

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.16.003

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220506.1755.004.html>(2022-05-07)

葫芦素 E 联合 IRAK1 调控非小细胞肺癌细胞的凋亡和自噬*

何小燕¹, 廖林², 孙俊¹, 贾毅敏^{1△}

(1. 重庆大学附属肿瘤医院药学部中药房 400030; 2. 重庆市人民医院药学部 401147)

[摘要] 目的 探讨葫芦素 E 是否可通过调控白细胞介素 1 受体相关激酶 1 (IRAK1) 表达影响肺癌细胞的凋亡和自噬。方法 体外培养肺癌 H1299 细胞, 将其分为对照组、葫芦素 E 组、si-NC 组、si-IRAK1 组、葫芦素 E+pcDNA 组和葫芦素 E+pcDNA-IRAK1 组。采用四甲基偶氮唑盐比色法 (MTT) 检测细胞活性, 流式细胞术检测细胞凋亡, Western blot 检测 Bcl-2、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、自噬相关基因 Beclin 1 (Beclin 1)、自噬相关基因 (ATG5)、轻链 3 (LC3) I、LC3 II、p62 和 IRAK1 的表达水平。结果 与对照组比较, 葫芦素 E 组肺癌 H1299 细胞凋亡率和自噬水平均显著升高, Bcl-2、p62 表达水平均显著降低, Bax、Beclin 1、ATG5 表达水平, 以及 LC3 II/I 显著升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 葫芦素 E 组肺癌 H1299 细胞的 IRAK1 表达水平显著降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 si-NC 组比较, si-IRAK1 组肺癌 H1299 细胞凋亡率和自噬水平的显著升高, IRAK1、Bcl-2、p62 表达水平均显著降低, Bax、Beclin 1、ATG5 表达水平, 以及 LC3 II/I 均显著升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 上调 IRAK1 表达逆转了葫芦素 E 对肺癌 H1299 细胞凋亡和自噬的影响, 凋亡率和自噬水平均显著降低, IRAK1、Bcl-2、p62 表达水平均显著升高, Bax、Beclin 1、ATG5 表达水平, 以及 LC3 II/I 均显著降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 葫芦素 E 可能通过下调 IRAK1 表达促进肺癌 H1299 细胞凋亡和自噬。

[关键词] 葫芦素 E; IRAK1; 凋亡; 自噬**[中图分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)16-2713-06

Cucurbitacin E combined with IRAK1 regulates apoptosis and autophagy in non-small cell lung cancer cells*

HE Xiaoyan¹, LIAO Lin², SUN Jun¹, JIA Yimin^{1△}

(1. Traditional Chinese Medicine Pharmacy, Department of Pharmacy, Chongqing University Affiliated Tumor Hospital, Chongqing 400030, China; 2. Department of Pharmacy, Chongqing Municipal People's Hospital, Chongqing 401147, China)

[Abstract] **Objective** To investigate whether Cucurbitacin E can affect the apoptosis and autophagy of lung cancer cells by regulating the expression of IRAK1. **Methods** The lung cancer H1299 cells were cultured in vitro and divided into the control group, Cucurbitacin E group, si-NC group, si-IRAK1 group, Cucurbitacin E + pcDNA group and Cucurbitacin E + pcDNA-IRAK1 group. The tetramethylazolate colorimetric method (MTT) was used to detect the cell activity. The flow cytometry was used to detect the cell apoptosis. Western blot was used to detect the expression levels of Bcl-2, Bax, Beclin 1, ATG5, LC3 I, LC3 II, p62 and interleukin 1 receptor-associated kinase 1 (IRAK1). **Results** Compared with the control group, the apoptosis rate and autophagy level of lung cancer H1299 cells in the Cucurbitacin E group were significantly increased, the expression levels of Bcl-2 and p62 were significantly decreased, the expression levels of Bax, Beclin 1 and ATG5 and the ratio of LC3 II/LC3 I were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, the IRAK1 expression level of lung cancer H1299 cells in the Cucurbitacin E group was significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the si-NC group, the apoptosis rate and autophagy level of lung cancer H1299 cells in the si-IRAK1 group were significantly increased, the expression levels of IRAK1, Bcl-2 and p62 were significantly decreased, the expression levels of Bax, Beclin 1 and ATG5 and the ratio of LC3 II/LC3 I were significantly increased,

