

SIRT1 调控 Nrf2 信号通路对宫颈癌细胞增殖、凋亡及迁移侵袭的影响

卢霞*, 许旭

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(项目编号:2018D01C321)

作者单位:830000 新疆 乌鲁木齐,新疆医科大学第六附属医院妇产科

作者简介:卢霞,毕业于新疆医科大学,硕士,副主任医师,主要研究方向为妇科肿瘤

* 通信作者,E-mail:shiqq123789@163.com

【摘要】目的 探讨 SIRT1 调控 Nrf2 信号通路对宫颈癌细胞增殖、凋亡及迁移侵袭的影响。**方法** 选取宫颈癌细胞株 HeLa 细胞,将 HeLa 细胞株分为:空白对照组、SIRT1 阴性对照组(negative control group,NC 组)和 SIRT1 抑制组;采用 Western Blot 和 qRT-PCR 法检测各组细胞 SIRT1 的表达水平;采用 MTT 法检测各组细胞的增殖能力;采用流式细胞术检测各组细胞的凋亡能力;采用划痕实验和 Transwell 侵袭实验检测细胞迁移、侵袭能力;采用 Western Blot 和 qRT-PCR 法检测各组细胞 Nrf2 信号通路相关基因的表达水平。**结果** 转染 SIRT1 干扰载体特异性抑制 HeLa 细胞中 SIRT1 基因的表达,Western Blot 和 qRT-PCR 结果均显示,SIRT1 抑制组 HeLa 细胞中 SIRT1 基因的蛋白和 mRNA 表达水平均低于空白对照组和 SIRT1 NC 组(均 $P < 0.05$)。MTT 结果显示,48 h、96 h 后 SIRT1 抑制组细胞的吸光度值均低于空白对照组和 SIRT1 NC 组($P < 0.05$)。细胞凋亡结果显示,与空白对照组和 SIRT1 NC 组相比,SIRT1 抑制组细胞的凋亡能力显著增加($P < 0.05$);细胞周期结果发现,SIRT1 抑制组 G0/G1 期细胞数明显多于空白对照组和 SIRT1 NC 组;而 SIRT1 抑制组 S 期细胞数明显减少($P < 0.05$)。细胞划痕和 Transwell 细胞侵袭实验结果显示,SIRT1 抑制组划痕宽度较空白对照组和 SIRT1 NC 组更宽、穿过小室基质胶的细胞数目显著少于空白对照组和 SIRT1 NC 组($P < 0.05$)。与空白对照组和 SIRT1 NC 组相比,SIRT1 抑制组 Nrf2、NQO1、HO-1 的蛋白及 mRNA 表达水平均显著降低(均 $P < 0.05$)。**结论** SIRT1 可促进宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭,抑制其凋亡,其可能的作用机制是 SIRT1 促进 Nrf2 信号通路的活化。

【关键词】 SIRT1;Nrf2 信号通路;增殖;凋亡;迁移;侵袭

【中图分类号】R 737.33 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2021)06-039-06

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.06.10

Effects of SIRT1 on Nrf2 signaling pathway on proliferation, apoptosis, migration and invasion of cervical cancer cells

LU Xia*, XU Xu

Department of Obstetrics and Gynecology, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Urumqi 830000, P. R. China

* Corresponding author, E-mail:shiqq123789@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of SIRT1 on Nrf2 signaling pathway on the proliferation, apoptosis, migration and invasion of cervical cancer cells. **Methods** HeLa cell line was selected and divided into three groups: blank control group, SIRT1 NC group and SIRT1 inhibition group. Western Blot and qRT-PCR were used to detect SIRT1 expression in each group. MTT method was used to detect the proliferation of cells in each group, flow cytometry was used to detect the apoptosis of cells in each group, scratch test and Transwell invasion test were used to detect the migration and invasion of cells. Western Blot and qRT-PCR were used to detect the

