

· 基础研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.13.004

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240328.1455.012\(2024-03-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240328.1455.012(2024-03-28))NFATc2 对卵巢癌细胞的生长调控及其机制研究^{*}黄明钜¹, 曾建华^{2△}

(1. 重庆大学附属三峡医院妇科, 重庆 404000; 2. 重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆 400010)

[摘要] **目的** 探讨活化 T 细胞核因子 c2(NFATc2)对人卵巢癌细胞增殖和凋亡的影响,并研究其可能的机制。**方法** 选取人上皮性卵巢癌细胞株 A2780,分别构建 NFATc2 过表达(过表达组)和低表达[转染小干扰 RNA(siRNA),NFATc2 siRNA 组]的 A2780 细胞株,并设立对照组(不进行任何处理);采用噻唑蓝(MTT)法检测细胞的增殖水平,采用流式细胞仪检测细胞的凋亡水平;采用 Western blot 检测凋亡相关蛋白和 CXC 趋化因子配体 8(CXCL8)表达水平。分别用正常的 A2780 细胞(空白组)、转染空白载体的 A2780 细胞(对照组)和低表达 NFATc2 的 A2780 细胞(NFATc2 siRNA 组)建立裸鼠皮下移植瘤的卵巢癌模型,测量肿瘤的体积和质量,用 Western blot 检测肿瘤组织中 CXCL8 的表达水平。**结果** 与对照组比较,NFATc2 siRNA 组细胞增殖率降低,细胞凋亡率升高,半胱氨酸蛋白酶 3 剪切体(cleaved caspase-3)表达水平增加,Bcl-2/Bax 比值降低,CXCL8 表达水平降低,差异均有统计学意义($P<0.01$);过表达组细胞株则呈相反效应。NFATc2 siRNA 组裸鼠肿瘤质量和体积、CXCL8 表达水平均明显低于空白组和对照组($P<0.01$)。**结论** 下调 NFATc2 可通过抑制 A2780 细胞中 CXCL8 的表达,减少细胞增殖,增加凋亡相关蛋白表达继而促进卵巢癌细胞凋亡。

[关键词] 卵巢肿瘤;活化 T 细胞核因子;CXC 趋化因子配体 8;细胞增殖;细胞凋亡**[中图分类号]** R737.31**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2024)13-1941-06

Regulation of NFATC2 on growth of ovarian cancer cells and possible mechanism^{*}

HUANG Mingju¹, ZENG Jianhua^{2△}

(1. Department of Gynecology, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of nuclear factor of activated T cells 2 (NFATc2) on the proliferation and apoptosis of human ovarian cancer cells and its possible mechanism. **Methods** The human epithelial ovarian cancer cell line A2780 was selected, and the A2780 cell lines with over expression (over expression group) and low expression [transfection of small interfering RNA (siRNA), NFATc2 siRNA group] of NFATc2 were constructed, respectively. The control group without any treatment was established. Thiazole blue (MTT) and flow cytometry were used to detect the cell proliferation and apoptosis levels, respectively. The expression levels of apoptosis related proteins and CXC chemokine motif ligand 8 (CXCL8) were detected by Western blot. Normal A2780 cells (the blank group), A2780 cells transfected with blank vectors (the control group) and A2780 cells with low expression of NFATc2 (the NFATc2 siRNA group) were used to establish ovarian cancer model with subcutaneous xenograft. The tumor volume and mass were measured, and the expression level of CXCL8 in tumor tissue was detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, the cell proliferation rate in the NFATc2 siRNA group was decreased, the cellular apoptosis rate was increased, the cleaved caspase-3 expression level was increased, the Bcl-2/Bax ratio was decreased, the CXCL8 expression was decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.01$). The cell lines in the over expression group showed the opposite effect. The tumor mass and volume of nude mice, and the expression level of CXCL8 in the NFATc2 siRNA group were lower than those in the blank group and the control group ($P<0.01$). **Conclusion** Down-regulation of NFATc2 could reduce the cell proliferation, increase the expression of apoptosis related proteins by inhibiting CXCL8 expression in A2780 cells, thus promote the apoptosis of ovarian cancer cells.

[Key words] ovarian neoplasms;nuclear factor of activated T cells;CXC chemokine motif ligand 8;proliferation;apoptosis