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目 (2021MSXM171)。 作者简介: 何小燕 (1988—), 初级中药师, 本科, 主要从事中药单体活性的研究。 △ 通信作者, E-mail: jym012005@163.com。

and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The up-regulation of IRAK1 expression reversed the effects of Cucurbitacin E on the apoptosis and autophagy of lung cancer H1299 cells, the apoptosis rate and autophagy level were significantly decreased, the expression levels of IRAK1, Bcl-2 and p62 were significantly increased, the expression levels of Bax, Beclin 1 and ATG5 and the ratio of LC3 II / LC3 I were significantly decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Cucurbitacin E could promote apoptosis and autophagy of lung cancer H1299 cells by down-regulating the expression of IRAK1.

[Key words] Cucurbitacin E; IRAK1; apoptosis; autophagy

肺癌是全球最常见的癌症之一,也是发病率和病死率最高的癌症^[1-3]。肺癌可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌,非小细胞肺癌是肺癌的主要类型,约占肺癌的 85%,包括鳞状细胞癌、大细胞癌和腺癌。遗传易感性、不良饮食、职业暴露和吸烟是非小细胞肺癌的主要危险因素^[4]。非小细胞肺癌早期治愈率较高,但多数患者确诊时已处于晚期,预后较差^[5]。近年来,手术、放疗、化疗和靶向治疗等方面均取得了长足进步,但非小细胞肺癌患者,尤其是转移、复发患者的整体生存时间远未达到令人满意的水平^[6]。因此,亟待研究非小细胞肺癌的致病机制和新的治疗策略。有研究发现天然药物提取物具有抗炎、抗肿瘤等作用。葫芦素 E 是一种天然的三萜类化合物,具有较强的抗炎和抗癌活性^[7]。葫芦素 E 可诱导肺癌细胞 caspase 依赖性凋亡和活性氧(ROS)介导的保护性自噬^[8]。在小鼠模型中,葫芦素 E 可通过抑制 Yes 相关蛋白信号通路抑制人类非小细胞肺癌的脑转移^[9]。但葫芦素 E 的抗肿瘤分子机制尚未阐明。白细胞介素 1 受体相关激酶 1 (IRAK1) 是 Toll 样受体 (TLR) 信号通路的下游效应分子,参与炎症、自身免疫和癌症。IRAK1 在肺癌组织中表达上调,其与肺癌临床 TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤大小和远端转移均呈正相关^[10]。但葫芦素 E 是否可通过调控 IRAK1 表达发挥抗肿瘤作用尚未可知。因此,本研究主要分析了葫芦素 E 对肺癌细胞凋亡和自噬的影响,探究了其对 IRAK1 的调控作用,旨在为肺癌的治疗提供新方向。

1 材料与方法

1.1 材料

肺癌细胞系 H1299 购自中国科学院上海细胞研究所,葫芦素 E 购自美国 Sigma 公司,杜氏改良 Eagle 培养基 (DMEM) 购自上海微科生物技术有限公司,胎牛血清、胰蛋白酶均购自美国 Gibco 公司,四甲基偶氮唑盐 (MTT) 试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司,Annexin V-FITC/碘化丙啶 (PI) 凋亡检测试剂盒购自上海瓦兰生物科技有限公司,IPA 蛋白裂解液、二辛可宁酸 (BCA) 试剂盒均购自北京百奥莱博科技有限公司,si-NC、si-IRAK1 均购自广州锐博生物科技有限公司,pcDNA、pcDNA-IRAK1 均购自上海联迈生物工程有限公司,Lipofectamine2000 购自美国 Invitrogen 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞转染与分组

将 H1299 细胞置于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中培养,待细胞生长至 80% 融合度时用 0.25% 胰蛋白酶消化,传代培养,取对数生长期 H1299 细胞进行后续研究。将对数生长期 H1299 细胞接种于 6 孔板 (5×10^4 个/孔),分别加入含 0、0.01、0.10、1.00、2.00、5.00 $\mu\text{mol/L}$ 葫芦素 E 的培养基孵育 24 h,0 $\mu\text{mol/L}$ 葫芦素 E 处理的 H1299 细胞设为对照组,检测 H1299 细胞活力。后续实验的葫芦素 E 质量浓度选择 2.00 $\mu\text{mol/L}$,将 2 $\mu\text{mol/L}$ 葫芦素 E 处理的 H1299 细胞设为葫芦素 E 组。将 si-NC、si-IRAK1 分别转染至 H1299 细胞中,设为 si-NC 组和 si-IRAK1 组;用 2.00 $\mu\text{mol/L}$ 葫芦素 E 处理并分别转染 pcDNA、pcDNA-IRAK1 至 H1299 细胞中 24 h,设为葫芦素 E + pcDNA 组和葫芦素 E + pcDNA-IRAK1 组。