expression level of Nrf2 signal pathway related genes. **Results** Western Blot and qRT-PCR results showed that SIRT1 protein and mRNA expression levels in Hela cells of SIRT1 inhibition group were lower than those of blank control group and SIRT1 NC group (all $P < 0.05$). The results of MTT showed that the absorbance of SIRT1 inhibition group were lower than those of blank control group and SIRT1 NC group after 48 h and 96 h ($P < 0.05$). Compared with the blank control group and SIRT1 NC group, the apoptosis ability of SIRT1 inhibition group was significantly increased ($P < 0.05$); The cell cycle results showed that the number of G0/G1 phase cells in SIRT1 inhibition group was significantly higher than that in the blank control group and SIRT1 NC group; While the number of S phase cells in SIRT1 inhibition group was significantly reduced ($P < 0.05$). The results of cell scratch and Transwell cell invasion showed that the scratch width of SIRT1 inhibition group was wider than that of the blank control group and SIRT1 NC group, and the number of cells passing through the chamber matrix glue in SIRT1 inhibition group were significantly less than those in the blank control group and SIRT1 NC group ($P < 0.05$). Compared with the blank control group and SIRT1 NC group, the protein and mRNA expression levels of Nrf2, NQO1 and HO-1 in SIRT1 inhibition group were significantly reduced (all $P < 0.05$). **Conclusion** SIRT1 can promote the proliferation, migration, invasion and inhibit the apoptosis of cervical cancer cells. The possible mechanism is that SIRT1 can promote the activation of Nrf2 signaling pathway.

[Key words] SIRT1; Nrf2 signaling pathway; proliferation; apoptosis; migration; invasion

宫颈癌在中国已成为中青年女性的第二大高发恶性肿瘤,每年新发病例占全球病例的28%以上^[1]。沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)是一种组蛋白去乙酰化酶,是调节细胞应激、诱导细胞凋亡的重要分子^[2]。临床研究表明 SIRT1 随宫颈病变的加重表达升高,对宫颈癌的发生和发展发挥促进作用,且 SIRT1 表达与宫颈癌的不良临床预后相关;体外实验发现 SIRT1 在人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染的宫颈癌细胞中过表达^[3-4]。然而 SIRT1 促进宫颈癌发生发展的具体作用机制目前尚不明确。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-E2-related factor 2, Nrf2)信号通路可通过调节机体氧化应激维持细胞的正常生理活动, Nrf2 异常激活会引起 Nrf2 蓄积,导致 Nrf2 下游产物增多,增加肿瘤细胞对化疗药物的耐受性^[5]。有研究发现, Nrf2 蛋白在宫颈癌组织和细胞中高表达,上调 Nrf2 促进宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭,下调 Nrf2 的表达后可抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,促进细胞凋亡^[6]。据报道, SIRT1 在细胞氧化还原平衡和抗氧化应激中起重要作用, Nrf2 的表达可受到 SIRT1 的正调控^[7]。因此本研究探讨 SIRT1 调控 Nrf2 信号通路对宫颈癌细胞增殖、凋亡及迁移侵袭的影响,从分子角度阐述 SIRT1 促进宫颈癌发生发展的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验试剂

宫颈癌细胞株 Hela 细胞购自美国 ATCC、胎牛血清购自美国 Gibco 公司、RPMI-1640 培养基购自北京天润善达生物科技有限责任公司、TRIzol Reagent 购自美国 Invitrogen 公司、SIRT1、Nrf2、NQO1、GAPDH 普通 PCR 上下游引物购自广州华大生物科技有限公司、SYBR Green PCR Master Mix 购自 TaKaRa、RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit 购自 Thermo Scientific、RIPA 裂解液购自上海申能博彩生物科技有限公司、BCA 蛋白浓度测

定试剂盒购自 Thermo 公司、SIRT1 单克隆抗体、Nrf2 单克隆抗体、NQO1 单克隆抗体、HO-1 单克隆抗体均购自美国 Abcam 公司、HRP 标记山羊抗兔 IgG 购自美国 Santa Cruze 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养、分组与转染 细胞培养条件:将 Hela 细胞加入到体积分数为 10% 的胎牛血清的 RPMI 1640 培养基中,于 37℃,体积分数为 5% CO₂ 培养箱培养。将细胞培养至对数生长期即可进行后续实验。

细胞分组:①空白对照组:每孔细胞加入 PBS 液;② SIRT1 阴性对照组(negative control group, NC 组):每孔细胞转染对照空载体(GFP-SIRT1);③ SIRT1 抑制组:每孔细胞转染 SIRT1 干扰载体(si-SIRT1)。

1.2.2 Western Blot 和 qRT-PCR 法检测各组细胞 SIRT1 的表达水平 取对数生长期细胞参照总蛋白提取试剂盒步骤提取各组细胞总蛋白,加入等体积上样缓冲液,沸水浴变性 5~10 min。取 50 μL 变性蛋白样品至 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳中电泳。经转膜仪转膜后浸于含 5% 脱脂奶粉的封闭液中封闭。洗涤后加入抗体(1:1 000),4℃ 孵育过夜,再加入 HRP 标记的二抗(1:2 000)常温下孵育 2 h。比较各组细胞 SIRT1 蛋白的相对表达量。

