

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.11.002

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210223.1429.018.html> (2021-02-23)

竹节香附素 A 对耐奥沙利铂肠癌细胞株的作用及机制研究^{*}

孟春芹,刘先勇[△]
(南京医科大学附属江宁医院中西医结合科,南京 211100)

[摘要] **目的** 探讨竹节香附素 A(RA)对人结肠癌耐奥沙利铂细胞株 HCT116/L-OHP 的逆转作用及其可能机制。**方法** 四甲基偶氮唑蓝(MTT)实验检测细胞增殖情况;流式细胞术检测细胞凋亡率;逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测 caspase-3、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)、耐多药基因 1(MDR1)等基因的表达;免疫荧光试验及蛋白免疫印迹(WB)检测 Cleaved-caspase-3、Cleaved-PARP、P-gp、IκB-α、P65 蛋白的表达情况。**结果** RA 可增加 HCT116/L-OHP 细胞株对奥沙利铂的敏感性,两药联合后的半数抑制浓度(IC₅₀)从原来的(234.12±6.13)μg/mL 降低至(140.45±2.25)μg/mL,耐药逆转倍数约为 1.67,差异有统计学意义($P<0.05$);流式细胞术显示,单用奥沙利铂时,细胞凋亡率为 20.5%,而联合 RA 后,细胞凋亡率增加至 34.4%,差异有统计学意义($P<0.01$);RT-PCR 及 WB 结果显示,凋亡关键因子 caspase-3、PARP 在联合组中表达较单用奥沙利铂组增加;耐药蛋白基因 MDR-1 及其编码蛋白 P-gp 在联合组中的表达较单药奥沙利铂组减少;此外,WB 结果还显示,核因子-κB(NF-κB)信号通路中 IκB-α、P65 在联合组中的表达较单药组减少。**结论** RA 可增加结肠癌耐奥沙利铂细胞株对奥沙利铂的敏感性可能与调节 NF-κB 信号通路减少 P-gp 的表达有关。

[关键词] 竹节香附素 A;HCT116/L-OHP 细胞株;结肠肿瘤;奥沙利铂;耐药

[中图法分类号] R735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)11-1806-06

Effect and mechanism of raddeanin A on oxaliplatin-resistance colorectal cancer cell line^{*}

MENG Chunqin,LIU Xianyong[△]
(Department of Integrated Chinese Medicine and Western Medicine,Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University,Nanjing,Jiangsu 211100,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the reversal effect of raddeanin A(RA) on oxaliplatin-resistance colorectal cancer cell line(HCT116/L-OHP) and its possible mechanism. **Methods** The MTT assay was used to detect the cell proliferation;the flow cytometry (FCM) was used to detect the cellular apoptosis rate. The expressions of caspase-3,PARP and MDR1 were tested by real-time fluorescence quantitative polymer chain reaction(RT-PCR),and the expressions of Cleaved-caspase-3,Cleaved-PARP,P-gp,IκB-α and p65 proteins were detected by Western blot (WB) and immunofluorescence analysis(IF). **Results** RA could increase the sensitivity of HCT116/L-OHP to oxaliplatin,the IC₅₀ value after two drugs combination was decreased from (234.12±6.13)μg/mL to (140.45±2.25)μg/mL,the resistance reversal multiple was about 1.67,and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The flow cytometry showed that in oxaliplatin single use,the apoptosis rate was 20.5%,when the combination use with RA,the cell apoptosis rate was increased to 34.4%,and the difference was statistically significant ($P<0.01$);the RT-PCR and WB results showed that the expressions of apoptosis key factors caspase-3 and PARP in the combination group were increased compared with the oxaliplatin single use group,the expressions of drug-resistant protein gene MDR-1 and its coding protein P-g in the combination group were decreased compared with the oxaliplatin single use group. In ad-

^{*} **基金项目:**2019 江苏省双创博士项目(JNYYS201903);2019 年南京医科大学科研发展基金(NMUB2019238);2019 年康达学院科研发展基金(KD2019KYJJZD023)。 **作者简介:**孟春芹(1988—),博士,主治医师,主要从事中西医结合研究工作。 [△] **通信作者,**E-mail:jiang-huai1973@163.com。

dition, the WB results also showed that the I κ B α and p65 expressions in NF- κ B signaling pathway in the combination group were decreased compared with the single drug group. **Conclusion** RA can increase the sensitivity of oxaliplatin-resistance colorectal cancer cell line to oxaliplatin, which is possibly related with regulating the NF- κ B signaling pathway and decreasing the P-gp expression.

