

尼拉帕尼通过调控 TCF4 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路对卵巢癌增殖和迁移的影响

Effects of niraparib on ovarian cancer proliferation and migration through regulation of TCF4 and inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway

马少文, 罗琳

(南通大学药学院, 江苏南通 226001)

MA Shao-wen, LUO Lin

(School of Pharmacy, Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China)

作者简介: 马少文(1990-), 男, 硕士研究生, 主要从事免疫药理学方面的研究
通信作者: 罗琳, 教授, 硕士生导师
MP: 13626275276
E-mail: luolin@ntu.edu.cn

摘要:目的 探讨尼拉帕尼(Nira)通过调控转录因子4(TCF4)抑制无翅型MMTV整合位点家族成员(Wnt)/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路对卵巢癌细胞增殖、迁移的影响。**方法** 将SKOV3细胞分为对照组(正常培养不做任何处理)、OE-NC组($10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Nira + 转染 OE-NC 处理)、OE-TCF4组($10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Nira + 转染 OE-TCF4 处理)和低、中、高剂量实验组(5 、 10 、 $15\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Nira 处理)。用实时荧光定量聚合酶链反应和蛋白质印迹法检测TCF4的蛋白和mRNA表达水平,用细胞计数试剂盒-8检测细胞活力,用Transwell检测细胞侵袭能力,用免疫荧光法检测Wnt/ β -catenin通路相关蛋白的表达水平。**结果** 对照组和低、中、高剂量实验组的48 h细胞存活率分别为(98.96 ± 3.13)%、(77.53 ± 7.03)%、(58.31 ± 7.52)%和(35.88 ± 5.97)%;对照组和中剂量实验组的TCF4 mRNA相对表达水平分别为 1.00 ± 0.16 和 0.45 ± 0.07 ,TCF4蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.12 和 0.43 ± 0.06 ;对照组、中剂量实验组、OE-NC组和OE-TCF4组的细胞侵袭个数分别为(115.77 ± 16.57)、(60.81 ± 8.80)、(66.43 ± 8.98)和(99.25 ± 13.73)个, β -catenin相对荧光强度分别为 1.00 ± 0.13 、 0.15 ± 0.03 、 0.17 ± 0.04 和 0.60 ± 0.11 ,Myc原癌基因相对荧光强度分别为 1.00 ± 0.15 、 0.07 ± 0.01 、 0.08 ± 0.02 和 0.54 ± 0.09 ,基质金属蛋白酶9相对荧光强度分别为 1.00 ± 0.13 、 0.06 ± 0.01 、 0.07 ± 0.02 和 0.28 ± 0.05 。对照组的上述指标与中剂量实验组相比,OE-TCF4组的上述指标与OE-NC组相比,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** Nira可以抑制卵巢癌SKOV3细胞的活性及侵袭,可能通过下调TCF4抑制Wnt/ β -catenin通路激活。

关键词: 尼拉帕尼;卵巢癌;转录因子4;无翅型MMTV整合位点家族成员; β -连环蛋白

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.11.011

中图分类号:R979.1 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)11-1556-06

Abstract: Objective To explore the effects of niraparib (Nira) on ovarian cancer cell proliferation and migration by inhibiting the wingless MMTV integration site family member (Wnt)/ β -catenin (β -catenin) signaling pathway through the regulation of transcription factor 4 gene (TCF4). **Methods** SKOV3 cells were divided into control group (normal culture without any treatment), OE-NC group ($10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Nira + transfection OE-NC treatment) and OE-TCF4 group ($10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Nira + transfection OE-TCF4 treatment), experimental - L, M, H groups (5 , 10 , $15\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Nira treatment). Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction and Western blotting were used to

