

金晶玉,朱成杰,权英实,等. 罗哌卡因通过线粒体通路诱导人结直肠癌 SW620 细胞株凋亡的实验研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(8): 88-92.

Jin JY, Zhu CJ, Quan YS, et al. Ropivacaine induces apoptosis in a human colorectal cancer SW620 cell line via the mitochondrial pathway [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(8): 88-92.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2021. 08. 013

罗哌卡因通过线粒体通路诱导人结直肠癌 SW620 细胞株凋亡的实验研究

金晶玉¹,朱成杰^{2*},权英实¹,黄学洙¹

(1.延边大学附属医院麻醉科,吉林 延吉 133002;2.延边大学附属医院重症监护科,吉林 延吉 133002)

【摘要】 目的 探究罗哌卡因通过线粒体通路诱导人结直肠癌 SW620 细胞株凋亡的机制。**方法** 体外培养人结直肠 SW620 细胞,使用罗哌卡因处理人结直肠 SW620 细胞,采用 CCK-8 实验检测癌细胞活力。将结直肠癌 SW620 细胞分为:结直肠癌细胞组、低剂量罗哌卡因组、中剂量罗哌卡因组和高剂量罗哌卡因组;参考 CCK-8 实验结果,分别使用 20,50 和 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度的罗哌卡因处理低、中、高罗哌卡因组的结直肠癌细胞;采用流式细胞仪检测各组细胞线粒体膜电位;使用蛋白质印迹检测凋亡蛋白 Bcl-2, Bax, Caspase-3 和 Caspase-9 表达情况;采用流式细胞仪检测结直肠 SW620 细胞周期及凋亡情况。**结果** CCK-8 结果显示随着使用罗哌卡因剂量的增加,人结直肠 SW620 细胞的抑制率显著升高,半数致死浓度约为:69.36 $\mu\text{g/mL}$ 。结直肠癌细胞组细胞凋亡率为(1.52 $\pm$ 0.11)%显著低于低、中、高剂量罗哌卡因组[(35.91 $\pm$ 5.69)%、(46.27 $\pm$ 6.57)%、(69.36 $\pm$ 8.01)%; $F=559.203, P<0.001$];相比结直肠癌细胞组,使用罗哌卡因处理各组线粒体膜电位、G2/M 期细胞比例、S 期细胞比例、Bax 蛋白相对表达水平均显著降低,且呈剂量依赖性($P<0.001$);相比结直肠癌细胞组,使用罗哌卡因处理各组 G0/G1 期细胞比例、Bcl-2 蛋白、Caspase-3 蛋白和 Caspase-9 蛋白相对表达水平显著升高,且呈剂量依赖性($P<0.001$)。**结论** 罗哌卡因可以通过线粒体途径促进人结直肠 SW620 细胞的凋亡,其作用机制可能与 Caspase-3 及 Bcl-2 信号传导相关。

【关键词】 结直肠 SW620 细胞株;罗哌卡因;线粒体通路;细胞凋亡

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 08-0088-05

Ropivacaine induces apoptosis in a human colorectal cancer SW620 cell line via the mitochondrial pathway

JIN Jingyu¹, ZHU Chengjie^{2*}, QUAN Yingshi¹, HUANG Xuezhu¹

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133002, China.
2. Department of Intensive Care, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133002)

【Abstract】 Objective To explore the mechanism of ropivacaine induced apoptosis in a human colorectal cancer (CRC) SW620 cell line via the mitochondrial pathway. **Methods** Human CRC SW620 cells were cultured *in vitro* and treated with ropivacaine. The viability of cancer cells was determined by CCK-8 assay. CRC cells were divided into CRC cell, low-dose, medium-dose, and high-dose ropivacaine groups. Referring to the CCK-8 assay result, CRC cells in the low-dose, medium-dose, and high-dose ropivacaine groups were treated with 20, 50, and 100 $\mu\text{g/mL}$ ropivacaine,

