

MAPK 通路在红托竹荪多糖诱导人胃癌 MKN-45 细胞凋亡中的作用机制研究[△]

杨茜^{1*}, 卢海洋¹, 胡露^{1,2}, 王忠元¹ (1. 贵州省人民医院药剂科, 贵阳 550002; 2. 贵州医科大学药学院, 贵阳 550025)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)10-1185-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.10.007



摘要 目的: 研究红托竹荪多糖对人胃癌 MKN-45 细胞增殖与凋亡的影响, 并基于丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 信号通路探讨其可能的作用机制。方法: 体外培养 MKN-45 细胞, 分为对照组, 红托竹荪多糖低、中及高剂量组, 采用终浓度分别为 0、4、6 及 8 mg/mL 的红托竹荪多糖作用于细胞 48 h 后, 采用细胞计数法检测红托竹荪多糖对人胃癌 MKN-45 细胞增殖的影响; 采用倒置显微镜观察不同浓度的红托竹荪多糖作用于人胃癌 MKN-45 细胞 48 h 后细胞形态学的变化。设立实验组的红托竹荪多糖终浓度为 8 mg/mL, 采用膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素/碘化丙啶双染色流式细胞技术检测细胞的凋亡率; 采用流式细胞术检测细胞周期分布; 采用蛋白质印迹法检测红托竹荪多糖作用胃癌细胞后 p38 蛋白激酶 (p38)、磷酸化 p38 蛋白激酶 (p-p38)、细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、磷酸化细胞外调节蛋白激酶 (p-ERK)、C-JUN 氨基末端激酶 (JNK)、磷酸化 C-JUN 氨基末端激酶 (p-JNK)、B 淋巴细胞瘤-2 蛋白 (Bcl-2) 和活化的半胱氨酸蛋白酶-3 (cleaved Caspase-3) 蛋白的表达, 即与 3-磷酸甘油醛脱氢酶 (GADPH) 灰度值比值。结果: 作用 48 h 后, 不同浓度的红托竹荪多糖 (4、6 及 8 mg/mL) 对人胃癌 MKN-45 细胞增殖的抑制率分别为 (8.27±5.99)%、(21.83±5.77)% 和 (56.95±5.21)%; 在检测的浓度范围下, 随着浓度的升高, 红托竹荪多糖对 MKN-45 细胞增殖的抑制率逐渐升高。倒置显微镜下显示, 经 8 mg/mL 的红托竹荪多糖作用 48 h 后, MKN-45 细胞密度与对照组相比明显减少。流式细胞术检测结果显示, 与对照组相比, 实验组人胃癌 MKN-45 细胞凋亡率显著升高 ($P<0.05$); 细胞周期结果显示, 实验组 G₁ 期细胞比例明显减少 ($P<0.05$), G₂ 期细胞比例明显增多 ($P<0.05$), S 期细胞比例明显减少 ($P<0.05$); 蛋白质印迹法结果显示, 与对照组相比, 实验组 MKN-45 细胞中 cleaved Caspase-3 的表达有升高趋势 ($P<0.05$), Bcl-2 的表达有降低趋势 ($P<0.05$), p-P38/P38 比值、p-ERK/ERK 比值与 p-JNK/JNK 比值均低于对照组 ($P<0.05$), 上述差异均有统计学意义。结论: 红托竹荪多糖在体外能抑制人胃癌 MKN-45 细胞增殖并诱导细胞凋亡, 使肿瘤细胞阻滞在 G₂/M 期, 其作用可能通过调控 MAPK 信号通路实现。

关键词 竹荪多糖; 人胃癌 MKN-45 细胞; 细胞凋亡; 细胞周期; MAPK 信号通路; B 淋巴细胞瘤-2 蛋白; 半胱氨酸蛋白酶-3

Mechanism of MAPK Signaling Pathway in Apoptosis of Human Gastric Cancer MKN-45 Cells by Dictyophora Rubrovalvata Polysaccharide[△]