detect the protein and mRNA expression level of TCF4; cell viability was detected by cell counting kit-8 (CCK-8); and cell invasion ability was detected by Transwell. The expression levels of Wnt/ β -catenin pathway-related proteins were detected by immunofluorescence. **Results** The 48 h cell survival rates in control group, experimental-L, -M, -H groups were $(98.96 \pm 3.13)\%$, $(77.53 \pm 7.03)\%$, $(58.31 \pm 7.52)\%$ and $(35.88 \pm 5.97)\%$, respectively. The relative mRNA expression levels of TCF4 in the control group and the experimental-M group were 1.00 ± 0.16 and 0.45 ± 0.07 , respectively; while the relative protein expression levels of TCF4 were 1.00 ± 0.12 and 0.43 ± 0.06 , respectively. The number of invasive cells in control group, experimental-M group, OE-NC group and OE-TCF4 group were 115.77 ± 16.57 , 60.81 ± 8.80 , 66.43 ± 8.98 and 99.25 ± 13.73 , respectively; the relative fluorescence intensities of β -catenin were 1.00 ± 0.13 , 0.15 ± 0.03 , 0.17 ± 0.04 and 0.60 ± 0.11 ; the relative fluorescence intensities of cancer-Myc were 1.00 ± 0.15 , 0.07 ± 0.01 , 0.08 ± 0.02 and 0.54 ± 0.09 , respectively; the relative fluorescence intensities of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) were 1.00 ± 0.13 , 0.06 ± 0.01 , 0.07 ± 0.02 and 0.28 ± 0.05 , respectively. The control group was compared with experimental-M group, and the OE-TCF4 group was compared with OE-NC group, there were statistically significant differences in the above indexes (all $P < 0.05$). **Conclusion** Niraparib can inhibit the activity and invasion of ovarian cancer SKOV3 cells, which may be related to the down-regulation of TCF4 to inhibit the activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway.

Key words: niraparib; ovarian cancer; transcription factor 4 gene; wingless MMTV integration site family member; β -catenin

卵巢癌是多发生于围绝经期女性的常见肿瘤之一,病发率、病死率均较高^[1]。卵巢癌早期症状多无特异性,表现为腹部不适、盆腔疼痛、腹胀、消化不良和尿频,易与消化道疾病相混淆,且缺乏有效的筛查和诊断方法,多数患者确诊时疾病已进展为晚期,肿瘤易复发,预后不佳^[2]。尽管,近年来上皮性卵巢癌治疗取得一定进展,但卵巢癌的发病率和死亡率仍居高不下,因此,寻找有效治疗药物及潜在作用靶点对改善卵巢癌患者预后尤为重要。尼拉帕尼是一种多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制药,国内外多项指南推荐其作为晚期卵巢癌患者的一线维持治疗药物^[3]。有研究认为, T 细胞相关因子在肿瘤信号激活方面发挥着重要作用,其中转录因子 4 (transcription factor 4 gene, TCF4) 的表达与恶性肿瘤的增殖、侵袭及转移过程密切相关^[4]。本研究旨在分析尼拉帕尼通过调控 TCF4 抑制无翅型 MMTV 整合位点家族成员 (wingless MMTV integration site family member, Wnt)/ β -连环蛋白 (β -catenin, β -catenin) 信号通路对卵巢癌细胞增殖、迁移的影响。

材料与方法

1 材料

细胞 人正常卵巢上皮细胞 (IOSE-80)、人卵巢

癌细胞 (SKOV3、OVCAR-8、Hey-A8、A2780), 均购自南京万木春生物科技有限公司。

药品与试剂 尼拉帕尼, 规格: 每瓶 50 mg, 纯度: 99.97%, 批号: A298513-006, 美国 Ambeed 公司生产。兔抗人 TCF4、兔抗人 β -catenin、兔抗人 Myc 原癌基因 (cancer-Myc, c-Myc)、兔抗人基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、荧光标记的山羊抗兔免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG, 均为英国 Abcam 公司生产; TCF4 引物序列与探针、TCF4 过表达质粒 (OE-TCF4) 及其阴性对照 (OE-NC), 均由上海生物工程股份有限公司提供; RNA 提取试剂盒, 北京简石生物技术有限公司生产; 逆转录试剂盒, 上海西格生物科技有限公司生产; 二喹啉甲酸法试剂盒, 翌圣生物科技 (上海) 股份有限公司生产; 细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8), 上海钰博生物科技有限公司生产; Transwell 小室, 上海朗喜工业科技有限公司生产; Lipofectamine™ 2000 转染试剂盒, 北京百奥创新科技有限公司生产; 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚 (4', 6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 染色液, 上海一研生物科技有限公司生产。