卵巢癌是女性生殖系统常见恶性肿瘤之一,以上皮性癌为主,具有高复发率和高致死率^[1-2]。大多数卵巢癌患者诊断时已发生扩散,80%以上的患者在晚期才接受治疗,缺乏早期的诊断方法是导致卵巢癌恶化及扩散的主要原因^[3]。目前化疗和手术切除使得卵巢癌的治愈率有所提高,但复发率仍居高不下,且复发后的治疗有效率显著降低^[4-5]。活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells,NFAT)在免疫反应中可诱导基因转录,在多种免疫细胞中均有表达,可参与调控多种细胞生长和发育过程中关键基因的表达^[6]。NFATc2 是 NFAT 家族的四大成员之一,大量研究证据表明 NFATc2 参与调控多种肿瘤的发生和发展^[7-8]。BAUMGART 等^[9]研究发现,NFATc2 可有效抑制胰腺癌细胞的凋亡,增加肿瘤细胞对化疗药物的耐药性。但在卵巢癌中尚无相关报道,仅 LIEBER 等^[10]研究发现肿瘤微环境中 NFATc1 表达水平升高可能与卵巢癌的生存期缩短相关。基于 NFAT 家族另一重要成员 NFATc1 促卵巢癌细胞生长等研究,作者推测 NFATc2 可能是促进卵巢癌发生、发展的重要因子^[10-13]。促炎因子 CXC 家族的 CXC 趋化因子配体 8(CXC chemokine motif ligand 8,CXCL8)在多种肿瘤细胞中的表达水平明显升高,通过与细胞表面 G 蛋白偶联受体结合进而发挥促进肿瘤细胞增殖的作用^[14]。另有研究发现,食管癌细胞中咪唑加双氧酶 1 通过上调 NFATc2 激活 CXCL8 促进中性粒细胞的招募^[15]。因此,本研究拟通过细胞和动物水平探讨 NFATc2 对卵巢癌细胞增殖和凋亡的影响,并探讨 CXCL8 在其中的可能机制,为选择卵巢癌治疗的新靶点提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 细胞培养和分组

人上皮性卵巢癌细胞株 A2780 购于美国模式培养集存库(American Type Culture Collection,ATCC),细胞复苏后用含 10%胎牛血清的 RPMI1640 培养基(美国 Invitrogen 公司)置于 37℃、5% CO₂ 的培养箱中进行培养,待细胞长至对数生长期时(细胞密度约 80%)进行传代,传至第 3 代后调整细胞数量为 1×10⁵/孔,接种于 6 孔板继续培养,长至 80%左右时用于实验。分别设立对照组(不进行任何处理)、转染小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)的 NFATc2 siRNA 组(低表达 NFATc2)和过表达组(过表达 NFATc2)。

1.2 方法

1.2.1 NFATc2 低表达细胞株的构建

采用单向导 RNA(single-guide RNA,sgRNA)质粒转染的方法在 A2780 细胞中敲除 NFATc2。调整 A2780 细胞密度为 5×10⁴/mL 并接种于 24 孔板中,置于 37℃、5% CO₂ 的培养箱中进行培养,待细胞长

至对数生长期,分别配置混合液 A:每孔 50 μL RPMI1640 和 2 μL 脂质体(英国 Invitrogen 公司);混合液 B:每孔 50 μL RPMI1640 和 1 μL 脂质体。将 A 液和 B 液混合后加入细胞中使其与细胞充分接触,置于 37℃、5% CO₂ 的培养箱中继续培养 24 h。采用定量 PCR(quantitative PCR,qPCR)鉴定 NFATc2 低表达细胞株是否构建成功。

1.2.2 NFATc2 过表达细胞株的构建

NFATc2 过表达细胞株的构建和鉴定由上海吉玛生物科技有限公司提供支持,获得细胞后采用 qPCR 鉴定 NFATc2 过表达细胞株是否构建成功。

1.2.3 噻唑蓝(methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide,MTT)法检测细胞的增殖

选择转染成功后的细胞继续培养至对数生长期,各组细胞均调整细胞数量为 1×10⁴/孔接种于 96 孔板中,加入无血清的 RPMI1640 培养基,置于 37℃、5% CO₂ 的培养箱中培养 24 h,加入 0.5 mg/mL MTT,继续培养 4 h,弃去培养基,加入 150 μL 二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide,DMSO),置于酶标仪上测定吸光度值,计算各组细胞的增殖情况。

1.2.4 流式细胞仪检测细胞的凋亡

选择转染成功后的细胞继续培养至对数生长期,将各组细胞分别接种于 6 孔板中,调整细胞数量为 5×10⁵/孔,加入无血清的 RPMI1640 培养基,置于 37℃、5% CO₂ 的培养箱中培养 24 h,弃去培养基,将细胞转移至 EP 管中,用磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution,PBS)清洗细胞 3 次,收集细胞,用流式凋亡检测试剂盒(德国 BD 公司)检测各组细胞的凋亡水平;每管细胞中加入磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine,PE)抗体和 7-氨基放线菌素 D(7-aminoactinomycin D,7-AAD)抗体各 20 μL 后加入 1 mL 稀释液,混匀细胞,置于暗处反应 15 min,上机(德国 BD 公司流式细胞仪)检测各组细胞的凋亡水平。所有样品均应在 1 h 内检测完毕。

