

DOI: 10.13376/j.cbls/2020020

文章编号: 1004-0374(2020)02-0149-06

DHA在肺癌防治中的研究进展

陈晨¹, 任静¹, 戴秋芹¹, 罗海清², 李祥勇^{1*}

(1 广东医科大学生物化学与分子生物学研究所, 抗肿瘤活性物质研发协同创新中心, 广东省医学活性分子重点实验室, 湛江 524023; 2 广东医科大学附属第一医院, 湛江 524000)

摘要: 二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 是人体必需多不饱和脂肪酸 omega-3 (n-3 polyunsaturated fatty acid, n-3 PUFA) 中的重要成员。流行病学调查显示深海鱼油中丰富的 DHA 具有广泛的抗炎和抗肿瘤作用, 特别是在肺癌中, DHA 还作为潜在的抗癌营养素参与患者的营养干预治疗。为了全面了解 DHA 在肺癌中的抗肿瘤作用, 该文拟从 DHA 在肺癌预防及治疗中的人群研究、DHA 在肺癌中的抗肿瘤作用机制和 DHA 的联合治疗等三方面进行综述。

关键词: omega-3 多不饱和脂肪酸; 二十二碳六烯酸; 肺癌; 非小细胞肺癌
中图分类号: Q547; R734.2 **文献标志码:** A

Research progress of DHA in the prevention and treatment of lung cancer

CHEN Chen¹, REN Jing¹, DAI Qiu-Qin¹, LUO Hai-Qing², LI Xiang-Yong^{1*}

(1 Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Collaborative Innovation Center for Antitumor Active Substance Research and Development, Key Laboratory of Medical Bioactive Molecular Research for Department of Education of Guangdong Province, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China;
2 Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: Docosahexaenoic acid (DHA) is an important member of the essential omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA). Epidemiological studies have shown that DHA, which is abundant in deep-sea fish oil, has a wide range of anti-inflammatory and anti-tumor effects. Especially in lung cancer, DHA is also involved in nutritional interventions for patients as a potential anti-cancer nutrient. In order to fully understand the anti-tumor effect of DHA in lung cancer, we review the population-based studies of DHA in prevention and treatment of lung cancer, the anti-tumor mechanism of DHA in lung cancer and the DHA-based combination therapy.

Key words: n-3 polyunsaturated fatty acids; docosahexaenoic acid; lung cancer; non-small cell lung cancer

目前, 肺癌是全球发病率和病死率最高的恶性肿瘤^[1]。虽然当前的手术治疗和放射疗法取得了不错的进展, 但由于早期症状不明显, 多数肺癌患者被确诊时已为中晚期, 严重影响了患者的临床治疗及生存预后。因此, 寻找健康有效的防治措施已成为肺癌有效治疗的关键^[2]。二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 是含有 22 个碳原子及 6 个双键的多不饱和脂肪酸, 人体自身无法合成或合成不够, 只能通过体外摄取的方式进行补充, 以维持生长的需要和细胞内环境的稳态^[3]。DHA 作为 omega-3 (n-3 polyunsaturated fatty acids, n-3 PUFA)

中的重要组成成分, 在重大疾病的防治与营养支持中发挥重要作用。大量流行病学调查显示, 经常食用富含 DHA 产品的人群发生恶性肿瘤的风险显著降低^[4-5]。同时, 近年来的研究也证实 DHA 作为癌症治疗的潜在佐剂不仅发挥抗炎作用, 而且针对性

收稿日期: 2019-09-22; 修回日期: 2019-10-31

基金项目: 广东省科技创新战略专项资金(2018A-030310155); 广东省“扬帆计划”培养高层次人才项目(201635001); 湛江市财政竞争项目(2016A01024)

*通信作者: E-mail: xyli75@126.com

地通过氧化应激刺激引起肿瘤细胞 DNA 损伤并诱导细胞发生凋亡；此外，DHA 还能够增强肿瘤细胞的化学敏感性^[6-7]。本文将对 DHA 在肺癌防治中的研究进展进行综述，以期为肺癌的临床综合治疗提供参考。

