

全反式维甲酸对肿瘤细胞生长的影响

罗兴永, 董源源, 龙娟, 童英

(四川大学生命科学学院生长代谢与衰老研究中心, 成都 610064)

摘要: 为探究全反式维甲酸(All-Trans-Retinoic Acid, ATRA)对胰腺癌和骨肉瘤细胞生长的影响,本文采用较大浓度跨度的 ATRA 处理胰腺癌 PANC-1 和骨肉瘤 U2OS 细胞,并通过 MTS 法检测细胞活力. 实验结果表明,20~100 $\mu\text{mol/L}$ 低浓度的 ATRA 可以促进胰腺癌细胞 PANC-1 的生长,相反,200 $\mu\text{mol/L}$ 高浓度 ATRA 则抑制其生长. 在骨肉瘤细胞 U2OS 中,10~80 $\mu\text{mol/L}$ 低浓度 ATRA 可促进细胞生长而 150~200 $\mu\text{mol/L}$ 高浓度 ATRA 则表现出对细胞生长的显著的抑制作用. 两种细胞中,低浓度 ATRA 的促生长作用可被硼替佐米(Bortezomib BTZ)抑制,而高浓度 ATRA 的抑制作用可被 BTZ 增强. 低浓度 ATRA 与 BTZ 联合用药可降低凋亡前体蛋白 Pro-caspase3 的表达,表明联合用药有可能影响了细胞的凋亡途径. 从不同浓度的 ATRA 对胰腺癌和骨肉瘤细胞生长的双面作用,提示 ATRA 的用药剂量对临床治疗的影响.

关键词: 全反式维甲酸; 硼替佐米; 凋亡

中图分类号: R965; Q279 **文献标识码:** A **DOI:** 10.19907/j.0490-6756.2021.016002

The effects of All-Trans-Retinoic Acid on the growth of tumor cells

LUO Xing-Yong, DONG Yuan-Yuan, LONG Juan, TONG Ying

(Center of Growth, Metabolism and Aging, College of Life Sciences, Sichuan University, Chengdu, 610064, China)

Abstract: In order to explore the effects of All-Trans-Retinoic Acid (ATRA) on the growth of pancreatic cancer and osteosarcoma cells, this study used a larger span of ATRA concentration to treat pancreatic cancer cells PANC-1 and osteosarcoma cells U2OS and cell viability was determined by MTS viability assay. The results indicated that ATRA at a low concentration of 20~100 $\mu\text{mol/L}$ could promote the growth of PANC-1 cells, on the contrary, ATRA at a high concentration of 200 $\mu\text{mol/L}$ inhibited their growth. In U2OS cells, a low concentration of 10~80 $\mu\text{mol/L}$ ATRA could facilitate cell growth, while a high concentration of 150~200 $\mu\text{mol/L}$ ATRA showed a significant inhibitory effect on cell growth. The growth-promoting effects of low concentration ATRA could be inhibited by Bortezomib (BTZ), while the inhibitory effects of high concentration ATRA could be enhanced by BTZ. The combination of ATRA and BTZ at low concentration reduced the expression of the apoptotic precursor protein Pro-caspase3, suggesting that the combination might affect the apoptotic pathway. This is the first report for the double-sided effects of different concentrations of ATRA on the growth of pancreatic cancer and osteosarcoma cells, reminding us that more attention should be paid to the impact of ATRA dosage on clinical therapy.

Keywords: All-trans-retinoic acid; Bortezomib; Apoptosis

收稿日期: 2020-07-04

基金项目: 自然科学基金项目(31771559); 中央高校基础科研项目(SCU2019D013)

作者简介: 罗兴永(1997-), 四川泸州人, 本科, E-mail: luoxingyong525@163.com

通讯作者: 童英, E-mail: tongying@scu.edu.cn

1 引言

全反式维甲酸(All-trans-retinoic acid, ATRA)属于类维甲酸家族成员,是维生素 A 的活性代谢产物,在细胞增殖、分化、凋亡和胚胎发育中具有重要作用^[1]. ATRA 被认为是第一个肿瘤治疗的靶向药物,在临床上主要用于治疗急性早幼粒白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)^[1]. APL 是急性髓系白血病的一种独特亚型,表达早幼粒细胞白血病-维甲酸受体 α (PML-RAR- α) 癌蛋白,其特征不在于纤溶酶产量增加导致严重出血. ATRA 通过抑制纤溶酶的产生和降低膜联蛋白 A2 和 S100A100 的表达在诱导白血病细胞分化、促进细胞凋亡以及改善出血症状等方面发挥了重要作用^[1]. ATRA 的临床应用将 APL 从一种高度致命的癌症转化为一种高度可治愈的疾病^[2].

