

大蒜素联合顺铂对人宫颈癌细胞增殖的抑制作用

李爱丽¹, 赵飞², 李爱静³, 张彤艳¹, 于辉¹

1. 邯郸市中心医院 妇四科, 河北 邯郸 056001

2. 邯郸市中心医院 普外二科, 河北 邯郸 056001

3. 任丘市人民医院, 河北 沧州 062550

摘要: 目的 探讨大蒜素联合顺铂对人宫颈癌 HeLa 细胞增殖的抑制作用并探讨其机制。方法 取对数生长期 HeLa 细胞, 设对照组、大蒜素 (50 $\mu\text{g/mL}$) 组、顺铂 (5 $\mu\text{g/mL}$) 组、联合给药组 (大蒜素 50 $\mu\text{g/mL}$ + 顺铂 5 $\mu\text{g/mL}$)。药物干预 48 h 后, 通过 MTT 法检测细胞增殖抑制率, 运用 CompuSyn 软件计算大蒜素与顺铂联合指数 (CI), 流式细胞术检测细胞周期分布和细胞凋亡水平, Western blotting 法检测 Cyclin D1、CDK2、P27、Cleaved Caspase-3、Bcl-2、Bax 蛋白表达。结果 与大蒜素组和顺铂组比较, 联合给药组 HeLa 细胞增殖抑制率显著升高 ($P < 0.05$ 、0.01), CI 为 0.69 (提示大蒜素与顺铂具有中度协同效应)。与对照组比较, 大蒜素组和顺铂组 G_0/G_1 期细胞比例和细胞凋亡率显著升高 ($P < 0.05$ 、0.01), Cyclin D1、CDK2、Bcl-2 表达显著下调且 P27、Cleaved Caspase-3、Bax 表达显著上调 ($P < 0.05$ 、0.01), Bax/Bcl-2 比值显著升高 ($P < 0.01$)。与大蒜素组和顺铂组比较, 联合给药组 G_0/G_1 期细胞比例和细胞凋亡率显著升高 ($P < 0.05$ 、0.01), Cyclin D1 表达显著下调且 P27、Cleaved Caspase-3、Bax 表达显著上调 ($P < 0.05$ 、0.01), Bax/Bcl-2 值显著升高 ($P < 0.01$)。结论 大蒜素联合顺铂具有协同抑制人宫颈癌 HeLa 细胞增殖的作用, 可能与调节细胞周期和凋亡相关蛋白表达, 进而阻滞细胞周期进程并促进细胞凋亡有关。

关键词: 大蒜素; 顺铂; 宫颈癌; 细胞增殖; 协同作用

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 04-0745-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.04.010

Inhibitory effect of allicin combined with cisplatin on proliferation of human cervical cancer cells

LI Aili¹, ZHAO Fei², LI Aijing³, ZHANG Tongyan¹, YU Hui¹

1. Department of Gynecology, Handan Central Hospital, Handan 056001, China

2. Department of General Surgery, Handan Central Hospital, Handan 056001, China

3. Renqiu People's Hospital, Cangzhou 062550, China

Abstract: Objective To investigate the inhibitory effect of allicin combined with cisplatin on the proliferation of human cervical cancer HeLa cells and explore its mechanism. **Methods** HeLa cells in logarithmic growth phase were set control group (culture solution only), allicin group (50 $\mu\text{g/mL}$), cisplatin group (5 $\mu\text{g/mL}$) and combination group (50 $\mu\text{g/mL}$ allicin + 5 $\mu\text{g/mL}$ cisplatin). 48 h after given drugs, the proliferation inhibition rate of HeLa cells was detected by MTT method, the allicin and cisplatin combination index (CI) was calculated by CompuSyn software; the cell cycle distribution and apoptosis level were detected by Flow Cytometry; the expression of Cyclin D1, CDK2, P27, Cleaved Caspase-3, Bcl-2, Bax proteins were detected by Western blotting. **Results** Compared with allicin group and cisplatin group, the proliferation inhibition rate of combination group was significantly increased ($P < 0.05$ or 0.01), CI was 0.69 (which suggested that allicin and cisplatin have moderate synergistic effect). Compared with control group, the cell ratio in G_0/G_1 phase and the apoptosis rate in allicin group and cisplatin group were significantly increased ($P < 0.05$ or 0.01), the expressions of Cyclin D1, CDK2, Bcl-2 were significantly decreased and P27, Cleaved Caspase-3, Bax were significantly increased ($P < 0.05$ or 0.01), the ratio of Bax/Bcl-2 was significantly increased ($P < 0.01$). Compared with allicin group and cisplatin group, the cell ratio in G_0/G_1 phase and the apoptosis rate in combination group were significantly increased ($P < 0.05$ or 0.01), the expressions of Cyclin D1 was significantly decreased and P27, Cleaved Caspase-3, Bax were