1.2.5 qPCR 实验

收集细胞并加入 300 μL TRIzol(RNA 纯化剂,美国 Thermo Fisher 公司),冰浴下孵育 5 min,加入 700 μL 氯仿并反复震荡 10 次,4℃、10 000×g 离心 10 min,吸取上清液,加入等体积异丙醇,4℃、10 000×g 离心 10 min,弃去上清液,加入 1 mL 新配置的 75%乙醇洗涤,反复震荡,4℃、12 000×g 离心 5 min,弃去上清液,打开盖子自然风干。加入 30 μL 无核酸酶水(diethyl pyrocarbonate,DEPC)溶解即为总 RNA,采用琼脂糖凝胶验证 RNA 质量,并检测 RNA 浓度,备用,提示 RNA 质量良好,则可用于后续实验。严格按照逆转录试剂盒(美国 Invitrogen 公司)说明书配置反应体系,调整逆转录条件为 85℃ 12 min,37℃ 5 min,逆转录得到 cDNA。配置 qPCR

反应体系,调整 qPCR 的反应条件为:92 ℃ 预变性 45 s;95 ℃ 变性 5 s,60 ℃ 退火 30 s,共进行 35 个循环;72 ℃ 再延伸 5 min。在 qRCR 仪上进行扩增,引物由吉玛基因(上海)公司合成,以 3-磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)为内参,引物序列见表 1。以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 NFATc2 mRNA 相对表达水平。

表 1 引物序列		
目的基因	方向	引物序列(3'-5')
NFATc2	正向	CCA UUA AAC AGG AGC AGA A
	反向	GCC ACT CGG AAA AAG ACC TC
GAPDH	正向	AGC CAC ATC GCT CAG ACA C
	反向	GCC CAA TAC GAC CAA ATC C

1.2.6 动物模型的建立

6 周龄裸鼠 30 只购于广东省动物实验中心,将其置于无特殊病原体(specific pathogen free, SPF)环境下饲养,收集正常 A2780 细胞、转染空白载体 A2780 细胞及低表达 NFATc2 的 A2780 细胞,制备单细胞悬液,调整细胞密度为 1×10^7 /mL,在裸鼠皮下注射 0.2 mL 细胞悬液,构建皮下移植瘤的裸鼠模型,实验分为空白组、对照组和 NFATc2 siRNA 组,每组 10 只。观察各组大鼠肿瘤的生长情况,造模后 30 d 取出肿瘤,测量大小,称重,用 Western blot 检测肿瘤组织中 CXCL8 的表达水平。

1.2.7 Western blot 实验

收集转染后的各组细胞和肿瘤组织标本,分别按 1 mg : 1 mL 的比例加入放射免疫沉淀法(radioimmunoprecipitation assay, RIPA)裂解液(含 1% 的蛋白酶抑制剂和 1% 的磷酸酶抑制剂),用超声匀浆仪对 各组细胞和组织在冰浴条件下匀浆,4 ℃、12 000 × g 离心 10 min,收集上清液即为总蛋白。用 BCA 蛋白测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司)测定各组样品蛋白水平,各组样品加入上样缓冲液,制备等浓度的上样体系,95 ℃ 煮沸 15 min。配置十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)凝胶,80 V 恒压电泳,经转膜将蛋白转移至聚偏氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜(IPVH00010, 美国 Millipore 公司)上,封闭 2 h 后切下目的条带,4 ℃ 冰箱中孵育一抗过夜,分别孵育半胱氨酸蛋白酶 3 剪切体(cleaved caspase-3)、Bcl-2、Bax、CXCL8 和 GAPDH(所有一抗均购于美国 CST 公司,以 1 : 1 000 配置)。用含 0.05% Tween-20 的 PBS(PBS-T)洗涤后孵育辣根过氧化物酶共轭的二抗(1 : 5 000 配置,上海银海圣生物科技有限公司),室温孵育 1 h 后用 PBST 清洗,加入电化学发光法(electrogenenerated chemiluminescence, ECL)发光液(美国 Millipore 公司),经显影、曝光后晾干胶片,扫描后计算相关蛋白的表达水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以频数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

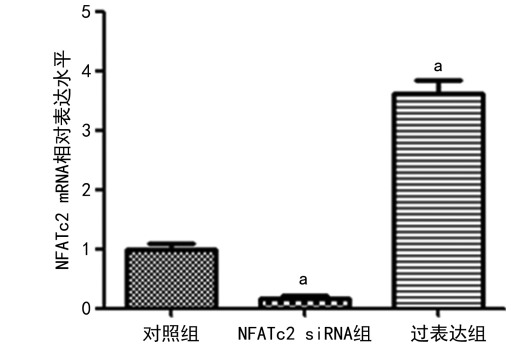
2 结 果

2.1 NFATc2 过表达和低表达细胞株的构建

采用 qPCR 检测 NFATc2 过表达和低表达细胞株中 NFATc2 mRNA 表达水平,结果显示:NFATc2 siRNA 组细胞中 NFATc2 mRNA 表达水平明显低于对照组($P<0.01$),过表达组细胞中 NFATc2 mRNA 表达水平明显高于对照组($P<0.01$),可用于后续实验,见图 1。

