doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.19.004

PARP2 表达对肝细胞癌模型小鼠肿瘤生长及化疗敏感性影响及其机制研究 *

叶建蔚 郑 超 穆艾太尔·麦提努日 毛 睿 才 层△

（新疆医科大学第一附属医院肿瘤三科 新疆 乌鲁木齐 830011）

摘要 目的：研究聚[ADP- 核糖]聚合酶 2（Poly[ADP-ribose]polymerase 2, PAPR2）表达对干细胞癌模型小鼠肿瘤生长和对化疗药物敏感性的影响。**方法：**未转染的（对照组）、空载质粒转染（空载组）和 si-PARP2 转染（si-PARP2 组）的 Huh7 细胞作为研究对象，比较体外化疗药物对不同 Huh7 细胞克隆形成数目和凋亡率。通过腋下皮下注射不同 Huh7 建立肝细胞癌模型小鼠，采用结晶紫染色观察并计数克隆形成数目；Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒检测 Huh7 细胞凋亡率；排水法测定肿瘤组织体积；免疫印迹法检测 PARP2, B 淋巴细胞瘤 -2（B-cell lymphoma-2, Bcl2）和 Bcl-2-Associated X 蛋白（Bcl-2-Associated X, Bax）蛋白表达。**结果：**在体内外，转染 si-PARP2 均显著降低肝癌细胞中 PARP2 蛋白表达（$P<0.05$）。在体外，对照组和空载组 Huh7 细胞形成的细胞克隆数目和化疗药物诱导的凋亡率比较无显著差异（$P>0.05$）；si-PARP2 组 Huh7 细胞形成的细胞克隆数目显著低于对照组和空载组（$P<0.05$），而化疗药物引起的细胞凋亡率显著高于空白组和对照组（$P<0.05$）。在体内，si-PARP2 组小鼠肝癌移植瘤重量和体积均显著低于对照组和空载组（$P<0.05$）。此外，与对照组和空载组相比，肝癌移植瘤组织内细胞经阿霉素治疗后细胞凋亡率、Bax 和 cleaved-caspase 3 蛋白表达水平显著增加（$P<0.05$），而 Bcl2 蛋白表达水平显著降低（$P<0.05$）。**结论：**PAPR2 基因敲低可以显著抑制肝癌模型肿瘤生长和增强肝癌细胞对化疗药物的敏感性，其机制可能与 PAPR2 基因敲低促进肝癌细胞凋亡有关。

关键词：肝癌；PARP2；化疗；凋亡；小鼠

中图分类号：R-33；R735.7 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2022）19-3625-05

Effects of PARP2 Expression on Tumor Growth and Chemosensitivity in Hepatocellular Carcinoma Model Mice and its Mechanism*

