

重楼总皂苷对肝癌 HepG₂ 细胞放射敏感性的影响*

钟勇¹, 但卫斌¹, 谢俊杰², 刘江勇³, 邵志雄², 易峰涛², 邓波⁴

(1.湖北省通城县人民医院肿瘤科, 咸宁 437400; 2.中国人民解放军中部战区总医院放射治疗科, 武汉 430070; 3.中国人民解放军中部战区总医院放射科, 武汉 430070; 4.湖北省咸宁市中心医院肿瘤中心, 咸宁 437000)

摘要 **目的** 探讨重楼总皂苷(RPTS)对肝癌 HepG₂ 细胞放射敏感性的影响及其机制。**方法** HepG₂ 细胞培养后分为 4 组。空白对照组:用正常培养液继续培养 48 h; RPTS 组:用低细胞毒性浓度的 RPTS (25 μg · mL⁻¹) 干预 48 h; 单纯照射组:先用正常培养液继续培养 48 h, 再用 6 MV 的 X 线进行照射; 照射+RPTS 组:先用低细胞毒性浓度的 RPTS (25 μg · mL⁻¹) 干预 48 h, 再用 6 MV 的 X 线进行照射。采用 CCK-8 法检测重楼总皂苷对 HepG₂ 细胞增殖的影响; 流式细胞术检测重楼总皂苷对细胞周期及凋亡的影响; Western blotting 法检测 MUC-1 蛋白的表达情况。**结果** 与空白对照组比较, RPTS 能明显抑制 HepG₂ 细胞增殖, 其抑制率随药物浓度的增加、药物持续时间的延长明显增大。与 RPTS 组比较, 照射+RPTS 组早期凋亡率和晚期凋亡率明显增加 ($P < 0.05$)。照射+RPTS 组 S 期细胞明显减少, MUC-1 蛋白的表达最低, 呈现时间依赖性 ($P < 0.05$)。**结论** 重楼总皂苷对 HepG₂ 细胞具有一定的放疗增敏作用, 其机制可能与抑制细胞增殖、调节细胞周期、促进细胞凋亡、降低 MUC-1 蛋白的表达有关。

关键词 重楼总皂苷; 肝癌; 增殖抑制; 放射敏感性; MUC-1 蛋白

中图分类号 R965; R735.5

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)06-0721-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.06.007

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Effects of Total Saponins from *Rhizoma Paris* on Radiosensitivity of Hepatocellular Carcinoma HepG₂ Cells

ZHONG Yong¹, DAN Weibin¹, XIE Junjie², LIU Jiangyong³, SHAO Zhixiong², YI Fengtao², DENG Bo⁴
(1. Department of Oncology, the People's Hospital of Tongcheng County, Hubei Province, Xianning 437400, China; 2. Department of Radiotherapy, General Hospital of Central Theater Command of Chinese People's Liberation Army, Wuhan 430070, China; 3. Department of Radiology, General Hospital of Central Theater Command of Chinese People's Liberation Army, Wuhan 430070, China; 4. Cancer Center of Xianning Central Hospital, Hubei Province, Xianning 437000, China)

ABSTRACT Objective To investigate the effect of total saponins from *Rhizoma Paris* (RPTS) on radiosensitivity of hepatocellular carcinoma (HepG₂) cells and its possible mechanism. **Methods** HepG₂ cells were divided into 4 groups: blank control group, cultured with normal culture solution for 48 h; RPTS group, treated with RPTS (25 μg · mL⁻¹) for 48 h; irradiation group, after culture with normal culture solution for 48 h, the cells were irradiated by 6 MV X ray; irradiation+RPTS group, after treatment with RPTS (25 μg · mL⁻¹) for 48 h, the cells were irradiated by 6 MV X ray. CCK-8 was used to detect effect of total saponins on proliferation of HepG₂. Influence of total saponins on cell cycle and apoptosis was detected by flow cytometry. The expression of MUC-1 protein was detected by Western blotting. **Results** The RPTS had inhibitory effects on HepG₂ cells in a time and concentration dependent manner. The low cytotoxic concentration of RPTS regulated the cell cycle distribution of HepG₂ cells. The low cytotoxic concentration of total saponins from *Rhizoma Paris* further induced apoptosis of hepatoma cells by X-ray ($P < 0.05$). The low cytotoxic concentration of RPTS further inhibited the expression of MUC-1 protein ($P < 0.01$). **Conclusion** RPTS have a certain radiosensitization effect on HepG₂ cells, which may be related to the inhibition of cell proliferation, regulation of cell cycle, promotion of cell apoptosis and the reduction of the expression of MUC-1 protein.

