

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.001

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.001>

· 论著 ·

## 青蒿琥酯通过下调 Rad51 增加宫颈癌细胞 HeLa 对顺铂的敏感性

胡胜男<sup>1</sup>, 张蓓<sup>1</sup>, 王晴<sup>1</sup>, 刘智慧<sup>1</sup>, 胡观丽<sup>2</sup>

(1. 南京中医药大学附属徐州市中心医院妇科, 江苏 徐州 221000; 2. 徐州医科大学临床学院, 江苏 徐州 221000)

**[摘要]** 目的: 研究青蒿琥酯和顺铂(cis-platinum, CDDP)对宫颈癌HeLa细胞的增殖及凋亡的影响及其作用机制。方法: 体外培养人宫颈癌HeLa细胞, 分别用青蒿琥酯(artemisinin, ART)、CDDP以及两药联合处理24和48 h, 采用CCK-8(Cell Counting Kit-8)、流式细胞仪检测青蒿琥酯和CDDP及两者联合应用对HeLa细胞的生长增殖和细胞凋亡作用。蛋白质印迹法检测每组细胞中重组蛋白A(recombination protein A, Rad51蛋白)表达水平; RT-PCR检测Rad51 mRNA的表达水平。结果: CCK-8及流式细胞仪结果显示与对照组相比, 各给药组均可明显抑制HeLa增殖, 促进细胞凋亡, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ), 联合给药组的抑制作用更加显著( $P < 0.001$ ), 且呈时间浓度依赖性。RT-PCR和蛋白质印迹法结果显示: 与对照组相比, Rad51表达下调, 联合给药组的上述相应变化更加显著, 但两单独给药组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: ART及CDDP均可抑制宫颈癌HeLa细胞的增殖, 促进凋亡。且ART可能通过下调Rad51来增加宫颈癌HeLa细胞对CDDP的敏感性。

**[关键词]** 青蒿琥酯; 顺铂; Rad51; 宫颈癌

## Artesunate increases the sensitivity of cervical cancer cells to cisplatin by down-regulating Rad51

HU Shengnan<sup>1</sup>, ZHANG Bei<sup>1</sup>, WANG Qing<sup>1</sup>, LIU Zhihui<sup>1</sup>, HU Guanli<sup>2</sup>

(1. Department of Gynecology, Xuzhou Central Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Xuzhou Jiangsu 221000; 2. Clinical College, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

**Abstract** **Objective:** To study the effect of artesunate and cisplatin on the proliferation and apoptosis of HeLa cells in cervical cancer and its mechanism. **Methods:** Human cervical cancer HeLa cells were cultured in vitro and treated with artesunate (ART), cisplatin (CDDP) and two drugs for 24 and 48 h, respectively. Cell Counting Kit (CCK-8) and flow cytometry were used to determine the growth, proliferation and inhibition of artesunate and cisplatin and their combined application on HeLa cells. Western blot was used to detect the expression level of Rad51 protein (recombination protein A) in each group. RT-PCR was used to detect Rad51 mRNA expression. **Results:** CCK-8 and flow cytometry showed that compared with the control group, the proliferation of HeLa was significantly inhibited in all groups, and its pro-apoptosis effect was statistically significant in each group ( $P < 0.01$ ), and the inhibiting

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-15

通信作者 (Corresponding author): 张蓓, Email: bettyzhang10@163.com

effect was more significant in the combined group ( $P < 0.001$ ), which was also time-concentration dependent. RT-PCR and Western blot results showed that compared with the control group, Rad51 gene was down-regulated, and the corresponding changes were more significant in the combined administration group, but there was no significant difference between the two individual dosing groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** ART may increase the sensitivity of HeLa cells to CDDP by down-regulating Rad51.

