

• 论 著 •

布比卡因通过 PI3K/AKT/mTOR 通路对膀胱癌细胞 凋亡和铁死亡的影响*

钱 静, 李向南[△], 袁从虎, 吴晓丽, 潘高健, 盛如意, 高 群
南京医科大学附属盐城市第三人民医院麻醉科, 江苏盐城 224005

摘 要:目的 探讨布比卡因对膀胱癌细胞凋亡和铁死亡的影响及其机制。方法 常规培养人膀胱癌细胞(T24 和 5637)和人尿路上皮细胞(SV-HUC-1), MTT 实验检测布比卡因细胞毒性, 筛选合适处理浓度, 将 T24 和 5637 细胞分为对照组、0.25、0.5 和 1 mmol/L 布比卡因组、布比卡因+铁死亡激动剂(Erastin)组、布比卡因+铁死亡抑制剂(Fer-1)组细胞和布比卡因+PI3K 激动剂(740Y-P)组。采用流式细胞术检测细胞凋亡率, 相应试剂盒检测 Fe^{2+} 、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)和活性氧(ROS)水平, Western blot 检测 Bcl-2、Bax、细胞色素 C、xCT、GPX4 和磷脂酰肌醇 3/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)相关蛋白表达。结果 0.25、0.5、1、2、4、8、16 mmol/L 布比卡因均可明显抑制 T24 和 5637 细胞的活性($P < 0.001$), 选择仅对癌细胞有毒性的 0.25、0.5 和 1 mmol/L 布比卡因进行后续研究。与对照组比较, 随着布比卡因浓度增加, T24 和 5637 细胞凋亡率、 Fe^{2+} 、ROS 和 MDA 水平逐渐升高, GSH 水平逐渐降低, 差异有统计学意义($P < 0.001$); 与 1 mmol/L 布比卡因组比较, 布比卡因+Erastin 组 Fe^{2+} 水平升高, 而布比卡因+Fer-1 组降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Western blot 结果显示, 与对照组比较, 布比卡因组细胞色素 C 蛋白表达增高, Bax/Bcl-2、xCT、GPX4 表达, 以及 PI3K p85 α /PI3K、p-AKT(Thr308)/AKT、p-AKT(Ser473)/AKT 和 p-mTOR(Ser2448)/mTOR 比值降低, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。验证实验结果显示, 与对照组比较, 布比卡因+740Y-P 组细胞活力和 GSH 水平升高, Fe^{2+} 水平和细胞色素 C 蛋白表达降低($P < 0.001$)。结论 布比卡因可通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活诱导膀胱癌细胞凋亡和铁死亡。

关键词:布比卡因; 膀胱癌; 凋亡; 铁死亡; PI3K/AKT/mTOR 信号通路

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.08.004

中图法分类号:R285;R737.14

文章编号:1673-4130(2024)08-0913-07

文献标志码:A

Effect of bupivacaine on apoptosis and ferroptosis in bladder cancer cells via PI3K/AKT/mTOR pathway*

QIAN Jing, LI Xiangnan[△], YUAN Conghu, WU Xiaoli, PAN Gaojian, SHENG Ruyi, GAO Qun

Department of Anesthesiology, Yancheng Third People's Hospital Affiliated to
Nanjing Medical University, Yancheng, Jiangsu 224005, China

Abstract: **Objective** To explore the effects of local anesthetic bupivacaine on bladder cancer cells apoptosis and ferroptosis in vitro and its mechanism. **Methods** Human bladder cancer cells (T24 and 5637) and uroepithelial cells (SV-HUC-1) were routinely cultured, and bupivacaine cytotoxicity was tested by MTT assay to select the appropriate concentration. T24 and 5637 cells were divided into control, 0.25, 0.5 and 1 mmol/L bupivacaine group, bupivacaine+ferroptosis agonist (Erastin) group, bupivacaine+ferroptosis inhibitor (Fer-1) group and bupivacaine+PI3K agonist (740Y-P) group. Flow cytometry was used to detect the apoptosis rate, the levels of Fe^{2+} , MDA, GSH and ROS were detected by the corresponding kits, and Western blot was used to assay Bcl-2, Bax, cytochrome C, xCT, GPX4 and PI3K/AKT/mTOR-related protein expression. **Results** 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 mmol/L bupivacaine significantly inhibited the activity of T24 and 5637 cells ($P < 0.001$), and 0.25, 0.5 and 1 mmol/L bupivacaine, which were only toxic to cancer cells, were selected for the follow-up study. Compared with the control group, the apoptosis rate, Fe^{2+} , ROS and MDA levels of T24 and 5637 cells gradually increased and GSH content gradually decreased with the increase of bupivacaine concentration ($P < 0.001$). Compared with the 1 mmol/L bupivacaine group, the Fe^{2+} level of the bupivacaine+Erastin group increased, while the bupivacaine+Fer-1 group decreased ($P < 0.05$). Western blot results

* 基金项目:江苏省医学科研基金面上项目(M202066)。

作者简介:钱静,女,副主任医师,主要从事麻醉药理及基础研究。 [△] 通信作者, E-mail: mucuo@163.com。

showed that compared with the control group, cytochrome C protein expression was increased in the bupivacaine group, and the expression of Bax/Bcl-2, xCT, and GPX4, as well as the expression of PI3K p85 α /PI3K, p-AKT(Thr308)/AKT, p-AKT(Ser473)/AKT, and p-mTOR (Ser2448)/mTOR ratios were decreased ($P < 0.001$). The results of validation experiments showed that cell viability and GSH level were elevated, and Fe²⁺ level and cytochrome C protein expression were decreased in the bupivacaine + 740Y-P group compared with the control group ($P < 0.001$). **Conclusion** Bupivacaine could induce apoptosis and ferroptosis in bladder cancer cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR pathway activation.

