

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.12.006
文章编号: 1005-8982 (2021) 12-0028-07

实验研究·论著

SIRT3/FOXO3通路在肺癌A549细胞放疗抵抗中的作用机制研究

方庆亮¹, 董昌盛², 陈荣¹, 龚卿¹, 陆松¹, 宋仁杰¹, 顾香莲¹, 王蕾¹, 顾煜恺¹
(上海中医药大学附属龙华医院 1.放疗科, 2.中医肿瘤研究所, 上海 200032)

摘要: **目的** 探讨沉默信息调节因子3(SIRT3)/叉头转录因子O3(FOXO3)通路在肺癌A549细胞放疗抵抗中的作用。**方法** 体外培养肺癌A549细胞, 设置对照组(A549细胞)、放疗组(A549细胞+X射线照射)、SIRT3抑制剂(3-TYP)组(A549细胞+50 μmol/L 3-TYP)、X射线+3-TYP组(A549细胞+X射线照射+50 μmol/L 3-TYP)。采用CCK-8法检测各组A549细胞增殖情况; 流式细胞分析仪检测各组A549细胞凋亡情况和细胞周期分布; Western blotting检测A549细胞中SIRT3、FOXO3、Bcl-2、Bax蛋白相对表达量。**结果** 各组A549细胞培养24 h、48 h、72 h的OD值比较, 经重复测量设计的方差分析: ①不同时间点的A549细胞OD值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); ②不同组间的A549细胞OD值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); ③各组A549细胞OD值变化趋势比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。放疗组、X射线+3-TYP组A549细胞凋亡率较对照组升高($P < 0.05$), 3-TYP组较对照组降低($P < 0.05$), 3-TYP组、X射线+3-TYP组较放疗组降低($P < 0.05$), X射线+3-TYP组较3-TYP组升高($P < 0.05$)。放疗组、X射线+3-TYP组G0/G1期A549细胞较对照组增加($P < 0.05$), S、G2/M期A549细胞较对照组减少($P < 0.05$); 3-TYP组G0/G1期A549细胞较对照组降低($P < 0.05$), S、G2/M期A549细胞较对照组增加($P < 0.05$); 3-TYP组、X射线+3-TYP组G0/G1期A549细胞较放疗组减少($P < 0.05$), S、G2/M期A549细胞较放疗组增加($P < 0.05$); X射线+3-TYP组G0/G1期A549细胞较3-TYP组增加($P < 0.05$), S、G2/M期A549细胞较3-TYP组减少($P < 0.05$)。放疗组、X射线+3-TYP组A549细胞SIRT3、FOXO3、Bax蛋白相对表达量较对照组升高($P < 0.05$), Bcl-2蛋白相对表达量较对照组降低($P < 0.05$); 3-TYP组A549细胞SIRT3、FOXO3、Bax蛋白相对表达量较对照组降低($P < 0.05$), Bcl-2蛋白相对表达量较对照组升高($P < 0.05$); 3-TYP组、X射线+3-TYP组A549细胞SIRT3、FOXO3、Bax蛋白相对表达量较放疗组降低($P < 0.05$), Bcl-2蛋白相对表达量较放疗组升高($P < 0.05$); X射线+3-TYP组A549细胞中SIRT3、FOXO3、Bax蛋白相对表达量较3-TYP组升高($P < 0.05$), Bcl-2蛋白相对表达量较3-TYP组降低($P < 0.05$)。**结论** 肺癌A549细胞发生放疗抵抗可能与SIRT3/FOXO3通路受抑制有关。

关键词: 肺肿瘤; 放疗抵抗; 沉默信息调节因子3/基因; 叉头转录因子3/叉头转录因子类
中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

The role of SIRT3/FOXO3 pathway in radiotherapy resistance of lung cancer A549 cells

Qing-liang Fang¹, Chang-sheng Dong², Rong Chen¹, Qing Gong¹, Song Lu¹,
Ren-jie Song¹, Xiang-lian Gu¹, Lei Wang¹, Yu-kai Gu¹