YANG Qian¹, LU Haiyang¹, HU Lu^{1,2}, WANG Zhongyuan¹ (1. Dept. of Pharmacy, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China; 2. School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the effect of dictyophora rubrovalvata polysaccharide on proliferation and apoptosis of human gastric cancer MKN-45 cells, and probe into the possible mechanism based on mitogen activated protein kinase (MAPK) signaling pathway. **METHODS:** MKN-45 cells were cultured *in vitro*, and divided into the control group, low-dose, medium-dose and high-dose dictyophora rubrovalvata polysaccharide group. The effect of dictyophora rubrovalvata polysaccharide with final concentrations of 0 mg/mL, 4 mg/mL, 6 mg/mL and 8 mg/mL on the proliferation of human gastric cancer MKN-45 cells was detected by cell counting (CCK-8) after 48 h of treatment. The morphological changes of MKN-45 cells were observed under inverted microscope after being treated with different concentrations of dictyophora rubrovalvata polysaccharide for 48 h. In the experimental group, the final concentration of polysaccharide was 8 mg/mL. Apoptosis rate was detected by Annexin V-FITC/PI double staining flow cytometry. Cell cycle was detected by flow cytometry. Western blotting was used to detect the expression of p38 protein kinase (p38), phosphorylated p38 protein kinase (p-p38), extracellular regulated protein kinase (ERK), phosphorylated

[△] 基金项目: 贵州省中医药、民族医药科学技术研究专项课题 (No. QZYY-2019-007)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 医院药学、肿瘤药理学。E-mail: xx4185@sina.com

extracellular regulated protein kinase (p-ERK), C-JUN N-terminal kinase (JNK), phosphorylated C-JUN N-terminal kinase (p-JNK), B-lymphomatoma-2 protein (Bcl-2) and the activated cysteine proteinase-3 (cleaved Caspase-3) protein, by the ratio of gray value to glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GADPH). RESULTS: After 48 h of treatment, the inhibition rates of dictyophora rubrovalvata polysaccharide under different concentration (4 mg/mL, 6 mg/mL and 8 mg/mL) on the proliferation of human gastric cancer MKN-45 cells were (8.27±5.99)%, (21.83±5.77)% and (56.95±5.21)%, respectively. In the detected concentration range, the inhibition rates of dictyophora rubrovalvata polysaccharide on MKN-45 cell proliferation increased with the increase of concentration. Under the inverted microscope, the MKN-45 cell density decreased significantly compared with the control group after being treated with 8 mg/mL dictyophora rubrovalvata polysaccharide for 48 h. Results of flow cytometry showed that compared with the control group, the apoptosis rate of MKN-45 cells in the experimental group increased significantly ($P<0.05$); results of cell cycle showed that the proportion of cells in G₁ phase and S phase in the experimental group decreased significantly ($P<0.05$, $P<0.05$), and the proportion of cells in G₂ phase increased significantly ($P<0.05$); Western blotting results showed that compared with the control group, the cleaved Caspase-3 in MKN-45 cells in the experimental group increased ($P<0.05$), Bcl-2 tended to decreased ($P<0.05$), p-P38/P38 ratio, p-ERK/ERK ratio and p-JNK/JNK ratio in the control group were lower than those in the control group ($P<0.05$), with statistically significant differences. CONCLUSIONS: Dictyophora rubrovalvata polysaccharide can inhibit the proliferation and induce apoptosis of human gastric cancer MKN-45 cells *in vitro*, and block tumor cells in G₂/M phase, which may be achieved by regulating MAPK signaling pathway.

