

Email: \*17090070599@163.com

Received: Sep. 21<sup>st</sup>, 2016; accepted: Oct. 5<sup>th</sup>, 2016; published: Oct. 10<sup>th</sup>, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

## Abstract

Cervical cancer is one of common gynecological malignancies. In recent years, due to the rise of human papillomavirus (HPV) infection rates, the worsening of the human environment and other reasons, the incidence of cervical cancer showed a rapid increasing trend. Early cervical cancer is usually treated by surgery, while patients of advanced disease use surgery combining with radiotherapy and chemotherapy and other treatment options. But the chemotherapy drugs currently used in clinical practice have more serious toxicity, limiting its clinical application. Therefore, the search for drugs of new and few side effects is one of the directions of cancer research. Recent studies have found that 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> has significant anti-tumor effect, and now its anti-tumor effects in cervical cancer and its application are reviewed, to provide new ideas and theoretical basis for the clinical treatment of cervical cancer.

## Keywords

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, Cervical Cancer, Vitamin D

# 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>对宫颈癌作用的研究进展

周文文<sup>1</sup>, 王真真<sup>2</sup>, 杨雁鸿<sup>1\*</sup>, 冯博<sup>2</sup>, 冯悦<sup>2</sup>, 李倩影<sup>2</sup>, 王小玉<sup>2</sup>

<sup>1</sup>秦皇岛市第一医院, 河北 秦皇岛

\*通讯作者。

文章引用: 周文文, 王真真, 杨雁鸿, 冯博, 冯悦, 李倩影, 王小玉. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>对宫颈癌作用的研究进展[J]. 亚洲肿瘤科病例研究, 2016, 5(4): 55-60. <http://dx.doi.org/10.12677/acrpo.2016.54006>

<sup>2</sup>承德医学院研究生院, 河北 承德  
Email: \*17090070599@163.com

收稿日期: 2016年9月21日; 录用日期: 2016年10月5日; 发布日期: 2016年10月10日

## 摘要

宫颈癌是目前常见的妇科恶性肿瘤之一, 近年来由于人乳头瘤病毒(HPV)感染率的上升、人类生存环境的不断恶化等原因, 宫颈癌的发病率呈现快速增高趋势, 早期宫颈癌多采用手术治疗, 晚期患者多采用手术联合放化疗等治疗方案。但是目前临床上用的化疗药物多具有较严重的毒性, 限制了其临床应用。因此寻找新的、副作用小的药物是肿瘤研究的方向之一。近年来研究发现 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 具有明显的抗肿瘤作用, 现将其抗肿瘤效应及在宫颈癌方面的应用作一综述, 为宫颈恶性肿瘤的临床治疗提供新的思路 and 理论依据。

## 关键词

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , 宫颈癌, 维生素D

## 1. 概述

维生素 D 为固醇类衍生物, 属脂溶性维生素, 可以从食物及药物中获取, 也可由相应的维生素 D 的前体经紫外线照射后转变而来。区域紫外线的水平、维生素 D 的摄取、皮肤色素沉着的情况、暴露于阳光下的时间、肥胖[1]等因素都会影响人体内维生素 D 的水平。存在于植物中的麦角固醇, 经紫外线照射后转变为麦角固化醇, 即维生素  $\text{D}_2$ ; 存在于动物皮肤组织中的 7-脱氢胆固醇, 经紫外线照射后转变为胆固化醇, 即维生素  $\text{D}_3$ 。这两种形式的维生素 D 在人体内均无生物活性, 必须经过两次羟化后才能发挥生物效应。其代谢过程: 首先经循环系统进入肝脏中的维生素  $\text{D}_3$  在 25-羟化酶作用下生成 25-羟胆固化醇, 从肝脏释放入血, 是维生素 D 在人体循环系统的主要形式; 但其仅有微弱的生物学作用, 必须与  $\alpha$ -球蛋白结合转移至肾, 经肾脏中的 25-羟维生素  $\text{D}_3$  1- $\alpha$ -羟化酶作用, 再次羟化变成具有较强生物活性的  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  然后被转运到相应组织中发挥作用[2]。维生素 D 除了具有维持骨骼的重要作用外, 还具有直接和间接的免疫调节效应。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  是 VD 的活性代谢产物, 它通过维生素 D 受体发挥生物学作用, 多种类型的免疫细胞表达此受体。自从 20 世纪 80 年代人们发现  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  在白血病细胞中的抗增殖效应时, 就确定了它对肿瘤治疗的潜力[3]。

