

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.09.005

文章编号: 1005-8982 (2019) 09-0021-06

## 丙泊酚联合卡铂对乳腺癌细胞凋亡 及 JAK/STAT 通路的影响

张新科, 司小萌, 张朔

(南阳市中心医院 麻醉科, 河南 南阳 473000)

**摘要: 目的** 探究丙泊酚联合卡铂对乳腺癌细胞增殖、凋亡的影响及其与酪氨酸激酶 JAK/ 转录因子 STAT (JAK/STAT) 信号通路的关系, 以为疾病的临床治疗提供新思路。**方法** 在含有 100  $\mu\text{mol}$  丙泊酚、20  $\mu\text{mol/L}$  卡铂、100  $\mu\text{mol}$  丙泊酚 +20  $\mu\text{mol/L}$  卡铂培养基中分别培养 MCF-7 细胞, CCK-8 法检测细胞抑制情况; Hoechst33342 染色法观察各组细胞形态变化; 平板细胞克隆实验检测菌落形成情况; PI/Annexin V-FITC 双染法检测细胞凋亡情况; Western blotting 检测 p-JAK2、p-STAT3、Bcl-2、Bax、Cleaved Caspase-3 蛋白表达情况。**结果** 与对照组比较, 丙泊酚组、卡铂组细胞抑制率升高, 菌落数量均降低, 细胞凋亡率升高 ( $P < 0.05$ ); 与丙泊酚组、卡铂组比较, 联合组细胞抑制率升高, 菌落数量均降低, 细胞凋亡率升高 ( $P < 0.05$ )。与正常乳腺上皮细胞 MCF-10A 比较, MCF-7 细胞 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达均升高 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 丙泊酚组、卡铂组 Cleaved Caspase-3、Bax 蛋白表达均升高 ( $P < 0.05$ ), p-JAK2、p-STAT3、Bcl-2 蛋白表达均降低 ( $P < 0.05$ )。与丙泊酚组、卡铂组比较, 联合组 Cleaved Caspase-3、Bax 蛋白表达均升高, p-JAK2、p-STAT3、Bcl-2 蛋白表达均降低 ( $P < 0.05$ )。**结论** 丙泊酚联合卡铂可抑制乳腺癌细胞增殖, 诱导其凋亡, 其机制可能与抑制 JAK/STAT 活性, 上调凋亡蛋白表达有关。

**关键词:** 乳腺肿瘤; 二异丙酚; 卡铂; 蛋白酪氨酸激酶类; 转录因子; 药理作用分子作用机制

**中图分类号:** R737.9

**文献标识码:** A

## Effect of Propofol combined with Carboplatin on apoptosis and JAK/STAT pathway

Xin-ke Zhang, Xiao-meng Si, Shuo Zhang

(Department of Anesthesiology, Nanyang City Center Hospital, Nanyang, Henan 473000, China)

**Abstract: Objective** To explore the influences of Propofol and/or Carboplatin (CBP) on the proliferation and apoptosis of breast cancer cells and its relationship with the tyrosine kinase JAK/transcription factor STAT (JAK/STAT) signaling pathway. **Methods** MCF-7 cancerous cell line were cultured in Propofol (100  $\mu\text{mol}$ ) and/or CBP (20  $\mu\text{mol/L}$ ). Cellular inhibitory effect was detected by CCK-8. Morphological changes were observed by Hoechst33342 staining; the colony formation was detected by the clone formation experiment of flat cell; PI/Annexin V-FITC double staining was used to measure apoptosis; the expressions of p-JAK2, p-STAT3, B lymphocyto-2 protein (Bcl-2), Bcl-2 related X protein (Bax) and Cleaved Caspase-3 protein were identified by WB. **Results** Compared with control group, cell inhibition rate and cell apoptosis rate increased while colony number decreased in Propofol and CBP group in a synergistic manner ( $P < 0.05$ ). Compared with normal breast epithelial cells, the expressions of Cleaved Caspase-3 and Bax protein decreased while expression of p-JAK2 and p-STAT3 protein in MCF-7 cells increased ( $P < 0.05$ ) in MCF-7 cells, all of which were reversed with treatment of Propofol and CBP, the

收稿日期: 2018-11-16

[通信作者] 司小萌, E-mail: txzzgu@163.com

( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Propofol combined with CBP inhibits the proliferation and induces apoptosis in breast cancer cells potentially through inhibition of JAK/STAT and up-regulation of apoptotic proteins.

