

文章编号 1006-8147(2018)05-0390-05

论 著

左卡尼汀对多西他赛在 NCI-H520 细胞中抗肿瘤作用影响的研究

钱兴运,郎娟娟,陶若琳,吴春暖,王 晨

(天津医科大学肿瘤医院药学部,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

摘要 目的:探究左卡尼汀对多西他赛抑制肺癌细胞 NCI-H520 增殖的影响,并初步探索其机制。方法:实验将 NCI-H520 细胞分为阴性对照组,左卡尼汀组,多西他赛组以及联合用药组。四甲基偶氮唑蓝(MTT)法检测细胞增殖情况,流式细胞仪检测细胞凋亡和细胞周期,蛋白质免疫印迹法检测目标蛋白 P21, P53, BAX 和 BCL-2 的表达情况。结果:与不同单药组(左卡尼汀组和多西他赛组)相比,联合用药组对细胞增殖的抑制作用均增强,细胞增殖率分别由 $(95.5 \pm 3.97)\%$ 和 $(65.73 \pm 2.22)\%$ 下降到 $(54.4 \pm 1.67)\%$, $P < 0.01$, 镜下细胞密度下降。联合用药使 G1/G0 期细胞分别由 $(67.21 \pm 6.0)\%$ 和 $(11.52 \pm 0.89)\%$ 下降到 $(3.98 \pm 0.42)\%$, $P < 0.05$ 。G2/M 期细胞分别由 $(11.84 \pm 5.05)\%$ 和 $(54.91 \pm 2.38)\%$ 上升到 $(64.56 \pm 0.9)\%$, $P < 0.05$ 。周期相关蛋白 P21, P53 的表达量增加,且差异均具有统计学意义。所有实验组之间的细胞凋亡率和凋亡相关蛋白 BAX, BCL-2 的表达量没有明显差异。结论:24 h 时,联合用药组中,左卡尼汀可能通过上调 P21, P53 的蛋白表达来增强细胞的 G2/M 期阻滞,进而增强多西他赛对 NCI-H520 细胞增殖的抑制作用。

关键词 NCI-H520 细胞;左卡尼汀;多西他赛;P21;P53**中图分类号** R969.2**文献标志码** A

Influence of l-carnitine on the antitumor effects of docetaxel in NCI-H520 cells

QIAN Xing-yun, LANG Juan-juan, TAO Ruo-lin, WU Chun-nuan, WANG Chen

(Department of Pharmacy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Tianjin Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

Abstract **Objective:** To investigate the influences of l-carnitine on the inhibitory effects of docetaxel in NCI-H520 cells, and to explore its mechanism. **Methods:** NCI-H520 cells were divided into control group, L-carnitine group, docetaxel group and combination drugs group. MTT assay was used to detect the cell proliferation, flow cytometry was applied to determine cell apoptosis and cell cycle, and Western blot was performed to determine the expression of target protein- P21, P53, BAX and BCL-2. **Results:** Compared with the different single drug group (l-carnitine group and docetaxel group), the combined drugs group enhanced the inhibition of cell proliferation, the cell proliferation rate decreased from $(95.5 \pm 3.97)\%$ and $(65.73 \pm 2.22)\%$ to $(54.4 \pm 1.67)\%$, $P < 0.01$, and the cells density decreased under the microscope. The combination drugs decreased the cells in G0/G1 phase from $(67.21 \pm 6.0)\%$ and $(11.52 \pm 0.89)\%$ to $(3.98 \pm 0.42)\%$, $P < 0.05$. And the cells in G2/M phase increased from $(11.84 \pm 5.05)\%$ and $(54.91 \pm 2.38)\%$ to $(64.56 \pm 0.9)\%$, $P < 0.05$. The expression levels of cycle-related proteins P21 and P53 were up-regulated, and these changes were statistically different. There were no significant differences in the apoptosis rate and the expression of apoptosis-related proteins BAX and BCL-2 among all groups. **Conclusion:** In the combination drugs group, l-carnitine may enhance the G2/M phase arrest by up-regulating the expression of P21 and P53 proteins at 24 h, and thus enhance the inhibitory effects of docetaxel on NCI-H520 cell proliferation.

