

苯扎贝特和非诺贝特对肺腺癌PC-9细胞增殖和c-myc表达的影响^Δ

王桂平^{1*}, 梁杰聪², 李智斌¹, 张彦焘¹(1.广州卫生职业技术学院药学系, 广州 510180; 2.广州市妇女儿童医疗中心外科, 广州 510623)

中图分类号 R361[†].3;R734 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)21-2931-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.21.11

摘要 目的:研究贝特类药物苯扎贝特和非诺贝特对肺腺癌PC-9细胞增殖和c-myc表达的影响。方法:采用CCK8法检测苯扎贝特和非诺贝特(12.5、25、50、100、200 μmol/L)作用48 h对PC-9细胞存活率的影响。另将PC-9细胞分为给药组和对照组,给药组分别加入低、中、高浓度(25、50、100 μmol/L)的苯扎贝特和非诺贝特,对照组加入二甲基亚砜,作用48 h后,采用流式细胞仪检测细胞周期分布及凋亡情况;荧光定量聚合酶链法(qRT-PCR)检测细胞中c-myc mRNA相对表达量;Western blot法检测细胞中c-myc蛋白相对表达量。结果:上述浓度苯扎贝特作用下PC-9细胞存活率分别为(80.76±3.2)%、(74.35±5.06)%、(62.8±1.23)%、(59.03±1.55)%、(39.8±1.01)%;而非诺贝特作用下PC-9细胞存活率分别为(74.46±1.30)%、(61.91±4.77)%、(48.95±2.8)%、(37.05±1.55)%、(32.49±1.36)%。与对照组比较,苯扎贝特和非诺贝特的中、高浓度组G₁期细胞比率均明显增加,苯扎贝特和非诺贝特的低、中、高浓度组的细胞凋亡率均明显增加,c-myc mRNA和蛋白相对表达量均明显降低,差异具有统计学意义(P<0.05)。结论:苯扎贝特和非诺贝特可抑制PC-9细胞增殖,并下调c-myc表达。

关键词 苯扎贝特;非诺贝特;肺腺癌PC-9细胞;半数抑制浓度;c-myc;抑制作用

- 159-161.
- [2] KAKDE D, TARESCO V, BANSAL KK, et al. Amphiphilic block copolymers from a renewable ε-decalactone monomer: prediction and characterization of micellar core effects on drug encapsulation and release[J]. *J Mater Chem B*, 2016, 4(44):7119-7129.
- [3] 潘超, 刘会丽, 许俊鹏, 等. 抗肿瘤药H6聚合物胶束的制备及体外抗肿瘤作用研究[J]. *中国药房*, 2017, 28(4):533-536.
- [4] KATO KS, NISHIYAMA N, KOZAKI M, et al. General considerations regarding the in vitro and in vivo properties of block copolymer micelle products and their evaluation[J]. *J Control Release*, 2015. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.05.259.
- [5] HU Q, RIJCKEN CJF, VAN GAAL E, et al. Tailoring the physicochemical properties of core-crosslinked polymeric micelles for pharmaceutical applications[J]. *J Control Release*, 2016. DOI:10.1016/j.jconrel.2016.07.012.
- [6] MOCHIDA Y, CABRAL H, KATAOKA K. Polymeric micelles for targeted tumor therapy of platinum anticancer drugs[J]. *Expert Opin Drug Del*, 2017, 14(12):1423-1438.
- [7] TAN Y, QI J, LU Y, et al. Lecithin in mixed micelles attenuates the cytotoxicity of bile salts in Caco-2 cells[J]. *Toxicol in Vitro*, 2013, 27(2):714-720.
- [8] 宗蕊, 沈丽霞. 聚合物胶束载药系统的研究进展[J]. *神经药理学报*, 2015, 5(6):21-28.
- [9] 李继昭, 袁志强, 闫萌, 等. cRGD介导的pH敏感性紫杉醇羧甲基壳聚糖-软脂酸胶束[J]. *药学学报*, 2016, 51(4):642-649.
- [10] LEAMON CP, LOW PS. Folate-mediated targeting: from diagnostics to drug and gene delivery[J]. *Drug Discov Today*, 2001, 6(1):44-51.
- [11] LÜ Q, HAN M, LI LM, et al. Study of doxorubicin liposome modified with transferrin and folic acid targeting to glioma in vitro[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2012, 29(11):963-970.
- [12] VERONESE FM, PASUT G. PEGylation, successful approach to drug delivery[J]. *Drug Discov Today*, 2005, 10(21):1451-1458.
- [13] 赵凯艳. 乳铁蛋白修饰蛇床子素长循环脂质体的研究[D]. 石家庄:河北科技大学, 2018.
- [14] 姚丽, 冯红玄, 霍红, 等. 独活活性成分蛇床子素的药理学研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(10):2221-2225.
- [15] 林黎, 钱晓萍, 刘宝瑞, 等. 独活醇提物及其单体蛇床子素体外抗肿瘤活性的实验研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(9):1930-1932.