Key words: bupivacaine; bladder cancer; apoptosis; ferroptosis; PI3K/AKT/mTOR pathway

膀胱癌是泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,目前其临床总体治愈率仍不理想^[1]。研究表明,应用局部麻醉药可能具有杀伤或抑制肿瘤细胞的作用,预防癌症患者术后复发^[2]。布比卡因作为临床常用局部麻醉药,通过其钠通道阻滞特性用于局部浸润、硬膜外和鞘内麻醉^[3]。研究发现,布比卡因通过消耗烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)诱导神经母细胞瘤、卵巢癌和前列腺癌细胞凋亡,减少胃癌的发生^[4-5],但其对膀胱癌的作用尚鲜见报道。铁死亡是近年发现的由脂质过氧化作用驱动的非凋亡性细胞死亡模式^[6],多种药物可通过诱导铁死亡抑制肿瘤细胞的生长^[7]。然而,麻醉药介导的肿瘤抑制作用与铁死亡之间的关系仍需探索。本研究观察布比卡因对膀胱癌细胞凋亡、铁死亡和氧化应激的影响,同时探讨磷脂酰肌醇3/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)信号通路在其中的调控机制。

1 材料与方法

1.1 材料 人膀胱癌细胞(T24 和 5637)和人尿路上皮细胞(SV-HUC-1)购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心。试剂:盐酸布比卡因注射液(货号:H20056442)购自上海朝晖药业有限公司;MTT 检测试剂盒(货号:M1020)购自索莱宝科技有限公司;丙二醛(MDA,货号:675067)和铁测定(货号:P8374)试剂盒购自美国 Sigma-Aldrich 公司;谷胱甘肽(GSH)测定试剂盒(货号:ab138881)购自美国 Abcam 公司;Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒(货号:C1062L)购自碧云天生物科技有限公司;xCT(货号:ab175186)、GPX4(货号:ab40993)、Bcl-2(货号:ab117115)、Bax(货号:ab3191)、细胞色素 C(货号:ab13354)和 β -actin 抗体(货号:ab8224)购自美国 Abcam 公司;PI3K(货号:4292)、p-PI3K p85 α (货号:17366)、AKT(货号:9272)、p-AKT Thr308(货号:13038)、p-AKT Ser473(货号:4060)、mTOR(货号:2972)和 p-mTOR Ser2448 抗体(货号:5536)购自美国 CST 公司。仪器:Cytation3 多功能酶标仪(美国 BioTek 公司);Chemi Doc XRS 化学发光凝胶成像分析系统(美国 Bio-Rad 公司);160HR 高速冷冻离心机(美国赛默飞公司);倒置式生物显微镜(日本 Olympus 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和分组 所有细胞均在 37 °C 和 5% CO₂ 环境下,置于含 10% 胎牛血清(FBS)的 DMEM 高糖培养基中培养。当细胞达 80%~90% 融合度时,选择仅对癌细胞具有毒性的适当浓度,分为对照组(0 mmol/L 布比卡因)、布比卡因组(0.25、0.5 和 1 mmol/L)、布比卡因(1 mmol/L) + 铁死亡激动剂(Erastin, 10 μ mol/L)组、布比卡因(1 mmol/L) + 铁死亡抑制剂(Fer-1, 10 μ mol/L)组和布比卡因(1 mmol/L) + PI3K 激动剂(740Y-P, 25 nmmol/L)组。对照组仅给予等体积磷酸盐缓冲液(PBS)处理。

1.2.2 MTT 实验检测细胞活性 将 T24 和 5637 细胞按照每孔 5×10^3 个接种到 96 孔板中。24 h 后,分别加入布比卡因(0、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、1、2、4、8、16 mmol/L)再处理 24 h。每孔加入 20 μ L MTT 试剂,继续培养 4 h。弃上清,每孔加入 DM-SO 200 μ L。振荡 30 s,采用酶标仪检测 570 nm 波长处的吸光度。

1.2.3 流式细胞术检测细胞凋亡 收集各组处理后细胞,利用 Annexin V-FITC/PI 试剂盒,上流式细胞仪检测 1 h 内细胞凋亡率。

1.2.4 Transwell 实验检测细胞侵袭 将各组细胞重悬至 100 μ L 无血清培养基,加入 Transwell 小室中,并放至加有 500 μ L 完全培养基的下室中继续培养 24 h。4% 多聚甲醛固定膜表面细胞,吉姆萨染色,显微镜下观察统计细胞穿膜数目。

1.2.5 Fe²⁺ 浓度测定 收集各组细胞并用 RIPA 裂解液裂解,离心收集上清。96 孔板中每孔加入 50 μ L 上清液和 50 μ L 盐酸(0.1 mmol/L),孵育 30 min。随后,每孔加入铁探针 100 μ L,继续孵育 60 min。采用酶标仪检测 562 nm 波长处吸光度。

1.2.6 DEFH-DA 法检测活性氧(ROS) 将各组细胞接种于 6 孔板中(1×10^5 个/孔),24 h 后弃去培养基,每孔加入 DCFH-DA 50 μ mol/L,37 °C 反应 30 min,弃上清。荧光显微镜和酶标仪检测荧光强度,激发波长 488 nm,检测波长 525 nm。