YE Jian-wei, ZHENG Chao, Muattar·Matnuri, MAO Rui, CAI Ceng△

(The Third Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of poly [ADP-ribose] polymerase 2 (PAPR2) expression on tumor growth and sensitivity to chemotherapeutic drugs in stem cell carcinoma model mice. **Methods:** Un-transfected (control group), empty plasmid-transfected (empty group) and si-PARP2-transfected (si-PARP2 group) Huh7 cells were used as the research objects, and the effect of chemotherapy drugs on the colony formation and number of different Huh7 cells in vitro was compared. Apoptosis rate. Hepatocellular carcinoma model mice were established by subcutaneous injection of different Huh7 under the armpit, and crystal violet staining was used to observe and count the number of clones formed; The apoptosis rate of Huh7 cells was detected by Annexin V-FITC apoptosis detection kit; The volume of tumor tissue was measured by the drainage method; The protein expressions of PARP2, Bax, Bcl2 and cleaved-caspase 3 were detected by western blotting. **Results:** In vitro and in vivo, transfection of si-PARP2 significantly decreased the expression of PARP2 protein in hepatoma cells ($P<0.05$). In vitro, there was no significant difference in the number of cell clones formed by Huh7 cells and the apoptosis rate induced by chemotherapy drugs between the control and empty groups($P>0.05$), and the number of clones formed by Huh7 cells in the si-PARP2 group was significantly lower than that in the control and empty groups($P<0.05$), while the apoptosis rate caused by chemotherapy drugs was significantly higher than that in the blank and control groups($P<0.05$). In vivo, the weight and volume of hepatocellular carcinoma xenografts in the si-PARP2 group were significantly lower than those in the control and empty groups ($P<0.05$). In addition, compared with the control group and the empty-loaded group, the apoptosis rate, Bax and cleaved-caspase 3 protein expression levels of the cells in the hepatocellular carcinoma xenograft tissue of si-PARP2 group were significantly increased after doxorubicin treatment ($P<0.05$), while the Bcl2 protein expression was significantly decreased($P<0.05$). **Conclusion:** Knockdown of PAPR2 gene can significantly inhibit tumor growth in liver cancer model and enhance the sensitivity of liver cancer cells to chemotherapeutic drugs, and the mechanism may be related to the promotion of apoptosis of liver cancer cells by knockdown of PAPR2 gene.

Key words: Liver cancer; PARP2; Chemotherapy; Apoptosis; Mice

Chinese Library Classification（CLC）: R-33; R735.7 Document code: A

Article ID: 1673-6273（2022）19-3625-05

* 基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金项目（2022D01C245）

作者简介：叶建蔚（1982-），男，硕士，主治医师，研究方向：恶性肿瘤防治，电话：15276708381，E-mail：Yjwxjmy2022@163.com

△ 通讯作者：才层（1983-），女，硕士，副主任医师，研究方向：消化系统肿瘤的诊治，电话：13565969860，E-mail：Yjwxjmy2022@163.com

（收稿日期：2022-03-06 接受日期：2022-03-31）

前言

肝癌目前仍是难以攻克的世界难题,具有较高的发病率和死亡率，世界卫生组织在年度预测基础上估计在 2030 年将有 100 多万人死于肝癌,其中 75%为肝细胞癌[1,2]。我国是原发性肝癌的高发国家,危害性极大,饮酒、病毒性肝炎、遗传与食用霉变食物等都是引起原发性肝癌的主要因素[3,4]。流行病学统计数据显示[5,6],我国每年新发肝癌的数量超过 40 万,肝癌引起的死亡患者数量也超过 40 万，所以我国是世界上公认的 " 肝癌大国 "。手术治疗、放疗和化疗是原发性肝癌患者的主要治疗方案,尽管近年来各类治疗肝癌的方案取得长足的进步,但肝癌患者总体生存率较乳腺癌、结直肠癌和肺癌等其他恶性肿瘤差很多,肝癌患者 5 年生存率仅为 15%左右[7,8]。因此,开发肝癌治疗新方案或新靶点对于延长肝癌患者生存期意义重大。

PAPR2 是 PARP 家族中的一员,其功能通常与 DNA 的修复有关，可通过识别并结合染色质内的断裂 DNA 并招募 HPF1,导致靶蛋白(如组蛋白)的丝氨酸 ADP 核糖基化,从而促进染色质的分解和修复因子的招募，参与 DNA 链断裂的修复,参与恶性肿瘤的发生发展[9-11]。此外,之前的研究指出[12],PARP2 的抑制剂可以在体外促进肝细胞的死亡。然而，关于 PARP2 表达对肝细胞癌影响的研究目前还较少，本研究设计研究 PARP2 敲低对肝癌细胞 Huh7 体内外增殖和对化疗药物敏感性的影响。