Δ 基金项目:广东省科技发展专项(No.2016A020215213);广州市教育局市属高校科研项目(No.1201620370)

* 副教授, 博士。研究方向:抗肿瘤药物筛选及机制。电话:020-86201900。E-mail: docgpwang@163.com

(收稿日期:2019-06-25 修回日期:2019-09-12)

(编辑:邹丽娟)

Effects of Bezafibrate and Fenofibrate on the Proliferation of Lung Adenocarcinoma PC-9 Cells and the Expression of c-myc

WANG Guiping¹, LIANG Jiecong², LI Zhibin¹, ZHANG Yantao¹ (1.Dept. of Pharmacy, Guangzhou Health Science College, Guangzhou 510180, China; 2.Dept. of Surgery, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of bezafibrate (BEZ) and fenofibrate (FEN) on the proliferation of lung adenocarcinoma PC-9 cells and the expression of c-myc. METHODS: The effects of BEZ and FEN (12.5, 25, 50, 100, 200 $\mu\text{mol/L}$) on the survival rate of PC-9 cells were detected by CCK8 method. PC-9 cells were divided into administration group and control group. Administration group was given low, medium and high concentration (25, 50, 100 $\mu\text{mol/L}$) of BEZ and FEN; control group was treated with dimethyl sulfoxide for 48 h. Cell cycle distribution and apoptosis were detected by flow cytometry. qRT-PCR was used to detect mRNA relative expression of c-myc in cells. The protein relative expression of c-myc in cells were detected by Western blot assay. RESULTS: The survival rates of PC-9 cells were $(80.76 \pm 3.2)\%$, $(74.35 \pm 5.06)\%$, $(62.8 \pm 1.23)\%$, $(59.03 \pm 1.55)\%$, $(39.8 \pm 1.01)\%$ under the action of above concentration of BEZ; and the survival rates of PC-9 cells were $(74.46 \pm 1.30)\%$, $(61.91 \pm 4.77)\%$, $(48.95 \pm 2.8)\%$, $(37.05 \pm 1.55)\%$, $(32.49 \pm 1.36)\%$ under the action of FEN. Compared with control group, G₁ phase cell ratio increased significantly in medium and high concentration groups of BEZ and FEN; the apoptotic rate of PC-9 cells was increased significantly in low, medium and high concentration groups of BEZ and FEN; mRNA and protein relative expression of c-myc were decreased significantly, with statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: BEZ and FEN can inhibit the proliferation of PC-9 cells, and down-regulate c-myc expression.

KEYWORDS Bezafibrate; Fenofibrate; Lung adenocarcinoma PC-9 cell; Half inhibitory concentration; c-myc; Inhibitory effect

肺腺癌(Lung adenocarcinoma)属于非小细胞肺癌(NSCLC), 占有肺癌的30%~40%, 由于70%~80%的肺癌发现时已进展为晚期, 故化疗仍是绝大多数肺癌患者主要的治疗手段^[1]。但目前绝大多数肺癌患者化疗预后并不理想, 总体5年生存率仅为10%~15%, 肺癌的治疗药物主要包括铂类药物、第三代细胞毒药物(吉西他滨、紫杉醇、培美曲塞等)、表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂及EGFR单抗等^[2-3]。因此, 发现新的、更有效的、更安全的化疗药物, 对延长肺癌患者的生存时间及降低死亡率有着迫切的临床需要。

贝特类药物如苯扎贝特(Bezafibrate)、非诺贝特(Fenofibrate)等具有降低三酰甘油、防止血液凝固、促进血栓溶解、减少动脉粥样硬化性炎症等作用, 常用于动脉粥样硬化的预防和治疗^[4]。近年来研究发现, 贝特类药物也具有较好的抗肿瘤作用, 如非诺贝特报道对乳腺癌、肝癌、神经胶质瘤、前列腺癌等多种人类肿瘤具有良好的抗肿瘤作用^[4-7]; 苯扎贝特报道对白血病等肿瘤具有良好的抗肿瘤作用^[8-9]。然而, 目前有关苯扎贝特和非诺贝特抗肺癌的研究很少, 本文主要研究苯扎贝特和非诺贝特对肺腺癌细胞PC-9增殖和c-myc表达的影响, 为贝特类药物在肿瘤治疗中的应用提供依据。

