

## 丙泊酚作用NLRP3/ASC/caspase-1通路对肺癌A549细胞焦亡的影响

关冀弛, 杨金雨, 刘丹, 李磊, 李东华, 汪海峰  
(沈阳化工大学制药与生物工程学院, 沈阳 110142)

**摘要** **目的** 探讨丙泊酚作用核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3 (NLRP3)/凋亡相关斑点样蛋白 (ASC)/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (caspase-1) 通路对A549细胞焦亡的影响。**方法** 超低吸附培养法建立肺癌A549细胞三维培养模型, 建立模型后采用不同浓度丙泊酚作用肺癌A549细胞, CCK-8法检测丙泊酚对A549细胞增殖的影响; 酶联免疫吸附法检测肺癌A549细胞上清炎症细胞因子白细胞介素 (IL)-18、IL-1 $\beta$ 、IL-6表达水平变化; 蛋白免疫印迹法检测各组焦亡相关蛋白NLRP3、ASC、caspase-1、焦孔素蛋白N端 (GSDMD-N)、IL-1 $\beta$ 表达水平。**结果** 三维培养下, A549细胞间有聚拢黏附趋势, 培养12 h即可清晰观察到细胞球。与空白对照组相比, 随着丙泊酚浓度增加, 肺癌A549细胞存活率依次降低 ( $P < 0.05$ ); 肺癌A549细胞上清炎症细胞因子 IL-18、IL-1 $\beta$ 、IL-6、焦亡相关蛋白NLRP3、ASC、caspase-1、GSDMD-N、IL-1 $\beta$ 表达水平依次增加 ( $P < 0.05$ )。**结论** 超低吸附培养法成功建立肺癌A549细胞三维培养模型, 丙泊酚通过激活NLRP3/ASC/caspase-1通路促进细胞焦亡, 进而抑制肺癌A549细胞增殖。

**关键词** 丙泊酚; 超低吸附培养法; 肿瘤细胞三维培养模型; 肺癌; 细胞焦亡

中图分类号 R730.1 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)02-0132-04

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240109.1355.028>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.02.007

### Effect of propofol on pyroptosis of lung cancer A549 cells by NLRP3/ASC/caspase-1 pathway

GUAN Jichi, YANG Jinyu, LIU Dan, LI Lei, LI Donghua, WANG Haifeng

(School of Pharmacy and Bioengineering, Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 110142, China)

**Abstract** **Objective** To investigate the effect of propofol on pyroptosis and A549 cells via the NLRP3/ASC/caspase-1 pathway. **Methods** Establish a three-dimensional culture model of A549 tumor cells using ultra-low attachment plates, A549 cells were cultured using ultra-low adsorption culture plates to establish a three-dimensional culture model. The CCK-8 method was used to detect the effect of propofol on A549 cell proliferation; the inflammatory factors interleukin (IL)-18, IL-1 $\beta$ , and IL-6 were detected in the A549 lung cancer cell supernatants using enzyme-linked immunosorbent assays; western blotting was used to detect the expression levels of pyrolysis-associated proteins NLRP3, ASC, caspase-1, GSDMD-N, and IL-1 $\beta$  in A549 lung cancer cells in each group. **Results** Compared to the blank control group, the survival rate of A549 cells in low, medium, and high concentrations of propofol in each group decreased in turn ( $P < 0.05$ ); the levels of inflammatory factors IL-18, IL-1 $\beta$ , and IL-6 in the A549 cell supernatant, and scorch related protein NLRP3, ASC, caspase-1, GSDMD-N, and IL-1 $\beta$  increased with the increased propofol concentrations ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The three-dimensional culture model of lung cancer A549 cells was successfully established using the ultra-low adsorption culture method. Propofol can promote cell apoptosis and inhibit the pyroptosis of A549 lung cancer cells via activating the NLRP3/ASC/caspase-1 pathway.

