

网络出版时间: 2021-3-19 10:45 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20210317.1522.027.html>

◇技术与方法◇

坎地沙坦靶向 TRAIL-DR5 介导的 AMPK 信号通路减少 宫颈癌细胞自噬保护的研究

齐广涛, 张丽丽, 郭庆枝, 王莉, 李丽

摘要 研究坎地沙坦靶向 TRAIL-DR5 介导的 AMPK 信号通路对宫颈癌细胞的自噬保护作用的影响。以人宫颈癌 HeLa 细胞作为研究对象, 测定不同浓度坎地沙坦对 HeLa 细胞 TRAIL-DR5、AMPK、ATG4A、LC3 I、LC3 II、Bax、Bcl-2 水平的影响。与 0.0 $\mu\text{mol/L}$ 相比, 15.0、30.0、60.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦处理后, Bax、TRAIL-DR5 水平升高 ($P < 0.05$), Bcl-2、ATG4A、LC3 II/LC3 I、p-AMPK 水平降低 ($P < 0.05$) 且呈浓度依赖性。坎地沙坦能够抑制 HeLa 细胞增殖, 促进凋亡, 可能与 TRAIL-DR5 介导的 AMPK 信号通路减轻 HeLa 细胞的自噬保护作用相关。

关键词 坎地沙坦; 靶向; 凋亡诱导; 死亡受体 5; 腺苷酸活化蛋白激酶

中图分类号 R 737.33

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2021)04-0647-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.04.028

近几年宫颈癌发病率居高不下, 并呈年轻化趋势, 患者复发率高, 预后不佳^[1-2]。自噬与癌症进展相关, 能诱导细胞凋亡, 也能实现细胞器更新和代谢需求, 进而保护细胞^[3]。腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 激活可调节细胞增殖、凋亡、氧化应激, 是细胞自噬途径的上游通路^[4]。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体-死亡受体 5 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-death receptor 5, TRAIL-DR5) 是与自噬相关的跨膜受体, 能上调 DR5 水平进而促进癌细胞凋亡。坎地沙坦是血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 受体拮抗剂, 临床常用于降血压、改善心肌重塑, 在肿瘤增殖、侵袭、血管生成方面也发挥重要作用, 可抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖, 但作用机制未知^[5]。该研究测定经坎地沙坦作用后的 HeLa 细胞中自噬相关因子水平, 以探究坎地沙坦调控 HeLa

细胞自噬保护作用相关机制。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器 坎地沙坦购自上海阿拉丁试剂有限公司, 货号: C129234-1 g; 兔抗人 TRAIL-DR5、兔抗人 AMPK、兔抗人 AMPK 磷酸化 (p-AMPK)、兔抗人自噬相关基因 4A (autophagy related gene 4A, ATG4A)、兔抗人微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3)、兔抗人 Bax、兔抗人 Bcl-2、兔抗人 β -actin、兔抗人 p62 一抗均购自上海熹垣生物科技有限公司, 货号分别为: XY-R30939、XY-70R-35353、XY-70R-7162、XY-SPC-626D-STR、XY-70R-21593、XY-70R-33866、XY-PSC-70-567-R050、XY-CVL-PAB72987、XY-F48757; 羊抗兔 IgG-HRP 二抗购自上海恒斐生物科技有限公司, 货号: SE134; Annexin V-FITC/PI 试剂盒购自上海科敏生物科技有限公司, 货号: KA3805; iBright FL1500 智能成像系统、Attune NxT 流式细胞仪购自美国赛飞世尔科技公司。

1.2 细胞 人宫颈癌细胞株 HeLa 购自中科院上海细胞库。5% CO_2 、37 $^{\circ}\text{C}$ 、98% 相对湿度的恒温培养箱中培养, 培养液为含有 10% FBS 的 DMEM 培养基。隔天换液, 0.25% 胰蛋白酶消化传代, 取对数生长期细胞用于实验。

