



· 论 著 ·

阿的平诱导结外NK/T淋巴瘤细胞凋亡的实验研究

杨雪^{1,2}, 吴英理³, 许洁², 仝佳³, 井博³, 王莹莹¹, 朱琦¹

1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院血液内科, 上海 200011;
2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院感染科, 上海 200011;
3. 上海交通大学医学院病理生理学系, 细胞分化与凋亡教育部重点实验室, 上海 200025

【摘要】 背景与目的: 随着含有门冬酰胺酶化疗方案以及局部放疗和免疫检查点抑制剂的成功应用, 结外NK/T细胞淋巴瘤 [extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, ENKTCL] 患者缓解率和无病生存率较以往有显著提高, 然而仍有相当一部分进展期ENKTCL患者成为复发/难治性病例。前期研究发现, 抗寄生虫小分子化合物阿的平可以抑制包括血液肿瘤在内多种肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡, 可能成为新型抗肿瘤药物。进一步探究阿的平对ENKTCL细胞的影响及其可能作用机制。**方法:** 以不同浓度阿的平处理ENKTCL细胞系SNK6和NK92 (分别由上海交通大学医学院附属新华医院血液内科和上海血液学研究所提供), 观察细胞生长和形态并采用细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) 检测其增殖, 同时应用流式细胞术检测细胞周期、凋亡率以及细胞内线粒体跨膜电位和活性氧水平, 进一步利用蛋白 [质] 印迹法 (Western blot) 检测细胞自噬相关蛋白LC3B和P70表达的变化。**结果:** SNK6和NK92细胞经阿的平处理48 h后, 细胞增殖抑制率分别为 (47.08±2.19)%和 (30.46±7.95)%, 明显高于对照组 [(11.85±1.89)%和 (10.08±2.01)%, P 值均<0.05], 阿的平处理24 h后处理组SNK6和NK92细胞凋亡率分别达到 (86.45±6.54)%和 (76.5±10.8)%; 显著高于对照组 [(3.3±3.24)%和 (2.64±1.67)%, P 值均<0.05]。同时阿的平处理组SNK6和NK92细胞周期均发生明显S期阻滞, 但细胞内线粒体跨膜电位均无显著变化。进一步研究还发现, 阿的平能够促使SNK6细胞内活性氧水平升高并抑制SNK6和NK92细胞内P70蛋白磷酸化, 同时上调LC3B蛋白表达。**结论:** 阿的平能够诱导ENKTCL细胞增殖阻滞和凋亡, 其机制可能与阿的平介导细胞内活性氧水平升高以及抑制mTOR信号通路进而激活细胞自噬有关。

【关键词】 阿的平; 结外NK/T细胞淋巴瘤; 凋亡; 自噬

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.10.002

中图分类号: R733.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)10-0767-06

Experimental study on quinacrine inducing apoptosis in extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma cells YANG Xue^{1,2}, WU Yingli³, XU Jie², TONG Jia³, JING Bo³, WANG Yingying¹, ZHU Qi¹ (1. Department of Hematology, Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 2. Department of Clinical Infectious Disease, Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 3. Department of Pathophysiology, Key Laboratory of Cell Differentiation and Apoptosis of the Chinese Ministry of Education, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Correspondence to: ZHU Qi E-mail: zhuqi70@hotmail.com

【Abstract】 Background and purpose: With the clinical application of sequential L-asparaginase-containing chemotherapy and radiotherapy as well as immune checkpoint inhibitors, both rates of response and progression-free survival of patients with extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma (ENKTCL) have dramatically improved. However, a considerable number of advanced-stage patients become relapsed/refractory cases. It has been found that quinacrine, as an antiparasitic small molecular compound, could induce cell cycle arrest and apoptosis in different types of tumor cells *in vitro* including hematologic malignancies, which might be a promising novel antineoplastic pharmacotherapy. The present study aimed to explore the possible effects of quinacrine on ENKTCL cells and its potential mechanisms. **Methods:** The ENKTCL cell line SNK6 and NK92 cells (provided by Department of Hematology,