1.2.2 MTT 检测细胞活力

取各组 H1299 细胞 (2.5×10^4 个/mL) 接种于 96 孔板 (100 μL /孔),培养 48 h 后加入 MTT 溶液 20 μL /孔,培养 4 h,弃上清液,加入二甲基亚砜 (DMSO) 150 μL /孔,室温震荡孵育 5 min,酶标仪检测 490 nm 处的吸光度 (A) 值,并计算 H1299 细胞活力。

1.2.3 流式细胞术检测细胞凋亡

按照 Annexin V-FITC/PI 试剂盒说明书检测 H1299 细胞凋亡,收集各组细胞,用磷酸盐缓冲液 (PBS) 漂洗 2 次,结合缓冲液重悬后分别加入 Annexin V-FITC、PI 各 5 μL ,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 15 min 后采用流式细胞仪检测细胞凋亡。

1.2.4 Western blot 检测蛋白表达

提取各组 H1299 细胞总蛋白,采用 BCA 试剂盒进行定量。以每孔 60 μg 进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,然后转至聚偏氟乙烯膜,5% 脱脂牛奶室温封闭,加入一抗 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,用 PBS 洗涤 3 次,加入二抗室温孵育 2 h,用 PBS 洗涤 3 次,显影,定影,以 GAPDH 作为内参,用 ImageJ 软件分析蛋白条带灰度值。

1.2.5 实时荧光定量 PCR (RT-qPCR)

提取细胞总 RNA,反转录成 cDNA,以 GAPDH 作为内参检测 IRAK1 mRNA 表达水平,相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算。IRAK1 mRNA 上游引物序列: 5'-GCA CCC ACA ACT TCT CGG AG-3',下游引物序列: 5'-CAC CGT GTT CCT CAT CAC CG-3'; GAPDH 上游引物序列: 5'-TGA CTT CAA CAG CGA

CAC CCA-3',下游引物序列:5'-CAC CCT GTT GCT GTA GCC AAA-3';引物由上海生工生物工程公司合成。PCR 反应条件:95 ℃ 预热 3 min,95 ℃ 变性 30 s,58 ℃ 退火 30 s,72 ℃ 延伸 30 s,共 35 个循环。

1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示且均符合正态分布,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

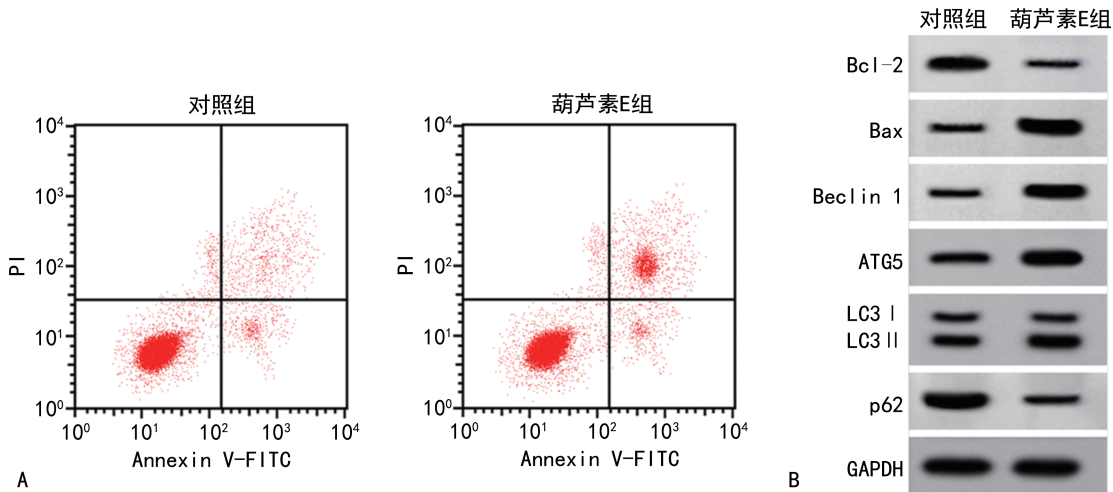
2.1 不同质量浓度葫芦素 E 对肺癌 H1299 细胞活力的影响

0.10、1.00、2.00、5.00 $\mu\text{mol/L}$ 葫芦素 E 组肺癌 H1299 细胞活力分别为 78.58 ± 4.76 、 62.19 ± 3.26 、

