

## 活性分析

洛伐他汀对人高转移卵巢癌 HO-8910PM 细胞 Ras/NF- $\kappa$ B 通路的影响\*符伟玉<sup>1</sup>, 兰柳波<sup>1</sup>, 覃燕梅<sup>1</sup>, 吴科锋<sup>2\*\*</sup>, 马晓鹏<sup>3</sup>

(1. 广东医学院生物化学与分子生物学研究所, 湛江 524023; 2. 广东天然药物研究与开发重点实验室, 湛江 524023;  
3. 广东医学院附属医院药学部, 湛江 524023)

**摘要** 目的: 研究洛伐他汀对人高转移卵巢癌 HO-8910PM 细胞 Ras/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响。方法: 不同浓度洛伐他汀分别作用 HO-8910PM 细胞 48 h 后, 采用反转录聚合酶链式扩增反应 (RT-PCR) 分别检测 Ras、HIF-1 $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B (P65)、RhoA 和 VEGF mRNA 的表达; 蛋白质印迹法 (Western Blot) 分别检测 p21Ras、ERK2、I- $\kappa$ B $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B (p65)、HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 的蛋白水平。结果: 洛伐他汀能使 NF- $\kappa$ B (p65)、VEGF 和 RhoA mRNA 表达水平下降, 影响 Ras 蛋白在胞浆和胞膜之间的分布, 下调 HO-8910PM 细胞的 ERK2、HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 蛋白表达水平; 还可以使胞浆中 NF- $\kappa$ B (p65) 上调、I- $\kappa$ B $\alpha$  下调, 下调核内 NF- $\kappa$ B (p65) 水平和上调 I- $\kappa$ B $\alpha$ 。结论: 洛伐他汀抗卵巢癌的分子机制主要干扰 Ras 蛋白在细胞膜上的锚定, 抑制 Ras/NF- $\kappa$ B 信号通路密切相关。

**关键词:** 洛伐他汀; 还原酶抑制剂; 人高转移卵巢癌; 抗肿瘤转移; 反转录聚合酶链式扩增反应 (RT-PCR); 蛋白质印迹法 (Western Blot)

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793 (2017) 04-0577-06

doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.04.03

Effect of lovastatin on Ras/NF- $\kappa$ B pathway in human highly metastatic ovarian carcinoma cell line HO-8910PM\*FU Wei-yu<sup>1</sup>, LAN Liu-bo<sup>1</sup>, QIN Yan-mei<sup>1</sup>, WU Ke-feng<sup>2\*\*</sup>, MA Xiao-li<sup>3</sup>

(1. Dept. of Biochemistry and Molecular Biology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China;

2. Guangdong Key Laboratory for Research and Development of Natural Drugs, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023,

China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

**Abstract Objective:** To investigate the effects of lovastatin on Ras/NF- $\kappa$ B pathway in human highly metastatic ovarian carcinoma cell line (HO-8910PM). **Methods:** HO-8910PM cells were treated with different concentrations of lovastatin for 48 h. The expression levels of Ras, NF- $\kappa$ B (p65), HIF-1 $\alpha$ , and VEGF, RhoA

\* 广东省自然科学基金资助项目 (No.S2012010008145); 广东省科技计划项目 (No 2011B031800343); 湛江市财政资金科技专项竞争性分配项目 (No.2013A01008)

\*\* 通信作者 Tel: (0759) 2388405; E-mail: winokhere@sina.com

第一作者 Tel: (0759) 2388405; E-mail: winvee@gdmc.edu.cn

mRNA were determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay. The levels of proteins Ras, ERK2, I- $\kappa$ B  $\alpha$ , NF- $\kappa$ B (p65), HIF-1  $\alpha$ , and VEGF were assessed by Western Blot analysis.

**Results:** Lovastatin down-regulated the mRNA expression levels of NF- $\kappa$ B (p65), VEGF and RhoA mRNA, affected the distribution of proteins RAS, I- $\kappa$ B  $\alpha$ , NF- $\kappa$ B (p65) in cytoplasm and membrane, and down-regulated the expression levels of proteins ERK2, HIF-1  $\alpha$ , VEGF in HO-8910PM cells. **Conclusion:** The molecular mechanisms of anti-ovarian cancer of lovastatin is closely associated with the interference of Ras anchoring cytomembrane and the inhibition of Ras/NF- $\kappa$ B pathway.

