

枸杞多糖促进大鼠肝癌组织细胞的凋亡

韩永红¹, 刘兴祥²

(1. 江苏护理职业学院药学与中药学院, 江苏淮安 223005) (2. 江苏省淮安市第四人民医院, 江苏淮安 223005)

摘要: 为探究枸杞多糖对肝癌模型大鼠癌组织细胞凋亡的干预效果及作用机制。选取 45 只 SD 健康雄性大鼠, 5 只作为正常组, 其余 40 只建立肝癌模型, 分为模型组、药物对照组、低、高浓度组, 并分别进行干预。观察各组大鼠细胞增殖、凋亡、周期分布情况, 检测 PTEN、p-Akt、mTOR、Bcl-2、Bax、caspase3 表达。研究结果显示, 高浓度组 G1 期细胞比例为 57.59%, 高于模型组、药物对照组、低浓度组 ($p < 0.05$)。高浓度组大鼠增殖率为 8.53%, 凋亡率为 47.68%, 均优于模型组、药物对照组和低浓度组。高浓度组大鼠 PTEN 相对表达量为 0.98, p-Akt、mTOR 相对表达量分别为 1.05、1.11, 高浓度组大鼠 Bcl-2、caspase3 相对表达量分别为 1.26、1.19, Bax 相对表达量为 0.98, 干预效果均优于药物对照组和低浓度组 ($p < 0.05$)。实验结果表明, 在枸杞多糖的干预下, 肝癌大鼠癌组织肿瘤细胞增殖、凋亡及周期分布受到明显调控, PTEN、p-Akt、mTOR、Bcl-2、caspase3、Bax 表达受到明显的调控, 说明枸杞多糖能够阻滞肝癌组织细胞周期分布, 抑制肝癌组织细胞增殖, 促进细胞凋亡, 为肝癌的临床治疗提供一定的理论依据。

关键词: 枸杞多糖; 肝癌; 细胞周期; 细胞凋亡

文章编号: 1673-9078(2020)02-7-11

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2020.2.002

Promoting Apoptosis of *Lycium barbarum* Polysaccharides of Hepatocarcinoma Cells in Rats

HAN Yong-hong¹, LIU Xing-xiang²

(1. Department of Pharmacy and Traditional Chinese Pharmacy, Jiangsu College of Nursing, Huai'an 223005, China)

(2. Huai'an No 4 people's Hospital, Huai'an 223005, China)

Abstract: To investigate the effect and mechanism of *Lycium barbarum* polysaccharides on apoptosis of model rats with hepatocarcinoma. Forty-five healthy male SD rats were selected, with 5 as the normal group, and the remaining 40 rats divided into liver cancer model group, drug control group, low- and high-dose intervention groups. The cell proliferation, apoptosis and cycle distribution of the rats in each group were observed, and the expressions of PTEN, p-Akt, mTOR, Bcl-2, Bax and caspase-3 were detected. The results showed that the proportion of cells at the G1 phase in the high-dose intervention rats was 57.59%, which was higher than those of the model group, drug control group and low-dose intervention group ($p < 0.05$). The proliferation rate and apoptotic rate of the rats in high-dose intervention group were 8.53% and 47.68%, respectively, which were better than those of the model group, drug control group and low-dose intervention group. The relative expression of PTEN, p-Akt, mTOR, Bcl-2, Caspase-3 and Bax in the high-dose treated rats was 0.98, 1.05, 1.11, 1.26, 1.19 and 0.98, respectively. The interventional effect was greater than that of the drug control group and low-dose intervention group ($p < 0.05$). The results showed that the *Lycium barbarum* polysaccharides could significantly regulate the proliferation, apoptosis and cell cycle distribution, as well as the expression of PTEN, p-Akt, mTOR, Bcl-2, caspase 3 and Bax in the rats with hepatocarcinoma. *Lycium barbarum* polysaccharides could block the cell cycle distribution, inhibit the proliferation and promote cell apoptosis of hepatocarcinoma cells, which provides a theoretical basis for the clinical treatment of hepatocarcinoma.