基金项目: 国家自然科学基金 (81870156)。

通信作者: 朱琦 E-mail: zhuqi70@hotmail.com

Xinhua Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University and Shanghai Institute of Hematology) were treated with different concentrations of quinacrine. The proliferations of SNK6 and NK92 cells were evaluated through cellular morphology and cell counting kit (CCK-8) assay. Meanwhile, flow cytometry was used to analyze changes of cell cycle distribution and apoptotic rate as well as mitochondrial transmembrane potential ($\Delta\Psi_m$) and intracellular reactive oxygen species (ROS) level. Furthermore, Western blot assay was applied to detect expression levels of autophagy modulator LC3B and P70. **Results:** After treating with quinacrine for 48 h, the growth inhibition rates of SNK6 and NK92 cells reached to (47.08±2.19)% and (30.46±7.95)% respectively, which were significantly higher compared with control group [(11.85±1.89)% and (10.08±2.01)%; $P<0.05$]. The apoptotic rates of SNK6 and NK92 cells in quinacrine groups after 24 h were (86.45±6.54)% and (76.5±10.8)% respectively, which were significantly higher compared with control group [(3.3±3.24)% and (2.64±1.67)%; $P<0.05$]. It was also shown that quinacrine could induce S-phase cell cycle arrest in SNK6 and NK92 cells, though little influence on mitochondrial $\Delta\Psi_m$ was observed. Furthermore, quinacrine could trigger elevation of ROS level and inhibition of P70 phosphorylation as well as up-regulate expression of LC3B in these cells. **Conclusion:** Quinacrine could induce proliferation inhibition and apoptosis in ENKTCL cells, which might be mediated by intracellular ROS and simultaneous suppression of mTOR signaling pathway to trigger cell autophagy.

[**Key words**] Quinacrine; Extranodal NK/T-cell lymphoma; Apoptosis; Autophagy

结外NK/T细胞淋巴瘤 [extranodal natural killer (NK) /T-cell lymphoma, ENKTCL] 是起源于自然杀伤细胞 (少部分可能是成熟T淋巴细胞) 的高度侵袭性恶性淋巴瘤。早期局限性ENKTCL患者采用含有左旋门冬酰胺化疗序贯局部放疗可以取得良好疗效, 但进展期患者通常在治疗过程中发生耐药而成为复发/难治性病例。近年来, 随着造血干细胞移植以及程序性死亡受体-1 (programmed death protein-1, PD-1) 抑制剂等细胞免疫疗法成功应用于复发/难治性ENKTCL治疗, 这些患者的缓解率和无病生存率较以往有所提高, 然而仍有相当一部分进展期和复发/难治性患者在挽救治疗后复发并对多种药物产生耐药^[1]。因此, 寻找ENKTCL新型治疗药物有其必要性和重要临床意义。已有研究显示, 阿的平 (金鸡纳树皮中提取的小分子化合物) 可以通过调变细胞内多条信号通路诱导包括T淋巴细胞白血病细胞在内的多种血液肿瘤细胞增殖阻滞和凋亡^[2-5], 但有关其对ENKTCL细胞生物学效应研究仍鲜有报道。有鉴于此, 我们以ENKTCL细胞株SNK6和NK92细胞为模型, 探究阿的平对ENKTCL细胞的影响及其可能机制。

1 材料和方法

1.1 材料与试剂

阿的平购自日本东京化成工业株式会社, 纯

度为98%, 溶于无菌双蒸水中, 配制为50 mmol/L 存储液, 置于-20 °C储存, 待使用时稀释至所需浓度。AIM-V培养液、双抗 (青霉素/链霉素) 溶液、0.4%台盼蓝染液购自美国Gibco公司, 人AB型血清购自美国GEMINI公司, 瑞氏吉姆萨染料购自珠海贝索生物技术有限公司, 细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) 试剂盒、磷酸盐缓冲液 (PBS: 1×) 购自江苏凯基生物有限公司, 白细胞介素-2购自上海近岸科技有限公司, Annexin-V/PI凋亡检测试剂盒购自美国Thermo Fisher公司, JC-1试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司, ECL试剂盒购自美国Amersham Pharmacia GE公司, BCA试剂盒购自南京诺唯赞生物科技有限公司, p-P70抗体购自美国Proteintech公司, LC3B抗体购自美国CST公司。