**Keywords:** lovastatin; reductase inhibitors; human highly metastatic ovarian carcinoma; anti tumor metastasis; RT-PCR; Western Blot

洛伐他汀 (lovastatin) 作为羟甲基戊二酰单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 已普遍用于临床治疗高胆固醇血症。近年来的研究表明, 他汀类药物除降血脂的作用外, 还可抑制 HMG-CoA 向甲基二羟戊酸转变。甲基二羟戊酸在胞质内一系列酶催化下生成异戊烯焦磷酸、焦磷酸法尼酯、焦磷酸香叶酯等多种对细胞功能起重要作用的产物<sup>[1]</sup>。洛伐他汀可抑制肿瘤细胞焦磷酸法尼酯和焦磷酸香叶酯的合成, 阻止关键信号传导蛋白 Ras 的法尼基化和 Ras 超家族小分子 Rho GTPase 的香叶酯化会影响它们作为信号传递分子在亚细胞的定位和功能, 从而影响其细胞周期的进展<sup>[2-3]</sup>和细胞侵袭转移的相关能力<sup>[4-5]</sup>。项目组前期工作发现, 洛伐他汀可有效抑制人高转移卵巢癌 HO-8910PM 细胞的侵袭、趋化运动和粘附能力, 阻滞细胞于 G0/G1 期, 使 G2/M 期、S 期的细胞明显减少, 从而有效抑制癌细胞的体外增殖, 且呈剂量和时间依赖性, 提示洛伐他汀可作为潜在的抗肿瘤转移药物<sup>[6-7]</sup>。为进一步阐明洛伐他汀的作用机制, 本研究进一步探讨洛伐他汀对人高转移卵巢癌 HO-8910PM 细胞的抑制作用与 Ras/NF- $\kappa$ B 信号通路的关系。

## 1 材料与方法

**1.1 主要实验材料与试剂** HO-8910PM 细胞株购自上海细胞生物所; 洛伐他汀 (Sigma 公司; 实验前用 DMSO 溶解, RPMI-1640 培养液 (Gibco 公司) 稀释, DMSO 终体积浓度为 0.1% (实验证明该体积浓度对细胞无影响), 洛伐他汀浓度分别为 4、8、16、32  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ); 小牛血清 (杭州四季青工程有限公司); Plasma Membrane Protein Extraction Kit (Biovision 公司); ECL 试剂、ERK2 兔 IgG 多抗、NF- $\kappa$ B 小鼠 IgG 单抗、I $\kappa$ B- $\alpha$  兔 IgG 多抗、VEGF 兔 IgG 多抗 (Santa

Cruz 公司); Ras 小鼠 IgG 单抗 (Oncogene 公司); HIF-1  $\alpha$  兔 IgG 多抗 (博士德公司); 辣根过氧化物酶标记山羊抗兔和抗小鼠 IgG、辣根过氧化物酶标记兔抗山羊 IgG (北京中杉公司); 100 bp DNA marker (Takara 公司); 琼脂糖 (Biowest 公司); RT-PCR 试剂盒 (Qiagen 公司); Trizol (上海生工生物工程技术公司); Propidium Iodide、RNase A、NP-40 (上海华舜生物工程有限公司); [ $\gamma$ -32P]ATP (北京福瑞生物工程公司)。

**1.2 细胞培养** HO-8910PM 细胞培养于含 10% 小牛血清, 100 U  $\cdot$  mL<sup>-1</sup> 青霉素和 100  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  链霉素的 RPMI-1640 完全培养基中, 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%CO<sub>2</sub> 饱和湿度孵箱培养。收集对数生长期细胞, 调整细胞浓度至  $2 \times 10^5 \cdot \text{mL}^{-1}$ , 分装于 60 mm 培养皿中, 每皿 5 mL。待细胞贴壁后根据前期实验结果<sup>[6]</sup>, 加入相应浓度的洛伐他汀溶液 50  $\mu\text{L}$ , 空白组加入等量的 PBS, 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%CO<sub>2</sub> 饱和湿度培养箱培养 48 h。