KEY WORDS Total saponin from *Rhizoma Paris*; Liver cancer; Proliferation inhibition; Radiosensitivity; MUC-1 protein

原发性肝癌是我国第四常见的恶性肿瘤, 在肿瘤相关致死病因中排名第三, 严重威胁人民的健康和生命^[1-2]。过去考虑全肝耐受放射剂量较低, 放射线对于周围正常组织的影响, 很难提高肝脏肿瘤的靶区放射剂量, 所以放射治疗(放疗)在肝癌治疗中的应用有限。近年来, 随着对放射生物学及放射物理学的不断认识、放疗技术及设备的不断发展, 使放疗在肝癌治疗

中的应用更加广泛。但肿瘤的辐射抗性以及大剂量照射对正常肝组织的损伤仍然是肝癌放疗中难以突破的瓶颈。重楼是我国传统中药, 具有清热解毒、凉肝定惊、消肿镇痛等功效, 现代药理研究发现它具有抗病毒、抗肿瘤、免疫调节等功效^[3]。重楼总皂苷(*Rhizoma paridis* total saponins, RPTS)是重楼的主要成分, 研究发现它对骨肉瘤、乳腺癌、结直肠癌、胶质瘤在内的多

种实体瘤均具有一定的抗肿瘤作用,其机制主要与细胞毒性作用、免疫调节作用、抑制肿瘤血管生成、降低肿瘤细胞耐药性等有关^[4-6]。目前关于 RPTS 抗肝癌作用的研究时有报道,但有关其对肝癌细胞放射敏感性影响的研究尚不多见。因此,笔者拟通过观察 RPTS 对肝癌 HepG₂ 细胞增殖、细胞周期及凋亡情况的影响,并进一步研究其对肝癌细胞中 MUC-1 蛋白表达情况的影响,从而探讨 RPTS 对肝癌细胞放射敏感性的影响及其可能机制,为探索中医药在肝癌放疗中的应用、增强肝癌放疗疗效提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验药品及试剂 RPTS 由成都曼思特生物科技有限公司(批号:A0125,含量≥98%)提供,实验前用二甲亚砜(DMSO)配制成一定浓度的保存液,保存于-20℃条件下,实验时用小剂量伊格格培养液(MEM)配制成不同浓度的药液。CCK-8 试剂盒(C0038)购于上海碧云天生物技术有限公司;碘化丙啶(PI)染色试剂盒(PAB180014)及 Annexin V-FITC/PI 凋亡试剂盒(PAB180012)均购自 bio-Swamp 公司;BCA 蛋白浓度测定试剂盒(P0010S)购于上海碧云天生物技术有限公司;鼠抗 MUC-1 抗体[C595(NCRC48)]购自 Abcam 公司。

1.2 细胞与细胞培养 肝癌 HepG₂ 细胞购于中国典型培养物保藏中心(武汉大学保藏中心),用 MEM Hyclone 培养基、10%胎牛血清、青霉素-链霉素溶液配置成的完全培养基培养于 37℃、5%二氧化碳(CO₂)饱和湿度的细胞培养箱中,实验时取对数生长期细胞备用。

1.3 照射方法 采用瑞典医科达直线加速器(规格型号:ELEKTA-Precise)6 MV X 线进行照射。设照射野大小为 16 cm×16 cm,采用设源皮距(SSD)照射技术,SSD 为 100 cm,板缘距离射野边缘约 2 cm,剂量率为 200 cGy·min⁻¹,照射剂量设为单次 8 Gy。

