

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.29.004
文章编号: 1005-8982 (2018) 29-0019-06

丙泊酚对人胃癌裸鼠移植瘤生长的影响

胡微澜¹, 韩威利¹, 杜增利²

(1. 河南省新乡市中心医院, 河南 新乡 453000; 2. 河南省焦作煤业集团中央医院, 河南 焦作 454150)

摘要: 目的 探讨丙泊酚对人胃癌裸鼠移植瘤生长的影响, 及其可能的作用机制。**方法** 培养人胃癌细胞株 SGC7901, 复制裸鼠移植瘤模型 30 只, 随机分为对照组、生理盐水组和丙泊酚组, 每组 10 只。对照组未做任何处理; 生理盐水组腹腔注射生理盐水 1.5 ml/kg; 丙泊酚组腹腔注射丙泊酚 20 mg/kg, 1 次/d, 连续 2 周。观察各组裸鼠给药前后一般情况的变化, 给药后每 3 d 用游标卡尺测量移植瘤的长径和短径, 计算移植瘤体积。第 15 天时将裸鼠脱臼处死, 剥离瘤体。采用实时荧光定量聚合酶链反应和 Western blot 检测各组裸鼠移植瘤组织中核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)、NAD(P)H 醌氧化还原酶 1 (NQO1)、血红素加氧酶-1 (HO-1)、B 淋巴细胞瘤 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 基因和蛋白的表达。**结果** 丙泊酚组裸鼠给药后 3、6、9、12 和 15 d 的移植瘤体积小于对照组和生理盐水组 ($P < 0.05$)。与对照组和生理盐水组相比, 丙泊酚组裸鼠移植瘤体质量降低, 而抑瘤率升高 ($P < 0.05$)。与对照组和生理盐水组相比, 丙泊酚组裸鼠移植瘤组织中 Nrf2、NQO1、HO-1、Bcl-2 mRNA 和蛋白相对表达量降低, 而 Bax mRNA 和蛋白相对表达量升高 ($P < 0.05$)。**结论** 丙泊酚可抑制人胃癌裸鼠移植瘤的生长, 其机制可能与抑制 Nrf2/ARE 信号通路, 从而促进细胞凋亡有关。

关键词: 胃癌; 丙泊酚; 移植瘤; Nrf2/ARE 信号通路

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

Effect of Propofol on growth of human gastric cancer xenografts in nude mice

Wei-lan Hu¹, Wei-li Han¹, Zeng-li Du²

(1. Xinxiang Central Hospital, Xinxiang, Henan 453000, China; 2. Central Hospital of Jiaozuo Coal Industry Group, Jiaozuo, Henan 454150, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of Propofol on growth of human gastric cancer xenografts in nude mice and the possible mechanisms. **Methods** Human gastric cancer cell line SGC7901 was cultured. The models of subcutaneous tumor were established in thirty BALB/c nude mice, and randomly divided into a control group, a saline group and a Propofol group. The mice in the control group did not receive any treatment, those in the saline group were given intraperitoneal injection of saline 1.5 ml/kg once a day for 2 consecutive weeks, while the mice in the Propofol group received Propofol 20 mg/kg once a day for 2 consecutive weeks. The changes of the general condition of the nude mice before and after administration were observed. The caliper was used to measure the tumor size every 3 days after administration, and the tumor volume was calculated. The nude mice were sacrificed on the 15th d, and the tumors were isolated. The expressions of nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2), NAD(P)H-quinone oxidoreductase 1 (NQO1), heme oxygenase-1 (HO-1), B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), Bcl-2 associated X protein (Bax) genes and proteins in the tumor tissues of different groups were detected using qRT-PCR and Western

blot, respectively. **Results** The tumor volume in the Propofol group was smaller than that in the control group and the saline group 3, 6, 9, 12 and 15 d after administration, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group and the saline group, the tumor weight was decreased, while the tumor inhibition rate was increased in the Propofol group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group and the saline group, the relative expression levels of *Nrf2*, *NQO1*, *HO-1* and *Bcl-2* mRNAs and proteins in the tumor tissues were decreased, while the relative expression levels of *Bax* mRNA and protein were increased in the Propofol group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Propofol could inhibit the growth of human gastric cancer xenografts in nude mice. The mechanism may be related to inhibition of Nrf2/ARE signaling pathway to promote apoptosis.