(1. Department of Radiotherapy, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2. Cancer Research Institute, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract: Objective To investigate the role of sirtuin-3/forkhead box O3 (SIRT3/FOXO3) pathway in radiotherapy resistance of lung cancer A549 cells. **Methods** The lung cancer A549 cells were cultured in vitro, and the control group (A549 cells), radiotherapy group (A549 cells + X-ray irradiation), SIRT3 inhibitor (3-TYP) group (A549 cells + 50 $\mu\text{mol/L}$ 3-TYP), and X-ray + 3-TYP group (A549 cells + X-ray irradiation + 50 $\mu\text{mol/L}$ 3-TYP) were set up. The proliferation of A549 cells was detected by cell counting kit-8 (CCK-8); the apoptosis and cell cycle distribution of A549 cells were detected by flow cytometry; and the expressions of SIRT3, FOXO3, B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) and Bcl-2-associated X protein (Bax) proteins in A549 cells were detected by Western blotting. **Results** Compared with the control group, the optical density (OD) value of A549 cells, the proportions of A549 cells in S, G₂/M phases and the expression level of Bcl-2 protein in the radiotherapy group and X-ray + 3-TYP group were lower ($P < 0.05$), while the apoptosis rate, the proportion of A549 cells in G₀/G₁ phase, and the expression levels of SIRT3, FOXO3, and Bax proteins were higher ($P < 0.05$). Compared with the radiotherapy group, the OD value of A549 cells, the proportions of A549 cells in S, G₂/M phases and the expression level of Bcl-2 protein in the 3-TYP group and X-ray + 3-TYP group were higher ($P < 0.05$), while the apoptosis rate, the proportion of A549 cells in G₀/G₁ phase, and the expression levels of SIRT3, FOXO3, and Bax proteins were lower ($P < 0.05$). Compared with the 3-TYP group, the OD value of A549 cells, the proportions of A549 cells in S, G₂/M phases and the expression level of Bcl-2 protein in the X-ray + 3-TYP group were lower ($P < 0.05$), while the apoptosis rate, the proportion of A549 cells in G₀/G₁ phase, and the expression levels of SIRT3, FOXO3, and Bax proteins were higher ($P < 0.05$). **Conclusions** The resistance of A549 cells to radiotherapy may be related to the inhibition of SIRT3/FOXO3 pathway.

Keywords: sirtuin-3/forkhead box O3 pathway; radiotherapy resistance; lung cancer A549 cell; radiotherapy resistance

肺癌是常见的呼吸系统恶性肿瘤, 严重威胁人类生命健康。据统计, 全球每年新增肺癌病患者 180 万例, 发病率、病死率均居恶性肿瘤首位^[1]。肺癌的治疗效果较差, 早期肺癌患者经局部治疗后 5 年存活率 < 55%^[2]。但大部分肺癌患者确诊时已经处于晚期, 5 年生存率往往 < 10%^[3]。晚期的局部肺癌患者丧失了手术机会, 放疗是首选的治疗手段之一, 而放疗抵抗是导致 5 年生存率偏低的主要原因^[4-5]。因此, 深入探讨影响肺癌细胞放疗抵抗的因素和机制, 提高放疗疗效, 对改善肺癌患者 5 年生存率等预后指标具有重要临床价值。沉默信息调节因子 3 (Sirtuin 3, SIRT3) 是重要的线粒体蛋白质, 参与细胞凋亡、细胞代谢等生物学进程, 与肿瘤关系紧密, 参与多种癌症发生、发展^[6]。叉头转录因子 3 (forkhead box O3, FOXO3) 是一类进化保守的转录因子, 具有调控细胞生长、凋亡等作用^[7]。SIRT3/FOXO3 通路在肿瘤发生、发展中起重要作用^[8], 但与肺癌放疗的关系尚不明确。本研究将探讨 SIRT3/FOXO3 通路在肺癌 A549 细胞放疗抵抗中的作用机制, 以期为提高放疗疗效提供参考。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

肺癌 A549 细胞系 (货号: DA-C5831) 购自上海冠导生物工程有限公司, 胎牛血清、蛋白提取试剂盒、BCA 蛋白测定试剂盒、SIRT3 抗体、FOXO3 抗体、GAPDH 抗体、辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 (货号: S9030、BC3640、PT0001、K005158P、K001577P、M1000110、SR134) 购自上海恒斐生物科技有限公司, 青霉素、链霉素 (货号: PPSJ-100247、PPSJ-100309) 购自厦门慧嘉生物科技有限公司, DMEM 培养基、化学发光试剂盒 (货号: ZY-P0032、ZY-11256) 购自上海泽叶生物科技有限公司, 胰蛋白酶、SIRT3 抑制剂 (3-TYP)、CCK-8 试剂、AnnexinV-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒 (货号: SNM486-HMP、M07155-UKY、QN1293-OIR、WE0325-THR) 购自北京百奥莱博科技有限公司, B 淋巴瘤细胞-2 (Bcl-2) 抗体、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 抗体 (货号: CVL-PAB75275、GTX34421) 购自北京孚博生物科技有限公司, 培养箱 (型号: MIR-162-PC/MIR-262-PC) 购自日本松下公司, 全自动酶标仪 (型号: ELX800) 购自 BIO-TEK 公司, 流式细胞仪 (型