1.2.7 细胞 MDA 和 GSH 水平测定 收集各组细胞,利用 MDA 和 GSH 检测试剂盒测定细胞上清液中 MDA 和 GSH 水平,步骤参照试剂盒说明书进行。

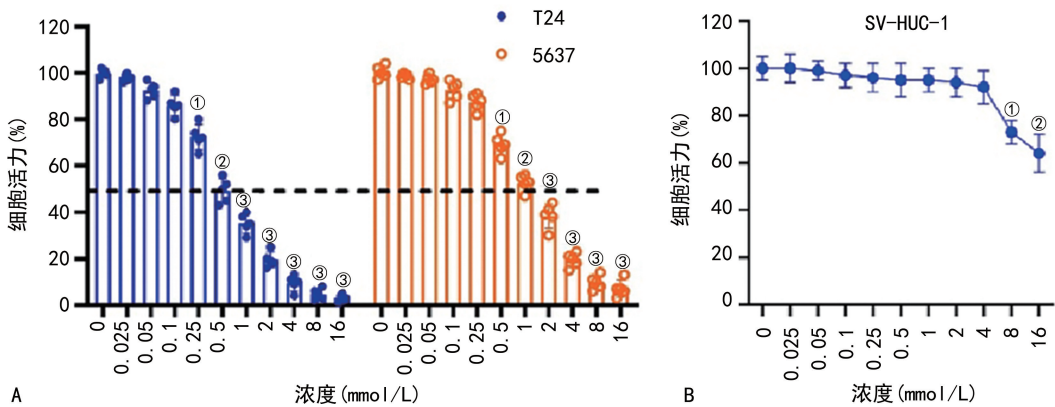
1.2.8 Western blot 检测凋亡和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关蛋白表达 各组细胞经 RIPA

裂解后,离心获得总蛋白。BCA 蛋白测定试剂盒定量浓度。以 10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白 50 μg ,电湿转将蛋白转移至 PVDF 膜上,室温下 5%脱脂牛奶封闭 1 h,一抗(1:1 000)4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。次日,二抗(1:10 000)室温孵育 2 h,然后将 ECL 化学发光液加至 PVDF 膜上,滴加显影液和定影液曝光,并在凝胶图像分析系统上拍照。利用 Image J 根据灰度值计算目的蛋白相对表达量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 同浓度布比卡因对膀胱癌细胞活性的影响



注:与对照组比较,① $P<0.05$,② $P<0.01$,③ $P<0.001$ 。

图 1 MTT 实验检测不同浓度布比卡因对人膀胱癌和正常尿路上皮细胞活性的影响

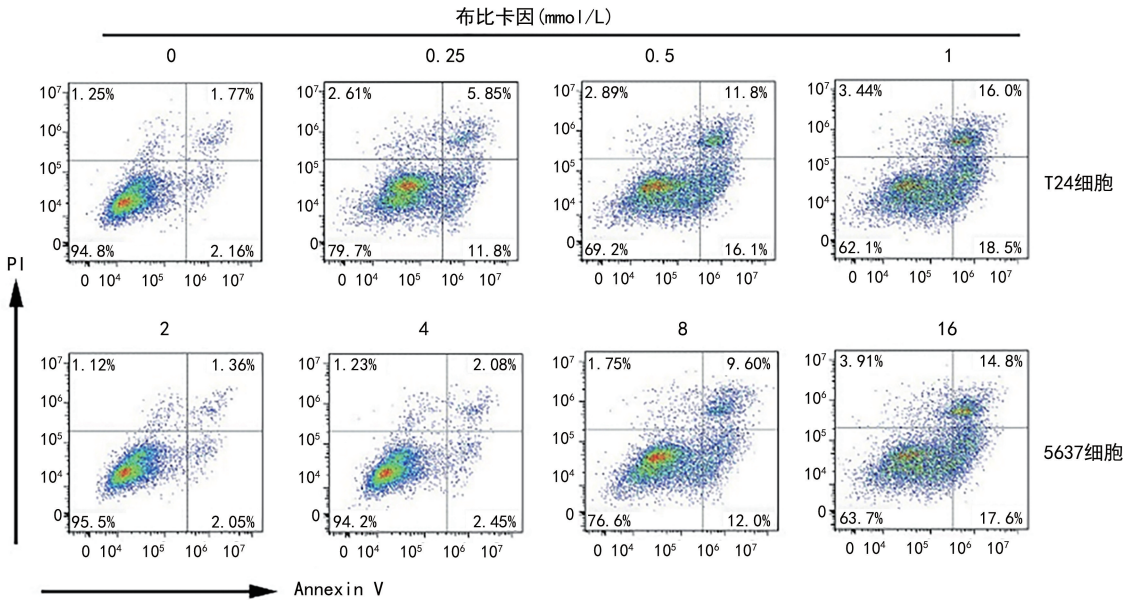


图 2 布比卡因对膀胱癌细胞凋亡的影响

2.3 布比卡因对膀胱癌细胞铁死亡的影响 与对照组 T24 和 5637 细胞比较,布比卡因(0.25、0.5 和 1 mmol/L)可随浓度升高逐渐增加细胞中 Fe^{2+} 、ROS

MTT 结果显示,布比卡因在 0~0.1 mmol/L 浓度范围内对 T24 和 5637 细胞活力无影响,但在 0.25、0.5、1、2、4、8、16 mmol/L 浓度下对 T24 和 5637 细胞活性均有明显抑制作用($P<0.05$);而仅当布比卡因浓度 ≥ 8 mmol/L 时,SV-HUC-1 细胞活性显著降低($P<0.05$)。见图 1。

