

7-O-丁二酰大环内酯菌素 A 对人肺癌细胞 H460 的抑制作用及其机制

杨培树^{1*}, 郝文立²

(天津市中医药研究院附属医院¹药剂科; ²疮疡科, 天津 300120)

摘要 探讨 7-O-丁二酰大环内酯菌素 A 对人肺癌细胞侵袭转移的抑制作用及其机制。7-O-丁二酰大环内酯菌素 A 处理人肺癌细胞 H460 后, 采用 MTS、细胞黏附、Transwell 和划痕实验观察 7-O-丁二酰大环内酯菌素 A 对细胞生长、体外黏附能力及侵袭转移的影响, 流式细胞术检测细胞周期和凋亡的变化, RT-PCR 和 Western blot 检测 7-O-丁二酰大环内酯菌素 A 对 β -catenin、c-Myc、Cyclin D1、vimentin、N-cadherin、CD44、integrin β 1、bcl-2、Survivin 和 MMP-2/9 的 mRNA 和蛋白表达的影响以及 AKT 和 mTOR 的磷酸化的变化。结果表明: 7-O-丁二酰大环内酯菌素 A 显著抑制 H460 细胞的体外增殖和体外黏附, 诱导细胞发生凋亡, 且抑制细胞体外迁移和侵袭能力。Western blot 和 Real-time PCR 结果显示, 7-O-丁二酰大环内酯菌素 A 下调细胞中 Bcl-2、Survivin、 β -catenin、c-Myc、Cyclin D1、vimentin、N-cadherin、CD44、integrin β 1 和 MMP-2/9 的表达, 以及 AKT 和 mTOR 的磷酸化。7-O-丁二酰大环内酯菌素 A 可抑制人肺癌细胞 H460 的体外生长, 并抑制其体外黏附和侵袭转移能力。

关键词 7-O-丁二酰大环内酯菌素 A; 肺癌; H460; 抗肿瘤; 抗侵袭

中图分类号 R965 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2017)01-0082-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20170113

引用本文 杨培树, 郝文立. 7-O-丁二酰大环内酯菌素 A 对人肺癌细胞 H460 的抑制作用及其机制 [J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(1): 82-88.

Cite this article as: YANG Peishu, HAO Wenli. Inhibitory effect and its mechanism of 7-O-succinyl macrolactin A against cell proliferation, invasion and migration in human lung cancer H460 cells [J]. J China Pharm Univ, 2017, 48(1): 82-88.

Inhibitory effect and its mechanism of 7-O-succinyl macrolactin A against cell proliferation, invasion and migration in human lung cancer H460 cells

YANG Peishu^{1*}, HAO Wenli²

¹ Department of Pharmacy; ² Department of Ulcer and Sore, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China

Abstract This study aimed at investigating the effects and mechanisms of 7-O-succinyl macrolactin A in inhibiting human lung cancer. After treatment of human lung cancer cell lines H460 with 7-O-succinyl macrolactin A, MTS assay was employed to determine cell proliferation; crystal violet staining was used to detect cell adhesion of H460; transwell chamber assay and wound healing assay were performed to evaluate cell invasion and migration; and flow cytometry assay was adopted to evaluate cell cycle. Western blotting and real-time PCR were also employed to determine the expression of β -catenin, c-Myc, Cyclin D1, vimentin, N-cadherin, CD44, integrin β 1, Bcl-2, Survivin and MMP-2/9. The phosphorylation of AKT and mTOR was determined as well. *In vitro* proliferation of H460 was inhibited significantly by 7-O-succinyl macrolactin A. Cell adhesion, invasion and migration abilities were also attenuated. Western blot and real-time PCR showed that the expressions of β -catenin, c-Myc, cyclin D1, vimentin, N-cadherin, CD44, integrin β 1, Bcl-2, Survivin and MMP-2/9 were down-regulated by 7-O-succinyl macrolactin A. It was also found that phosphorylation of AKT and mTOR was inhibited by 7-O-succinyl

macrolactin A. 7-O-succinyl macrolactin A can inhibit the *in vitro* growth and invasion of human lung cancer cell lines H460.

