

坦索罗辛对前列腺癌PC-3细胞增殖与凋亡的影响

赵明*, 金珊, 何锦华(天津中医药大学第一附属医院泌尿外科, 天津 300193)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)07-0896-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.07.10

摘要 目的:研究坦索罗辛对前列腺癌PC-3细胞增殖与凋亡的影响。方法:以0(空白对照组)、12.5、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 坦索罗辛(坦索罗辛低、中、高浓度组)作用于PC-3细胞48 h后,通过MTT法检测细胞活力, Hoechst 33258染色检测细胞凋亡率, Western blot法检测核糖体Bax、B淋巴细胞瘤2(Bcl-2)蛋白表达及蛋白激酶B(Akt)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、S6蛋白激酶(p70S6K)、4E结合蛋白1(4E-BP1)的磷酸化水平。结果:与空白对照组比较,坦索罗辛低、中、高浓度组PC-3细胞活力和Akt、p70S6K、4E-BP1磷酸化水平均降低, Bax蛋白表达水平升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);坦索罗辛中、高浓度组PC-3细胞的凋亡率升高, Bcl-2蛋白表达和mTOR磷酸化水平降低($P < 0.01$),上述效果均呈浓度依赖性。结论:坦索罗辛能抑制前列腺癌PC-3细胞增殖并诱导其凋亡,其机制可能与抑制Akt/mTOR信号通路激活有关。

关键词 坦索罗辛;前列腺癌PC-3细胞;增殖;凋亡;蛋白激酶B;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

Effects of Tamsulosin on Proliferation and Apoptosis in Prostatic Cancer PC-3 Cells

ZHAO Ming, JIN Shan, HE Jinhua (Dept. of Urinary Surgery, the First Hospital Affiliated to Tianjin TCM University, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects of tamsulosin on proliferation and apoptosis in prostatic cancer PC-3 cells. METHODS: After treated with 0 (blank control group), 12.5, 25 and 50 $\mu\text{mol/L}$ tamsulosin (tamsulosin low, medium and high-concentration groups) for 48 h, the viability of PC-3 cells was detected by MTT method. Hoechst 33258 staining was used to detect cell apoptosis rate. Western blot was used to determine the expression level of Bax and Bcl-2 protein, and the phosphorylation level of protein kinase B (Akt), mammalian target rapamycin (mTOR), ribosomal S6 protein kinase (p70S6K) and 4E binding protein 1 (4E-BP1). RESULTS: Compared with blank control group, PC-3 cells viability and the phosphorylation level of Akt, p70S6K and 4E-BP1 decreased in tamsulosin low, medium and high-concentration groups, while expression level of Bax protein increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); the apoptosis rate of PC-3 cells was increased in tamsulosin medium and high-concentration groups, while the expression level of Bcl-2 and phosphorylation level of mTOR were decreased ($P < 0.01$), in concentration-dependent manner. CONCLUSIONS: Tamsulosin can inhibit PC-3 cells proliferation and induce cell apoptosis via blocking Akt/mTOR signal pathway.

KEYWORDS Tamsulosin; Prostatic cancer PC-3 cells; Proliferation; Apoptosis; Protein kinase B; Mammalian target rapamycin

前列腺癌是男性泌尿生殖系统的常见肿瘤,在欧美国家及中国其发病率都位居前列,且发病率呈上升趋势。早期前列腺癌可以通过内分泌治疗达到缩小瘤体的目的,但当前前列腺癌从雄激素依赖性发展为雄激素非依赖性阶段后,其预后极差,会使患者死于激素不敏感细胞的广泛转移中^[1-2]。对于雄激素非依赖性前列腺癌目前无有效治疗手段,抑制癌细胞增殖并诱导其凋亡可能成为一项有效策略。