收稿日期: 2020-08-03

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划(20181831)

第一作者: 李爱丽(1982—), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为妇科肿瘤。E-mail: hdxxyhr@163.com

significantly increased ($P < 0.05$ or 0.01), the ratio of Bax/Bcl-2 was significantly increased ($P < 0.01$). **Conclusions** Allicin combined with cisplatin has the synergistically effects on inhibiting the proliferation of human cervical cancer HeLa cells; which may be related to the regulation of cell cycle and apoptosis-related protein expression, thereby blocking cell cycle progress and promoting cell apoptosis.

Key words: allicin; cisplatin; cervical cancer; cell proliferation; synergy

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,发病率和致死率居女性恶性肿瘤第4位^[1]。随着临床诊断与治疗技术的进步,宫颈癌早期诊断率和生存期明显提高和延长,但IIB期患者5年生存率不足60%,III、IV期患者5年生存率不足30%^[2]。目前,以顺铂为主的铂类药物化疗仍是临床上治疗晚期宫颈癌的首选方案,但获得性耐药所致化疗敏感性降低是严重影响化疗效果、导致癌症复发转移的主要因素之一^[3]。因此,研究能够提高化疗敏感性、协同化疗抑制癌细胞生长的新型药物或许是延长宫颈癌患者生存期的有效手段。大蒜素是天然存在于大蒜鳞茎中的一种二烯丙基三硫化物,具有良好的抗妇科肿瘤活性^[4],能够通过阻滞细胞周期进程、促进细胞凋亡而提高人子宫内膜癌细胞顺铂化疗敏感性^[5]。本研究将以人宫颈癌HeLa细胞为受试细胞,研究大蒜素与顺铂对人宫颈癌细胞增殖的协同抑制作用并探索其机制。

1 材料

1.1 细胞、药物与主要试剂

人宫颈癌HeLa细胞系,购自中国科学院上海生化细胞所细胞库。大蒜素注射液(规格5 mL:60 mg)购自上海禾丰制药有限公司(批号4E38002);顺铂注射液(规格6 mL:30 mg)购自江苏豪森药业股份有限公司(批号1911004);DMEM培养基、0.25%胰蛋白酶购自美国Hyclone公司;胎牛血清(FBS)购自美国Gibco公司;MTT购自美国Sigma公司;Annexin V-FITC/碘化丙啶(PI)试剂盒购自美国BD公司;细胞周期素D1(Cyclin D1)抗体、周期蛋白依赖激酶2(CDK2)抗体、P27抗体、激活型半胱氨酸蛋白酶-3(Cleaved Caspase-3)抗体、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)抗体、Bcl-2相关X蛋白(Bax)抗体,购自北京索莱宝生物科技有限公司;BCA蛋白浓度检测试剂盒、ECL超敏发光试剂盒,购自南京建成生物工程研究所。

1.2 主要仪器

Heal Force HF90型细胞培养箱(上海力申科学仪器有限公司);Cedex XS型细胞计数仪(瑞士Roche公司);FACSria型流式细胞仪(美国BD公司);LB940型多功能酶标仪(德国Berthold公司);

VE-180型垂直电泳槽、VE-186型转膜仪(上海天能科技有限公司);EC3 410型化学发光成像系统(美国UVPN公司)。

2 方法

2.1 细胞培养、分组与给药干预

人宫颈癌HeLa细胞经解冻复苏后培养于含10% FBS、100 U/mL青链霉素双抗的DMEM培养基,置37℃、5% CO₂、饱和湿度细胞培养箱中培养,每3天换培养液1次,传代4次后取对数生长期HeLa细胞,经0.25%胰蛋白酶消化后制备浓度 1×10^5 /mL的单细胞悬液,每孔100 μL接种于96孔板和每孔1 mL接种于6孔板,96孔板和6孔板分别设对照组、大蒜素(50 μg/mL^[6]大蒜素注射液)组、顺铂(5 μg/mL^[7]顺铂注射液)组、联合给药(大蒜素注射液50 μg/mL+顺铂注射液5 μg/mL)组;继续培养24 h后,各组更换含药培养基(对照组更换常规无药培养基),继续培养48 h后行各指标检测。

