

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.05.006

褪黑素联合顺铂通过诱导细胞凋亡抑制人胶质瘤细胞 U251 和 SHG-44 增殖

王国权¹,董龙宝^{2▲},赵弘轶¹,赵瑛¹,赵忠新¹(1. 第二军医大学长征医院神经内科,上海 200003; 2. 中国人民解放军第 455 医院耳鼻咽喉头颈外科,上海 200052)

[摘要] **目的:**研究褪黑素(melatonin, MT)和顺铂(cisplatin, DDP)单独或联合应用对人胶质瘤细胞 U251 和 SHG-44 增殖及凋亡的影响。**方法:**采用不同质量浓度 MT 和 DDP 单独或联合处理 U251 和 SHG-44 细胞,并设对照组(不加任何药物)及乙醇组(加入乙醇);以 CCK-8 法检测细胞的增殖,流式细胞术检测细胞的凋亡和细胞周期,采用两药相互作用指数(coefficient of drug interaction, CDI)评估 MT 是否影响 U251 和 SHG-44 细胞对 DDP 的敏感性。**结果:**CCK-8 结果显示,单用 MT 或 DDP 可浓度依赖性抑制 U251 和 SHG-44 细胞的增殖,MT 还可协同增强 DDP 对 U251 和 SHG-44 细胞的增殖抑制作用(CDI < 1)。流式细胞术检测结果显示,MT 可促进 U251 和 SHG-44 细胞的凋亡,MT 可增强 DDP 对 U251 和 SHG-44 细胞的凋亡诱导作用,0.5 mmol/L MT 联合 20 μg/ml DDP 组 U251 和 SHG-44 的细胞凋亡率显著高于 20 μg/ml DDP 组[(66.3 ± 1.0)% vs (45.9 ± 1.7)%], (35.5 ± 0.8)% vs (15.5 ± 0.8%);均 P < 0.01];而且 0.5 mmol/L MT 联合 20 μg/ml DDP 组 U251 和 SHG-44 细胞的 G₁ 期比例显著高于 20 μg/ml DDP 组[(52.4 ± 2.1)% vs (27.9 ± 1.5)%], (39.7 ± 1.5)% vs (27.7 ± 1.3)%;均 P < 0.01]。**结论:**MT 能显著增强 DDP 对人胶质瘤细胞 U251 和 SHG-44 的凋亡诱导作用,从而协同增强 DDP 对细胞增殖的抑制作用,有望成为人胶质瘤化疗的辅助药物。

[关键词] 褪黑素;顺铂;人胶质瘤;凋亡;增殖;细胞周期

[中图分类号] R739.41;R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)05-0540-07

Melatonin combined with cisplatin suppresses proliferation of human glioma cells U251 and SHG-44 by inducing cell apoptosis

Wang Guoquan¹, Dong Longbao^{2▲}, Zhao Hongyi¹, Zhao Ying¹, Zhao Zhongxin¹(1. Department of Neurology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 2. Department of Otolaryngology, No. 455 Hospital of PLA, Shanghai 200052, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of melatonin (MT) and cisplatin (DDP) used alone or in combination on proliferation and apoptosis of human glioma cells U251 and SHG-44. **Methods:** U251 and SHG-44 cells were treated with various concentrations of MT and DDP alone or in combination, and the control group (without adding any drug) and ethanol group (adding the ethanol) were included. CCK-8 assay was used to detect cell proliferation, and flow cytometry was used to detect cell apoptosis and cell cycle. The coefficient of drug interaction (CDI) was used to evaluate whether MT could affect the sensitivity of U251 and SHG-44 cells to DDP. **Results:** CCK-8 results showed that MT or DDP used alone inhibited the proliferation of U251 and SHG-44 cells in a concentration dependent manner, and 0.5 mmol/L MT synergistically enhanced the proliferation inhibitory effect of DDP on U251 and SHG-44 cells (CDI < 1). Flow cytometry results showed that MT promoted U251 and SHG-44 cell apoptosis, and MT enhanced the apoptosis inducing effect of DDP on U251 and SHG-44 cells. The apoptotic rate of U251 and SHG-44 cells in the 0.5 mmol/L MT and 20 μg/ml DDP combination group was significantly higher than that in 20 μg/ml DDP group ([66.3 ± 1.0]% vs [45.9 ± 1.7]%, [35.5 ± 0.8]% vs [15.5 ± 0.8]%, P < 0.01). And the percentage of U251 and SHG-44 cells in sub-G₁ phase in the 0.5 mmol/L MT and 20 μg/ml

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目资助(No. 2005CB523304)。Project supported by the National Key Basic Research Development Program (973 Program) of China (No. 2005CB523304)

[作者简介] 王国权(1972 -),男,安徽省安庆市人,博士,主要从事褪黑素功能的临床与基础方面的研究;董龙宝(1965 -),女,江苏省盐城市人,本科,主要从事耳鼻咽喉与头颈部肿瘤临床与基础方面的研究。▲为共同第一作者

