

· 论著 ·

# 阿司匹林对 HER-2 阳性乳腺癌 AU-565 细胞增殖能力的影响

吴颖 王哲 孔静 张健 凌瑞

**【摘要】 目的** 探讨阿司匹林对 HER-2 阳性乳腺癌 AU-565 细胞增殖的影响。**方法** 将 AU-565 细胞分为 2 组,其中一组细胞用阿司匹林处理,对照组用 DMSO 处理。用 MTT 法检测不同浓度阿司匹林溶液(0.05、0.01、0.25、0.50、1.00、2.50、5.00、10.00 mmol/L)对 AU-565 细胞增殖能力的影响;用平板克隆形成实验检测 2.50 mmol/L 阿司匹林溶液处理 2 周后对 AU-565 细胞克隆形成能力的影响;用 Western blot 检测 5.00 mmol/L 阿司匹林溶液处理 AU-565 细胞 72 h 后细胞增殖及凋亡指标的表达式变化。MTT 实验、平板克隆形成实验及 Western blot 结果数据比较采用 *t* 检验。**结果** MTT 实验显示,与对照组相比,5.00 mmol/L 及 10.00 mmol/L 阿司匹林组的细胞增殖率均明显受到抑制[(82.9±6.5)% 比(59.5±13.1)%, *t*=3.580, *P*=0.007; (86.9±14.5)% 比(17.8±3.2)%, *t*=10.443, *P*<0.001]。平板克隆形成实验显示,阿司匹林组克隆形成率仅有(0.5±0.1)%,低于对照组的克隆形成率(87.9±4.7)%(*t*=33.406, *P*<0.050)。Western blot 实验结果显示:阿司匹林组中增殖指标磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶 α、磷酸化 mTOR、c-myc 的相对表达量分别为 2.20±0.38、0.57±0.12、0.55±0.05,与对照组(0.98±0.22、1.13±0.32、1.32±0.31)相比,差异均具有统计学意义(*t*=4.890、2.803、4.285, *P* 均<0.050);阿司匹林组中凋亡指标剪切的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶和髓样细胞白血病-1 的相对表达量(1.10±0.14、1.85±0.12)均高于对照组(0.62±0.12、0.92±0.25)(*t*=4.539、5.680, *P* 均<0.050)。**结论** 阿司匹林可抑制 HER-2 阳性乳腺癌 AU-565 细胞的增殖能力。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 受体, erbB-2; 阿司匹林; 细胞增殖; 细胞凋亡

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标志码】** A

**Influence of aspirin on proliferation of HER-2 positive breast cancer AU-565 cells** Wu Ying, Wang Zhe, Kong Jing, Zhang Jian, Ling Rui. Department of Thyroid, Breast and Vascular Surgery, Xijing Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of aspirin on the proliferation of human HER-2 positive breast cancer AU-565 cells. **Methods** The AU-565 cells were cultured and divided into two groups, the experimental group was given aspirin at different concentrations and the control group was given DMSO as control. In MTT assay, AU-565 cells were treated with different concentrations of aspirin (0.05, 0.01, 0.25, 0.50, 1.00, 2.50, 5.00, 10.00 mmol/L) to measure the proliferation of cells. Using colony formation assay, the colony formation ability of AU-565 cells was determined 2 weeks after treatment of 2.50 mmol/L aspirin. Cells were harvested 72 h after aspirin (5.00 mmol/L) treatment to examine the expressions of cell proliferation and apoptosis indexes with Western blot method. The results in MTT assay, colony formation assay and Western blot experiment were compared by *t* test. **Results** MTT assay showed that compared with control group, the proliferation rate was significantly inhibited in aspirin-treated group at 5.00 mmol/L [(82.9±6.5)% vs (59.5±13.1)%, *t*=3.580, *P*=0.007] and 10.00 mmol/L [86.9±14.5)% vs (17.8±3.2)%, *t*=10.443, *P*<0.001]. The colony formation rate of AU-565 cells was (0.5±0.1)% in aspirin-treated group, significantly lower than (87.9±4.7)% in control group (*t*=33.406, *P*<0.050). The relative protein levels of proliferation indexes (p-AMPKα, p-mTOR and c-myc) were 2.20±0.38, 0.57±0.12, 0.55±0.05 in

aspirin-treated group,  $0.98 \pm 0.22$ ,  $1.13 \pm 0.32$ ,  $1.32 \pm 0.31$  in control group, suggesting a significant difference ( $t = 4.890$ ,  $2.803$ ,  $4.285$ ; all  $P < 0.050$ ). The relative protein levels of apoptosis indexes (cleaved-PARP and Mcl-1) were  $1.10 \pm 0.14$ ,  $1.85 \pm 0.12$  in aspirin-treated group, significantly higher than  $0.62 \pm 0.12$ ,  $0.92 \pm 0.25$  in control group respectively ( $t = 4.539$ ,  $5.680$ ; both  $P < 0.050$ ). **Conclusion** Aspirin inhibits the proliferation ability of HER-2 positive breast cancer AU-565 cells.

