

果王素通过下调 NPM 表达对小鼠移植肺腺癌生长和转移的抑制作用^{*}

钟柏英¹ 贺立洋² 周美玲² 贺兼斌²

(1. 南华大学附属怀化医院肿瘤中心, 湖南 怀化 418000; 2. 怀化市第一人民医院呼吸与危重症医学科, 湖南 怀化 418000)

【摘要】 目的 通过检测果王素干预的小鼠肺腺癌移植瘤组织中核仁磷酸蛋白(NPM)和 mRNA 的表达,探讨果王素抑制肺癌生长与转移可能的机制。方法 将 32 只接种 Lewis 肺腺癌细胞的 C57BL/6J 小鼠随机分为对照组、低剂量(60 mg/kg)果王素组、中剂量(120 mg/kg)果王素组和高剂量(240 mg/kg)果王素组 4 组,每组 8 只。接种后第 4 天起,予以不同剂量果王素干预,第 24 天处死小鼠,剥离移植瘤,测量移植瘤体积和称移植瘤质量,计算肿瘤抑制率,计数小鼠双肺肿瘤转移结节数量,计算肿瘤肺转移抑制率,用免疫组化法和 Western blot 法检测小鼠皮下移植瘤组织中 NPM 蛋白的表达水平,用荧光实时定量 PCR 法测定移植瘤组织中 NPM mRNA 水平。结果 果王素组与对照组相比,小鼠皮下移植瘤的质量和体积均明显降低,双肺肿瘤转移结节数量也明显减少,小鼠皮下移植瘤组织中 NPM 蛋白和 mRNA 表达水平下降,果王素的剂量越高,上述指标差异越明显,各组间差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论 果王素可能通过下调 NPM 蛋白及基因表达,抑制小鼠肺腺癌移植瘤生长和转移。

【关键词】 果王素;核仁磷酸蛋白;肺腺癌;转移瘤;小鼠

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 01. 006

Inhibitory effect of kiwi essence on growth and metastasis of transplanted lung adenocarcinoma in mice by down-regulating NPM expression

ZHONG Baiying¹, HE Liyang², ZHOU Meiling², HE Jianbin²

(1. Cancer Center, Huaihua Hospital Affiliated to University of South China, Huaihua 418000, Hunan, China;

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First People's Hospital of Huaihua, Huaihua 418000, Hunan, China)

【Abstract】 **Objective** By observing the effect of Kiwi essence on the expression of NPM protein and mRNA in mouse lung adenocarcinoma transplanted tumor, the possible mechanism of Kiwi essence inhibiting tumor growth and metastasis was explored. **Methods** A mouse transplanted tumor model of lung adenocarcinoma was established. Thirty-two C57BL/6J mice inoculated with Lewis lung adenocarcinoma cells were randomly divided into 4 groups: control group, low-dose (60 mg/kg) Kiwi essence group, medium-dose (120 mg/kg) Kiwi essence group and high-dose (240 mg/kg) Kiwi essence group, with 8 mice in each group. From the 4th day after inoculation, all mice were given corresponding drug intervention. On the 24th day, all mice were sacrificed, the transplanted tumors were separated, the volume of transplanted tumors and the mass of transplanted tumors were measured, the tumor inhibition rate was calculated, the number of tumor metastatic nodules in mice was counted, the tumor lung metastasis inhibition rate was calculated, the expression level of NPM protein in subcutaneous transplanted tumor tissues of mice was detected by immunohistochemistry and Western blot, and the NPM mRNA level in transplanted tumor tissues was determined by fluorescence real-time quantitative PCR. **Results** Compared with the control group, the mass and volume of subcutaneous transplanted tumor tumors in mice in the Kiwi essence group were significantly reduced, the number of metastatic nodules in mice was also

基金项目:湖南省卫生与健康委员会资助科研项目(B20180064);湖南省自然科学基金资助项目(2018JJ6045);怀化市科技计划资助项目(2017G3301)

通讯作者:贺兼斌,主任医师,E-mail: hjb0919@ aliyun. com

引用本文:钟柏英,贺立洋,周美玲,等. 果王素通过下调 NPM 表达对小鼠移植肺腺癌生长和转移的抑制作用[J]. 西部医学,2023,35(1):34-38, 45. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 01. 006

significantly reduced, the expression levels of NPM protein and mRNA in subcutaneous transplanted tumor tissues of mice were decreased and the concentration of Kiwi essence was significantly different. The above indicators were significantly different, and the daily difference was statistically significant. **Conclusion** Kiwi essence may inhibit the growth and metastasis of lung adenocarcinoma transplanted tumor in mice by down-regulating the expression of NPM gene.

