

丙泊酚通过靶向调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路体外抑制乳腺癌细胞生长^{*}

郭志强 张敏 许斌兵

(重庆医科大学附属遂宁市中心医院麻醉科, 四川 遂宁 629000)

【摘要】 目的 探讨丙泊酚通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对乳腺癌细胞增殖、侵袭及凋亡的影响。方法 在体外, 丙泊酚 10 mg/mL 分别与乳腺癌 MCF-7 和 BT474 细胞系共孵育分为对照组和丙泊酚组。PI3K 过表达质粒经丙泊酚处理后转染 MCF-7 细胞分为对照组、丙泊酚+PI3K 组、PI3K 组, 分别检测细胞的生存、侵袭及凋亡情况。Western blot 检测 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关蛋白表达水平。在体内构建 MCF-7 小鼠模型, 免疫组化和 TUNEL 实验用于检测乳腺癌细胞的生长和凋亡情况。结果 丙泊酚显著抑制乳腺癌细胞的生长和侵袭能力($P<0.05$)。Western blot 和细胞凋亡实验结果显示, 丙泊酚通过降低 Bcl-2 和 Bcl-w 在乳腺癌细胞中的表达水平来诱导细胞凋亡($P<0.05$)。丙泊酚降低了乳腺癌细胞中磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)、蛋白激酶 B (AKT) 和 mTOR 蛋白表达水平($P<0.05$)。对 PI3K 进行过表达处理后显示, PI3K 过表达逆转了丙泊酚对 MCF-7 细胞的生长和侵袭的抑制作用($P<0.05$)。体内实验表明, 丙泊酚治疗明显抑制 MCF-7 小鼠模型中的肿瘤生长, 促进了细胞凋亡($P<0.05$)。结论 丙泊酚通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路体外抑制乳腺癌细胞的生长和侵袭, 促进细胞凋亡。

【关键词】 乳腺癌; 丙泊酚; PI3K/AKT/mTOR; 细胞凋亡; 细胞生长; 侵袭

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.08.008

Study on inhibition of breast cancer cell growth in vitro by propofol through targeted regulation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway

GUO Zhiqiang, ZHANG Min, XU binbing

(Department of Anesthesiology, Suining Central Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Suining 629000, Sichuan, China)

【Abstract】 **Objective** The purpose of this study was to investigate the role and mechanism of propofol in breast cancer. **Methods** In vitro, 10 mg/mL propofol was co-incubated with Breast cancer MCF-7 and BT474 cells respectively. PI3K over-expressed plasmid was transfected with propofol. Cell growth and invasion were measured by cell survival assay and cell invasion assay. Apoptosis assay was used to detect cell apoptosis. Western blot was used to detect the expression of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. In vivo, after MCF-7 mouse model was constructed, immunohistochemistry and TUNEL assay were used to detect the growth and apoptosis of breast tumors. **Results** Propofol significantly inhibited the growth and invasion of breast cancer cells. Western blot and apoptosis assay showed that propofol induced apoptosis by decreasing the expression levels of B-cell lymphoma (Bcl-2) and Bcl-W in breast cancer cells. Propofol was also observed to reduce the expression levels of phosphoinositol 3 kinase (PI3K), protein kinase B (AKT) and mTOR in breast cancer cells. After PI3K over-expression treatment, PI3K over-expression reversed the inhibitory effect of propofol on the growth and invasion of MCF-7 cells. In vivo experiments showed that propofol treatment significantly inhibited tumor growth and promoted apoptosis in MCF-7 mouse models. All the experimental results were statistically significant. **Conclusion** Propofol inhibits the growth and invasion of breast cancer cells in vitro through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway, and promotes apoptosis.

【Key words】 Breast cancer; Propofol; PI3K/AKT/mTOR; Cell apoptosis; Cell growth; Invasion

基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题(19PJ147)

引用本文:郭志强,张敏,许斌兵.丙泊酚通过靶向调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路体外抑制乳腺癌细胞生长[J].西部医学,2023,35(8):1136-1141.DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.08.008