1.2 细胞培养与细胞形态学观察

人ENKTCL细胞系SNK6和NK92细胞分别由上海交通大学医学院附属新华医院血液内科和上海血液学研究所提供, 将 2×10^5 个/mL SNK6和NK92细胞接种于含10%人AB型血清、100 $\mu\text{g/mL}$ 青霉素、100 $\mu\text{g/mL}$ 链霉素和300 U/mL 白细胞介素-2的AIM-V培养液中, 常规条件下培养 (37 °C、CO₂体积分数为5%、95%湿度) 24 h后抽取部分细胞进行细胞离心涂片仪涂片, 瑞氏吉姆萨染色, 光镜下观察其细胞形态, 并以Image-Pro Plus软件拍摄图像。

1.3 CCK-8法检测细胞增殖抑制率

取对数生长期的SNK6和NK92细胞,按 2×10^4 个/mL密度接种于96孔板,每孔100 μ L。实验组用5 μ mol/L阿的平处理细胞,同时设置溶剂对照组和空白对照组,每组3个复孔。置于37 $^{\circ}$ C、CO₂体积分数为5%、95%湿度培养箱中,培养24 h后每孔分别加入10 μ L CCK-8溶液,混匀,继续培养4 h,酶标仪振荡,以空白对照孔调零,测450 nm处各孔吸光度(D)值。按公式:细胞增殖抑制率(%) = $(1 - D_{\text{实验组}}/D_{\text{对照组}}) \times 100\%$ 进行计算。

1.4 流式细胞术检测细胞周期、凋亡率、线粒体跨膜电位和活性氧

1.4.1 细胞周期检测

分别收集实验组及对照组的SNK6和NK92细胞,PBS洗涤2次后加入3 mL无水乙醇,-20 $^{\circ}$ C固定过夜;加入PBS 10 mL混匀,2 500 r/min离心5 min,离心半径为8.5 cm,洗涤2次,分别加入100 mg/mL RNase 37 $^{\circ}$ C温育30 min;采用100 μ g/mL碘化丙啶(propidium iodide, PI)染色后行流式细胞术检测。所有数据使用Beckman Coulter公司的Cytoflex LX软件收集、存储和软件分析。

1.4.2 细胞凋亡率检测

根据AnnexinV/PI凋亡检测试剂盒说明,将不同处理组细胞采用PBS洗涤后加入1 mL结合缓冲液,漂洗细胞1次弃上清液。依次加入100 μ L结合缓冲液及2.5 μ L AnnexinV,重悬混匀,避光37 $^{\circ}$ C温育15 min,再加入2 μ L PI,避光37 $^{\circ}$ C温育3 min;每管加入结合缓冲液400 μ L,1 h内进行流式细胞术检测。

1.4.3 线粒体跨膜电位($\Delta\Psi_m$)检测

当细胞内线粒体 $\Delta\Psi_m$ 正常时,荧光探针JC-1聚集在线粒体基质中形成聚合物,发出强烈红色荧光;当线粒体 $\Delta\Psi_m$ 下降或丧失后,JC-1以单体形式存在于细胞质中,产生绿色荧光。因此,线粒体 $\Delta\Psi_m$ 可以通过红/绿荧光强度比值来衡量。将实验组及对照组SNK6和NK92细胞以配制好的JC-1缓冲液重悬,按照JC-1试剂盒说明操作,分别加入10 μ g/mL JC-1工作液,并于37 $^{\circ}$ C饱和湿度的培养箱中温育30 min,2 500 r/min离心5 min,离心半径8.5 cm,弃上清液,PBS洗涤1次,采用

流式细胞术检测细胞内红绿荧光比值。

1.4.4 细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)检测

二氢乙啶(dihydroethidium, DHE)可以自由透过活细胞膜进入细胞内,并被细胞内超氧阴离子型ROS氧化,形成氧化乙啶,氧化乙啶可掺入染色体DNA中,产生红色荧光,因此,细胞内ROS水平可以通过测定细胞内红色荧光强度来衡量。将实验组及对照组SNK6和NK92细胞以预冷PBS洗两遍,弃上清液,200 μ L PBS重悬细胞沉淀,加入20 ng/mL DHE 37 $^{\circ}$ C温育1 h,2 500 r/min水平离心5 min,PBS洗涤2次,采用流式细胞术检测细胞内红色荧光强度。

