

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.02.003

· 基础研究 ·

含笑内酯通过促进自噬增强结直肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性

齐春胜^{1,2}, 张庆怀², 祁麟¹, 章萍¹, 崔纪芳², 张伟华², 苏延军³, 张春泽^{2,4} (1. 中国医学科学院血液病医院 血液学研究所 实验血液学国家重点实验室 国家血液病临床医学研究中心, 天津 300020; 2. 天津市人民医院 肛肠外科, 天津 300121; 3. 天津医科大学肿瘤医院 肺部肿瘤科 天津市肿瘤防治重点实验室 天津市肺癌诊治中心, 天津 300060; 4. 南开大学 药物化学生物学国家重点实验室, 天津 300071)

[摘要] **目的:** 研究含笑内酯(micheliolide, MCL)对结直肠癌细胞奥沙利铂(oxaliplatin, OxP)敏感性的影响及其可能的作用机制。**方法:** 采用 2 μmol/L MCL、100 μmol/L OxP 单独或联合处理结直肠癌 HCT116、LoVo 细胞, CCK-8 法、平板克隆实验分别检测对细胞活力和体外克隆形成能力的影响; HCT116 细胞转染 GFP-LC3 慢病毒后采用 2、5 μmol/L MCL 分别处理 24 h, 荧光显微镜下直接观察 MCL 诱导 HCT116 细胞中自噬小体聚集情况, WB 检测 MCL 对 LC3B-I、LC3B-II、p62 和 STAT3 表达的影响; Autodock Version 构建 MCL 和 STAT3 的分子对接模型。**结果:** 2 μmol/L MCL 联合 100 μmol/L OxP 后, 可以导致结直肠癌 HCT116 和 LoVo 细胞活力显著降低(均 $P < 0.01$), 使 HCT116 细胞的克隆形成率显著降低($P < 0.01$); 2、5 μmol/L MCL 处理组 HCT116 细胞自噬率均显著高于对照组(均 $P < 0.01$), LC3B II/I 比例为对照组的 3.25 和 5.78 倍, p62 表达水平为对照组的 25.5% 和 9.8%, STAT3 的磷酸化水平为对照组的 2.18 和 3.87 倍; 分子对接结果显示 MCL 可能和 STAT3 蛋白在体内直接结合。**结论:** MCL 可能通过 STAT3 通路促进结直肠癌细胞自噬, 从而增强其对 OxP 的敏感性。

[关键词] 结直肠癌; 含笑内酯; 奥沙利铂; 自噬; STAT3

[中图分类号] R735.3; R730.54; R730.53 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)02-0115-06

Micheliolide enhances the sensitivity of colorectal cancer cells to oxaliplatin by promoting autophagy

QI Chunsheng^{1,2}, ZHANG Qinghuai², QI Lin¹, ZHANG Ping¹, CUI Jifang², ZHANG Weihua², SU Yanjun³, ZHANG Chunze^{2,4} (1. State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China; 2. Department of Colorectal Surgery, Tianjin Union Medical Center, Tianjin, 300121, China; 3. Clinical Research Center for Cancer of Tianjin City, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin City, Department of Lung Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China; 4. State Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology, Nankai University, Tianjin 300071, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of micheliolide (MCL) on the sensitivity of colorectal cancer cells to oxaliplatin (OxP) and its possible mechanism. **Methods:** HCT116 and LoVo cells were treated with 2 μmol/L MCL and 100 μmol/L OxP alone or in combination. The cell viability and colony forming ability *in vitro* were detected by CCK-8 and plate cloning formation assay, respectively. After being transfected with GFP-LC3 lentivirus, HCT116 cells were respectively treated with 2 μmol/L and 5 μmol/L MCL for 24 h. The aggregation of autophagy bodies in HCT116 cells induced by MCL was observed under fluorescence microscope. The effects of MCL on the expressions of LC3B-I, LC3B-II, p62 and STAT3 were detected by WB assay; the molecular docking model of MCL and STAT3 was constructed by Autodock version. **Results:** After the treatment of 2 μmol/L MCL combined with 100 μmol/L OxP, the activity of HCT116 and LoVo cells as well as the colony forming ability of HCT116 cells significantly decreased