乳腺癌是发生于乳腺的上皮性恶性肿瘤,根据 2020 年最新全球癌症数据,乳腺癌已取代肺癌,成为全球第一大癌^[1]。虽然化学治疗、生物治疗及靶向治疗等方法已使乳腺癌患者的预后得到明显改善,但死亡率仍高,居全球癌症死亡人数的第 5 位^[2]。此外,年轻女性乳腺癌患者正在增长,且转移率高^[3]。因此,亟待研究新的治疗方法提高乳腺癌患者生存率,减轻全球及我国的疾病负担。丙泊酚,2,6-二异丙基苯酚,常被用于诱导和维持麻醉^[4]。近年来,有报道称,丙泊酚参与调控癌细胞的增殖和凋亡,其抗肿瘤作用逐渐引起人们的关注^[5-6]。研究发现丙泊酚降低了人 Hela 细胞的侵袭能力^[7]。在 HR 阳性晚期乳腺癌患者中,丙泊酚治疗有效,且患者对其普遍具有良好的耐受性^[8]。然而,丙泊酚治疗乳腺癌的机制仍不完全清楚。因此,本文旨在分析丙泊酚对乳腺癌细胞生长、侵袭性、凋亡的作用,以及对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的影响,试图揭示丙泊酚的乳腺癌中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 细胞培养 MCF-7 和 BT474 细胞购自美国 ATCC 细胞库,所有细胞均在 RPMI-1640 培养基(美国 Invitrogen 公司)中培养,培养基中添加 10% 热灭活胎牛血清(FBS)、3 mM L-谷氨酰胺、50 μ g/mL 庆大霉素和 1% 青霉素/链霉素(所有试剂均购自美国 Gibco 公司)。细胞在 37 $^{\circ}$ C 和 5% CO_2 培养箱内培养。

1.2 细胞分组 MCF-7 和 BT474 细胞在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 培养箱中培养,均分为对照组和丙泊酚组。用丙泊酚标准品(10 mg/mL,购自德国 sigma-aldrich 公司)处理细胞 48 h。MCF-7 细胞培养至 85% 汇合,然后取出培养基,用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 3 次。根据制造商的说明使用 Lipo-fectamine 2000(美国 Sigma 公司)进行处理。Sable PI3K 过表达 MCF-7 细胞通过 GS 筛选系统筛选。PI3K 过表达质粒经丙泊酚处理后转染 MCF-7 细胞分为对照组、丙泊酚 + PI3K 组、PI3K 组。

1.3 动物分组 SPF 级雌性 Balb/c 小鼠(6~8 周龄,体质量 30~32 g)购自上海斯莱克实验动物公司。小鼠皮下植入 MCF-7 细胞(1×10^7 细胞),小鼠维持在 12 小时的光/暗周期,自由获取饮食和水。肿瘤植入后第 5 天开始治疗(直径 5~8 mm)。实验组荷瘤小鼠静脉注射丙泊酚(10 mg/kg),Control 组静脉注射 PBS。肿瘤体积按最小直径 0.52 $\times$ 最小直径 2 $\times$ 最大直径公式计算。第 50 天处死小鼠进行进一步分析。本研究严格按照中国北京动物保护学会《实验动物护

理使用指南》的建议进行,本次实验获我院动物伦理委员会批准。所有的手术在戊巴比妥钠麻醉(50 mg/kg)下实施安乐死,尽量减少动物的痛苦。

1.4 Transwell 小室试验检测细胞侵袭 MCF-7 和 BT474 细胞在带有小室插入的 6 孔培养板中进行 Transwell 小室侵袭试验。对于侵袭检测,MCF-7 和 BT474 细胞(1×10^4 /孔)被放置到带有基质凝胶涂层膜的上腔室中,在每个膜上至少 3 个随机选择显微镜下视野进行小室涂层膜上侵袭计数。

1.5 流式细胞学试验检测细胞凋亡 MCF-7 和 BT474 细胞胰酶消化后收集细胞,冷 PBS 洗涤细胞 2 次,后调整细胞密度至 1×10^6 个细胞/mL。细胞悬浮液中加入 5 μ L Annexin V-FITC(美国 Biosciences 公司),轻轻混匀后于 2~8 $^{\circ}$ C 避光条件下孵育 15 min。之后加入 10 μ L PI(美国 Biosciences 公司)轻轻混匀于 2~8 $^{\circ}$ C 避光条件下孵育 5 min。FACScan 流式细胞仪(美国 Biosciences 公司)进行分析。重复试验 3 次,测定并计算各组标记细胞凋亡率。

