

XIAP 基因与耐紫杉醇卵巢癌细胞 A2780/Taxol 耐药关系的研究*

岳 驰^{1,2}, 李冉红³, 陈 晨^{1,2}, 刘 辉^{1,2,△}

1. 四川大学华西第二医院 妇产科(成都 610041); 2. 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室(四川大学)(成都 610041);
3. 河南省人民医院 妇产科(郑州 450003)

【摘要】 目的 探讨 X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)基因与卵巢癌对紫杉醇耐药的相关性。方法 以 5、10、20、40、80、160、320 ng/mL 的紫杉醇处理卵巢癌紫杉醇敏感细胞 A2780 和耐药细胞 A2780/T, 噻唑蓝(MTT)比色法检测各组细胞的抑制率(IR), 逆转录实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)、蛋白质印记(Western blot)检测紫杉醇 100 ng/mL 处理 A2780 和 A2780/T 细胞后 XIAP 基因和蛋白的表达;将 A2780/T 细胞分为空转染组(转染空载体质粒)、小干扰 RNA(siRNA)-XIAP(siRNA-XIAP)组(转染 siRNA-XIAP 质粒)、非特异性转染组(转染非特异性质粒)、空白对照组(不转染质粒), RT-qPCR 和 Western blot 检测各组细胞 XIAP 基因和蛋白的表达, 并加入含不同质量浓度的紫杉醇(0、1 000、1 500、2 000、2 500 ng/mL), 流式细胞仪检测细胞凋亡率。结果 不同质量浓度紫杉醇处理后, A2780 细胞 IR 随紫杉醇质量浓度的增加而增高($P < 0.05$), A2780/T 细胞 IR 无明显变化。紫杉醇 100 ng/mL 处理 A2780 和 A2780/T 细胞后, A2780 细胞 XIAP mRNA 的表达低于紫杉醇未处理组($P < 0.05$), A2780/T 细胞中 XIAP mRNA 的表达与紫杉醇未处理组差异无统计学意义($P > 0.05$), 但 A2780/T 细胞 XIAP mRNA 和蛋白表达均高于 A2780 紫杉醇处理组(P 均 < 0.05); siRNA-XIAP 组 XIAP mRNA 和蛋白的表达均低于其他各组($P < 0.05$), 在紫杉醇 2 000 ng/mL 及 2 500 ng/mL 作用下, siRNA-XIAP 组凋亡率高于其他各组($P < 0.05$)。结论 卵巢癌对紫杉醇耐药与 XIAP 基因的高表达有关, 特异性的 siRNA 可通过降低 XIAP 的表达, 促进细胞凋亡, 增加耐药癌细胞对紫杉醇的敏感性。

【关键词】 XIAP 卵巢癌 紫杉醇 化疗药物耐药 siRNA

Study on the Relationship Between XIAP Gene and Resistance of Taxol in Ovarian Cancer YUE Chi^{1,2}, LI Ran-hong³, CHEN Chen^{1,2}, LIU Hui^{1,2,△}. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Disease of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, the People's Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450003, China

△ Corresponding author, E-mail: lh666888@163.com

【Abstract】 **Objective** To research the expression of X-linked inhibitor of apoptosis protein gene (XIAP) on paclitaxel resistance in ovarian cancer. **Methods** A2780 and A2780/T cells were treated with paclitaxel respectively at the concentrations of 5 ng/mL, 10 ng/mL, 20 ng/mL, 40 ng/mL, 80 ng/mL, 160 ng/mL, 320 ng/mL, then the inhibition rate of cells were detected by MTT assay. The expression of XIAP mRNA and protein among the A2780 and A2780/T cells treated respectively with paclitaxel at the concentration of 100 ng/mL was detected by reverse transcription quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR) and Western blot. The A2780/T cells were divided into blank group, empty group, small interfering RNA (siRNA) XIAP group and siRNA-non-specific group. The expression of XIAP mRNA and protein of four groups were detected by RT-qPCR and Western blot. Apoptotic rate of these groups with addition of paclitaxel at the concentrations of 0 ng/mL, 1 000 ng/mL, 1 500 ng/mL, 2 000 ng/mL and 2 500 ng/mL were detected by flow cytometry. **Results** After the treatments on A2780 and A2780/T cells with the different concentrations of paclitaxel, the inhibition rate of A2780 cells were gradually increased with the increased paclitaxel concentrations ($P < 0.05$), while there were no obvious differences in A2780/T cells ($P > 0.05$). After the treatment on these cells with paclitaxel at the concentration of 100 ng/mL, the expression of XIAP mRNA was lower than that non-treatment with paclitaxelin A2780 cells ($P < 0.05$), and the expression of XIAP mRNA in the A2780/T cells were no statistical significance between the treatment group and