**Keywords:** mammary cancer; Propofol; Carboplatin; tyrosine kinase /transcription factor; molecular mechanisms of pharmacological action

乳腺癌严重威胁妇女身体健康,为临床常见妇科肿瘤。调查显示近年来其发病率逐年升高,在所有妇科恶性肿瘤中占据首位,因此,探究乳腺癌发生、发展的确切机制对疾病的靶向治疗至关重要<sup>[1]</sup>。临床治疗乳腺癌主要以手术结合铂类化疗为主,卡铂为二代铂类药物,在乳腺癌治疗中应用较广,但容易产生耐药性,患者生存率并未得到明显改善,因此,如何降低药物的耐药性是目前治疗乳腺癌的重要途径<sup>[2]</sup>。丙泊酚为临床常用静脉麻醉药物,在乳腺癌等多种肿瘤切除手术中应用广泛,近期研究显示其能够抑制卵巢癌、肝癌、前列腺癌等癌细胞的侵袭、迁移进而抑制肿瘤的增殖<sup>[3]</sup>。王萍等<sup>[4]</sup>研究显示,丙泊酚对耐药性癌细胞具有抑制作用,同时不作用于敏感肿瘤细胞,与化疗药物结合后能够抑制肿瘤细胞产生耐药性,然而在乳腺癌中是否也有相同作用,目前尚未见报道。本研究通过体外培养乳腺癌细胞并给予丙泊酚联合卡铂处理,以探究其对乳腺癌细胞增殖、凋亡的影响,以及其可能的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验细胞

人正常乳腺上皮细胞 MCF-10A、乳腺癌细胞 MCF-7 购自中国科学院上海细胞研究所,置入  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱冷冻保存,使用时取出,放置  $37^{\circ}\text{C}$  解冻,置于 RPMI 1640 培养液,置于  $37^{\circ}\text{C}$ 、5% 二氧化碳  $\text{CO}_2$  培养箱内培养,当细胞生长至 80% 时,加入 0.25% 胰酶溶液进行消化,进行传代培养,当细胞培养至第 3 代时,可用于后续研究。

### 1.2 仪器与试剂

丙泊酚购自美国 Sigma 公司,卡铂购自上海赛默飞公司,胎牛血清以及含青霉素、链霉素 RPMI 1640 培养基购自美国 Gibco 公司,胰酶溶液购自上海碧云天生物研究所,鼠抗人 p-JAK2、p-STAT3、 $\beta$ -actin 抗体购自美国 Santa Cruz 公司,Bcl-2、Bax、Cleaved Caspase-3、辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠 IgG 二抗购自美国 R&D 公司,PDVF 膜购自生工生物工程(上海)有限公司,二联喹啉酸(bicinchoninic acid,BCA)

蛋白检测试剂盒购自美国 Thermo 公司,电子荧光显微镜购自日本 Olympus 公司,蛋白凝胶成像仪购自 Bio-Red 公司。

### 1.3 细胞分组

取对数期 MCF-7 细胞接种于 96 孔板中,细胞密度调整为  $1 \times 10^4$  个/ml,培养 24 h 将细胞分为 4 组:对照组、丙泊酚组(100  $\mu\text{mol}$  丙泊酚组)<sup>[5]</sup>、卡铂组(20  $\mu\text{mol/L}$  卡铂组)<sup>[6]</sup>、联合组(100  $\mu\text{mol}$  丙泊酚 + 20  $\mu\text{mol/L}$  卡铂组)。

### 1.4 观察指标与检测方法

**1.4.1 CCK-8 法检测细胞增殖** 各组细胞处理后置于  $37^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  潮湿培养箱内,每组设置 6 个重复,以不接种细胞的培养液作为空白孔,分别培养 24、48、72 和 96 h,结束后添加 CCK-8 试剂孵育 4 h,离心后保留下层细胞添加 DMSO 避光孵育 15 min,置于酶标仪 570 nm 处检测光密度(OD)值,细胞增殖抑制率(%) =  $(1 - \text{实验组 OD 值} / \text{对照组 OD 值}) \times 100\%$ 。

**1.4.2 细胞形态学观察** 细胞分组后继续培养 12 h,接种在含盖玻片 6 孔板内,过夜孵育更换新鲜培养液继续培养 24 h,弃去上层培养液,PBS 漂洗后添加 10% 甲醛固定 1 h,PBS 清洗后,添加 Hoechst33342 染液染色 20 min,冲洗后置于荧光显微镜下观察细胞形态变化。

