

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.032

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.032

## 强心苷类药物与肿瘤细胞自噬的相关性

马金玲<sup>1</sup>, 王丹<sup>2</sup>, 杜馥曼<sup>2</sup>, 许丽娟<sup>2</sup>, 仲恒<sup>2</sup>, 于明亮<sup>1</sup> 综述 邹宁<sup>3</sup>, 段滨红<sup>1,2</sup> 审校

(1. 佳木斯大学研究生学院, 黑龙江 佳木斯 154007; 2. 黑龙江省医院内分泌科, 哈尔滨 150036; 3. 哈尔滨医科大学公共卫生学院地方病中心, 哈尔滨 150081)

**[摘要]** 强心苷类药物(cardiac glycosides, CGs), 是一类Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP酶抑制药, 主要包括地高辛、洋地黄毒苷和哇巴因等, 目前被广泛应用于临床心力衰竭和心律失常的治疗。越来越多的研究发现CGs除了具有离子泵功能外, 还具有信号转导功能, 参与细胞的增殖、凋亡等过程。近年来, CGs被发现有很好的肿瘤抑制作用, 且与现有的多种化学药物结合能提高癌症的治疗效果。CGs能够通过诱导自噬起到对乳腺癌及肺癌等恶性肿瘤的抗癌作用。

**[关键词]** 强心苷; 自噬; 癌症

## Correlation between cardiac glycosides and autophagy of tumor cells

MA Jinling<sup>1</sup>, WANG Dan<sup>2</sup>, DU Fuman<sup>2</sup>, XU Lijuan<sup>2</sup>, ZHONG Heng<sup>2</sup>, YU Mingliang<sup>2</sup>, ZOU Ning<sup>3</sup>, DUAN Binhong<sup>1,2</sup>

(1. School of Graduate, Jiamusi University, Jiamusi Heilongjiang 154007; 2. Department of Endocrinology, Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin 150036; 3. Department of Endemic Diseases, School of Public Health, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

**Abstract** Cardiac glycosides (CGs) are a class of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase inhibitors, mainly including digoxin, digitoxin and ouabain. Currently, they are widely used in the treatment of heart failure and arrhythmia. More and more studies have found that besides the function of ion pump, CGs also have signal transduction functions, which are involved in cell proliferation and apoptosis. In recent years, CGs have been found to have a good tumor suppressing effect, and CGs in combination with various existing chemical drugs can improve the therapeutic effect of cancer. A large number of studies have confirmed that CGs can strengthen in anticancer effects on malignant tumors such as breast cancer and lung cancer.

**Keywords** cardiac glycoside; autophagy; cancer

随着恶性肿瘤的发病率逐年增加, 相应的抗肿瘤药物的研究不断深入。其中涉及的重要药物靶点自噬, 是近年来研究的热点话题。自噬广泛存在于真核生物中, 被称为II型程序性细胞死亡是

一种进化上高度保守的溶解体机制, 包含各种各样的病理过程, 如癌症<sup>[1]</sup>。自噬可以通过相关自噬基因以及肿瘤抑制蛋白, 在调节与自噬相关的癌症中发挥关键作用<sup>[2]</sup>。正因自噬在癌症中的重要

收稿日期 (Date of reception): 2018-06-27

通信作者 (Corresponding author): 段滨红, Email: duanbh@163.com

性,其成为了开发小分子肿瘤药物的靶点,而临床常用的小分子化合物——强心苷类药物(cardiac glycosides, CGs)能通过自噬通路发挥抗肿瘤活性<sup>[3-10]</sup>。

