

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.16.003

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230509.1410.011\(2023-05-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230509.1410.011(2023-05-09))

KIF21B 在肾细胞癌中的表达及其对肾癌细胞 786-O 凋亡的调控作用研究

侯 骁, 苟 欣[△]

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

[摘要] **目的** 分析肌动蛋白家族成员 21B(KIF21B)在肾细胞癌中的表达水平及意义,探讨 KIF21B 对肾癌细胞凋亡的影响及机制。**方法** 采用免疫组织化学、蛋白印迹法(Western blot)检测 KIF21B 在人肾细胞癌组织和癌旁组织中的表达差异,分析 KIF21B 改变与患者临床病理特征的相关性。采用 Western blot 检测 KIF21B 在人胚肾细胞和肾癌细胞株中的表达差异。以特异性慢病毒下调肾癌细胞 786-O 中 KIF21B 表达后,采用流式细胞术和 Tunel 检测 KIF21B 对 786-O 细胞凋亡的影响。采用 Western blot 检测低表达的 KIF21B 对 PI3K/AKT 通路蛋白的调控作用。**结果** 肾细胞癌组织中 KIF21B 阳性表达率明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$),且阳性表达水平与患者 Fuhrman 分级、T 分期、肿瘤转移存在相关关系。沉默慢病毒及空载体慢病毒作用 786-O 细胞 72 h 后,沉默组 786-O 细胞中 KIF21B 表达水平下调且细胞凋亡增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。沉默 KIF21B 后,786-O 细胞中 PI3K/AKT 关键蛋白表达水平被抑制。**结论** KIF21B 作为促癌基因在肾细胞癌中高表达,其上调程度与患者肿瘤分期分级及远端转移情况相关,低表达的 KIF21B 可能通过抑制 PI3K/AKT 途径促进肾癌细胞的凋亡。

[关键词] 肌动蛋白家族成员 21B;肾细胞癌;786-O 细胞;凋亡;PI3K/AKT 通路**[中图分类号]** R737.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)16-2416-06

Expression of KIF21B in renal cell carcinoma and its regulatory effect on apoptosis of renal cell carcinoma 786-O

HOU Xiao, GOU Xin[△]

(Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the expression level and significance of the actin family member 21B (KIF21B) in renal cell carcinoma, and to explore the effect and mechanism of KIF21B on apoptosis in renal cell carcinoma. **Methods** Immunohistochemistry and Western blot were used to detect the expression difference of KIF21B in human renal cell carcinoma tissues and adjacent tissues. The study aimed to analyze the correlation between changes in KIF21B expression and clinicopathological characteristics of patients. Western blot was used to detect the expression difference of KIF21B in human embryonic kidney cells and renal cancer cell lines. After lentivirus specifically down-regulated the expression of KIF21B in 786-O renal cancer cells, flow cytometry and Tunel assays were used to detect the effect of KIF21B on the apoptosis of 786-O cells. Western blot was used to detect the regulatory effect of low-expression KIF21B on PI3K/AKT pathway proteins. **Results** The rate of positive expression of KIF21B in renal cell carcinoma tissues was significantly higher than that in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Furthermore, the level of positive expression was found to be correlated with Fuhrman grade, T stage, and tumor metastasis. After the silencing lentivirus and empty vector lentivirus were applied to 786-O cells for 72 hours, the expression level of KIF21B in the silencing group was significantly down-regulated, leading to a significant increase in apoptosis. This difference was found to be statistically significant ($P<0.05$). After silencing KIF21B, the expression levels of key PI3K/AKT proteins in 786-O cells were reduced. **Conclusion** KIF21B, as an oncogene, is significantly expressed in renal cell carcinoma. The extent of its up-regulation is associated with the stage, grade, and

distant metastasis of the tumor in patients. Low expression of KIF21B may promote apoptosis in renal cell carcinoma cells by inhibiting the PI3K/AKT pathway.

[Key words] KIF21B; renal cell carcinoma; 786-O cells; apoptosis; PI3K/AKT pathway

肾细胞癌是泌尿系统肿瘤患者的第二大死因^[1], 局部或早期肾细胞癌可通过手术治疗^[2]。虽然肾细胞癌早期诊断率不断提高, 但仍有 20%~30% 的肾细胞癌患者在初次治疗期间存在远处转移迹象^[3]。晚期肾细胞癌的 5 年生存率极低, 主要原因是对放疗和化疗的抵抗^[4]。阐明肾细胞癌的发病机制, 寻找有效的治疗方法已成为当务之急。

