

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.05.002

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191114.1651.006.html>(2019-11-15)

SDF-1 过表达对人胃癌耐药细胞株 SGC7901/L-OHP 增殖、凋亡、耐药的影响*

刘小慧¹, 贺曼曼², 张伟¹, 李静¹, 郭明海¹, 冯运章¹, 赵国杰¹, 赵飞¹

(河北省邯郸市中心医院:1. 普外二科;2. 麻醉科 056001)

[摘要] **目的** 探讨基质细胞衍生因子-1(SDF-1)过表达对人胃癌耐药细胞株 SGC7901/L-OHP 增殖、凋亡、耐药的影响。**方法** 通过脂质体将真核表达载体 pcDNA3.1-SDF-1 转染至人胃癌耐药细胞株 SGC7901/L-OHP 中,反转录聚合酶链反应(RT-PCR)及 In-cell Western 验证转染效率。噻唑蓝(MTT)、流式细胞术检测 SDF-1 过表达对人胃癌耐药细胞株 SGC7901/L-OHP 增殖、细胞周期、凋亡及奥沙利铂耐药的影响。In-cell Western 检测 SDF-1 过表达对 survivin、Bcl-xl、cyclinD1、caspase-3 蛋白表达的影响。**结果** 在 pcDNA3.1-SDF-1 转染后的 SGC7901/L-OHP 细胞中,SDF-1 mRNA 和蛋白表达显著增加(均 $P < 0.01$)。与空白对照组及阴性对照组相比,SDF-1 过表达的人胃癌耐药细胞株 SGC7901/L-OHP 细胞增殖加速,其 G_0/G_1 期细胞减少、 G_2/M 期细胞增多,细胞凋亡率降低,且细胞对奥沙利铂的耐药性明显增加。SDF-1 过表达能够明显上调 survivin、Bcl-xl、cyclinD1 蛋白表达水平,同时下调 caspase-3 蛋白表达水平。**结论** SDF-1 过表达能够促进胃癌 SGC7901/L-OHP 细胞增殖,抑制其凋亡,提高其对奥沙利铂的耐药性,机制可能与上调凋亡抑制基因 survivin、Bcl-xl、cyclinD1 的表达,同时下调凋亡促进基因 caspase-3 的表达有关。

[关键词] 基质细胞衍生因子-1;SGC7901/L-OHP 细胞;增殖;凋亡;耐药**[中图分类号]** R735.2 **[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)05-0695-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Effect of SDF-1 overexpression on proliferation, apoptosis and drug resistance of human gastric cancer drug-resistant cell line SGC7901/L-OHP*

LIU Xiaohui¹, HE Manman², ZHANG Wei¹, LI Jing¹, GUO Minghai¹,
FENG Yunzhang¹, ZHAO Guojie¹, ZHAO Fei¹(1. Second Department of General Surgery; 2. Department of Anesthesiology,
Handan Municipal Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) overexpression on proliferation, apoptosis and drug resistance of human gastric cancer drug-resistant cell line SGC7901/L-OHP. **Methods** The eukaryotic expression vector pcDNA3.1-SDF-1 was transfected into human gastric cancer drug-resistant cell line SGC7901/L-OHP by liposome, and the transfection efficiency was verified by RT-PCR and In-cell Western. MTT and flow cytometry were used to detect the effects of SDF-1 overexpression on proliferation, apoptosis and cell cycle of human gastric cancer drug-resistant cell line SGC7901/L-OHP. MTT assay was used to detect the effect of SDF-1 overexpression on the resistance of oxaliplatin. In-cell Western assay was used to detect the effects of SDF-1 overexpression on the protein expression of survivin, Bcl-xl, cyclinD1 and caspase-3. **Results** The mRNA and protein expression of SDF-1 in SGC7901/L-OHP cells transfected with pcDNA3.1-SDF-1 were increased significantly. Compared with the blank and negative control groups, overexpression of SDF-1 could significantly accelerate the proliferation of SGC7901/L-OHP cells, reduced G_0/G_1 cells, increased G_2/M cells and decreased apoptotic rate, moreover increased the resistance to oxaliplatin. SDF-1 overexpression could significantly up-regulate the protein expression levels of survivin, Bcl-xl

and cyclinD1, while down-regulate the protein expression level of caspase-3 protein. **Conclusion** Overexpression of SDF-1 can promote the proliferation of SGC7901/L-OHP cells, inhibit their apoptosis, and improve the resistance of gastric cancer cells to oxaliplatin. The mechanism may be related to up-regulate the expression of survivin, Bcl-xl and cyclinD1, meanwhile down-regulate the expression of caspase-3.