1.4 CCK-8 法检测 RPTS 对 HepG₂ 细胞的增殖抑制作用 取指数生长期细胞,配制成 4×10³个·mL⁻¹的单细胞悬液,保持每孔 100 μL 接种于 96 孔板中,复孔 3

个,置于 37℃、5%CO₂饱和湿度的培养箱中培养 24 h,待细胞贴壁后,再给予不同浓度的 RPTS(0.0, 30, 60, 120, 240 μg·mL⁻¹)干预细胞,每个浓度设 5 个复孔,每个 96 孔板边缘均加入磷酸盐缓冲液(PBS)100 μL,再分别继续培养 24, 48, 72 h。然后吸出原液, PBS 洗涤 1 次,每孔中加入用 MEM 稀释的 CCK-8 100 μL,再置于培养箱中继续孵育 3 h。用酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定每孔在波长 450 nm 处吸光度(A 值),再根据公式计算细胞增殖抑制率。实验重复 3 次。细胞增殖抑制率(%)=[(用药组 A 值-空白组 A 值)/(阴性组 A 值-空白组 A 值)]×100%。

1.5 流式细胞术检测细胞周期变化及细胞凋亡情况 取对数生长期细胞,清洗消化后制成 3×10⁵个·mL⁻¹的单细胞悬液,接种于 6 孔板中,置于培养箱中继续培养 24 h,待细胞贴壁后再分别设空白对照组、RPTS 组、单纯照射组、照射+RPTS 组。空白对照组:用正常培养液继续培养 48 h;RPTS 组:用低细胞毒性浓度的 RPTS(25 μg·mL⁻¹)干预 48 h;单纯照射组:先用正常培养液继续培养 48 h,再用 6 MV 的 X 线进行照射;照射+RPTS 组:先用低细胞毒性浓度的 RPTS(25 μg·mL⁻¹)干预 48 h,再用 6 MV 的 X 线进行照射。照射完成后用 PBS 洗涤 2 次,胰酶消化,离心收集细胞,并重悬于 Binding Buffer 200 μL 中,再根据 PI 染色试剂盒及 Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒的说明书进行细胞染色,最后用流式细胞仪检测细胞周期分布及凋亡情况。实验重复 3 次。

1.6 Western blotting 检测 MUC-1 蛋白表达情况 细胞培养和分组方法同“1.5”项。照射完成后收集细胞并提取蛋白,再根据 BCA 蛋白浓度测定试剂盒说明书测定各组蛋白的含量,每组样品各取蛋白 30 μg 进行上样,根据 Western blotting 法操作步骤检测各组中 MUC-1 蛋白的表达情况。实验重复 3 次。

1.7 统计学方法 采用 SPSS19.0 版统计软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用 *t* 检验,计数资料采用卡方检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RPTS 抑制 HepG₂ 细胞增殖 与空白对照组比较,RPTS 能明显抑制 HepG₂ 细胞增殖,其抑制率随药物浓度的增加、作用时间的延长明显增大。见图 1。

2.2 RPTS 对细胞周期的影响 RPTS 可影响 HepG₂ 细胞的周期分布,减少 G₀/G₁ 期细胞分布率,将细胞阻滞于 S 期($t = 16.4136, P < 0.05$);在 RPTS 干预细胞 48 h 后再进行细胞照射,S 期细胞明显减少($t =$

收稿日期 2018-04-03 修回日期 2018-07-27

基金项目 *湖北省卫计委科研项目(2017H0054)

作者简介 钟勇(1983-),男,湖北咸宁人,主治医师,硕士,主要从事肝癌放射治疗的相关研究。ORCID:0000-0002-8144-2876。E-mail:514025458@qq.com。