[基金项目] 延边大学青年基金项目(延大科合字(2016)第 31 号)。

[作者简介] 金晶玉(1982—),女,主治医师,研究方向:麻醉疼痛。E-mail: zazhishu718@163.com

[通信作者] 朱成杰(1985—),男,博士,副主任医师,研究方向:重症疾病。E-mail: 815148415@qq.com

respectively. The mitochondrial membrane potential (MMP) in each group was detected by flow cytometry. The expression of apoptosis proteins (Bcl-2, Bax, caspase-3, caspase-9) was detected by western blot. The cell cycle and apoptosis of CRC SW620 cells were determined by flow cytometry. **Results** The CCK-8 assay showed that with an increase in ropivacaine dose, the inhibition rate of human CRC SW620 cells was significantly increased, and the lethal dosage 50 (LC_{50}) was approximately 69.36 $\mu\text{g/mL}$. The apoptosis rate in the CRC cell group was $1.52 \pm 0.11\%$, which was significantly lower than that in the low-dose, medium-dose, and high-dose ropivacaine groups ($35.91 \pm 5.69\%$, $46.27 \pm 6.57\%$, $69.36 \pm 8.01\%$, respectively; $F=559.203$, $P<0.001$). Compared with the CRC cell group, the MMP, ratio of cells in G2/M phase, ratio of cells in S phase, and the relative expression level of Bax protein were significantly and dose-dependently decreased in each group treated with ropivacaine ($P<0.001$), whereas the ratio of cells in G0/G1 phase, and the relative expression levels of Bcl-2, caspase-3, and caspase-9 proteins were significantly and dose-dependently increased ($P<0.001$). **Conclusions** Ropivacaine promoted the apoptosis of human CRC SW620 cells via the mitochondrial pathway and the action mechanism may involve signal transduction related to caspase-3 and Bcl-2.

【Keywords】 colorectal cancer SW620 cell line; ropivacaine; mitochondrial pathway; apoptosis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种常见消化道肿瘤,可能与结肠炎症进展、饮食习惯、遗传等多种因素有关,发病率和死亡率较高^[1]。CRC 早期一般无特异性症状,就诊时大多已发展至肿瘤的中晚期,常规的手术切除治疗难以清除病灶组织,术后需要辅以放化疗来降低复发风险^[2-3]。但长期大量使用化疗药物会杀伤机体正常细胞,引起骨髓抑制、肝肾毒性等,影响化疗效果^[4]。寻找一种辅助治疗 CRC 的药物来抑制肿瘤的增殖促进其凋亡尤为重要。罗哌卡因是一类酰胺类的新型局部麻醉药,具有对心脏毒性小、麻醉时间长等优点^[5]。Qin 等^[6]研究表明,罗哌卡因可以抑制甲状腺乳头状癌细胞增殖、侵袭及迁移,并促进其凋亡。高聪等^[7]研究表明:罗哌卡因可以有效抑制结肠癌细胞增殖,但关于罗哌卡因诱导人结直肠 SW620 细胞株凋亡的机制研究尚不明确。因此本研究选择从线粒体通路途径探究罗哌卡因对人结直肠 SW620 细胞株凋亡的作用及可能的机制,旨在为 CRC 患者治疗提供一定的理论依据。

1 材料和方法

1.1 细胞

结直肠 SW620 细胞株购自中国科学院细胞库。

1.2 主要试剂与仪器

青霉素和链霉素(北京索莱宝科技有限公司); RPMI1640 培养基、胎牛血清(美国 Hyelone 公司); Bcl-2 抗体(货号:ab32124;批号:190807)、Bax 抗体(货号:ab32503;批号:191011)、Caspase-3 抗体(货号:ab13847;批号:190701)、Caspase-3 抗体(货号:ab32539;批号:190904)购自美国 Abcam 公司。离心机(型号:TGL-16M,济南来宝医疗器械有限公

