

• 基础研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.13.001

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240508.1537.016\(2024-05-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240508.1537.016(2024-05-09))

Wip1 基因沉默对卵巢癌细胞紫杉醇化疗敏感性的影响研究*

裴乃枢^{1,2,3}, 李宗涛⁴, 顾笑梅^{1△}, 周麟丰^{2,3,5}

(1. 唐山市妇幼保健院妇产科, 河北唐山 063000; 2. 华北理工大学, 河北唐山 063210; 3. 唐山市发育异常与相关疾病分子医学重点实验室, 河北唐山 063210; 4. 华北理工大学附属医院乳腺外科, 河北唐山 063000; 5. 唐山市妇幼保健院检验科, 河北唐山 063000)

[摘要] **目的** 探究靶向沉默野生型 p53 诱导的磷酸酶 1(Wip1)对卵巢癌细胞紫杉醇(PTX)化疗敏感性的影响。**方法** 以卵巢癌 A2780 细胞为研究对象,通过慢病毒感染 A2780 细胞,构建 Wip1 低表达的稳定细胞株 Wip1-sgRNA(Wip1-sgRNA 组),对照细胞株为 NC-sgRNA(NC-sgRNA 组),并适时以 PTX 处理细胞(设为 Wip1-sgRNA+PTX 组和 NC-sgRNA+PTX 组);采用 CCK8 法检测细胞增殖能力,流式细胞术检测细胞凋亡情况,Transwell 侵袭实验检测细胞侵袭能力。**结果** 与 NC-sgRNA 组比较,Wip1-sgRNA 组细胞 Wip1 mRNA 及蛋白表达水平明显下调($P<0.001$);在 PTX 梯度处理相同时间的条件下,Wip1-sgRNA 组细胞存活率均明显低于 NC-sgRNA 组($P<0.05$);PTX 对 Wip1-sgRNA 组细胞的 48 h 时半抑制浓度(IC_{50})明显低于 NC-sgRNA 组($P<0.001$)。与 NC-sgRNA 组比较,Wip1-sgRNA 组细胞增殖能力明显减弱($P<0.001$),细胞凋亡率明显升高($P<0.001$),穿膜细胞数明显减少($P<0.001$);PTX 处理后,细胞增殖能力均较各自对照组减弱,细胞凋亡率均升高,穿膜细胞数均减少,并且与 NC-sgRNA+PTX 组比较,Wip1-sgRNA+PTX 组细胞增殖能力明显减弱($P<0.001$),细胞凋亡率明显升高($P<0.001$),穿膜细胞数明显减少($P<0.001$)。**结论** Wip1 基因沉默可能提高人卵巢癌 A2780 细胞对 PTX 的化疗敏感性。

[关键词] 卵巢癌;野生型 p53 诱导的磷酸酶 1;紫杉醇;化疗敏感性;细胞增殖;细胞凋亡;侵袭

[中图分类号] R737.31

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)13-1921-06

Effect of silencing Wip1 gene on paclitaxel chemosensitivity in ovarian cancer cell line A2780*

PEI Naishu^{1,2,3}, LI Zongtao⁴, GU Xiaomei^{1△}, ZHOU Linfeng^{2,3,5}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China; 3. Tangshan Key Laboratory of Molecular Medicine for Developmental Abnormalities and Related Diseases, Tangshan, Hebei 063210, China; 4. Department of Breast Surgery, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 5. Department of Clinical Laboratory, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of targeted silencing wild-type p53-induced phosphatase 1 (Wip1) on paclitaxel (PTX) chemosensitivity of ovarian cancer cell line A2780. **Methods** The ovarian cancer cell lines A2780 served as the research object, the stable cell line Wip1-sgRNA with low expression of Wip1 was constructed by infecting cell line A2780 with lentivirus (Wip1-sgRNA group), while the control cell line was NC-sgRNA (NC-sgRNA group). The cells were treated with PTX at appropriate time and divided into the Wip1-sgRNA+PTX group and NC-sgRNA+PTX group. The CCK8 method was used to detect the cell proliferation ability, the flow cytometry was used to detect the cell apoptosis, and the Transwell invasion assay was used to detect the cell invasion ability. **Results** Compared with the NC-sgRNA group, the expression levels of Wip1 mRNA and protein in the Wip1-sgRNA group were significantly down-regulated ($P<0.001$). Under the condition of PTX gradient treatment for the same time, the cell survival rate of the Wip1-sgRNA group was significantly lower than that of the NC-sgRNA group ($P<0.001$). The half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) of PTX in cells of the Wip1-sgRNA group at 48 h was significantly lower than that of the