1.3 CCK-8 法测定坎地沙坦对 HeLa 细胞增殖的抑制作用 收集对数生长期 HeLa 细胞, 用 DMEM 培养基调整细胞密度, HeLa 细胞按照 8×10^3 个/孔的数量接种至 96 孔板中。继续常规培养过夜, 弃去旧 DMEM 培养基, 加入 200 μl 含有不同浓度坎地沙坦 (坎地沙坦终浓度分别为 2.5、5.0、10.0、20.0、40.0、80.0 $\mu\text{mol/L}$) 的 DMEM 培养基^[6], 培养 48 h 后, 弃去旧 DMEM 培养基, 各孔加入 20 μl CCK-8 溶液和不含 FBS 的 180 μl DMEM 培养基, 2 h 后弃培养基, 用酶标仪测定 450 nm 波长处吸光度 (optical density, OD) 值, 同时设置 0.1% 的 DMSO 对照组和空白对照组, 每个浓度设置 6 个复孔。细胞增殖抑

2020-12-12 接收

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (编号: 2016WS0039)

作者单位: 滨州医学院附属医院妇科, 滨州 256603

作者简介: 齐广涛, 男, 主治医师, 硕士;

李丽, 女, 副主任医师, 硕士, 责任作者, E-mail: klc372@163.com

制率(%) = $[1 - (OD_{\text{实验组}} - OD_{\text{空白对照组}}) / (OD_{\text{对照组}} - OD_{\text{空白对照组}})] \times 100\%$ 。用 SPSS 软件计算坎地沙坦对 HeLa 细胞的半数抑制浓度(IC_{50})。

1.4 流式细胞仪测定坎地沙坦对 HeLa 细胞凋亡率的影响 收集对数生长期 HeLa 细胞,用 DMEM 培养基调整细胞密度,HeLa 细胞按照 2.0×10^5 个/孔的数量接种至 6 孔板中,继续培养过夜,弃去旧培养液,加入含有 0.0、15.0、30.0、60.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦的 DMEM 培养基,培养 48 h 后,弃去旧 DMEM 培养基,避光条件下用 FITC 和 PI 标记,具体操作按照试剂盒说明书进行,每个浓度设置 6 个复孔,流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.5 透射电镜观察坎地沙坦处理后 HeLa 细胞中自噬体 HeLa 细胞经 0.0、15.0、30.0、60.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦处理 48 h 后,胰酶消化,用预冷的 PBS 重悬 HeLa 细胞,离心、弃上清液,用 2.5% 戊二醛固定,脱水、包埋、切片,枸橼酸铅染色,透射电镜观察 HeLa 细胞中自噬体数。

1.6 免疫荧光检测坎地沙坦处理后 HeLa 细胞中 p62 蛋白表达 HeLa 细胞以 2.0×10^4 个/孔接种至含有细胞爬片的 24 孔板中,培养过夜,弃旧培养基,加入有 0.0、15.0、30.0、60.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦的 DMEM 培养基,培养 48 h 后,弃去旧 DMEM 培养基,PBS 清洗 3 次,用 4% 多聚甲醛固定 15 min,PBS 清洗 3 次,通透、封闭,加入兔抗人 p62 一抗孵育过夜,避光下加入荧光二抗,37 $^{\circ}\text{C}$ 暗室孵育 3 h,滴加 DAPI,37 $^{\circ}\text{C}$ 暗室孵育 5 min,PBS 清洗 3 次,滤纸吸干,封片,在激光共聚焦显微镜下观察。

1.7 Western blot 测定坎地沙坦处理后 HeLa 细胞中 TRAIL-DR5、AMPK、ATG4A、LC3 I、LC3 II、Bax、Bcl-2 蛋白水平 用 RIPA 液裂解不同浓度坎地沙坦处理后的 HeLa 细胞,4 $^{\circ}\text{C}$ 离心提取总蛋白,根据 BCA 试剂盒说明书测定总蛋白含量。SDS-PAGE 电泳分离目标蛋白(80 V,30 min;120 V,60 min),转至 PVDF 膜上,5% BSA 封闭,分别加入相应兔抗人一抗(1:1 000),孵育过夜,加入羊抗兔