肌动蛋白家族成员 21B(kinesin family member 21B, KIF21B)属于驱动蛋白超家族^[5]。人类驱动蛋白分为 14 个家族, 由 45 种不同的驱动蛋白组成, 参与一系列细胞过程, 如有丝分裂、运动、细胞器转运和肿瘤发展^[6]。研究证实, KIF21B 在包括神经元在内的多种类型细胞中表达^[7]。然而, 关于 KIF21B 蛋白与人类肿瘤关系的研究较少^[8-9]。KIF21B 在癌症, 尤其是肾细胞癌中的功能和调控机制, 及其对预后的影响尚未得到广泛研究。因此, 本研究观察了肾细胞癌组织和肾癌细胞株中 KIF21B 相对于癌旁组织和人胚肾细胞的表达差异, 进一步研究了 KIF21B 对肾癌细胞 786-O 凋亡的调节作用及其分子机制, 为肾细胞癌早期诊断及靶向治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床组织

所有肾细胞癌组织和相应的癌旁组织来自本院 2020 年 4 月至 2021 年 8 月接受肾癌根治性切除/部分切除术患者。所有患者均为初发病例且在手术前未进行放化疗, 术后经病理诊断确诊肾透明细胞癌。所有患者均签署知情同意书, 所有试验均获得本院伦理委员会的批准与监督[批号: 2023 年科研伦理(2023-18)]。

1.1.2 细胞

人胚肾细胞 HEK293 和人肾癌细胞株 786-O、ACHN、A498 和 Caki-1 购于中国科学院上海细胞生物学研究所。

1.1.3 主要仪器与试剂

多聚甲醛、Triton X-100、DAPI 购于上海碧云天生物技术有限公司; RPMI-1640 培养基、胎牛血清购于美国 Gibco 公司; 青霉素、链霉素、山羊血清、RIPA 裂解液、中性树脂、DAB 染色试剂盒、磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffered saline, PBS)购于上海碧云天生物技术有限公司; KIF21B 沉默慢病毒、阴性对照慢病毒购于上海吉凯基因医学科技股份有限公司; Tunel 凋亡试剂盒、BCA 蛋白浓度试剂盒、凝胶试剂盒、增强化学发光(enhanced chemiluminescence, ECL)试剂盒购于江苏凯基生物技术股份有限公司; 聚偏二氟乙烯

膜购于美国 Millipore 公司; KIF21B 抗体(PA5-45832)购于赛默飞生物制药(杭州)有限公司; 磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)抗体(WL02849)、蛋白激酶 B(AKT)抗体(WL0003b)、Bcl-2 抗体(WL01556)、Bax 抗体(WL01637)、Actin 抗体(WL0002d)、山羊抗兔免疫球蛋白 G(IgG)二抗(WLA023)购于沈阳万类生物科技有限公司; p-PI3K 抗体(#17366)、p-AKT 抗体(#4060)购于美国 Cell Signaling Technology 公司。凝胶扫描仪购于美国 Bio-Rad 公司; 流式细胞仪购于美国 BD 公司; LightCycler 480 定量聚合酶链式反应(PCR)仪购于美国 Roche 公司; 倒置相差显微镜购于日本 Olympus 公司; 荧光显微镜购于日本 Nikon 公司。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学

新鲜组织标本采用 10% 甲醛固定和石蜡包埋切片后备用。5 μ m 石蜡切片经二甲苯脱蜡和梯度乙醇脱水后采用热处理法进行抗原修复, 采用枸橼酸盐缓冲液 100 $^{\circ}$ C 水浴 15 min。采用 3% 过氧化氢水溶液浸泡切片 15 min 以阻断内源性过氧化物酶, 使用含 10% 山羊血清的 PBS 封闭切片。在 4 $^{\circ}$ C 下孵育一抗稀释液(KIF21B, 1:500 稀释)过夜, 随后在 37 $^{\circ}$ C 下孵育二抗 60 min, 室温下行 DAB 染色, 苏木素复染 2 min, 梯度脱水和透明后中性树脂封片。

随机选择 5 个高倍视野, 计算染色细胞的百分比及染色程度, 量化评分后取平均值。染色细胞所占百分比: 无染色细胞(0 分), >0~25%(1 分), >25%~50%(2 分), >50%~75%(3 分)和 >75%~100%(4 分)。染色程度: 无染色(0 分), 浅棕色(1 分), 棕黄色(2 分)和深棕色(3 分)。最终得分为上述两个评分相乘: 0 分为阴性(-); >0~3 分为弱阳性(+); >3~6 分为阳性(++); >6~12 分为强阳性(+++)。

1.2.2 蛋白印迹法(Western blot)