1 DHA在肺癌预防及治疗中的人群研究

为了充分探讨 DHA 在肺癌预防中的应用价值与安全性，Zhang 等^[8]通过剂量反应荟萃分析方法定量地评估了 PUFA 摄入量与肺癌发病风险之间的关系，结果显示，外源性 PUFA 的摄入对肺癌发病风险没有显著影响，但进一步的亚组分析发现提高外源性 PUFA 的摄入可能在女性预防肺癌中发挥重要作用。Luu 等^[9]研究表明，提高饮食中总 PUFA 的摄入及 n-3 PUFA 与 n-6 PUFA 之间的比例可以一定程度地降低肺癌的发病风险；此外，该研究进一步指出外源性 DHA 的摄入与肺癌发病风险呈正相关，这一发现与 DHA 在体外实验中发挥抗肺癌作用相矛盾，可能的解释是由于研究的局限性，肺癌的不同组织学或细胞类型会使研究结果产生偏倚，且科研人员无法直接测量随访人群血液中脂肪酸的真实水平，限制了全面及详细的 DHA 与肺癌发病风险的相关性分析。因此，未来需要更多更加完善的流行病学研究来进一步明确 DHA 摄入在肺癌的预防 / 干预或治疗计划中的作用。

恶病质是指当机体处于严重的机能失调状态时伴随的一种消耗性综合征。在癌症中，恶病质的发生与患者死亡率的增加及治疗耐受性的降低密切相关，因此，进行必要的营养干预将有助于改善患者的生活质量并增强癌症治疗效果^[10-11]。在现有癌症治疗手段受到制约的情况下，以 DHA 为代表的 n-3 PUFA 等营养补充剂在肿瘤预防和治疗方面越来越受到大家的关注^[12-13]。Finocchiaro 等^[14]通过对晚期 NSCLC 患者进行随机双盲试验发现，与安慰剂组相比，试验组摄入的 DHA 和二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 在体内可以通过发挥抗炎和抗氧化作用显著增强患者的化疗效果，并一定程度地维持自身免疫功能，延缓恶病质的进展，改善患者预后。

2 DHA的抗肺癌作用机制

2.1 抑制细胞增殖，诱导细胞凋亡与自噬

正常机体内细胞增殖与细胞凋亡之间始终保持着一种动态平衡的状态，这也是维持多细胞生物自

身稳定的重要因素。相反，当细胞增殖失控或细胞凋亡受阻时就可能会导致肿瘤的发生。临床研究显示，肺癌细胞易发生表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因突变，从而导致肿瘤患者临床耐药和不良预后情况的发生^[15]。Jeong 等^[16]发现，DHA 可能通过溶酶体和泛素 / 蛋白酶体途径诱导野生型 EGFR 非小细胞肺癌 A549 细胞和突变型 EGFR 非小细胞肺癌 PC9 及 H1975 细胞中 EGFR 的降解，并以剂量和时间依赖性方式降低这 3 种 NSCLC 细胞的增殖活性，这为 DHA 在人类 NSCLC 防治中的应用提供了重要的临床前证据。Yao 等^[17]用不同剂量的 DHA(40、45、50 和 55 $\mu\text{g/mL}$) 分别处理 A549 细胞 24、48 和 72 h 后发现，DHA 以剂量和时间依赖的方式显著抑制 A549 细胞的增殖并诱导 A549 细胞的凋亡。Mouradian 等^[18]通过实验证明，DHA 可呈浓度依赖性地降低肺腺癌细胞中分子伴侣热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, Hsp90)、表皮生长因子受体 2 (epidermal growth factor receptor 2, ErbB2) 和缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 的表达水平，抑制肿瘤细胞集落形成。进一步的机制研究发现，DHA 可以上调肺癌细胞中丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶 -1 的表达并降低细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2) 和 p38 蛋白磷酸化水平，诱导肺癌细胞凋亡，提示 DHA 可能在肺癌中发挥化学预防作用^[19]。此外，研究证实 DHA 不仅能降低肺腺癌 A549 细胞及肺鳞癌 HTB-182 细胞的增殖活性，还可以通过下调肺癌细胞中重链结合蛋白的表达抑制细胞内未折叠蛋白反应，进而启动内质网应激并最终诱导细胞凋亡，这为开发涉及内质网应激相关机制的抗肿瘤药物提供了一定的理论依据^[20]。随着研究的深入，目前认为 n-3 PUFA 可在体内转化成具有生物学活性的代谢中间产物，进而诱导肿瘤细胞凋亡，抑制肿瘤细胞的生长增殖。Siena 等^[21]发现 17- 氧代 -DHA 作为内源性 DHA 的亲电子酮衍生物，可以抑制 NSCLC 细胞增殖并诱导其凋亡，从而发挥抗肿瘤作用，其与化疗药物吉西他滨联合处理肺癌细胞时显示更强的促凋亡能力。Morin 等^[22]研究发现，DHA 衍生物二十二碳六烯酸单酰基甘油酯 (docosahexaenoic acid monoglyceride, MAG-DHA) 能够抑制肺癌细胞增殖并诱导其凋亡，同时，对正常支气管上皮 BEAS-2B 细胞不起作用；动物实验证明，MAG-DHA 的摄入显著抑制了小鼠