1 资料与方法

1.1 细胞培养与分组

将 Huh7 细胞培养在添加 10%胎牛血清的 DMEM 培养基中,培养条件:5% CO_2 和 37℃。空载质粒的慢病毒和 PAPR2 小干扰 RNA（si-PARP2）慢病毒均购买自 Santa Cruz 生物公司。Huh7 细胞根据其慢病毒感染方案不同被分为三组,即 Control 组:不进行任何慢病毒感染,Empty 组:感染空载质粒慢病毒,si-PARP2 组:感染 si-PARP2 慢病毒组。每组细胞分别加入 300 μg/mL 5- 氟尿嘧啶、30 μmol/L 奥沙利铂或 1 μg/mL 阿霉素孵育 48 h。

1.2 肝癌移植瘤小鼠模型建立与治疗

选取雄性 C57BL/6 小鼠(SPF 级,6-8 周龄,18-21 g)作为研究对象，将其随机分为 3 组，即 Control 组、Empty 组和 si-PARP2 组,每组 20 只。3× 10^5 个 /0.1 mL 不同组 Huh7 细胞接种在小鼠前肢腋下皮下,2 周后,每组小鼠取 10 只小鼠腹腔注射阿霉素 4 mg/kg/ 天，余下 10 只小鼠腹腔注射等量阿霉素溶剂,共治疗 7 天。

1.3 观察指标

1.3.1 克隆形成数目 6 孔板细胞培养板每孔接种 1000 个不同 Huh7 细胞,正常培养 1 周后,分别加入不同化疗药物继续培养 1 周,然后换成正常细胞培养液继续培养直到出现肉眼可见的细胞克隆。然后进行结晶紫染色,室温染色 5 分钟,去除结晶紫溶液。磷酸盐缓冲溶液清洗 3 次后,晾干,拍照并计数细胞克隆数目。

1.3.2 细胞凋亡率 在 6 孔板每个孔接种 1× 10^6 个不同的 Huh7 细胞,培养 12 h 后,分别加入 300 μg/mL 5-FU、30 μmol/L OXN 或 1 μg/mL ADM 孵育 48 h,继续培养 24 h 后收集细胞,使用 Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒检测 Huh7 细胞凋亡率,检验操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 肝癌移植瘤肿瘤和体积 Huh7 细胞皮下种植 3 周后,安乐死荷瘤小鼠以分离肿瘤组织,对肿瘤组织进行称重,通过排水法测定肿瘤组织体积。

1.3.4 PARP2, Bax, Bcl2 和 cleaved-caspase 3 蛋白表达 不同的 Huh7 细胞和 Huh7 细胞肝癌移植瘤组织,加入 RIPA 裂解液以裂解细胞和提取细胞总蛋白，并使用 BCA 试剂盒测定细胞裂解液中总蛋白浓度。将 50 μg 的细胞总蛋白用 10%聚丙烯酰胺凝胶电泳胶进行分离,然后将蛋白通过电泳法转移至硝酸纤维素膜上。室温下,使用 5%的脱脂奶粉封闭硝酸纤维素膜 1 h。磷酸盐缓冲溶液洗涤 3 遍后，随后与抗 PARP2,Bcl2 和 Bax 抗体一起在 4℃条件下孵育过夜。磷酸盐缓冲溶液洗涤 3 遍后,加入山羊抗兔或山羊抗鼠的二抗室温孵育 1 h。最后,使用增强的化学发光仪器拍照检测蛋白印迹。

1.4 统计学分析方法

本研究数据通过 SPSS20.0 进行记录和分析，计量资料以(均数± 标准差)表示,多组间比较采用单因素方差分析进行检验,两组间比较采用 t 检验。P<0.05 为差异显著。

2 结果

2.1 PARP2 敲低肝癌细胞

在体外和体内，对照组和空载组肝癌细胞 PARP2 蛋白表达比较无显著差异(P>0.05),而 si-p 组肝癌细胞 PARP2 蛋白表达显著低于对照组和空载组(P<0.05)。具体如表 1 所示。

表 1 三组肝癌细胞 PARP2 蛋白表达比较

Table 1 Comparison of PARP2 protein expression in three groups of liver cancer cells

Groups	n	In vitro	In vivo
Control group	3	0.62± 0.03	0.50± 0.05
Empty group	3	0.62± 0.08	0.50± 0.04
si-PARP2 group	3	0.25± 0.04*#	0.18± 0.03*#
F		8.637	7.528
P		<0.001	<0.001

Note: Compared with Control group, *P<0.05; compared with Empty group, #P<0.05. Same below.