采用 RIPA 裂解液冰上裂解待测组织或细胞, 离心提取并收集待测样本总蛋白。根据 BCA 试剂盒操作说明书对总蛋白浓度进行定量分析。按照 80 μ g 上样量计算待测样品的上样体积。按照试验步骤进行电泳, 先 80 V 电泳 45 min, 再 120 V 电泳 120 min。250 mA 转膜 120 min 后室温封闭 120 min。随后 4 $^{\circ}$ C 下一抗孵育过夜, PBST 洗膜 10 min 3 次。室温下二抗稀释液孵育 120 min, PBST 洗膜 10 min 3 次。最后采用 ECL 显影曝光, Image J 图像分析系统对蛋白条带进行分析。

1.2.3 细胞培养

所有细胞使用含 10% 胎牛血清和 100 IU/mL 青

霉素、链霉素的 RPMI-1640 培养基培养于 37 ℃、5% CO₂ 的细胞培养箱,每两天更换培养基、传达培养。

1.2.4 细胞转染

人 KIF21B 特异性短发夹 RNA(shRNA)序列(GGAGCTGATGGAGTATAAG)和阴性对照序列(TTCTCCGAACGTGCACGT)购于上海吉凯基因医学科技股份有限公司。根据试剂说明书,shKIF21B 组细胞转染沉默慢病毒,Negative control 组细胞转染空载体慢病毒,Blank control 组细胞不做处理,感染复数(MOI)为 20。在 37 ℃、5% CO₂ 的培养箱中连续培养 12 h 后更换完全培养基继续培养 72 h。

1.2.5 TUNEL

将转染好且生长状态良好的各组细胞种至 6 孔板,5×10⁴ 个细胞/孔。待细胞贴壁后,弃培养基并用 PBS 润洗细胞 10 min 3 次,4%多聚甲醛室温固定细胞 30 min,Triton X-100 孵育 5 min,PBS 润洗 10 min。然后,根据 TUNEL 凋亡试剂盒操作说明制备 TUNEL 测试溶液,每孔加入 TUNEL 测试溶液 50 mL,37 ℃孵育箱避光孵育 60 min。弃掉 TUNEL 测试溶液后使用 DAPI 室温避光孵育 10 min 染色细胞核,在荧光显微镜下观察细胞核和 TUNEL 阳性细胞,并计算 5 个随机视野的阳性率(TUNEL/DAPI)。

1.2.6 流式细胞术

将转染好且生长状态良好的各组细胞种至 6 孔板,每孔 1×10⁶ 个细胞。待细胞铺满 6 孔板后,0.25%胰酶消化、离心并用 PBS 重悬细胞。根据细胞

凋亡试剂盒操作说明,分别用膜联蛋白 V(Annexin V)-异硫氰酸荧光素(FITC)和碘化丙啶(PI)双染细胞,4 ℃避光孵育 15 min。随后使用流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验对不同组进行比较,3 组或者更多组数据之间的两两比较用最小明显差异法进行检验,采用 ANOVA 方法对多个样本进行统计分析。计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 KIF21B 在肾细胞癌组织及肾癌细胞株中表达情况

为明确 KIF21B 在肾细胞癌组织中的表达情况,采用免疫组织化学染色和 Western blot 比较 KIF21B 在肾细胞癌组织和对应癌旁组织中的表达情况,结果显示 KIF21B 在肾细胞癌组织中表达水平明显高于癌旁组织。采用 Western blot 检测 KIF21B 在肾癌细胞株中的表达情况。和人胚肾细胞 HEK293 比较,人肾癌细胞株 786-O、ACHN、A498 和 Caki-1 中 KIF21B 蛋白呈不同程度上调,见图 1。52 例肾癌组织中 KIF21B 阳性表达率为 82.7%,高于 18 例癌旁组织中 KIF21B 阳性表达率(16.7%),差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