【Key words】 Kiwi essence; Nucleophosmin; Lung adenocarcinoma; Transplanted tumor; Mice

世界卫生组织国际癌症研究署 2018 年的统计数据表明,全球每年新发病肺癌患者超过 200 万,死亡病例数高达 180 万^[1-2],肺癌在恶性肿瘤中发病率和死亡率高居榜首,其发病率和死亡率一直居高不下,给家庭和社会带来了沉重负担。肺癌按组织病理学分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌,非小细胞肺癌包括腺癌、鳞癌和大细胞癌,近年来肺腺癌在非小细胞肺癌中比例逐渐升高。由于肺癌无特征性症状,早期诊断困难,约 75% 的患者诊断时已处于中晚期^[3],大部分中晚期患者无手术治疗机会,放化疗为该类患者的标准治疗方案,但近年来其疗效已达到瓶颈,且副作用严重,部分患者因不能耐受放化疗的毒副作用而中断治疗^[4]。因此寻找高效、低毒的抗癌药物,是人类将来抗肿瘤治疗的新策略之一。果王素(猕猴桃果仁油脂酸)(Kiwi fruit essence, unsaturated fatty acid of Actinidia chinensis planch seed oil)具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等作用。课题组前期研究表明^[5-6],果王素能有效抑制小鼠肺腺癌的生长和转移,但其具体的抗肿瘤机制尚不太明确。核仁磷酸蛋白(Nucleophosmin, NPM)是一类能穿梭于核仁、核质与胞质之间在细胞增殖和生长中发挥重要调控作用的多功能核仁蛋白^[7-8]。有研究显示^[9-12],在多种肿瘤组织中 NPM 呈过表达,而且肿瘤的分期越晚、组织分化越差, NPM 的表达水平越高。目前对于果王素是否通过调控 NPM 的表达抑制肺腺癌的生长与转移,报道鲜少。本研究通过构建小鼠肺腺癌移植瘤模型,予以每组小鼠不同剂量的果王素进行干预,观察各组小鼠移植瘤生长和转移情况,检测移植瘤组织中 NPM 蛋白及 mRNA 的表达水平,探索果王素抗肿瘤的可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 Lewis 肺腺癌荷瘤种鼠(鼠源) 2 只,购于中国医学科学院基础医学研究所细胞中心, C57BL/6J 雄性小鼠 32 只,体重(20±2)g,购于中国医学科学院肿瘤医院实验动物中心(许可证号:SYXK[京]2019-0019),本研究通过本院动物伦理审查(快 KY-2019082205)。

1.1.2 实验试剂 果王素(中华猕猴桃果仁非饱和脂肪酸含量为 600 g/L)购买于湘西老爹生物有限公

司,兔抗鼠 NPM 多克隆抗体、 β -actin、HRP 标记山羊抗兔 IgG 购于北京博奥森生物技术有限公司,BCA 法蛋白定量检测试剂盒由上海碧云天生物技术有限公司提供,SP 试剂盒、DAB 显色剂购自北京索莱宝科技有限公司,TRIzol 试剂与 PVDF 膜购于美国 Invitrogen 公司,逆转录试剂盒和 PCR 扩增试剂盒购于美国 Promega 公司,武汉博尔夫生物科技有限公司合成 NPM、 β -actin 引物。

1.2 方法

1.2.1 构建实验动物模型 断颈处死 Lewis 肺腺癌荷瘤种鼠,无菌条件下剥离肿瘤,取无坏死的实性肿瘤组织,剪碎,加入生理盐水(1g 肿瘤:4 mL 生理盐水)匀浆,325 目钢网滤过为肿瘤细胞悬液。C57BL/6J 小鼠右后腿根部外侧皮下注射 0.2 mL 肿瘤细胞悬液,构建肺腺癌小鼠皮下移植瘤模型。

1.2.2 实验分组及药物干预 32 只小鼠接种后第 4 天随机分为 4 组:对照组、低剂量果王素组、中剂量果王素组和高剂量果王素组,每组 8 只,予以药物干预。对照组小鼠予以 0.3 mL 生理盐水每天灌胃一次,低剂量果王素组小鼠予以 60 mg/kg 果王素稀释于 0.3 mL 生理盐水每天灌胃一次,中剂量果王素组小鼠予以 120 mg/kg 果王素稀释于 0.3 mL 生理盐水每天灌胃一次,高剂量果王素组小鼠予以 240 mg/kg 果王素稀释于 0.3 mL 生理盐水每天灌胃一次。果王素组的干预药物剂量按照相关文献及课题组前期研究确定^[5-6]。