**Keywords** propofol; ultra-low attachment plates; three-dimensional culture model of tumor cells; lung cancer; pyroptosis

原发性肺癌是最常见的恶性肿瘤, 在全球大部分国家中其发病率、死亡率最高。寻找高效低毒性的化疗药物或方案对治疗肺癌有重要意义<sup>[1-3]</sup>。丙

泊酚是一种烷基酸类的短效静脉麻醉药, 研究发现丙泊酚在肺癌<sup>[4]</sup>和结直肠癌<sup>[5]</sup>等的发生与转移中起抑制作用, 可以影响肿瘤细胞的增殖、分化等途径。细胞焦亡是一种细胞程序性死亡方式, 通过激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶 (caspase) 家族的部分蛋白, 使其切割并激活焦孔素蛋白 (gasdermin, GSDM), 活化的GSDM转移到细胞膜上形成孔洞, 胞质外流, 胞内炎症细胞因子释放, 最终导致细胞膜破裂、细胞死亡<sup>[6-7]</sup>。NLRP3/ASC/caspase-1通路构成了炎症

基金项目: 辽宁省教育厅科学研究经费项目青年科技人才“育苗”项目 (LQ2020021)

作者简介: 关冀弛 (1998-), 男, 硕士研究生。

通信作者: 汪海峰, E-mail: 38whf@163.com

收稿日期: 2023-03-02

网络出版时间: 2024-01-10 16:29:01

小体激活的经典通路,在多种危险信号刺激下被激活。三维培养的肿瘤细胞可以获得持续自我复制、肿瘤血管生成等生物学特性,在肿瘤疾病的治疗和耐药机制等方面具有广泛的应用前景<sup>[8]</sup>。本研究以超低吸附培养法建立肺癌A549细胞三维培养模型,研究丙泊酚通过激活NLRP3/ASC/caspase-1通路促进细胞焦亡而抑制肺癌A549细胞增殖的作用机制,为肺癌疾病的研究和治疗提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞株

人肺癌A549细胞株,购自中国科学院细胞库。

### 1.2 主要药物、试剂与仪器

RPMI1640培养基(美国Gibco公司),TBD优级胎牛血清(中国苏州瑞诺德生物科技有限公司),HyClone双抗(中国上海华雅思创生物科技有限公司),胰蛋白酶(美国Gibco公司),ULA 24、96孔板(美国Corning公司),CCK-8、白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-18、酶联免疫吸附试剂盒、BCA蛋白浓度测定试剂盒、兔抗人NLRP3、ASC、caspase-1、GSDMD-N、IL-1 $\beta$ 、GAPDH一抗及二抗均购自中国上海碧云天生物技术有限公司。低速台式离心机(中国上海安亭科学仪器厂),酶标仪(中国深圳雷杜生命科学股份有限公司),超净工作台(中国苏州安泰空气技术有限公司),二氧化碳培养箱(日本三洋公司),倒置显微镜(中国沈阳禾光科技有限公司)。

### 1.3 三维细胞培养

倒置显微镜下观察A549细胞生长至细胞培养瓶底约90%时,加入PBS溶液清洗,胰蛋白酶消化,离心,血球计数板计数,制成浓度为 $1 \times 10^5$ /mL细胞悬液,3D细胞培养基质胶50  $\mu$ L/孔加入96孔板,置于37  $^{\circ}$ C烘箱过夜烘干,即可得到ULA96孔板,而后100  $\mu$ L/孔加入ULA 96孔板中,放置于37  $^{\circ}$ C、5%培养箱中培养,隔天换液。

### 1.4 药物处理

空白对照组肺癌A549细胞在RPMI 1640培养基中培养;根据丙泊酚浓度分为低浓度组(20  $\mu$ mol/L)、中浓度组(60  $\mu$ mol/L)和高浓度组(100  $\mu$ mol/L),分别处理细胞<sup>[9]</sup>,每组设置6个平行样品。

### 1.5 CCK-8法检测细胞增殖

A549细胞于ULA 96孔板培养48 h后,小心吸除

各孔培养基,每孔加入20  $\mu$ L药物,空白组加入同等体积的培养基。继续培养24、48、72 h,小心吸出孔内液体,每孔加入20  $\mu$ L CCK-8溶液作用2 h,酶标仪520 nm记录吸光度值,计算细胞存活率。