[基金项目] 天津市科技支撑重点研发计划资助项目(No. 19YFZCSY00420); 天津市重大疾病防治科技重大专项资助项目(No. 18ZXDBSY00040); 天津市卫生健康委员会项目资助(No. 2017057, No. 2014kZ053, No. 16KG154); 南开大学国家重点实验室开放课题资助项目(No. 2018094)。Project supported by the Key Projects of Tianjin Science and Technology Support Plan (No. 19YFZCSY00420), the Major Special Projects of Science and Technology for Prevention and Control of Major Diseases in Tianjin (No. 18ZXDBSY00040), the Tianjin Health and Family Planning Commission Grant (No. 2017057, No. 2014kZ053, No. 16KG154), and the Open Research Foundation of State Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology (Nankai University) (No. 2018094)

[作者简介] 齐春胜(1980-), 男, 本科, 主管药师, 主要从事临床药学研究, E-mail: qichunsheng@ihcams.ac.cn

[通信作者] 张春泽(ZHANG Chunze, corresponding author), 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事结直肠癌的治疗与发病机制研究, E-mail: zhangchunzetj@163.com

(all $P < 0.01$). After HCT116 cells were treated with 2 and 5 $\mu\text{mol/L}$ MCL, the autophagy rate of cells in the treatment groups was significantly higher than that of the control group (all $P < 0.01$), the LC3B II/I ratio was 3.25 and 5.78 times that of the control group, the expression level of p62 was 25.5% and 9.8% of the control group, and the phosphorylation level of STAT3 was 2.18 and 3.87 times that of the control group. Molecular docking results showed that MCL might directly bind to STAT3 protein *in vivo*. **Conclusion:** MCL may enhance the sensitivity of colorectal cancer cells to OxP by promoting autophagy through STAT3 pathway.

[Key words] colorectal cancer; micheliolide; oxaliplatin; autophagy; STAT3

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(2): 115-120. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.02.003]

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全世界范围内发病率和病死率均排位前列的恶性肿瘤^[1]。在 CRC 的治疗过程中, 化疗占有非常重要的地位^[2], 5-氟尿嘧啶 (5-FU)、奥沙利铂 (oxaliplatin, OxP) 等药物被广泛应用于 CRC 的治疗^[3], 但长期使用化疗药物导致的肿瘤耐药性和严重的不良反应限制了其在临床上的进一步应用^[4]。在天然药物中不断寻找低毒高效的新型抗肿瘤药物或化疗药物增敏剂来提高化疗效果是近年来肿瘤治疗研究的新热点^[5]。含笑内酯 (micheliolide, MCL) 是一种天然倍半萜烯内酯类化合物, 与同系化合物小白菊内酯相比, MCL 具有更高的稳定性、更低的毒性和更长的半衰期^[6-7]。MCL 能通过作用于多种靶蛋白在乳腺癌^[8]、白血病^[6]、胃癌^[9]、肝癌^[10]、非小细胞肺癌^[11]和脑胶质瘤^[12]等中发挥抗肿瘤效果, 但其具体的作用机制尚少见报道。OxP 在 CRC 治疗中存在耐药性^[13], MCL 能够抑制癌细胞生长, 但少有在 CRC 治疗中关于 OxP 与 MCL 联合用药的研究。本研究将 OxP 与 MCL 联合作用于 CRC 细胞, 研究其在 CRC 中的作用机制, 为临床用药提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料、试剂与仪器

人结肠癌 HCT116、LoVo 细胞为本实验室保存, 来源于美国 ATCC; HCT116-GFP-LC3 细胞为本实验室保存。所有细胞均在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 条件下使用 DMEM+10% FBS 培养基培养。

MCL 由南开大学陈悦教授团队合成并赠送 (纯度 $\geq 98\%$), OxP 购自江苏恒瑞医药股份有限公司, CCK-8 试剂盒购自日本同仁公司, 抗 STAT3 (ab5037)、pSTAT3 (ab32143)、p62 (ab56416)、 β -actin (ab8227) 抗体均购自 Abcam 公司, 抗 LC3B (L7543) 抗体购自 Sigma 公司。N-STORM 超分辨共聚焦显微镜购自日本尼康公司 (天津师范大学生命科学学院提供)。

