OCTN2与前列腺癌细胞对奥沙利铂化疗敏感性的相关性Δ

褚　雷[1,2*]，徐　斌[3]，沙德厚[4]，王　磊[2]，程广舟[2]，张继东[5#]（1.徐州医科大学附属滕州医院泌尿外科，山东 枣庄 277500；2.济宁医学院附属滕州中心人民医院泌尿外科，山东 枣庄　277500；3.山东中医药大学中医药创新研究院，济南　250355；4.枣庄市妇幼保健院检验科，山东 枣庄　277100；5.济宁医学院附属滕州中心人民医院检验科，山东 枣庄　277500）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2023)12-1468-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.12.11

摘　要　目的　研究新型有机阳离子转运体2（OCTN2）与前列腺癌细胞对奥沙利铂化疗敏感性的相关性。**方法**　收集行前列腺癌根治术患者的前列腺癌组织标本，采用免疫组化法检查组织中的OCTN2蛋白表达；培养标本原代细胞得到前列腺癌细胞株。采用电感耦合等离子体质谱法检测癌细胞对低浓度（0.1 μmol/L）奥沙利铂的摄取量，采用Real time PCR及Western blot法检测癌细胞中OCTN2 mRNA及蛋白的表达水平；选择OCTN2蛋白表达最高及最低的前列腺癌细胞株，采用三磷酸腺苷肿瘤药物敏感性检测法（ATP-TCA）计算奥沙利铂对癌细胞的半数抑制浓度（IC_{50}）；采用MTT法检测血药峰浓度奥沙利铂（50 μmol/L）对前列腺癌细胞的抑制率。采用Spearman法分析前列腺癌细胞对奥沙利铂摄取量与奥沙利铂对前列腺癌细胞抑制率及OCTN2 mRNA表达的相关性。**结果**　OCTN2定位于癌细胞膜；癌细胞对奥沙利铂的摄取量为0.283±0.264（n=12）；不同癌细胞中OCTN2 mRNA和蛋白表达差异明显；OCTN2高表达的癌细胞对奥沙利铂的敏感性（IC_{50}为4.61 μmol/L）高于OCTN2低表达的癌细胞（IC_{50}为26.23 μmol/L）。奥沙利铂对癌细胞的抑制率为（25.4±10.8）%（n=12）。前列腺癌细胞对奥沙利铂的摄取量与奥沙利铂对前列腺癌细胞的增殖抑制率及前列腺癌细胞中OCTN2 mRNA表达水平三者间存在相关性（P<0.05）。**结论**　OCTN2高表达可能促进前列腺癌细胞对奥沙利铂的摄取，其表达水平可作为预测前列腺癌细胞对奥沙利铂化疗敏感性的参考依据之一。

关键词　新型有机阳离子转运体2；奥沙利铂；前列腺癌细胞；化疗敏感性

Correlation of OCTN2 with the chemosensitivity of prostate cancer cells to oxaliplatin

CHU Lei[1,2], XU Bin[3], SHA Dehou[4], WANG Lei[2], CHENG Guangzhou[2], ZHANG Jidong[5] (1. Dept. of Urology, the Affiliated Tengzhou Hospital of Xuzhou Medical University, Shandong Zaozhuang 277500, China; 2. Dept. of Urology, the Affiliated Tengzhou Central People's Hospital of Jining Medical University, Shandong Zaozhuang 277500, China; 3. Institute of Traditional Chinese Medicine Innovation, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 4. Dept. of Clinical Laboratory, Maternal and Child Health Care Hospital of Zaozhuang, Shandong Zaozhuang 277100, China; 5. Dept. of Laboratory, the Affiliated Tengzhou Central People's Hospital of Jining Medical University, Shandong Zaozhuang 277500, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To study the correlation of novel organic cation transporter 2 (OCTN2) with the chemosensitivity of prostate cancer cells to oxaliplatin. **METHODS** Tumor samples of patients receiving radical prostatectomy were collected, and OCTN2 protein was detected with immunohistochemistry; the primary cells of the specimen were cultivated to obtain prostate cancer cell line. Inductively coupled plasma mass spectrometry was used to detect the uptake of low concentration (0.1 μmol/L) of oxaliplatin by cancer cells. Real-time PCR and Western blot were used to detect the mRNA and protein expressions of OCTN2 in cancer cells; the prostate cancer cells with the highest and lowest expression of OCTN2 protein were selected, and IC_{50} of oxaliplatin to prostate cancer cells was analyzed by ATP-TCA method. The inhibitory rate of plasma peak concentration of oxaliplatin (50 μmol/L) to prostate cancer cells was detected by MTT assay. Spearman method was used to analyze the relationship of the uptake of oxaliplatin by prostate cancer cells with inhibitory rate of oxaliplatin to prostate cancer cells and mRNA expressions of OCTN2. **RESULTS** OCTN2 was located on the membrane of cancer cells, and the uptake of oxaliplatin by cancer cells was 0.283±0.264 (n=12). The