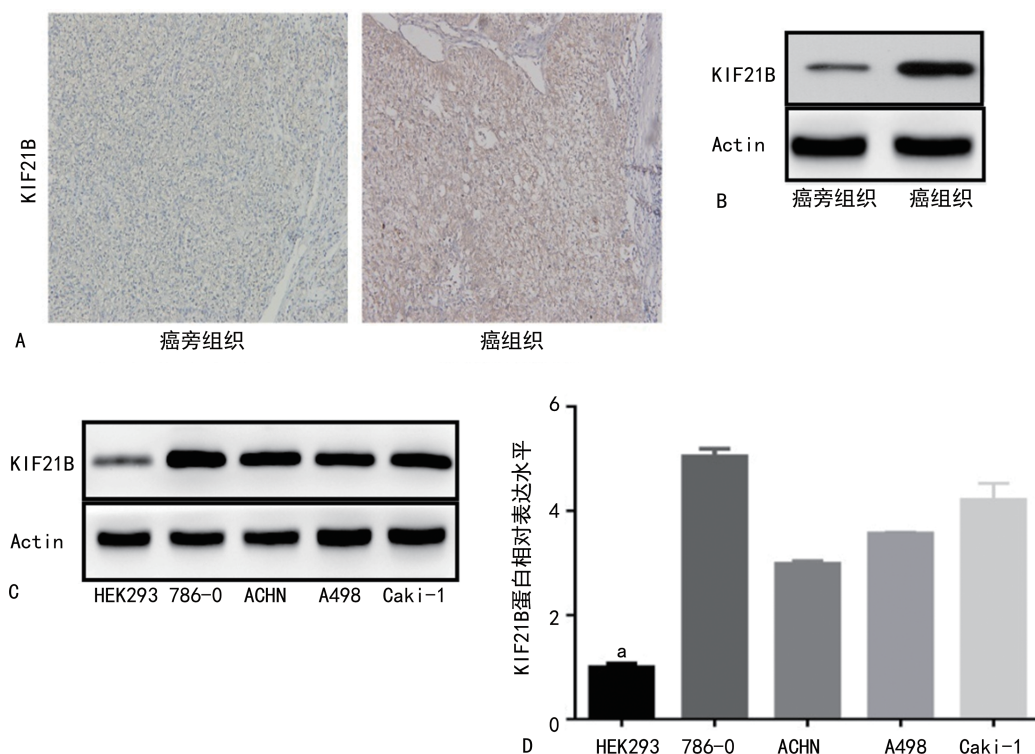


图 1 肾细胞癌组织及肾癌细胞系中 KIF21B 相对表达水平

表 1 KIF21B 在不同组织中表达水平

组织类型	n	KIF21B 表达[n(%)]	
		(+++和++)	(+)和(-)
癌组织	52	43(82.7) ^a	9(17.3)
癌旁组织	18	3(16.7)	15(83.3)

^a: $P<0.05$,与癌旁组织比较。

2.2 KIF21B 表达水平与临床病理特征的关系

为了进一步确认 KIF21B 的表达水平与患者临床资料的相关性,通过免疫组织化学结果量化评分,分析 KIF21B 在肾癌组织中表达水平与患者临床病理特征之间的关系,结果显示,KIF21B 在肾癌组织中的表达水平与肿瘤 Furrhman 分期、T 分期和肿瘤是否远端转移相关($P<0.05$),与患者性别、年龄无关($P>0.05$),见表 2。