KEYWORDS Dictyophora rubrovalvata polysaccharide; Human gastric cancer MKN-45 cells; Cell apoptosis; Cell cycle; MAPK signaling pathway; Bcl-2; Caspase-3

胃癌的发病率在我国恶性肿瘤中仅次于肺癌^[1];西北地区、东部沿海以及东北地区的发病率明显高于南方地区^[2-4]。红托竹荪是一种营养丰富、味道鲜美的药食两用真菌,从竹荪中提取得到的竹荪多糖是其主要药用成分,已被证明具有免疫调节功能,且对肝癌等肿瘤细胞具有直接抑制与促凋亡作用^[5-9]。丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)信号通路是参与肿瘤细胞增殖、分化、凋亡的重要信号转导通路。目前尚无关于红托竹荪多糖对肿瘤细胞 MAPK 通路影响的文献报道。本研究旨在研究红托竹荪多糖对胃癌 MKN-45 细胞的影响,并探讨红托竹荪多糖对 MAPK 信号通路的调控作用,为红托竹荪多糖的进一步开发提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株:人胃癌细胞株 MKN-45,购自易泽生物科技(上海)有限公司。

1.1.2 仪器:3111 型二氧化碳培养箱(美国 Thermo Fisher 公司);全波长 EPOCH2 型酶标仪(美国 BioTek 公司);CKX41 型倒置荧光显微镜(日本 Olympus 公司);FC500 型流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司);MICROCL17 型水平摇床(江苏海门其林贝尔仪器制造有限公司)。

1.1.3 药品与试剂:红托竹荪多糖,纯度≥98%,购自陕西慈缘生物技术有限公司,批号为 CY210304;RPMI1640 培养基、胎牛血清均购自美国 Gibco 公司,批号为 11995065、10099141;细胞计数法-8(CCK-8)试剂盒购自生工生物工程(上海)股份有限公司,批号为 E606335-0500;膜联蛋白 V(Annexin V)-异硫氰酸荧光素(FITC)/碘化丙啶(PI)细胞凋亡检测试剂盒购自上海翊圣生物科技有限公司,批号为 40302ES20;PI 染色试

剂盒购自生工生物工程(上海)股份有限公司,批号为 E607306;二辛可宁酸(BCA)蛋白浓度测定试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司,批号为 P0010;兔抗 p38 蛋白激酶(p38)、磷酸化 p38 蛋白激酶(p-p38)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)、磷酸化细胞外调节蛋白激酶(p-ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、磷酸化 JNK(p-JNK)单克隆单体和鼠抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)单克隆抗体均购自美国 CST 公司,批号为 8690S、4631S、4695S、4370S、9252S、4671S 和 5174;半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)抗体购自美国 Proteintech 公司,批号为 19677-1-AP;B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)抗体购自美国 Millipore 公司,批号为 ab1722。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养:人胃癌 MKN-45 细胞用含 10%胎牛血清的 RPMI1640 培养基培养,置于 37℃、5%CO₂ 的培养箱内,每 2~3 d 更换 1 次培养液,细胞密度达到 80%~90%时,用 0.25%胰蛋白酶消化后传代,取对数生长期的细胞用于实验^[10]。

1.2.2 分组与给药:细胞以 2×10⁴ 个/孔的密度接种于细胞板后,将细胞分为低、中及高剂量组(实验组)和对照组,实验组加入不同浓度的红托竹荪多糖,其终浓度分别为 4、6 及 8 mg/mL;对照组给予等量磷酸盐缓冲溶液(PBS)处理。每组设 4 个复孔,置于 CO₂ 培养箱中共同培养 48 h。用倒置显微镜观察细胞生长状态并采集图像。

1.2.3 CCK-8 法检测细胞毒性:更换 96 孔板中的培养液,同时每孔加入 CCK-8 试剂 10 μL;在 37℃细胞培养箱中避光孵育 1 h;用酶标仪检测 450 nm 处的吸光度 OD 值。细胞增殖抑制率(%)=(对照组 OD 值-实验组 OD 值)/(对照组 OD 值-空白组 OD 值)×100%^[11]。