* 四川省科技厅科技支撑计划项目(No. 2013FZ0058)资助

△ 通信作者, E-mail: lh666888@163.com

non-treatment group with paclitaxel ($P > 0.05$). However, the expression of A2780/T cells' *XIAP* mRNA and protein treated with paclitaxel were higher than A2780 cells' ($P < 0.05$). The expression of *XIAP* mRNA and protein in siRNA-*XIAP* group was lower than those of other groups ($P < 0.05$). The apoptotic rate of siRNA-*XIAP* group was higher than those of other groups treated with the paclitaxel at concentrations of 2 000 ng/mL and 2 500 ng/mL ($P < 0.05$). **Conclusion** *XIAP*'s high expression on mRNA and protein was correlated with ovarian cancer paclitaxel-resistance, specific siRNA can promote cell apoptosis by reducing the expression of *XIAP*, and increase the sensitivity of drug-resistant cancer cells to paclitaxel.

【Key words】 *XIAP* Ovarian cancer Paclitaxel Chemoresistance siRNA

卵巢癌是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一^[1],死亡率居于妇科肿瘤的首位。临床上,一线治疗方案为以手术为主、术后根据患者自身情况辅以紫杉醇和铂类联合化疗。大多数患者(80%)初治反应良好,但是几乎所有的患者都会出现卵巢癌的复发,化疗药物耐药^[2],最终导致患者死亡。X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP),目前被认为是凋亡抑制因子(IAPs)家族中作用最强的内源性凋亡抑制蛋白,位于 X 染色体 q24-25,其编码蛋白有两个特征性的结构域,即氨基端的 3 个杆状病毒 IAP 重复序列结构(BIRD)及羧基端环状锌指结构域。BIR2 可以竞争性结合 caspase-3 的底物结合位点,BIR3 可特异性结合活化 caspase-9,即凋亡通路始动者,从而无法激活下游 caspase,最终阻断细胞凋亡^[3]。*XIAP* 环状锌指结构具有 E3 泛素连接酶活性,可连接并泛素化 caspase,介导其连接体在溶解酶体内降解,降低细胞的凋亡敏感度。*XIAP* 可以直接作用于 caspase-9 抑制凋亡反应的执行相,抑或通过抑制 caspase-3、caspase-7,进而抑制其初始相来抑制细胞凋亡,引起肿瘤对化疗药物的耐药,可能是卵巢癌耐药的直接原因^[4]。RNA 干扰技术是基因沉默的一种方式,它可以作用于肿瘤组织中异常信号通路上高表达的关键基因,达到序列特异性基因的沉默,是肿瘤个体化基因治疗的热点研究方向。

目前对卵巢癌术后化疗药物耐药的研究较多的是关于铂类药物耐药,而对于紫杉醇(TAX)耐药的研究较少,因此,本研究旨在以 *XIAP* 基因着手,并运用小干扰 RNA(siRNA)技术^[5],研究 *XIAP* 与卵巢癌紫杉醇耐药的相关性。

1 材料与方 法

1.1 细胞与主要试剂

人卵巢癌细胞株 A2780、人卵巢癌紫杉醇耐药细胞株 A2780/Taxol(A2780/T)、 β -actin Primer 购自上海美轩生物科技有限公司;紫杉醇粉末、MTT 细胞增殖及细胞毒性检测试剂盒、BCA 蛋白浓度测