1.2 CCK-8 法检测 MCL 和 OxP 处理对 CRC 细胞活力的影响

分别将 HCT116 和 LoVo 细胞调整细胞密度为 $1 \times 10^5/\text{ml}$, 以每孔 100 μl 的细胞悬液接种于 96 孔

板。按药物处理方法分为 3 组, 分别加入 2 $\mu\text{mol/L}$ MCL、100 $\mu\text{mol/L}$ OxP 或 2 $\mu\text{mol/L}$ MCL+100 $\mu\text{mol/L}$ OxP, 每组设 3 个复孔。培养 48 h 后, 每孔加入 10 μl 的 CCK-8 试剂, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 h, 酶标仪测定各孔在波长 450 nm 处的光密度 (D) 值, 计算各组细胞活力。细胞活力 = $[(D_{\text{对照}} - D_{\text{过表达}}) / (D_{\text{对照}} - D_{\text{空白}})] \times 100\%$ 。

1.3 平板克隆实验检测 MCL 和 OxP 处理对 CRC 细胞克隆形成能力的影响

将 HCT116 细胞分别以 500 细胞/孔接种于六孔板中, 分组处理同 1.2 节, 每 2~4 d 换液一次, 14 d 后终止培养, 使用 4% 的多聚甲醛固定, 0.1% 结晶紫染色, 在普通光学显微镜下拍照并计算 ≥ 50 个细胞的克隆数。实验重复 3 次, 计算克隆形成率。克隆形成率 = $\text{大于 } 50 \text{ 个细胞的克隆数} / \text{所有克隆数} \times 100\%$ 。

1.4 荧光标记法检测 MCL 对 CRC 细胞自噬的影响

使用 GFP-LC3 慢病毒感染 HCT116 细胞, 构建稳定细胞株。当细胞发生自噬时, LC3 逐渐定位在自噬体膜上, 与之融合的绿色荧光蛋白 GFP 在荧光显微镜下呈现明亮的绿色荧光斑点, 即为自噬斑。药物处理组分别加入 2、5 $\mu\text{mol/L}$ MCL, 对照组加入 DMSO, 处理细胞 24 h, 在荧光显微镜下观察胞内自噬斑形成情况, 实验重复 3 次。单个细胞内形成自噬斑的数量 ≥ 4 个判定为自噬细胞, 每组样品统计 100 个细胞, 计算自噬细胞数占总细胞数的百分比。

1.5 WB 法检测 MCL 对 CRC 细胞自噬相关蛋白表达的影响

取对数生长期的 HCT116 细胞, 加药分组同 1.4 节, 处理细胞 24 h, 用 Lysis buffer 裂解细胞收集蛋白, 通过 WB 检测细胞中 LC3B、p62、STAT3 和 pSTAT3 的表达水平, 使用内参 β -actin 蛋白, 实验重复 3 次, 结果用 Image J 软件处理。

1.6 MCL 和 STAT3 的分子对接模型建立

使用 Autodock Version 4.2 版本完成分子对接过程, 将小分子化合物 MCL 精确对接到人 STAT3 蛋白模型中, 构建最优对接结构。

1.7 统计学处理

统计分析采用 SPSS 22.0 软件对所得数据进行

统计处理,符合正态分布的结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MCL 与 OxP 联用在 CRC 细胞中的敏感性

MCL 化合物结构如图 1A 所示。CCK-8 实验结

果(图 1B)显示,经不同给药组处理 48 h 后的 HCT116、LoVo 细胞与对照组相比,能够观察 MCL 处理组细胞的活力分别为对照组的 95.4% 和 96.9%,细胞活力降低不明显;OxP 处理组细胞的活力分别为对照组的 48.1% 和 43.7%,细胞活力明显降低(均 $P < 0.01$);而 MCL+OxP 联合用药组细胞的活力分别为对照组的 9.8% 和 13.2%(均 $P < 0.01$)。