**1.3 RT-PCR** Trizol 试剂盒提取细胞总 RNA, 之后逆转录合成 cDNA。由上海生物工程有限公司设计并合成 PCR 扩增引物。VEGF: F 5' -CGAAACCATGAACTTTCTGCTGTC-3', R 5' -TCACCTCCTCGGGCTTGTACAT-3', 扩增片段 452 bp; K-Ras: F 5' -CAAATCACATTTATTTTCCTAC-CAG-3', R 5' -ACTGAATATAAACTTGTGGTA-GTTGG-3', 扩增片段 356 bp; HIF1  $\alpha$ : F 5' -AAACCACCTATGACCTGC-3', R 5' -GTCGTGCTGAATAATACCACTC-3', 扩增片段 408 bp; RhoA: F 5' -CTGGTGATTGTTGGTGA TGG-3', R 5' -GCGATCATAATCTTCCTGCC-3', 扩增片段 183 bp; NF- $\kappa$ B (P65): F 5' -TCAATGGCTACACAGGACCA-3', R 5' -CACTG-TCACCTGGAA GCAGA-3', 扩增片段 307 bp; GAPDH: F 5' -ACCAC

AGTCCATGCCAT-CAC-3', R 5' - TCCACCACCCTG TTGCTGTA-3', 扩增片段 452 bp; GAPDH: F 5' - ACG-GATTTGGTCGTATTGGG-3', R 5' - TGATTTG GAGGATCTCGC-3', 扩增片段 231 bp。反应条件: 95 °C, 15 min; 重复 (94 °C 0.5 min、48~58 °C 1 min、72 °C 1 min) 35 个循环, 72 °C, 延伸 10 min。产物进行电泳分析, 紫外透射仪观察结果并拍照。相片经扫描仪扫描后, 用图像分析软件 Bandscand 进行光密度积分值分析, 计算出 VEGF、K-Ras、HIF-1 $\alpha$ 、RhoA、NF- $\kappa$ B (P65) 分别与内参照 GAPDH 的光密度积分值之比作为它们的相对含量值。

**1.4 Western Blot** 收集细胞, 冰 PBS 洗 2 次,  $1 \times 10^7$  个细胞加入 100  $\mu$ L 预冷至 0 °C 的 NP-40 细胞裂解液裂解, 置于碎冰上间歇超声破碎 (0.5 s/0.5 s, 400 W, 30 min), 4 °C、12 000  $\times g$  离心 15 min。将上清液, 即细胞总蛋白。按 Applygen 公司的核-胞浆蛋白制备试剂盒说明书操作提取核蛋白和胞浆蛋白, 按 Biovision 公司的 Plasma membrane protein 提取试剂盒提取膜蛋白。参照 Bradford 酶标板蛋白定量法<sup>[33]</sup> 定量蛋白浓度。按试剂盒说明书及相关步骤, SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白, 电转移至 PVDF 膜上, Western blot 膜快速封闭液封闭 20 min, 电化学发光法 (ECL 法) 显示结果, 压片曝光, 显影定影后扫描。图像经扫描仪扫描后, 用图像分析软件 Bandscan 4.5 进行光密度积分值分析。以山羊多克隆抗体检测细胞骨架蛋白 Actin, 以保证上样的一致性。

**1.5 统计学分析** 本实验数据资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, SAS 8.0 评估版统计软件进行单因素方差分析。P<0.05 表示差异有显著意义, P<0.01 表示差异有非常显著意义。

## 2 结果

**2.1 洛伐他汀对人高转移卵巢癌 HO-8910PM 细胞 Ras、HIF-1 $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B (p65)、RhoA、VEGF mRNA 表达的影响** 不同浓度 (4、8、16、32  $\mu$ mol $\cdot$ L<sup>-1</sup>) 的洛伐他汀溶液分别作用于 HO-8910PM 细胞 48 h, 用 RT-PCR 的方法检测 Ras、NF- $\kappa$ B (p65)、VEGF、HIF-1 $\alpha$ 、RhoA mRNA 表达水平的变化, 图像经 Bandscan 软件进行光密度分析。结果表明: 用 4~32  $\mu$ mol $\cdot$ L<sup>-1</sup> 的洛伐他汀分别处理 HO-8910PM 细胞 48 h, 与内参照 GAPDH 比较, 洛伐他汀可以使 NF- $\kappa$ B (p65)、VEGF 和 RhoA mRNA 的表达水平

下降, 其中以 16  $\mu$ mol $\cdot$ L<sup>-1</sup> 和 32  $\mu$ mol $\cdot$ L<sup>-1</sup> 组效果显著 (P<0.01), 表明洛伐他汀可以抑制 HO-8910PM 细胞 NF- $\kappa$ B (p65)、VEGF mRNA 和 RhoA 的表达; 而对 K-Ras 和 HIF-1 $\alpha$  mRNA 的表达无明显影响 (图 1)。