## 1 CGs

### 1.1 CGs 的临床应用

CGs是一类主要来源于植物,由糖苷配基部分和糖苷部分组成的化合物。CGs是质膜的钠-钾-三磷酸腺苷酶( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP酶)抑制药,分为外源性与内源性两类;外源性强心苷类种类繁多,包括地高辛、西地兰、洋地黄毒苷、哇巴因、夹竹桃苷、蟾毒灵、步法林等。因其抑制细胞膜 $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP酶,增加细胞内钠离子浓度,促使 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换,使细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度增加,促进肌质网释放更多的 $\text{Ca}^{2+}$ ,导致更多的 $\text{Ca}^{2+}$ 与肌钙蛋白C结合,增加心肌收缩力。从发现至今,一直广泛应用于心力衰竭和心律失常的治疗<sup>[3]</sup>。近20年来,越来越多的体外研究<sup>[4-9]</sup>表明:CGs有抗肿瘤的作用,且不断有新型的强心苷类衍生物应用于临床前研究。

### 1.2 CGs 的抗癌研究

1967年Shiratori等<sup>[4]</sup>首次揭示了CGs体外抑制恶性肿瘤细胞增殖的作用。相关研究<sup>[5-6]</sup>显示:CGs在不同的恶性细胞系中均可以诱导细胞凋亡。鉴于细胞凋亡在癌症发生发展中的关键作用以及关于CGs的相关实验研究,CGs诱导肿瘤细胞凋亡的能力可能是与肿瘤细胞中 $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP酶中亚基的表达比例、或促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径的持续激活、参与细胞凋亡的c-Myc和B细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)基因表达的改变、Ras相关的C3肉毒素底物1(Rac1)的活化、蛋白质21(p21)激酶的激活,以及c-Jun NH二端激酶(JNK)途径有关<sup>[3]</sup>。Frese等<sup>[7]</sup>的研究也表明:夹竹桃苷能诱导非小细胞肺癌发生细胞凋亡,然而对正常细胞几乎没有毒性作用。而1979年的一项研究<sup>[8]</sup>就已指出:在女性乳腺癌患者中,服用地高辛的患者比不服用该药物的患者复发率低,表明CG对女性乳腺肿瘤的治疗有益处。Haux等<sup>[9]</sup>的人群前瞻性病例对照研究也表明:地高辛治疗与乳腺癌发病率之间的关系。以上研究均证实了CGs的抗癌作用。CGs的抗癌机制主要有2种观点:一是抑制 $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP酶,从而抑制肿瘤细胞增殖及多种基因表达;而另一种是参与信号转导起到抗癌作用<sup>[10]</sup>。本文主

要对CGs通过自噬,参与信号转导起到抑制肿瘤的作用进行简要概述。

## 2 自噬

自噬在癌症的发生、发展中起至关重要的作用。自噬是由Ashford和Porter在1962年首次提出的概念,主要分为3种类型:巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。目前研究最广泛的是巨自噬<sup>[1]</sup>。自噬是一种高度保守的细胞行为,可以调控细胞的生长、增殖和凋亡。它是一种细胞内机制,调节细胞代谢和细胞命运,广泛存在于真核生物中,进化上高度保守,是不同于凋亡的一种细胞程序性死亡过程,在细胞受到刺激时,如营养匮乏、缺氧和DNA损伤等情况下被激活,是机体内抗氧化应激的保护性机制,参与细胞内受损的蛋白质和细胞器的清除<sup>[11]</sup>。细胞自噬的发生过程可大致分为4个阶段:诱导自噬、囊泡成核、自噬体的成熟、自噬溶酶体融合<sup>[12]</sup>。自噬活性的降低与人类的多种疾病有关,例如神经功能紊乱、心脏病、骨骼畸形等<sup>[2,13]</sup>。近些年,对自噬的广泛及深入的研究进一步加深了对自噬的了解,国内外关于自噬的相关性疾病研究主要包括乳腺癌、前列腺增生、肺癌、直肠癌、骨性关节炎,以及甲状腺癌等。自噬活性与肿瘤的进展、患者的预后显著的相关性<sup>[14,15]</sup>。许多化学治疗(以下简称化疗)药物,如他莫昔芬、雷帕霉素、伊马替尼和三氧化二砷都可以诱导肿瘤细胞发生自噬性死亡<sup>[16]</sup>。在自噬形成过程中,许多信号通路和重要的分子参与其中,它们共同参与调节自噬过程,包括III型PI3K/Beclin1复合物,Atg5-Atg12-Atg16和LC3-II,Atg1/ULK复合物,Bcl-2家族,PI3K-PKB-mTOR信号途径,AMPK信号途径和P53蛋白等<sup>[17]</sup>。