Key words NCI-H520 cells; l-carnitine; docetaxel; P21; P53

多西他赛(docetaxel, DTX)是治疗非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)最有效的药物之一^[1],其能通过肿瘤细胞有丝分裂期间形成无功能的微管束来抑制肺癌细胞的增殖^[2]。DTX 联合铂类药物的治疗方案是治疗晚期 NSCLC 的一线

治疗方案^[3],在许多国家 DTX 也被批准单独作为二线治疗药物用于晚期 NSCLC 的治疗^[4]。尽管 DTX 在 NSCLC 的治疗中扮演着重要角色,但是 DTX 同时也会产生诸如窦性心动过缓等多种心脏毒副作用^[5]。

左卡尼汀(L-carnitine, L-CNT)是一种内源性氨基酸,对哺乳动物的能量代谢至关重要。已有研究表明 L-CNT 及其衍生物能够阻止 ROS 的形成,清除自由基,并防止细胞发生氧化应激^[6]。近年来,

基金项目 天津市应用基础与前沿技术研究计划资助(14JCYBJC28600)**作者简介** 钱兴运(1991-),男,硕士在读,研究方向:临床药学;通信**作者:** 王晨, E-mail: jieyi789@126.com。

很多研究也表明 L-CNT 在应对化疗药物引起的心脏毒性和周围神经毒性方面有一定作用^[7]。还有研究表明,L-CNT 能够抑制表柔比星等药物在肺腺癌中的抗肿瘤作用^[8-9],然而在胃癌细胞中,L-CNT 却能增强 5-氟尿嘧啶的抗肿瘤作用^[10]。因此,L-CNT 对不同化疗药物在不同肿瘤细胞中的影响是不同的。因此,本实验旨在研究联合给药时,L-CNT 对 DTX 抑制人肺癌细胞 NCI-H520 增殖作用的影响,并初步探索其作用机制。

1 材料与方法

1.1 细胞系 人肺癌 NCI-H520 细胞(天津肿瘤研究所生物技术实验室)。

1.2 仪器和试剂 细胞恒温培养箱;IX70 倒置光学显微镜;FACS 流式细胞仪;左卡尼汀注射液;多西他赛注射液;胎牛血清和 RPMI-1640 培养基;Annexin V-FITC/PI 双染凋亡试剂盒;兔抗人 Bcl-2, Bax, P21 和 P53 抗体;四甲基偶氮唑蓝(MTT);PI 粉末;RNA 酶(RNase A)。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养 将从液氮中取出的 NCI-H520 细胞复苏后,接种于含 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养基中,置于含 5%CO₂ 的 37℃恒温培养箱中培养。细胞贴壁生长,待细胞生长密度达到培养皿的 80%左右时,用 0.25%含 EDTA 的胰蛋白酶消化细胞,待细胞收缩变圆时,用培养液终止消化,进行传代或稀释成合适浓度进行实验。

1.3.2 实验分组 对照组:未被药物处理过的细胞;L-CNT 组:只加 L-CNT(80 μg·mL⁻¹)作用 24 h 的细胞;DTX 组:只加 DTX(40 μg·mL⁻¹)作用 24 h 的细胞;联合用药组:同时加入 L-CNT(80 μg·mL⁻¹)和 DTX(40 μg·mL⁻¹)作用 24 h 的细胞。每项实验独立平行重复 3 次。

1.3.3 不同浓度的 DTX 对 NCI-H520 细胞增殖的影响 将终浓度为 6×10⁴ 个·mL⁻¹ 的细胞悬液接种于 96 孔板中,每孔 100 μL,恒温培养 24 h。分别设空白对照组,阴性对照组和不同浓度的药物实验组,每组设 5 个复孔。空白对照组只加培养液,阴性对照组为培养液和细胞,药物试验组为包含不同浓度 DTX 的培养液和 NCI-H520 细胞。待细胞贴壁后,将原培养液吸出,采用逐级稀释的方法,将药物终浓度稀释成 0.25、2.5、5、10、25、50、100、200 μg·mL⁻¹,每孔加入体积为 200 μL 的含药培养液,培养 24 h 后,每孔加入 20 μL MTT 溶液(5 mg·mL⁻¹),恒温孵育 4 h,弃掉孔内液体,每孔加入 150 μL 的 DMSO 溶液,低速震荡 15 min,在 490 nm 波长处测定吸

光度,采用 SPSS17.0 统计软件计算 24 h 的 IC₅₀ 值(40 μg·mL⁻¹)作为后续实验的 DTX 浓度。

1.3.4 MTT 实验 以 6×10⁴ 个·mL⁻¹ 的终浓度将 NCI-H520 细胞悬液接种于 96 孔板中,每孔 100 μL,恒温培养 24 h。根据“1.3.3”的实验结果,最终选用 DTX 的浓度为其 IC₅₀ 值(40 μg·mL⁻¹),根据临床给药后的血药浓度,确定 L-CNT 的浓度为 80 μg·mL⁻¹,实验分组如“1.3.2”所述,并且每个组设置 6 个复孔,其余实验步骤同“1.3.3”。

