

· 临床研究 ·

锌转运体8对结肠癌奥沙利铂耐药的影响

李艳梅¹, 王超², 张宁², 瞿文豪³, 贾立周^{2*}

¹内蒙古医科大学附属第一医院消化内科, 内蒙古 呼和浩特 010030; ²巴彦淖尔市医院中心实验室, 内蒙古 巴彦淖尔 015000;
³右江民族医学院基础医学院, 广西 百色 533000

[摘要] 目的: 筛选结肠癌中奥沙利铂耐药相关基因, 并验证其对奥沙利铂治疗结肠癌疗效的影响。方法: 从NCBI-GEO数据库下载并综合分析数据集GSE42387, 筛选奥沙利铂耐药相关基因; 通过Ualcan和GEPIA数据库检测耐药相关基因在结肠癌中的表达和对预后的影响; 转染siRNA-ZIP8干扰结肠癌细胞SW620中锌转运体8(zinc transporter 8, ZIP8)表达; CCK-8实验检测ZIP8表达降低后奥沙利铂对结肠癌细胞增殖抑制的影响; 流式细胞术检测ZIP8表达降低后奥沙利铂对结肠癌细胞凋亡的影响; 对化疗前结肠癌组织标本进行免疫组织化学染色, 评估ZIP8与化疗效果的关系。结果: 筛选出ZIP8、NUPR1、SLC43A1和TEME73共4个耐药相关基因; ZIP8在结肠癌组织中高表达($P < 0.05$), 且与患者预后相关($P=0.005$); 在相同药物浓度下, siZIP8组细胞的增殖抑制率明显高于siNC组($P < 0.05$), siZIP8组中奥沙利铂诱导的细胞凋亡率显著高于siNC组($P < 0.05$); ZIP8低表达的患者有更长的总生存期($P=0.001$)和无病生存期($P < 0.001$)。结论: ZIP8促进了结肠癌患者的奥沙利铂耐药性, 可作为预测患者化疗预后的指标之一。

[关键词] 奥沙利铂; 结肠癌; 耐药; 锌转运体8

[中图分类号] R735.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)07-966-08

doi: 10.7655/NYDXBNS20230709

Effect of zinc transporter 8 on oxaliplatin resistance in colon cancer

LI Yanmei¹, WANG Chao², ZHANG Ning², QU Wenhao³, JIA Lizhou^{2*}

¹Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030;

²Department of Central Laboratory, Bayannur Hospital, Bayannur 015000; ³Basic College, Youjiang Medical College for Nationalities, Bai'se 533000, China

[Abstract] **Objective:** To screen genes related to oxaliplatin resistance in colon cancer and verify the influence of them on the oxaliplatin treatment of colon cancer. **Methods:** Data set GSE42387 was downloaded from NCBI-GEO and analyzed comprehensively, and oxaliplatin resistance genes were screened. Ualcan and GEPIA databases were used to detect the expression of drug-resistant genes in colon cancer and their influence on prognosis. Transfection of siRNA-ZIP8 interfered with zinc transporter 8 (ZIP8) expression in colon cancer cell SW620. CCK-8 proliferation assay detected the effect of oxaliplatin on colon cancer cell proliferation inhibition after ZIP8 expression was inhibited. Flow cytometry was used to detect the effect of oxaliplatin on colon cancer cell apoptosis after the expression of ZIP8 was decreased. Immunohistochemical staining was performed on colon cancer tissue samples before chemotherapy to evaluate the relationship between ZIP8 and chemotherapy effect. **Results:** Four drug-resistant genes (ZIP8, NUPR1, SLC43A1 and TEME73) were selected. ZIP8 was highly expressed in colon cancer tissues ($P < 0.05$) and correlated with patient prognosis ($P=0.005$). Under the same drug concentration, the proliferation inhibition rate of the siZIP8 group was significantly lower than that in the siNC group, the half inhibitory concentration of oxaliplatin in the siZIP8 group was lower than that in the siNC group ($P < 0.05$). Patients with low ZIP8 expression had longer overall survival ($P=0.001$) and disease-free survival ($P < 0.001$). **Conclusion:** ZIP8 promotes oxaliplatin resistance in colon cancer patients and can be used as an indicator for the prognosis of chemotherapy.

[Key words] oxaliplatin; colon cancer; drug resistance; zinc transporter 8

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(07):966-973]

[基金项目] 国家自然科学基金(82060438)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: jializhou@bynesy.com

结肠癌是全球肿瘤相关死亡的第三大原因,也是我国最常见的恶性肿瘤之一^[1]。非转移性结肠癌一经诊断,约80%的患者可以手术切除,但30%~50%的预后不良患者出现术后复发^[2]。因此,对于高危Ⅱ期或Ⅲ期结肠癌患者,手术切除后需要进行辅助化疗,以降低复发风险^[3]。

