

# 顺铂联合索拉非尼协同抑制三阴性乳腺癌细胞的体外研究

姚舒洋, 樊英, 徐兵河

**【摘要】** 目的 探讨顺铂 (DDP) 联合索拉非尼对三阴性乳腺癌 (TNBC) 细胞的抑制作用及其可能的分子机制。方法 单独及联合给药后采用 MTT 法测定多种 TNBC 细胞的增殖, 采用 Western blot 观察 MAPK 通路关键蛋白的表达情况。结果 MTT 法检测发现 DDP 单药和索拉非尼单药在体外对 TNBC 细胞株 MDA-MB-231、MDA-MB-468、CAL-51 增殖都有一定的抑制作用。其中 MDA-MB-468 和 CAL-51 细胞对 DDP 更为敏感。通过中效原理, 证实 DDP 和索拉非尼联合应用时, 在各个细胞株中均为协同效应。DDP 联合索拉非尼对各细胞株协同抑制的分子机制主要是通过影响 MAPK 通路关键蛋白的表达实现的, Western blot 检测显示各细胞株均表现为 p-ERK 蛋白表达水平不同程度的下降以及 p-JNK 蛋白表达水平不同程度的升高。结论 DDP 联合索拉非尼在体外能协同抑制多种 TNBC 细胞株的增殖。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 顺铂; 索拉非尼

**【中图分类号】** R 737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-9572 (2012) 06-2042-04

**Inhibitory Effects of Cisplatin Combined with Sorafenib on Triple-Negative Breast Cancer Cells in Vitro** YAO Shu-yang, FAN Ying, XU Bing-he. Department of Thoracic Surgery, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100053, China

**【Abstract】** **Objective** To explore the inhibitory effects of cisplatin (DDP) combined with Sorafenib on triple-negative breast cancer cells (TNBC) in vitro and to discuss the possible mechanisms. **Methods** Sorafenib and cisplatin were used in single agent or in combination against TNBC cell lines MDA-MB-231, MDA-MB-468 and CAL-51 in vitro. The inhibitory effects of cisplatin and/or Sorafenib on proliferation of these three cell lines were determined by MTT assay 48h after the application of the drugs on cell lines. Western blot was used to detect the expression level of key proteins in MAPK pathway. **Results** The results of MTT showed that Sorafenib or DDP alone had certain inhibitory effects on these three cell lines proliferation in vitro. MDA-MB-468 and CAL-51 TNBC cell lines were more sensitive to DDP. Based on the median-effect principle, Sorafenib combined with DDP showed a synergistic inhibitory effect on the three cell lines proliferation. The molecular mechanism of synergistic inhibitory effect by DDP combined with Sorafenib on each cell line was through affecting key proteins of MAPK pathway. Western blot analysis indicated that p-ERK protein expression levels were decreased, but p-JNK protein expression levels were elevated with different degrees in three cell lines. **Conclusion** Combined application of cisplatin and Sorafenib may synergistically inhibit the proliferation of TNBC cell lines.

**【Key words】** Breast neoplasms; Cisplatin; Sorafenib

三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 即雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 和人表皮生长因子受体 2 (HER2) 均表达为阴性, 约占新诊断乳腺癌的 15%。这类疾病具有相似的特征、极高的同源性, 组织分化差, 多属于基底样乳腺癌, 与乳腺癌 1 号基因 (BRCA1) 相关性乳腺癌具有较多相似性<sup>[1-2]</sup>。TNBC 患者发病年龄早, 易早期局部复发和远处转移, 增殖指数高<sup>[3-4]</sup>, 无病生存时间和总生存时间均较短, 预后不佳, 目前国内外仍缺乏针对该特殊类型乳腺癌