* 基金项目:河北省自然科学基金项目(H2021105005)。△ 通信作者, E-mail:15933055700@163.com。

NC-sgRNA group ($P<0.001$). Compared with the NC-sgRNA group, the proliferation ability of the Wip1-sgRNA group was significantly weakened ($P<0.001$), the rate of cellular apoptosis was significantly increased ($P<0.001$), and the number of transmenbrane cells was significantly decreased ($P<0.001$). After PTX treatment, the proliferation ability was weakened compared with corresponding control groups, the rate of cellular apoptosis was significantly increased, and the number of transmenbrane cells was significantly decreased; additionally, compared with the NC-sgRNA + PTX group, the cellular proliferation ability of the Wip1-sgRNA + PTX group was significantly weakened ($P<0.001$), the rate of cellular apoptosis was significantly increased ($P<0.001$), and the number of transmenbrane cells was significantly decreased ($P<0.001$).

Conclusion Wip1 gene silencing could increase the chemosensitivity of human ovarian cancer cell lines A2780 to PTX.

[Key words] ovarian neoplasms; wild-type p53-induced phosphatase 1; paclitaxel; chemosensitivity; proliferation; apoptosis; invasion

卵巢癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其化疗后复发和耐药一直是困扰临床治疗的难题^[1-2]。紫杉醇(paclitaxel, PTX)被推荐为卵巢癌治疗的一线化疗药物,患者初始使用 PTX 敏感,但是后期极易产生化疗耐药^[3-5]。因此,开发针对卵巢癌治疗的有效靶点,提高卵巢癌治疗的化疗敏感性已经成为卵巢癌临床治疗亟待解决的问题。野生型 p53 诱导的磷酸酶 1(wild-type p53-induced phosphatase 1, Wip1)是丝氨酸-苏氨酸蛋白磷酸酶的一种^[6]。在多种恶性肿瘤中, Wip1 存在高表达,并与化疗耐药具有相关性。据报道,靶向沉默 Wip1 基因,可使人结肠癌细胞的化疗敏感性增强^[7],替莫唑胺在恶性神经胶质瘤中的化疗敏感性增强^[8],以及阿霉素在骨肉瘤中的化疗敏感性增强^[9]。但在卵巢癌中, Wip1 是否参与介导 PTX 耐药尚不明确,有待于进一步研究。本研究以卵巢癌 A2780 细胞为研究对象,通过慢病毒感染构建低表达 Wip1 细胞株,观察 Wip1 在卵巢癌细胞对 PTX 化疗敏感性的影响,为临床治疗卵巢癌化疗耐药提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 材料

人卵巢癌 A2780 细胞株(武汉普诺赛生命科技有限公司), CCK8 试剂盒(大连美仑生物技术有限公司), RPMI1640 培养液(武汉普诺赛生命科技有限公司), 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS, 浙江天杭生物科技股份有限公司), Wip1 一抗、二抗(杭州华安生物技术有限公司), PTX(美国 MedChemExpress 生物科技公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

A2780 细胞复苏后,接种于含 10% FBS、1% 双抗(青-链霉素混合液)的 RPMI1640 培养基中,置于细胞培养箱(37 ℃、5% CO₂)培养。待细胞处于对数生长期进行后续实验。

1.2.2 慢病毒感染细胞

将 A2780 细胞以 1×10^5 /mL 接种于 6 孔板(含血清和双抗)。根据产品说明,向每孔中均匀滴加稀释的病毒液,分别设为 Wip1-sgRNA 组和 NC-sgRNA 组,

并添加 8 μg/mL 聚凝胺,轻轻摇匀,37 ℃ 培养过夜。感染后 24 h,收集各孔细胞于 1.5 mL 无菌 EP 管中,以 250×g 离心 3 min,去掉上清液,更换为完全培养基,轻轻混匀后放回培养板中继续培养。感染 48~72 h 后,收集细胞抽提 RNA 和蛋白分别检测 Wip1 mRNA 及蛋白表达水平。