**2.2 洛伐他汀对 HO-8910PM 细胞中 Ras 蛋白表达的影响** 如图 2 所示, 与对照组相比, 洛伐他汀处理 HO-8910PM 细胞 48 h 后, Ras 总蛋白的表达无明显变化; 但 Ras 蛋白在胞浆和胞膜之间的分布却发生了明显改变, 洛伐他汀 16  $\mu$ mol $\cdot$ L<sup>-1</sup> 和 32  $\mu$ mol $\cdot$ L<sup>-1</sup> 组细胞胞浆中 Ras 蛋白水平明显高于对照组 (P<0.05, P<0.01), 而洛伐他汀 16  $\mu$ mol $\cdot$ L<sup>-1</sup> 和 32  $\mu$ mol $\cdot$ L<sup>-1</sup> 组细胞胞膜中 Ras 蛋白水平明显低于对照组 (P<0.01)。

**2.3 洛伐他汀对 HO-8910PM 细胞中 VEGF、HIF-1 $\alpha$  和 ERK2 蛋白表达水平的影响** 不同浓度 (4、8、16、32  $\mu$ mol $\cdot$ L<sup>-1</sup>) 的洛伐他汀溶液作用于 HO-8910PM 细胞 48 h 后, Western Blot 检测发现, 洛伐他汀可以使 VEGF、HIF-1 $\alpha$  和 ERK2 蛋白的表达减少, 其中以 16  $\mu$ mol $\cdot$ L<sup>-1</sup> 和 32  $\mu$ mol $\cdot$ L<sup>-1</sup> 组效果显著 (P<0.01), 表明洛伐他汀可以抑制 HO-8910PM 细胞内 VEGF、HIF-1 $\alpha$  和 ERK2 蛋白水平增高 (图 3)。

**2.4 洛伐他汀对 HO-8910PM 细胞 NF- $\kappa$ B (p65) 和 I- $\kappa$ B $\alpha$  核转位的影响** Western Blot 检测胞浆及胞核内 NF- $\kappa$ B (p65) 和 I- $\kappa$ B $\alpha$  水平表明: HO-8910PM 细胞 p65 亚基主要存在于胞核内, I- $\kappa$ B $\alpha$  主要存在于胞浆中; 16  $\mu$ mol $\cdot$ L<sup>-1</sup> 和 32  $\mu$ mol $\cdot$ L<sup>-1</sup> 的洛伐他汀作用于 HO-8910PM 细胞 48 h 后, 胞浆内 p65 蛋白明显高于对照组 (P<0.01), 胞浆内 I- $\kappa$ B $\alpha$  水平明显低于对照组 (P<0.01), 而胞核内 p65 蛋白明显低于对照组 (P<0.05, P<0.01), 胞核内 I- $\kappa$ B $\alpha$  水平明显高于对照组 (P<0.01) (图 4)。

## 3 讨论

卵巢癌是严重威胁女性生命健康的妇科恶性肿瘤之一, 其致病机制是一个多因素参与的过程。虽然无法确定其确切病因, 但目前的研究显示, K-Ras 基因突变和慢性炎症过程是卵巢癌发生的早期事件之一<sup>[8-10]</sup>。突变 Ras 基因产生的 Ras 蛋白有极高的传导活性, 而这种极高的传导活性在癌变的过程中起着关键作用, 而抑制 Ras 及其下游信号可抑制细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡<sup>[11]</sup>。洛伐他汀已被发现具有阻