α_1 肾上腺素受体拮抗药已被广泛用于治疗前列腺增生相关的梗阻症状和高血压,按化学结构可将其分为3类,坦索罗辛属于其中的甲氧苯磺胺类。临床上已报道坦索罗辛能显著改善晚期前列腺癌患者的下尿路症状,提高患者的生活质量,亦能治疗前列腺增生^[3]。但坦索罗辛对于前列腺癌的直接治疗作用尚未见报道,因此,笔者尝试设计体外细胞试验,探讨坦索罗辛是否能够影响雄激素非依赖性前列腺癌PC-3细胞的增殖与凋亡及相关机制,以为其临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

BSA/24S型电子天平、PB-10型pH计(北京赛多利斯科学仪器有限公司);CO₂培养箱、超净工作台和超低温冰箱(美国Thermo Scientific公司);ChemiDoc™ XRS型凝胶成像系统(美

* 主治医师。研究方向:泌尿系结石的微创治疗、前列腺癌治疗、泌尿外科相关疾病等。E-mail: ming3edc@163.com

国Bio-Rad公司);AF6000型荧光显微镜(德国Leica公司);Elx-800型酶标分析仪(美国Bio-Tek公司)。

1.2 药品与试剂

盐酸坦索罗辛缓释胶囊[安斯泰来制(中国)有限公司,批号:E2101,规格:每粒20 mg];二喹甲胺(BCA)法蛋白定量试剂盒、小鼠抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GADPH)单克隆抗体、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)(H+L)、辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠IgG(H+L)和Hoechst 33258染色试剂盒(碧云天生物技术研究所);兔抗Bax、B淋巴细胞瘤2(Bcl-2)、蛋白激酶B(Akt)、磷酸化Akt(p-Akt)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、p-mTOR单克隆抗体(美国Epitomics公司);兔抗S6蛋白激酶(p70S6K)、p-p70S6K、4E结合蛋白1(4E-BP1)、p-4E-BP1多克隆抗体(美国Abcam公司)。

1.3 细胞

前列腺癌PC-3细胞购于中国科学院上海细胞库,培养于含10%胎牛血清的DMEM培养基中。

2 方法

2.1 细胞活力的检测

采用MTT法检测细胞活力。将处于对数生长期的PC-3细胞消化,并调整细胞密度为 $4 \times 10^3 \text{ ml}^{-1}$,接种于96孔板,于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO₂培养箱中培养48 h。以0(空白对照组)、12.5、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 坦索罗辛(坦索罗辛低、中、高浓度组)培养PC-3

细胞48 h后,每孔加MTT(5 mg/ml) 20 μ l;4 h后,弃上清,并于每孔加入二甲基亚砜(DMSO) 150 μ l;10 min后,采用酶标仪于570 nm波长处测定光密度(OD)。计算相对细胞活力(%)=给药组OD值/空白对照组OD值 \times 100%。试验重复6次。

2.2 细胞凋亡的检测

将处于对数生长期的PC-3细胞消化,并调整细胞密度为 8×10^3 ml $^{-1}$,接种于6孔板,于37 $^{\circ}$ C、5% CO $_2$ 培养箱中培养48 h。以0(空白对照组)、12.5、25、50 μ mol/L坦索罗辛(坦索罗辛低、中、高浓度组)培养PC-3细胞48 h后,按照Hoechst 33258染色试剂盒说明书进行操作,4%多聚甲醛固定15 min,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤3次,加入Hoechst 33258染色液避光染色15 min,PBS洗涤3次。在荧光显微镜下观察并拍照,通过Imagel软件对荧光强度进行分析,检测细胞凋亡率。