Key words 7-O-succinyl macrolactin A; lung cancer; H460; anti-tumor; anti-invasion

肺癌是当前发病率和病死率增长最快的恶性肿瘤,对放疗、化疗和免疫治疗的敏感性均较差,因此寻找有效的治疗方法是当前肺癌治疗亟需解决的问题。侵袭和迁移是恶性肿瘤的关键特征,是导致肿瘤转移的内因^[1]。侵袭和转移是同一过程的不同阶段,侵袭贯穿全过程,转移是侵袭的结局,所以抑制癌细胞的侵袭和转移无疑是恶性肿瘤治疗成败的决定因素^[2]。因此,开发抗肺癌新药十分重要。7-O-丁二酰大环内酯菌素A(7-O-succinyl macrolactin A, SMA)是一种芽孢杆菌类菌株所产生的大环内酯类抗生素,具有明显的抗菌和抗病毒活性^[3-4]。近年研究报道,SMA具有一定的抗肿瘤活性,并引起广泛的关注。本研究分析了SMA对人肺癌细胞株H460侵袭和迁移的影响,并进一步探讨了其分子作用机制。

1 材 料

1.1 药品与试剂

RNaseA(上海生工公司);cDNA反转录试剂盒和双荧光素酶报告基因检测试剂盒(美国Promega公司);SMA(韩国Daewoo Pharmaceutical公司);PI3K抑制剂LY294002(美国Selleck Chemicals公司);Matrigel基质和Transwell小室(美国Corning公司);DMEM培养基和胎牛血清(美国Life Technologies公司);兔抗人 β -catenin、c-Myc、Cyclin D1、vimentin、N-cadherin、CD44、integrin β 1、bcl-2、Survivin和MMP-2/9以及二抗(美国Santa Cruz公司);顺铂和鼠抗人 β -actin单克隆抗体和碘化呲啶(美国Sigma公司);兔抗p-AKT和p-mTOR抗体及兔抗二抗(美国Cell Signaling Technology公司);聚偏二氟乙烯膜(PVDF)和ECL免疫印迹底物试剂盒(美国Millipore公司);SYBR Green Real-time PCR Master Mix(中国大连宝生物工程公司)。

1.2 细胞株

人肺癌细胞系H460购自中国科学院上海生命科学院生物化学与细胞生物学研究所,置于含10%新生小牛血清,青霉素100 U/mL,链霉素

100 mg/mL的DMEM培养液中,于37℃、CO₂体积分数为5%的培养箱内常规培养。

1.3 仪 器

CFM-550倒置荧光显微镜(德国Zeiss公司);ABI7500实时荧光定量PCR仪(美国ABI公司);FACSAral流式细胞仪(美国BD公司);VersaMAXTM多功能酶标仪(美国Molecular Devices公司)。

2 方 法

2.1 细胞活力测定

取对数生长期的H460细胞,以每毫升 5×10^4 个接种到96孔微孔板中,每孔100 μ L,培养过夜使细胞贴壁。加入不同浓度(0, 1, 5, 10, 50, 100 μ mol/L)的SMA,培养48 h后,吸去培养基,加入MTS,继续培养4 h,用酶标仪测定 A_{490} ,计算药物对H460细胞的抑制率。

2.2 细胞黏附实验

取Matrigel基质(30 μ g/mL)100 μ L加至96孔板,37℃孵育2 h。取对数生长期的H460细胞经SMA处理48 h后,收集细胞,无血清培养基重悬,取 5×10^4 个细胞接种至铺有Matrigel基质的96孔板,按照文献[5]检测细胞黏附率。以10 μ mol/L顺铂处理肿瘤细胞48 h作为阳性对照。

2.3 细胞侵袭实验

H460细胞经SMA处理48 h后,按照文献[5]检测肿瘤细胞的侵袭能力。以10 μ mol/L顺铂处理肿瘤细胞48 h作为阳性对照。

2.4 细胞划痕实验

培养细胞于6孔板中直至形成单层融合,利用200 μ L吸头在细胞层中形成划痕,加入SMA继续培养48 h,显微镜观察并统计划痕的间隙距离。以10 μ mol/L顺铂处理肿瘤细胞48 h作为阳性对照。

2.5 流式细胞实验

H460细胞经SMA处理48 h后,按照文献[5]通过流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

2.6 Western blot 实验

H460 细胞经 SMA 处理 48 h 后, 收集细胞裂解提取蛋白。按照文献[5], 以 β -actin 作为内参, 检测细胞中 β -catenin、c-Myc、Cyclin D1、vimentin、N-cadherin、CD44、integrin β 1、bcl-2、Survivin 和 MMP-2/9 的蛋白表达水平, 以及 AKT 和 mTOR 的磷酸化水平。