仪器 EVOS FL 荧光倒置显微镜、Varioskan LUX 酶标仪、iBright CL750 成像系统, 均为美国赛默飞世尔科技有限公司产品; AGS4800 实时荧光定量 PCR 仪, 杭州安普科技有限公司产品; DYCZ-24FN 电泳仪, 北京六一生物科技有限公司产品。

2 实验方法

2.1 细胞培养

将 IOSE-80、OVCAR-8 细胞接种于含 10% 胎牛血清 + 1% 青-链霉素的 RPMI 1640 培养基中,将 SKOV3 细胞接种于含 10% 胎牛血清 + 1% 青-链霉素的 McCoy's 5A 培养基中,将 Hey-A8、A2780 细胞接种于含 10% 胎牛血清 + 1% 青-链霉素的 DMEM 培养基中,最后均置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养。

2.2 尼拉帕尼药物配制

瞬离药物,将散于 EP 管中的药物离心至管底,用二甲基亚砜(dimethylsulfoxide, DMSO)溶解至浓度为 10 mmol · L⁻¹,分装后于 -20 °C 冰箱保存。使用前,用细胞培养基进一步稀释为实验所需浓度。

2.3 细胞转染、细胞分组与处理方法

根据 Lipofectamine™ 2000 转染试剂盒对 SKOV3 细胞转染。取正常培养的对数生长期 SKOV3 细胞分为对照组(正常培养不做任何处理)、OE-NC 组(10 μmol · L⁻¹ 尼拉帕尼 + 转染 OE-NC 处理)、OE-TCF4 组(10 μmol · L⁻¹ 尼拉帕尼 + 转染 OE-TCF4 处理)和低、中、高剂量实验组(5、10、15 μmol · L⁻¹ 尼拉帕尼处理)。

2.4 实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测 TCF4 mRNA 表达水平^[4]

提取各组细胞的总 RNA,逆转录合成 cDNA。以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增反应,以 β 肌动蛋白为内参,用 2^{-ΔΔCt} 法计算 TCF4 mRNA 的相对表达水平。

2.5 荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测 TCF4 表达^[5]

调整 SKOV3 细胞密度为每孔 1 × 10⁶ 个,接种至 6 孔板中,经固化、通透后加入杂交液于 37 °C 孵育 30 min,洗涤后加入探针杂交液于 37 °C 孵育过夜,DAPI 进行复染,于显微镜下观察并拍照。TCF4 探针序列:5'-DIG-UCCCGUUGGCAGGAGGCGUA-DIG-3'。

2.6 蛋白质印迹法(Western blot, WB)检测 TCF4 蛋白的表达^[5]

取各组 SKOV3 细胞加入裂解液提取总蛋白,二喹啉甲酸法测定蛋白浓度,选取蛋白样本 30 μg 经凝胶电泳、转膜、封闭,加入 TCF4(1:1 000)抗体稀释液在 4 °C 孵育过夜,洗涤后加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1:2 000)室温孵育 2 h,洗涤 3 次,滴加化学发光液显影,最终用 Image J 软件对蛋白条带的灰度值进行分析。

2.7 免疫荧光检测 Wnt/β-catenin 通路相关蛋白水平^[6]

取各组 SKOV3 细胞,用 4% 多聚甲醛固定 20 min,经 0.1% Triton X-100 通透处理后加入 β-catenin(1:1 000)、c-Myc(1:2 000)、MMP-9(1:2 000)抗体稀释液于 4 °C 下孵育过夜,洗涤 3 次,再加入荧光标记的二抗(1:1 000)避光孵育 1 h,洗涤 3 次,用 DAPI 进行染色,用含防荧光淬灭剂树脂进行封片,最后用荧光显微镜进行观察。