**【Key words】** Breast neoplasms; Receptor, erbB-2; Aspirin; Cell proliferation; Apoptosis

乳腺癌是全世界女性中最常见的恶性肿瘤,亦是全球女性患者的首要致死因素。HER-2 阳性乳腺癌是乳腺癌的重要类型。在亚洲,大约 25% 的乳腺癌患者可以从抗 HER-2 治疗中获益,对于 HER-2 阳性乳腺癌,虽然抗 HER-2 治疗可显著提高患者生存率,但花费大,具有潜在不良反应,而且极易产生耐药<sup>[14]</sup>。因此,寻找 HER-2 阳性乳腺癌可能的治疗药物,已成为乳腺癌研究的热点。

阿司匹林是经典的解热镇痛药,低剂量的阿司匹林还可用于降低深静脉血栓及外科手术后的患者肺栓塞发生风险<sup>[5]</sup>。近年来,越来越多的研究表明阿司匹林具有抗癌作用<sup>[6-9]</sup>。那么,阿司匹林对 HER-2 阳性乳腺癌能起到怎样的治疗作用呢? 本实验选取了人乳腺癌 AU-565 细胞,经过不同浓度阿司匹林处理后,用 MTT 法绘制细胞生长曲线,用平板克隆形成实验、Western blot 等方法探讨阿司匹林对 AU-565 细胞增殖及凋亡的影响。

## 材料与方法

### 一、主要试剂和仪器

人乳腺癌 AU-565 细胞购于中国科学院上海细胞库, FBS、RPIM1640 培养基为美国 Gibco 公司产品。实验所用抗体均购自美国 Cell Signaling Technology 公司,阿司匹林、DMSO 和 MTT 均购自美国 Sigma 公司,放射免疫沉淀测定 (radioimmune precipitation assay, RIPA) 细胞裂解液购自上海碧云天公司。低温高速离心机购自德国 Eppendorf 公司, 920 型超低温冰箱购自美国 Thermo 公司, 680 型酶标仪、小型垂直电泳槽和电转膜仪购自美国 Bio-Rad 公司。

### 二、实验分组

实验分 2 组。阿司匹林组: 将阿司匹林溶于 DMSO 中, 原液浓度为  $3\ 000\ \text{mmol/L}$ ; 对照组: 加入与阿司匹林等体积的 DMSO, 分别处理 AU-565 细胞。

### 三、细胞培养

采用 10% FBS 的 RPIM 1640 培养基, 将人乳腺癌 AU-565 细胞置于  $37\ ^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  的细胞培养箱中培养。操作均在超净工作台中完成, 0.25% 胰蛋白

酶消化传代, 每 3 d 传代 1 次, 倒置显微镜下观察细胞形态。

### 四、MTT 法

取对数生长期细胞, 经胰蛋白酶消化后, 用培养液制成单细胞悬液, 调整细胞数为  $8 \times 10^4/\text{ml}$ , 每孔  $100\ \mu\text{l}$  接种于 96 孔板中, 同时设置阴性对照组和只加培养液的空白对照组 (阴性对照组用于检测本实验的特异性, 且有助于确定各组相对增殖率; 空白对照组为本实验提供本底对照, 有助于精确定量各孔的吸光度值), 孵箱培养过夜。第 2 天, 吸弃孔内上清液, 每孔加入  $200\ \mu\text{l}$  不同浓度的阿司匹林 ( $0.05$ 、 $0.01$ 、 $0.25$ 、 $0.50$ 、 $1.00$ 、 $2.50$ 、 $5.00$ 、 $10.00\ \text{mmol/L}$ ) 溶液处理<sup>[10]</sup>。对照组每孔加入与阿司匹林溶液等体积的 DMSO。每组设置 5 个复孔。培养 72 h 后, 每孔加入  $20\ \mu\text{l}$   $5\ \text{mg/ml}$  MTT, 继续培养 4 h, 随后吸弃孔内培养液, 每孔加入  $150\ \mu\text{l}$  DMSO, 慢速震荡 10 min 后, 在酶标仪上于  $490\ \text{nm}$  波长下测定并记录各孔的吸光度值 ( $D$  值), 3 次独立读取后取平均值, 计算相对增殖率 =  $(D_{\text{阿司匹林组或对照组}} - D_{\text{空白对照组}}) / (D_{\text{阴性对照组}} - D_{\text{空白对照组}}) \times 100\%$ 。