[通信作者] 赵瑛(Zhao Ying, corresponding author), E-mail: vip.wgq@sohu.com

DDP combination group was significantly higher than that in 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ DDP group ($[52.4 \pm 2.1]\%$ vs $[27.9 \pm 1.5]\%$, $[39.7 \pm 1.5]\%$ vs $[27.7 \pm 1.3]\%$, $P < 0.01$). **Conclusion:** MT can enhance the apoptosis inducing effect of DDP on human glioma cells U251 and SHG-44, thereby synergistically enhancing the suppressive effects of DDP on human glioma cell proliferation, which may be used as a complementary drug in human glioma chemotherapy.

[**Key words**] melatonin (MT); cisplatin; human glioma; apoptosis; proliferation; cell cycle

[Chin J Cancer Biother, 2013, 20(5): 540-546]

胶质瘤约占人类脑部原发性肿瘤的 80%,其恶性程度明显高于其他脑部肿瘤,且预后较差^[1-2]。手术仍是胶质瘤治疗的主要手段,但由于胶质瘤常呈浸润性生长且侵犯脑部重要组织结构,因此手术治疗难以彻底根治^[3],需要结合放疗、化疗、免疫治疗和分子靶向治疗等综合治疗手段来进一步提高治疗效果和预防复发;另外,术后合理的放、化疗可以改善患者的生存期^[3-6]。

顺铂(cisplatin, DDP)是铂类药物中应用最广、最有效的抗肿瘤药物,被广泛应用于治疗包括胶质瘤在内的多种恶性肿瘤^[7-8]。但 DDP 的不良反应以及肿瘤对其耐药性的产生严重影响了其治疗效果^[7-8],因此如何提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性越来越受到关注。

褪黑素(melatonin, MT)是由松果体和其他来源组织细胞分泌的神经内分泌激素,具有调节昼夜节律、抗衰老、抗炎、免疫调节等广泛的生理功能,近年来其抗肿瘤作用的研究受到广泛关注,包括乳腺癌、黑色素瘤、结肠癌和前列腺癌等。MT 可协同增强化疗药物的治疗效果,并降低其不良反应率^[9-11]。目前,MT 对人胶质瘤细胞生长的抑制作用少见报道,MT 是否可与其他化疗药物联用以提高化疗药物敏感性也不清楚。因此,本研究拟采用人胶质瘤细胞 U251 和 SHG-44 作为研究对象,探讨 MT 对人胶质瘤细胞生长的影响,以及 MT 是否影响人胶质瘤细胞对 DDP 的敏感性,从而为 MT 作为人胶质瘤的辅助治疗药物提供可能的实验依据。

1 材料与方 法

1.1 主要试剂和仪器

褪黑素(货号: M5250)、7AAD 和 PI 购自美国 Sigma 公司, DDP 购自 Selleck 公司, CCK-8 试剂盒购自 Dojindo 公司, Annexin V-APC 购自 eBioscience 公司, DMEM、胎牛血清(FBS)购自 PAA 公司。酶标仪购自 Bio-Rad 公司, Calibur 流式细胞仪购自美国 BD 公司。

1.2 人胶质瘤细胞 U251、SHG-44 的培养

人胶质瘤细胞 U251、SHG-44 购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库,采用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基,置于含 5% CO_2 的培养箱中常规培养,取处于对数生长期细胞进行实验。对照组:未加任何药物;乙醇(E)组:加入乙醇,作为 MT 的溶剂对照;MT 组:采用不同质量浓度(0.25、0.5、1 mmol/L)的 MT 处理细胞;DDP 组,采用不同质量浓度(2.5、5、10、20 $\mu\text{g}/\text{ml}$)的 DDP 处理细胞;联合用药组:采用 0.5 mmol/L MT 与不同浓度的 DDP 联合用药。

1.3 CCK-8 法检测人胶质瘤细胞 U251 和 SHG-44 的增殖

调整处于对数生长期的 U251 和 SHG-44 细胞至细胞密度为 $5 \times 10^4/\text{ml}$, 96 孔板铺 100 μl /孔, 24 h 后加入含各种处理因素的培养液 100 μl , 每组设 3 个复孔, 于 24、48、72 h 吸去培养液 100 μl , 加入 10 μl CCK8 溶液, 37 $^\circ\text{C}$ 孵育 1 h, 450 nm 波长处检测光密度(D)值, 并计算细胞增殖抑制率和两药相互作用指数(CDI)。细胞增殖抑制率(%) = (对照组 D 值 - 实验组 D 值) / (对照组 D 值) $\times 100\%$; $\text{CDI} = \text{AB} / (\text{A} \times \text{B})$ (AB 为两药联用组与对照组 D 值的比值, A 或 B 是两药单独用药组与对照组 D 值的比值), 当 $\text{CDI} < 1$ 时, 两药存在协同作用。