2.7 Real-time PCR

H460 细胞经 SMA 处理 48 h 后, 用 Trizol 试剂提取细胞 RNA, 紫外分光光度仪测定其浓度。按照文献[5]采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法分析各个样品的基因相对表达差异, 引物由华大基因科技股份有限公司合成并纯化。各基因引物序列如下所示: β -catenin 上游引物序列: 5'-CGTCGACCCAGCGTGGACAAATG-GCTACT-3', 下游引物序列: 5'-CGGGATCCGGGC-CCTCTAGATGCA-3'; c-Myc 上游引物序列: 5'-GGTC TTCCCCCTACCCTCTCA-3', 下游引物序列: 5'-CTCCAGCAGCGGTGATCCA-3'; Cyclin D1 上游引物序列: 5'-GCGTACCCCTGACACC TCTC-3', 下游引物序列: 5'-CTCCTCTTCGCACTTCTGCTC-3'; vimentin 上游引物序列: 5'-AATGGCTC GTCACCTTCG-3', 下游引物序列: 5'-CTAGTTCAACCGTCTTAAT-CAG-3'; N-cadherin 上游引物序列: 5'-CAACTTGC-CAGAAAATCCAGG-3', 下游引物序列: 5'-AT-GAAACCGGGCTATCTGCTC-3'; MMP-2 上游引物序列: 5'-ATGACAG CTGCACCACTGAG-3', 下游引物序列: 5'-ATGACAGCTGCACCACTGAG-3'; MMP-9 上游引物序列: 5'-CTCAGGGAGTCTTCCAT-CACTTTC-3', 下游引物序列: 5'-AGCAT-GAGAAAGGGCTTACA CCAC-3'; integrin β 1 上游引物序列: 5'-CA AGCAGGGC CAAATTGTGG-3', 下游引物序列: 5'-TGTCTCTGGAGAGGCAAC CC-3'; CD44 上游引物序列: 5'-CCGTCCGAGAGATGCTG-TAG-3', 下游引物序列: 5'-CGGACACCATGGA-CAAGTTT-3'; CD44 上游引物序列: 5'-CCGTCCG AGAGATGCTGTAG-3', 下游引物序列: 5'-CGGACACCATGGACAAGTTT-3'; GAPDH 上游引物序列: 5'-CTTAGA TTTGGTCGTATTGG-3', 下游引物序列 5'-GAAGATGGTGTGGATT-3'。

2.8 统计学分析

相关数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS16.0 统计软件进行单因素方差分析 (One-Way ANOVA),

$P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结 果

3.1 SMA 抑制 H460 细胞的体外增殖

MTS 细胞增殖实验显示, 不同浓度的 SMA (0, 1, 5, 10, 50, 100 $\mu\text{mol/L}$) 作用于 H460 细胞后, H460 细胞的体外增殖能力明显受到抑制, SMA 处理 72 h 对 H460 细胞的半数抑制浓度 (IC_{50}) 约为 17.8 $\mu\text{mol/L}$ (图 1)。

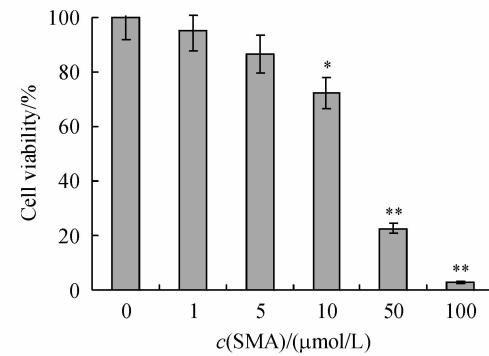


Figure 1 Inhibition effect of 7-O-succinyl macrolactin A (SMA) on H460 cells growth by MTS assay ($\bar{x} \pm s, n=5$)

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs 0 $\mu\text{mol/L}$ group

3.2 SMA 抑制细胞体外黏附能力

H460 细胞经 10 和 20 $\mu\text{mol/L}$ SMA 处理 48 h 后, 体外黏附能力均明显下降, 分别为对照组的 46.2% 和 32.7% ($P < 0.05$), 证明 SMA 可降低肿瘤细胞体外黏附能力。以 10 $\mu\text{mol/L}$ 顺铂处理肿瘤细胞 48 h 作为阳性对照。