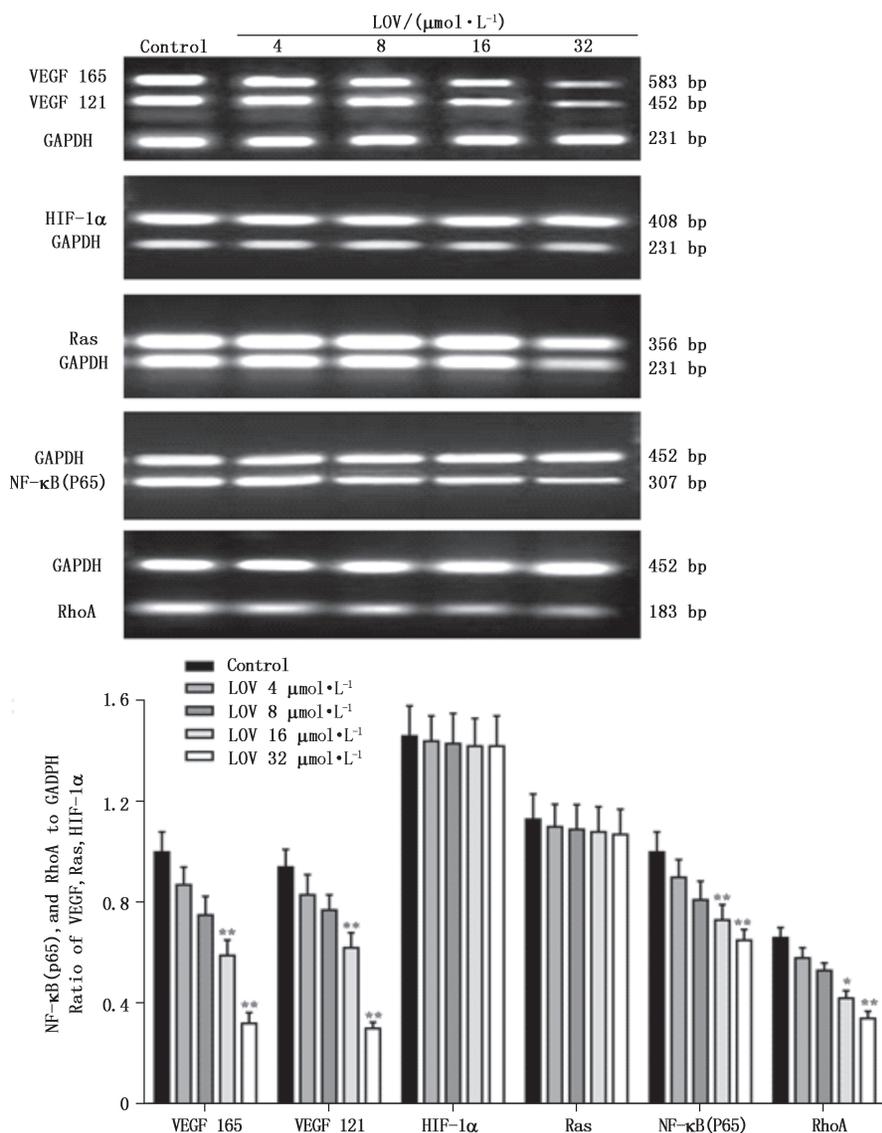


图1 洛伐他汀处理 HO-8910PM 细胞 48 h 对 Ras, HIF-1 $\alpha$ , NF- $\kappa$ B (p65), RhoA and VEGF mRNA 表达的影响(与对照组比较: \*表示  $P<0.05$ , \*\*表示  $P<0.01$ )

Fig.1 Effects of lovastatin on the expression of Ras, HIF-1 $\alpha$ , NF- $\kappa$ B (p65), RhoA and VEGF mRNA in HO-8910PM cells for 48 h (\* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$  vs control group)

断 Ras 蛋白的法尼基化和 Ras 超家族小分子 Rho GTPase 的香叶酯化,从而抑制肿瘤细胞侵袭转移的功能<sup>[1]</sup>。本研究进一步发现,洛伐他汀尽管对 K-RAS 的 mRNA 水平及总 RAS 蛋白的表达无影响,但其能显著可上调 Ras 蛋白在 HO-8910PM 细胞胞浆中的水平,而下调其在胞膜上的蛋白水平,即改变 Ras 在胞内的分布。同时也发现洛伐他汀下调了 Ras 信号通路的下游分子 VEGF、ERK2、HIF-1 $\alpha$  和 RhoA 等的蛋白表达。这提示了,洛伐他汀可能通过抑制 Ras 蛋白的法尼基化从而抑制 Ras 锚定于细胞膜上,使其不能发挥信号转导的生物功能,进

而影响其下游分子的表达,抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡。

NF- $\kappa$ B 的激活及细胞凋亡、肿瘤细胞侵袭转移的关键因素,同时也是被 Ras 所激活的下游分子。有研究指出,当机体存在致癌性 Ras 时,炎症刺激可启动 NF- $\kappa$ B 信号通路参与的正反馈环路,最终导致 Ras 活性被放大,从而产生慢性炎症或演变成癌<sup>[12]</sup>。而 NF- $\kappa$ B 的激活也依赖于 I- $\kappa$ B $\alpha$ , NF- $\kappa$ B 活化后迅速刺激大量 I- $\kappa$ B $\alpha$  重新合成。新合成的 I- $\kappa$ B $\alpha$  在核内与 NF- $\kappa$ B 结合使其自 DNA 上脱离,并通过 I- $\kappa$ B $\alpha$  末端富含亮氨酸的出核序列(nuclear export