[Key words] SDF-1; SGC7901/L-OHP cell; proliferation; apoptosis; drug resistance

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤,其治疗关键在于早期诊断和及时手术^[1]。我国胃癌早期诊断率低,多数患者就诊时已属进展期,根治术后复发转移率高^[1-2],因此手术联合化疗是胃癌治疗的主要手段。然而胃癌细胞迅速增殖的特点及化疗耐药是导致患者预后不良的两个重要因素^[3-4],如何有效抑制胃癌细胞增殖并逆转其耐药性意义重大。基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)与其受体 CXCR4 广泛表达于多种组织和细胞中,参与免疫、循环及中枢神经系统发育等重要生理过程,同时还参与肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭、转移、耐药等诸多病理过程^[5-7]。研究报道 SDF-1 在胃癌组织中高表达,可提高胃癌 MGC-803 细胞增殖及侵袭能力^[6]。但是目前关于 SDF-1 对胃癌耐药细胞生物学行为的影响及与胃癌耐药关系的研究鲜有报道。因此本实验旨在探讨 SDF-1 过表达对人胃癌奥沙利铂耐药细胞株 SGC7901/L-OHP 增殖、凋亡、耐药的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株

胃癌细胞株 SGC7901 购自中国科学院上海细胞研究所,本实验室采用奥沙利铂高浓度冲击法历时 5.5 个月成功诱导建立耐药细胞株 SGC7901/L-OHP,耐药指数 5.5,经多次冷冻复苏传代复测耐药指数恒定。

1.1.2 主要试剂与药物

兔抗人 SDF-1 单克隆体抗(英国 Abcam 公司, ab155090);兔抗人 survivin 单克隆体抗(英国 Abcam 公司, ab76424);兔抗人 Bcl-xl 单克隆体抗(英国 Abcam 公司, ab32370);兔抗人 cyclinD1 单克隆体抗(英国 Abcam 公司, ab16663);兔抗人 caspase-3 单克隆体抗(英国 Abcam 公司, ab32351);转染试剂盒 Lipofectamine-2000、Trizol Reagent(美国 Invitrogen 公司);cDNA 合成试剂盒(美国 Fermentas 公司);96 孔全黑细胞培养微孔板(美国 Corning 公司,货号 3916);噻唑蓝(MTT)试剂盒(南京 KGA 公司,型号 KGA312)。真核表达载体 pcDNA3.1-SDF-1 由上海吉玛制药有限公司合成并测序验证。奥沙利铂(每支 50 mg,武汉医药有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

SGC7901/L-OHP 在常规培养的基础上加入奥沙利铂(浓度 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)以维持耐药表型,置于 5% CO_2 , 37 $^\circ\text{C}$ 恒温培养箱培育,常规换液传代,取对数生长期细胞进行实验。

1.2.2 实验分组及质粒转染

实验分 3 组:空白对照组(细胞未经任何处理)、阴性对照组(转染 pcDNA3.1 质粒)、实验组(转染 pcDNA3.1-SDF-1 质粒)。取对数生长期细胞按 1×10^5 的密度接种于 6 孔板,融合度达 80% 左右时将稀释的质粒 pcDNA3.1-SDF-1 与 Lipofectamine 2000 混合均匀,室温孵育 20 min,按 Lipofectamine 2000 说明书转染,转染 48 h 后在荧光显微镜下观察转染效率并进行后续实验。后续实验均重复 5 次。