各组细胞按照总 RNA 提取试剂盒、反转录试剂盒说明分别提取总 RNA 及 cDNA 模板,取 1 μL cDNA 产物进行 qRT-PCR 扩增。扩增条件:预变性 94℃ 5 min,94℃ 变性 30 s,57℃ 退火 45 s,72℃ 延伸 30 s。40 个循环后 72℃ 维持 10 min。引物由广州华大生物科技有限公司设计合成,引物设计如下:SIRT1 上游 5'-GCAACAAGCATCTTGCCTGAT-3',下游 5'-GTGCTACTGGTCTCACTT-3'; GAPDH 上游 5'-ACGGCCGCATCTTCTTGTGCA-3',下游 5'-TGCCACTG CAAAT-GGCAGCCC-3'。SIRT1 基因的相对表达量按公式($2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法)计算,每组实验重复 3 次。

1.2.3 MTT 法检测各组细胞的增殖能力 待细胞数

达到 $1.0 \times 10^6/\text{mL}$ 后更换为无血清 RPMI-1640 培养基培养 24 h。避光条件下每孔加入 0.5 mg/mL 的 MTT, 继续培养 4 h, 弃 $100 \text{ }\mu\text{L}$ 上清后每孔加 DMSO $100 \text{ }\mu\text{L}$, 震荡 10 min, 分别于 0 h、24 h、48 h、96 h 检测 490 nm 处的吸光度(OD 值)。

1.2.4 流式细胞术检测各组细胞的凋亡能力及细胞周期 各组细胞培养 72 h 后收集 $2 \times 10^5 \sim 5 \times 10^5$ 细胞加入 Binding Buffer 液 $500 \text{ }\mu\text{L}$ 悬浮细胞, 加入 Annexin V-FITC $5 \text{ }\mu\text{L}$ 混匀, 加 Propidium Iodide $5 \text{ }\mu\text{L}$ 。室温避光反应 10 min, 采用流式细胞仪检测细胞凋亡。

将各组细胞于 37°C 环境中孵育 48 h 后, 使用 PBS 洗涤细胞 2 次, 加入含量为 70% 预冷乙醇轻柔吹打混匀细胞后, 于 4°C 环境中固定 12 h, 使用 PBS 洗涤细胞 2 次。取 0.5 mL PBS 重悬细胞, 加入 $10 \text{ }\mu\text{L}$ 7-AAD, 同时加入适量 RNaseA 使其终浓度均为 50 mg/L , 于 37°C 环境中温浴 30 min 后, 加 $400 \text{ }\mu\text{L}$ PI 避光染色 30 min, 采用流式细胞仪检测细胞周期。

1.2.5 细胞划痕实验检测各组细胞的迁移能力 取各组转染后培养 48 h 的细胞用胰蛋白酶消化, 按 $2 \times 10^5/\text{孔}$ 接种于 6 孔板, 37°C 恒温培养过夜, 用 $200 \text{ }\mu\text{L}$ 高压灭菌枪头垂直于板孔进行划线, 用 PBS 冲洗划出的细胞后加入无血清培养基继续培养, 24 h 后对划痕处细胞迁移情况进行观察、拍照; 划痕宽度用 Image-proplus 6.0 进行检测。实验重复 3 次。

1.2.6 Transwell 细胞侵袭实验检测各组细胞的侵袭能力 取 Matrigel 基质胶, 用不含胎牛血清的培养液按 9:1 进行稀释, 平铺于 Transwell 小室的上室, 37°C 过夜凝固。取各组转染后培养 48 h 的细胞用胰蛋白酶消化, 调整细胞密度为 $4 \times 10^5/\text{mL}$, 取 $200 \text{ }\mu\text{L}$ 加入小室的上室, 将 $600 \text{ }\mu\text{L}$ 含 20% 胎牛血清的培养液加入下室, 37°C 培养 24 h, 取出小室, 1% 多聚甲醛混合, 结晶紫溶液染色 15 min, 显微镜观察拍照, 计数穿膜细胞数。实验重复 3 次。

1.2.7 Western Blot 和 qRT-PCR 法检测各组细胞 Nrf2、NQO1、HO-1 的表达水平 具体实验操作步骤同 1.2.2。Nrf2 上游 5'-GGACCTAAAGCACAGCCAACACAT-3', 下游 5'-TCGGCTTGAATGTTTGTCTTTTGTG-3'; NQO1 上游 5'-TGGAAGCTGCAGACCTGCTG-3', 下游 5'-TTGTCATACATGGTGGCATAACGTG-3'; HO-1 上游 5'-CTTTTTCACC TTCCCGAGCATC-3', 下游 5'-GGTCTTAGCCTCTTCTGT CAGGCTGT-3'。