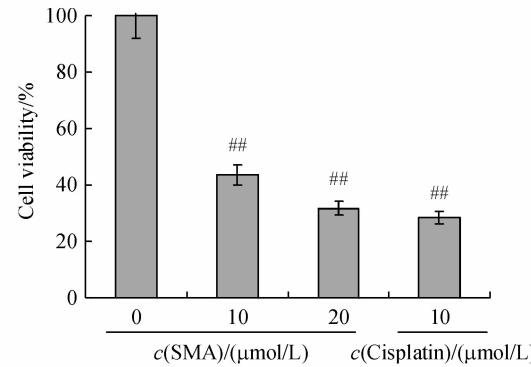


Figure 2 Effect of SMA on cell adhesion in H460 cells by adhesion assay ($\bar{x} \pm s, n=5$)

$P < 0.01$ vs SMA (0 $\mu\text{mol/L}$) group

3.3 SMA 抑制体外侵袭能力

Transwell 实验显示, 加入 10 和 20 $\mu\text{mol/L}$ SMA 处理 48 h 后, 细胞侵袭能力分别下降到对照

组的54.2%和25.7% ($P < 0.05$),表明SMA处理能够显著地抑制H460细胞的体外侵袭能力。以10 $\mu\text{mol/L}$ 顺铂处理肿瘤细胞48 h作为阳性对照。

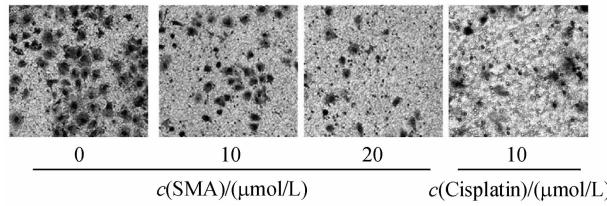


Figure 3 SMA inhibit cell invasion ability in H460 cells by transwell assay, cisplatin was positive control

3.4 SMA抑制体外迁移能力

划痕实验结果显示,48 h后,相比对照组,SMA处理组的H460细胞的愈合率更小(图4)。以10 $\mu\text{mol/L}$ 顺铂处理肿瘤细胞48 h作为阳性对照。

3.5 SMA诱导肿瘤细胞凋亡的产生

用10和20 $\mu\text{mol/L}$ 的SMA处理H460细胞

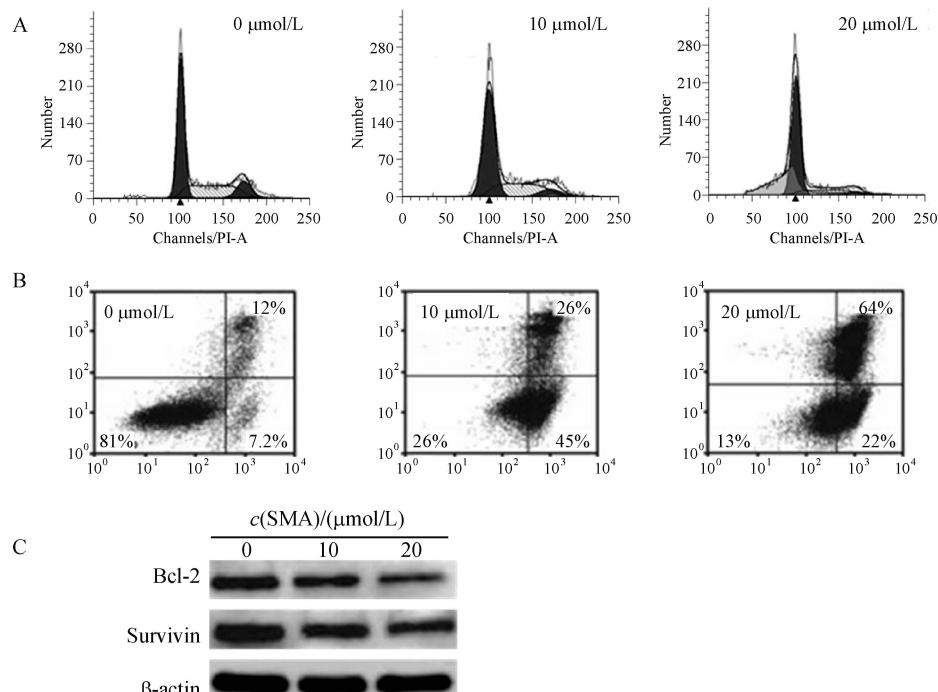


Figure 5 SMA induced cell apoptosis in H460 cells. After treated with SMA on H460 cells for 24 h
A: Cell cycles were detected by flow cytometry; B: Cell apoptosis were detected by flow cytometry; C: Expression of Bcl-2 and Survivin were detected by Western blot

