

siRNA沉默X连锁凋亡抑制蛋白基因逆转人耐紫杉醇 卵巢癌细胞耐药性的体内研究*

李冉红^{1,2,3}, 岳 驰^{2,3}, 魏宝宝^{2,3}, 刘 娟^{2,3}, 刘 辉^{2,3△}

1. 河南省人民医院 妇产科(郑州 450000); 2. 四川大学华西第二医院 妇产科(成都 610041);

3. 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)

【摘要】目的 探究小干扰RNA(siRNA)沉默X连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)基因表达对人耐紫杉醇卵巢癌细胞耐药性的逆转。**方法** 36只BALB/C-nu雌性裸鼠皮下接种人耐紫杉醇卵巢癌细胞株A2780/T, 建立耐紫杉醇卵巢癌裸鼠移植瘤模型, 再随机分为6组(每组6只), A组: 生理盐水组; B组: 紫杉醇组; C组: siRNA-阴性对照(siRNA-NC)+生理盐水组; D组: siRNA-NC+紫杉醇组; E组: siRNA-XIAP+生理盐水组; F组: siRNA-XIAP+紫杉醇组。待接种处形成粟粒大小的移植瘤时, C~F组于瘤体处注射 siRNA-XIAP或siRNA-NC, 注射剂量为每次每只裸鼠10 μ g, 每3 d注射1次, 共注射9次。在D、F组第1次siRNA干扰后开始按裸鼠体质量给予2 mg/kg紫杉醇(C、E组注射生理盐水), 每周1次, 0.2 mL/次, 腹腔内注射, 共注射4次。A、B组不给予siRNA干扰, 只进行紫杉醇或者生理盐水腹腔注射。siRNA处理27 d后处死裸鼠, 取出瘤体测质量, 计算抑瘤率; 采用实时荧光定量PCR和Western blot分别检测各组移植瘤细胞中XIAP的基因和蛋白表达水平; TUNEL法检测各组移植瘤细胞的凋亡情况。**结果** 转染阴性对照序列的生理盐水治疗(C组)抑瘤率最低、肿瘤质量最高、治疗效果最差, 仅使用紫杉醇治疗(B组)、仅转染阴性对照序列的紫杉醇治疗组(D组)、仅沉默XIAP而不使用紫杉醇治疗(E组)三者效果相当, 沉默XIAP且使用紫杉醇治疗组(F组)抑瘤率最高, 治疗效果最好($P<0.05$)。沉默XIAP后, F组与E组XIAP的基因和蛋白表达低于A~D组($P<0.05$)。细胞凋亡指数: F组最高, A组及C组最低($P<0.05$)。**结论** XIAP的沉默可逆转人耐紫杉醇卵巢癌细胞的耐药, 增强紫杉醇的治疗效果。

【关键词】 XIAP基因 移植瘤 卵巢癌 siRNA 紫杉醇耐药

In vivo Study of siRNA Silencing XIAP Gene to Reverse Taxol-resistance in Human Ovarian Cancer Cells LI Ran-hong^{1,2,3}, YUE Chi^{2,3}, WEI Bao-bao^{2,3}, LIU Juan^{2,3}, LIU Hui^{2,3△}. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Key Laboratory of Obstetric and Gynecologic and Pediatric Diseases and Birth Defects of Ministry of Education (Sichuan University), Chengdu 610041, China

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

【Abstract】Objective To study the relationship between down-regulated expression of X linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) gene and the reversal effect of taxol-resistance by using siRNA interference technology in the taxol-resistant ovarian cancer. **Methods** Randomly assigned the nude mice into six groups (6 in each group). Group A: normal saline; Group B: taxol; Group C: siRNA-NC+normal saline; Group D: siRNA-NC+taxol; Group E: siRNA XIAP+normal saline; Group F: siRNA XIAP+taxol. Each group was dealt with the corresponding processing depending on the agreed protocol and the transplanted tumors had a multi-point injection with reagents related siRNA, one time every 3 days, 9 times (27 d) in total. Taxol (2 mg/kg) was used in the intraperitoneal injection, 0.2 mL every time, once a week, for four weeks. After 27 d of siRNA treatment, xenograft volumes and qualities were measured and the inhibitory rate was calculated; RNA expression levels and protein levels of XIAP gene in xenografts were detected respectively by real-time fluorescent quantitative PCR and Western blot. Apoptosis of the transplanted tumor cells was examined by TUNEL method. **Results** Among the six groups, the proliferation of transplanted tumor in Group F was the slowest, and the tumor inhibition rate was the highest compared with control Group A, followed by Group E, and the tumor inhibition rate was the lowest in Group C. Group F and E expressed the lowest XIAP mRNA and protein expressions ($P<0.05$, vs. the other 4 groups). The apoptosis rate was highest in Group F, followed by Group E, and lowest in Group A and C ($P<0.05$). **Conclusion** XIAP siRNA has synergy with taxol in taxol-resistant ovarian cancer cells.