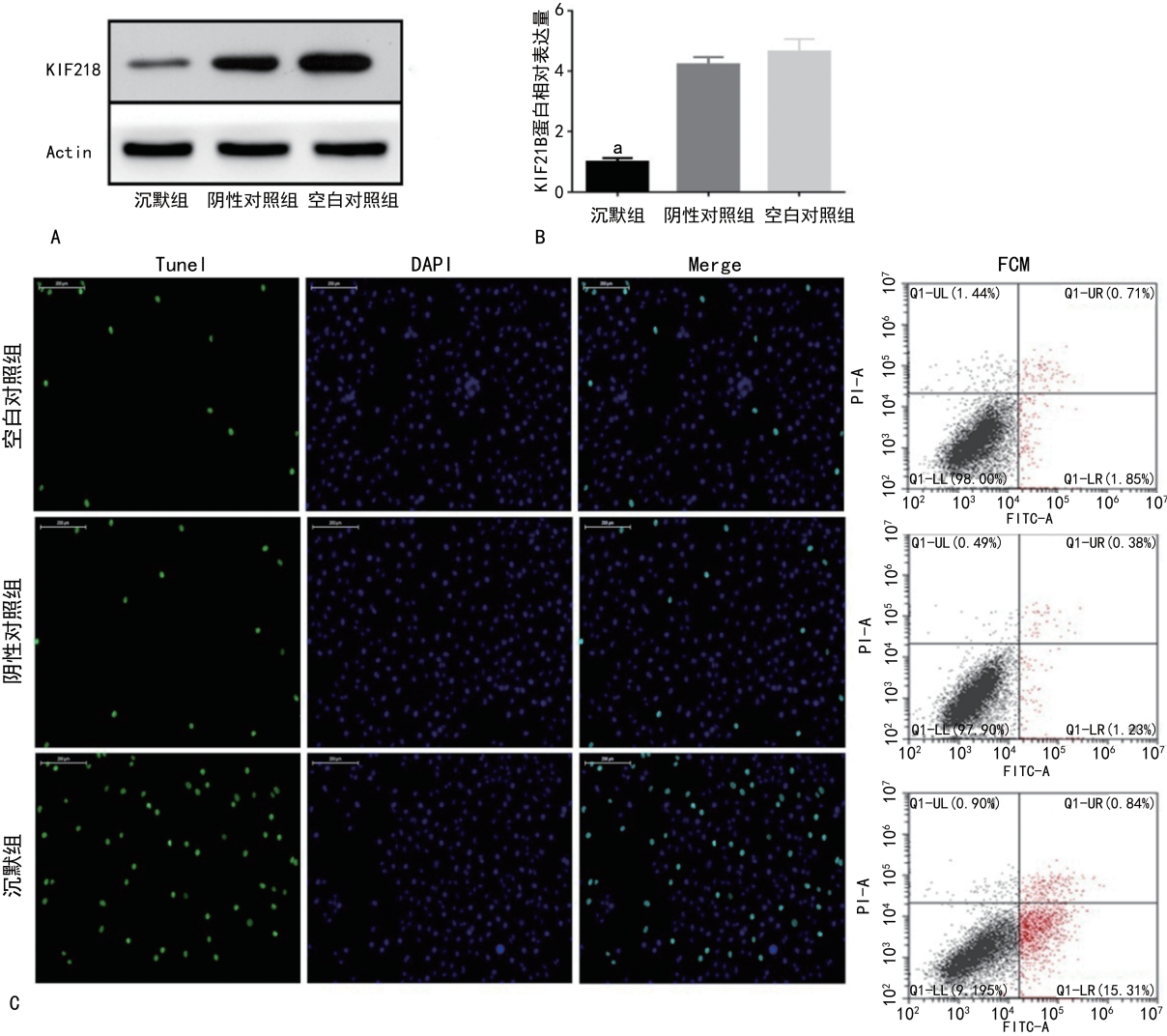
2.3 KIF21B 对肾癌细胞凋亡的影响

为研究 KIF21B 在肾癌中的作用,选取相对表达水平最高的 786-O 细胞株进一步试验。慢病毒转染

786-O 细胞 72 h 后,Western blot 结果显示,沉默组 786-O 中 KIF21B 表达水平明显低于空白对照组及阴性对照组,但两个对照组之间 KIF21B 表达比较无明显差异($P>0.05$)。进一步研究 KIF21B 对 786-O 细胞凋亡的影响,采用 TUNEL 和流式细胞术试验,结果显示沉默组 786-O 细胞凋亡水平明显上调,但两个对照组之间细胞增殖和凋亡水平比较无明显差异($P>0.05$),见图 2。

2.4 KIF21B 沉默介导 PI3K/AKT 信号通路的抑制

为研究 KIF21B 对肾细胞癌细胞生物学行为的影响机制,采用 Western blot 检测 PI3K/AKT 信号通路关键蛋白的表达水平。结果显示,与阴性对照组比较,沉默组 PI3K、p-PI3K、AKT、p-AKT 的表达被明显抑制。对沉默组使用 PI3K/AKT 通路激动剂 IGF1,进一步采用 Western blot 检测,结果显示,p-PI3K、p-AKT 表达上调,且促凋亡蛋白 Bax 表达降低,而抑制凋亡蛋白 Bcl-2 表达上调,见图 3。



A、B:肾癌 786-O 细胞 KIF21B 相对表达水平;C:TUNEL 及 FCM 试验显示各组细胞凋亡水平;Bar=100 μ m;^a: $P<0.05$,与空白对照组、阴性对照组比较。