2.2 细胞增殖抑制率检测及联合指数(Combination Index, CI)的计算

各组分别取10个复孔(96孔板)经药物干预48 h的HeLa细胞,10 μL/孔滴加MTT溶液(质量浓度5 mg/mL),继续培养4 h,150 μL/孔加入DMSO后37℃、避光震荡10 min后,通过酶标仪测定490 nm处吸光度(A)值,计算细胞增殖抑制率。运用CompuSyn软件计算大蒜素与顺铂CI,根据CI值判断两药联合效果^[9]:<0.6为强协同作用,0.6~0.8为中度协同作用,0.8~0.9为弱协同作用,0.9~1.1为相加作用,≥1.1为拮抗作用。

$$\text{细胞增殖抑制率} = 1 - A_{\text{药物组}} / A_{\text{对照组}}$$

2.3 细胞周期分布检测

各组分别取10个复孔(96孔板)经药物干预48 h的HeLa细胞,经0.25%胰蛋白酶消化后2 000 r/min离心5 min收集细胞,PBS洗涤2次后-20℃、75%乙醇固定1 h,PBS洗涤2次后加入5 μL水解酶,37℃放置1 h后加入PI染液,避光孵育30 min,然后通过流式细胞仪检测各组细胞周期分布。

2.4 细胞凋亡的检测

各组分别取10个复孔(96孔板)经药物干预48 h

的HeLa细胞,经0.25%胰蛋白酶(不含EDTA)消化后离心收集细胞,PBS洗涤2次后重悬细胞,避光5 μL /孔加入Annexin V-FITC轻轻混匀后孵育15 min,5 μL /孔加入PI染液,轻轻混匀后孵育5 min,通过流式细胞仪检测各组细胞凋亡水平。

2.5 蛋白表达检测

各组分别取10个复孔(6孔板)经药物干预48 h的HeLa细胞,经0.25%胰蛋白酶消化后离心收集细胞,超声破碎处理后,4 $^{\circ}\text{C}$ 、12 000 r/min离心20 min取上清,BCA法检测蛋白含量,95 $^{\circ}\text{C}$ 水浴5 min使蛋白变性后,采用Western blotting法检测蛋白表达:30 μg 蛋白量上样、SDS-PAGE胶电泳、转膜、5%蛋白免疫印迹封闭液室温封闭2 h,滴加目标蛋白、 β -actin抗体4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育12 h,PBS洗膜2次后滴加二抗37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育1 h,滴加ECL化学发光后通过化学发光成像系统显示蛋白条带,以 β -actin为内参、通过条带灰度值半定量目标蛋白表达量。

2.6 统计学分析

运用GraphPad prism 6进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较行单因素方差分析,两两比较行 t 检验。

3 结果

3.1 各组HeLa细胞增殖抑制率测定结果

与对照组比较,大蒜素组、顺铂组、联合给药组HeLa细胞增殖抑制率显著升高($P < 0.01$);与大蒜素组和顺铂组比较,联合给药组HeLa细胞增殖抑制率显著升高($P < 0.05, 0.01$)。见图1。