1.2.3 反转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测 SDF-1 mRNA 表达

按 2×10^7 个收集各组细胞,Trizol 法提取总 RNA,按试剂盒说明书将 RNA 反转录为 cDNA,配置 25 μL 反应体系扩增目的基因。引物序列:SDF-1 (270 bp),正向 3'-GGG TAC CAT GCA GCT TGT TG-5';反向 3'-GAG ATC TCT AGG CGC CCT GG-5'。GAPDH (258 bp),正向 3'-AGA AGG CTG GGG CTC ATT TG-5';反向 3'-AGG GGC CAT CCA CAG TCT TC-5'。RT-PCR 反应条件:预变性 94 $^\circ\text{C}$ 5 min,94 $^\circ\text{C}$ 变性 30 s,SDF-1 55 $^\circ\text{C}$,GAPDH 58 $^\circ\text{C}$ 退火 60 s,72 $^\circ\text{C}$ 延伸 1 min,扩增 30 个循环。SDF-1 mRNA 相对表达强度 = $\text{IOD}_{\text{SDF-1}} / \text{IOD}_{\text{GAPDH}}$ 。

1.2.4 In-cell Western 检测 SDF-1 蛋白表达

按 $5 \times 10^6 / \text{mL}$ 收集各组细胞,接种于全黑 96 孔板,抽气法去除培养基并用 PBS 冲洗,沿孔壁加入 4% 多聚甲醛固定液,室温孵育 20 min,除净多聚甲醛,用 0.1% Triton X-100 摇床上洗脱细胞 4 次,共 20 min。4 $^\circ\text{C}$ 封闭 1.5 h,一抗 4 $^\circ\text{C}$ 孵育过夜,用吐温缓冲液洗脱 20 min,加入二抗,室温避光摇床孵育 1 h,再次用吐温缓冲液洗脱 20 min。应用 Odyssey 近红外双色荧光成像系统扫描分析,计算目的蛋白表达量。

1.2.5 MTT 检测细胞增殖

按 $5 \times 10^3 / \text{mL}$ 取各组细胞接种于 96 孔板培养,分别于 24、48、72、96 h 收集细胞,加入 MTT 溶液

(浓度 5 mg/mL) 20 μ L 作用 4 h, 弃去培养基, 加入 150 μ L 二甲亚砜(DMSO) 摇匀, 酶标仪检测各孔 570 nm 波长吸光度值(OD_{570})。

1.2.6 流式细胞仪检测细胞周期及凋亡率

收集各组细胞, 0.25% 胰酶消化后调整细胞密度为 1×10^6 /mL, 设 3 个复孔离心, 弃上清液, 磷酸盐缓冲液(PBS) 洗涤, 70% 乙醇固定, 4 $^{\circ}$ C 过夜, PBS 洗涤 3 次, 再离心, 去掉上清液及乙醇, 加碘化丙啶染液 500 μ L, 4 $^{\circ}$ C 避光染色 30 min, 上机检测。流式细胞仪测定细胞周期, 每份样品检测均大于 1×10^5 个细胞。

1.2.7 MTT 法检测细胞耐药性

按 2×10^4 个收集各组细胞培养于 96 孔板, 24 h 后依照奥沙利铂(1、2.5、5、10、20、40、80 μ g/mL) 浓度梯度加药, 每种浓度设 3 个复孔, 培养 48 h 后每孔加入 MTT 溶液(浓度 5 mg/mL) 20 μ L, 37 $^{\circ}$ C 培养 4 h, 去掉上清液, 加 150 μ L 的 DMSO 摇匀, 酶标仪测各孔 OD_{570} , 分别计算 3 组细胞增殖抑制率[增殖抑制率 = (1 - 用药组 OD / 对照组 OD) $\times 100\%$]。

1.2.8 In-cell Western 检测 survivin、Bcl-xl、cyclinD1、caspase-3 蛋白表达

具体实验步骤同 1.2.4, 分别检测各组细胞 survivin、Bcl-xl、cyclinD1、caspase-3 蛋白表达变化。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组均数比较采用独立样本 t 检验, 多组均数比较采用单因素方差分析(ANOVA), 其中两两比较采用 LSD- t 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