IgG/HRP,孵育 2 h,ECL 显色,测定条带灰度值,蛋白相对含量 = 目标蛋白灰度值/内参蛋白灰度值。

1.8 统计学处理 使用 SPSS 22.0 版软件对数据进行统计和分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较行单因素方差分析,任意两组相比行 SNK- q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 坎地沙坦对 HeLa 细胞增殖抑制的影响

0.0、2.5、5.0、10.0、20.0、40.0、80.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦作用于 HeLa 细胞 48 h 后,增殖抑制率分别为 $(0.59 \pm 0.21)\%$ 、 $(9.54 \pm 1.06)\%$ 、 $(16.44 \pm 1.75)\%$ 、 $(30.58 \pm 4.01)\%$ 、 $(45.80 \pm 5.36)\%$ 、 $(67.33 \pm 6.17)\%$ 和 $(86.29 \pm 8.94)\%$,增殖抑制率随浓度增加而升高,具有浓度依赖性。坎地沙坦对 HeLa 细胞的 IC_{50} 为 $(32.38 \pm 3.46) \mu\text{mol/L}$,参照 IC_{50} 值,后续实验采用 0.0、15.0、30.0、60.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦进行。见表 1。

2.2 坎地沙坦对 HeLa 细胞凋亡的影响 0.0、15.0、30.0、60 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦作用于 HeLa 细胞 48 h 后,细胞凋亡率分别为 $(1.26 \pm 0.13)\%$ 、 $(4.90 \pm 0.58)\%$ 、 $(7.18 \pm 1.05)\%$ 和 $(17.86 \pm 2.05)\%$ 。与 0.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦相比,15.0、30.0、60.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦处理后,HeLa 细胞凋亡率升高($P < 0.05$),且呈浓度依赖性($P < 0.05$)。见图 1、表 2。

2.3 坎地沙坦对 HeLa 细胞中自噬体数目的影响

0.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦处理后,可见 HeLa 细胞中自噬体数目较多,经 15.0、30.0、60.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦处理后,HeLa 细胞中自噬体数目减少。见图 2。

2.4 坎地沙坦对 p62 蛋白表达的影响 0.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦处理后,可见 HeLa 细胞中 p62 蛋白荧光较弱,经 15.0、30.0、60.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦处理后,HeLa 细胞中 p62 蛋白荧光强度增强,呈浓度依赖性。见图 3。

表 1 HeLa 细胞中 ATG4A、LC3 I、LC3 II、Bax、Bcl-2 蛋白水平比较($n=6, \bar{x} \pm s$)

坎地沙坦($\mu\text{mol/L}$)	Bax/ β -actin	Bcl-2/ β -actin	LC3 II/LC3 I	ATG4A/ β -actin
0.0	0.17 ± 0.04	0.84 ± 0.09	5.57 ± 0.63	0.92 ± 0.11
15.0	$0.25 \pm 0.05^*$	$0.61 \pm 0.07^*$	$1.78 \pm 0.20^*$	$0.74 \pm 0.07^*$
30.0	$0.54 \pm 0.08^{* \#}$	$0.43 \pm 0.06^{* \#}$	$0.73 \pm 0.09^{* \#}$	$0.55 \pm 0.06^{* \#}$
60.0	$0.72 \pm 0.10^{* \# \Delta}$	$0.14 \pm 0.07^{* \# \Delta}$	$0.18 \pm 0.04^{* \# \Delta}$	$0.27 \pm 0.06^{* \# \Delta}$
F 值	76.410	97.526	317.093	76.628
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

与 0.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组比较: * $P < 0.05$; 与 15.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组比较: # $P < 0.05$; 与 30.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组比较: $\Delta P < 0.05$