1.6 CCK8 试验检测细胞增殖 根据使用说明,选择使用 Cell Counting Kit-8(上海 Beyotime 公司)评估肿瘤细胞活力。将 MCF-7 和 BT474 细胞(1×10^3)接种于 96 孔板,加入丙泊酚(10 mg/mL)48 h。在孵育结束前 3 h 将 CCK-8 试剂加入孔中。使用酶标仪来测定在 450 nm 下吸光度来分析细胞活力。

1.7 免疫组织化学实验 石蜡包埋的异种肿瘤组织被切成连续的 4 μ m 厚切片。将组织切片在 100 $^{\circ}$ C 下在柠檬酸溶液(10 mmol/L, pH=6.0),然后在二甲苯中脱蜡,在乙醇溶液中再水合和分级。将肿瘤切片浸泡在 0.3% 过氧化氢溶液中,抑制肿瘤细胞内源性过氧化物酶活性。随后,肿瘤切片分别与兔抗人 PI3K(1:400, ab86714)、AKT(1:400, ab8805)、mTOR(1:400, ab2732)在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜。最后,肿瘤切片用 HRP 标记的山羊抗兔二抗孵育,二氨基苯作为显色原,苏木精作为核反染色。使用化学发光检测系统(美国 Biosciences 公司)对结果进行可视化。

1.8 Western blot 检测蛋白表达水平 MCF-7 和 BT474 细胞通过刮取收获,并在 RIPA 缓冲液中裂解,然后在 4 $^{\circ}$ C 下匀浆 10 min。用 SDS-PAGE 分析蛋白后转移膜。随后蛋白质与兔抗人 Bcl-2(1:400, ab32124)、Bcl-w(1:500, ab2568)、caspase-3(1:500, ab217)、caspase-8(1:400, ab25901)、PI3K(1:400, ab86714) AKT(1:400, ab8805)、mTOR(1:400, ab2732)和 β -actin(1:400, ab5694)(所有试剂购自英国 Abcam 公司)在 4 $^{\circ}$ C 一起孵育 12 h。

1.9 TUNEL 检测肿瘤切片中的凋亡阳性细胞 通

过末端脱氧核苷酸转移酶生物素-dUTP 标记 (TUNEL) 来测定 (德国 Roche Diagnostics 公司)。将切片在 4℃ 下用 4% 多聚甲醛溶液固定 60 min 后切片脱脂、复水, 在 TDT 酶和标记液 (1:9) 中沉淀 60 min。随后, 用 50 μ L 反应混合物 37℃ 孵育 60 min, PBS 洗涤 3 次。细胞核用 DAPI 在 4℃ 下染色 60 min。在放大倍数 400 下观察至少 3 个随机选择视野计算 TUNEL 阳性细胞的百分比。最后, 用 Zeiss LSM 510 共聚焦显微镜在 488 nm 处捕捉肿瘤组织图像。

1.10 统计学分析 采用 SPSS 20.0 进行统计分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间差异比较采用 t 检验, 所有实验至少重复 3 次。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 丙泊酚治疗显著抑制乳腺癌细胞的增殖 CCK-8 实验结果显示, 对照组中 MCF-7 细胞增殖率为 $(108.32 \pm 18.72)\%$, 丙泊酚组中 MCF-7 细胞增殖率为 $(56.45 \pm 8.72)\%$; 对照组中 BT474 细胞增殖率为 $(112.56 \pm 15.56)\%$, 丙泊酚组中 BT474 细胞增殖率为 $(52.43 \pm 7.65)\%$ 。与对照组相比, 丙泊酚 (10 mg/mL) 处理显著抑制乳腺癌 MCF-7 和 BT474 细胞的增殖 ($P < 0.05$), 见图 1。