1 材料

1.1 仪器

HERACELL150i型CO₂培养箱、MK3型酶标仪和7500型荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)仪(赛默飞世尔仪器有限公司); Tanon-1600型凝胶成像系统(上海天能科技有限公司); 22331 Hamburg型核酸蛋白测定仪

(德国Eppendorf公司)。

1.2 药品与试剂

苯扎贝特对照品和非诺贝特对照品(美国Sigma公司, 批号: B7273、F6020, 纯度: >98%、>99%); Cell Counting Kit8(CCK8)试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司, 批号: C0038); 兔抗人c-myc单克隆抗体(英国Abcam公司, 批号: 32072); 辣根过氧化物(HRP)标记的鼠抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体(上海康成生物工程有限公司, 批号: KC-5G5); HRP标记山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)二抗(经小鼠、人免疫球蛋白吸附)(美国Southern Biotech公司, 批号: 4050-05); 96孔聚苯乙烯酶标板(美国Corning公司); 胎牛血清、RPMI1640培养基及青链霉素(美国Hyclone公司, 批号: SH30087.01、SH30809.01B、SH30010); 聚偏二氟乙烯(PVDF)膜(美国Millipore公司); 其余试剂均为分析纯。

1.3 细胞

人肺腺癌细胞株PC-9购自中山大学细胞库, 培养于含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基中, 并在37℃、5% CO₂培养箱中培养, 0.25%胰蛋白酶消化, 传代备用。

2 方法

2.1 细胞增殖的检测

参考文献[10]方法, 采用CCK8法检测细胞存活率, 具体操作按说明书进行。取对数生长期PC-9细胞, 以含10%胎牛血清的RPMI1640培养基制备单细胞悬液, 接种于96孔培养板, 细胞密度为 $5 \times 10^5 \text{ L}^{-1}$, 每孔200 μL , 试验设对照组、苯扎贝特组和非诺贝特组。将苯扎贝特和非诺贝特溶解于二甲基亚砜(DMSO)溶液(体积比为

0.5%)中,然后用磷酸盐缓冲液(PBS)稀释至所需浓度。对照组细胞中加入DMSO溶液,苯扎贝特组细胞中依次加入12.5、25、50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ 的苯扎贝特溶液,非诺贝特组细胞中依次加入12.5、25、50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ 的非诺贝特溶液,作用48 h后,各孔加入CCK8混合液10 μL ,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育3 h,在酶标仪450 nm波长处测定光密度(OD),试验重复3次。计算细胞存活率(%)=(加药组OD/对照组OD) \times 100%。

2.2 细胞周期与细胞凋亡率的检测

参考文献[10]方法,采用流式细胞法检测细胞周期与细胞凋亡率。取对数生长期的PC-9细胞,调整细胞密度为 $1\times 10^6 \text{ mL}^{-1}$,接种2 mL于6孔板内,置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养12 h。试验设对照组,苯扎贝特低、中、高浓度组和非诺贝特低、中、高浓度组,对照组细胞中加入DMSO溶液,苯扎贝特低、中、高浓度组细胞中依次加入25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 的苯扎贝特溶液,非诺贝特低、中、高浓度组细胞中依次加入25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 的非诺贝特溶液,作用48 h后,经0.25%胰蛋白酶消化,收集细胞悬液,然后加入70%冰乙醇5 mL混匀固定,4 $^{\circ}\text{C}$ 放置24 h以上。按试剂盒操作流程,加入碘化丙啶(PI)和膜联蛋白V(Annexin V)-异硫氰酸荧光素(FITC),分别检测各组细胞周期与凋亡率。

2.3 细胞中c-myc mRNA 表达的检测

采用qRT-PCR法检测细胞中c-myc mRNA表达水平。试验分组与给药情况同“2.2”项下方法操作,作用48 h后,收集细胞,加入1 mL Trizol缓冲液,抽提样品中总RNA,并对所提取的RNA进行纯度检测及总RNA完整性检测。反应条件:50 $^{\circ}\text{C}$ 2 min; 95 $^{\circ}\text{C}$ 2 min; 95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 32 s, 40个循环。融解曲线分析:温度60~95 $^{\circ}\text{C}$,每个样品重复3次。以GAPDH为内参,荧光信号由ABI PRISM[®] 7500型qRT-PCR仪检测,最后按 $2^{-\Delta\Delta ct}$ 法计算c-myc mRNA的相对表达量, $\Delta\Delta ct = \Delta ct_{\text{给药组}} - \Delta ct_{\text{对照组}}$ 。引物序列与片段长度见表1。