奥沙利铂是第三代铂类辅助化疗药物,主要通过抑制DNA复制进而诱导细胞凋亡^[4]。据报道,奥沙利铂可有效改善Ⅲ期结肠癌患者的预后^[5]。然而,临床治疗中结肠癌患者会出现原发性或继发性奥沙利铂耐药,限制了奥沙利铂的治疗效果。因此,探究奥沙利铂耐药相关靶点及机制符合临床治疗的迫切需求。

本研究通过生物信息学方法筛选出结肠癌细胞中奥沙利铂耐药相关基因锌转运体8(zinc transporter 8,ZIP8)。ZIP8,又称溶质载体家族39成员8(solute carrier family 39 member 8,SLC39A8),是一种转运二价金属离子的膜蛋白,属于锌离子转运蛋白家族,其异常表达与多种人类疾病有关,如高血压、骨关节炎、哮喘和精神分裂症等,但对结肠癌化疗耐药的影响尚不清楚。本研究运用体外实验和临床标本验证ZIP8对结肠癌奥沙利铂耐药的影响,为结肠癌患者的预后和治疗提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料

人结肠癌细胞SW620、Annexin V-APC细胞凋亡检测试剂盒(南京凯基生物),siRNA-ZIP8(上海吉玛制药),DMEM培养基、胎牛血清、青霉素/硫酸链霉素(Gibco公司,美国),4×蛋白上样缓冲液(南京诺唯赞),兔抗人ZIP8多克隆抗体(Abcam公司,美国),JetPEI转染试剂(PolyPlus公司,法国)、RIPA试剂、兔抗人GAPDH单克隆抗体、辣根过氧化物酶标记的羊抗兔IgG、Pierce ECL曝光液(Invitrogen公司,美国),TRIzol试剂、BeyoRT II cDNA合成试剂盒、BeyoFast SYBR Green试剂盒(上海碧云天生物),CCK-8试剂盒(同仁公司,日本),Histostain SP免疫组化染色试剂盒(上海麦约尔)。

本研究包含2014年1月—2016年12月在巴彦淖尔市医院进行治疗的结肠癌患者。纳入标准:组织学证实的结肠癌;局部晚期或远处转移,纳入研究时判定无法完全切除;无传染性疾病或心脏病;肾、肝和骨髓功能正常;既往无结肠手术、化疗、放疗史。本研究经过内蒙古医科大学伦理委员会批

准(YKD202001250),所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 耐药相关基因筛选

从NCBI-GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>)下载微阵列数据集GSE42387。该数据集包含HCT116、HT29和LoVo及相对应奥沙利铂耐药细胞株的mRNA微阵列信息。本研究通过GEO2R工具对耐药细胞株和未处理细胞株的数据进行再分析,筛选出4种细胞株共同的耐药基因。采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 和 \log_2 差异倍数(fold change, FC) > 1 为判定标准定义各数据集中有统计学意义的差异基因。

1.2.2 细胞培养与转染

常规复苏人结肠癌细胞株SW620,使用含10%胎牛血清和1%双抗的DMEM培养基培养。细胞置于37℃、5%CO₂的恒温生物培养箱,每2~3d更换培养基。待细胞融合度达到90%,0.25%胰蛋白酶消化细胞并传代。将处于对数生长期的SW620细胞按 5×10^4 个/孔的密度种植于6孔板,待细胞生长至50%密度时,按照JetPEI试剂盒说明书,将siRNA-阴性对照(negative control, NC)和siRNA-ZIP8转染至SW620细胞,分别命名为siNC和siZIP8。

1.2.3 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)

依据TRIzol试剂说明书,分别提取对数生长期的siNC组和siZIP8组细胞总RNA,根据BeyoRT II cDNA合成试剂盒说明书将总RNA逆转录为cDNA。根据BeyoFast SYBR Green试剂盒说明书于ABI 7500实时荧光定量PCR系统上进行样本扩增,反应体系如下:qPCR Mix 10 μ L、ZIP8/GAPDH上下游引物(3 μ mol/L)各1 μ L、cDNA模板2 μ L、去离子水6 μ L。引物由南京金斯瑞生物有限公司合成,ZIP8:上游5'-ATGCTACCCAAATAACCAGCTC-3',下游5'-ACAGGAATCCATATCCCCAAACT-3';GAPDH:上游5'-CTGGGCTACACTGAGCACC-3',下游5'-AAGTGGTCGTTGAGGGCAATG-3'。每个样品设3个复孔,实验重复3次。反应结束后,以GAPDH为内参照基因,计算各个样本扩增的C_T值,基因表达的相对定量采用2^{- $\Delta\Delta$ C_T}法。

1.2.4 Western blot

待siNC组和siZIP8组细胞进入对数生长期,使用RIPA裂解液裂解细胞并提取总蛋白,与蛋白上样缓冲液按比例混合,95℃加热10 min。将等量蛋白注入ExpressPlus PAGE Gel预制胶,200 V电泳