45.41 ± 2.34 、 28.76 ± 1.78 均明显低于对照组 (100.00 ± 5.14),差异有统计学意义 ($F = 56.718$, $P = 0.000$);0.01 $\mu\text{mol/L}$ 葫芦素 E 组细胞活力 (93.69 ± 3.71) 与对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),故后续实验葫芦素 E 质量浓度为 2.00 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.2 葫芦素 E 对肺癌 H1299 细胞凋亡和自噬的影响

与对照组比较,葫芦素 E 组肺癌 H1299 细胞凋亡率和自噬水平均显著升高,Bcl-2、p62 表达水平均显著降低,Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、自噬相关基因 Beclin 1(Beclin 1)、自噬相关基因(ATG5)表达水平,以及轻链 3(LC3) II / I 显著升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 1、表 1。



A: H1299 细胞凋亡流式图;B:凋亡和自噬相关蛋白的表达。

图 1 葫芦素 E 对肺癌 H1299 细胞凋亡和自噬的影响

表 1 葫芦素 E 对肺癌 H1299 细胞凋亡和自噬的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	凋亡率(%)	Bcl-2	Bax	Beclin 1	ATG5	LC3 II / I	p62
对照组	6.18 ± 0.44	0.58 ± 0.03	0.22 ± 0.02	0.23 ± 0.02	0.22 ± 0.01	1.52 ± 0.14	0.62 ± 0.03
葫芦素 E 组	23.36 ± 1.68	0.19 ± 0.01	0.71 ± 0.04	0.68 ± 0.03	0.61 ± 0.02	4.12 ± 0.31	0.26 ± 0.02
t	9.923	10.860	12.014	11.643	13.816	7.742	9.926
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 葫芦素 E 对肺癌 H1299 细胞中 IRAK1 表达的影响

与对照组比较,葫芦素 E 组肺癌 H1299 细胞 IRAK1 表达水平显著降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 2、表 2。

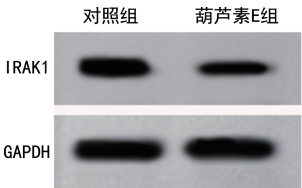


图 2 葫芦素 E 对肺癌 H1299 细胞中 IRAK1 蛋白表达的影响

2.4 干扰 IRAK1 对肺癌 H1299 细胞凋亡和自噬的影响

与 si-NC 组比较,si-IRAK1 组肺癌 H1299 细胞凋亡率和自噬水平均显著升高,IRAK1、Bcl-2、p62 表达水平均显著降低,Bax、Beclin 1、ATG5 表达水平,以及 LC3 II / I 均显著升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 3、表 3。

表 2 葫芦素 E 对肺癌 H1299 细胞中 IRAK1 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	IRAK1 mRNA	IRAK1 蛋白
对照组	2.95 ± 0.19	0.69 ± 0.04
葫芦素 E 组	1.59 ± 0.13	0.32 ± 0.03
t	5.922	7.223
P	0.000	0.000