2.3 细胞中Akt/mTOR信号通路及相关因子表达的检测

采用Western blot法检测细胞中Akt/mTOR相关因子的表达。按“2.2”项下方法对细胞进行分组培养48 h后,收集细胞,加入RIPA裂解液裂解,以离心半径为15 cm、10 000 r/min离心10 min,收获蛋白。根据BCA试剂盒说明书对蛋白浓度进行测定。蛋白上样,进行十二烷基硫酸钠凝胶电泳,湿法转膜。加入一抗(兔抗Bax、Bcl-2、Akt、p-Akt、mTOR、p-mTOR单克隆抗体,兔抗p70S6K、p-p70S6、4E-BP1、p-4E-BP1多克隆抗体,稀释比例1:100)孵育,4 $^{\circ}$ C过夜;三羟甲基氨基甲烷盐酸盐溶液(TBST)漂洗后,加入二抗[辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG(H+L)、辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠IgG(H+L),稀释比例1:500]室温孵育1~2 h;TBST漂洗,滴加增强化学发光液(ECL),在凝胶成像系统中曝光。用Quantity One软件对各抗体条带灰度值进行统计。以GADPH为内参,以Bcl-2、Bax与GADPH灰度值的比值表示相应蛋白的相对表达量,以p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR、p-p70S6K/p70S6K、p-4E-BP1/4E-BP1灰度值的比值表示Akt、mTOR、p70S6K、4E-BP1的磷酸化水平。试验重复6次。

2.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。数据资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较用 t 检验,多组间比较用单因素方差分析(One-way ANOVA)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 细胞活力

与空白对照组[(100 \pm 7.13)%]比较,坦索罗辛低、中、高浓度组PC-3细胞的细胞活力降低[(88.04 \pm 7.13)%、(73.98 \pm 4.89)%、(61.03 \pm 5.89)%],差异有统计学意义($P<0.01$)。与坦索罗辛低浓度组比较,坦索罗辛中、高浓度组PC-3细胞的细胞活力降低,差异有统计学意义($P<0.01$);与坦索罗辛中浓度组比较,坦索罗辛高浓度组PC-3细胞的细胞活力降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。

3.2 细胞凋亡率

与空白对照组比较,坦索罗辛中、高浓度组PC-3细胞的凋亡率升高,差异有统计学意义($P<0.01$);与坦索罗辛低浓度组比较,坦索罗辛中、高浓度组PC-3细胞的凋亡率升高,差异有统计学意义($P<0.01$);与坦索罗辛中浓度组比较,坦索罗辛高浓度组PC-3细胞的凋亡率升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。各组细胞凋亡的染色图见图1,凋亡率的测定结果见图2。

3.3 细胞中Akt、mTOR磷酸化水平

与空白对照组比较,坦索罗辛低、中、高浓度组PC-3细胞中Akt磷酸化水平降低,坦索罗辛中、高浓度组PC-3细胞中

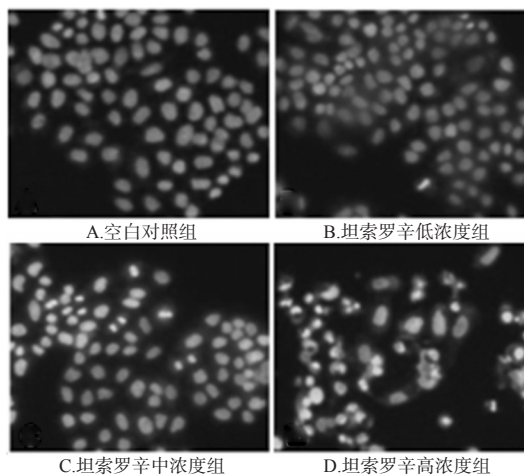


图1 各组细胞凋亡的染色图($\times 40$)

Fig 1 Cell apoptosis staining in each group($\times 40$)