[Key words] RA; HCT116/L-OHP; oxaliplatin; drug-resistance

肿瘤细胞耐药包括原发性耐药和获得性耐药。多数细胞耐药为获得性耐药,是在临床抗肿瘤药物治疗过程中诱导而逐渐产生的。其发生机制十分复杂,故目前仍无有效逆转方法。目前,化疗已成为大肠癌综合治疗中常用并且有效的方法。然而,随着现代化疗药物种类的增加,使用频次的增多、时间的延长,导致许多肠癌细胞产生耐药,使临床中化疗效果大大降低,所以,寻找新的天然抗肿瘤药物迫在眉睫。本课题组的前期实验已经证实,竹节香附素 A(RA)能够抑制人结肠癌细胞株 HCT116、HT29 的增殖^[1-2]。本实验旨在探索 RA 能否逆转 HCT116/L-OHP 对奥沙利铂的耐药性,并探讨其可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

RPMI-1640 细胞培养基(含双抗)及胎牛血清(FBS)购自美国 Hyclon 公司;RA 购自中国药品生物制品检定所,批号:141113;奥沙利铂购自美仑生物,批号:O0801AS;四甲基偶氮唑蓝(MTT)购自美国 Sigma 公司,批号:M2128;Annexin-V/PI 凋亡试剂盒购自美国 BD 公司,批号为 556547;逆转录试剂盒 TaKaRa DDR037A、Power SYBR Green 购自日本 TaKaRa 公司; β -actin、caspsae-3、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)、P-gp、I κ B- α 、p65 一抗及二抗,购自美国 CST 公司。

1.2 细胞株及培养

人结肠癌耐药细胞株 HCT116/L-OHP 购自上海博谷生物公司;细胞培养于含 10% FBS 的 RPMI1640 及培养基中,并用低浓度奥沙利铂(12.5 μ g/mL)维持,置于 37 $^{\circ}$ C,含 95% 空气、5% CO₂、完全饱和湿度的培养箱中培养,于实验前两周停用奥沙利铂。

1.3 MTT 实验检测细胞存活率

(1)分别取对数生长期的 HCT116、HCT116/L-OHP 细胞株,以 6 000、8 000/孔接种于 96 孔板中,每组设 6 个副孔,培养 24 h。加入不同浓度的 RA(1、2、4、8 μ mol/L)和奥沙利铂(12.5、25、50、100、200、400 μ g/mL)培养 24 h,再加入 MTT 溶液(5 mg/mL)20 μ L/孔。继续孵育 4 h 后弃上清液,每孔加入 150 μ L

二甲基亚砜(DMSO),避光振荡 5~10 min,酶标仪 490 nm 处测吸光度(OD)。抑制率=1-实验组 OD/对照组 OD $\times$ 100%,重复检测 3 次,分别计算两组细胞的半数抑菌浓度(IC₅₀),计算耐药指数;并确定 RA 对 HCT116/L-OHP 的无毒剂量(IC₁₀)。(2)按上述步骤将 HCT116/L-OHP 种植于 96 孔板,分为空白组、奥沙利铂组、奥沙利铂联合 RA 组(联合组),培养 24 h 后空白组加入不含药物的培养基、奥沙利铂组加入不同浓度的奥沙利铂(25、50、100、200、400 μ g/mL),联合组于不同浓度的奥沙利铂组加入 IC₁₀ 的 RA,实验步骤同上,分别计算细胞增殖抑制率。后续实验中仅选取联合 IC₅₀ 的奥沙利铂进行研究。

1.4 流式细胞术检测凋亡率

HCT116/L-OHP 细胞种植于 6 孔板中培养 24 h,空白组加入完全培养基,奥沙利铂组中仅加入奥沙利铂,联合组中加入 IC₁₀ 的 RA 及奥沙利铂。继续孵育 24 h,收集各组细胞,PBS 冲洗后重悬于 500 μ L Binding Buffer 中,分别加入 Annexin V-FITC 和 PI 各 5 μ L,避光振荡 10 min 后上机进行检测。