1.5 蛋白[质]印迹法(Western blot)检测细胞自噬相关蛋白表达

在PBS洗涤后的各组SNK6和NK92细胞中加入细胞裂解液提取总蛋白,经BCA试剂盒定量后,取各组等量总蛋白进行SDS聚丙烯酰胺凝胶垂直电泳,常规转膜;膜经室温5%脱脂牛奶封闭1 h,加入相应一抗(包括磷酸化P70和LC3B),4 $^{\circ}$ C水平摇床过夜;经含0.1% Tween-20的PBS充分洗涤后与相应稀释度的兔二抗室温反应1 h,采用ECL试剂盒显影扫描保存。

1.6 统计学处理

采用SPSS 22.0软件包进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,检验方差齐性,两组均数间比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 阿的平对SNK6和NK92细胞生长的影响

ENKTC L系SNK6和NK92细胞经5 μ mol/L阿的平处理24和48 h后,实验组SNK6和NK92细胞生长抑制率[SNK6细胞为(40.18 \pm 4.72)%和(47.08 \pm 2.19)%,NK92细胞为(28.29 \pm 0.92)%和(30.46 \pm 7.95)%],明显高于对照组[SNK6细胞为(25.29 \pm 1.47)%和(11.85 \pm 1.89)%,NK92细胞为(18.95 \pm 3.44)%和(10.08 \pm 2.01)%],差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

表1 阿的平对SNK6和NK92细胞生长的影响

Tab. 1 Effect of quinacrine on the proliferation and survival of SNK6 and NK92 cells

Group	Sample number <i>n</i>	Growth inhibition rate/%		Cell apoptotic rate/%	Mitochondrial $\Delta\Psi_m$
		24 h	48 h	24 h	24 h
SNK6-control	3	25.29 ± 1.47	11.85 ± 1.89	3.30 ± 3.24	57.96 ± 23.47
SNK6-quinacrine	3	40.18 ± 4.72	47.08 ± 2.19	86.45 ± 6.54	313.77 ± 144.34
NK92-control	3	18.95 ± 3.44	10.08 ± 2.01	2.64 ± 1.67	72.66 ± 9.02
NK92-quinacrine	3	28.29 ± 0.92	30.46 ± 7.95	76.50 ± 10.80	47.98 ± 4.08

2.2 阿的平对SNK6和NK92细胞凋亡率和线粒体 $\Delta\Psi_m$ 的影响

Annexin V/PI双染法流式细胞仪检测细胞凋亡率的结果显示, SNK6和NK92细胞经5 $\mu\text{mol/L}$ 阿的平处理24 h后, 实验组SNK6和NK92细胞凋亡率分别为(86.45±6.54)%和(76.50±10.80)%; 明显高于对照组的(3.3±3.24)%和(2.64±1.67)%, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表1)。形态学观察显示, 阿的平处理组细胞均出现细胞体积缩小、细胞内大量空泡、细胞核浓缩、细胞核固缩和碎裂等典型凋亡形态学改变(图1)。此外, 阿的平处理24 h后SNK6和NK92细胞的红/绿荧光值分别为(313.77±144.34)和(47.98±4.08), 对照组SNK6和NK92细胞红/绿荧光值分别为(57.96±23.47)和(72.66±9.02), 与对照组相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1)。

2.3 阿的平对SNK6和NK92细胞周期的影响

SNK6和NK92细胞经5 $\mu\text{mol/L}$ 阿的平处理12 h后, 细胞周期DNA合成期(S期)比例分别达到(46.08±2.48)%和(58.08±0.86)%, 明显高于对照组(32.93±1.51)%和(47.73±1.29)%, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2)。相应地, 实验组细胞静止期(G_0 期)/DNA合成前期(G_1 期)比例显著低于对照组[实验组:(25.10±0.33)%和(27.57±0.21)%; 对照组:(45.43±2.00)%和(38.30±0.71)%; $P < 0.05$, 表2], 但DNA合成后期(G_2 期)/分裂期(M期)比例实验组与对照组比较[实验组:(28.83±2.25)%和(14.36±0.65)%; 对照组:(21.63±2.92)%和(13.98±0.28)%], 差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2)。这提示SNK6和NK92细胞经阿的平处理后发生细胞周期S期阻滞。