1.2.3 CCK8 法检测细胞增殖能力

收集对数生长期的 Wip1-sgRNA 组和 NC-sgRNA 组 A2780 细胞,以 6 000/孔接种于 96 孔板中。次日,以 0、0.01、0.1、1、10、100、1 000 μmol/L PTX 处理细胞 24、48、72 h,同时以溶剂二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)处理细胞作为对照孔。各处理组均设 3 个复孔。加入 CCK8 试剂 10 μL,计算 Wip1-sgRNA 组和 NC-sgRNA 组细胞最佳作用时间的半抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀),以 Wip1-sgRNA 组的 IC₅₀ 为后续实验 PTX 的最佳作用浓度。在 Wip1-sgRNA 组和 NC-sgRNA 组细胞加入最佳作用浓度的 PTX 后,观察 4 组(Wip1-sgRNA 组、NC-sgRNA 组、Wip1-sgRNA + PTX 组、NC-sgRNA + PTX 组)细胞培养 0、24、48、72 h 的增殖情况。酶标仪检测各孔 450 nm 波长处吸光度[A₍₄₅₀₎]值,计算细胞增殖率。

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡

分别在 Wip1-sgRNA 组和 NC-sgRNA 组 A2780 细胞加入最佳作用浓度的 PTX 作用后,收集状态良好的 4 组细胞,1 200 r/min 离心 4 min,用磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)重悬细胞,1 200 r/min 离心 4 min。弃去上清液,加入 1×结合缓冲液(binding buffer)重悬细胞,1 200 r/min 离心 4 min,去除上清液,重复该步骤 1 次。各加入 100 μL 1×binding buffer 重悬各组细胞,另加入 5 μL 膜联蛋白 V(Annexin V)和碘化丙啶(propidium iodide, PI)染色液,混匀后避光孵育 15 min。将细胞悬液以 1 200 r/min 离心 4 min,弃去上清液,加入 500 μL PBS 重悬细胞,于流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

1.2.5 Transwell 侵袭实验

分别在 Wip1-sgRNA 组和 NC-sgRNA 组 A2780 细

胞加入最佳作用浓度的 PTX 作用后,收集状态良好的 4 组细胞,调整细胞密度为 2×10^5 /孔,基质胶置于 4℃缓慢溶解。RPMI1640 基础培养基稀释基质胶 (500:1,V:V),Transwell 小室中各加入 200 μ L 细胞悬液,加入 100 μ L 基质胶,37℃凝固 3 h。下室加入 800 μ L 完全培养基,培养 24 h。4%多聚甲醛固定,1%结晶紫染色,PBS 清洗小室,显微镜下随机选取 5 个视野进行细胞计数。

1.3 统计学处理

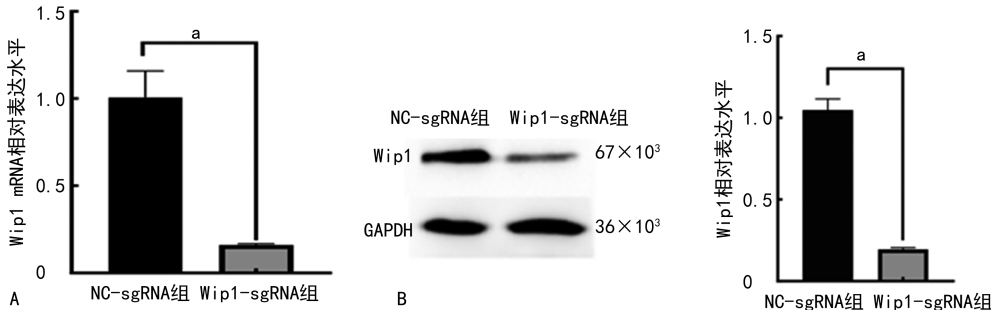
使用 SPSS25.0 和 GraphpadPrism10.0 软件进行统计分析和作图。符合正态分布和方差齐性的计量资料

以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,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 Wip1 低表达卵巢癌细胞的构建

实时定量 PCR 检测结果显示,与 NC-sgRNA 组比较,Wip1-sgRNA 组细胞 Wip1 mRNA 表达水平明显下调($P<0.001$),见图 1A。Western blot 检测结果显示,与 NC-sgRNA 组比较,Wip1-sgRNA 组细胞 Wip1 表达水平明显下调($P<0.001$),见图 1B。Wip1 低表达 A2780 细胞构建成功。