1.5 逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)

各组细胞处理终止后,收集细胞,先后用 TRIzol、氯仿提取细胞总 RNA,用紫外分光光度计测量 RNA 的浓度,然后保存于-80 $^{\circ}$ C 冰箱备用。根据 TaKaRa 逆转录试剂盒进行操作上样,最后用 ABI7900 实时荧光定量 PCR 仪进行反应。采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法进行结果分析,将各组相对表达水平(RQ, RQ=2^{- $\Delta\Delta$ Ct})值进行比较。 Δ Ct=Ct 目的基因-Ct 内参基因(内参为 β -actin), $\Delta\Delta$ Ct= Δ Ct 实验组- Δ Ct 空白组。

1.6 蛋白质免疫印迹(WB)检测相关蛋白表达

各组细胞处理终止后,收集细胞总蛋白。采用 Bradford 法(BCA)测定各样本蛋白浓度。每组取 20~30 μ g 上样,分别用 12%、10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),用湿转法转膜。转膜完成后 5% 牛血清清蛋白(BSA)室温封闭 1 h,一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。TBST 洗膜 10 min $\times$ 3 次后,二抗室温孵育 1 h。TBST 再次洗膜 10 min $\times$ 3 次后使用化学发光成像仪进行条带分析。 β -actin 作为上样量参照。

1.7 免疫荧光实验

取对数生长期的 HCT116/L-OHP 细胞,接种于置有无菌盖玻片的 6 孔板中,培养 24 h,处理后收集各组爬片细胞进行固定、破膜、封闭、抗体孵育,最后滴加含抗荧光淬灭剂的封片液封片,荧光显微镜下观察目的蛋白。

表 1 RT-PCR 检测相关基因引物序列

基因引物	方向	序列(5'-3')	PCR 产物长度 (bp)
caspase-3	正向	TGGACCTGTTGACCTGA	269
	反向	CACAAAGCGACTGGATG	
PARP	正向	ACGCACAATGCCTATGAC	168
	反向	CCAGCGGAACCTCTACAC	
MDR1	正向	TCGTAGGAGTATCCGTGGAT	218
	反向	CATTGGCGAGCCTGGTAG	
β-actin	正向	GGCCAACCGCGAGAAGAT	134
	反向	CGTCACCGGAGTCCATCA	

1.8 统计学处理

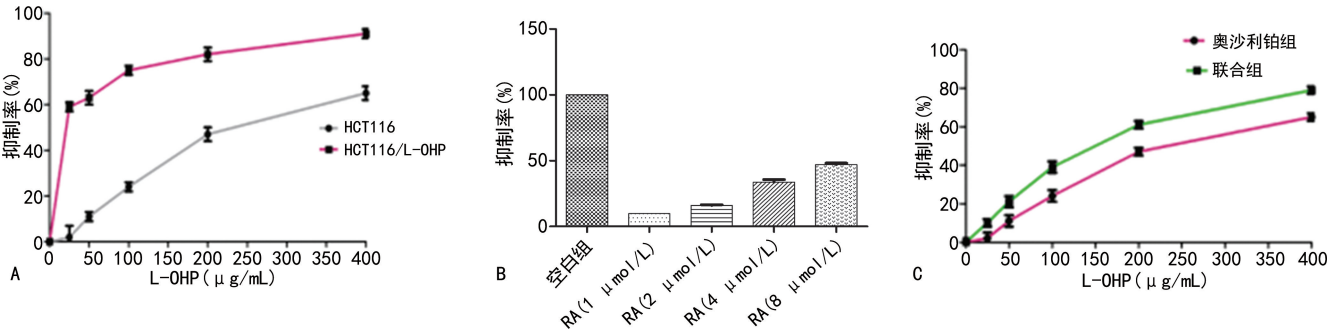
采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析,计量

资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 奥沙利铂、RA 对 HCT116、HCT116/L-OHP 细胞增殖的影响

