

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.10.010

· 临床研究 ·

阿帕替尼通过抑制 HMGA2 增强顺铂对胃癌的抗癌作用

詹发杰^a, 朱海燕^a, 吕玉新^a, 苏国宏^a, 卢一民^a, 李成彪^b (武威市人民医院 a. 普外二科; b. 肿瘤内科, 甘肃 武威 733000)

[摘要] **目的:** 探讨阿帕替尼 (apatinib, APA) 联合顺铂 (cisplatin, DDP) 对胃癌 (gastric carcinoma, GC) 细胞增殖、侵袭和迁移能力的影响及其分子机制。**方法:** 收集 2016 年 1 月到 2019 年 6 月武威市人民医院手术切除的 50 例 GC 患者的癌及癌旁组织标本, 以及 GC 细胞系 MGC803 和 SGC7901, 用 qPCR 检测组织中 HMGA2 和细胞中增殖、迁移及侵袭相关 mRNA 的表达水平。采用脂质体转染技术, 将 pcHMGA2 转染 MGC803 和 SGC7901 细胞, 经分别用不同浓度的 DDP 和 APA 处理, 分为 NC、pcHMGA2、pcHMGA2+DDP 及 pcHMGA2+DDP+APA 组, 用 Western blotting 检测 GC 细胞中 HMGA2 蛋白的表达水平, MTT、Transwell 小室法分别检测细胞的增殖、迁移和侵袭能力。**结果:** HMGA2 mRNA 在 GC 组织中表达水平高于癌旁组织 ($P < 0.05$), 且高表达组 GC 患者的生存率显著降低 ($P < 0.01$)。DDP 显著抑制 MGC803 和 SGC7901 细胞的增殖、侵袭和迁移能力 (均 $P < 0.01$); DDP+APA 组 MGC803 和 SGC7901 细胞的增殖、侵袭和迁移能力显著低于 DDP 组 (均 $P < 0.01$); APA 显著增强 DDP 对 GC 细胞 HMGA2 表达的抑制作用 (均 $P < 0.01$); APA 通过下调 HMGA2 表达增强 DDP 对 GC 的抗肿瘤性。**结论:** APA 能促进 DDP 对 GC 的抗癌作用, 其分子机制可能是增强 DDP 对 HMGA2 表达的抑制作用有关。

[关键词] 阿帕替尼; 顺铂; 高迁移率族 AT-hook 蛋白 2; 胃癌; MGC803 细胞; SGC7901 细胞; 增殖; 侵袭; 迁移

[中图分类号] R735.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)10-1131-07

Apatinib enhances the anti-tumor effect of cisplatin on gastric cancer by inhibiting HMGA2

ZHAN Fajie^a, ZHU Haiyan^a, LYU Yuxin^a, SU Guohong^a, LU Yimin^a, LI Chengbiao^b (a. Second Department of General Surgery; b. Department of Oncology, Wuwei People's Hospital, Wuwei 733000, Gansu, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of apatinib (APA) combined with cisplatin (DDP) on the proliferation, invasion and migration capacity of gastric carcinoma (GC) cells and its molecular mechanism. **Methods:** Cancer and para-cancerous tissue samples resected from 50 GC patients, who were surgically treated in Wuwei People's Hospital from January 2016 to June 2019, were collected for this study; in addition, GC cell lines MGC803 and SGC7901 were also collected. qPCR was used to detect the HMGA2 expression in tissues and mRNA expressions of molecules related to cell proliferation, migration and invasion in GC cell lines. MGC803 and SGC7901 cells were transfected with pcHMGA2 by liposome transfection technology. After treatment with DDP and APA at different concentrations, the cells were divided into NC, pcHMGA2, pcHMGA2+DDP and pcHMGA2+DDP+APA groups. Protein expression of HMGA2 in GC cells was detected by Western blotting, and proliferation, migration and invasion of the cells were detected by MTT and Transwell assay, respectively. **Results:** The mRNA expression of HMGA2 in GC tissues was higher than that in para-cancerous tissues ($P < 0.05$), and the survival rate of GC patients in the high expression group was significantly reduced ($P < 0.01$). DDP significantly inhibited the proliferation, invasion and migration of MGC803 and SGC7901 cells (all $P < 0.01$); the proliferation, invasion and migration of MGC803 and SGC7901 cells in DDP+APA group significantly decreased (all $P < 0.01$) as compared with DDP group; APA significantly enhanced the inhibitory effect of DDP on HMGA2 expression in GC cells ($P < 0.01$); APA enhanced the anticancer activity of DDP against GC by down-regulating HMGA2 expression. **Conclusion:** APA promotes the anticancer activity of DDP against GC, and its molecular mechanism is the promotion of the inhibitory effect of DDP on HMGA2 expression. **[Key words]** apatinib (APA); cisplatin (DDP); high-mobility group protein A2 (HMGA2); gastric cancer; MGC803 cell; SGC7901 cell; proliferation; invasion; migration