1.3.5 细胞凋亡 实验以 1×10⁵ 个·mL⁻¹ 的终浓度将 NCI-H520 细胞悬液接种于 6 孔板中,待贴壁后,每孔加入终体积为 2 mL 的含药培养液。实验分组同“1.3.2”,药物浓度如“1.3.4”所述。恒温培养 24 h 后,收集细胞悬液,用预冷的 PBS 洗涤细胞两次,1 200 r·min⁻¹ 离心 5 min,弃上清,100 μL 1×Binding Buffer 重悬细胞,每管加入 5 μL Annexin V-FITC 和 5 μL PI 染料,避光条件下,4℃固定 30 min 后,采用流式细胞仪测定细胞凋亡率。

1.3.6 细胞周期 实验以 1×10⁵ 个·mL⁻¹ 的终浓度将 NCI-H520 细胞悬液接种于 6 孔板中,待贴壁后,每孔加入终体积为 2 mL 的含药培养液。实验分组同“1.3.2”,药物浓度如“1.3.4”所述。恒温培养 24 h 后,收集细胞悬液,用预冷的 PBS 洗涤细胞两次,用 75%的乙醇重悬细胞,4℃过夜。1 500 r·min⁻¹ 离心 5 min,弃掉上清,并用 PBS 洗涤 1 次,用 200 μL PBS 重悬细胞,每管加 10 mg·mL⁻¹ PI 染料 1 μL 和 10 mg·mL⁻¹ RNase A 溶液 1 μL,避光条件下,4℃固定 30 min 后,采用流式细胞仪测定周期。

1.3.7 蛋白质免疫印迹实验 以 1×10⁵ 个·mL⁻¹ 的终浓度将 NCI-H520 细胞悬液接种于 6 孔板中,待贴壁后,每孔加入终体积为 2 mL 的含药培养液。实验分组同“1.3.2”,药物浓度如“1.3.4”所述。收集细胞悬液,使用 SDS 裂解液提取总蛋白,测定蛋白浓度,并确定上样体积。配制 12% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶 sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE),每组上样量为 20 μg,采用 80 V 恒压电泳,200 mA 恒流转膜,5%脱脂奶粉封闭 1 h。一抗 P21 (1:1 000),P53 (1:1 000),BAX (1:1 000),BCL-2 (1:1 000),内参 β-actin (1:2 000),4℃摇床过夜。二抗 P21 (1:2 000),P53 (1:2 000),BAX (1:2 000),BCL-2 (1:2 000),内参 β-actin (1:4 000),摇床室温孵育 1 h,在暗室用化学发光 (enhanced chemiluminescence, ECL) 显色曝光。将曝光结果进行灰度分析,比较各组目标蛋白表达量的变化。

1.4 统计学分析 本实验采用 GraphPad Prim 5 和 SPSS 来对实验数据进行分析,所有实验独立重复进行 3 次,实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,两两比较采用独立样本 t 检验进行分析,多组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为结果具有统计学意义。

2 结果

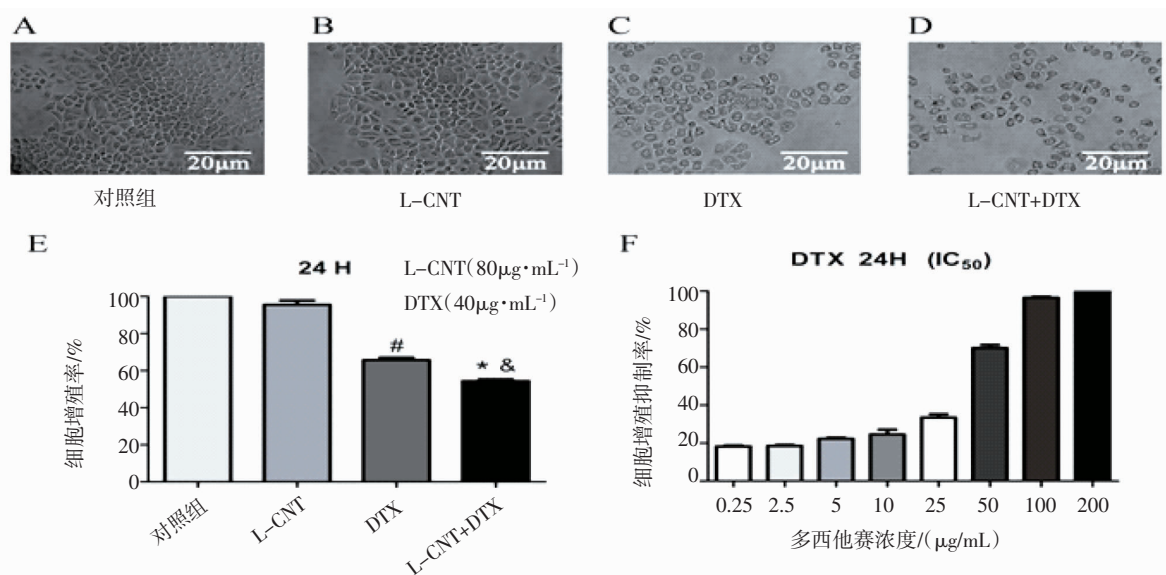
2.1 L-CNT 能够增强 DTX 对 NCI-H520 细胞增殖的抑制作用 MTT 的结果表明,DTX 对 NCI-H520 细胞的抑制作用具有浓度依赖性,随着药物浓度的增加,抑制作用增强(图 1F)。在显微镜下观察各组细胞生长情况,对照组和 L-CNT 细胞组细胞贴壁状态良好,细胞密度大,胞膜完整,细胞间连接紧密(图 1A 和 1B);DTX 组细胞密度降低(图 1C);联合用药组细胞密度进一步降低,细胞间隙变大(图 1D)。MTT 结果显示,L-CNT 对 NCI-H520 细胞的增殖无明显影响,与 L-CNT 单药组相比,L-CNT+DTX 组细胞增殖率显著降低,具有统计学差异($P < 0.05$);DTX 能够抑制 NCI-H520 细胞的增殖($P < 0.05$);与 DTX 单药组相比,L-CNT+DTX 组的细胞增殖率进一步降低,且具有统计学差异($P < 0.05$)(图 1E)。结果表明,L-CNT 能够增强 DTX 对 NCI-H520 细胞增殖的抑制作用。