1.4 流式细胞术检测人胶质瘤细胞 U251、SHG-44 凋亡和细胞周期

调整处于对数生长期的 U251 和 SHG-44 细胞至 $5 \times 10^4/\text{ml}$, 12 孔板铺 1 ml /孔, 24 h 后加入含各种处理因素的培养液 1 ml , 48 h 后采用 2 mg/ml Dispase 和 4 mmol/L EDTA 消化并收集细胞, 标记 Annexin V-APC 和 7AAD 检测细胞凋亡; 或者细胞经预冷的 70% 乙醇固定过夜, 离心, 加入 1 ml PBS 漂洗, 离心后加入 PI 标记溶液(含 0.1% Triton-X 100、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ RNase 和 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ PI 的 PBS), 室温孵育 30 min, 流式细胞仪上样检测细胞周期, 实验数据采用 FlowJo 软件分析。

1.5 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS11.0 统计软件, 两组间的比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因

素方差分析(One-way ANOVA), 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MT 协同增强 DDP 对人胶质瘤细胞的增殖抑制作用

MT、DDP 或 MT 联合 DDP 处理人胶质瘤 U251 或 SHG-44 细胞 48 h 后, CCK8 法检测细胞增殖, 结果(图 1、2)显示, MT 能明显抑制 U251 细胞($r = 0.9974, P < 0.05$)和 SHG-44 细胞($r = 0.9972, P < 0.05$)的增殖, 并呈浓度依赖性; DDP 能显著抑制 U251 细胞($r = 0.9599, P < 0.05$)和 SHG-44 细胞($r = 0.8868, P < 0.05$)的增殖, 并呈浓度依赖性; 而且, 0.5 mmol/L MT 联合 DDP 处理, 与相应浓度 DDP 单用相比, 细胞增殖抑制率明显增高, 且存在明显的协同效应(均 $CDI < 1$)。

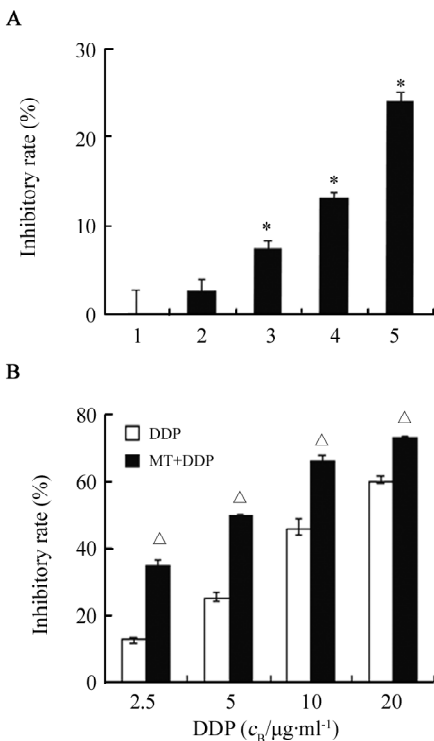


图 1 MT 和 DDP 处理 48 h 对 U251 细胞增殖的抑制
Fig. 1 Inhibitory effect of MT and DDP on U251 cells proliferation after treatment for 48 h

A: Effect of various concentrations of MT on U251 cell proliferation; B: Effect of various concentrations of DDP and 0.5 mmol/L MT combined with DDP on U251 cell proliferation
1: Ctrl; 2: Ethanol; 3: 0.25 nmol/L MT; 4: 0.5 mmol/L MT; 5: 1 mmol/L MT
* $P < 0.05$ vs Ctrl group; [△] $P < 0.05$ vs DDP group with same concentration

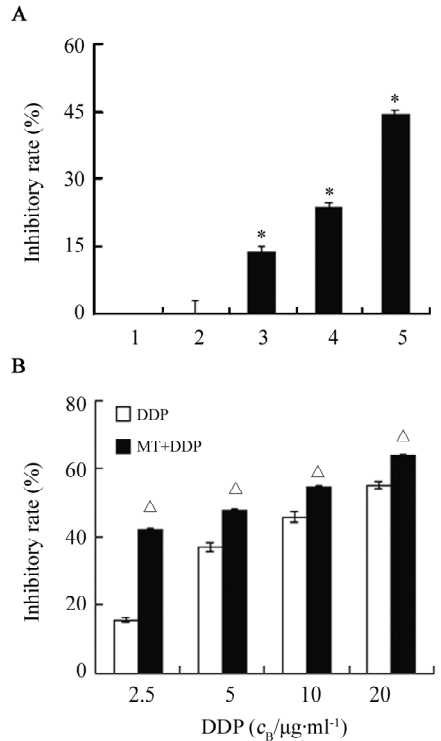


图 2 MT 和 DDP 处理 48 h 对 SHG-44 细胞的抑制
Fig. 2 Inhibitory effect of MT and DDP on SHG-44 cell proliferation after treatment for 48 h