【Key words】 XIAP gene Xenograft Ovarian cancer siRNA Taxol-resistance

X连锁凋亡抑制蛋白(X linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)目前被一致认为是凋亡抑制蛋白家族中抗凋亡能力最强的内源性凋亡抑制因子, 在人类卵巢

* 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

癌^[1-4]、骨肉瘤^[5-6]、肝癌^[7-8]、胰腺癌^[9]、肺癌^[10]、乳腺癌^[11]、结肠癌^[12-13]、白血病^[14-15]等多种肿瘤中都有高表达。XIAP的高表达可能是肿瘤发生、化学耐药^[16]、放疗^[17]和细胞调控失衡^[18]的关键,其N端的杆状病毒重复序列区和C端的E3泛素连接酶活性均是其发挥抗凋亡作用必不可少的结构^[19-20]。XIAP可直接作用于执行凋亡的半胱天冬蛋白酶(caspase),分别从初始相和执行相抑制其活性,进而实现抗细胞凋亡的作用,引发肿瘤对化疗药物的耐药,故XIAP的高表达可能是卵巢癌耐药的直接原因^[21]。目前,国内外对XIAP在铂类耐药卵巢癌方面的研究较多^[4, 16],而在紫杉醇耐药性卵巢癌方面的研究甚少,我们前期研究^[12]在细胞水平上证实了卵巢癌对紫杉醇耐药与XIAP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。本研究拟在前期研究结果的基础上进行动物体内实验,观察XIAP在体内对卵巢癌的紫杉醇耐药的逆转,旨在为紫杉醇耐药性卵巢癌的基因治疗提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 主要试剂、细胞和实验动物

紫杉醇由四川大学华西第二医院惠赠, siRNA-阴性对照序列(NC)、siRNA-XIAP由上海吉玛制药技术有限公司合成, EntransterTM-*in vivo*购于北京英格恩生物科技有限公司; XIAP—抗(兔抗人XIAP抗体、鼠抗人 β -actin抗体)购自Abcam; TUNEL试剂盒购自Promega公司。人耐紫杉醇卵巢癌细胞株(A2780/T)引种于上海美轩生物科技有限公司, BALB/C-nu雌性裸小鼠40只, 4~6周龄, 体质量16~20 g, 购于成都达硕实验动物有限公司, 动物质量合格证号: SCXK(川)2013-24。动物实验过程严格按照《实验动物福利伦理审查指南(GB/T 35892 2018)》要求执行。

1.2 裸鼠皮下接种人耐紫杉醇卵巢癌细胞

取裸鼠40只, 接种前测体质量, 在超净工作台内收集对数生长期A2780/T细胞, 用含EDTA(质量分数为0.01%)的胰酶消化后悬浮于无血清培养基中, 调整细胞密度为 $2.5 \times 10^7 \text{ mL}^{-1}$ 。于裸鼠左上肢背部皮肤接种, 每只皮下注入0.2 mL A2780/T细胞培养悬液(约含 5×10^6 个细胞)。每3 d测裸鼠的质量和皮下移植瘤的最长径(a , mm)和最短径(b , mm)进行体积(V , mm^3)估算, $V = 1/2(a \times b^2)$, 用于评估造模是否成功。

1.3 实验分组及干预

待接种处形成粟粒大小(直径0.3~0.5 cm)的皮下移植瘤时, 取其中瘤体大小相近的36只裸鼠随机分成6组, 每组6只, A组: 生理盐水组; B组: 紫杉醇组; C组: siRNA-NC+