## 2. VDR 的生物学特性及其分布

VDR 是类固醇激素/甲状腺激素受体超家族成员, 是  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  发挥生物学效应的受体, 分膜受体和核受体两种。作为膜受体主要参与维持钙磷的平衡, 核受体则通过影响基因的表达调控相应蛋白质的合成, 即 VDR 作为核转录因子在维生素 D 反应性细胞中调节基因表达, 进而调控相应蛋白的合成。VDR 可分为多个功能区, 有 2 个主要功能区, DNA 结合区(DNA-binding domain, DBD)和配体结合区(ligand-binding domain, LBD)。DBD 是 VDR 发挥转录因子作用所必需的, 定位于 VDR 的 N-末端, 主要功能为参与 DNA 顺序识别, 也部分参与二聚体的形成, 具有高度保守性; LBD 定位于 VDR 的 C-末端, 其功能较多, 主要在维持  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  强大的亲和力及促进二聚体的形成中发挥重要作用, 此区与  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  相结合, 并与维甲酸 X 受体(RXR)发生异二聚作用, 形成的二聚体 VDR-RXR 能增强受体与

靶基因上反应元件(VDRE)的结合力[2]。VDR 在人体各组织细胞中广泛存在, 几乎所有有核细胞均能表达 VDR [4], VDR 作为一种核受体时存在于心脏、肺、肌肉、乳腺、消化道、前列腺、脑、肾脏、骨骼和免疫细胞等多种组织细胞中[5] [6]。

### 3. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的生物学功能

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 通过基因组和非基因组两种机制来发挥其生物学效应: 基因组机制主要依赖位于细胞核内的 VDR, 参与调节靶基因的转录功能; 非基因组机制主要是通过与其膜受体结合, 激活 MAPK, PI-3K, PKC 等参与调节跨膜信号转导途径来发挥。这两种效应共同作用, 最终影响细胞的增殖, 分化与凋亡[7]。

### 4. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 与恶性肿瘤

流行病学调查显示, 机体暴露阳光较多的人群, 患前列腺癌和结肠癌的概率明显较低。在动物实验中, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 及其类似物在结肠、胃肠道、肝细胞、皮肤和仓鼠颊囊的癌变模型中均发挥了明显的抗癌作用。Prudencio 等[8]在对患头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的小鼠模型治疗中发现, 用 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的类似物 EB1089 能够抑制 8096 的肿瘤细胞。而体外实验中, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 对多种人肿瘤细胞具有明显的抗增殖作用, 包括乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、皮肤癌、卵巢癌和白血病等[9]。以上研究提示 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 与肿瘤的发生有密切的关系。

### 5. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的抗肿瘤机制

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 对肿瘤的作用机理尚未完全明确, 目前主要集中于以下几方面。

#### 5.1. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 对细胞周期的作用

细胞周期可分为 G<sub>0</sub>、G<sub>1</sub>、S、G<sub>2</sub> 和 M 期。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可使细胞周期停滞在 G<sub>1</sub> 期, 引起 G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub> 期细胞堆积。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 对 G<sub>1</sub> 期的阻滞作用与抑制细胞周期蛋白的表达有关[10]。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可以使细胞周期依赖性激酶抑制剂(CDKI)表达升高, 导致细胞周期依赖性激酶(CDK)活性降低, 从而严重影响视网膜母细胞瘤易感基因磷酸化通过上调周期素依赖性激酶抑制因子(CD2KI)p21 和 p27, 抑制 cyclin-CDK 复合物的活性, 使视网膜母细胞瘤(Rb)蛋白去磷酸化, 并使 E2F 转录活性降低, 致使肿瘤细胞停滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 阻止其进入 S 期, 从而调节肿瘤细胞的增殖和分化[11]。Li 等[12]研究发现, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可以使细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(CDKI)表达升高, 导致细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)活性降低, 可以引起肿瘤细胞 G<sub>1</sub> 期阻滞。有研究发现 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 转录激活 p21 可诱导人 U937 骨髓单核细胞周期脱离及细胞周期的阻滞[13]。