的规范化治疗指南。虽然 TNBC 缺乏内分泌治疗和抗 HER2 治疗的靶点, 然而其他分子靶向药物正在进行体内外治疗研究<sup>[5]</sup>。目前单药索拉非尼对 TNBC 细胞体外抑制作用的研究不多, 且尚无分子靶向药物联合顺铂 (DDP) 体外治疗 TNBC 的报道。因而本研究观察 DDP 联合索拉非尼对 TNBC 细胞的抑制作用, 探索治疗 TNBC 的新思路。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 选用人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231、MDA-MB-468、CAL-51 于本实验室保存。培养传代在含 10% 新生牛血清的 DMEM 培养基中, 选择指数生长期细胞进行实验。索拉非尼 (德国拜耳公司) 溶解于二甲基亚砜 (DMSO) 制成浓度为 10 mM 的溶液, 分装保存于 -20 °C 冰箱备用, 加药时用 DMEM 培养基稀释至目标浓度, 使终溶液中的 DMSO 浓度 <0.5%。DDP 购自山东齐鲁制药厂, DMEM 购自 GIBCO 公司, MTT 购自 Sigma 公司, Anti-ERK1/2、Anti-p-ERK1/

doi: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.06.089

作者单位: 100053 北京市, 首都医科大学宣武医院胸科 (姚舒洋); 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 (樊英, 徐兵河)

通讯作者: 徐兵河, 100021 北京市, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科; E-mail: xubinghe@medmail.com.cn

2、Anti- $\beta$ -Actin、Anti-JNK、Anti-p-JNK 购自 Santa Cruz Biotechnology 公司, Anti-Rabbit 及 Anti-Mouse 购自 Promega 公司。

1.2 实验分组 实验细胞分为空白对照组、索拉非尼单药组、DDP 单药组、DDP 联合索拉非尼组。检测细胞增殖抑制率时 DDP 单药剂量分别为 5、10、50、100 M, 索拉非尼单药剂量分别为 1、2、5、10 M, DDP 联合索拉非尼组药物剂量是 4 + 2、8 + 4、10 + 5、12 + 6、14 + 7 M。检测 MAPK 通路关键蛋白时, 各组中索拉非尼剂量均为 5 M, DDP 剂量均为 10 M。

1.3 MTT 法检测细胞生长抑制率 MDA-MB-231、MDA-MB-468、CAL-51 细胞接种在 96 孔培养板中, 每孔接种 5 000 细胞, 设 3 个平行孔。培养 24 h 后加入药物。加入不同剂量的 DDP, 或 (和) 索拉非尼继续培养 48 h, 倾去培养基, 加入用无血清 DMEM 培养基配制的 0.5 g/ml MTT 100  $\mu$ l, 继续培养 4 h, 弃培养基, 然后加入 DMSO 200  $\mu$ l, 摇床 20 min, 充分溶解后, 立即用酶标仪测定吸光度 (OD) 值, 计算细胞增殖抑制率。肿瘤细胞生长抑制率 =  $1 - [\text{该药物处理组平均 A 值} - \text{空白对照组 A 值}] / [\text{细胞对照组平均 A 值} (\text{阴性对照}) - \text{空白对照组 A 值}] \times 100\%$ 。实验重复 3 次。采用各组抑制率均数, 经生物软件 CalcuSyn 计算不同药物作用 48 h 的半数抑制浓度 ( $IC_{50}$ )、两药联用时  $IC_{50}$  的变化以及不同浓度的两药联合作用于各种细胞的协同系数 (combination index, CI)。CI > 1 为拮抗作用, CI = 1 为相加作用, CI < 1 为协同作用, 且 CI 值越小, 表示药物协同效应越强。