表1 引物序列与片段长度

Tab 1 Primer sequence and fragment length

基因	引物序列	碱基数, bp
c-myc	上游:ACACATCAGCACAACACTACGC	20
	下游:CCTCTTGACATTCTCCTCGGT	21
GAPDH	上游:GGGAAACTGTGGCGTGAT	18
	下游:GAGTGGGTGTCGCTGTTGA	19

2.4 Western blot检测c-myc蛋白表达

参考文献[11]方法,采用Western blot法检测细胞中c-myc蛋白表达水平。试验分组与给药情况同“2.2”项下方法操作,作用48 h后,收集细胞,细胞中加入100 μL 裂解缓冲液(含蛋白酶抑制剂苯甲基磺酰氟)进行细胞裂解,提取蛋白并测定总蛋白浓度。以10%的聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白质,转PVDF膜,封闭后,加入兔抗人c-myc单克隆抗体(稀释比例:1:10 000),4 $^{\circ}\text{C}$ 下放置

过夜。洗膜后,将膜与HRP标记的山羊抗兔IgG二抗(经小鼠、人免疫球蛋白吸附)(稀释比例:1:10 000)共同孵育1 h后,将化学荧光发光底物均匀地加到膜的表面,并使反应持续5 min,暗盒显影。通过Image J软件分析目标条带灰度,以GAPDH为内参,计算c-myc蛋白相对表达量。

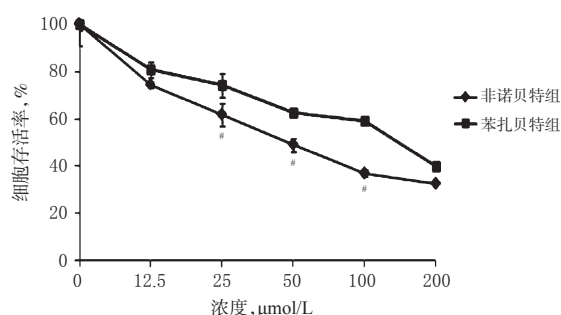
2.5 统计学方法

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用SPSS 17.0统计软件进行分析,多组比较采用ANOVA方差分析,方差齐时采用LSD检验进行两两样本之间的多重比较,方差不齐时采用Dunnett's T3检验进行多重比较。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 细胞存活率

12.5、25、50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ 的苯扎贝特作用下PC-9细胞存活率分别为(80.76 \pm 3.2)%、(74.35 \pm 5.06)%、(62.8 \pm 1.23)%、(59.03 \pm 1.55)%、(39.8 \pm 1.01)%;而非诺贝特作用下PC-9细胞存活率分别为(74.46 \pm 1.30)%、(61.91 \pm 4.77)%、(48.95 \pm 2.8)%、(37.05 \pm 1.55)%、(32.49 \pm 1.36)%。苯扎贝特和非诺贝特均可不同程度降低PC-9细胞的存活率,并且苯扎贝特和非诺贝特的抑制作用呈浓度依赖性,随浓度的增加,其抑制作用也增强。与苯扎贝特组比较,非诺贝特对PC-9细胞的增殖抑制作用更强,其中浓度在25~100 $\mu\text{mol/L}$ 内两药的抑制作用差异具有统计学意义($P < 0.05$),12.5和200 $\mu\text{mol/L}$ 时两药的抑制作用差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同浓度苯扎贝特和非诺贝特作用下PC-9细胞存活率曲线见图1。



注:与苯扎贝特组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. bezafibrate group, * $P < 0.05$

图1 不同浓度苯扎贝特和非诺贝特作用下PC-9细胞存活率曲线

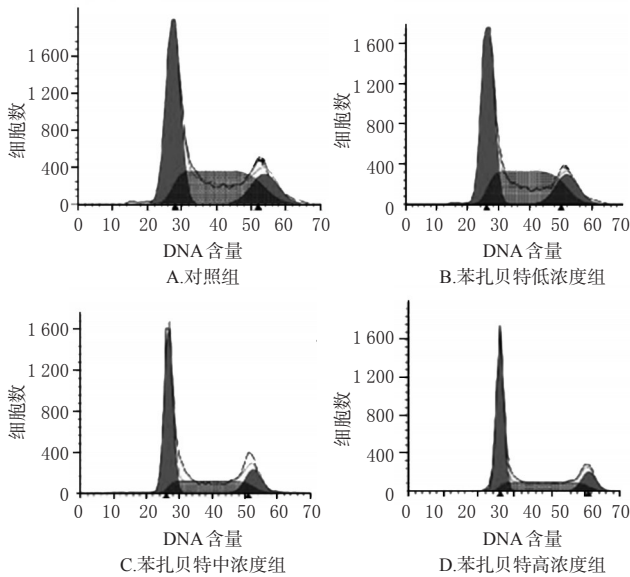
Fig 1 Survival rate curve of PC-9 cells treated with different concentrations of bezafibrate and fenofibrate