## 3 CGs 与肿瘤细胞自噬的相关通路研究

研究<sup>[18]</sup>表明:CGs的抗癌作用与自噬性细胞死亡相关,CGs对不同细胞类型的作用也不同。相关的体外研究<sup>[19]</sup>表明:该类物质在纳摩尔浓度时,对正常细胞无毒性作用,而对肿瘤细胞具有抑制细胞增殖,促进细胞死亡的作用,但是由于该类物质在临床上的治疗谱较窄,因此寻找无心血管毒性的强心苷类衍生物是理想的目标,这需要了解CGs抗癌作用机制,相关的信号通路,以及选择

性抗肿瘤细胞的基础。CGs的抗肿瘤机制十分复杂,在不同的癌症类型中,涉及到的抗癌机制也有所不同。

### 3.1 JNK 通路

JNK是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,是促分裂原活化蛋白激酶MAPK家族重要成员之一<sup>[20]</sup>,参与调控细胞内各种生理过程,如炎症、细胞增殖、分化、细胞凋亡或存活等<sup>[21]</sup>。JNK通过三级酶促级联反应而激活,即MAPK激酶的激酶(MAPKKK)-MAPK激酶(MAPKK)-MAPK,参与多种生命活动<sup>[22]</sup>。活化的JNK磷酸化不同的靶蛋白,发挥各种细胞效应,并参与细胞自噬过程<sup>[23]</sup>。一项体外非小细胞肺癌模型与哇巴因的研究<sup>[19]</sup>表明:哇巴因能通过激活JNK通路促进细胞自噬,从而诱导非小细胞肺癌发生自噬性细胞死亡。同时体外研究<sup>[24]</sup>也证实:新型强心苷类化合物HyFS可以诱导自噬起到抑制肺癌细胞增殖的作用。而对于发病率及病死率较高的肝癌来说,现有的单一化疗方案对肝癌治疗效果不理想<sup>[25]</sup>。因此,需要一种更有效的抗癌药物治疗提高肝癌患者的生存率。经相关研究<sup>[26]</sup>证实:从中药中分离出来的Bufalin(蟾毒灵),通过JNK通路可以诱导肝癌细胞发生自噬性细胞死亡,为临床前药物研究提供理论基础,可用于临床单一或联合治疗肝癌的潜在方案。

### 3.2 MAPK 及 ERK1/2 通路

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP酶是CGs的直接受体,与药物结合后,能介导下游Src/Ras/Raf/MAPK信号通路的活化<sup>[27]</sup>。AMPK即AMP依赖的蛋白激酶,表达于多种器官中,能被机体多种刺激激活;而ERK是一类具有可以传递丝裂原信号的丝氨酸/苏氨酸激酶,ERK1/2是MAPK/ERK信号通路中的重要组成部分<sup>[28]</sup>。ERK1/2受到刺激后转移至核内,参与多种生理过程的调节<sup>[29]</sup>,并可以调控细胞凋亡、增殖、分化等过程<sup>[30]</sup>;同时ERK1/2信号通路也参与细胞自噬过程<sup>[31-32]</sup>。

众所周知,乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,而入侵和迁移是恶性肿瘤的标志,也是导致乳腺癌死亡的主要原因。尽管经过多年的深入研究并取得了实质性进展,但临床上对介导乳腺癌发生、发展机制的理解依然不完整。占跃晨等<sup>[33]</sup>的研究表明:洋地黄类药物能通过激活ATP/AMPK及Src/ERK1/2双重信号通路,诱导肿瘤细胞发生自噬,起到抑制肿瘤细胞增殖的作