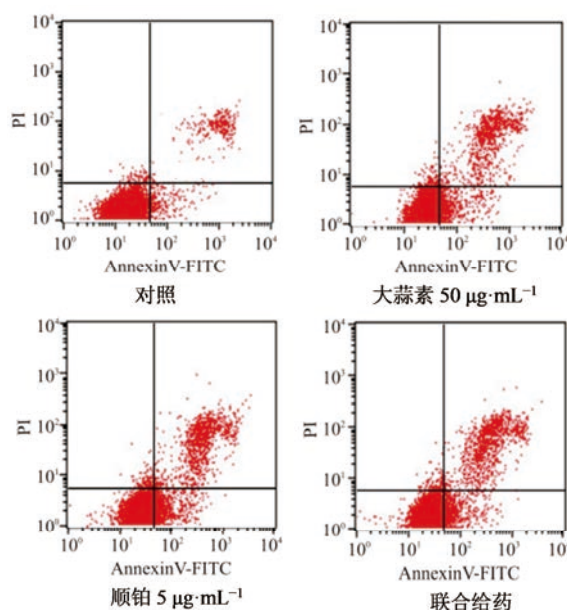
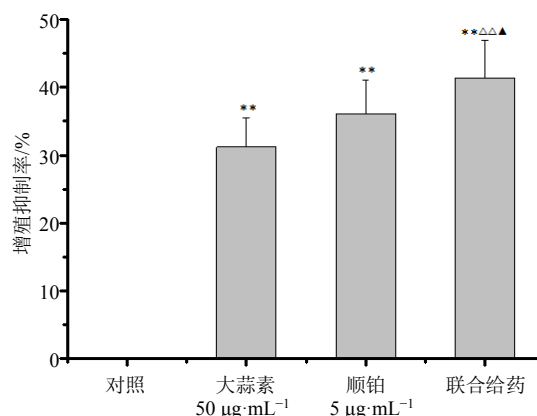


图2 各组人宫颈癌HeLa细胞凋亡水平($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 2 Apoptosis level of human cervical cancer HeLa cell in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与大蒜素组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$; 与顺铂组比较: $\Delta P < 0.05$

** $P < 0.01$ vs control group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs allicin group; $\Delta P < 0.05$ vs cisplatin group

图1 各组人宫颈癌HeLa细胞增殖抑制率($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 1 Inhibition rate of HeLa cell proliferation of human cervical cancer in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

3.2 大蒜素与顺铂CI计算结果

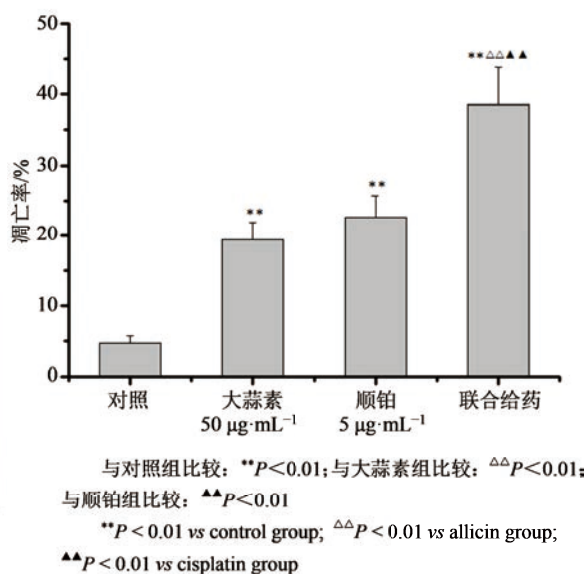
通过CompuSyn软件计算,大蒜素与顺铂的CI值为0.69,说明大蒜素联合顺铂对HeLa细胞增殖具有中度协同抑制作用。

3.3 各组HeLa细胞凋亡水平检测

对照组可见少量凋亡细胞;与对照组比较,大蒜素组、顺铂组、联合给药组细胞凋亡率显著升高($P < 0.01$);与大蒜素组和顺铂组比较,联合给药组细胞凋亡率显著升高($P < 0.01$)。见图2。

3.4 各组HeLa细胞周期分布检测结果

与对照组比较,大蒜素组、顺铂组、联合给药组



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与大蒜素组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$; 与顺铂组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs allicin group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs cisplatin group

HeLa细胞处于G₀/G₁期的比例显著升高、G₂/M期细胞比例显著降低($P < 0.01$);与大蒜素组和顺铂组比较,联合给药组G₀/G₁期细胞比例显著升高,且G₂/M期细胞比例显著降低($P < 0.05, 0.01$)。见图3。

3.5 各组 Cyclin D1、CDK2、P27 蛋白表达检测

与对照组比较,大蒜素组、顺铂组、联合组HeLa细胞Cyclin D1、CDK2表达显著下调而P27表达显著上调($P < 0.05, 0.01$);与大蒜素组和顺铂组比较,联合组Cyclin D1表达显著下调而P27表达显著上调($P < 0.01$)。见图4。