3.2 细胞周期

与对照组比较,苯扎贝特中、高浓度组和非诺贝特中、高浓度组细胞中G₁期细胞占比明显增加,差异具有统计学意义($P < 0.05$),苯扎贝特低浓度组和非诺贝特

低浓度组细胞中G₁期细胞占比无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$)。与苯扎贝特高浓度组比较,非诺贝特高浓度组细胞中G₁期细胞占比明显增加,差异具有统计学意义($P<0.05$);两药低、中浓度组细胞中G₁期细胞占比差异无统计学意义($P>0.05$)。结果表明,苯扎贝特和非诺贝特均可诱导PC-9细胞产生G₁期阻滞,阻滞诱导作用呈浓度依赖性,其中高浓度非诺贝特阻滞作用最明显。各组细胞的周期分布流式图见图2,不同周期细胞占比的检测结果见图3。

苯扎贝特:



非诺贝特:

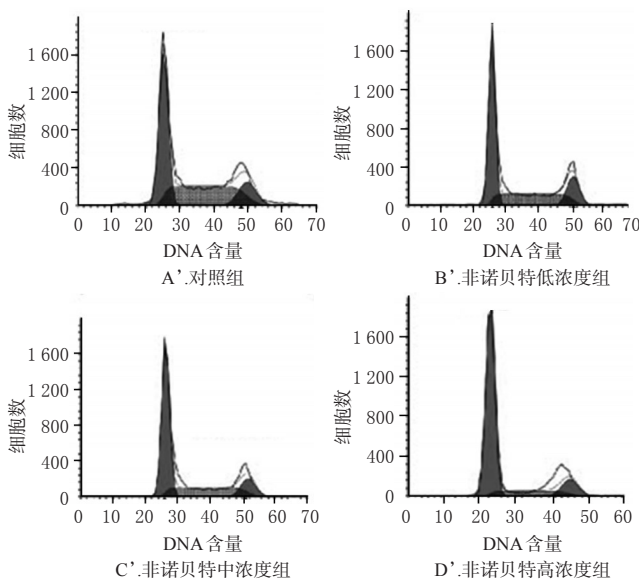
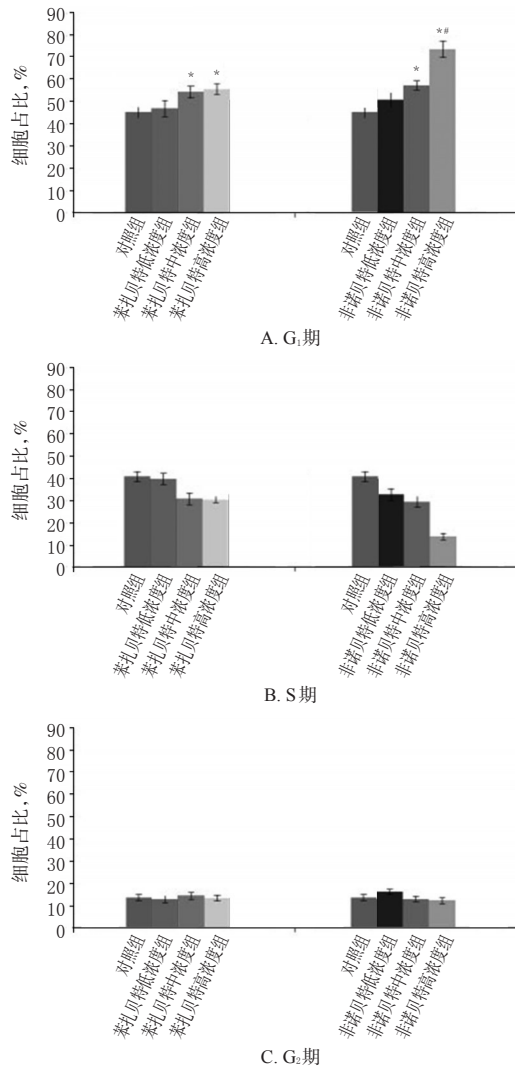