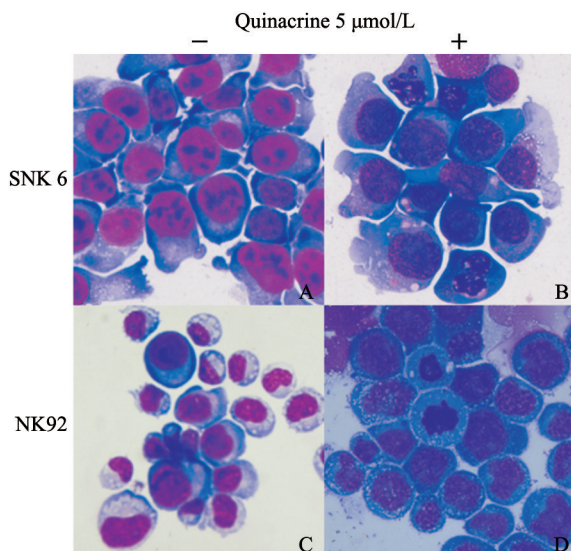


图1 阿的平处理SNK6和NK92细胞24 h后形态学变化

Fig. 1 Effect of quinacrine on the morphologic changes of SNK6 and NK92 cells after 24 h

表2 阿的平对SNK6和NK92细胞周期的影响

Tab. 2 Effect of quinacrine on the cell cycle distribution of SNK6 and NK92 cells

Group	Sample number <i>n</i>	Cell cycle distribution		
		G_0/G_1 phase	S phase	G_2/M phase
SNK6-control	3	45.43 ± 2.00	32.93 ± 1.51	21.63 ± 2.92
SNK6-quinacrine	3	25.10 ± 0.33	46.08 ± 2.48	28.83 ± 2.25
NK92-control	3	38.30 ± 0.71	47.73 ± 1.29	13.98 ± 0.28
NK92-quinacrine	3	27.57 ± 0.21	58.08 ± 0.86	14.36 ± 0.65

2.4 阿的平对SNK6和NK92细胞内ROS水平的影响

SNK6细胞经5 $\mu\text{mol/L}$ 阿的平单独或联合氧自由基清除剂N乙酰半胱氨酸(NAC)处理24 h

后，阿的平单药组细胞内红色荧光强度明显高于对照组和联合用药组，说明SNK6细胞经阿的平处理后细胞内ROS水平上升，而NK92细胞经阿的

平单药处理后细胞内红色荧光强度与对照组和联合用药组比较无明显差异，提示阿的平对NK92细胞内ROS水平无显著影响（图2）。

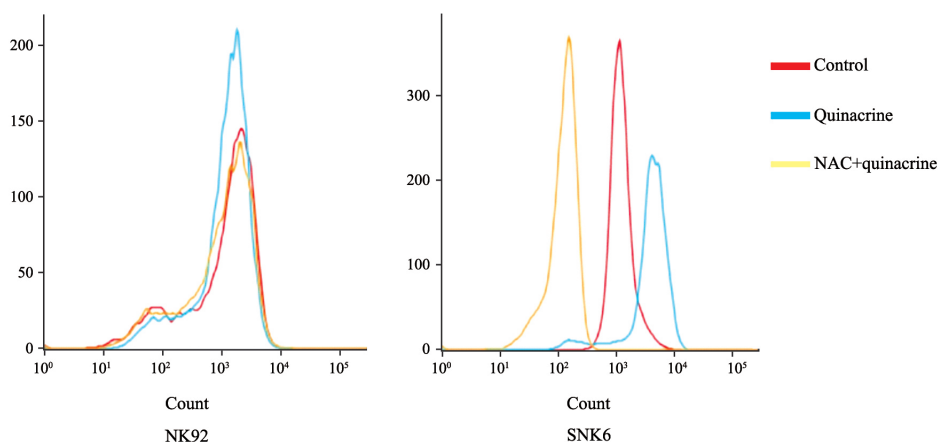


图2 阿的平对SNK6和NK92细胞内ROS水平的影响

Fig. 2 Effect of quinacrine on the level of ROS in SNK6 and NK92 cells

2.5 阿的平对SNK6和NK92细胞内自噬相关蛋白表达的影响

用5 μmol/L阿的平处理SNK6和NK92细胞24 h后，Western blot检测细胞内磷酸化P70（phosphorylated P70, p-P70）和LC3B蛋白表达情况，其中p-P70是mTOR通路主要的靶蛋白，而LC3B是细胞自噬标志物。结果显示，阿的平可以使SNK6和NK92细胞内p-P70蛋白表达水平显著下降，而LC3B蛋白表达明显上调（图3）。

