

SLFN11 基因表达对 SW480 细胞 L-OHP 敏感度的影响

田 力 张宁坤 杨 璐 夏 菁 彭朝胜

摘 要 **目的** 探讨 SLFN11 基因表达对奥沙利铂抑制结直肠癌细胞株 SW480 生长的影响。**方法** 通过 SLFN11 基因沉默 (siRNA) 降低 SLFN11 基因表达水平,并通过 RT-qPCR 和 Western blot 法方法鉴定 SLFN11 基因 mRNA 和蛋白表达水平;利用 MTT 实验验证奥沙利铂对 SW480 细胞株生长增殖的影响;通过流式细胞仪检测 SW480 细胞周期及细胞凋亡情况。**结果** siRNA 干扰可特异性地显著降低 SW480 细胞株 SLFN11 基因的表达和蛋白表达水平,MTT 实验发现 SLFN11 基因沉默组较基因未干扰组,奥沙利铂对 SW480 细胞株的生长抑制明显减低 ($P < 0.05$),而且减弱奥沙利铂对 SW480 细胞株的细胞凋亡的诱导 ($P < 0.01$),减少 G₂/M 期细胞周期阻滞 ($P < 0.01$)。**结论** SLFN11 基因低表达可以降低 SW480 细胞对奥沙利铂的敏感度,可能预测奥沙利铂治疗结直肠癌细胞的疗效。

关键词 结直肠癌 SLFN11 奥沙利铂 细胞周期 细胞凋亡

中图分类号 R735 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.07.021

Effect of SLFN11 Expression on the Sensitivity of Oxaliplatin in Colorectal Cancer Cells. TIAN Li, ZHANG Ningkun, YANG Lu, et al. Day Diagnosis and Treatment Department, The Sixth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100037, China

Abstract Objective To discuss the effect of SLFN11 expression on Oxaliplatin inhibiting SW480 cell line growth. **Methods** The expression of SLFN11 was downregulated by small RNA interference (siRNA) targeting at SLFN11 gene. RT-qPCR and Western blot analysis were used to detect the mRNA and protein expression of SLFN11 respectively. Cell proliferation was detected by the MTT assay, and further cell apoptosis rate and cell cycle arrest were determined by flow cytometry. **Results** The expression level of SLFN11 in SW480 cells was reduced significantly by SLFN11 siRNA. Downregulation of SLFN11 significantly decreased the Oxaliplatin-induced anti-proliferative activity ($P < 0.05$), apoptosis and cell cycle arrest ($P < 0.01$). **Conclusion** SLFN11 expression could promote Oxaliplatin-induced anti-tumor effect in SW480 cells, suggesting that SLFN11 might be used as a predictive biomarker for Oxaliplatin sensitivity in colorectal cancer treatment.

Key words Colorectal cancer (CRC); Schlafen 11 (SLFN11); Oxaliplatin (L-OHP); Cell cycle; Apoptosis

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC), 全球最常见的恶性肿瘤之一,其发生率及病死率分居肿瘤第 3 位及第 2 位,我国 CRC 发生率及病死率也具此特点^[1,2]。40%~60% 初诊 CRC 患者发现时就已为进展期^[3];40% 早期根治性手术切除术后的患者会出现复发或发生远处转移^[4]。抗肿瘤药物是患者的主要治疗手段,奥沙利铂 (oxaliplatin, L-OHP) 是治疗 CRC 的重要化疗药物之一,但其有效率因耐药和毒性反应而降低。因此,寻找 L-OHP 药物的疗效预

测因子、制定合理的个体化治疗方案,是肿瘤治疗的一个重要方向。

SLFN11 (Schlafen 11) 基因属人源性 Slfn (Schlafen) 家族成员之一。Slfns 基因家族包括 10 种鼠源和 5 种人类亚型,据基因同源性和编码蛋白的大小可以分成 3 组^[5]。研究发现,SLFN 蛋白为 SLFN1,在 NIH-3T3 成纤维细胞中异位表达时观察到 G₀/G₁ 期细胞周期停滞的情况,故而将其命名为 Schlafen1^[6]。该家族基因具有对细胞生长起重要的负调控作用,作为潜在的抑癌基因而被逐渐重视。众多临床研究证实 SLFN11 基因可影响抗肿瘤细胞铂类药物 (顺铂、卡铂) 的敏感度^[7,8]。

