

论著·基础研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.003

# 沉默 DNA-PKcs 对肝癌耐药细胞 Bel7402/5-Fu 凋亡的影响\*

李大玉,余春波,朱欣婷,刘喜平,范芳,李长福<sup>△</sup>  
(遵义医学院生化教研室,贵州遵义 563000)

**[摘要]** **目的** 研究 DNA 依赖蛋白激酶催化亚基(DNA-PKcs)基因沉默后对肝癌耐药细胞 Bel7402/5-Fu 细胞凋亡的影响。**方法** 实验分为空白对照组、脂质体对照组、NC 对照组、siDNA-PKcs 实验组。采用噻唑蓝(MTT)法检测耐药细胞 Bel7402/5-Fu 的耐药性;采用阳离子脂质体法将 siDNA-PKcs 寡核苷酸片段转染 Bel7402/5-Fu 细胞;Real-time PCR 和 Western blot 分别检测细胞 DNA-PKcs mRNA 及蛋白的表达情况;倒置荧光显微镜下观察细胞形态变化(Hoechst33342 染色法);流式细胞术检测细胞凋亡情况(AnnexinV/PI 双染法);Western blot 检测 B 细胞淋巴瘤-2 相关 x 蛋白(Bax)、B 细胞淋巴瘤/白血病-x 基因长片段(Bcl-xl)蛋白的表达情况。**结果** MTT 检测 Bel7402/5-Fu 细胞的半抑制浓度(IC<sub>50</sub>)明显增高,耐药细胞 Bel7402/5-Fu 的耐药指数为 13.13;DNA-PKcs 的 mRNA 与蛋白表达水平明显减少,设计的 siDNA-PKcs 特异序列能有效沉默细胞 DNA-PKcs 的表达;Hoechst-33342 染色检测结果显示 siDNA-PKcs 实验组细胞体积缩小、细胞核边集、呈亮蓝色;流式细胞术检测结果显示,siDNA-PKcs 实验组细胞凋亡率比其余组增加( $P<0.01$ );Western blot 检测结果显示 siDNA-PKcs 实验组 Bax 蛋白表达水平比其余组高,Bcl-xl 蛋白表达水平比其余组低( $P<0.01$ )。**结论** siDNA-PKcs 能诱导肝癌耐药细胞 Bel7402/5-Fu 细胞凋亡,并能上调促凋亡蛋白 Bax 的蛋白表达水平,抑制抗凋亡蛋白 Bcl-xl 的蛋白表达水平。

**[关键词]** 肝肿瘤;药物耐受性;DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基;肝癌耐药细胞;细胞凋亡;机制  
**[中图法分类号]** R735.7      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3134-04

## Effect of siDNA-PKcs promoting cell apoptosis of multidrug-resistant hepatocellular carcinoma cell line Bel7402/5-Fu\*

LI Dayu, YU Chunbo, ZHU Xinting, LIU Xiping, FAN Fang, LI Changfu<sup>△</sup>  
(Teaching and Researching Section of Biochemistry, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000 China)

**[Abstract]** **Objective** To study the influence of DNA dependent protein kinase catalytic subunit (DNA-PKcs) silence on cellular apoptosis of multidrug-resistant (MDR) hepatocellular carcinoma cell Bel7402/5-Fu. **Methods** The cases were divided into the blank control group, liposomes control group, negative control (NC) group and siDNA-PKcs experimental group. The drug resistance of Bel7402/5-Fu cell line was determined by using MTT. The cationic liposome method was adopted to transfect siDNA-PKcs oligonucleotide fragment to Bel7402/5-Fu. Real-time PCR and western blot were used to detect the expression levels of DNA-PKcs mRNA and protein. The cellular morphology change was observed by the inverted fluorescence microscope (Hoechst33342 staining method). The cell apoptosis was detected by using flow-cytometry (Annexin V/P dual staining). The expression levels of cell apoptosis related proteins Bax and Bcl-xl protein were determined by western blot. **Results** The hemi-inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) of Bel7402/5-Fu cells detected by MTT was significantly increased. The drug resistance index of drug resistance Bel7402/5-Fu was 13.13. The expression level of DNA-PKcs mRNA was significantly decreased. The designed siDNA-PKcs specific sequence effectively silenced the expression of DNA-PKcs. The Hoechst-33342 staining detection results showed that the cellular volume was shrunk, nuclear had margination with bright blue. The flow-cytometry detection results showed that the apoptosis rate in the siDNA-PKcs experimental group was increased compared with the other groups ( $P<0.01$ ). The western blot detection results showed that the expression level of Bax protein in the siDNA-PKcs experimental group was higher than those in the other groups ( $P<0.01$ ) and the Bcl-xl protein level in