### 1.6 ELISA检测细胞上清炎性细胞因子

将A549细胞以每孔 $5 \times 10^5$ /mL接种于ULA 24孔板,培养24 h后,按照1.4中方法分组处理细胞,培养48 h,12 000 r/min离心30 min,收集上清,ELISA试剂盒检测上清IL-18、IL-1 $\beta$ 、IL-6水平。

### 1.7 蛋白免疫印迹法检测细胞焦亡蛋白表达水平

按照1.4中方法分组处理细胞,48 h后弃培养液,将细胞收集于EP管内离心3 min,预冷PBS清洗细胞3次,加入含蛋白酶抑制剂RIPA裂解液,冰上裂解30 min,12 000 r/min离心10 min,收集上清即为细胞总蛋白,BCA蛋白测定试剂盒测定蛋白总浓度。十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,转移至聚偏氟乙烯膜后,脱脂奶粉封闭2 h,加入兔抗人NLRP3、ASC、caspase-1、GSDMD-N、IL-1 $\beta$ 、GAPDH一抗(1 : 2 000稀释),4  $^{\circ}$ C冰箱孵育过夜,PBST洗涤30 min后加入相应二抗(1 : 4 000稀释)孵育2 h,配制ECL显影液,以GAPDH为内参,分析目的蛋白表达水平。

### 1.8 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计分析,符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 A549细胞三维生物学行为

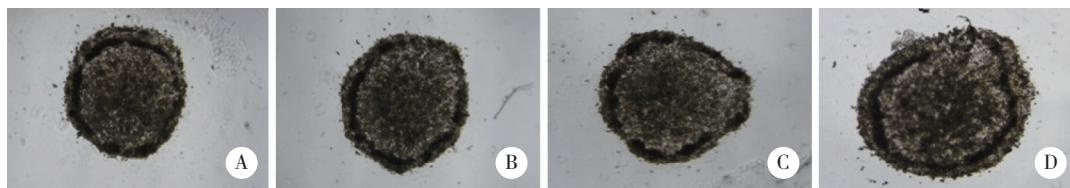
三维培养A549细胞于光学显微镜下呈悬浮聚集式生长,细胞间有聚拢黏附趋势,在培养12 h即可清晰观察到细胞成球,且细胞球形状、大小不一。随着培养时间的增长,细胞球体积逐渐增大,且逐渐圆滑。见图1。

### 2.2 丙泊酚对A549细胞增殖的影响

与空白对照组相比,低、中、高浓度丙泊酚组A549细胞存活率随着处理时间和丙泊酚剂量的增加逐渐降低( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.3 丙泊酚对A549细胞上清炎性细胞因子的影响

与空白对照组相比,低、中、高浓度丙泊酚组A549细胞上清炎性细胞因子IL-18、IL-1 $\beta$ 、IL-6水平



A, 12 h; B, 24 h; C, 48 h; D, 72 h.

图1 不同培养时间段A549细胞形态 ×200

Fig.1 Morphology of A549 cells in different culture periods ×200

表1 各组A549细胞存活率 ( $\bar{x} \pm s$ , %,  $n = 6$ )

Tab.1 Cell survival of A549 cell groups ( $\bar{x} \pm s$ , %,  $n = 6$ )

Group	Cell viability		
	24 h	48 h	72 h
Control	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
Low concentration	95.6 ± 13.5 <sup>1)</sup>	89.1 ± 11.7 <sup>1)</sup>	76.8 ± 14.3 <sup>1)</sup>
Medium concentration	72.8 ± 10.4 <sup>1),2)</sup>	61.3 ± 10.3 <sup>1),2)</sup>	49.7 ± 12.2 <sup>1),2)</sup>
High concentration	58.3 ± 11.8 <sup>1),2),3)</sup>	45.7 ± 12.7 <sup>1),2),3)</sup>	25.9 ± 13.5 <sup>1),2),3)</sup>

1) compared with control group,  $P < 0.05$ ; 2) compared with low concentration group,  $P < 0.05$ ; 3) compared with medium concentration group,  $P < 0.05$ .

