

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.14.002
文章编号: 1005-8982(2020)14-0007-06

那可丁联合奥沙利铂对人舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞增殖及凋亡的影响

翟江云¹, 张斌¹, 郭佳维²

(锦州医科大学附属第一医院 1. 口腔颌面外科; 2. 眼科, 辽宁 锦州 121000)

摘要: 目的 探究那可丁联合奥沙利铂对人舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞增殖及凋亡的影响。**方法** 将体外培养的人舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞随机分为空白对照组、奥沙利铂组、那可丁组和联合用药组。CCK-8 法检测各组药物对 Tca8113 细胞的存活率; Hoechst33342 染色荧光显微镜下观察凋亡形态变化; 流式细胞术检测细胞凋亡率; Western blotting 法检测各组细胞中 Bax、Bcl-2、PARP、Cleaved Caspase-9 及 Cleaved Caspase-3 蛋白的表达水平。**结果** 奥沙利铂组、那可丁组和联合用药组 Tca8113 细胞存活率较空白对照组低 ($P < 0.05$), 联合用药组较奥沙利铂组、那可丁组低 ($P < 0.05$)。Hoechst33342 染色法结果显示: 奥沙利铂组、那可丁组和联合用药组处理后均使人舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞发生凋亡特征性改变。奥沙利铂组、那可丁组和联合用药组 Tca8113 细胞凋亡率较空白对照组高 ($P < 0.05$), 联合用药组较奥沙利铂组、那可丁组高 ($P < 0.05$)。奥沙利铂组、那可丁组和联合用药组 Bax、PARP、Cleaved Caspase-9 及 Cleaved Caspase-3 的蛋白表达较空白对照组高 ($P < 0.05$), 而 Bcl-2 的蛋白表达较空白对照组低 ($P < 0.05$), 联合用药组 Bax、PARP、Cleaved Caspase-9 及 Cleaved Caspase-3 的蛋白表达较奥沙利铂组、那可丁组高 ($P < 0.05$), Bcl-2 的蛋白表达较奥沙利铂组、那可丁组低 ($P < 0.05$)。**结论** 那可丁联合奥沙利铂对人舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞的生长具有协同抑制作用, 并促其凋亡, 其作用机制可能与调节细胞凋亡相关蛋白表达有关。

关键词: Tca8113/ 口腔鳞状细胞癌; 那可丁; 细胞增殖; 细胞凋亡

中图分类号: R739.86

文献标识码: A

Effect of noscapine combined with oxaliplatin on proliferation and apoptosis of human tongue squamous cell carcinoma Tca-8113 cells

Jiang-yun Zhai¹, Bin Zhang¹, Jia-wei Guo²

(1. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, 2. Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of noscapine combined with oxaliplatin on proliferation and apoptosis of human tongue squamous cell carcinoma Tca8113 cells. **Methods** Tongue squamous cell carcinoma Tca8113 cells cultured in vitro were randomly divided into control group, oxaliplatin group, noscapine group and combination group. CCK-8 assay was used to determine cell viability. The morphological changes of apoptosis were observed by Hoechst33342 fluorescence staining. Apoptosis rate was detected by flow cytometry. Western blotting was used to detect the expression levels of Bax, Bcl-2, PARP, Cleaved Caspase-9 and Cleaved Caspase-3 in each group. **Results** The results of CCK-8 assay showed that the survival rate of Tca8113 cells in tongue squamous cell carcinoma in the combined treatment group was significantly lower than that in the noscapine group and oxaliplatin group ($P < 0.05$), noscapine group, oxaliplatin group and combined treatment group were significantly lower than that

收稿日期: 2020-01-13

[通信作者] 张斌, E-mail: 18004969456@qq.com; Tel: 13604968022

in the control group. The results of Hoechst33342 staining showed that the morphology of nuclei in each treatment group showed characteristic changes of apoptosis compared with the control group. Flow cytometry analysis indicated that noscaphine group, oxaliplatin group, combined group noticeably induced apoptosis ($P < 0.05$). Western blotting analysis showed that the expressions of Bax, PARP, Cleaved Caspase-9 and Cleaved Caspase-3 protein were up-regulated and the expression of Bcl-2 protein was significantly down-regulated in oxaliplatin group and noscaphine group compared with the control group; the expressions of Bax, PARP, Cleaved Caspase-9, Cleaved Caspase-3 in combination group were significantly higher compared with oxaliplatin group and noscaphine group ($P < 0.05$); Bcl-2 in combination group was lower than that in oxaliplatin group and noscaphine group ($P < 0.05$). **Conclusions** Noscaphine and oxaliplatin has synergistic effect on inducing apoptosis of tongue squamous cell carcinoma Tca-8113 cells, the mechanism of which may be related to the regulation of apoptosis-related protein expression.