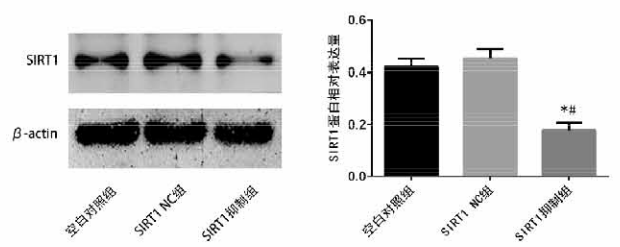
1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行正态性和方差齐性检验。符合正态分布的计量资料结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 采用单因素方差分析对多样本实验结果进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组细胞 SIRT1 的表达水平比较

与空白对照组和 SIRT1 NC 组相比, SIRT1 抑制组 SIRT1 mRNA 和蛋白表达水平均显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 详见图 1。

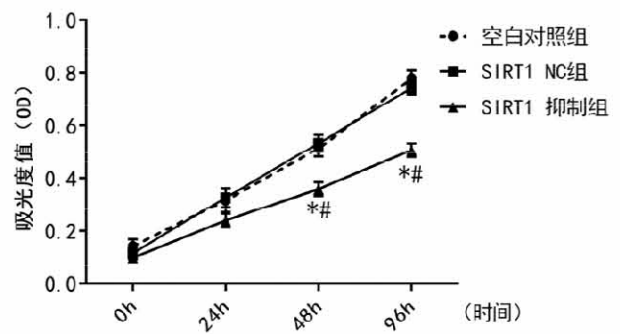


注: 与空白对照组相比, * $P < 0.05$; 与 SIRT1 NC 组相比, # $P < 0.05$ 。

图 1 各组细胞 SIRT1 的表达水平

2.2 各组细胞的增殖能力比较

与空白对照组和 SIRT1 NC 组相比, SIRT1 抑制组细胞的吸光度值显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 详见图 2。



注: 与空白对照组相比, * $P < 0.05$; 与 SIRT1 NC 组相比, # $P < 0.05$ 。

图 2 各组细胞的吸光度值

2.3 各组细胞的凋亡能力及细胞周期比较

细胞凋亡结果显示, 与空白对照组和 SIRT1 NC 组相比, SIRT1 抑制组细胞的凋亡能力显著增加; 细胞周期结果发现, SIRT1 抑制组 G0/G1 期细胞数明显多于空白对照组和 SIRT1 NC 组; 而 SIRT1 抑制组 S 期细胞数明显少于空白对照组和 SIRT1 NC 组。差异均有统计学意义($P < 0.05$), 详见下页图 3、4。

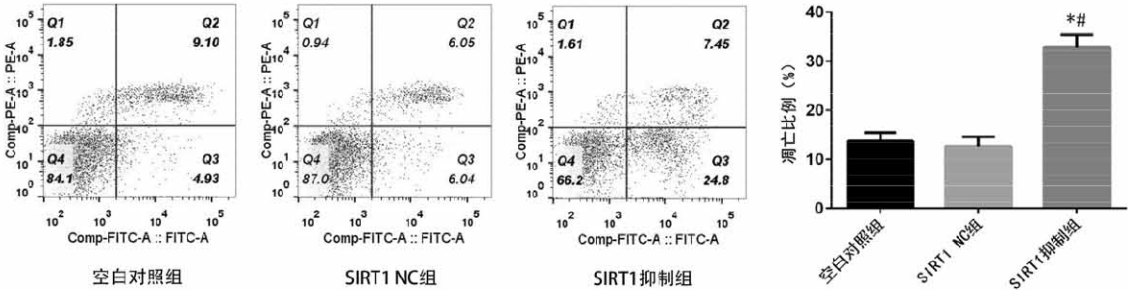
2.4 各组细胞的迁移和侵袭能力比较

细胞划痕实验结果显示, SIRT1 抑制组中划痕宽度显著宽于空白对照组和 SIRT1 NC 组; Transwell 细胞侵袭实验结果发现, 与空白对照组和 SIRT1 NC 组相比, SIRT1 抑制组中穿过小室基质胶的细胞数目显著减少。差异均有统计学意义($P < 0.05$), 详见下页图 5、6。