**1.4.3 细胞菌落形成检测** 取对数期细胞,密度调整为 300 个/ml,于培养皿(直径 60 mm)孵育 24 h 后,进行上述不同处理后,于  $37^{\circ}\text{C}$  下培养 2 周,将菌落用固定剂(甲硫醇:冰醋酸 = 7 : 1)固定 15 min 后,用含结晶紫 20% 甲醇染液对菌落染色 30 min,清洗晾干后拍照计数菌落形成个数。

**1.4.4 PI/Annexin V-FITC 双染法检测细胞凋亡** 收集各组细胞添加 0.2% 胰酶溶液消化,细胞密度调整为  $1 \times 10^6$  个/ml,采用预冷 PBS 清洗后,加入 150  $\mu\text{l}$  结合缓冲液重悬,随后添加 5  $\mu\text{l}$  PI、10  $\mu\text{l}$  Annexin V-FITC,置于  $4^{\circ}\text{C}$  冰箱中避光条件下孵育 30 min,置于流式细胞仪中检测对细胞凋亡情况。

**1.4.5 Western blotting 检测蛋白表达** 采用裂解缓

冲液裂解细胞,冰上孵育 30 min 后,离心取上清液,使用蛋白提取试剂盒提取细胞中总蛋白。采用 10% SDS-PAGE 凝胶上分离,并转移至 PDVF 膜上,加入 BSA 室温下封闭后,添加一抗稀释液(1:500)在室温下孵育 1 h。PBS 清洗后,加入辣根过氧化物酶标记的抗兔 IgG 二抗稀释液(1:5000)室温下与膜孵育 1 h,通过 ECL 化学发光液进行发光显影,采用 Image J 软件分析蛋白相对表达。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,两组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- $q$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 细胞增殖情况

随着培养时间的增加,各组细胞的抑制率逐渐升高。同一时间点,丙泊酚组、卡铂组细胞抑制率与对照组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),丙泊酚组、卡铂组均升高;联合组细胞抑制率与丙泊酚组、卡铂组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),联合组均升高。见表 1。

表 1 各组 MCF-7 细胞抑制率比较 ( $\%$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	24 h	48 h	72 h	96 h
对照组	4.09 $\pm$ 0.32	6.13 $\pm$ 0.25	9.19 $\pm$ 0.34	13.21 $\pm$ 0.68
丙泊酚组	10.18 $\pm$ 1.53 <sup>1)</sup>	12.22 $\pm$ 2.09 <sup>1)</sup>	14.29 $\pm$ 2.19 <sup>1)</sup>	18.32 $\pm$ 2.16 <sup>1)</sup>
卡铂组	11.19 $\pm$ 1.76 <sup>1)</sup>	13.24 $\pm$ 3.14 <sup>1)</sup>	15.13 $\pm$ 3.24 <sup>1)</sup>	19.16 $\pm$ 2.85 <sup>1)</sup>
联合组	21.45 $\pm$ 2.75 <sup>2)</sup>	26.53 $\pm$ 3.37 <sup>2)</sup>	30.72 $\pm$ 2.68 <sup>2)</sup>	34.71 $\pm$ 3.48 <sup>2)</sup>
F 值	94.963	69.110	91.939	81.614
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注:1)与对照组比较,  $P < 0.05$ ; 2)与丙泊酚组、卡铂组比较,  $P < 0.05$

### 2.2 细胞形态学变化

Hoechst 染色显示,对照组细胞形态、大小均正常,丙泊酚组、卡铂组细胞体积明显变小,细胞核荧光强度增大,部分出现碎片化,联合组细胞核固缩现象更加明显。见图 1。

### 2.3 细胞克隆形成情况

丙泊酚组、卡铂组细胞菌落数量与对照组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),丙泊酚组、卡铂组均降低;联合组细胞菌落数量与丙泊酚组、卡铂组比较,