30 min。eBlot L1 快速湿转仪将蛋白转移至 PVDF 膜,5%牛血清蛋白常温孵育 2 h,兔抗人 ZIP8 多克隆抗体(1:1 000)或兔抗人 GAPDH 单克隆抗体(1:2 000)4 ℃孵育过夜。次日 PBST 漂洗 3 次,每次 5 min。辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG(1:5 000)常温孵育 1 h,PBST 漂洗 3 次,每次 5 min。Pierce ECL 曝光液覆盖 PVDF 膜表面,置于 Tanon 5200S 曝光仪曝光并拍照。Image J 测定蛋白条带灰度值。以上实验重复 3 次。

1.2.5 CCK-8 细胞增殖试验

将 siNC 组和 siZIP8 组细胞分别按 5×10^4 个/孔的密度种植于 96 孔板,待细胞贴壁后,加入不同浓度的奥沙利铂(终浓度分别为 0、1.25、2.50、5.00、10.00、20.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$),不同浓度设 3 个复孔。48 h 后去除原培养基,每孔加入 10 μL CCK-8 溶液和 90 μL DMEM 培养基,37 ℃避光孵育 2 h,酶标仪检测各孔在 450 nm 波长处的吸光值。该实验重复 3 次。

1.2.6 细胞凋亡检测

将处于对数生长期的 SW620 细胞按 5×10^4 个/孔的密度种植于 6 孔板,待细胞生长至 50%密度时加入终浓度为 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的奥沙利铂,48 h 后消化收集细胞,500 g 离心 5 min,PBS 缓冲液重悬细胞,重复 3 次。去上清,根据 Annexin V-APC 细胞凋亡检测试剂盒说明书,加入 500 μL Binding Buffer 重悬细胞,加入 5 μL Annexin V-APC 染液混匀,避光室温孵育 5 min,BD FACS Aria II SORP 分选型流式细胞仪检测。该实验重复 3 次。

1.2.7 免疫组织化学染色(IHC)分析

所有组织标本均采用 10%中性缓冲福尔马林溶液固定,常规石蜡包埋,4 μm 切片。采用 SP 法对结肠组织样本进行 IHC 染色,详细步骤参见 Histostain SP 免疫组化染色试剂盒说明书。

阅片由 2 位病理科医师双盲独立完成,采用半定量 H-score 方法对 Trop2 表达进行评分。采用如下染色强度评分:0 分表示阴性;1 分为弱阳性;2 分为中度阳性;3 分为强阳性。每个强度级别的细胞总数乘以相应的强度评分,得到强度百分比评分。然后将 4 种强度百分比评分相加,计算最终染色评分。最终染色评分最低为 0 分(无染色),最高为 300 分(所有细胞均为强阳性)。使用 X-tile 软件程序确定临界值,0~130 分认为 ZIP8 蛋白低表达,131~300 分认为 ZIP8 蛋白高表达。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行分析,符合

正态分布的计量资料以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,SNK-*q* 检验比较两组间差异。满足 PH 假设检验后,通过 Cox 比例风险回归模型确定预后因素。生存曲线绘制采用 Kaplan-Meier 法,生存曲线比较采用时序检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 耐药蛋白的筛选

通过比较 HCT116、HT29 和 LoVo 耐药细胞株与非耐药株的基因差异,筛选出 4 个结肠癌细胞耐药后共同的差异基因 ZIP8、NUPR1、SLC43A1 和 TEME73(图 1A)。使用 Ualcan 数据库检测 ZIP8、NUPR1、SLC43A1 和 TEME73 基因在结肠组织中的表达及其与患者预后的关系,发现 ZIP8 在结肠癌组织($n=275$)中表达水平显著高于正常肠组织($n=349$)($P < 0.05$,图 1B),且仅 ZIP8 高表达的结肠癌患者预后较差($P=0.005$,图 1C),因此将 ZIP8 作为进一步研究对象。