通信作者 但卫斌(1967-),男,湖北咸宁人,副主任医师,学士,主要从事肿瘤临床和基础相关研究。E-mail:279133717@qq.com。

13.4513, $P < 0.05$), 而 G_0/G_1 期以及 G_2/M 期细胞变化不显著。见表 1。

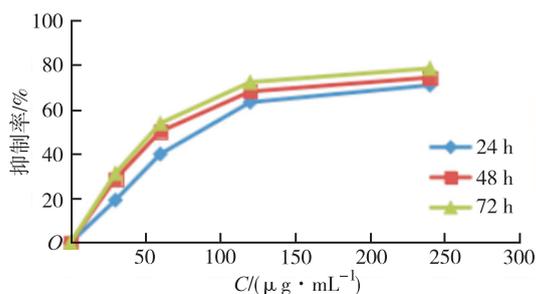


图 1 RPTS 对 HepG₂ 细胞生长抑制曲线

Fig.1 Growth inhibition curve of RPTS on HepG₂ cells

表 1 4 组 HepG₂ 细胞作用 48 h 后细胞周期分布情况

Tab.1 Distribution of cell cycle in four groups of HepG₂ cells after 48 h treatment

组别	G_0/G_1 期	S 期	G_2/M 期
空白对照组	77.19±2.49	11.09±0.55	11.72±1.95
RPTS 组	49.8±6.55	35.07±2.47	15.12±5.04
单纯照射组	85.90±4.92	11.40±3.37	2.70±1.58
照射+RPTS 组	88.74±1.07	5.62±0.44	5.64±1.05

2.3 RPTS 对 HepG₂ 细胞凋亡的影响 与空白对照组比较, RPTS 组在 RPTS ($25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 干预 HepG₂ 细胞 48 h 后, 早期凋亡率和晚期凋亡率均显著增加 ($t_{\text{早期}} = 18.7009, t_{\text{晚期}} = 34.1599, P < 0.01$); 与 RPTS 组比较, 单纯照射组及照射+RPTS 组早期凋亡率和晚期凋亡率明显增加 ($t_{\text{早期}} = 53.5654, t_{\text{晚期}} = 2.8901, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 4 组 HepG₂ 细胞 48 h 后细胞凋亡变化情况

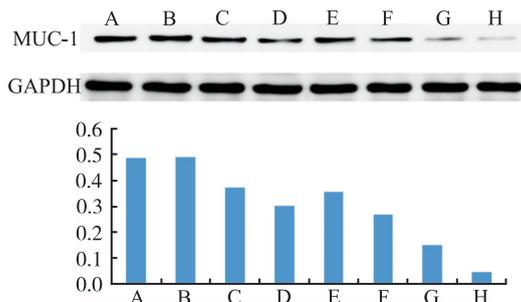
Tab.2 Apoptosis changes in four groups of HepG₂ cells after 48 h treatment

组别	正常活细胞	凋亡早期细胞
空白对照组	99.72±0.26	0.10±0.14
RPTS 组	92.43±0.55	4.07±0.34
单纯照射组	92.14±0.48	4.20±0.21
照射+RPTS 组	83.50±0.60	11.68±0.12

组别	凋亡晚期细胞	死亡细胞
空白对照组	0.00±0.00	0.18±0.31
RPTS 组	3.35±0.18	0.15±0.05
单纯照射组	3.51±0.25	0.16±0.07
照射+RPTS 组	4.61±0.61	0.21±0.03

2.4 RPTS 对 MUC-1 蛋白表达的影响 RPTS+照射组 MUC-1 蛋白的表达最低, 呈现时间依赖性 ($t_{48\text{h}} =$

$5.1187, t_{72\text{h}} = 4.3864, P < 0.05$); 而 RPTS 组 MUC-1 蛋白的表达也明显低于空白对照组, 并呈时间依赖性 ($t_{48\text{h}} = 5.5388, t_{72\text{h}} = 5.2705; P < 0.05$)。见图 2。



A. 空白对照组 (48 h); B. 空白对照组 (72 h); C. RPTS 组 (48 h); D. RPTS 组 (72 h); E. 单纯照射组 (48 h); F. 单纯照射组 (72 h); G. 照射+RPTS 组 (48 h); H. 照射+RPTS 组 (72 h)