Keywords: Tca8113/oral squamous cell carcinoma; noscaphine; proliferation; apoptosis

人舌鳞状细胞癌是口腔中最常见的上皮源性肿瘤, 约占 25% ~ 40%^[1]。人舌鳞状细胞癌具有明显的侵袭性生物学行为, 淋巴结远处转移发生率高, 有较高的发病率以及病死率, 患者 5 年生存率 <50%^[2-4]。含铂方案的联合化疗是治疗舌癌的重要方法之一, 奥沙利铂是第 3 代铂类抗肿瘤药物, 具有一定程度的细胞毒性^[5]。那可丁是一种邻苯二甲酸异喹啉生物碱, 源自罂粟, 结构与秋水仙碱相似, 长期以来被用作人类的咳嗽抑制剂^[6]。近年来有研究发现那可丁对各种肿瘤的生长均有抑制作用, 且几乎无毒副作用, 因此越来越多的人意识到其可作为抗癌药物的潜力^[7-8]。目前关于那可丁联合化疗药物作用于人舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞的基础研究较少, 本实验拟初步探讨那可丁联合奥沙利铂是否对人舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞产生协同抑制作用, 以期提高化疗对细胞癌的抑制效果, 并减轻毒副作用。

1 材料与方法

1.1 细胞和试剂

人舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞 (上海拜力生物科技有限公司), 那可丁 (北京百奥莱博科技有限公司) 浓度: 99.9%, 溶于二甲基亚砜 (Dimethyl sulfoxide, DMSO)。奥沙利铂 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 浓度 $\geq 98\%$, 溶于 5% 葡萄糖溶液。DMEM 高糖培养基、胰蛋白酶 (美国 HyClone 有限公司), 胎牛血清 (杭州四季青有限公司), 青链霉素、DMSO (北京索莱宝科技有限公司), CCK-8 检测试剂盒 (上海弗元生物科技有限公司), Hoechst33342 (沈阳万类生物科技有限公司), Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒 (上海贝博生物有限公司), 兔抗人 Bax、Bcl-2、PARP、

Cleaved Caspase-9 和 Cleaved Caspase-3 多克隆抗体、兔抗人 β -actin 单克隆抗体及 HRP 标记山羊抗兔 IgG (沈阳万类生物科技有限公司)。

1.2 分组

实验分为空白对照组、奥沙利铂组、那可丁组及联合用药组。空白对照组采用 DMEM 高糖培养基培养细胞; 奥沙利铂组采用终浓度为 $2 \mu\text{mol/L}$ 奥沙利铂的 DMEM 高糖培养基培养细胞^[9]; 那可丁组采用终浓度为 $40 \mu\text{mol/L}$ 那可丁的 DMEM 高糖培养基培养细胞; 联合用药组采用终浓度为 $2 \mu\text{mol/L}$ 奥沙利铂和 $40 \mu\text{mol/L}$ 那可丁的 DMEM 高糖培养基培养细胞。

1.3 方法

人舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞在含 10% 胎牛血清、1% 青链霉素的 DMEM 高糖培养液中培养, 置于 37°C 、5% 二氧化碳恒温培养箱中。当细胞生长密度达到 80% ~ 90% 时, 用 0.25% 胰蛋白酶消化法传代, 取对数生长期细胞用于后续实验。

1.3.1 CCK-8 法 Tca8113 细胞经胰酶消化法制成单细胞悬液, 对细胞进行计数。以 5×10^3 个/孔的细胞密度接种至 96 孔板, 每组分 4 个平行孔, 设置空白调零孔, 每孔 $100 \mu\text{l}$, 96 孔板的边缘孔加入等量无菌 PBS。将 96 孔板置于含 37°C 、5% 二氧化碳恒温培养箱中, 待细胞贴壁后, 分别加入含 0、5、10、20、40、60 及 $80 \mu\text{mol/L}$ 的那可丁培养基, 继续培养 24 h。每孔加入 $10 \mu\text{l}$ CCK-8 试剂, 放入培养箱孵育 1 h, 酶标仪在 450 nm 波长处测定吸光度 (OD) 值, 计算细胞存活率。细胞存活率 (%) = $(\text{OD}_{\text{药物组}} - \text{OD}_{\text{调零组}}) / (\text{OD}_{\text{空白组}} - \text{OD}_{\text{调零组}}) \times 100\%$ ^[10]。