#### 5.2. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 对细胞凋亡的作用

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 能够诱发某些肿瘤细胞凋亡。胡志勇[14]等对肺癌细胞株 A549 的体外实验研究发现, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可引起细胞线粒体膜电位的下降, 进而促进 A549 细胞的凋亡。线粒体跨膜电位的降低被认为是细胞凋亡级联反应过程中最早发生的反应, 并出现于细胞核变化(染色质浓缩、DNA 断裂)之前。一旦线粒体跨膜电位剧变, 诱导 PT 孔(permeability transition pore)开放, 将触发线粒体基质内大量凋亡相关分子的释放[15], 可进一步引起线粒体膜通透性增高, 促凋亡蛋白释放到胞质中, 如细胞色素 C 等, 进而激活 caspase 酶级联系统而引起细胞凋亡。Blutt 等[16]用 TUNEL 法和流式细胞仪检测到 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 作用于前列腺癌 LNCaP 细胞 6 天后发生凋亡, 同时 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 引起抗凋亡因子 Bcl-2 和 bcl-xl 蛋白明显减少。然而, 也有学者认为, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 诱导凋亡并不是普遍现象。Verlinden 等[17]用 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 处理癌细胞, 抗凋亡因子 bcl-2 和 bcl 相关基因表达、半胱氨酸蛋白酶 caspase-3 的激活、DNA 断裂以及形

态特征等反映凋亡的指标均为阴性。因此, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 是否具有诱导肿瘤细胞凋亡以及诱导凋亡的作用与传统的药物细胞毒性是否为同一问题的不同称谓, 值得进一步研究。

### 5.3. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 对生长因子与癌基因的影响

生长因子的表达和活性对肿瘤细胞的增殖分化起重要作用, 若生长因子和信号通路中不同组份发生异常改变, 均可导致细胞增殖失控, 发展形成恶性肿瘤。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可能通过上调胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)的表达, 下调胰岛素样生长因子(IGF)的活性, 干扰胰岛素样生长因子 1(IGF-1)有丝分裂作用, 从而诱导肿瘤细胞凋亡。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 还可增加转化生长因子  $\beta$ (TGF $\beta$ )生成, 改变细胞对表皮生长因子受体(EGFR)的敏感性, 而实现抑制肿瘤细胞生长[18]。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 还通过下调 c-fos、myc 等癌基因产生抑癌作用[19]。

### 5.4. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 抑制肿瘤转移、侵袭及血管生成

肿瘤侵袭过程中, 溶解酶破坏肿瘤细胞外基质的同时, 肿瘤细胞移动进入基质。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 能降低丝氨酸蛋白激酶和金属硫蛋白表达, 并抑制其活性, 从而减少癌细胞浸润所需的蛋白水解酶[20]。它还减少癌细胞层粘连蛋白受体和胶原酶的表达从而减弱其侵袭性。新生血管的形成对恶性肿瘤细胞的生长, 转移都是必需的。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可以抑制血管生成, 证据是许多人类肿瘤细胞在用 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 处理之后, 在血管生成作用中最重要的转录因子缺氧诱导因子- $\alpha$ (HIF1A)表达下降, 其目的基因如血管内皮生长因子(VEGF), 也可以被 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 抑制, 但是这个抑制作用是通过 HIF1A 介导的通路实现的, 因为在 HIF1A 基因被敲出的细胞中, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 并不能抑制 VEGF 的表达[21]。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 是肿瘤血管生成强有力的抑制剂, 能够抑制癌细胞增殖、转移及进展[22]。

## 6. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的副作用

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的副作用主要是能引起高钙血症以及大剂量时的心脏毒性、肾结石等毒副作用, 但是与目前常用的抗肿瘤药物相比, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的副作用显得小得多。而且为了克服这些毒副作用, 目前已开发了许多 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的同类物。最近的动物实验已证实了 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的同类物 19-nor-1, 25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>2</sub> (Paricalcitol)对白血病、骨髓瘤和结肠癌细胞具有明显的抗肿瘤活性, 同时却无 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的上述毒性[23] [24], 而 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的另一同类物 EB 1089 也被发现可诱导慢性 B 淋巴细胞白血病细胞的凋亡。