Keywords: gastric cancer; Propofol; xenograft; Nrf2/ARE signaling pathway

胃癌作为常见的消化道恶性肿瘤, 具有恶性程度高、易转移、易复发、预后较差等特点^[1], 目前, 手术切除是胃癌最主要的治疗手段^[2], 但术后易出现复发、转移而影响患者预后^[3]。丙泊酚作为常用的全身麻醉类药物, 具有麻醉诱导快, 苏醒迅速等优点, 是胃癌根治术的常用麻醉药物^[4]。有研究指出, 丙泊酚在抑制肿瘤细胞增殖, 促进细胞凋亡中发挥重要作用^[5]。亦有研究指出, 丙泊酚可抑制大鼠胶质瘤细胞的侵袭、迁移能力^[6]。本研究通过复制裸鼠人胃癌细胞皮下瘤模型, 观察丙泊酚对胃癌裸鼠移植瘤生长的影响, 并探讨可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及仪器

人胃癌细胞株 SGC7901 (中科院上海细胞生物化学研究所), 30 只清洁级雌性 BALB/c 裸鼠 (上海斯莱克实验动物有限公司) [动物合格证号: SCXK (沪) 2012-00002], 4 ~ 5 周龄, 体重 17 ~ 21 g, 丙泊酚注射液 (四川国瑞药业有限责任公司) (批准文号: 国药准字 H20040079), 10% 胎牛血清、胰酶、高糖 DMEM 培养基购自美国 Gibco 公司, 总 RNA 提取试剂盒 (Trizol 法) (美国 Invitrogen 公司), 逆转录试剂盒 (美国 Promega 公司), 扩增试剂盒 (美国 Axygen 公司), 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)、NAD (P) H 醌氧化还原酶 1 [NAD (P) H-quinone oxidoreductase 1, NQO1]、血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)、B 淋巴细胞瘤 (B-cell lymphoma-2c, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 及内参引物由上海生工生物工程股份有限公司设计合成, 兔抗鼠 Nrf2 多克隆抗体、兔抗人 HO-1 多克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司, 兔抗小鼠 NQO1 多克隆抗体 (美国 Abcam

公司), 兔抗大鼠 Bcl-2 多克隆抗体 (上海沪峰化工公司), 兔抗大鼠 Bax 多克隆抗体 (武汉博士德生物公司), 实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 仪 (美国 ABI 公司), 凝胶电泳成像分析系统 (美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 将人胃癌细胞株 SGC7901 置于含 10% 胎牛血清的高糖 DMEM 培养基中, 在 37℃、5% 二氧化碳 CO₂ 恒温培养箱中培养。胰酶消化后, 每 2、3 d 传代 1 次, 取对数生长期细胞完成后续实验。

1.2.2 复制裸鼠移植瘤模型及分组 取对数生长期细胞, 制备细胞悬液, 调整细胞浓度为 5×10^6 个/ml, 用 1 ml 注射器将 500 μ l 细胞悬液注射于裸鼠右前肢皮下, 之后放回笼中继续进行饲养。2 周后皮下出现 5 mm 大小的结节为模型复制成功, 30 只裸鼠模型均复制成功。将裸鼠随机分为对照组、生理盐水组和丙泊酚组, 每组 10 只。对照组未做任何处理; 生理盐水组腹腔注射生理盐水 1.5 ml/kg, 1 次/d, 连续 2 周。丙泊酚组腹腔注射丙泊酚 20 mg/kg, 1 次/d, 连续 2 周。

1.2.3 观察指标 观察各组裸鼠给药前后身体变化, 饮食、进水及消瘦程度等一般情况, 以及腹水、淋巴结肿大、消瘦等恶病质发生情况。

1.2.4 移植瘤体积变化 给药后每 3 d 用游标卡尺测量移植瘤长径和短径, 计算移植瘤体积, 移植瘤体积 (mm^3) = $1/2 \times \text{长径} \times \text{短径}^2$ 。第 15 天时将裸鼠脱臼处死, 剥离瘤体, 测量移植瘤体积, 用电子天平称重, 计算抑瘤率, 抑瘤率 = (对照组移植瘤平均体质量 - 生理盐水组或丙泊酚组移植瘤平均体质量) / 对照组移植瘤平均体质量 $\times 100\%$ ^[7]。