L-OHP 与顺铂、卡铂同属于烷化剂抗肿瘤药物,属于第 3 代铂类药物。但目前还没有关于 SLFN11 基因表达和 L-OHP 敏感度相关的细胞学研

基金项目:中国人民解放军海军总医院创新培育基金资助项目 (CXPY201710)

作者单位:100048 北京,中国人民解放军总医院第六医学中心日间诊疗科 (田力、杨璐、夏菁、彭朝胜),心血管内科实验室 (张宁坤)

通信作者:彭朝胜,电子信箱:pcsbl@sina.com

究,临床研究也很少,研究显示,SLFN11 高表达可影响 CRC 以 L - OHP 为基础的联合化疗的患者预后。这提示 SLFN11 与 L - OHP 疗效可能存在一定的相关性,但由于此研究仅为单中心小样本量临床研究,其结果的可靠性需要进一步在细胞学及临床上得到证实。因此本项目拟从细胞学层面体外验证 SLFN11 对 L - OHP 抑制人直肠癌细胞(SW480)作用的影响,探索 SLFN11 表达水平对 L - OHP 疗效的评估意义,为寻找该药预测因子提供依据。

材料与方法

1. 主要材料和试剂:SLFN11siRNA 序列(汉恒生物科技有限公司)、mock 序列(汉恒生物科技公司)、SLFN11 基因和内参基因 GAPDH 序列[生工生物工程(上海)股份公司]、Lipo6000™转染试剂(C0526,上海碧云天生物技术有限公司)、AG RNAex Pro reagent(AG21102,湖南艾科瑞生物工程公司)、Evo M - MLV RT Premix for qPCR(AG11706,湖南艾科瑞生物工程公司)、SYBR Green Premix Pro Taq HS qPCR Kit(AG11701,湖南艾科瑞生物工程公司)、SLFN11 一抗(26060 - 1 - AP,武汉三鹰生物技术有限公司)、HRP 标记的兔抗羊 IgG(ZB - 2301,北京中杉金桥生物技术有限公司)、细胞周期与凋亡检测试剂盒(C1052,上海碧云天生物技术有限公司)、L - OHP(HY - 17371,美国 MedChemExpres 公司)。

2. SW480 细胞培养:使用含 10% 胎牛血清 L - 15 培养液,培养人结肠癌细胞系 SW480(CL - 0223A,武汉普诺赛生命科技有限公司)。待铺板率达到 80% ~ 90% 时,经 0.25% 胰酶消化,1000r/min 离心 5min,重悬后按 1:2 进行传代,随后选取处于对数生长期细胞进行后续实验。为了避免实验误差并保证数据可重复性,每批实验验证中每组均设计 3 个生物学重复。

3. 小干扰 RNA (small interfering RNA, SLFN11siRNA)细胞转染:设计 3 组 SLFN11siRNA 序列和 1 组 mock 序列(表 1),以 1×10^5 /孔密度将 SW480 细胞接种于 6 孔板中,培养过夜,待细胞铺板率达到 30% ~ 40% 分组处理:①空白对照组(Control):未进行转染操作;②阴性对照组:siRNA - NC: mock 序列转染组;③3 个序列验证组:分别转染 SLFN11 - siRNA1 - A3。转染过程依 Lipo6000™转染试剂说明书进行。转染后 6h 更换新鲜培养基继续培养 48h。用于后续 RT - qPCR、Western blot 法、细胞周期与细胞凋亡实验。

表 1 SLFN11siRNA 引物序列

siRNA 单链	引物序列(5'→3')
siRNA1	上游引物:CGAUAACCUUCACACUCAATT
	下游引物:UUGAGUGUGAAGGUUAUCGTT
siRNA2	上游引物:UUGAGUGUGAAGGUUAUCGTT
	下游引物:UAUAUCGCAAAUAUCCUGGTT
siRNA3	上游引物:AUCCAAUAGCCAAGUACUUACTT
	下游引物:GUAAGUACUUGGCUAUUGGAUTT
siRNA - NC	上游引物:UUCUCCGAACGUGUCACGUTT
	下游引物:ACGUGACACGUUCGGAGAATT

4. RT - qPCR 检测:利用 RT - qPCR 检测(表 2) SLFN11 基因 mRNA 水平。提取细胞总 RNA,依试剂盒说明进行反转录合成 cDNA 上机进行检测。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算各组样本对空白对照组目的基因相对表达量,SLFN11 基因相对表达量 = $2^{-[\Delta C_t(SLFN11) - \Delta C_t(GAPDH)]}$ 。