定试剂盒、SDS-PAGE 凝胶快速配置试剂盒、PVDF 膜、超敏 ECL 化学发光试剂盒购自碧云天;TRIzol 试剂购自康为世纪公司;GoScript™ Reverse Transcription System、GoTaq® qPCR Master Mix RPMI 购自 Promega 公司;兔抗人 *XIAP* 抗体、鼠抗人 β -actin 抗体购自 Abcam 公司;封闭用脱脂奶粉购自上海如吉生物科技发展有限公司;RPMI1640 培养基购自 Corning 公司;胎牛血清(FBS)购自 ScienceII 公司,脂质体 Lipo2000 购自 Gibco 公司;空载体质粒、siRNA-*XIAP* 质粒、非特异性质粒构建自上海吉玛制药技术有限公司。

1.2 细胞培养

分别将 A2780 和 A2780/T 细胞置于 RPMI 1640 完全培养基(含 10%FBS),在 37 °C、体积分数 5%CO₂、相对湿度 90%的培养箱中培养。取对数生长期的 A2780 及 A2780/T 细胞进行实验。

1.3 MTT 法检测 A2780 及 A2780/T 细胞对紫杉醇的敏感性

两种细胞分为对照组(不加紫杉醇)、不同紫杉醇质量浓度(5、10、20、40、80、160、320 ng/mL)处理组。将 A2780 及 A2780/T 细胞按 10×10^4 mL⁻¹ 稀释,以 200 μ L/孔接种于 96 孔板,培养 12 h,按分组分别加入紫杉醇培养 48 h,空白组加入同等剂量的不含血清的培养基,每个浓度设 4 复孔。每孔加入 5 mg/mL MTT 20 μ L,培养 4 h 后加入 0.2 mL/孔二甲基亚砜(DMSO),振荡 5 min,继续培养 30 min,酶标仪于 570 nm 下检测吸光度(A)值,计算细胞生长抑制率(inhibition rate, IR), $IR = (1 - A_{\text{实验组}} / A_{\text{对照组}}) \times 100\%$ 。绘制抑制率曲线,计算紫杉醇对细胞的半数抑制浓度(IC₅₀)。每组实验重复 3 次。并根据《抗肿瘤药物通用指标》^[6],选择紫杉醇处理后,A2780 细胞 IR > 30%为敏感细胞,A2780/T 细胞的 IR < 30%为耐药细胞。

1.4 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测紫杉醇对 A2780 及 A2780/T 细胞 *XIAP* mRNA 表达的影响

采用 RT-qPCR)检测 *XIAP* mRNA 的表达。

A2780 细胞及 A2780/T 细胞分为不加紫杉醇的对照组和加紫杉醇(按 1.3 筛选的对 A2780 细胞敏感及对 A2780/T 细胞耐药的质量浓度)的处理组,培养 48 h,收集各组细胞,采用 TRIzol 法提取各组细胞 RNA,按试剂盒说明书进行反转录合成 cDNA。XIAP 基因 DNA 序列查询于 NCBI 人类基因组数据库,引物由上海生工生物工程有限公司设计,由 Invitrogen 公司合成, XIAP 上、下游引物分别为: 5'-CGAGGAACCCTGCCATGTAT-3' 和 5'-TGAC CAGGCACGATCACAAG-3', 人 β -actin 内参引物由上海生工生物工程有限公司设计合成,上、下游引物分别为: 5'-CTGGGACGA CATGGAGAAAA-3' 和 5'-AAGGAAGGCTGGAAGAGTGC-3'。反应管置于 RT-qPCR 反应仪中,反应体系: 18 μ L, 反应条件: 95 $^{\circ}$ C, 2 min, 热循环参数: 95 $^{\circ}$ C, 15 s, 60 $^{\circ}$ C, 1 min, 40 个循环, 绘制溶解曲线。每组重复 3 次。实验结果以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示, 以对照组值为 1, 计算 A2780 及 A2780/T 的 mRNA 相对表达量。