1.3.2 Hoechst33342 荧光染色法 将 Tca8113 细胞以 5×10^4 个/孔的细胞密度接种至 24 孔板中, 每孔

1 ml。待细胞贴壁后,按照实验分组加药,处理细胞 24 h 后每孔加入 200 μ l Hoechst33342 染色液均匀覆盖皿底,避光染色 20 min, PBS 清洗 3 遍,置于荧光显微镜下观察细胞形态学变化,并随机拍照记录,实验重复 3 次。

1.3.3 流式细胞术 取对数生长期的 Tca8113 细胞以 5×10^5 个/孔的细胞密度接种至 6 孔板中,按实验分组处理细胞 24 h,胰酶(不含酚红、EDTA)消化, PBS 清洗 3 遍,加入 400 μ l Annexin V 结合液重悬细胞,然后加入 5 μ l Annexin V-FITC 混匀后,避光 15 min,再加入 10 μ l 碘化丙啶混匀,避光反应 5 min,上机检测细胞凋亡率。

1.3.4 Western blotting 收集加药处理后的细胞, PBS 清洗 3 遍,加入细胞裂解液重悬,超声破碎 10 s,冰上静置 3 min,重复 3 次。以 4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 30 min,提取上清液,测定蛋白浓度。10% SDS-PAGE 电泳 2 h,恒流 300 mA 转膜 90 min,5% 脱脂牛奶封闭 2 h,按照 1:500 稀释并加入一抗(Bax、Bcl-2、PARP、Cleaved Caspase-9 或 Cleaved Caspase-3),4 $^{\circ}$ C 过夜,室温孵育二抗 1 h,洗膜、加超敏 ECL 化学发光试剂曝光显影。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用方差分析,进一步的两两比较用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

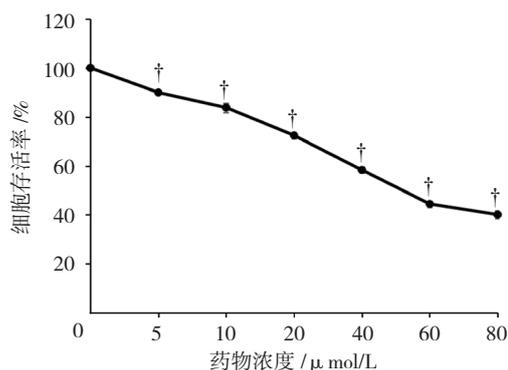
2 结果

2.1 不同浓度那可丁处理后的 Tca8113 细胞存活率比较及最佳药物浓度筛选

0、5、10、20、40、60 及 80 μ mol/L 的那可丁处理后的 Tca8113 细胞存活率分别为 (100.00 \pm 0.00) %、(89.98 \pm 0.61) %、(83.83 \pm 1.90) %、(72.44 \pm 1.19) %、(58.32 \pm 1.15) %、(44.47 \pm 1.26) % 和 (40.11 \pm 1.68) %,经方差分析,差异有统计学意义 ($F = 997.488$, $P = 0.000$),随着那可丁浓度逐渐增大,细胞存活率逐渐下降。本实验显示,40 μ mol/L 的那可丁处理 Tca8113 细胞 24 h 后,细胞存活率约 58%,选定 40 μ mol/L 做为最佳药物浓度,后续试验均采用此条件。见图 1。