生理盐水组; D组: siRNA-NC+紫杉醇组; E组: siRNA-XIAP+生理盐水组; F组: siRNA-XIAP+紫杉醇组; 由同一实验员按照各组不同方案局部瘤体多点注射, C~F组每次每只瘤体内注射剂量为10 μg siRNA(C、D组注射siRNA-NC, E、F组注射siRNA-XIAP)+10 μL DEPC水+5 μL 转染试剂, 每3 d注射1次, 共注射9次(27 d)。紫杉醇(20 mg/kg)溶于生理盐水中, 在D、F组第1次给予siRNA干扰后开始给药(C、E组注射生理盐水), 每周1次, 0.2 mL/次, 腹腔内注射, 共注射4次(第1天, 第8天, 第15天, 第23天)。A、B组不给予siRNA干扰, 只进行紫杉醇或者生理盐水腹腔注射。siRNA干预27 d后处死裸鼠, 取出瘤体, 测各组移植瘤质量、体积(V), 以此次体积测量值计算各组相对于对照组(A组)的抑瘤率($\%$)= $[(V_{\text{对照组}} - V_{\text{实验组}}) / V_{\text{对照组}}] \times 100\%$ 。比较各组的移植瘤质量和抑瘤率。每个组中有6个样本, 6个样本混合后每组分别取等质量的瘤体用于检测。检测前将瘤体组织置于 -70°C 冰箱备用。

1.4 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)法检测各组裸鼠移植瘤中XIAP mRNA表达水平

将各组移植瘤瘤体剪碎消化后用有机溶剂抽提各组中XIAP的RNA, 依次进行cDNA的制备、PCR扩增, XIAP基因DNA序列查询于NCBI人类基因组数据库, 引物由上海吉玛制药技术有限公司设计, 由Invitrogen公司合成。引物序列, XIAP, F: 5'-CGAGCTGGGTTTCTT TATACCG-3'; R: 5'-GCAATTTGGGGATATTCTCCTGT-3', 扩增产物长度292 bp; β -actin, F: 5'-CGTGACATTA AGGAGAAGCTG-3', R: 5'-CTAGAAGCATTTGCGG TGGAC-3', 扩增产物长度188 bp; 扩增反应条件: 94°C 4 min, 94°C 30 s、 56°C 30 s、 72°C 30 s 40个循环, 72°C 继续延伸7 min, 4°C 维持至结束。以 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算基因的相对表达量。然后以A组基因的表达式为1, 计算各组移植瘤组织中XIAP的mRNA相对A组的表达式。

1.5 Western blot检测各组裸鼠移植瘤XIAP蛋白的表达

取各组瘤体组织(均100 mg)充分剪碎, 每组6个样本混合后裂解提取蛋白质, 将蛋白样品与 $5\times$ 上样缓冲液(含 β -巯基乙醇)混合后, 煮沸变性、冰浴, 进行SDS变性10%聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)。分离后电转至硝酸纤维素膜上(100 mA, 90 min), 封闭; 一抗(兔抗人XIAP抗体、鼠抗人 β -tubulin抗体)稀释至1:1 000, TBST洗涤, 二抗孵育(稀释至1:3 000), TBST洗涤后曝光, 采用自动电泳凝胶定量图像分析系统分析结果判定, 以相应条带与内参条带积分光密度(OD)值的比值为目的蛋白的相对表达量。以A组蛋白的表达式为标准值1, 计算其它组XIAP条带亮度的相对值。

1.6 TUNEL法检测各组裸鼠移植瘤的细胞凋亡情况

取各组瘤块组织,多聚甲醛固定,石蜡包埋切片,每组选择两个样切片,按TUNEL试剂盒说明书操作。光学显微镜下进行结果观察。结果判定:每张切片在400倍镜下读取分析,以凋亡细胞数占细胞总数的百分比为凋亡指数(AI)。

1.7 统计学方法

所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 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法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 裸鼠及移植瘤生长情况