(1)不同浓度奥沙利铂分别作用于 HCT116、HCT116/L-OHP 细胞 24 h,其抑制率随着浓度增加而增加,呈现浓度依赖性(图 1A)。奥沙利铂对 HCT116 细胞株的半数抑制浓度(IC₅₀)为 17.01 μg/mL,而对 HCT116/L-OHP 细胞株则为 234.38 μg/mL,耐药指数为 13.78。(2)不同浓度 RA 作用于 HCT116/L-OHP 细胞株后,其抑制率逐渐增加(图 1B),一般 IC₁₀ 浓度被认为对细胞没有抑制作用,所以选择 1 μmol/L 的 RA 作为后续实验浓度。当 RA 联合奥沙利铂后,IC₅₀ 从原来的(234.12±6.13)μg/mL 降低到(140.45±2.25)μg/mL,差异有统计学意义(图 1C)。根据 IC₅₀ 浓度,后续仅选择 200 μg/mL 的奥沙利铂作为实验浓度。



A:奥沙利铂对 HCT116、HCT116/L-OHP 细胞增殖的影响;B:RA 对 HCT116/L-OHP 细胞增殖的影响;C:RA 联合奥沙利铂对 CT116/L-OHP 细胞增殖的影响。

图 1 奥沙利铂、RA 对细胞增殖的影响

2.2 RA 联合奥沙利铂对 HCT116/L-OHP 细胞凋亡的影响

2.2.1 流式细胞术结果

奥沙利铂组 HCT116/L-OHP 细胞早期凋亡率为 0.8%,晚期凋亡率为 19.7%,总凋亡率为 20.5%;而联合组 HCT116/L-OHP 早期凋亡率 21.1%,总凋亡率 34.4%(图 2A),凋亡率较奥沙利铂组明显升高。

2.2.2 RT-PCR 结果

凋亡标志性基因 caspase-3、PARP 在联合组中表达较奥沙利铂组明显升高,差异均有统计学意义 $P < 0.05$ (图 2B)。

2.2.3 WB 结果

奥沙利铂组凋亡标志性蛋白 Cleaved-caspase-3、Cleaved-PARP 表达较联合组明显减少(图 2C)。

2.3 RA 对耐药蛋白及核因子-κB(NF-κB)信号通路的影响

RT-PCR 结果显示,编码 P-gp 蛋白的基因 MDR-1 在联合组中表达较奥沙利铂组减少;免疫荧光及 WB 实验也显示,联合组中 P-gp 蛋白表达较单用奥沙利铂组减少,二者相一致(图 3A、B、D)。此外,WB 发现空白组中 IκB-α、p65 表达最高,奥沙利铂组较空白组表达减少,而联合组中表达最低(图 3C)。

