

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.21.009

辛伐他汀对人前列腺癌 PC3 细胞增殖、凋亡及 Ras/Rho 通路的影响

陈亚梅¹, 李冬水^{2△}, 余明主¹

(1. 中国人民解放军第 908 医院, 江西 南昌 330002; 2. 南昌大学第一附属医院, 江西 南昌 330006)

摘要:目的 探讨辛伐他汀对人前列腺癌 PC3 细胞增殖、凋亡及 Ras/Rho 信号通路的影响。方法 体外培养 PC3 细胞, 阴性对照组(A 组)加入无血清 RPMI-1640 培养基, 阳性对照组(B 组)加入含有终浓度为 4 $\mu\text{mol/L}$ 的多西紫杉醇, 辛伐他汀低、中、高剂量组(C_1 组、 C_2 组、 C_3 组)分别加入终浓度为 1.25, 2.50, 5.00 $\mu\text{mol/L}$ 的辛伐他汀, 继续培养 48 h 后采用细胞增殖成像分析(EDU)法测定 PC3 细胞的增殖水平, 采用原位末端转移酶标记(TUNEL)法测定 PC3 细胞凋亡水平, 采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法测定培养基中睾酮和二氢睾酮(DHT)的浓度, 采用实时荧光定量 PCR 检测 PC3 细胞中 let-7、神经母细胞瘤 Ras 病毒癌基因同源物(NRAS)、Ras 和 Rho mRNA 水平。结果 与 A 组相比, B 组和 C_1 组、 C_2 组、 C_3 组的 5-乙基-2'-脱氧尿嘧啶核苷(EDU)掺入率、睾酮、DHT、NRAS、Ras 和 Rho 显著降低, 细胞凋亡率和 let-7 显著增加($P < 0.05$); 与 B 组相比, C_1 组、 C_2 组、 C_3 组的 EDU 掺入率、睾酮、DHT、NRAS、Ras 和 Rho 增加, 细胞凋亡率和 let-7 降低, 随着辛伐他汀剂量的增加, EDU 掺入率、睾酮、DHT、NRAS、Ras 和 Rho 逐渐降低, 细胞凋亡率和 let-7 逐渐增加($P < 0.05$)。结论 辛伐他汀可能通过激活 Ras/Rho 信号通路, 抑制 PC3 细胞增殖, 并促进其凋亡。

关键词: 辛伐他汀; 前列腺癌; PC3 细胞; 细胞增殖; 细胞凋亡; Ras/Rho 信号通路

中图分类号: R965; R972⁺. 6

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)21-0029-05

Effect of Simvastatin on Proliferation, Apoptosis and Ras/Rho Signaling Pathway of Human Prostate Cancer PC3 Cells

CHEN Yamei¹, LI Dongshui², YU Mingzhu¹

(1. The 908th Hospital of PLA, Nanchang, Jiangxi, China 330002; 2. The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, China 330006)

Abstract: Objective To investigate the effect of simvastatin on proliferation, apoptosis and Ras/Rho signaling pathway of human prostate cancer PC3 cells. **Methods** PC3 cells were cultured *in vitro*, serum-free RPMI-1640 medium was added to the negative control group(group A), docetaxel with final concentration of 4 $\mu\text{mol/L}$ was added to the positive control group(group B), and final concentrations of 1.25, 2.50 and 5.00 $\mu\text{mol/L}$ were added to the low-, medium- and high-dose simvastatin groups(groups C_1 , C_2 , C_3) respectively. After 48 h of culture, the proliferation of PC3 cells was measured by the EDU method, apoptosis of PC3 cells were measured by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated nick end labeling(TUNEL) method, the testosterone and dihydrotestosterone (DHT) were detected by liquid chromatography-tandem mass spectrometry(LC-MS/MS), the let-7, neuroblastoma Ras viral oncogene homolog(NRAS), Ras and Rho mRNA were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction(PCR). **Results** Compared with group A, the EDU incorporation rate, testosterone, DHT, NRAS, Ras and Rho of group B and groups C_1 , C_2 , C_3 were significantly decreased, while the apoptosis rate and let-7 were significantly increased($P < 0.05$). Compared with group B, the EDU incorporation rate, testosterone, DHT, NRAS, Ras and Rho of groups C_1 , C_2 , C_3 were increased, and the apoptosis rate and let-7 were decreased, and with the increase of simvastatin dose, the incorporation rate of EDU, testosterone, DHT, NRAS, Ras and Rho gradually decreased, while the apoptosis rate and let-7 gradually increased($P < 0.05$). **Conclusion** Simvastatin can inhibit PC3 cells proliferation and promote PC3 cells apoptosis by activating Ras/Rho signaling pathway.