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(10): 1131-1137. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.10.010]

[作者简介] 詹发杰 (1965-), 男, 学士, 副主任医师, 主要从事胃肠肿瘤基础和临床的研究, E-mail: youfu60@163.com

[通信作者] 李成彪 (LI Chengbiao, corresponding author), 副主任医师, 主要从事肿瘤临床治疗研究, E-mail: 992819206@qq.com

胃癌(gastric carcinoma, GC)是最常见的恶性肿瘤之一,是造成肿瘤死亡的第二大常见原因^[1]。据中国癌症登记中心^[2]的统计数据,GC是中国癌症相关病死率的第2大常见原因,2015年的病死人数约为49.8万。GC患者通常采用化疗药物顺铂(cisplatin, DDP)联合放射治疗。DDP是一种非常有效的GC治疗方法,患者一般只会出现轻微的副作用,然而药物耐药性的出现会降低DDP的疗效^[3]。因此,辅助治疗对减少DDP耐药性有很大的潜力。近年来,阿帕替尼(apatinib, APA)对肺癌、鼻咽癌和肝细胞癌等多种类型的肿瘤均有良好的疗效^[4],可显著抑制GC细胞增殖和转移^[5]。但单一药物治疗具有一定局限性,因此药物联合治疗对GC至关重要。高迁移率族AT-hook蛋白2(high-mobility group protein A2, HMGA2)因在多种肿瘤中特异性过表达而成为一种肿瘤生物标志物^[6],其强大的免疫学阳性与肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移等恶性生物学行为相关^[7]。因此,本研究通过检测HMGA2在GC组织和细胞中的表达,分析HMGA2表达与患者临床病理指标及生存期的关系,进一步探讨APA联合DDP通过调控HMGA2对GC的抗肿瘤作用及其机制,为GC的治疗提供新的思路和方法。

1 资料与方法

1.1 组织标本、细胞系及主要试剂

收集2016年1月到2019年6月武威市人民医院手术切除的50例GC患者的癌及配对的癌旁组织标本,中位年龄是50岁(38~75岁)。肿瘤TNM分期:I期16例,II期17例,III期15例,IV期2例。病例纳入标准:患者既往无抗癌药物或放疗的治疗史;所有入组患者均被告知并签署知情同意书;研究方案获得医院伦理委员会的批准。病例排除标准:之前进行过任何抗肿瘤治疗的患者;不同意样本采集的患者;合并其他恶性肿瘤患者。

GC细胞系MGC803和SGC7901均购于南京科佰生物科技有限公司。胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、青霉素、链霉素、DMEM培养基均购于美国默克公司,Lipofectamine™ 2000转染试剂盒和CCK-8试剂盒购于Thermo Fisher公司,HMGA2一抗和辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的羊抗兔二抗均购于武汉友联特生物技术有限公司,Transwell小室购于北京萌壮科技有限公司。

1.2 细胞培养、转染及处理

将GC细胞系MGC803和SGC7901接种于含10%胎牛血清、100 U/ml青霉素和100 μg/ml链霉素的DMEM培养基中,于37℃、5% CO₂恒温培养箱中

培养。根据细胞生长情况每3~4 d更换一次培养基,当细胞汇合度达80%时进行传代培养。

取对数生长期的MGC803和SGC7901细胞,用胰蛋白酶消化后,将细胞以1×10⁵个/ml的密度接种于6孔板,按照Lipofectamine™ 2000转染试剂说明书将空载体和pcDNA3.1-HMGA2转染于MGC803和SGC7901细胞中,于37℃、5% CO₂培养箱中培养培养48 h后,用4 μmol/L DDP或用4 μmol/L DDP和2 μmol/L APA同时处理转染pcDNA3.1-HMGA2的MGC803和SGC7901细胞48 h,将实验分为NC组、pcHMGA2组、pcHMGA2+DDP组、pcHMGA2+DDP+APA组。

取对数生长期的MGC803和SGC7901细胞,用不同浓度DDP(1、2、4、8 μmol/L)处理细胞48 h或用不同浓度APA(0、1、2、3 μmol/L)和4 μmol/L DDP共同处理后,MTT检测各组细胞增殖活力,分别筛选抑制细胞增殖活力的有效浓度;实验分为NC组、DDP组、DDP+APA组。

1.3 qPCR检测GC组织中HMGA2 mRNA和细胞中增殖、迁移及侵袭相关基因mRNA的表达水平

用TRIzol法分别提取各待测组织和细胞系中总RNA,用一步法逆转录试剂盒将全部RNA转录成cDNA,以β-actin为内参,按照qPCR试剂盒说明书上的步骤进行qPCR,引物序列见表1。PCR反应条件:94℃初始变性2 min;94℃变性20 s,60℃退火34 s,共40个循环。实验结果采用2^{-ΔΔCt}表示。