号:BD FACSCanto II)购自美国BD公司,化学发光成像系统(型号:ChemiDocXRS)购自美国Bio-Rad公司。

1.2 细胞培养与分组

将A549细胞置于含10%胎牛血清、100 u/ml青霉素、0.1 mg/ml链霉素的DMEM培养基中,在37℃、5% CO₂培养箱中培养,细胞融合率达70%~80%时,使用0.25%胰蛋白酶进行消化、传代。

取对数期A549细胞,以 1×10^5 个/ml的密度接种于96孔培养板,每孔100 μ l,实验分组如下:对照组(A549细胞)、放疗组(A549细胞+X射线照射)、3-TYP组(A549细胞+50 μ mol/L 3-TYP^[9]),X射线+3-TYP组(A549细胞+X射线照射+50 μ mol/L 3-TYP)。

照射方式^[10]:室温条件下采用6 MV X线照射A549细胞,源皮距为100 cm,照射剂量为8 Gy,剂量率为300 cGy/min。

1.3 CCK-8法检测A549细胞增殖

4组A549细胞分别培养24 h、48 h、72 h后加入CCK-8试剂,继续培养2 h,使用全自动酶标仪(波长:450 nm)检测各孔吸光度(optical density, OD)值。

1.4 流式细胞术检测A549细胞凋亡及周期分布

48 h后收集4组A549细胞,胰蛋白酶消化,磷酸盐缓冲液洗涤3次,使用400 μ l结合缓冲液制备细胞浓度为 1×10^6 个/ml的细胞悬浮液,加入5 μ l Annexin V-FITC、5 μ l PI,避光孵育1 h,使用流式细胞分析仪测定细胞凋亡率。

48 h后收集4组A549细胞,磷酸盐缓冲液洗涤,用预冷的70%乙醇固定1 h,磷酸盐缓冲液洗涤,用500 μ l RNase/PI重悬细胞,避光染色20 min,使用流式细胞分析仪检测细胞周期分布情况。

1.5 Western blotting检测SIRT3、FOXO3、Bcl-2、Bax蛋白相对表达量

48 h后收集4组A549细胞,用蛋白提取试剂盒提取各组细胞总蛋白,用BCA蛋白检测试剂盒检测蛋白浓度。依次进行电泳分离、转膜、封闭,加一抗(1:500稀释的SIRT3抗体、FOXO3抗体、Bcl-2抗体、Bax抗体和1:1 000稀释的GAPDH抗体)4℃孵育过夜,TBST洗涤,加二抗(1:1 000稀释

的辣根过氧化物酶标记的羊抗兔免疫球蛋白G)室温孵育1 h,化学发光法显色,Tanon 600图像分析系统拍摄图像,以GAPDH为内参,分析SIRT3、FOXO3、Bcl-2、Bax蛋白相对表达量。

1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 24.0统计学软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用单因素方差分析或重复测量设计的方差分析,进一步的两两比较用SNK-*q*检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组A549细胞增殖情况

各组A549细胞培养24 h、48 h、72 h的OD值比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的A549细胞OD值比较,差异有统计学意义($F = 63.098, P = 0.000$);②不同组间的A549细胞OD值比较,差异有统计学意义($F = 82.092, P = 0.000$);③各组A549细胞OD值变化趋势比较,差异无统计学意义($F = 1.440, P = 0.215$)。见图1和表1。