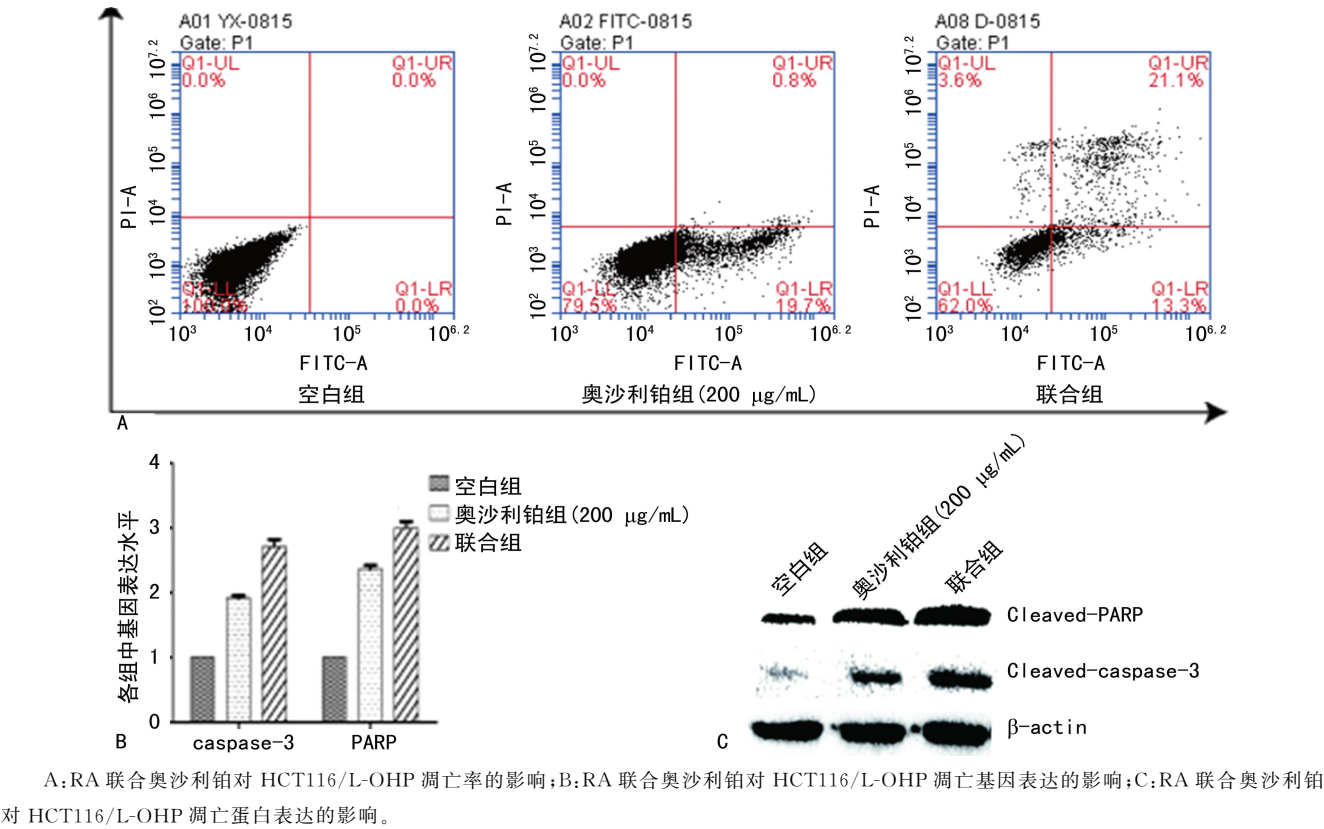


图 2 RA 联合奥沙利铂对 HCT116/L-OHP 细胞凋亡的影响

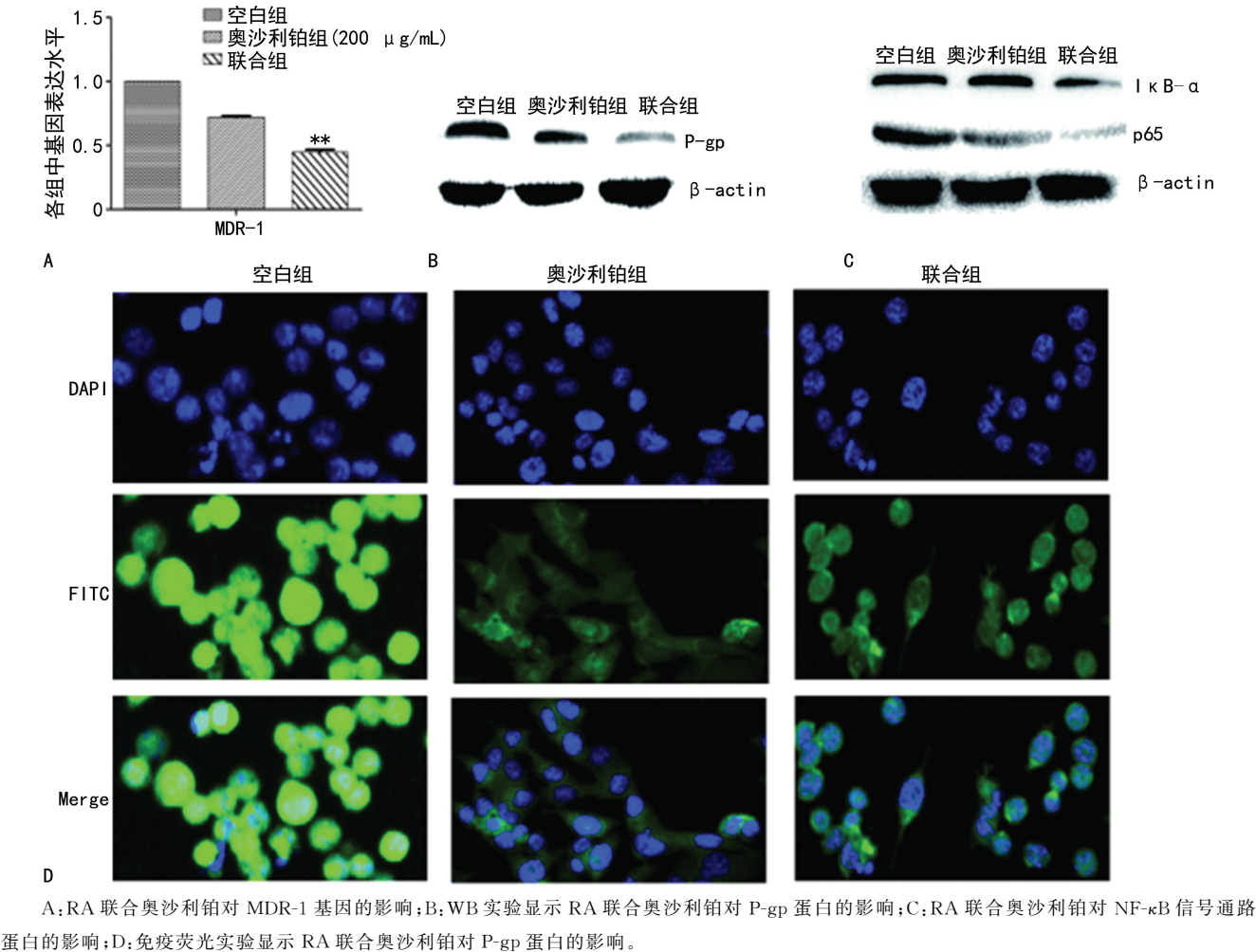


图 3 RA 对 P-gp 及 NF- κ B 信号通路的影响

3 讨 论

RA 是从竹节香附中提取的三萜皂苷,竹节香附又叫两头尖,为毛茛科银莲花属植物多被银莲花的干燥根茎,《医方歌括》最早记载了两头尖可治疗乳癌。多项研究发现,RA 不仅能抑制多种肿瘤细胞的增殖,还能增加细胞的敏感性,逆转耐药。GUO 等^[3]研究发现,RA 能通过调控细胞周期和凋亡增加胆管癌细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性。WANG 等^[4]发现 RA 能够抑制 STAT3 磷酸化,增加骨肉瘤细胞对化疗的敏感性逆转其耐药,从而促进细胞凋亡。PENG 等^[5]的实验发现,RA 可调控 STAT3/NFIL3 信号轴逆转绒毛膜癌细胞的耐药性,增加细胞凋亡。本实验研究也发现,RA 联合奥沙利铂后能使细胞增殖能力明显下降,细胞凋亡率增加,说明 RA 可增加 HCT116/L-OHP 细胞株对奥沙利铂的敏感性,逆转其耐药。