用。提示CGs可抑制乳腺癌细胞增殖及其作用的相关信号通路。

### 3.3 PI3K/AKT/mTOR 通路

mTOR是一种非经典丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,属于磷脂酰肌醇3激酶相关激酶(phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase, PIKK)蛋白家族。mTOR形成两种不同的蛋白复合物,分别为雷帕霉素敏感的mTORC1和雷帕霉素不敏感的mTORC2<sup>[34]</sup>。mTOR信号通路是细胞分裂和合成代谢调节的关键环节,也是参与细胞自噬的重要信号通路<sup>[35-36]</sup>。mTOR调控主要受到2条信号通路调节,即PI3K/AKT/mTOR信号通路和LKB1/AMPK/mTOR信号通路。PI3K/AKT/mTOR通路主要介导细胞因子和生长因子的信号<sup>[37]</sup>。PI3K(磷脂酰肌醇-3-激酶),也称Vps34,其中I类PI3K及其产物PI(3,4,5)P3在介导mTORC1途径的信号级联中起重要作用,生长因子激活受体刺激PI3K磷酸化PI(4,5)P2,以产生PI(3,4,5)P3,进而激活Akt信号转导途径,激活的Akt信号转导通路阻断TSC1/TSC2复合物对小GTP酶Rheb的抑制作用,从而起到抑制自噬的作用<sup>[38]</sup>。CGs在上述转导通路中的不同位点起到自噬诱导作用。哇巴因是CGs的一种,又称为乌本(箭毒)苷。相关研究<sup>[39]</sup>表明:哇巴因可能通过负调控PI3K/AKT/mTOR通路诱导人Burkitt's淋巴瘤细胞株Raji细胞发生自噬性死亡。同样,在人胰腺癌细胞株中,夹竹桃苷通过抑制AKT/mTOR通路诱导肿瘤细胞发生自噬,且自噬程度呈时间和剂量依赖性<sup>[40]</sup>。

甲状腺癌是常见的内分泌恶性肿瘤,近年来在全国呈逐渐增加的趋势。其主要治疗方式为手术治疗及放射性碘消融治疗,但对于应用碘消融治疗的患者,仍有一部分存在治疗抵抗,对现有的治疗措施无效,主要是由于治疗抵抗的甲状腺癌中存在碘化物处理基因的表达受损或完全丧失,以及NIS蛋白的异常定位,从而导致癌症对放射性碘亲和力的丧失,是导致甲状腺癌患者死亡的主要原因<sup>[41]</sup>。另有研究<sup>[42]</sup>表明:抑制NIS和TSHR基因启动子的活性可能与MAPK通路信号直接相关。通过抑制MAPK通路,PI3K/Akt/mTOR通路和HDAC可以诱导甲状腺癌细胞与放射性碘的亲合力,增加NIS蛋白的表达<sup>[43-44]</sup>。而Tesselaar等<sup>[45]</sup>初步证实CGs可以通过激活自噬参与甲状腺非髓样癌的再分化。这是一个有前景的治疗措施,为现今甲状腺癌的治疗提供了新的分子治疗方法。

### 3.4 ROS 通路

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡, 倾向于氧化, 导致中性粒细胞炎性浸润, 蛋白酶分泌增加产生大量活性氧中介物(ROS), 而ROS直接参与细胞存活和死亡调节。氧化应激中产生的ROS在多种条件下都是自噬的重要调节因子, 参与自噬的多条信号通路<sup>[46]</sup>。Xie等<sup>[47]</sup>在蟾毒灵与人类结肠癌细胞的相关研究中表明: 蟾毒灵诱导自噬与ROS的产生有关, 而ROS通过c-Jun NH2末端激酶(JNK)激活自噬。JNK激活增加了自噬相关基因ATG5和Beclin-1的表达。在应用ROS抗氧化剂(N-乙酰半胱氨酸和维生素C), JNK特异性抑制剂SP600125和JNK2 siRNA后, 减弱了蟾毒灵诱导的自噬作用, 进一步证实了蟾毒灵在结肠癌细胞中发挥抗癌作用的机制。