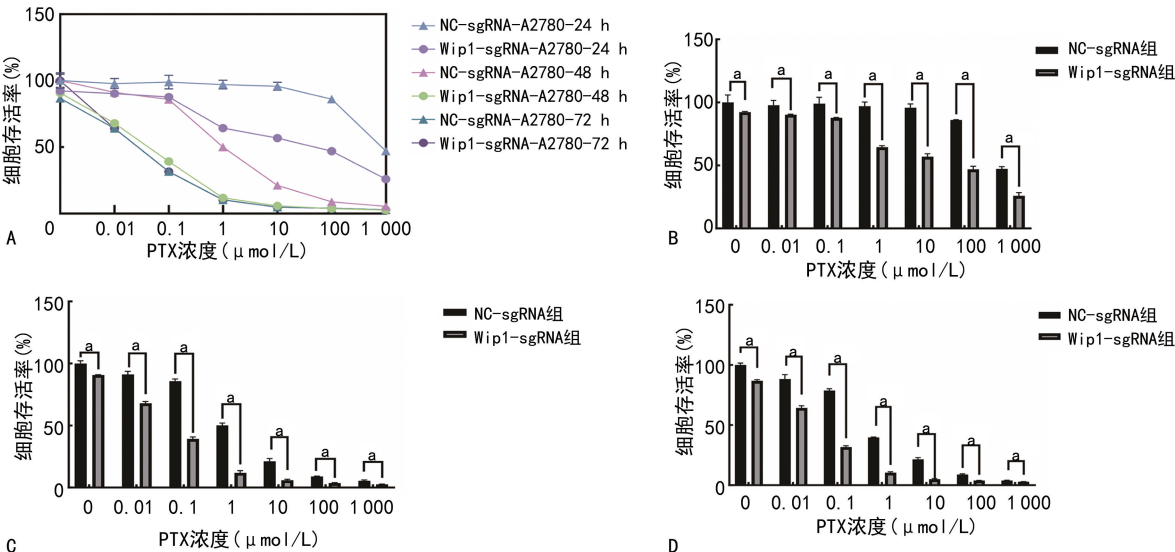


A:Wip1 mRNA 表达水平统计图;B:Wip1 的蛋白条带及其表达水平统计图;^a: $P<0.001$ 。
图 1 两组 A2780 细胞 Wip1 mRNA 及蛋白表达水平 ($n=3$)

2.2 Wip1 基因沉默增强卵巢癌细胞对 PTX 的化疗敏感性

PTX 梯度处理两组 A2780 细胞的增殖曲线见图 2A。CCK8 结果显示,在 0、0.01、0.1、1、10、100、1 000 μ mol/L PTX 处理相同时间的条件下,Wip1-sgRNA 组细胞存活率均明显低于 NC-sgRNA 组 ($P<0.05$),见图 2B~D。

以 PTX 作用相对明显且误差相对较小的中间时间为计算 IC_{50} 的最佳时间点,本实验选择 PTX 作用 48 h 时计算 A2780 细胞的 IC_{50} 。结果显示,PTX 对 NC-sgRNA 组与 Wip1-sgRNA 组细胞的 IC_{50} 分别为 (1.08 ± 0.17) 、 (0.08 ± 0.02) μ mol/L,Wip1-sgRNA 组 IC_{50} 明显低于 NC-sgRNA 组 ($P<0.001$),见图 3。



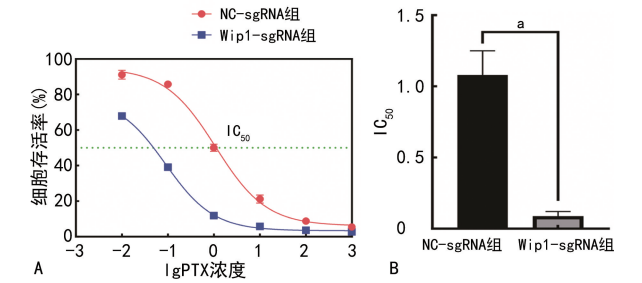
A:PTX 梯度处理两组 A2780 细胞的增殖曲线;B~D:分别为 PTX 梯度处理两组 A2780 细胞 24、48、72 h 后细胞存活率的统计图;^a: $P<0.05$ 。
图 2 两组 A2780 细胞 PTX 梯度处理后的增殖能力 ($n=3$)