图2 各组细胞的周期分布流式图

Fig 2 Flow chart of cell cycle distribution in each group

3.3 细胞凋亡

与对照组比较,苯扎贝特低、中、高浓度组和非诺贝特低、中、高浓度组细胞的凋亡率均明显增加,差异具有统计学意义($P<0.05$),但凋亡率数值不大。与苯扎贝



注:与对照组比较,* $P<0.05$;与苯扎贝特高浓度组比较,# $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$; vs. bezafibrate high concentration group,# $P<0.05$

图3 各组细胞不同周期细胞占比的检测结果

Fig 3 Cell proportions in different cycle of cells in each group

特组比较,相应浓度非诺贝特组细胞的凋亡率差异无统计学意义($P>0.05$)。结果表明,苯扎贝特和非诺贝特均可诱导PC-9细胞凋亡,凋亡诱导作用呈浓度依赖性,但诱导作用不强。各组细胞凋亡的散点图见图4,凋亡率的检测结果见图5。

3.4 细胞中c-myc mRNA表达

与对照组比较,苯扎贝特低、中、高浓度组和非诺贝特低、中、高浓度组细胞中c-myc mRNA的相对表达量均明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与苯扎贝特高浓度组比较,非诺贝特高浓度组细胞中c-myc mRNA的相对表达量均明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);两药低、中浓度组细胞中c-myc mRNA的相对表达量差异无统计学意义($P>0.05$)。各组细胞中c-myc mRNA相对表达量的检测结果见图6。

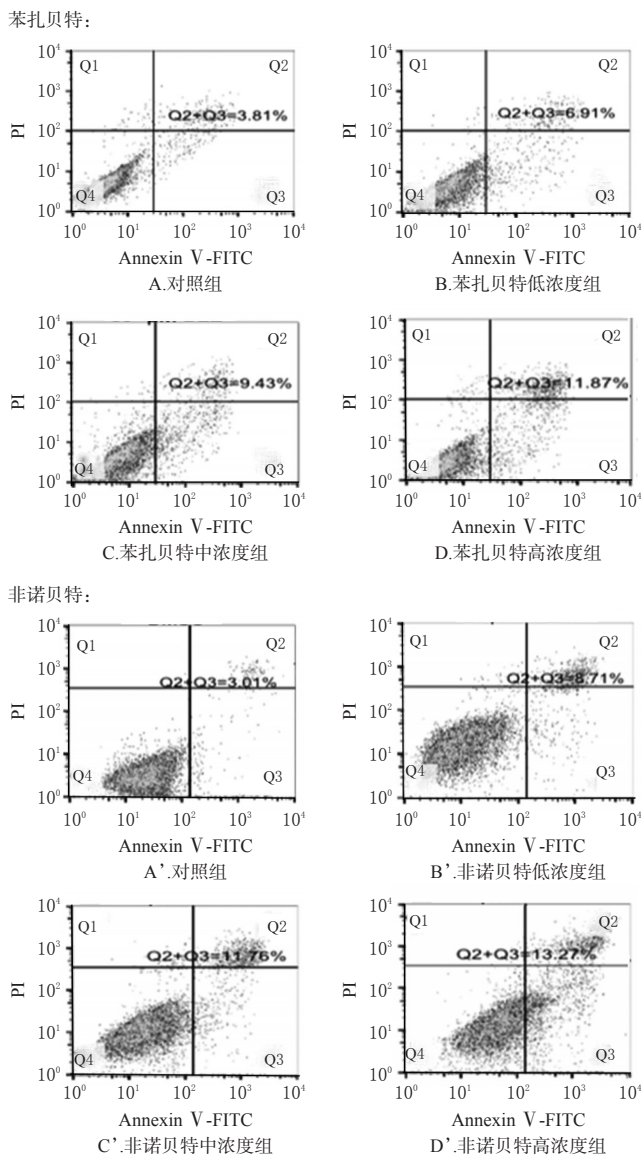
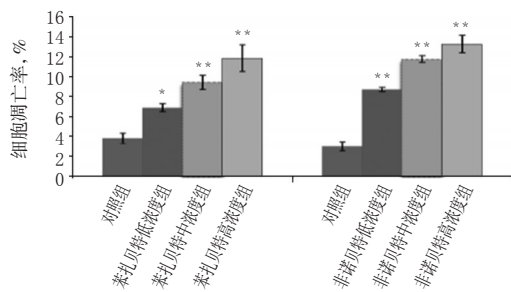