1.4 Western blot 分析 Anti-ERK1/2、Anti-p-ERK1/2、Anti- $\beta$ -Actin、Anti-JNK、Anti-p-JNK 蛋白表达 取生长状态良好的细胞, 待细胞密度达到 60% ~ 70%, 分别加培养基, 10  $\mu$ M DDP, 5  $\mu$ M 索拉非尼, 以及 10  $\mu$ M DDP 联合 5  $\mu$ M 索拉非尼作用 48 h, 收集培养液。刮取细胞于试管中, 3 000 r/min 离心 5 min, 收集细胞于 Ep 管中, 加入适量蛋白裂解液, 离心 20 min, 取上清 -70  $^{\circ}$ C 备用。样品预先用 Bradford 法定量, 每孔上样 50  $\mu$ g 总蛋白于 12% 分离胶和 5% 浓缩胶 SDS-PAGE 凝胶电泳; 蛋白转移至 PVDF 膜; 室温下 5% 牛奶封闭 1 h, 一抗 (Anti-ERK1/2、Anti-p-ERK1/2、Anti- $\beta$ -Actin、Anti-JNK、Anti-p-JNK, 按 1:1 000 稀释) 4  $^{\circ}$ C 过夜, 二抗 (Anti-Rabbit 及 Anti-Mouse, 按 1:2 000 稀释) 室温下孵育 1 h, 曝光, 显影, 定影。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计分析, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用方差分析, 组间两两比较采用  $q$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同剂量的 DDP、索拉非尼和 DDP 联合索拉非尼对各细胞株生长抑制率比较 MTT 法检测不同剂量的 DDP 对 MDA-MB-231、MDA-MB-468、CAL-51 细胞株生长抑制率比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。DDP 对各细胞增殖的抑制作用呈剂量依赖性, 随剂量的增加, 其对细胞增殖的抑制作用逐渐增强, 组间两两比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。同一浓度药物作用下各细胞株生长抑制率比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 1)。

不同剂量索拉非尼对 MDA-MB-231、MDA-MB-468、CAL-51 细胞株生长抑制率比较, 差异均有统计学意义 ( $P <$

0.05)。索拉非尼对各细胞增殖的抑制作用呈剂量依赖性, 随剂量增加, 其对细胞增殖的抑制作用逐渐增强, 组间两两比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。MDA-MB-231、MDA-MB-468、CAL-51 细胞株在索拉非尼 1 M 和 10 M 时的生长抑制率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 在 2 M 和 5 M 时的生长抑制率比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 2)。

表 1 不同剂量 DDP 对各细胞株生长抑制率比较 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

Table 1 Inhibitory effects of DDP of different concentrations on proliferation of breast cancer cell lines

浓度 (M)	例数	MDA-MB-231	MDA-MB-468	CAL-51	F 值	P 值
5	3	19.9 $\pm$ 8.7	56.1 $\pm$ 5.5	38.6 $\pm$ 5.5	21.578	0.002
10	3	34.8 $\pm$ 6.9	82.2 $\pm$ 2.6	48.2 $\pm$ 9.0	44.536	0.000
50	3	54.8 $\pm$ 8.9	90.3 $\pm$ 3.8	73.5 $\pm$ 9.3	15.850	0.004
100	3	74.6 $\pm$ 0.8	92.3 $\pm$ 3.7	86.3 $\pm$ 1.8	40.661	0.000
F 值		35.298	50.804	29.002		
P 值		0.000	0.000	0.000		

表 2 不同剂量索拉非尼对各细胞株生长抑制率比较 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

Table 2 Inhibitory effects of Sorafenib of different concentrations on proliferation of breast cancer cell lines

浓度 (M)	例数	MDA-MB-231	MDA-MB-468	CAL-51	F 值	P 值
1	3	6.5 $\pm$ 1.2	5.1 $\pm$ 1.8	7.4 $\pm$ 2.8	0.935	0.443
2	3	15.9 $\pm$ 1.0	13.7 $\pm$ 0.7	22.1 $\pm$ 3.0	16.155	0.004
5	3	22.1 $\pm$ 5.3	44.6 $\pm$ 4.3	38.4 $\pm$ 4.5	18.273	0.003
10	3	71.1 $\pm$ 2.1	77.8 $\pm$ 14.9	82.5 $\pm$ 1.8	1.287	0.343
F 值		287.493	53.376	316.906		
P 值		0.000	0.000	0.000		

不同剂量 DDP 联合索拉非尼对 MDA-MB-231、MDA-MB-468、CAL-51 细胞株生长抑制率比较, 差异均有统计学意义 ( $P = 0.000$ )。DDP 联合索拉非尼对各细胞增殖的抑制作用呈剂量依赖性, 随剂量增加, 其对细胞增殖的抑制作用逐渐增强, 组间两两比较差异均有统计学意义 ( $P = 0.000$ )。在同一浓度药物作用下各细胞株生长抑制率比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 3)。