1.5 Western blot 检测紫杉醇对 A2780 及 A2780/T 细胞 XIAP 蛋白表达的影响

分组处理同 1.4。培养 48 h 后,收集各组细胞,提取各组细胞蛋白,按照 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度,用 SDS-PAGE 凝胶电泳分离后,转移到 PVDF 膜上,以含 5% 脱脂奶粉溶液封闭后,一抗稀释比 1:1 000, 4 $^{\circ}$ C 过夜,二抗(山羊抗兔/鼠 IgG)稀释比 1:3 000 室温孵育 1 h。ECL 化学发光并采用 Quantity one 4.62 凝胶定量图像分析系统分析条带面积积分光密度值。以 XIAP/ β -actin 面积积分光密度的比值为 XIAP 蛋白表达的相对含量。

1.6 RT-qPCR 及 Western blot 检测 siRNA 干扰对 A2780/T 细胞 XIAP mRNA 及蛋白水平表达的影响

将 A2780/T 细胞分为空转染组(转染空载体质粒)、siRNA-XIAP 组(转染 siRNA-XIAP 质粒)、非特异性转染组(转染非特异性质粒)、空白对照组(不转染质粒)。取 10×10^4 mL⁻¹ A2780/T 细胞分别置于脂质体 Lipo2000 和空载体质粒、siRNA-XIAP 质粒、非特异性质粒混合液及含血清的培养基中培养 48 h 然后同 1.4 和 1.5 方法用 RT-qPCR 及 Western blot 检测各组 XIAP mRNA 及蛋白水平的表达。

1.7 流式细胞技术检测 siRNA 干扰后紫杉醇对 A2780/T 细胞凋亡的影响

A2780/T 细胞按 1.6 分组处理并培养 24 h 后,再加入含不同质量浓度的紫杉醇(0、1 000、1 500、2 000、2 500 ng/mL,经过预实验,耐药细胞在较低紫杉醇质量浓度下的凋亡率本身较低,故选择较高质量浓度的紫杉醇,以 500 ng/mL 为梯度)培养液置于 6 孔板培养细胞,分别于 48 h、72 h 时用胰酶消化后收集细胞,用 PBS 洗涤 2 次,加入 Annexin V-FITC/PI 试剂,避光 5~15 min,用流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.8 统计学方法

计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTT 法检测 A2780 及 A2780/T 细胞对紫杉醇的敏感性

见图 1。A2780 细胞除外 5、10 ng/mL 紫杉醇处理组外,其余各组间 IR 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),紫杉醇质量浓度越大,对 A2780 细胞的 IR 越高,说明 A2780 细胞对紫杉醇敏感,紫杉醇对 A2780 细胞的 IC₅₀ 为 111.56 ng/mL。而紫杉醇处理 A2780/T 细胞后,与对照组比较,不同质量浓度紫杉醇处理组的 IR 差异均无统计学意义($P > 0.05$),说明此质量浓度范围内的紫杉醇对 A2780/T 细胞无抑制作用,A2780 细胞对紫杉醇耐药。后续实验选择紫杉醇质量浓度 100 ng/mL,在该质量浓度下,A2780 细胞 IR > 30% (敏感细胞),A2780/T 细胞 IR < 30% (耐药细胞)。

2.2 紫杉醇对 A2780 及 A2780/T 细胞 XIAP mRNA 和蛋白表达的影响

RT-qPCR 结果显示,紫杉醇 100 ng/mL 处理 A2780 和 A2780/T 细胞后,A2780 细胞 XIAP mRNA 的表达低于紫杉醇未处理组,差异有统计学意义($P < 0.05$);A2780/T 细胞中 XIAP mRNA 的表达与紫杉醇未处理组差异无统计学意义($P > 0.05$),但紫杉醇 A2780/T 组 XIAP mRNA 的表达较 A2780 紫杉醇组高($P < 0.05$),即紫杉醇耐药细胞 XIAP mRNA 的表达高于敏感细胞(表 1)。

Western blot 结果显示,紫杉醇 100 ng/mL 处理两种细胞后,A2780/T 紫杉醇处理组 XIAP 蛋白表达高于 A2780 紫杉醇处理组($P < 0.05$),见图 2 和表 1。