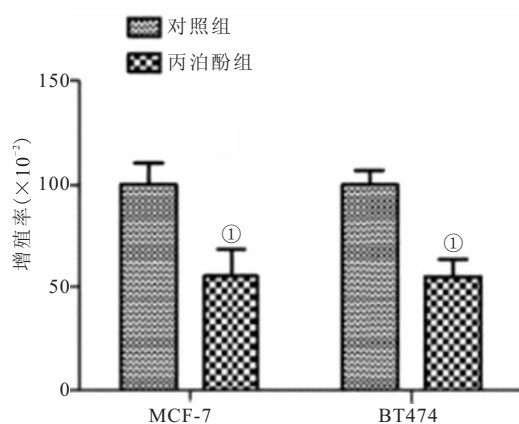


图 1 丙泊酚抑制乳腺癌细胞的增殖

Figure 1 Propofol inhibits the proliferation of breast cancer cells

注: 与对照组比较, ① $P < 0.01$ 。

2.2 丙泊酚治疗显著抑制乳腺癌细胞的侵袭 细胞侵袭实验结果显示对照组中 MCF-7 细胞侵袭率为 $(98.32 \pm 12.45)\%$, 丙泊酚组中 MCF-7 细胞侵袭率为 $(62.05 \pm 9.72)\%$; 对照组中 BT474 细胞侵袭率为 $(102.32 \pm 17.56)\%$, 丙泊酚组中 BT474 细胞侵袭率为 $(58.25 \pm 6.23)\%$ 。与对照组相比, 丙泊酚 (10 mg/mL) 处理显著抑制体外乳腺癌 MCF-7 和 BT474 细胞的侵袭 ($P < 0.05$), 见图 2。

2.3 丙泊酚可诱导乳腺癌细胞凋亡 实验结果显示, 对照组中 MCF-7 细胞凋亡率为 $(4.32 \pm 1.23)\%$,

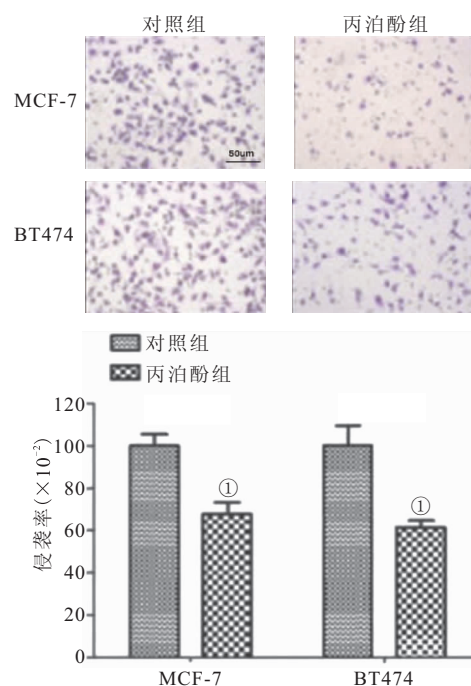


图 2 丙泊酚抑制乳腺癌细胞的侵袭

Figure 2 Propofol inhibits the invasion of breast cancer cells

注: 与对照组比较, ① $P < 0.05$ 。

丙泊酚组中 MCF-7 细胞凋亡率为 $(28.37 \pm 5.12)\%$, 对照组中 BT474 细胞侵袭率为 $(3.75 \pm 0.98)\%$, 丙泊酚组中 BT474 细胞侵袭率为 $(32.26 \pm 6.23)\%$ 。与对照组相比, 丙泊酚治疗显著诱导了 MCF-7 和 BT474 细胞在 48 h 孵育后的凋亡 ($P < 0.01$), 见图 3A。Western blot 结果证明, 丙泊酚通过降低 MCF-7 和 BT474 细胞中的 Bcl-2 和 Bcl-w 表达诱导体外细胞凋亡 (图 3B)。提示丙泊酚可诱导体外乳腺癌细胞凋亡。

2.4 丙泊酚对 PI3K、AKT 和 mTOR 表达的影响 为了分析丙泊酚对乳腺癌的抑制作用, 我们研究了 MCF-7 细胞中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的变化。Western blot 实验结果显示, 丙泊酚组中体外 MCF-7 细胞 PI3K、AKT 和 mTOR 的蛋白表达水平相比于对照组均下降 ($P < 0.01$), 见图 4A, 同时也降低了 MCF-7 细胞中 PI3K 和 AKT 的磷酸化水平 ($P < 0.01$), 见图 4B。

2.5 丙泊酚与乳腺癌细胞生长的关系 为了分析丙泊酚与乳腺癌细胞生长的关系, 我们对 PI3K 进行过表达处理, 结果显示, 过表达 PI3K 逆转了丙泊酚降低 MCF-7 细胞中 AKT 和 mTOR 的表达水平以及 AKT 的磷酸化水平, 见图 5A。另外过表达 PI3K 还可逆转丙泊酚抑制体外 MCF-7 细胞的生长和侵袭, 病理切片显示 MCF-7 细胞的细胞异型性在过表达 PI3K 后增加, 见图 5B~E。