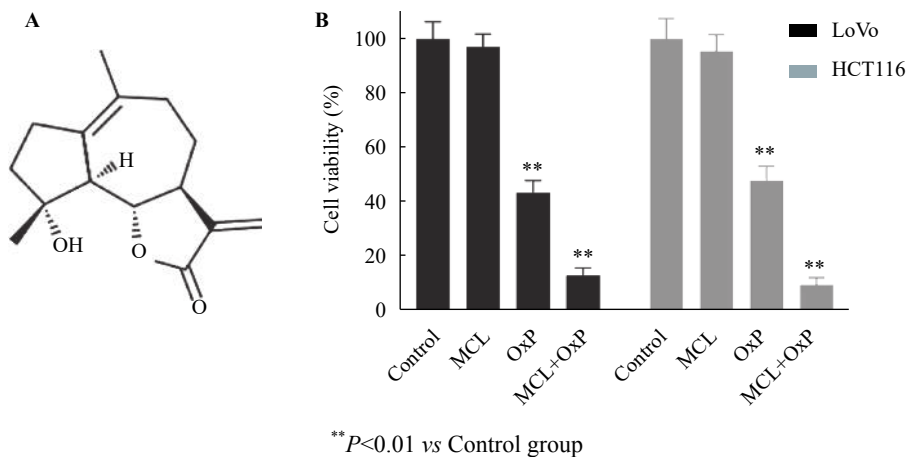


图 1 HCT116 和 Lovo 细胞对 MCL、OxP 的敏感性

Fig.1 Sensitivity of HCT116 and Lovo cells to MCL and OxP

2.2 MCL 与 OxP 联用可降低 CRC 细胞的体外增殖能力

克隆形成实验结果(图 2)显示,100 $\mu\text{mol/L}$

OxP 处理组和 MCL+OxP 联合用药组细胞克隆形成率均显著低于对照组和 2 $\mu\text{mol/L}$ MCL 处理组(均 $P < 0.01$)。

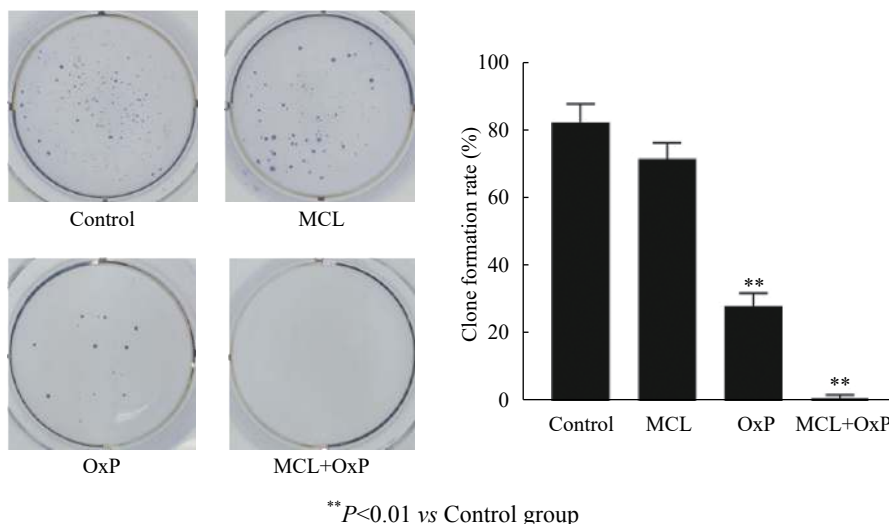


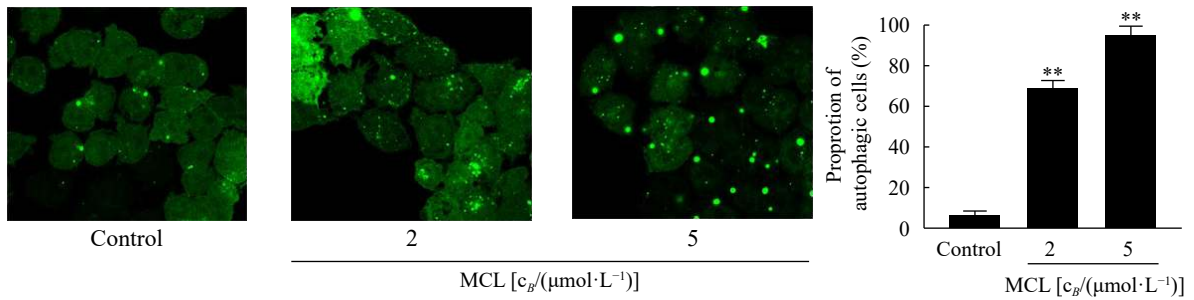
图 2 克隆形成实验检测 MCL 与 OxP 联用对 HCT116 细胞体外增殖能力的影响