2.3 细胞增殖实验

CCK8 结果显示,与 NC-sgRNA 组比较,Wip1-

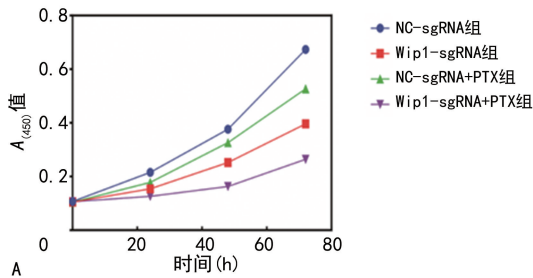
sgRNA 组细胞增殖能力减弱 ($P<0.001$);当 0.08 μ mol/L PTX 处理后,细胞增殖能力均较各自对照组

减弱,且 Wip1-sgRNA+PTX 组细胞增殖能力较 NC-sgRNA+PTX 组更弱($P<0.001$),见图 4。



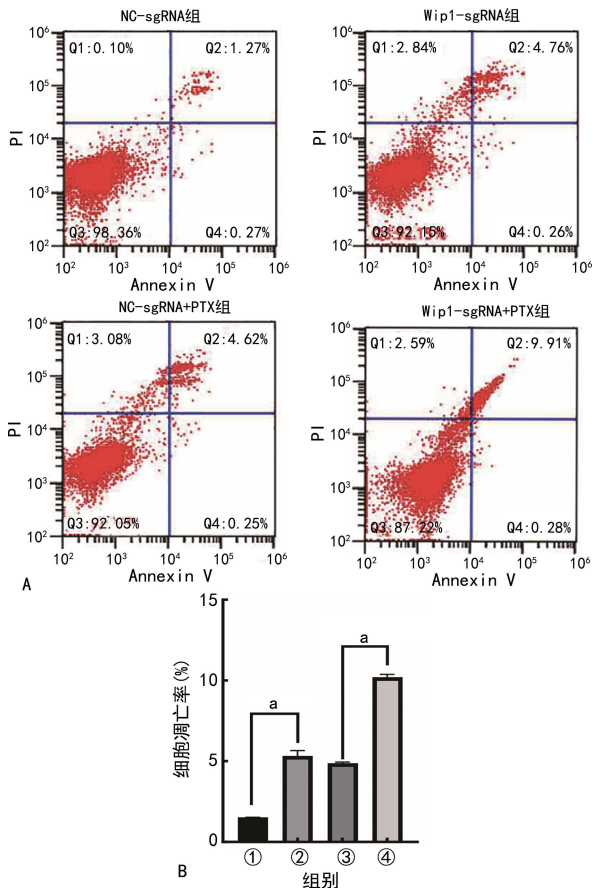
A:两组 A2780 细胞的 IC_{50} 曲线;B:两组 A2780 细胞 IC_{50} 的统计图;^a: $P<0.001$ 。

图 3 两组 A2780 细胞 PTX 作用 48 h 的 IC_{50} ($n=3$)



A:4 组 A2780 细胞的增殖曲线;B:4 组 A2780 细胞增殖能力的统计图;^a: $P<0.001$ 。

图 4 CCK8 实验检测各组 A2780 细胞的增殖能力 ($n=3$)



A:4 组 A2780 细胞的流式细胞图;B:4 组 A2780 细胞凋亡率的统计图;①: NC-sgRNA 组;②: Wip1-sgRNA 组;③: NC-sgRNA+PTX 组;④: Wip1-sgRNA+PTX 组;^a: $P<0.001$ 。

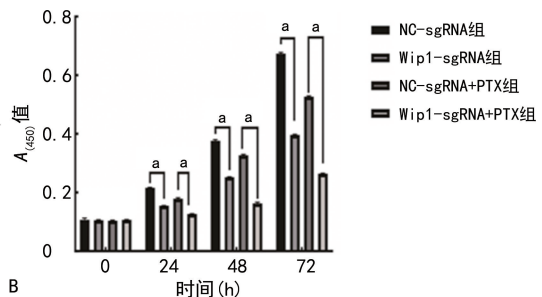
图 5 流式细胞仪检测各组 A2780 细胞的凋亡能力 ($n=3$)