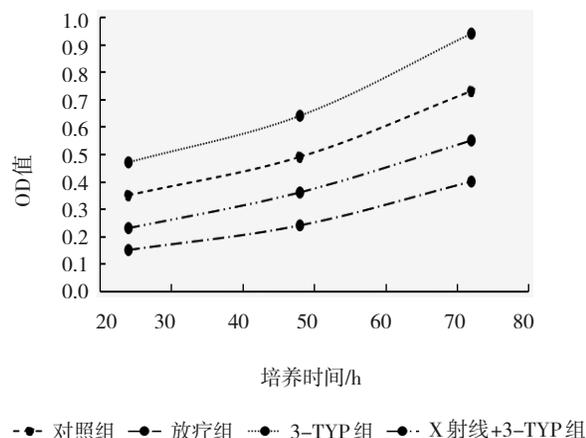


图1 各组A549细胞OD值变化趋势

表1 各组不同时间点A549细胞OD值比较 ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

组别	24 h	48 h	72 h
对照组	0.35 ± 0.07	0.49 ± 0.10	0.73 ± 0.13
放疗组	0.15 ± 0.04	0.24 ± 0.07	0.40 ± 0.09
3-TYP组	0.47 ± 0.09	0.64 ± 0.11	0.94 ± 0.15
X射线+3-TYP组	0.23 ± 0.06	0.36 ± 0.09	0.55 ± 0.11

2.2 各组 A549 细胞凋亡情况

对照组、放疗组、3-TYP 组和 X 射线+3-TYP 组 A549 细胞凋亡率分别为 $(24.62 \pm 7.28)\%$ 、 $(60.94 \pm 13.43)\%$ 、 $(13.72 \pm 5.06)\%$ 和 $(39.57 \pm 11.05)\%$, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F =$

$26.326, P = 0.000$)。放疗组、X 射线+3-TYP 组较对照组升高 ($P < 0.05$), 3-TYP 组较对照组降低 ($P < 0.05$), 3-TYP 组、X 射线+3-TYP 组较放疗组降低 ($P < 0.05$), X 射线+3-TYP 组较 3-TYP 组升高 ($P < 0.05$)。见图 2、3。

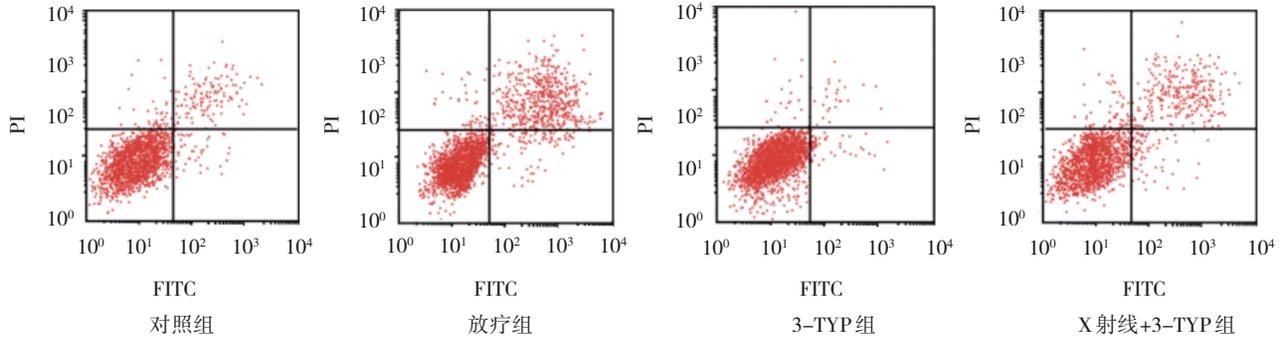


图 2 各组 A549 细胞凋亡情况

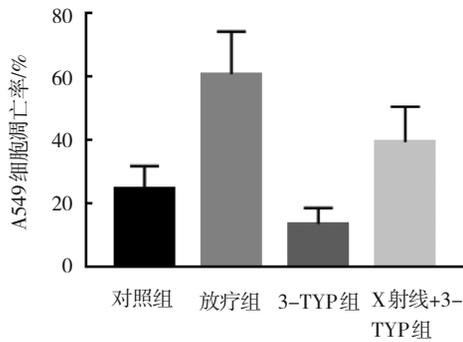


图 3 各组 A549 细胞凋亡率比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

2.3 各组 A549 细胞周期分布情况

各组 A549 细胞周期分布情况比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 放疗组、X 射线+3-TYP 组 G0/G1 期 A549 细胞较对照组增加 ($P < 0.05$), S、G2/M 期 A549 细胞较对照组减少 ($P < 0.05$); 3-TYP 组 G0/G1 期 A549 细胞较对照组减少 ($P < 0.05$), S、G2/M 期 A549 细胞较对照组增加 ($P < 0.05$); 3-TYP 组、X 射