1.2.5 qRT-PCR 采用 qRT-PCR 检测各组裸鼠移植瘤组织中 *Nrf2*、*NQO1*、*HO-1*、*Bcl-2*、*Bax* 基

因的表达。取各组裸鼠移植瘤组织, 研磨后加入细胞裂解液进行裂解, 用总 RNA 提取试剂盒提取组织中总 RNA, 采用紫外分光光度法检测总 RNA 的纯度并定量。用逆转录试剂盒将总 RNA 逆转录为模板链 cDNA, 以 cDNA 为模板进行 PCR。引物序列: Nrf2 正向引物: 5' -ACACGGTCCACAGCTCATC-3', 反向引物: 5' -TGTC AATCAAATCCATGTCCTG-3'; NQO1 正向引物: 5' -CAGAAATGACATCACAGGTGAGC-3', 反向引物: 5' -CTAAGACCTGGAAGCCACAGAAA-3'; HO-1 正向引物: 5' -GCTCGAATGAACACTCTG GAGAT-3', 反向引物: 5' -TCCAGAGAGAAAGGAA ACACAGG-3'; Bcl-2 正向引物: 5' -CACAAGAGGCCA AGGCTACCT-3', 反向引物: 5' -CAGGAAAGCAGG AAGTCTCAA-3'; Bax 正向引物: 5' -ATTGAGAAA CGATTTGCCTACA-3', 反向引物: 5' -GGGAAAT GGCTTATTCTCCTTTGCTT-3'; β -actin 正向引物: 5' -TTGCCGACAGGATGCAGAAGGA-3', 反向引物: 5' -AGGTGGACAGCGAGGCCAGGAT-3'。PCR 反应条件: 94℃ 预变性 1 min, 92℃ 变性 30 s, 58℃ 退火 30 s, 73℃ 延伸 30 s, 共 36 个循环, 每个样品设置 3 个平行反应复孔。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算裸鼠移植瘤组织中 Nrf2、NQO1、HO-1、Bcl-2、Bax 基因相对表达量^[8]。

1.2.6 Western blot 检测 采用 Western blot 检测各组裸鼠移植瘤组织中 Nrf2、NQO1、HO-1、Bcl-2、Bax 蛋白相对表达量。取各组裸鼠移植瘤组织, 研磨后加入细胞裂解液进行裂解, 用总蛋白提取试剂盒提取组织中总蛋白, 用 BCA 总蛋白检测试剂盒检查总蛋白浓度。取 30 μ g 总蛋白, 100℃ 变性后, 进行电泳分离, 电转移至聚偏氟乙烯膜, 室温下用脱脂奶粉封闭 60 min。分别加入一抗兔抗鼠 Nrf2 多克隆抗体、兔抗小鼠 NQO1 多克隆抗体、兔抗人 HO-1 多克隆抗体、兔抗大鼠 Bcl-2 多克隆抗体及兔抗大鼠 Bax 多克隆抗体 (稀释比例分别为 1 : 1 000、1 : 800、1 : 1200、1 : 500 和 1 : 1 000), 室温下孵育 120 min, 4℃ 过夜孵育, 加入二抗, 室温孵育 60 min, 加入 ECL 发光试剂后避光

反应 25min, 拍照。采用 Image-Pro Plus 图像分析软件分析条带灰度值, 获得各组裸鼠移植瘤组织中 Nrf2、NQO1、HO-1、Bcl-2、Bax 蛋白相对表达量^[9]。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用重复测量设计的方差分析或单因素方差分析, 两两比较用 LSD-*t* 检验; 不符合正态分布则采用秩和检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组裸鼠一般情况

给药后 15 d, 与丙泊酚组相比, 对照组和生理盐水组裸鼠出现进水、饮食量显著减少, 形体消瘦明显; 对照组、生理盐水组分别有 4 和 3 只裸鼠出现浅表淋巴结肿大, 且移植瘤周围出现大小不等的卫星癌灶。与给药前相比, 丙泊酚组裸鼠进水正常, 饮食量略有减少, 体重稍减轻, 未发生腹水或淋巴结肿大, 移植瘤周围未见卫星癌灶。

2.2 各组裸鼠不同时间点移植瘤体积比较

丙泊酚组、对照组、生理盐水组裸鼠给药前, 以及给药后 3、6、9、12 和 15 d 时的移植瘤体积比较, 采用重复测量设计方差分析, 结果: ①不同时间点的移植瘤体积有差异 ($F = 34.357, P = 0.000$); ②3 组裸鼠移植瘤体积有差异 ($F = 86.172, P = 0.000$), 丙泊酚组的移植瘤体积小于对照组和生理盐水组 ($P < 0.05$); ③3 组裸鼠移植瘤体积变化趋势有差异 ($F = 18.394, P = 0.000$)。见表 1。