关于肿瘤耐药的机制,其主要原因是细胞对抗肿瘤药物吸收减少或排出增加,使细胞内药物浓度降低,细胞死亡减少,从而出现耐药,这种能控制药物进出细胞的机制被称为“药物膜泵”,而调控“药物膜泵”最主要的分子为 P-gp 蛋白^[6]。该蛋白是在耐药的中国仓鼠卵巢细胞中发现的一种高分子质量细胞膜糖蛋白,研究发现,其表达水平与细胞膜的通透性、细胞内药物浓度及细胞耐药程度有关^[7]。杜梦楠^[8]研究发现,P-gp 在大肠癌组织中的表达均与组织分化程度、Duke's 分期、淋巴结转移有关,且分化程度越低、分期越晚,P-gp 表达越高。YAN 等^[9]也发现,P-gp 在肠癌组织中的表达较正常大肠组织明显增加。LIU 等^[10]发现,竹红菌乙素能够通过靶向声动力疗法逆转 SGC7901/ADR 细胞株的耐药性下调 P-gp 的表达。本实验也发现,编码 P-gp 的 MDR-1 基因在空白组中表达最高,奥沙利铂干预后表达减少,而奥沙利铂联合 RA 干预后表达最少;并且 P-gp 蛋白在联合组中表达也最少,说明 RA 联合奥沙利铂逆转 HCT116/L-OHP 耐药可能是通过下调 P-gp 实现的。