## 7. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 在宫颈恶性肿瘤的研究现状

国外, 早在 1986 年, Chfistopherson 等[25]把 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 应用于宫颈肿瘤的衍生细胞后见到 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>24 羟化酶增加, 显示宫颈肿瘤对 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 有反应。同时 Reichrath 等[26]研究发现在所检测的宫颈癌组织中 VDR 在核内呈中等至强免疫组化反应, 染色均匀。侯萍等[27]人对宫颈癌 84 例, CIN45 例, 慢性宫颈炎 20 例的病理组织 VDR 检测结果显示 VDR 表达于宫颈细胞核, 慢性宫颈炎、CIN、宫颈癌组织中 VDR 的表达强度逐渐增强。目前, 国内在 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 对宫颈癌作用方面的研究提示如下: 张凤等[28]对小鼠的宫颈癌实体瘤模型的实验结果示 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 联合放疗对裸鼠移植瘤宫颈癌生长有显著免疫抑制作用, 表明 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可作为潜在辅助治疗手段。于君丽等[29]对宫颈癌细胞和组织的研究发现 Ca<sup>2+</sup>具有抑制 HeLa 细胞增殖和宫颈癌组织 3H-TdR 掺入作用, VD<sub>3</sub> 可明显协同增强 Ca<sup>2+</sup>的抑制作用。林兰等[30]对人宫颈癌 SiHa 细胞的研究发现, 骨化三醇对其的增殖具有显著的抑制作用, 可能是通过上调 VDR 的表达, 参与 Skp2 基因转录的调控, 降低 Skp2 表达实现的。蔡叶樾等[31]人对 68 例宫颈癌患者的研究显示, 宫颈癌患者外周血 25-羟基维生素 D 水平低于健康对照组, 且存在维生素 D 缺乏者约占 60%。这些研究证实, 宫颈组织表达 VDR, 且随病变的加重逐渐减少, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可作用于宫颈癌细胞

和组织, 并有增殖抑制作用, 可作为潜在的辅助治疗手段, 但其作用机制尚不十分明确, 需进一步研究。

## 8. 结论

全球范围内宫颈癌发病率在女性恶性肿瘤中居第二位, 占有女性恶性肿瘤发病的 13% [32]。2008 年全球新发宫颈癌病例超过 52.9 万例, 死亡病例超过 27.5 万例。其中 85% 的病例发生于发展中国家。近 30 年来世界范围内子宫颈癌的发病率和死亡率均有明显下降趋势。我国每年约有 7.5 万女性被诊断为宫颈癌, 3.4 万女性死于宫颈癌。我国宫颈癌死亡分布情况总体上农村略高于城市, 中西部地区约为东部地区的两倍[33]。早期宫颈癌多以手术治疗为主, 中晚期患者多以同步放化疗治疗方案为主。含顺铂的化疗方案是治疗子宫颈癌的常用方案, 顺铂为细胞周期非特异性药物, 具有细胞毒性, 可抑制癌细胞的 DNA 复制过程, 并损伤其细胞膜上结构, 有较强的广谱抗癌作用[34]。顺铂可与肿瘤细胞 DNA 产生链内和链间交联, 以及 DNA-蛋白质交联, 从而阻碍 DNA 修复基因如 P53 等的表达, 抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡[35]。但临床中常常发现部分宫颈癌细胞经一段时间化疗后, 对顺铂等化疗药物的敏感性下降, 出现顺铂内在性或获得性耐药, 而且铂类药物副作用较大, 从而影响化疗效果。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 是一种新的, 毒副作用小的, 抑制肿瘤生长很有前景的内分泌药物, 虽然对 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的抗肿瘤作用机制的研究已经取得了很大进展, 但其精确分子机制仍未阐明, 因此, 探讨 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 对宫颈肿瘤细胞的作用及其机制, 探讨其单独以及有无增强铂类药物的抗肿瘤作用, 将为临床治疗宫颈癌提供新的思路 and 理论依据。