3.6 SMA调节肿瘤细胞转移相关基因的表达

用10和20 $\mu\text{mol/L}$ SMA处理H460细胞48 h后,然后进行相关蛋白表达的检测。Western blot实验结果显示,与对照组相比,SMA处理组中的

48 h后,肿瘤细胞周期抑制在G₀/G₁期,与对照组相比,G₂/M期比例显著下调,G₀/G₁期比例显著上调(图5)。细胞凋亡分析发现,SMA能诱导H460细胞发生凋亡,且随着SMA浓度的提高,细胞凋亡率也明显提高。进一步研究还发现,SMA能抑制凋亡相关蛋白Bcl-2和Survivin的表达。

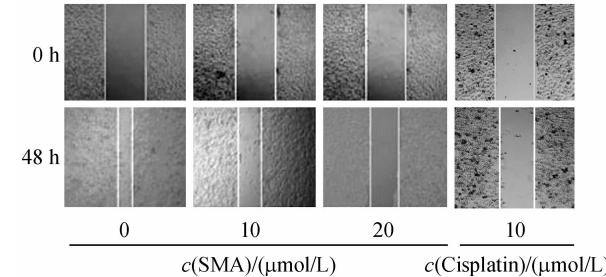


Figure 5 SMA induced cell apoptosis in H460 cells. After treated with SMA on H460 cells for 24 h
A: Cell cycles were detected by flow cytometry; B: Cell apoptosis were detected by flow cytometry; C: Expression of Bcl-2 and Survivin were detected by Western blot

β -catenin、c-Myc、Cyclin D1、vimentin、N-cadherin、CD44、integrin β 1和MMP-2/9的蛋白表达水平显著下降,如图6所示。RT-PCR研究显示,SMA对上述基因的表达调控均发生在转录水平,如图1所示。

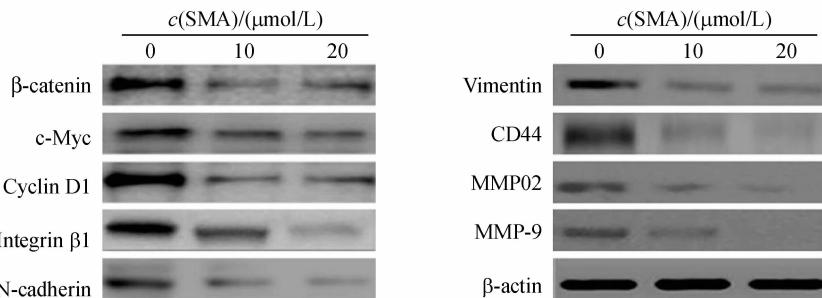


Figure 6 SMA regulated protein expression of tumor metastasis related gene in H460 cells

Table 1 SMA regulated mRNA expression of tumor metastasis related gene in H460 cells ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Gene	c(SMA)/(μmol/L)		
	0	10	20
β-Catenin	100.0 ± 7.2	46.2 ± 3.4 ^{##}	32.8 ± 2.8 ^{##}
c-Myc	100.0 ± 6.3	76.8 ± 5.7 ^{##}	54.1 ± 4.3 ^{##}
Cyclin D1	100.0 ± 5.7	32.3 ± 2.4 ^{##}	28.5 ± 2.1 ^{##}
Vimentin	100.0 ± 8.1	67.2 ± 5.6 ^{##}	47.5 ± 4.2 ^{##}
N-cadherin	100.0 ± 7.9	71.2 ± 6.7 ^{##}	32.4 ± 2.8 ^{##}
CD44	100.0 ± 9.2	52.1 ± 5.5 ^{##}	26.7 ± 2.4 ^{##}
Integrin β1	100.0 ± 8.5	85.2 ± 6.7 ^{##}	64.1 ± 5.5 ^{##}
MMP-2	100.0 ± 7.3	63.2 ± 5.3 ^{##}	41.7 ± 3.4 ^{##}
MMP-9	100.0 ± 6.7	58.3 ± 4.8 ^{##}	41.1 ± 2.8 ^{##}