2.5 各组细胞 Nrf2、NQO1、HO-1 的表达水平比较

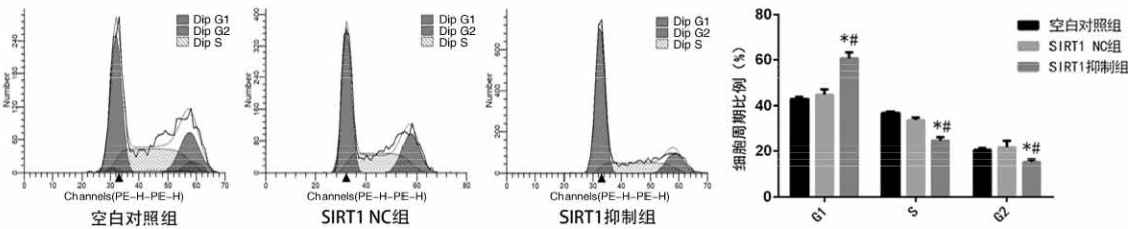
SIRT1 抑制组 Nrf2、NQO1、HO-1 的 mRNA 表达水平 [(0.48 ± 0.11) 、 (0.67 ± 0.09) 、 (0.53 ± 0.07)] 与空白

对照组 $[(1.00 \pm 0.15)、(1.00 \pm 0.15)、(1.00 \pm 0.11)]$ 和 SIRT1 NC 组 $[(1.01 \pm 0.12)、(0.95 \pm 0.14)、(1.00 \pm 0.05)]$ 相比均显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与空白对照组和 SIRT1 NC 组相比,SIRT1 抑制组 Nrf2、NQO1、HO-1 的蛋白及 mRNA 表达水平均显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。详见下页图 7。



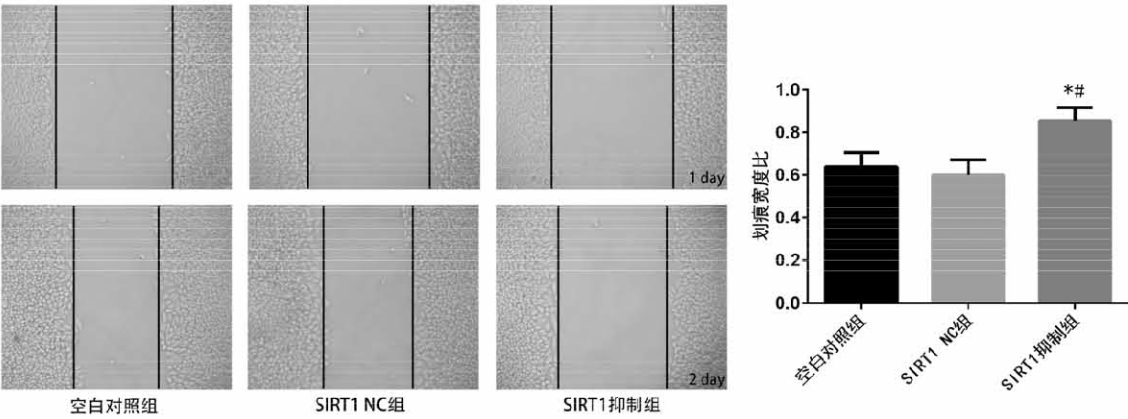
注:与空白对照组相比,* $P < 0.05$;与 SIRT1 NC 组相比,# $P < 0.05$ 。

图 3 各组细胞的凋亡能力



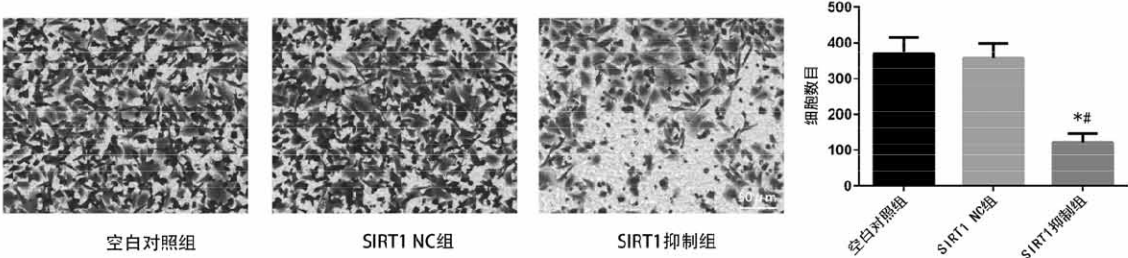
注:与空白对照组相比,* $P < 0.05$;与 SIRT1 NC 组相比,# $P < 0.05$ 。