图 2 KIF21B 对肾癌细胞 786-O 凋亡的影响

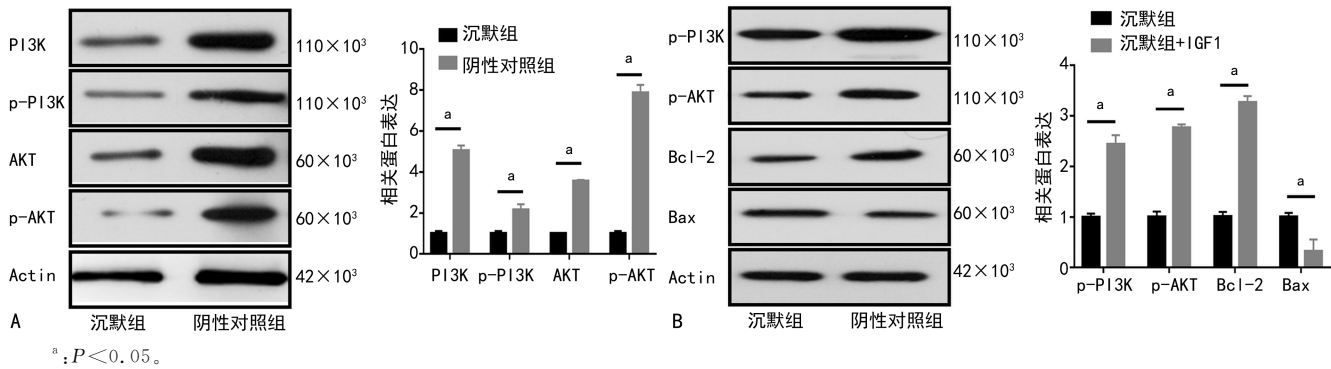


图 3 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白的表达水平

表 2 KIF21B 在肾癌组织中的表达水平与临床病理特征的关系

临床病例特征	n	KIF21B 表达[n(%)]		P
		(+++和++)	(+)和(-)	
性别				0.449
男	27	23(85.2)	4(14.8)	
女	25	20(80.0)	5(20.0)	
年龄				0.634
<60 岁	29	24(82.7)	5(17.2)	
≥60 岁	23	19(82.6)	4(17.4)	
Fuhrman 分级				0.004
≤G2	27	22(78.6)	5(37.5)	
G3	19	16(84.2)	3(15.8)	
G4	6	5(83.3)	1(16.7)	
肿瘤分期				0.004
≤T2	34	29(85.3)	5(14.7)	
T3	12	9(75.0)	3(25.0)	
T4	6	5(83.3)	1(16.7)	
转移分级				0.014
M0	41	37(90.2)	4(9.8)	
M1	11	6(54.5)	5(45.5)	

3 讨 论

临床上,超过 1/3 的肾细胞癌患者在最初诊断时会出现转移,出现转移的肾细胞癌与高致死率密切相关^[10-11]。尽管治疗转移性肾癌的酪氨酸激酶抑制剂和免疫检查点抑制剂药物已完成开发,但肾细胞癌患者的预后仍然较差,5 年生存率低于 10%^[12]。因此,有必要阐明肾癌的发病机制,寻找新的治疗靶点。

驱动蛋白与动力蛋白分子形成复合物参与细胞内囊泡和细胞器的运输^[8]。然而,驱动蛋白的过度表达会导致纺锤体塌陷和单极纺锤形成,导致后期遗传物质分布不均匀,形成非整倍体。非整倍体细胞中获得或丢失的遗传物质被认为是引发癌症恶性进展的因素^[13]。因此,研究认为驱动蛋白的异常表达与肿瘤发展具有相关性^[14-15]。此前,研究人员发现 KIF21B 基因多态性与多发性硬化症、强直性脊柱炎、克罗恩

病和溃疡性结肠炎有关^[9],且 KIF21B 的过度表达加速了神经退行性疾病(如阿尔茨海默病和多发性硬化症)的进展,KIF21B 参与兴奋性突触传递,沉默 KIF21B 的表达会抑制其功能并影响其生物学行为^[16-17]。而关于 KIF21B 对人类肿瘤调控的作用研究非常有限,缺乏 KIF21B 在人肾细胞癌中的表达及其相关性机制的报道。鉴于驱动蛋白可以广泛参与肿瘤的发生、发展,因此本研究旨在探究 KIF21B 是否会对肾细胞癌产生调控作用。

为确定 KIF21B 在肾细胞癌中的表达情况,本研究收集临床手术切除的肾细胞癌组织及相应癌旁组织,对肾细胞癌患者肿瘤组织和癌旁组织进行免疫组织化学和 Western blot 检测,结果显示,KIF21B 在肾细胞癌及癌旁组织中均有表达。但是相对于癌旁组织,癌组织中的 KIF21B 呈高表达状态。随后,本研究进行了体外试验,以人胚肾细胞为对照,Western blot 检测 KIF21B 在肾癌细胞系 786-O、ACHN、A498、Caki-1 中的表达情况。与组织实验的结果类似,KIF21B 在肾癌细胞系中呈明显高表达,且以 786-O 细胞株为著,表明 KIF21B 在肾细胞癌中可能是一种致癌基因。

在敲降 786-O 中的 KIF21B 后,在培养细胞的过程中可观察到细胞增殖减慢且细胞死亡增加。进一步研究敲降 KIF21B 后 786-O 细胞的凋亡水平,结果提示,KIF21B 对肾癌细胞 786-O 的凋亡具有调控作用,低表达的 KIF21B 可以明显促进 786-O 的凋亡。