由于 ATRA 在 APL 中的临床应用取得了巨大的成功,ATRA 在治疗多种人类恶性肿瘤方面得到了广泛的研究.然而,APL 的遗传和生理病理简单性在人类肿瘤中是相当罕见的,APL 因此是目前发现的唯一对 ATRA 作出有效反应的恶性肿瘤^[2].越来越多的研究表明,ATRA 可以增强其它化疗药物的抗癌效应:在体外,ATRA 与顺铂联合应用可显著抑制肝癌细胞的生长,促进其凋亡^[3]. ATRA 与多西他奇(docetaxel)或泰索帝(taxotere)联合应用可促进前列腺癌和乳腺癌细胞死亡的诱导^[4].有机砷化三聚氰胺(Organic arsenical melarsoprol)与 ATRA 联合使用可明显抑制人乳腺癌和前列腺癌细胞的体外和体内生长^[2].ATO(arsenic trioxide)还可与 ATRA 协同抑制人肝癌、乳腺癌和肺癌细胞的生长和凋亡^[2].

受细胞系以及培养条件的影响,不同细胞对特定药物的耐受性不同,在 ATRA 的使用中发现不同细胞的 ATRA 有效浓度不同:类维生素 A 6-OH-11-O-羟基菲汀(6-OH-11-O-hydroxyphenantrene, IIF)是 ATRA 的合成衍生物^[5].体外研究表明 IIF 可有效抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡^[6].40 $\mu\text{mol/L}$ 和 80 $\mu\text{mol/L}$ 的 IIF 处理 24h 可显著诱导 SaOS-2 细胞凋亡,但对 U2OS 细胞没有明显效应^[7].用 5~50 $\mu\text{mol/L}$ 的 ATRA 处理 PANC-1 细胞 1-6 d,可呈剂量/时间依赖性抑制 PANC-1 细胞生长^[8].1~10 $\mu\text{mol/L}$ 维甲酸衍生物在多种肿瘤细胞中具有显著的抗肿瘤作用,也有文献报道 10 倍低浓度(100~500nm 的) ATRA 可

以抑制人髓母细胞(Medulloblastoma, MB)的增殖^[2].但是,一些研究发现吸烟者如果摄入维甲酸会导致肺癌发病率增高^[9],暗示维甲酸可能具有促进肿瘤发生的作用.在五种鳞状细胞癌(squamous cell carcinom, SCC)细胞中,20 nmol/L ATRA 可导致细胞数增加 30%,而 40~100 nmol/L ATRA 则可将细胞增殖减少 20~30%^[10].

硼替佐米(Bortezomib, BTZ, 商品名 Velcade, PS-341)是用于治疗多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)的临床药物.研究表明 BTZ 通过可逆地抑制蛋白酶体 $\beta 5$ 亚基的糜蛋白酶样活性,从而抑制泛素蛋白酶体系统^[11],进而通过各种机制诱导细胞死亡,包括抑制核因子- $\text{K}\beta$ 的活性,激活 p53, 积累错折叠蛋白等^[11].

不同浓度的 ATRA 是否会对胰腺癌 PANC-1 和骨肉瘤 U2OS 细胞产生不同的影响还未有研究,因此在本文中我们用浓度跨度较大的 ATRA 处理这两种细胞.实验结果表明,不同浓度的 ATRA 对 PANC-1 和 U2OS 细胞生长的影响不同,低浓度的 ATRA 促进 PANC-1 和 U2OS 细胞生长,高浓度则抑制其生长.我们还发现, BTZ 可以通过凋亡途径促进细胞死亡, ATRA 的促生长或抑生长的作用都可被 BTZ 调控,同时低浓度 ATRA 与 BTZ 联合应用会降低凋亡前蛋白 Procaspase3 的表达,表明联合用药可能影响细胞的凋亡途径.