表 2 SLFN11 基因 RT - qPCR 序列

基因名称	引物序列(5'→3')
SLFN11	上游引物:GACCACTGTACTCCAAGAAAGG
	下游引物:TCCTCTAGTCCTCTGTGCTC
GAPDH	上游引物:TGGTATCGTGGAAGGACTCATGAC
	下游引物:ATGCCAGTGAGCTTCCCGTTCAGC

5. Western blot 法检测 SLFN11 蛋白表达:收取各组细胞,加入含有蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解缓冲液,于冰上裂解 30min。4℃、12000r/min 离心 5min,进行总蛋白定量。取总蛋白 30μg 经 SDS - PAGE 电泳、转膜、SLFN11 一抗、HRP - IgG 二抗孵育后,利用 Image J 图像分析软件分析灰度值表示目的蛋白相对表达量:SLFN11 蛋白相对表达量(%) = siRNA 转染组灰度值/control 组灰度值 × 100%。

6. L - OHP 药物毒性实验:结合 RT - qPCR 和 Western blot 法检测结果,将 SW480 细胞分为两组,即 mock 组和 SLFN11 基因沉默组(SLFN11^{-/-})。用 PBS 配制 5mmol/L 药物母液,并稀释 0、0.9375、1.875、3.75、7.5、15、30、40、50μmol/L 9 个浓度。作用于转染细胞 48h 后,清洗细胞,采用 MTT 检测方法读取吸光度 A 值。细胞抑制率(%) = $1 - (\text{各药物浓度 A 值} / \text{未加药物 A 值}) \times 100\%$ 。据药物毒性数据,选取 L - OHP 浓度 3.75μmol/L 作用于 SW480 细胞株进行后续细胞周期及凋亡实验。

7. 细胞凋亡:细胞随机分为 4 组:control - BL 组:SW480 + siRNA - NC;control - L - OHP 组:SW480 + siRNA - NC + 3.75μmol/L L - OHP;SLFN^{-/-} - BL 组:SW480 + SLFN11siRNA;SLFN^{-/-} - L - OHP 组:

SW480 + SLFN11 siRNA + 3.75 $\mu\text{mol/L}$ L - OHP。细胞转染 48h 后更换含有 3.75 $\mu\text{mol/L}$ L - OHP 培养基,继续培养 48h。收取细胞按 Annexin V - FITC 凋亡染色试剂盒中的要求进行检测。细胞凋亡率(%) = 右下象限细胞比例(%) + 右上象限细胞比例(%)。

8. 细胞周期:依上述操作过程进行实验并收集细胞。经 1ml PBS 洗细胞 1 次,加入 500 μl PBS 4 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 30min。以标准程序用流式细胞仪检测,一般计数(2 ~ 3)万个细胞,荧光补偿调节使用正常 SW480 细胞,分析单个细胞上 PI 的荧光强度,软件自动拟合细胞周期。