Key words: simvastatin; prostate cancer; PC3 cells; cell proliferation; apoptosis; Ras/Rho signaling pathway

第一作者: 陈亚梅, 女, 大学本科, 主治医师, 研究方向为泌尿外科疾病的诊治, (电子信箱)21082696@qq.com。

[△]通信作者: 李冬水, 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为前列腺增生, 肿瘤及男科学的基础与临床, (电子信箱)ldshlll@126.com。

~~~~~

metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(2): 106-119.

2028-2041.

[14] PANDEY G, BORCHERDING N, KOLB R, et al. ROR1 Potentiates FGFR Signaling in Basal-Like Breast Cancer[J]. Cancers, 2019, 11(5): 718.

[17] SRIVASTAVA S, SALTER AI, LIGGITT D, et al. Logic-Gated ROR1 Chimeric Antigen Receptor Expression Rescues T Cell-Mediated Toxicity to Normal Tissues and Enables Selective Tumor Targeting[J]. Cancer Cell, 2019, 35(3): 489-503.

[15] NEELAKANTAN D, ZHOU H, OLIPHANT MUJ, et al. EMT cells increase breast cancer metastasis via paracrine GLI activation in neighbouring tumour cells[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15773.

[18] GAO Q, CHAN H, MAN C, et al. Differential ER $\alpha$ -mediated rapid estrogenic actions of ginsenoside Rg1 and estren in human breast cancer MCF-7 cells[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 141: 104-112.

[16] BRIVIO S, CADAMURO M, FABRIS L, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition and cancer invasiveness: what can we learn from cholangiocarcinoma? [J]. J Clin Med, 2015, 4(12):

(收稿日期: 2020-01-22; 修回日期: 2020-07-19)

近年来,去势抵抗性前列腺癌(CRPC)瘤内从头合成雄激素已成为研究热点,采用阿比特龙治疗 CRPC 患者可减弱肿瘤内新生雄激素的作用<sup>[1]</sup>。胆固醇是雄激素从头合成中的主要原料,且多种酶在此过程中起着重要作用。他汀类药物是一种治疗高脂血症的药物,通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶来降低血清胆固醇水平<sup>[2]</sup>。其中,辛伐他汀可降低雄激素依赖性前列腺癌细胞的细胞内胆固醇水平<sup>[3]</sup>。在体外,他汀类药物可通过降低胆固醇含量来抑制结肠癌细胞增殖<sup>[4]</sup>;可通过抑制胰岛素样生长因子 1 受体(IGF1R)的表达来抑制前列腺癌的进展<sup>[5]</sup>。Ras/Rhodopsin (Rho)信号通路在细胞和前列腺癌细胞的生物学特性中起着不可替代的作用<sup>[6]</sup>。Ras 在前列腺癌细胞株 PC3 中下调,抑制肿瘤的发展<sup>[7]</sup>。Rho 信号通路是 Ras 同源基因家族成员之一,Rho 相关卷曲螺旋形成激酶可调节细胞肌动蛋白细胞骨架的形成,进而参与副黏病毒感染,与多种恶性肿瘤相关<sup>[8]</sup>。本研究中探讨了辛伐他汀对人前列腺癌 PC3 细胞增殖和凋亡的影响,以及 Ras/Rho 信号通路在此过程中的作用。现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器与试剂