2.6 丙泊酚治疗 MCF-7 小鼠模型的体内疗效 我

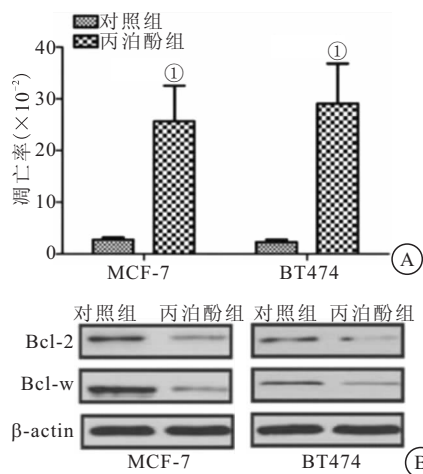


图3 丙泊酚诱导乳腺癌细胞凋亡

Figure 3 Propofol induced apoptosis of breast cancer cells

注: A. 细胞凋亡实验分析 MCF-7 和 BT474 细胞凋亡情况; B. Western blot 实验分析 MCF-7 和 BT474 细胞中 Bcl-2 和 Bcl-w 的表达水平。与对照组比较, ① $P < 0.05$ 。

们进一步探索了丙泊酚在 MCF-7 小鼠模型中的抗癌作用。与 PBS 处理的小鼠相比, 丙泊酚显著抑制肿瘤

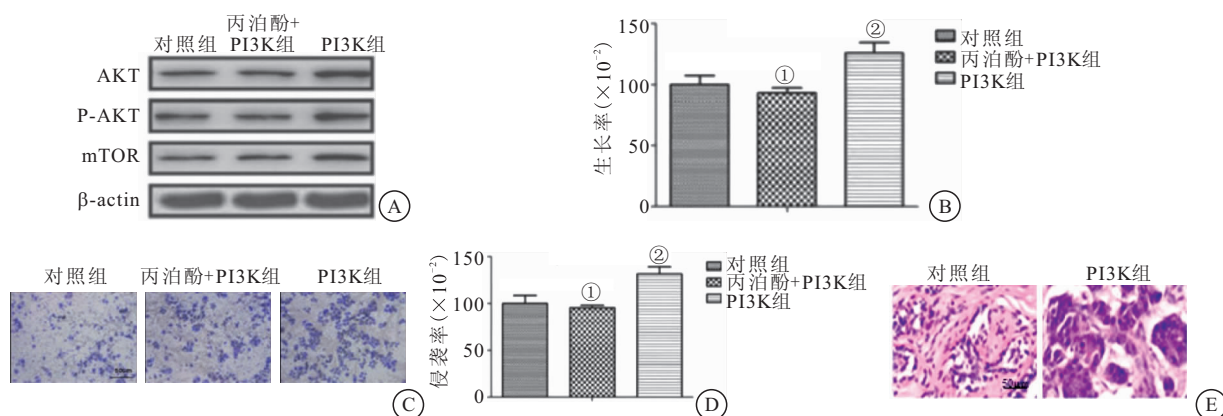


图5 丙泊酚与乳腺癌细胞生长的关系

Figure 5 Relation of propofol and growth of breast cancer cell

注: A. Western blot 分析 AKT、mTOR 以及 AKT 的磷酸化水平; B. 细胞生长情况分析; C 和 D 为细胞侵袭情况分析; E. 对照组及 PI3K 进行过表达处理组病理切片。与对照组比较, ① $P > 0.05$; 与丙泊酚+PI3K 组比较, ② $P < 0.05$ 。

3 讨论

丙泊酚用于某些手术、测试或程序中诱导或维持麻醉^[9]。以往研究显示, 丙泊酚具有抗肿瘤的特性, 包括诱导癌细胞凋亡、抑制癌细胞的粘附、迁移和侵袭^[10-11]。丙泊酚可通过靶向受体的耐药机制, 对激素受体阳性的晚期乳腺癌表现出了有效的抑制作用^[12]。肿瘤细胞凋亡在调节机体免疫应答与调控肿瘤组织血管系统中起着至关重要的作用^[13-14]。Gao 等^[15]研究发现, 丙泊酚可以通过诱导 caspase 依赖的凋亡抑制吉西他滨耐药胰腺癌细胞的生长。另外丙泊酚对 Caki-1 肾癌细胞的细胞毒性活性调节伴随着凋亡相关 microRNA 簇和 Bcl2 家族基因表达的调节^[16-17]。