1.2.4 AnnexinV-FITC/PI 双染法检测细胞凋亡率:将细胞分为 PBS 对照组与实验组,实验组的红托竹荪多糖浓度为 8 mg/mL,细胞以 2×10^5 个/mL 密度接种于 6 孔板中,培养 48 h 后用不含乙二胺四乙酸的胰酶消化、预冷 PBS 洗涤,1 500 r/min,离心半径 12 cm,4 ℃ 离心 5 min 弃去上清液,重复 2 次后收集 MKN-45 细胞的细胞悬液,将细胞密度调整为 1×10^6 个/mL。取 100 μ L 细胞悬液于 5 mL 流式管中,加入 Annexin-FITC 溶液 5 μ L 和 20 μ g/mL 的 PI 10 μ L,轻轻混匀。避光、室温 (25 ℃) 反应 15 min。加入 Annexin-FITC 缓冲液 400 μ L,混匀,于 1 h 内采用流式细胞仪检测^[12]。

1.2.5 流式细胞术检测细胞周期分布:分组及加药处理同“1.2.4”项。用 PBS 洗涤细胞后收集沉淀,75%乙醇固定过夜,去除乙醇后清洗、重悬细胞,加入 10 mg/mL 的核糖核酸酶 A 溶液 2.5 μ L,37 ℃ 孵育 30 min,加入 50 μ g/mL 的 PI 50 μ L 混匀,用流式细胞仪检测,软件分析细胞周期分布。

1.2.6 蛋白质印迹法检测 MKN-45 细胞 p38、p-p38、JNK、p-JNK、ERK、p-ERK、cleaved Caspase-3 和 Bcl-2 的表达:分组及加药处理同“1.2.4”项。在培养 48 h 后收集各组细胞 1×10^6 个,RIPA 法提取细胞总蛋白,BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。将提取的蛋白上清液与 5 $\times$ 蛋白上样缓冲液,放入沸水中进行沸水浴 10 min 使蛋白变性。制备分离胶,取待测蛋白 40 μ g,行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,电转移至 PVDF 膜,用含 5%脱脂奶粉的 TBST(封闭液)浸泡 PVDF 膜,室温摇床封闭 30 min,用一抗稀释液稀释相应的一抗(p38、p-p38、JNK、p-JNK、ERK、p-ERK、Caspase-3 一抗以 1:1 000 稀释,Bcl-2 一抗以 1:2 000 稀释),使 PVDF 膜浸泡于一抗孵育液中,4 ℃ 孵育过夜。充分洗涤 PVDF 膜 5~6 次,每次 5 min。用 TBST 稀释相应的 HRP 标记二抗(1:5 000 稀释),使 PVDF 膜浸泡于二抗孵育液中,37 ℃ 摇床孵育 2 h 后再洗去多余二抗。洗膜后用显色剂化学发光试剂显色、曝光。以 GAPDH 为内参,通过图像分析软件定量分析特定条带的灰度^[13]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对所得数据进行统计处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示;多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 t 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 红托竹荪多糖对 MKN-45 细胞增殖的影响

4、6 及 8 mg/mL 红托竹荪多糖分别作用于 MKN-45 细胞 48 h 后,与对照组相比,MKN-45 细胞的增殖受到抑制,且随着浓度的增加,抑制作用明显增加;红托竹荪多糖低、中及高剂量组的细胞增殖抑制率进行两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 红托竹荪多糖对 MKN-45 细胞形态的影响

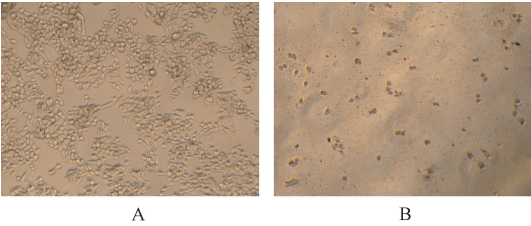
显微镜下放大 100 倍观察显示,红托竹荪多糖作用于 MKN-45 细胞 48 h 后,对照组细胞形态饱满、成团生长,状态良好。与对照组比较,实验组的细胞密度减小,细胞裂解,形态不规则,出现大量死细胞,见图 1。

表 1 不同浓度的红托竹荪多糖对人胃癌 MKN-45 细胞增殖抑制率比较($\bar{x}\pm s,n=4$)