2.1.1 成瘤及裸鼠一般情况 接种后1周左右,裸鼠接种部位长出直径约0.3~0.5 cm的结节并逐渐长大,周围有新生血管形成,表明造模成功。40只成瘤38只,成瘤率95.0%。成瘤后各组裸鼠及离体移植瘤见图1。接种前后裸鼠精神、活动、饮食、排便及对外界刺激的反应等无明显变化,随瘤体增大,裸鼠精神、饮食及对外界反应均降低。

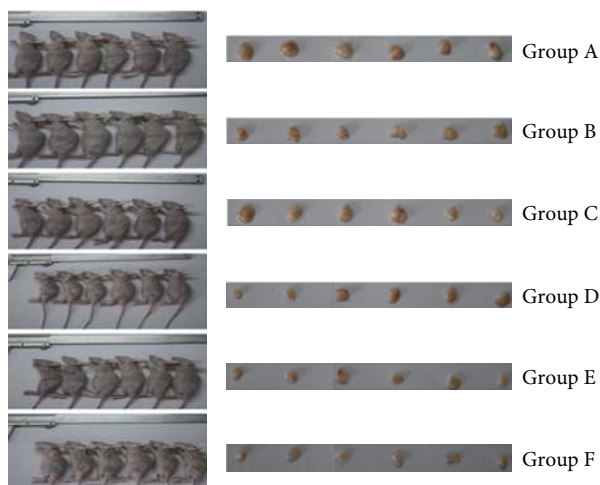


图1 各组成瘤裸鼠及离体移植瘤

Fig 1 Nude mice and xenograft in each group

A: Normal saline; B: Taxol; C: siRNA-NC+normal saline; D: siRNA-NC+taxol; E: siRNA XIAP+normal saline; F: siRNA XIAP+taxol

2.1.2 不同治疗方案对移植瘤生长的影响 见表1。移植瘤质量比较: A组和C组移植瘤质量最高,使用紫杉醇治疗(B组和D组)或者仅沉默XIAP(E组)移植瘤质量相当,沉默XIAP且使用紫杉醇治疗(F组)可使移植瘤质量降到最低。抑瘤率比较: C组抑瘤率最低、治疗效果最差,仅使用紫杉醇治疗(B组)、转染阴性对照序列的紫杉醇治疗(D组)、仅沉默XIAP而不使用紫杉醇治疗(E组)三者抑瘤率相当,沉默XIAP且使用紫杉醇治疗(F组)抑瘤率

最高,治疗效果最好。抑瘤率比较: C组抑瘤率最低、治疗效果最差,仅使用紫杉醇治疗(B组)、转染阴性对照序列的紫杉醇治疗(D组)、仅沉默XIAP而不使用紫杉醇治疗(E组)三者抑瘤率相当,沉默XIAP且使用紫杉醇治疗(F组)抑瘤率最高,治疗效果最好。

表1 各组小鼠中移植瘤质量和抑瘤率
Table 1 Tumor mass and inhibitory rate in each group

Group	n	Tumor mass/g	Inhibitory rate/%
A	6	0.50±0.06	—
B	6	0.28±0.01	57.269
C	6	0.42±0.13 [#]	25.717 [#]
D	6	0.26±0.07 [*]	66.792 [*]
E	6	0.25±0.06 [*]	72.782 [*]
F	6	0.17±0.03 ^{*,#}	84.574 ^{*,#}

* $P < 0.05$, vs. Group A; # $P < 0.05$, vs. Group B. A-F denote the same as fig 1

2.2 各组移植瘤XIAP的mRNA表达情况

见图2。经过siRNA-XIAP处理的E组和F组, XIAP mRNA表达降低, E组和F组差异无统计学意义。未沉默XIAP的A~D组XIAP mRNA表达差异均无统计学意义, 这4组与E、F组差异有统计学意义($P < 0.05$), 证明XIAP正确沉默。

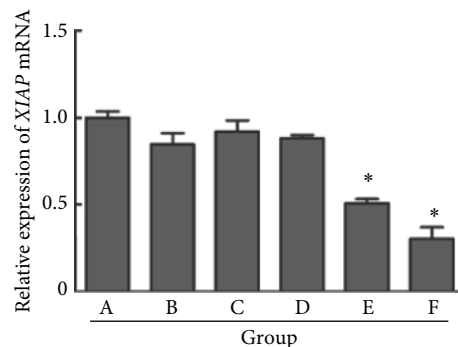


图2 各组裸鼠移植瘤中XIAP基因的mRNA表达水平 (n=6)