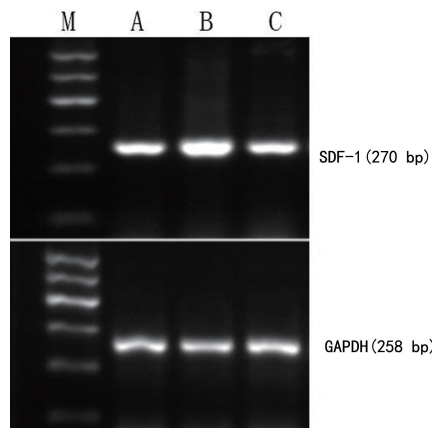
2.1 SDF-1 过表达 SGC7001/L-OHP 细胞的鉴定

转染 48 h 后进行 RT-PCR 实验, 结果显示 SDF-1 mRNA 在空白对照组、阴性对照组、实验组细胞中相对表达量依次为: 1.326 ± 0.236 、 1.346 ± 0.232 、 3.632 ± 0.298 , 组间比较差异有统计学意义 ($F = 133.028, P < 0.01$), 空白对照组与阴性对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 1。In-cell Western 结果与 RT-PCR 结果一致, 即空白对照组、阴性对照组、实验组细胞 SDF-1 蛋白表达水平依次为: 1.548 ± 0.238 、 1.631 ± 0.278 、 4.607 ± 0.415 , 组间比较差异有统计学意义 ($F = 148.638, P < 0.01$), 空白对照组与阴性对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 2。

2.2 SDF-1 过表达对 SGC7001/L-OHP 细胞增殖的影响

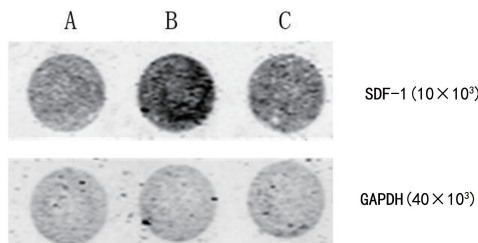
常规培养细胞, 选取 24、48、72、96 h 4 个时间点, 应用 MTT 法检测各组细胞增殖活性。与空白对照组

及阴性对照组比较, 实验组细胞在上述 4 个时间点的增殖活力均明显升高(均 $P < 0.05$); 与空白对照组及阴性对照组比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 1。



M: DNA marker; A: 空白对照组; B: 实验组; C: 阴性对照组。

图 1 转染后各组细胞 SDF-1 mRNA 表达情况(RT-PCR)



A: 空白对照组; B: 实验组; C: 阴性对照组。

图 2 转染后各组细胞 SDF-1 蛋白表达情况(In-cell Western)

表 1 不同时间点 3 组细胞增殖活性比较($n = 5$)

组别	24 h	48 h	72 h	96 h
空白对照组	0.322 ± 0.047	0.456 ± 0.074	0.610 ± 0.100	0.740 ± 0.116
阴性对照组	0.320 ± 0.041	0.488 ± 0.063	0.624 ± 0.104	0.758 ± 0.121
实验组	$0.394 \pm 0.052^*$	$0.604 \pm 0.072^*$	$0.824 \pm 0.097^*$	$1.020 \pm 0.146^*$
F	4.039	6.260	7.104	7.447
P	0.046	0.014	0.009	0.008

*: $P < 0.05$, 与空白对照组及阴性对照组比较。

2.3 SDF-1 过表达对 SGC7001/L-OHP 细胞周期的影响

SDF-1 过表达质粒转染后培养 48 h, 收集细胞上流式机检测, 结果显示, 与空白对照组及阴性对照组比较, 实验组细胞 G_2/M 期细胞比例显著增加 ($P < 0.01$), G_0/G_1 期细胞比例显著降低 ($P < 0.01$), S 期细胞比例变化不明显 ($P > 0.05$); 空白对照组与阴性对照组比较, 各期细胞比例差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 2。