Fig.2 Effect of MCL in combination with OxP on cell proliferation of HCT116 cells *in vitro* detected by Colony-forming assay

2.3 MCL 促进 HCT116 细胞发生自噬

为观察自噬是否参与了 MCL 影响 CRC 细胞对 OxP 的敏感性的过程,使用 2 $\mu\text{mol/L}$ 和 5 $\mu\text{mol/L}$ 的 MCL 处理 HCT116-GFP-LC3 细胞,通过荧光显微镜观察胞内自噬斑形成情况,统计细胞的自噬发生率,结果(图 3)显示,2、5 $\mu\text{mol/L}$ MCL 处理后 HCT116 细

胞自噬率显著高于对照组(均 $P < 0.01$)。WB 检测结果(图 4)显示,2、5 $\mu\text{mol/L}$ 的 MCL 处理组细胞内的 LC3B-I 向 LC3B-II 的转化(即 LC3B II/I)分别增加为对照组的 3.25 倍和 5.78 倍;而 p62 表达水平降低为对照组的 25.5% 和 9.8%,表明 MCL 的确可以诱导 CRC 细胞发生自噬。



**P<0.01 vs Control group

图 3 MCL 对 HCT116-GFP-LC3 细胞自噬的影响 (×100)

Fig.3 Effect of MCL on autophagy of HCT116-GFP-LC3 cells (×100)

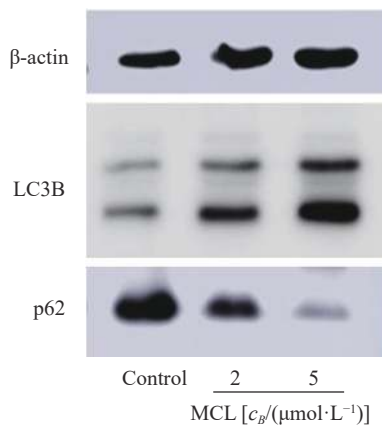


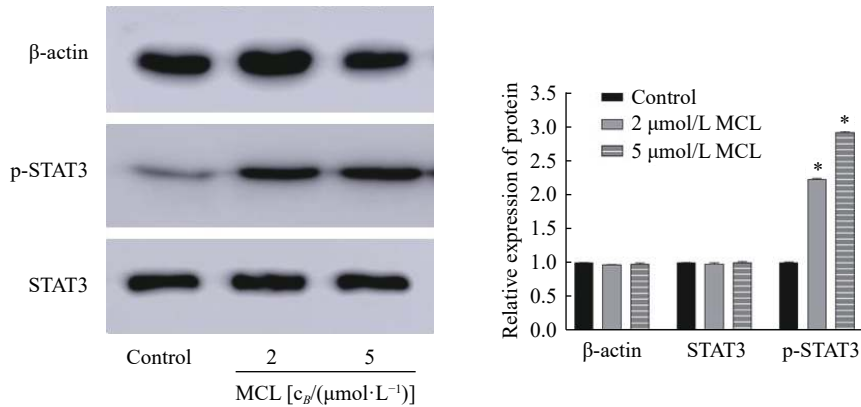
图 4 MCL 对 HCT116 细胞自噬相关蛋白表达水平的影响
Fig.4 Effect of MCL on the expression of autophagy-related proteins in HCT116 cells

2.4 MCL 对 HCT116 细胞 STAT3 信号通路的影响

WB 检测结果(图 5)显示, 2、5 μmol/L MCL 处理组 HCT116 细胞内 STAT3 的表达水平基本没有变化, 而其磷酸化水平发生了显著的增加(均 P<0.05)。说明 MCL 可能通过影响 STAT3 的磷酸化水平诱导自噬的发生。

2.5 MCL 与 STAT3 蛋白的分子对接模型

在模型构建中, 将柔性的小分子化合物 MCL 精确对接到刚性的 STAT3 蛋白模型中, 在 X、Y 和 Z 坐标下以 50×50×50 生成网格框, 并将网格点间距设置为 0.375 Å。采用拉马克遗传算法(Lamarckian genetic algorithm, LGA)^[14] 计算 MCL 与 STAT3 蛋白分子对接的能量值, 得到不同形式的对接结构, 且对接能量值越低则表明此种结构越稳定, 最终得到如图 6 所示的最优结构对接模型图。说明 MCL 可能和 STAT3 蛋白在体内直接结合。