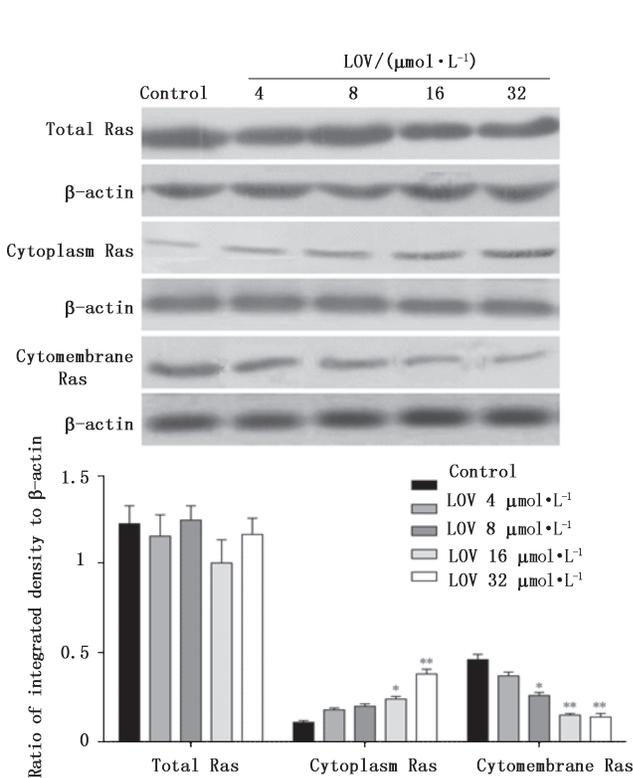


图2 洛伐他汀处理细胞 48 h 对 Ras 蛋白水平的影响 (与对照组比较: \*表示  $P < 0.05$ , \*\*表示  $P < 0.01$ )  
 Fig. 2 Effects of lovastatin on the expression of Ras proteins for 48 h (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs control group)

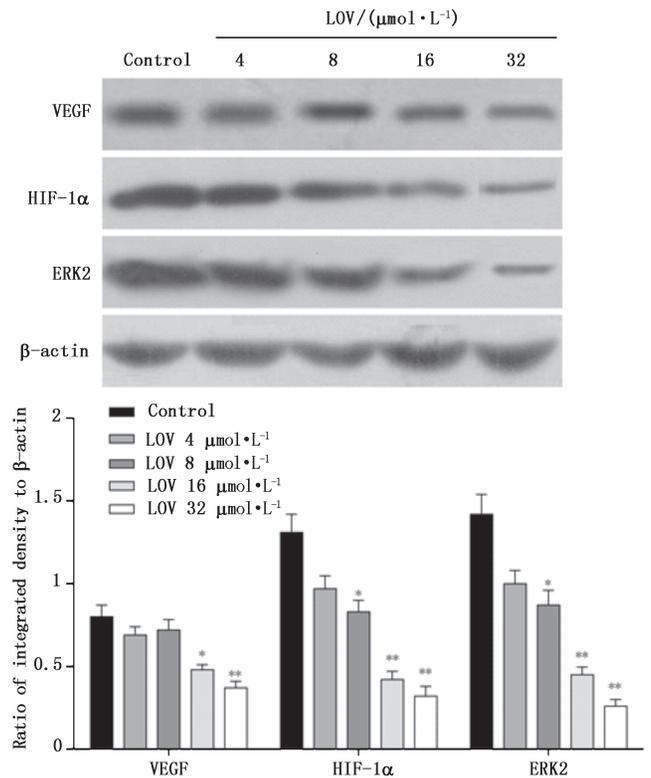


图3 洛伐他汀处理细胞 48h 对 VEGF, HIF-1α 和 ERK2 蛋白表达的影响 (与对照组比较: \*表示  $P < 0.05$ , \*\*表示  $P < 0.01$ )  
 Fig. 3 Effects of lovastatin on the expression of VEGF, HIF-1α and ERK2 proteins for 48 h (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs control group)