\* 基金项目:贵州省社发攻关项目[黔科合 SY(2013)3004];2016 年硕士科研启动资金[F-829]。 作者简介:李大玉(1978—),实验师,硕士,主要从事肿瘤分子生物学方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: lcf1976@126.com。

the experimental group was lower than those in the other groups ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** siDNA-PKcs could induce the apoptosis of MDR hepatocellular carcinoma cells, up-regulate the expression level of apoptosis-promoting protein Bax and inhibit the expression level of antiapoptotic proteins Bcl-xl protein.

**[Key words]** liver neoplasms; drug tolerance; DNA-PKcs; drug-resistant hepatocellular carcinoma cell; apoptosis; mechanism

原发性肝癌(HCC)是临床常见的消化系统恶性肿瘤之一,临床治疗主要是包括手术、放疗、化疗、介入治疗等的综合治疗,其中化疗对 HCC 的治疗有着重要作用,但化疗过程中形成的多药耐药(MDR)是导致化疗失败的重要原因之一<sup>[1]</sup>。DNA 依赖蛋白激酶催化亚基(DNA-PKcs)是 DNA 依赖蛋白激酶(DNA-PK)的催化亚单位,在细胞内有许多重要的功能和作用,包括细胞凋亡信号传导<sup>[2]</sup>、免疫细胞分化、基因重组性监视等。前期研究显示,当沉默 DNA-PKcs 表达后 Bel7402/5-Fu 细胞 P-糖蛋白(P-gp)表达下调,同时化疗敏感性增加<sup>[3]</sup>。ZHANG 等<sup>[4]</sup>研究结果显示,当沉默神经胶质瘤细胞 DNA-PKcs 后,其化疗敏感性增加,提示 DNA-PKcs 对肿瘤耐药有一定关系,但其影响肝癌耐药的功能及机制还未清楚。本研究以 siDNA-PKcs 转染 Bel7402/5-Fu 肝癌耐药细胞,检测 DNA-PKcs 沉默后对肝癌耐药细胞 Bel7402/5-Fu 的凋亡及其机制的影响,探讨 DNA-PKcs 影响肝癌耐药的作用及机制。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** Bel7402/5-Fu 细胞购自南京凯基生物科技发展有限公司;小干扰 RNA(siRNA)寡核苷酸购自上海吉玛基因生物技术有限公司;Lipofectmine™ 2000 购自 Invitrogen 公司;Hoechst33342 染色液购自上海碧云天生物技术公司;Annexin V-EGFP/PI 细胞凋亡检测试剂盒购自江苏凯基生物技术有限公司;小鼠抗 B 细胞淋巴瘤-2 相关 x 蛋白(Bax)、小鼠抗 B 细胞淋巴瘤/白血病-x 基因长片段(Bcl-xl)、抗体购自美国 Proteintech 公司;兔抗 DNA-PKcs 抗体购自美国 Assay biotech 公司;其他试剂均为国产分析纯试剂。

## 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养** 将 Bel7402 和 Bel7402/5-Fu 细胞培养在含 10% 的胎牛血清的 1640 培养液中,置于 37℃、5% 的二氧化碳孵箱中培养,观察细胞生长情况,取对数生长期细胞用于实验。

**1.2.2 分组与转染** 实验分为空白对照组、脂质体对照组、阴性 siRNA 对照组(NC 对照组)、siDNA-PKcs(针对 DNA-PKcs 基因转录水平表达的 siRNA)实验组。取对数生长期细胞种于培养板中,96 孔板按  $(8 \sim 10) \times 10^3$ /孔接种细胞,6 孔板按  $(6 \sim 8) \times 10^5$ /孔接种细胞,分组培养,当融合度为 70%~90%时进行