2.5 葫芦素 E 联合 IRAK1 对肺癌 H1299 细胞凋亡和自噬的影响

3 讨 论

目前,非小细胞肺癌的治疗方法包括手术、免疫治疗、放疗、靶向治疗等。化疗、靶向治疗等虽可提高疗效,但也会损伤正常组织器官,因此,急需寻找高效且低毒的药物。中医药已有 3 000 多年的历史,可用于预防和治疗多种肺相关疾病。传统中药可通过诱导细胞凋亡、抑制增殖、抑制转移、逆转多药耐药和调节免疫功能发挥抗癌作用,并改善患者的生活质量^[11-12]。传统中草药在癌症的辅助治疗中由来已久,近年来,传统中草药对肺癌的治疗作用已经被广泛筛选和评估,如姜黄素、白花丹素、人参皂苷、紫草素、雷公藤红醇等均显示出一定的抗肺癌活性。葫芦素 E 具有较强的抗癌活性,可通过降低转录因子激活增强子结合蛋白 4(TFAP4)/Wnt/ β -联蛋白信号通路增强结直肠癌细胞的化疗敏感性^[13]。葫芦素 E 可通过调控丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)、Janus 激酶/信号转导子与转录激活子 3 等多种药理信号通路抑制肝细胞癌细胞的增殖和迁移^[14]。葫芦素 E 通过抑制蛋白激酶 B(Akt)活化降低其在胃癌细胞中的表达,从而诱导细胞 G₂/M 期阻滞和凋亡,抑制胃癌细胞的生长^[15]。葫芦素 E 对前列腺癌 LNCaP 细胞具有明显的细胞毒性,抑制细胞活力,促进细胞凋亡^[16]。葫芦素 E 通过抑制磷酸肌醇-3 激酶/Akt/哺乳动物雷帕霉素蛋白信号通路抑制氧化应激反应(OS)肿瘤的增殖、迁移和侵袭,并诱导细胞凋亡^[17]。葫芦素 E 可诱导鼻咽癌细胞周期 G₂/M 期阻滞,下调 Cyclinb1 和细胞分裂周期 2(CDC2)的表达,抑制细胞增殖^[18]。葫芦素 E 可通过诱导细胞周期 G₂/M 期阻滞和凋亡而显著抑制三阴性乳腺癌细胞的生长^[19]。与上述研究结果相似,本研究结果显示,葫芦素 E 可促进肺癌 H1299 细胞凋亡和自噬,降低 Bcl-2、p62 表达水平,提高 Bax、Beclin 1、ATG5 表达水平,以及 LC3 II/I。提示葫芦素 E 可能通过调控凋亡和自噬发挥抗肺癌作用。

有研究表明,IRAK1 促进多种癌症的进展,如在肝癌组织和细胞中 IRAK1 高表达,下调其表达抑制了肝癌细胞增殖、侵袭、迁移和上皮-间充质转化^[20]。微 RNA-146a 可能通过下调 IRAK1 表达提高乳腺癌细胞对紫杉醇的敏感性^[21]。S100A14 可通过促进 IRAK1 降解抑制鼻咽癌细胞迁移^[22]。本研究结果显示,干扰 IRAK1 可促进肺癌 H1299 细胞凋亡和自噬,降低 Bcl-2、p62 表达水平,提高 Bax、Beclin 1、ATG5 表达水平,以及 LC3 II/I。提示干扰 IRAK1 可能通过调控凋亡和自噬发挥抗肺癌作用。近年来,传统中药联合靶向基因的肿瘤治疗方式越来越受到人们的关注。龙葵碱联合 KLF16 基因可抑制胶质瘤细胞增殖,诱导细胞凋亡^[23]。过表达 IGFBP1 可逆转黄芪甲苷对胰腺癌 PANC-1 细胞增殖、迁移、侵袭的

抑制作用^[24]。葫芦素 E 通过上调 DR5 表达诱导宫颈癌细胞凋亡^[25]。与上述研究结果一致,本研究结果显示,葫芦素 E 可显著下调 IRAK1 表达,且上调 IRAK1 表达可逆转葫芦素 E 对肺癌 H1299 细胞凋亡和自噬的影响,降低了肺癌 H1299 细胞的凋亡和自噬,提高了 Bcl-2、p62 表达水平,降低了 Bax、Beclin 1、ATG5 表达水平,以及 LC3 II/I。提示下调 IRAK1 可能是葫芦素 E 在肺癌中发挥抗癌作用的重要途径。

综上所述,葫芦素 E 可能通过下调 IRAK1 表达促进肺癌 H1299 细胞凋亡和自噬,这丰富了中药化合物靶向基因的调控关系,有助于了解肺癌生理病理过程,为葫芦素 E 治疗肺癌提供了新的理论思路。