司);流式细胞仪(型号:CytoFLE,美国贝克曼有限公司);显显微镜(型号:WMS-1037)购自上海无陌光学仪器有限公司;细胞培养箱(型号:ZSP-350S,上海左乐仪器有限公司);蛋白电泳及转膜仪及相关系统(美国伯乐公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 细胞培养

将冻存的结直肠 SW620 细胞株接种于含质量分数为 10% FBS、100 U/mL 青霉素和 100 U/mL 链霉素的 RPMI1640 培养基中,置于温度为 37℃、体积分数为 5%的 CO₂ 培养箱中培养过夜,当细胞生长融合至 80%左右,加入胰蛋白酶进行消化,传代培养。

1.3.2 CCK-8 检测细胞活性

当细胞在细胞培养箱中生长汇合率达到 80%时将细胞传代接种至 24 孔板中(每孔 100 μL),使用不同浓度的罗哌卡因处理(1、5、10、20、50、100、200、400、800 $\mu\text{g/mL}$)放入温度为 37℃、CO₂ 浓度为 5%的培养箱中培养 24 h,待细胞贴壁后,分别培养 0、1、2、3 d 后加 10 μL CCK-8 溶液培养 2 h 后使用酶标仪测定 450 nm 处各孔的吸光度值,计算结直肠 SW620 细胞的增长率。抑制率(%) = $(A_{\text{对照组}} - A_{\text{实验组}}) / (A_{\text{对照组}} - A_{\text{空白组}}) \times 100\%$ 。

1.3.3 流式细胞仪检测细胞膜电位及细胞周期和凋亡情况

取与相应药物孵育至对数生长期的结直肠 SW620 细胞接种于 24 孔板内,采用 PBS 调整细胞浓度至每毫升 6×10^5 个,培养 48 h 后收集细胞,一部分放入流式细胞样管中,使用离心机在 2000 r/min 的条件下离心 5 min,弃上清,加入浓度为 5 $\mu\text{g/mL}$ 的 Rhodamine 200 μL 避光孵育 30 min,使用流式细胞仪分析结直肠 SW620 细胞的膜电位情况。

另一部分加入 200 μL 质量分数为 50 ng/L 的 PI 和质量分数为 20 ng/L 的 Nase A 染液,在温度为 4 $^{\circ}\text{C}$ 避光条件下,共同孵育 30 min,上用流式细胞仪分析结直肠 SW620 细胞周期及凋亡率情况。

1.3.4 Western blot 检测结直肠 SW620 细胞蛋白表达水平

取与相应药物孵育至对数生长期的结直肠 SW620 细胞,离心(4 $^{\circ}\text{C}$, 10 min),采用裂解液裂解后提取总蛋白。依次进行电泳、转 PVDF 膜,加入质量分数为 5%脱脂奶粉封闭 2 h,加入一抗 Bcl-2, Bax, Caspase-3 和 Caspase-9 抗体(稀释比例均为 1:500),温度为 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下孵育过夜,加入二抗,常规孵育 2 h,计算各蛋白相对内参蛋白为 GADPH 的表达水平。

1.4 统计学方法

采用软件为 GraphPad Prism5 软件作图,采用软件为 SPSS 22.0 软件分析所有试验数据,多组间比较使用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 CCK-8 检测癌细胞活力结果

使用 CCK-8 实验检测使用不同浓度罗哌卡因处理后发现,当使用罗哌卡因浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$ 时,对结肠癌细胞的抑制率约为 $(92.01\pm4.00)\%$ 显著低于使用哌卡因浓度为 1 $\mu\text{g/mL}$ 时的抑制率 $(99.00\pm0.01)\%$;随着使用罗哌卡因浓度增加,结肠癌细胞的抑制率逐渐降低($P<0.05$),依据本实验检测结果显示,结直肠癌 SW620 细胞的半数致死浓度约为 69.36 $\mu\text{g/mL}$,见图 1。