图 2 4 组 HepG₂ 细胞在 48 和 72 h MUC-1 蛋白表达

A. blank control group (48 h); B. blank control group (72 h); C. RPTS group (48 h); D. RPTS group (72 h); E. irradiation group (48 h); F. irradiation group (72 h); G. irradiation + RPTS group (48 h); H. irradiation + RPTS group (72 h)

Fig.2 Protein expression of MUC-1 in four groups of HepG₂ cells at 48 h and 72 h

3 讨论

根据原发性肝癌诊疗规范, 对伴有门静脉/下腔静脉癌栓或肝外转移的 III a 期、III b 期肝癌患者, 可行姑息性放疗; 部分患者术前放疗可使肿瘤体积缩小或降期, 而获得手术切除机会^[7-9]; 而肝外转移的患者, 也可用于等待肝癌肝移植前的治疗, 或用于减轻疼痛、梗阻或出血等症状, 使肿瘤发展减缓, 从而延长生存期^[10-12]; 而中央型肝癌切缘距肿瘤 $\leq 1 \text{ cm}$ 的窄切缘术后需要行辅助放疗降低复发概率^[13]。

虽然放疗在肝癌治疗中的应用日趋广泛, 但是肿瘤的辐射抗性以及大剂量射线照射对正常组织的损伤仍然是肝癌放疗中难以突破的瓶颈。肝细胞对放射线存在显著的剂量-体积效应, 其放射耐受量、再生能力与照射体积-剂量、肝脏的功能状态密切相关^[14]。肝功能为 Child-Pugh A 级时, 在常规分割放疗下, 全肝的耐受剂量为 $28 \sim 30 \text{ Gy}$ ^[15], 在非非常规低分割放疗 (每次分割剂量 $4 \sim 8 \text{ Gy}$) 下, 全肝的耐受量为 23 Gy ^[16]; 肝功能为 Child-Pugh B 级时, 肝脏对射线的耐受量明显下降。考虑到亚洲 PLA 患者常伴有肝硬化和脾功能亢进, 导致胃肠道瘀血和凝血功能差, 所以放射耐受剂量更低于临床推荐剂量^[17]。而肝脏肿瘤的放疗剂量与低分化鳞癌 (如鼻咽癌) 相近, 致死量约为 $60 \text{ Gy}/6 \text{ 周}$,

所以正常肝组织的耐受剂量远低于致死量^[18]。因此,寻找高效低毒的放射增敏剂是目前肝癌放射治疗的一个研究热点。

中药具有多靶点、多效性的特点,其毒副作用较低,在改善放疗敏感性方面有其自身的特点,作为放疗辅助用药已广泛应用于恶性肿瘤的防治。许多活血化瘀类中药能通过改善血液循环及组织供氧来实现放疗的增敏作用,如莪术油、川芎嗪、川红注射液、通窍活血汤等中药制剂,通过扩张血管、增加血流、改善微循环、破坏肿瘤组织周围和内部纤维蛋白的聚集、降低血液黏稠度、减轻血管闭塞等作用,提高瘤体的氧效值,改善乏氧细胞放射敏感性^[19-20]。而部分中药提取物则通过增强对肿瘤细胞 DNA 的损伤、抑制乏氧细胞损伤的修复来起到增敏作用,如在乏氧条件下,马蔺子甲素可明显降低 HeLa 细胞中谷胱甘肽含量,抑制 DNA 的合成和 DNA 链断裂后的重接修复,从而起到放射增敏作用^[21];另外一些中药提取物则可以通过调节肿瘤细胞周期,从而提高放射敏感性,如 β-榄香烯可以提高 H460 癌细胞株 G₂/M 期细胞比例,从而起到放疗增敏作用^[22];还有一些补益固本类中药提取物则能通过诱导肿瘤细胞凋亡、促进 DNA 分子损伤、抑制肿瘤细胞增殖来实现放疗增敏,如人参皂苷 Rg3 能通过抑制细胞活性、诱导细胞凋亡及 DNA 分子损伤来实现对食管癌细胞的放疗增敏^[23]。