**Keywords** artesunate; cisplatin; Rad 51; cervical cancer

宫颈癌是女性生殖道最常见的恶性肿瘤, 发病率第二, 仅次于乳腺癌, 在某些发展中国家甚至位居首位, 且发病年龄呈现年轻化趋势<sup>[1]</sup>。随着放化疗在宫颈癌治疗中广泛应用, 肿瘤耐药问题及毒副作用进入人们的视线, 因此, 越来越多的研究者致力于寻找宫颈癌新型治疗药物<sup>[2]</sup>。

青蒿又名黄花蒿, 是一种菊科类草本植物, 最早是由Ho等<sup>[3]</sup>于1971年从青蒿中提取的具有抗疟作用的倍半萜内酯化合物。已有研究<sup>[4-7]</sup>表明: 双氢青蒿素可显著抑制肝癌细胞、肺癌细胞(PC-14)、胰腺癌和骨肉瘤细胞在体内体外增殖能力。查阅近几年文献, 体外实验及动物实验<sup>[8]</sup>均证实青蒿素及其衍生物具有显著的抗宫颈癌作用。

重组蛋白A(recombination protein A, Rad51)是DNA损伤之后同源重组修复的关键蛋白, 在体内催化HR修复过程中起重要作用<sup>[9]</sup>。有学者<sup>[10]</sup>发现: RAD51蛋白过表达可重排染色体, 表达异常核型, 导致肿瘤及癌症的发生, 并使肿瘤细胞产生耐药性, 减弱对癌细胞的杀伤作用。

本研究ART(青蒿琥酯)干预体外培养的人宫颈癌HeLa细胞, 并将其与顺铂(cis-platinum, CDDP)联合应用, 旨在探索ART对宫颈癌HeLa细胞是否存在化疗增敏疗效, 且是否与Rad51作用有关。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 细胞株

人宫颈癌HeLa细胞株由徐州医科大学药理研究室惠赠, 于含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素、100 mg/L链霉素的DMEM培养液中, 37 °C, 5%CO<sub>2</sub>培养, 2~3 d传代1次。

#### 1.1.2 药物

ART(批号418A022)购自中国生物药品检定所; CDDP购自海南长安国际制药有限公司; cDNA第一链合成试剂盒(日本TaKaRa RR036B),

蛋白试剂盒、Rad51蛋白及β-肌动蛋白(β-actin)一抗均购自英国Abcam公司。RT-PCR引物由通用生物公司合成。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞培养

复苏冻存的人宫颈癌HeLa细胞, 培养于含10%胎牛血清及双抗DMEM高糖培养液中, 置于37 °C, 5% CO<sub>2</sub>细胞培养箱中, 密切观察细胞生长情况, 细胞生长良好, 长至80%予胰酶消化传代。

#### 1.2.2 选择合适的药物浓度

胰酶消化细胞, 制成单细胞悬液, 调整细胞密度为 $7 \times 10^3$ /mL, 充分混匀后接种于96孔培养板中, 每孔200 μL, 24及48 h后更换培养液, 加入药物。分为对照组(NC组, 不加药物组)、ART组: 每组加入不同剂量的青蒿琥酯, 使药物终浓度为4, 8, 16, 32, 64, 128 μg/mL。CDDP组: 每组终浓度分别为0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 μg/mL。分别干预24, 48 h后采用CCK-8法测得吸光度, 计算抑制率(inhibition rate, IR), 实验重复3次。IR=(对照组吸光度值-实验组吸光度值)/(对照组吸光度值-空白组吸光度值)×100%。用SPSS 21.0软件计算2种药物的IC<sub>50</sub>。进而选择合适的药物浓度, 更好的观察ART和CDDP联合使用对宫颈癌HeLa细胞的影响与单独用药之间的差别。

#### 1.2.3 CCK-8测定药物对HeLa细胞生长的抑制

药物作用24及48 h后, 每孔加入10 μL CCK-8溶液, 置培养箱中孵育2 h, 于酶标仪450 nm波长处测其吸光度值。

#### 1.2.4 流式细胞分析法检测药物对HeLa细胞体外早期凋亡能力的影响

培养瓶中的细胞覆盖率达到80%~90%, 用0.25%胰酶(不含EDTA)消化后收集细胞; 用PBS洗涤细胞2次(离心2 000 r/min, 5 min)收集 $5 \times 10^5$ 细胞; 加入500 μL的Binding Buffer悬浮细胞; 加入5 μL Annexin V-FITC混匀后, 加入5 μL碘化丙啶(propidium iodide, PI), 混匀; 室温、避光、反应