1.2.3 观察移植瘤生长和转移 肿瘤细胞接种后第 24 天处死全部小鼠,分离皮下移植瘤,测量最长径 a 和短径 b,按公式 $V=0.52a \times b^2$ 计算肿瘤体积,称肿瘤重量,按公式 $V=(1-ET/EC) \times 100\%$ 计算抑瘤率(ET 为果王素组平均瘤重,EC 为对照组平均瘤重),一部分肿瘤组织经液氮速冻后,保存于 -70℃ 冰箱待用,剩余肿瘤组织用 4% 中性甲醛溶液固定后包埋于石蜡。剖胸取双肺,置入 Boins 液处理后,计数小鼠双肺表面转移结节,按公式计算肺转移抑制率 = $(1-QT/QC) \times 100\%$ (QT 为果王素组平均转移结节数, QC 为对照组平均转移结节数)。

1.2.4 免疫组化法检测移植瘤组织 NPM 蛋白表达 把移植瘤组织包埋于石蜡后切片,行二甲苯脱辣、

梯度酒精脱水、抗原修复、阻断灭活内源性过氧化物酶,然后用正常山羊血清 37℃ 封闭 10 min,滴加一抗(兔抗鼠 Nucleophosmin 多克隆抗体),用 PBS 缓冲液替代一抗为阴性对照,4℃ 冰箱孵育过夜,第二天滴加 HRP 标记的二抗,37℃ 孵育 30 min,滴加 SP,37℃ 孵育 30 min,然后行 DAB 染色、苏木素复染,常规脱水、透明、封片。采用显微镜阅片,NPM 染色结果判定标准:细胞核中出现清晰棕黄色或棕褐色颗粒为阳性,选择阳性细胞密集区域,排除坏死区,每张切片计数 10 个高倍视野 100 个细胞并采用全自动图像分析系统测定平均灰度值(灰度值越高,其蛋白质表达越高)。

1.2.5 免疫印迹法检测移植瘤组织 NPM 蛋白表达

取适量各组冻存的移植瘤肿瘤组织,用 RIPA 蛋白裂解液从组织样本中提取细胞蛋白,用 BCA 法测定各组移植瘤组织的蛋白质浓度,予以相同的上样量,行 SDS-PAGE 凝胶电泳后湿转蛋白于 PVDF 膜上,转膜后室温下用 5% 脱脂牛奶封闭过夜,在 PVDF 膜上加入按 1:1000 稀释的一抗(兔抗鼠 NPM),4℃ 摇床孵育过夜,第二天用 TBST 冲洗 3 次,加入 HRP 标记的二抗(山羊抗兔 IgG),室温摇床孵育 1 h,再次用 TBST 冲洗 3 次,在避光容器中把现配的 ECL 发光液滴在 PVDF 膜上均匀覆盖,暗室显影曝光,扫描胶片,用 Labwork 凝胶图像分析系统分析各组条带的光密度值,计算出 NPM 的蛋白相对表达量。

1.2.6 实时荧光定量 PCR 检测移植瘤组织 NPM mRNA 表达

取适量各组冻存的移植瘤肿瘤组织,用 TRIzol 试剂提取组织样本中的 RNA,将 RNA 通过逆转录试剂盒反转录为 cDNA,然后进行 PCR 扩增,由

上海生工公司参照 NPM、β-actin 基因序列合成所用引物(表 1),取 10 μL cDNA 稀释液,在荧光定量 PCR 仪上行 PCR 反应,以 β-actin 为内参照,计算 2^{-ΔΔCt} 值,分析 NPM mRNA 表达水平。

表 1 引物序列

Table 1 NPM primers used in qRT-PCR

基因	序列(5'-3')	长度
NPM-F	ATGAATTACGAAGGCAGTCCAAT	185
NPM-R	TCTGACTCTGCATCTTCTCCAC	
β-actin-F	CACGATGGAGGGGCCGACTCATC	400
β-actin-R	TAAAGACCTCTATGCCAACACAGT	