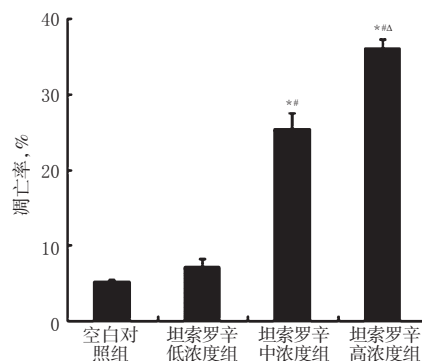


图2 各组细胞凋亡率的检测结果

注:与空白对照组比较,* $P<0.01$;与坦索罗辛低浓度组比较, $^{\#}P<0.01$;与坦索罗辛中浓度组比较, $^{\Delta}P<0.01$

Fig 2 Determination results of cell apoptosis rate in each group

Note: vs. blank control group, * $P<0.01$; vs. tamsulosin low-concentration group, $^{\#}P<0.01$; vs. tamsulosin medium-concentration group, $^{\Delta}P<0.01$

mTOR磷酸化水平降低,差异有统计学意义($P<0.01$);与坦索罗辛低浓度组比较,坦索罗辛中、高浓度组PC-3细胞中Akt、mTOR磷酸化水平降低,差异有统计学意义($P<0.01$);与坦索罗辛中浓度组比较,坦索罗辛高浓度组PC-3细胞中Akt、mTOR磷酸化水平降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。各组细胞中Akt、mTOR磷酸化的电泳图见图3,测定结果见表1。

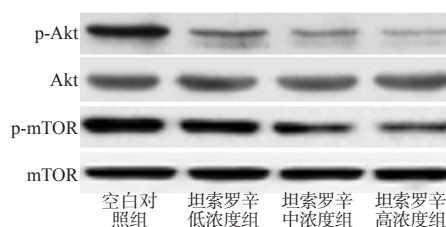


图3 各组细胞中Akt、mTOR磷酸化的电泳图

Fig 3 Electrophoretograms of the phosphorylation of Akt and mTOR in PC-3 cells of each group

3.4 细胞中p70S6K、4E-BP1磷酸化水平

与空白对照组比较,坦索罗辛低、中、高浓度组PC-3细胞中p70S6K、4E-BP1磷酸化水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与坦索罗辛低浓度组比较,坦索罗辛中、高浓

表1 各组细胞中Akt、mTOR磷酸化水平的检测结果($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 1 Determination results of the phosphorylation level of Akt and mTOR in PC-3 cells of each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	p-Akt/Akt	p-mTOR/mTOR
空白对照组	1.13 ± 0.11	1.22 ± 0.10
坦索罗辛低浓度组	0.40 ± 0.04*	1.12 ± 0.09
坦索罗辛中浓度组	0.30 ± 0.02**	0.52 ± 0.06**
坦索罗辛高浓度组	0.18 ± 0.04*** ^Δ	0.34 ± 0.03*** ^Δ

注:与空白对照组比较,* $P < 0.01$;与坦索罗辛低浓度组比较,[#] $P < 0.01$;与坦索罗辛中浓度组比较,^Δ $P < 0.01$

Note: vs. blank control group, * $P < 0.01$; vs. tamsulosin low-concentration group, [#] $P < 0.01$; vs. tamsulosin medium-concentration group, ^Δ $P < 0.01$

度组PC-3细胞中p70S6K、4E-BP1磷酸化水平降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);与坦索罗辛中浓度组比较,坦索罗辛高浓度组中p70S6K、4E-BP1磷酸化水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。各组细胞中p70S6K、4E-BP1磷酸化的电泳图见图4,测定结果见表2。

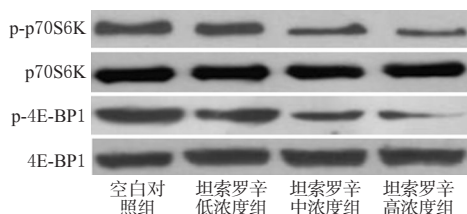


图4 各组细胞中p70S6K、4E-BP1磷酸化的电泳图

Fig 4 Electrophoretograms of the phosphorylation of p70S6K and 4E-BP1 in PC-3 cells of each group