9. 统计学方法:应用 GraphPad Prism Program 统

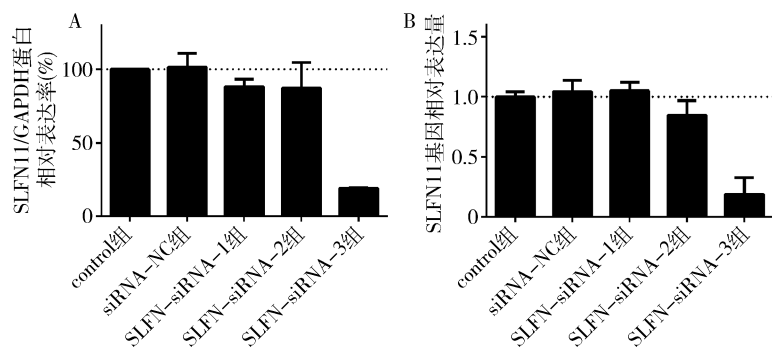


图1 RT - qPCR 和 WB 法检测 SLFN 基因和蛋白结果

A. RT - qPCR 检测 SLFN/GAPDH 表达比例; B. RT - qPCR 检测 SLFN 基因相对表达总量;

C. Western blot 法检测 SLFN11 siRNA 干扰后蛋白表达

2. SLFN11 基因沉默后对 L - OHP 抑制细胞生长影响:以 SLFN siRNA - 3 为刺激物制备 SW480 SLFN11 基因沉默模型,并进行药物 L - OHP 检测。结果表明,SLFN11 siRNA 干扰组(SLFN siRNA - 3)较未干扰(mock)组,细胞生长抑制率明显减低($P < 0.05$),未干扰组 IC_{50} 值为 36.19 $\mu\text{mol/L}$,SLFN11 siRNA 干扰组 IC_{50} 值为 43.55 $\mu\text{mol/L}$ 。说明 SLFN11 基因沉默可有效降低 L - OHP 对 SW480 抑制作用的敏感度(图 2)。

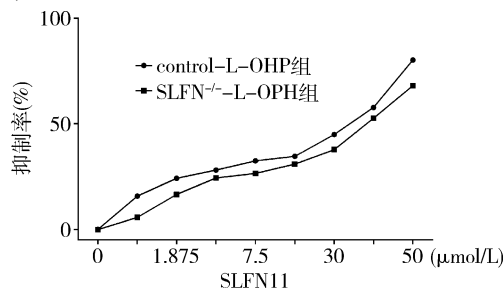


图2 SLFN 11 沉默对 L - OHP 抑制 SW480 细胞生长的影响

计学软件对数据进行分析作图,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. SLFN11 基因 mRNA 低表达有效 siRNA 筛选:结合 RT - qPCR 和 Western blot 法分别对 SLFN11 基因 mRNA 和蛋白表达情况进行分析。结果发现,与空白对照比较,siRNA - NC 组、SLFN siRNA - 1 和 SLFN siRNA - 2 组对 SW480 细胞 SLFN11 mRNA 和蛋白表达均无显著性影响(图 1),而 SLFN siRNA - 3 显著降低了 SLFN11 mRNA 和蛋白的表达,分别降低约 90% 和 80%。

3. SLFN11 基因沉默对 L - OHP 诱导 SW480 细胞凋亡的影响:对 SW480 凋亡率统计分析得出,与 control - BL 组(4.51% $\pm$ 0.25%)比较,L - OHP 药物干预(control - L - OHP 组,29.86% $\pm$ 0.28%)SW480 细胞凋亡率极显著升高,提高 25.35% ($P < 0.05$)。与 SLFN^{-/-} - BL 组比较(6.56% $\pm$ 0.30%),SLFN^{-/-} - L - OHP 组细胞凋亡率(12.79% $\pm$ 0.29%)极显著地增加,提高 6.23% ($P < 0.05$)。与 control - L - OHP 组比较,SLFN^{-/-} - L - OHP 组细胞凋亡率极显著降低($P < 0.05$),降低 17.07%。与 control - BL 组比较,SLFN^{-/-} - BL 组细胞凋亡率差异无统计学意义($P > 0.05$)。检测结果显示,一方面 L - OHP 可有效诱导 SW480 凋亡;另一方面 SLFN11 基因沉默后能够有效抑制 L - OHP 诱发的肠癌细胞凋亡行为(图 3、图 4)。