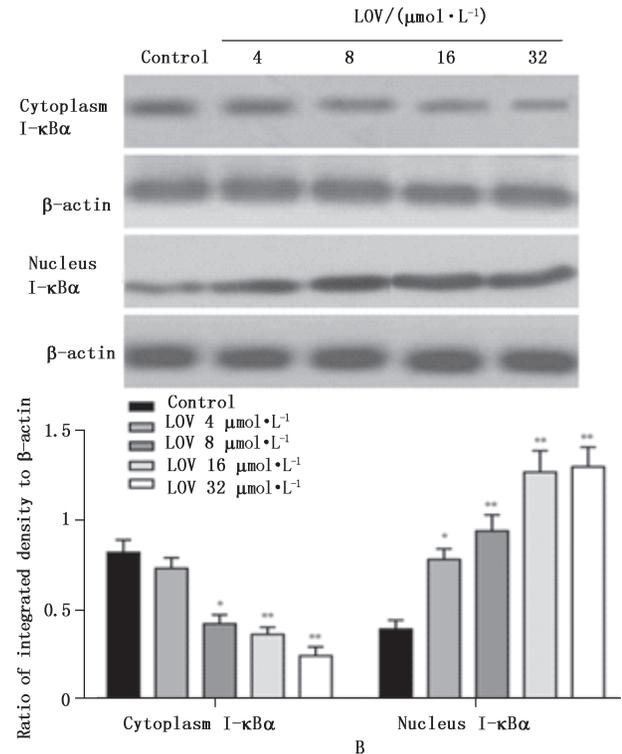
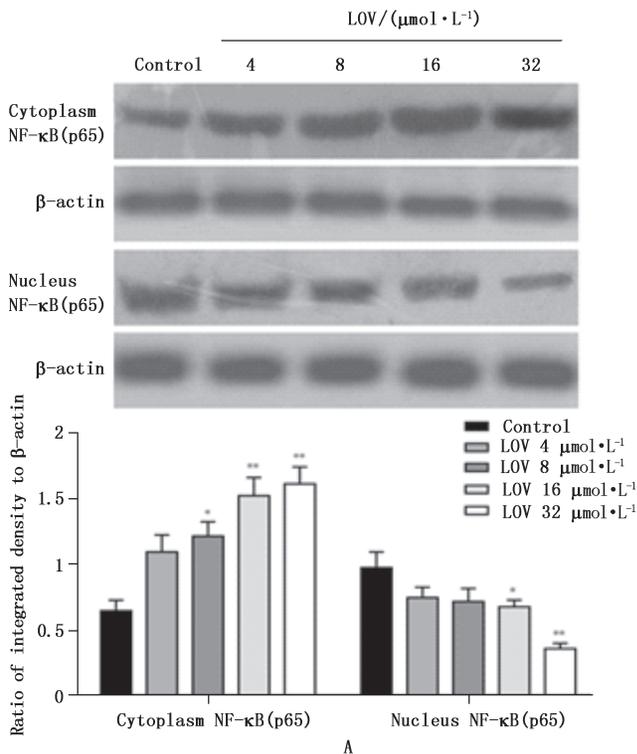


图4 洛伐他汀处理细胞 48 h 对 NF-κB (p65) (A) 和 I-κBα (B) 核转位的影响 (与对照组比较: \*表示  $P < 0.05$ , \*\*表示  $P < 0.01$ )  
 Fig. 4 Effects of LOV on the nuclear translocation of NF-κB (p65) (A) and I-κBα (B) in HO-8910PM cells (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs control group)

sequence, NES) 与 CRM1/ex2portin1 蛋白 (NES 受体) 识别, 将 NF- $\kappa$ B $\cdot$ I- $\kappa$ B $\alpha$  复合物转运出核, 由此构成一个精密的负反馈调控体系严格调控 NF- $\kappa$ B 活性<sup>[13-14]</sup>。本研究发现, 洛伐他汀能明显阻断 I- $\kappa$ B $\alpha$  的出核过程, 使 I- $\kappa$ B $\alpha$  在核内聚集, 此过程随着洛伐他汀的浓度升高而逐渐增强。同时, 洛伐他汀上调胞浆和下调核内的 NF- $\kappa$ Bp65 蛋白表达, 这种趋势同样呈现剂量依赖关系, 这说明洛伐他汀同样能抑制 NF- $\kappa$ B 往核内转录的功能。因此, 推测洛伐他汀能影响核膜脂质结构, 损伤 NES 与 CRM1/ex2portin1 蛋白的功能活性, 导致 I- $\kappa$ B $\alpha$  出核受抑, 使核内 NF- $\kappa$ B $\cdot$ I- $\kappa$ B $\alpha$  复合物增多, 从而抑制 NF- $\kappa$ B 诱导的靶基因转录, 而起促凋亡的作用。这充分表明了洛伐他汀抑制人高转移卵巢癌 HO-8910PM 细胞增殖和诱导凋亡作用的分子机制与阻断 Ras/NF- $\kappa$ B 通路密切相关。