### 五、Western blot 检测

分别取经  $5.00\ \text{mmol/L}$  阿司匹林溶液及等体积 DMSO 处理的 AU-565 乳腺癌细胞, 加入含有蛋白酶抑制剂 (瑞士 Roche 公司) 的 RIPA 细胞裂解液裂解细胞, 室温静置 10 min, 在  $12\ 000\ \text{r/min}$ ,  $4\ ^\circ\text{C}$  的条件下, 离心 20 min, 离心半径为 10 cm。收集上清液, 并以 BCA 试剂盒 (上海碧云天公司) 检测蛋白质浓度, 平衡各组间蛋白浓度后加入上样缓冲液,  $100\ ^\circ\text{C}$  煮沸 15 min, 上样前  $12\ 000\ \text{r/min}$ , 室温离心 2 min。各组取  $50\ \mu\text{g}$  蛋白样品进行十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) 电泳。将胶转移到 PVDF 膜上,  $100\ \text{V}$  恒压转膜 2 h, 随后用 5% 脱脂奶粉在 TBST 中室温封闭 2 h, 加入细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK)、磷酸化 ERK (p-ERK)、腺苷酸活化蛋白激酶- $\alpha$  [adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase- $\alpha$ , AMPK $\alpha$ ]、磷酸化 AMPK $\alpha$  (p-AMPK $\alpha$ )、蛋白激酶 B (serine/threonine-protein kinase, AKT)、磷

酸化 AKT(p-AKT)、髓样细胞白血病-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]、剪切的 PARP(cleaved PARP)、mTOR、磷酸化 mTOR(p-mTOR)、c-myc(cellular homologue of avian myelocytomatosis virus oncogene)、 $\beta$ -actin 的一抗(稀释比为 1:1 000)室温孵育 1 h,置于 4℃孵育过夜。TBST 洗涤 10 min,共洗涤 3 次,将膜与辣根过氧化物酶标记的二抗(稀释比为 1:3 000)室温孵育 1 h,TBST 洗涤 10 min,共洗涤 3 次。清洗完毕后以电化学(electrochemical luminescence, ECL)发光法观察蛋白条带。

#### 六、平板克隆形成实验

为了分析 AU-565 细胞经阿司匹林处理后克隆形成能力的变化,采用平板克隆形成实验进行评价。MTT 结果显示,当阿司匹林浓度为 5.00 mmol/L 时, AU-565 细胞的增殖率约为 60%,选取此浓度的 1/2 作为平板克隆实验的实验组加药浓度,即 2.50 mmol/L。将处于对数生长期的 AU-565 细胞用胰蛋白酶消化后,接种于 60 mm 培养皿,每皿接种 1 000 个细胞,待细胞贴壁后,阿司匹林组加入终浓度为 2.50 mmol/L 的阿司匹林溶液,对照组加入等体积的 DMSO,每隔 3 d 细胞换液 1 次,并重新加入阿司匹林或 DMSO。培养 2 周后,小心吸弃皿中的培养液, PBS 洗 2 遍, 5 ml 甲醇固定 15 min,加入吉姆萨溶液常温染色 20 min,用自来水冲洗,然后进行细胞克隆计数,实验重复 3 次。克隆形成率 = 克隆数/接种细胞数  $\times$  100%。

#### 七、统计学分析

用 SPSS 19.0 统计软件对实验数据进行统计分析。MTT 实验、平板克隆形成实验及 Western blot 实验结果采用  $t$  检验进行比较。 $P < 0.050$  为差异有统计学意义。