Tab 1 Comparison of proliferation inhibition rates of human gastric cancer MKN-45 cells in each group ($\bar{x}\pm s,n=4$)

组别	剂量/(mg/mL)	48 h 细胞增殖抑制率/%
对照组	0	—
红托竹荪多糖低剂量组	4	8.27 $\pm$ 5.99 *
红托竹荪多糖中剂量组	6	21.83 $\pm$ 5.77 *
红托竹荪多糖高剂量组	8	56.95 $\pm$ 5.21 *

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。
Note:rs. control group, * $P<0.05$.



A. 对照组;B. 实验组。

A. control group; B. experimental group.

图 1 红托竹荪多糖作用 48 h 后 MKN-45 细胞形态的变化
Fig 1 Morphological changes of MKN-45 cells treated with dictyophora rubrovalvata polysaccharide after 48 h

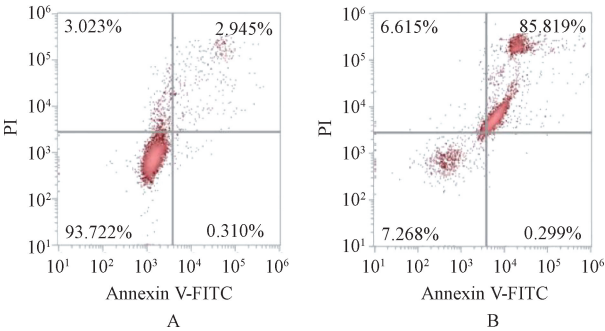
2.3 红托竹荪多糖对 MKN-45 细胞凋亡的影响

Annexin V-FITC/PI 双染法检测显示,红托竹荪多糖作用于 MKN-45 细胞 48 h 后,与对照组相比,实验组 MKN-45 细胞凋亡率明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2、图 2。

表 2 红托竹荪多糖对 MKN-45 细胞凋亡的影响($\bar{x}\pm s,n=4$)
Tab 2 Effect of dictyophora rubrovalvata polysaccharide on apoptosis of MKN-45 cells ($\bar{x}\pm s,n=4$)

组别	剂量/(mg/mL)	细胞凋亡率/%
对照组	0	3.53 $\pm$ 0.60
实验组	8	88.92 $\pm$ 6.14 *

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。
Note:rs. control group, * $P<0.05$.



A. 对照组;B. 实验组。

A. control group; B. experimental group.

图 2 各组 MKN-45 细胞凋亡情况比较

Fig 2 Comparison of apoptosis of MKN-45 cells in each group

2.4 红托竹荪多糖对 MKN-45 细胞周期的影响

流式细胞仪检测发现,红托竹荪多糖作用于 MKN-45 细胞 48 h 后,与对照组相比,实验组 G₁ 期细胞比例明显减少,G₂ 期细胞比例明显增高,S 期细胞比例明显减少,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3、图 3。

表 3 红托竹荪多糖对 MKN-45 细胞周期的影响($\bar{x}\pm s$)
Tab 3 Effects of dictyophora rubrovalvata polysaccharide on cell cycle of MKN-45($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/(mg/mL)	细胞周期各时期细胞百分比/%		
		G ₁ 期	S 期	G ₂ 期
对照组	0	61.93±0.18	38.07±0.18	0.00±0.00
实验组	8	52.02±1.65 *	28.18±2.50 *	19.80±1.80 *

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。
Note:rs. control group, * $P<0.05$.