表1 PCR引物序列
Tab.1 Primer sequence of PCR

Gene	Sequence
β-actin	F: 5'-AGCGAGCATCCCCCAAAGTT-3' R: 5'-GGGCACGAAGGCTCATCATT-3'
HMGA2	F: 5'-ACCCAGGGGAAGACCCAAA-3' R: 5'-CCTCTTGGCCGTTTTTCTCCA-3'
CDX1	F: 5'-AGCGCAAAGTGAACAAGAAGAAACAG-3' R: 5'-GGGGCTATGGCAGAACTCCTCT-3'
MMP15	F: 5'-TGAACCGTGTCCCTCCTAAA-3' R: 5'-GGTGTCTCTGGCCATTGAATAA-3'
EZH2	F: 5'-AGGAGTTTGCTGCTGCTCTC-3' R: 5'-TTTCAGTCCCTGCTTCCCTA-3'
CLDN4	F: 5'-CGCTTTCATCCTCAGGCAGTT-3' R: 5'-GTCTCCTCTGACTTCAACAGAG-3'

1.4 MTT检测GC细胞的增殖活力

收集处于对数生长期的待测细胞,经常规处理后以1×10⁵个/ml的密度接种至96孔板,置于37℃、5% CO₂培养箱中培养24 h。分别在培养0、24、48、72、96 h向每孔加入10 μl MTT溶液,相同条件下继

续培养2 h,用酶标仪测定波长在490 nm处的光密度(D)值。

1.5 Western blotting(WB)检测GC细胞中HMGA2蛋白表达水平

收集细胞,加入RIPA缓冲液,加入蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合物(Roche)进行裂解。采用BCA法(Pierce)测定提取液的蛋白浓度,并与提取试剂进行平衡。将等量的提取液经SDS-PAGE处理、转膜,5%脱脂奶粉封闭1 h,加入HMGA2一抗(1:1 500),4 °C孵育过夜。次日,TBST洗涤3次,加入HRP标记的二抗(1:1 000)室温孵育2 h;PBS洗涤3次后加入ECL化学发光液进行显影,然后在凝胶成像仪上观察、拍照,采用Image J灰度分析软件分析蛋白条带的灰度值,计算蛋白的相对表达量。

1.6 Transwell小室法检测GC细胞侵袭和迁移能力

收集各组待测细胞,用0.25%胰蛋白酶-EDTA消化后,取细胞悬于无血清DMEM培养基中,调整细胞密度为 2×10^5 个/ml。上室预先加入基质凝胶混合溶液,在37 °C孵化器中凝固30 min(迁移实验不需此步骤)。上室中加入100 μ l细胞悬液,下室中加入600 μ l含10% FBS的完全培养基,在37 °C、5% CO₂恒温培养箱中培养24 h后取膜,4%多聚甲醛溶液固定30 min,0.5%结晶紫染色20 min后,在光学显微镜($\times 40$)观察,随机选取9个视野进行拍照,计算穿膜细胞数。

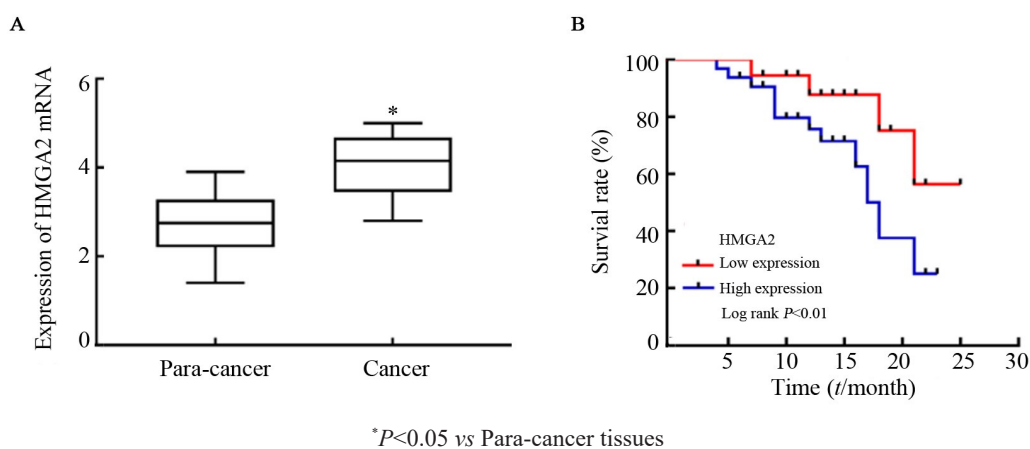
1.7 统计学处理

上述所有试验均重复3次。采用SPASS 20统计学软件进行实验数据分析,用GraphPad 7.0软件进行相关图片绘制。正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;Kaplan-Meier生存分析HMGA2表达与患者总生存(overall survival, OS)的关系;卡方检验分析HMGA2表达与GC患者临床病例特征的相关性。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HMGA2 mRNA在GC组织中的表达及其与临床病理指标的关系