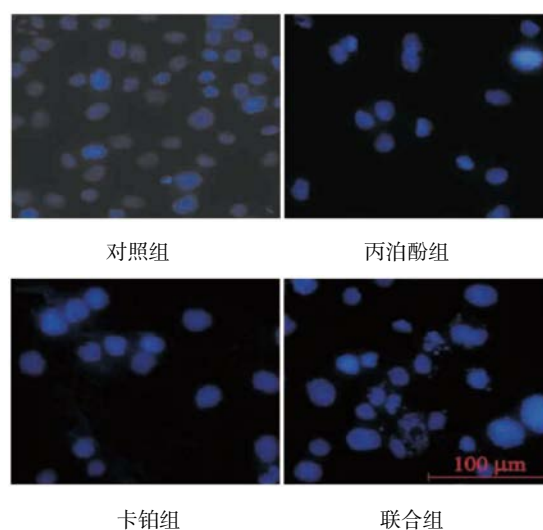


图 1 细胞染色结果 (Hoechst 染色  $\times 100$ )

差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),联合组降低。见表 2 和图 2。

### 2.4 细胞凋亡情况

丙泊酚组、卡铂组细胞凋亡率与对照组比较,差

表 2 细胞菌落数量比较 (个,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	菌落数量
对照组	74.37 $\pm$ 11.69
丙泊酚组	59.86 $\pm$ 12.56 <sup>1)</sup>
卡铂组	60.36 $\pm$ 9.27 <sup>1)</sup>
联合组	23.49 $\pm$ 4.68 <sup>2)</sup>
F 值	82.963
P 值	0.000

注:1)与对照组比较,  $P < 0.05$ ; 2)与丙泊酚组、卡铂组比较,  $P < 0.05$

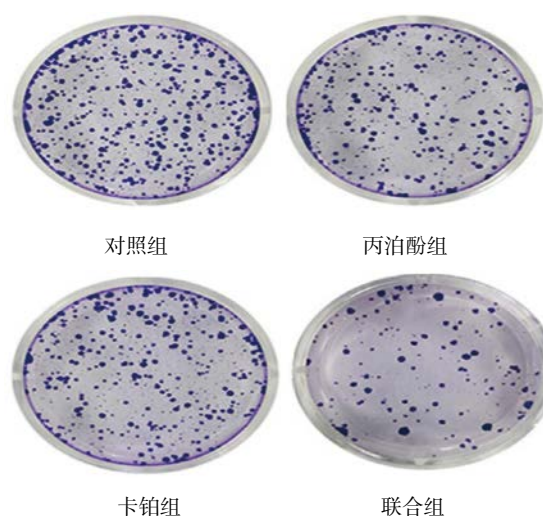


图 2 细胞菌落形成情况

异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 丙泊酚组、卡铂组均升高; 联合组细胞凋亡率与丙泊酚组、卡铂组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 联合组升高。见表 3 和图 3。

表 3 各组细胞凋亡率比较 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	凋亡率
对照组	0.28 ± 0.03
丙泊酚组	4.75 ± 0.56 <sup>1)</sup>
卡铂组	4.83 ± 0.78 <sup>1)</sup>
联合组	16.27 ± 4.22 <sup>2)</sup>
F 值	61.852
P 值	0.000

注: 1) 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与丙泊酚组、卡铂组比较,  $P < 0.05$