5~15 min; 用流式细胞仪检测细胞凋亡的情况, 在双变量流式细胞仪的散点图上, 左下象限显示活细胞为(FITC<sup>-</sup>/PI); 右上象限是非活细胞, 即坏死细胞为(FITC<sup>+</sup>/PI<sup>+</sup>); 右下象限为凋亡细胞, 即为(FITC<sup>+</sup>/PI<sup>-</sup>)。试验重复3次。

### 1.2.5 蛋白质印迹法检测药物处理过的HeLa细胞中Rad51蛋白水平

取对数生长期HeLa细胞于细胞瓶培养至80%, 加药物后继续培养24 h, PBS清洗后收集细胞。加入细胞裂解液, 冰上裂解30 min, 提取细胞总蛋白, 离心吸取上层澄清液。定量后取等量蛋白进行8%聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE), 通过电转膜装置将蛋白转移至硝酸纤维膜60 V 30 min后改为100 V 90 min电转移至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene difluoride, PVDF)膜, 封闭液(BSA 0.9 g, PBS定容至30 mL)封闭1~2 h, 加入特异性一抗工作液4 ℃孵育过夜, 次日室温孵育0.5 h后, TBS漂洗3次, 5 min/次, 加入二抗, 室温孵育1.5 h, PBST漂洗2次, 5 min/次, 采用化学发光法显色, 对条带进行吸光度积分扫描。目的蛋白的水平以Rad51蛋白条带吸光度值/内参蛋白β-actin吸光度值表示。

### 1.2.6 RT-PCR法检测HeLa细胞中Rad51 mRNA的表达

采用RT-PCR法, 各组细胞37 ℃培养24 h, PBS清洗后收集细胞。TRIzol一步法提取RNA, 取5 μL RNA样品到495 μL 1×TE Buffer中, 测定样品在260 nm和280 nm的吸收值确定, 按照RT-PCR试剂盒说明书要求, 各组取2 μg完整性好的RNA反转录为cDNA, 反应条件为42 ℃反应60 min, 再以等体积 cDNA 为模板进行PCR扩增。PCR扩增体系为25 μL, 反应条件为: 95 ℃预变性5 min, 95 ℃变性30 s, 58 ℃退火40 s, 72 ℃延伸30 s, 28 个循环, 72 ℃延伸10 min。以GAPDH mRNA表达为内参基因, 依据公式 $\Delta Ct = Ct(\text{目的基因}) - Ct(\text{内参基因})$ , 分别计算各组的 $\Delta Ct$ , 再依公式 $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct(\text{实验组}) - \Delta Ct(\text{对照组})$ 计算出 $\Delta\Delta Ct$ , 最后计算相对表达量的差值即 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ , 其中Ct值表示循环阈值。目的基因和内参基因PCR序列如下: GAPDH正向引物5'-AGATCATCAGCAATGCCTCCT-3', 反向引物5'-TGAGTCCITCCACGATACCAA-3', 扩增长度90 bp; Rad51正向引物5'-GCCACCGCCCTTTACAGAACAG-3', 反向引物5'-GTCGCAGAAGCATCCGCAGAA-3', 扩增长度94 bp。

## 1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析, 吸光度A值以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 两组以上通过ANOVA法进行分析, 组间差异采用t检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 药物浓度的选择

ART作用24, 48 h后的IC<sub>50</sub>分别为40.91, 24.875 μg/mL; CDDP作用24, 48 h的IC<sub>50</sub>分别为3.803, 2.702 μg/mL。同样质量浓度的ART, CDDP及其联合用药作用于HeLa细胞时, 24 h的IC<sub>50</sub>值明显高于48 h的IC<sub>50</sub>值, 具有显著性差异(表1, 图1)。随着质量浓度的增大和作用时间的延长, OD值明显减小, 抑制率增加, 各组之间差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 说明ART和CDDP对HeLa细胞的抑制作用呈现浓度、时间依赖性。本实验中的药物浓度依据实验的结果, 选定为青蒿琥酯64 μg/mL, CDDP 5 μg/mL。