2.2 各组 Tca8113 细胞存活率比较

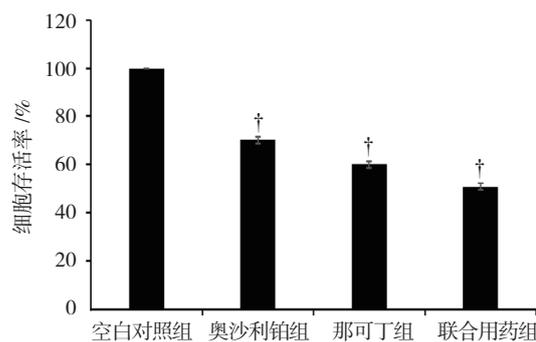
空白对照组、奥沙利铂组、那可丁组和联合用药



† 与 0 μ mol/L 组比较, $P < 0.05$ 。

图 1 不同浓度那可丁处理后 Tca8113 细胞存活率变化趋势

组的 Tca8113 细胞存活率分别为 (100.00 \pm 0.00) %、(70.17 \pm 1.43) %、(59.90 \pm 1.19) % 和 (50.79 \pm 1.28) %,经方差分析,差异有统计学意义 ($F = 716.017$, $P = 0.000$)。奥沙利铂组、那可丁组和联合用药组较空白对照组低 ($P < 0.05$),联合用药组较奥沙利铂组、那可丁组低 ($P < 0.05$)。见图 2。



† 与空白对照组比较, $P < 0.05$ 。

图 2 各组 Tca8113 细胞存活率比较 ($\bar{x} \pm s$)

2.3 各组 Tca8113 细胞凋亡形态

在荧光显微镜下观察到,空白对照组细胞核规整呈圆形或卵圆形,呈均匀淡蓝色荧光。奥沙利铂组、那可丁组和联合用药组的细胞均可见不规则碎裂、核固缩明显,且比例逐渐增多,高强度亮蓝荧光较空白对照组强,细胞凋亡显著增多。联合用药组较奥沙利铂组和那可丁组凋亡更明显。见图 3。

2.4 各组 Tca8113 细胞凋亡率比较

空白对照组、奥沙利铂组、那可丁组和联合用药组的 Tca8113 细胞凋亡率分别为 (5.27 \pm 1.42) %、(17.20 \pm 1.20) %、(23.07 \pm 3.04) % 和 (29.30 \pm 3.92) %,经方差分析,差异有统计学意义 ($F = 29.827$,

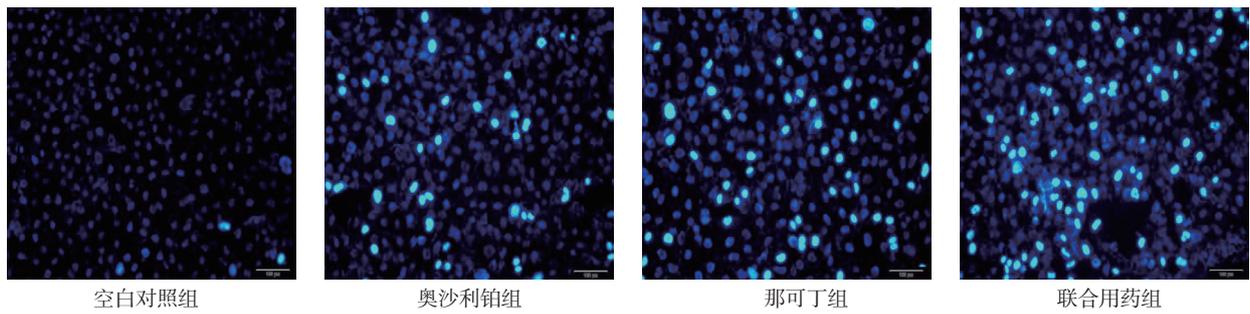


图 3 各组 Tca8113 细胞凋亡形态 (×200)

$P=0.000$), 奥沙利铂组、那可丁组和联合用药组较空白对照组高 ($P < 0.05$), 联合用药组较奥沙利铂组、那可丁组高 ($P < 0.05$)。这说明联合用药组诱导细胞凋亡更显著。见图 4、5。

2.5 各组 Tca8113 细胞 Bax、Bcl-2、PARP、Cleaved Caspase-9 和 Cleaved Caspase-3 蛋白的相对表达量比较