转染,配制 siDNA-PKcs-脂质体复合体,并加入对应孔中,培养箱内培养 5 h 后换液。

**1.2.3 Bel7402/5-Fu 细胞耐药性检测** 培养 Bel7402 和 Bel7402/5-Fu 细胞,分别接种 96 孔板,按  $1 \times 10^4$ /孔加入其中,培养 12 h,在对应孔内分别加入浓度为 0、10、20、40、80、160、320、640 mg/L 的 5-氟尿嘧啶(5-Fu),细胞在培养箱中再孵育 48 h 后,弃上清液,磷酸盐缓冲液(PBS)洗两次,然后每孔加入无血清-无抗生素培养基 180  $\mu$ L 和 20  $\mu$ L 噻唑蓝(MTT),培养箱内再孵育 4 h 后,小心吸掉上层液(切勿吸掉底部结晶),每孔加二甲基亚砜(DMSO)150  $\mu$ L,振荡 30 s 使结晶全部溶解后,490 nm 波长测定其吸光度值(A 值),并计算半数抑制剂量( $IC_{50}$ )值及 Bel7402/5-Fu 细胞的耐药指数(耐药细胞  $IC_{50}$ /亲本细胞  $IC_{50}$ )。

**1.2.4 Hoechst33342 染色法检测细胞形态学变化** 将 Bel7402/5-Fu 细胞接种于 6 孔板中,12 h 后转染,用含 200 mg/L 5-Fu 的培养基进行培养,48 h 后处理细胞,Hoechst33342 染色(按试剂盒说明书操作),倒置显微镜下观察细胞形态变化并拍照。

**1.2.5 流式细胞术检测细胞凋亡** 将 Bel7402/5-Fu 细胞接种于 6 孔板,12 h 后转染,用含 200 mg/L 5-Fu 的培养基进行培养,48 h 后收集细胞,PBS 洗细胞两次,用 Annexin V-EGFP/PI 双染(按试剂盒说明书操作),1 h 内流式细胞仪检测各组细胞凋亡情况。

**1.2.6 Western blot 检测 DNA-PKcs、Bax、Bcl-xl 蛋白表达情况** 提取各组细胞总蛋白,二喹啉甲酸法(BCA)检测定量样品蛋白水平,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶电泳,转膜,5%牛血清清蛋白封闭 1 h,分别加入小鼠抗 Bax 抗体(1:1 000)、小鼠抗 Bcl-xl 抗体(1:1 000)和兔抗 DNA-PKcs 抗体(1:1 000),孵育过夜(4℃),Tris 缓冲生理盐水吐温(TBST)洗膜 3 次,10 分钟/次,分别加 1:1 000 稀释的辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗小鼠免疫球蛋白 G(IgG)、HRP 标记的山羊抗兔 IgG 室温孵育 2 h,TBST 洗膜 3 次,10 分钟/次,电化学发光(ECL)发光显色,ImageJ 定量分析软件分析灰度比。

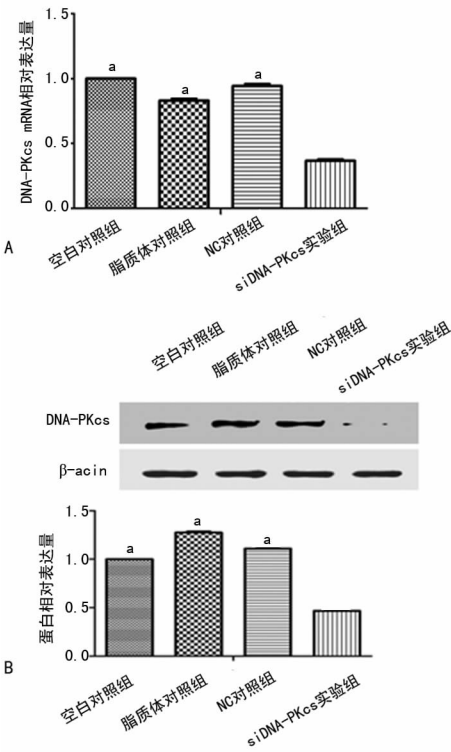
**1.2.7 Real-time PCR 检测 DNA-PKcs 的 mRNA 表达情况** 使用 Trizol 试剂提取 RNA,使用寡聚(dT)18 引物(0.5  $\mu$ g/ $\mu$ L)以总体积为 10  $\mu$ L 的 RT 试剂盒进行反转录,用 cDNA 和 SYBR Premix Ex Taq™ II 在荧光 PCR 仪上进行实时 PCR,引物为序列如下。