## 参考文献 (References)

- [1] 王丽萍, 黄金. 维生素 D 与肥胖关系的研究进展[J]. 中国全科医学, 2014, 17(14): 1581-1583.
- [2] 蒋普, 蒋迎九. 1,25 二羟基维生素 D<sub>3</sub> 对肺癌的抑制作用[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(8): 998-1000.
- [3] Ray, R. and Lambert, J.R. (2011) 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-3 $\beta$ -Bromoacetate, a Potential Cancer Therapeutic Agent: Synthesis and Molecular Mechanism of Action. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **21**, 2537-2540. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.02.025>
- [4] 崔健, 陈虹, 黄秉仁. 维生素 D 受体最新研究进展[J]. 生理科学进展, 2011, 42(2): 95-99.
- [5] Holick, M.F. (2004) Vitamin D: Importance in the Prevention of Cancers, Type 1 Diabetes, Heart Disease, and Osteoporosis. *American Journal of Clinical Nutrition*, **79**, 362-371. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.02.025>
- [6] Demay, M.B. (2006) Mechanism of Vitamin D Receptor Action. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1068**, 204-213. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1346.026>
- [7] 马淑状. PTEN Ki-67 Bax 蛋白与卵巢肿瘤关系的研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2009.
- [8] Prudencio, J., Akutsu, N., et al. (2001) Action of Low Calcemic 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Analogue EB1089 in Head and Neck Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, **93**, 745-753. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/93.10.745>
- [9] Beer, T.M. and Myrthue, A. (2004) Calcitriol in Cancer Treatment: From the Lab to the Clinic. *Molecular Cancer Therapeutics*, **3**, 373-381.
- [10] Eelen, G. (2007) Mechanism and Potential of the Growth-Inhibitory Actions of Vitamin D and Analogs. *Current Medicinal Chemistry*, **14**, 1893-1910. <http://dx.doi.org/10.2174/092986707781058823>
- [11] Lu, H.Q. and Zheng, J. (2006) Synergistic Inhibitory Effect of All-Trans Retinoic Acid and 1,25-Dihydroxy Vitamin D<sub>3</sub> on Growth of Human Hepatoma Cell Line HepG2. *Ai Zheng*, **25**, 1470-1476.
- [12] Li, P., Li, C., Zhao, X., et al. (2004) p27(Kip1) Stabilization and G(1) Arrest by 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) in Ovarian Cancer Cells Mediated through Down-Regulation of Cyclin E/Cyclin-Dependent Kinase 2 and Skp1-Cullin-F-Box Protein/Skp2 Ubiquitin Ligase. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 25260-25267. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M311052200>
- [13] Hughes, P.J., Lee, J.S., Reiner, N.E., et al. (2008) The Vitamin D Receptor-Mediated Activation of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K $\alpha$ ) Plays a Role in the 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-Stimulated Increase in Steroid Sulphatase Activity in Myeloid Leukaemic Cell Lines. *Journal of Cellular Biochemistry*, **103**, 1551-1572. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.21545>
- [14] 胡志勇, 周逸鹏, 黎书炜, 等. 1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub> 增强卡铂对人肺癌 A549 细胞的杀伤效果[J]. 肿瘤防治研究,