随着药物剂量的增加而增加 ( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.4 丙泊酚对A549细胞NLRP3、ASC、caspase-1、GSDMD-N、IL-1 $\beta$ 蛋白表达的影响

与空白对照组相比,低、中、高浓度丙泊酚组A549细胞NLRP3、ASC、caspase-1、GSDMD-N、IL-1 $\beta$ 蛋白表达水平依次增加 ( $P < 0.05$ )。见图2、表3。

表2 各组A549细胞上清炎性细胞因子IL-18、IL-1 $\beta$ 、IL-6水平 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

Tab.2 Levels of inflammatory cytokines IL-18, IL-1 $\beta$ , and IL-6 in the supernatant of A549 cells in each group ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

Group	IL-18 (ng/L)	IL-1 $\beta$ ( $\mu$ g/L)	IL-6 (pg/mL)
Control	64.28 ± 6.33	1.06 ± 0.59	110.36 ± 11.25
Low concentration	118.49 ± 11.75 <sup>1)</sup>	2.36 ± 0.75 <sup>1)</sup>	135.48 ± 16.53 <sup>1)</sup>
Medium concentration	159.64 ± 20.18 <sup>1),2)</sup>	3.14 ± 0.84 <sup>1),2)</sup>	187.64 ± 20.36 <sup>1),2)</sup>
High concentration	276.38 ± 35.57 <sup>1),2),3)</sup>	4.36 ± 0.91 <sup>1),2),3)</sup>	228.41 ± 29.67 <sup>1),2),3)</sup>

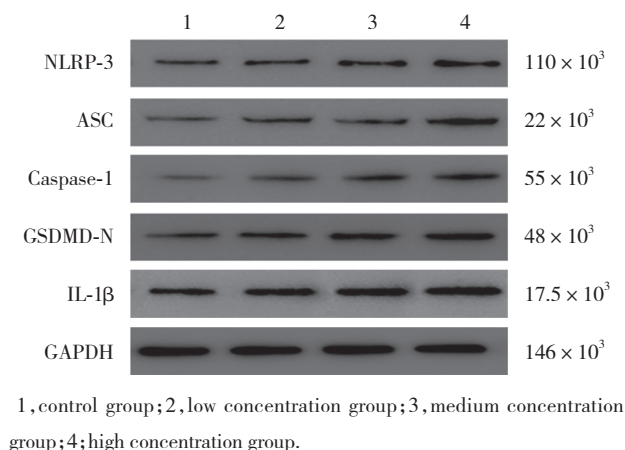
1) compared with control group,  $P < 0.05$ ; 2) compared with low concentration group,  $P < 0.05$ ; 3) compared with medium concentration group,  $P < 0.05$ .

### 3 讨论

肺癌作为最常见的恶性肿瘤,其发病率、死亡率高,选择合适的化疗药物及治疗手段有助于肺癌疾病的治疗和预后,肿瘤细胞与微环境的相互作用直接影响肿瘤的生长、转移、侵袭和复发,肿瘤细胞间及与细胞质基质间的相互作用将产生肿瘤黏附耐药,导致肿瘤细胞对化疗药物的敏感性降低,影响化疗药物的疗效<sup>[10]</sup>。

超低吸附培养法为肿瘤细胞三维培养方法,细胞培养板孔底附着与表面共价键结合的水凝胶,能最大限度地减少肿瘤细胞附着,细胞活化、蛋白质吸收和酶活化,使肿瘤细胞以三维模型成球生长<sup>[11]</sup>。TOFANI等<sup>[12]</sup>采用ULA法培养卵巢癌细胞并使用紫杉醇进行药物反应分析,结果表明卵巢癌细胞以球形发育,球体表面存在微绒毛,凋亡细胞更高,耐药性也更高。

丙泊酚一直以麻醉剂形式广泛应用于手术麻



1, control group; 2, low concentration group; 3, medium concentration group; 4, high concentration group.