Fig 2 The mRNA expression of XIAP in different groups (n=6)

* $P < 0.05$, vs. Group A-D. A-F denote the same as fig 1

2.3 各组移植瘤中XIAP的蛋白表达情况

如图3、图4。Western blot 结果显示: 与mRNA结果一致, 沉默XIAP后, E组和F组XIAP蛋白最低, 低于A~D组($P < 0.05$); E组和F组XIAP蛋白差异无统计学意义, A~D组XIAP蛋白差异无统计学意义。

2.4 各组移植瘤的细胞凋亡情况

见表2。F组AI最高, E组次之, 高于B组与D组, 而A组与C组AI最低($P < 0.05$)。B组与D组差异无统计学意义,

A 组与 C 组差异无统计学意义。沉默 XIAP 对 AI 的影响大于紫杉醇治疗。

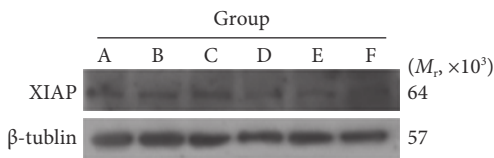


图 3 Western blot 检测各组裸鼠移植瘤细胞中 XIAP 的蛋白表达情况
Fig 3 The XIAP protein expression in different groups
A-F denote the same as fig 1

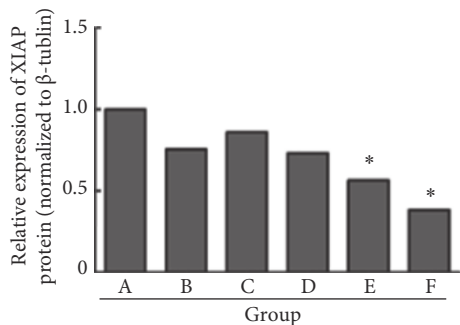


图 4 各组移植瘤细胞中 XIAP 的蛋白相对表达情况 (n=6)
Fig 4 The relative expression of XIAP protein in different groups detected by Western blot (n=6)
A-F denote the same as fig 1. * P<0.05, vs. Group A-D

表 2 各组移植瘤的细胞凋亡指数的比较
Table 2 Apoptosis index (AI) of each group

Group	n	AI
A	6	12.70%±0.87% [△]
B	6	26.70%±0.58%
C	6	15.30%±2.84% [#]
D	6	29.20%±5.24%
E	6	32.80%±2.31% [#]
F	6	45.90%±7.03% [△]

[△] P<0.05, vs. other groups; [#]P<0.05, vs. Group B. A-F denote the same as fig 1

3 讨论

国内外许多研究证实 XIAP 的高表达与多种肿瘤的耐药性相关,下调其表达可促进肿瘤细胞的凋亡,增强癌细胞对化疗药物的敏感性,这亦被我们之前的研究证实^[22]。但是国内外有关 XIAP 与耐紫杉醇的卵巢癌的研究甚少,本研究建立裸鼠移植瘤模型,模拟人体内环境,采用 siRNA 干扰技术下调 XIAP 基因的表达,明确 XIAP 在卵巢癌紫杉醇耐药发生及对逆转紫杉醇耐药的作用,结果提示 siRNA-XIAP 可抑制癌细胞的增殖,促进癌细胞的凋亡,其效果可

能与紫杉醇相当,两者共同作用可明显抑制耐紫杉醇卵巢癌细胞的增殖,明显促进癌细胞的凋亡,证实了抑制 XIAP 的高表达可增强卵巢癌细胞对紫杉醇的敏感性这一推论。另外,ZHANG 等^[16]在研究耐顺铂卵巢癌细胞系 A2780/DDP 的研究中同样发现耐药性卵巢癌细胞中存在 XIAP 的过表达,下调 XIAP 基因的表达可增强卵巢癌细胞对化疗药物顺铂的敏感性,促进癌细胞的凋亡,XIAP 基因的过表达与卵巢癌细胞的耐药性密切相关。本研究结果显示:经 siRNA-XIAP 处理的两组,XIAP 的表达量均较其他组降低,表明利用针对 XIAP 的特异 siRNA 干扰技术,成功实现了裸鼠耐紫杉醇卵巢癌移植瘤细胞中 XIAP 基因表达的下调。