1.3 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析,定量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间均数用单因素方差分析,采用 χ^2 检验、*q* 检验分别比较率、两两间均数,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 果王素抑制小鼠移植瘤的生长和转移 实验过程中小鼠皆存活,无死亡,接种肿瘤细胞后,所有小鼠皮下移植处均成瘤,药物干预前各组小鼠皮下移植瘤大小无明显差异,呈局部小结节,接种第 18~24 天,果王素处理组皮下移植瘤体积较对照组明显小,且高剂量果王素组肿瘤最小。处死小鼠,解剖观察各组小鼠移植瘤大小和双肺转移结节数量,见各剂量果王素处理组皮下移植瘤体积、质量和双肺表面转移结节数均较对照组明显降低(*P* < 0.05),肿瘤抑制率和肺表面结节转移抑制率随果王素剂量升高而升高,组间比较有显著性差异(*P* < 0.05),移植瘤生长和转移情况,见表 2。

表 2 各组小鼠移植肿瘤生长与转移情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the growth and metastasis of transplanted tumors in each group of mice

组别	<i>n</i>	肿瘤体积(cm ³)	肿瘤质量(g)	肿瘤抑制率(×10 ⁻²)	肺转移结节数	转移抑制率(×10 ⁻²)
对照组	8	6.71±0.60	6.22±0.28	0.00	13.6±2.3	0.00
低剂量果王素组	8	5.96±0.53 ^①	5.33±0.25 ^①	16.27 ^①	9.4±2.0 ^①	26.17 ^①
中剂量果王素组	8	5.32±0.48 ^{①③}	4.37±0.24 ^{①③}	29.21 ^{①③}	7.6±1.7 ^{②③}	42.52 ^{②③}
高剂量果王素组	8	4.75±0.42 ^{②④⑤}	3.69±0.20 ^{②④⑤}	39.34 ^{②④⑤}	5.0±1.6 ^{②④⑤}	62.62 ^{②④⑤}

注:与对照组比较,①*P* < 0.05,②*P* < 0.01;与低剂量果王素组比较,③*P* < 0.05,④*P* < 0.01;与中剂量果王素组比较,⑤*P* < 0.05

2.2 果王素下调小鼠皮下移植瘤中 NPM 蛋白的表达 NPM 蛋白表达于肿瘤细胞胞核中,免疫组织化学染色后细胞核中出现棕黄色或棕褐色颗粒为阳性。对照组出现较多 NPM 阳性细胞,低、中、高剂量果王素处理组阳性细胞明显减少,而且随着果王素剂量升高,NPM 阳性表达依次减少,各组之间相比差异均有统计学意义(*P* < 0.01),见图 1。Western blot 法检测皮下移植瘤 NPM 蛋白表达与免疫组织化学法检测结果相一致,见图 2。

2.3 果王素下调小鼠皮下移植瘤中 NPM mRNA 水平 实时荧光定量 PCR 显示,各剂量果王素处理组 NPM mRNA 的表达水平均较对照组明显下降(*P* < 0.01),果王素剂量升高,NPM mRNA 的表达水平下降更明显,各组间比较差异有统计学意义(*P* < 0.01),见图 3。

3 讨论

肺癌的发病率和恶性程度皆高,易出现远处转移,大部分患者在确诊后由于进入中晚期而失去了手

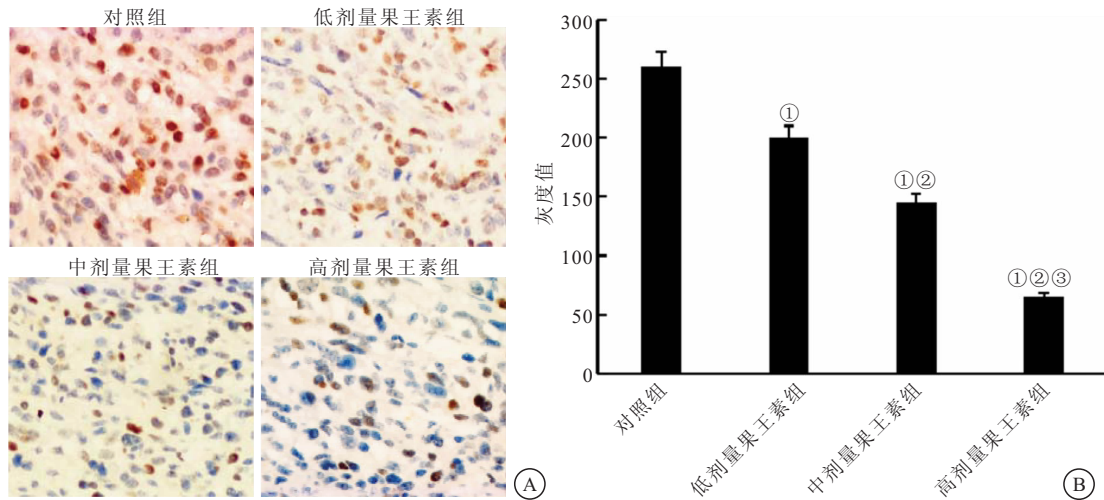


图 1 各组小鼠皮下移植瘤中 NPM 蛋白表达

Figure 1 Expression of NPM protein in subcutaneous transplanted tumor of each group