qPCR检测结果显示,HMGA2 mRNA在GC组织中的表达水平明显高于癌旁组织($P < 0.05$,图1A)。分析HMGA2表达与GC患者临床病例特征相关性的结果(表2)显示,HMGA2 mRNA表达水平与GC患者的肿瘤分级、淋巴结转移和肿瘤浸润深度等相关(均 $P < 0.05$),而与患者的性别、年龄、肿瘤大小无关(均 $P > 0.05$)。进一步以HMGA2 mRNA的表达中位数4.25为界,将患者分为HMGA2高表达和低表达两组,采用Kaplan-Meier生存分析其表达与GC患者生存之间的关系结果显示,HMGA2 mRNA高表达组GC患者的生存率显著降低($P < 0.01$,图1B)。



* $P < 0.05$ vs Para-cancer tissues

A: HMGA2 mRNA expression in GC tissues was detected by qPCR;
B: Kaplan-Meier analysis of the relationship between HMGA2 expression and survival in GC patients

图1 HMGA2 mRNA在GC组织中的表达及与GC患者生存之间的关系

Fig.1 Expression of HMGA2 mRNA in GC tissues and its relationship with the survival in GC patients

2.2 DDP抑制MGC803和SGC7901细胞的增殖、迁移和侵袭

MTT检测结果(图2A)显示,用不同浓度DDP(1、2、4、8 μ mol/L)处理后,与对照组比较,MGC803和SGC7901细胞的增殖活力呈剂量依耐性降低,其中以

8 μ mol/L DDP对细胞的增殖活力影响最大(均 $P < 0.01$),但与4 μ mol/L DDP相比差异无统计学意义($P > 0.05$),所以后续实验选用4 μ mol/L DDP。

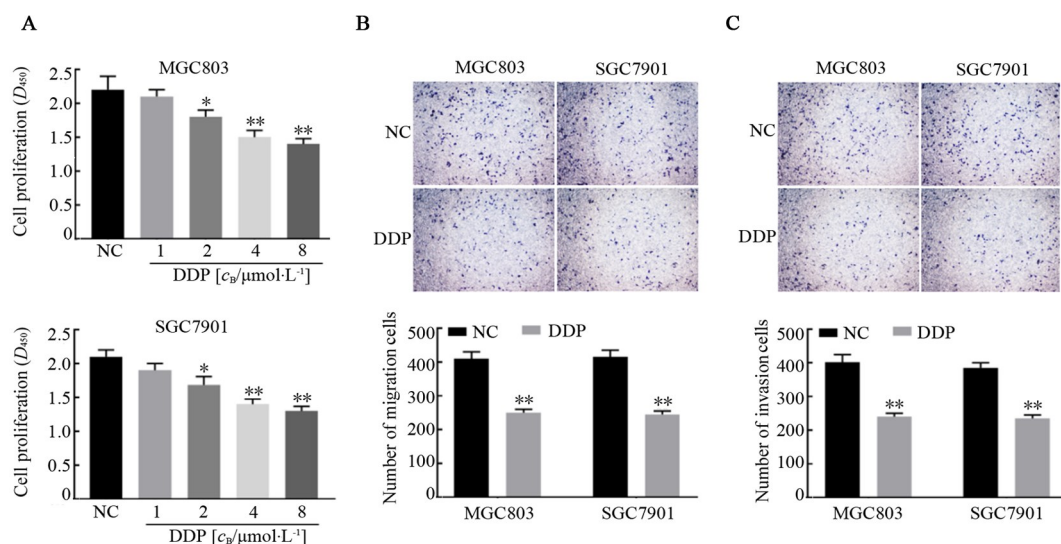
Transwell小室法检测结果(2B、C)显示,用4 μ mol/L DDP处理后,与对照组比较,MGC803和

SGC7901 细胞迁移和侵袭数显著降低(均 $P < 0.01$)。增殖、迁移和侵袭能力。结果表明, DDP 可抑制 MGC803 和 SGC7901 细胞的

表2 HMGA2 mRNA 在 GC 组织中的表达及其与患者临床病理特征的关系 [n(%)]

Tab.2 The correlation between expression of HMGA2 mRNA and clinicopathological indicators of GC patients [n(%)]

Clinicopathologic feature	N(%)	HMGA2 expression		χ^2	P
		Low	High		
Gender					
Female	17 (34.0)	7 (41.2)	10 (58.8)	0.49	0.62
Male	33 (66.0)	16 (48.5)	17 (51.5)		
Age (t/a)					
<50	23 (46.0)	9 (36.1)	14 (60.9)	1.16	0.25
≥50	27 (54.0)	15 (55.6)	12 (44.4)		
Tumor size (d/cm)					
<5	22 (44.0)	12 (54.6)	10 (45.4)	1.06	0.28
≥5	28 (56.0)	11 (39.3)	17 (60.7)		
Clinical stage					
I - II	19 (38.0)	4 (21.1)	15 (78.9)	3.21	0.0014
III-IV	31 (62.0)	21 (67.7)	10 (32.3)		
Lymph node metastasis					
No	19 (38.0)	13 (68.4)	6 (31.6)	3.21	0.0013
Yes	31 (62.0)	7 (22.6)	24 (77.4)		
Tumor infiltration depth					
T1-T2	18 (36.0)	11 (61.1)	7 (38.9)	2.47	0.014
T3-T4	32 (64.0)	5 (22.7)	17 (77.3)		