有研究表明, 丙泊酚在乳腺癌治疗中的安全性及有效性高, 且有利于患者的进一步病理分析^[18]。丙泊酚对乳腺癌细胞的作用机制及对乳腺癌患者预后的影响也有学者进行了一系列的探索^[19]; 例如, 丙泊酚通过下调 TGF-β1 抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力; 丙泊酚通过下调 IL-6 抑制乳腺癌细胞的体外迁移和血管拟态形成; 以及丙泊酚通过抑制 Wnt 信号诱导的 EMT, 来降低乳腺癌细胞侵袭迁移能力^[20-21]。本研究体内外实验结果显示, 丙泊酚对乳腺癌细胞生长和侵袭的抑制作用, 同时丙泊酚治疗显著降低了乳腺癌细胞中抗凋亡基因 Bcl-2 和 Bcl-w 蛋白表达, 提示丙泊酚可通过调节乳腺癌细胞凋亡相关基因的表达来诱

图4 丙泊酚对 PI3K、AKT 和 mTOR 表达的影响

Figure 4 Effects of propofol on expression of PI3K, AKT and mTOR

注: Western blot 检测 MCF-7 细胞中 PI3K、AKT 和 mTOR 的表达水平以及 PI3K 和 AKT 磷酸化水平。

生长(图 6A)。免疫组织学结果显示, 丙泊酚显著下调肿瘤切片中 PI3K、AKT 和 mTOR 的表达(图 6B)。TUNEL 实验结果显示, 与 PBS 治疗的肿瘤相比, 丙泊酚增加了肿瘤切片中凋亡小体的数量(图 6C、D)。HE 染色结果显示, 与 PBS 治疗时的肿瘤病理组织相比, 丙泊酚使用后抑制了肿瘤细胞的生长, 组织中细胞的异型性比对照组低(图 6E)。表明丙泊酚治疗可以抑制 MCF-7 小鼠模型的肿瘤生长, 促进细胞凋亡。

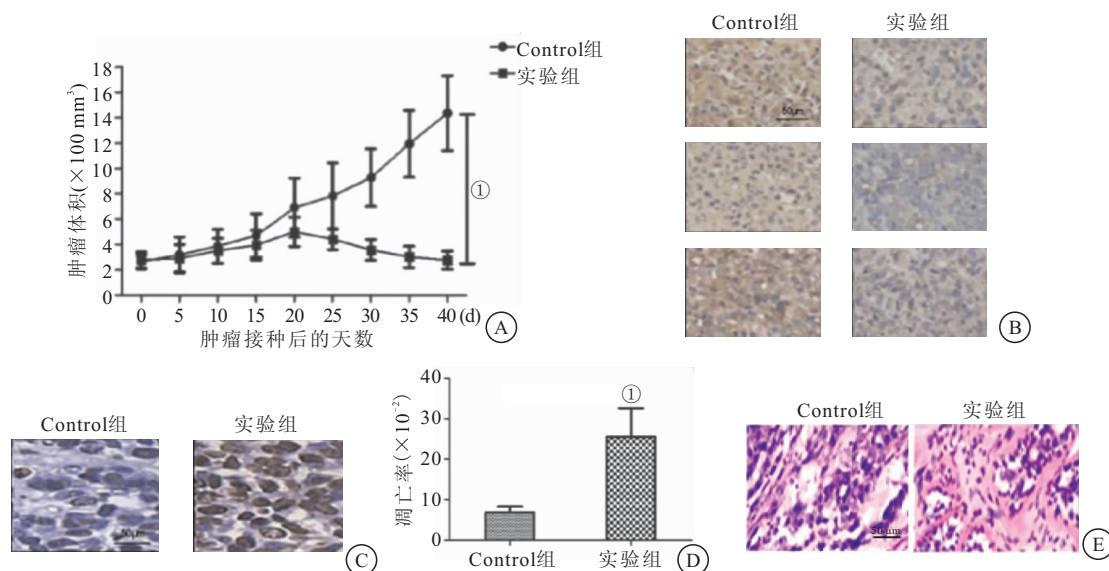


图 6 丙泊酚治疗 MCF-7 小鼠模型的体内疗效

Figure 6 Effect of propofol on MCF-7 mouse model in vivo

注: A. 肿瘤体积的检测; B. 免疫组化检测 PI3K、AKT 和 mTOR 的表达情况; C 和 D 为 TUNEL 法检测细胞凋亡情况; E. HE 染色检测组织细胞异型性。与对照组比较, ① $P < 0.05$ 。