Key words: *Lycium barbarum* polysaccharide; liver cancer; cell cycle; apoptosis

肝癌是一种临床较为常见的消化系统恶性肿瘤, 常见于机体肝脏上皮组织、间叶组织^[1,2]。肝癌的发生发展是一个较为复杂的生理过程, 临床医学尚未将其

收稿日期: 2019-07-22

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81773507); 淮安市自然科学研究计划项目 (HAB201717)

作者简介: 韩永红 (1970-), 男, 副教授, 研究方向: 药理学

发病机制研究透彻。据相关流行病学调查数据显示, 我国肝癌症状发病率、病死率较高, 并且随着人们生活水平的不断提升, 以及环境、水污染问题的不断加重, 肝癌症状发病率呈现逐年递增趋势, 对患者的身体健康甚至生命安全造成严重威胁, 因此寻找一种安全有效的治疗方法具有重要意义^[3,4]。

有学者研究表明, 植物多糖能够调节机体免疫功

能, 还具抗肿瘤等作用, 相比临床常用的抗癌药物, 植物多糖具有对细胞毒性作用较小的优势^[5]。枸杞在我国具有悠久的药用历史, 具有止咳、润肺、清热、滋阴等诸多药理作用^[6]。近年来许多学者对枸杞的药理作用作进一步研究, 发现枸杞多糖有调节免疫、清除自由基、抗衰老、抗疲劳等药理作用^[7]。还有学者研究表示, 枸杞多糖具有抗肿瘤作用, 能够对膀胱癌细胞增殖、凋亡能力产生一定的影响^[8]。但是目前关于枸杞多糖对肝癌组织干预效果的研究还相对较少。

癌组织的发生发展与细胞周期分布以及细胞凋亡能力密切相关^[9,10]。大量实验研究表明, PTEN、p-Akt、mTOR 的表达与细胞周期分布情况密切相关, Bcl-2、PI3K、Akt 的表达与细胞凋亡密切相关。对 PTEN、p-Akt、mTOR、Bcl-2、PI3K、Akt 表达进行调控能够起到阻滞细胞周期、促进细胞凋亡的作用。本文研究中设计实验, 建立肝癌大鼠模型, 并使用枸杞多糖进行干预, 对肝癌模型大鼠癌组织细胞周期分布情况以及增殖、凋亡能力进行检测, 并对细胞周期蛋白 PTEN、p-Akt、mTOR 表达以及凋亡相关蛋白 Bcl-2、PI3K、Akt 表达进行检测, 从而分析枸杞多糖对肝癌模型大鼠癌组织细胞凋亡的干预效果。

1 材料与方法

1.1 材料

研究动物: 45 只 SD 健康雄性大鼠, 由吉林大学动物实验中心提供(许可证号: SCXK(吉)-2011-0004), 年龄 3~6 个月, 平均年龄(4.6±1.1)月, 体重 205~251 g, 平均体重(229.7±20.6) g。所有大鼠均养殖在干净笼子里, 室温在 22.5±2.1 °C, 相对湿度 35%~40%, 每天光照 12 h, 喂饮纯净水, 饲养时间为一周。本文研究所做实验均获得我院伦理委员会批准。

主要试剂: 兔抗大鼠 PTEN 抗体, Gibco 公司; 兔抗小鼠 p-Akt 抗体, Sigma 公司; 小鼠抗大鼠 mTOR 抗体, Invitrogen 公司; 大鼠抗小鼠 Bcl-2 抗体, Dako 公司; 小鼠抗大鼠 Bax 抗体, Hyclone 公司; 大鼠抗兔 caspase3 抗体, Selleck 公司; 消癌平片, 通化金马药业集团股份有限公司。

1.2 方法

1.2.1 枸杞多糖制备

将枸杞在 70 °C 的环境下干燥 3 h, 粉碎之后过 60 目筛, 取枸杞粉末 50 g, 用石油醚 500 mL 回流 2 h, 抽滤, 挥干。使用 10% 三氯乙酸清除蛋白质沉淀, 之后使用无水乙醇、95% 乙醇、乙醚、丙酮等进行洗涤,