3.6 各组 HeLa 细胞 Cleaved Caspase-3、Bcl-2、Bax 蛋白表达检测结果

与对照组比较,大蒜素组、顺铂组、联合给药组HeLa

细胞Cleaved Caspase-3、Bax蛋白表达显著上调,而Bcl-2蛋白表达显著下调($P < 0.05, 0.01$),Bax/Bcl-2值显著升高($P < 0.01$);与大蒜素组和顺铂组比较,联合给药组Cleaved Caspase-3、Bax表达显著上调($P < 0.01$),Bax/Bcl-2值显著升高($P < 0.01$)。见图5。

4 讨论

目前,手术结合术后化疗是宫颈癌的主要治疗方案,顺铂是最为常用的化疗药物之一,特别是转移性宫颈癌,但广泛的毒副作用和获得性耐药严重制约了其临床应用^[9]。联合用药是降低化疗毒副作用和改善肿瘤细胞化疗敏感性的常用方法,中药以副作用小、耐药率低的特点成为联合化疗药物抗肿

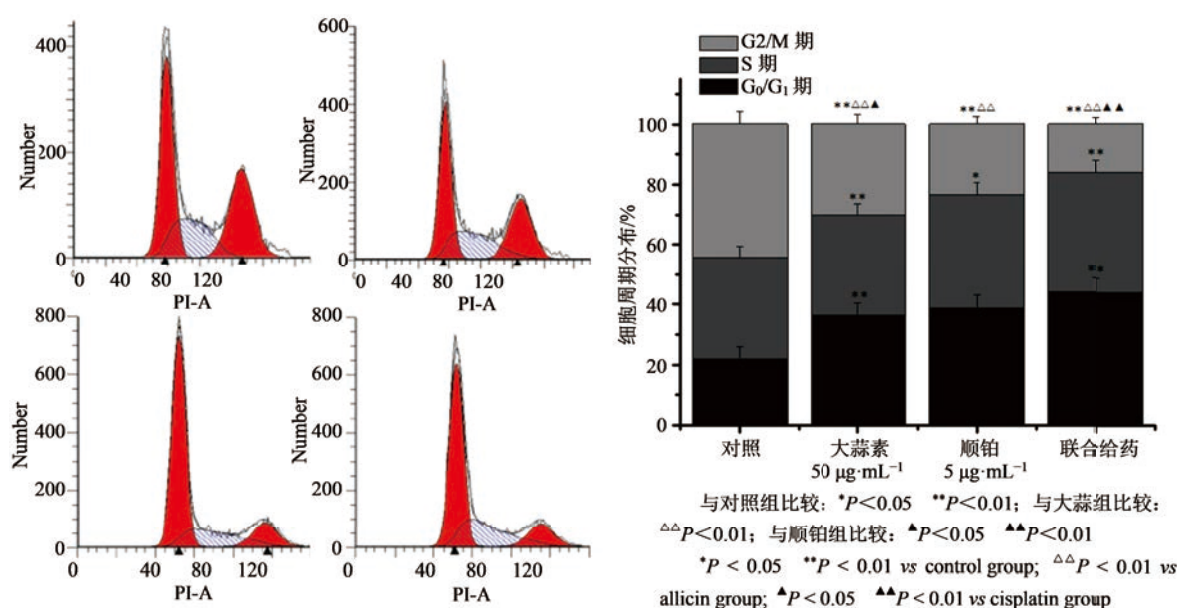


图3 各组人宫颈癌HeLa细胞周期分布($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 3 Cell cycle distribution of human cervical cancer HeLa cell in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