A: Effect of various concentrations of MT on SHG-44 cell proliferation; B: Effect of various concentrations of DDP and 0.5 mmol/L MT combined with DDP on SHG-44 cell proliferation

1: Ctrl; 2: Ethanol; 3: 0.25 nmol/L MT; 4: 0.5 mmol/L MT; 5: 1 mmol/L MT
* $P < 0.05$ vs Ctrl group; [△] $P < 0.05$ vs DDP group with same concentration

2.2 MT 协同增强 DDP 对人胶质瘤细胞的凋亡诱导作用

流式细胞术检测细胞凋亡结果(图 3、4)显示, 与对照组相比, MT 单用可促进 U251 和 SHG-44 细胞的凋亡[0.5 mmol/L MT 组 U251 和 SHG-44 的细胞凋亡率各为(5.0 ± 0.8)% vs (3.8 ± 0.3)%; (5.6 ± 1.2)% vs (3.3 ± 0.6)%, 均 $P < 0.05$]; DDP 单用能浓度依赖性诱导 U251 细胞($r = 0.9783, P < 0.05$)和 SHG-44 细胞($r = 0.9921, P < 0.05$)的凋亡, 而 MT 可显著增强 DDP 对 U251 和 SHG-44 细胞的凋亡诱导作用, 0.5 mmol/L MT 联合 20 μg/ml DDP 组 U251 和 SHG-44 细胞的凋亡率显著高于 20 μg/ml DDP 组 [(66.3 ± 1.0)% vs (45.9 ± 1.7)%, (35.5 ± 0.8)%

vs (15.5 ± 0.8)% ; 均 $P < 0.01$]。

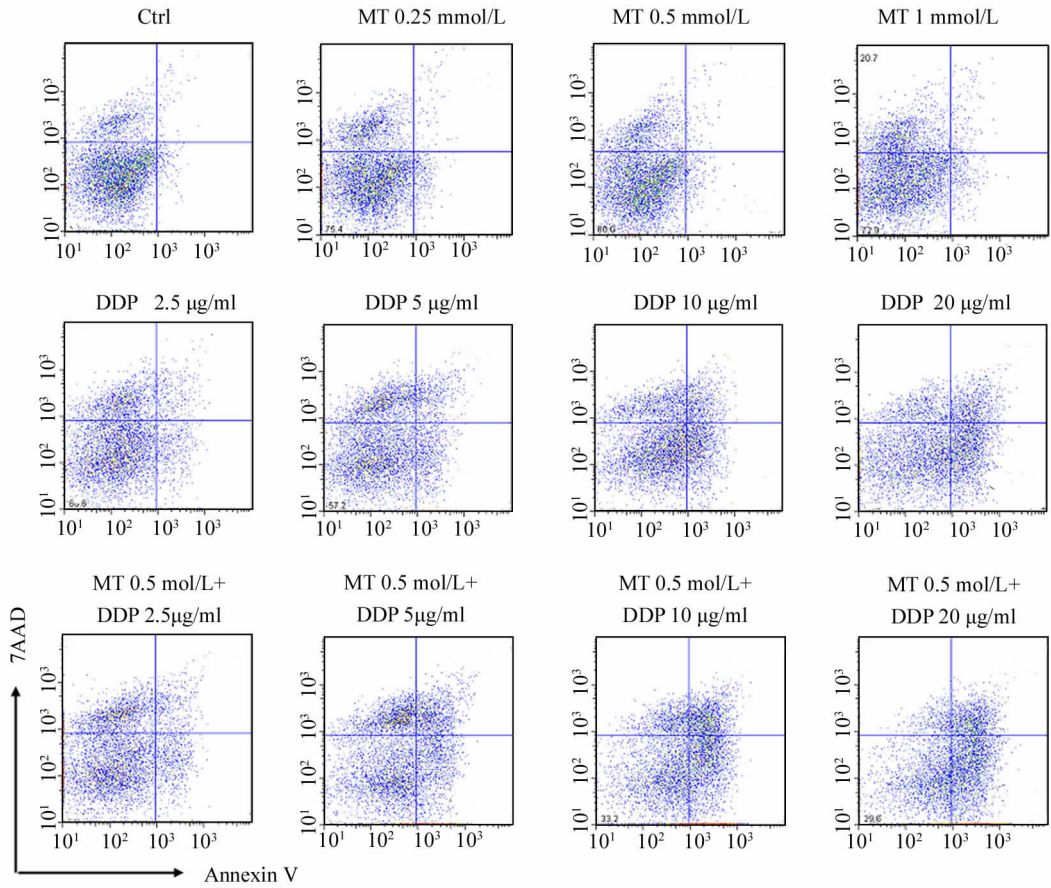


图 3 作用 48 h 后 MT 促进 DDP 对 U251 细胞的凋亡诱导作用

Fig. 3 MT enhanced the apoptosis inducing effect of DDP on U251 cells after treatment of DDP for 48 h