## 4 结语

CGs自发现以来就已被广泛应用于心衰及心律失常的临床治疗中, 在临床药物治疗中占有非常重要的地位。随着医疗事业及经济的不断发展, 全球癌症的发病率呈逐年增加的趋势, 这使得现有的治疗方案不能满足于恶性肿瘤的治疗, 因此研究者开始寻找新的治疗方法抑制癌症的进展, 提高患者的生存率。近些年, CGs被广泛应用于肿瘤的研究中, 包括体内及体外研究, 均证实了该类药物有很好的抗癌活性, 且抑制肿瘤增殖的浓度很小, 加上其具有选择性抑制作用, 成为了研究热点。而在抑制肿瘤的机制中, 除凋亡外, 自噬性细胞死亡是诱导肿瘤细胞死亡的主要方式。CGs可以通过诱导自噬及其相关通路而抑制肿瘤细胞增殖, 促进其死亡, 这为临床研究提供了更好的理论基础, 具有重要的实际应用价值。随着对自噬相关转导通路作用机制的不断深入研究, CGs通过调节自噬治疗自噬相关甲状腺癌及其他疾病将成为可能。由于CGs的安全剂量谱较窄, 体外研究的剂量是否能安全有效地用于临床研究还需进一步的研究证实。

## 参考文献

1. Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3): 460-473.

2. Hara T, Nakamura K, Matsui M, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice[J]. *Nature*, 2006, 441(7095): 885-889.
3. Lin Y, Chen D, Wang L, et al. Cardiac glycosides and anticancer activity[M]//*Natural Products*, 2013: 3743-3755.
4. Shiratori O. Growth inhibitory effect of cardiac glycosides and aglycones on neoplastic cells: in vitro and in vivo studies[J]. *Gan*, 1967, 58(6): 521-528.
5. Bielawski K, Winnicka K, Bielawska A. Inhibition of DNA topoisomerases I and II, and growth inhibition of breast cancer MCF-7 cells by ouabain, digoxin and proscillaridin A[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(7): 1493-1497.
6. Winnicka K, Bielawski K, Bielawska A. Cardiac glycosides in cancer research and cancer therapy[J]. *Acta Pol Pharm*, 2006, 63(2): 109-115.
7. Frese S, Frese-Schaper M, Andres AC, et al. Cardiac glycosides initiate Apo2L/TRAIL-induced apoptosis in non-small cell lung cancer cells by up-regulation of death receptors 4 and 5[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(11): 5867-5874.
8. Stenkvist B, Bengtsson E, Eriksson O, et al. Cardiac glycosides and breast cancer[J]. *Lancet*, 1979, 1(8115): 563.
9. Haux J, Klepp O, Spigset O, et al. Digitoxin medication and cancer; case control and internal dose-response studies[J]. *BMC Cancer*, 2001, 1: 11.
10. Aperia A. New roles for an old enzyme: Na,K-ATPase emerges as an interesting drug target[J]. *J Intern Med*, 2007, 261(1): 44-52.
11. He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy[J]. *Annu Rev Genet*, 2009, 43: 67-93.
12. 李乐兴, 戴汉川. 细胞自噬调控的分子机制研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2015, 37(2): 263-270.  
LI Yuexing, DAI Hanchuan. Advances in research on regulation of autophagy[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2015, 37(2): 263-270.
13. Dransfield I, Cabañas C, Barrett J, et al. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice[J]. *J Cell Biol*, 1992, 116(6): 1527-1535.
14. Lazova R, Camp RL, Klump V, et al. Punctate LC3B expression is a common feature of solid tumors and associated with proliferation, metastasis, and poor outcome[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(2): 370-379.
15. Lefort S, Joffre C, Kieffer Y, et al. Inhibition of autophagy as a new means of improving chemotherapy efficiency in high-LC3B triple-negative breast cancers[J]. *Autophagy*, 2014, 10(12): 2122-2142.
16. Turcotte S, Giaccia AJ. Targeting cancer cells through autophagy for anticancer therapy[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(2): 246-251.
17. 陈松峰, 邵增务. 自噬相关信号转导通路研究进展[J]. *国际骨科学杂志*, 2013, 34(4): 269-271.