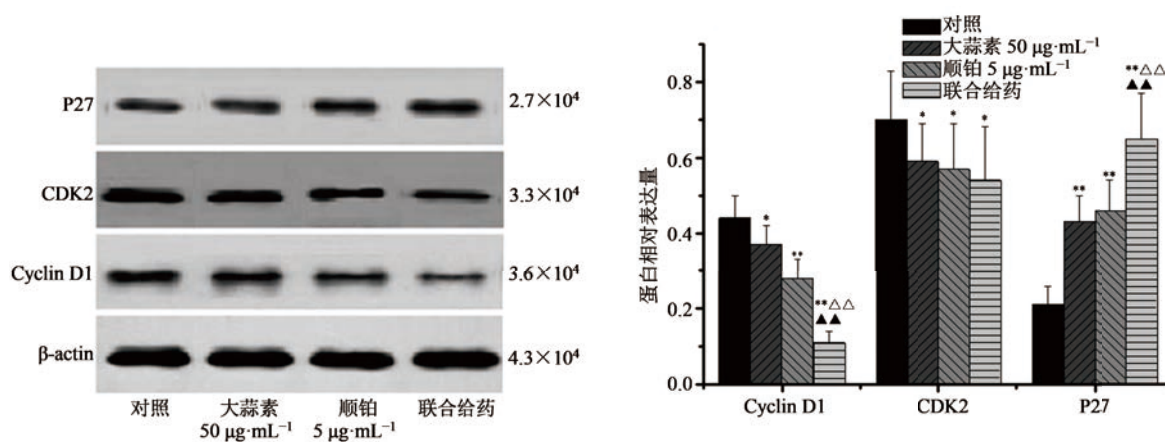


图4 各组人宫颈癌HeLa细胞Cyclin D1、CDK2、P27蛋白表达($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 4 Expression of Cyclin D1, CDK2 and P27 protein of human cervical cancer HeLa cell in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

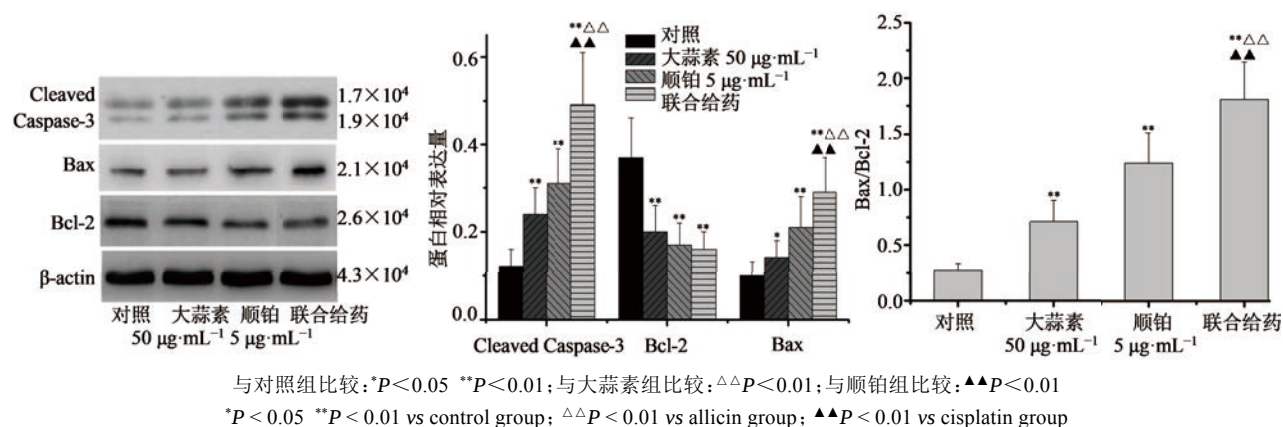


图5 各组人宫颈癌HeLa细胞Cleaved Caspase-3、Bcl-2、Bax蛋白表达($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 5 Expression of Cleaved Caspase-3, Bcl-2, Bax protein of human cervical cancer HeLa cell in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

瘤的研究热点^[10-11]。

大蒜素是天然存在于大蒜鳞茎中的一种二烯丙基三硫化物,具有降压降脂、杀菌消炎等多种生物学活性^[12-13],近年来大蒜素抗肿瘤活性逐渐得到关注,既往贾丽^[5]研究发现,大蒜素具有提高人子宫内膜癌细胞顺铂化疗敏感性的作用。本研究发现,较单用大蒜素或顺铂,大蒜素与顺铂联合用药能够显著提高人宫颈癌HeLa细胞增殖抑制率和细胞凋亡率,CI为0.69,提示大蒜素与顺铂对人宫颈癌HeLa细胞增殖具有协同抑制作用。

抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡是顺铂抗肿瘤的主要作用机制^[14-15]。细胞周期正常运转是维持细胞分裂增殖的重要机制,由多种基因蛋白参与调控。徐健荧等^[16]研究发现抑制细胞周期G₁期-S期转换可做为抗肿瘤药物的靶点,Cyclin D1和CDK2主要在G₁期表达,具有驱动G₁期-S期转换的作用^[17];P27能够与Cyclin D1形成复合体而抑制其生物活性,阻滞G₁期-S期转换进而抑制细胞增殖^[18]。因此,Cyclin D1、CDK2表达上调和P27表达下调是加速细胞周期进程、导致细胞增殖失控而引发癌变的重要因素。线粒体凋亡途径是顺铂诱导肿瘤细胞凋亡的重要通路,Bax能够提高线粒体膜通透性、促进细胞色素C释放并剪切活化Caspase-3,Cleaved Caspase-3能够剪切细胞核蛋白、结构蛋白而诱导细胞凋亡^[19];Bcl-2则能够与Bax形成异源二聚体而抑制Bax活性,因此Bax/Bcl-2比值则能够反映Bcl-2蛋白家族对细胞凋亡的调控作用^[20]。本研究发现,较单用大蒜素或顺铂,大蒜素与顺铂联合用药能够明显下调Cyclin D1、CDK2、Cleaved Caspase-3、Bax蛋白表达并明显上调Bcl-2、P27蛋白表达,显著提高Bax/Bcl-2比值,这可能是大蒜素与

顺铂协同抑制人宫颈癌HeLa细胞增殖的重要分子机制。

大蒜素与顺铂对人宫颈癌HeLa细胞增殖具有协同抑制作用;作用机制可能与调节细胞周期和凋亡相关蛋白表达,进而阻滞细胞周期进程、促进细胞凋亡有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Nuranna L, Fahrudin A. Survival rate of cervical cancer in national referral hospital in 2012-2014 [J]. Acta Med Indones, 2019, 51(2):145-150.
- [3] Adam L C, Raja J, Ludwig J M, et al. Cryotherapy for nodal metastasis in NSCLC with acquired resistance to immunotherapy [J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 147-156.
- [4] 焦存, 芦现杰, 谷万里. 大蒜素抗妇科恶性肿瘤机制的研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(2): 222-225.
Jiao C, Lu X J, Gu W L. Research progress on anti-gynecological malignant tumor mechanism of allicin [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 28(2): 222-225.
- [5] 贾丽. 大蒜素对子宫内膜癌细胞顺铂增敏作用及机制的实验研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(7): 934-937.
Jia L. Experimental research of the sensibilization effect and mechanism of allitridi on Ishikawa cells in endometrial cancer cells treated with cisplatin [J]. world J Integ Tradit West Med, 2018, 13(7): 934-937.