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs NC group

A: MTT assay was used to detect the proliferation of MGC803 and SGC7901 cells;

B and C: Transwell was used to detect the migration and invasion of MGC803 and SGC7901 cells

图2 DDP 对 MGC803 和 SGC7901 细胞增殖、迁移和侵袭的影响(结晶紫染色, ×40)

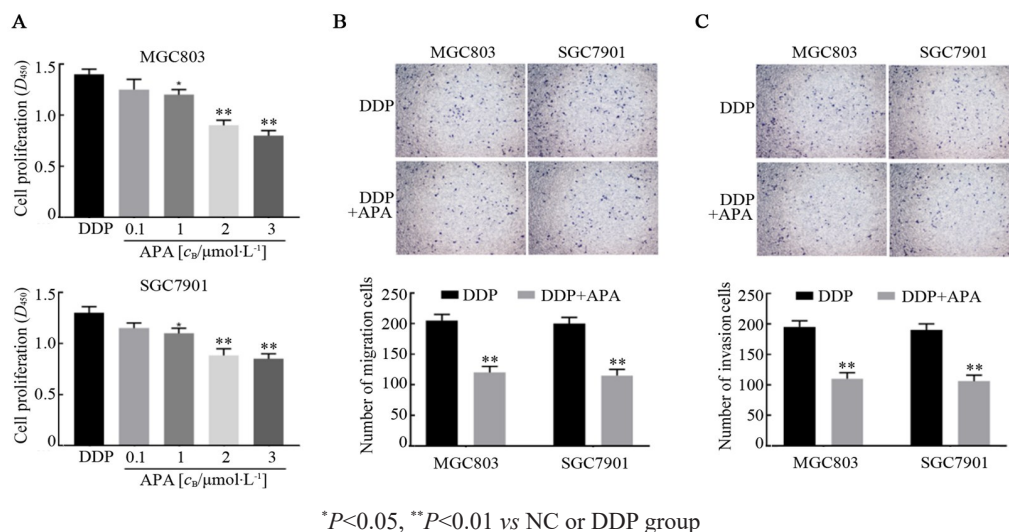
Fig.2 Effects of DDP on proliferation, migration and invasion of MGC803 and SGC7901 cells (crystal violet staining, ×40)

2.3 APA 增强 DDP 对 GC 细胞的抗肿瘤性

用不同浓度 APA(0.1、1、2、3 μmol/L)和 4 μmol/L DDP 共同处理后, MTT 检测结果(图 3A)显示, MGC803 和 SGC7901 细胞的增殖活力较单独用 DDP 处理呈耐受性降低, 且浓度为 3 μmol/L 组对细胞增殖活力影响最

大(均 $P < 0.01$), 但与 2 μmol/L 组比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。Transwell 检测结果(图 3B, C)显示, 用 DDP 和 2 μmol/L APA 共同处理 MGC803 和 SGC7901 细胞后, 相比于单独用 DDP 处理, 细胞的迁移和侵袭能力显著降低(均 $P < 0.01$)。结果表明, APA 增强 DDP

对MGC803和SGC7901细胞的增殖、迁移和侵袭的抑制作用。



* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs NC or DDP group

A: MTT assay was used to detect the proliferation of MGC803 and SGC7901 cells; B and C: Transwell was used to detect the migration and invasion of MGC803 and SGC7901 cells

图3 APA增强DDP对MGC803和SGC7901细胞的抗肿瘤性(结晶紫染色, ×40)

Fig.3 APA enhanced the anti-tumor activity of DDP against MGC803 and SGC7901 cells (crystal violet staining, ×40)

2.4 APA联合DDP较单独用DDP进一步抑制GC细胞增殖、迁移及侵袭

qPCR检测结果(图4A)显示,DDP能显著降低MGC803和SGC7901细胞中增殖、迁移和侵袭相关基因(HMGA2、CDX1、MMP15、EZH2、CLDN4)mRNA的表达水平,其中对HMGA2 mRNA的表达水平影响最为显著(均 $P<0.01$)。WB检测结果(图4B)显示,DDP(4 μmol/L)能显著抑制MGC803和SGC7901细胞中HMGA2蛋白的表达水平(均 $P<0.01$),用APA和DDP同时处理后,细胞中HMGA2蛋白的表达较单独用DDP处理显著降低($P<0.05$)。结果表明,APA联合DDP较单独用DDP进一步抑制GC细胞增殖、迁移及侵袭。