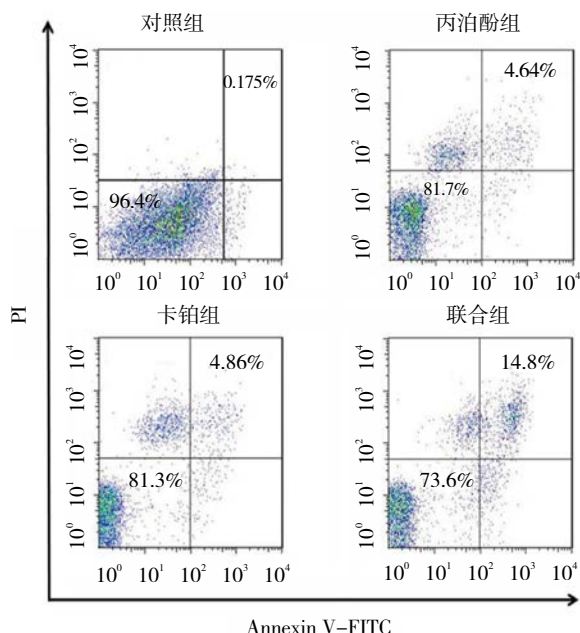


图 3 细胞凋亡情况

表 5 各组 p-JAK2、p-STAT3、Bcl-2、Cleaved Caspase-3、Bax 蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	p-JAK2	p-STAT3	Bax	Bcl-2	Cleaved Caspase-3
对照组	1.09 ± 0.14	1.01 ± 0.14	0.18 ± 0.04	1.05 ± 0.17	0.16 ± 0.04
丙泊酚组	0.68 ± 0.05 <sup>1)</sup>	0.49 ± 0.06 <sup>1)</sup>	0.65 ± 0.08 <sup>1)</sup>	0.56 ± 0.04 <sup>1)</sup>	0.52 ± 0.06 <sup>1)</sup>
卡铂组	0.66 ± 0.09 <sup>1)</sup>	0.51 ± 0.07 <sup>1)</sup>	0.69 ± 0.06 <sup>1)</sup>	0.55 ± 0.08 <sup>1)</sup>	0.55 ± 0.04 <sup>1)</sup>
联合组	0.32 ± 0.04 <sup>2)</sup>	0.23 ± 0.08 <sup>2)</sup>	1.17 ± 0.13 <sup>2)</sup>	0.17 ± 0.09 <sup>2)</sup>	1.08 ± 0.09 <sup>2)</sup>
F 值	53.446	71.293	41.545	60.440	51.791
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与丙泊酚组、卡铂组比较,  $P < 0.05$

## 2.5 不同细胞系中 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达

MCF-7 细胞 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达与正常乳腺上皮细胞 MCF-10A 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), MCF-7 细胞 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达均升高。见表 4 和图 4。

## 2.6 各组 p-JAK2、p-STAT3、Bcl-2、Cleaved Caspase-3、Bax 蛋白表达

丙泊酚组、卡铂组 Cleaved Caspase-3、Bax 蛋白表达与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 丙泊酚组、卡铂组 Cleaved Caspase-3、Bax 蛋白表达与均升高, 丙泊酚组、卡铂组 p-JAK2、p-STAT3、Bcl-2 蛋白表达对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 丙泊酚组和卡铂组均降低。见表 5 和图 5。

表 4 各细胞系 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

细胞系	p-JAK2	p-STAT3
MCF-10A	0.14 ± 0.03	0.21 ± 0.04
MCF-7	0.87 ± 0.11 <sup>†</sup>	0.83 ± 0.13 <sup>†</sup>
t 值	15.158	13.371
P 值	0.000	0.000

注: † 与 MCF-10A 细胞系比较,  $P < 0.05$

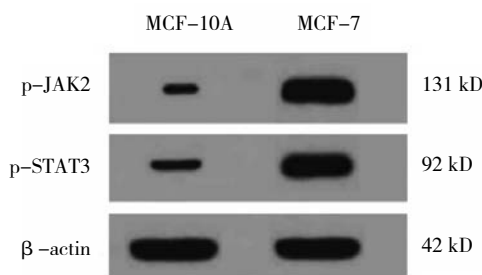
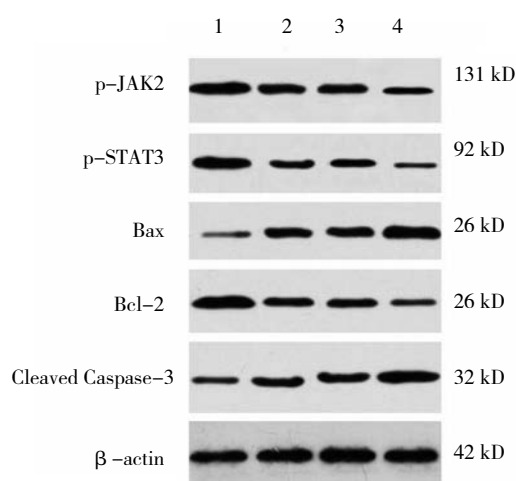