2.3 各组裸鼠移植瘤体质量和抑瘤率比较

丙泊酚组、对照组、生理盐水组裸鼠移植瘤体质量比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较经 LSD-*t* 检验, 丙泊酚组裸鼠移植瘤体质量低于对照组和生理盐水组 ($P < 0.05$)。丙泊酚组、对照组、生理盐水组抑瘤率比较,

表 1 3 组裸鼠各时间点移植瘤体积比较 ($n = 10, \text{mm}^3, \bar{x} \pm s$)

组别	给药前	给药后 3 d	给药后 6 d	给药后 9 d	给药后 12 d	给药后 15 d
对照组	54.2 \pm 14.8	143.4 \pm 35.0	282.4 \pm 57.3	439.6 \pm 65.9	621.8 \pm 70.2	863.5 \pm 78.3
生理盐水组	53.9 \pm 13.4	145.3 \pm 30.6	274.1 \pm 54.8	421.2 \pm 66.3	614.7 \pm 65.4	871.4 \pm 88.5
丙泊酚组	54.8 \pm 15.3	98.3 \pm 23.7 [†]	224.2 \pm 41.1 [†]	351.6 \pm 55.1 [†]	406.5 \pm 59.8 [†]	512.6 \pm 70.8 [†]

注: [†] 与对照组、与生理盐水组比较, $P < 0.05$

经秩和检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 丙泊酚组抑瘤率高于对照组。见表 2。

表 2 各组裸鼠移植瘤体质量和抑瘤率比较 ($n = 10$)

组别	瘤体质量 (g, $\bar{x} \pm s$)	抑瘤率 /%
对照组	4.6 ± 0.6	0.0
生理盐水组	4.9 ± 0.8	6.5
丙泊酚组	2.8 ± 0.5 [†]	39.1 [†]
<i>F</i> 值	31.153	12.915
<i>P</i> 值	0.000	0.000

注: †与对照组、生理盐水组比较, $P < 0.05$

表 3 各组裸鼠移植瘤组织中 Nrf2、NQO1、HO-1、Bcl-2、Bax mRNA 表达水平比较 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	Nrf2 mRNA	NQO1 mRNA	HO-1 mRNA	Bcl-2 mRNA	Bax mRNA
对照组	1.92 ± 0.13	1.58 ± 0.12	1.69 ± 0.13	1.84 ± 0.17	1.14 ± 0.16
生理盐水组	1.90 ± 0.11	1.56 ± 0.10	1.72 ± 0.15	1.83 ± 0.16	1.16 ± 0.18
丙泊酚组	1.28 ± 0.14 [†]	1.10 ± 0.08 [†]	1.17 ± 0.10 [†]	1.21 ± 0.13 [†]	1.75 ± 0.14 [†]
<i>F</i> 值	114.785	69.730	68.887	53.821	45.213
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: †与对照组、生理盐水组比较, $P < 0.05$

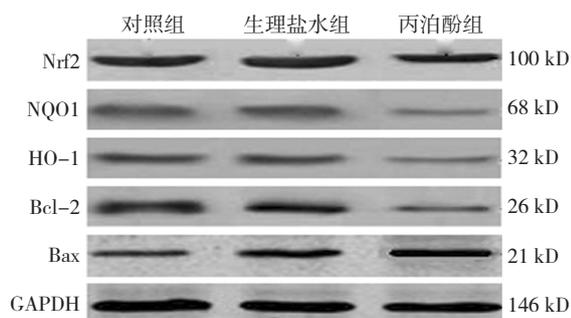
2.5 各组裸鼠移植瘤组织中 Nrf2、NQO1、HO-1、Bcl-2、Bax 蛋白表达水平比较

丙泊酚组、对照组、生理盐水组裸鼠移植瘤组织中 Nrf2、NQO1、HO-1、Bcl-2 蛋白相对表达量比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 4 各组裸鼠移植瘤组织中 Nrf2、NQO1、HO-1、Bcl-2、Bax 蛋白表达水平比较 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	Nrf2 蛋白	NQO1 蛋白	HO-1 蛋白	Bcl-2 蛋白	Bax 蛋白
对照组	0.83 ± 0.09	0.65 ± 0.12	0.75 ± 0.14	0.78 ± 0.08	0.35 ± 0.10
生理盐水组	0.84 ± 0.11	0.67 ± 0.14	0.76 ± 0.12	0.80 ± 0.11	0.34 ± 0.09
丙泊酚组	0.49 ± 0.13 [†]	0.29 ± 0.08 [†]	0.38 ± 0.07 [†]	0.42 ± 0.13 [†]	0.68 ± 0.13 [†]
<i>F</i> 值	30.585	23.466	58.075	42.889	15.610
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: †与对照组、生理盐水组比较, $P < 0.05$