2.4 SDF-1 过表达对 SGC7001/L-OHP 细胞凋亡的影响

流式细胞仪检测结果显示,实验组细胞凋亡率明显低于空白对照组及阴性对照组($P < 0.01$),空白对照组与阴性对照组凋亡率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 各组细胞周期分布及凋亡率比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	细胞周期			细胞凋亡率
		G ₀ /G ₁	S	G ₂ /M	
空白对照组	5	51.40±3.89	41.20±4.89	7.45±1.05*	5.22±0.85
阴性对照组	5	50.30±3.20	42.60±4.08	7.12±0.87*	5.32±0.80
实验组	5	43.90±2.76*	43.00±4.36	13.00±1.79*	1.41±0.23*
F		7.459	0.225	32.322	52.796
P		0.008	0.802	0.000	0.000

*: $P < 0.05$, 与空白对照组及阴性对照组比较。

2.5 SDF-1 过表达对 SGC7001/L-OHP 细胞奥沙利铂耐药的影响

转染 48 h 后 MTT 检测结果显示,随着奥沙利铂浓度递增,3 组细胞增殖抑制率亦呈递增趋势,具有浓度依赖性特点。相同奥沙利铂浓度下,实验组胃癌细胞增殖抑制率均明显低于空白对照组及阴性对照组(均 $P < 0.05$)。实验组细胞 IC₅₀ 显著高于空白对照组及阴性对照组($F = 78.959, P < 0.01$),见表 3。

表 3 不同浓度奥沙利铂对 3 组细胞增殖抑制率的影响 ($\bar{x} \pm s$)

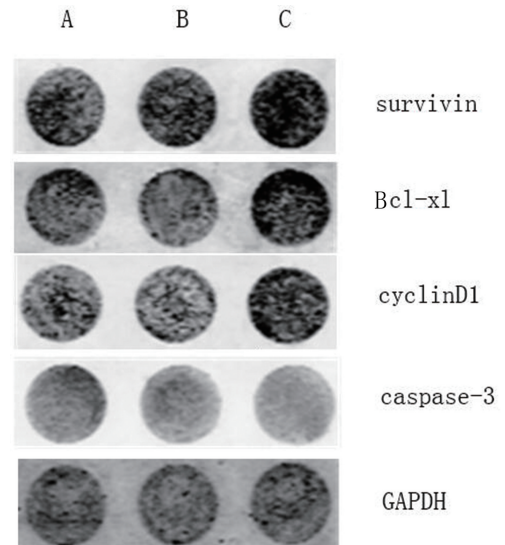
奥沙利铂 [#]	空白对照组	阴性对照组	实验组	F	P
1	3.448±0.428	3.436±0.321	2.840±0.377*	4.234	0.041
2.5	8.010±0.670	7.910±0.725	6.343±0.861*	7.274	0.009
5	12.662±1.719	13.000±2.062	9.472±1.479*	6.052	0.015
10	24.002±2.125	22.160±2.643	16.472±2.314*	13.710	0.001
20	31.868±2.588	32.950±2.065	27.530±2.925*	6.323	0.013
40	42.950±2.725	44.030±2.420	38.378±2.87*	6.273	0.014
80	55.898±3.966	56.938±3.881	46.454±3.110*	12.366	0.001
IC ₅₀	55.624±1.739	53.161±2.964	83.129±6.385*	78.959	0.000

[#]: 单位为 $\mu\text{g}/\text{mL}$; *: $P < 0.05$, 与空白对照组及阴性对照组比较。

2.6 SDF-1 过表达对 survivin、Bcl-xl、cyclinD1、caspase-3 蛋白表达的影响

In-cell Western 结果显示,空白对照组、阴性对照组及实验组 survivin 蛋白表达水平依次为:1.109±0.225、1.103±0.215、1.803±0.285;Bcl-xl 蛋白表达水平依次为:0.838±0.147、0.832±0.161、1.245±0.148;cyclinD1 蛋白表达水平依次为:0.654±0.124、0.661±0.107、0.989±0.202; caspase-3 蛋白表达水平依次为:0.321±0.038、0.323±0.027、0.237±0.016。统计分析表明实验组