2 材料与方法

2.1 材料

2.1.1 实验细胞株 骨肉瘤细胞 U2OS 和胰腺癌细胞 PANC-1 购买自 CCTCC, 保存在四川大学生命科学学院生长代谢衰老研究中心.

2.1.2 主要试剂 ATRA 购于 sigma 公司(R2625); BTZ 购于 sigma 公司(S1013); MTS 购于普洛麦格(北京)生物技术有限公司; DMEM 高糖培养基、胎牛血清(FBS)、0.25%胰蛋白酶均购自美国 hyclone 公司;二甲亚砜(DMSO)购于 Sigma 公司; ECL 显影液, PVDF 膜购于 Milipore 公司; 蛋白分子 Marker 购于 Fermentas 公司; PMSF 购自 MERCK 公司; 蛋白定量试剂盒购自 BIO-RAD 公司; 甘氨酸、SDS 购自 Amresco 公司; APS, TEMED, pH 6.8 Tis-HCl 与 pH 8.8 Tis-HCl, 脱脂奶粉, 10% SDS 溶液, 30% 丙烯酰胺 ACR 购于 Thermo 公司; 相关抗体: Actin(SunGene biotech-6G3; 1:6000 稀释); Caspase3 (CST-

9662;1:1000 稀释),羊抗兔 IgG 购自 Santa Cruz Biotechnology.

2.2 方法

2.2.1 细胞存活率的检测 骨髓瘤细胞 U2OS 和胰腺癌细胞 PANC-1 培养于含有 10%胎牛血清和 1%双抗 DMEM 高糖培养基中,置于 37 °C,5% CO₂ 的恒温细胞培养箱中培养. 当细胞生长至对数期,使用胰酶消化成单细胞悬液,使用台盼蓝染色,细胞计数板计数,96 孔板中每孔加入 10 000 个细胞,37 °C,5%CO₂ 恒温培养箱孵育 12 h,细胞密度为 80%左右加入 ATRA 处理 24 h,换液之后每孔加入 10 μL 的 MTS,继续在培养箱中孵育指定时间(U2OS 2 h,PANC-1 3 h),然后在 490 nm 波长下检测吸光值.

实验共设置 3 组:药物实验组(培养基+细胞+药物),药物对照组(培养基+细胞+DMSO)和空白对照组(培养基),每个组设置 6 个重复孔.

细胞存活率的计算:细胞存活率=(药物实验组吸光度值-空白对照组吸光度值)/(药物对照组吸光度值-空白对照组吸光度值)×100%

2.2.2 Western-blotting(WB) 常规方法进行 Western 杂交. 收集细胞沉淀置于冰上,EBC 裂解液裂解 30 min,期间每间隔 10 min 漩涡震荡仪震荡 30 s 然后 4 °C 15 000 g 离心 20 min,将上清移入新 EP 管并测定蛋白浓度. 蛋白样品经 12% SDS-PAGE 胶电泳,电转至 PVDF 膜,5%脱脂牛奶封闭 1h,一抗 4 °C 孵育过夜,TBST 漂洗 3×10 min,二抗室温孵育 1h,TBST 漂洗 3×10 min. 最后经 ECL 显影液,使用凝胶成像系统进行成像.

2.2.3 数据处理 采用 Graphpad prism 6 软件进行统计学分析,在结果图中以均数±标准差(mean±SD)表示,实验独立重复至少 2 次,组间设置 6 个重复组,以 one-way ANOVA 统计方法分析组间差异,*表示 $P<0.05$,**表示 $P<0.01$,***表示 $P<0.001$.