2.2 干扰 SW620 细胞的 ZIP8 表达

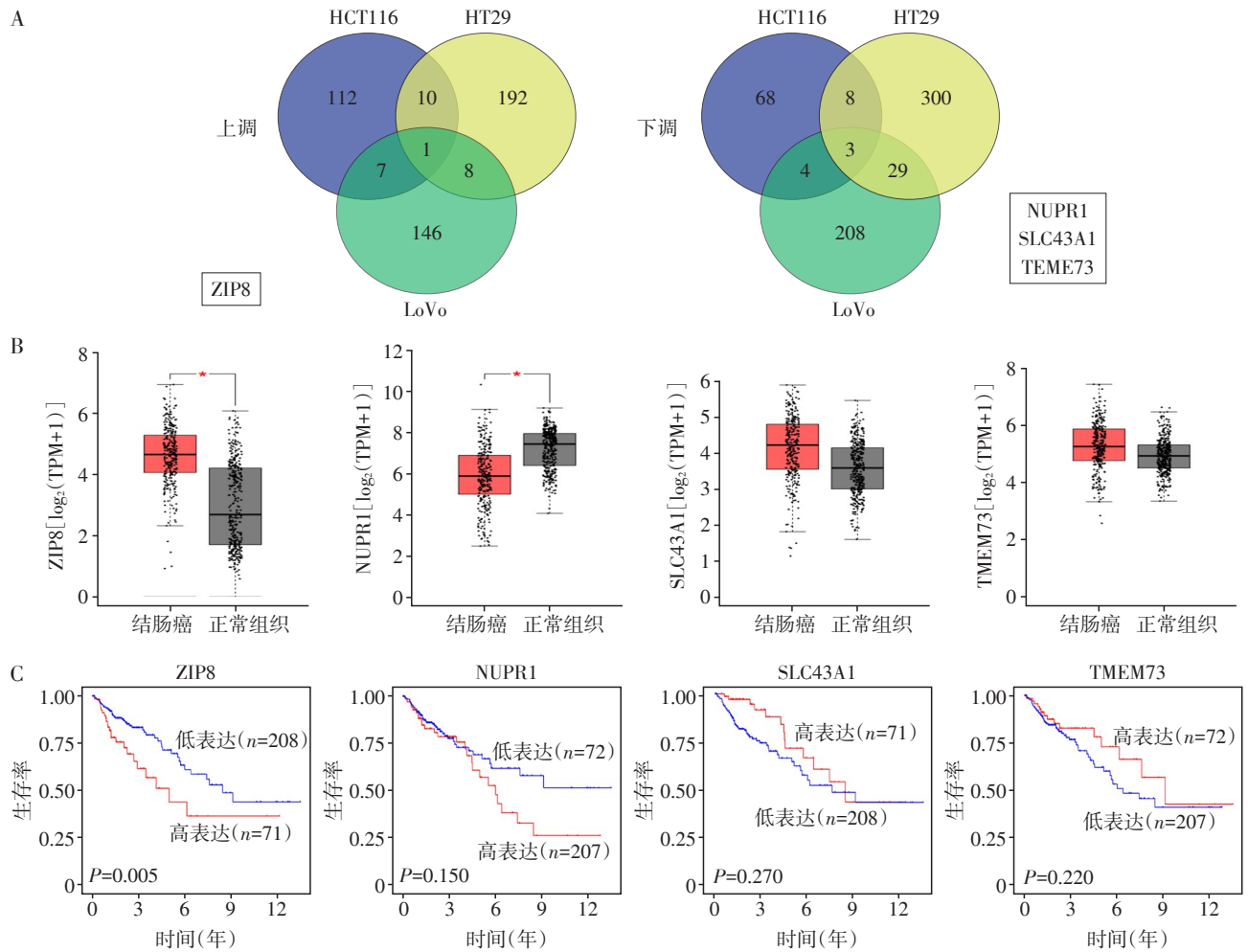
将 siRNA-ZIP8 转染至结肠癌细胞株 SW620,通过检测 ZIP8 的表达情况观察 siRNA-ZIP8 的干扰效率,qPCR 结果显示 siZIP8 组细胞的 ZIP8 mRNA 水平较 siNC 组显著下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$,图 2A)。Western blot 结果显示,相较于 siNC 组细胞,siZIP8 组细胞的 ZIP8 蛋白表达明显降低($P < 0.05$,图 2B)。以上结果表明,siRNA-ZIP8 可下调 SW620 细胞的 ZIP8 表达。

2.3 干扰 ZIP8 表达可增强奥沙利铂对结肠癌细胞的增殖抑制

通过 CCK-8 实验检测 siNC 组和 siZIP8 组在奥沙利铂处理后细胞增殖情况的变化。如图 3 所示,在相同药物浓度下,siZIP8 组细胞增殖抑制率高于 siNC 组($P < 0.05$,图 3)。经计算得出,奥沙利铂对 siZIP8 组的半数抑制浓度(IC_{50})为 $(1.926 \pm 0.103) \mu\text{g}/\text{mL}$,低于 siNC 组 $[(5.156 \pm 0.147) \mu\text{g}/\text{mL}]$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果表明,ZIP8 表达被干扰后,奥沙利铂对结肠癌细胞增殖的抑制作用得到增强。

2.4 干扰 ZIP8 表达可促进奥沙利铂治疗后结肠癌细胞的凋亡

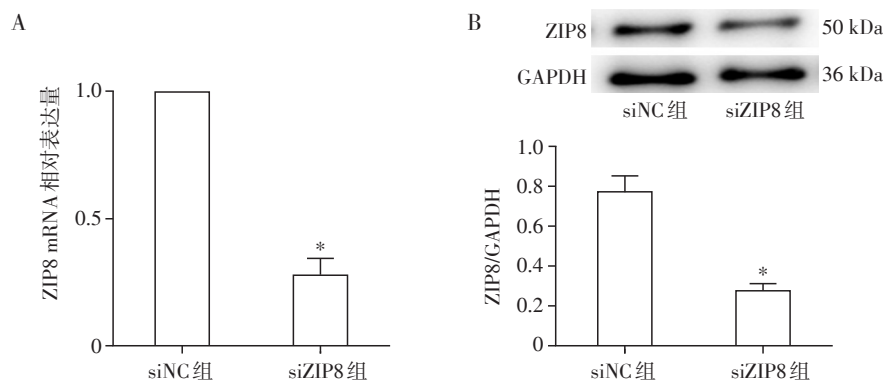
通过流式细胞术检测 siNC 组和 siZIP8 组细胞在奥沙利铂处理后凋亡情况的变化。未加药培养时 siNC 组和 siZIP8 组细胞的总凋亡率分别为 $(2.413 \pm 0.535)\%$ 和 $(4.213 \pm 0.716)\%$,奥沙利铂处理