- CHEN Songfeng, SHAO Zengwu. Advances in research on autophagy-related signal transduction pathways[J]. *International Journal of Orthopaedics*, 2013, 34(4): 269-271.
18. Cerella C, Dicato M, Diederich M. Assembling the puzzle of anti-cancer mechanisms triggered by cardiac glycosides[J]. *Mitochondrion*, 2013, 13(3): 225-234.
  19. Trenti A, Grumati P, Cusinato F, et al. Cardiac glycoside ouabain induces autophagic cell death in non-small cell lung cancer cells via a JNK-dependent decrease of Bcl-2[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 89(2): 197-209.
  20. Kang SH, Hwang IH, Son E, et al. Allergen-removed Rhus verniciflua extract induces ovarian cancer cell death via JNK activation[J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(8): 1719-1735.
  21. Arthur JS, Ley SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(9): 679-692.
  22. Bai M, Liu YF, Yin DC, et al. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase signaling suppresses skin flap apoptosis in a rat ischemia and/or reperfusion model[J]. *J Surg Res*, 2016, 206(2): 337-346.
  23. Davis RJ. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases[J]. *Cell*, 2000, 103(2): 239-252.
  24. Sun Y, Huang YH, Huang FY, et al. 3'-epi-12 $\beta$ -hydroxyfroside, a new cardenolide, induces cytoprotective autophagy via blocking the Hsp90/Akt/mTOR axis in lung cancer cells[J]. *Theranostics*, 2018, 8(7): 2044-2060.
  25. Cao H, Phan H, Yang LX. Improved chemotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(4): 1379-1386.
  26. Hsu CM, Tsai Y, Wan L, et al. Bufalin induces G2/M phase arrest and triggers autophagy via the TNF, JNK, BECN-1 and ATG8 pathway in human hepatoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(1): 338-348.
  27. Prassas I, Diamandis EP. Novel therapeutic applications of cardiac glycosides[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(11): 926-935.
  28. Hong J, Qian T, Le Q, et al. NGF promotes cell cycle progression by regulating D-type cyclins via PI3K/Akt and MAPK/Erk activation in human corneal epithelial cells[J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 758-764.
  29. Balmanno K, Cook SJ. Tumour cell survival signalling by the ERK1/2 pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(3): 368-377.
  30. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(8): 1263-1284.
  31. Kim SR, Bae SK, Choi KS, et al. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357(1): 150-156.
  32. Adya R, Tan BK, Punna A, et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78(2): 356-365.
  33. 占跃晨, 王真. 洋地黄类药物诱导肿瘤细胞自噬及其相关信号通路的研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014: 1-70.
  - ZHAN Yuechen, WANG Zhen. Study on autophagy of tumor cells induced by digitalis and its related signaling pathway[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2014: 1-70.
  34. Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism[J]. *Cell*, 2006, 124(3): 471-484.
  35. Edinger AL, Thompson CB. Akt maintains cell size and survival by increasing mTOR-dependent nutrient uptake[J]. *Mol Biol Cell*, 2002, 13(7): 2276-2288.
  36. Martelli AM, Evangelisti C, Follo MY, et al. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin signaling network in cancer stem cells[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(18): 2715-2726.
  37. Inoki K, Li Y, Zhu T, et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling[J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(9): 648-657.
  38. Dall'Armi C, Devereaux KA, Di Paolo G. The role of lipids in the control of autophagy[J]. *Curr Biol*, 2013, 23(1): R33-R45.
  39. 孟荔. 哇巴因诱导Raji细胞凋亡和自噬机制的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017: 1-83.
  - MENG Li. Study on the mechanism of ouabain-induced apoptosis and autophagy in Raji cells[D]. Nanjing: Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2017: 1-83.
  40. Newman RA, Kondo Y, Yokoyama T, et al. Autophagic cell death of human pancreatic tumor cells mediated by oleandrin, a lipid-soluble cardiac glycoside[J]. *Integr Cancer Ther*, 2007, 6(4): 354-364.
  41. Netea-Maier RT, Klück V, Plantinga TS, et al. Autophagy in thyroid cancer: present knowledge and future perspectives[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015, 6: 22.
  42. Riesco-Eizaguirre G, Gutiérrez-Martínez P, García-Cabezas MA, et al. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> targeting to the membrane[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(1): 257-269.
  43. Liu D, Hu S, Hou P, et al. Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the V600E BRAF mutant[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(4): 1341-1349.
  44. Hou P, Bojdani E, Xing M. Induction of thyroid gene expression and radioiodine uptake in thyroid cancer cells by targeting major signaling pathways[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2): 820-828.
  45. Tesselaar MH, Crezee T, Swarts HG, et al. Digitalis-like compounds facilitate non-medullary thyroid cancer redifferentiation through intracellular Ca<sup>2+</sup>, FOS, and autophagy-dependent pathways[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(1): 169-181.