各组 Tca8113 细胞 Bax、Bcl-2、PARP、Cleaved

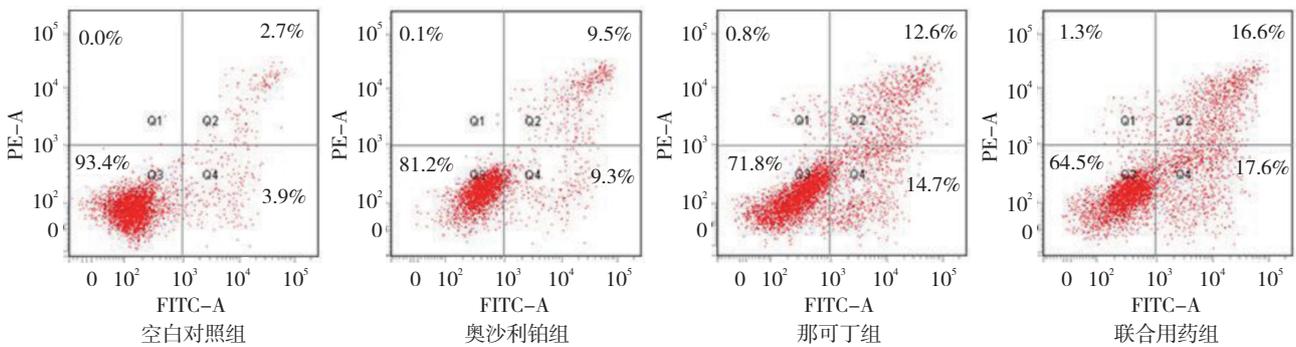


图 4 各组流式细胞图

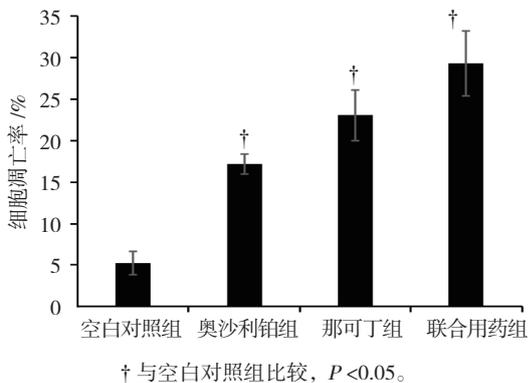


图 5 各组 Tca8113 细胞凋亡率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Caspase-9 和 Cleaved Caspase-3 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 ($P < 0.05$), 奥沙利铂组、那可丁组和联合用药组 Bax、PARP、Cleaved Caspase-9 及 Cleaved Caspase-3 的蛋白表达较空白对照组高 ($P < 0.05$), 而 Bcl-2 的蛋白表达较空白对照组低 ($P < 0.05$), 联合用药组 Bax、PARP、Cleaved Caspase-9 及 Cleaved Caspase-3 的蛋白表达较奥沙利铂组、那可丁组高 ($P < 0.05$), Bcl-2 的蛋白表达较奥沙利铂组、那可丁组低 ($P < 0.05$)。见表 1 和图 6。

表 1 各组 Tca8113 细胞 Bax、Bcl-2、PARP、Cleaved Caspase-9 和 Cleaved Caspase-3 蛋白的相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PARP	Cleaved Caspase-9	Bcl-2	Bax	Cleaved Caspase-3
空白对照组	0.702 ± 0.049	0.672 ± 0.042	1.353 ± 0.061	0.799 ± 0.012	0.687 ± 0.059
奥沙利铂组	1.118 ± 0.135	1.086 ± 0.116	1.076 ± 0.047	1.247 ± 0.045	1.043 ± 0.100
那可丁组	1.214 ± 0.086	1.274 ± 0.130	0.879 ± 0.019	1.579 ± 0.049	1.266 ± 0.211
联合用药组	1.521 ± 0.084	1.642 ± 0.114	0.750 ± 0.043	1.870 ± 0.022	1.706 ± 0.155
F 值	26.017	28.792	67.144	336.520	17.716
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001