^{##} $P < 0.01$ vs SMA (0 μmol/L) group

3.7 SMA 下调 AKT 和 mTOR 的磷酸化水平

检测 SMA 是否影响 PI3K/AKT/mTOR 信号通路。Western blot 结果显示, SMA 显著下调 AKT 和 mTOR 的磷酸化水平, 加入 PI3K 抑制剂 LY294002 后, AKT 和 mTOR 的磷酸化水平未见显著变化, 提示 PI3K/AKT/mTOR 信号通路可能参与 SMA 抑制肺癌细胞 H460 的体外侵袭过程, 具体如图 7 所示。

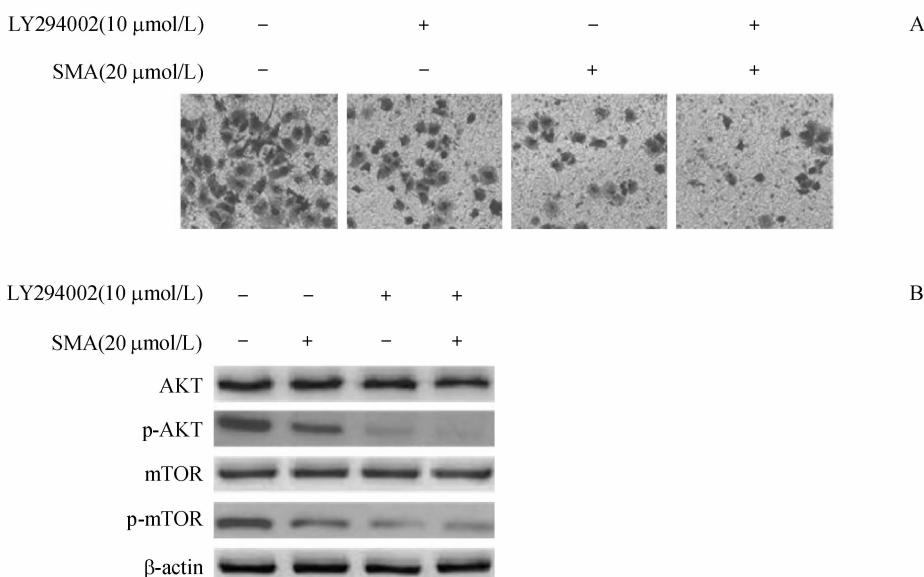


Figure 7 SMA regulated cell invasion of H460 cells via PI3K/AKT/p-mTOR pathway

A: Cell proliferation; B: Western blot

4 讨 论

目前, 80% ~ 90% NSCLC 患者死亡和复发是由肿瘤转移引起的^[6-7]。尽管化疗药在肺癌治疗

中起着重要作用, 但仍难于达到理想的疗效^[8]。因此, 寻找新的有效的抗肿瘤药物抑制肺癌转移成为肺癌治疗的关键。

近年来, 植物提取物在肿瘤预防和临床治疗中

的作用引起了医学界的关注,运用植物提取物及有效成分的抗肿瘤作用成为研究的热点^[9]。SMA由于具有抗肿瘤增殖和转移的作用,引起越来越多的关注^[10-11]。本研究中首先通过MTS法,发现SMA对H460细胞具有明显的抑制作用。

Akt是信号传导通路中重要的蛋白激酶,是P13K下游的靶蛋白,p-Akt是Akt磷酸化后的活性形式。P13K/Akt/mTOR信号通路是关键的细胞增殖和侵袭转移相关信号通道之一,它与肿瘤的发生发展密切相关^[12]。与此相似,Wnt/β-catenin作为经典的信号转导途径在肿瘤的发生发展过程中起着至关重要的作用,其中β-catenin作为该途径的关键部位^[13]。在有Wnt信号存在的条件下,可抑制APC、糖原合成酶3(GSK-3)等形成复合体对β-catenin的降解,从而激活下游基因的转录。P13K/Akt信号通路可介导β-catenin在肿瘤发生发展中起作用。本研究发现:SMA可抑制Akt和mTOR的磷酸化活性,且β-catenin的活性也受到明显抑制,加入PI3K抑制剂LY294002后,AKT和mTOR的磷酸化水平未见显著变化,提示SMA可能是通过抑制P13K/Akt/mTOR信号通路而发挥其抗肿瘤作用的。