2.2 布比卡因对膀胱癌细胞凋亡的影响 流式细胞术结果显示,0、0.25、0.5 和 1 mmol/L 布比卡因处理 24 h 后 T24 细胞凋亡率分别为 2.16% $\pm$ 0.32%、11.80% $\pm$ 1.12%、16.10% $\pm$ 1.76% 和 18.50% $\pm$ 2.34%,5637 细胞凋亡率分别为 2.05% $\pm$ 0.28%、2.45% $\pm$ 0.31%、12.00% $\pm$ 1.36% 和 17.60% $\pm$ 2.23%。与对照组 T24 和 5637 细胞比较,布比卡因处理细胞的凋亡率随浓度增加逐渐升高($P<0.05$)。见图 2。

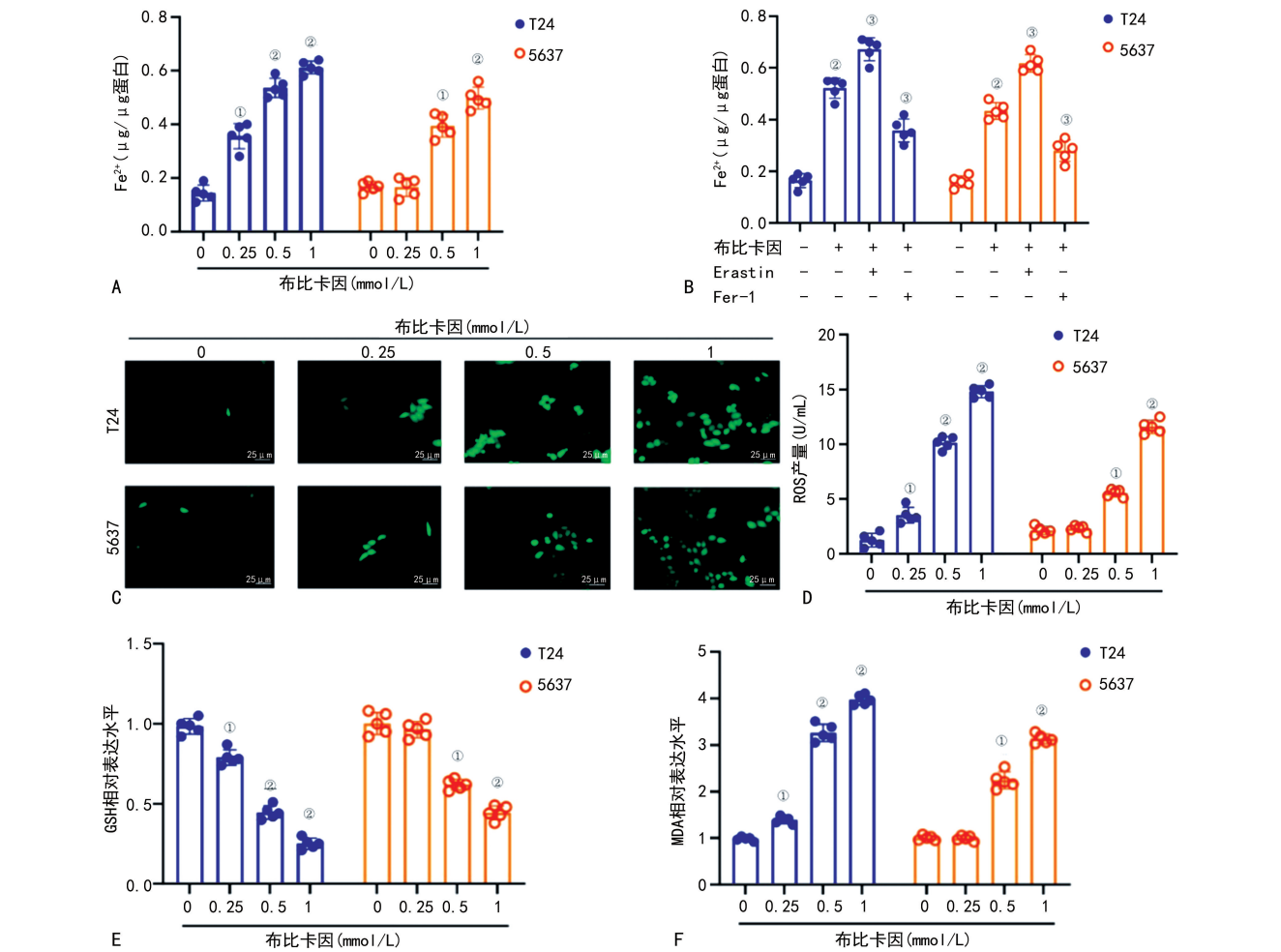
和 MDA 水平,并降低 GSH 水平($P<0.001$)。与 1 mmol/L 布比卡因组比较,布比卡因+Erastin 组 T24 和 5637 细胞 Fe^{2+} 水平均明显升高;而布比卡