A: HCT116、HT29和LoVo耐药后共同的差异基因; B: 共同差异基因在结肠癌组织(n=275)和正常肠组织(n=349)中的表达, 两组比较, * $P < 0.05$; C: 共同差异基因对结肠癌患者预后的影响。

图1 耐药基因的筛选

Figure 1 Screening of drug-resistant genes



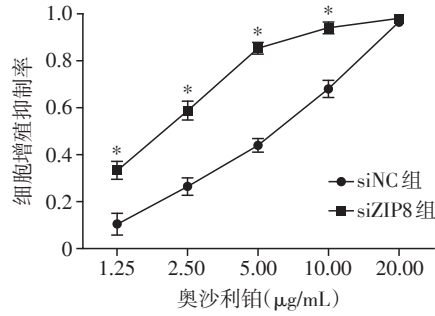
A: qPCR检测ZIP8的mRNA表达; B: Western blot检测ZIP8的蛋白表达, 与siNC组相比, * $P < 0.05$, $n=3$ 。

图2 干扰ZIP8在结肠癌细胞中的表达

Figure 2 Interference with ZIP8 expression in colon cancer cells

后 siNC 组和 siZIP8 组细胞的总凋亡率分别为 $(10.423 \pm 1.616)\%$ 和 $(25.374 \pm 2.711)\%$ (图4)。正常情况下 siZIP8 组细胞的总凋亡率略高于 siNC 组

($P < 0.05$), 加药培养后 siZIP8 组细胞的总凋亡率显著高于 siNC 组 ($P < 0.05$)。结果表明, ZIP8 表达下调能促进细胞凋亡, 且导致奥沙利铂诱导的凋亡增加。



与siNC组相比, * $P < 0.05, n=3$ 。

图3 CCK-8检测奥沙利铂对结肠癌细胞增殖抑制的影响
Figure 3 The effect of oxaliplatin on proliferation inhibition of colon cancer cell was detected by CCK-8 assay

2.5 结肠癌组织中ZIP8表达情况与临床预后的关系

本研究入选了142例结肠癌患者,中位年龄64(23~78)岁,男107例(75.35%),女35例(24.65%)。化疗前患者临床特征见表1,结肠癌组织中ZIP8蛋白的表达情况见图5A。本研究中,中位随访时间为23.5个月(3.6~72.4个月),其中45.07%的患者死亡。61例患者死于肿瘤进展,3例死于脑梗死。化疗的临床有效率为75.35%(107例部分缓解,35例病情稳定)。

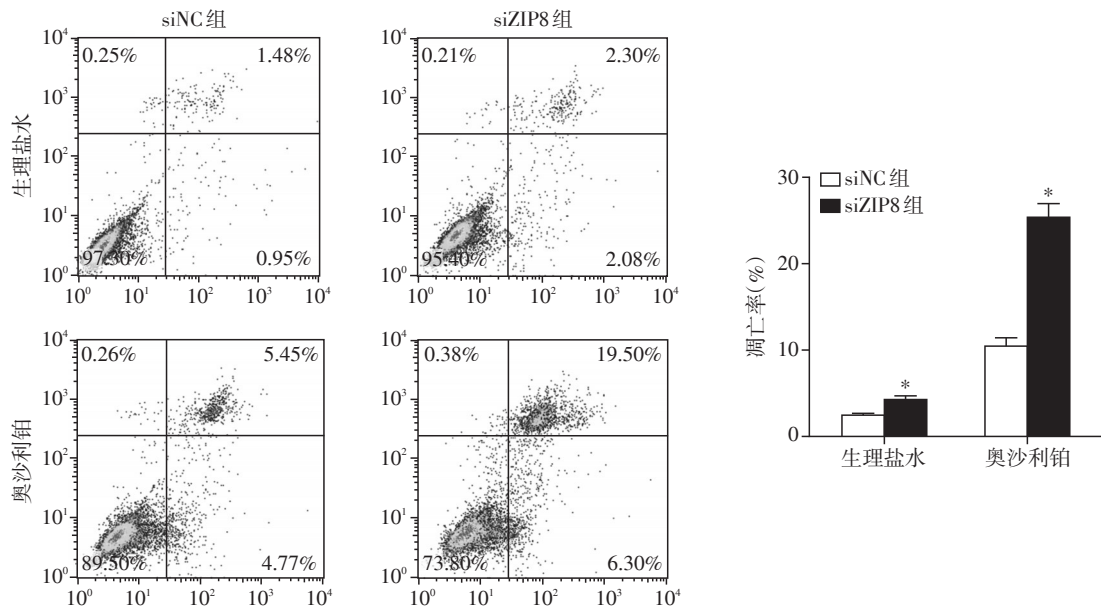
分析化疗后结肠癌患者的生存期发现,ZIP8低表达的患者有更长的总生存期(OS, log-rank