直到溶液接近无色, 将之在 60 °C 的环境下进行干燥, 得粗多糖, 并使用蒸馏水将其溶解、过滤、将沉淀去除, 重复此洗涤过程至溶液无色, 再次进行干燥处理, 得枸杞多糖。

1.2.2 建模及分组干预

随机选取 5 只大鼠作为本文研究正常组, 不作处理, 其余 40 只大鼠建立肝癌模型。腹腔注射 50 mg/kg 甲基亚硝胺, 2 次/周, 连续注射 4 周, 第五周起腹腔注射 50 mg/kg 甲基亚硝胺, 1 次/周, 连续注射 10 周。将 40 只肝癌模型大鼠随机分为模型组、药物对照组、低浓度组、高浓度组各 10 只, 正常组与模型大鼠使用生理盐水进行干预, 药物对照组大鼠使用消癌平片溶液进行灌胃处理, 低、高浓度组大鼠分别使用 20 mg/kg、40 mg/kg 的枸杞多糖溶液进行灌胃处理, 连续干预 4 周。

1.2.3 HE 染色

第 19 周时, 对各组大鼠进行全麻处理, 采用断头法处死, 将大鼠肝组织取出, 使用液氮冷冻后用甲醛浸泡固定, 然后进行组织切片, 对切片进行 HE 染色处理, 并使用光学显微镜进行图像分析。

1.2.4 细胞生物学行为检测

对各组大鼠肝脏组织细胞增殖、凋亡、周期分布等细胞生物学行为进行检测: 使用 MTT 法检测各组细胞增殖能力, 使用流式细胞仪检测各组细胞凋亡、周期分布情况。

1.2.5 Western blot 法检测 PTEN、p-Akt、mTOR、Bcl-2、Bax、caspase3 表达

使用 PBS 缓冲液清洗标本三次, 分离缓冲液之后裂解 0.5 h, 对蛋白浓度进行测定。取 20 μg/孔蛋白质, 加入适量 SDS-PAGE 蛋白缓冲液后电泳 10 min, 在 10% 的牛奶中浸泡电转膜, 摇床上常温封闭 1.5 h; 与一抗结合之后使用 TBST 进行稀释, 并孵育、保存; 次日使用 TBST 液进行清洗, 与二抗结合后常温孵育 1 h, 再次清洗, 加入显影剂显色, 对 PTEN、p-Akt、mTOR、Bcl-2、Bax、caspase3 相对表达量进行检测。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析, 计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 进行描述, 多组间比较采用 *F* 值检验, 两组间比较采用实施独立样本 *t* 检验, *p*<0.05 则说明差异具有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 大鼠肝组织病理学观察图的 HE 染色

如图 1 所示, 正常组大鼠肝组织细胞大小平均, 排列较为紧密, 细胞核较为清晰; 模型组大鼠肝组织细胞大小差异较大, 细胞排列无规则, 出现一定程度的炎症细胞浸润现象, 细胞核有明显的异常增大情况。高浓度组大鼠细胞大小较为均一, 排列较为规则, 炎症细胞浸润现象明显缓解。

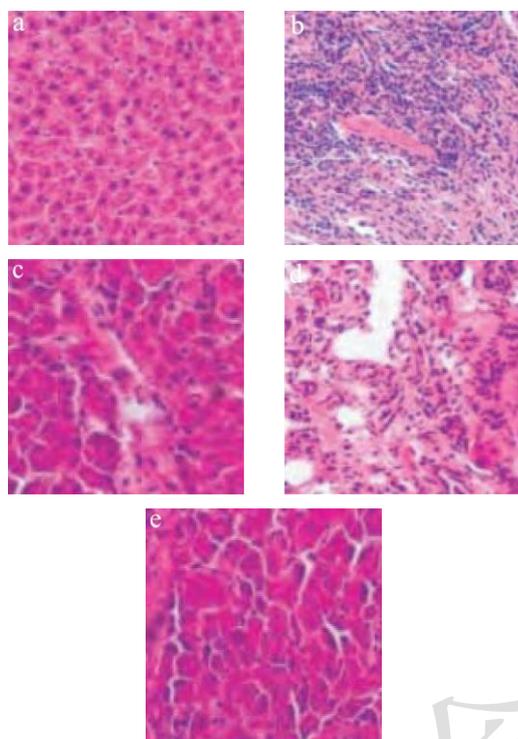


图 1 大鼠肝组织病理学观察图的 HE 染色 (×100)