4. SLFN11 基因沉默对 L - OHP 阻滞 SW480 细胞周期的影响:对 SW480 细胞周期 G₂/M 期比例进行统计分析,与 control - BL 组(23.30% $\pm$ 0.13%)

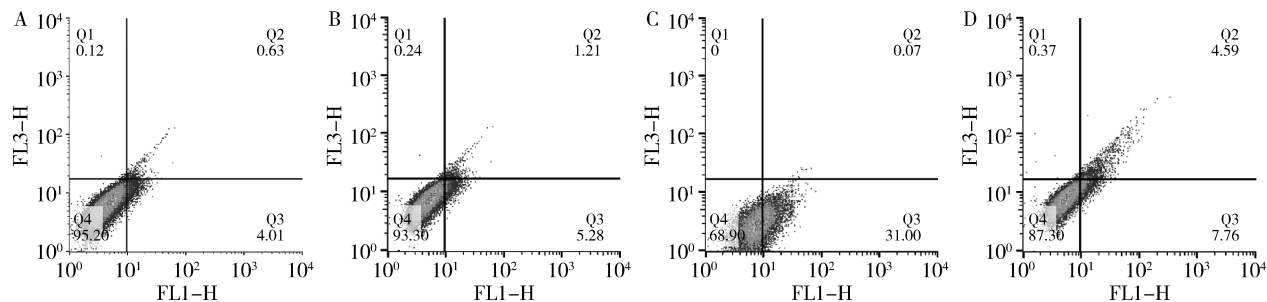


图 3 SLFN11 对 L - OHP 阻滞 SW480 细胞株细胞凋亡的影响

A. control - B 组凋亡细胞百分比; B. SLFN^{-/-} - BL 组凋亡细胞百分比; C. control - L - OHP 组凋亡细胞百分比; D. SLFN^{-/-} - L - OHP 组凋亡细胞百分比

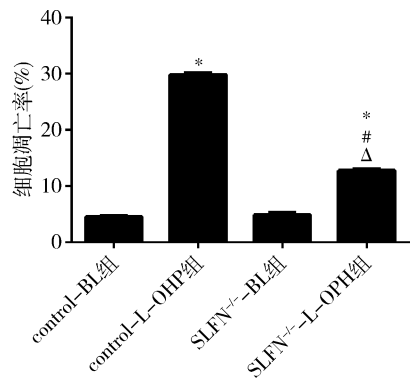


图 4 SLFN11 基因沉默对 L - OHP 诱导 SW480 细胞凋亡率

与 control - BL 组比较, * $P < 0.05$; 与 control - L - OHP 组比较, # $P < 0.05$; 与 SLFN^{-/-} - BL 组比较, Δ $P < 0.05$

比较, control - L - OHP 组 (32.04% ± 0.41%) SW480 细胞 G₂/M 期比例极显著增加, 升高 8.74% ($P < 0.05$)。与 SLFN^{-/-} - BL 组 (24.37% ± 0.30%) 比较, SLFN^{-/-} - L - OHP 组 (27.21% ± 0.31%) G₂/M 期比例显著增加 ($P < 0.05$), 升高 2.84%。SLFN11^{-/-} - L - OHP 组与 control - L - OHP 组比较 G₂/M 期比例显著降低 ($P < 0.05$), 减少了 4.83%。与 control - BL 组比较, SLFN^{-/-} - BL 组对细胞周期比例无显著影响 ($P > 0.05$, 图 4)。一方面表明 L - OHP 能够有效诱发肠癌细胞株 SW480 细胞周期阻滞。另一方面说明 SLFN11 敲除后能够有效抑制 L - OHP 诱发的肠癌细胞周期阻滞行为 (图 5、图 6)。

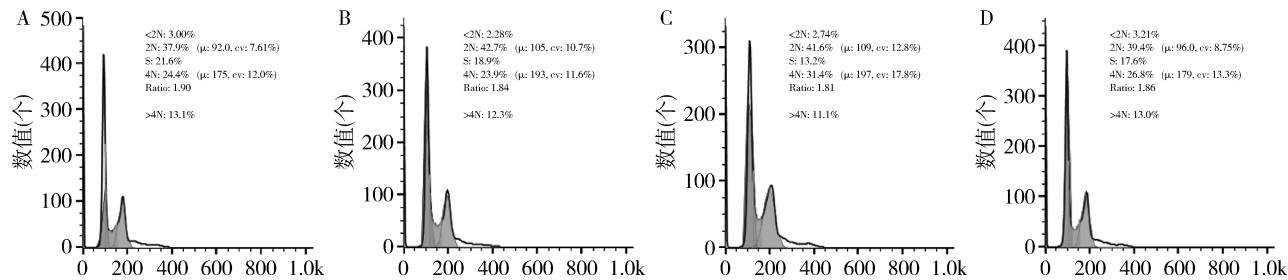


图 5 SLFN11 基因沉默对 L - OHP 诱导 SW480 周期变化影响

A. control - BL 组细胞周期分布; B. SLFN^{-/-} - BL 组细胞周期分布; C. control - L - OHP 组细胞周期分布; D. SLFN^{-/-} - L - OHP 组细胞周期分布

讨 论

化疗是进展期 CRC 患者重要治疗手段, 可有效提高患者总生存期和无疾病进展生存期。治疗基本按照肿瘤治疗 NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) 指南给予以 L - OHP 为基础的抗肿瘤治疗 FOLFOX (L - OHP + 氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙) 或 XELOX 方案 (L - OHP + 卡培他滨)。但因铂类药物包括 L - OHP 单药在肿瘤中的有效率不超过 20%,