表1 化疗前患者临床特征

Table 1 Clinical characteristics of patients before chemotherapy

临床特征	数量	比例(%)
ECOG体力状态评分		
0分	115	80.99
1分	27	19.01
组织学类型		
腺癌	105	73.94
黏液癌	37	26.06
化疗前TNM分期		
II B	8	5.63
III A	31	21.83
III B	41	28.87
III C	14	9.86
IV	48	33.80
肿瘤位置		
近端	55	38.73
远端	87	61.27

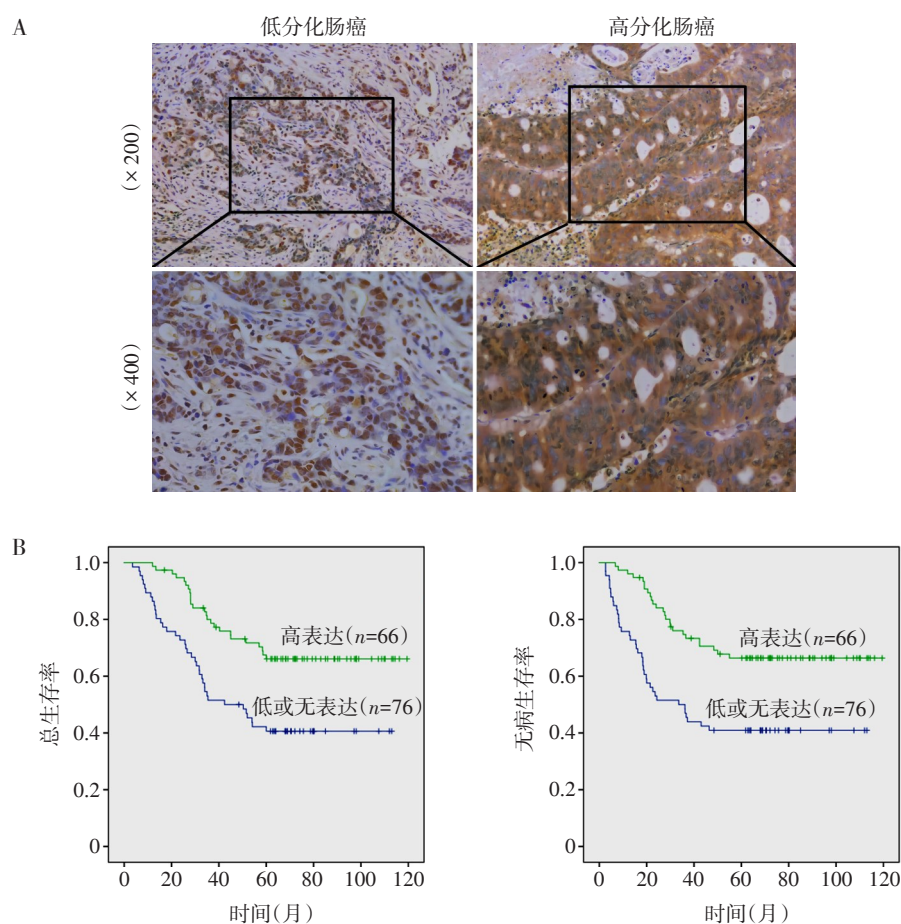
$\chi^2=11.839, P=0.001$)和无病生存期(DFS, log-rank $\chi^2=13.404, P < 0.001$, 图5B)。在单因素分析中,ZIP8表达、AJCC分期和残留癌是决定OS和DFS的独立因素(表2)。多因素分析发现,ZIP8表达高低是化疗前预测OS(HR=3.412, 95%CI: 1.574~7.869, $P=0.002$)和DFS(HR=2.676, 95%CI: 1.362~5.375, $P=0.004$)的预后指标。



与siNC组相比, * $P < 0.05, n=3$ 。

图4 流式细胞术检测奥沙利铂对结肠癌细胞总凋亡率的影响

Figure 4 The effect of oxaliplatin on the total apoptosis rate of colon cancer cells was detected by flow cytometry



A: 代表性结肠组织的 ZIP8 免疫染色; B: 不同 ZIP8 表达的结肠癌患者的无病生存期和总生存期。

图5 ZIP8对结肠癌患者化疗预后的影响

Figure 5 Effect of ZIP8 on the prognosis of patients with colon cancer after chemotherapy

表2 单因素和多因素分析检测结肠癌患者的预后因素

Table 2 Univariate and multivariate analyses performed to detect prognostic factors in patients with colon cancer