3 实验结果

3.1 ATRA 浓度不同对细胞生长的影响不同

实验中用不同浓度的 ATRA(5、10、20、40、80、100、150、200 μmol/L)分别处理 PANC-1 和 U2OS 细胞 24h,采用 MTS 法检测 ATRA 对细胞活力的影响. 结果显示,ATRA 对 PANC-1 细胞的生长依据浓度的不同而有不同的效果. 在 PANC-1 细胞中,低浓度(20,40,80,100 μmol/L)的 ATRA 表现出显著的促进生长的趋势($P<0.001$). 相反的,高浓度(200 μmol/L) ATRA 可明显抑制 PANC-1 细胞的生长. 有趣的是,极低浓度的 ATRA(5 μmol/L)则表现出对 PANC-1 细胞生长的抑制作用($P<0.05$),抑制率为 $89.50\% \pm 0.199$ (图 1A,表 1). 在 U2OS 细胞中,我们也观察到类似的现象. 低浓度(10,20,40,80 μmol/L)的 ATRA 可促进细胞的生长,特别是 20,40 μmol/L ($P<0.01$). 随着浓度的升高,150,200 μmol/L 的 ATRA 表现出对 U2OS 细胞生长的显著抑制作用($P<0.001$)(图 1B,表 1). 与 PANC-1 细胞不同的是,5 μmol/L 的 ATRA 并不能抑制 U2OS 细胞的生长,这个独特现象暗示 PANC-1 细胞中可能存在与 U2OS 细胞不同的 ATRA 应答方式.

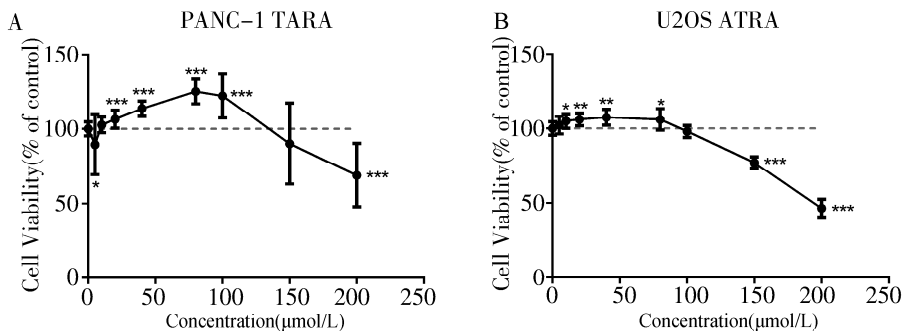


图 1 ATRA 对 PANC-1 和 U2OS 细胞活力的影响

A. ATRA 对 PANC-1 细胞活力的影响;B. ATRA 对 U2OS 细胞活力的影响

Fig. 1 The effect of ATRA on the cell viability of PANC-1 and U2OS cells

3.2 低浓度 ATRA 的促生长效应可被 BTZ 抑制

蛋白酶体抑制剂硼替佐米(Bortezomib,BTZ)是常用的一种临床抗癌药物,联合应用 BTZ 和其它化疗药物显示出较强的抗癌活性. 为了检测

ATRA 和 BTZ 联合应用对细胞活力的影响,用 40 nmol/L 的 BTZ 和 40 μmol/L 的 ATRA 联合或单独处理 PANC-1 细胞或 U2OS 细胞 24h,MTS 实验检测细胞活力. 结果表明,单独使用 40 nmol/L

的 BTZ 可以明显抑制 PANC-1 和 U2OS 细胞的生长($P < 0.001$), 当联合应用 ATRA 和 BTZ 时, 细胞活力同样受到明显抑制($P < 0.001$)(图 2, 表 2). 联合用药组和 ATRA 单独用药组相比有显著

差异, 而与 BTZ 单独用药组相比没有显著差异(图 2), 这表明 $40 \mu\text{mol/L}$ ATRA 对细胞生长的促进作用可被 40nmol/L 的 BTZ 抹平, 因此, BTZ 可以抑制低浓度 ATRA 的促生长效应.