2.2 DTX 在 24 h 不诱导细胞发生凋亡 细胞凋亡的结果显示,24 h 时,L-CNT 组,DTX 组和 L-CNT+

DTX 组的细胞凋亡率与对照组相比,无统计学差异(图 2A 和 2B),结果表明,L-CNT,DTX 以及联合用药在 24 h 均不诱导 NCI-H520 细胞发生凋亡,结合“2.1”的实验结果,表明 DTX 对 NCI-H520 细胞在 24 h 主要表现为抑制增殖的药理作用。

2.3 L-CNT 能够增强 DTX 诱导的 G2/M 期阻滞 细胞周期的结果显示,L-CNT 对细胞周期没有显著影响,与 L-CNT 组相比,L-CNT+DTX 组 G2/M 期细胞的比显著升高,G1/G0 期细胞显著减少,均具有统计学差异($P < 0.01$);DTX 能够诱导细胞发生 G2/M 期阻滞($P < 0.01$);与 DTX 组相比,L-CNT+DTX 组 G2/M 期细胞比例进一步升高,G1/G0 期细胞比例降低,且均具有统计学差异($P < 0.05$)。结果表明,L-CNT 能够增强 DTX 诱导的 G2/M 期阻滞(图 3)。

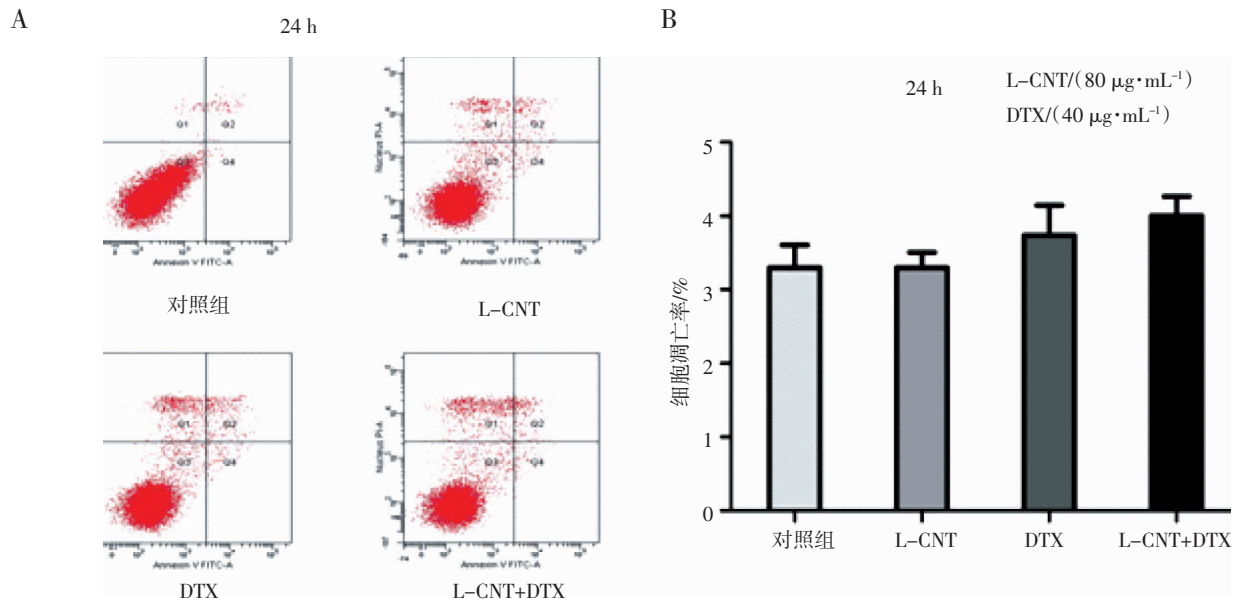
2.4 L-CNT 能增加 P21 和 P53 蛋白的表达 Western blot 结果显示,同 L-CNT 组相比,L-CNT+DTX 组细胞周期相关蛋白 P21 和 P53 的表达明显增高($P < 0.05$);DTX 能够诱导 P21 和 P53 蛋白表达升高($P < 0.05$);同 DTX 组相比,L-CNT+DTX 组 P21 和 P53 蛋白的表达量进一步增高($P < 0.05$)。而各实验组凋亡相关蛋白 BAX 和 BCL-2 的表达量没有发生变化(图 4),说明 L-CNT 增强 DTX 抑制 NCI-H520 细胞增殖的能力可能是通过增强周期相关蛋白 P21 和 P53 的表达来实现的。