仪器:二氧化碳细胞培养箱(美国 Thermo Revco 公司);高速低温离心机(美国 Sigma 公司);荧光倒置显微镜(日本 Nikon 公司);Thermo Scientific 液相色谱质谱联用仪(LC-MS,美国 Thermo Scientific 公司);NanoDrop2000c 型蛋白核酸检测仪(美国 Thermo 公司);实时荧光定量 PCR(美国 Bio-Rad 公司)。

试剂:辛伐他汀、多西紫杉醇、5-乙基-2'-脱氧尿嘧啶核苷(EDU,美国 Sigma 公司,批号分别为 S6196, S1572, S3482);前列腺癌 PC3 细胞(上海生命科学研究院细胞库,批号为 CM-125429);胎牛血清(美国 Gibco 公司,批号为 160044);RPMI-1640 培养基(美国 Hyclone 公司,批号为 190045);细胞增殖成像分析试剂盒(EDU,美国 Invitrogen 公司,批号为 1574);TdT 介导的脱氧尿嘧啶缺口末端标记(TUNEL)细胞凋亡检测试剂盒(碧云天生物技术公司,批号为 CA1020);TRIzol(天根生化科技有限公司,批号为 DP421);PrimeScript RT reagent Kit Perfect Real Time RNA 反转录试剂盒(大连 TaKaRa 公司,批号为 RR047A);UltraSYBR One Step RNA PCR Kit 荧光定量 PCR 试剂盒(宝生物工程大连有限公司,批号为 TK08045);MicroRNA let-7(let-7)、神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物(NRAS)、Ras、Rho 和 U6 引物(大连 TaKaRa 公司)。let-7 上游引物为 5'-CGGCTCGCATGAGGTAGTAGG-3',下游引物为 5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGTA-3';NRAS 上游引物

为 5'-GCGAAGGCTTCCTCTGTGTA-3',下游引物为 5'-CCCCTAACTCTTGGCCAGTT-3';Ras 上游引物为 5'-GGGAGGATTGTGGCCTTCTT-3',下游引物为 5'-TGTGCAGGTGCCGGTTCAG-3';Rho 上游引物为 5'-ATCATGGGCTGGACATTGGA-3',下游引物为 5'-ACAGGGACATCAGTCGCTTCA-3';U6 引物序列:上游引物为 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3',下游引物为 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3'。

### 1.2 细胞培养及分组

用含胎牛血清(10%)的 RPMI-1640 培养液在 37℃ 及 5% CO<sub>2</sub>、饱和湿度的条件下培养 PC3 细胞,隔天换液,当细胞融合率达 90% 时,进行细胞传代。分为阴性对照组(A 组),阳性对照组(B 组),辛伐他汀低、中、高剂量组(C<sub>1</sub> 组、C<sub>2</sub> 组、C<sub>3</sub> 组)。A 组加入无血清 RPMI-1640 培养基,B 组加入含有终浓度为 4 μmol/L 的多西紫杉醇<sup>[9]</sup>,C<sub>1</sub> 组、C<sub>2</sub> 组、C<sub>3</sub> 组分别加入终浓度为 1.25, 2.50, 5.00 μmol/L 的辛伐他汀<sup>[10]</sup>,继续培养 48 h 后进行相关检测。

### 1.3 EDU 法测定 PC3 细胞增殖

将 PC3 细胞以 5 × 10<sup>3</sup> 个/孔接种于 96 孔板中,每孔 200 μL,待细胞融合后,按 1.2 项下给予受试物干预 48 h,换用 50 mmol/L EDU 溶液孵育 4 h,4% 甲醛固定 15 min,0.5% Triton X-100 处理 20 min,以便在室温下通透。将细胞在室温下用 100 mL Apollo 染色 30 min,再用 100 mL Hoechst 避光孵育 30 min。荧光显微镜下进行观察和摄像,并计算 EDU 掺入率[EDU 掺入率 = EDU 阳性细胞数(红色染色的细胞)/C4-2 细胞数(蓝色染色的细胞)]。

### 1.4 TUNEL 法测定 PC3 细胞凋亡

将 PC3 细胞以 5 × 10<sup>4</sup> 个/孔接种于 6 孔板内,每孔 3 mL,待细胞融合后,按 1.2 项下方法给予受试物干预 48 h,弃培养基,4% 甲醛固定 15 min,依次用 50%, 75%, 95%, 100% 乙醇脱水 5 min,磷酸盐缓冲液冲洗 2 次,0.5% Triton X-100 处理 20 min,加入 TUNEL 工作液,37℃ 孵育 1 h,使用荧光显微镜检测凋亡细胞(绿色荧光染色),碘化丙啶(PI)反染细胞核,计数绿色和红色荧光细胞[计数阳性细胞率(%) = 绿色荧光细胞数/蓝色荧光细胞数]。