表 1 不同浓度 ATRA 处理后 PANC-1 和 U2OS 细胞的活力

Tab. 1 Cell viability of PANC-1 and U2OS cells at different concentrations of ATRA

ATRA($\mu\text{mol/L}$)	5	10	20	40	80	100	150	200
Cell viability in PANC-1(%)	89.50	102.66	106.44	113.57	125.17	121.96	90.24	69.07
Cell viability in U2OS(%)	102.26	105.00	106.14	107.54	106.10	98.01	77.10	46.44

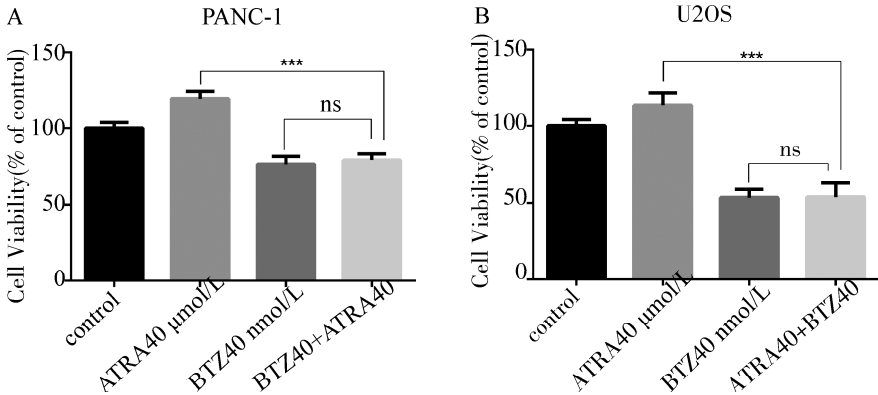


图 2 低浓度 ATRA 单独或联合 BTZ 对 PANC-1 和 U2OS 细胞活力的影响 (ATRA 使用浓度为 $40 \mu\text{mol/L}$; BTZ 使用浓度为 40nmol/L)

A. 低浓度 ATRA 单独或联合 BTZ 对 PANC-1 细胞活力影响; B. 低浓度 ATRA 单独或联合 BTZ 对 U2OS 细胞活力的影响

Fig. 2 The effect of low concentration ATRA alone or in combination with BTZ on the cell viability of PANC-1 and U2OS cells

(The concentration of ATRA is $40 \mu\text{mol/L}$; the concentration of BTZ is 40nmol/L)

表 2 低浓度 ATRA 单独或联合 BTZ 用药对 PANC-1 和 U2OS 细胞活力的影响

Tab. 2 The effect of low concentration ATRA alone or in combination with BTZ on the cell viability of PANC-1 and U2OS cells

	BTZ	ATRA	
		0	$40 \mu\text{mol/L}$
Cell viability of PANC-1(%)	0	100.00 ± 0.038	119.51 ± 0.047
	40nmol/L	76.64 ± 0.051	79.40 ± 0.041
Cell viability of U2OS(%)	0	100.00 ± 0.041	113.18 ± 0.079
	40nmol/L	53.43 ± 0.054	53.82 ± 0.091

注: 所有单独用药组与空白对照组相比, $P < 0.001$

3.3 高浓度 ATRA 抑制细胞生长的能力可被 BTZ 增强

为进一步检测 BTZ 对 ATRA 作用的影响, 我们继续进行了高浓度 ATRA 联合 BTZ 的用药实验. 采用 $200 \mu\text{mol/L}$ ATRA 和 40nmol/L BTZ 单独或联合处理 PANC-1 或 U2OS 细胞 24 h, MTS 实验检测细胞活力. 结果显示, 高浓度的 ATRA 可

以显著抑制 PANC-1 和 U2OS 细胞的生长($P < 0.001$), 联合应用 ATRA 和 BTZ 可明显抑制 PANC-1 和 U2OS 细胞的生长($P < 0.001$)(图 3, 表 3), 与单独应用 ATRA 相比, 联合用药组都具有显著差异(PANC-1, $P < 0.001$; U2OS, $P < 0.01$); 与单独应用 BTZ 相比, 联合用药同样具有显著差异($P < 0.01$)(图 3).