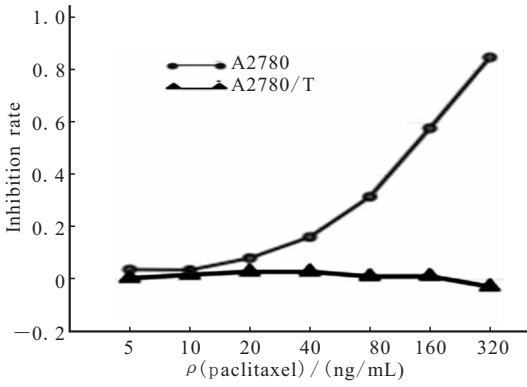


图 1 不同质量浓度紫杉醇处理下 A2780、A2780/T 细胞的抑制率
Fig 1 The inhibition rate of A2780 and A2780/T cells after treatment with paclitaxel at different concentrations

表 1 A2780 和 A2780/T 细胞紫杉醇处理前、后 XIAP mRNA 和蛋白的相对表达

Table 1 The relative expression of XIAP mRNA and protein in A2780 and A2780/T cells before and after the treatment with paclitaxel

| Group | n | XIAP mRNA | XIAP protein |
|-------------|---|---------------|-------------------|
| A2780 | 3 | 1.000±0.013 | 0.498 9±0.056 4 |
| A2780+TAX | 3 | 0.626±0.143 * | 0.443 3±0.045 7 * |
| A2780/T | 3 | 1.018±0.244 | 0.977 1±0.114 2 |
| A2780/T+TAX | 3 | 0.780±0.168 # | 0.698 9±0.015 3 # |

* P<0.05, vs. A2780 group; # P<0.05, vs. A2780+TAX group

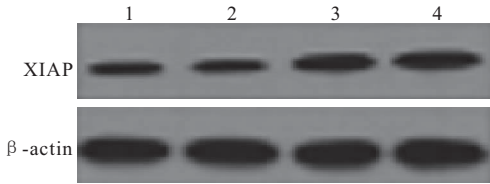


图 2 紫杉醇处理前后 A2780、A2780/T 细胞 XIAP 蛋白的表达
Fig 2 The expression of XIAP protein in A2780 and A2780/T cells before and after the treatment with paclitaxel
1: A2780 group; 2: A2780+TAX group; 3: A2780/T group; 4: A2780/T+TAX group

2.3 siRNA 干扰后 A2780/T 细胞 XIAP mRNA 及蛋白的表达

RT-qPCR 结果显示, siRNA-XIAP 组 A2780/T 细胞的 XIAP mRNA 的表达低于空白对照组、空转染组、非特异性转染组, 差异均有统计学意义(P 均<0.05), 见表 2。Western blot 结果显示, siRNA-XIAP 组 A2780/T 细胞的 XIAP 蛋白也低于其他 3 组(P 均<0.05), 见图 3、表 2。

2.4 siRNA 干扰后紫杉醇对 A2780/T 细胞凋亡的影响

见图 4。结果显示, 48 h、72 h 两个时间点的平

表 2 siRNA 干扰前后 A2780/T 细胞 XIAP mRNA 和蛋白的相对表达

Table 2 The relative expression of XIAP mRNA and protein in A2780/T cells after the transfection of siRNA

| Group | n | XIAP mRNA | XIAP protein |
|--------------------|---|---------------|-------------------|
| Blank | 3 | 1.020±0.234 | 1.014 8±0.069 0 |
| Empty | 3 | 0.972±0.193 | 1.150 5±0.152 0 |
| siRNA-XIAP | 3 | 0.076±0.012 * | 0.746 9±0.138 0 * |
| siRNA-non-specific | 3 | 1.034±0.108 | 0.961 7±0.130 0 |

* P<0.05, vs. other groups

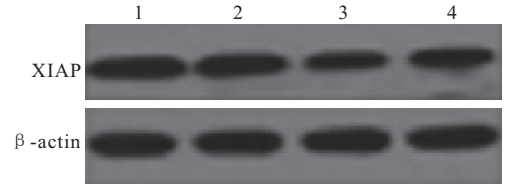


图 3 siRNA 处理卵巢癌紫杉醇耐药细胞后 XIAP 蛋白的表达
Fig 3 The expression of XIAP protein in A2780/T cells after the transfection of siRNA