2.2 PARP2 表达对化疗药物诱导的肝癌细胞体外增殖的影响

在体外,与对照组相比,转入空载质粒的空载组肝癌细胞经化疗药物处理后形成细胞克隆数目未发生显著变化(P<0.05),而转入 si-PARP2 的肝癌细胞经化疗有无处理后形成的细胞克

隆数目显著降低(P<0.05)。具体如表 2 所示。

2.3 PARP2 表达对化疗药物诱导的肝癌细胞体外凋亡的影响

与对照组相比，空载组肝癌细胞凋亡率未发生显著变化(P<0.05)，而 si-PARP2 组肝癌细胞凋亡率显著增加(P<0.05)。具体如表 3 所示。

表 2 三组肝癌细胞克隆形成数目比较

Table 2 Comparison of the number of colonies formed in the three groups of liver cancer cells

Groups	n	5-FU	OXN	ADM
Control group	3	98.21± 11.38	95.38± 10.82	89.68± 8.23
Empty group	3	97.65± 12.01	96.38± 11.27	89.56± 7.39
si-PARP2 group	3	65.38± 6.78*#	70.12± 6.89*#	35.38± 5.82*#
F		13.264	9.259	19.739
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 三组肝癌细胞凋亡率比较(%)

Table 3 Comparison of apoptosis in the three groups of liver cancer cells(%)

Groups	n	5-FU	Oxaliplatin	ADM
Control group	3	18.91± 6.82	21.35± 7.68	34.65± 8.23
Empty group	3	19.35± 7.12	20.68± 8.84	35.12± 9.65
si-PARP2 group	3	35.42± 10.35*#	45.39± 7.92*#	60.38± 11.42*#
F		8.627	11.628	18.624
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 PARP2 表达肝癌细胞体内移植瘤生长的影响

在体内未治疗情况下，空载组小鼠肝癌移植瘤重量和体积与对照组相比无显著差异(P<0.05)，而 si-PARP2 组小鼠肝癌移植瘤重量和体积与对照组、空载组相比均显著降低(P<0.05)。在体内经 ADM 药物治疗后，空载组小鼠肝癌移植瘤重量和体积与对照组相比无显著差异(P<0.05)，而 si-PARP2 组小鼠肝癌移植瘤重量和体积与对照组、空载组相比均显著降低(P<0.05)。具体如表 4 所示。

表 4 三组肝癌细胞移植瘤生长比较

Table 4 Comparison of the growth of hepatocellular carcinoma cells in the three groups

Groups	n	Solvent		ADM	
		Weight (g)	Volume (cm^3)	Weight (g)	Volume (cm^3)
Control group	10	2.21± 0.15	4.83± 0.82	1.65± 0.08	3.02± 0.67
Empty group	10	2.18± 0.18	4.79± 0.72	1.67± 0.09	3.10± 0.72
si-PARP2 group	10	1.82± 0.19*#	3.16± 0.92*#	1.02± 0.06*#	2.08± 0.25*#
F		6.829	8.129	7.824	10.332
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 PARP2 表达 ADM 治疗的肝癌细胞体内凋亡的影响

在体内经 ADM 药物治疗后，空载组小鼠肝癌移植瘤组织内细胞凋亡率与对照组相比无显著差异(P<0.05)，而 si-PARP2 组小鼠肝癌移植瘤组织内细胞凋亡率与对照组、空载组相比均显著增高 (P<0.05)；Bax 和 cleaved-caspase 3 蛋白在 si-PARP2 组小鼠肝癌移植瘤组织内表达水平显著高于对照组、空载组(P<0.05)，而 Bcl2 蛋白在 si-PARP2 组小鼠肝癌移植瘤组织内表达水平显著低于对照组、空载组(P<0.05)。具体如表 5 所示。