线+3-TYP 组 G0/G1 期 A549 细胞较放疗组减少 ($P < 0.05$), S、G2/M 期 A549 细胞较放疗组增加 ($P < 0.05$); X 射线+3-TYP 组 G0/G1 期 A549 细胞较 3-TYP 组增加 ($P < 0.05$), S、G2/M 期 A549 细胞较 3-TYP 组减少 ($P < 0.05$)。见表 2 和图 4、5。

表 2 各组 A549 细胞周期分布比较 ($n=6, \%, \bar{x} \pm s$)

组别	G0/G1	S	G2/M
对照组	49.16 ± 4.52	27.66 ± 4.25	20.14 ± 3.36
放疗组	68.73 ± 6.57^{①}	17.51 ± 3.29^{①}	12.03 ± 2.15^{①}
3-TYP 组	42.05 ± 4.16^{①②}	33.59 ± 4.48^{①②}	24.66 ± 3.55^{①②}
X 射线+3-TYP 组	58.01 ± 5.36^{①②③}	22.25 ± 3.74^{①②③}	15.95 ± 2.97^{①②③}
F 值	29.067	18.336	18.990
P 值	0.000	0.001	0.001

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与放疗组比较, $P < 0.05$; ③与 3-TYP 组比较, $P < 0.05$ 。

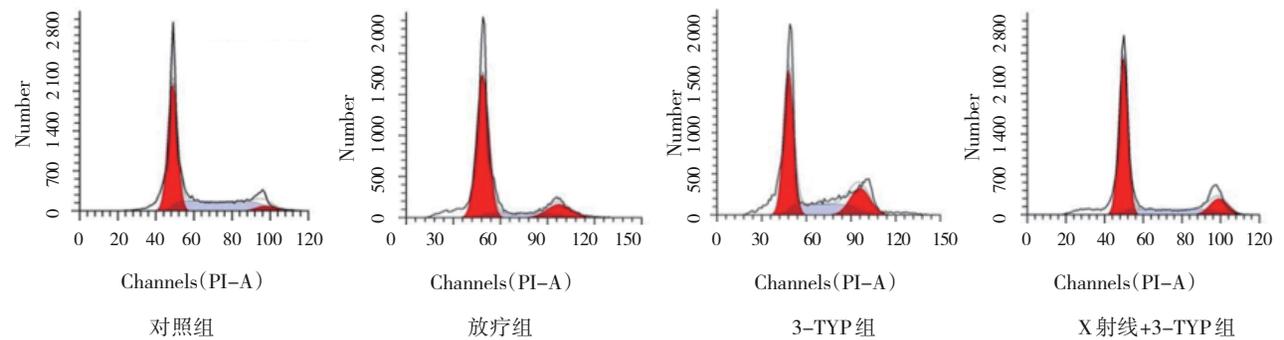


图 4 各组 A549 细胞周期分布情况

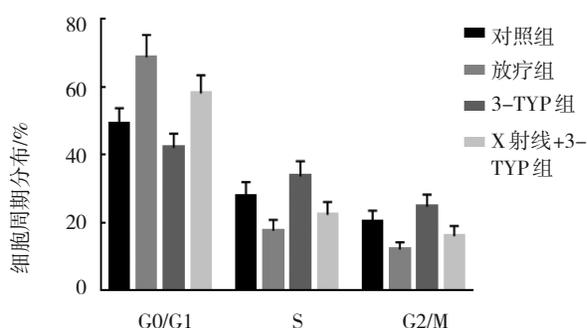


图 5 各组 A549 细胞周期分布 (n=6, $\bar{x} \pm s$)