图 4 各组细胞的细胞周期



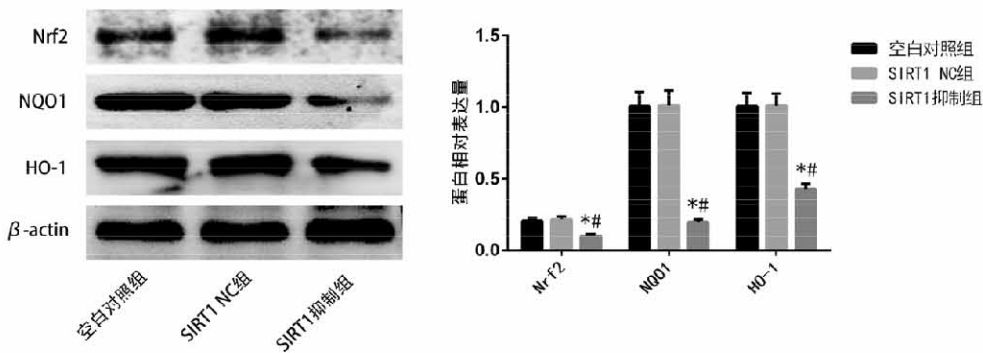
注:与空白对照组相比,* $P < 0.05$;与 SIRT1 NC 组相比,# $P < 0.05$ 。

图 5 各组细胞的迁移能力



注:与空白对照组相比,* $P < 0.05$;与 SIRT1 NC 组相比,# $P < 0.05$ 。

图 6 各组细胞的侵袭能力



注:与空白对照组相比,* $P < 0.05$;与 SIRT1 NC 组相比,# $P < 0.05$ 。

图 7 各组细胞 Nrf2、NQO1、HO-1 的表达水平

3 讨论

宫颈癌是一种以肿瘤细胞的持续增生和侵袭、不凋亡为特征的恶性肿瘤,目前对促进肿瘤细胞侵袭及抑制凋亡的细胞机制是研究的热点^[7]。研究表明,肿瘤细胞高迁移性和侵袭性是导致复发的重要原因^[8]。SIRT1 能够涉及到细胞的能量代谢、凋亡以及恶性肿瘤的发生和发展多个方面,其中 SIRT1 在机体发挥抑制细胞凋亡的作用^[9-10]。目前研究显示,SIRT1 在肿瘤中过表达,其表达水平越高,肿瘤细胞的凋亡越少,恶性生长特征越明显,侵袭转移增殖等现象增加^[11]。有研究发现,miRNA-204 可通过下调 SIRT1 抑制肝癌细胞增殖、促进其凋亡^[12]。另有研究发现,miRNA-34a 可下调 SIRT1 的表达从而抑制前列腺癌细胞的增殖,提示 SIRT1 具有维持前列腺癌增殖的作用^[13]。

本研究采用转染 SIRT1 干扰载体 (si-SIRT1) 特异性抑制 HeLa 细胞中 SIRT1 基因的表达,Western Blot 和 qRT-PCR 结果均显示,SIRT1 抑制组 HeLa 细胞中 SIRT1 基因的蛋白和 mRNA 表达水平均低于空白对照组和 SIRT1 NC 组,提示 HeLa 细胞中 SIRT1 基因的表达被成功抑制。MTT 结果显示,48 h、96 h 后 SIRT1 抑制组细胞的吸光度值均低于空白对照组和 SIRT1 NC 组,提示 SIRT1 参与细胞的增殖过程,下调 SIRT1 基因的表达可有效抑制细胞的增殖活性。细胞凋亡结果显示,与空白对照组和 SIRT1 NC 组相比,SIRT1 抑制组细胞的凋亡能力显著增加;细胞周期结果发现,SIRT1 抑制组 G0/G1 期细胞数明显多于空白对照组和 SIRT1 NC 组;而 SIRT1 抑制组 S 期细胞数明显减少,提示下调 SIRT1 基因的表达可使细胞在 G1 期阻滞,促进细胞的凋亡。细胞划痕实验结果显示,SIRT1 抑制组中划痕宽度显著宽于空白对照组和 SIRT1 NC 组;Transwell 细胞侵袭实验结果发现,与空白对照组和 SIRT1 NC 组相比,SIRT1 抑制组中穿过小室基质胶的细胞数目显著减少,提示特异性抑制细胞中 SIRT1 基因的表达可有效降低细胞迁移及侵袭能力。