注:免疫组织化学染色 SP×400,NPM 蛋白主要表达于肿瘤细胞胞核中,呈棕黄色或棕褐色颗粒,对照组大量阳性细胞,低剂量果王素组、中剂量果王素组、高剂量果王素组依次明显减少。与对照组比较,①P<0.01;与低剂量果王素组比较,②P<0.01;与中剂量果王素组比较,③P<0.01

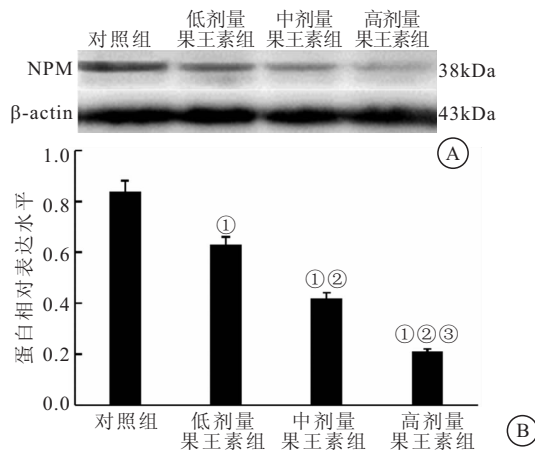


图 2 各组小鼠皮下移植瘤中 NPM 蛋白表达水平(Western blot)

Figure 2 The expression level of NPM protein in subcutaneous xenograft tumors in each group of mice

注:与对照组比较,①P<0.01;与低剂量果王素组比较,②P<0.01;与中剂量果王素组比较,③P<0.01

术根除机会,预后较差。在肺癌的病理类型中,肺腺癌由于血管丰富,更易快速生长和转移,给治疗带来很大困难,而对于中晚期肺癌,本世纪以前,放化疗是主要的治疗手段,但其毒副作用大而治疗效果不理想,因而寻找有效而毒副作用小的治疗药物成为重要课题。果王素为中华猕猴桃果仁提取物,主要成分为α-亚麻酸,含有一定量维生素 E 及微量元素硒等物质,具有抗癌、抗氧化、保护正常组织细胞活性的作用。课题组早期研究^[5-6,13-14]发现,在肺腺癌小鼠移植瘤模型中,我们使用果王素与 GP 化疗方案治疗对照,即肿瘤接种4d后果王素180mg/kg 每日灌胃1次,共14 d 及肿瘤接种后第5、12、19d腹腔注射顺铂、吉西他滨

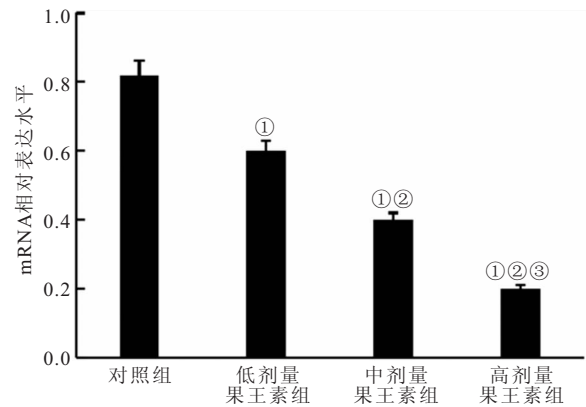


图 3 各组小鼠皮下移植瘤中 NPM mRNA 表达水平(qRT-PCR)

Figure 3 NPM mRNA expression levels in subcutaneous xenograft tumors in each group of mice