2.4 各组 A549 细胞 SIRT3、FOXO3、Bcl-2、Bax 蛋白相对表达量比较

各组 A549 细胞 SIRT3、FOXO3、Bcl-2、Bax 蛋

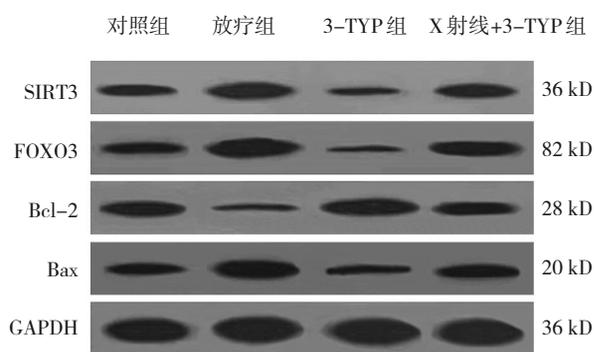


图 6 各组 A549 细胞 SIRT3、FOXO3、Bcl-2、Bax 蛋白表达

白相对表达量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。放疗组、X 射线+3-TYP 组 A549 细胞 SIRT3、FOXO3、Bax 蛋白相对表达量较对照组升高 ($P < 0.05$), Bcl-2 蛋白相对表达量较对照组降低 ($P < 0.05$); 3-TYP 组 A549 细胞 SIRT3、FOXO3、Bax 蛋白相对表达量较对照组降低 ($P < 0.05$), Bcl-2 蛋白相对表达量较对照组升高 ($P < 0.05$); 3-TYP 组、X 射线+3-TYP 组 A549 细胞 SIRT3、FOXO3、Bax 蛋白相对表达量较放疗组降低 ($P < 0.05$), Bcl-2 蛋白相对表达量较放疗组升高 ($P < 0.05$); X 射线+3-TYP 组 A549 细胞中 SIRT3、FOXO3、Bax 蛋白相对表达量较 3-TYP 组升高 ($P < 0.05$), Bcl-2 蛋白相对表达量较 3-TYP 组降低 ($P < 0.05$)。见图 6、7 和表 3。

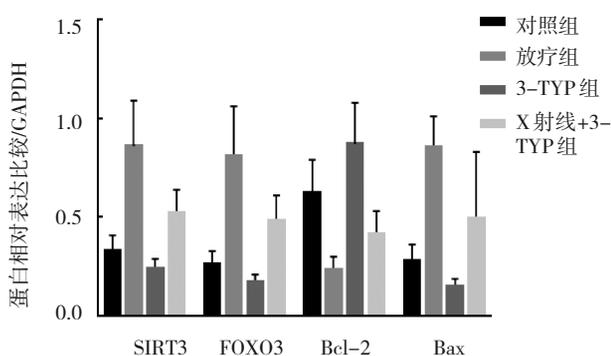


图 7 各组 A549 细胞 SIRT3、FOXO3、Bcl-2、Bax 蛋白相对表达量比较 (n=6, $\bar{x} \pm s$)

表 3 各组 A549 细胞中 SIRT3、FOXO3、Bcl-2、Bax 蛋白相对表达量比较 (n=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	SIRT3/GAPDH	FOXO3/GAPDH	Bcl-2/GAPDH	Bax/GAPDH
对照组	0.33 ± 0.08	0.26 ± 0.07	0.62 ± 0.17	0.28 ± 0.08
放疗组	0.86 ± 0.23 ^①	0.81 ± 0.25 ^①	0.23 ± 0.07 ^①	0.85 ± 0.16 ^①
3-TYP 组	0.24 ± 0.05 ^{①②}	0.17 ± 0.04 ^{①②}	0.87 ± 0.21 ^{①②}	0.15 ± 0.04 ^{①②}
X 射线+3-TYP 组	0.52 ± 0.12 ^{①②③}	0.48 ± 0.13 ^{①②③}	0.41 ± 0.12 ^{①②③}	0.49 ± 0.34 ^{①②③}
F 值	23.714	22.668	19.768	15.028
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与放疗组比较, $P < 0.05$; ③与 3-TYP 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

肺癌局恶性肿瘤死亡率得第 1 位, 其中 85% 的肺癌为非小细胞肺癌。放疗是利用大量放射线破坏细胞 DNA, 以阻碍细胞增殖, 其在快速生长分裂的癌细胞中效果更为显著, 是非小细胞肺癌的重要治疗手段之一^[11]。有研究表明, 早期无法手术的非小细胞肺癌患者放疗效率较高, 接受放疗后

的 2 年、5 年局部控制率分别为 97.6% 和 93.0%, 3 年、5 年生存率分别为 55.0% 和 40.0%^[12]。但绝大多数肺癌患者确诊时已处于晚期, 临床治疗时出现放疗抵抗, 是常见的失败原因^[13]。因此, 研究肺癌细胞放疗抵抗的作用机制, 对增强放疗敏感性具有重要意义。

Sirtuin 家族是第 III 类组蛋白去乙酰化酶, 通过

去乙酰化作用参与氧化途径, 进而影响细胞的多种生物学进程^[14]。SIRT3 是 Sirtuin 家族成员之一, 是线粒体内最主要的去乙酰化酶, 其缺失会导致肿瘤细胞内活性氧增加。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 稳定, 其靶基因表达增强, 从而促进肿瘤发生、发展^[15]。陈祥等^[16]研究表明, SIRT3 可能通过 Bax 凋亡信号通路抑制肝癌细胞生长。本研究结果显示, 与对照组相比, 放疗组 A549 细胞 OD 值降低、细胞凋亡率升高, 3-TYP 组 A549 细胞 OD 值升高、细胞凋亡率降低, 提示放疗可以抑制 A549 细胞增殖并诱导其凋亡, 抑制 SIRT3 表达可以促进 A549 细胞增殖并抑制其凋亡。