不同的信号通路可以调节不同的生命活动和细胞行为。PI3K/AKT 是一个重要的细胞信号通路,由 PI3K 及其下游分子丝氨酸/苏氨酸 AKT 构成^[18]。通路的激活和磷酸化为 PI3K 转位到膜提供锚定位点,从而参与各种细胞外基质分子和细胞因子的转导^[19]。该信号通路对细胞也具有重要的生物学作用,广泛参与各种生理过程^[20]。另一方面,PI3K/AKT 信号通路也是癌症中最常见的失调通路之一^[21]。PI3K/AKT 通路已成为治疗癌症药物开发的主要焦点^[22],PI3K/AKT 信号通路已被证明参与驱动蛋白对肿瘤的调控^[23-24]。因此,作者猜想 PI3K/AKT 可能在 KIF21B 对肾癌细胞凋亡的调控中发挥作用。通

过 Western blot 检测敲降 KIF21B 后 786-O 细胞中 PI3K/AKT 信号通路关键蛋白的表达水平,结果证实低表达的 KIF21B 可以抑制 786-O 中 PI3K/AKT 信号通路关键蛋白的表达,表明 KIF21B 可能通过 PI3K/AKT 信号通路调节肾细胞癌的凋亡。

综上所述,KIF21B 作为致癌基因在肾细胞癌和肾癌细胞中高表达,提示 KIF21B 在肾细胞癌的发生、发展过程中作为癌基因被异常激活。敲降 KIF21B 后,肾癌细胞 786-O 的凋亡明显增加,表明 KIF21B 可以调控肾癌细胞的凋亡并调控肾癌细胞的发生、发展。另一方面,KIF21B 对肾癌细胞凋亡的调控可能与 PI3K/AKT 有关。此外,KIF21B 表达水平与肾细胞癌的临床分期分级和预后是否存在相关性,以及 KIF21B 对肾癌细胞的其他生物学行为是否有调控作用及其具体的调控机制,还有待进一步研究。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1):7-30.
- [2] CAPITANIO U, BENSALAH K, BEX A, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(1):74-84.
- [3] SONG Q, ZHENG Y, WU J, et al. PTP4A3 is a prognostic biomarker correlated with immune infiltrates in papillary renal cell carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:717688.
- [4] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Five-year survival and correlates among patients with advanced melanoma, renal cell carcinoma, or non-small cell lung cancer treated with nivolumab[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10):1411-1420.
- [5] MARSZALEK J R, WEINER J A, FARLOW S J, et al. Novel dendritic kinesin sorting identified by different process targeting of two related kinesins; KIF21A and KIF21B[J]. *J Cell Biol*, 1999, 145(3):469-479.
- [6] LI Z, YANG H Y, ZHANG X L, et al. Kinesin family member 23, regulated by FOXM1, promotes triple negative breast cancer progression via activating Wnt/beta-catenin pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):168.
- [7] SWARNKAR S, AVCHALUMOV Y, RAVEE NDRA B L, et al. Kinesin family of proteins Kif11 and Kif21B act as inhibitory constraints of excitatory synaptic transmission through distinct mechanisms[J]. *Sci Report*, 2018, 8(1):17419.
- [8] ZHAO H Q, DONG B L, ZHANG M, et al. Increased KIF21B expression is a potential prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastro Oncol*, 2020, 12(3):276-288.
- [9] NI S, LI J, QIU S, et al. KIF21B expression in osteosarcoma and its regulatory effect on osteosarcoma cell proliferation and apoptosis through the PI3K/AKT pathway[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:606765.
- [10] LALANI A A, MCGREGOR B A, ALBIGES L, et al. Systemic treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma in 2018: current paradigms, use of immunotherapy, and future directions[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(1):100-110.
- [11] JONASCH E, WALKER C L, RATHMELL W K. Clear cell renal cell carcinoma ontogeny and mechanisms of lethality[J]. *Nature Rev Nephrol*, 2021, 17(4):245-261.
- [12] ALBIGES L, POWLES T, STAEHLER M, et al. Updated european association of urology guidelines on renal cell carcinoma: immune checkpoint inhibition is the new backbone in first-line treatment of metastatic clear-cell renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(2):151-156.
- [13] WORDEMAN L. How kinesin motor proteins drive mitotic spindle function: lessons from molecular assays [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2010, 21(3):260-268.
- [14] GIFFORD V, WOSKOWICZ A, ITO N, et al. Coordination of two kinesin superfamily motor proteins, KIF3A and KIF13A, is essential for pericellular matrix degradation by membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) in cancer cells[J]. *Matrix Biol*, 2022, 107:1-23.
- [15] LU Y, SONG T, XUE X, et al. Kinesin superfamily proteins: roles in osteosarcoma [J]. *Front Biosci*, 2021, 26(8):370-378.
- [16] NARAYANAN D L, RIVERA A J, TILLY P, et al. Further delineation of KIF21B-related neurodevelopmental disorders[J]. *J Hum Genet*, 2022, 67(12):729-733.
- [17] ASSELIN L, RIVERA ALVAREZ J, HEIDE S, et al. Mutations in the KIF21B kinesin gene cause neurodevelopmental disorders through imbalanced canonical motor activity[J]. *Nature Commun*, 2020, 11(1):2441. (下转第 2428 页)