图4 各组细胞凋亡的散点图

Fig 4 Scatter plot of cell apoptosis in each group



注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

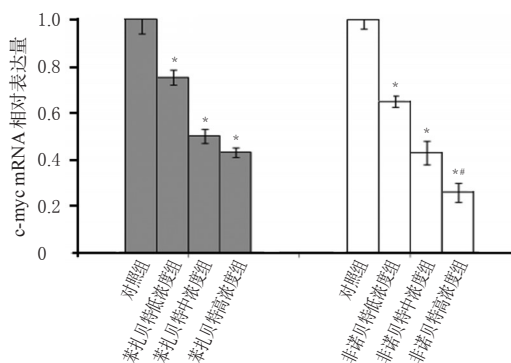
Note: vs. control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

图5 各组细胞凋亡率的检测结果

Fig 5 Apoptotic rate of cells in each group

3.5 细胞中 c-myc 蛋白表达

与对照组比较,苯扎贝特低、中、高浓度组和非诺贝特低、中、高浓度组细胞中 c-myc 蛋白相对表达量均明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与苯扎贝特组



注:与对照组比较, * $P < 0.05$; 与苯扎贝特高浓度组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$; vs. bezafibrate high concentration group, # $P < 0.05$

图6 各组细胞中 c-myc mRNA 相对表达量的检测结果
Fig 6 Determination results of mRNA relative expression of c-myc in cells of each group

比较,相应浓度非诺贝特组细胞中 c-myc 蛋白相对表达量差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组细胞中 c-myc 蛋白表达的电泳图见图7,蛋白相对表达量的检测结果见图8。

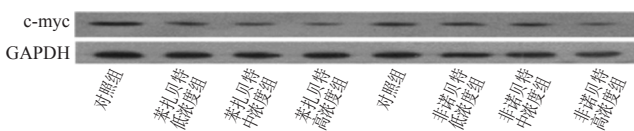
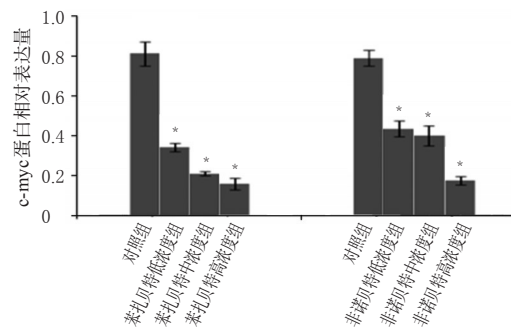


图7 各组细胞中 c-myc 蛋白表达的电泳图

Fig 7 Electrophoresis of c-myc protein expression in cells of each group



注:与对照组比较, * $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

图8 各组细胞中 c-myc 蛋白相对表达量的检测结果
Fig 8 Determination results of protein relative expression of c-myc in cells of each group

4 讨论

贝特类药物属于苯氧芳酸类降脂药,广泛应用于临床降脂治疗,对控制动脉粥样硬化、心血管疾病、缺血再灌注损伤等有较好疗效。贝特类药物也是重要的过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) α 激活剂,PPAR α 受体通路与肿瘤发生关系密切。已有研究发现,非诺贝特等 PPAR α 激活剂已被证实对多种人类肿瘤,包括肝癌、前列腺癌等肿瘤具有抗癌作用^[4-12]。本研究结果显示,苯

扎贝特和非诺贝特均可不同程度抑制PC-9细胞的生长和诱导PC-9细胞产生G₁期阻滞,其中非诺贝特的抑制作用强于苯扎贝特。此外,试验也发现,苯扎贝特和非诺贝特可一定程度诱导PC-9细胞产生细胞凋亡,细胞凋亡诱导作用较弱,此与文献[13]报道一致,说明贝特类可能主要不是通过诱导细胞凋亡而产生抗肺癌作用。现有的研究也显示,非诺贝特等贝特类药物对不同肿瘤细胞凋亡诱导效应存在差异,例如非诺贝特对乳腺癌、肝癌、神经胶质瘤及前列腺癌的细胞凋亡诱导效应较明显^[4-8]。