### 1.5 液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法测定培养基中睾酮和二氢睾酮(DHT)的浓度

将 PC3 细胞以 5 × 10<sup>4</sup> 个/孔接种于 6 孔板内,每孔 3 mL,待细胞融合后,按 1.2 项下方法给予受试物干预 48 h,将雄烯二酮(100 μmol/L)添加到培养基中,24 h 后收集培养基,并使用 LC-MS/MS 测量睾酮和 DHT 浓度。

## 1.6 实时荧光定量 PCR(RT-PCR) 检测 let-7, NRAS, Ras 和 Rho mRNA 水平

以  $5 \times 10^4$  个/孔接种于 6 孔板内, 每孔 3 mL, 待细胞融合后, 按 1.2 项下方法给予受试物干预 48 h, 使用 TRIzol 从培养的细胞中提取总 RNA, 用蛋白核酸检测仪测定 mRNA 浓度和纯度, 根据反转录试剂盒说明合成将提取的总 RNA 逆转录为 cDNA, 制备 20  $\mu$ L 反应体系, 进行扩增。反应条件为预变性 94  $^{\circ}$ C 30 s, 变性 95  $^{\circ}$ C 5 s, 60  $^{\circ}$ C 45 s, 38 个循环。61  $^{\circ}$ C 时采集荧光, 用实时荧光定量 PCR 仪检测, 对其表达量进行分析, 以 U6 作为内参, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 mRNA 的相对表达量。

## 1.7 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。数据采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 用单因素方差分析进行判断, 组间两两比较用 SNK-q 检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 对 PC3 细胞增殖和凋亡的影响

与 A 组相比, B 组、C<sub>1</sub> 组、C<sub>2</sub> 组、C<sub>3</sub> 组 EDU 的掺入率降低, 细胞凋亡率增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );

与 B 组相比, C<sub>1</sub> 组、C<sub>2</sub> 组、C<sub>3</sub> 组的 EDU 掺入率增加, 细胞凋亡率降低, 随着辛伐他汀剂量的增加, EDU 掺入率逐渐降低, 细胞凋亡率逐渐增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 1 和图 1。

### 2.2 对 PC3 细胞中睾酮和 DHT 的影响

与 A 组相比, B 组和 C<sub>1</sub> 组、C<sub>2</sub> 组、C<sub>3</sub> 组睾酮和 DHT 降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与 B 组相比, C<sub>2</sub> 组和 C<sub>3</sub> 组睾酮和 DHT 增加, 随着辛伐他汀剂量的增加, 睾酮和 DHT 逐渐降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 1。

### 2.3 对 PC3 细胞中 let-7, NRAS, Ras 和 Rho mRNA 表达的影响

与 A 组相比, B 组和 C<sub>1</sub> 组、C<sub>2</sub> 组、C<sub>3</sub> 组 let-7 增加, NRAS, Ras, Rho 降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与 B 组相比, C<sub>2</sub> 组和 C<sub>3</sub> 组 let-7 降低, NRAS, Ras, Rho 增加, 随着辛伐他汀剂量的增加, let-7 逐渐增加, NRAS, Ras, Rho 增加降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 1。

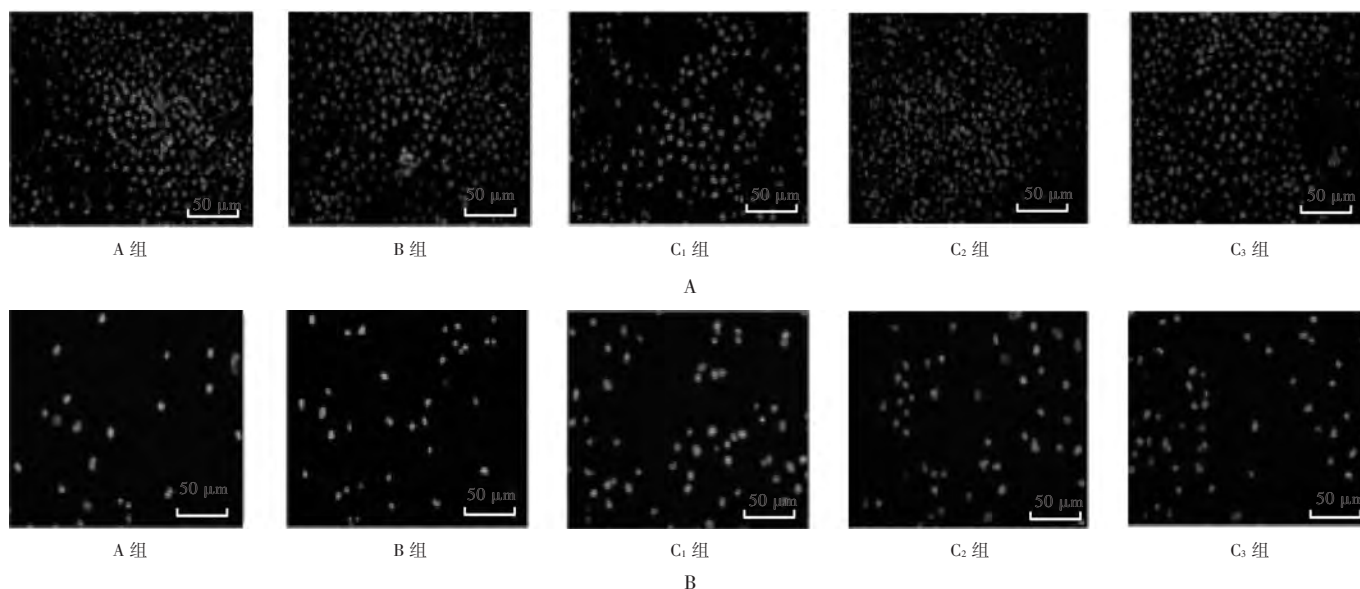