因+Fer-1 组细胞 Fe^{2+} 水平较布比卡因组显著降低 ($P<0.05$)。见图 3。

2.4 布比卡因对膀胱癌细胞凋亡和铁死亡相关蛋白表达的影响

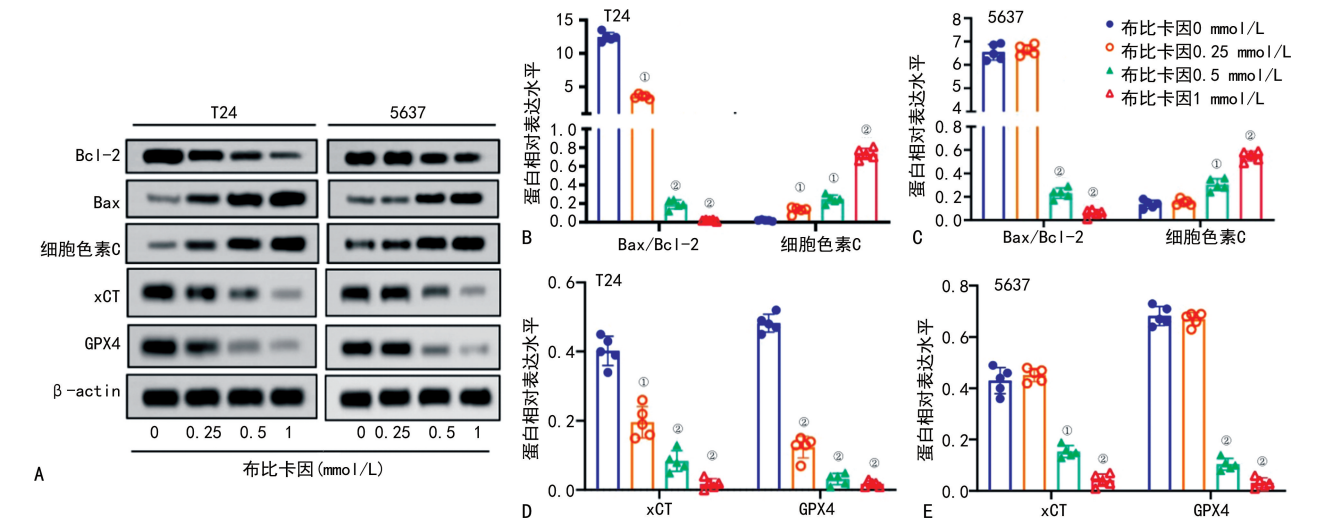
Western blot 结果显示,与对照组 T24

和 5637 细胞比较,布比卡因 0.25、0.5 和 1 mmol/L 处理可随浓度增加显著降低膀胱癌细胞 xCT、GPX4 蛋白表达和 Bax/Bcl-2,并增加细胞色素 C 蛋白表达 (均 $P<0.05$),见图 4。



注:A和B为细胞中 Fe^{2+} 水平比较;C为DCFH-DA 探针检测细胞内 ROS 水平;D为 ROS 水平统计图;E为细胞中 GSH 相对表达水平比较;F为细胞中 MDA 相对表达水平比较;与对照组相比,① $P<0.05$,② $P<0.01$;与 1.0 mmol/L 布比卡因处理细胞相比,③ $P<0.05$ 。

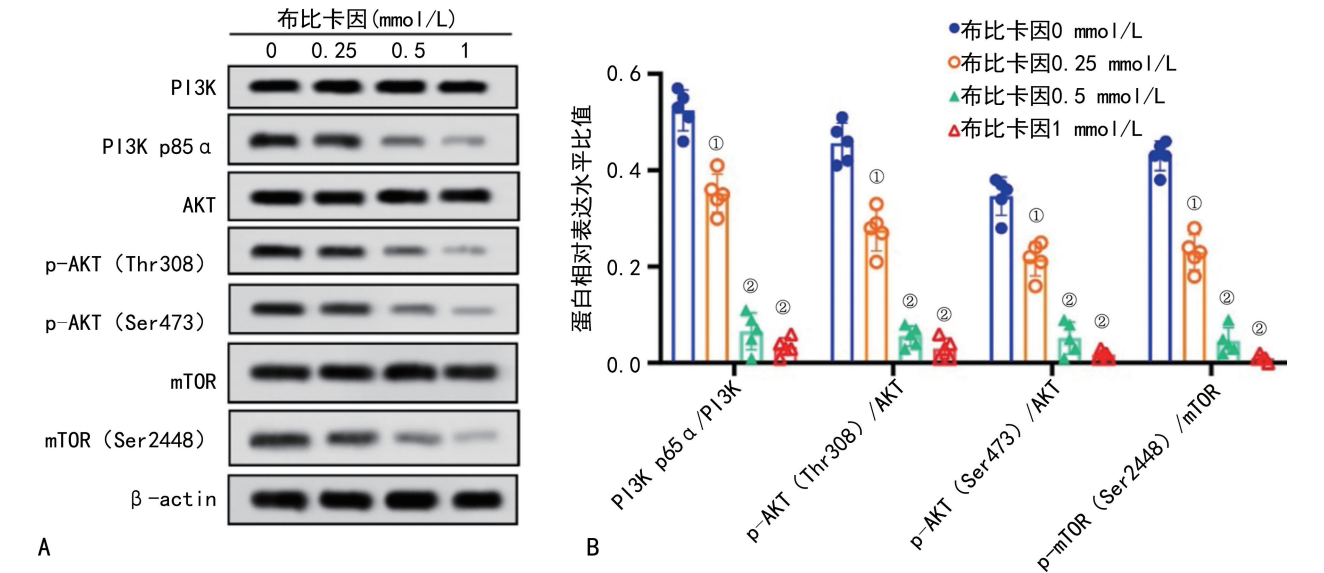
图 3 布比卡因对膀胱癌细胞铁死亡的影响



注:A为 Western blot 检测各组细胞 Bax/Bcl-2、细胞色素 C、xCT 和 GPX4 蛋白表达;B~E为 xCT 和 GPX4 相对表达水平统计图;与对照组相比,① $P<0.05$,② $P<0.01$ 。