因素	OS单因素分析			OS多因素分析			DFS单因素分析			DFS多因素分析		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
年龄[<65岁(n=68)vs. ≥65岁(n=74)]	1.288	0.643~2.617	0.482	—	—	—	1.412	0.775~2.548	0.263	—	—	—
性别[男(n=107)vs. 女(n=35)]	—	—	—	—	—	—	1.117	0.523~2.231	0.942	—	—	—
组织学类型[腺癌(n=105)vs. 黏液癌/SRCC(n=37)]	—	—	—	—	—	—	1.475	0.736~3.144	0.245	—	—	—
AJCC分期[<IV(n=95)vs. IV(n=47)]	2.716	1.274~5.435	0.007	—	—	—	2.587	1.347~5.082	0.003	—	—	—
化疗周期[2(n=72)vs. ≥3(n=70)]	0.984	0.424~1.695	0.743	—	—	—	0.829	0.417~1.623	0.429	—	—	—
化疗效果[部分缓解(n=107)vs. 病情稳定(n=35)]	2.003	0.958~4.364	0.068	—	—	—	1.484	0.763~3.169	0.248	—	—	—
残留癌R0(n=106)vs. ≥R1(n=36)	5.368	2.641~9.856	<0.001	6.863	3.225~13.368	<0.001	3.634	1.673~6.604	<0.001	3.708	1.924~7.453	<0.001
术前化疗是(n=117)vs. 否(n=25)	1.416	0.542~3.221	0.567	—	—	—	1.148	0.479~2.412	0.875	—	—	—
ZIP8表达[高(n=66)vs. 低或无(n=76)]	2.640	1.267~5.364	0.011	3.412	1.574~7.869	0.002	2.483	1.342~4.563	0.008	2.676	1.362~5.375	0.004

3 讨论

奥沙利铂是第三代铂类抗肿瘤药物,通过与DNA双链共价结合形成链间交联,阻止DNA复制和转录,导致细胞死亡^[6]。奥沙利铂是结肠癌临床化疗的一线药物,大约50%的患者可从奥沙利铂联合化疗中受益,但长期大剂量应用奥沙利铂引起的肿瘤耐药是导致化疗效果减弱及丧失的主要原因^[7]。同时,奥沙利铂耐药与结肠癌患者根治术后复发率密切相关^[8]。奥沙利铂耐药是由多种机制引起的,包括化疗耐药相关蛋白的过表达、DNA-铂类加成物的形成以及信号转导通路的突变^[9]。

本研究通过GEO数据库对比了结肠癌细胞HCT116、HT29和LoVo与各自对应耐药株的基因表达,分别筛选出213、551和406个差异基因,其中包括4个共同差异基因ZIP8、NUPR1、SLC43A1和TEME73。在GEPID数据库比较349例正常结肠组织和275例结肠癌组织的mRNA信息,发现ZIP8在结肠癌组织中显著高表达,而NUPR1在结肠癌组织中的表达显著低于正常组织。进一步通过Ualcan数据库发现ZIP8高表达的患者预后较低表达患者差。以上结果表明,ZIP8是一个具有研究价值的结肠癌奥沙利铂耐药相关基因。

ZIP8是一种调节二价金属离子(Zn^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Co^{2+} 、 Mn^{2+} 和 Cd^{2+})内流的多功能膜转运体^[10]。ZIP8的异常表达与多种人类疾病有关,如血压升高、骨关节炎、哮喘和精神分裂症^[11-14]。ZIP8也被认为对脂质多糖、TNF- α 和IL-1 β 等炎症刺激具有高度的反应性^[15]。锌可参与肿瘤的调节,而ZIP8在控制锌浓度方面至关重要,因此研究人员对ZIP8在肿瘤发生发展中的作用越来越感兴趣^[16-17]。研究表明,ZIP8能通过NF- κ B信号通路促进神经母细胞瘤的发展,干扰ZIP8表达可降低基质金属蛋白酶的表达水平,进而抑制神经母细胞瘤细胞的迁移潜能^[18]。此外,ZIP8还参与了细胞骨架排列、增殖和迁移的调控^[19]。Geng等^[20]发现ZIP8通过调节抗凋亡蛋白Bcl-2的水平而非顺铂摄取途径促进大鼠小胶质细胞和小鼠胚胎成纤维细胞的顺铂耐药。作为多种生物功能必需的转运体,ZIP8对结肠癌顺铂耐药的影响有待进一步探究。

本文通过转染siRNA-ZIP8干扰SW620细胞中ZIP8的表达。结果显示,转染siZIP8组细胞中ZIP8 mRNA和蛋白表达显著降低,表明siRNA-ZIP8成功干扰SW620细胞ZIP8的表达。CCK-8实验和流式