3 讨论

肝癌目前仍是难以攻克的世界难题，具有较高的发病率和死亡率，世界卫生组织在年度预测基础上估计在 2030 年将有 100 多万人死于肝癌[1,2]。在中国，原发性肝细胞癌是第四大常见恶性肿瘤，也是癌症死亡的第二大原因，主要包括肝细胞癌和肝内胆管癌。肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma，ICC)占肝内原发性恶性肿瘤的 5%～10%。肝细胞癌是肝癌的常见病理类型，占肝癌的 75%，并且其发病率呈逐年上升趋势[5,6]。手术切除、化疗以及放疗是目前肝癌治疗的主要方案。然而，目前多个肝癌化疗常用的化疗药物被报道出现耐药性，如 5- 氟尿嘧啶、奥沙利铂、阿霉素和顺铂等[13-15]。因此，研究肝

癌细胞发生发展和耐药性机制对提高肝癌患者治疗临床疗效、逆转肝癌细胞化疗药物耐药性和延长肝癌患者生存期具有十分重要的临床意义。

表 5 三组肝癌细胞移植瘤癌细胞凋亡率和凋亡相关蛋白表达比较

Table 5 Comparison of apoptosis rate and expression of apoptosis-related proteins in three groups of hepatocellular carcinoma cells xenografted tumor cells

Groups	n	Apoptosis (%)	Apoptosis-related protein expression		
			Bax	Bcl2	Cleaved-caspase 3
Control group	10	10.32± 3.25	0.82± 0.08	0.63± 0.12	0.97± 0.15
Empty group	10	11.03± 3.08	0.83± 0.11	0.62± 0.15	1.01± 0.16
si-PARP2 group	10	25.52± 5.67*#	1.23± 0.15*#	0.47± 0.18*#	1.56± 0.21*#
F		11.378	10.517	13.265	15.327
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

PARP 的小分子抑制剂被认为可以作为阻止 DNA 单链断裂修复的催化抑制剂介导其抗肿瘤作用，目前多个 PARP 抑制剂被批准上市，比如奥拉帕利[16]、尼拉帕利[17]、氟唑帕利[18]以及帕米帕利[19]。然而，已上市的 PARP 抑制剂主要用于卵巢癌、输卵管癌，或者原发性腹膜癌患者的维持治疗和复发后治疗，尚未被应用于肝细胞癌的治疗，这主要由于 PARP 表达对肝细胞癌发生发展的作用机制尚未被揭示[21]。在人体细胞中，大部分 PARP 活性由 PARP1(85-90%)和 PARP2(10-15%)发挥，PARP1 和 PARP2 双敲除的细胞无法存活[22,23]。在肝癌细胞中，PARP1 被发现在肝癌组织中表达升高，并且抑制 PARP1 表达有助于提高肝癌细胞对化疗药物的敏感性[24-26]，但关于 PARP2 在肝癌中的研究较少。本研究通过慢病毒感染建立 PARP2 敲低的肝癌细胞系，研究 PARP2 敲低对肝癌细胞化疗敏感性的影响，结果显示：在体外，PARP2 敲低后增强化疗药物（5- 氟尿嘧啶、奥沙利铂和阿霉素）均可抑制肝癌细胞 Huh7 细胞克隆形成数目，并提高化疗药物诱导肝癌细胞凋亡率，即 PARP2 敲低可增强肝癌细胞 Huh7 对化疗药物敏感性，与 Gerossier L 等人[12]的研究结果类似，该研究发现，使用 PARP 抑制剂抑制肝癌细胞中 PARP2 蛋白表达可以增强放疗治疗诱导的肝癌细胞凋亡率，而本研究与 Gerossier L 等人[12]研究不同之处在于：该研究使用的 PARP 抑制剂抑尽管可以降低 PARP2 蛋白表达，但其靶点可能是多个，不利于进行相关机制研究，而本研究使用 PARP2 特异性小干扰 RNA 特异性的敲低肝癌细胞中 PARP2 蛋白表达，在机制的深入分析上本研究方法存在优势。