### 2.2 HeLa细胞的增殖抑制情况

与对照组(NC组)相比, 实验组HeLa细胞的增殖均具有明显的抑制作用( $P<0.01$ ), 其中联合给药组的抑制作用更加显著( $P<0.001$ ); 分别与ART和CDDP单独给药组相比, 联合给药组HeLa细胞的增殖抑制率明显升高( $P<0.001$ ), 且48 h的抑制率明显高于24 h, 呈时间依赖性(表2)。

### 2.3 各组HeLa细胞的凋亡率

较NC组而言, ART组、CDDP组、联合用药组HeLa细胞的凋亡率增加, 差异无统计学意义( $P<0.01$ ); 分别与ART, CDDP单独给药组相比, 联合给药组中HeLa细胞的凋亡率显著增加, 差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。再次比较, 各分组中48和24 h凋亡率, 随着时间增加, 细胞凋亡率增加( $P<0.01$ , 图2, 表3)。

### 2.4 HeLa细胞Rad51蛋白的表达

与NC相比, ART和CDDP组的Rad51蛋白相对表达明显下降, ( $P<0.05$ ), ART联合CDDP组上述变化更加显著( $P<0.0001$ )。分别与ART和CDDP单独给药组相比, 联合给药组相应变化差异具有统计学意义( $P$ 分别为0.0101和0.0394)。ART和CDDP单独给药组比较Rad51蛋白表达差异无统计学意义

( $P=0.3043$ ; 图3, 4)。

## 2.5 HeLa 细胞 Rad51 mRNA 的表达

各组 Rad51 mRNA 的表达水平差异有统计

学意义( $F=113.998$ ;  $P<0.001$ ); ART组和CDDP组比较, Rad51 mRNA的表达差异无统计学意义( $P=0.908$ )。但联合用药组与单药组相比, Rad51 mRNA表达下调, 作用显著( $P<0.01$ ; 表4, 图5)。

表1 ART及CDDP各浓度细胞抑制率

Table 1 Cell inhibition rates of ART and CDDP at different concentrations

组别	24 h抑制率/%	48 h抑制率/%	<i>t</i>	<i>P</i>
ART浓度/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )				
4	15.27	24.36	-19.908	<0.001
8	22.67	29.54	-14.409	<0.001
16	27.89	41.98	-14.249	<0.001
32	48.12	53.02	-7.662	0.002
64	56.88	64.24	-9.204	0.001
128	72.24	78.38	-5.76	0.004
<i>F</i>	1 136.135	2 762.275		
<i>P</i>	<0.001	<0.001		
CDDP浓度/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )				
0.625	24.26	30.36	-118.268	<0.001
1.250	31.67	35.54	-16.424	<0.001
2.500	40.89	46.98	-50.990	<0.001
5.000	51.24	56.02	-18.783	<0.001
10.000	64.98	68.34	-3.339	0.027
20.000	80.36	83.38	-5.922	0.004
<i>F</i>	1 097.947	1 829.215		
<i>P</i>	0.001	0.001		

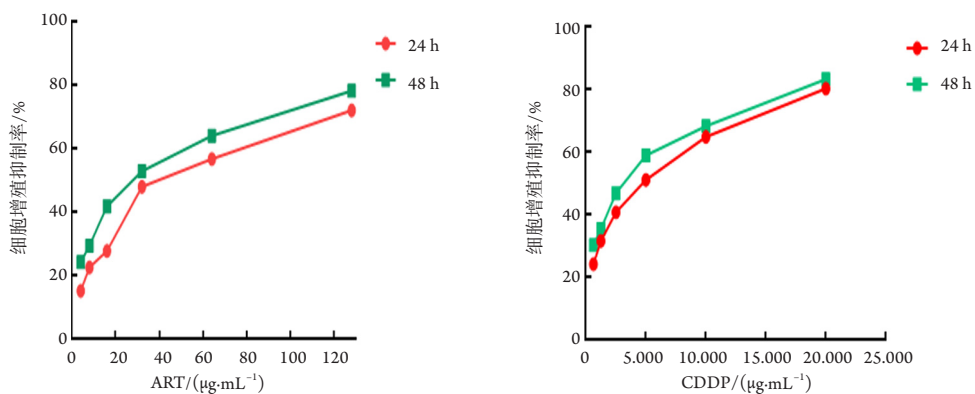


图1 不同浓度ART, CDDP作用于HeLa细胞的增殖抑制情况

Figure 1 Inhibition of HeLa cell proliferation by ART and CDDP at different concentrations