- lates ERK1/2-induced EMT via DUSP2 mRNA degradation in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(8):807.
- [12] WANG L, REN C, XU Y, et al. The LINC00922 aggravates ovarian cancer progression via sponging miR-361-3p[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1):77.
- [13] DAVIS A, TINKER A V, FRIEDLANDER M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(3):624-631.
- [14] MCMULLEN M, MADARIAGA A, LHEUREUX S. New approaches for targeting platinum-resistant ovarian cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 77:167-181.
- [15] INDINI A, NIGRO O, LENGUEL C G, et al. Immune-checkpoint inhibitors in platinum-resistant ovarian cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7):1663.
- [16] RAUF A, IMRAN M, BUTT M S, et al. Resveratrol as an anti-cancer agent: a review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(9):1428-47.
- [17] 赵霞, 陆阳, 陈泽乃. 白藜芦醇的化学药理研究进展[J]. *中草药*, 1998, 29(12):837-839.
- [18] REDDIVARI L, CHAREPALLI V, RADHA-KRISHNAN S, et al. Grape compounds suppress colon cancer stem cells in vitro and in a rodent model of colon carcinogenesis[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16:278.
- [19] 彭李华. 白藜芦醇对骨肉瘤干细胞的抑制作用及相关机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [20] PATRA S, PRADHAN B, NAYAK R, et al. Chemotherapeutic efficacy of curcumin and resveratrol against cancer: chemoprevention, chemoprotection, drug synergism and clinical pharmacokinetics[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 73:310-320.
- [21] TOKUMARU Y, KATSUTA E, OSHI M, et al. High expression of miR-34a associated with less aggressive cancer biology but not with survival in breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9):3045.
- [22] HIRANO T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer[J]. *Int Immunol*, 2021, 33(3):127-148.
- [23] SHI L, CHEN Z G, WU L L, et al. miR-340 reverses cisplatin resistance of hepatocellular carcinoma cell lines by targeting Nrf2-dependent antioxidant pathway[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(23):10439-10444.
- [24] YU M, QI B, XIAOXIANG W, et al. Baicalein increases cisplatin sensitivity of A549 lung adenocarcinoma cells via PI3K/Akt/NF- κ B pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90:677-685.
- [25] 叶敬文, 沈云岳, 刘鹭雯, 等. MAPK/ERK 信号通路在逆转乳腺癌内分泌治疗耐药中的作用[J]. *检验医学*, 2022, 37(4):342-348.

(收稿日期: 2022-12-28 修回日期: 2023-04-29)

(编辑: 冯甜)

(上接第 2421 页)

- [18] BILANGES B, POSOR Y, VANHAESEBROECK B. PI3K isoforms in cell signalling and vesicle trafficking[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(9):515-534.
- [19] YANG Q, JIANG W, HOU P. Emerging role of PI3K/AKT in tumor-related epigenetic regulation[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59:112-124.
- [20] CHEN J, YUE C, XU J, et al. Downregulation of receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1 in preeclampsia placenta inhibits human trophoblast cell proliferation, migration, and invasion by PI3K/AKT/mTOR pathway accommodation[J]. *Placenta*, 2019, 82:17-24.
- [21] HOXHAJ G, MANNING B D. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism[J]. *Nature Rev Cancer*, 2020, 20(2):74-88.
- [22] YANG J, NIE J, MA X, et al. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):26.
- [23] XU L, ZHANG X, WANG Z, et al. Kinesin family member 2A promotes cancer cell viability, mobility, stemness, and chemoresistance to cisplatin by activating the PI3K/AKT/VEGF signaling pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4):2060-2076.
- [24] ZHOU K, ZHAO J, QI L, et al. Kinesin family member C1 (KIFC1) accelerates proliferation and invasion of endometrial cancer cells through modulating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19:1533033820964217.

(收稿日期: 2023-01-07 修回日期: 2023-04-17)

(编辑: 张芃捷)