注:与对照组比较,①P<0.01;与低剂量果王素组比较,②P<0.01;与中剂量果王素组比较,③P<0.01

各1次,顺铂剂量 3 mg/kg,吉西他滨剂量 50 mg/kg,在肿瘤接种 20 d 后处死全部小鼠,结果显示果王素对肺腺癌小鼠移植瘤的生长有明显抑制作用,虽然其抑制作用仍劣于 GP 方案化疗组(抑瘤率为 14.95% 及 41.77%),但转移抑制率却优于 GP 方案化疗组(转移抑制率为 74.0% 及 36.3%),说明果王素可明显抑制肺腺癌小鼠移植瘤的生长和转移,特别是在抑制转移方面的作用更明显。在本研究中果王素呈剂量依赖性抑制小鼠肺腺癌移植瘤的生长和转移,与既往的研究结果一致。

恶性肿瘤是细胞生长与增殖调控发生严重紊乱的结果,其发生具有复杂的分子基础,包括抑癌基因失活、原癌基因激活、凋亡调节基因和 DNA 修复基因

功能紊乱等多种内因外因复杂的交互作用。肺癌和其他恶性肿瘤一样,其发生发展受多种因素的影响,但目前对其具体的分子机制尚不完全清楚。探寻肺癌发生发展过程所涉及基因及基因产物,有利于揭示肺癌的发病机制,并为肺癌的早期诊断、预后评估提供依据,同时这些基因及基因产物亦可能成为肺癌靶向治疗潜在的靶标,为肺癌的治疗开辟新的治疗途径。我们前期研究表明果王素抑制肺腺癌生长和转移可能与其抗氧化和上调含 EH 结构域蛋白 2 有关^[5-6],但由于肺癌发生发展过程中,有复杂的分子信息网络交互作用,果王素抗肺癌生长和转移的具体作用机制远未清楚。NPM 是银染核仁组织区域蛋白之一,是主要的核仁磷酸化蛋白,能在核仁、核质和细胞胞质之间穿梭,具有多种功能,如与核糖体生物合成、RNA 的装配与合成、染色体复制、调节抑癌基因 p14 和 p53 活性、作为分子伴侣阻止蛋白集聚等分子生物过程密切相关,而且还参与细胞增殖和监控核仁活性^[15-16]。有研究^[17]表明,NPM 突变与急性髓细胞白血病的发生、发展密切相关,NPM 水平增高往往提示急性髓细胞白血病患者复发难治。NPM 在肿瘤和增殖期细胞中的含量明显高于静止期细胞,在凋亡细胞中 NPM 表达水平下降,NPM 过表达可促进细胞生长和增殖并抑制细胞凋亡,有研究证实 NPM 具有原癌基因的特征,直接参与了肿瘤细胞的形成,NPM 在多种实体肿瘤组织中过表达促进肿瘤的进展及转移,例如肾癌^[9]、胃癌^[11]、子宫内膜癌^[18]、前列腺癌^[19]、结直肠癌^[20]等,可能为上述肿瘤的肿瘤标志物之一。但目前 NPM 与肺癌的关系报道较少,课题组的前期研究^[21-22]表明,NPM 的高表达可能促进肺腺癌生长与转移,同时与减低肺腺癌对化疗的敏感性或促进化疗耐药有关。为探索果王素是否通过调控 NPM 的表达,抑制肺腺癌的生长与转移,本研究通过免疫组织化学法和蛋白免疫印迹法检测小鼠肺腺癌移植瘤内 NPM 蛋白的表达量,用 qRT-PCR 法检测小鼠肺腺癌移植瘤中的 NPM mRNA 的表达水平,实验结果显示,对照组肿瘤组织中 NPM 蛋白和 mRNA 呈高表达,而果王素处理组 NPM 蛋白和 mRNA 的表达水平均较对照组降低,且随果王素剂量越高,NPM 蛋白和 mRNA 的表达水平越低,高剂量果王素处理组最低,各组间的比较均有显著性差异。实验结果表明,果王素可抑制小鼠肺腺癌移植瘤组织中 NPM 的过表达,且抑制作用与果王素浓度呈正相关,说明果王素可能通过下调 NPM 的表达抑制小鼠肺腺癌移植瘤的生长和转移。NPM 在多种人类癌症中均有表达,可能同时具有致癌和抑癌两种活性,其具体机制可能与

调控癌基因及抑癌基因表达,介导多种信号通路诱发肿瘤耐药的发生有关^[9,23-24],本课题未进行果王素调节 NPM 的具体直接机制的研究,有待于在以后的研究中进一步完善。

综上所述,果王素可呈剂量依赖性抑制小鼠肺腺癌移植瘤的生长和转移并下调移植瘤组织中 NPM 基因及蛋白表达,果王素的抑癌作用机制可能与下调 NPM 的表达有关,同时本研究提示 NPM 可能成为肺腺癌治疗的潜在靶点。