细胞术结果显示,奥沙利铂处理后siNC组细胞增殖率高于siZIP8组,奥沙利铂对siZIP8组细胞的半数抑制浓度降低,siZIP8组细胞凋亡率显著高于siNC组,表明ZIP8表达下调后奥沙利铂对结肠癌细胞增殖的抑制作用增强,奥沙利铂所致结肠癌细胞的凋亡率增高。以上结果提示干扰ZIP8表达可以提高结肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性,ZIP8能增强结肠癌细胞对奥沙利铂的耐受性。

随后本研究通过IHC检测了142例结肠癌患者癌组织中ZIP8表达,并分析了ZIP8水平和患者预后的关系。结果证明,ZIP8高表达患者的无病生存期和总生存期均短于ZIP8低表达患者。单因素分析表明,AJCC分期、残留癌和ZIP8表达水平与无病生存期和总生存期长短有关。多因素分析进一步证明,ZIP8是结肠癌患者接受化疗后除残留癌之外的又一预后指标,ZIP8高表达的结肠癌患者奥沙利铂治疗效果更差。临床样本信息验证了ZIP8对结肠癌奥沙利铂耐药的促进作用。

综上,本文探究了ZIP8与结肠癌奥沙利铂耐药的关系,证实了ZIP8可增强结肠癌的奥沙利铂耐药性。作为预测结肠癌化疗预后的潜在指标之一,ZIP8有可能成为治疗结肠癌奥沙利铂耐药的新靶点。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30
- [2] MILLER K D, SIEGEL R L, LIN C C, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4): 271-289
- [3] FANG S H, EFRON J E, BERHO M E, et al. Dilemma of stage II colon cancer and decision making for adjuvant chemotherapy[J]. J Am Coll Surg, 2014, 219(5): 1056-1069
- [4] CAO P, XIA Y, HE W, et al. Enhancement of oxaliplatin-induced colon cancer cell apoptosis by alantolactone, a natural product inducer of ROS[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(8): 1676-1684
- [5] BONETTI A, GIULIANI J, MUGGIA F. Targeted agents and oxaliplatin-containing regimens for the treatment of colon cancer[J]. Anticancer Res, 2014, 34(1): 423-434
- [6] MEDLEY J, PAYNE G, BANERJEE H N, et al. DNA-binding and cytotoxic efficacy studies of organorhenium pentylcarbonate compounds[J]. Mol Cell Biochem, 2015, 398(1/2): 21-30
- [7] BAHRAMI A, AMERIZADEH F, HASSANIAN S M, et al. Genetic variants as potential predictive biomarkers in

- advanced colorectal cancer patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3):2193-2201
- [8] SIPOS F, CONSTANTINOVITS M, MÜZES G. Intratumoral functional heterogeneity and chemotherapy [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10):2429-2432
- [9] REN H L, WANG Z, CHEN Y, et al. SMYD2-OE promotes oxaliplatin resistance in colon cancer through MDR1/P-glycoprotein via MEK/ERK/AP1 pathway [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12:2585-2594
- [10] WANG C Y, JENKITKASEMWONG S, DUARTE S, et al. ZIP8 is an iron and zinc transporter whose cell-surface expression is up-regulated by cellular iron loading [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(41):34032-34043
- [11] WATERWORTH D M, RICKETTS S L, SONG K, et al. Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(11):2264-2276
- [12] KIM J H, JEON J, SHIN M, et al. Regulation of the catabolic cascade in osteoarthritis by the zinc-ZIP8-MTF1 axis [J]. *Cell*, 2014, 156(4):730-743
- [13] ZHANG R X, WITKOWSKA K, GUERRA-ASSUNÇÃO J A, et al. A blood pressure-associated variant of the SLC39A8 gene influences cellular cadmium accumulation and toxicity [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(18):4117-4126
- [14] COSTAS J. The highly pleiotropic gene SLC39A8 as an opportunity to gain insight into the molecular pathogenesis of schizophrenia [J]. *Am J Med Genet*, 2018, 177(2):274-283
- [15] LIU M J, BAO S Y, GÁLVEZ-PERALTA M, et al. ZIP8 regulates host defense through zinc-mediated inhibition of NF- κ B [J]. *Cell Rep*, 2013, 3(2):386-400
- [16] JEONG J, EIDE D J. The SLC39 family of zinc transporters [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2/3):612-619
- [17] HUANG C P, CUI X B, SUN X T, et al. Zinc transporters are differentially expressed in human non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41):66935-66943
- [18] MEI Z R, YAN P K, WANG Y, et al. Knockdown of zinc transporter ZIP8 expression inhibits neuroblastoma progression and metastasis *in vitro* [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1):477-485
- [19] GENG X R, LIU L, BANES-BERCELI A, et al. Role of ZIP8 in regulating cell morphology and NF- κ B/Snail2 signaling [J]. *Metallomics*, 2018, 10(7):953-964
- [20] GENG X R, LIU L, TSAI K J, et al. Role of ZIP8 in regulation of cisplatin sensitivity through Bcl-2 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 362:52-58
- [收稿日期] 2023-01-11
(责任编辑:蒋莉)

本刊现已启用网上稿件管理系统,作者登陆
<http://jnmn.njmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询
稿件审理情况。