Fig.1 HE staining of hepatic histopathology in rats of each group

注: a: 正常组; b: 模型组; c: 药物对照组; d: 低浓度组; e: 高浓度组。

2.2 大鼠癌组织细胞的周期分布

大量实验研究表明, 肝癌症状的发生发展与细胞周期分布密切相关^[11]。陈飞燕^[12]等在研究中表示, 对肝癌细胞进行适当的干预, 能够阻滞肝癌细胞周期分布, 进而起到影响肝癌组织不断发展的作用。研究结果如表 1 所示, 正常组大鼠肝组织处于 G₁ 期的细胞比例为 65.66%, 模型组大鼠肝癌组织处于 G₁ 期的细胞比例为 33.89%。使用药物对肝癌模型大鼠进行干预之后, 细胞周期分布出现明显变化, 高浓度组大鼠肝癌组织处于 G₁ 期的细胞比例为 57.59%, 显著高于模型组、药物对照组、低浓度组, 差异具有统计学意义 (p<0.05)。说明使用高浓度枸杞多糖对肝癌模型大鼠进行干预, 能够起到阻滞癌组织细胞周期分布的作用, 进而对肝癌组织的发展产生一定的影响。

表 1 大鼠癌组织细胞周期分布的对比

Table 1 Comparison of cell cycle distribution in cancer tissues of rats ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	只数/n	G ₁	S	G ₂
正常组	5	65.66±5.32 ^a	16.35±1.19 ^a	15.09±1.21 ^a
模型组	10	33.89±3.16 ^e	32.58±2.36 ^e	30.57±2.15 ^d
药物对照组	10	50.32±5.06 ^c	23.54±1.30 ^c	25.22±1.33 ^c
低浓度组	10	41.86±4.59 ^d	26.62±1.38 ^d	29.58±1.45 ^d
高浓度组	10	57.59±5.18 ^b	20.58±1.23 ^b	21.25±1.25 ^b

注: 同列右肩字母不同表示差异性显著, p<0.05。下表同。

2.3 大鼠癌组织细胞增殖率及凋亡率的对比

癌组织的发生发展与癌组织细胞的增殖、凋亡能力具有密切联系^[13]。杨静波^[14]等在研究中表示, 肝癌细胞增殖能力较强, 凋亡能力较弱, 对肝癌细胞进行干预, 能够抑制肝癌细胞增殖, 促进肝癌细胞凋亡, 从而起到抑制肝癌细胞不断发展的作用。本文研究中对肝癌模型大鼠癌组织细胞增殖、凋亡情况进行检测, 结果如表 2 所示, 模型组大鼠癌组织细胞增殖、凋亡率分别为 45.75%、3.87%, 对各组大鼠进行分别干预之后, 各组大鼠癌组织细胞增殖、凋亡能力出现不同程度的变化, 高浓度组大鼠癌组织细胞增殖率为 8.53%, 凋亡率为 47.68%, 均显著高于模型组、药物对照组、低浓度组, 差异具有统计学意义 (p<0.05)。说明使用高浓度枸杞多糖对肝癌模型大鼠进行干预, 能够促进大鼠癌组织细胞增殖、抑制癌组织细胞凋亡, 从而对肝癌大鼠癌组织的发展造成一定的影响。

表 2 大鼠癌组织细胞增殖率及凋亡率的对比

Table 2 Comparison of proliferation rate and apoptosis rate of rat cancer tissue cells ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	只数/n	增殖率	凋亡率
模型组	10	45.75±3.76 ^a	3.87±0.59 ^a
药物对照组	10	16.75±1.63 ^c	39.55±3.82 ^c
低浓度组	10	31.55±2.58 ^b	27.32±2.67 ^b
高浓度组	10	8.53±1.25 ^d	47.68±3.95 ^d