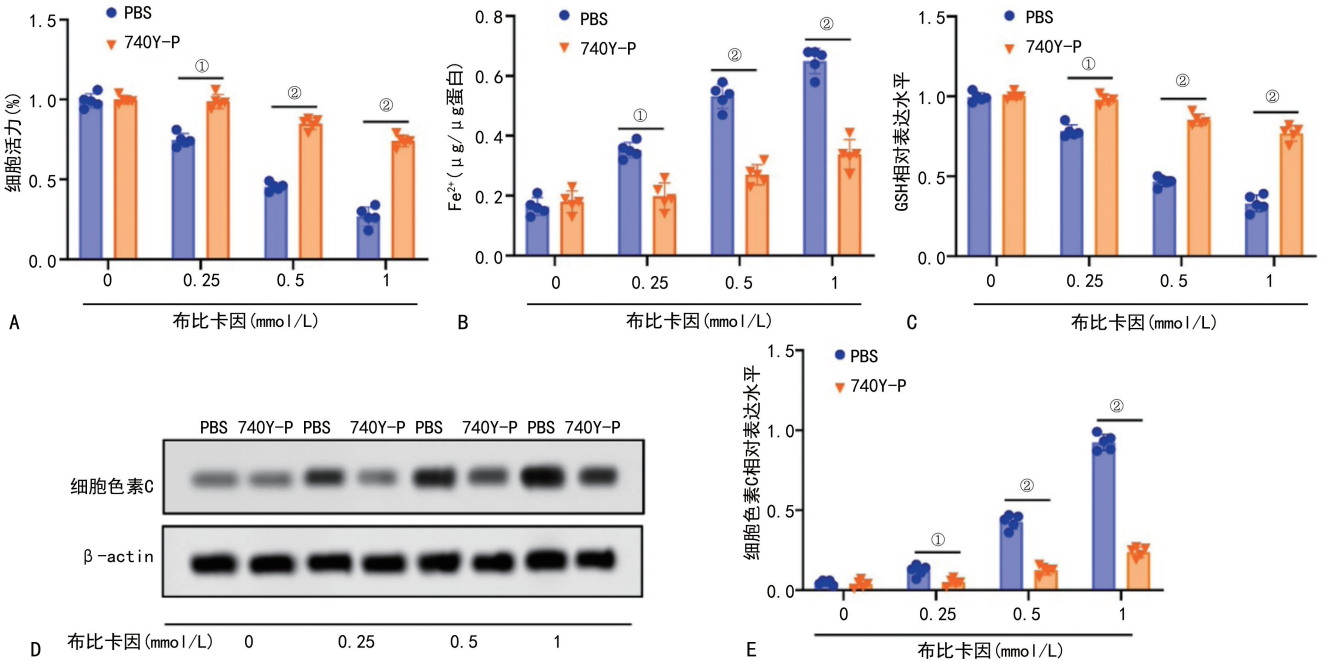
图 4 布比卡因对膀胱癌细胞凋亡和铁死亡相关蛋白表达的影响

2.5 布比卡因对膀胱癌细胞 PI3K/AKT/mTOR 信号通路活性的影响 与对照组 T24 和 5637 细胞比较,布比卡因(0.25、0.5 和 1 mmol/L)可随浓度升高显著降低膀胱癌细胞 PI3K p85 α /PI3K、p-AKT (Thr308)/AKT、p-AKT(Ser473)/AKT 和 p-mTOR (Ser2448)/mTOR 比值($P<0.05$)。见图 5。



注:A 为 Western blot 检测代表图;B 为蛋白相对表达水平统计图;与对照组比较,^① $P<0.05$,^② $P<0.01$ 。

图 5 布比卡因对膀胱癌细胞 PI3K/AKT/mTOR 信号通路活性的影响



注:A 为 MTT 实验检测细胞活力;B 为细胞内 Fe^{2+} 比较;C 为细胞内 GSH 相对表达水平比较;D 为 Western blot 检测细胞色素 C 蛋白表达;E 为细胞色素 C 相对表达水平统计图;与对照组比较,^① $P<0.05$,^② $P<0.01$ 。

图 6 抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路对布比卡因诱导细胞色素 C 表达的影响

3 讨 论

布比卡因作为临床常用酰胺衍生物局部麻醉药,最近的一些研究关注其潜在的肿瘤细胞毒性,例如,

2.6 抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对布比卡因诱导膀胱癌细胞铁死亡的影响 与对照组比较,布比卡因+740Y-P 组细胞活力和 GSH 水平明显升高, Fe^{2+} 水平和细胞色素 C 蛋白表达显著减少,差异均有统计学意义($P<0.05$),见图 6。

布比卡因在一定浓度范围内可诱导卵巢癌和前列腺癌细胞死亡,并抑制结肠癌和胰腺癌细胞增殖,进而抑制肿瘤进展^[5]。但布比卡因对膀胱癌细胞的作用

鲜有报道。张振翼等^[3]的研究发现,布比卡因可通过降低肝癌 HepG2 细胞中 miR-191 表达,促进 KLF6 表达,从而抑制细胞增殖和侵袭并促进其凋亡。这表明布比卡因具有抗癌作用,可能有效抑制癌细胞活性。本研究结果显示,布比卡因处理可呈剂量依赖关系(0.25、0.5、1、2、4、8、16 mmol/L)抑制 T24 和 5637 细胞的增殖活性,但只有当布比卡因浓度 ≥ 8 mmol/L 时可对 SV-HUC-1 细胞产生毒性。这与上述研究结果一致,提示本文选择的 4 种剂量(0、0.25、0.5、1 mmol/L)布比卡因对正常细胞无影响,而对膀胱癌细胞有明显毒性影响。