2.2 罗哌卡因对人结直肠癌 SW620 细胞线粒体膜电位影响

检测各组细胞线粒体膜电位发现,相比结直肠癌 SW620 细胞,低剂量罗哌卡因组细胞膜电位显著降低($P<0.01$);相比低剂量罗哌卡因组,中剂量罗哌卡因组细胞膜电位显著降低($P<0.01$);相比中剂量罗哌卡因组,高剂量罗哌卡因组细胞膜电位显著降低($P<0.01$),见图 2。

2.3 罗哌卡因对人结直肠癌 SW620 细胞周期及凋亡影响

检测罗哌卡因对各组人结直肠癌 SW620 细胞周期及凋亡影响发现,相比结直肠癌细胞组,低剂量罗哌卡因组 G0/G1 期细胞比例和细胞凋亡率均显著升高,G2/M 期和 S 期细胞比例均显著降低($P<0.01$);相比低剂量罗哌卡因组,中剂量罗哌卡因组

G0/G1 期细胞比例和细胞凋亡率均显著升高,G2/M 期和 S 期细胞比例均显著降低($P<0.01$);相比中剂量罗哌卡因组,高剂量罗哌卡因组 G0/G1 期细胞比例和细胞凋亡率均显著升高,G2/M 期和 S 期细胞比例均显著降低($P<0.01$)。见表 1。

2.4 罗哌卡因对人结直肠癌 SW620 细胞凋亡蛋白表达影响

蛋白质印迹法检测各组细胞凋亡蛋白发现,相比结直肠癌细胞组,低剂量罗哌卡因组 Bcl-2、Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达显著升高,Bax 蛋白表达显著降低($P<0.01$);相比低剂量罗哌卡因组,中剂量罗哌卡因组 Bcl-2、Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达显著升高,Bax 蛋白表达显著降低($P<0.01$);相比中剂量罗哌卡因组,高剂量罗哌卡因组 Bcl-2、Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达显著升高,Bax 蛋白表达显著降低($P<0.01$),见图 3 和表 2。

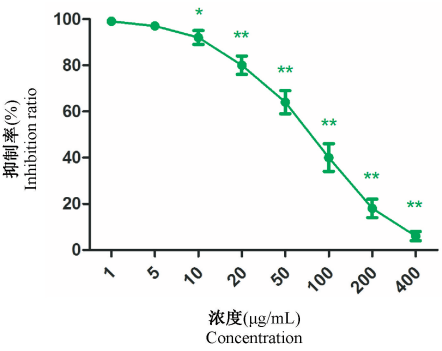
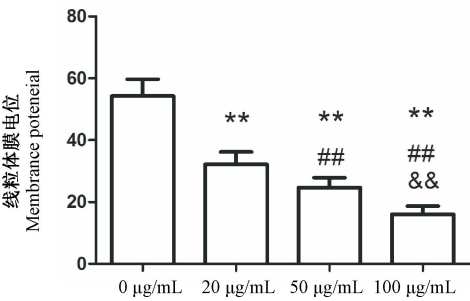


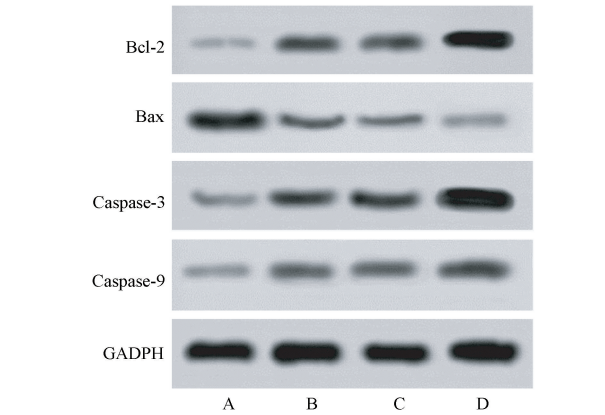
图 1 CCK-8 检测癌细胞活力结果($n=24$)
Figure 1 Viability of cancer cells detected by CCK-8