4 结论

果王素可能通过下调 NPM 蛋白及基因表达,抑制小鼠肺腺癌移植瘤生长和转移。

【参考文献】

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] HU Z, LI M, CHEN Z, *et al.* Advances in clinical trials of targeted therapy and immunotherapy of lung cancer in 2018[J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(6):1091-1106.
- [3] ZHENG R S, SUN K X, ZHANG S W, *et al.* Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. Chin J Oncol, 2019, 41(1): 19-28.
- [4] HSU W H, YANG J C, MOK T S, *et al.* Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC[J]. Ann Oncol, 2018, 29(4):13-19.
- [5] 贺兼斌,易高众,向志,等. 果王素对肺腺癌小鼠移植瘤转移的抑制作用及机制[J]. 实用肿瘤杂志, 2014, 29(6):527-532.
- [6] 刘理静,周美玲,陈智魁,等. 中华猕猴桃果仁油非饱和脂肪酸(果王素)上调含 EH 结构域蛋白 2(EH2)抑制肺腺癌小鼠移植瘤生长和转移[J]. 细胞和分子免疫学杂志, 2020, (7):622-627.
- [7] HOLOUBEK A, HERMAN P, SYKORA J, *et al.* Monitoring of nucleophosmin oligomerization in live cells[J]. Methods Appl Fluoresc, 2018, 6(3):035016.
- [8] KASSEM N, HAMID A, ATTIA T, *et al.* Novel mutations of the nucleophosmin (NPM-1) gene in Egyptian patients with acute myeloid leukemia: A pilot study[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2011, 23(2):73-78.
- [9] 崔璨璨,何成彦,郭贺,等. NPM1 在肾癌组织中的表达及临床价值[J]. 中国实验诊断学, 2021, (4):537-539.
- [10] 陈超,林珺,龙凯,等. 白血病 NPM1 基因突变快速检测与分型方法的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(2):403-407.
- [11] ZHOU F, CHEN E C, YOU D, *et al.* Both high expression of nucleophosmin/B23 and CRM1 predicts poorer prognosis in human gastric cancer[J]. Apmis, 2016, 124(12):1046-1053.
- [12] 石静娴. 核仁磷酸化蛋白 Nucleophosmin 在人成骨肉瘤细胞中的功能与机制研究[D]. 厦门:厦门大学, 2016.
- [13] 肖华,邓湘,张平,等. 果王素对非小细胞肺癌化疗效果的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, (2):132-136.
- [14] 邓湘,贺兼斌,张平. 果王素对肺腺癌小鼠移植瘤生长的抑制作用[J]. 临床误诊误治, 2014, 27(12):105-108.