目前抗癌药抑制肿瘤细胞增殖的主要机制是诱导其凋亡^[8]。CHAPMAN 等^[9]在体外研究中发现,随着布比卡因浓度和接触时间的增加,软骨肿瘤细胞凋亡数量显著增多。布比卡因通过线粒体损伤和丝裂原活化蛋白激酶的激活对乳腺癌和甲状腺癌细胞亦表现出显著的促凋亡作用,抑制肿瘤细胞活力和克隆形成^[10]。这表明布比卡因可能通过促进细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用。本研究结果显示,布比卡因处理膀胱癌细胞后,Bax/Bcl-2 较对照组降低,细胞凋亡率升高。这与 CHANG 等^[10]的研究结论类似。上述结果提示布比卡因对膀胱癌细胞具有促凋亡作用。

铁死亡是近年来新发现的一种新型程序性细胞死亡形式,与其他经典的非凋亡性细胞死亡程序不同,其特征为大量铁依赖性脂质过氧化产物积累,在多种肿瘤相关疾病中发挥作用^[6]。此外,当机体铁平衡遭到破坏时,过量游离 Fe^{2+} 与过氧化氢作用,产生羟基自由基,促进脂质过氧化,诱导细胞死亡^[11]。据报道,膀胱癌细胞的铁依赖性促使其对临床诱导铁死亡及铁螯合剂药物的应用非常敏感,因此产生了一种可用于临床的代谢敏感性^[12]。研究发现,Erastin 可通过抑制谷胱甘肽的合成降低 GPX4 活性,导致脂质过氧化代谢受阻,从而诱导细胞铁死亡^[13]。JIN 等^[14]发现,茄碱可提高肝癌细胞 ROS 水平,抑制 GPX4 的表达,促进癌细胞铁死亡,而铁死亡抑制剂能逆转茄碱对肝癌细胞的保护作用。这些研究表明诱导铁死亡可用于抗癌治疗。细胞内抗氧化剂 GSH 和脂质过氧化产物 MDA 在细胞铁死亡中亦发挥重要作用,被定义为铁死亡的标记物。铁死亡的细胞毒性也依赖于 ROS 的产生,研究发现,布比卡因可显著降低 SH-SY5Y 细胞中 GSH 水平并增加 MDA 水平,加剧 ROS 氧化损伤介导的细胞凋亡^[15]。本研究检测布比卡因处理后膀胱癌细胞脂质过氧化产物和抗氧化酶的水平,与预期一致,布比卡因可增加膀胱癌细胞的 Fe^{2+} 浓度,降低 xCT 和 GSH4 的表达及 GSH 水平,

并升高 ROS 和 MDA 水平。基于这些结果,推测布比卡因引起的膀胱癌细胞抑制可能与铁死亡有关。为验证这一假设,本研究使用铁死亡抑制剂 Fer-1 和激动剂 Erastin 可分别抑制和促进布比卡因引起的 Fe^{2+} 产生,结果提示布比卡因引起的膀胱癌细胞抑制至少部分是通过诱导铁死亡来实现的。

PI3K/AKT/mTOR 信号通路是通过感知细胞代谢状态来调节细胞功能的关键调节通路,包括细胞凋亡和铁死亡^[16]。KWAKYE 等^[17]研究表明,布比卡因可诱导乳腺癌细胞凋亡和 PI3K/AKT/mTOR 途径失活。此外,PI3K/AKT/mTOR 激活可通过调节 SREBP1 介导的脂肪生成,促进肝癌细胞铁死亡和氧化应激,而 PI3K 抑制剂能够阻断该作用^[18]。本研究结果发现,布比卡因处理可抑制膀胱癌细胞中 PI3K、AKT 和 mTOR 的磷酸化,而且 PI3K 抑制剂可逆转布比卡因对膀胱癌细胞活性、 Fe^{2+} 、GSH 水平和细胞色素 C 表达的作用,提示布比卡因对膀胱癌细胞凋亡和铁死亡的促进作用可能是通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活来实现的。由于本研究仅进行了细胞层面的研究,未在动物模型和人体标本中进行验证,故布比卡因在临床的应用前景有待进一步研究。

布比卡因可诱导膀胱癌细胞凋亡和铁死亡,其机制可能与抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活有关,这为布比卡因用于膀胱癌治疗提供了理论基础和实验依据。

参考文献

- [1] DOBRUCH J, OSZCZUDŁOWSKI M. Bladder cancer: current challenges and future directions [J]. *Medicina* (Kaunas), 2021, 57(8): 749.
- [2] 杨寿娟, 黄国鹏, 任青竹, 等. 布比卡因对胆囊癌 GBC-SD 细胞增殖、侵袭和微管形成的影响 [J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(10): 54-58.
- [3] 张振翼, 袁增江, 张欣, 等. 布比卡因对肝癌 HepG2 细胞增殖、侵袭和凋亡及 miR-191/KLF6 信号轴的影响 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2023, 33(2): 126-129.
- [4] ZHENG T, XU S Y, ZHOU S Q, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+) repletion attenuates bupivacaine-induced neurotoxicity [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(9): 1880-1894.
- [5] XUAN W, ZHAO H, HANKIN J, et al. Local anesthetic bupivacaine induced ovarian and prostate cancer apoptotic cell death and underlying mechanisms in vitro [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26277.
- [6] LEI G, ZHUANG L, GAN B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7):