导细胞凋亡, 从而抑制乳腺癌的生长。

PI3K 在调节细胞的存活、增殖和分化等许多细胞过程中具有重要作用, AKT 表达为 AKT1、AKT2 和 AKT3, 分别由 *PKB α* 、*PKB β* 和 *PKB γ* 基因编码^[22]。PI3K/AKT/mTOR 信号通路与乳腺癌间也存在着一系列的关系^[23]。有研究表明 PI3K/AKT 信号通路的激活能抑制癌细胞的生长和存活^[24]。其中 mTOR 是涉及 PI3K/AKT 信号通路的重要组成部分, PI3K/AKT 通路是乳腺癌中潜在的治疗靶点, 而 PI3K 抑制剂在乳腺癌临床治疗中也逐渐发挥着越来越重要的作用^[25]。研究表明经丙泊酚治疗的转移性肾细胞癌可能伴有 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的成分^[26]。Zhang 等^[27]研究表明, 丙泊酚通过 PD-L1/Nanog 途径在体外减少乳腺癌干细胞乳腺球形成。有研究表明, 丙泊酚联合来曲唑通过 PI3K/mTOR 途径抑制人乳腺癌 MCF-7/Aro 干细胞的生长^[28]。本研究通过结合体内、体外实验的方法, 采用 Western blot 检测发现丙泊酚治疗处理后, 治疗组中乳腺癌 MCF-7 细胞中 PI3K、AKT 和 mTOR 的蛋白表达和磷酸化水平降低, 说明丙泊酚可通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路发挥抑制作用。PI3K 进行过表达处理后逆转了乳腺癌 MCF-7 细胞中 AKT 和 mTOR 的表达水平以及 AKT 的磷酸化水平, 说明 PI3K 为丙泊酚上游作用靶点。结果表明, 丙泊酚通过下调 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制人乳腺癌细胞体外生长, 说明 AKT 在丙泊酚介导的乳腺癌细胞体外生长抑制中发挥作用。丙泊酚通过抑制 PI3K 和 mTOR 表现出良

好的临床疗效, 可能通过缓解代偿性 AKT 激活进一步改善 ER(+) 乳腺癌细胞的治疗^[28]。但本研究样本量有限, 且未探讨不同剂量丙泊酚对实验结果的影响, 有待今后设计多中心临床试验进一步研究。

4 结论

丙泊酚能够抑制乳腺癌细胞的体外生长、侵袭和凋亡, 还能抑制 MCF-7 小鼠乳腺癌肿瘤的生长, 其机制可能是通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来实现的。

【参考文献】

- [1] BARZAMAN K, KARAMI J, ZAREI Z, *et al.* Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106535.
- [2] 张瑞瑞, 赵恒玉, 周武碧, 等. 乳腺癌组织中 Bmi-1 和 CARD9 表达及其与淋巴结转移和预后的关联 [J]. *西部医学*, 2021, 33(11): 1642-1646, 1659.
- [3] HAMELINCK V C, BATIAANNET E, PIETERSE A H, *et al.* Patients' preferences for surgical and adjuvant systemic treatment in early breast cancer: A systematic review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(8): 1005-1018.
- [4] SAWEI S, CARPENTER J S, JONES J. Reasons for nonadherence to tamoxifen and aromatase inhibitors for the treatment of breast cancer: A literature review [J]. *Clin J On-col Nurs*, 2014, 18(3): E50-E57.
- [5] HEMPHILL S, MCMENAMIN L, BELLAMY M C. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports [J]. *Br J Anaesth*, 2020, 122(4): 448-459.
- [6] 张子曦, 王永顺, 向洪聪, 等. 丙泊酚激活线粒体凋亡通路诱导乳