(A)对照组。(B)L-CNT组。(C)DTX组。(D)L-CNT+DTX组 24 h 在显微镜下观察的结果。(E)细胞增殖率的结果($n=3$),[#] $P < 0.05$ 与对照组比较,^{*} $P < 0.05$ 与 DTX 组比较,[&] $P < 0.05$ 与 L-CNT 组比较。(F)24 h 不同浓度 DTX 对 NCI-H520 细胞的抑制率

图 1 L-CNT 和 DTX 单药以及联合用药对 NCI-H520 细胞增殖的作用

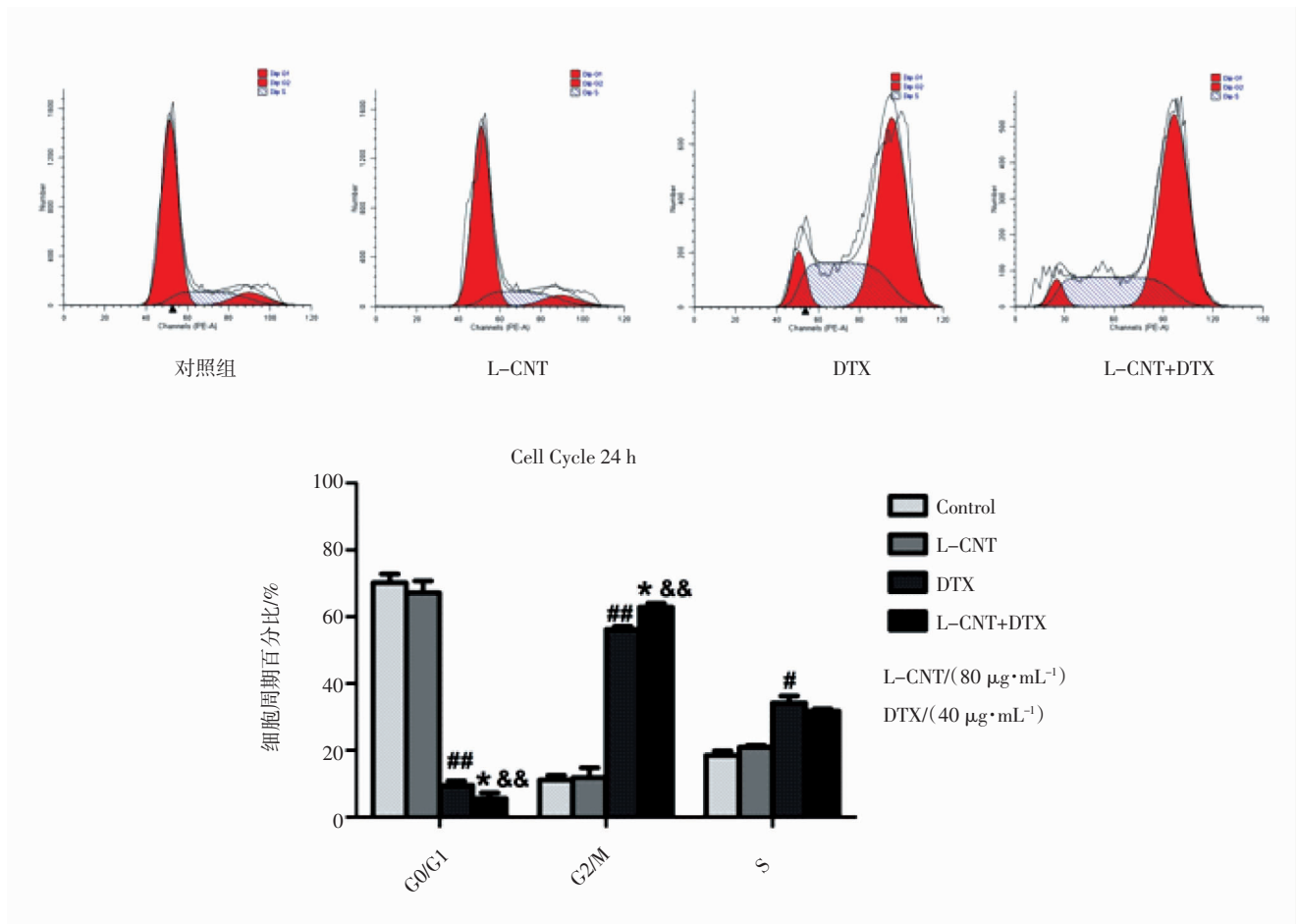
Fig 1 The effects of L-CNT, DTX or combination drugs on NCI-H520 cell proliferation