*P<0.05 vs Control group

图 5 MCL 对 HCT116 细胞 STAT3 通路相关蛋白表达的影响

Fig.5 Effect of MCL on the expression of STAT3 pathway-related proteins in HCT116 cells

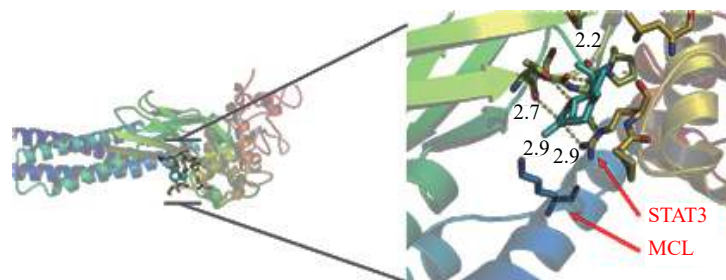


图 6 MCL 与 STAT3 蛋白的分子对接模型

Fig.6 Molecular docking model of MCL and STAT3 protein

3 讨论

MCL作为一种天然产物,在体内具有高稳定性、低毒性和可持续释放的优点,具有明显的治疗潜力^[15]。其同系列化合物小白菊内酯和ACT001等均具有广泛的抗肿瘤活性^[16-17],而近年来越来越多的研究显示,MCL也可以通过多种途径、多靶点发挥广泛的抗肿瘤作用。MCL可以作用于Drp1基因发挥抗乳腺癌效果^[8],也可以通过激活PKM2通过影响肿瘤代谢抑制白血病^[6],通过IL6-STAT3通路抑制胃癌的生长^[9],通过促凋亡作用抑制肝癌的生长^[10],通过NK-κB通路抑制脑胶质瘤的转移^[12],通过降解HIF-1α提高非小细胞肺癌对放疗的敏感性^[11]等,但MCL对CRC的抑制效果研究尚少。

在本研究中发现,OxP与MCL联合用药能够显著降低HCT116、LoVo细胞活性,对比MCL、OxP单独给药组细胞活性的变化,说明MCL能够增强CRC细胞对OxP的敏感性。进一步发现其作用机制是MCL能够通过STAT3通路诱导CRC细胞发生自噬。STAT3是一种广泛存在于细胞内的转录因子,在正常细胞内介导细胞因子和生长因子信号,调控细胞的生长、增殖、分化以及凋亡等一系列生理活动^[18]。已有研究^[19-20]表明STAT3的磷酸化激活广泛参与了细胞的自噬过程,可以从正、反两个方面调节细胞内自噬的流量;STAT3抑制剂如索拉菲尼(Sorafenib)等^[20]正在被开发为靶向抗肿瘤药。本研究通过LGA算法建立了STAT3蛋白与MCL的分子对接模型,确定了最稳定的对接结构,也通过实验证明MCL的确能够显著影响MCL的磷酸化水平,说明MCL的确可以通过STAT3通路诱导CRC细胞发生死亡性自噬。

MCL通过诱导细胞的死亡性自噬提高了CRC对OxP的敏感性。CRC患者在临床治疗过程中,手术后经常使用OxP等铂类药物作为化疗的一线方案,但长期使用铂类药物会导致耐药的发生,严重影响CRC患者的预后。本研究发现小剂量的MCL能够显著提高CRC细胞对OxP的敏感性,说明二者联合用药有可能为CRC的临床治疗提供新的思路,这也为OxP的临床用药提供参考。

[参考文献]

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21590.

[2] ROSATI G, CORDIO S, BORDONARO R, et al. Capecitabine in combination with oxaliplatin or irinotecan in elderly patients with advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(4): 781-786. DOI: 10.1093/annonc/mdp359.

[3] VOGEL A, HOFHEINZ R D, KUBICKA S, et al. Treatment decisions in metastatic colorectal cancer-beyond first and second line combination therapies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 59: 54-60. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.04.007.

[4] BERRETTA M, APRILE G, NASTI G, et al. Oxaliplatin and capecitabine (XELOX) based chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: the right choice in elderly patients[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2013, 13(9): 1344-1353. DOI: 10.2174/18715206113136660347.