细胞 survivin、Bcl-xl、cyclinD1 蛋白表达水平显著高于空白及阴性对照组(均 $P < 0.01$),caspase-3 蛋白表达水平显著低于空白对照组及阴性对照组($P < 0.01$),而空白对照组及阴性对照组上述各蛋白表达比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见图 3。



A: 空白对照组; B: 阴性对照组; C: 实验组。

图 3 各组凋亡相关基因表达情况

3 讨论

胃癌是起源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,其发生发展是多基因、多步骤、多环节参与的复杂病理过程。在这个病理过程中,胃癌细胞快速增殖的特性往往导致患者预后不良^[7]。SDF-1 作为一种炎性趋化因子,目前在肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭、转移、耐药中的作用已引起广大研究者的注意。研究报道 SDF-1 高表达能够促进结肠癌细胞基因转录,提高结肠癌细胞增殖速度^[8]。SDF-1 能够诱导间质细胞产生肿瘤坏死因子- α (TNF- α)促进子宫内膜癌生长^[9],也能通过激活核因子- κ B(NF- κ B)信号通路促进肺癌细胞^[10]、乳腺癌 MCF7 细胞^[11]增殖。中药藤梨根制剂可通过下调 SDF-1 的表达进而抑制胃癌 SGC7901 细胞增殖^[12]。本实验成功建立 SDF-1 过表达的胃癌奥沙利铂耐药细胞株 SGC7901/L-OHP,MTT 结果表明 SDF-1 过表达能够明显促进 SGC7901/L-OHP 细胞增殖。细胞增殖依赖于高效有序的细胞周期,细胞周期的改变会导致细胞增殖的改变^[13]。研究报道 SDF-1 可以上调胶质母细胞瘤 U-251 细胞 survivin 基因表达从而调控细胞周期进程^[14]。作为 SDF-1 最主要的亚型,SDF-1 α 能够磷酸化 ERK 信号,促使小鼠星形胶质细胞由 G₀ 期进入 S 期和 M 期,并可促进 cyclinA2、cyclinB1 表达,促进细胞增殖^[15]。本实验应用流式细胞仪检测 SGC7901/L-OHP 细胞周期分布情况,结果与上述研究大致一致,即实验组 G₀/G₁ 期

细胞比例明显降低, G₂/M 期细胞比例明显增加, S 期细胞变化不明显, 提示 SDF-1 过表达能够通过促进细胞有丝分裂进而推动细胞周期进程, 加速 SGC7901/L-OHP 细胞增殖。

细胞凋亡是清除人体内衰老、受损、基因不稳定或癌前细胞的有效方法, 正常情况下与细胞增殖存在一个动态平衡, 细胞凋亡受抑制会打破这种平衡, 导致细胞异常增殖^[16]。研究报道 SDF-1/CXCR4 轴能够通过持续激活 AKT 信号通路介导肿瘤细胞逃逸宿主免疫机制, 从而抑制肿瘤细胞凋亡^[17], 而抑制 SDF-1 表达能够明显促进放疗诱导的宫颈癌 Hela 细胞凋亡^[18]。本实验应用流式细胞仪检测 3 组细胞的凋亡情况, 结果显示实验组 SGC7901/L-OHP 细胞凋亡率明显低于空白对照组及阴性对照组, 表明 SDF-1 过表达能够有效抑制 SGC7901/L-OHP 细胞凋亡。

肿瘤细胞耐药是制约化疗效果的主要原因, 而肿瘤细胞无限增殖与凋亡抑制是导致其耐药的重要机制^[19]。研究报道 SDF-1/CXCR4 轴能够通过增强细胞保护性自噬介导大肠癌细胞 5-氟尿嘧啶耐药^[20], 也能够通过促进增殖并提高细胞重组修复能力介导卵巢癌细胞顺铂耐药^[21]。本实验 MTT 药敏检测结果表明 SDF-1 过表达能够明显提高胃癌 SGC7901/L-OHP 细胞对奥沙利铂的耐药性, 推测其可能与促进 SGC7901/L-OHP 细胞异常增殖并抑制其凋亡有关。