- [6] 胡晓艳, 姜 梁, 向 丽. 大蒜素影响子宫颈癌HeLa细胞增殖的实验研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(22): 5942-5943.
Hu X Y, Jiang L, Xiang L. Effect of allicin on proliferation of carcinoma of cervix uteri HeLa cell line *in vitro* [J]. Mod Prev Med, 2012, 39(22): 5942-5943.
- [7] 岳小丁, 李秀娟, 刘 青, 等. 白藜芦醇通过诱导细胞周期阻滞及细胞凋亡增强宫颈癌细胞的化疗敏感性[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2019, 40(5): 736-741.
Yue X D, Li X J, Liu Q, et al. Resveratrol elevates the chemosensitivity of cervical cancer cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis [J]. J Xi'an Jiaotong Univ: Med Sci, 2019, 40(5): 736-741.
- [8] 王晶晶, 彭 博, 贺 蓉, 等. 筋骨草和茯苓配伍合用抑制乳腺癌细胞侵袭转移作用及初步机制研究[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(4): 581-588.
Wang J J, Peng B, He R, et al. Preliminary response on effect of combination of *ajuga decumbens* and *portia cocos* on invasion and metastasis of breast cancer [J]. Chin Pharmacol Bull, 2017, 33(4): 581-588.
- [9] Hashmi H, Maqbool A, Ahmed S, et al. Concurrent cisplatin-based chemoradiation in squamous cell carcinoma of cervix [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2016, 26(4): 302-305.
- [10] 葛宏升, 周 军, 雷 霆. 中药联合常规化疗对乳腺癌术后患者免疫功能及远期转移率的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(14): 1544-1547.
Ge H S, Zhou J, Lei T. The effect of traditional Chinese medicine combined with conventional chemotherapy on the immune function and long-term metastasis rate of postoperative breast cancer patients [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 28(14): 1544-1547.
- [11] 李旭辉, 惠雪枫, 王艳梅, 等. 中药单体逆转肿瘤细胞多药耐药的作用机制[J]. 延安大学学报: 医学科学版, 2019, 17(2): 96-99.
Li X H, Hui X F, Wang Y M, et al. The mechanism of chinese medicine monomer reversing multidrug resistance of tumor cells [J]. J Yanan Univ: Med Sci, 2019, 17(2): 96-99.
- [12] 王喜欢, 张金华, 胡亚南, 等. 大蒜素对高脂饮食ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化形成的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(2): 140-144.
Wang X H, Zhang J H, Hu Y N, et al. Effects and mechanisms of allicin on atherosclerosis in high-fat diet fed mice [J]. Chin J Arterioscler, 2017, 25(2): 140-144.
- [13] 吴秀萍, 耿荣华, 曲 芬, 等. 大蒜素联合氟康唑对假丝酵母体外抗菌活性的影响[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(9): 1103-1106.
Wu X P, Geng R H, Qu F, et al. *In vitro* activity and effect of garlicin combined with fluconazole against *Candida* spp [J]. Chin J Antibiot, 2019, 44(9): 1103-1106.
- [14] 夏小艳, 叶 枫, 彭桂元, 等. 顺铂耐药宫颈癌细胞中沉默交配型信息调节因子2同源蛋白1的表达及其对细胞增殖的影响[J]. 广西医学, 2020, 42(2): 176-179.
Xia X Y, Ye F, Peng G Y, et al. Expression of silent mating-type information regulator 2 homolog 1 and its effect on cell proliferation in cisplatin-resistant cervical cancer cells [J]. Guangxi Med J, 2020, 42(2): 176-179.
- [15] 袁立明, 马 楠, 曹交欢, 等. 顺铂加重乳腺癌MCF-7细胞DNA损伤促凋亡的研究[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(3): 334-337.
Yuan L M, Ma N, Cao J H, et al. Study of cisplatin aggravating DNA damage and causing a high apoptosis rate on breast cancer MCF-7 cells [J]. Chin Pharmacol Bull, 2017, 33(3): 334-337.
- [16] 徐健炎, 崔红晶, 蔡桂丰, 等. 姜黄酮对人绒毛膜癌JEG-3细胞增殖和细胞周期的影响[J]. 广东医学, 2019, 40(13): 1837-1840.
Xu J Y, Cui H J, Cai G F, et al. Effects of gingerone on the proliferation and cell cycle of human choriocarcinoma JEG-3 cells [J]. Guangdong Med J, 2019, 40(13): 1837-1840.
- [17] Zheng C, Xiao Y, Li Y, et al. Knockdown of long non-coding RNA PVT1 inhibits the proliferation of raji cells through cell cycleregulation [J]. Oncol Lett, 2019, 18(2): 1225-1234.
- [18] Filipits M, Dafni U, Gnant M, et al. Association of p27 and cyclin D1 expression and benefit from adjuvant trastuzumab treatment in HER2-positive early breast cancer: a transHERA study [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(13): 3079-3086.
- [19] 任丽平, 李先佳, 金少举. 基于caspase-3/bcl-2/bax信号通路的槐定碱诱导胰腺癌细胞株capan-1凋亡机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 325-328.
Ren L P, Li X J, Jin S J. Influence of sophoridine on proliferation and caspase-3/ bcl-2/bax signaling pathway of human pancreatic cancer cell line capan-1 cells [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2017, 34(3): 325-328.
- [20] 柴旭泽, 魏 凯, 王贵方. 番茄红素对人骨肉瘤细胞顺铂增敏作用及机制研究[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(4): 167-170.
Chai X Z, Wei K, Wang G F. Efficacy enhancing effect of Lycopene on human osteosarcoma cells treated by cisplatin [J]. J Med Res, 2018, 47(4): 167-170.

【责任编辑 兰新新】