2.2 不同剂量的 DDP 和索拉非尼对不同乳腺癌细胞株的 CI 按照药物协同作用中效原理, 利用 CalcuSyn 软件计算得出的药物作用 48 h 不同剂量的 DDP 和索拉非尼的 CI 值均 < 1 (见表 4)。

2.3 不同组 MAPK 关键蛋白的表达情况 经 DDP 单药处理 48 h 后的各细胞的 ERK、p-ERK、JNK 的表达较空白对照组无明显不同; 索拉非尼单药和联合 DDP 处理 48 h 后的各细胞 p-ERK 的表达明显受到抑制; DDP 单药处理 48 h 后 MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 细胞的 p-JNK 表达较空白对照组明显升高, 但 p-JNK 表达不如索拉非尼单药和联合 DDP 处理后升高明显, 且联合组的表达量明显大于两个单药组。索拉

非尼单药或联合 DDP 处理 48 h 后 CAL-51 细胞的 p-JNK 表达亦明显升高,但索拉非尼单药和联合 DDP 处理后 p-JNK 的表达没有明显不同(见图 1)。

表 3 不同剂量 DDP 联合索拉非尼对各细胞株生长抑制率比较  
( $\bar{x} \pm s, \%$ )

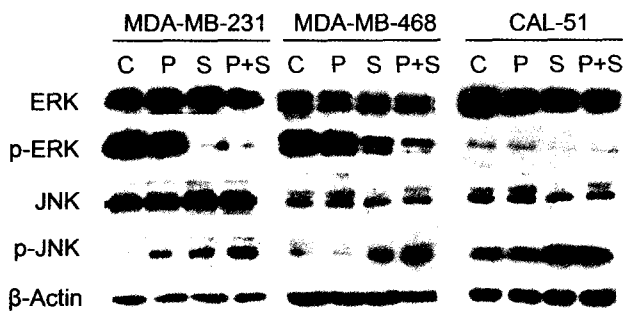
Table 3 Inhibitory effects of DDP combined with Sorafenib of different concentrations on proliferation of breast cancer cell lines

浓度(M)	例数	MDA-MB-231	MDA-MB-468	CAL-51	F 值	P 值
4+2	3	13.3±1.8	63.3±1.1	63.3±2.3	789.075	0.000
8+4	3	35.0±0.5	73.5±1.9	77.4±0.9	973.047	0.000
10+5	3	47.2±1.6	79.0±1.5	84.7±0.9	643.047	0.000
12+6	3	57.2±1.6	81.1±0.4	87.4±1.8	368.377	0.000
14+7	3	61.3±1.9	87.8±3.2	93.3±1.1	178.638	0.000
F 值		458.280	73.351	172.469		
P 值		0.000	0.000	0.000		

表 4 不同剂量的 DDP 和索拉非尼对不同乳腺癌细胞株的 CI

Table 4 Combination index (CI) of different concentrations of DDP and Sorafenib on four kinds of breast cancer cell lines

DDP(M)	索拉非尼(M)	MDA-MB-231	MDA-MB-468	CAL-51
4	2	0.990	0.806	0.841
8	4	0.983	0.950	0.987
10	5	0.936	0.843	0.851
12	6	0.908	0.875	0.856
14	7	0.970	0.578	0.585



注: C: 空白对照组, P: DDP 单药组, S: 索拉非尼单药组, P+S: DDP 联合索拉非尼组

图 1 索拉非尼或(和)DDP 作用 MDA-MB-231, MDA-MB-468 和 CAL-51 细胞 48 h 后,对 MAPK 信号通路蛋白的影响

Figure 1 Effect on MAPK signaling pathway proteins 48 h after application of Sorafenib or/and cisplatin on MDA-MB-231, MDA-MB-468 and CAL-51 cells

