

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。侵袭和转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 单克隆抗体和碘化吡啶 (美国 Sigma 公司); 兔抗 p-AKT 和 p-mTOR 抗体及抗兔二抗 (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 °C、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); FACSAril 流式细胞仪 (美国 BD 公司); Versa MAXTM 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 °C 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'-CGTCGACCCAGCGTGGACAATGGCTACT-3',下游引物序列:5'-CGGGATCCGGGCCTCTAGATGCA-3';c-Myc 上游引物序列:5'-GGTC TTCCCCTACCCTCTCA-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'-CTAGTTTCAACCGTCTTAATCAG-3';N-cadherin 上游引物序列:5'-CAACTTGC-CAGAAACTCCAGG-3',下游引物序列:5'-ATGAAACCGGGCTATCTGCTC-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'-CTCAGGGAGTCTTCCATCACTTTC-3',下游引物序列:5'-AGCATGAGAAAGGGCTTACA CCAC-3';integrin β 1 上游引物序列:5'-CA AGCAGGGC CAAATTGTGG-3',下游引物序列:5'-TGTCATCTGGAGGGCAAC CC-3';CD44 上游引物序列:5'-CCGTCCGAGAGATGCTGTAG-3',下游引物序列:5'-CGGACACCATGGACAAGTTT-3';CD44 上游引物序列:5'-CCGTCCGAGAGATGCTGTAG-3',下游引物序列:5'-CGGACACCATGGACAAGTTT-3';GAPDH 上游引物序列:5'-CTTAGA TTTGCTCGTATTGG-3',下游引物序列:5'-GAAGATGCTGATGGGATT-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)。

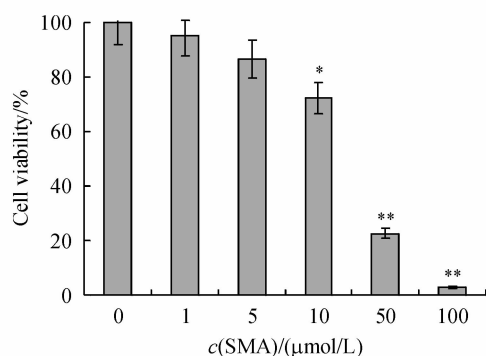


Figure 1 Inhibition effect of 7-O-succinyl macrolactin A (SMA) on H460 cells growth by MTS assay ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 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。

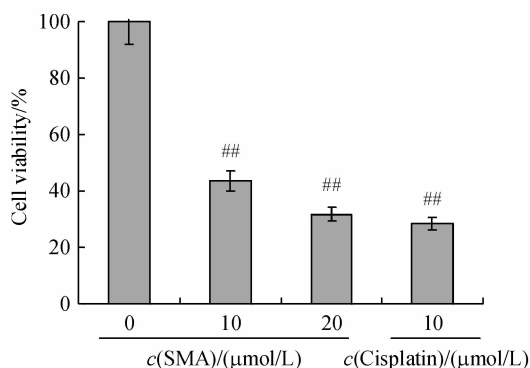


Figure 2 Effect of SMA on cell adhesion in H460 cells by adhesion assay ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

$P < 0.01$ 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。

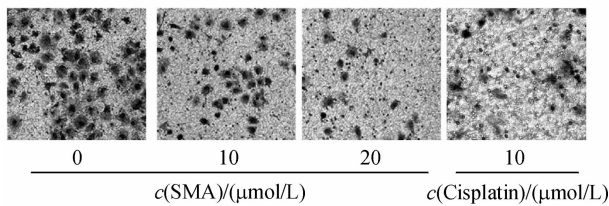


Figure 3 SMA inhibit cell invasion ability in H460 cells by transwell assay, cisplatin was positive control

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

48 h 后, 肿瘤细胞周期抑制在 G_0/G_1 期, 与对照组相比, G_2/M 期比例显著下调, G_0/G_1 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。

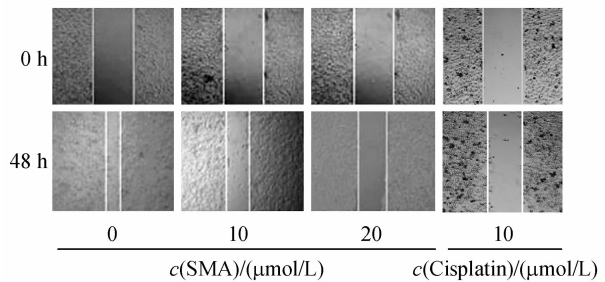


Figure 4 SMA inhibit cell migration ability in H460 cells by wound healing assay, cisplatin was positive control