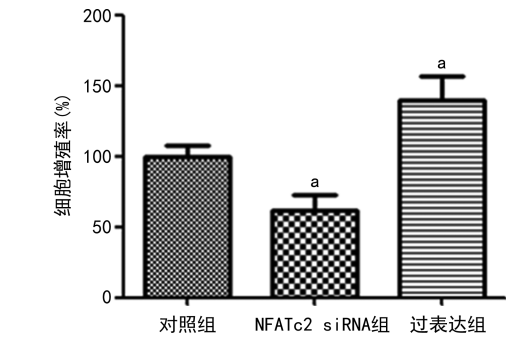
2.2 NFATc2 对细胞增殖的影响

采用 MTT 检测 NFATc2 对细胞增殖的影响,结果显示:NFATc2 siRNA 组细胞增殖率明显低于对照组($P<0.01$),过表达组细胞增殖率明显高于对照组($P<0.01$),见图 2。



^a: $P<0.01$, 与对照组比较。

图 1 细胞中 NFATc2 mRNA 相对表达水平比较



^a: $P<0.01$, 与对照组比较。

图 2 各组细胞增殖率比较

2.3 NFATc2 对细胞凋亡的影响

采用流式细胞仪检测细胞凋亡水平,结果显示: NFATc2 siRNA 组细胞凋亡率明显高于对照组($P<0.01$),过表达组细胞凋亡率明显低于对照组($P<0.05$),见图 3。

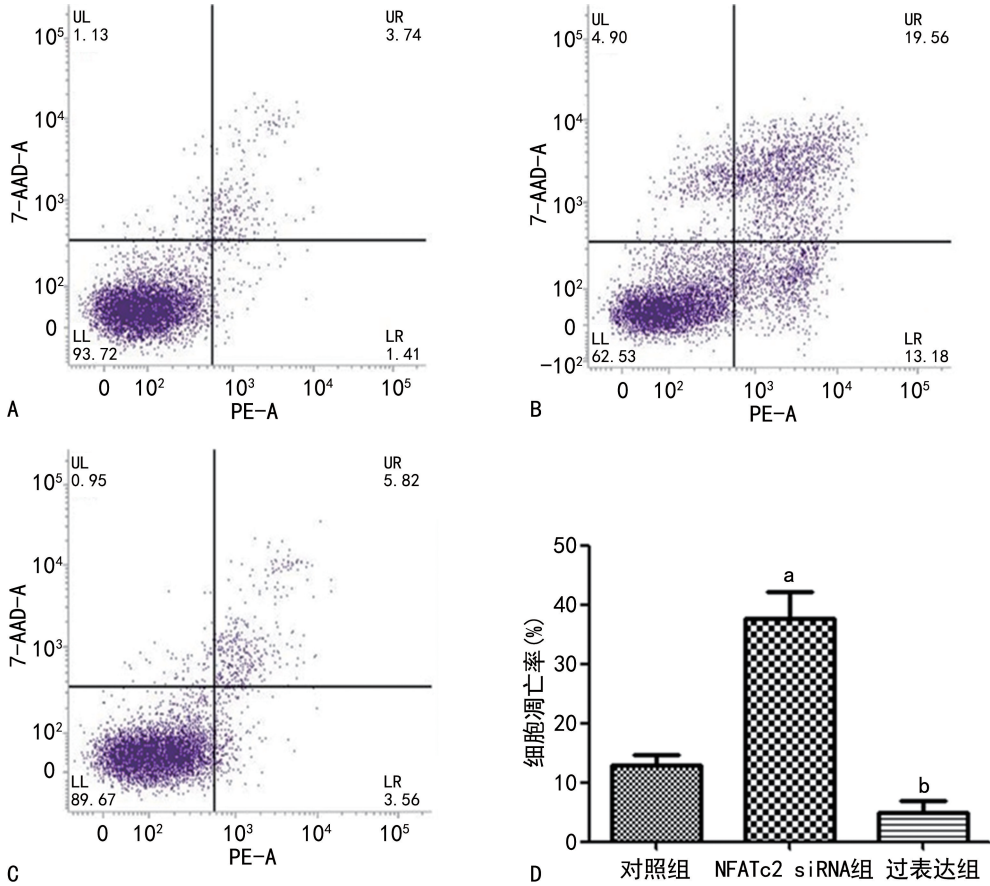
2.4 NFATc2 对凋亡蛋白表达的影响

采用 Western blot 检测各组细胞中凋亡相关蛋白的表达水平,结果显示: NFATc2 siRNA 组细胞中 cleaved caspase-3 表达水平明显高于对照组($P<0.01$), Bcl-2/Bax 比值明显低于对照组($P<0.01$);过表达组细胞中 cleaved caspase-3 表达水平明显低于对照组