3.4 ATRA 和 BTZ 联合用药可调控凋亡前体蛋白的水平

BTZ 能够可逆地抑制蛋白酶体 $\beta 5$ 亚基的糜蛋白酶样活性, 从而抑制泛素蛋白酶体系统以诱导细胞凋亡^[20-21]. 我们的实验结果表明, 在 U2OS 细胞中, BTZ 处理可诱导凋亡蛋白的切割以增加活性 Caspase3 的水平, 并且这种作用呈剂量依赖性. $40 \mu\text{mol/L}$ 的 ATRA 并不影响凋亡前体蛋白 Pro-caspase3 的含量和切割成熟(图 4). 而 $40 \mu\text{mol/L}$ ATRA 与 40nmol/L BTZ 联合处理细胞时, 虽然并不影响活性 Caspase3 的水平, 却可以明显降低凋亡前体蛋白 Pro-caspase3 的表达, 表明联合用药有可能通过非 Caspase3 切割途径影响细胞的凋亡.

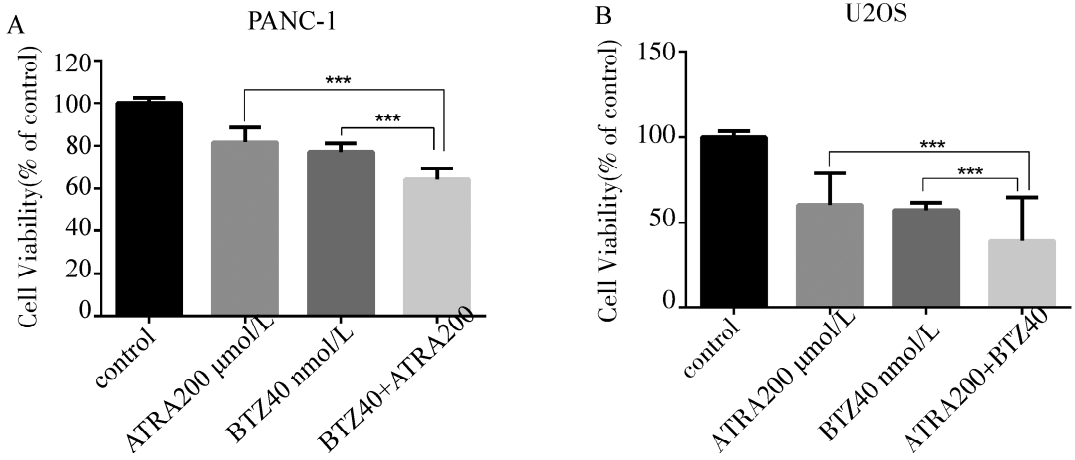


图 3 高浓度 ATRA 单独或联合 BTZ 对 PANC-1 和 U2OS 细胞活力的影响 (ATRA 使用浓度为 200 $\mu\text{mol/L}$; BTZ 使用浓度为 40 nmol/L)

A. 高浓度 ATRA 单独或联合 BTZ 对 PANC-1 细胞活力的影响; B. 高浓度 ATRA 单独或联合 BTZ 对 U2OS 细胞活力的影响

Fig. 3 The effect of high concentration ATRA alone or in combination with BTZ on the cell viability of PANC-1 and U2OS cells

(The concentration of ATRA is 200 $\mu\text{mol/L}$; the concentration of BTZ is 40 nmol/L)

表 3 高浓度 ATRA 单独或联合 BTZ 对 PANC-1 和 U2OS 细胞活力的影响

Tab. 3 The effect of high concentration ATRA alone or in combination with BTZ on the cell viability of PANC-1 and U2OS cells

	ATRA		
	BTZ	0	200 $\mu\text{mol/L}$
Cell viability of PANC-1 (%)	0	100.00 \pm 0.027	78.36 \pm 0.081
	40 nmol/L	73.00 \pm 0.187	52.93 \pm 0.171
Cell viability of U2OS (%)	0	100.00 \pm 0.034	60.49 \pm 0.183
	40 nmol/L	57.28 \pm 0.044	39.15 \pm 0.258