2.5 红托竹荪多糖对凋亡相关蛋白及 MAPK 信号通路蛋白表达的影响

以 Image J 软件对蛋白质印迹结果作灰度分析,发现与对照组比较,实验组处理 MKN-45 细胞后,p-P38/P38 比值、p-ERK/ERK 比值与 p-JNK/JNK 比值均明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与对照组比较,实验组 MKN-45 细胞中 Bcl-2 的表达降低,Caspase-3 的表达升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4、图 4。

3 讨论

胃癌是我国高发的恶性肿瘤之一,其发生与饮食有很大关联^[14]。在胃癌的治疗中,许多药食同源的中药起到了非常重要的作用。从食用菌竹荪中提取的竹荪提取物已被证实对肿瘤细胞有直接的细胞毒活性,也可通过提高宿主的免疫功能而发挥间接抗肿瘤作用^[15-16]。天然竹荪包括有长裙竹荪、短裙竹荪、棘托竹荪和红托竹荪等,其中红托竹荪是竹荪中具

表 4 红托竹荪多糖对 MKN-45 细胞相关蛋白相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of relative expression level of MKN-45 cell related proteins by dictyophora rubrovalvata polysaccharide($\bar{x}\pm s$)						
组别	剂量/(mg/mL)	Bcl-2	Caspase-3	p-P38/P38	p-ERK/ERK	p-JNK/JNK
对照组	0	1.00±0.10	1.00±0.10	1.00±0.18	1.00±0.19	1.00±0.18
实验组	8	0.22±0.06 *	6.09±0.40 *	0.18±0.06 *	0.22±0.08 *	0.24±0.07 *

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。
Note:rs. control group, * $P<0.05$.

有代表性的品种之一。竹荪多糖是竹荪提取物发挥生物效应的主要成分,本研究将红托竹荪多糖作为研究对象。

初步研究结果表明,竹荪多糖诱导人肝癌 HCC-LM3 细胞凋亡的机制在于使细胞周期的 G₂/M 期停滞生长,凋亡因子 Bax、Caspase-3 表达增加,Bcl-2/Bax 比值降低^[17]。另有研究结果表明,竹荪多糖 DP15 可通过上调路易斯肺癌细胞系 LLC 荷瘤小鼠脾脏髓源抑制性细胞 MDSCs 中的 P53 基因表达,下调 Bcl-2 基因表达,诱导荷瘤 MDSCs 凋亡而降低 MDSCs 细胞中细胞亚群 CD11b⁺、GR1⁺ 的细胞比例,抑制小鼠体内 LLC 的肿瘤生长^[18]。有学者同时研究了竹荪多糖对肝癌 HepG2 细胞、乳腺癌 MCF-7 细胞、宫颈癌 HeLa 细胞、胃癌 MGC803 细胞以及结肠癌 LoVo 细胞共 5 种肿瘤细胞体外的增殖抑制作用,结果表明,竹荪多糖在体外可抑制肝癌 HepG2 细胞、胃癌

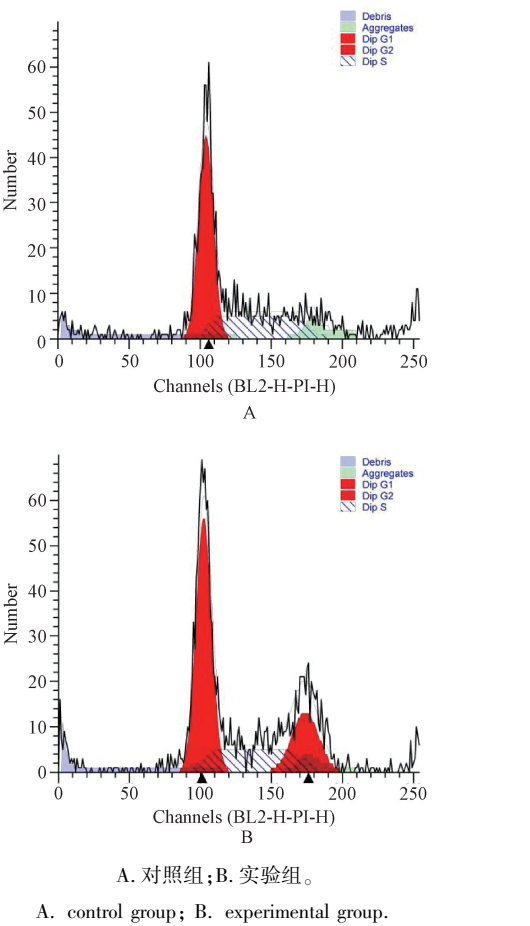
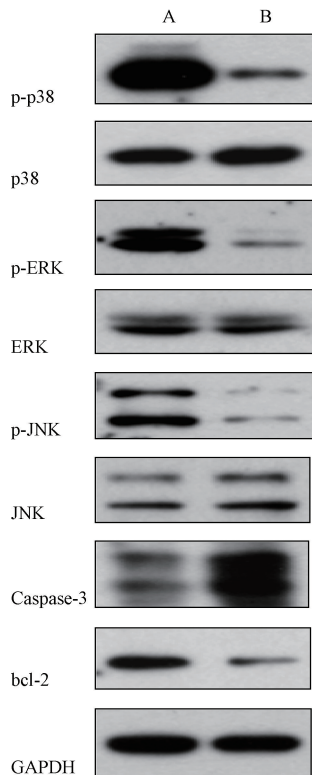