注:与结直肠癌细胞组相比,** $P<0.01$;与低剂量罗哌卡因组相比,### $P<0.01$;与中剂量罗哌卡因组相比,&& $P<0.01$ 。

图 2 罗哌卡因对人结直肠癌 SW620 细胞线粒体膜电位影响($n=24$)
Note. Compared with colorectal cancer cell group, ** $P<0.01$. Compared with low-dose ropivacaine group, ### $P<0.01$. Compared with medium-dose ropivacaine group, && $P<0.01$.

Figure 2 Effects of ropivacaine on MMP in human CRC cells



注:A:结直肠癌细胞组;B:低剂量罗哌卡因组;C:中剂量罗哌卡因组;D:高剂量罗哌卡因组。

图 3 罗哌卡因对人结直肠癌 SW620 细胞凋亡蛋白表达影响 (n=24)

Note. A, CRC cell group. B, Low-dose ropivacaine group. C, Medium-dose ropivacaine group. D, High-dose ropivacaine group.

Figure 3 Effects of ropivacaine on the expression of apoptosis proteins in human CRC cells

3 讨论

细胞凋亡是指由基因调控的细胞自主性的程序性死亡,细胞主要通过细胞的凋亡调控内环境^[8]。目前研究表明,细胞凋亡主要有 3 种途径:Bcl-2/Bax 介导的线粒体细胞凋亡通路、死亡受体途径介导的细胞凋亡通路和内质网通路^[9]。其中线粒体通路是目前研究的凋亡通路中最经典的凋亡通路。Baechler 等^[10]研究表明:线粒体通路途径可通过改变线粒体膜通透性,引起细胞膜内外 Ca²⁺平衡被打破,使得细胞膜内外出现电位差,当线粒体膜电位降低会导致线粒体呼吸(电子传递)加速,氧自由基生成增加,发生氧化应激反应使得细胞凋亡。因此本研究检测了各组膜内外电位变化,发现相比结直肠癌细胞组,使用罗哌卡因各组细胞膜电位显著降低。说明使用罗哌卡因可以改变线粒体膜通透性,导致膜内外 Ca²⁺平衡被打破,降低细胞膜内电位,促进氧化应激反应诱导细胞凋亡。

表 1 罗哌卡因对人结直肠癌 SW620 细胞周期及凋亡影响 (x̄±s, n=24)
Table 1 Effects of ropivacaine on the cycle and apoptosis of human CRC cells

组别 Groups	细胞周期分布期 Distribution of cell cycle			细胞凋亡率 (%) Apoptosis rates
	G0/G1 期 Stage G0/G1	G2/M 期 Stage G2/M	S 期 Stage S	
结直肠癌细胞组 CRC cell group	53.16±1.68	18.35±0.88	28.49±1.25	1.52±0.11
低剂量罗哌卡因组 Low-dose ropivacaine group	60.21±1.70**	16.80±0.50**	22.99±1.08**	35.91±5.69**
中剂量罗哌卡因组 Medium-dose ropivacaine group	66.07±2.01**##	15.00±0.41**##	18.93±0.97**##	46.27±6.57**##
高剂量罗哌卡因组 High-dose ropivacaine group	71.28±2.11**##&	14.01±0.32**##&	14.71±0.80**##&	69.36±8.01**##&
F	410.421	274.707	769.191	559.203
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与结直肠癌细胞组相比, ** P<0.01;与低剂量罗哌卡因组相比, ## P<0.01;与中剂量罗哌卡因组相比, & P<0.01。
Note. Compared with CRC cell group, ** P<0.01. Compared with low-dose ropivacaine group, ## P<0.01. Compared with medium-dose ropivacaine group, & P<0.01.