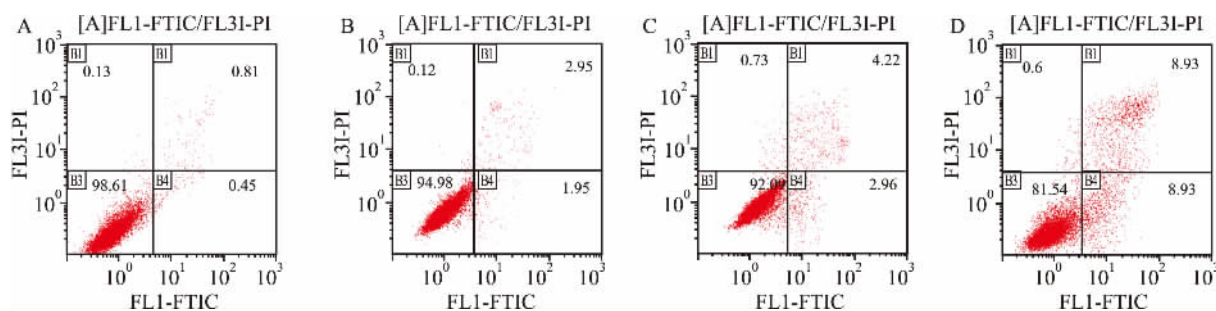
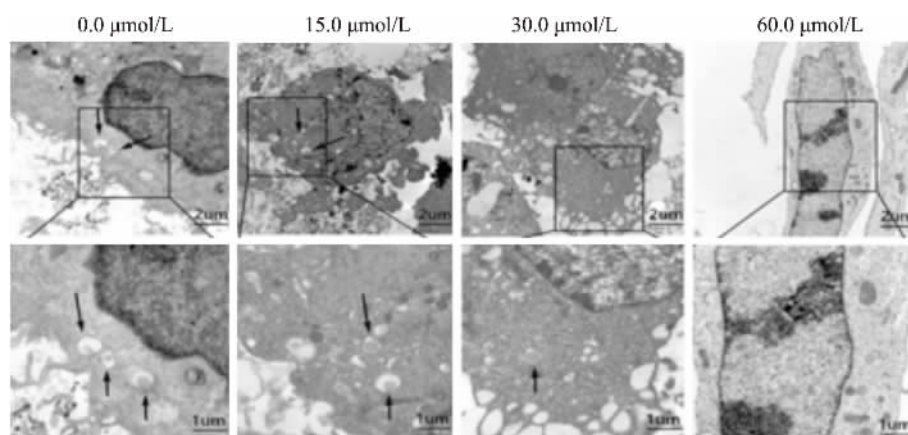
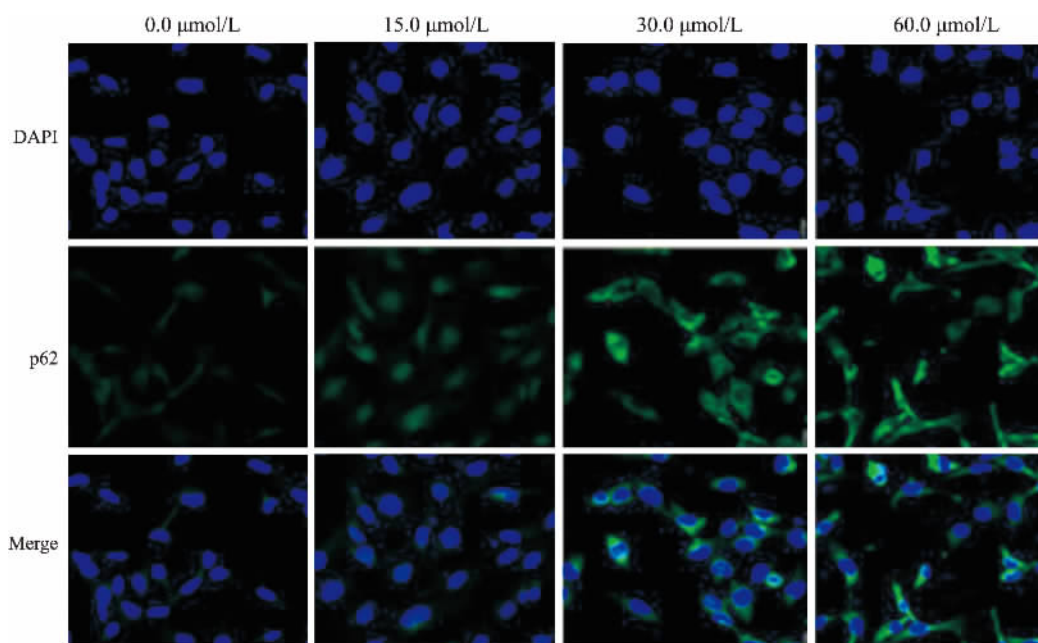