### 3 讨论

TNBC 是乳腺癌中最富有挑战性的,目前最主要的治疗措施仍为全身化疗,但其预后依然很差。索拉非尼是一种口服的多激酶抑制剂,能抑制 RAF、c-KIT、VEGFR-2、VEGFR-

3、PDGFR-、FLT3 等激酶的活性<sup>[6]</sup>。在多种肿瘤包括肝癌<sup>[7]</sup>、甲状腺癌<sup>[8]</sup>、胃肠间质瘤<sup>[9]</sup>的临床研究中均显示出确切的抗肿瘤增殖的活性。DDP 是一种烷化剂的金属铂类化合物,BRCA1 相关性乳腺癌对铂类药物相当敏感。本研究首次进行了索拉非尼单药或(和)联合 DDP 体外治疗 TNBC 的研究。MTT 结果表明 DDP 与索拉非尼单药对 3 种 TNBC 细胞株的体外生长均有抑制作用,且抑制率随着药物剂量增加而增加,具有剂量效应依赖关系。这表明两药联用达到对乳腺癌细胞同样的抑制作用时所需药物剂量较其单独应用时极大降低,这对于临床用药时降低药物剂量,减少毒副作用具有重要的意义。因此,本研究 MTT 结果支持了生物化疗这一肿瘤治疗新模式的先进性,联合用药取得了更好的肿瘤细胞增殖抑制作用。与单药相比,联合用药进一步提高了疗效,而且减少各单药的用药剂量,因而可能减少药物的毒副作用,提高耐受性。

经 10 多年对 DDP 与 MAPK 信号途径的研究认为,MAPK 是细胞对 DDP 反应的重要调节因素。JNK 活化可以增强细胞对 DDP 的敏感性,减轻 DDP 的耐药性<sup>[10-11]</sup>。本研究中仅发现 MDA-MB-231 细胞 DDP 单药组 p-JNK 表达较对照组明显升高,而 ERK、p-ERK 和 JNK 的表达较对照组无明显变化;3 种细胞经 DDP 单药处理 48 h 后 ERK、p-ERK、JNK 和 p-JNK 的表达较对照组均无明显变化。DDP 单药对 MDA-MB-468 和 CAL-51 细胞的抑制作用可能不是通过影响 ERK 和 JNK 通路起作用。在联合用药中发现,DDP 能协同增强索拉非尼对 JNK 的磷酸化,这说明 DDP 能协同增强索拉非尼对 JNK 通路的激活,从而进一步诱导凋亡。MDA-MB-468 细胞的联合用药组 p-ERK 明显低于索拉非尼单药组,说明 DDP 能协同抑制 ERK 的磷酸化,抑制 ERK 通路的活性,从而抑制细胞的增殖。但是在其他细胞的联合组中没有观察到 DDP 联合索拉非尼对 ERK 通路有协同抑制作用。

Liu 等<sup>[7]</sup>研究发现,索拉非尼通过抑制人肝癌细胞株 HepG2 的 RAF/ERK 通路,使 MEK 和 ERK 的磷酸化水平下降,下调 CyclinD1,使增殖期细胞不能通过“G1-S”调节点,影响细胞增殖促进凋亡。Wei 等<sup>[12]</sup>研究发现索拉非尼联合维生素 K 能在体外通过抑制 p-ERK 和 Bcl-2 的表达,增加 p-JNK、c-Jun 和 FALS 的表达,促进胰腺癌细胞的凋亡。本研究发现索拉非尼单药和联合 DDP 处理各细胞株,均能见到 p-ERK 的表达较空白对照组和 DDP 单药组明显降低,p-JNK 的表达明显升高。只在 MDA-MB-468 细胞的联合用药组发现,p-ERK 的表达明显低于索拉非尼单药组。原因可能是索拉非尼单药对 ERK 通路的抑制能力太强,使 p-ERK 明显减低,而使 DDP 协同索拉非尼抑制 ERK 的表达作用无法显现,可能降低索拉非尼的剂量能更好观察二者的协同作用。因此,ERK 通路抑制及 JNK 通路的激活是两药联合增效的部分机制。