参考文献

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E359-386.
- [2] WANG L J, YU C H, LIU Y, et al. Lung cancer mortality trends in China from 1988 to 2013: new challenges and opportunities for the government[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(11):1052.
- [3] POPAT K, MCQUEEN K, FEELEY T W. The global burden of cancer[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2013, 27(4):399-408.
- [4] LIU F, LI T, HU P, et al. Upregulation of serum miR-629 predicts poor prognosis for Non-Small-Cell lung cancer[J]. *Dis Markers*, 2021, 2021:8819934.
- [5] RUSCH V W. Stage III non-small cell lung cancer[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2016, 37(5):727-735.
- [6] LEMJABBAR-ALAOUI H, HASSAN O, YANG Y W, et al. Lung cancer: Biology and treatment options[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1856(2):189-210.
- [7] CHEN J C, CHIU M H, NIE R L, et al. Cucurbitacins and cucurbitane glycosides: structures and biological activities[J]. *Nat Prod Rep*, 2005, 22(3):386-399.
- [8] MA G, LUO W, LU J, et al. Cucurbitacin E induces caspase-dependent apoptosis and protective autophagy mediated by ROS in lung cancer cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 253:1-9.
- [9] HSU P C, TIAN B, YANG Y L, et al. Cucurbitacin E inhibits the Yes-associated protein sig-

- naling pathway and suppresses brain metastasis of human non-small cell lung cancer in a murine model[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(2): 697-707.
- [10] ZHANG X, DANG Y, LI P, et al. Expression of IRAK1 in lung cancer tissues and its clinico-pathological significance: a microarray study [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11): 8096-8104.
- [11] XIANG Y, GUO Z, ZHU P, et al. Traditional Chinese medicine as a cancer treatment: Modern perspectives of ancient but advanced science[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 1958-1975.
- [12] YAN Z, LAI Z, LIN J. Anticancer properties of traditional Chinese medicine [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2017, 20(5): 423-429.
- [13] YANG P, LIU W, FU R, et al. Cucurbitacin E chemosensitizes colorectal cancer cells via mitigating TFAP4/Wnt/ β -Catenin signaling [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 68(48): 14148-14160.
- [14] LIU Y, YANG H, GUO Q, et al. Cucurbitacin E inhibits huh7 hepatoma carcinoma cell proliferation and metastasis via suppressing MAPKs and JAK/STAT3 pathways [J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 560.
- [15] SI W, LYU J, LIU Z, et al. Cucurbitacin E inhibits cellular proliferation and enhances the chemo-response in gastric cancer by suppressing AKT activation [J]. *J Cancer*, 2019, 10(23): 5843-5851.
- [16] HE X, GAO Q, QIANG Y, et al. Cucurbitacin E induces apoptosis of human prostate cancer cells via cofilin-1 and mTORC1 [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4905-4910.
- [17] WANG Y, XU S, WU Y, et al. Cucurbitacin E inhibits osteosarcoma cells proliferation and invasion through attenuation of PI3K/AKT/mTOR signalling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(6): e00405.
- [18] HUNG C M, CHANG C C, LIN C W, et al. GADD45 γ induces G2/M arrest in human pharynx and nasopharyngeal carcinoma cells by cucurbitacin E [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6454.
- [19] KONG Y, CHEN J, ZHOU Z, et al. Cucurbitacin E induces cell cycle G2/M phase arrest and apoptosis in triple negative breast cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103760.
- [20] CHEN W, WEI T, CHEN Y, et al. Downregulation of IRAK1 prevents the malignant behavior of hepatocellular carcinoma cells by blocking activation of the MAPKs/NLRP3/IL-1 β pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 12787-12796.
- [21] LI Y, LI W, LIN J, et al. miR-146a enhances the sensitivity of breast cancer cells to paclitaxel by downregulating IRAK1 [J/OA]. (2020-12-01) [2021-09-15]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33259730/>.
- [22] MENG D F, SUN R, LIU G Y, et al. S100A14 suppresses metastasis of nasopharyngeal carcinoma by inhibition of NF- κ B signaling through degradation of IRAK1 [J]. *Oncogene*, 2020, 39(30): 5307-5322.
- [23] 赵舒杨, 雷艳杰, 马世杰, 等. 龙葵碱联合 KLF16 基因对胶质瘤细胞增殖、凋亡的影响及其机制研究 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2019, 11(4): 303-309.
- [24] 常少飞, 方志强, 毕小刚. 黄芪甲苷调控 IGFBP1 基因对胰腺癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响及其机制研究 [J]. *中华生物医学工程杂志*, 2019(6): 661-662.
- [25] CHENG Y M, SHEN C J, CHANG C C, et al. Inducement of apoptosis by cucurbitacin E, a tetracyclic triterpenes, through death receptor 5 in human cervical cancer cell lines [J]. *Cell Death Discov*, 2017, 3: 17014.

(收稿日期: 2021-10-18 修回日期: 2022-03-11)