表2 各组细胞增殖抑制率比较( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of cell proliferation inhibition rates in each group ( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

组别	增殖抑制率/%		<i>t</i>	<i>P</i>
	24 h	48 h		
NC组	0	0		
ART组	56.92 ± 1.02*	63.96 ± 0.82*	-10.105	0.01
CDDP组	50.78 ± 1.16	56.67 ± 0.30*	-15.105	<0.001
ART+CDDP组	62.83 ± 0.87*	70.43 ± 0.57*	-13.668	<0.001
<i>F</i>	1 224.639	4 527.877		
<i>P</i>	<0.001	<0.001		

与CDDP组相比, \* $P<0.01$ 。

Compared with group CDDP, \* $P<0.01$ .

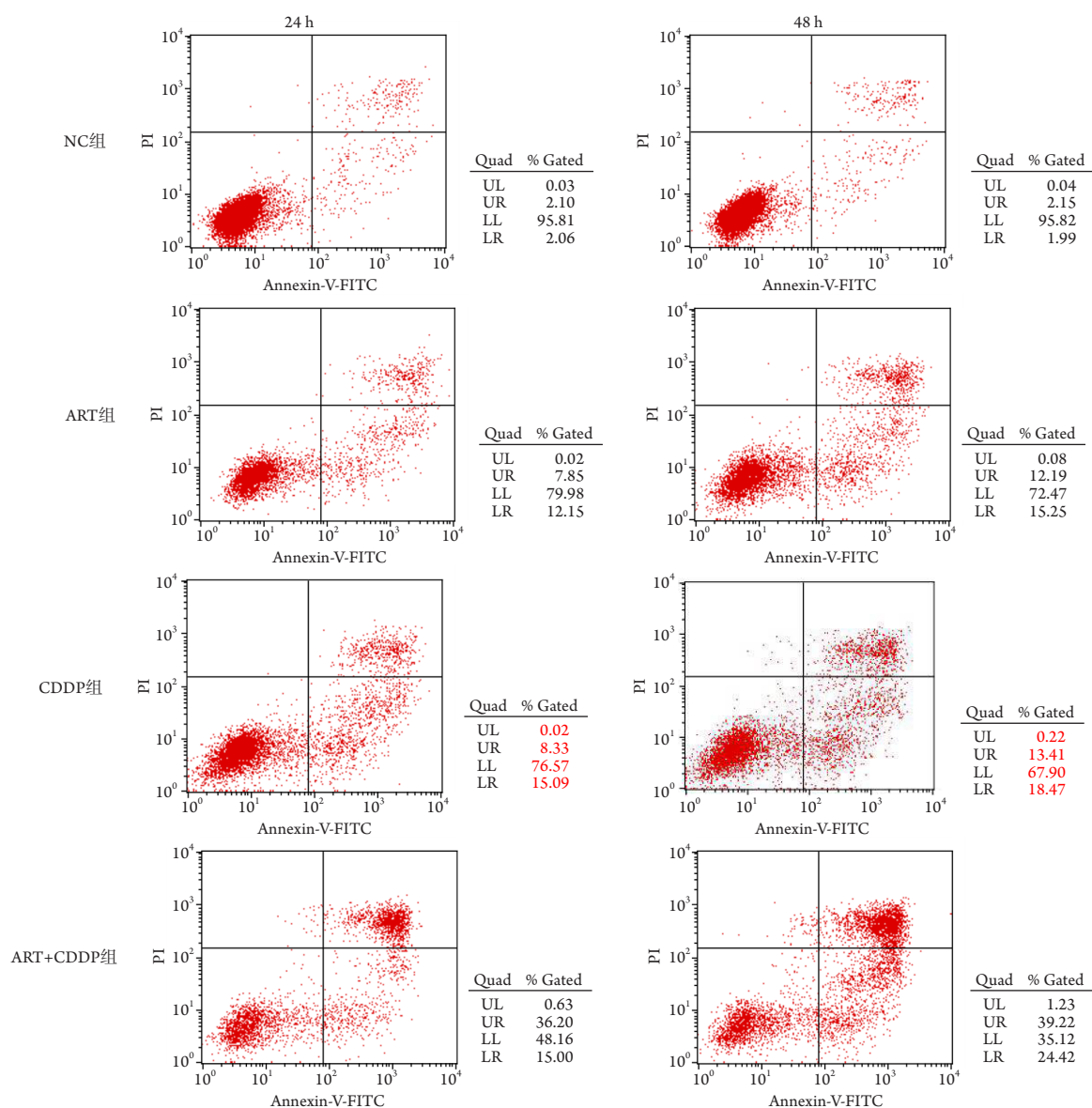


图2 流式细胞仪检测各组 HeLa 细胞的凋亡率

Figure 2 Detection of apoptosis rate of HeLa cells in each group by flow cytometry

表3 各组细胞的凋亡率的比较( $n=5, \bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison of apoptosis rates of cells in each group ( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

组别	24 h凋亡率/%	48 h凋亡率/%	<i>t</i>	<i>P</i>
NC组	4.427 ± 0.239	4.147 ± 0.06	1.901	0.198