DNA-PKcs 正向 5'-GTG ACA AGG CAA CTG TAT GAG C-3';反向 5'-ACA CCG ACC ACA AAA ATC TCT T-3'。β-actin 正向 5'-TGA CGT GGA CAT CCG CAA AG-3';反向 5'-CTG GAA GGT GGA CAG CGA GG-3',通过公式  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  分析计算各基因的相对表达量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件包对实验数据进行分析处理,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间均数比较采用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MTT 检测细胞耐药性 结果显示,耐药细胞 Bel7402/5-Fu 的 IC<sub>50</sub> 值[(683.93±9.38)mg/L]比亲本细胞 Bel7402 的 IC<sub>50</sub> 值[(52.09±6.46)mg/L]高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。耐药细胞 Bel7402/5-Fu 的耐药指数为 13.13。



<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与 siDNA-PKcs 实验组比较。A: 实时定量 PCR 检测细胞 DNA-PKcs mRNA 水平;B: Western blot 法检测细胞 DNA-PKcs 的蛋白表达及蛋白水平的半定量分析

图 1 siDNA-PKcs 对细胞 DNA-PKcs mRNA 及蛋白表达的影响

2.2 siDNA-PKcs 对肝癌耐药细胞 Bel7402/5-Fu DNA-PKcs 的 mRNA 及蛋白表达的影响 当细胞 Bel7402/5-Fu 转染 siDNA-PKcs 后,各组细胞 DNA-PKcs 的 mRNA 表达水平及蛋白表达水平较其余组明显下调( $P < 0.01$ );空白对照组、脂质体对照组、NC 对照组之间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 1。

2.3 Hoechst33342 染色法检测细胞形态学变化 细胞转染 siDNA-PKcs 后细胞体积缩小,细胞核边集,呈亮蓝色;对照组细胞形态无明显变化,细胞转染 siDNA-PKcs 后出现凋亡现象,见图 2。

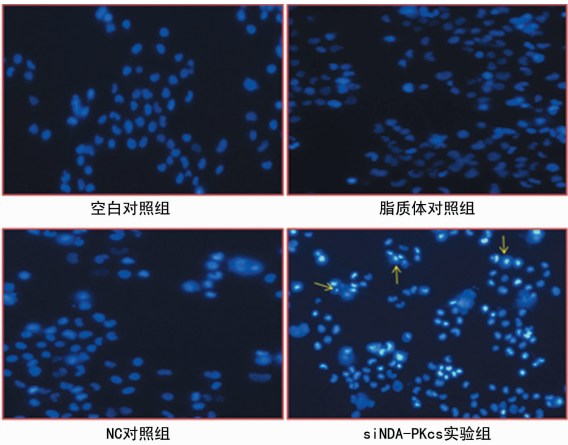
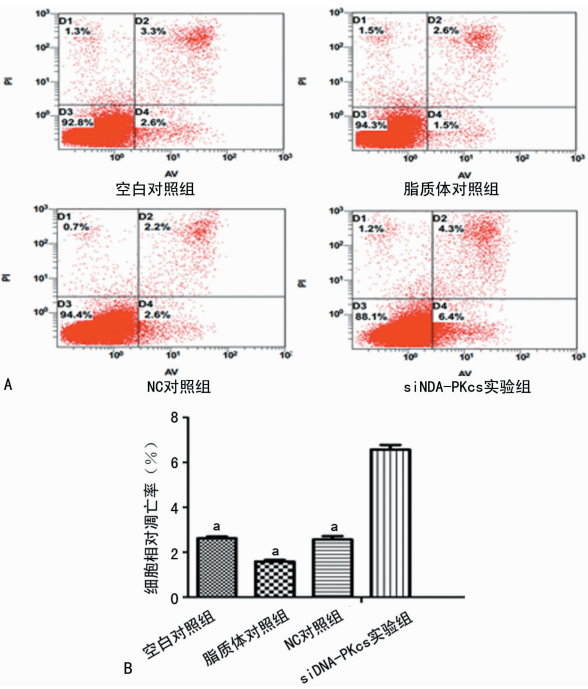