联合用药有效率不超过 50%, 使用效果不够理想^[9,10]。至今在临床上仍未发现一个能够预测 L - OHP 疗效的标志物。因此, 探索 L - OHP 疗效预测因子的研究是实现肿瘤患者个体化治疗面临的迫切问题。

SLFN11 是 Slfns 基因家族之一, 由 Schwarz 等^[11]于 1998 年发现, 参与调控胸腺发育, 对细胞生长、分化和免疫等功能都有调节作用。Barretina 等^[12]研究

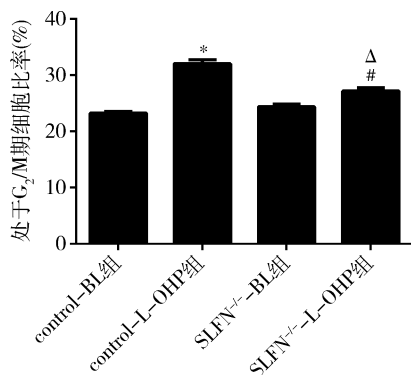


图6 SLFN11对L-OHP阻滞SW480细胞
周期G₂/M期比例影响

A. 与 control-BL 组比较, * $P < 0.05$; 与 control-L-OHP 组比较,
$P < 0.05$; 与 SLFN11^{-/-}-BL 组比较, Δ $P < 0.05$

发现,其可表达于多种细胞系,且不同肿瘤细胞SLFN11表达水平不一。SLFN11基因可使多种肿瘤细胞及多种抗肿瘤药物敏感,如铂类衍生物,拓扑异构酶抑制剂,DNA合成抑制剂和PARP抑制剂^[13]。Zoppoli等^[14]研究表明,CRC和卵巢癌肿瘤组织中的SLFN11表达分布范围明显较周围正常组织增大;但较周围正常组织,肿瘤组织SLFN11表达水平明显减低。随后的一些基础研究也证实了SLFN11基因可影响肿瘤细胞CPT-11和铂类药物(顺铂、卡铂)的敏感度,如卵巢癌患者的以铂类药物为基础的化疗效果显示,SLFN11基因高表达患者疗效要明显优于低表达患者^[15-17]。另外,SLFN11表达量与肿瘤细胞对DNA损伤药物的敏感度呈正相关,国内研究者认为主要是由于SLFN11高表达,促使复制蛋白A复合物(replication protein A complex,RPA)从单链DNA(single-stranded DNA,ssDNA)上脱落,抑制细胞周期维持和同源重组修复而造成对DNA损伤药物的敏感度^[18]。

L-OHP为第3代铂类药物,虽与顺铂、卡铂同属于致DNA损伤的烷化剂,目前还没有关于SLFN11基因表达和L-OHP敏感度相关的细胞学研究,临床研究也相对较少。2015年一项临床研究发现,结直肠癌患者辅助以L-OHP为基础的联合化疗治疗中,KRAS基因野生型患者与突变型患者生存率比较,差异无统计学意义,但KRAS野生型、SLFN11表达水平高的CRC患者预后良好,其3年及5年生存率较SLFN11低表达的患者明显升高^[19]。另外一项临床研究结果也表明,具有高SLFN11表达的胃癌患者比低SLFN11表达患者具有更好的生存期,在辅助以铂类(顺铂或L-OHP)为基础的联合化疗后,这种生存

期优势更加明显。激活SLFN11活性可以增加铂类药物的敏感度,而下调SLFN11表达水平则引起铂类药物的耐药性。研究还发现,长期L-OHP治疗可抑制SLFN11的表达,从而引起耐药^[20]。这些均提示SLFN11与L-OHP疗效可能存在一定的正相关性,但因这些临床研究仅为单中心小样本量临床研究,其结果的可靠性需进一步在细胞学及临床上得到证实。

笔者通过细胞学实验观察SLFN11对L-OHP抑制肿瘤细胞作用的影响,结果发现,经干预处理SLFN11基因表达减低后,L-OHP抑制SW480生长作用显著减弱。说明SLFN11基因低表达可减低SW480细胞株对L-OHP的敏感度,这与既往研究SLFN11基因表达影响肿瘤细胞对铂类药物敏感度的结论相一致,也与临床研究结果相符^[20,21]。进一步研究发现,SLFN11低表达,可显著减低L-OHP诱导的细胞凋亡和细胞周期阻滞,主要影响集中在细胞周期G₂/M期,与L-OHP引起肿瘤细胞G₂/M期停滞相一致,这更进一步证实了SLFN11表达水平影响L-OHP抗肿瘤效应。