c-myc基因是myc基因家族的重要成员之一,主要参与细胞增殖、去分化、转化、细胞凋亡及细胞周期调控等生物学过程。c-myc在细胞周期调控中发挥重要作用,c-myc可通过多种方式影响细胞周期G₁期关键点的调控,例如c-myc可直接活化细胞周期蛋白(Cyclin)D2和周期蛋白依赖性激酶(CDK)4,或是通过细胞分裂周期基因(CDC)25活化CDK2和CDK4,从而促进G₁期进展到S期;相反,抑制c-myc的表达,则可阻滞细胞周期G₁期进展^[4]。本研究结果发现,苯扎贝特、非诺贝特两药均可不同程度下调c-myc mRNA和蛋白表达,其中非诺贝特对c-myc表达的抑制作用更明显,提示苯扎贝特和非诺贝特可能是通过下调c-myc的表达,从而阻滞PC-9细胞周期G₁期进展。然而,贝特类药物抑制c-myc的表达是通过何种途径阻滞细胞周期G₁期进展还需要进一步实验研究证实。目前,国内外学者的研究表明,非诺贝特可通过多种机制诱导细胞周期G₁期阻滞,例如通过上调p21、p27/Kip1表达和下调Cyclin D1和Cdk4表达引起乳腺癌MDA-MB-231细胞G₁期阻滞^[15];通过抑制蛋白激酶B(Akt)的磷酸化水平而诱导肝癌Huh7细胞产生G₁期和G₂期阻滞^[16];通过抑制核转录因子κB(NF-κB)和细胞外调节蛋白激酶(ERK)活性诱导肺癌A549细胞产生G₁期阻滞^[13]。

综上,苯扎贝特和非诺贝特可抑制PC-9细胞增殖,下调c-myc表达。

参考文献

- [1] 林巍,李美霞,卢伟,等.埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌有效性与安全性的Meta分析[J].中国药房,2019,30(4):533-537.
- [2] CHENG TY, CRAMB SM, BAADE PD, et al. The international epidemiology of lung cancer: latest trends, disparities, and tumor characteristics[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10):1653-1671.
- [3] VILLARUZ LC, BURNS TF, RAMFIDIS VS, et al. Personalizing therapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34(6):822-836.
- [4] SKRYPNYK N, CHEN X, HU W, et al. PPARα activation can help prevent and treat non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(2):621-631.
- [5] YOU BJ, HOUR MJ, CHEN LY, et al. Fenofibrate induces human hepatoma Hep3B cells apoptosis and necroptosis through inhibition of thioesterase domain of fatty acid synthase[J]. *Sci Rep*, 2019.DOI: 10.1038/s41598-019-39778-y.
- [6] SUN J, ZHENG Z, CHEN Q, et al. Fenofibrate potentiates chemosensitivity to human breast cancer cells by modulating apoptosis via Akt/NF-κB pathway[J]. *Oncotargets Ther*, 2019.DOI:10.2147/OTT.S191239. eCollection 2019.
- [7] TAO T, ZHAO F, XUAN Q, et al. Fenofibrate inhibits the growth of prostate cancer through regulating autophagy and endoplasmic reticulum stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4):2685-2689.
- [8] MOLYNEUX E, MERRICK B, KHANIM FL, et al. Bezafibrate and medroxyprogesterone acetate in resistant and relapsed endemic Burkitt lymphoma in Malawi; an open-label, single-arm, phase 2 study (ISRCTN34303497) [J]. *Br J Haematol*, 2014, 164(6):888-890.
- [9] HAYDEN RE, KUSSAIBATI R, CRONIN LM, et al. Bezafibrate and medroxyprogesterone acetate target resting and CD40L-stimulated primary marginal zone lymphoma and show promise in indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(4):1079-1087.
- [10] WANG G, YE Y, YANG X, et al. Expression-based in silico screening of candidate therapeutic compounds for lung adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2011.DOI: 10.1371/journal.pone.0014573.
- [11] PAN Y, FEI Q, XIONG P, et al. Synergistic inhibition of pancreatic cancer with anti-PD-L1 and c-myc inhibitor JQ1[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 8(5):e1581529.
- [12] LAKSHMI SP, REDDY AT, BANNO A, et al. PPAR agonists for the prevention and treatment of lung cancer[J]. *PPAR Res*, 2017.DOI:10.1155/2017/8252796.
- [13] LIANG H, KOWALCZYK P, JUNCO JJ, et al. Differential effects on lung cancer cell proliferation by agonists of glucocorticoid and PPARα receptors[J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2014, 53(9):753-763.
- [14] WANG XN, SU XX, CHENG SQ, et al. MYC modulators in cancer: a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2019, 29(5):353-367.
- [15] LI T, ZHANG Q, ZHANG J, et al. Fenofibrate induces apoptosis of triple-negative breast cancer cells via activation of NF-κB pathway[J]. *BMC Cancer*, 2014. DOI: 10.1186/1471-2407-14-96.
- [16] YAMASAKI D, KAWABE N, NAKAMURA H, et al. Fenofibrate suppresses growth of the human hepatocellular carcinoma cell via PPAR α-independent mechanisms[J]. *Eur J Cell Biol*, 2011, 90(8):657-664.

(收稿日期:2019-06-19 修回日期:2019-09-10)

(编辑:邹丽娟)