当细胞受到氧化应激、亲电子试剂等刺激后,Nrf2 可迅速解离出来并活化转位进入细胞核,与 ARE 结合

进而激活下游靶基因的转录,以保护正常细胞免受氧化应激。但是,高水平的 Nrf2 在癌症中促进癌细胞生长,具有化学抗性和放射抗性^[14]。近年来,越来越多的研究表明 Nrf2 具有致癌特性,如乳腺癌、肺癌、食管鳞状细胞癌等^[15-16]。NQO1 是一种黄素酶,在机体的解毒代谢中发挥着重要作用,能维持抗氧化物质的生物活性和还原性^[17]。HO-1 是热休克蛋白家族中的重要成员,具有抗增殖的作用,在许多疾病中发挥作用^[18-19]。有研究发现,宫颈癌组织中 Nrf2、HO-1 蛋白表达上升,提示在宫颈癌中 Nrf2/ARE 通路被特异性激活,为宫颈癌的早期干预提供参考依据^[20]。焦淑娟等^[21]研究发现,维吾尔族宫颈鳞癌组织中存在 Nrf2 通路的激活,Nrf2 基因沉默可能通过调控 HO-1 抑制宫颈癌 SiHa 细胞的增殖、迁移及侵袭能力,并促进细胞凋亡。本研究结果表明,与空白对照组和 SIRT1 NC 组相比,SIRT1 抑制组 Nrf2、NQO1、HO-1 的蛋白及 mRNA 表达水平均显著降低,提示抑制细胞中 SIRT1 基因的表达可降低 Nrf2、NQO1、HO-1 的表达,从而抑制 Nrf2 信号通路的活化,在肿瘤的生物行为中起到一定的作用。

综上所述,SIRT1 可促进宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭,抑制其凋亡,其可能的作用机制是 SIRT1 促进 Nrf2 信号通路的活化,为临床治疗宫颈癌提供一个新思路。

【参考文献】

- [1] 刘倩,王玮. 浅谈宫颈癌临床治疗新进展 [J]. 实用医学杂志, 2018,34(1):5-7.
- [2] 于娜,陈建明,李晓才,等. SIRT1 对肺癌 A549 细胞增殖和迁移的影响 [J]. 广东医学,2017,38(1):65-71.
- [3] 张惠文,马德花,张磊,等. SIRT-1 在不同宫颈组织中的表达及其临床意义 [J]. 实用妇产科杂志,2017,33(9):697-701.
- [4] So D,Shin H W, Kim J, et al. Cervical cancer is addicted to SIRT1 disarming the AIM2 antiviral defense [J]. Oncogene, 2018, 37(38):5191-5204.
- [5] 黄良玖,钟佳玲,赵红梅,等. 23,24-二氢葫芦素 B 抑制 Nrf2-ARE 通路逆转肝癌耐药的实验研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020,25(3):217-223.
- [6] 焦淑娟. Nrf2 对宫颈癌细胞增殖、侵袭、迁移等作用的研究 [D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2016.

- [7] Do M T, Kim H G, Choi J H, et al. Metformin induces microRNA-34a to downregulate the Sirt1/Pgc-1 α /Nrf2 pathway, leading to increased susceptibility of wild-type p53 cancer cells to oxidative stress and therapeutic agents [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2014, 74: 21-34.
- [8] 刘宁宁, 冯蓓, 段伟, 等. RNA 干扰黏着斑激酶表达对宫颈癌细胞增殖、侵袭、迁移能力、细胞凋亡及 Caspase-3 相对表达量的影响 [J]. *广西医学*, 2019, 41 (10): 1268-1271, 1280.
- [9] 李雯英, 杨丽霞, 李雪玲, 等. MRTFA 在卵巢癌组织中的表达及对细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响 [J]. *癌症进展*, 2019, 17 (5): 540-544.
- [10] Vian L, Di Carlo M, Pelosi E, et al. Transcriptional fine-tuning of microRNA-223 levels directs lineage choice of human hematopoietic progenitors [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2014, 21 (2): 290-301.
- [11] Pritchard C C, Kroh E, Wood B, et al. Blood cell origin of circulating microRNAs: a cautionary note for cancer biomarker studies [J]. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 2012, 5 (3): 492-497.
- [12] 张静, 冯颖, 王芳. 胃癌组织中 SIRT1、Noxa 的表达及其临床意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32 (9): 1019-1023.
- [13] 李扩, 许秋然, 刘欣, 等. miR-204 通过下调 Bcl-2 和 Sirt1 表达抑制肝癌细胞生长 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31 (2): 168-172.
- [14] Duan K, Ge Yongchao, Zhang Xp, et al. miR-34a inhibits cell proliferation in prostate cancer by downregulation of SIRT1 expression [J]. *Oncology Letters*, 2015, 10 (5): 3223-3227.
- [15] Lee J, Kang J S, Nam L B, et al. Suppression of NRF2/ARE by convallatoxin sensitises A549 cells to 5-FU-mediated apoptosis [J]. *Free Radical Research*, 2018, 52 (11/12): 1416-1423.
- [16] Deshmukh P, Unni S, Krishnappa G, et al. The Keap1-Nrf2 pathway: promising therapeutic target to counteract ROS-mediated damage in cancers and neurodegenerative diseases [J]. *Biophysical Reviews*, 2017, 9 (1): 41-56.
- [17] Zhang Hs, Du Guangyuan, Zhang Zhongguo, et al. NRF2 facilitates breast cancer cell growth via HIF1 α -mediated metabolic reprogramming [J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2018, 95: 85-92.
- [18] 卢志刚, 黄家彬, 徐忠诚, 等. 醒脑静注射液对急性脑梗死外周血单个核细胞 Nrf2、HO-1、NQO1 表达及临床疗效的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32 (5): 98-101.
- [19] Gao Y, Xu Xiaojun, Chang Sai, et al. Totarol prevents neuronal injury in vitro and ameliorates brain ischemic stroke: Potential roles of Akt activation and HO-1 induction [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2015, 289 (2): 142-154.
- [20] 潘水珍, 蔡月琴, 张利棕, 等. VitE 对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝脏 Nrf2、HO-1、NQO1 表达的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2014, 38 (11): 1253-1257.
- [21] 焦淑娟, 郑士奇, 王世雯, 等. Nrf2 蛋白在维吾尔族妇女宫颈鳞癌中的表达及意义 [J]. *新疆医科大学学报*, 2016, 39 (4): 411-417.