2.5 APA通过下调HMGA2表达增强DDP对GC的抗肿瘤性

WB检测结果(图5A)显示,pcHMGA2组MGC803和SGC7901细胞中HMGA2蛋白表达水平显著升高(均 $P<0.01$);pcHMGA2+DDP组细胞中HMGA2蛋白表达较pcHMGA2组显著降低(均 $P<0.05$);pcHMGA2+DDP+APA组细胞中HMGA2蛋白表达水平较pcHMGA2+DDP组降低(均 $P<0.01$),且与NC组比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

MTT和Transwell检测结果(图5B、C、D)显示,pcHMGA2组细胞的增殖、侵袭和迁移能力显著升高(均 $P<0.01$);pcHMGA2+DDP组细胞的增殖、侵袭和迁移能力较pcHMGA2组显著降低(均 $P<0.05$);pcHMGA2+DDP+APA组细胞的增殖、迁移和侵袭能力较pcHMGA2+DDP组进一步降低($P<0.05$

或 $P<0.01$)。

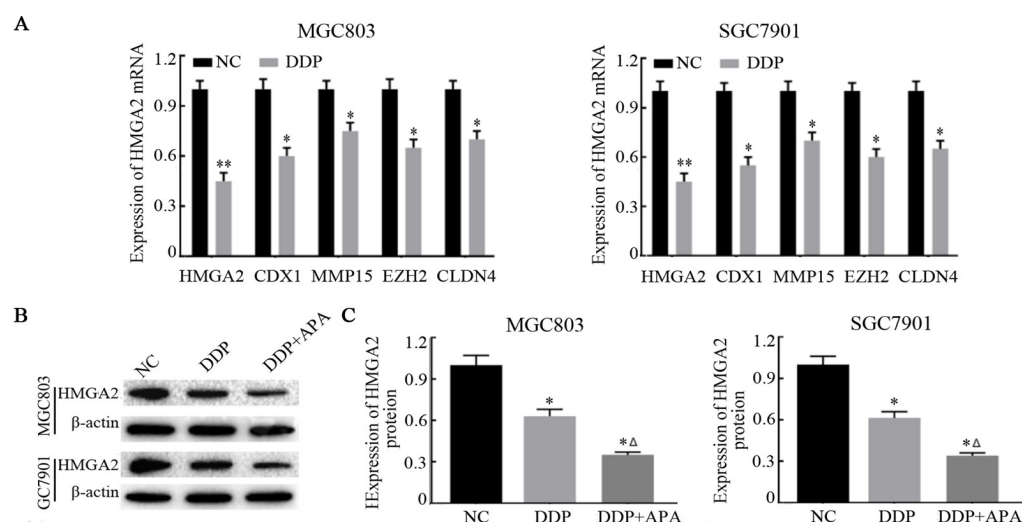
以上实验结果表明,APA通过下调HMGA2表达增强DDP对GC细胞的抗肿瘤性。

3 讨论

GC是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率分别位居所有肿瘤病例的15.8%和17.7%^[8]。研究^[9]表明,GC细胞凋亡抵抗随着肿瘤进展是不可避免的,肿瘤对凋亡的抵抗是目前GC治疗中面临的最大挑战,因为它经常导致肿瘤转移。DDP是治疗GC的有效药物^[10],可通过与DNA嘌呤碱结合,发挥DNA整合剂的作用,产生铂-DNA加合物,可抑制细胞转录和复制^[11]。然而,与其他小分子化疗药物一样,单一的DDP化疗往往由于肿瘤细胞耐药性的迅速发展而无法完全根除肿瘤^[11]。因此,联合用药对GC治疗至关重要。本研究发现,DDP以浓度依赖性方式抑制MGC803和SGC7901细胞的增殖、侵袭和迁移。

APA是一种新型小分子络氨酸激酶抑制剂,已被证明可以对抗多种肿瘤^[12],是国内第2种获批治疗晚期转移性GC的抗血管生成药物^[13],但考虑到APA作为单一药物的有限益处,经常将其与其他药物组合使用。研究^[14]表明,抗血管生成靶向治疗和转移性GC中的化学疗法的组合显示出协同效应,且没有过多的毒性。例如,APA联合S-1可明显减轻GC患者的病情、延长患者的OS^[15];APA可增强替莫唑胺介导的对胶质瘤细胞侵袭的作用^[16];APA和雷公藤联合应用可显著抑制肝癌Hep3B细胞的增殖、迁移和侵袭

能力^[17]。本研究发现,APA与DDP连用可增强DDP对 GC 细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用。