- 2013, 40(2): 125-130.
- [15] Pacher, P. and Hajnóczky, G. (2001) Propagation of the Apoptotic Signal by Mitochondrial Waves. *EMBO Journal*, **20**, 4107-4121. <http://dx.doi.org/10.1093/emboj/20.15.4107>
- [16] Blutt, S.E., McDonnell, T.J., Polek, T.C. and Weigel, N.L. (2000) Calcitriol Induced Apoptosis in LNCaP Cells Is Blocked by Overexpression of Bcl-2. *Endocrinology*, **141**, 10-17.
- [17] Verlinden, L., Verstuyf, A., VanCamp, M., *et al.* (2000) Two Novel 14-Epianalogues of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Inhibit the Growth of Human Breast Cancer Cells *in Vitro* and *in Vivo*. *Cancer Research*, **60**, 2673-2679.
- [18] Pirianov, G. and Cilston, K.W. (2001) Interaction of Vitamin D Analogs with Signaling Path Way Leading to Active Cell Death in Breast Cancer Cell. *Steroids*, **66**, 309-318. [http://dx.doi.org/10.1016/S0039-128X\(00\)00201-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0039-128X(00)00201-4)
- [19] 段娥. 维生素 D 及其受体与妇科肿瘤[J]. 国外医学妇产科学杂志, 2005, 32(4): 213-216.
- [20] Koli, K. and Keski, O.J. (2000) 1 Alpha,25-Dihydroxy Vitamin D<sub>3</sub> and Its Analogues down Regulate Cell Invasion-Associated Protease in Cult Ured Malignant Cells. *Cell Growth & Differentiation*, **11**, 221-229.
- [21] Ben-Shoshan, M., Amir, S., Dang, D.T., *et al.* (2007) 1 Alpha,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>(Calcitriol)Inhibits Hypoxia-Inducible Factor-1/Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Human Cancer Cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, **6**, 1433-1439. <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0677>
- [22] Bemd, G.J. and Chang, G.T. (2002) Vitamin D and Vitamin D Analogs Cancer Treatment. *Curt Drug Targets*, **3**, 85-94. <http://dx.doi.org/10.2174/1389450023348064>
- [23] Kumagai, T., O'Kelly, J., Said, J.W., *et al.* (2003) Vitamin D<sub>3</sub> Analog 19-Nor-1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>2</sub>: Antitumor Activity against Leukemia, Myeloma, Andcolon Cancer Cells. *National Cancer Institute*, **95**, 896-905. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/95.12.896>
- [24] Molnar, I., Kute, T., Willingham, M.C., *et al.* (2003) 19-Nor-1 Alpha,25 Dihydroxyvitamin D<sub>2</sub>(Paricalcitol): Effects on Clonal Proliferation, Differentiation, and Apoptosis in Human Leukemic Cells. *Cancer Research and Clinical Oncology*, **129**, 35-42.
- [25] Light, B.W., Yu, W.D. and Mariann, C. (1997) Potentiation of Cisplatin Antitumor Activity Using a Vitamin D Analogue in a Murine Squamous Cell Carcinoma Model System. *Cancer Research*, **57**, 3759-3764.
- [26] Reichrath, J., Rafi, L., Muller, S.M., *et al.* (1998) Immunohistochemical Analysis of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Receptorin Cervical Carcinoma. *Histochem*, **30**, 561-567. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1003283117492>
- [27] 侯萍, 张燕, 高伟, 姜常青. 维生素 D 受体在宫颈癌中的表达及临床意义[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2009, 12(5): 694-696.
- [28] 张凤, 邢丽娜, 马艳伟, 等. 1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub> 对鼠宫颈癌免疫作用的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2015, 49(1): 30-33.
- [29] 于君丽, 刁尧, 郭科军, 等. 钙与维生素 D<sub>3</sub> 抑制人宫颈癌细胞和组织增殖作用的相关性研究[J]. 中国医科大学学报, 2005, 34(5): 403-405.
- [30] 林兰, 林锦贤, 余江, 林善英. 人宫颈癌 SiHa 细胞核维生素 D 受体的检测[J]. 福建医药杂志, 2012, 34(4): 73-75.
- [31] 蔡叶樾, 张红河, 倪慧群, 徐庆嵩. 血浆 Th17 细胞相关因子与 25-羟基维生素 D 检测对宫颈癌的临床价值[J]. 全科医学临床与教育, 2014, 12(3): 263-265.
- [32] 应倩, 夏庆民, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 中国 2009 年宫颈癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(8): 612-616.
- [33] 石远凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [34] 陈秀慧, 曲军英. 不同质量浓度顺铂对宫颈癌 Hela 细胞增殖能力的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(7): 601-602.
- [35] Wang, T.H., Wang, J.Y., Gong, X., Li, H.Z. and Cheng, Y. (2012) Tetrandrine Enhances Cytotoxicity of Cisplatin in Human Drug-Resistant Esophageal Squamous Carcinoma Cells by Inhibition of Multidrug Resistance-Associated Protein 1. *Oncology Reports*, **5**, 1681-1686.

**期刊投稿者将享受如下服务：**

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[acrpo@hanspub.org](mailto:acrpo@hanspub.org)