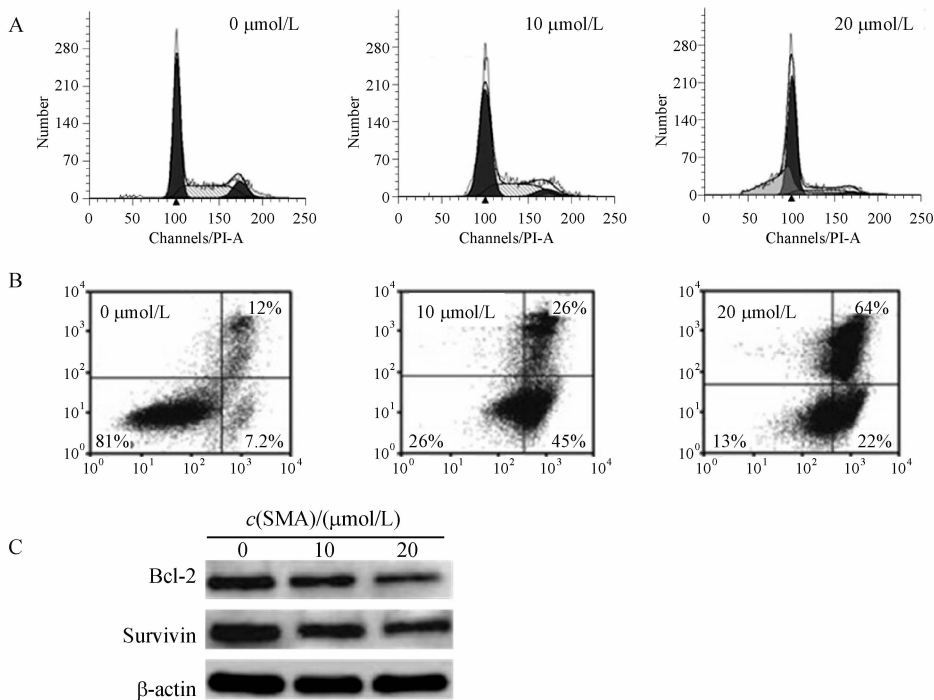


Figure 5 SMA induced cell apoptosis in H460 cells. After treated with SMA on H460 cells for 24 h
A: Cell cycles were detected by flow cytometry; B: Cell apoptosis were detected by flow cytometry; C: Expresion of Bcl-2 and Survivin were detected by Western blot

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

β -catenin、c-Myc、Cyclin D1、vimentin、N-cadherin、CD44、integrin $\beta 1$ 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。

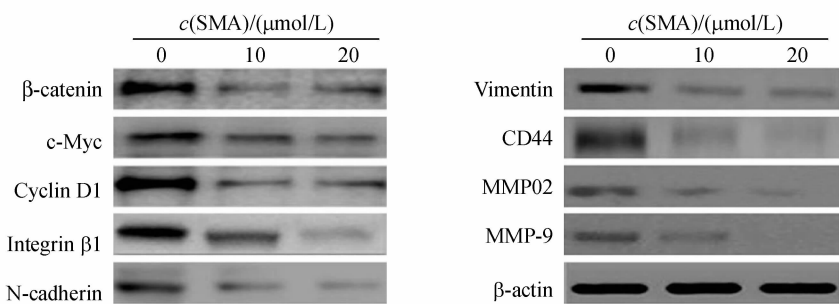


Figure 6 SMA regulated protein expression of tumor metastasis related gene in H460 cells

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

Gene	$c(SMA)/(\mu\text{mol/L})$		
	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。

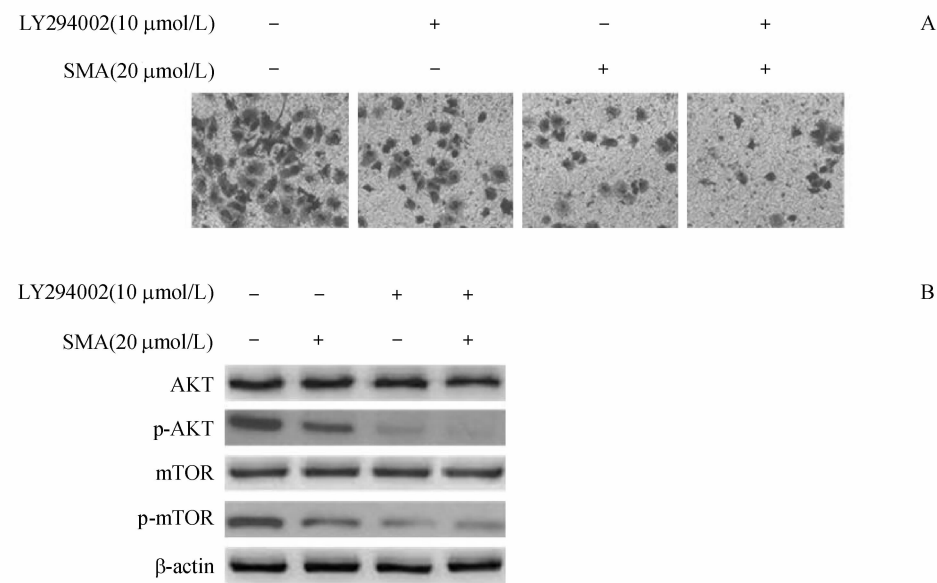


Figure 7 SMA regulated cell invasion of H460 cells via PI3K/AKT/p-mTOR pathway
A; Cell proliferation; B; Western blot

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 等转移相关基因的的表达^[20]。本研究发现,SMA 可抑制 integrin β 1、vimentin、N-cadherin、CD44 的表达,提示 SMA 通过抑制 integrin β 1,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 macrolactin A, a new macrolactin 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 macrolactin A and 7-O-succinyl macrolactin 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 $\alpha_v\beta_3$ 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，对我国药学科建设和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)