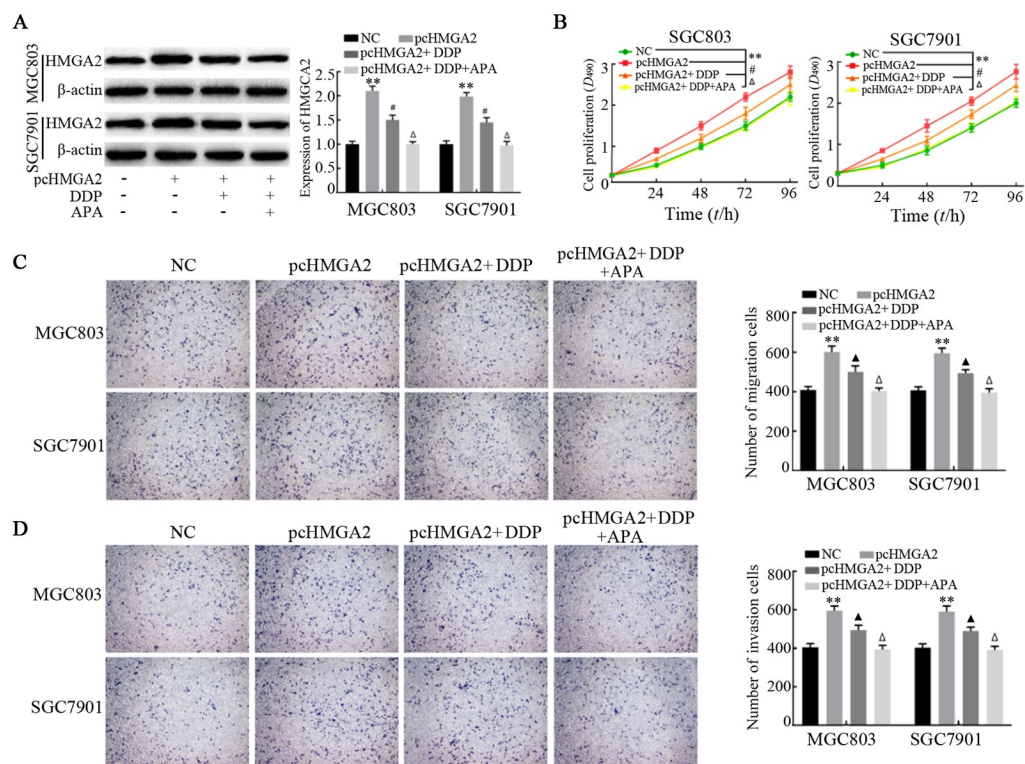


* $P < 0.05$, * $P < 0.01$ vs NC group; $\Delta P < 0.05$ vs DDP group

A: qPCR was used to detect mRNA expression of molecules associated with proliferation, invasion and migration in GC cells; B: WB was used to detect the expression of HMGA2 protein in GC tissues; C: WB was used to detect the expression of HMGA2 protein in GC cells

图4 APA联合DDP较单独用DDP进一步抑制GC细胞增殖、迁移及侵袭

Fig.4 APA combined with DDP further inhibited proliferation, migration and invasion of GC cells compared with DDP alone



** $P < 0.01$ vs NC group; $\blacktriangle P < 0.05$ vs HMGA2 group; $\Delta P < 0.05$ vs HMGA2+DDP group

A: WB assay was used to detect HMGA2 expression in MGC803 and SGC7901 cells; B: CCK-8 was used to detect the proliferation of MGC803 and SGC7901 cells; C and D: Transwell assay was used to detect the migration and invasion of MGC803 and SGC7901 cells (crystal violet staining, $\times 40$)

图5 APA通过下调HMGA2表达增强DDP对MGC803和SGC7901细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用

Fig.5 APA enhanced the inhibitory effect of DDP on the proliferation, migration and invasion of MGC803 and SGC7901 cells by down-regulating HMGA2 expression

HMGA2 是一种非组蛋白的建筑转录因子, 通过结合 B 型 DNA 小沟中的 AT 富集序列来调控多个基因转录, 并改变染色质结构^[18]。HMGA2 已被证实作为致癌基因在多种肿瘤细胞中异常高表达, 例如前列腺癌^[19]、肝癌^[20]、膀胱癌^[21]等, 高表达的 HMGA2 影响多种生物学过程, 包括细胞周期、DNA 损伤修复、细胞凋亡、上皮间质转化等过程^[22]。本研究发现, HMGA2 mRNA 在 GC 组织中显著高表达, 且 HMGA2 mRNA 高表达 GC 患者的 OS 率显著降低, 而 DDP 可降低 GC 细胞中 HMGA2 的表达, APA 可进一步促进 DDP 的作用对增强 DDP 对 HMGA2 的抑制作用, 进而促进 DDP 对 GC 细胞的抗肿瘤作用。

综上所述, HMGA2 mRNA 在 GC 组织中显著高表达, 且 HMGA2 mRNA 高表达 GC 患者的生存率显著降低, APA 可通过增强 DDP 对 HMGA2 表达的抑制作用而增强 DDP 对 GC 细胞增殖、侵袭和迁移的作用, 这表明 APA 能促进 DDP 对 GC 的抗癌作用, 其分子机制是促进 DDP 对 HMGA2 表达的抑制作用。后续还需建立动物模型来对该分子机制进行验证。