## 3 讨论

他汀类药物可用于预防癌症或潜在的癌症, 且与总前列腺癌风险间呈负相关<sup>[11]</sup>, 与总体风险无关, 但与晚

表 1 辛伐他汀对 PC3 细胞增殖和凋亡、PC3 细胞中睾酮和 DHT 及 let-7, NRAS, Ras 和 Rho mRNA 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别               | EDU 掺入率 (%)                      | 细胞凋亡率 (%)                       | 睾酮 (ng/ $\mu$ L)                      | DHT (ng/ $\mu$ L)                  | let-7                           | NRAS                            | Ras                             | Rho                             |
|------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| A 组              | 85.10 $\pm$ 10.27                | 0.16 $\pm$ 0.03                 | 3 922.50 $\pm$ 328.44                 | 1 356.48 $\pm$ 184.59              | 1.00 $\pm$ 0.08                 | 1.00 $\pm$ 0.03                 | 1.00 $\pm$ 0.03                 | 1.00 $\pm$ 0.05                 |
| B 组              | 24.29 $\pm$ 4.36 <sup>a</sup>    | 3.20 $\pm$ 0.48 <sup>a</sup>    | 741.28 $\pm$ 95.37 <sup>a</sup>       | 348.25 $\pm$ 40.21 <sup>a</sup>    | 2.28 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>    | 0.36 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>    | 0.18 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>    | 0.27 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>    |
| C <sub>1</sub> 组 | 59.14 $\pm$ 7.32 <sup>ab</sup>   | 0.47 $\pm$ 0.09 <sup>ab</sup>   | 3 162.54 $\pm$ 482.30 <sup>ab</sup>   | 1 184.28 $\pm$ 97.28 <sup>ab</sup> | 1.22 $\pm$ 0.10 <sup>ab</sup>   | 0.85 $\pm$ 0.20 <sup>ab</sup>   | 0.85 $\pm$ 0.27 <sup>ab</sup>   | 0.80 $\pm$ 0.13 <sup>ab</sup>   |
| C <sub>2</sub> 组 | 47.35 $\pm$ 5.89 <sup>abc</sup>  | 1.69 $\pm$ 0.36 <sup>abc</sup>  | 2 193.12 $\pm$ 351.37 <sup>abc</sup>  | 790.83 $\pm$ 34.50 <sup>abc</sup>  | 1.67 $\pm$ 0.07 <sup>abc</sup>  | 0.60 $\pm$ 0.16 <sup>abc</sup>  | 0.59 $\pm$ 0.42 <sup>abc</sup>  | 0.62 $\pm$ 0.05 <sup>abc</sup>  |
| C <sub>3</sub> 组 | 32.57 $\pm$ 6.28 <sup>abcd</sup> | 2.44 $\pm$ 0.23 <sup>abcd</sup> | 1 057.76 $\pm$ 159.23 <sup>abcd</sup> | 513.15 $\pm$ 69.48 <sup>abcd</sup> | 1.90 $\pm$ 0.10 <sup>abcd</sup> | 0.41 $\pm$ 0.32 <sup>abcd</sup> | 0.25 $\pm$ 0.04 <sup>abcd</sup> | 0.51 $\pm$ 0.20 <sup>abcd</sup> |