2.4 大鼠 PTEN、p-Akt、mTOR 相对表达量比较

有学者在研究中表示, 对肝癌细胞进行适当的干预, 能够对细胞周期分布相关蛋白的表达进行调控, 从而起到阻滞细胞周期分布、抑制癌细胞不断发展的作用^[15]。大量实验研究表明, PTEN、p-Akt、mTOR 的表达与细胞周期分布情况具有密切联系, 对癌组织细胞进行适当的干预, 能够对细胞周期相关蛋白 PTEN、p-Akt、mTOR 的表达进行调控, 进而对癌组

织细胞周期分布产生影响^[16,17]。本文研究结果如表 3、图 2 所示,模型组大鼠 PTEN 相对表达量为 (0.41±0.05),显著低于正常组, p-Akt、mTOR 相对表达量分别为 1.72、1.69 ($p<0.05$); 对各组大鼠进行分别干预之后, PTEN、p-Akt、mTOR 的相对表达量受到明显的调控,高浓度组大鼠 PTEN 相对表达量为 0.98 ($p<0.05$); 高浓度组大鼠 p-Akt、mTOR 相对表达量分别为 1.05、1.11 ($p<0.05$),显著低于模型组、药物对照组、低浓度组 ($p<0.05$)。结果说明使用高浓度枸杞多糖对肝癌模型大鼠进行干预,能够调控肝癌组织 PTEN、p-Akt、mTOR 的表达,从而起到阻滞肝癌组织细胞周期的作用,并且其能力具有一定的浓度依赖性。

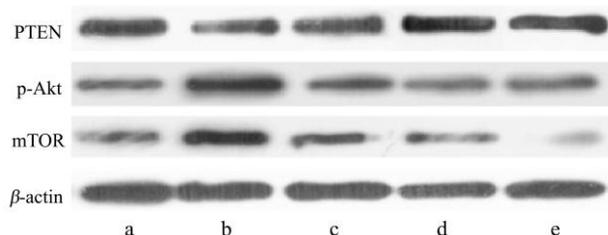


图 2 大鼠的 PTEN、p-Akt、mTOR 表达 WB 图

Fig.2 WB map of PTEN, p-Akt and mTOR expression in rats of different group

注: a: 正常组; b: 模型组; c: 药物对照组; d: 低浓度组; e: 高浓度组。

表 3 大鼠 PTEN、p-Akt、mTOR 相对表达量比较

Table 3 Comparison of relative expression of PTEN, p-Akt and mTOR in rats of each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	只数/n	PTEN	p-Akt	mTOR
正常组	5	1.23±0.25 ^a	0.87±0.11 ^a	0.92±0.12 ^a
模型组	10	0.41±0.05 ^e	1.72±0.36 ^d	1.69±0.27 ^e
药物对照组	10	0.70±0.12 ^c	1.28±0.23 ^c	1.32±0.19 ^c
低浓度组	10	0.55±0.08 ^d	1.51±0.31 ^e	1.49±0.23 ^d
高浓度组	10	0.98±0.17 ^b	1.05±0.15 ^b	1.11±0.15 ^b

2.5 大鼠 Bcl-2、Bax、caspase3 蛋白相对表达量比较

细胞凋亡与癌组织的发生发展密切相关,而 Bcl-2、Bax、caspase3 的表达与细胞凋亡密切相关。Bcl-2、Bax 是线粒体细胞凋亡通路中的重要基因,二者表达水平的变化与细胞凋亡密切相关^[18,19]。有学者在研究中表示, caspase 家族与细胞凋亡密切相关, caspase3 是 caspase 家族的重要一员,是诱发细胞凋亡的关键。有学者在研究中表示, caspase3 在肝癌中呈现异常表达,与肝癌的发生发展密切相关^[20]。本文研