1: Blank group; 2: Empty group; 3: siRNA-XIAP group; 4: siRNA-non-specific group

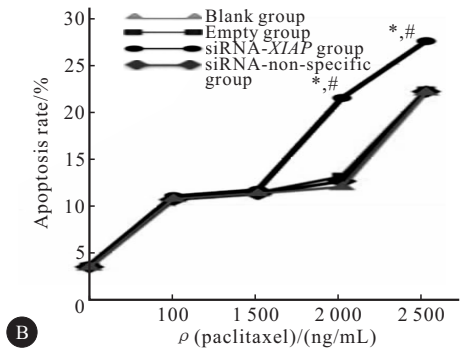
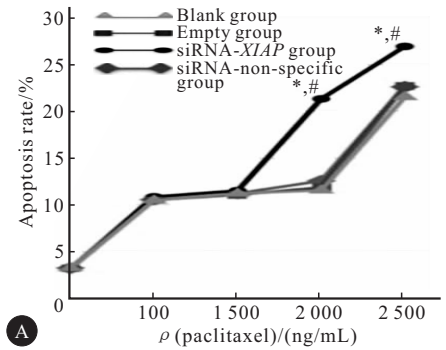


图 4 不同紫杉醇质量浓度处理后各组 A2780/T 细胞在 48 h(A)和 72 h(B)的凋亡率
Fig 4 The apoptosis rate of four groups A2780/T cells after treatment with paclitaxel at different concentrations for 48 h (A) and 72 h (B)

* P<0.05, vs. different concentrations of paclitaxel in the same group for 48 h (A) and 72 h (B), respectively; # P<0.05, vs. other groups at the same concentrations of paclitaxel for 48 h (A) and 72 h (B), respectively

均凋亡率在紫杉醇 0~1 500 ng/mL 时各转染组差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 在紫杉醇 2 000、2 500 ng/mL 作用下, siRNA-XIAP 组凋亡率迅速升高, 与 siRNA-XIAP 组内紫杉醇 0~1 500 ng/mL 作用比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 与相同紫杉醇质量浓度作用下的其他各转染组比较, 差异也有统计学意义 ($P<0.05$), 其余 3 转染组在相同紫杉醇质量浓度作用下凋亡率差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

XIAP 在卵巢癌耐药方面的研究发现, 体内 miR-509-3p^[5] 及 miR-215^[7] 等可下调卵巢癌细胞 XIAP 的表达, 抑制癌细胞增殖, 增加化疗药物的敏感性, XIAP 在卵巢癌化疗耐药中起到重要作用, 是关键因素之一。张虹等^[8] 在体外培养的卵巢癌细胞中外源性增加 XIAP 功能片段表达水平, 最终在一定程度上增加了卵巢癌细胞对顺铂的耐药性。在本研究中, 分别以 5、10、20、40、80、160、320 ng/mL 紫杉醇作用于 A2780 及 A2780/T 细胞, MMT 法检测结果显示 A2780 对紫杉醇敏感, 质量浓度在 20 ng/mL 以上可抑制 A2780 细胞生长, 而对 A2780/T 细胞无明显影响。RT-qPCR 及 Western blot 检测卵巢癌敏感细胞及耐药细胞 XIAP 表达, 结果显示, A2780/T 细胞 XIAP mRNA 及蛋白水平的表达均高于 A2780 细胞, 提示卵巢癌细胞对紫杉醇的耐药性和 XIAP 的高表达有关。