附图 各组裸鼠移植瘤组织中 Nrf2、NQO1、HO-1、Bcl-2、Bax 蛋白的表达

2.4 各组裸鼠移植瘤组织中 Nrf2、NQO1、HO-1、Bcl-2、Bax 基因表达水平比较

丙泊酚组、对照组、生理盐水组裸鼠移植瘤组织中 Nrf2、NQO1、HO-1、Bcl-2 mRNA 相对表达量比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较经 LSD-*t* 检验, 丙泊酚组裸鼠移植瘤组织中 Nrf2、NQO1、HO-1、Bcl-2 mRNA 相对表达量低于对照组和生理盐水组 ($P < 0.05$), 而 Bax mRNA 相对表达量高于对照组和生理盐水组 ($P < 0.05$)。见表 3。

进一步两两比较经 LSD-*t* 检验, 丙泊酚组裸鼠移植瘤组织中 Nrf2、NQO1、HO-1、Bcl-2 蛋白相对表达量低于对照组和生理盐水组 ($P < 0.05$), 而 Bax 蛋白相对表达量高于对照组和生理盐水组 ($P < 0.05$)。见表 4 和附图。

3 讨论

胃癌细胞具有较强的增殖、迁移及侵袭能力, 这是导致胃癌进展迅速、预后不良的重要原因^[10]。有效抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力, 对提高疗效、改善预后具有重要意义。胃癌细胞增殖、迁移、侵袭过程是多基因、多步骤共同作用的结果, 其具体作用机制尚未完全清楚。

丙泊酚是临床上常用的麻醉类药物, 具有良好

的麻醉诱导和维持效果, 常用于肿瘤根治性手术^[11]。近年来研究发现, 丙泊酚具有一定的抗肿瘤作用^[12]。白建杰等^[13]指出, 丙泊酚可下调人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 H19 的表达而抑制细胞迁移、侵袭过程。赖晓红等^[14]亦采用离体细胞实验表明, 丙泊酚可通过抑制 RhoA/ROCK1 信号通路, 降低人胃癌细胞的转移能力。张健^[15]指出, 丙泊酚可诱导肝癌细胞凋亡。本研究利用人胃癌细胞株 SGC7901 复制裸鼠胃癌移植瘤, 结果显示, 丙泊酚组裸鼠给药后 3、6、9、12 和 15 d 时移植瘤体积均低于对照组和生理盐水组, 说明丙泊酚可抑制裸鼠移植瘤生长; 15 d 时将 3 组裸鼠处死, 对移植瘤进行称重, 结果丙泊酚组裸鼠移植瘤体质量降低, 而抑瘤率升高, 说明丙泊酚具有抗胃癌移植瘤生长的作用, 在抑制胃癌移植瘤生长中发挥重要作用。

Nrf2 作为一种重要的转录因子, 是细胞氧化应激反应中的关键性因子, 在调控氧化还原平衡、细胞代谢、增殖及凋亡过程中发挥重要作用。研究发现, Nrf2 可与抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合, 启动多种解毒酶、抗氧化基因的表达, 如 HO-1、NQO1 等, 保护细胞免于受损^[17]。也有研究表明, Nrf2/ARE 通路参与多种肿瘤的生长、转移过程, 是重要的抗肿瘤治疗靶位^[18]。有研究指出, 下调 Nrf2 和下游靶基因的表达可抑制肺癌 A549 细胞的增殖和转移^[19]。应镇光等^[20]指出, Nrf2/ARE 信号通路参与胃癌发生及耐药性的产生。本研究结果显示, 与对照组和生理盐水组相比, 丙泊酚组裸鼠移植瘤组织中 Nrf2、NQO1、HO-1 基因和蛋白相对表达量均降低, 说明丙泊酚可能通过抑制 Nrf2/ARE 信号通路而发挥抗肿瘤作用。

Bcl-2 和 Bax 是调控细胞凋亡的重要基因, Bcl-2 可保护细胞避免凋亡, Bax 则在促进细胞凋亡中发挥重要作用^[21]。本研究结果显示, 丙泊酚组裸鼠移植瘤组织中 Bcl-2 基因和蛋白相对表达量降低, 而 Bax 基因和蛋白相对表达量升高, 说明丙泊酚促进移植瘤组织细胞凋亡的发生。笔者推测丙泊酚可能通过抑制 Nrf2/ARE 信号通路及下游保护性基因的表达, 促进细胞发生凋亡。