($P<0.01$), Bcl-2/Bax 比值明显高于对照组 ($P<0.01$), 见图 4。

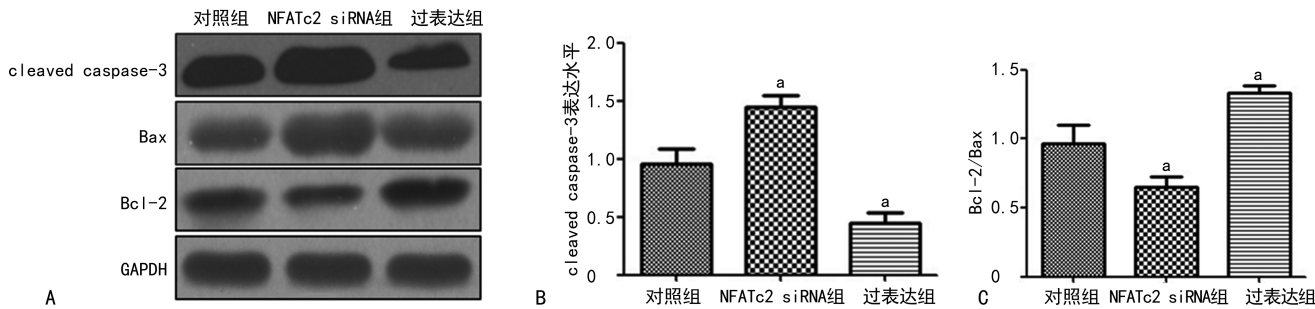
2.5 NFATc2 对 CXCL8 信号通路相关蛋白的影响
采用 Western blot 检测各组细胞中 CXCL8 的表

达水平, 结果显示: NFATc2 siRNA 组细胞中 CXCL8 表达水平均明显低于对照组 ($P<0.01$), 过表达组细胞中 CXCL8 表达水平明显高于对照组 ($P<0.01$), 见图 5。



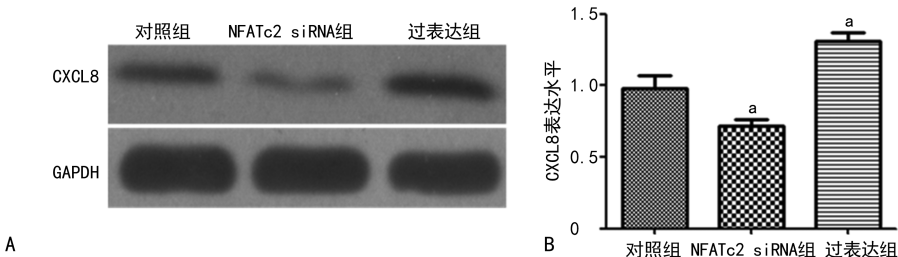
A~C: 分别为对照组、NFATc2 siRNA 组及过表达组的流式细胞图; D: 各组细胞凋亡率的统计图; ^a: $P<0.01$, ^b: $P<0.05$, 与对照组比较。

图 3 各组细胞凋亡水平



A: 蛋白条带; B: 各组细胞 cleaved caspase-3 表达水平的统计图; C: 各组细胞 Bcl-2/Bax 比值的统计图; ^a: $P<0.01$, 与对照组比较。

图 4 各组细胞 cleaved caspase-3、Bax 和 Bcl-2 表达水平



A: 蛋白条带; B: 各组 CXCL8 表达水平的统计图; ^a: $P<0.01$, 与对照组比较。

图 5 各组细胞 CXCL8 表达水平

2.6 各组裸鼠体外瘤的质量和体积

建立裸鼠体外瘤模型,3 组裸鼠 30 d 后均存活,取出各组肿瘤,测量和称量各组肿瘤的体积和质量,结果显示:NFATc2 siRNA 组裸鼠肿瘤的体积和质量均明显低于空白组 and 对照组($P<0.01$),见图 6。