### 结 果

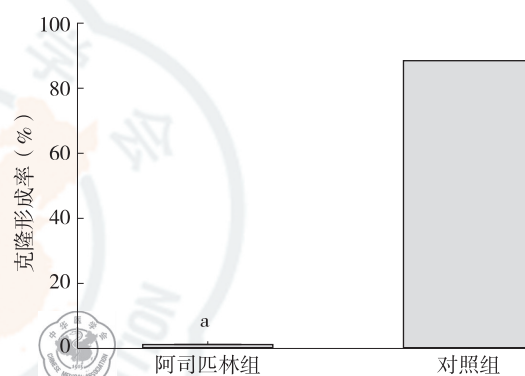
一、阿司匹林处理后 AU-565 细胞增殖能力受到抑制

MTT 结果显示,与对照组相比,在阿司匹林浓度为 5.00 mmol/L 时, AU-565 细胞增殖能力受到了

明显的抑制[(82.9 $\pm$ 6.5)% 比(59.5 $\pm$ 13.1)%,  $t = 3.580$ ,  $P = 0.007$ ]。当阿司匹林浓度增加到 10.00 mmol/L,阿司匹林组 AU-565 细胞的增殖率明显低于对照组细胞[(17.8 $\pm$ 3.2)% 比(86.9 $\pm$ 14.5)%,  $t = 10.443$ ,  $P < 0.001$ ],阿司匹林处理后, AU-565 细胞的增殖能力受到明显抑制(表 1)。

二、阿司匹林抑制 AU-565 细胞平板克隆形成能力

在 2.50 mmol/L 的阿司匹林作用 2 周后, AU-565 细胞的克隆形成率仅有(0.5 $\pm$ 0.1)%,而对对照组的克隆形成率为(87.9 $\pm$ 4.7)%,差异有统计学意义( $t = 33.406$ ,  $P < 0.050$ ,图 1)。



注: \* 与对照组比较,  $t = 33.406$ ,  $P < 0.050$ ; 实验重复 3 次

图 1 平板克隆形成实验检测 AU-565 细胞的克隆形成能力

三、Western blot 检测阿司匹林处理 AU-565 细胞后增殖及凋亡指标的表达变化

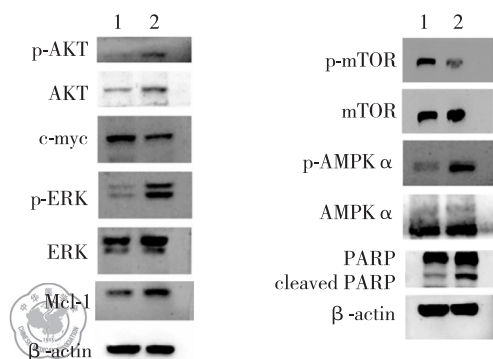
用 5.00 mmol/L 阿司匹林处理 AU-565 乳腺癌细胞 72 h 后, Western blot 实验结果发现,阿司匹林组细胞中增殖指标 p-AMPK $\alpha$ 、p-mTOR、c-myc 的相对表达量(2.20 $\pm$ 0.38、0.57 $\pm$ 0.12、0.55 $\pm$ 0.05)与对照组细胞中的相对表达量(0.98 $\pm$ 0.22、1.13 $\pm$ 0.32、1.32 $\pm$ 0.31)比较,差异均具有统计学意义( $t = 4.890$ 、2.803、4.285,  $P$  均  $< 0.050$ ),阿司匹林组中凋亡指标 cleaved PARP、Mcl-1 的表达为 1.10 $\pm$ 0.14、1.85 $\pm$ 0.12,均高于对照组(0.62 $\pm$ 0.12、0.92 $\pm$ 0.25)( $t = 4.539$ 、5.680,  $P$  均  $< 0.050$ )(图 2,表 2)。

表 1 不同试剂浓度下阿司匹林组与对照组 AU-565 细胞相对增殖率的比较(% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	试验次数	0.05 mmol/L	0.10 mmol/L	0.25 mmol/L	0.50 mmol/L	1.00 mmol/L	2.50 mmol/L	5.00 mmol/L	10.00 mmol/L
对照组	3	91.3 $\pm$ 12.0	109.8 $\pm$ 21.9	83.6 $\pm$ 9.8	72.3 $\pm$ 15.2	68.5 $\pm$ 4.0	70.7 $\pm$ 8.8	82.9 $\pm$ 6.5	86.9 $\pm$ 14.5
阿司匹林组	3	103.3 $\pm$ 13.7	114.2 $\pm$ 12.5	93.7 $\pm$ 29.2	72.8 $\pm$ 19.6	74.6 $\pm$ 9.3	61.7 $\pm$ 6.1	59.5 $\pm$ 13.1	17.8 $\pm$ 3.2
$t$ 值		1.472	0.395	0.524	0.051	1.332	1.899	3.580	10.443
$P$ 值		0.179	0.703	0.490	0.963	0.218	0.094	0.007	<0.001