注: 所有单独用药组与空白对照组相比, $P < 0.001$

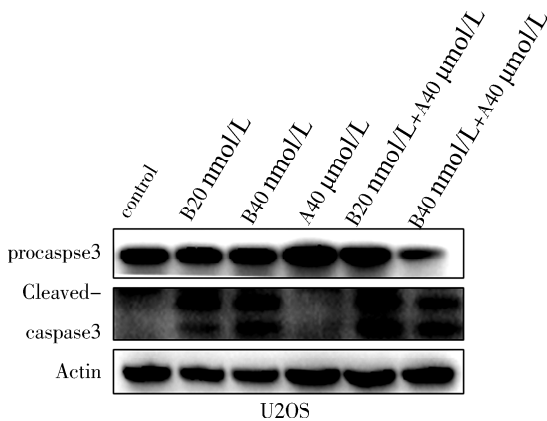


图 4 ATRA 和 BTZ 联合用药可降低凋亡前体蛋白的水平 (BTZ1 的使用浓度为 20 nmol/L ; BTZ2 的使用浓度为 40 nmol/L ; ATRA 的使用浓度为 40 $\mu\text{mol/L}$)

Fig. 4 ATRA and BTZ combination can reduce the protein level of Procaspase3

(The concentration of BTZ1 is 20 nmol/L ; the concentration of BTZ2 is 40 nmol/L ; the concentration of ATRA is 40 $\mu\text{mol/L}$)

4 讨论

ATRA 作为一种维生素 A 的活性代谢物, 目

前在临床上用于治疗急性早幼粒白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL)^[1]. ATRA 通常被认为是一种抗癌化疗药物, 对多种肿瘤细胞具有杀伤作用. 但随着研究的深入, 却发现了一些有趣的现象. 一些临床研究表明膳食维甲酸具有促进肿瘤的作用: 每天高剂量的 β -胡萝卜素可加速 DMBA 和 TPA-诱导的皮肤乳头瘤形成并增加肿瘤的产生^[12]; 给 benzo[a]pyrene-治疗的仓鼠补充高 β -胡萝卜素饮食增加了其呼吸道癌的发生率^[13]. ATRA 衍生物 IIF 对骨肉瘤细胞和间充质干细胞的生长也呈时间和剂量依赖性, 但对 U2OS 细胞凋亡则没有明显影响^[7]. 与这些结果类似的是, 我们的结果表明, 在胰腺癌 PANC-1 和骨肉瘤 U2OS 细胞中, ATRA 对细胞活力的影响呈现双面效应: 低浓度促进细胞生长而高浓度则抑制生长.

与我们的结果不同的是, Guo 曾报道 5~50 $\mu\text{mol/L}$ 的 ATRA 可抑制 PANC-1 细胞的生长^[8]. 这种不同可能与应用的培养基有关. Guo 的实验采用 RPMI-1640 培养基, 而我们采用的是 DMEM 培养基. PANC-1 细胞在不同培养条件下对 ATRA 应答方式的不同值得深入研究.

ATRA 抑制细胞生长并诱导分化的作用让它在癌症治疗方面获得了广泛的研究, 特别是联合用药的探索. 5 $\mu\text{mol/L}$ ATRA 通过增加肝细胞癌肿瘤起始细胞 (HCC TICs) 分化, 能有效增强肝癌细胞对顺铂 (cisplatin) 的敏感性^[3]. 5 $\mu\text{mol/L}$ ATRA 可增加多西他赛 (docetaxel) 诱导前列腺癌细胞的凋亡^[14]. 在紫杉醇治疗之前, 将乳腺癌细胞与 0.01

$\mu\text{mol/L}$ 的 ATRA 孵育 3 天,可增强紫杉醇诱导的乳腺癌细胞死亡^[15]. 0.1、1 和 10 $\mu\text{mol/L}$ ATRA 能强烈增强 As2O₃ 诱导的人肝癌、乳腺癌和肺癌细胞生长的抑制并促进细胞凋亡^[16]. 不同的细胞对 ATRA 的敏感性不同. 在本文中我们发现,低浓度的 ATRA 与 BTZ 联合应用可以逆转 ATRA 的促生长效应,高浓度的 ATRA 与 BTZ 联合应用可以显著增强 ATRA 抑制细胞生长的能力,表明在 PANC-1 和 U2OS 细胞中,高浓度 ATRA 和 BTZ 联合使用才有显著的协同作用,增强细胞对化疗的敏感性,达到更好的治疗效果.