(A) Annexin V-FITC / PI 双染测 24 h 细胞凋亡; (B) 柱状图结果表示为 $\bar{x} \pm s$ ($n=3$)

图 2 L-CNT 和 DTX 单药以及联合用药对 NCI-H520 细胞凋亡的影响

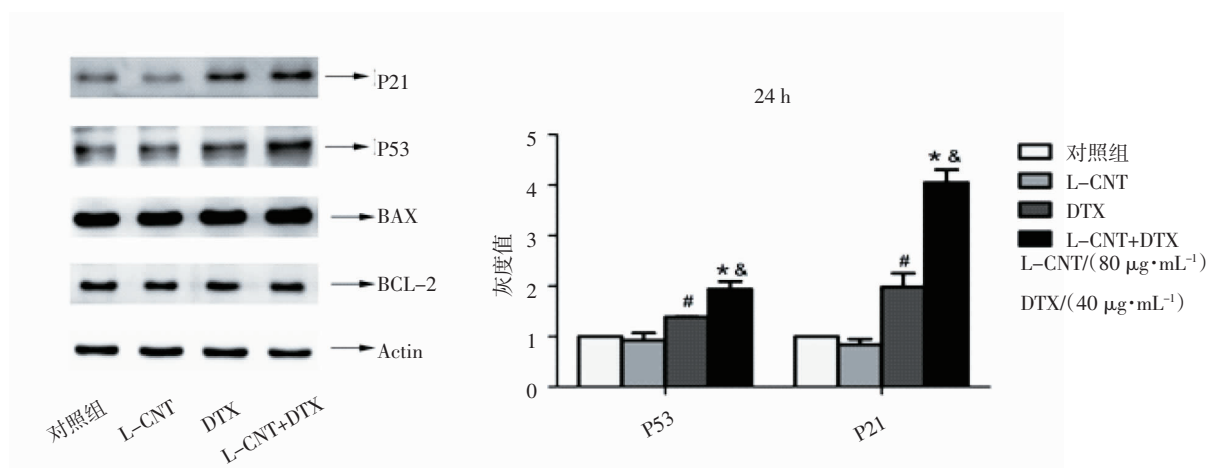
Fig 2 The effects of L-CNT, DTX or combination drugs on NCI-H520 cell apoptosis



与对照组相比, $^*P<0.05$, $^{##}P<0.01$; 与 DTX 组相比, $^*P<0.05$; 与 L-CNT 组相比, $^{\&\&}P<0.01$

图 3 L-CNT 和 DTX 单药以及联合用药对 NCI-H520 细胞周期的影响

Fig 3 The effects of L-CNT, DTX or combination drugs on NCI-H520 cell cycle



与 Control 组相比, [#] $P < 0.05$; 与 DTX 组相比, ^{*} $P < 0.05$; 与 L-CNT 组相比, [&] $P < 0.05$

图 4 L-CNT 和 DTX 单药以及联合用药对 NCI-H520 细胞蛋白表达的影响

Fig 4 The effects of L-CNT, DTX or combination drugs on the expression of proteins in NCI-H520 cells

3 讨论

DTX 属于第二代紫杉烷类抗肿瘤药物,其能通过在肿瘤细胞有丝分裂期间,增强微管蛋白的聚合作用并抑制其解聚,进而形成无功能的微管束,将肿瘤细胞增殖阻滞于 G2/M 期来抑制肺癌细胞的增殖。L-CNT 及其衍生物能够阻止 ROS 的形成,清除自由基,并防止细胞发生氧化应激,从而发挥细胞保护作用。