注:对照组用二甲亚砜处理





注: ERK 为细胞外调节蛋白激酶; p-ERK 为磷酸化 ERK; AKT 为蛋白激酶 B; p-AKT 为磷酸化 AKT; AMPK $\alpha$  为腺苷酸活化蛋白激酶  $\alpha$ ; p-AMPK $\alpha$  为磷酸化 AMPK $\alpha$ ; mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; p-mTOR 为磷酸化 mTOR; Mcl-1 为髓样细胞白血病-1; PARP 为聚腺苷二磷酸核糖聚合酶; cleaved PARP 为剪切的 PARP; c-myc 为癌基因;  $\beta$ -actin 为内参蛋白; 1 表示对照组; 2 表示阿司匹林组

图 2 Western blot 检测对照组与阿司匹林组乳腺癌 AU-565 细胞增殖指标及凋亡指标的表达变化

表 2 Western blot 实验定量分析对照组与阿司匹林组各指标的相对表达量( $\bar{x} \pm s$ )

组别	实验次数	ERK	p-ERK	c-myc	AKT
对照组	3	1.17 $\pm$ 0.27	0.79 $\pm$ 0.18	1.32 $\pm$ 0.31	0.27 $\pm$ 0.06
阿司匹林组	3	1.45 $\pm$ 0.35	1.37 $\pm$ 0.33	0.55 $\pm$ 0.05	0.57 $\pm$ 0.12
<i>t</i> 值		1.123	2.685	4.285	4.016
<i>P</i> 值		0.324	0.055	0.013	0.016
组别	实验次数	p-AKT	AMPK $\alpha$	p-AMPK $\alpha$	m-TOR
对照组	3	0.84 $\pm$ 0.22	1.49 $\pm$ 0.26	0.98 $\pm$ 0.22	1.10 $\pm$ 0.23
阿司匹林组	3	1.19 $\pm$ 0.30	1.77 $\pm$ 0.34	2.20 $\pm$ 0.38	1.30 $\pm$ 0.27
<i>t</i> 值		1.644	1.114	4.890	0.963
<i>P</i> 值		0.175	0.328	0.008	0.390
组别	实验次数	p-mTOR	Mcl-1	cleaved PARP	PARP
对照组	3	1.13 $\pm$ 0.32	0.92 $\pm$ 0.25	0.62 $\pm$ 0.12	0.97 $\pm$ 0.19
阿司匹林组	3	0.57 $\pm$ 0.12	1.85 $\pm$ 0.12	1.10 $\pm$ 0.14	1.30 $\pm$ 0.23
<i>t</i> 值		2.803	5.680	4.539	1.936
<i>P</i> 值		0.049	0.005	0.011	0.125

注: ERK 为细胞外调节蛋白激酶; p-ERK 为磷酸化 ERK; AKT 为蛋白激酶 B; p-AKT 为磷酸化 AKT; AMPK $\alpha$  为腺苷酸活化蛋白激酶  $\alpha$ ; p-AMPK $\alpha$  为磷酸化 AMPK $\alpha$ ; mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; p-mTOR 为磷酸化 mTOR; Mcl-1 为髓样细胞白血病-1; PARP 为聚腺苷二磷酸核糖聚合酶; cleaved PARP 为剪切的 PARP; c-myc 为癌基因;  $\beta$ -actin 为内参蛋白

## 讨 论

HER-2 阳性乳腺癌约占乳腺癌的 30% 左右,其恶性程度高,无瘤生存期短,预后较差<sup>[11-13]</sup>。首个

以 HER-2 为靶点的曲妥珠单克隆抗体的临床应用显著提高了 HER-2 阳性乳腺癌患者的生存率,并有效降低其复发率<sup>[14]</sup>。但是,曲妥珠单克隆抗体使用的客观有效率大大限制了其临床应用<sup>[15-16]</sup>。所以,寻找可以治疗 HER-2 阳性乳腺癌的新药物具有重要的临床意义。