对于CRC患者,以L-OHP为基础的化疗方案和以伊立替康(CPT-11)为基础的化疗均是重要的一线或二线化疗方案,而SLFN11被发现与包含CPT-11的拓扑异构酶抑制剂敏感度也密切相关,那么对于CRC患者,SLFN11基因表达显得尤为重要,可以考虑作为化疗药物选择的预测基因,对患者进行L-OHP或CPT-11药物治疗的分层筛选,尽可能指导个体化治疗,从而提高患者的有效治疗。

参考文献

- 1 Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040[J]. Transl Oncol, 2021, 14(10): 101174-101181
- 2 Zhang F, Zhang Y, Zhao W, et al. Metabolomics for biomarker discovery in the diagnosis, prognosis, survival and recurrence of colorectal cancer: a systematic review[J]. Oncotarget, 2017, 8(21): 35460-35472
- 3 Basak D, Uddin MN, Hancock J. The role of oxidative stress and its counteractive utility in colorectal cancer (CRC)[J]. Cancers: Basel, 2020, 12(11): 3336-3369
- 4 Dietvorst MH, Eskens FA. Current and novel treatment options for metastatic colorectal cancer: emphasis on aflibercept[J]. Biol Ther, 2013, 3(1): 25-33
- 5 陈淑敏, 马铃, 岑山. Schlafen 家族蛋白在肿瘤和病毒感染中的研究进展[J]. 遗传, 2020, 42(5): 444-451
- 6 Neumann B, Zhao L, Murphy K, et al. Subcellular localization of the Schlafen protein family[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 370(1): 62-66

(下转第112页)