究结果如表 4、图 3 所示,模型组大鼠 Bcl-2、caspase3 相对表达量分别为 1.73、1.78, Bax 相对表达量为 0.37,显著低于正常组,差异具有统计学意义($p<0.05$)。对各组大鼠进行分别干预后, Bcl-2、Bax、caspase3 表达出现不同程度的变化,高浓度组大鼠 Bcl-2、caspase3 相对表达量分别为 1.26、1.19, Bax 相对表达量为 0.98,均与其他各组有显著性差异($p<0.05$)。说明使用高浓度枸杞多糖对肝癌模型大鼠进行干预,能够通过调控凋亡相关蛋白 Bcl-2、Bax、caspase3 的表达而起到促进癌组织细胞凋亡的作用,从而抑制癌组织的发展,并且具有一定的浓度依赖性。

表 4 大鼠 Bcl-2、Bax、caspase3 相对表达量的比较

Table 4 Relative expression of Bcl-2, Bax and caspase 3 in rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	只数/n	Bcl-2	Bax	caspase3
正常组	5	0.95±0.12 ^a	1.15±0.16 ^a	0.91±0.10 ^a
模型组	10	1.73±0.28 ^e	0.37±0.03 ^e	1.78±0.31 ^e
药物对照组	10	1.47±0.18 ^c	0.79±0.09 ^d	1.35±0.22 ^c
低浓度组	10	1.59±0.22 ^d	0.59±0.05 ^d	1.65±0.27 ^d
高浓度组	10	1.26±0.15 ^b	0.98±0.13 ^b	1.19±0.17 ^b

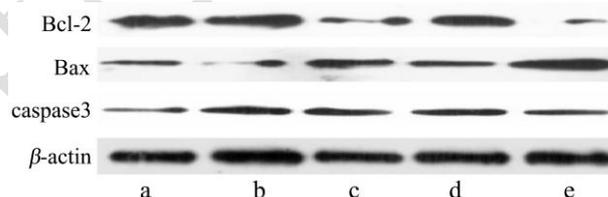


图 3 大鼠 Bcl-2、Bax、caspase3 表达量图

Fig.3 WB map of Bcl-2, Bax and Caspase 3 expressions in rats of different group

注: a: 正常组; b: 模型组; c: 药物对照组; d: 低浓度组; e: 高浓度组。

3 结论

3.1 研究结果显示,枸杞多糖对肝癌细胞有一定的临床疗效,高浓度枸杞多糖可使得肝癌组织 G1 期细胞比例为 57.59%,增殖率降为 8.53%,凋亡率为 47.68%,均优于模型组、药物对照组和低浓度组;同时,40 mg/kg 的枸杞多糖处理下,大鼠的 PTEN 相对表达量为 0.98, p-Akt、mTOR 相对表达量分别为 1.05、1.11, Bcl-2 和 caspase3 相对表达量分别为 1.26、1.19, Bax 相对表达量为 0.98,也表现出较好的干预效果 ($p<0.05$)。

3.2 枸杞多糖能够阻滞肝癌模型大鼠癌组织的细胞周期,抑制肝癌模型大鼠癌组织细胞增殖,促进癌组织细胞凋亡,并可通过调控 PTEN、p-Akt、mTOR、Bcl-2、Bax、caspase3 等相关蛋白的表达促进癌组织