参考文献:

- [1] Lokman N A, Ho R, Gunasegaran K, *et al.* Antitumour effects of all-trans retinoid acid on serous ovarian cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 10.
- [2] Ni X L, Hu G H, Cai X. The success and the challenge of all-trans retinoic acid in the treatment of cancer [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 59: S71.
- [3] Zhang Y, Guan D X, Shi J, *et al.* All-trans retinoic acid potentiates the chemotherapeutic effect of cisplatin by inducing differentiation of tumor initiating cells in liver cancer [J]. *J Hepatol*, 2013, 59:1255.
- [4] Sabzichi M, Mohammadian J, Ghorbani M, *et al.* Fabrication of all-trans-retinoic acid-loaded biocompatible precirrol: A strategy for escaping dose-dependent side effects of doxorubicin[J]. *Colloids Surf B*, 2017, 159: 620.
- [5] Altucci L, Leibowitz M D, Ogilvie K M, *et al.* RAR and RXR modulation in cancer and metabolic disease[J]. *Nat Rev Drug Discovery*, 2007, 6: 793.
- [6] Papi A, Tatenhorst L, Terwel D, *et al.* PPAR gamma and RXR gamma ligands act synergistically as potent antineoplastic agents in vitro and in vivo glioma models[J]. *J Neurochem*, 2009, 109: 1779.
- [7] Dozza B, Papi A, Lucarelli E, *et al.* Cell growth inhibition and apoptotic effect of the retinoid 6-OH-11-O-hydroxyphenantrene on human osteosarcoma and mesenchymal stem cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2012, 26: 142.
- [8] Guo J, Xiao B, Lou Y, *et al.* Antitumor effects of all-trans-retinoic acid on cultured human pancreatic cancer cells [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21: 443.
- [9] Albanes D, Heinonen O P, Taylor P R, *et al.* Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study; effects of base-line characteristics and study compliance [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88: 1560.
- [10] Crowe D L, Kim R, Chandraratna R A. Retinoic acid differentially regulates cancer cell proliferation via dose-dependent modulation of the mitogen-activated protein kinase pathway [J]. *Mol Cancer Res*, 2003, 1: 532.
- [11] Franke N E, Niewerth D, Assaraf Y G. Impaired bortezomib binding to mutant beta5 subunit of the proteasome is the underlying basis for bortezomib resistance in leukemia cells [J]. *Leukemia*, 2012, 26: 757.
- [12] Chen L C, Sly L, Jones C S, *et al.* Differential effects of dietary beta-carotene on papilloma and carcinoma formation induced by an initiation-promotion protocol in SENCAR mouse skin [J]. *Carcinogenesis*, 1993, 14: 713.
- [13] Wolterbeek A P, Schoevers E J, Bruyntjes J P, *et al.* Benzo[a]pyrene-induced respiratory tract cancer in hamsters fed a diet rich in beta-carotene [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 1995, 14: 35.
- [14] Nehme A, Varadarajan P, Sellakumar G, *et al.* Modulation of docetaxel-induced apoptosis and cell cycle arrest by all-trans retinoic acid in prostate cancer cells [J]. *Br J Cancer*, 2001, 84: 1571.
- [15] Wang Q, Wieder R. All-trans retinoic acid potentiates Taxotere-induced cell death mediated by Jun N-terminal kinase in breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2004, 23: 426.
- [16] Lin L M, Li B X, Xiao J B, *et al.* Synergistic effect of all-trans-retinoic acid and arsenic trioxide on growth inhibition and apoptosis in human hepatoma, breast cancer, and lung cancer cells in *vitro* [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 5633.

引用本文格式:

- 中文: 罗兴永, 董源源, 龙娟, 等. 全反式维甲酸对肿瘤细胞生长的影响[J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2021, 58: 016002.
- 英文: Luo X Y, Dong Y Y, Long J, *et al.* The effects of All-Trans-Retinoic Acid on the growth of tumor cells [J]. *J Sichuan Univ: Nat Sci Ed*, 2021, 58: 016002.