ART组	18.8 ± 1.042	27.277 ± 0.266	-16.115	0.004
CDDP组	23.417 ± 0.525	32.497 ± 0.67	-28.585	0.001
ART+CDDP组	51.88 ± 0.718	63.713 ± 0.703	-16.690	0.004
<i>F</i>	2455.423	7091.922		
<i>P</i>	<0.001	<0.001		

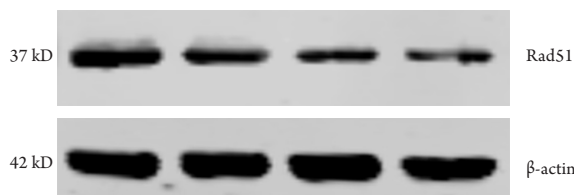


图3 各组中Rad51蛋白的表达(以β-actin为内参)

Figure 3 Expression of Rad51 protein in each group (β-actin as internal reference)

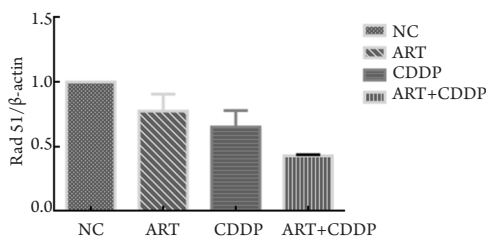


图4 各组细胞中Rad51 蛋白表达水平比较

Figure 4 Comparison of Rad51 protein expression levels in cells of each group

表4 各组细胞中Rad 51mRNA表达水平比较( $n=3, \bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of the expression levels of Rad51 mRNA in cells of each group ( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

组别	Rad51 mRNA表达水平
NC组	1.000 ± 0.013
ART组	0.561 ± 0.061*
CDDP组	0.567 ± 0.055*
ART+CDDP组	0.381 ± 0.018*
<i>F</i>	113.998
<i>P</i>	<0.001

与NC组比较, \* $P < 0.05$ 。

Compared with the NC group, \* $P < 0.05$ .