表2 各组细胞中p70S6K、4E-BP1磷酸化水平的检测结果($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 2 Determination results of the phosphorylation level of p70S6K and 4E-BP1 in PC-3 cells of each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	p-p70S6K/p70S6K	p-4E-BP1/4E-BP1
空白对照组	0.95 ± 0.08	1.18 ± 0.07
坦索罗辛低浓度组	0.83 ± 0.00*	0.61 ± 0.01**
坦索罗辛中浓度组	0.42 ± 0.04***	0.40 ± 0.02***
坦索罗辛高浓度组	0.37 ± 0.03*** ^Δ	0.30 ± 0.14*** ^Δ

注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与坦索罗辛低浓度组比较,[#] $P < 0.01$;与坦索罗辛中浓度组比较,^Δ $P < 0.05$,^{ΔΔ} $P < 0.01$

Note: vs. blank control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. tamsulosin low-concentration group, [#] $P < 0.01$; vs. tamsulosin medium-concentration group, ^Δ $P < 0.05$, ^{ΔΔ} $P < 0.01$

3.5 细胞中Bax、Bcl-2蛋白表达

与空白对照组比较,坦索罗辛低、中、高浓度组PC-3细胞中Bax蛋白的相对表达量升高,坦索罗辛中、高浓度组PC-3细胞中Bcl-2蛋白相对表达量降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);与坦索罗辛低浓度组比较,坦索罗辛中、高浓度组PC-3细胞中Bax蛋白相对表达量升高、Bcl-2蛋白相对表达量降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);与坦索罗辛中浓度组比较,坦索罗辛高浓度组PC-3细胞中Bax蛋白相对表达量升高,Bcl-2表达量降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。各组细胞中Bax、Bcl-2蛋白表达的电泳图见图5,测定结果见表3。

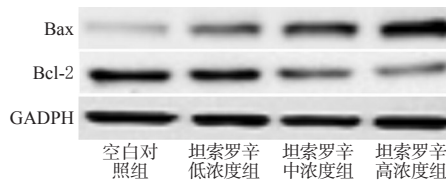


图5 各组细胞中Bax、Bcl-2蛋白表达的电泳图

Fig 5 Electrophoretograms of the expressions of Bax and Bcl-2 protein in PC-3 cells of each group

表3 各组细胞中Bax、Bcl-2蛋白表达的检测结果($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 3 Determination results of the expressions of Bax and Bcl-2 protein in PC-3 cells of each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	Bax/GADPH	Bcl-2/GADPH
空白对照组	0.25 ± 0.00	0.93 ± 0.08
坦索罗辛低浓度组	0.33 ± 0.02*	0.90 ± 0.09
坦索罗辛中浓度组	0.52 ± 0.04**	0.35 ± 0.03**
坦索罗辛高浓度组	1.08 ± 0.04*** ^Δ	0.28 ± 0.14*** ^Δ

注:与空白对照组比较,* $P < 0.01$;与坦索罗辛低浓度组比较,[#] $P < 0.01$;与坦索罗辛中浓度组比较,^Δ $P < 0.05$,^{ΔΔ} $P < 0.01$

Note: vs. blank control group, * $P < 0.01$; vs. tamsulosin low-concentration group, [#] $P < 0.01$; vs. tamsulosin medium-concentration group, ^Δ $P < 0.05$, ^{ΔΔ} $P < 0.01$

4 讨论

癌症是一类以细胞过度生长和无限增殖为主要特征的疾病,肿瘤细胞的过度生长常伴随着凋亡通路多个蛋白表达的失调,从而导致凋亡的抑制。Akt/mTOR信号通路是与细胞增殖和凋亡密切相关的信号通路之一。研究已发现,Akt/mTOR信号通路参与肿瘤细胞凋亡、增殖、迁移、侵袭、转移、血管新生以及细胞周期的调控等^[4]。该通路在遗传学上的基因多态性或生化水平的激活常发生于肿瘤发生发展过程中,同时该信号通路激活程度也成为肿瘤患者预后判断的重要指标之一,因此使该信号通路丧失活性逐渐成为肿瘤预防和肿瘤靶向治疗研究的热点^[5]。已报道原发性前列腺癌中发生了Akt/mTOR信号通路的激活,并导致了mTOR及其下游信号通路的过度活化^[6]。同时有临床试验将Akt和mTOR抑制剂用于前列腺癌患者的治疗,并且取得了一定的疗效^[7]。