在体内，本研究发现：经阿霉素治疗后，PARP2 敲低的肝癌细胞移植瘤重量和体积均显著低于正常 PARP2 表达的肝癌细胞移植瘤，即 PARP2 敲低在体内增强肝癌细胞对阿霉素的敏感性。进一步的机制研究表明，PARP2 敲低在体内显著提高阿霉素诱导的肝癌细胞凋亡率中促凋亡相关蛋白（caspase3 和 Bax）的表达，并抑制抗凋亡蛋白（Bcl2）的表达，与王枫等人的研究结果类似，而与本研究不同的是，王枫等人在体外研究 PARP 抑制剂对肝癌细胞凋亡的影响，而本研究在体内研究 PARP2 敲低对肝癌移植瘤组织内细胞凋亡的影响，相比而言本研究作为体内研究与临床实际更接近。此外，之前的多个研究也均表明，PARP2 的表达与恶性肿瘤细胞的凋亡有关，比如 Zheng GD 等人[28]研究指出，Nobiletin 在人鼻咽癌细胞中可以通过下调PARP2 蛋白表达而诱导人鼻咽癌 C666-1 细胞生长抑制和凋亡。进一步分析可知[29,30]：PARP2 作为一种聚[ADP- 核糖]聚合酶，不仅在哺乳动物细胞中发挥 DNA 损伤修复的调控作用，而且是细胞凋亡核心成员 caspase 的切割底物，所以其在 DNA 损伤修复和细胞凋亡中发挥重要作用。

综上所述，本研究发现：第一，PARP2 敲低的肝癌细胞在体内增殖能力降低；第二，在体内外，PARP2 敲低增强肝癌细胞对化疗药物的敏感性；第三，PARP2 敲低可能通过促进肝癌细胞凋亡而抑制其增殖和提高其对化疗药物的敏感性。然而，需要指出的是，本研究依然存在一些不足：第一，未深入探讨 PARP2 敲低提高肝癌细胞化疗药物敏感性的具体分子机制；第二，本研究仅使用一种肝癌细胞进行研究，其结论尚需在多种肝癌细胞中被验证。

参 考 文 献（References）

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249

[2] Feng RM, Zong YN, Cao SM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics?[J]. Cancer Commun, 2019, 39(1): 22

[3] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145-1158

[4] Liu D, Song T. Changes in and challenges regarding the surgical treatment of hepatocellular carcinoma in China [J]. Biosci Trends, 2021, 15(3): 142-147

[5] Yang W S, Zeng X F, Liu Z N, et al. Diet and liver cancer risk: A narrative review of epidemiologic evidence [J]. British Journal Of Nutrition, 2020, 124(3): 1-31

[6] Zhao L, Deng C, Lin Z, et al. Dietary Fats, Serum Cholesterol and Liver Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies[J]. Cancers, 2021, 13(7): 1580

[7] Liu YC, Yeh CT, Lin KH. Cancer Stem Cell Functions in Hepatocellular Carcinoma and Comprehensive Therapeutic Strategies [J]. Cells, 2020, 9(6): 1331

[8] Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, et al. Recent Updates of Transarterial Chemoembolilzation in Hepatocellular Carcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8165

[9] Taylor AM, Chan DLH, Tio M, et al. PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer[J].Cochrane Database Syst Rev, 2021, 4(4): CD011395

[10] Madariaga A, Bowering V, Ahrari S, et al. Manage wisely: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) treatment and adverse events[J]. Int J Gynecol Cancer, 2020, 30(7): 903-915

[11] Bilokapic S, Suskiewicz MJ, Ahel I, et al. Bridging of DNA breaks activates PARP2-HPF1 to modify chromatin [J]. Nature, 2020, 585 (7826): 609-613