另外,耐紫杉醇卵巢癌移植瘤细胞的凋亡结果显示:siRNA-XIAP 联合紫杉醇的凋亡率最高,其次为单用 siRNA-XIAP 和紫杉醇组,结合各组移植瘤细胞中的 XIAP 在 mRNA 及蛋白水平的表达结果,可知 XIAP 基因的高表达很可能为卵巢癌对紫杉醇耐药的关键发生机制之一,通过特异性的 siRNA 干扰技术有可能逆转这一化疗耐药性。另外,GE 等^[23]在 XIAP 与上皮性卵巢癌的研究中同样发现下调 XIAP 基因的表达可抑制肿瘤细胞的增生,促进肿瘤细胞的凋亡,增强耐药性卵巢癌细胞对化疗药物的敏感性,这与我们的结果相一致。

综上,本研究认为:XIAP 的高表达与卵巢癌细胞对紫杉醇的耐药性相关,利用特异性的 siRNA 下调耐紫杉醇卵巢癌细胞的 XIAP 的表达,可抑制癌细胞的生长,促进癌细胞的凋亡,增强耐药性卵巢癌细胞对紫杉醇的敏感性,siRNA-XIAP 与紫杉醇联合应用可显著增强紫杉醇对耐药性卵巢癌细胞的杀伤作用,该研究有望为耐药性卵巢癌的靶向治疗的临床应用及卵巢癌诊疗方案的完善提供理论与实验依据。

本实验课题为随机对照动物实验,模拟了耐药性卵巢癌在人体内发生发展的内环境,但存在一些局限:实验中每组动物数量还不成规模,仍需要更大规模的实验研究进行证实;本实验直接采用化学合成的 siRNA-XIAP 对耐药性卵巢癌移植瘤进行瘤内多点注射进行干扰,在处理过程中有可能存在 siRNA 在瘤体内干扰效果分布不均或干扰效率的不稳定,对最终凋亡率可能存在一定的影响,结果可能不十分稳定。另外,卵巢癌耐药的发生是一个内、外环境相互作用的复杂过程,多种基因如细胞凋亡基因、癌基因、抑癌基因等参与耐药性卵巢癌的发生发展,siRNA-XIAP 与紫杉醇联合应用可显著增强紫杉醇对耐药性卵巢癌细胞的杀伤作用,具体发生机制尚待我们进一步研究证实,目前研究尚不能排除 siRNA-XIAP 与紫