2.8 CCK-8 实验检测细胞存活率^[4]

调整 SKOV3 细胞密度为每孔 1 × 10³ 个,接种至 96 孔板中,每孔设置 5 个复孔,分别用不同浓度(0、5、10、15 μmol · L⁻¹)的尼拉帕尼处理细胞 48 h 后,每孔加入 CCK-8 试剂 10 μL,置于细胞培养箱中孵育 1 h,用酶标仪于 450 nm 下检测各孔的光密度值。

2.9 Transwell 实验检测细胞侵袭能力^[6]

于 Transwell 小室的上室孵育含 0.1% 基质胶培养基 4 h,调整细胞密度为每毫升 1 × 10⁵ 个,取 100 μL 接种于上室,下室加入含胎牛血清的培养基 600 μL,培养 48 h,经多聚甲醇固定 20 min、0.1% 结晶紫染色 10 min,于显微镜下观察并统计细胞侵袭数目。

3 统计学方法

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐,组间两两比较用独立样本 *t* 检验。

结 果

1 人卵巢癌中 TCF4 的表达水平

IOSE-80、SKOV3、OVCAR-8、Hey-A8 和 A2780 中的 TCF4 mRNA 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.11、1.62 ± 0.25、1.32 ± 0.18、1.19 ± 0.14、1.33 ± 0.18。SKOV3、OVCAR-8、Hey-A8、A2780 细胞与 IOSE-80 细胞相比,TCF4 mRNA 相对表达水平均显著增加(均 *P* < 0.01)。其中,SKOV3 中 TCF4 mRNA 相对表达水平与 IOSE-80 比较差异最显著,故后续选择 SKOV3 细胞系进行。

2 不同浓度尼拉帕尼对 SKOV3 细胞活性的影响

对照组给予正常培养;低、中、高剂量实验组分别给予 5、10、15 μmol · L⁻¹ 尼拉帕尼处理;OE-NC 组给予 10 μmol · L⁻¹ 尼拉帕尼 + 转染 OE-NC 处理;OE-TCF4 组给予 10 μmol · L⁻¹ 尼拉帕尼 + 转染 OE-TCF4 处理。

24 h 时,对照组和低、中、高剂量实验组的细胞存

活率分别为 $(99.02 \pm 3.58)\%$ 、 $(83.69 \pm 6.70)\%$ 、 $(65.45 \pm 7.28)\%$ 和 $(44.36 \pm 6.54)\%$ ；48 h 时，对照组和低、中、高剂量实验组的细胞存活率分别为 $(98.96 \pm 3.13)\%$ 、 $(77.53 \pm 7.03)\%$ 、 $(58.31 \pm 7.52)\%$ 和 $(35.88 \pm 5.97)\%$ 。低、中、高剂量实验组与对照组相比，24、48 h 细胞存活率均显著降低（均 $P < 0.001$ ）。由于中剂量实验组处理 48 h 后的细胞存活率接近 50%，故选择 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 尼拉帕尼进行后续实验。

3 尼拉帕尼影响 TCF4 在 SKOV3 细胞的表达

如图 1 和 2 所示：对照组和中剂量实验组的 TCF4 mRNA 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.16 和 0.45 ± 0.07 ，TCF4 相对荧光强度分别为 1.00 ± 0.14 和 0.12 ± 0.03 ，TCF4 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.12 和 0.43 ± 0.06 。中剂量实验组与对照组相比，TCF4 mRNA 和蛋白相对表达水平以及 TCF4 相对荧光强度均显著降低（均 $P < 0.001$ ）。

4 尼拉帕尼下调 TCF4 对 SKOV3 细胞侵袭的影响

对照组、中剂量实验组、OE - NC 组和 OE - TCF4 组的细胞侵袭个数分别为 (115.77 ± 16.57) 、 (60.81 ± 8.80) 、 (66.43 ± 8.98) 和 (99.25 ± 13.73) 个。中剂量实验组与对照组相比，细胞侵袭个数显著降低（ $P < 0.001$ ）；OE - TCF4 组与 OE - NC 组相比，细胞侵袭个数显著增加（ $P < 0.001$ ），见图 3。