近年来,阿司匹林的抗癌作用在多种肿瘤中得到了证实。阿司匹林影响 B 细胞淋巴瘤基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)及 ER 阳性乳腺癌 MCF-7 细胞中 Bcl-2 与 FKBP38 复合体的形成,诱导 Bcl-2 发生核转位及磷酸化,从而进一步抑制细胞增殖,促进细胞凋亡<sup>[17]</sup>。在乳腺肿瘤发生过程中,阿司匹林可通过抑制肿瘤生长因子  $\beta$  (tumor growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )/smad4 信号通路,发挥肿瘤抑制、调节间质上皮转化的重编程等作用<sup>[7]</sup>。Guo 等<sup>[18]</sup>证明了 aspirin-FOXO3-OLA1P2-STAT3 轴可发挥强效的抗癌作用,为阿司匹林的化疗预防机制提供了新的依据。NO-aspirin 通过化学键将 NO 与阿司匹林结合起来,使两者协同发挥药物功效。研究报道,NO-aspirin 可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,诱导活性氧的生成,发挥抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖、改变细胞周期进程、诱导细胞凋亡的作用; NO-aspirin 可抑制 HER-2 阳性乳腺癌 SK-BR-3 细胞的增殖<sup>[19]</sup>。但关于 NO-aspirin 如何发挥抑制 HER-2 阳性乳腺癌细胞增殖的作用,该文献未做进一步的机制研究。

笔者选取了 HER-2 阳性乳腺癌 AU-565 细胞作为研究对象,通过 MTT 实验发现阿司匹林可抑制 AU-565 细胞增殖,且具有浓度依赖性。同时克隆形成实验发现,阿司匹林处理 2 周后, AU-565 细胞克隆形成能力明显低于对照组,表明阿司匹林不仅可抑制 AU-565 细胞的增殖能力,还可抑制其克隆形成能力。接着本研究探讨了阿司匹林调控 HER-2 阳性乳腺癌 AU-565 细胞增殖的机制。本研究发现 AU-565 细胞经阿司匹林处理后 AMPK $\alpha$ -mTOR 信号通路受到影响, p-AMPK $\alpha$  表达明显增高, p-mTOR 表达明显下降,这与 Gao 等<sup>[20]</sup>研究结果相一致。笔者还发现细胞凋亡指标 cleaved-PARP、Mcl-1 增高, c-myc 表达下调。有研究表明 AMPK 活化后可通过调控 mTOR 信号通路,发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用<sup>[21]</sup>。结合本实验结果,有理由认为阿司匹林通过上调 cleaved-PARP、Mcl-1 以促进细胞凋亡,并调控 AMPK $\alpha$ -mTOR 信号通路发挥抑制 HER-2 阳性乳腺癌 AU-565 细胞增殖的作用。c-myc 是调控肿瘤细胞增殖的重要调节因子<sup>[22]</sup>,但是阿司匹林是如何调控 c-myc 的表达,且 c-myc 的表达变化在阿司匹林调控 AU-565 细胞增殖中发挥什么样的作用,还有

待于进一步研究。本研究以 HER-2 阳性乳腺癌 AU-565 细胞为研究对象,应用 MTT 法检测到阿司匹林可抑制细胞增殖,平板克隆实验检测发现,阿司匹林可以抑制肿瘤细胞的克隆形成能力。进一步通过 Western blot 检测发现,阿司匹林可调控 AMPK $\alpha$ -mTOR 信号通路,还可调控 cleaved-PARP、Mcl-1 表达以促进凋亡,进而抑制细胞增殖。本研究明确了阿司匹林调控肿瘤细胞增殖的作用和机制,为阿司匹林成为抗 HER-2 阳性乳腺癌治疗新药物提供了理论依据。最新研究表明,长期服用低剂量阿司匹林能够降低乳腺癌发生风险,同时能够有效降低乳腺癌复发风险,并且这些乳腺癌患者中一部分在接受曲妥珠单抗克隆抗体治疗<sup>[23-25]</sup>。因此阿司匹林能否提高 HER-2 阳性乳腺癌细胞对靶向治疗药物的敏感性,也将成为后续研究的重点。