本研究的意义在于首次发现 DDP 联合索拉非尼在体外能协同抑制多种 TNBC 细胞株的增殖,并初步阐明分子机制,为该方案的临床应用提供了理论依据。

# 地特胰岛素对乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞生长的影响研究

汤 喻, 张晓娟, 王守俊

**【摘要】 目的** 探讨地特胰岛素对人乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞生长的影响及涉及的信号通路。**方法** 地特胰岛素不同浓度、时间作用 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞, MTT 法检测细胞数目, Western blot 法检测细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (Erk1/2) 和蛋白激酶 B (Akt) 磷酸化程度, 流式细胞仪检测细胞周期。**结果** 与正常对照相比, 地特胰岛素 1 U/L 的地特胰岛素作用 24 h, 抑制 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞增殖不明显, 1、10、100、1 000 U/L 的地特胰岛素作用 48 h 和 1 U/L 的地特胰岛素作用 48、72、96 h, 促进两种细胞增殖的作用不明显, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。10 U/L 地特胰岛素作用 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞 24 h 细胞周期变化, Erk1/2 和 Akt 磷酸化程度较正常对照组差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。**结论** 地特胰岛素对 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞增殖作用不明显, Erk1/2 和 Akt 的磷酸化程度无明显升高。

**【关键词】** 地特胰岛素; 乳腺肿瘤; 丝裂原活化蛋白激酶; 蛋白激酶 B

**【中图分类号】** R 737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-9572 (2012) 06-2045-04

doi: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.06.090

作者单位: 450052 河南省郑州市, 郑州大学第一附属医院内分泌科

通讯作者, 王守俊, 450052 河南省郑州市, 郑州大学第一附属医院内分泌科; E-mail: wangshoujun02@tom.com

## 参考文献

- Kang SP, Martel M, Harris LN. Triple negative breast cancer: current understanding of biology and treatment options [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2008, 20 (1): 40-46.
- Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review [J]. Histopathology, 2008, 52 (1): 108-18.
- Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, et al. Basal-like breast carcinomas: clinical outcome and response to chemotherapy [J]. J Clin Pathol, 2006, 59 (7): 729-735.
- Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER) - negative, progesterone receptor (PR) - negative, and HER2 - negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry [J]. Cancer, 2007, 109 (9): 1721-1728.
- Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors [J]. Adv Enzyme Regul, 1984, 22: 27-55.
- Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis [J]. Cancer Res, 2004, 64 (19): 7099-7109.
- Liu L, Cao Y, Chen C, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5 [J]. Cancer Res, 2006, 66 (24): 11851-11858.
- Alfano RW, Leppla SH, Liu S, et al. Inhibition of tumor angiogenesis by the matrix metalloproteinase-activated anthrax lethal toxin in an orthotopic model of anaplastic thyroid carcinoma [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9 (1): 190-201.
- Yang F, Brown C, Buettner R, et al. Sorafenib induces growth arrest and apoptosis of human glioblastoma cells through the dephosphorylation of signal transducers and activators of transcription 3 [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9 (4): 953-962.
- Hong HY, Kim BC. Mixed lineage kinase 3 connects reactive oxygen species to c-Jun NH2-terminal kinase-induced mitochondrial apoptosis in genipin-treated PC3 human prostate cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 362 (2): 307-312.
- Park EJ, Zhao YZ, Kim YC, et al. Bakuchiol-induced caspase-3-dependent apoptosis occurs through c-Jun NH2-terminal kinase-mediated mitochondrial translocation of Bax in rat liver myofibroblasts [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 559 (2/3): 115-123.
- Wei G, Wang M, Carr BI. Sorafenib combined vitamin K induces apoptosis in human pancreatic cancer cell lines through RAF/MEK/ERK and c-Jun NH2-terminal kinase pathways [J]. J Cell Physiol, 2010, 224 (1): 112-119.

(收稿日期: 2011-12-28; 修回日期: 2012-05-17)

(本文编辑: 陈素芳)