2.3 MT 协同 DDP 促进人胶质瘤细胞亚 G₁ 期细胞比例的提高

流式细胞术检测细胞周期结果(表 1、2)显示, MT 单用对 U251 和 SHG-44 细胞的细胞周期没有明显影响。与对照组相比, 20 µg/ml DDP 单用能显著增加 U251 和 SHG-44 的 G₁ 期细胞比例[各为 (27.9 ± 1.5)% vs (1.2 ± 0.3)% , (27.7 ± 1.3)% vs (1.1 ± 0.4)% ; 均 $P < 0.01$], 而 5 µg/ml DDP 单用则显著增加 S 期细胞比例[各为 (34.0 ± 2.2)% vs (12.4 ± 1.5)% , (37.7 ± 2.3)% vs (8.3 ± 0.8)% ; 均 $P < 0.01$], 表明高浓度 DDP 主要通过促进凋亡来抑制细胞增殖, 而低浓度 DDP 则阻滞细胞于 S 期来抑制细胞增殖。0.5 mmol/L MT 联合 20 µg/ml DDP 组 U251 和 SHG-44 的 G₁ 期细胞比例显著高于 20 µg/ml DDP 组[各为 (52.4 ± 2.1)% vs (27.9 ± 1.5)% , (39.7 ± 1.5)% vs (27.7 ± 1.3)% ; 均 $P < 0.01$], 而 0.5 mmol/L MT 联合 5 µg/ml DDP 组相比 5 µg/ml DDP 组 S 期细胞比例没有明显变化。

3 讨论

胶质瘤的主要特点是高侵袭性和易复发性, 因而预后极差, 故手术后结合放疗、化疗等综合治疗对于人胶质瘤的治疗非常重要, 合理的化疗对预防恶性胶质瘤的术后复发具有关键的作用^[12-13]。影响人胶质瘤化疗的主要因素包括化疗药物通过血脑屏障的能力、人胶质瘤对化疗药物的耐药性以及化疗药物对正常细胞的毒性作用^[4], 所以提高人胶质瘤对化疗药物的敏感性及其降低其毒性作用就成为化疗的关键。

DDP 是第一个铂类药物, 是细胞周期非特异性抗肿瘤药物, 广泛应用于包括胶质瘤在内的各种实体瘤的化疗, 是目前肿瘤化疗的主要药物。尽管 DDP 疗效确切, 但其有很强的剂量限制性毒性, 如肾毒性、神经毒性、骨髓抑制等^[14]。另外, 对于部分恶性胶质瘤患者, 单用 DDP 化疗疗效不甚满意, 仍有较高的复发风险^[12-13], 因此寻求增强 DDP 对胶质瘤化疗效果的方法对于预防复发具有重要的意义。