[5] ZHONG J C, LI X B, LYU W Y, et al. Natural products as potent inhibitors of hypoxia-inducible factor-1α in cancer therapy[J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(9): 696-703. DOI: 10.1016/S1875-5364(20)60008-5.

[6] LI J, LI S, GUO J, et al. Natural product micheliolide (MCL) irreversibly activates pyruvate kinase M2 and suppresses leukemia[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(9): 4155-4164. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00241.

[7] ZHANG Q, LU Y X, DING Y H, et al. Guaianolide sesquiterpene lactones, a source to discover agents that selectively inhibit acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(20): 8757-8769. DOI: 10.1021/jm301064b.

[8] JIA Y S, ZHOU L Y, TIAN C, et al. Dynamin-related protein 1 is involved in micheliolide-induced breast cancer cell death[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 3371-3381[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4654538/>. DOI: 10.2147/OTT.S91805.

[9] TANG X G, DING Q L, CHEN C, et al. Micheliolide inhibits gastric cancer growth in vitro and in vivo via blockade of the IL-6/STAT3 pathway[J]. *Pharmazie*, 2019, 74(3): 175-178. DOI: 10.1691/ph.2019.8816.

[10] YU L L, CHEN W C, TANG Q S, et al. Micheliolide inhibits liver cancer cell growth via inducing apoptosis and perturbing actin cytoskeleton[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 9203-9212[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6825479/>. DOI: 10.2147/CMAR.S216870.

[11] KONG P Z, YU K N, YANG M M, et al. Micheliolide enhances radiosensitivities of p53-deficient non-small-cell lung cancer via promoting HIF-1α degradation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3392. DOI: 10.3390/ijms21093392.

[12] FENG D, LIU M, LIU Y, et al. Micheliolide suppresses the viability, migration and invasion of U251MG cells via the NF-κB signaling pathway[J/OL]. *Oncol Lett*, 2020, 20(4): 67[2020-10-11]. https://www.researchgate.net/publication/343301760_Micheliolide_suppresses_the_viability_migration_and_invasion_of_U251MG_cells_via_the_NF-kB_signaling_pathway. DOI: 10.3892/ol.2020.11928.

[13] BAHRAMI A, AMERIZADEH F, HASSANIAN S M, et al. Genetic variants as potential predictive biomarkers in advanced colorectal cancer patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2193-2201. DOI: 10.1002/jcp.25966.

[14] LI C, SUN J, PALADE V. Diversity-guided Lamarckian random drift particle swarm optimization for flexible ligand docking[J]. *BMC Bioinform*, 2020, 21(1): 1-20. DOI: 10.1186/s12859-020-

03630-2.

- [15] LI S T, PENG F F, GONG W Q, et al. Dimethylaminomicheliolide ameliorates peritoneal fibrosis through the activation of autophagy[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(5): 659-674. DOI: 10.1007/s00109-019-01757-1.
- [16] SZTILLER-SIKORSKA M, CZYZ M. Parthenolide as cooperating agent for anti-cancer treatment of various malignancies[J/OL]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(8): E194[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7466132/>. DOI: 10.3390/ph13080194.
- [17] XI X N, LIU N, WANG Q Q, et al. ACT001, a novel PAI-1 inhibitor, exerts synergistic effects in combination with cisplatin by inhibiting PI3K/AKT pathway in glioma[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 757[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6779874/>. DOI: 10.1038/s41419-019-1986-2.
- [18] ZOU S L, TONG Q Y, LIU B W, et al. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 145[2020-10-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972405/>. DOI:10.1186/s12943-020-01258-7.
- [19] JIANG C Q, MA L L, LV Z D, et al. Polydatin induces apoptosis and autophagy via STAT3 signaling in human osteosarcoma MG-63 cells[J]. *J Nat Med*, 2020, 74(3): 533-544. DOI: 10.1007/s11418-020-01399-5.
- [20] SARASWATI S, ALHAIDER A, ABDELGADIR A M, et al. Phloretin attenuates STAT-3 activity and overcomes sorafenib resistance targeting SHP-1-mediated inhibition of STAT3 and Akt/VEGFR2 pathway in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 127[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6794763/>. DOI: 10.1186/s12964-019-0430-7.

[收稿日期] 2020-09-09

[修回日期] 2021-01-02

[本文编辑] 黄静怡