图2 各组A549细胞NLRP3、ASC、caspase-1、GSDMD-N、IL-1 $\beta$ 蛋白表达  
Fig.2 Expression of NLRP3, ASC, caspase-1, GSDMD-N, and IL-1 $\beta$  in A549 cells of each group

表3 各组A549细胞NLRP3、ASC、caspase-1、GSDMD-N、IL-1 $\beta$ 蛋白表达水平 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

Tab.3 NLRP3, ASC, caspase-1, GSDMD-N, and IL-1 $\beta$  protein expression levels in A549 cells of each group ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

Group	NLRP3	ASC	Caspase-1	GSDMD-N	IL-1 $\beta$
Control	0.63 $\pm$ 0.04	1.12 $\pm$ 0.11	0.87 $\pm$ 0.09	1.36 $\pm$ 0.19	1.42 $\pm$ 0.21
Low concentration	1.24 $\pm$ 0.12 <sup>1)</sup>	1.51 $\pm$ 0.19 <sup>1)</sup>	1.34 $\pm$ 0.13 <sup>1)</sup>	1.93 $\pm$ 0.25 <sup>1)</sup>	2.01 $\pm$ 0.29 <sup>1)</sup>
Medium concentration	1.67 $\pm$ 0.15 <sup>1),2)</sup>	2.15 $\pm$ 0.25 <sup>1),2)</sup>	1.96 $\pm$ 0.19 <sup>1),2)</sup>	2.64 $\pm$ 0.31 <sup>1),2)</sup>	2.98 $\pm$ 0.37 <sup>1),2)</sup>
High concentration	2.01 $\pm$ 0.19 <sup>1),2),3)</sup>	2.97 $\pm$ 0.29 <sup>1),2),3)</sup>	2.61 $\pm$ 0.24 <sup>1),2),3)</sup>	3.28 $\pm$ 0.45 <sup>1),2),3)</sup>	3.57 $\pm$ 0.49 <sup>1),2),3)</sup>

1) compared with control group,  $P < 0.05$ ; 2) compared with low concentration group,  $P < 0.05$ ; 3) compared with medium concentration group,  $P < 0.05$ .

子在肿瘤细胞中起抑制作用<sup>[6]</sup>。

NLRP3/ASC/caspase-1通路是细胞焦亡经典通路,NLRP3炎症小体的形成促进caspase-1激活,caspase-1活化水解后产生IL-18、IL-1 $\beta$ 等炎症细胞因子,同时caspase-1激活GSDMD,使其转移到细胞膜上形成孔洞,将IL-1 $\beta$ 、IL-18等炎症细胞因子释放到胞外,IL-18、IL-1 $\beta$ 等炎症细胞因子又可以作用于肿瘤细胞发挥抗癌作用<sup>[14]</sup>。本研究中,丙泊酚作用于肺癌A549细胞后,蛋白免疫印迹检测细胞焦亡蛋白表达,结果显示,丙泊酚激发了肿瘤细胞的细胞焦亡过程,促进了细胞焦亡相关蛋白表达;通过酶联免疫吸附法测定上清炎症细胞因子,结果显示,细胞焦亡会促进炎症细胞因子的释放,证明了肺癌A549细胞焦亡的发生,且肿瘤细胞生长受到抑制。

综上所述,本研究通过超低吸附培养法成功建立肺癌A549三维培养模型,丙泊酚可能通过激活NLRP3/ASC/caspase-1细胞焦亡通路促进肺癌A549细胞焦亡,从而抑制A549细胞增殖。本研究重点研

究三维培养肺癌A549细胞的细胞焦亡过程,为肺癌的治疗和研究提供了一定的依据。

醉过程。丙泊酚在作为非麻醉剂应用时,是癌症进展的新兴调节剂,可调控肿瘤细胞增殖、凋亡、焦亡、转移与侵袭等信号通路,广泛应用于人类多种癌症研究<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,不同浓度丙泊酚处理后,A549细胞存活率随着丙泊酚浓度的增加而依次降低,证明丙泊酚可抑制肺癌A549细胞增殖。