5 尼拉帕尼通过 TCF4 抑制 SKOV3 细胞中的 Wnt - β catenin 通路

如表 1 所示：中剂量实验组与对照组相比，

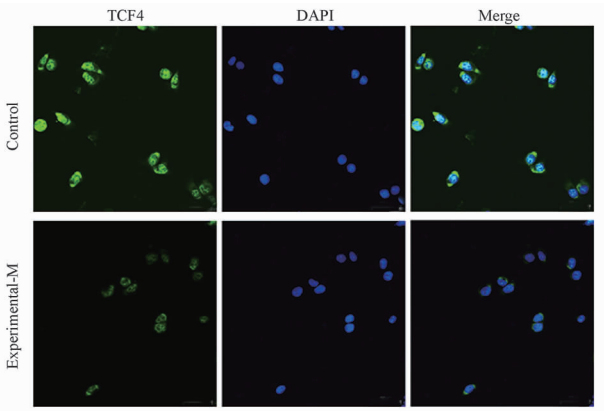


图 1 用荧光原位杂交 (FISH) 法检测各组细胞中转录因子 4 (TCF4) 的表达情况 ($\times 200$)

Figure 1 The expression levels of transcription factor 4 gene (TCF4) in cells of each group detected by fluorescence in situ hybridization (FISH) ($\times 200$)

Control group: Normal culture; Experimental - M group: $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ niraparib treatment.

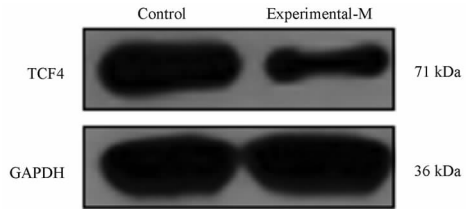


图 2 用蛋白质印迹法检测各组细胞中转录因子 4 (TCF4) 的蛋白表达情况

Figure 2 The protein expression level of transcription factor 4 gene (TCF4) in cells of each group detected by Western blot

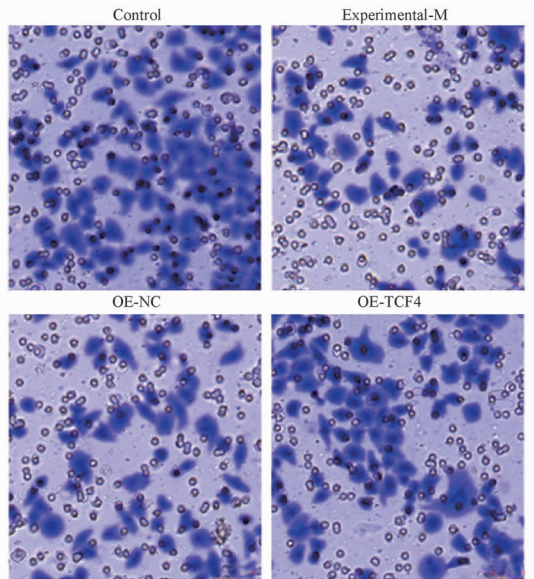


图 3 用 Transwell 法检测尼拉帕尼对 SKOV3 细胞侵袭的影响 ($\times 200$)

Figure 3 Transwell detection of the effect of niraparib on the invasion of SKOV3 cells ($\times 200$)

OE - NC group: $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ niraparib + transfection OE - NC treatment; OE - TCF4 group: $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ niraparib + transfection OE - TCF4 treatment.

表 1 各组细胞无翅型 MMTV 整合位点家族成员 (Wnt)/ β - 连环蛋白 (β - catenin) 通路相关蛋白的相对荧光强度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the relative fluorescence intensity of wingless MMTV integration site family member (Wnt)/beta - catenin (β - catenin) pathway - related proteins in each cell group ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	β - catenin	c - Myc	MMP - 9
Control	8	1.00 ± 0.13	1.00 ± 0.15	1.00 ± 0.13
Experimental - M	8	$0.15 \pm 0.03^{***}$	$0.07 \pm 0.01^{***}$	$0.06 \pm 0.01^{***}$
OE - NC	8	0.17 ± 0.04	0.08 ± 0.02	0.07 ± 0.02
OE - TCF4	8	$0.60 \pm 0.11^{###}$	$0.54 \pm 0.09^{###}$	$0.28 \pm 0.05^{###}$

c - Myc: Cancer - Myc; MMP - 9: Matrix metalloproteinase - 9; Compared with control group, $^{***} P < 0.001$; Compared with OE - NC group, $^{###} P < 0.001$.