- 381-396.
- [7] LACHAIER E, LOUANDRE C, GODIN C, et al. Sorafenib induces ferroptosis in human cancer cell lines originating from different solid tumors [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(11): 6417-6422.
- [8] 陈策, 孙小龙, 谢琦琦, 等. 诱导类凋亡的抗肿瘤化合物的研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2022, 57(18): 1512-1517.
- [9] CHAPMAN G L, ZUCKERMAN L M, MIRSHAHIDI S. The in vitro effects of bupivacaine on cartilage-forming tumor cells [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2019, 27(7): e337-e345.
- [10] CHANG Y C, LIU C L, CHEN M J, et al. Local anesthetics induce apoptosis in human breast tumor cells [J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(1): 116-124.
- [11] XU T, DING W, JI X, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 4900-4912.
- [12] SONG X, XIN S, ZHANG Y, et al. Identification and quantification of iron metabolism landscape on therapy and prognosis in bladder cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 21(10): 810272.
- [13] PAN X, LIN Z, JIANG D, et al. Erastin decreases radioresistance of NSCLC cells partially by inducing GPX4-mediated ferroptosis [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3): 3001-3008.
- [14] JIN M, SHI C, LI T, et al. Solasonine promotes ferroptosis of hepatoma carcinoma cells via glutathione peroxidase 4-induced destruction of the glutathione redox system [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110282.
- [15] ZHAO T, WANG Q. Capillarisin protects SH-SY5Y cells against bupivacaine-induced apoptosis via ROS-mediated PI3K/PKB pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 259: 118279.
- [16] YI J, ZHU J, WU J, et al. Oncogenic activation of PI3K-AKT-mTOR signaling suppresses ferroptosis via SREBP-mediated lipogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(49): 31189-31197.
- [17] KWAKYE A K, KAMPO S, LV J, et al. Levobupivacaine inhibits proliferation and promotes apoptosis of breast cancer cells by suppressing the PI3K/AKT/mTOR signalling pathway [J]. *BMC Res Notes*, 2020, 13(1): 386.
- [18] WANG L, GUO W, GUAN H, et al. Local anesthetic bupivacaine inhibits proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells via suppressing PI3K/AKT and MAPK signaling [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(10): e22871.

(收稿日期: 2023-09-16 修回日期: 2024-02-21)

(上接第 912 页)

- non-coding RNA MEG8 induced by PLAG1 promotes clear cell renal cell carcinoma through the miR-495-3p/G3BP1 axis[J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 1(229): 153734.
- [16] 徐蓉, 张谦, 柳江. lncRNA MEG3 在 p53 介导的食管鳞癌细胞增殖和凋亡中的作用[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2023, 32(5): 524-530.
- [17] WRIGHT G M, GIMBRONE N T, SARCAR B, et al. CDK4/6 inhibition synergizes with inhibition of P21-activated kinases (PAKs) in lung cancer cell lines[J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0252927.
- [18] FENG M, CUI H, TU W, et al. An integrated pan-cancer analysis of PSAT1: a potential biomarker for survival and immunotherapy[J]. *Front Genet*, 2022, 8(13): 975381.
- [19] GUO K, QI D, HUANG B. LncRNA MEG8 promotes NSCLC progression by modulating the miR-15a-5p-miR-15b-5p/PSAT1 axis[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 84.
- [20] CICCONE G, IBBA M L, COPPOLA G, et al. The small RNA landscape in NSCLC: current therapeutic applications and progresses[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6121.
- [21] 刘俊丽, 张竣, 贺清波, 等. 上调 LncRNA FEZF1-AS1 通过 miR-363-3p/Sphk2 信号轴促进宫颈癌细胞的机制[J]. *河北医药*, 2023, 45(13): 1946-1950.
- [22] 刘丹彤, 姚海荣, 李倩, 等. miR-363-3p 靶向调控 SOX4 抑制卵巢癌 SKOV3 细胞迁移和侵袭[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(7): 1327-1330.
- [23] 徐文豪, 陶盛能, 朱小玉. HNF1A-AS1 靶向 miR-363-3p 抑制 IL-6 诱导的血管瘤内皮细胞增殖、迁移和侵袭[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(11): 1091-1096.
- [24] YU X, HE T, TONG Z, et al. Molecular mechanisms of TWIST1-regulated transcription in EMT and cancer metastasis[J]. *EMBO Rep*, 2023, 9(8): e56902.
- [25] ABOLFATHI H, ARABI M, SHEIKHPOUR M. A literature review of microRNA and gene signaling pathways involved in the apoptosis pathway of lung cancer[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 55.
- [26] 朱茜文, 安海燕, 张亚平. miR-363-3p 靶向 PIK3 CA 调节非小细胞肺癌细胞增殖、侵袭和迁移[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(12): 1473-1477.
- [27] 林燕明, 陈玉婷, 林慕文, 等. lncRNA MEG8 通过调控 miR-363-3p/PAX6 轴促进非小细胞肺癌的肿瘤进展[J]. *山西医科大学学报*, 2023, 54(4): 416-424.

(收稿日期: 2023-09-12 修回日期: 2024-02-19)