[12] Gerossier L, Dubois A, Paturel A, et al. PARP inhibitors and radiation potentiate liver cell death in vitro. Do hepatocellular carcinomas have an achilles' heel?[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 45(5): 101553

[13] Espelt MV, Bacigalupo ML, Carabias P, et al. MicroRNAs contribute to ATP-binding cassette transporter- and autophagy-mediated chemoresistance in hepatocellular carcinoma [J]. World J Hepatol, 2019, 11(4): 344-358

[14] Özkan A, Stolley DL, Cressman ENK, et al. Tumor Microenvironment Alters Chemoresistance of Hepatocellular Carcinoma Through CYP3A4 Metabolic Activity [J]. Front Oncol, 2021, 11: 662135

[15] Shu G, Su H, Wang Z, et al. LINC00680 enhances hepatocellular carcinoma stemness behavior and chemoresistance by sponging miR-568 to upregulate AKT3[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 45

[16] Arora S, Balasubramaniam S, Zhang H, et al. FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy or in Combination with Bevacizumab for the Maintenance Treatment of Patients with Advanced Ovarian Cancer [J]. Oncologist, 2021, 26(1): e164-e172

[17] Wu XH, Zhu JQ, Yin RT, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial[J]. Ann Oncol, 2021, 32(4): 512-521

[18] Wang L, Yang C, Xie C, et al. Pharmacologic characterization of fluzoparib, a novel poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor undergoing clinical trials [J]. Cancer Sci, 2019, 110(3): 1064-1075

[19] Xiong Y, Guo Y, Liu Y, et al. Pamiparib is a potent and selective PARP inhibitor with unique potential for the treatment of brain tumor [J]. Neoplasia, 2020, 22(9): 431-440

[20] Xu B, Yin Y, Dong M, et al. Pamiparib dose escalation in Chinese patients with non-mucinous high-grade ovarian cancer or advanced triple-negative breast cancer[J]. Cancer Med, 2021, 10(1): 109-118

[21] Li H, Liu ZY, Wu N, et al. PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 107

[22] Slade D. PARP and PARG inhibitors in cancer treatment [J]. Genes Dev, 2020, 34(5-6): 360-394

[23] 周天域,吕天娇,冯炜炜.卵巢癌中 PARP 抑制剂耐药机制的研究进展[J].中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(1): 128-132

[24] 游莉芳, 魏莉, 吴家雪. PARP1 调节肝癌细胞的生长和迁移 [J]. 复旦学报(自然科学版), 2019, 58(1): 52-57

[25] 杨书红, 朱德强, 占大钱, 等.PARP-1 抑制剂 3-AB 对肝癌细胞增殖及凋亡的影响[J].现代生物医学进展, 2019, (1): 17-20, 30

[26] Wang C, Tang H, Geng A, et al. Rational combination therapy for hepatocellular carcinoma with PARP1 and DNA-PK inhibitors [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(42): 26356-26365

[27] 王枫, 李红星, 贾景丹, 等. PARP 抑制剂联合 Bcl2 抑制剂治疗肝细胞癌的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(5): 1-4

[28] Zheng GD, Hu PJ, Chao YX, et al. Nobiletin induces growth inhibition and apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma C666-1 cells through regulating PARP-2/SIRT1/AMPK signaling pathway [J]. Food Sci Nutr, 2019, 7(3): 1104-1112

[29] Nie F, Yan J, Ling Y, et al. Effect of Shuangdan Mingmu capsule, a Chinese herbal formula, on oxidative stress-induced apoptosis of pericytes through PARP/GAPDH pathway [J]. BMC Complement Med Ther, 2021, 21(1): 118

[30] Uddin MH, Li Y, Khan HY, et al. Nuclear Export Inhibitor KPT-8602 Synergizes with PARP Inhibitors in Escalating Apoptosis in Castration Resistant Cancer Cells [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6676