- [4] LI S, ZHANG Y, VEERARAGHAVAN V P, *et al.* Restorative Effect of Fucoxanthin in an Ovalbumin-Induced Allergic Rhinitis Animal Model through NF- κ B p65 and STAT3 Signaling[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2019, 38(4):365-375.
- [5] 罗甜, 薛英. 雷公藤联合氯雷他定治疗轻度变应性鼻炎的临床疗效以及对血清 Th1/Th2, Treg/Th17 的影响[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2020, 41(2):113-117.
- [6] 邵利洁, 唐方. 麻黄, 细辛对过敏性鼻炎大鼠作用机制的研究[J]. *中医药信息*, 2019, 36(5):3.
- [7] 耿玉梅, 张振巍, 石磊. 防风多糖对过敏性鼻炎大鼠免疫因子的影响[J]. *中国药师*, 2017, 20(7):1188-1191.
- [8] 李丽莎, 关凯, 崔乐. 圆柏花粉变应性鼻炎临床症状的危险因素分析[J]. *西部医学*, 2018, 30(6):900-904.
- [9] 胡海宇, 朱正阳, 孙敏燕, 等. 复方生/炒白芥子穴位贴敷对变应性鼻炎大鼠行为学及血清 IgE, IL-4, IFN- γ 的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(9):323-326.
- [10] 任娟娟, 倪茂美, 汪希珂. 氯雷他定联合糠酸莫米松治疗变应性鼻炎的临床疗效观察[J]. *贵州医科大学学报*, 2021, 46(10):1195-1199.
- [11] 黄健. 防风多糖的提取纯化和黏膜免疫调节作用初步研究[D]. 广州大学, 2018.
- [12] 彭波, 凌艳君. 鼻敏宁颗粒对变应性鼻炎大鼠行为及鼻黏膜组织形态的影响[J]. *湖南中医杂志*, 2021, 37(8):178-180.
- [13] 马志跃, 李彬, 冯勇, 等. 防风多糖对过敏性鼻炎大鼠血清及鼻腔灌洗液细胞因子的影响[J]. *医药前沿*, 2019, 9(8):3.
- [14] 欧阳昱晖, 范尔钟, 李颖, 等. 水通道蛋白 5 在过敏性鼻炎黏膜过度表达及其对腺体分泌的影响[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2018, 25(09):503-506.
- [15] LI H, GUO D, ZHANG L, *et al.* Glycyrrhizin attenuates histamine-mediated MUC5AC upregulation, inflammatory cytokine production, and aquaporin 5 downregulation through suppressing the NF- κ B pathway in human nasal epithelial cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 1(285):21-26.
- [16] CHANG Y L, LIN C S, WANG H W, *et al.* Chlorpheniramine attenuates histamine-mediated aquaporin 5 downregulation in human nasal epithelial cells via suppression of NF- κ B activation[J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(12):1268-1275.
- [17] 杨阳, 王树鹏. 基于 NF- κ B 信号通路探讨麻黄细辛附子汤对变应性鼻炎大鼠 NF- κ Bp65, p-CREB 和 AQP5 表达的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(12):2662-2665.
- [18] PIAO C H, SONG C H, LEE E J, *et al.* Saikosaponin A ameliorates nasal inflammation by suppressing IL-6/ROR- γ t/STAT3/IL-17/NF- κ B pathway in OVA-induced allergic rhinitis[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 5(315):108874.
- [19] 杨桦, 邹丽芳, 曹惠慧, 等. 丹酚酸类药物 SAA004 和 SAA008 通过抑制 NF- κ B 和 STAT3 信号通路发挥抗炎作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(10):800.
- [20] 张文斌, 王杰, 王玮, 等. 健脾益肺汤抑制 NF- κ B/STAT3 信号通路改善哮喘模型大鼠气道炎症及气道重塑作用研究[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(5):806-808.

(收稿日期: 2022-06-24; 修回日期: 2022-08-11; 编辑: 张翰林)

(上接第 38 页)

- [15] ADELE D M, MIMMA F, SARA C, *et al.* Molecules that target nucleophosmin for cancer treatment: an update[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28):44821-44823.
- [16] UCHIHARA Y, TAGO K, TAMURA H, *et al.* EBP2, a novel NPM-ALK-interacting protein in the nucleolus, contributes to the proliferation of ALCL cells by regulating tumor suppressor p53[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(1):167-194.
- [17] PATEL S S, MICHAEL J K, WEINBERG O K, *et al.* NPM1 Biology in myeloid neoplasia[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2020, 15(4):350-359.
- [18] ZHOU Y X, WANG C, MAO L W, *et al.* Long noncoding RNA HOTAIR mediates the estrogen-induced metastasis of endometrial cancer cells via the miR-646/NPM axis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314(6):C690-C701.
- [19] LEOTOING L, MEUNIER L, MANIN M, *et al.* Influence of nucleophosmin/B23 on DNA binding and transcriptional activity of the androgen receptor in prostate cancer cell[J]. *Oncogene*, 2008, 27(20):2858-2867.
- [20] 鄢超, 毛瑞涛, 马淑霞, 等. NPM1 在结直肠癌的表达及临床价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2013, 20(5):285-287.
- [21] 贺兼斌, 刘理静, 向志, 等. Nucleophosmin 及 notch1 在肺腺癌中的表达及意义[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(2):207-211.
- [22] 贺兼斌, 向志, 肖集文, 等. 肺腺癌 c-Src 及核仁磷酸蛋白/B23 (NPM1) 的高表达与化疗疗效负相关[J]. *细胞与免疫分子学杂志*, 2016, 32(10):1378-1381.
- [23] 王昊然, 白晓, 闫丽, 等. 核仁磷酸蛋白基因 NPM1 敲除人宫颈癌细胞株的构建及功能[J]. *解剖科学进*, 2019, 25(4):353-356, 360.
- [24] AADO K, PARSONS M J, SHAH R B, *et al.* NPM1 directs PID-Dosome-dependent caspase-2 activation in the nucleolus[J]. *J Cell Biol*, 2017, 216(6):1795-1810.

(收稿日期: 2022-05-24; 修回日期: 2022-07-04; 编辑: 张翰林)