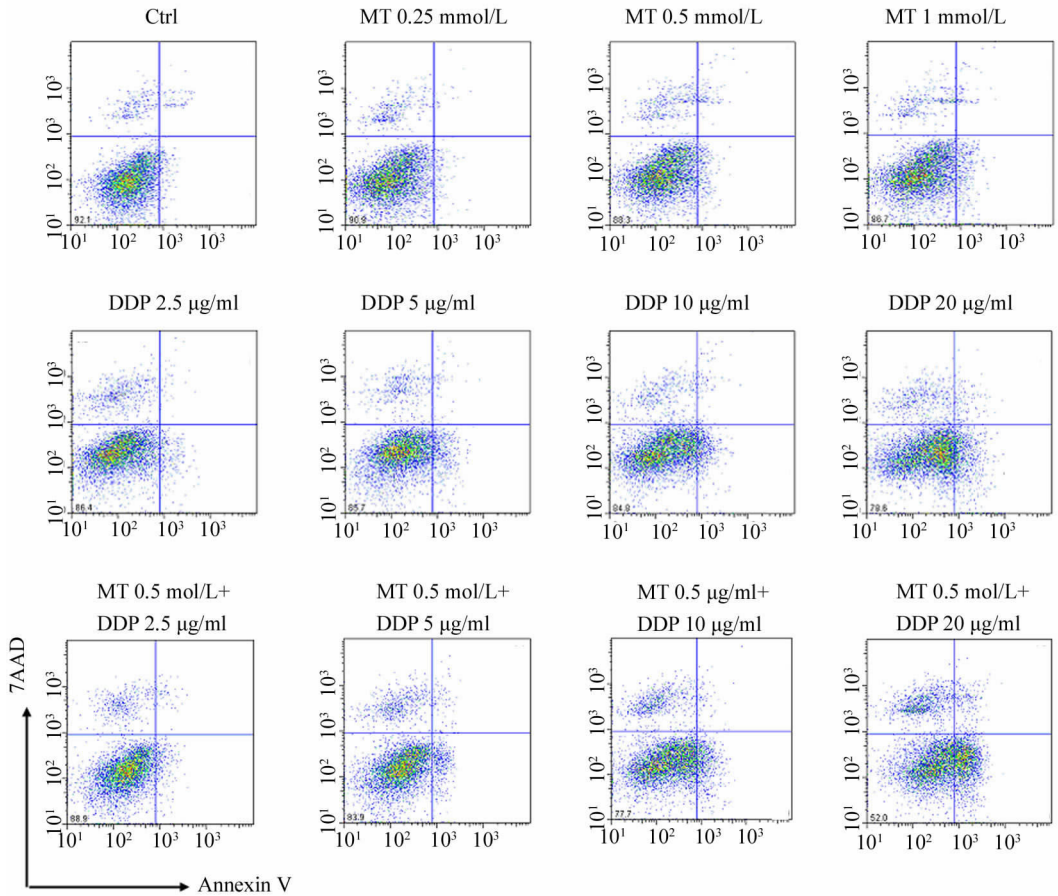


图 4 作用 48 h 后 MT 促进 DDP 对 SHG-44 细胞的凋亡诱导作用

Fig. 4 MT enhanced the apoptosis inducing effect of SHG-44 cell after treatment of DDP for 48 h

表 1 MT 和 DDP 联合作用增加 U251 细胞亚 G₁ 期比例(%)

Tab. 1 MT combined with DDP increased proportion of sub-G₁ phase of U251 cells (%)

Group	Sub-G ₁	G ₀ /G	S	G ₂ /M
Ctrl	1.2 ± 0.3	59.8 ± 3.1	12.4 ± 1.5	26.6 ± 2.1
Ethanol	1.0 ± 0.4	61.1 ± 2.5	13.0 ± 1.4	24.9 ± 2.3
MT 0.25 mmol/L	2.6 ± 0.5	54.7 ± 2.4	11.3 ± 1.1	31.3 ± 2.1
MT 0.5 mmol/L	2.3 ± 0.4	55.2 ± 2.5	10.5 ± 1.3	32.0 ± 2.5
MT 1 mmol/L	1.4 ± 0.5	61.0 ± 2.1	9.6 ± 1.0	28.0 ± 2.4
DDP 2.5 µg/ml	13.3 ± 1.4**	21.3 ± 1.9	50.7 ± 2.3**	14.7 ± 1.5
DDP 5 µg/ml	10.2 ± 1.1**	36.9 ± 2.5	34.0 ± 2.2**	18.9 ± 1.7
DDP 10 µg/ml	17.7 ± 1.2**	43.9 ± 2.3	18.9 ± 1.5	19.6 ± 1.5
DDP 20 µg/ml	27.9 ± 1.5**	34.1 ± 1.9	15.2 ± 1.3	22.8 ± 1.9
MT 0.5 mmol/L + DDP 2.5 µg/ml	12.4 ± 1.2	27.7 ± 1.8	50.3 ± 2.5	9.6 ± 1.5
MT 0.5 mmol/L + DDP 5 µg/ml	19.9 ± 1.8 ^{△△}	28.8 ± 2.3	31.9 ± 3.1	19.4 ± 2.1
MT 0.5 mmol/L + DDP 10 µg/ml	41.9 ± 2.2 ^{△△}	33.1 ± 2.1	12.8 ± 1.5	12.3 ± 1.4
MT 0.5 mmol/L + DDP 20 µg/ml	52.4 ± 2.1 ^{△△}	23.0 ± 1.7	9.9 ± 2.1	14.8 ± 1.5

** P < 0.01 vs Ctrl group; ^{△△} P < 0.01 vs DDP group with same concentration

表 2 MT 和 DDP 联合作用增加 SHG-44 细胞亚 G₁ 期比例(%)Tab. 2 MT combined with DDP increased the proportion of sub-G₁ phase of SHG-44 cells (%)