46. Zhao Y, Qu T, Wang P, et al. Unravelling the relationship between macroautophagy and mitochondrial ROS in cancer therapy[J]. Apoptosis, 2016, 21(5): 517-531.

47. Xie CM, Chan WY, Yu S, et al. Bufalin induces autophagy-mediated cell death in human colon cancer cells through reactive oxygen species generation and JNK activation[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(7): 1365-1375.

本文引用: 马金玲, 王丹, 杜馥曼, 许丽娟, 仲恒, 于明亮, 邹宁, 段滨红. 强心苷类药物与肿瘤细胞自噬的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(10): 2250-2255. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.032

**Cite this article as:** MA Jinling, WANG Dan, DU Fuman, XU Lijuan, ZHONG Heng, YU Mingliang, ZOU Ning, DUAN Binhong. Correlation between cardiac glycosides and autophagy of tumor cells[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(10): 2250-2255. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.032

本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

|                    |                   |                  |             |                   |                     |
|--------------------|-------------------|------------------|-------------|-------------------|---------------------|
| ABC 法              | 抗生物素蛋白 - 生物素酶复合物法 | FN               | 纤连蛋白        | NF-κB             | 核因子 -κB             |
| ACh                | 乙酰胆碱              | GFP              | 绿色荧光蛋白      | NK 细胞             | 自然杀伤细胞              |
| AIDS               | 获得性免疫缺陷综合征        | GSH              | 谷胱甘肽        | NO                | 一氧化氮                |
| ALT                | 丙氨酸转氨酶            | HAV              | 甲型肝炎病毒      | NOS               | 一氧化氮合酶              |
| AngII              | 血管紧张素 II          | Hb               | 血红蛋白        | NS                | 生理氯化钠溶液             |
| APTT               | 活化部分凝血活酶时间        | HBcAb            | 乙型肝炎病毒核心抗体  | PaCO <sub>2</sub> | 动脉血二氧化碳分压           |
| AST                | 天冬氨酸氨基转移酶         | HBcAg            | 乙型肝炎病毒核心抗原  | PaO <sub>2</sub>  | 动脉血氧分压              |
| ATP                | 三磷酸腺苷             | HBeAb            | 乙型肝炎病毒 e 抗体 | PBS               | 磷酸盐缓冲液              |
| bFGF               | 碱性成纤维细胞转化生长因子     | HBeAg            | 乙型肝炎病毒 e 抗原 | PCR               | 聚合酶链反应              |
| BMI                | 体质指数              | HBsAb            | 乙型肝炎病毒表面抗体  | PI3K              | 磷脂酰肌醇 3 激酶          |
| BP                 | 血压                | HBsAg            | 乙型肝炎病毒表面抗原  | PLT               | 血小板                 |
| BSA                | 牛血清白蛋白            | HBV              | 乙型肝炎病毒      | PT                | 凝血酶原时间              |
| BUN                | 尿素氮               | HCG              | 人绒毛膜促性腺激素   | RBC               | 红细胞                 |
| BUN                | 血尿素氮              | HCV              | 丙型肝炎病毒      | RNA               | 核糖核酸                |