A549 细胞异种移植模型中的肿瘤生长。进一步研究发现, MAG-DHA 与化疗药物卡铂的联合应用可导致肺癌细胞中的 EGFR 和 ERK 信号传导途径失活从而抑制肿瘤生长^[23]。以上结果表明, DHA 可通过多种分子机制及代谢途径在肺癌细胞中发挥抗肿瘤作用。

细胞自噬作为真核细胞内消耗细胞组分和产生能量的应激过程, 与细胞凋亡之间相互关联, 互为调控, 在肺癌的进展中发挥重要作用^[24]。Jing 等^[25]发现, DHA 可以通过激活 p53 介导的 AMPK/mTOR 信号转导途径诱导肺癌细胞自噬, 进一步增强其诱导肺癌细胞凋亡的能力。Kim 等^[26]通过体外实验发现, DHA 呈浓度依赖性地增加肺癌细胞中自噬起始标志物 GFP-LC3 融合蛋白和凋亡标记物聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 蛋白的表达, 促进自噬溶酶体的形成; 同时, 体内实验证实 DHA 通过活化 AMPK 和降低磷酸化蛋白激酶 p-Akt 的表达, 促使 mTOR 通路失活而引起细胞自噬和细胞凋亡, 提示 DHA 有望成为临床治疗 NSCLC 的潜在有用试剂。

2.2 增强细胞氧化应激能力

越来越多的证据表明, 细胞氧化还原稳态的丧失可能与癌症的发生发展密切相关, 肿瘤细胞由于代谢旺盛往往具有较高的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平。因此, 改变肿瘤细胞中 ROS 的平衡状态并破坏肿瘤细胞适应氧化损伤的抗性机制是未来开展癌症精准治疗研究的新方向^[27]。Zajdel 等^[28]通过实验发现, DHA 可浓度依赖性地引起 A549 细胞内 DNA 和蛋白质的氧化损伤, 从而诱导细胞自噬与凋亡, 且加入活性氧抑制剂 N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 预处理能够一定程度上逆转 DHA 对肺癌细胞的上述作用, 从而佐证了 DHA 可以通过增强肺癌细胞的氧化应激抑制肿瘤的生长和发展。2017 年, Yin 等^[29]研究表明, DHA 可通过降低肺癌细胞内过氧化氢酶的表达增加 ROS 的产生, 从而使 PI3K/Akt 信号通路失活, 发挥对非小细胞肺癌的抗癌作用。因此, 通过增强细胞氧化应激能力也是 DHA 在肺癌细胞中发挥抗肿瘤作用的重要途径。

2.3 抑制肿瘤转移

肿瘤转移是肿瘤恶性化的重要生物学特征。由于肺癌早期症状不明显, 多数患者在确诊时癌细胞已经发生转移且预后较差, 因此, 寻找合适的靶向治疗手段并抑制肺癌转移已经成为肺癌有效治