### 参 考 文 献

- [1] Zhong S, Zhang X, Chen L, et al. Association between aspirin use and mortality in breast cancer patients: a meta-analysis of observational studies [J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 150(1):199-207.
- [2] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7):e279-e289.
- [3] Zhou KN, Li XM, Yan H, et al. Effects of music therapy on depression and duration of hospital stay of breast cancer patients after radical mastectomy [J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(15):2321-2327.
- [4] Goto N, Hiyoshi H, Ito I, et al. Identification of a novel compound that suppresses breast cancer invasiveness by inhibiting transforming growth factor- $\beta$  signaling via estrogen receptor $\alpha$  [J]. J Cancer, 2014, 5(5):336-343.
- [5] Shai A, Rennert HS, Lavie O, et al. Statins, aspirin and risk of venous thromboembolic events in breast cancer patients [J]. J Thromb Thrombolysis, 2014, 38(1):32-38.
- [6] No authors listed. A role for aspirin in cancer prevention? [J]. Cancer Discov, 2013, 3(12):1324.
- [7] Maity G, De A, Das A, et al. Aspirin blocks growth of breast tumor cells and tumor-initiating cells and induces reprogramming factors of mesenchymal to epithelial transition [J]. Lab Invest, 2015, 95(7):702-717.
- [8] Reimers MS, Bastiaannet E, Langley RE, et al. Expression of HLA class I antigen, aspirin use, and survival after a diagnosis of colon cancer [J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(5):732-739.
- [9] Barton MK. Daily aspirin may reduce mortality from prostate cancer with risk of high recurrence [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):83-84.
- [10] Borthwick GM, Johnson AS, Partington M, et al. Therapeutic levels of aspirin and salicylate directly inhibit a model of angiogenesis through a Cox-independent mechanism [J]. FASEB J, 2006, 20(12):2009-2016.
- [11] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene [J]. Science, 1987, 235(4785):177-182.
- [12] Singh JC, Jhaveri K, Esteva FJ. HER2-positive advanced breast cancer: optimizing patient outcomes and opportunities for drug development [J]. Br J Cancer, 2014, 111(10):1888-1898.
- [13] Wright C, Angus B, Nicholson S, et al. Expression of c-erbB-2 oncoprotein: a prognostic indicator in human breast cancer [J]. Cancer Res, 1989, 49(8):2087-2090.
- [14] Kawalec P, Lopuch S, Mikrut A. Effectiveness of targeted therapy in patients with previously untreated metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Breast Cancer, 2015, 15(2):90-100.
- [15] Sadeghi S, Olevsky O, Hurvitz SA. Profiling and targeting HER2-positive breast cancer using trastuzumab emtansine [J]. Pharmgenomics Pers Med, 2014, 7:329-338.
- [16] Korkaya H, Kim GI, Davis A, et al. Activation of an IL6 inflammatory loop mediates trastuzumab resistance in HER2+ breast cancer by expanding the cancer stem cell population [J]. Mol Cell, 2012, 47(4):570-584.
- [17] Choi BH, Chakraborty G, Baek K, et al. Aspirin-induced Bcl-2 translocation and its phosphorylation in the nucleus trigger apoptosis in breast cancer cells [J]. Exp Mol Med, 2013, 45:e47.
- [18] Guo H, Liu J, Ben Q, et al. The aspirin-induced long non-coding RNA OLA1P2 blocks phosphorylated STAT3 homodimer formation [J]. Genome Biol, 2016, 17:24.
- [19] Nath N, Chattopadhyay M, Rodes DB, et al. Nitric oxide-releasing aspirin suppresses NF- $\kappa$ B signaling in estrogen receptor negative breast cancer cells in vitro and in vivo [J]. Molecules, 2015, 20(7):12 481-12 499.
- [20] Gao M, Kong Q, Hua H, et al. AMPK-mediated up-regulation of mTORC2 and MCL-1 compromises the anti-cancer effects of aspirin [J]. Oncotarget, 2016, 7(13):16 349-16 361.
- [21] Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism [J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(9):1016-1023.
- [22] Thomas LR, Foshage AM, Weissmiller AM, et al. The MYC-WDR5 nexus and cancer [J]. Cancer Res, 2015, 75(19):4012-4015.
- [23] Holmes MD, Chen WY, Li L, et al. Aspirin intake and survival after breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(9):1467-1472.
- [24] Luo T, Yan HM, He P, et al. Aspirin use and breast cancer risk: a meta-analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 131(2):581-587.
- [25] Choe KS, Liauw SL. Effects of aspirin on cancer initiation and progression [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2013, 13(2):115-117.

(收稿日期:2016-06-20)

(本文编辑:刘军兰)

吴颖,王哲,孔静,等.阿司匹林对 HER-2 阳性乳腺癌 AU-565 细胞增殖能力的影响[J/CD].中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(1):19-23.