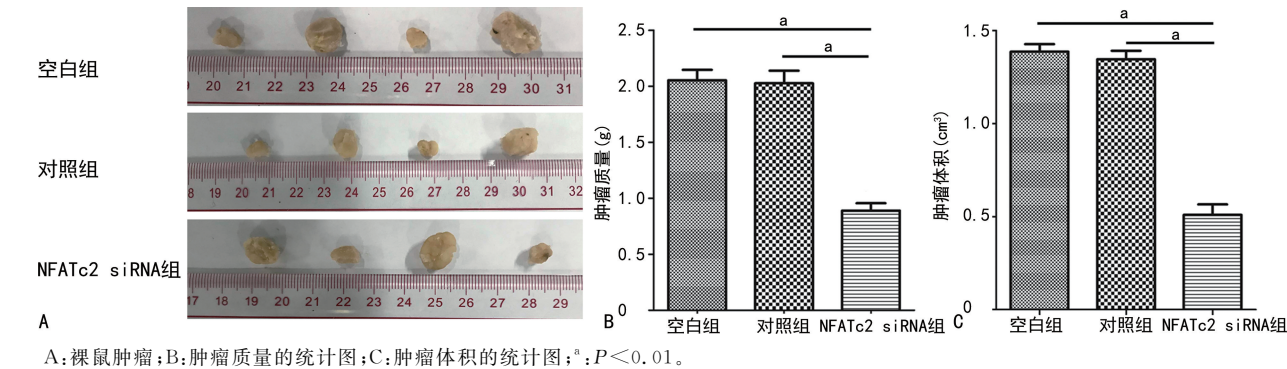


图 6 各组裸鼠肿瘤的体积和质量

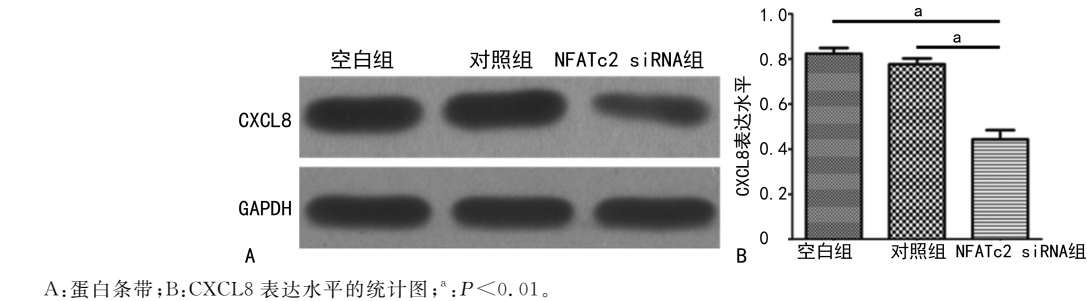


图 7 各组裸鼠肿瘤组织中 CXCL8 的表达水平

3 讨 论

卵巢癌的死亡率居女性生殖器肿瘤首位,发病初期缺乏明显的临床症状导致患者往往在发病后期才接受治疗,大部分患者的肿瘤已发生转移,这也是卵巢癌复发率高且生存率低的原因^[16]。肿瘤的治疗均以促进凋亡,抑制肿瘤细胞的增殖为方向^[17-18],手术切除并辅助顺铂等化疗药物是目前卵巢癌治疗的主要方案。

NFAT 作为特有的细胞信号转录因子,在多种细胞的生长发育过程中发挥着至关重要的作用,其可诱导淋巴细胞的产生和活化。NFATc1 为 NFAT 家族成员,研究发现 NFATc1 在上皮性卵巢癌组织中高表达,在卵巢癌 SKOV-3 细胞中下调其表达后,细胞的增殖、侵袭减少,凋亡增加,构建的小鼠卵巢癌异种移植瘤模型肿瘤生长速度减缓、肿瘤的体积及质量均减小,新生血管的密度亦降低^[11-12]。另一项研究检测了 24 例上皮性卵巢癌和 24 例年龄匹配的健康对照外周血全基因组的 485 000 个 CpG 位点,确定了 96 个显著差异的甲基化位点,随后在 206 例上皮性卵巢癌和 205 例健康对照者中验证分析出 6 个可用于早期预测卵巢肿瘤良恶性的甲基化位点及与这 6 个位点密切相关的 3 个基因,其中就包括 NFATc1^[13]。NFATc2 为 NFAT 家族的另一重要成员,有研究发现肿瘤微环境中 NFATc2 表达水平的增加会减少 CD8⁺ T 淋

2.7 肿瘤组织中蛋白的表达水平

取出各组裸鼠的肿瘤组织,用 Western blot 检测各组肿瘤组织 CXCL8 表达水平,结果显示:NFATc2 siRNA 组肿瘤组织中 CXCL8 表达水平均明显低于空白组 and 对照组($P<0.01$),见图 7。

巴细胞对细胞因子 CXC 趋化因子配体 9(CXC chemokine motif ligand 9, CXCL9)的吸附,继而减少腹水中 CD8⁺ T 淋巴细胞的聚集,从而导致上皮性卵巢癌的生存期缩短^[10]。因此,作者设想 NFATc2 可能参与卵巢癌的发生、发展,研究该基因的作用及机制可能为卵巢癌的治疗提供一个新的作用靶点。

GERLACH 等^[19]研究发现 NFATc2 高表达可促进结肠癌细胞的迁移和侵袭,沉默 NFATc2 可明显降低结肠癌细胞的增殖和迁移能力,ZUO 等^[20]研究发现微 RNA-454-3p 可通过下调胶质母细胞瘤中的 NFATc2 表达,发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用。本研究采用 siRNA 下调卵巢癌细胞 A2780 中 NFATc2 的表达,可明显降低细胞的增殖能力,促进细胞的凋亡,同时促凋亡相关蛋白 cleaved caspase-3 和 Bax 的表达水平明显增加,抑制凋亡蛋白 Bcl-2 的表达水平明显降低。建立裸鼠皮下移植瘤的卵巢癌模型, NFATc2 siRNA 组(低表达 NFATc2)裸鼠肿瘤的体积和质量均明显低于对照组,上述细胞实验和动物实验结果均表明下调 NFATc2 可抑制肿瘤细胞的增殖,促进细胞的凋亡。