细胞增殖、凋亡过程与细胞周期变化有关^[17]。本研究结果显示, 与对照组相比, 放疗组 G0/G1 期 A549 细胞增加, S、G2/M 期 A549 细胞减少, 3-TYP 组 G0/G1 期 A549 细胞减少, S、G2/M 期 A549 细胞增加, 提示放疗可能促进 A549 细胞由 S、G2/M 期进入 G0/G1 期, 并将细胞周期阻滞于 G0/G1 期, 发挥抑制增殖、诱导凋亡作用; 抑制 SIRT3 表达可能通过调控细胞周期促进 A549 细胞增殖, 抑制其凋亡; 与放疗组相比, X 射线+3-TYP 组 G0/G1 期 A549 细胞减少, S、G2/M 期 A549 细胞增加, 提示抑制 SIRT3 表达可以促使放疗后的 A549 细胞脱离 G0/G1 期, 进入 S 期完成细胞周期, 使 A549 细胞发生放疗抵抗。

FOXO3 是一种转录因子, 在细胞生长、凋亡、能量代谢等过程中均发挥重要作用^[18, 18]。据报道, FOXO3 能够在细胞核内结合其靶基因, 调控基因转录过程, 影响细胞生物学特性^[19]。FOXO3 是一种抑癌因子, 具有磷酸化、甲基化、乙酰化和泛素化等多种化学修饰作用, 其磷酸化产物可抑制其转录活性, 促进转移、降解, 从而抑制其抗肿瘤作用^[20]。羊丽丽等^[21]研究表明, 静息状态下 FOXO3 呈磷酸化水平, 受外界刺激后脱磷酸化, 诱导 Bim 等促细胞凋亡蛋白表达, 发挥抗肿瘤作用。卢丽琴等^[22]研究表明, FOXO3 可被 SIRT3 激活发生去乙酰化, 进而减少活性氧的产生, 发挥抗氧化作用, 调控肿瘤发生、发展。Bcl-2、Bax 分别为 Bcl-2 家族的抑凋亡成员和促凋亡成员^[23]。本研究结果显示, 放疗组 A549 细胞中 SIRT3、FOXO3、Bax 蛋白

相对表达量较对照组升高, Bcl-2 相对表达量较对照组降低, 提示放疗可通过上调 Bax 表达、下调 Bcl-2 表达从而促进 A549 细胞凋亡, 且这一过程伴随 SIRT3、FOXO3 蛋白相对表达量变化。进一步研究显示, X 射线+3-TYP 组 A549 细胞中 SIRT3、FOXO3 蛋白相对表达量较放疗组降低, 提示 SIRT3 受抑制后 FOXO3 表达随之降低, FOXO3 的表达可能受 SIRT3 调控, 且 SIRT3、FOXO3 蛋白相对表达量降低可能与 A549 细胞发生化疗抵抗有关。推测激活 SIRT3/FOXO3 通路将有助于提高肺癌 A549 细胞对放疗的敏感性, 抑制 A549 细胞增殖并促进其凋亡, 为减少放疗抵抗提供一个新的研究思路和治疗方法。

综上所述, SIRT3/FOXO3 通路受抑制后, 放疗对肺癌 A549 细胞的抑制增殖、促进凋亡作用减弱, SIRT3/FOXO3 通路可能与肺癌 A549 细胞放疗抵抗有关, 可进一步研究 SIRT3/FOXO3 通路激活后对肺癌 A549 细胞放疗抵抗的影响, 为临床放疗中减少抵抗提供参考。

参 考 文 献 :