表 2 罗哌卡因对人结直肠癌 SW620 细胞凋亡蛋白相对表达量影响 (x̄±s, n=24)
Table 2 Effects of ropivacaine on the relative expression levels of apoptosis proteins in human CRC cells

组别 Groups	Bcl-2/GADPH	Bax/GADPH	Caspase-3/GADPH	Caspase-9/GADPH
结直肠癌细胞组 CRC cell group	0.21±0.04	1.08±0.19	0.49±0.07	0.45±0.07
低剂量罗哌卡因组 Low-dose ropivacaine group	0.45±0.07**	0.74±0.12**	0.80±0.11**	0.76±0.10**
中剂量罗哌卡因组 Medium-dose ropivacaine group	0.59±0.10**##	0.62±0.09**##	0.91±0.12**##	0.84±0.12**##
高剂量罗哌卡因组 High-dose ropivacaine group	0.89±0.12**##&	0.40±0.07**##&	1.18±0.20**##&	0.99±0.15**##&
F	250.511	121.953	109.580	96.000
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与结直肠癌细胞组相比, ** P<0.01;与低剂量罗哌卡因组相比, ## P<0.01;与中剂量罗哌卡因组相比, & P<0.01。
Note. Compared with CRC cell group, ** P<0.01. Compared with low-dose ropivacaine group, ## P<0.01. Compared with medium-dose ropivacaine group, & P<0.01.

线粒体通路途径诱导细胞凋亡除了通过改变粒体膜通透性引起膜电位差外,还可以通过活化 Caspase 等蛋白酶家族,诱导凋亡相关因子的释放等,引起细胞凋亡的级联反应,最终导致细胞凋亡^[11]。目前研究较多的细胞凋亡相关蛋白家族主要包括 Caspase 家族和 Bcl-2 家族。Caspase 家族中 Caspase-3 是常见的启动子,Caspase-9 是常见的执行子^[12]。当细胞接收到凋亡信号后会激活 Caspase-3,促进 Caspase-9 自身裂解产生 pro-Caspase-9,并反过来再次活化 Caspase-3 引发细胞凋亡的级联反应^[13]。除了 Caspase 家族,在 Bcl-2 家族中主要包括促凋亡基因 Bcl-2 和抑凋亡基因 Bax^[14]。本研究通过蛋白质印迹实验发现,相比结直肠癌细胞组,使用罗哌卡因处理各组结直肠癌 SW620 细胞中 Bcl-2 蛋白、Caspase-3 蛋白和 Caspase-9 蛋白相对表达水平升高,Bax 蛋白表达下降。说明罗哌卡因处理可以激活 Caspase 家族中的凋亡启动子并促进 Bcl-2 家族中的促凋亡基因的表达。王文婷等^[15]研究表明:罗哌卡因作用结直肠癌 SW620 细胞后可以调节凋亡相关蛋白表达,诱导肿瘤细胞凋亡,本研究得出的结论与其相一致。

细胞周期可分为 4 个时相:G₁、S、G₂、M。其中 G₁ 期是 DNA 合前期,主要合成 RNA 和核糖体;G₂ 期是 DNA 合成后期,主要是 RNA 和蛋白质的合成;M 期是细胞裂期,所有细胞执行定物功能;S 期是分裂期^[16]。在细胞周期中每一个误差都可能导致遗传信息的改变^[17]。本研究通过检测细胞周期发现,相比结直肠癌细胞,使用罗哌卡因各组 G₀/G₁ 期细胞比例和细胞凋亡率均显著升高,G₂/M 期和 S 期细胞比例均显著降低。姬宁宁等^[18]研究表明:罗哌卡因可以通过阻滞细胞周期,抑制癌细胞的增殖。研究结果说明使用罗哌卡因可以有效将 SW620 细胞阻滞与 G₀/G₁ 期,这可能是因为用罗哌卡因将阻滞了结直肠癌 SW620 细胞合成 RNA 和核糖体并使得细胞分裂所需的必要蛋白合成受阻导致癌细胞的增殖受到抑制。