越来越多的研究表明,肿瘤微环境中的可溶性因子与肿瘤细胞的侵袭性生长和远处转移密切相关。CXCL8 是常见的免疫抑制因子,可有效促进肝癌、结肠癌细胞的增殖、侵袭和转移^[21]。FISHER 等^[22]研

究表明,结肠癌患者癌组织中 CXCL8 表达水平明显高于健康对照者,激活 CXCL8 可促进肿瘤细胞的增殖和侵袭。SMYCZ-KUBAŃSKA 等^[23]研究发现,卵巢癌细胞通过趋化因子 CXCL8 招募免疫细胞至肿瘤组织内,调控肿瘤细胞的增殖和凋亡过程。曹玲^[15]在体内外实验中均证实食管癌细胞中吡啶加双氧酶 1 通过活化 NFATc2,直接与 CXCL8 的启动子区域相结合激活该通路,继而促进中性粒细胞的招募。本研究发现,沉默 NFATc2 可使卵巢癌细胞和肿瘤组织中 CXCL8 表达水平明显降低,卵巢癌细胞的增殖能力明显降低,细胞凋亡水平明显增加;同时,本研究还发现过表达 NFATc2 可有效促进卵巢癌细胞中 CXCL8 的表达,活化 CXCL8 信号通路,促进肿瘤细胞的增殖。

综上所述,本研究通过体内和体外实验验证了沉默 NFATc2 可明显降低卵巢癌细胞的增殖,促进其凋亡,其可能的机制是抑制肿瘤细胞中 CXCL8 表达。

参考文献

- [1] RICHARDSON D L. The emerging use of antibody-drug conjugates in ovarian cancer[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2023, 21(5): 244-246.
- [2] SELLERS T A, PERES L C, HATHAWAY C A, et al. Prevention of epithelial ovarian cancer[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2023, 13(8): a038216.
- [3] LV B, LIU X, ZHENG A, et al. Prognosis of lymphadenectomy in malignant ovarian germ cell tumor[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1143893.
- [4] KELLIHER L, LENGYEL E. Understanding long-term survival of patients with ovarian cancer: the tumor microenvironment comes to the forefront[J]. Cancer Res, 2023, 83(9): 1383-1385.
- [5] YANG J, WANG C, ZHANG Y, et al. A novel autophagy-related gene signature associated with prognosis and immune microenvironment in ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2023, 16(1): 86.
- [6] SONG Y, JIANG Y, TAO D, et al. NFAT2-HDAC1 signaling contributes to the malignant phenotype of glioblastoma[J]. Neuro Oncol, 2019, 22(1): 46-57.
- [7] ANDRÉS-ZAYAS C, SUÁREZ-GONZÁLEZ J, CHICANO-LAVILLA M, et al. Novel Candidate loci and pathogenic germline variants involved in familial hematological malignancies revealed by whole-exome sequencing[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(3): 944.
- [8] WANG Y, REN J, HOU G, et al. NFATC1 and NFATC2 expression patterns in human osteochondromas[J]. Heliyon, 2023, 9(1): e13018.
- [9] BAUMGART S, CHEN N M, ZHANG J S, et al. GSK-3 β governs inflammation-induced NFATc2 signaling hubs to promote pancreatic cancer progression[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(3): 491-502.
- [10] LIEBER S, REINARTZ S, RAIFER H, et al. Prognosis of ovarian cancer is associated with effector memory CD8⁺ T cell accumulation in ascites, CXCL9 levels and activation-triggered signal transduction in T cells[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(5): e1424672.
- [11] LI L, DUAN Z, JIHUI Y, et al. NFATc1 regulates cell proliferation, migration, and invasion of ovarian cancer SKOV3 cells in vitro and in vivo[J]. Oncol Rep, 2016, 36(2): 918-928.
- [12] LI L, YU J, DUAN Z, et al. The effect of NFATc1 on vascular generation and the possible underlying mechanism in epithelial ovarian carcinoma[J]. Int J Oncol, 2016, 48(4): 1457-1466.
- [13] LI L, ZHENG H, HUANG Y, et al. DNA methylation signatures and coagulation factors in the peripheral blood leucocytes of epithelial ovarian cancer[J]. Carcinogenesis, 2017, 38(8): 797-805.
- [14] CHOI J H, LEE B S, JANG J Y, et al. Single-cell transcriptome profiling of the stepwise progression of head and neck cancer[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 1055.
- [15] 曹玲. 食管癌中 IDO1 通过激活 KYN NFATC2 CXCL8 通路增加中性粒细胞的招募[D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [16] ZHENG Z, LI X, YANG B, et al. SORL1 stabilizes ABCB1 to promote cisplatin resistance in ovarian cancer [J]. Funct Integr Genomics, 2023, 23(2): 147.
- [17] SIA T Y, TEW W P, PURDY C, et al. The effect of older age on treatment outcomes in women with advanced ovarian cancer receiving chemotherapy: an NRG-Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG-0182-ICON5) ancillary study[J]. Gynecol Oncol, 2023, 173: 130-137.
- [18] PETERS I T A, MARCHETTI C, DE PALMA A, et al. Cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer in the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors era-Is it time for a new paradigm shift? A systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Cancer, 2023, 187: 77-86.
- [19] GERLACH K, DANIEL C, LEHR H A, et al. Transcription factor NFATc2 controls the emergence of colon cancer associated with IL-6-dependent colitis[J]. Cancer Res, 2012, 72(17): 4340-4350.