β -catenin、c-Myc 和 MMP-9 荧光强度均显著降低(均 $P < 0.001$); Nira + OE - NC组与中剂量实验组相比, β -catenin、c-Myc 和 MMP-9 荧光强度均无显著性差异(均 $P > 0.05$); OE - TCF4 组与 OE - NC 组相比, β -catenin、c-Myc 和 MMP-9 荧光强度均显著升高(均 $P < 0.001$)。

讨 论

卵巢癌具有起病隐匿、高复发、高转移的特点,约70%的晚期卵巢癌患者会出现腹腔转移或复发,其5年生存率不足40%^[7]。目前的治疗方法主要包括手术和辅助化疗,尽管对部分患者有效,但卵巢癌患者的生存率仍较低,且存在复发并发展为耐化疗疾病的风险,因此,如何延缓卵巢癌的疾病进程一直都是肿瘤领域的研究热点。卵巢癌的发病机制复杂,其发生与多种基因的变异和表达失调密切相关,并涉及细胞周期调控、DNA 修复、细胞凋亡及信号转导途径的异常活动,最终导致细胞生长失控及癌症演变^[8]。目前,PARP 抑制药已广泛应用于各种肿瘤中,在乳腺癌易感基因野生型卵巢癌中,其与化疗药物的联合使用可以明显延长患者生存时间,但其临床应用受其耐药性限制^[9]。其中尼拉帕尼作为一种高选择性的 PARP-1 和 PARP-2 抑制药,能够抑制具有核苷酸聚合、蛋白质修饰作用的 PARP 酶的活性,抑制肿瘤 DNA 复合物的形成,造成癌细胞 DNA 损伤并阻断其修复过程,促使癌细胞发生凋亡,已成为首个获批治疗不局限乳腺癌易感基因突变状态的铂敏感复发卵巢癌的 PARP 抑制药^[10]。本研究发现,经尼拉帕尼处理后的 SKOV3 细胞存活率和细胞侵袭个数均显著降低,提示尼拉帕尼能够抑制 SKOV3 细胞的活性及侵袭能力,可发挥抗癌作用,但其具体机制仍不明确。

TCF4 是一类能够与 DNA 特异性结合的蛋白,其主要表达于细胞间质及胚胎间质组织中,在感染、自身免疫性疾病或恶性肿瘤患者中,其蛋白表达水平可显著上升,其可能与卵巢癌的组织学分级、淋巴结转移及临床分期等存在相关性,有研究显示,TCF4 具有双重调控作用,可表现为转录激活或转录抑制作用,影响一系列下游靶基因表达,在胚胎分化及肿瘤发生发展中具有明显调控作用。此外,TCF4 蛋白对于肿瘤细胞膜上糖蛋白活性的影响能够提高肿瘤细胞的黏附和浸润风险^[11]。HUANG 等^[12]研究发现,低表达 *miR-591* 与乳腺癌淋巴结转移和临床分期较晚有关,而 TCF4 能够逆转 *miR-591* 对乳腺癌细胞增殖和侵

袭的抑制作用。TAO 等^[13]研究发现,TCF4 能够逆转三结构域家族蛋白 22 对卵巢癌细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭的抑制效果。本研究中 TCF4 在卵巢癌细胞中呈高表达,与上述研究结果一致,且尼拉帕尼可显著下调 TCF4 水平,推测尼拉帕尼可能是通过抑制 TCF4 表达以发挥抗肿瘤作用。