疗的关键^[30]。Yin 等^[29]在体外利用细胞划痕实验和 Trans-well 侵袭实验观察了不同浓度 DHA (0、25、50、75 $\mu\text{mol/L}$) 处理 A549 细胞 24 h 后细胞迁移侵袭能力的变化, 结果发现, DHA 剂量依赖性抑制 NSCLC 的侵袭转移; 随后的机制研究发现, 肺癌细胞内迁移侵袭相关蛋白的表达水平会随着 DHA 浓度的升高而降低。上皮细胞间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞丧失极性转换成具有活动能力的间质细胞并获得迁移和侵袭能力的过程, 在乳腺癌^[31]、肺癌^[32]等上皮细胞来源的恶性肿瘤的发生、发展、转移中发挥重要作用。研究表明, 肌动蛋白结构的丧失和 (或) 重组是上皮细胞发生形态、极性和黏附特性改变的主要原因^[33]。Ali 等^[34-35]通过实验发现, DHA 可以拮抗 A549 细胞中环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 诱导的细胞迁移, 但对小鼠肺上皮细胞 (对照组) 无影响; 进一步的机制研究表明, DHA 可能通过抑制 A549 细胞中 miR-17-92 基因簇和肌动蛋白结合蛋白 (actin binding proteins, ABP) 的表达并改变 ABP 亚细胞定位, 来抑制肺癌转移。DHA 这种选择性调节肺癌细胞转移表型的能力, 为转移性肿瘤患者的创新治疗提供新的思路。

2.4 降低致癌物质产生, 逆转肺癌耐药

DHA 作为必需营养素之一, 是人体膳食补充的天然化学保护剂, 近年来在肿瘤防治中引起了较大的关注。Barhoumi 等^[36]在体外研究中发现, DHA 可通过影响致癌物质苯并芘在肺癌细胞中的代谢途径, 抑制代谢产物的产生, 从而发挥抑癌作用, 进而降低人类接触环境中的多环芳烃致癌物引起的癌症风险。目前临床认为, 抗癌药物的重复刺激可引起肿瘤细胞耐药性的出现, 并最终导致患者预后不良, 甚至治疗失败。因此, 如何逆转肿瘤细胞的耐药性是如今开展肿瘤精准医疗所需面对的难题之一。研究发现, 一定浓度的 DHA 可以降低顺铂耐药小细胞肺癌细胞株的抗药性, 且不影响顺铂对易感小细胞肺癌细胞株的作用, 这一机制可能与 DHA 改变抗性细胞的 DNA 构象有关^[37]。此外, 持续的氧化应激会导致肿瘤细胞基因组不稳定, 并可能引起肿瘤耐药性的出现^[38]。Zajdel 等^[39]研究发现, DHA 通过下调抗癌药物阿霉素处理后的肺癌细胞中编码抗氧化酶基因的表达, 辅助增强化疗药物的功效, 这不仅进一步表明了 DHA 的抗肿瘤作用, 而且为临床解决恶性肿瘤耐药问题带来了新的启发。

3 DHA的联合治疗

3.1 DHA联合放射治疗

放射治疗是目前除了手术治疗之外最常见的肿瘤治疗手段，也是晚期肺癌首选的治疗方法之一，但由于肿瘤细胞对于放射治疗的敏感性较差，容易造成患者产生放疗抵抗，进而限制了其治疗效果。因此，寻找有效的放射增敏剂，提高放疗疗效成为当前研究的热点。Kikawa等^[40]通过实验发现，DHA作为营养补充剂可以协同电离辐射诱导肿瘤细胞脂质过氧化，抑制肺癌细胞增殖并诱导肺癌细胞凋亡，从而发挥抑瘤作用。

3.2 DHA联合化疗药物

化学治疗作为癌症治疗的常规手段，在肿瘤防治中发挥重要的作用。目前，肺癌化学治疗的常用药物包括顺铂或卡铂、紫杉类、吉西他滨、异长春花碱等。研究认为，相比于单独化疗用药，通过DHA联合化疗治疗不仅能提高患者对化疗药物的敏感性，同时，还能降低化疗药物的毒副作用，提高患者的生存质量，并能针对性地增强肺癌远处转移患者的治疗效果，延长生存时间。Zajdel等^[41]通过体外实验发现，DHA通过增加A549细胞中自噬泡的数量及诱导caspase-3/7活化有效增强了化疗药物顺铂在肺腺癌细胞中的抗增殖作用，并且一定程度地改善了肺癌患者的生存质量和预后水平。