| CCr                | 内生肌酐清除率           | HDL-C            | 高密度脂蛋白胆固醇   | ROS               | 活性氧                 |
| CCU                | 心脏监护病房            | HE               | 苏木精 - 伊红染色  | RT-PCR            | 反转录 - 聚合酶链反应        |
| COX-2              | 环氧合酶 -2           | HGF              | 肝细胞生长因子     | SABC 法            | 链霉抗生物素蛋白 - 生物素酶复合物法 |
| Cr                 | 肌酐                | HIV              | 人类免疫缺陷病毒    | SARS              | 严重急性呼吸综合征           |
| CRP                | C - 反应蛋白          | HRP              | 辣根过氧化物酶     | SCr               | 血肌酐                 |
| CT                 | 计算机 X 线断层照相技术     | HSP              | 热休克蛋白       | SO <sub>2</sub>   | 血氧饱和度               |
| CV                 | 变异系数              | IC <sub>50</sub> | 半数抑制浓度      | SOD               | 超氧化物歧化酶             |
| ddH <sub>2</sub> O | 双蒸水               | ICAM             | 细胞间黏附分子     | SP 法              | 标记的链霉抗生物素蛋白 - 生物素法  |
| DMSO               | 二甲基亚砷             | ICU              | 重症监护病房      | STAT3             | 信号转导和转录激活因子 3       |
| DNA                | 脱氧核糖核酸            | IFN              | 干扰素         | Tbil              | 总胆红素                |
| ECG                | 心电图               | IL               | 白细胞介素       | TC                | 总胆固醇                |
| ECL                | 增强化学发光法           | iNOS             | 诱导型一氧化氮合酶   | TG                | 三酰甘油                |
| ECM                | 细胞外基质             | IPG              | 固相 pH 梯度    | TGF               | 转化生长因子              |
| EDTA               | 乙二胺四乙酸            | JNK              | 氨基末端激酶      | Th                | 辅助性 T 细胞            |
| EEG                | 脑电图               | LDL-C            | 低密度脂蛋白胆固醇   | TLRs              | Toll 样受体            |
| EGF                | 表皮生长因子            | LOH              | 杂合性缺失       | TNF               | 肿瘤坏死因子              |
| ELISA              | 酶联免疫吸附测定          | LPS              | 内毒素 / 脂多糖   | TT                | 凝血酶时间               |
| eNOS               | 内皮型一氧化氮合酶         | MAPK             | 丝裂原活化蛋白激酶   | TUNEL             | 原位末端标记法             |
| ERK                | 细胞外调节蛋白激酶         | MDA              | 丙二醛         | VEGF              | 血管内皮生长因子            |
| ESR                | 红细胞沉降率            | MMP              | 基质金属蛋白酶     | VLDL-C            | 极低密度脂蛋白胆固醇          |
| FBS                | 胎牛血清              | MRI              | 磁共振成像       | vWF               | 血管性血友病因子            |
| FDA                | 美国食品药品监督管理局       | MTT              | 四甲基偶氮盐微量酶反应 | WBC               | 白细胞                 |
| FLTC               | 异硫氰酸荧光素           | NADPH            | 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸  | WHO               | 世界卫生组织              |