南:山东大学,2014.

[8] 朱莉,周美丽,闵培,等. 右美托咪定对心脏瓣膜置换术后急性肾损伤的影响研究[J]. 重庆医学, 2024,53(6):906-911.

[9] 申帅辉,毛连经,伊博,等. 右美托咪定对胸腹腔镜食管癌根治术患者术后认知功能障碍及炎症因子的影响[J]. 实用医药杂志, 2019,36(3): 202-204.

[10] MEGWALU U C. Identifying intraoperative nerve monitoring in thyroid surgery using administrative databases [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg,2017,143(4):427-428.

[11] 李海鹏,刘新洪,魏福国,等. 术中喉返神经监测技术在完全腔镜甲状腺手术中的应用研究[J]. 腹腔镜外科杂志, 2015,20(4):266-268.

[12] 方建勤,唐群杰,黄广用,等. 喉返神经监测甲状腺手术中最适气管导管留置深度[J]. 岭南现代临床外科, 2016,16(6):718-721.

[13] RICH B S,BROWN E G,ROTHSTEIN D H, et al. The utility of intraoperative neuromonitoring in pediatric surgical oncology[J]. J Pediatr Surg,2023,58(9):1708-1714.

[14] PEREZ-OTAL B,ARAGON-BENEDI C,PASCUAL-BELLOSTA A, et al. Neuromonitoring depth of anesthesia and its association with postoperative delirium [J]. Sci Rep, 2022, 12(1):12703.

[15] 周妙苗,李卉,钟琦,等. 右美托咪定在喉返神经监测甲状腺手术中的防呛咳作用[J]. 贵州医科大学学报, 2019,44(5):583-586.

[16] XU C, WANG X, LIU J, et al. The feasibility study of intraoperative rln monitoring using cricothyroid membrane-inserted needle electrodes during thyroid surgery[J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2023,169(3):589-597.

[17] LIAN T,LEONG D,NG K,et al. A prospective study of electromyographic amplitude changes during intraoperative neural monitoring for open thyroidectomy[J]. World J Surg,2023,47(8):1971-1977.

[18] FILIPPO C,VALERIA M,VALERIA P,et al. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring in unconventional thyroid surgery [J]. Clin Case Rep,2022,10(7):e6137.

[19] 尹加林,戴琼艳,谢欣怡,等. 麻醉恢复期的管理专辑三种不同剂量右美托咪定对全麻鼻内镜手术围拔管期应激反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2014,30(10):941-945.

[20] HE Z,DU J,XUE X,et al. Effects of dexmedetomidine on hemodynamics and anesthesia effect of different doses of general anesthesia in patients undergoing hepatobiliary surgery[J]. Contrast Media Mol Imaging,2022,2022:2311869.

[21] MOHSIN S,AHMAD G Z,KUNDI H, et al. Comparison of fentanyl and dexmedetomidine in preventing an increase in heart rate during intubation among patients undergoing general anesthesia;a meta-analysis[J]. Cureus,2022,14(6):e26194.

(收稿日期:2023-12-01 修回日期:2024-03-29)
(编辑:唐 璞)

(上接第 1946 页)

[20] ZUO J,YU H,XIE P,et al. miR-454-3p exerts tumor-suppressive functions by down-regulation of NFATc 2 in glioblastoma[J]. Gene,2019,710:233-239.

[21] SANTAGATA S,REA G,CASTALDO D, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC) tumor microenvironment is more suppressive than colorectal cancer liver metastasis (CRLM) tumor microenvironment[J]. Hepatol Int, 2024,18(2): 568-581

[22] FISHER R C,BELLAMKONDA K,ALEX M L, et al. Disrupting inflammation-associated CXCL8-CXCR1 signaling inhibits tumorigenicity initiated by sporadic- and colitis-colon cancer stem cells[J]. Neoplasia,2019,21(3):269-281.

[23] SMYCZ-KUBAŃSKA M,STEPIEŃ S,GOLA J M,et al. Analysis of CXCL8 and its receptors CXCR1/CXCR2 at the mRNA level in neoplastic tissue, as well as in serum and peritoneal fluid in patients with ovarian cancer[J]. Mol Med Rep,2022,26(4):296.

(收稿日期:2023-12-18 修回日期:2024-03-22)
(编辑:冯 甜)