在肺癌转移中，由于骨髓中含有丰富的血液和生长因子，故骨转移是肺癌细胞发生转移的主要形式^[42]。研究认为，多西紫杉醇(docetaxel, DTX)作为肺癌常规使用的化疗药物，由于常伴随骨髓抑制毒副作用的出现，在治疗肺癌骨转移方面效果较差。然而，Zu等^[43]研究发现，合成并释放的DTX负载的牛血清白蛋白缀合DHA的新型纳米颗粒(nanoparticles, NPs)可持续对抗肺癌细胞，具有更高的治疗肺癌骨转移的潜力。此外，Jiang等^[44]利用化学合成技术成功制备出二十二碳六烯酸共轭的多西紫杉醇(docetaxel-docosahexaenoic acid, DTX-DHA)，并通过实验证明DTX-DHA可以靶向抑制小鼠肺癌细胞迁移并阻止破骨细胞形成，降低肺癌骨转移小鼠的骨组织损伤并改善总体存活率，体现出比单独使用DTX治疗更强的体内抗癌活性和更高的抑制肺癌骨转移的效率，这将为肺癌骨转移患者的治疗提供新的启示和思路。

3.3 DHA联合糖酵解抑制剂

细胞代谢的改变是肿瘤的重要特征之一，为了

维持持续的生长增殖，肿瘤细胞往往表现出不同的代谢和营养获得方式。20世纪70年代，Warburg^[45]指出与正常组织细胞相比，肿瘤细胞在有氧条件下仍依赖糖酵解而非氧化磷酸化产生能量，从而促进活跃的葡萄糖摄取和乳酸生成，表现出更强的代谢活性和增殖速率，有利于肿瘤的发生发展。因此，靶向肿瘤细胞糖代谢通路成为新近备受关注的抗肿瘤策略之一。Mouradian等^[46]发现DHA联合糖酵解抑制剂2-脱氧-D-葡萄糖(2-deoxyglucose, 2DG)共同处理肺腺癌A549细胞时，能显著降低肿瘤细胞内三磷酸腺苷水平和细胞外乳酸浓度，模拟葡萄糖剥夺从而阻滞Warburg效应。该研究表明DHA不仅辅助增强了2DG单独治疗的功效，还可能有助于降低2DG对正常细胞的毒性作用。

4 结语

近年来，n-3 PUFA作为营养补充剂在癌症预防和治疗方面越来越受到关注，特别是具有“脑黄金”之称的DHA。它不仅被发现对人类视力保护和神经系统发育至关重要，而且通过多种实验模型及临床流行病学调查被证实多种癌症，特别是肺癌中发挥明显的抗肿瘤作用，其作用机制包括抑制细胞增殖、诱导细胞发生凋亡与自噬、抑制致癌物的产生等。此外，DHA还作为增敏剂有效提高化疗和(或)放疗、糖酵解抑制剂对肺癌细胞的杀伤效果。但值得注意的是，由于研究类型和调查方法的局限性，DHA在肺癌中调节肿瘤相关基因表达所涉及到的具体作用机制和适用人群尚未明确，而且由于不同人群中体内DHA基础水平不同，目前不同类型的肺癌患者DHA的摄入量尚无统一的参考标准。因此，未来仍需要不断深化DHA在肺癌中的抗肿瘤机制研究，同时，开展大规模随机对照试验明确DHA在肺癌中的功效，使其具有更广泛的临床应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 7-30
- [2] Seabury SA, Goldman DP, Gupta CN, et al. Quantifying gains in the war on cancer due to improved treatment and earlier detection. *Forum Health Econ Policy*, 2016, 19: 141-56
- [3] Spector AA, Kim HY. Discovery of essential fatty acids. *J Lipid Res*, 2015, 56: 11-21
- [4] Aglago EK, Huybrechts I, Murphy N, et al. Consumption of fish and long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids is