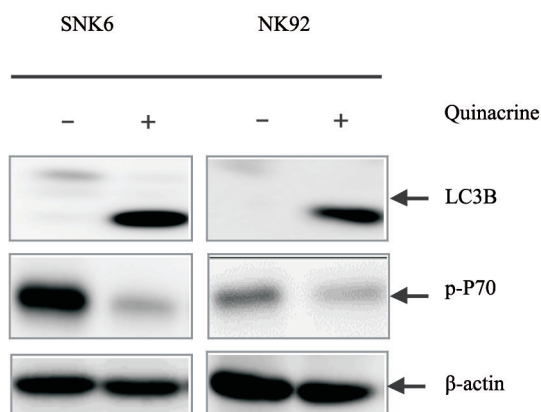


图3 阿的平对SNK6和NK92细胞内自噬相关蛋白表达的影响

Fig. 3 Effect of quinacrine on the expression of autophagy modulator in SNK6 and NK92 cells

3 讨论

近二十年，ENKTCL基础和临床研究取得了

长足进步，但淋巴瘤细胞克隆演变、细胞内增殖相关基因变化以及细胞表观遗传学改变等都可能成为复发/难治性病例。除了深入优化现有治疗药物组合外，积极探究新型有效药物和治疗模式是改善复发/难治性ENKTCL临床疗效和预后的主要途径。前期研究发现，传统抗寄生虫小分子化合物阿的平不仅可以诱导多种实体肿瘤（包括肝癌、妇科肿瘤、前列腺癌和结肠癌等）细胞凋亡^[6-10]，还可以通过调变细胞内多个信号调控分子诱导T淋巴细胞白血病细胞增殖阻滞和凋亡^[2-3]，鉴于阿的平对T淋巴细胞生物学效应以及NK细胞与T淋巴细胞起源相似性，本研究采用阿的平处理ENKTCL细胞株SNK6和NK92细胞，观察阿的平对ENKTCL细胞生物学行为的影响。结果显示，阿的平可以抑制SNK6和NK92细胞生长，处理24 h后细胞形态呈现细胞核固缩和凋亡小体等典型凋亡表现，流式细胞术Annexin V/PI双染法检测结果也进一步显示，用药组SNK6和NK92细胞凋亡率与对照组比较差异有统计学意义。上述结果提示，阿的平能够诱导ENKTCL细胞增殖阻滞和凋亡。细胞增殖和凋亡是细胞生命活动中相对立的两个方面。本实验发现，阿的平将绝大多数SNK6和NK92细胞阻滞在S期，说明阿的平可以干扰细胞内DNA合成进而可能使其发

生损伤,一旦细胞内损伤DNA无法修复无疑将有利于细胞凋亡,但阿的平引起细胞周期变化进而诱发凋亡的具体机制,还需我们进一步研究。此外,经典细胞凋亡主要包括线粒体途径和死亡受体途径,其中线粒体途径与细胞内线粒体跨膜电位变化密切相关,本实验发现,阿的平对SNK6和NK92细胞内线粒体跨膜电位无显著影响,提示阿的平诱导细胞凋亡可能是通过细胞内非线粒体凋亡途径。