#### 参考文献

- [ 1 ] FENG C, HAN A, YE C, *et al.* The HMG-CoA reductase pathway, statins and angio-prevention [ J ]. *Semin Ophthalmol*, 2006, 21 ( 1 ): 29
- [ 2 ] WANG IK, LIN-SHIAU SY, LIN JK. Suppression of invasion and MMP-9 expression in NIH 3T3 and v-H-Ras 3T3 fibroblasts by lovastatin through inhibition of ras isoprenylation [ J ]. *Oncology*, 2000, 59 ( 3 ): 245
- [ 3 ] van de DONK NW, LOKHORST HM, NIJHUIS EH, *et al.* Geranylgeranylated proteins are involved in the regulation of myeloma cell growth [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11 ( 2 Pt 1 ): 429
- [ 4 ] CAFFORIO P, DAMMACCO F, GERNONE A, *et al.* Statins activate the mitochondrial pathway of apoptosis in human lymphoblasts and myeloma cells [ J ]. *Carcinogenesis*, 2005, 26 ( 5 ): 883
- [ 5 ] FARINA HG, BUBLIK DR, ALONSO DF, *et al.* Lovastatin alters cytoskeleton organization and inhibits experimental metastasis of mammary carcinoma cells [ J ]. *Clin Exp Metastasis*, 2002, 19 ( 6 ): 551
- [ 6 ] 张建和, 符伟玉, 覃燕梅, 等. 洛伐他汀影响人高转移卵巢癌细胞系 HO-8910PM 转移相关能力的研究 [ J ]. *广东医学院学报*, 2008, 26 ( 4 ): 373  
ZHANG JH, FU WY, QIN YM, *et al.* Effect of lovastatin on metastasis-associated ability of highly metastatic ovarian carcinoma cell line HO-8910PM [ J ]. *J Guangdong Med Coll*, 2008, 26 ( 4 ): 373
- [ 7 ] 张建和, 符伟玉, 覃燕梅, 等. 洛伐他汀对高转移卵巢癌细胞 HO-8910PM 细胞周期和增殖的影响 [ J ]. *实用癌症杂志*, 2008, 23 ( 3 ): 227  
ZHANG JH, FU WY, QIN YM, *et al.* Effect of lovastatin on the cell cycle and proliferation of highly metastatic ovarian carcinoma HO-8910PM Cells [ J ]. *Pract J Cancer*, 2008, 23 ( 3 ): 227
- [ 8 ] FAN HY, LIU ZL, LISA K, *et al.* Consequences of RAS and MAPK activation in the ovary: the good, the bad and the ugly [ J ]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 356 ( 1-2 ): 74
- [ 9 ] CONIC I, DIMOV I, TASIC-DIMOV D, *et al.* Ovarian epithelial cancer stem cells [ J ]. *Sci World J*, 2011, 11: 1243
- [ 10 ] 熊蕴珠, 黄建鸣, 张国楠. 卵巢癌相关细胞因子的过表达及其在肿瘤微环境中作用的研究进展 [ J ]. *肿瘤预防与治疗*, 2014, 27 ( 1 ): 39  
XIONG YZ, HUANG JM, ZHANG GN. Research progress in overexpression of ovarian cancer related cytokines and the change of tumor microenvironment [ J ]. *J Cancer Control Treat*, 2014, 27 ( 1 ): 39
- [ 11 ] SHIMA F, MATSUMOTO S, YOSHIKAWA Y. Current status of the development of Ras inhibitors [ J ]. *J Biochem*, 2015, 158 ( 2 ): 91
- [ 12 ] DANILUK J, LIU Y, DENG D, *et al.* An NF- $\kappa$ B pathway-mediated positive feedback loop amplifies Ras activity to pathological levels in mice [ J ]. *J Clin Invest*, 2012, 122 ( 4 ): 1519
- [ 13 ] PISANTI S, PICARDI P, CIAGLIA E, *et al.* Novel prospects of statins as therapeutic agents in cancer [ J ]. *Pharmacol Res*, 2014, 88 ( 2 ): 84
- [ 14 ] SHIBATA MA, KAVANAUGH C, SHIBATA E, *et al.* Comparative effects of lovastatin on mammary and prostate onco genesis in transgenic mouse models [ J ]. *Carcinogenesis*, 2003, 24 ( 3 ): 453

( 本文于 2016 年 4 月 15 日收到 )