2.4 细胞凋亡实验

流式细胞仪检测结果显示,Wip1-sgRNA 组细胞凋亡率明显高于 NC-sgRNA 组($P<0.001$);当 0.08 $\mu\text{mol/L}$ PTX 处理后,细胞凋亡率均较各自对照组升高,且 Wip1-sgRNA+PTX 组细胞凋亡率较 NC-sgRNA+PTX 组更高($P<0.001$),见图 5。

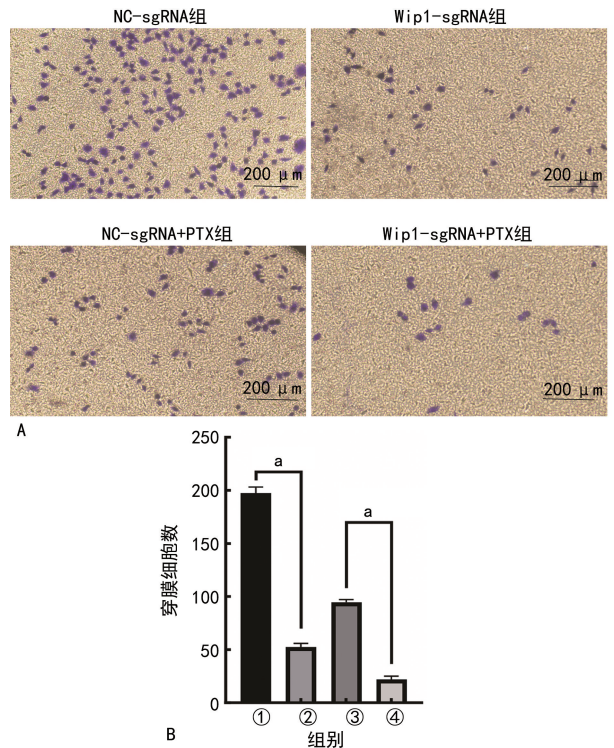
2.5 Transwell 侵袭实验

Transwell 侵袭实验结果显示,Wip1-sgRNA 组的穿膜细胞数明显少于 NC-sgRNA 组($P<0.001$);当 0.08 $\mu\text{mol/L}$ PTX 处理后,穿膜细胞数均较各自对照组减少,且 Wip1-sgRNA+PTX 组穿膜细胞数较 NC-sgRNA+PTX 组更少($P<0.001$),见图 6。



A:4 组 A2780 细胞增殖能力的统计图;^a: $P<0.001$ 。

图 4 CCK8 实验检测各组 A2780 细胞的增殖能力 ($n=3$)



A:4 组 A2780 细胞结晶紫染色图;B:4 组穿膜细胞数的统计图;①: NC-sgRNA 组;②: Wip1-sgRNA 组;③: NC-sgRNA+PTX 组;④: Wip1-sgRNA+PTX 组;^a: $P<0.001$ 。

图 6 Transwell 侵袭实验检测各组 A2780 细胞的侵袭能力 ($n=3$)

3 讨 论

Wip1 位于染色体 17q22-23 上,其 C 末端结构域

的扩增、过表达或突变导致 Wip1 获得致癌功能^[10-11]。在正常状态下, Wip1 也起着调节 DNA 损伤修复的作用, 使细胞可以正常新陈代谢, 机体维持在平衡状态。此外, 在众多疾病模型的研究中发现, Wip1 在 DNA 损伤应答、肿瘤增殖调节及免疫反应中都具有非常的重要作用^[12-13]。最早研究发现, 在机体遭受电离辐射后, Wip1 可作为 p53 的一个靶基因参与损伤应答^[14]。随着研究的深入, 发现 Wip1 不仅是 p53 的靶标, 还与多种转录调节因子之间存在相互作用^[15]。Wip1 既能抑制 p53 网络, 还能控制应激反应, 对肿瘤的治疗具有意义^[16]。Wip1 能通过去磷酸化和失活的方式抑制应激反应, 从而抑制衰老、细胞凋亡、DNA 修复和炎症细胞因子的产生^[17]。