图 3 红托竹荪多糖对 MKN-45 细胞周期分布的影响
Fig 3 Effect of dictyophora rubrovalvata polysaccharide on cell cycle distribution of MKN-45

MGC803 细胞和结肠癌 LoVo 细胞的增殖,其中对肝癌 HepG2 细胞的抑制作用最好,在检测浓度范围内抑制率可>50%,对结肠癌以及胃癌细胞的增殖有抑制作用,在检测浓度范围内抑制率可>20%,并具有时间及药物浓度依赖性^[19]。

MAPK 作为经典的信号通路,在多种肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡过程中具有重要的作用,p38、JNK 和 ERK 是 MAPK 信号通路的主要分支路线。在某些因素的刺激下,存在于细胞质的 p38、JNK 和 ERK 活化后进入细胞核内,使转录因子磷酸化,调控相关基因的表达,影响细胞周期和 Fas、Bax 和 Cleaved Caspase-3 等凋亡相关蛋白的表达,从而影响细胞的增殖与凋亡。MAPK 通路被认为是肿瘤治疗的潜在作用靶点,通路被抑制时肿瘤细胞的生长也会受到抑制^[20]。

本研究结果表明,红托竹荪多糖可抑制人胃癌 MKN-45 细



A. 对照组; B. 实验组。

A. control group; B. experimental group.

图4 红托竹荪多糖对 MKN-45 蛋白表达的影响

Fig 4 Effect of dictyophora rubrovalvata polysaccharide on expression of MKN-45 protein

胞增殖,并呈浓度依赖性,与其诱导人胃癌 MKN-45 细胞凋亡、使肿瘤细胞生长阻滞在 G_2/M 期有关。进一步的机制研究结果表明,红托竹荪多糖通过调控 MAPK 信号通路,下调信号通路关键蛋白 p-p38、p-ERK 和 p-JNK 的表达,降低 p38、ERK 和 JNK 的磷酸化水平,使 p-p38、p-ERK 和 p-JNK 去磷酸化增强,MAPK 信号通路的活化受到抑制,从而引起促凋亡蛋白 cleaved Caspase-3 表达增加,癌基因 Bcl-2 表达减弱,最终诱导 MKN-45 细胞凋亡。由此表明,红托竹荪多糖能通过诱导肿瘤细胞凋亡,使肿瘤细胞阻滞在 G_2/M ,从而抑制人胃癌 MKN-45 细胞增殖,影响 MAPK 信号通路,调控 MKN-45 细胞凋亡。

本研究结果为红托竹荪多糖成为胃癌治疗的潜在药物提供了参考依据,为未来申报抗肿瘤新药奠定了药理学基础,为中药、民族药的资源利用发展提供了良好的思路与方向。但对于红托竹荪多糖抗胃癌细胞增殖及调控 MAPK 信号通路的研究目前只处于体外实验阶段,仍需进一步的动物实验来验证红托竹荪多糖是否具有体内抗肿瘤作用并阐明相关的抗肿瘤作用机制。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(3): 118-144.
- [2] 秦全红, 章明放. 进展期胃癌患者 Th1/Th2 失衡的临床进展

[J]. 中国处方药, 2018, 16(7): 17-18.