图1 不同浓度坎地沙坦对 HeLa 细胞凋亡率的影响

A: 0.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组; B: 15.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组; C: 30.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组; D: 60.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组图2 坎地沙坦处理后 HeLa 细胞中自噬体数目比较 $\times 20\ 000$ 图3 免疫荧光检测 p62 蛋白表达 $\times 200$

2.5 坎地沙坦处理后 HeLa 细胞中 ATG4A、LC3 I、LC3 II、Bax、Bcl-2 蛋白水平 与 0.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦相比,经 15.0、30.0、60.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦

处理后,HeLa 细胞中 Bax 蛋白水平升高 ($P < 0.05$),Bcl-2、ATG4A、LC3 II /LC3 I 蛋白水平降低 ($P < 0.05$)。见表 1 和图 4。

2.6 坎地沙坦处理后 HeLa 细胞中 TRAIL-DR5、p-AMPK 水平比较 与 0.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦相比,经 15.0、30.0、60.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦处理后,HeLa 细胞中 TRAIL-DR5 水平升高 ($P < 0.05$),p-AMPK 水平降低 ($P < 0.05$)。见表 2 和图 5。

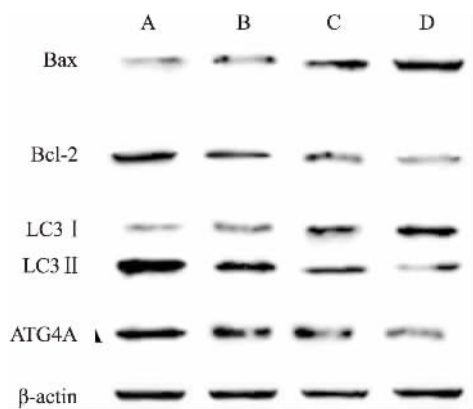


图 4 Western blot 检测 HeLa 细胞中 ATG4A、LC3 I、LC3 II、Bax、Bcl-2 蛋白水平

A: 0.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组; B: 15.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组; C: 30.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组; D: 60.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组

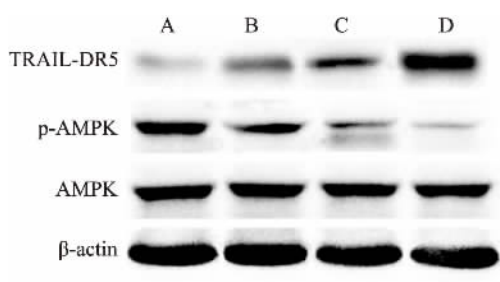


图 5 Western blot 检测 HeLa 细胞中 TRAIL-DR5、AMPK、p-AMPK 水平

A: 0.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组; B: 15.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组; C: 30.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组; D: 60.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组

表 2 HeLa 细胞中 TRAIL-DR5、p-AMPK 水平比较 ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

坎地沙坦 ($\mu\text{mol/L}$)	TRAIL-DR5/ β -actin	p-AMPK/AMPK
0.0	0.15 $\pm$ 0.05	1.04 $\pm$ 0.10
15.0	0.35 $\pm$ 0.07*	0.71 $\pm$ 0.09*
30.0	0.72 $\pm$ 0.09*#	0.42 $\pm$ 0.06*#
60.0	1.08 $\pm$ 0.13*# Δ	0.12 $\pm$ 0.05*# Δ
F 值	125.259	153.876
P 值	0.000	0.000

与 0.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组比较: * $P < 0.05$; 与 15.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组比较: # $P < 0.05$; 与 30.0 $\mu\text{mol/L}$ 坎地沙坦组比较: Δ $P < 0.05$