图 2 细胞凋亡形态学图片(hoechst33342 染色,×100)

2.4 流式细胞技术检测细胞凋亡 当细胞转染 siDNA-PKcs 后,经流式细胞术检测结果显示 siDNA-PKcs 实验组细胞凋亡率较其余组增加,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );空白对照组、脂质体对照组、NC 对照组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 3。

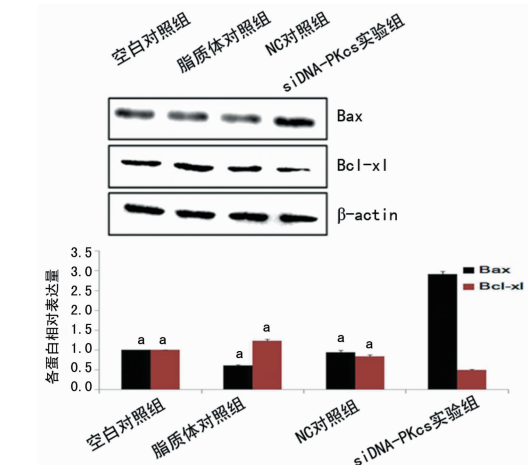


<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与 siDNA-PKcs 实验组比较。A: 流式细胞术检测细胞的凋亡;B: 各组细胞凋亡的半定量分析

图 3 siDNA-PKcs 影响细胞凋亡的流式分析

2.5 Western blot 检测 Bax、Bcl-xl 蛋白表达情况 当细胞转染 siDNA-PKcs 后,检测结果显示 siDNA-PKcs 组 Bax 蛋白表达上调,Bcl-xl 蛋白表达下调,与其余组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见图 4。





<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与 siDNA-PKcs 实验组比较

图 4 siDNA-PKcs 影响 Bax、Bcl-xl 蛋白表达的分析 (Western blot)

### 3 讨论

HCC 是常见的恶性肿瘤之一,临床主要采用以手术为主的联合多种方法的综合治疗,其中化疗对肿瘤的治疗具有重要的意义,但化疗过程中容易形成MDR 而影响肿瘤的治疗效果。肿瘤耐药是一个多重因素综合作用的复杂过程,如肿瘤细胞凋亡通路受阻<sup>[5]</sup>、DNA 损伤修复能力增强等。DNA-PKcs 是 DNA-PK 的催化亚单位,DNA-PKcs 有很多磷酸化位点,可通过自身磷酸化或磷酸化下游分子参与细胞内的多种生物学活动,包括参与双链断裂的 DNA 修复<sup>[6-7]</sup>和细胞凋亡途径的信号传导等<sup>[8]</sup>。DNA-PKcs 在不同的细胞活动中发挥了不同的生物学功能。

在胃癌细胞中,当抑制 PARP1 的活性时,增加了 DDP 诱导的 DNA 损伤和细胞凋亡,其机制是通过影响 DNA-PKcs 的稳定性,从而减少 DNA 损伤修复的能力,提高化疗敏感性<sup>[9]</sup>。HU 等<sup>[10]</sup>研究胰腺癌细胞发现,抑制细胞 DNA-PKcs 的表达会增加细胞的化疗敏感性。当 DNA-PKcs 的功能缺失时,将引起 A549 细胞 ATM 的激活和 p53 的反应,进一步调控细胞周期<sup>[11]</sup>。DNA-PKcs 具有调节细胞凋亡的功能<sup>[12]</sup>。ZOU 等<sup>[13]</sup>报道发现,DNA-PKcs 与 Bcl-2 呈正相关。当 siRNA 沉默人肝癌 HepG2 中 DNA-PKcs 表达后,激活 Caspase-3 和 p53,同时下调 Bcl-2 和外源谷胱甘肽(GSH)的表达,通过抑制磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/核因子-kappaB (PI3K/Akt/NF-κB) 途径,促进顺铂(DDP)和 5-Fu 联合应用引起的细胞凋亡及 DNA 损伤<sup>[14]</sup>。下调骨肉瘤细胞中 DNA-PKcs 表达后,以增进凋亡<sup>[15]</sup>和 G1 阻滞提高细胞对顺铂的敏感性<sup>[16]</sup>。以上研究结果提示 DNA-PKcs 可能通过对不同途径或凋亡通路中的分子进行调控,从而影响不同肿瘤细胞的耐药性。本实验中,当 HCC 耐药细胞 Bel7402/5-Fu 的 DNA-PKcs 表达沉默后,形态学检