(收稿日期: 2020-06-18 编辑: 舒颀)

(上接第 38 页)

- [6] Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (3): 244-250.
- [7] Pati S, Chauhan AS, Mahapatra S, et al. Treatment experiences of women with reproductive cancers in Odisha, India: A qualitative exploration of enablers and barriers [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18 (4): 1019-1024.
- [8] 吕永利, 王培红, 李沙沙, 等. 护理管理者对护理不良事件中第二受害者态度的质性研究 [J]. *中华护理杂志*, 2019, 54 (8): 1210-1214.
- [9] 钱艳, 章雅青, 王皓岑, 等. 临床护士组织创新氛围体验的质性研究 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2014, 34 (9): 1263-1267.
- [10] 陈向明. 质的研究方法与社会科学研究 [M]. 北京: 教育科学出版社, 2000: 1-30.
- [11] Playdon MC, Nagle CM, Ibiebele TI, et al. Pre-diagnosis diet and survival after a diagnosis of ovarian cancer [J]. *British Journal of Cancer*, 2017, 116 (12): 1627-1637.
- [12] Shao Z, Zhu T, Zhang P, et al. Association of financial status and the quality of life in Chinese women with recurrent ovarian cancer [J]. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2017, 15 (1): 144.
- [13] Liu C, Zhang Y, Jiang H, et al. Association between social support and post-traumatic stress disorder symptoms among Chinese patients with ovarian cancer: A multiple mediation model [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (5): e0177055.
- [14] Friedlander M, Rau J, Lee CK, et al. Quality of life in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) randomized to maintenance pazopanib or placebo after first-line chemotherapy in the AGO-OVAR 16 trial. Measuring what matters-patient-centered end points in trials of maintenance therapy [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (3): 737-743.
- [15] Shand LK, Brooker JE, Burney S, et al. Symptoms of posttraumatic stress in Australian women with ovarian cancer [J]. *Psychooncology*, 2015, 24 (2): 190-196.
- [16] Lutgendorf SK, Slavich GM, Degeest K, et al. Non-cancer life stressors contribute to impaired quality of life in ovarian cancer patients [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131 (3): 667-673.
- [17] Corrigan PW, Sheehan L, Walley G, et al. Strengths and challenges of peer coaches for supported education in colleges and universities [J]. *Psychiatr Rehabil J*, 2020, 43 (3): 175-178.
- [18] Kotsopoulos J, Gronwald J, Lubinski J, et al. Does preventive oophorectomy increase the risk of depression in BRCA mutation carriers? [J]. *Menopause*, 2020, 27 (2): 156-161.
- [19] 唐英. 基于妇科癌症化疗患者报告结局的支持性照顾需求与生活质量研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [20] 王琨. 护理干预对妇科肿瘤化疗患者生活质量的影响 [J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13 (19): 190-192.
- [21] 李萌辉, 刘俊田. BRCA1/2 基因检测在恶性肿瘤中的应用 [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46 (7): 361-365.

(收稿日期: 2020-05-09 编辑: 杨叶)