细胞焦亡是一种新型细胞程序性死亡方式,在病毒、细菌、炎症等病理刺激下,NLRP3炎症小体形成,进而激活caspase-1。活化的caspase-1作用于GSDMD-N端,在细胞膜上形成孔洞,细胞肿胀破裂,细胞内容物释放,细胞焦亡会释放炎症细胞因子,激发人体免疫系统进而产生抗炎作用,细胞焦亡发生在肿瘤细胞中时,IL-18、IL-1 $\beta$ 、IL-6等炎症细胞因

#### 参考文献:

- [1] LI X, SHI H, ZHANG W, et al. Immunotherapy and targeting the tumor microenvironment: current place and new insights in primary pulmonary NUT carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 690115. DOI: 10.3389/fonc.2021.690115.
- [2] RODAK O, PERIS-DÍAZ MD, OLBROMSKI M, et al. Current landscape of non-small cell lung cancer: epidemiology, histological classification, targeted therapies, and immunotherapy [J]. *Cancers*, 2021, 13 (18): 4705. DOI: 10.3390/cancers13184705.
- [3] YANG TF, ZHU MH, JIANG M, et al. Current status of iridium-based complexes against lung cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1025544. DOI: 10.3389/fphar.2022.1025544.
- [4] CUI C, ZHANG DW, SUN K, et al. Propofol maintains Th17/Treg cell balance in elderly patients undergoing lung cancer surgery through GABAA receptor [J]. *BMC Immunol*, 2022, 23 (1): 1-15. DOI: 10.1186/s12865-022-00490-8.
- [5] WU ZC, WANG H, SHI ZA, et al. Propofol prevents the growth, migration, invasion, and glycolysis of colorectal cancer cells by downregulating lactate dehydrogenase both in vitro and in vivo [J]. *J Oncol*,

- 1674-4152.2017.08.037.
- [4] SOVIO U, GACCIOLI F, COOK E, et al. Prediction of preeclampsia using the soluble fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio [J]. *Hypertension*, 2017, 69 (4) : 731-738. DOI: 10.1161/hypertensionaha.116.08620.
- [5] BOSCO C, GONZÁLEZ J, GUTIÉRREZ R, et al. Oxidative damage to pre-eclamptic placenta; immunohistochemical expression of VEGF, nitrotyrosine residues and von Willebrand factor [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25 (11) : 2339-2345. DOI: 10.3109/14767058.2012.695823.
- [6] HU MY, LI J, BAKER PN, et al. Revisiting preeclampsia: a metabolic disorder of the placenta [J]. *FEBS J*, 2022, 289 (2) : 336-354. DOI: 10.1111/febs.15745.
- [7] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J]. *中华产科学急救电子杂志*, 2015, 4 (4) : 206-213.
- [8] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 [M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [9] 张燕, 林曼, 王秀妹. 妊娠期糖尿病并发子痫前期患者血清 Lipocalin-2、sFlt-1、PLGF水平及临床意义 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16 (18) : 1844-1847. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.18.024.
- [10] 金莉娅, 李慧敏, 吕玲, 等. 重度子痫前期孕妇血清VEGF、sFlt-1及IGF-1水平与围生儿结局的关系研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34 (9) : 1977-1979. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.09.11.
- [11] 周伟宁, 黄演林, 钟志成, 等. 血清sFlt-1/PLGF比值与重度子痫前期的相关性及其预测价值研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33 (23) : 5394-5396. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2018.23.30.
- [12] BOULANGER H, LEFÈVRE G, AHRIZ SAKSI S, et al. Intérêts potentiels des facteurs angiogéniques placentaires comme biomarqueurs dans la pré-éclampsie pour le clinicien [J]. *Néphrologie Thérapeutique*, 2019, 15 (6) : 413-429. DOI: 10.1016/j.nephro.2018.10.005.
- [13] 杨钰, 曾敏, 牛建梅, 等. 频谱多普勒超声联合三维能量多普勒超声评估妊娠高血压综合征患者的胎盘功能 [J]. *肿瘤影像学*, 2019, 28 (2) : 112-116. DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2019.02.009.
- [14] 韩磊, 高燕华, 王珍芳, 等. 三维能量多普勒超声对晚孕期胎盘植入的诊断价值 [J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36 (10) : 1616-1619. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.10.029.
- [15] NETO RM, RAMOS JGL. 3D power Doppler ultrasound in early diagnosis of preeclampsia [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2016, 6 (1) : 10-16. DOI: 10.1016/j.preghy.2015.11.003.
- [16] 赵晟隆, 刘晓巍, 王晶, 等. 孕妇血清可溶性血管内皮生长因子受体-1/胎盘生长因子比值预测子痫前期的意义 [J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48 (9) : 1086-1088. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2020.09.029.
- [17] 沈菲, 杨金菊. 血清可溶性血管内皮生长因子受体-1、胎盘生长因子及其比值对子痫前期发生的预测价值 [J]. *现代医学与健康研究(电子版)*, 2022, 6 (5) : 11-14.
- [18] 刘艳娇, 王荫玲, 李冰, 等. 妊娠早期血清可溶性血管内皮生长因子受体-1、胎盘生长因子水平及两者比值变化与子痫前期发生的相关性 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2022, 32 (12) : 1486-1489.