Group	Sub-G ₁	G ₀ /G ₁	S	G ₂ /M
Ctrl	1.1 ± 0.4	69.2 ± 3.3	8.3 ± 0.8	21.4 ± 2.1
Ethanol	1.1 ± 0.2	64.6 ± 3.5	7.8 ± 0.7	26.4 ± 2.6
MT 0.25 mmol/L	1.0 ± 0.3	67.4 ± 2.9	7.1 ± 0.7	24.4 ± 2.1
MT 0.5 mmol/L	0.8 ± 0.2	69.1 ± 3.6	6.5 ± 0.6	23.6 ± 2.1
MT 1 mmol/L	1.6 ± 0.5	70.2 ± 4.1	4.4 ± 0.5	23.8 ± 2.4
DDP 2.5 μg/ml	6.1 ± 0.8**	18.6 ± 1.7	25.4 ± 2.4**	49.9 ± 3.1
DDP 5 μg/ml	9.5 ± 1.1**	28.7 ± 2.3	37.7 ± 2.3**	24.0 ± 2.4
DDP 10 μg/ml	21.6 ± 1.5**	49.8 ± 2.9	12.7 ± 1.2	15.8 ± 1.6
DDP 20 μg/ml	27.7 ± 1.3**	49.8 ± 2.6	9.4 ± 1.0	12.9 ± 1.3
MT 0.5 mmol/L + DDP 2.5 μg/ml	4.7 ± 0.5	23.5 ± 1.7	34.2 ± 2.3	37.6 ± 2.7
MT 0.5 mmol/L + DDP 5 μg/ml	11.4 ± 1.2	34.4 ± 2.2	32.8 ± 2.1	21.4 ± 2.1
MT 0.5 mmol/L + DDP 10 μg/ml	18.7 ± 1.3	53.5 ± 2.9	7.2 ± 0.8	20.5 ± 2.1
MT 0.5 mmol/L + DDP 20 μg/ml	39.7 ± 1.5 ^{△△}	40.2 ± 2.8	6.0 ± 0.7	13.9 ± 1.5

** $P < 0.01$ vs Ctrl group; ^{△△} $P < 0.01$ vs DDP group with same concentration

MT 于 1958 年首次由 Lerner 等分离自牛松果体,是主要由松果体分泌的吲哚类神经激素,具有高度水溶性和脂溶性,易于透过血脑屏障,其半衰期短,不易在体内蓄积且毒性很小^[15-16]。MT 的抗肿瘤作用与机制已被广泛报道^[10-11],但 MT 在胶质瘤中的作用仍不多见。已有报道^[17]MT 可对大鼠胶质瘤细胞的增殖存在直接的抑制作用,而对人胶质瘤细胞的增殖则没有抑制作用^[18]。Martin 等^[17]发现 1 mmol/L MT 可通过抑制细胞周期从 G₁ 进入 S 期从而抑制大鼠胶质瘤细胞 C6 的增殖。Wang 等^[18]采用 MTT 方法和锥虫蓝拒染法检测发现,生理浓度(1 nmol/L)和药理浓度(1 mmol/L)的 MT 作用 24 h 均对人胶质瘤细胞 U251 和 T98G 的活力没有明显的影响,但是药理浓度的 MT 可抑制胶质瘤细胞的迁移和侵袭,提示 MT 不影响人胶质瘤细胞的增殖能力。但是,本研究发现 MT 可浓度依赖性抑制人胶质瘤细胞的增殖,尽管抑制程度弱于已报道的 MT 对 C6 细胞的增殖抑制作用^[17]。出现这些差异的原因可能是 MT 作用时间的差异,随作用时间的延长,MT 对人胶质瘤细胞生长的抑制作用明显增强(结果未显示)。MT 与 DDP 的协同作用的相关研究不多,本研究发现,MT 可协同增强 DDP 对人胶质瘤细胞的生长抑制作用。另有研究^[16, 19-20]发现,MT 可协同促进 DDP 对人肺腺癌、肝癌和卵巢癌的

生长抑制作用。这些结果表明,MT 可增强肿瘤对 DDP 的敏感性,从而提高化疗的效果。

在本研究中,虽然 MT 只能轻度诱导人胶质瘤细胞的凋亡,但是 MT 可通过协同作用促进 DDP 诱导细胞凋亡,从而抑制人胶质瘤细胞的生长。MT 是否通过作用于其受体 MT1/MT2 或者直接进入细胞作用于相应蛋白发挥调控作用^[15],还有待于通过采用 MT1/MT2 的拮抗剂进行相关实验证实。此外,MT 协同促进 DDP 诱导细胞凋亡的分子机制也有待于进一步实验证明。考虑到人胶质瘤的化疗方案的不断改进,MT 是否可以协同增强其他化疗药物(如替莫唑胺等)对人胶质瘤的疗效也有待于深入研究^[3-4]。

综上,本研究证实,MT 可直接抑制人胶质瘤细胞的生长,并可协同 DDP 促进细胞凋亡从而提高肿瘤细胞对 DDP 的敏感性,MT 和 DPP 联用有助于增强 DDP 的疗效并降低 DDP 的使用剂量从而减轻毒性作用。结合 MT 易于通过血脑屏障和神经保护作用特性,本研究结果为 MT 作为辅助治疗药物应用于人胶质瘤的化疗提供实验依据。

[参 考 文 献]

- [1] Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, et al. Epidemiology and molecular pathology of glioma [J]. Nat Clin Pract Neurol, 2006, 2(9): 494-503.