根据实验结果可知,RPTS 能抑制 HepG₂ 细胞的增殖,且在一定范围内具有时间和浓度依赖性。从细胞周期分布情况可知,低细胞毒性的 RPTS 能使 HepG₂ 细胞周期分布发生改变;而低细胞毒性的 RPTS 可协同 X 线进一步诱导细胞发生凋亡,这说明改变细胞周期分布、诱导细胞凋亡可能是 RPTS 发挥抗肿瘤作用、提高肝癌细胞放射敏感性的一个重要机制。

MUC-1 蛋白是一种在大部分肿瘤细胞中都过量表达的糖蛋白,它与肿瘤血管生成、增殖、转移、以及新陈代谢在内的诸多方面都关系密切^[24-28]。MUC-1 基因作为原发性肝癌的致癌基因,已被发现具有加速肝癌细胞转移和扩散的能力^[29],而 JAK/STAT 信号通路对肝癌细胞的生长增殖起着至关重要的作用^[30],抑制 STAT3 信号通路能增加肝癌细胞的辐射诱导凋亡^[31]。笔者前期的研究也发现^[32],MUC-1 蛋白能通过激活 JAK2/STAT3 信号通路提高肝癌细胞的放射抵抗性;而 MUC-1 蛋白通过 JAK2/STAT3 信号通路以及抗凋亡蛋白 McI-1 和 Bcl-xL 的诱导作用抑制辐射诱导的细胞凋亡。这意味着降低 MUC-1 蛋白的表达可能是提高肝癌放疗敏感性的一个潜在靶点。在本实验中,

RPTS 能单独抑制 HepG₂ 细胞中 MUC-1 蛋白的表达,而当 RPTS 与 X 线联合应用,则能进一步抑制 MUC-1 蛋白的表达,说明 RPTS 可协同 X 线进一步抑制 MUC-1 蛋白的表达

参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistic, 2012 [J]. *Ca A Cancer J Clin*, 2015, 65 (2) : 87-108.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADA P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *Ca A Cancer J Clin*, 2016, 66 (2) : 115-132.
- [3] 卢伟, 牟雄军, 杨光义, 等. 中药重楼药理活性研究进展 [J]. *中国药师*, 2017, 20 (5) : 896-899.
- [4] ZHANG J, YANG Y, LEI L, et al. *Rhizoma paridis* saponins induces cell cycle arrest and apoptosis in non-small cell lung carcinoma A549 cells [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21 : 2535-2541.
- [5] 方海雁, 龚晓燕, 洪星辉, 等. 重楼总皂苷对人胃癌 MKN-45 细胞凋亡及 Fas/FasL 信号通路的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40 (7) : 1388-1391.
- [6] QIAN X, ZHU L, HU J, et al. *Rhizoma Paridis* ethanol extract selectively inhibits the proliferation of HUVECs comparing to Lovo cells and shows anti-angiogenesis effects in a mouse model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143 (1) : 256-261.
- [7] ZENG Z C, TANG Z Y, FAN J, et al. A comparison of chemoembolization combination with and without radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer J*, 2004, 10 (5) : 307-316.
- [8] MENG M B, CUI Y L, YOU L, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 92 (2) : 184-194.
- [9] TANG Z Y. A comparison of treatment combinations with and without radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombus [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61 (2) : 432-443.
- [10] ZENG Z C, TANG Z J, QIN L X, et al. Consideration of role of radiotherapy for lymph node metastases in patients with HCC: retrospective analysis for prognostic factors from 125 patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63 (4) : 1067-1076.
- [11] ZHOU L Y, ZENG Z C, FAN J, et al. Radiotherapy treatment of adrenal gland metastases from hepatocellular carcinoma: clinical features and prognostic factors [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14 (1) : 1-9.
- [12] HE J, ZENG Z C, TANG Z Y, et al. Clinical features and