综上所述,罗哌卡因可以通过线粒体途径促进人结直肠 SW620 细胞的凋亡,其作用机制可能与 Caspase-3 及 Bcl-2 信号传导相关。

参考文献:

- [1] 杜灵彬,李辉章,王悠清,等. 2013 年中国结直肠癌发病与死亡分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(9): 701-706.
- [2] Kanjanasilp P, Ng JL, Kajohnwongsatit K, et al. Anatomical variations of iliac vein tributaries and their clinical implications

- during complex pelvic surgeries [J]. Dis Colon Rectum, 2019, 62(7): 809-814.
- [3] Fehm HL, Späth-Schwalbe E, Pietrowsky R, et al. Adenoma recurrence rate after left-versus right-sided colectomy for colon cancer; is there really a difference between the two groups [J]. Endoscopy, 2018, 50(4): 87-92.
- [4] Sobrero A, Grothey A, Iveson T, et al. The hard road to data interpretation: three or six months of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer [J]. Ann Oncol, 2018, 29(5): 1099-1107.
- [5] Li A, Yang F, Xin J, et al. An efficient and long-acting local anesthetic: ropivacaine-loaded lipid-polymer hybrid nanoparticles for the control of pain [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 913-920.
- [6] Qin A, Liu Q, Wang J. Ropivacaine inhibits proliferation, invasion, migration and promotes apoptosis of papillary thyroid cancer cells via regulating ITGA2 expression [J]. Drug Dev Res, 2020, 81(6): 700-707.
- [7] 高聪,林大勇,韩勇,等. 罗哌卡因对结肠癌细胞增殖和裸鼠人结肠癌皮下瘤生长的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(4): 558-563.
- [8] Pentimalli F, Grelli S, Di Daniele N, et al. Cell death pathologies: targeting death pathways and the immune system for cancer therapy [J]. Genes Immun, 2019, 20(7): 539-554.
- [9] 马盛,李筠. 受细胞内信号通路调控的细胞死亡机制研究进展 [J]. 青岛大学学报(医学版), 2018, 54(6): 747-749.
- [10] Baechler BL, Bloemberg D, Quadrilatero J. Mitophagy regulates mitochondrial network signaling, oxidative stress, and apoptosis during myoblast differentiation [J]. Autophagy, 2019, 15(9): 1606-1619.
- [11] 陈晶晶,刘玲,曹梦瑶,等. PABA/一氧化氮经活性氧-线粒体膜电位途径诱导 HepG2 细胞凋亡的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2356-2360.
- [12] Zhou M, Liu X, Li Z, et al. Caspase-3 regulates the migration, invasion and metastasis of colon cancer cells [J]. Int J Cancer, 2018, 143(4): 921-930.
- [13] Tamura R, Takada M, Sakaue M, et al. Starfish Apaf-1 activates effector caspase-3/9 upon apoptosis of aged eggs [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1611.
- [14] 丁实,赵学荣,李宝群,等. 基于 Bcl-2/Bcl-1 复合体探讨黄连素对脑缺血再灌注损伤大鼠模型的保护作用 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(5): 651-657.
- [15] 王文婷. 罗哌卡因对人结肠癌 SW620 细胞株增殖、凋亡影响的研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2016.
- [16] 宛栋,王浩,高兰妹,等. 细胞周期不同时期的肿瘤细胞光散射特性 [J]. 激光杂志, 2019, 40(11): 25-28.
- [17] 陈云茹,丹增措姆,白文东,等. SFPQ 在肝细胞癌的表达及其对细胞增殖与细胞周期的影响 [J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(1): 49-57.
- [18] 姬宁宁,夏明,花景煜,等. 罗哌卡因对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞生长,凋亡诱导和周期阻滞的影响 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(21): 3527-3530.