杉醇在抗肿瘤方面具有协同作用,这亦是我們下一步的工作重心与目标。

参 考 文 献

- [1] ZHAO W J, DENG B Y, WANG X M, *et al.* XIAP associated factor 1 (XAF1) represses expression of X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) and regulates invasion, cell cycle, apoptosis, and cisplatin sensitivity of ovarian carcinoma cells. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(6): 2453–2458.
- [2] LI X, CHEN W, ZENG W, *et al.* microRNA-137 promotes apoptosis in ovarian cancer cells via the regulation of XIAP. *Br J Cancer*, 2017, 116(1): 66–76.
- [3] LEUNG D T H, NGUYEN T, OLIVER E M, *et al.* Combined PPARgamma activation and XIAP Inhibition as a potential therapeutic strategy for ovarian granulosa cell tumors. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(2): 364–375.
- [4] THIBAULT B, GENRE L, LE N A, *et al.* DEBIO 1143, an IAP inhibitor, reverses carboplatin resistance in ovarian cancer cells and triggers apoptotic or necroptotic cell death. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17862.
- [5] QU Y, XIA P, ZHANG S, *et al.* Silencing XIAP suppresses osteosarcoma cell growth, and enhances the sensitivity of osteosarcoma cells to doxorubicin and cisplatin. *Oncol Rep*, 2015, 33(3): 1177–1184.
- [6] LIU X G, XU J, LI F, *et al.* Down-regulation of miR-377 contributes to cisplatin resistance by targeting XIAP in osteosarcoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(5): 1249–1257.
- [7] BAO W, ZHU F, DUAN Y, *et al.* HtrA1 resensitizes multidrug-resistant hepatocellular carcinoma cells by targeting XIAP. *Biomed Pharmacother*, 2015, 70: 97–102.
- [8] ZHEN M C, WANG F Q, WU S F, *et al.* Identification of mTOR as a primary resistance factor of the IAP antagonist AT406 in hepatocellular carcinoma cells. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 9466–9475.
- [9] CAO L P, SONG J L, YI X P, *et al.* Double inhibition of NF-kappaB and XIAP via RNAi enhances the sensitivity of pancreatic cancer cells to gemcitabine. *Oncol Rep*, 2013, 29(4): 1659–1665.
- [10] AUGERI D J, LANGENFELD E, CASTLE M, *et al.* Inhibition of BMP and of TGFbeta receptors downregulates expression of XIAP and TAK1 leading to lung cancer cell death. *Mol Cancer*, 2016, 15: 27[2019-04-07].<https://doi.org/10.1186/s12943-016-0511-9>.
- [11] NESTAL DE MORAES G, DELBUE D, SILVA K L, *et al.* FOXM1 targets XIAP and Survivin to modulate breast cancer survival and chemoresistance. *Cell Signal*, 2015, 27(12): 2496–2505.
- [12] HUA Y, ZHU Y, ZHANG J, *et al.* miR-122 Targets X-linked inhibitor of apoptosis protein to sensitize oxaliplatin-resistant colorectal cancer cells to oxaliplatin-mediated cytotoxicity. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(5): 2148–2159.
- [13] XIONG Z, FU Z, SHI J, *et al.* HtrA1 Down-regulation induces cisplatin resistance in colon cancer by increasing XIAP and activating PI3K/Akt pathway. *Ann Clin Lab Sci*, 2017, 47(3): 264–270.
- [14] SARA EI R, SOLEIMANI M, MOVASSAGHPOUR A A, *et al.* The role of XIAP in resistance to TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in leukemia. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1010–1019.
- [15] LI S, CHEN D, PEI R, *et al.* L-Tetrahydropalmatine induces apoptosis in EU-4 leukemia cells by down-regulating X-linked inhibitor of apoptosis protein and increases the sensitivity towards doxorubicin. *Curr Mol Med*, 2017, 17(3): 236–245.
- [16] ZHANG X, HUANG L, ZHAO Y, *et al.* Downregulation of miR-130a contributes to cisplatin resistance in ovarian cancer cells by targeting X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) directly. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, 45(12): 995–1001.
- [17] FLANAGAN L, KEHOE J, FAY J, *et al.* High levels of X-linked Inhibitor-of-apoptosis protein (XIAP) are indicative of radio chemotherapy resistance in rectal cancer. *Radiat Oncol*, 2015, 10: 131[2019-04-07].<https://doi.org/10.1186/s13014-015-0437-1>.
- [18] HE X, KHURANA A, MAGUIRE J L, *et al.* HtrA1 sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin-induced cytotoxicity by targeting XIAP for degradation. *Int J Cancer*, 2012, 130(5): 1029–1035.
- [19] MIYAMOTO M, TAKANO M, IWAYA K, *et al.* X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis as a key factor for chemoresistance in clear cell carcinoma of the ovary. *Brit J Cancer*, 2014, 110: 2881–2886.
- [20] CHAUDHARY A K, YADAV N, BHAT T A, *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.
- [21] SCHIMMER A D, DALILI S, BATEY RA, *et al.* Targeting XIAP for the treatment of malignancy. *Cell Death Differ*, 2006, 13(2): 179–188.
- [22] 岳驰, 李冉红, 刘辉. XIAP基因与耐紫杉醇卵巢癌细胞A2780/Taxol耐药关系的研究. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(3): 337–341.
- [23] GE G, ZHANG W, NIU L, *et al.* miR-215 functions as a tumor suppressor in epithelial ovarian cancer through regulation of the X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1816–1822.

(2019-04-22收稿, 2020-02-17修回)

编辑 吕 熙