- prognostic factors in patients with bone metastases from hepatocellular carcinoma receiving external beam radiotherapy[J]. *Cancer*, 2009, 115(12):2710-2720.
- [13] WANG W H, WANG Z, WU J X, et al. Survival benefit with IMRT following narrow-margin hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma close to major vessels[J]. *Liver Int*, 2015, 35(12):2603-2610.
- [14] 黄莹, 高远红, 郭芬芬, 等. 大剂量分割照射人肝癌细胞系移植瘤的实验研究[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(16):2687-2689.
- [15] DAWSON L A, NORMOLLE D, BALTER J M, et al. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(4):810-821.
- [16] LIANG S X, ZHU X D, XU Z Y, et al. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(2):426-434.
- [17] CHON Y E, SEONG J, KIM B K, et al. Gastroduodenal complications after concurrent chemoradiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma: endoscopic findings and risk factors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(5):1343-1351.
- [18] 严皓文, 张秀萍. 肝细胞肝癌放射治疗进展[J]. *消化肿瘤杂志: 电子版*, 2017, 9(1):59-63.
- [19] 邬晓东, 史建军, 刘锦全, 等. 中药放疗增敏散对鼻咽癌放疗增敏作用的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2003, 11(1):20-22.
- [20] 耿长新, 曾昭冲, 王吉耀. 多烯紫杉醇在体内对肝癌的抑制和放射增敏作用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(1):60-61.
- [21] 李德华, 王士贤, 匡朴, 等. 马蔺子成分 Iq7611 的放射增敏研究[J]. *肿瘤*, 1987, 7(3):97.
- [22] WANG G, LI X, HUANG F, et al. Antitumor effect of beta-elemene in non-small-cell lung cancer cells is mediated via induction of cell cycle arrest and apoptotic cell death[J]. *Cell Mol Life Sci Cmls*, 2005, 62(7/8):881-893.
- [23] 杨玖, 葛小林, 曹远东, 等. 人参皂苷 Rg3 对食管癌细胞放射增敏作用的初步研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(10):886-890.
- [24] NATH S, MUKHERJEE P. MUC1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression[J]. *Trend Mol Med*, 2014, 20(6):332-342.
- [25] KITAMOTO S, YOKOYAMA S, HIGASHI M, et al. MUC1 enhances hypoxia-driven angiogenesis through the regulation of multiple proangiogenic factors[J]. *Oncogene*, 2013, 32(39):4614-4621.
- [26] GRONNIER C, BRUYÈRE E, LAHDAOUI F, et al. The MUC1 mucin regulates the tumorigenic properties of human esophageal adenocarcinomatous cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(11):2432-2437.
- [27] WANG J, LIU G, LI Q, et al. Mucin1 promotes the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells via JNK-mediated phosphorylation of Smad2 at the C-terminal and linker regions[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(22):19264-19278.
- [28] ZHAO Q, PIYUSH T, CHEN C, et al. MUC1 extracellular domain confers resistance of epithelial cancer cells to anoikis[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(10):e1438.
- [29] MOHR A M, BAILEY J M, LEWALLEN M E, et al. MUC1 regulates expression of multiple microRNAs involved in pancreatic tumor progression, including the miR-200c/141 cluster[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e73306.
- [30] NATH S, DANESHVAR K, ROY L D, et al. MUC1 induces drug resistance in pancreatic cancer cells via upregulation of multidrug resistance genes[J]. *Oncogenesis*, 2013, 2(6):e51.
- [31] KHARBANDA A, RAJABI H, JIN C, et al. Oncogenic MUC1-C promotes tamoxifen resistance in human breast cancer[J]. *Mol Cancer Res Mcr*, 2013, 11(7):714-723.
- [32] YI F T, LU Q P. Mucin1 promotes radioresistance in hepatocellular carcinoma cells through activation of JAK2/STAT3 signaling[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6):7571-7576.