Akt被上游的3,4,5-三磷酸脂酰肌醇(PIP3)激活后,使活化的Akt通过磷酸化作用激活或抑制下游靶蛋白(如Bax、Bcl-2等)的表达,进而调节细胞的增殖、分化及凋亡等过程。p-Akt在前列腺癌中高表达,与肿瘤的复发有关,可将其作为肿瘤发生发展的生物标志物^[8]。Bax在前列腺癌中的阳性表达显著低于正常前列腺组织,而Bcl-2在前列腺癌中的阳性表达显著高于正常前列腺组织,并与病理分级、临床分期密切相关^[9]。已有文献报道,通过降低Akt磷酸化水平、上调Bax表达、下调Bcl-2表达,能显著地诱导前列腺癌细胞PC-3凋亡^[9]。

激活后的Akt还可以通过直接磷酸化或间接激活两种途径激活下游的mTOR信号。mTOR是一种由2000多个氨基酸组成的非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,能使苏氨酸发生磷酸化,其最主要的生物学功能是参与蛋白翻译的调节。激活后的磷酸化mTOR可以通过调节核糖体S6K和真核生物启动因子4E-BP1来参与蛋白翻译。其中S6K被磷酸化后,能增强含嘧啶基序的蛋白翻译。而4E-BP1能与真核细胞翻译启动因子(eIF-4E)结合,抑制蛋白翻译,当4E-BP1被磷酸化后,会导致4E-BP1从eIF-4E释放出来,从而促进翻译的进行。在前列腺癌中,mTOR、4E-BP1磷酸化水平都显著提高^[10]。通过抑制Akt/mTOR信号通路激活,并下调其底物p70S6K及4E-BP1

丙泊酚对肝癌 HepG2 细胞侵袭的影响

李文星^{1,2,3*}, 李锦成^{1,2,3#}(1.天津医科大学肿瘤医院麻醉科,天津 300060;2.国家肿瘤临床医学研究中心,天津 300060;3.天津市肿瘤防治重点实验室,天津 300060)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)07-0899-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.07.11

摘要 目的:研究丙泊酚对肝癌 HepG2 细胞侵袭的影响。方法:以 0(阴性对照)、1、3、10 μg/ml 丙泊酚作用于肝癌 HepG2 细胞 48 h 后,采用 MTT 法检测细胞活力,Transwell 法检测细胞侵袭能力,Western blot 法检测基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、MMP-9、E-钙黏附素(E-cadherin)、锌指转录因子(Snail)的表达及核因子-κB p65(NF-κB p65)磷酸化水平。结果:与阴性对照比较,1、3、10 μg/ml 丙泊酚能降低 HepG2 细胞活力和侵袭能力,下调 NF-κB p65 磷酸化水平和 Snail 表达,上调 E-cadherin 表达($P < 0.01$);3、10 μg/ml 丙泊酚能下调 MMP-2、MMP-9 表达($P < 0.01$)。上述效果均呈浓度依赖性($P < 0.01$)。结论:丙泊酚能抑制肝癌 HepG2 细胞侵袭,其机制可能与抑制 NF-κB/Snail 信号通路有关。