[参考文献]

- [1] 朱红亚, 罗子俨, 李平昂, 等. EYA1 通过调控 PTEN/PI3K/AKT 信号通路抑制胃癌 SGC-7901 细胞的恶性生物学行为[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(3): 287-292. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.03.006.
- [2] LI G, AO S, HOU J N, et al. Low expression of miR-125a-5p is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer[J/OL]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2): 1483-1490[2020-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6607383/>. DOI:10.3892/ol.2019.10423.
- [3] WANG M Q, ZHANG R W, ZHANG S, et al. MicroRNA-574-3p regulates epithelial mesenchymal transition and cisplatin resistance via targeting ZEB1 in human gastric carcinoma cells[J]. *Gene*, 2019, 700: 110-119. DOI:10.1016/j.gene.2019.03.043.
- [5] LI Y J, LIU H T, XUE C J, et al. The synergistic anti-tumor effect of schisandrin B and apatinib[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2020, 22(9): 839-849. DOI:10.1080/10286020.2019.1645131.
- [6] SUN L T, YU J R, WANG P P, et al. HIT000218960 promotes gastric cancer cell proliferation and migration through upregulation of HMGA2 expression[J/OL]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 4957-4963[2020-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6507353/>. DOI: 10.3892/ol.2019.10176.
- [7] SUN J Y, SUN B C, SUN R, et al. HMGA2 promotes vasculogenic mimicry and tumor aggressiveness by upregulating Twist1 in gastric carcinoma[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2229[2020-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440402/>. DOI:10.1038/s41598-017-02494-6.
- [8] XU G, LI N, ZHANG Y, et al. MicroRNA-383-5p inhibits the progression of gastric carcinoma via targeting HDAC9 expression[J/OL]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(8): e8341[2020-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6668961/>. DOI: 10.1590/1414-431x20198341.
- [9] JIAO J Q, ZHANG S B. Long non-coding RNA MEG-3 suppresses gastric carcinoma cell growth, invasion and migration via EMT regulation[J/OL]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(3): 2685-2693[2020-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6691256/>. DOI: 10.3892/mmr.2019.10515.
- [12] CAI X M, WEI B, LI L L, et al. Apatinib enhanced anti-PD-1 therapy for colon cancer in mice via promoting PD-L1 expression[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106858. DOI:10.1016/j.intimp.2020.106858.
- [13] MIZRAK KAYA D, HARADA K, SHIMODAIRA Y, et al. Advanced gastric adenocarcinoma: optimizing therapy options[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(3): 263-271. DOI:10.1080/17512433.2017.1279969.
- [14] XU Z Y, HU C, CHEN S Q, et al. Apatinib enhances chemosensitivity of gastric cancer to paclitaxel and 5-fluorouracil[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 4905-4915[2020-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6549793/>. DOI:10.2147/CMAR.S196372.
- [15] CHEN W K, YU J P, ZHANG Y N, et al. First-line application of apatinib combined with S-1 based on peripheral circulating tumor cell screening to treat advanced gastric adenocarcinoma: a case report[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(8): 181[2020-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6526264/>. DOI:10.21037/atm.2019.03.68.
- [17] LI H H, FAN Y C, YANG F, et al. The coordinated effects of Apatinib and Tripterine on the proliferation, invasiveness and apoptosis of human hepatoma Hep3B cells[J/OL]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 353-361[2020-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006384/>. DOI:10.3892/ol.2018.8656.
- [19] HUANG W T, ZHANG H, JIN Z, et al. MiR-219-5p inhibits prostate cancer cell growth and metastasis by targeting HMGA2[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(9): 4710-4718. DOI:10.26355/eurrev_202005_21159.
- [20] HAN S K, HAN B, LI Z M, et al. Downregulation of long noncoding RNA CRNDE suppresses drug resistance of liver cancer cells by increasing microRNA-33a expression and decreasing HMGA2 expression[J/OL]. *Cell Cycle*, 2019, 18(19): 2524-2537[2020-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6738913/>. DOI: 10.1080/15384101.2019.1652035.
- [21] CHENG Y, HUANG C L, MO Y X, et al. WITHDRAWN: Long non-coding RNA UCA1 regulates tumor growth by impairing let-7e-dependent HMGA2 repression in bladder cancer[J/OL]. *Cancer Biomark*, 2019, 2019: Online ahead of print[2020-02-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31306103/>. DOI:10.3233/CBM-182296.
- [22] AHMED S M, DRÖGE P. Oncofetal HMGA2 attenuates genotoxic damage induced by topoisomerase II target compounds through the regulation of local DNA topology[J/OL]. *Mol Oncol*, 2019, 13(10): 2062-2078[2020-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6763970/>. DOI:10.1002/1878-0261.12541.

[收稿日期] 2020-05-19

[修回日期] 2020-09-10

[本文编辑] 党瑞山