3 讨论

近几年,宫颈癌的病死率和发病率居高不下,每

年新增患者近 50 万例,主要由人乳头瘤病毒感染诱发,但具体发病机制尚未有统一定论。自噬因在肿瘤发生发展中具有双重作用而备受关注,可能成为肿瘤治疗中促进肿瘤细胞凋亡的靶点。

坎地沙坦因具有降压作用被广泛应用于临床,后因抗癌作用而成为研究热点,但是其作用机制仍在探究。研究^[6]表明坎地沙坦可抑制 Ang II 诱导的肝癌 HepG2 细胞增殖。本研究显示,HeLa 细胞增殖抑制率随坎地沙坦处理浓度的增加而升高,说明坎地沙坦具有抑制 HeLa 细胞增殖的作用。Bax、Bcl-2 分别为促凋亡蛋白和抑凋亡蛋白,在凋亡过程中发挥重要作用。本研究表明,坎地沙坦处理后,HeLa 细胞中 Bcl-2 蛋白水平降低,凋亡率及 Bax 蛋白水平升高,同样说明坎地沙坦可促进 HeLa 细胞凋亡,有望成为治疗宫颈癌的候选药物。韩燕燕^[7]研究表明,坎地沙坦可以阻断 Ang II 对 HeLa 细胞分泌 VEGF 的促进作用,从而影响 HeLa 细胞的转移侵袭作用,本研究将从其他途径进一步研究其作用机制。

自噬与细胞增殖密切相关,研究^[8]表明自噬抑制剂剂氯喹(HCQ)可减少骨髓瘤细胞中自噬体数量,诱导细胞凋亡。后续研究^[9]显示,三结构域蛋白 21 (TRIM21) 在肝癌组织中低表达,上调其水平,可下调肝癌细胞中自噬相关蛋白 ATG4B 水平。ATG4A 是调控自噬的关键蛋白,可通过促进自噬促进肿瘤转移^[10]。LC3 分为 I 型和 II 型,自噬发生过程中,I 型经加工后转化为 II 型,其中 LC3II 与自噬体数量呈正向关^[11]。P62 在自噬发生时可结合 LC3-II 蛋白形成复合物,最终在溶酶体中降解^[12]。本研究显示,经坎地沙坦处理后,HeLa 细胞中 p62 蛋白荧光强度较强,自噬体数减少,ATG4A、LC3 II /LC3 I 水平降低,说明坎地沙坦可抑制 HeLa 细胞发生自噬,进而促进细胞凋亡。TRAIL 与 DR5 结合,进一步与半胱天冬酶-8(caspase-8) 缔合,诱导 caspase-9 活化,随后活化 caspase-3 导致肿瘤细胞凋亡^[13]。研究^[10]表明,坎地沙坦可靶向上调 TRAIL-DR5 水平,从而提高 TRAIL 介导的人肺腺癌细胞凋亡的敏感性。本研究同样显示,经坎地沙坦处理后,TRAIL-DR5 水平升高,说明坎地沙坦可能通过上调 TRAIL-DR5 水平,抑制自噬,从而促进 HeLa 细胞凋亡。AMPK 在细胞水平上调节能量平衡,激活后可诱导自噬,抑制癌细胞凋亡^[14]。此外,研究^[15]表明坎地沙坦可下调 AMPK 磷酸化水平,抑制自噬。本研究显示,坎地沙坦处理后,HeLa 细胞中 TRAIL-