经典 Wnt/ β -catenin 信号通路作为影响机体发育的关键信号通路,其异常激活与前列腺癌、肝癌、结直肠癌等多种肿瘤的增殖、侵袭和耐药性有关,其中 β -catenin 的累积和核内转移是该通路激活的关键事件,可激活下游靶基因的表达,促进肿瘤的生长和转移^[14]。正常生理条件下, β -catenin 处于功能抑制状态,当 Wnt/ β -catenin 通路被激活后, β -catenin 会被蛋白酶体复合物磷酸化降解,细胞间黏附能力被抑制, β -catenin 转移至细胞质内,调节下游增殖、迁移等基因与蛋白如 c-Myc、MMP-9 等的表达水平^[15]。c-Myc 是一种能够调控细胞增殖过程的重要基因,其过表达可促进细胞周期进程,进而促进肿瘤的发生;MMP-9 是一种基质金属蛋白酶,可在降解 IV 型胶原蛋白、弹性蛋白酶的同时降解、破坏基底膜,促进癌细胞向基底膜位置浸润、侵袭,进而促进癌细胞的迁移过程^[16]。贾晓晴等^[17]研究显示,巴西苏木素可以通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,抑制 SKOV3 细胞的增殖、迁移、侵袭与上皮间质转化过程。李娜等^[18]研究发现,*miR-7-5p*、*miR-152-3p* 可靶向 TCF4 表达来抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的活化,进而达到降低乳腺癌细胞化疗耐药及抑制上皮-间质转化进程。本研究中经尼拉帕尼处理后 β -catenin、c-Myc、MMP-9 表达显著降低,且 SKOV3 细胞存活率、细胞侵袭数量也显著降低,而同时经尼拉帕尼与过表达 TCF4 处理后结果相反,推测尼拉帕尼可能通过调控 TCF4 抑制 Wnt/ β -catenin 通路活化,进而抑制癌细胞活性及侵袭过程,与上述研究结果基本一致。但本研究未建立体内模型,尼拉帕尼在动物模型中是否具有相同的调节作用,是否通过 TCF4/Wnt/ β -catenin 信号通路来抑制肿瘤生长,还需进一步体内验证尼拉帕尼的作用及其可能调控机制研究。

本研究提示:尼拉帕尼能够抑制 SKOV3 细胞的活性及侵袭过程,可能与其调控 TCF4 抑制 Wnt/ β -catenin 通路水平有关。

参考文献:

- [1] 朱风婷,姜靖雯,张慧. 康艾注射液联合紫杉醇和顺铂化疗方案治疗晚期卵巢癌的临床效果及不良反应[J]. 世界中医药, 2022, 17(4): 527-530.