细胞周期受多种细胞通路调控,其中 P53-P21 通路发挥重要作用。P53 是一种重要的肿瘤抑制基因^[1],参与诱导细胞周期阻滞,进行 DNA 修复等以响应各种细胞应激反应,包括 DNA 损伤,致癌应激,端粒功能障碍和缺氧等^[12-13]。在细胞周期的调节中,P53 主要负责监测 G0/G1 和 G2/M 期的修正点,以起到调节周期的作用^[14]。此外,它还能调节下游 P21 基因的表达^[15],并在细胞增殖中起重要作用。P21 是 P53 的下游基因,其编码的 P21Cip / Waf1 蛋白是具有广泛激酶抑制活性的细胞周期抑制蛋白。P21Cip/Waf1 与 cyclinD, CyclinE 和 CDK2 一起在细胞周期抑制中发挥作用^[16-18],P21 的表达能够诱导 G1 期,G2/M 期或 S 期阻滞^[19],进而发挥抑制细胞增殖的效应。

由本实验的结果,我们观察到,DTX 与 L-CNT 联合应用后,周期相关蛋白 P53 与 P21 表达升高,细胞 G2/M 期阻滞增强。这可能是 L-CNT 的加入,使 NCI-H520 细胞中 P53 的蛋白表达量增加,进而诱导下游的 P21 蛋白表达升高,激活 P53-P21 通路发挥细胞周期抑制作用;有研究表明,DTX 诱导细胞凋亡的发生晚于其诱导的细胞周期阻滞^[20],本研

究的结果也表明 DTX 在 NCI-H520 细胞中的抗肿瘤作用,在 24 h 时,只表现为对细胞增殖的抑制作用,而不诱导细胞发生凋亡,因此,关于 L-CNT 对 DTX 诱导的细胞凋亡的影响还有待进一步研究。此外,本文只针对 L-CNT 和 DTX 同时给药 24 h 进行了研究,而对于 L-CNT 和 DTX 的给药顺序是否会对其作用产生影响,仍有待于进一步研究。肿瘤病理错综复杂,不同病理分型的肿瘤对于化疗药物的敏感性不同,而 L-CNT 与不同的化疗药物联合应用所产生的相互作用也不尽相同,因此,在使用左卡尼汀预防或降低心脏毒性的同时,如何更合理地与抗肿瘤药物联合应用,值得进一步研究。

参考文献:

- [1] Chung C. Tyrosine kinase inhibitors for epidermal growth factor receptor gene mutation-positive non-small cell lung cancers: an update for recent advances in therapeutics[J]. J Oncol Pharm Pract, 2016, 22(3):461
- [2] Azarenko O, Smiyun G, Mah J, et al. Antiproliferative mechanism of action of the novel taxanecabazitaxel as compared with the parent compound docetaxel in MCF7 breast cancer cells[J]. Mol Cancer Ther, 2014, 13(8):2092
- [3] Schiller J H, Harrington D, Belani C P, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2):92
- [4] Peters S, Adjei A A, Gridelli C, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2012, 23(Suppl 7):vii56
- [5] Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. Ann Oncol, 2012, 23(Suppl 7):vii155

(下转第 398 页)

用 CRISPR/Cas9 系统敲除基因,不能同时编辑多个等位基因,往往只能达到敲低的效果。采用 CRISPR/Cas9 系统构建 *CBX2* 敲除的细胞系克服了以往 *CBX2* 小干扰 RNA(siRNA)效果差和用慢病毒转染细胞引发的突变及不稳定表达的缺点。该细胞系的构建为 *CBX2* 在肺腺癌发生和转移的机制研究奠定了实验基础。

参考文献:

- [1] Morey L, Helin K. Polycomb group protein-mediated repression of transcription[J]. Trends Biochem Sci, 2010, 35(6):323
- [2] Muller J, Verrijzer P. Biochemical mechanisms of gene regulation by polycomb group protein complexes[J]. Curr Opin Genet Dev, 2009, 19(2):150
- [3] Pirrotta V. Polycomb the genome: PcG, trxG, and chromatin silencing[J]. Cell, 1998, 93(3):333
- [4] Sauvageau M, Sauvageau G. Polycomb group proteins: multi-faceted regulators of somatic stem cells and cancer[J]. Cell Stem Cell, 2010, 7(3):299
- [5] Pirrotta V, Poux S, Melfi R, et al. Assembly of Polycomb complexes and silencing mechanisms[J]. Genetica, 2003, 117(2/3):191
- [6] Bezsonova I, Walker J R, Bacik J P, et al. Ring1B contains a ubiquitin-like docking module for interaction with Cbx proteins[J]. Biochemistry, 2009, 48(44):10542
- [7] Li J, Xu Y, Long X D, et al. Cbx4 governs HIF-1 α to potentiate angiogenesis of hepatocellular carcinoma by its SUMO E3 ligase activity[J]. Cancer Cell, 2014, 25(1):118
- [8] Wang X, Li L, Wu Y, et al. CBX4 Suppresses Metastasis via Recruitment of HDAC3 to the Runx2 Promoter in Colorectal Carcinoma[J]. Cancer Res, 2016, 76(24):7277
- [9] Santanach A, Blanco E, Jiang H, et al. The Polycomb group protein CBX6 is an essential regulator of embryonic stem cell identity[J]. Nat Commun, 2017, 8(1):1235
- [10] Forzati F, Federico A, Pallante P, et al. CBX7 is a tumor suppressor in mice and humans[J]. J Clin Invest, 2012, 122(2):612
- [11] Forzati F, Federico A, Pallante P, et al. Tumor suppressor activity of CBX7 in lung carcinogenesis[J]. Cell Cycle, 2012, 11(10):1888
- [12] Tan J, Jones M, Koseki H, et al. CBX8, a polycomb group protein, is essential for MLL-AF9-induced leukemogenesis[J]. Cancer Cell, 2011, 20(5):563
- [13] Sapranas R, Gasiunas G, Fremaux C, et al. The Streptococcus thermophilus CRISPR/Cas system provides immunity in Escherichia coli[J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(21):9275
- [14] Terns M P, Terns R M. CRISPR-based adaptive immune systems[J]. Curr Opin Microbiol, 2011, 14(3):321
- [15] Cong L, Ran F A, Cox D, et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems[J]. Science, 2013, 339(6121):819
- [16] Core N, Joly F, Boned A, et al. Disruption of E2F signaling suppresses the INK4a-induced proliferative defect in M33-deficient mice[J]. Oncogene, 2004, 23(46):7660
- [17] van den Boom V, Rozenveld-Geugien M, Bonardi F, et al. Nonredundant and locus-specific gene repression functions of PRC1 paralog family members in human hematopoietic stem/progenitor cells [J]. Blood, 2013, 121(13):2452

(2018-03-23 收稿)

(上接第 394 页)

- [6] Agarwal A, Sengupta P, Durairajanayagam D. Role of L-carnitine in female infertility[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16(1):5
- [7] El-Ashmawy N E, Khalil R M. A review on the role of L-carnitine in the management of tamoxifen side effects in treated women with breast cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(4):2845
- [8] 叶因涛, 王晨, 王冬, 等. 左卡尼汀联合表柔比星对 GLC-82 细胞增殖及凋亡影响机制的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(10):744
- [9] 郎娟娟, 刘艳霞, 钱兴运, 等. 左卡尼汀联合多西他赛对 GLC-82 细胞增殖与凋亡影响研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(4):223
- [10] 郎娟娟, 钱兴运, 陶若琳, 等. 左卡尼汀联合氟尿嘧啶对 MGC803 细胞增殖及凋亡影响的研究[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(24):2102
- [11] Jackson J G, Post S M, Lozano G. Regulation of tissue- and stimulus-specific cell fate decisions by p53 in vivo[J]. J Pathol, 2011, 223(2):127
- [12] Vogelstein B, Lane D, Levine A J. Surfing the p53 network[J]. Nature, 2000, 408(6810):307
- [13] Purvis J E, Karhohs K W, Mock C, et al. p53 dynamics control cell fate[J]. Science, 2012, 336(687):1440
- [14] Lee E P, Muller W J. Oncogenes and tumor suppressor genes[J]. Experientia, 1996, 52(1):A64
- [15] He G, Siddik Z H, Huang Z, et al. Induction of p21 by p53 following DNA damage inhibits both Cdk4 and Cdk2 activities[J]. Oncogene, 2005, 24(18):2929
- [16] Abbas T, Dutta A. p21 in cancer: intricate networks and multiple activities[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(6):400
- [17] Bizarro A, Ferreira I C, Soković M, et al. Cordyceps militaris (L.) Link Fruiting Body Reduces the Growth of a Non-Small Cell Lung Cancer Cell Line by Increasing Cellular Levels of p53 and p21[J]. Molecules, 2015, 20(8):13927
- [18] Guterres F A, Martinez G R, Rocha M E, et al. Simvastatin rises reactive Oxygen species levels and induces senescence in human melanoma cells by activation of p53/p21 pathway[J]. Exp Cell Res, 2013, 319(19):2977
- [19] Du W W, Yang W N, Liu E, et al. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(6):2846
- [20] 李瑛, 石廷章, 焦顺昌, 等. 多西他赛诱导 HL60 细胞凋亡的实验研究[J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(24):1854

(2018-03-20 收稿)