体外研究显示, Wip1 突变促进了神经胶质瘤的发生, Wip1 表达水平高低在肿瘤的发生、发展中发挥着至关重要的作用^[18]。抑制 Wip1 的表达还与多种常用化疗药物(包括柔红霉素、阿糖胞苷、地西他滨、铂盐、拓扑异构酶抑制剂)和放疗有协同作用^[19]。浙贝黄芩汤可通过降低 Wip1 表达, 促进 p53 转录调节功能恢复, 抑制白血病细胞增殖, 部分逆转耐药^[20]。体内实验研究显示, Wip1 可调节造血细胞适应性和 DNA 损伤反应, 是髓系恶性肿瘤的治疗靶点^[19]。此外, 研究表明 Wip1 是一种潜在的预后生物标志物, 与肝细胞癌的免疫细胞浸润相关^[21]。血清 Wip1 水平升高与晚期非小细胞肺癌患者一线化疗敏感性下降和预后不良有关^[22]。与野生型细胞比较, Wip1 型突变体对阿霉素和依托泊苷表现出更大的耐药性^[23]。与同基因细胞系比较, 携带突变 Wip1 的细胞系在接受化疗药物(如阿糖胞苷、顺铂、多柔比星和依托泊苷)作用时, 显示出更高的存活率和选择性生长优势^[21]。靶向突变型 Wip1 可使弥漫性内生性桥脑胶质瘤细胞对奥拉帕尼敏感^[24]。Wip1 过表达可能增加急性髓系白血病细胞系的化疗耐药性^[25], Wip1 可能通过上调 P 糖蛋白类(P-glycoprotein, P-gp)表达, 诱导人多发性骨髓瘤细胞对卡非佐米耐药^[26]。但是 Wip1 与卵巢癌化疗耐药的关系, 目前尚不明确。

本课题组首先证实了卵巢癌组织中 Wip1 基因异常高表达, 且其表达水平与年龄、雌孕激素状态、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、淋巴结状态、TNM 分期均无关, 与 p53 表达水平存在关联^[27], 提示 Wip1 可能在卵巢癌的发生、发展中发挥重要作用。本研究选取卵巢癌 A2780 细胞进行实验研究, 采用成簇的规律间隔短回文重复序列经典基因敲除系统的 sgRNA 技术, 靶向沉默 Wip1 基因, 通过实验验证 Wip1 在 mRNA 和蛋白水平的表达下降后, 进一步观察 Wip1 基因沉默对卵巢癌细胞生物学行为的影响, 以及与 PTX 联合作用对细胞增殖、凋亡及侵袭的影响。结果显示, 沉默 Wip1 后 A2780 细胞存活率明显降低, 且沉默 Wip1

后 PTX 对卵巢癌 A2780 细胞的 IC₅₀ 亦明显降低, 说明沉默 Wip1 能够增强卵巢癌 A2780 细胞对 PTX 的化疗敏感性。此外, 沉默 Wip1 后卵巢癌 A2780 细胞的增殖和侵袭能力减弱, 凋亡能力增强; 并且, 沉默 Wip1 和 PTX 联合作用可明显抑制卵巢癌 A2780 细胞的增殖和侵袭能力, 细胞凋亡能力明显增强, 提示靶向沉默 Wip1 基因可能是抑制卵巢癌侵袭与转移的潜在方法, 并且能够和 PTX 发挥协同作用, 增强 PTX 的化疗敏感性, 这有利于癌症的良性转归。

综上所述, 本研究结果为临床对抗卵巢癌化疗耐药提供了新思路, 但 Wip1 基因本身在卵巢癌中的具体作用机制尚待进一步研究。

参考文献

- [1] KONSTANTINOPOULOS P A, MATULONIS U A. Clinical and translational advances in ovarian cancer therapy[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(9): 1239-1257.
- [2] YANG C, XIA B R, ZHANG Z C, et al. Immunotherapy for ovarian cancer: adjuvant, combination, and neoadjuvant[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 577869.
- [3] ZHU J, LUO J E, CHEN Y, et al. Circ_0061140 knockdown inhibits tumorigenesis and improves PTX sensitivity by regulating miR-136/CBX2 axis in ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 136.
- [4] DAS T, ANAND U, PANDEY S K, et al. Therapeutic strategies to overcome taxane resistance in cancer[J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 55: 100754.
- [5] MA Q, LIU Z, WANG T, et al. Resensitizing paclitaxel-resistant ovarian cancer via targeting lipid metabolism key enzymes CPT1A, SCD and FASN[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16503.
- [6] NAHTA R, CASTELLINO R C. Phosphatase magnesium-dependent 1 δ (PPM1D), serine/threonine protein phosphatase and novel pharmacological target in cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 184: 114362.
- [7] XIA Z S, WU D, ZHONG W, et al. Wip1 gene silencing enhances the chemosensitivity of human colon cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 1875-1883.
- [8] GAO X, WANG M, ZHANG Y, et al. MicroRNA-16 sensitizes drug-resistant breast cancer cells to adriamycin by targeting Wip1 and Bcl-2[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 2897-2906.