DR5 水平升高, p-AMPK 水平降低, 说明坎地沙坦可能上调 TRAIL-DR5 水平从而抑制 AMPK 磷酸化, 进而抑制自噬, 促进细胞凋亡。

参考文献

- [1] Hu X, Li Y, Wang F, et al. Salidroside induces cell cycle arrest and apoptosis in human cervical cancer SiHa cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 10(4): 6351–9.
- [2] Wen X, Wen D, Yang Y, et al. Urban-rural disparity in cervical cancer in China and feasible interventions for tackling the rural excess [J]. *Medicine*, 2019, 98(1): e13907–13.
- [3] 马景蕃, 张燕, 叶甘萍, 等. 千里光菲灵碱诱导 MEK/ERK1/2 介导的宫颈癌细胞自噬效应 [J]. *中国药科大学学报*, 2018, 49(5): 616–23.
- [4] Zhang J, Zhao P, Quan N, et al. The endotoxemia cardiac dysfunction is attenuated by AMPK/mTOR signaling pathway regulating autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 492(3): 520–7.
- [5] 刘宇平, 何文雯, 王文彦, 等. 坎地沙坦对卵巢癌 Caov-3 细胞迁移和侵袭能力的影响 [J]. *肿瘤*, 2018, 38(11): 7–16.
- [6] 齐然, 类成刚, 白一玄, 等. 血管紧张素 II 通过 AT1/Raf/ERK1/2 信号通路影响 HepG2 细胞的增殖能力 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(8): 601–6.
- [7] 韩燕燕. 血管紧张素 II 受体拮抗剂对宫颈癌 HeLa 细胞 VEGF 表达的影响 [J]. *中外女性健康研究*, 2017, 14: 43–5.
- [8] 王纪珍, 陈君敏, 曾志勇, 等. 自噬调节药物对多发性骨髓瘤细胞增殖、凋亡和自噬的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(3): 817–23.
- [9] 李涛, 陈岑曦, 孙梁博, 等. 三结构域蛋白 21 通过下调自噬相关蛋白 4B 抑制肝细胞癌细胞增殖的实验研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(9): 815–22.
- [10] Yang S W, Ping Y F, Jiang Y X, et al. ATG4A promotes tumor metastasis by inducing the epithelial-mesenchymal transition and stem-like properties in gastric cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 39279–92.
- [11] Wen Z, Zhang J, Tang P, et al. Overexpression of miR-485 inhibits autophagy and apoptosis of dopaminergic neurons by regulating the AMPK/mTOR signaling pathway in Parkinson's disease [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 131–7.
- [12] Demishtein A, Fraiberg M, Berko D, et al. SQSTM1/p62-mediated autophagy compensates for loss of proteasome polyubiquitin recruiting capacity [J]. *Autophagy*, 2017, 13(10): 1697–708.
- [13] Guo X, Meng Y, Sheng X, et al. Tunicamycin enhances human colon cancer cells to TRAIL-induced apoptosis by JNK-CHOP-mediated DR5 upregulation and the inhibition of the EGFR pathway [J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(1): 66–74.
- [14] Zhou C, Gu J, Zhang G, et al. AMPK-autophagy inhibition sensitizes icaritin-induced anti-colorectal cancer cell activity [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 14736–47.
- [15] Rasheduzzaman M, Park S Y. Antihypertensive drug-candesartan attenuates TRAIL resistance in human lung cancer *via* AMPK-mediated inhibition of autophagy flux [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 368(1): 126–35.

Study on candesartan targeting TRAIL-DR5-mediated AMPK signaling pathway reduces autophagy protection of cervical cancer cells

Qi Guangtao, Zhang Lili, Guo Qingzhi, et al

(Dept of Gynecology, Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256603)

Abstract To study the effect of candesartan targeting TRAIL-DR5-mediated AMPK signaling pathway on autophagy protection of cervical cancer cells. Human cervical cancer HeLa cells were used as the study objects. The levels of TRAIL-DR5, AMPK, ATG4A, LC3 I, LC3 II, Bax and Bcl-2 in HeLa cells were measured. Compared with 0 $\mu\text{mol/L}$ candesartan, the apoptosis rate of HeLa cells and levels of Bax and TRAIL-DR5 increased after treatment with 15.0, 30.0 and 60.0 $\mu\text{mol/L}$ candesartan ($P < 0.05$), the levels of Bcl-2, ATG4A, LC3 II/LC3 I and p-AMPK decreased ($P < 0.05$), in a concentration dependent manner. Candesartan can inhibit HeLa cells proliferation and promote apoptosis, which may be related to TRAIL-DR5-mediated AMPK signaling pathway reducing the autophagy protection of HeLa cells.

Key words candesartan; target; apoptosis inducing; death receptor 5; adenosine monophosphate activated protein kinase