许多研究显示,ROS即由氧直接或间接转变的氧自由基及其拟似物与细胞凋亡密切相关^[3, 11-12]。本实验发现,阿的平可以明显提高SNK6细胞内ROS水平,但NK92细胞无相似变化,提示阿的平诱发细胞内ROS含量增加可能是其介导ENKTCL细胞凋亡关键环节,但非唯一或必要途径。另一方面,自噬作为另一种程序性细胞死亡现象,是细胞通过降解细胞质和细胞器实行“自我消化”的细胞应急机制。近来研究发现,自噬与凋亡可通过内在分子调控机制与凋亡相互协调转化,共同促进细胞死亡,自噬主要受mTOR通路负向调控,而p-P70是该通路关键靶蛋白^[13]。本研究发现,阿的平不仅可以下调SNK6和NK92细胞内p-P70的表达,而且促使自噬标志物LC3B蛋白表达明显上调,这个结果提示,阿的平可能通过抑制ENKTCL细胞内mTOR通路进而促进细胞自噬,自噬可能与细胞凋亡密切相关。必须指出的是,上述结果只是说明阿的平可以诱导ENKTCL细胞自噬,但自噬如何通过内在分子调控机制与凋亡相互协调转化仍需进一步研究。

综上所述,阿的平可能通过触发细胞内ROS水平升高以及抑制mTOR信号通路进而激活细胞自噬促使ENKTCL细胞增殖阻滞和凋亡,考虑到阿的平与现有治疗药物无交叉耐药性,因此,阿的平可能有更好的临床疗效,未来可望被纳入ENKTCL的新型治疗方案。

[参 考 文 献]

- [1] CHAUDHARY R K, BHATT V R VOSE J M. Management of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15(5): 245-252.
- [2] CHANGCHIEN J J, CHEN Y J, HUANG C H, et al. Quinacrine induces apoptosis in human leukemia K562 cells via p38 MAPK-elicited BCL2 down-regulation and suppression of ERK/c-Jun-mediated BCL2L1 expression [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 284(1): 33-41.
- [3] JING B, JIN J, XIANG R, et al. Vorinostat and quinacrine have synergistic effects in T-cell acute lymphoblastic leukemia through reactive oxygen species increase and mitophagy inhibition [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(6): 589.
- [4] SONG P, YE L, FAN J, et al. Asparaginase induces apoptosis and cytoprotective autophagy in chronic myeloid leukemia cells [J]. Oncotarget, 2015, 6(6): 3861-3873.
- [5] ERIKSSON A, OSTERROOS A, HASSAN S, et al. Drug screen in patient cells suggests quinacrine to be repositioned for treatment of acute myeloid leukemia [J]. Blood Cancer J, 2015, 5: e307.
- [6] WANG W, GALLANT J N, KATZ S I, et al. Quinacrine sensitizes hepatocellular carcinoma cells to TRAIL and chemotherapeutic agents [J]. Cancer Biol Ther, 2011, 12(3): 229-238.
- [7] SOKAL D C, VACH T H, NANDA K, et al. Quinacrine sterilization and gynecologic cancers: a case-control study in northern Vietnam [J]. Epidemiology, 2010, 21(2): 164-171.
- [8] SUN M G, SHI J F, LI X Y, et al. Targeting epirubicin plus quinacrine liposomes modified with DSPE-PEG2000-C(RGDFK) conjugate for eliminating invasive breast cancer [J]. J Biomed Nanotechnol, 2015, 11(8): 1339-1353.
- [9] DE SOUZA P L, CASTILLO MMYERS C E. Enhancement of paclitaxel activity against hormone-refractory prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo* by quinacrine [J]. Br J Cancer, 1997, 75(11): 1593-1600.
- [10] GALLANT J N, ALLEN J E, SMITH C D, et al. Quinacrine synergizes with 5-fluorouracil and other therapies in colorectal cancer [J]. Cancer Biol Ther, 2011, 12(3): 239-251.
- [11] TAYLOR E BRUTTER J. Mitochondrial quality control by the ubiquitin-proteasome system [J]. Biochem Soc Trans, 2011, 39(5): 1509-1513.
- [12] MILLER C P, SINGH M M, RIVERA-DEL VALLE N, et al. Therapeutic strategies to enhance the anticancer efficacy of histone deacetylase inhibitors [J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011: 514261.
- [13] HAN C, XING G, ZHANG M, et al. Wogonoside inhibits cell growth and induces mitochondrial-mediated autophagy-related apoptosis in human colon cancer cells through the PI3K/AKT/mTOR/p70S6K signaling pathway [J]. Oncol Lett, 2018, 15(4): 4463-4470.

(收稿日期: 2019-05-06 修回日期: 2019-09-30)