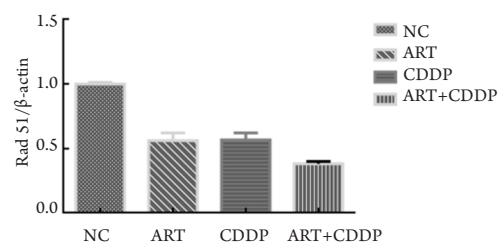


图5 各组细胞中Rad51 mRNA表达水平比较

Figure 5 Comparison of Rad51 mRNA expression levels in each group

### 3 讨论

目前已有各种临床研究<sup>[8]</sup>表明:青蒿素及其衍生物在体内外对宫颈癌均具有显著的作用,机制主要包括诱导肿瘤细胞铁死亡、抑制肿瘤血管生成、活性氧介导的细胞毒作用、增强放疗敏感性及逆转肿瘤多药耐药等方面。CDDP是一种周期非特异性的化疗药物,广泛用于各种癌症化疗。青蒿琥酯可增强卵巢癌细胞<sup>[11]</sup>、非小细胞肺癌细胞<sup>[12]</sup>、眼癌细胞<sup>[13]</sup>等的铂类化疗敏感性。本研究CCK-8及流式细胞仪的结果显示:与对照组相比,各实验组对HeLa细胞有抑制增殖、促进凋亡作用,且呈剂量、时间依赖性;与单独给药组相比,ART联合CDDP组可以明显增强对HeLa细胞的抑制作用。

CDDP的作用机制为整合入肿瘤细胞DNA后,通过引起DNA双链断裂(chromosomal double-strand breaks, DSBs)进而抑制DNA复制,导致肿瘤细胞死亡<sup>[14]</sup>。在细胞DNA收到损伤的过程中,会启动多种复杂的信号通路对损伤进行修复<sup>[15]</sup>,其中同源重组修复<sup>[16]</sup>是细胞发生DNA损伤后进行精确修复的主要机制,其具体机制十分复杂,涉及大量蛋白质,最重要的是Rad51<sup>[17]</sup>。Rad51通过参与基

因稳定性的维持、DNA损伤的感应和影响细胞周期的复杂信号通路发挥作用,其蛋白水平的升高引起染色体的易位、基因缺失、复制或杂合性缺失。目前在人类一些上皮源性卵巢恶性肿瘤中发现Rad51的过表达,其在肿瘤的发生发展、凋亡等过程中起重要作用<sup>[18]</sup>。另外有研究<sup>[19]</sup>发现:降低Rad51的表达提高肿瘤治疗效果,可以增强肿瘤细胞的增殖抑制、增强细胞周期阻滞、促进凋亡最终导致肿瘤细胞的死亡。本项研究中发现联合用药组与单独用药对比,其增殖抑制能力增强,凋亡率增加,进一步研究发现:与对照组相比,ART, CDDP, 联合用药组中Rad51表达水平明显下降,联合给药中Rad51蛋白及mRNA表达量与单独给药组相比,亦明显下降。由此猜测ART联合CDDP可以显著抑制宫颈癌HeLa细胞的增殖作用可能是通过下调Rad51的表达水平,从而减少DNA双链断裂修复,导致细胞死亡。此结果表明:ART联合CDDP可以增强抗肿瘤的作用,进一步对其作用机制及相关研究可以为临床使用ART增敏CDDP治疗宫颈癌打开新大门,提供新思路。

综上所述,ART及CDDP均可抑制宫颈癌HeLa细胞的增殖,促进凋亡。且ART可以增加CDDP对宫颈癌HeLa细胞的杀伤作用。其可能是通过下调细胞中Rad51的表达水平来增加宫颈癌HeLa细胞对CDDP的化疗敏感性,可以为宫颈癌的治疗提供相应的理论基础。