- [2] 康皓静, 白书衡, 李茸, 等. 基于免疫相关基因构建卵巢癌患者的预后模型[J]. 实用肿瘤杂志, 2023, 38(4): 347—354.
- [3] 李洁, 姜洁. 卵巢癌靶向治疗应用及进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2024, 25(4): 289—291.
- [4] 李俊, 王晓黎, 俞岩, 等. *lncRNA HAGLR* 促卵巢癌细胞生长和上皮-间充质转化的机制研究[J]. 局解手术学杂志, 2024, 33(6): 491—496.
- [5] 郭伟, 魏亚哲, 李鑫. P16INK4A 调控 Wnt/ β -catenin 信号通路对结肠腺癌细胞生物学行为的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2024, 38(10): 1006—1012.
- [6] 李华道, 林丽桥, 梁羽冰, 等. 鱼腥草对肝癌细胞生物学行为的影响及网络药理学分析[J]. 中国癌症防治杂志, 2024, 16(3): 277—284.
- [7] 孙小单, 赵沛妍, 刘旭莹, 等. SIRT5 调控卵巢癌细胞侵袭转移及糖酵解的机制研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2024, 37(5): 385—392.
- [8] 吴文娟, 李妮. BCL2L1 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制卵巢癌细胞的生长与转移[J]. 中国优生与遗传杂志, 2024, 32(11): 2241—2248.
- [9] 常旺燕, 李爱明, 窦丽, 等. TRIM21 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控卵巢癌细胞增殖及耐药[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(7): 749—756.
- [10] GONZALEZ-MARTÍN A, POTHURI B, VERGOTE I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25): 2391—2402.
- [11] 程丛丛, 李云秀, 袁海涛, 等. Wnt/ β -catenin 通路成分 Axin 和 TCF4 在卵巢癌中的研究进展[J]. 中国生育健康杂志, 2021, 32(1): 83—84, 101.
- [12] HUANG X, TANG F, WENG Z, et al. *miR*-591 functions as tumor suppressor in breast cancer by targeting TCF4 and inhibits Hippo-YAP/TAZ signaling pathway [J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 108. 2019-04-24 [2024-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31049030/>.
- [13] TAO T, ZHANG Y, GUAN C, et al. Ubiquitin ligase TRIM22 inhibits ovarian cancer malignancy via TCF4 degradation [J]. *Mol Cancer Res*, 2024, 22(10): 943—956.
- [14] 魏艳会, 党洁. SPARC 介导卵巢颗粒细胞凋亡经由 Wnt/ β -catenin 信号通路[J]. 中国优生与遗传杂志, 2024, 32(12): 2501—2507.
- [15] 丁界先, 张津, 陈永刚, 等. Wnt 信号通路与肿瘤发生的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2019, 33(1): 73—77.
- [16] 夏晨, 江小红, 田辉. 松果菊苷调节 Wnt/ β -catenin 信号通路对肺癌细胞增殖、迁移和上皮间质转化的影响[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(7): 1049—1054.
- [17] 贾晓晴, 佟晓哲. 巴西苏木素通过激活 Wnt/ β -catenin 通路调控卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(9): 1237—1241.
- [18] 李娜, 张哲莹, 朱会芳, 等. *miR*-7-5p 和 *miR*-152-3p 联合调控 Wnt/ β -catenin 通路对乳腺癌细胞上皮-间质转化及化疗耐药的影响[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(7): 765—770.

(收稿日期 2024-12-22)

· 科学文摘 ·

非奈利酮联合恩格列净治疗慢性肾病和 2 型糖尿病患者的临床研究

引自: AGARWAL R, et al. Finerenone with empagliflozin in chronic kidney disease and type 2 diabetes [J/OL]. *N Engl J Med*, 2025. 2025-06-05 [2025-06-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40470996/>.

AGARWAL 等研究了非奈利酮联合恩格列净治疗慢性肾病和 2 型糖尿病患者的临床疗效与安全性。研究团队纳入患有慢性肾病(估计肾小球滤过率 $30 \sim 90 \text{ mL} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$)、蛋白尿[尿白蛋白(以 mg 计)与肌酐(以 g 计)比值为 $100 \sim \leq 5\,000$] 和 2 型糖尿病的受试者, 且已经服用肾素-血管紧张素系统抑制药, 以 1:1:1 的比例随机分组, 分别接受非奈利酮每天 10 或 20 mg(与恩格列净相匹配的安慰剂), 恩格列净每天 10 mg(与非奈利酮相匹配的安慰剂), 或非奈利酮和恩格列净的组合。主要结局是对数转化平均尿白蛋白与肌酐比值从基线到 180 d 的相对变化, 并评估了安全性。

该研究结果显示, 联合组入组 265 例、非奈利酮组入组 258 例、恩格列净组入组 261 例。在第 180 天, 联合治疗组的尿白蛋白与肌酐比值的降低比单独用非奈利酮大 29% (基线变化差异的最小二乘平均比值为 0.71, 95% 置信区间为 0.61 ~ 0.82, $P < 0.001$), 比单独用恩格列净大 32% (基线变化差异的最小二乘平均比值为 0.68, 95% 置信区间为 0.59 ~ 0.79, $P < 0.001$)。2 种药物单独或联合使用都不会导致严重的不良事件。导致停药的不良事件包括: 症状性低血压、急性肾损伤和高钾血症, 但并不常见。

该研究提示: 在同时患有慢性肾病和 2 型糖尿病的患者中, 与单独使用任何一种治疗相比, 使用非奈利酮联合恩格列净治疗可以更大程度地降低尿白蛋白与肌酐比值。