胃癌细胞增殖与凋亡受 survivin、Bcl-xl、cyclinD1、casepase-3 等多种增殖和凋亡相关基因调控。survivin 是凋亡抑制蛋白家族成员之一, 在胃癌增殖与凋亡中发挥重要作用, 沉默其表达可抑制胃癌 HGC-27 细胞增殖、促进其凋亡^[22]。Bcl-xl 是 Bcl-2 基因家族一种重要的凋亡抑制基因, 通过保护线粒体外膜的完整性, 在细胞存活中发挥重要作用^[23]。cyclinD1 是细胞周期调控蛋白家族一员, 能够调节细胞周期进行有丝分裂和增殖^[24]。casepase-3 是天冬氨酸半胱氨酸蛋白酶家族的核心成员, 是细胞凋亡过程中蛋白降解的主要执行者, 在胃癌中发挥抑癌作用, 其表达与胃癌良好预后密切相关^[25]。为继续研究 SDF-1 对 SGC7901/L-OHP 细胞增殖与凋亡影响的可能分子机制, 本实验检测了上述 4 种基因蛋白的表达情况, In-cell Western 结果显示, 与空白对照组及阴性对照组比较, 实验组 SGC7901/L-OHP 细胞 survivin、Bcl-xl、cyclinD1 表达明显上调, casepase-3 表达明显下调, 提示 SDF-1 有可能通过上调 survivin、Bcl-xl、cyclinD1 的表达并抑制 casepase-3 的表达来实现对 SGC7901/L-OHP 细胞增殖与凋亡的调控。

综上所述, 本实验首次探索 SDF-1 过表达对胃癌奥沙利铂耐药细胞株 SGC7901/L-OHP 生物学行为

的影响, 结果表明 SDF-1 过表达能够促进 SGC7901/L-OHP 细胞增殖, 抑制其凋亡, 介导其对奥沙利铂耐药, 其机制可能与上调 survivin、Bcl-xl、cyclinD1 的表达, 同时下调 caspase-3 的表达相关。

参考文献

- [1] 马韬, 张俊, 朱正纲. 从 CRITICS 研究看胃癌围手术期治疗的发展趋势[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(10): 1178-1180.
- [2] 赵法之, 肖硕萌, 赵平, 等. 胃癌患者化疗药物体外敏感性的相关性研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(1): 56-60.
- [3] 张奥雪, 彭健. 下调 COX-2 对胃癌细胞系 SGC7901 增殖的影响[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(4): 579-582.
- [4] ZHANG H J, SONG H, YUAN R H, et al. Polyene phosphatidylcholine overcomes oxaliplatin resistance in human gastric cancer BGC823 cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(1): 108-114.
- [5] 欧阳卓, 孙晋萍, 田秀兰, 等. 基质细胞衍生因子-1 和趋化因子受体-4 在子宫内膜异位症患者病灶中的表达及意义[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(23): 1854-1858.
- [6] 黎曙明, 华永龙, 叶志祥, 等. CXCR7、SDF-1 在胃癌组织中的表达及对胃癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(18): 2725-2729.
- [7] 杨娜, 朱澜, 邢立娟, 等. 急性白血病患者血清 SDF-1、GM-CSF、 α -HBDH 的表达水平及临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(8): 1416-1418.
- [8] 蔡骏. SDF-1 及其受体 CXCR4 对结肠癌肝转移潜能的影响研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(1): 10-12, 17.
- [9] GU H Q, ZHANG Z B, ZHANG J W, et al. The role of the SDF-1/CXCR7 axis on the growth and invasion ability of endometrial cancer cells [J]. Arch Gynecol, 2017, 295(4): 987-995.
- [10] LI J M, GUAN J, LONG X P, et al. mir-1-mediated paracrine effect of cancer-associated fibroblasts on lung cancer cell proliferation and chemoresistance[J]. Oncol Rep, 2016, 35(6): 3523-3531.
- [11] KONG L X, GUO S F, LIU C F, et al. Overexpression of SDF-1 activates the NF- κ B pathway