## 参考文献

1. Tsu V, Jerónimo J. Saving the World's women from cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(26): 2509-2511.
2. 杨华. 青蒿素衍生物对宫颈癌细胞生物学行为影响及对人脐静脉内皮细胞血管形成能力影响的研究[D]. 北京: 北京协和医院, 2013.  
YANG Hua. Effects of artemisinin derivatives on the biological behavior of cervical cancer cells and the angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells[D]. Beijing: Peking Union Medical College Hospital, 2013.
3. Ho WE, Peh HY, Chan TK, et al. Artemisinins: pharmacological actions beyond anti-malarial[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(1): 126-139.
4. Zhang CZ, Zhang H, Yun J, et al. Dihydroartemisinin exhibits antitumor activity toward hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(9): 1278-1289.
5. Mu D, Zhang W, Chu D, et al. The role of calcium, P38 MAPK in dihydroartemisinin-induced apoptosis of lung cancer PC-14 cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61(4): 639-645.
6. Wang SJ, Gao Y, Chen H, et al. Dihydroartemisinin inactivates NF-kappaB and potentiates the anti-tumor effect of gemcitabine on pancreatic cancer both in vitro and in vivo[J]. *Cancer Lett*, 2010, 293(1): 99-108.
7. Ji Y, Zhang YC, Pei LB, et al. Anti-tumor effect of dihydroartemisinin on human osteosarcoma[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 351(1/2): 99-108.
8. 陈虎, 农晓琳. 青蒿素类药物抗肿瘤及肿瘤耐药性逆转的实验研究进展[J]. *中华中医药*, 2017, 32(11): 5015-5019.  
CHEN Hu, NONG Xiaolin. Study progress on the mechanism of anti-tumor effect and reversal of drug resistance of artemisinin-based drugs[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2017, 32(11): 5015-5019.
9. Campos-Doerfler L, Syed S, Schmidt KH. Sgs1 binding to rad51 stimulates homology-directed DNA repair in *saccharomyces cerevisiae*[J]. *Genetics*, 2018, 208(1): 125-138.
10. Richardson C, Stark JM, Ommundsen M, et al. Rad51 overexpression promotes alternative double-strand break repair pathways and genome instability[J]. *Oncogene*, 2004, 23(2): 546-553.
11. Wang B, Hou D, Liu Q, et al. Artesunate sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin by downregulating RAD51[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(10): 1548-1556.
12. Ma H, Yao Q, Zhang AM, et al. The effects of artesunate on the expression of EGFR and ABCG2 in A549 human lung cancer cells and a xenograft model[J]. *Molecules*, 2011, 16(12): 10556-10569.
13. Zhao F, Wang H, Kunda P, et al. Artesunate exerts specific cytotoxicity in retinoblastoma cells via CD71. *Oncol Rep* 2013,30(3):1473-1482.
14. 王丙亮. 青蒿琥酯通过下调同源重组蛋白增加卵巢癌细胞对化疗药物顺铂的敏感性[D]. 济南: 山东大学, 2014.  
WANG Bingliang. Artesunate increases the sensitivity of ovarian cancer cells to cisplatin by down-regulating homologous recombinant protein[D]. Jinan: Shandong University, 2014.
15. 卢晓宁, 丁沐阳, 李岐佩, 等. DNA修复相关蛋白 RAD51 在宫颈癌细胞增殖中的作用[J]. *山西大学学报*, 2018, 49(8): 920-926.  
LU Xiaoning, DING Muyang, LI Qipei, et al. Effects and mechanism of homologous recombination protein RAD51 on cell proliferation in cervical cancer[J]. *Journal of Shanxi Medical University*, 2008, 49(8): 920-926.
16. Felgentreff K, Du L, Weinacht KG, et al. Differential role of nonhomologous end joining factors in the generation, DNA damage response, and myeloid differentiation of human induced pluripotent stem cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(24): 8889-8894.
17. 徐丽瑶, 王勇, 刘琴, 等. 自噬对人肺腺癌A549细胞放疗敏感性的影响[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 12(19): 799-804.  
XU Liyao, WANG Yong, LIU Qin, et al. Role of autophagy in the

- radiosensitivity of human lung adenocarcinoma A549 cells[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2016, 12(19): 799-804.
18. 闫芸芳. Rad51在卵巢癌中的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2013, 22(9): 762-764.
- YAN Yunfang. Research progress of Rad51 in ovarian cancer[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2013, 22(9): 762-764.
19. Gasparini P, Lovat F, Fassan M, et al. Protective role of miR-155 in breast cancer through RAD51 targeting impairs homologous recombination after irradiation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(12): 4536-4541.

**本文引用:** 胡胜男, 张蓓, 王晴, 刘智慧, 胡观丽. 青蒿琥酯通过下调Rad51增加宫颈癌细胞HeLa对顺铂的敏感性[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(9): 1857-1864. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.001

**Cite this article as:** HU Shengnan, ZHANG Bei, WANG Qing, LIU Zhihui, HU Guanli. Artesunate increases the sensitivity of cervical cancer cells to cisplatin by down-regulating Rad51[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(9): 1857-1864. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.001