注: 与 A 组比较, <sup>a</sup>  $P < 0.05$ ; 与 B 组比较, <sup>b</sup>  $P < 0.05$ ; 与 C<sub>1</sub> 组比较, <sup>c</sup>  $P < 0.05$ ; 与 C<sub>2</sub> 组比较, <sup>d</sup>  $P < 0.05$ 。



A. 细胞增殖情况 B. 细胞凋亡情况

图 1 辛伐他汀对 PC3 细胞增殖和凋亡的影响

期前列腺癌风险降低有关(尤其是转移性或致命性前列腺癌风险)<sup>[12]</sup>。他汀类药物在体外具有多种抑制前列腺癌进展的生物学活性,如降低胆固醇含量、抑制细胞周期蛋白依赖性激酶-2(CDK-2)活性、降低胰岛素样生长因子1(IGF1)表达、增加移植瘤细胞中膜联蛋白A10(ANXA10)表达,诱导前列腺癌细胞凋亡或阻止前列腺癌细胞的增殖,但其抗癌机制尚不清楚<sup>[13]</sup>。本研究中使用已知为侵袭性前列腺癌细胞的PC3细胞系,发现辛伐他汀可抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡,表明辛伐他汀有可能减缓高级别前列腺癌的发展,但疗效不如多西紫杉醇。但考虑到多西紫杉醇的耐药性和毒副作用,辛伐他汀依然是一种很有前景的替代药物。

他汀类药物可降低雄激素依赖性前列腺癌细胞的细胞内胆固醇水平,而雄激素依赖性前列腺癌细胞不能调节低密度脂蛋白受体的表达<sup>[14]</sup>。从头合成雄激素是CRPC的治疗目标。在雄激素合成途径中,胆固醇是主要物质<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,辛伐他汀可降低睾酮和DHT水平。

Ras/Rho信号通路可介导抑制高转移性前列腺癌细胞;参与前列腺癌血管生成的过程,被阻断的Ras/Rho信号通路可抑制肿瘤细胞的生长和血管生成<sup>[16]</sup>。前列腺癌细胞中Ras/Rho信号通路的表达受雄激素调节。DHT和人工合成的雄激素(R1881)在雄激素受体阴性的PC3细胞中激活了Ras/Rho信号通路<sup>[17]</sup>。同时,R1881不会影响雄激素受体阳性的前列腺癌LNCaP细胞中Ras/Rho信号通路的表达<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,辛伐他汀可抑制PC3细胞中Ras和Rho表达。let-7在不同物种中均有表达,人类let-7表达的变化与多种癌症相关。上调的let-7在体内外均可抑制前列腺癌的克隆扩增、肿瘤再生和细胞增殖<sup>[19]</sup>。let-7可能通过调节与自我更新和生长能力相关的癌基因的表达来抑制前列腺癌的形成<sup>[20]</sup>。Targetscan网站显示,let-7和NRAS间存在特殊的结合区域。多数前列腺癌细胞携带突变的NRAS,NRAS突变可能成为前列腺癌监测和治疗的潜在生物标志物<sup>[21]</sup>。let-7通过靶向与NRAS相似的基因,在不同的癌症中发挥抑制作用。当NRAS过表达时,会诱导癌细胞的持续增殖<sup>[22]</sup>。推测上调的let-7和下调的NRAS可能抑制CRPC的发展;与Ras/Rho信号通路相关的基因NRAS被let-7抑制,从而阻断Ras/Rho信号通路,抑制其增殖,促进细胞凋亡。

综上所述,辛伐他汀能抑制PC3细胞增殖,促进PC3细胞凋亡,其作用机制可能与Ras/Rho信号通路激活有关。辛伐他汀可能是治疗前列腺癌的有效策略,但其具体作用机制和临床应用仍需作进一步研究。

#### 参考文献:

[1] 汪 洋,杨 丽,孔东波,等. 阿比特龙治疗老年去势抵抗性

前列腺癌疗效和安全性研究[J]. 中国药业,2018,27(11): 66-68.

- [2] 余 琦,王章利,张光伟,等. 他汀类药物引起新发糖尿病风险升高的病理机制:LDLR介导胆固醇内流引起胰岛 $\beta$ 细胞“脂毒性”[J]. 中国动脉硬化杂志,2018,26(4):342-346.
- [3] JUNG EJ, CHUNG KH, KIM CW. Identification of simvastatin-regulated targets associated with JNK activation in DU145 human prostate cancer cell death signaling[J]. Bmb Rep, 2017, 50(9): 466-471.