- Sci, 2017, 32(7): 1207–1210
- 4 Li YJ, Chen Z. Cell – based therapies for rheumatoid arthritis: opportunities and challenges[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2022, 14: 1759720X221100294
- 5 雷后兴, 李水福. 中国畚族医药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 426–427
- 6 程科军, 李水福. 整合畚药学研究[M]. 北京: 科学出版社, 2017: 344–351
- 7 陈云奇, 陆志敏, 杨丽, 等. 树参嫩叶活性成分提取以及对提高獭兔免疫力的试验研究[J]. 林业科技通讯, 2017, 1: 47–50
- 8 刘敏, 陈梦, 陈桂云, 等. 基于 LC – MS 树参叶指纹图谱的建立[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(1): 40–44
- 9 Ben Mrid R, Bouchmaa N, Ainani H, *et al.* Anti – rheumatoid drugs advancements: new insights into the molecular treatment of rheumatoid arthritis[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 151: 113126
- 10 Dammacco R, Guerriero S, Alessio G, *et al.* Natural and iatrogenic ocular manifestations of rheumatoid arthritis: a systematic review[J]. Int Ophthalmol, 2022, 42(2): 689–711
- 11 郭元敏, 徐有水, 刘日才. 树参麻黄防己汤治疗痹证 58 例[J]. 实用中医药杂志, 2007, 23(3): 152
- 12 刘日才, 郭元敏. 树参麻木汤治疗痹证 63 例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2005, 12(6): 334
- 13 郑莉萍, 王庭芳, 熊礼燕, 等. 树参属植物化学成分及药理活性研究进展[J]. 药学实践杂志, 2011, 29(1): 4–7, 67
- 14 Alaaeldin E, Abou – Taleb HA, Mohamad SA, *et al.* Topical nano – vesicular spanlastics of celecoxib: enhanced anti – inflammatory effect and down – regulation of TNF – α , NF – κ B and COX – 2 in complete freund’s adjuvant – induced arthritis model in rats[J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16: 133–145
- 15 González – Ponce HA, Martínez – Saldaña MC, Rincón – Sánchez AR, *et al.* Hepatoprotective effect of opuntia robusta and opuntia streptacantha fruits against acetaminophen – induced acute liver damage[J]. Nutrients, 2016, 8(10): 607
- 16 Xu Y, Hong S, Zhao X, *et al.* Acupuncture alleviates rheumatoid arthritis by immune – network modulation[J]. Am J Chin Med, 2018, 46(5): 997–1019
- 17 Zhou B, Zhang H, Su X, *et al.* Therapeutic effects of a novel BAFF blocker on arthritis[J]. Signal Transduct Target Ther, 2019, 4: 19
- 18 Jung JW, Chun JH, Lee JS, *et al.* Characterization of CD4 – positive lymphocytes in the antiviral response of olive flounder (paralichthys oliveceus) to nervous necrosis virus[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 4180
- 19 Liu W, Bi S, Li C, *et al.* Purification and characterization of a new CRISPR – related protein from scapharca broughtonii and its immunomodulatory activity[J]. Mar Drugs, 2020, 18(6): 299
- 20 Chen X, Zhang H, Zeng W, *et al.* Far infrared irradiation suppresses experimental arthritis in rats by down – regulation of genes involved in inflammatory response and autoimmunity[J]. J Adv Res, 2021, 38: 107–118
- (收稿日期: 2022 – 05 – 30)
- (修回日期: 2022 – 08 – 04)
- (上接第 106 页)
- 7 Nogales V, Reinhold WC, Varma S, *et al.* Epigenetic inactivation of the putative DNA/RNA helicase SLFN11 in human cancer confers resistance to platinum drugs[J]. Oncotarget, 2016, 7(3): 3084–3097
- 8 Mu Y, Lou J, Srivastava M, *et al.* SLFN11 inhibits checkpoint maintenance and homologous recombination repair[J]. EMBO Rep, 2016, 17(1): 94–109
- 9 Mechetner E, Brünner N, Parker RJ. In vitro drug responses in primary and metastatic colorectal cancers[J]. Scand J Gastroenterol, 2011, 46(1): 70–78
- 10 Stein A, Arnold D. Oxaliplatin. a review of approved uses[J]. Expert Opin Pharmacother, 2012, 13(1): 125–137
- 11 Schwarz DA, Katayama CD, Hedrick SM. Schlafen, a new family of growth regulatory genes that affect thymocyte development[J]. Immunity, 1998, 9(5): 657–668
- 12 Barretina J, Caponigro G, Stransky N, *et al.* The cancer cell line encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity[J]. Nature, 2012, 483(7391): 603–607
- 13 Murai J, Thomas A, Miettinen M, *et al.* Schlafen 11 (SLFN11), a restriction factor for replicative stress induced by DNA – targeting anti – cancer therapies[J]. Pharmacol Ther, 2019, 201: 94–102
- 14 Zoppoli G, Regairaz M, Leo E, *et al.* Putative DNA/RNA helicase Schlafen – 11 (SLFN11) sensitizes cancer cells to DNA – damaging agents[J]. Proc Natl Acad Sci, 2012, 109(37): 15030–15035
- 15 Nogales V, Reinhold WC, Varma S, *et al.* Epigenetic inactivation of the putative DNA/RNA helicase SLFN11 in human cancer confers resistance to platinum drugs[J]. Oncotarget, 2016, 7(3): 3084–3097
- 16 Mu Y, Lou J, Srivastava M, *et al.* SLFN11 inhibits checkpoint maintenance and homologous recombination repair[J]. EMBO Rep, 2016, 17(1): 94–109
- 17 He T, Zhang M, Zheng R, *et al.* Methylation of SLFN11 is a marker of poor prognosis and cisplatin resistance in colorectal cancer[J]. Epigenomics, 2019, 9(6): 849–862
- 18 慕艳华. SLFN11 参与 DNA 损伤应答的分子机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018
- 19 Deng Y, Cai Y, Huang Y, *et al.* High SLFN11 expression predicts better survival for patients with KRAS exon 2 wild type colorectal cancer after treated with adjuvant oxaliplatin – based treatment[J]. BMC Cancer, 2015, 1(1): 1–7
- 20 Takashima T, Taniyama D, Sakamoto N, *et al.* Schlafen 11 predicts response to platinum – based chemotherapy in gastric cancers[J]. Br J Cancer, 2021, 125(1): 65–77
- 21 Tian L, Song S, Liu X, *et al.* Schlafen – 11 sensitizes colorectal carcinoma cells to irinotecan[J]. Anticancer Drugs, 2014, 25(10): 1175–1181
- (收稿日期: 2022 – 07 – 26)
- (修回日期: 2022 – 09 – 06)