细胞凋亡,且呈现一定的浓度依赖性。

参考文献

- [1] Feng J, Yang G, Liu Y, et al. LncRNA PCNAP1 modulates hepatitis B virus replication and enhances tumor growth of liver cancer [J]. *Theranostics*, 2019, 9(18): 5227-5245
- [2] Wang F, Mubarik S, Zhang Y, et al. Long-term trends of liver cancer incidence and mortality in China 1990-2017: A joinpoint and age-period-cohort analysis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(16)
- [3] Sun J H, Luo Q, Liu L L, et al. Liver cancer stem cell markers: progression and therapeutic implications [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(13): 3547-3557
- [4] Ma X L, Sun Y F, Wang B L, et al. Sphere-forming culture enriches liver cancer stem cells and reveals Stearoyl-CoA desaturase 1 as a potential therapeutic target [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 760
- [5] Jiao R, Liu Y, Gao H, et al. The anti-oxidant and antitumor properties of plant polysaccharides [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(3): 463-88
- [6] Yang D, So KF, Lo AC. *Lycium barbarum* polysaccharide extracts preserve retinal function and attenuate inner retinal neuronal damage in a mouse model of transient retinal ischaemia [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 45(7): 717-729
- [7] Cao S, Du J, Hei Q. *Lycium barbarum* polysaccharide protects against neurotoxicity via the Nrf2-HO-1 pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 4919-4927
- [8] 黄汀,卢军,张显军,等.枸杞多糖对膀胱癌细胞的增殖及凋亡作用研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(12):1447-1449
HUANG Ting, LU Jun, ZHANG Xian-jun, et al. Study on the effects of *Lycium barbarum* polysaccharide on proliferation and apoptosis of bladder cancer cells [J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2018, 34(12): 1447-1449
- [9] Yang HD, Kim PJ, Eun JW, et al. Oncogenic potential of histone-variant H2A.Z.1 and its regulatory role in cell cycle and epithelial-mesenchymal transition in liver cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(10): 11412-11423
- [10] Lv SX, Qiao X. Isoviteixin (IV) induces apoptosis and autophagy in liver cancer cells through endoplasmic reticulum stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018,496(4):1047-1054
- [11] Li D, Xu Y. Buforin IIb induced cell cycle arrest in liver cancer [J]. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2019, 23(3): 176-183
- [12] 陈飞燕,陶伟伟,陈扣玉,等.京大戟中二萜类化合物 pekinenal 对肝癌细胞增殖、周期和凋亡的影响[J].中国药理学通报,2016,32(4):519-524
CHEN Fei-yan, TAO Wei-wei, CHEN Kou-yu, et al. Effects of diterpenoids pekinenal from *Euphorbia officinalis* on proliferation, cycle and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2016, 32(4): 519-524
- [13] Huang C, Li R, Zhang Y, et al. Amarogentin induces apoptosis of liver cancer cells via upregulation of p53 and downregulation of human telomerase reverse transcriptase in mice [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2017,16(5):546-558
- [14] 杨静波,李宏杰.苦参碱和氧化苦参碱对肝癌细胞增殖和凋亡的影响[J].中国临床药理学杂志,2018,34(9):1067-1069
YANG Jing-bo, LI Hong-jie. Effects of matrine and Oxymatrine on proliferation and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2018, 34(9): 1067-1069
- [15] 秦涛,胡明星,王玉柱等.沙利度胺对肝癌 BEL7402 细胞株细胞周期和血管内皮生长因子表达的影响[J].中华实验外科杂志,2016,33(3):653-655
QIN Tao, HU Ming-xing, WANG Yu-zhu, et al. Effects of thalidomide on cell cycle and expression of vascular endothelial growth factor in BEL7402 cell line [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2016, 33(3): 653-655
- [16] Brandmaier A, Hou S Q, Shen W H. Cell cycle control by PTEN [J]. *J Mol Biol*, 2017, 429(15): 2265-2277
- [17] Wlodarchak N, Xing Y. PP2A as a master regulator of the cell cycle [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2016, 51(3): 162-184
- [18] Zhou W, Fang H, Wu Q, et al. Ilamycin E, a natural product of marine actinomycete, inhibits triple-negative breast cancer partially through ER stress-CHOP-Bcl-2 [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(8): 1723-1732
- [19] Li Z, Deng W, Cao A, et al. Huangqi decoction inhibits hyperglycemia-induced podocyte apoptosis by down-regulated Nox4/p53/Bax signaling *in vitro* and *in vivo* [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(5): 3195-3212
- [20] Pradeep A R, Suke D K, Prasad M V, et al. Expression of key executioner of apoptosis caspase-3 in periodontal health and disease [J]. *J Investig Clin Dent*, 2016, 7(2): 174-179