关于耐药的信号通路,国内外研究已证实,NF- κ B 信号通路的激活是多药耐药产生的重要机制^[11]。NF- κ B 转录因子家族由 5 个成员组成,即 RelA (p65)、RelB、cRel、NF- κ B1 (p50) 和 NF- κ B2 (p52),它们通过形成不同的同二聚体或异二聚体调节靶基因的表达,在炎症、免疫调节、细胞分化和肿瘤形成等过程中发挥作用^[12]。静息状态时,NF- κ B 与其抑制物 I κ B 相结合存在于细胞质中。当外界因素(细菌或病毒感染、炎性细胞因子、TNF、LPS、紫外线照射、电离辐射等)刺激时导致 IKK β 亚单位激活,从而使 I κ Bs 丝氨酸的 S32、S36 磷酸化,启动细胞内的泛素化-蛋白酶系统,使 I κ Bs 蛋白降解,这样,活化的 NF- κ B 进

入细胞核发挥转录因子作用^[13]。研究发现,NF- κ B 具有抗凋亡能力,化疗药物诱导细胞凋亡时可激活 NF- κ B,诱导凋亡抑制基因的表达,导致肿瘤细胞形成化疗抵抗^[14]。大量研究证实,通过不同方法抑制 NF- κ B 信号通路可提高恶性肿瘤对化疗的敏感性。LIU 等^[15]发现,通过抑制 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路减少 P-gp 和 LRP 的表达来逆转鼻咽癌的多药耐药。林嘉麟^[16]研究发现,在乳腺癌细胞中 CIC-3 通过 NF- κ B 信号通路调控 P-gp 的表达,从而介导肿瘤细胞发生耐药。向磊等^[17]研究发现,姜黄素可抑制 NF- κ B 信号通路,从而增强结肠癌 HCT-116 细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性。王子元等^[18]也发现,健脾解毒方可通过 NF- κ B/Nrf2/MRP2 信号通路逆转大肠癌多药耐药。本研究也发现,NF- κ B 信号通路中的 I κ B- α 、p65 在联合组中的表达较奥沙利铂组减少,而空白组表达最高,说明 RA 联合奥沙利铂逆转耐药可能与抑制了 NF- κ B 信号通路有关。

综上所述,RA 联合奥沙利铂可增加 HCT116/L-OHP 对奥沙利铂的敏感性,促进其凋亡,其机制可能是通过抑制 NF- κ B 信号通路减少耐药蛋白 P-gp 的表达实现的。

参考文献

- [1] 孟春芹,滕钰浩,吴存恩. 竹节香附素 A 调控 mTOR 通路对肠癌 HCT116 细胞自噬及凋亡的影响[J]. 重庆医学,2018,47(14):1845-1849.
- [2] 孟春芹,王瑞平. 竹节香附素 A 对肠癌 HT29 细胞凋亡及周期的影响[J]. 实用医学杂志,2017,33(23):3858-3863.
- [3] GUO S S, WANG Y, FAN Q X. Raddeanin A promotes apoptosis and ameliorates 5-fluorouracil resistance in cholangiocarcinoma cells[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(26): 215-221.
- [4] WANG Z Y, WANG C R, ZUO D Q. Attenuation of STAT3 phosphorylation promotes apoptosis and chemosensitivity in human osteosarcoma induced by Raddeanin A[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(3): 154-161.
- [5] PENG Z, ZHANG C, ZHOU W J. The STAT3/NFIL3 signaling axis-mediated chemotherapy resistance is reversed by Raddeanin A via inducing apoptosis in choriocarcinoma cells[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(7): 345-350.
- [6] ELMELIEGY M, VOURVAHIS M, GUO C. Effect of P-glycoprotein (P-gp) inducers on exposure of P-