- associated with reduced risk of colorectal cancer in a large European cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18: 654-66.e6
- [5] Pal P, Hales K, Petrik J, et al. Pro-apoptotic and anti-angiogenic actions of 2-methoxyestradiol and docosahexaenoic acid, the biologically derived active compounds from flaxseed diet, in preventing ovarian cancer. *J Ovarian Res*, 2019, 12: 49
- [6] Song EA, Kim H. Docosahexaenoic acid induces oxidative DNA damage and apoptosis, and enhances the chemosensitivity of cancer cells. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 1257
- [7] Lu Y, Chen RG, Wei SZ, et al. Effect of omega 3 fatty acids on C-reactive protein and interleukin-6 in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Medicine: Baltimore*, 2018, 97: e11971
- [8] Zhang YF, Lu J, Yu FF, et al. Polyunsaturated fatty acid intake and risk of lung cancer: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*, 2014, 9: e99637
- [9] Luu HN, Cai H, Murff HJ, et al. A prospective study of dietary polyunsaturated fatty acids intake and lung cancer risk. *Int J Cancer*, 2018, 143: 2225-37
- [10] Chowdhry SM, Chowdhry VK. Cancer cachexia and treatment toxicity. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2019, 13: 292-7
- [11] Phillips I, Hug A, Allan L, et al. Dietetic assessment and intervention in lung cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2019, 13: 311-5
- [12] van der Meij BS, Langius JA, Spreeuwenberg MD, et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT. *Eur J Clin Nutr*, 2012, 66: 399-404
- [13] Laviano A, Calder PC, Schols A, et al. Safety and tolerability of targeted medical nutrition for cachexia in non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, controlled pilot trial. *Nutr Cancer*, 2020, 72: 439-50
- [14] Finocchiaro C, Segre O, Fadda M, et al. Effect of n-3 fatty acids on patients with advanced lung cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr*, 2012, 108: 327-33
- [15] Liu X, Wang P, Zhang C, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR): a rising star in the era of precision medicine of lung cancer. *Oncotarget*, 2017, 8: 50209-20
- [16] Jeong S, Jing K, Shin S, et al. Abstract 4651: docosahexaenoic acid-induced degradation of epidermal growth factor receptor through lysosome and ubiquitin/proteasomal system in human non-small cell lung cancer cells. *Cancer Res*, 2016, 76: 4651
- [17] Yao QH, Zhang XC, Fu T, et al. Ω -3 polyunsaturated fatty acids inhibit the proliferation of the lung adenocarcinoma cell line A549 *in vitro*. *Mol Med Rep*, 2014, 9: 401-6
- [18] Mouradian M, Ma IV, Vicente ED, et al. Docosahexaenoic acid-mediated inhibition of heat shock protein 90-p23 chaperone complex and downstream client proteins in lung and breast cancer. *Nutr Cancer*, 2017, 69: 92-104
- [19] Serini S, Trombino S, Oliva F, et al. Docosahexaenoic acid induces apoptosis in lung cancer cells by increasing MKP-1 and down-regulating p-ERK1/2 and p-p38 expression. *Apoptosis*, 2008, 13: 1172-83
- [20] 尹晓阳. 二十二碳六烯酸诱导A549及HTB-182细胞凋亡的内质网应激机制研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2017
- [21] Siena L, Cipollina C, Di Vincenzo S, et al. Electrophilic derivatives of omega-3 fatty acids counteract lung cancer cell growth. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81: 705-16
- [22] Morin C, Fortin S, Cantin AM, et al. Anti-cancer effects of a new docosahexaenoic acid monoacylglyceride in lung adenocarcinoma. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2013, 8: 319-34
- [23] Morin C, Fortin S. Docosahexaenoic acid monoglyceride increases carboplatin activity in lung cancer models by targeting EGFR. *Anticancer Res*, 2017, 37: 6015-23
- [24] Liu G, Pei F, Yang F, et al. Role of autophagy and apoptosis in non-small-cell lung cancer. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: E367
- [25] Jing K, Song KS, Shin S, et al. Docosahexaenoic acid induces autophagy through p53/AMPK/mTOR signaling and promotes apoptosis in human cancer cells harboring wild-type p53. *Autophagy*, 2011, 7: 1348-58
- [26] Kim N, Jeong S, Jing K, et al. Docosahexaenoic acid induces cell death in human non-small cell lung cancer cells by repressing mTOR via AMPK activation and PI3K/Akt inhibition. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 239764
- [27] Kim J, Kim J, Bae JS. ROS homeostasis and metabolism: a critical liaison for cancer therapy. *Exp Mol Med*, 2016, 48: e269
- [28] Zajdel A, Wilczok A, Tarkowski M. Toxic effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in human lung A549 cells. *Toxicol In Vitro*, 2015, 30: 486-91
- [29] Yin Y, Sui C, Meng F, et al. The omega-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid inhibits proliferation and progression of non-small cell lung cancer cells through the reactive oxygen species-mediated inactivation of the PI3K/Akt pathway. *Lipids Health Dis*, 2017, 16: 87
- [30] Wang X, Adjei AA. Lung cancer and metastasis: new opportunities and challenges. *Cancer Metastasis Rev*, 2015, 34: 169-71
- [31] Neelakantan D, Zhou H, Oliphant MUJ, et al. EMT cells increase breast cancer metastasis via paracrine GLI activation in neighbouring tumour cells. *Nat Commun*, 2017, 8: 15773
- [32] Otsuki Y, Saya H, Arima Y. Prospects for new lung cancer treatments that target EMT signaling. *Dev Dyn*, 2018, 247: 462-72
- [33] Quinlan MP. Vinculin, VASP, and profilin are coordinately regulated during actin remodeling in epithelial cells, which requires de novo protein synthesis and protein kinase signal transduction pathways. *J Cell Physiol*, 2004, 200: 277-90
- [34] Ali M, Heyob K, Rogers LK. DHA-mediated regulation of lung cancer cell migration is not directly associated with gelsolin or vimentin expression. *Life Sci*, 2016, 155:

- 1-9
- [35] Ali M, Heyob K, Jacob NK, et al. Alterative expression and localization of profilin 1/VASPPs157 and cofilin 1/VASPPs239 regulates metastatic growth and is modified by DHA supplementation. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15: 2220-31
- [36] Barhoumi R, Mouneimne Y, Chapkin RS, et al. Effects of fatty acids on benzo[a]pyrene uptake and metabolism in human lung adenocarcinoma A549 cells. *PLoS One*, 2014, 9: e90908
- [37] Timmer-Bosscha H, Hospers GA, Meijer C, et al. Influence of docosahexaenoic acid on cisplatin resistance in a human small cell lung carcinoma cell line. *J Natl Cancer Inst*, 1989, 81: 1069-75
- [38] Dharmaraja AT. Role of reactive oxygen species (ROS) in therapeutics and drug resistance in cancer and bacteria. *J Med Chem*, 2017, 60: 3221-40
- [39] Zajdel A, Padoszynski P, Gruchlik A, et al. Polyunsaturated fatty acids alter expression of genes encoding antioxidant enzymes in A549 cells exposed to doxorubicin. *Acta Pol Pharm*, 2010, 67: 696-700
- [40] Kikawa KD, Herrick JS, Tateo RE, et al. Induced oxidative stress and cell death in the A549 lung adenocarcinoma cell line by ionizing radiation is enhanced by supplementation with docosahexaenoic acid. *Nutr Cancer*, 2010, 62: 1017-24
- [41] Zajdel A, Wilczok A, Latocha M, et al. Polyunsaturated fatty acids potentiate cytotoxicity of cisplatin in A549 cells. *Acta Pol Pharm*, 2014, 71: 1060-5
- [42] Yang J, Zhang Y, Sun X, et al. The prognostic value of multiorgan metastases in patients with non-small cell lung cancer and its variants: a SEER-based study. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144: 1835-42
- [43] Zu Y, Hu Y, Yu X, et al. Docetaxel-loaded bovine serum albumin nanoparticles conjugated docosahexaenoic acid for inhibiting lung cancer metastasis to bone. *Anticancer Agents Med Chem*, 2017, 17: 542-51
- [44] Jiang S, Liu Z, Wu L, et al. Tumor targeting with docosahexaenoic acid-conjugated docetaxel for inhibiting lung cancer metastasis to bone. *Oncol Lett*, 2018, 16: 2911-20
- [45] Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*, 1956, 123: 309-14
- [46] Mouradian M, Ma IV, Vicente ED, et al. Abstract 3353: docosahexaenoic acid enhances 2-deoxyglucose treatment in breast and lung cancer cells *in vitro*. *Cancer Res*, 2014, 74: 3353