测结果显示,细胞体积缩小,染色质边聚,呈亮蓝色,这些形态学上的改变提示细胞出现凋亡现象。进一步用流式细胞术检测凋亡,结果显示凋亡率增加。同时,免疫印迹检测 Bax、Bcl-xl 蛋白表达水平,结果显示 Bax 蛋白表达水平增加、Bcl-xl 蛋白表达水平减少,提示沉默 DNA-PKcs 的表达能促进 HCC 耐药细胞 Bel7402/5-Fu 的细胞凋亡,增加化疗敏感性。这说明 DNA-PKcs 可通过细胞某个凋亡途径影响肝癌细胞的耐药,其机制可能与 siDNA-PKcs 上调 Bax 蛋白表达水平和下调 Bcl-xl 蛋白表达水平有关,但具体的机制还需进一步的实验研究。

### 参考文献

- [1] YAN J,ZHOU Y,CHEN D X,et al. Effects of mitochondrial translocation of telomerase on drug resistance in hepatocellular carcinoma cells[J]. J Cancer, 2015, 6(2): 151-159.
- [2] LIU X X,SUN C,JIN X D,et al. Genistein sensitizes sarcoma cells in vitro and in vivo by enhancing apoptosis and by inhibiting DSB repair pathways[J]. J Radiat Res, 2016, 57(3): 227-237.
- [3] 梁大敏,束波,杨加伟,等. shRNA 沉默 DNA-PKcs 表达对肝癌耐药细胞 BEL7402/5-FU 耐药性的影响[J]. 遵义医学院学报, 2014, 37(3): 304-307.
- [4] ZHANG Z H,FAN X Y,ZHAO Z T,et al. RNA interference targeting DNA-PKcs inhibits glioma cells malignancies and enhances temozolomide sensitivity[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2017, 97(31): 2463-2467.
- [5] 石迪. 肿瘤多药耐药的研究现状及进展[J]. 黑龙江医药, 2014, 27(5): 1074-1076.
- [6] DONG J,ZHANG T,REN Y F,et al. Inhibiting DNA-PKcs in a non-homologous end-joining pathway in response to DNA double-strand breaks[J]. Oncotarget, 2017, 8(14): 22662-22673.
- [7] VAN OORSCHOT B,GRANATA G,DI FRANCO S,et al. Targeting DNA double Strand break repair with hyperthermia and DNA-PKcs inhibition to enhance the effect of radiation treatment[J]. Oncotarget, 2016, 7(40): 65504-65513.
- [8] JIA L,LU X A,LIU G H,et al. Endostatin sensitizes p53-deficient non-small-cell lung cancer to genotoxic chemotherapy by targeting DNA-dependent protein kinase catalytic subunit[J]. J Pathol, 2017, 243(2): 255-266.
- [9] WANG Q,XIONG J P,QIU D P,et al. Inhibition of PARP1 activity enhances chemotherapeutic efficiency in cisplatin-resistant gastric cancer cells[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2017(92): 164-172.
- [10] HU H,HE Y,WANG Y D,et al. micorRNA-101 silences DNA-PKcs and sensitizes pancreatic cancer(下转第 3141 页)