近期 MA 等^[9] 利用 siRNA 技术下调卵巢癌细胞 XIAP 的高表达, 成功促使细胞凋亡并逆转了卵巢癌铂类耐药。本研究利用 siRNA 技术干扰卵巢癌耐药细胞 A2780/T 的 XIAP 表达, 结果显示空转染组、非特异性转染组分别与空白对照组比较, XIAP mRNA 及蛋白表达差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 而 siRNA-XIAP 组 XIAP mRNA 及蛋白表达较其他 3 组降低 ($P<0.05$), 该结果表明特异性 siRNA 对 XIAP 的表达起到干扰作用, 能够特异性降低 XIAP 基因的高表达。另外, 经 siRNA 处理后的 A2780/T 细胞凋亡结果显示, siRNA-XIAP 组凋亡率较其他 3 组升高 ($P<0.05$)。结果表明, XIAP 的表达与细胞凋亡率具有反向一致性, XIAP 表达越高, 凋亡率越低, 反之亦然, 而凋亡率是细胞紫杉醇敏感及耐药性的反应, 细胞凋亡率越高, 则紫杉醇越敏感, 耐药性越低。而 siRNA 技术通过降低 XIAP 表达增加了卵巢癌耐药细胞的凋亡率, 即增加了卵巢癌耐药细胞对紫杉醇的敏感性, 一定程度上改变了 A2780/T 细胞的耐药性。

综上, 人卵巢癌对紫杉醇耐药性的形成与 XIAP 基因的高表达有关。特异性 siRNA 可通过降低卵巢癌紫杉醇耐药细胞 XIAP 基因的表达, 促进细胞凋亡, 增加耐药细胞对紫杉醇的敏感性。XIAP 基因与卵巢癌相关, 可作为紫杉醇耐药性卵巢癌潜在的治疗靶点, 下调 XIAP 表达水平并联合化疗, 可能是一条治疗耐药性卵巢癌可行、有效的新路径, 而要真正达到精准治疗, 还需长足的研究。

随着分子生物学技术的发展, 关于肿瘤的病因及发病机制研究已深入到基因分子水平, 肿瘤被认为是一种“基因组”疾病。XIAP 基因在肿瘤化疗耐药中有重要作用。siRNA 干扰技术是沉默基因表达的有效手段, 能够有效沉默在肿瘤发生发展中发挥重要作用的基因, 从而抑制肿瘤生长。本研究进一步明确了 XIAP 基因在卵巢癌紫杉醇耐药发生中的作用, 并同时研究了 siRNA 干扰技术对于 XIAP 基因的下调作用, 为基因联合化疗在紫杉醇耐药卵巢癌的治疗中奠定了一定的基础, 有望为耐药性卵巢癌的治疗提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] CLARKE-PEARSON DL. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2009, 361(2):170-177.
- [2] CHIEN JR, ALETTI G, BELL DA, *et al*. Molecular pathogenesis and therapeutic targets in epithelial ovarian cancer. *J Cell Biochem*, 2007, 102(5):1117-1129.
- [3] CHAUDHARY AK, YADAV N, BHAT TA, *et al*. A potential role of X-linked inhibitor of apoptosis protein in mitochondrial membrane permeabilization and its implication in cancer therapy. *Drug Discov Today*, 2016, 21(1):38-47.
- [4] SCHIMMER AD, DALILI S, BATEY RA, *et al*. Targeting XIAP for the treatment of malignancy. *Cell Death Differ*, 2006, 13(2):179-188.
- [5] CHEN W, ZENG WS, LI X, *et al*. MicroRNA-509-3p increases the sensitivity of epithelial ovarian cancer cells to cisplatin-induced apoptosis. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(3):187-197.
- [6] 谢 诚, 钱美英, 缪丽燕. MTT 法测定肿瘤细胞药物敏感性与临床用药. *药学与临床研究*, 2007, 15(5):393-395.
- [7] GE GQ, ZHANG W, NIU LG, *et al*. miR-215 functions as a tumor suppressor in epithelial ovarian cancer through regulation of the X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis. *Oncol Reports*, 2016, 35(3):1816-1822.
- [8] 张 虹, 谢潇潇. X 连锁凋亡抑制蛋白 cDNA 转染与卵巢癌细胞顺铂耐药性. *国际妇产科学杂志*, 2009, 36(4):336-337.
- [9] MA JJ, CHEN BL, XIN XY. XIAP gene downregulation by small interfering RNA inhibits proliferation, induces apoptosis, and reverses the cisplatin resistance of ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 146(2):222-226.

(2017-10-12 收稿, 2017-12-07 修回)

编辑 沈 进