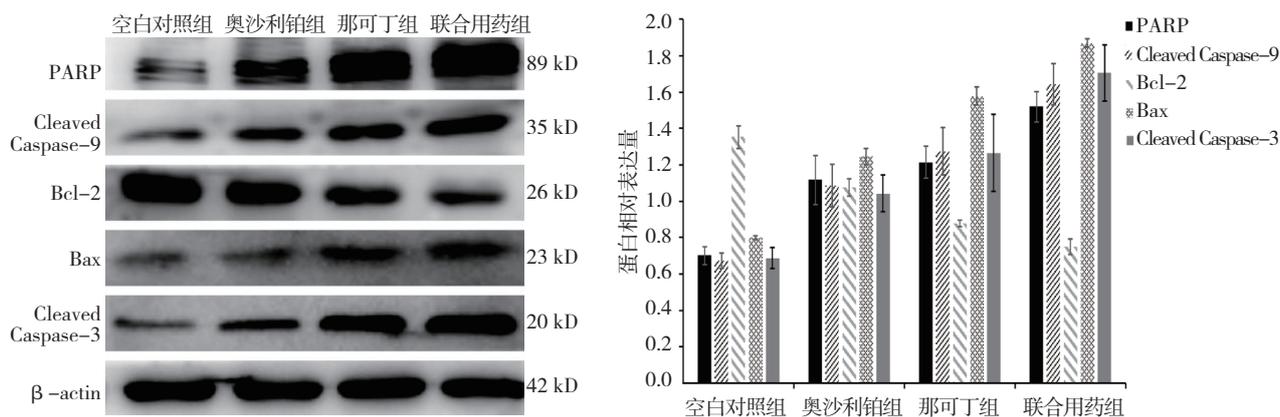


图 6 各组 Tca-8113 细胞 Bax、Bcl-2、PARP、Cleaved Caspase-9 和 Cleaved Caspase-3 蛋白的相对表达量比较

3 讨论

那可丁作为镇咳药被广泛研究。近年来发现其结构与秋水仙碱相似,发现其在抗肿瘤活性筛选过程中通过抑制微管蛋白具有一定的抗肿瘤活性^[11]。有研究表明,那可丁通过与微管蛋白结合促进微管聚合,在有丝分裂过程中诱导肿瘤细胞生长停滞,从而发挥抗肿瘤作用^[12]。TIAN 等^[12]指出,与常用的化疗药物相比,那可丁没有表现出严重的毒副作用,是一种安全的抗肿瘤药物。有研究表明那可丁对多种癌细胞均有很强的抑制作用^[13-14]。XU 等^[15]研究发现,那可丁抑制肝癌 HepG2 和 Huh7 细胞的活性具有剂量和时间依赖性,在小鼠异种移植模型中,能在不影响小鼠体重的前提下,显现出对肝癌的抑制作用。但关于那可丁联合奥沙利铂诱导人舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞凋亡的研究目前鲜有报道。本研究 CCK-8 实验结果显示,与空白对照组、奥沙利铂组和那可丁组相比,联合用药组细胞存活率更低;流式细胞术结果显示,联合用药组细胞凋亡率明显升高并且高于那可丁组与奥沙利铂组,表明那可丁联合奥沙利铂有协同抗肿瘤作用。

细胞凋亡是一种程序性的细胞死亡,是通过内源性(线粒体介导)与外源性两种独立的通路调控^[16]。有研究表明,线粒体介导的内源性通路与 Bax、Bcl-2、Caspase-9 和 Caspase-3 等蛋白密切相关^[17-18]。本研究通过检测内源性通路的相关蛋白表达,进一步探究那可丁联合奥沙利铂可协同抑制人舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞的生长。Bcl-2 家族成员对调节线粒体信号通路中细胞色素 C 的释放起着关键作用^[19]。抗凋亡蛋白 Bcl-2 通过抑制细胞色素 C 从线粒体释放到胞浆中来阻断细胞凋亡,而促凋亡蛋白 Bax 通过破坏线

粒体膜的完整性来诱导细胞凋亡^[20]。有研究表明,一旦细胞色素 C 释放到线粒体外膜,关键的凋亡执行因子 Caspase-3 被凋亡激活因子 Caspase-9 激活,随后触发 PARP 的裂解,PARP 主要参与 DNA 修复,对不同的凋亡信号刺激作出不同反应,并成为凋亡细胞的标志物^[21]。郝亚伟等^[10]研究发现那可丁联合顺铂作用于人骨肉瘤 MG-63 细胞系后,导致 Bcl-2/Bax 的表达失衡,通过内源性通路,激活 Caspase 级联反应,促使细胞凋亡。本研究实验结果显示,奥沙利铂组、那可丁组和联合用药组 Bcl-2 蛋白表达较空白对照组下调,同时 PARP、Caspase-9、Caspase-3 及 Bax 蛋白表达较空白对照组上调,且联合用药组效果优于单独奥沙利铂组与那可丁组,这提示那可丁联合奥沙利铂对诱导人舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞的凋亡具有协同作用。笔者推测那可丁联合奥沙利铂可能通过线粒体介导的内源性通路诱导人舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞凋亡。

综上所述,本研究表明那可丁联合奥沙利铂可能通过内源性的线粒体途径诱导人舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞凋亡,且那可丁联合奥沙利铂对 Tca8113 细胞的生长具有协同抑制作用。当两者联合应用时,降低了化疗药物所占的给药比例,减少了毒副作用,并增强了对肿瘤细胞的抑制作用。

参 考 文 献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA: A Cancer Journal For Clinicians, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] ZHANG H, LIU J, FU X, et al. Identification of key genes and pathways in tongue squamous cell carcinoma using bioinformatics analysis[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 5924-5932.