- [4] KARAGKOUNIS G, DEVECCHIO J, FERRANDON S, et al. Simvastatin enhances radiation sensitivity of colorectal cancer cells[J]. Surg Endosc, 2018, 32(8):1533-1539.
- [5] JAMWAL G, SINGH G, DAR MS, et al. Identification of a unique loss-of-function mutation in IGF1R and a crosstalk between IGF1R and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2018, 1865(6):920-931.
- [6] ANTONIELLEIS SILVEIRA AA, DOMINICAL VM, Morelli Vital D, et al. Attenuation of TNF-induced neutrophil adhesion by simvastatin is associated with the inhibition of Rho-GTPase activity, p50 activity and morphological changes[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 58:160-165.
- [7] VENA F, JIA R, ESFANDIARI A, et al. MEK inhibition leads to BRCA2 downregulation and sensitization to DNA damaging agents in pancreas and ovarian cancer models[J]. Oncotarget, 2018, 9(14):11592-11603.
- [8] KASORN A, LOISON F, KANGSAMAKSIN T, et al. Terrein inhibits migration of human breast cancer cells via inhibition of the Rho and Rac signaling pathways[J]. Oncol Rep, 2018, 39(3): 1378-1386.
- [9] 王彦玲,吴 慧,卢晓旭,等. 多西紫杉醇对甲状腺乳头状癌TPC-1细胞生长及放射敏感性的影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2016,25(4):412-413.
- [10] SEKINE Y, NAKAYAMA H, MIYAZAWA Y, et al. Simvastatin in combination with meclofenamic acid inhibits the proliferation and migration of human prostate cancer PC3 cells via an AKR1C3 mechanism[J]. Oncol Lett, 2018, 15(3):3167-3172.
- [11] 杨明根,郑周达,许振强,等. 他汀类药物与前列腺癌发生风险:一项基于人群的纵向队列研究[J]. 肿瘤, 2016, 36(9):1000-1005.
- [12] KNUUTTILA E, RIIKONEN J, SYVÄLÄ H, et al. Access and concentrations of atorvastatin in the prostate in men with prostate cancer[J]. The Prostate, 2019, 79(9):1427-1436.
- [13] NITTA T, KOIKE H, MIYAO T, et al. YM155 Reverses Statin Resistance in Renal Cancer by Reducing Expression of Survivin[J]. Anticancer Res, 2017, 37(1):75-80.
- [14] SHAN XC, DANET-DESNOYERS G, AIRD F, et al. Replication study: androgen receptor splice variants determine taxane sensitivity in prostate cancer[J]. Peer, 2018, 6:e4661.
- [15] KNUUTTILA M, MEHMOOD A, HUHTANIEMI R, et al. Antiandrogens Reduce Intratumoral Androgen Concentrations and