(编辑 王又冬)

(上接第135页)

- 2022, 2022; 1-11. DOI: 10.1155/2022/8317466.
- [6] TONG XH, TANG R, XIAO MM, et al. Targeting cell death pathways for cancer therapy: recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15 (1) : 174. DOI: 10.1186/s13045-022-01392-3.
- [7] 何欢欢, 宋新强, 王帅. 细胞焦亡在癌症发生发展及治疗中作用的研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36 (7) : 536-543. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2022.07.008.
- [8] CADAVID VARGAS JF, VILLA PEREZ C, SORIA DB, et al. Enhanced antitumor effect of l-buthionine sulfoximine or ionizing radiation by copper complexes with 2, 2'-biquinoline and sulfonamides on A549 2D and 3D lung cancer cell models [J]. *JBIC J Biol Inorg Chem*, 2022, 27 (3) : 329-343. DOI: 10.1007/s00775-022-01933-8.
- [9] 张永强, 刘俊, 陈胜阳, 等. 异丙酚影响基质金属蛋白酶对肺癌癌细胞增殖侵袭能力的作用 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34 (3) : 357-361. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.03.005.
- [10] WALIA HK, SHARMA P, SINGH N, et al. Immunotherapy in small cell lung cancer treatment: a promising headway for future perspective [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23 (2) : 268-294. DOI: 10.1007/s11864-022-00949-1.
- [11] GAVA F, FARIA C, GRAVELLE P, et al. 3D model characterization by 2D and 3D imaging in t (14; 18) -positive B-NHL: perspectives for in vitro drug screens in follicular lymphoma [J]. *Cancers*, 2021, 13 (7) : 1490. DOI: 10.3390/cancers13071490.
- [12] TOFANI LB, ABRIATA JP, LUIZ MT, et al. Establishment and characterization of an in vitro 3D ovarian cancer model for drug screening assays [J]. *Biotechnol Prog*, 2020, 36 (6) : e3034. DOI: 10.1002/btpr.3034.
- [13] 裴圣林, 荆忍, 潘灵辉. 全身麻醉药对癌症转移、复发的影响研究进展 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2021, 13 (2) : 113-120. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2021.02.01.
- [14] 杜洋, 邱鹏程, 王媛媛, 等. 海星皂苷CN-3激活NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路诱导胶质瘤细胞焦亡的作用 [J]. *环球中医药*, 2022, 15 (11) : 2022-2029. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2022.11.005.

(编辑 于溪)