- [3] van DER WAAL I. Are we able to reduce the mortality and morbidity of oral cancer; some considerations[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2013, 18(1): e33-e37.
- [4] TANG Q, CHENG B, XIE M, et al. Circadian clock gene *bmal1* inhibits tumorigenesis and increases paclitaxel sensitivity in tongue squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(2): 532-544.
- [5] 龚新雷, 杨柳青, 秦叔逵. 奥沙利铂抗肿瘤作用及其免疫学新机制的研究进展 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21(11): 1031-1037.
- [6] KACH J, SANDBO N, LA J, et al. Antifibrotic effects of nescapine through activation of prostaglandin E2 receptors and protein kinase A[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(11): 7505-7513.
- [7] MAHMOUDIAN M, RAHIMI-MOGHADDAM P. The anti-cancer activity of nescapine: a review[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2009, 4(1): 92-97.
- [8] MEHER R K, NAIK M R, BASTIA B, et al. Comparative evaluation of anti-angiogenic effects of nescapine derivatives[J]. *Bioinformation*, 2018, 14(5): 236-240.
- [9] 韩瑞, 张配, 王尚华, 等. 下调 microRNA-17 增强奥沙利铂对口腔癌细胞诱导凋亡作用 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(10): 110-115.
- [10] 郝亚伟. Nescapine 联合 Cisplatin 诱导骨肉瘤 MG-63 增殖抑制和细胞凋亡的实验研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2010: 32.
- [11] HE M, JIANG L, REN Z, et al. Nescapine targets EGFRp-Tyr1068 to suppress the proliferation and invasion of MG63 cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: DOI: 10.1038/srep37062.
- [12] TIAN X, LIU M, ZHU Q, et al. Down-regulation of liver-intestine cadherin enhances nescapine-induced apoptosis in human colon cancer cells[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(9): 857-863.
- [13] RABZIA A, KHAZAEI M, RASHIDI Z, et al. Synergistic anticancer effect of paclitaxel and nescapine on human prostate cancer cell lines[J]. *Iran J Pharm Res*, 2017, 16(4): 1432-1442.
- [14] DODDAPANENI R, PATEL K, CHOWDHURY N, et al. Nescapine chemosensitization enhances docetaxel anticancer activity and nanocarrier uptake in triple negative breast cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 346(1): 65-73.
- [15] XU G, NIU Z, DONG J, et al. Nescapine inhibits human hepatocellular carcinoma growth through inducing apoptosis in vitro and in vivo[J]. *Neoplasma*, 2016, 63(5): 726-733.
- [16] AL-AFIFI N A, ALABSI A M, SHAGHAYEGH G, et al. The in vitro and in vivo antitumor effects of dracaena cinnabari resin extract on oral cancer[J]. *Arch Oral Biol*, 2019, 104: 77-89.
- [17] ZHU Y, CHEN W, GUAN W, et al. Study of As2O3 regulating proliferation and apoptosis of Tca8113 cells by inhibiting the expression of Id-1[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 1932-1937.
- [18] QUISBERT-VALENZUELA E O, CALAF G M. Apoptotic effect of nescapine in breast cancer cell lines[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(6): 2666-2674.
- [19] YU Y, XU L, QI L, et al. ABT737 induces mitochondrial pathway apoptosis and mitophagy by regulating DRP1-dependent mitochondrial fission in human ovarian cancer cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 22-29.
- [20] FAN J, YU S, CUI Y, et al. Bcl-2/Bax protein and mRNA expression in yak (*Bos grunniens*) placentomes[J]. *Theriogenology*, 2017, 104: 23-29.
- [21] YU J, JI H, DONG X, et al. Apoptosis of human gastric carcinoma MGC-803 cells induced by a novel astragalus membranaceus polysaccharide via intrinsic mitochondrial pathways[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 126: 811-819.

(李科 编辑)

本文引用格式: 翟江云, 张斌, 郭佳维. 那可丁联合奥沙利铂对人工舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(14): 7-12.