- gp substrates;review of clinical drug-drug interaction studies[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(6): 210-220.
- [7] 吴亚琼,方伟蓉,李运曼. 肿瘤多药耐药机制及逆转药物的研究进展[J]. 药学与临床研究, 2016, 24(1): 43-47.
- [8] 杜梦楠. microRNA-143-3p、NF- κ B p65、P-gp 在大肠癌中的表达及与多药耐药关系的研究[D]. 承德:承德医学院, 2018.
- [9] YAN X L, FAN Y F, YAN P. Expression and Significance of MicroRNA-21 and P-gp in Colon Cancer Cells[J]. Med Plant, 2020, 11(2): 47-48, 53.
- [10] LIU Y C, BAI H, GUO K. Hypocrellin B triggered sonodynamic therapy reverses multidrug resistance of doxorubicin-resistant SGC7901/ADR cells via down-regulation of P-gp expression[J]. J Chemother, 2020, 32(7): 385-393.
- [11] ORREGO J M. Pancreatoblastoma in a six-month-old child[J]. Radiol Case Rep, 2016, 4(2): 284-294.
- [12] BALDWIN A S. Regulation of cell death and autophagy by IKK and NF- κ B; critical mechanisms in immune function and cancer. [J]. Immunol Rev, 2012, 246(1): 327-345.
- [13] KARIN M, LIN A. NF- κ B at the crossroads of life and death[J]. Nat Immunol, 2002, 3(3): 221-227.
- [14] SPOLADORE R, AGRICOLA E, D'AMATO R, et al. Isolated native tricuspid valve endocarditis due to group A β -hemolytic Streptococcus without drug addiction[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2015, 16(2): S122-124.
- [15] LIU J, ZHU M Y, FENG Y. The multidrug resistance can be reversed for the decrease of P-gp and LRP by inhibiting PI3K/Akt/NF- κ B signal pathway in nasopharynx carcinoma[J]. Biosci Rep, 2020, 40(5): 48-56.
- [16] 林嘉麟. CIC-3 通过 NF- κ B 信号通路调控 P-gp 介导肿瘤细胞耐药的研究[D]. 广州:广东药科大学, 2016.
- [17] 向磊,胡冬冬,刘强. 姜黄素增强结肠癌 HCT-116 细胞对 5-FU 的敏感性及其机制研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(4): 42-47.
- [18] 王子元,孙明瑜,陈佳. 健脾解毒方通过 NF- κ B/Nrf2/MRP2 信号通路逆转大肠癌多药耐药的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3367-3371.

(收稿日期:2020-09-22 修回日期:2021-01-22)

(上接第 1805 页)

- [7] 杨含腾,罗长江,杜鹏,等. 糖类抗原 125、癌胚抗原表达对 T4 期结直肠癌术后患者预后的影响及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(8): 1466-1468.
- [8] 高飞,张立翱,姚矾. MACC1 和 CIP2A 蛋白在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 实用预防医学, 2018, 25(1): 107-110.
- [9] 陈伟,梁景琳,叶俊文,等. 靶向 CIP2A 的 shRNA 对人肠癌细胞生物学特征的影响[J]. 中山大学学报(医学版), 2018, 39(6): 854-859.
- [10] 黄文峰,甘爱华,张晓慧,等. 大肠癌中 CIP2A 的表达及其临床意义[J]. 临床医学工程, 2018, 25(8): 38-40.
- [11] 戈锐,张成武,王成,等. CIP2A 及 c-myc 在结直肠癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(5): 574-577.
- [12] LIU X, CAO W, QIN S, et al. Overexpression of CIP2A is associated with poor prognosis in multiple myeloma[J]. Signal Transduc Target Ther, 2017, 2(1): 1-13.
- [13] LAURA S T. SPOP and FOXA1 mutations are associated with PSA recurrence in ERG wt tumors, and SPOP downregulation with ERG-rearranged prostate cancer[J]. The Prostate, 2019, 79(10): 1-10.
- [14] JIA Z, WAN F, ZHU Y, et al. Forkhead box series expression network is associated with outcome of clear cell renal cell carcinoma[J]. Oncol Lett, 2018, 15(6): 8669-8680.
- [15] ZHANG X, WANG L, LIU Y, et al. MiR-760 enhances TRAIL sensitivity in non-small cell lung cancer via targeting the protein FOXA1 [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99(1): 523-529.

(收稿日期:2020-09-28 修回日期:2021-02-16)