- [3] 朱小轩, 刘海鹏, 景钦东, 等. SOX 方案联合甲磺酸阿帕替尼转化治疗不可切除胃癌 2 例[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(2): 267-271.
- [4] 刘宪军. 胃巨大溃疡型低分化腺癌追踪 23 年一例[J]. 中国保健营养, 2018, 28(33): 114.
- [5] 张春梅, 陈宏, 何铭琪, 等. 竹荪多糖化学结构及其生物活性的研究进展[J]. 食品研究与开发, 2019, 40(9): 205-209.
- [6] 肖佳艳. 竹荪多糖对人肝癌细胞 HCC-LM3 抑制作用的实验研究[D]. 贵阳: 贵阳医学院, 2014: 1-32.
- [7] 叶建方, 刘泳廷, 郑冲. 红托竹荪对小鼠 IL-12、IL-4 和 IFN- γ 表达影响[J]. 中国公共卫生, 2018, 34(7): 994-996.
- [8] 张豫, 罗鹏, 肖佳艳, 等. 竹荪多糖的提取及对小鼠肝癌 H22 细胞生长影响的初探[J]. 医药前沿, 2017, 7(19): 349-351.
- [9] 王小红, 江洪, 丁艺晖, 等. 竹荪多糖与多西紫杉醇联用抗肿瘤效应及机制研究[J]. 浙江医学, 2019, 41(20): 2164-2167, 2172.
- [10] 侯志斌, 李菊英, 苟笑丹. RRM2 对人胃癌细胞 MKN-45 增殖、侵袭及顺铂耐药作用的研究[J]. 医学综述, 2018, 24(13): 2684-2688.
- [11] 钟广俊, 王兆军, 王道荣, 等. 二氢丹参酮对人胃癌细胞 MKN-45 增殖和凋亡的影响研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(22): 2872-2874.
- [12] DAI Z B, WANG L G, WANG X X, et al. Oxymatrine induces cell cycle arrest and apoptosis and suppresses the invasion of human glioblastoma cells through the EGFR/PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and STAT3[J]. Oncol Rep, 2018, 40(2): 867-876.
- [13] 胡晶, 戴娜, 徐冰雁, 等. 益气解毒方通过 MAPK/ERK 信号通路抑制鼻咽癌细胞增殖[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(6): 1221-1227.
- [14] 张婷, 罗志强, 胡真全. 高原地区胃癌的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(2): 95-98.
- [15] DENG C, FU H T, SHANG J Y, et al. Dectin-1 mediates the immunoenhancement effect of the polysaccharide from *Dictyophora indusiata*[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 109: 369-374.
- [16] 王小红, 江洪, 余新民. 竹荪水提取物对路易斯肺癌细胞的抑制效应研究[J]. 中国医药导报, 2014, 11(16): 9-11, 19.
- [17] HU T, ZHANG K J, PAN D, et al. Inhibition effect of dictyophora polysaccharides on human hepatocellular carcinoma cell line HCC-LM3[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e918870.
- [18] 江洪, 王小红. 以髓源抑制性细胞为靶点的竹荪多糖抗肿瘤机制研究[J]. 中国医药科学, 2019, 9(24): 21-26.
- [19] 张文岭, 赵飞飞, 赵丹, 等. 竹荪多糖对 5 种肿瘤细胞增殖的抑制效果[J]. 广西医学, 2021, 43(18): 2209-2213.
- [20] WU K, YANG Y, LIU D L, et al. Activation of PPAR γ suppresses proliferation and induces apoptosis of esophageal cancer cells by inhibiting TLR4-dependent MAPK pathway[J]. Oncotarget, 2016, 7(28): 44572-44582.

(收稿日期:2023-02-28 修回日期:2023-05-22)