P13K/Akt/mTOR信号通路受抑癌基因PTEN的调节,PTEN可抑制Akt的活性,从而抑制Cyclin D1与CDK复合物的形成,使细胞周期停滞在G₁期,并诱导细胞凋亡的发生^[14]。而Bcl-2和Survivin是细胞凋亡调控的重要抗凋亡因子,是凋亡分子机制研究的主要靶分子^[15]。在本研究中发现SMA可诱导H460细胞发生凋亡,Cyclin D1、Bcl-2和Survivin等基因在其过程中发挥了作用。

ECM和基底膜的改变是肿瘤浸润转移的重要步骤。基质金属蛋白酶(MMPs)是降解基膜成分和细胞外基质的主要蛋白水解酶类,它通过降解IV型胶原纤维,促进肿瘤侵袭、转移和扩散^[16]。MMP-2和MMP-9是主要的IV型基质金属蛋白酶,是Akt重要的下游因子,在高浸润性肺癌细胞中大量表达,与肺癌的生长、浸润及转移关系最密切^[17]。本研究中,发现SMA可抑制MMP-2和MMP-9的表达。提示SMA抑制肺癌细胞侵袭转移能力可能是由于抑制了MMP-2和MMP-9的表达和分泌。

整合蛋白(integrin)属于亲异性细胞黏附分

子,介导细胞与细胞间的相互作用及细胞与细胞外基质间的相互作用。Integrin可通过向细胞内传递信号,启动下游信号通路,如P13K/Akt/mTOR通路,介导细胞增殖、黏附和转移功能^[18]。抑制integrin相关激酶的活性可降低P13K/Akt的活化,从而减少肿瘤细胞的侵袭转移。CD44是细胞表面跨膜糖蛋白,介导细胞与细胞外基质中的透明质酸、层粘连蛋白等基质分子结合,在肿瘤细胞侵袭转移中起促进作用^[19]。活化的P13K可激活CD44等整连蛋白强化因子受体,促进上皮细胞与细胞外基质黏附,并进一步调控vimentin、N-cadherin等转移相关基因的表达^[20]。本研究发现,SMA可抑制integrin β1、vimentin、N-cadherin、CD44的表达,提示SMA通过抑制integrin β1,并介导P13K/Akt等途径调控细胞黏附、转移相关基因而抑制肺癌细胞的侵袭转移。

综上所述,SMA可抑制人肺癌细胞H460细胞的体外黏附、侵袭和迁移,其机制可能通过抑制P13K/Akt/mTOR信号通路,以及调节下游肿瘤转移相关基因表达调控有关。在今后的研究中将进一步进行相关动物实验以考察药物的临床适用性。

参 考 文 献

- [1] Gao Y, Zhao Y, Yao J, et al. Wogonin suppresses human alveolar adenocarcinoma cell A549 invasion and metastasis induced by IL-6[J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报), 2015, **46**(3):345-349.
- [2] Santos AA, Matos AJ. Advances in the understanding of the clinically relevant genetic pathways and molecular aspects of canine mammary tumours. Part 2: invasion, angiogenesis, metastasis and therapy[J]. *Vet J*, 2015, **205**(2):144-153.
- [3] Romero-Tabarez M, Jansen R, Sylla M, et al. 7-O-malonyl macro-lactin A, a new macro-lactin antibiotic from *Bacillus subtilis* active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Vancomycin-resistant enterococci*, and a small-colony variant of *Burkholderia cepacia*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, **50**(5):1701-1709.
- [4] Kim DH, Kim HK, Kim KM, et al. Antibacterial activities of macro-lactin A and 7-O-succinyl macro-lactin A from *Bacillus polyfermenticus* KJS-2 against vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Arch Pharm Res*, 2011, **34**(1):147-152.
- [5] Wu X, Zhu Y, Yan H, et al. Isothiocyanates induce oxidative stress and suppress the metastasis potential of human non-small cell lung cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2010, **9**(10):269.