综上所述, 丙泊酚可抑制人胃癌裸鼠移植瘤的生长, 其机制可能与抑制 Nrf2/ARE 信号通路, 而促进细

胞凋亡有关。

参 考 文 献:

- [1] JIN Z, JIANG W, WANG L. Biomarkers for gastric cancer: Progression in early diagnosis and prognosis (review)[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(4): 1502-1508.
- [2] SUN W, HAN X, WU S, et al. Endoscopic resection versus surgical resection for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(43): DOI: 10.1097/MD.0000000000001649.
- [3] TOIYAMA Y, TANAKA K, KITAJIMA T, et al. Serum angiopoietin-like protein 2 as a potential biomarker for diagnosis, early recurrence and prognosis in gastric cancer patients[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(12): 1474-1483.
- [4] KIRIYAMA S, NAITOH H, KUWANO H. Propofol sedation during endoscopic treatment for early gastric cancer compared to midazolam[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(34): 11985-11990.
- [5] 赵佳, 刘东雷, 杨洋, 等. 丙泊酚对肺癌 A549 细胞凋亡的影响及其机制 [J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(4): 792-794.
- [6] 王欣悦, 王海云, 王国林, 等. 丙泊酚对大鼠胶质瘤细胞侵袭和迁移能力的影响及 ADAR2-AMPA 受体 GluR2 通路在其中的作用 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(6): 712-715.
- [7] 王朝霞, 李莉, 李凤艳, 等. 生物钟基因 Period2 对卵巢癌裸鼠移植瘤生长抑制作用的机制研究 [J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(1): 42-46.
- [8] 曲申, 邹晓峰, 刘英伟. 山菠菜多糖对长时间大强度运动大鼠铁代谢的影响及分子机制研究 [J]. *沈阳体育学院学报*, 2016, 35(5): 63-67.
- [9] 孙志宏, 齐莹. RNAi 干扰 Twist 基因对喉鳞状细胞癌 Hep-2 细胞株增殖与侵袭力及 E-钙黏蛋白甲基化的影响 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2016, 22(6): 467-471.
- [10] 王建国, 史春云, 王建飞, 等. miR-7 对胃癌细胞 SGC7901 增殖、迁移及侵袭能力的影响及其与黏着斑激酶相关性研究 [J]. *华中科技大学学报 (医学版)*, 2016, 45(5): 519-522.
- [11] LEE J H, KANG S H, KIM Y, et al. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on recurrence and overall survival in patients after modified radical mastectomy: a retrospective study[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2016, 69(2): 126-132.
- [12] ZHANG Y, LI J Z, LIU Y B, et al. Propofol inhibits proliferation and invasion of osteosarcoma cells by regulation of microRNA-143 expression[J]. *Oncol Res*, 2013, 21(4): 201-207.
- [13] 白建杰, 林春水, 叶慧瑾, 等. 丙泊酚下调 H19 抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的迁移和侵袭 [J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(9): 1255-1259.
- [14] 赖晓红, 梁桦, 杨承祥, 等. 异丙酚对人胃癌细胞 RhoA/ROCK1 信号通路的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(4): 434-437.

- [15] 张健. 丙泊酚对肝细胞肝癌生长和转移的抑制作用及机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [16] OWUSU-ANSAH A, CHOI S H, PETROSIUTE A, et al. Triterpenoid inducers of Nrf2 signaling as potential therapeutic agents in sickle cell disease: a review[J]. *Front Med*, 2015, 9(1): 46-56.
- [17] 崔丹, 杨宝山. Nrf2 信号通路及肝细胞凋亡研究进展 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(3): 365-368.
- [18] KRAJKA-KUZIAK V, PALUSZCZAK J, BAER-DUBOWSKA W. The Nrf2-ARE signaling pathway: an update on its regulation and possible role in cancer prevention and treatment[J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 69(3): 393-402.
- [19] 翁旭, 阎优优, 童莹慧, 等. Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 过表达抑制肺癌 A549 细胞的增殖和转移并克服其耐药 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(6): 404-410.
- [20] 应镇光, 张焕芝, 靳广毅, 等. 胃癌发生及其耐药性形成中的相关信号通路 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2016, 25(3): 291-294.
- [21] BORKAN S C. The role of BCL-2 family members in acute kidney injury[J]. *Semin Nephrol*, 2016, 36(3): 237-250.

(童颖丹 编辑)