- to induce epithelial to mesenchymal transition and cancer stem cell-like phenotypes of breast cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48: 1085-1094.
- [12] 张凡勇, 张娜, 方亮. 藤梨根制剂对胃癌 SGC-7901 细胞 MMP-2、MMP-9 和 SDF-1 表达的影响[J]. *中医学报*, 2018, 33(2): 175-180.
- [13] 郑琪, 廖子君, 赵凌云, 等. Rab1A siRNA 对 SGC7901 胃癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2016, 47(10): 895-901.
- [14] LIAO A Y, SHI R R, JIANG Y L, et al. SDF-1/CXCR4 axis regulates cell cycle progression and epithelial-mesenchymal transition via up-regulation of survivin in glioblastoma[J]. *Molecular Neurobio*, 2016, 53(1): 210-215.
- [15] 黄晓佳, 李摇静, 许摇潇. SDF-1 促进原代培养大鼠星形胶质细胞增殖的作用[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(9): 1219-1224.
- [16] 陈志京, 廖山婴, 吴伍林, 等. 趋化因子 CCL20、SDF-1 在大肠癌中的表达及其与淋巴结及肝脏转移的关系[J]. *广东医学*, 2018, 39(17): 2598-2601, 2605.
- [17] 吕晓业, 王健, 李山虎, 等. SDF-1/CXCR4 轴在胃癌中的研究进展[J]. *生物技术通讯*, 2017, 28(2): 159-161, 195.
- [18] FU Z C, ZHANG P, LUO H C, et al. CXCL12 modulates the radiosensitivity of cervical cancer by regulating CD44[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5101-5108.
- [19] 关露露, 赵青芳, 陈小兵. 胃癌多药耐药研究进展[J]. *肿瘤研究与临床*, 2017, 29(6): 422-425.
- [20] YU X F, SHI W N, ZHANG Y H, et al. CXCL12/CXCR4 axis induced miR-125b promotes invasion and confers 5-fluorouracil resistance through enhancing autophagy in colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42226.
- [21] 李静, 龚成, 曾锋. 肿瘤相关成纤维细胞分泌 SDF-1 促进卵巢癌细胞增殖耐药[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(19): 3287-3290.
- [22] LI Y F, GAO W B, MA Y, et al. Dual targeting of survivin and X-linked inhibitor of apoptosis protein suppresses the growth and promotes the apoptosis of gastric cancer HGC-27 cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3): 3489-3498.
- [23] FARMER T, O'NEILL K L, NASLAVSKY N, et al. Retromer facilitates the localization of Bcl-xl to the mitochondrial outer membrane [J]. *Mol Biol Cell*, 2019, 30(10): 1138-1146.
- [24] 黄子成, 陈清, 翁晓源, 等. Pin1 与 cyclinD1 在胃肠间质瘤中的表达及临床意义[J]. *中国医科大学学报*, 2017, 46(6): 495-500.
- [25] HUANG K H, FANG W L, LI A F, et al. Caspase-3, a key apoptotic protein, as a prognostic marker in gastric cancer after curative surgery[J]. *Int J Surg*, 2018(52): 258-263.

(收稿日期: 2019-06-05 修回日期: 2019-10-29)

(上接第 694 页)

- et al. A distinct role of RhoB in gastric cancer suppression[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(5): 1057-1068.
- [14] OLIVIER C, JULIEN M, SARAH F, et al. The RAS-related GTPase RHOB confers resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer via an AKT-dependent mechanism[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(2): 238-250.
- [15] LIU N, WEI Y Q I, JIANG X, et al. The critical role of dysregulated RhoB signaling pathway in radioresistance of colorectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(5): 1153-1164.
- [16] ZOU Q P, XIN X, LIANG Y, et al. MiR-19a-mediated downregulation of RhoB inhibits the dephosphorylation of AKT1 and induces osteosarcoma cell metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2018, 428(8): 147-159.

(收稿日期: 2019-05-10 修回日期: 2019-11-22)