- of Gynostemma pentaphyllum saponins by enhancing the Nrf2 signaling pathway in STZ-inducing diabetic rats[J]. Arch Pharm Res, 2016, 39(2): 221-230.
- [3] 李小英,肖新华. 第 51 届欧洲糖尿病研究学会(EASD)年会热点聚焦[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(11): 1004-1006.
- [4] LI Y G, JI D F, ZHONG S, et al. Hypoglycemic effect of deoxynojirimycin-polysaccharide on high fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice via regulation of hepatic glucose metabolism[J]. Chem Biol Interact, 2015, 225(6097): 70-79.
- [5] MA Y G, ZHANG Y B, BAI Y G, et al. Berberine alleviates the cerebrovascular contractility in streptozotocin-induced diabetic rats through modulation of intracellular  $Ca^{2+}$  handling in smooth muscle cells[J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, 15(1): 63.
- [6] 吕娟,白甫,魏鹏飞. 姬松茸多糖对糖尿病大鼠氧自由基及炎症相关因子的影响[J]. 贵州医药, 2017, 41(2): 139-140.
- [7] SEINO Y, KAKU K, INAGAKI N, et al. Fifty-two-week long-term clinical study of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise[J]. Endocr J, 2015, 62(7): 593-603.
- [8] 王俊,于微,徐健,等. 2 型糖尿病患者脂代谢异常情况及血清载脂蛋白含量分析[J]. 卫生研究, 2016, 45(4): 587-592.
- [9] GHOLAMI M, HEMMATI M, TAHERI-GHAHFAROKHI A, et al. Expression of glucokinase, glucose 6-phosphatase, and stress protein in streptozotocin-induced diabetic rats treated with natural honey[J]. Int J Diabetes Dev Ctries, 2016, 36(1): 125-131.
- [10] Sabahi Z, Namadi S R, Moein M. Antidiabetic and synergistic effects study of anthocyanin fraction from berberis integerrima fruit on streptozotocin-induced diabetic rats model[J]. Trends Pharmacol Sci, 2016, 2(1): 43-50.
- [11] 张雪利. TNF- $\alpha$ , PARP 及施万细胞凋亡在糖尿病痛性周围神经病变中的作用[J]. 医学综述, 2015, 21(23): 4317-4319.
- [12] DOMEKOU U L, LONGO F, TARKANG P A, et al. Evaluation of the antidiabetic and antioxidant properties of Morinda lucida stem bark extract in streptozotocin intoxicated rats[J]. Pak J Pharm Sci, 2016, 29(3): 903-911.
- [13] 李振,宋国华,肖强,等. 高密度脂蛋白对脂肪细胞腺苷酸激活蛋白激酶的调节作用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2015, 42(9): 804-809.
- [14] CHIS I C, COSERIU A, SIMEDREA R, et al. In vivo effects of quercetin in association with moderate exercise training in improving Streptozotocin-Induced aortic tissue injuries[J]. Molecules, 2015, 20(12): 21770-21786.
- [15] 曹荟哲,哈小琴,李雪雁,等. 游离脂肪酸致胰岛素抵抗的分子机制[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(1): 81-85.
- (收稿日期:2018-02-11 修回日期:2018-05-25)
- 
- (上接第 3137 页)
- cells to gemcitabine[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 483(1): 725-731.
- [11] FINZEL A, GRYBOWSKI A, STRASEN J, et al. Hyperactivation of ATM upon DNA-PKcs inhibition modulates p53 dynamics and cell fate in response to DNA damage[J]. Mol Biol Cell, 2016, 27(15): 2360-2367.
- [12] CALLÉN E, JANKOVIC M, WONG N, et al. Essential role for DNA-PKcs in DNA double-strand break repair and apoptosis in ATM-deficient lymphocytes[J]. Mol Cell, 2009, 34(3): 285-297.
- [13] ZOU K, LIU C G, ZHANG Z, et al. The effect of elemene on lung adenocarcinoma A549 cell radiosensitivity and elucidation of its mechanism[J]. Clinics, 2015, 70(8): 556-562.
- [14] FANG Y, CHAI Z T, WANG D S, et al. DNA-PKcs deficiency sensitizes the human hepatoma HepG2 cells to cisplatin and 5-fluorouracil through suppression of the PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2015, 399(1/2): 269-278.
- [15] YF Z, LI S T, ZHU Y R, et al. Identification of DNA-PKcs as a primary resistance factor of salinomycin in osteosarcoma cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(48): 79417-79427.
- [16] LI X, TIAN J G, BO Q Y, et al. Targeting DNA-PKcs increased anticancer drug sensitivity by suppressing DNA damage repair in osteosarcoma cell line MG63[J]. Tumour Biol, 2015, 36(12): 9365-9372.
- (收稿日期:2018-02-15 修回日期:2018-05-10)