- [6] Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2014, **25** (Suppl 3): iii27-39.
- [7] Spano D, Heck C, De Antonellis P, et al. Molecular networks that regulate cancer metastasis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, **22** (3): 234-249.
- [8] Han B, Guo Z, Ma Y, et al. Association of GSTP1 and XRCC1 gene polymorphisms with clinical outcome of advanced non-small cell lung cancer patients with cisplatin-based chemotherapy [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, **8** (4): 4113-4119.
- [9] Al-Taweel AM, Perveen S, Fawzy GA, et al. Cytotoxicity assessment of six different extracts of abelia triflora leaves on A549 human lung adenocarcinoma cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, **16** (11): 4641-4645.
- [10] Regmi SC, Park SY, Kim SJ, et al. The anti-tumor activity of succinyl macrolactin A is mediated through the β -catenin destruction complex via the suppression of tankyrase and PI3K/Akt [J]. *PLoS One*, 2015, **10** (11): e0141753.
- [11] Kang Y, Regmi SC, Kim MY, et al. Anti-angiogenic activity of macrolactin A and its succinyl derivative is mediated through inhibition of class I PI3K activity and its signaling [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, **38** (2): 249-260.
- [12] Zhao R, Chen M, Jiang Z, et al. Platycodin-D induced autophagy in non-small cell lung cancer cells via PI3K/Akt/mTOR and MAPK signaling pathways [J]. *J Cancer*, 2015, **6** (7): 623-631.
- [13] Gu CP, Que FC, Li YL, et al. Cisplatin inhibits survival of human esophageal squamous carcinoma cells via p53 activation [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2016, **47** (1): 90-94.
- [14] Liu W, Ren H, Ren J, et al. The role of EGFR/PI3K/Akt/cyclinD1 signaling pathway in acquired middle ear cholesteatoma [J]. *Mediators Inflamm*, 2013: 651207.
- [15] Ku JH, Seo SY, Kwak C, et al. The role of survivin and Bcl-2 in zinc-induced apoptosis in prostate cancer cells [J]. *Urol Oncol*, 2012, **30** (5): 562-568.
- [16] Shay G, Lynch CC, Fingleton B. Moving targets: emerging roles for MMPs in cancer progression and metastasis [J]. *Matrix Biol*, 2015, **44-46**: 200-206.
- [17] Wang R, Ke ZF, Wang F, et al. GOLPH3 overexpression is closely correlated with poor prognosis in human non-small cell lung cancer and mediates its metastasis through upregulating MMP-2 and MMP-9 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, **35** (3): 969-982.
- [18] Zhang H, Guo M, Chen JH, et al. Osteopontin knockdown inhibits α v β 3 integrin-induced cell migration and invasion and promotes apoptosis of breast cancer cells by inducing autophagy and inactivating the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, **33** (4): 991-1002.
- [19] Park S, Regmi SC, Park SY, et al. Protective effect of 7-O-succinyl macrolactin A against intestinal inflammation is mediated through PI3-kinase/Akt/mTOR and NF- κ B signaling pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, **735**: 184-192.
- [20] Ponnusamy MP, Seshacharyulu P, Lakshmanan I, et al. Emerging role of mucins in epithelial to mesenchymal transition [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, **13** (9): 945-956.

· 本刊讯 ·

《中国药科大学学报》荣获第八届 江苏科技期刊“金马奖”十佳精品期刊奖

《中国药科大学学报》在第八届江苏科技期刊“金马奖”的评选中喜获“十佳精品期刊奖”，并在2016年12月召开的2016’江苏省科技期刊学会年会暨七届四次理事会上获得表彰。《中国药科大学学报》在期刊国际化、数字化、专业化、品牌化方面成绩突出，被国内外重要检索系统收录，对我国药学学科建设、科技创新有较大贡献，本次获奖是对本刊的鼓励和鞭策，也是对本刊过去工作的肯定。

江苏科技期刊“金马奖”是由江苏省科技期刊学会发起的省级期刊评选活动，每两年举办一次，旨在提升期刊学术影响力与核心竞争力，带动江苏省具有学术影响力、学科引导力、媒体传播力、品牌竞争力的优秀期刊和办刊团队脱颖而出。

值本刊创刊60周年之际，希望广大作者、读者继续关注和支持《中国药科大学学报》，使本刊学术水平和编辑质量更上一个新台阶，更好地为我国药学事业服务。

(本刊编辑部)