- [9] LONG X, LIN X J. P65-mediated miR-590 inhibition modulates the chemoresistance of osteosarcoma to doxorubicin through targeting wild-type p53-induced phosphatase 1[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5652-5665.
- [10] CASTELLINO R C, DE BORTOLI M, LU X, et al. Medulloblastomas overexpress the p53-inactivating oncogene WIP1/PPM1D[J]. *J Neurooncol*, 2008, 86(3): 245-256.
- [11] NORTHCOTT P A, SHIH D J, PEACOCK J, et al. Subgroup-specific structural variation across 1 000 medulloblastoma genomes[J]. *Nature*, 2012, 488(7409): 49-56.
- [12] AKAMANDISA M P, NAHTA R, CASTELLINO R C. PPM1D/WIP1 in medulloblastoma[J]. *Oncoscience*, 2016, 3(7/8): 186-187.
- [13] SHEN X F, ZHAO Y, JIANG J P, et al. Phosphatase Wip1 in immunity: an overview and update[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 8.
- [14] 闫峰, 罗玉敏, 朱玲玲, 等. 野生型 p53 诱导的磷酸酶 1 在细胞稳态调节中作用的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(2): 141-146.
- [15] ZHANG M, XU E, ZHANG J, et al. PPM1D phosphatase, a target of p53 and RBM38 RNA-binding protein, inhibits p53 mRNA translation via dephosphorylation of RBM38[J]. *Oncogene*, 2015, 34(48): 5900-5911.
- [16] ANDRYSIK Z, SULLIVAN K D, KIEFT J S, et al. PPM1D suppresses p53-dependent transactivation and cell death by inhibiting the integrated stress response[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7400.
- [17] DENG K, LIU L, TAN X, et al. WIP1 promotes cancer stem cell properties by inhibiting p38 MAPK in NSCLC[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 36.
- [18] KHADKA P, REITMAN Z J, LU S, et al. PPM1D mutations are oncogenic drivers of de novo diffuse midline glioma formation[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 604.
- [19] MARCELLINO B K. PPM1D inhibition may allow us to WIP leukemia[J]. *Blood*, 2023, 142(24): 2040-2042.
- [20] 杨亮, 李雅竹, 高三惠, 等. 浙贝黄芩汤调控 wip1-p53 抑制 kasumi-1 荷瘤小鼠皮下移植瘤增殖机制研究[J]. *北京中医药*, 2021, 40(10): 1083-1087.
- [21] YU Z, SONG Y, CAI M, et al. PPM1D is a potential prognostic biomarker and correlates with immune cell infiltration in hepatocellular carcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(17): 21294-2308.
- [22] 朱淑敏, 马进, 耿玉兰, 等. 血清 OPN、Wip1、HSP90 α 与晚期非小细胞肺癌患者一线化疗敏感性和预后的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(24): 4740-4745.
- [23] HSU J I, DAYARAM T, TOVY A, et al. PPM1D mutations drive clonal hematopoiesis in response to cytotoxic chemotherapy[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(5): 700-713.
- [24] WANG Z, XU C, DIPLAS B H, et al. Targeting mutant PPM1D sensitizes diffuse intrinsic pontine glioma cells to the PARP inhibitor olaparib[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(7): 968-980.
- [25] MILSOM M D. Potential pre-leukemic mutations in PPM1D confer chemotherapy resistance to aged HSC clones[J]. *Hemasphere*, 2019, 3(1): e171.
- [26] 王金乐, 朱星, 李祥平, 等. Wip1 通过 P-gp 介导人多发性骨髓瘤细胞卡非佐米耐药作用研究[J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(11): 972-976.
- [27] 顾笑梅, 康晓芳, 高淑凤, 等. 原癌基因 Wip1 在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(24): 3478-3480.

(收稿日期: 2023-12-25 修回日期: 2024-03-28)

(编辑: 冯 甜)