图 4 MCF-10A、MCF-7 细胞中 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达



1: 对照组; 2: 丙泊酚组; 3: 卡铂组; 4: 联合组

图5 各组 p-JAK2、p-STAT3、Bcl-2、Cleaved Caspase-3、Bax 蛋白表达情况

### 3 讨论

铂类药物在临床肿瘤治疗中应用较广泛,其能够通过肿瘤细胞 DNA 发生交联,进而影响细胞的复制、转录,抑制细胞的增殖,引发细胞死亡。研究显示卡铂单药对乳腺癌的总缓解率可达 50%,体外研究显示,采用不同浓度卡铂处理乳腺癌细胞,细胞的抑制率升高,且细胞凋亡率也随之升高,提示卡铂能够阻碍乳腺癌细胞体外增殖,并且可以诱导其凋亡<sup>[7]</sup>。丙泊酚为临床常用静脉麻醉药物,具有起效快、苏醒快、安全性高等优点。近期研究显示丙泊酚能具有抗肿瘤的作用,在肺癌中研究显示,丙泊酚通过阻断金属基质蛋白酶表达进而抑制肿瘤细胞的侵袭、转移,抑制肺癌细胞的增殖<sup>[8]</sup>。有结肠癌研究<sup>[9]</sup>显示,丙泊酚能够通过抑制 ERK 信号通路活性,进而抑制肿瘤细胞的侵袭、转移。以上结果均显示丙泊酚具有抑制肿瘤增殖的作用。卡铂在治疗肿瘤时,近期疗效较好,但易产生耐药性,据报道,丙泊酚能够抑制耐药性肿瘤细胞,同时对敏感性细胞无影响<sup>[4]</sup>。基于以往研究推测,丙泊酚联合卡铂可能会增强卡铂抗肿瘤效果,本研究结果显示,丙泊酚与卡铂两者联合后细胞抑制率升高,提示两者结合后,共同抑制乳腺癌细胞的增殖。但具体作用机制尚不明确。

一般情况下,细胞凋亡多出现于衰老、病变细胞,因此清除衰老、病变细胞,对维持机体健康状态十分重要;当受到外界刺激或内部刺激时,细胞其生长和凋亡相关的基因发生失调,导致凋亡程序紊乱,引起

细胞异常凋亡,进而引发病理性损伤<sup>[10]</sup>。研究显示丙泊酚能够通过影响上调 miR-let7i 进而诱导上皮性卵巢癌细胞的凋亡<sup>[11]</sup>。体外研究显示卡铂处理后能够明显抑制人肺腺癌、宫颈癌细胞的增殖,且诱导其凋亡<sup>[12]</sup>。以上研究均提示丙泊酚、卡铂均能诱导肿瘤细胞凋亡发挥抗肿瘤作用。本研究结果显示丙泊酚组、卡铂组细胞体积明显变小,细胞核荧光强度增大,部分出现碎片化,且流式细胞仪检测显示联合组细胞凋亡率较单独用药组升高,提示经联合处理后肿瘤细胞凋亡更为明显。

细胞凋亡是机体内调节细胞自主死亡的生物过程,其发生的涉及凋亡诱导因子和凋亡抑制因子等调节因子<sup>[13]</sup>。Bcl-2 家族包括多种与细胞凋亡密切相关的蛋白成员,包括抑凋亡蛋白 Bcl-2、促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 Bax 等成员<sup>[14]</sup>。一般情况下,细胞线粒体中 Bcl-XL、Bcl-2 通过结合 Bax 形成二聚体抑制细胞凋亡;受到外界损伤后,Bax 蛋白表达升高,导致二聚体增多并聚集在线粒体膜,使线粒体膜通透性升高,促使 AIF 等凋亡因子进入细胞质,激活 Caspase 级联反应进而诱导细胞凋亡<sup>[15-16]</sup>。本研究结果显示,联合组,Cleaved Caspase-3、Bax 蛋白表达均升高,Bcl-2 蛋白表达均降低,与丙泊酚组、卡铂组有差异,提示经丙泊酚、卡铂处理后肿瘤细胞出现一定凋亡,联合处理后细胞凋亡更为明显,进一步说明两者联合使用可进一步抑制肿瘤增殖。

酸激酶 JAK/ 转录因子 STAT 信号 (JAK/STAT) 信号通路在多类细胞生长、分化、凋亡以及炎症反应发生中发挥重要作用。细胞因子与受体结合后形成二聚体且与 JAK 靠近,进而被酪氨酸残基磷酸化,吸引转录因子 STAT 与受体结合,使 STAT 磷酸化进而与受体解离形成二聚体,逐渐转移至细胞核内参与下游靶基因的调控,因而 JAK 的磷酸化后能够激活 STAT 磷酸化,进而引发下游抗肿瘤凋亡因子表达失调,引发肿瘤,因此 JAK/STAT 信号通路可能为治疗癌症的靶点<sup>[17]</sup>。滕文静等<sup>[18]</sup>研究显示,重楼皂苷抑制 JAK/STAT3 信号通路活化进而诱导结肠癌细胞凋亡。杨慧梅等<sup>[19]</sup>研究显示,在添加 JAK/STAT 信号通路抑制剂后能够促进脑胶质瘤细胞凋亡。以上研究均提示抑制 JAK/STAT 信号通路能够促进癌细胞凋亡。本研究显示,与对照组比较,丙泊酚组、卡铂组 p-JAK2、p-STAT3、Bcl-2 蛋白表达均降低,联合组 p-JAK2、p-STAT3、Bcl-2 蛋白表达进一步降低,提示丙泊酚联合卡铂可能通过抑制 JAK/STAT 信号通路活化,进