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] RUSCH V W, CHANSKY K, KINDLER H L, et al. Proposals for the m descriptors and for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for mesothelioma[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(12): 2112-2119.
- [3] SPAANS J N, GOSS G D. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in early-stage nonsmall cell lung cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27(2): 102-107.
- [4] 陈嘉伊, 顾玉海. PI3K/AKT/mTOR 信号通路与肺癌 TKI 耐药性及放疗抵抗性[J]. *国际呼吸杂志*, 2016, 36(22): 1740-1743.
- [5] 李金花, 王绩英, 曾锦荣, 等. 岩黄莲总碱对人肺癌 A549 细胞增殖、凋亡及 Caspase, Survivin 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(9): 165-169.
- [6] SARMA P, BAG I, RAMAIAH M J, et al. Bisindole-PBD regulates breast cancer cell proliferation via SIRT-p53 axis[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(10): 1486-1501.
- [7] KIM A, LEE W, YUN J M. Luteolin and fisetin suppress oxidative stress by modulating sirtuins and forkhead box O3a expression under in vitro diabetic conditions[J]. *Nutr Res Pract*, 2017, 11(5): 430-434.
- [8] KENNY T C, HART P, RAGAZZI M, et al. Selected mitochondrial DNA landscapes activate the SIRT3 axis of the UPRmt to promote metastasis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(31): 4393-4404.

- [9] 黄娟, 曾祥龙, 张乾勇, 等. 白藜芦醇通过上调脂肪变性 HepG2 细胞 Sirt3 表达改善线粒体功能[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(6): 536-540.
- [10] 梁语丝, 谭永刚, 邹华伟. c-Met 在人非小细胞肺癌 A549 细胞系中表达活性与放疗抵抗的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(21): 3396-3401.
- [11] 黄亚, 张西志. 非小细胞肺癌综合治疗中的放疗联合免疫治疗[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(14): 7-11.
- [12] MA L F, XIANG J Q. Clinical outcomes of video-assisted thoracic surgery and stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: a Meta-analysis[J]. Thoracic Cancer, 2016, 7(4): 442-451.
- [13] 高宗毅, 何双, 李扬扬, 等. 自噬相关蛋白 LC3II 在非小细胞肺癌中的表达及其与放射治疗敏感性的相关性[J]. 滨州医学院学报, 2019, 42(4): 267-270.
- [14] LIU X H, ZHANG L, WANG P, et al. SIRT3-dependent deacetylation of SOD2 plays a protective role against oxidative stress in oocytes from diabetic mice[J]. Cell Cycle, 2017, 16(13): 1302-1308.
- [15] 高立明, 康丽影, 徐红梅, 等. SIRT3 蛋白在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2015, 27(12): 798-800.
- [16] 陈祥, 任吉华, 冉龙宽, 等. 过表达 SIRT3 抑制裸鼠异位移植人肝细胞癌的生长及其机制研究[J]. 中国细胞生物学学报, 2015, 37(12): 1653-1658.
- [17] MOHAMED T M A, ANG Y S, RADZINSKY E, et al. Regulation of cell cycle to stimulate adult cardiomyocyte proliferation and cardiac regeneration[J]. Cell, 2018, 173(1): 104-116.
- [18] CHEN Y B, LV L Z, PI H F, et al. Dihydromyricetin protects against liver ischemia/reperfusion induced apoptosis via activation of FOXO3a-mediated autophagy[J]. Oncotarget, 2016, 7(47): 76508-76522.
- [19] KIM J H, LEE J O, KIM N, et al. Paclitaxel suppresses the viability of breast tumor MCF7 cells through the regulation of EF1 α and FOXO3a by AMPK signaling[J]. Int J Oncol, 2015, 47(5): 1874-1880.
- [20] ALEXANDRA C B, DEMOULIN J B. FOXO transcription factors in cancer development and therapy[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(6): 1159-1172.
- [21] 羊丽丽, 王晓燕, 郑丽云, 等. FOXO3a-Bim 信号通路在雷公藤内酯醇诱导膀胱癌 T24 细胞凋亡中的作用[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(15): 1187-1190.
- [22] 卢丽琴, 付晓红, 宋慧东. GClnc1 通过 SIRT3/FOXO3/SOD2 信号通路促进胃癌细胞 SGC7901 的增殖和迁移[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(7): 673-677.
- [23] LI J F, ZHENG S J, WANG L L, et al. Glucosylceramide synthase regulates the proliferation and apoptosis of liver cells in vitro by Bcl-2/Bax pathway[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 7355-7360.

(李科 编辑)

本文引用格式: 方庆亮, 董昌盛, 陈荣, 等. SIRT3/FOXO3 通路在肺癌 A549 细胞放疗抵抗中的作用机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(12): 28-34.

Cite this article as: FANG Q L, DONG C S, CHEN R, et al. The role of SIRT3/FOXO3 pathway in radiotherapy resistance of lung cancer A549 cells[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(12): 28-34.