关键词 丙泊酚;肝癌 HepG2 细胞;侵袭;基质金属蛋白酶;E-钙黏蛋白;锌指转录因子;核因子-κB

Effects of Propofol on Hepatoma Carcinoma HepG2 Cell Invasion

LI Wenxing^{1,2,3}, LI Jincheng^{1,2,3}(1.Dept. of Anesthesiology, Tianjin Medical University Cancer Hospital, Tianjin 300060, China; 2.National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; 3.Tianjin Key Lab of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of propofol on invasion of hepatoma carcinoma HepG2 cell. METHODS: MTT method was used to detect the viability of HepG2 cells which were cultured with 0 (negative control), 1, 3 and 10 μg/ml propofol for 48 h. The ability of cell invasion was detect by Transwell method. The phosphorylation level of nuclear factor-κB p65 (NF-κB p65) and the expression of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2), MMP-9, E-cadherin and Snail were detected by Western blot method. RESULTS: Compared with negative control, 1, 3, 10 μg/ml propofol inhibited the cell viability and invasion, down-regulated the expression of Snail and the phosphorylation level of NF-κB p65, and up-regulated the expression of E-cadherin ($P < 0.01$). 3, 10 μg/ml propofol down-regulated the expression of MMP-2 and MMP-9 ($P < 0.01$). Above effects depended on drug concentration ($P < 0.01$). CONCLUSIONS: Propofol can suppress HepG2 invasion, which might be related to the inhibition of NF-κB / Snail signal pathway.

KEYWORDS Propofol; Hepatoma carcinoma HepG2 cells; Invasion; MMP; E-cadherin; Snail; NF-κB

磷酸化水平,能显著抑制前列腺癌细胞的增殖^[6]。

本研究结果表明,12.5、25、50 μmol/L 坦索罗辛能显著抑制 PC-3 细胞活力,25、50 μmol/L 坦索罗辛能显著诱导细胞凋亡,提示一定浓度的坦索罗辛能显著诱导细胞凋亡。通过 Western blot 法检测进一步发现,Akt、mTOR、p70S6K 及 4E-BP1 磷酸化水平都显著降低,说明坦索罗辛可能作为 Akt/mTOR 通路的抑制剂,从而使此通路失活,抑制 PC-3 细胞增殖并诱导细胞凋亡。

参考文献

- [1] 王晖,周玉生,郑兴.染料木素防治前列腺癌的研究进展[J].中国药房,2013,24(3):279.
- [2] Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates[J]. *Clin Epidemiol*, 2012, doi:10.2147/CLEP.S16747.
- [3] 张盛龙.坦索罗辛在晚期前列腺癌中应用的疗效观察及安全性[J].中国实用医药,2014,9(29):139.
- [4] 贾艳菊,季晖. PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路与前列腺癌关系的研究进展[J].药学与临床研究,2015,23(2):160.

* 医师,硕士。研究方向:肿瘤患者麻醉。电话:022-23340123-5701。E-mail: mrlitjin@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:肿瘤患者麻醉。电话:022-23340123-5701。E-mail: 85303800@qq.com

- [5] Fransecky L, Mochmann LH, Baldus CD. Outlook on PI3K/AKT/mTOR inhibition in acute leukemia[J]. *Mol Cell Ther*, 2015, doi:10.1186/s40591-015-0040-8.
- [6] Dai B, Kong YY, Ye DW, et al. Activation of the mammalian target of rapamycin signalling pathway in prostate cancer and its association with patient clinicopathological characteristics[J]. *BJU Int*, 2009, 104(7): 1 009.
- [7] Chee KG, Longmate J, Quinn DI, et al. The AKT inhibitor perifosine in biochemically recurrent prostate cancer: a phase II California/Pittsburgh cancer consortium trial[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2007, 5(7): 433.
- [8] 陈美霓,郭巍,王爱红.前列腺癌组织中 HIF-1α、Bcl-2、Bax 蛋白表达及意义[J].山东医药,2014,54(36):42.
- [9] Lin TH, Chen WC, Wu HC, et al. Induction of apoptosis in human DU145 prostate cancer cells by KHC-4 treatment[J]. *Chin J Physiol*, 2014, 57(2): 99.
- [10] Faraj SF, Albadine R, Chaux A, et al. Activation of mammalian target of rapamycin signaling pathway markers in minute adenocarcinoma of the prostate[J]. *Urology*, 2013, 82(5): 1 083.

(收稿日期:2015-08-27 修回日期:2015-10-13)

(编辑:邹丽娟)