而诱导乳腺癌细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用。

综上所述,丙泊酚联合卡铂可能通过抑制 JAK/STAT 信号通路活化,上调凋亡蛋白的表达,诱导其凋亡,从而抑制乳腺癌生长,发挥抗肿瘤作用,这可能为乳腺癌细胞治疗的靶点,然而本研究仅以乳腺癌细胞系 MCF-7 作为研究对象,所涉及相关信号通路还有待深入探究。

#### 参 考 文 献:

- [1] 郑莹,吴春晓,张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 561-569.
- [2] 李莉,王友群,孙蔚莉,等. 含铂方案治疗晚期乳腺癌临床研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(10): 657-662.
- [3] CUI W Y, LIU Y, ZHU Y Q, et al. Propofol induces endoplasmic reticulum (ER) stress and apoptosis in lung cancer cell H460[J]. *Tumor Biology*, 2014, 35(6): 5213-5217.
- [4] 王萍. 丙泊酚对卵巢癌细胞侵袭和紫杉醇诱导的卵巢癌细胞凋亡的作用中转录因子 Slug 的影响[D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [5] 李鸿涛,于婵娟,刘亚华,等. 丙泊酚对乳腺肿瘤细胞磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 丝氨酸蛋白激酶信号通路的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(4): 158-162.
- [6] 孙颖,丁焕,黎晓晴,等. 多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 AG014699 联合化疗对三阴性乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 增殖的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2014, 36(2): 135-139.
- [7] 陶泉玮,夏向阳,马群超,等. 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂联合卡铂对人乳腺癌细胞凋亡的影响[J]. 浙江大学学报(医学版), 2015, 44(5): 506-510.
- [8] 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.
- [9] FERREIRA A O, RIPHAUS A. Propofol to increase colorectal cancer screening in portugal[J]. *Acta Médica Portuguesa*, 2014, 27(6): 796-802.
- [10] GILL S E, ROHAN M, MEHTA S. Role of pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis in murine sepsis-induced lung injury in vivo[J]. *Respir Res*, 2015, 16(1): 1-13.
- [11] ECIMOVIC P, MURRAY D, DORAN P, et al. Propofol and bupivacaine in breast cancer cell function in vitro - role of the NET1 gene[J]. *Anticancer Research*, 2014, 34(3): 1321-1331.
- [12] KITAGAWA R, KATSUMATA N, SHIBATA T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(19): 2129-2135.
- [13] 闪海霞,范崇桂,霍丽亚,等. 细胞因子诱导杀伤细胞分泌因子影响人肝癌干细胞的凋亡[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(14): 2033-2039.
- [14] OPFERMAN J T. Attacking cancer's achilles heel: antagonism of anti-apoptotic Bcl-2 family members[J]. *Febs J*, 2016, 283(14): 2661-2675.
- [15] VASILIKOS L, SPILGIES L M, KNOP J, et al. Regulating the balance between necroptosis, apoptosis and inflammation by inhibitors of apoptosis proteins[J]. *Immunol Cell Biol*, 2017, 95(2): 160-165.
- [16] 张淑芳,方芳,李琼书,等. FTY720 对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖及 Bax/Bcl-2 基因表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(1): 141-143.
- [17] 薛翔,刘红梅,邵旦兵,等. JAK/STAT 信号通路调节机制的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(11): 2161-2165.
- [18] 滕文静,周超,曹晓靖,等. 重楼皂苷影响 JAK/STAT3 通路诱导结肠癌细胞凋亡[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(4): 808-811.
- [19] 杨慧梅,刘忠,王岩. JAK/STAT 信号通路抑制剂 AG490 对人脑胶质瘤 U87 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 肿瘤, 2015, 35(12): 1296-1303.

(张西倩 编辑)