- 头状甲状腺癌 TPC-1 细胞凋亡和生长阻滞[J]. 西部医学, 2021, 33(7): 976-981.
- [7] 李利彪, 张雨莹, 代志慧, 等. 不同浓度丙泊酚抑制宫颈癌 HELA 细胞生长和运动能力的效果及作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(7): 811-816.
- [8] 田诗意, 吴悠, 李远, 等. 丙泊酚抑制 STAT3 磷酸化对乳腺癌 MCF-7 细胞转移的影响[J]. 肿瘤, 2020, 40(8): 1235-1238.
- [9] CUI W Y, LIU Y, ZHU Y Q, *et al.* Propofol induces endoplasmic reticulum (ER) stress and apoptosis in lung cancer cell H460 [J]. *Tumour Biol J Int Soc Oncodev Biol Med*, 2018, 35(6): 5213-5217.
- [10] DU Q H, XU Y B, ZHANG M Y, *et al.* Propofol induces apoptosis and increases gemcitabine sensitivity in pancreatic cancer cells in vitro by inhibition of nuclear factor-kappaB activit [J]. *World J Gastroenterol WJG*, 2013 19(33): 5485-5492.
- [11] WANG P, CHEN J, MU L H, *et al.* Propofol inhibits invasion and enhances paclitaxel induced apoptosis in ovarian cancer cells through the suppression of the transcription factor slug [J]. *Eur Rev MedPharmacol Sci*, 2019, 17(13): 1722-729.
- [12] MACASKILL E J, BARTLETT J M, SABINE V S, *et al.* The mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in early breast cancer: Results of a pre-operative study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 128(3): 725-734.
- [13] MILANESA D M, CHOUDHURY M S, MALLOUH C, *et al.* Methylglyoxal-induced apoptosis in human prostate carcinoma: Potential modality for prostate cancer treatment [J]. *Eur Urol*, 2018, 37(6): 728-734.
- [14] PAPADOPOULOS E I, YOUSEF G M, SCORILAS A. Cytotoxic activity of sunitinib and everolimus in Caki-1 renal cancer cells is accompanied by modulations in the expression of apoptosis-related microRNA clusters and BCL2 family genes [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 70: 33-40.
- [15] GAO Y T, ZHOU Y, WANG C L, *et al.* Propofol mediates pancreatic cancer cell activity through the repression of ADAM8 via SP1[J]. *Oncology reports*, 2021, 46(6): 249.
- [16] 吴悠. 丙泊酚下调 TGF- β 1 抑制乳腺癌细胞迁移和侵袭能力[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [17] 田诗意. 丙泊酚下调 IL-6 抑制乳腺癌细胞的体外迁移和血管拟态形成[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [18] 吴海洋. 丙泊酚抑制 Wnt 信号诱导的 EMT 降低乳腺癌细胞侵袭迁移能力的机制 [J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(11): 1875-1880.
- [19] 张苗, 岳维. 丙泊酚对乳腺癌作用的研究进展[J]. *上海医学*, 2022, 45(3): 206-210.
- [20] 龚元荷, 马金柱. PI3K 抑制剂在乳腺癌治疗中的应用现状[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2021, 13(3): 251-254.
- [21] BODNAR L, STEC R, CIERNIAK S, *et al.* Clinical usefulness of PI3K/Akt/mTOR genotyping in companion with other clinical variables in metastatic renal cell carcinoma patients treated with everolimus in the second and subsequent lines [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(7): 1385-1389.
- [22] LEUNG E Y, ASKARIAN-AMIRI M, FINLAY G J, *et al.* Potentiation of growth inhibitory responses of the mTOR inhibitor everolimus by dual mTORC1/2 inhibitors in cultured breast cancer cell lines [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131400.
- [23] 熊超, 翟文虎, 张先杰. 丙泊酚影响乳腺癌转移复发机制的研究进展[J]. *安徽医学*, 2021, 42(12): 1439-1442.
- [24] LIU Y, ZHANG X, LIU J, *et al.* Everolimus in combination with letrozole inhibit human breast cancer MCF-7/Aro stem cells via PI3K/mTOR pathway: An experimental study [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(2): 1275-1286.
- [25] CHEN X, ZHAO M, HAO M, *et al.* Dual inhibition of PI3K and mTOR mitigates compensatory AKT activation and improves tamoxifen response in breast cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 11(10): 1269-1278.
- [26] GENERALI D, VENTURINI S, ROGNONI C, *et al.* A network meta analysis of everolimus plus exemestane versus chemotherapy in the first and second line treatment of estrogen receptor-positive metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152(1): 95-117.
- [27] ZHANG X, LI F, ZHENG Y, *et al.* Propofol Reduced Mammosphere Formation of Breast Cancer Stem Cells via PD-L1/Nanog In Vitro [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 31: 1095-1103.
- [28] HORTOBAGYI G N. Everolimus plus exemestane for the treatment of advanced breast cancer: A review of subanalyses from BOLERO-2 [J]. *Neoplasia*, 2015, 17(3): 279-288.

(收稿日期: 2022-06-18; 修回日期: 2023-08-06; 编辑: 黎仕娟)