- [2] Guo YF, Wang XB, Tian XY, et al. Tumor-derived hepatocyte growth factor is associated with poor prognosis of patients with glioma and influences the chemosensitivity of glioma cell line to cisplatin *in vitro* [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10(1): 128-138.
- [3] Weller M. Novel diagnostic and therapeutic approaches to malignant glioma [J]. *Swiss Med Wkly*, 2011, 141: w13210.
- [4] Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, et al. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(26): 4127-4136.
- [5] Han SJ, Zygorakis C, Lim M, et al. Immunotherapy for glioma: promises and challenges [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2012, 23(3): 357-370.
- [6] Rahman M, Hoh B, Kohler N, et al. The future of glioma treatment: stem cells, nanotechnology and personalized medicine [J]. *Future Oncol*, 2012, 8(9): 1149-1156.
- [7] Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance [J]. *Oncogene*, 2012, 31(15): 1869-1883.
- [8] 黄豪达, 赵健. RNAi 与顺铂肿瘤耐药研究进展 [J]. *肿瘤基础与临床*, 2013, 26(2): 181-185.
- [9] Miller SC, Pandi-Perumal SR, Esquifino AI, et al. The role of melatonin in immuno-enhancement: Potential application in cancer [J]. *Int J Exp Pathol*, 2006, 87(2): 81-87.
- [10] Carpentieri A, Díaz de Barboza G, Areco V, et al. New perspectives in melatonin uses [J]. *Pharmacol Res*, 2012, 65(4): 437-444.
- [11] Cutando A, López-Valverde A, Arias-Santiago S, et al. Role of melatonin in cancer treatment [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(7): 2747-2753.
- [12] 周红建, 王雄伟, 汪雷, 等. 多柔比星联合顺铂对脑胶质瘤 U251 细胞株的作用 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(6): 947-949.
- [13] 周红建, 王雄伟, 刘朝奇, 等. 米托蒽醌联合顺铂对脑胶质瘤 U87 细胞株的影响 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(4): 206-209.
- [14] Sancho-Martínez SM, Prieto-García L, Prieto M, et al. Subcellular targets of cisplatin cytotoxicity: an integrated view [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 136(1): 35-55.
- [15] Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, et al. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system [J]. *Endocrine*, 2005, 27(2): 189-200.
- [16] 彭兴春, 余明华, 贺细菊, 等. 褪黑素联合顺铂对肺腺癌 A549 细胞生长的影响 [J]. *湖北医药学院学报*, 2011, 30(1): 38-40.
- [17] Martín V, Herrera F, Carrera-Gonzalez P, et al. Intracellular signaling pathways involved in the cell growth inhibition of glioma cells by melatonin [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(2): 1081-1088.
- [18] Wang J, Hao H, Yao L, et al. Melatonin suppresses migration and invasion via inhibition of oxidative stress pathway in glioma cells [J]. *J Pineal Res*, 2012, 53(2): 180-187.
- [19] 王忠强, 郑启昌, 黄文广, 等. 褪黑素、顺铂协同抑制人肝癌细胞 SMMC-7721 的机制研究 [J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2004, 33(5): 569-572.
- [20] 盛敏佳, 王凤羽, 潘颖, 等. 褪黑素联合顺铂对卵巢癌 SKOV3 细胞的生长抑制作用 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2010, 36(5): 908-911.
- [收稿日期] 2013-06-28 [修回日期] 2013-08-28
- [本文编辑] 韩丹, 周玲琳

· 读者 · 作者 · 编者 ·

欢迎订阅、欢迎投稿《中国医学伦理学》杂志 国家科技部“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)

《中国医学伦理学》杂志是中国目前惟一的关于医学伦理学、生命伦理学的大型刊物。为伦理审查者、卫生管理者、医疗机构管理者加强职业道德建设,提高医疗机构竞争力和知名度提供有关管理理论、科研成果、典型经验和工作方法,为医护人员解决临床面临的道德难题、处理好医患关系、医际关系提供可操作性的规范和方法。

开设的栏目有:院士论坛、名家访谈、社会主义核心价值观与医德医风建设、食品伦理、编辑伦理、器官捐献难点的伦理探讨、健康伦理、中医伦理、医学伦理审查、器官移植伦理、医改伦理、医德评价、医疗职业人格、医学职业精神、医疗诚信、学术争鸣、医伦教学改革、医伦学科建设、生殖伦理、生态伦理、军医伦理、临床伦理、护理伦理、农村卫生伦理、性伦理、医疗保险伦理等 30 多个。欢迎广大作者积极撰写、投寄有新视角、新观点、新资料的论文。

欢迎登陆中国医学伦理学(杂志)网(网络实名:中国医学伦理学),可免费阅读本刊以往几千篇文章。您可轻松快速找到自己研究需要的资料。

邮发代号: 52-83, 每册定价 25 元, 全年 6 期共 150 元, 各地邮局均可订阅。漏订者可通过邮局汇款, 在编辑部直接订阅。

汇款地址: 西安市雁塔西路 76 号 中国医学伦理学杂志编辑部 邮政编码: 710061

电 话: 029-82657517 029-82655404

投稿系统: <http://xnix.cbpt.cnki.net>; 网 址: <http://yxllx.xjtu.edu.cn>