Δ **基金项目** 徐州医科大学附属医院发展基金资助项目（No. XYFY2021038）；济宁医学院青年教师科研扶持基金资助项目（No. JY2017FS034）

＊**第一作者** 主治医师，博士。研究方向：泌尿系肿瘤。E-mail：505916443@qq.com

\# **通信作者** 主管技师。研究方向：临床检验。E-mail：zjdtztougao@163.com

mRNA and protein expression of OCTN2 varied significantly among different cancer cells. The sensitivity of cancer cells with high expression of OCTN2 to oxaliplatin (IC_{50} of 4.61 μmol/L) was higher than that of cancer cells with lower expression of OCTN2 (IC_{50} of 26.23 μmol/L). The inhibitory rate of oxaliplatin to cancer cells was (25.4±10.8)% (n=12). There was a correlation between the uptake of oxaliplatin by prostate cancer cells and the inhibition rate of oxaliplatin to prostate cancer cells and mRNA expression of OCTN2 (P<0.05). **CONCLUSIONS** High-expressed OCTN2 may promote the uptake of oxaliplatin by prostate cancer cells, and its expression can serve as a reference for predicting the sensitivity of prostate cancer cells to oxaliplatin chemotherapy.

KEYWORDS novel organic cation transporter 2; oxaliplatin; prostate cancer cell; chemosensitivity

在发达国家，前列腺癌是威胁男性健康的第二大恶性肿瘤[1]。我国前列腺癌发病率低，但近年升高趋势明显，早期筛查严重滞后，40%～70%的患者在确诊时已出现转移[2]。化疗是晚期转移性前列腺癌的重要治疗手段[3]，但多西他赛一线化疗失败后的二线用药方案目前仍是空白[4]。已有研究表明，铂类化疗药物对一线化疗失败尤其是有小细胞癌分化倾向的肿瘤有抑制作用[5]。奥沙利铂为第三代铂类化疗药物，其对紫杉醇类药物治疗后进展的去势抵抗性前列腺癌疗效明显，但仍有部分患者对其不敏感[6]。因此，筛选对奥沙利铂敏感的患者并针对性实施化疗才可获得较好疗效。

研究表明，奥沙利铂只有进入肿瘤细胞内才能发挥抗肿瘤作用[7]。新型有机阳离子转运蛋白（novel organic cation transporter，OCTN）是奥沙利铂跨膜进入细胞内的重要途径[8]。基于此，本研究比较了不同前列腺癌细胞OCTN2的表达情况和对奥沙利铂的摄取量，以及奥沙利铂对癌细胞的抑制率，分析OCTN2与前列腺癌细胞对奥沙利铂化疗敏感性的相关性，以期为临床前列腺癌二线化疗方案的选择提供实验依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括iCAP TQ型电感耦合等离子体质谱仪（美国Thermo Fisher Scientific公司）、SpectraMax M2型全自动定量绘图酶标仪（美国Molecular Devices公司）、7300型Real Time PCR系统（美国ABI公司）、2325型二氧化碳孵箱和89501型恒温水浴箱（美国VWR公司）、IX73P2F型倒置显微镜和CKX53型光学显微镜（日本Olympus公司）、LB960型荧光测定仪（德国Berthold公司）、PowerPac200型电泳仪（美国Bio-Rad公司）、Tanon 4800型全自动化学发光成像系统（上海天能生命科学有限公司）等。

1.2 主要药品与试剂

注射用奥沙利铂（批号521021041，规格100 mg）购自山东罗欣药业集团股份有限公司；胎牛血清（批号SH30070.03）购自美国HyClone公司；胰蛋白酶、Ⅱ型胶原酶（批号分别为15090046、17101015）均购自美国Gibco公司；乙二胺四乙酸、表皮生长因子（批号分别为EDS-100G、E4127-0.1MG）均购自美国Sigma公司；牛垂体提取物（批号sc-214620）购自美国Santa Cruz公司；锥虫蓝（批号A601140）购自生工生物工程（上海）股份有限公司；兔抗人OCTN2抗体（批号LS-C681354）购自美国LSBio公司；辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG（批号ab214880）购自美国Abcam公司；Trizol、DMEM/F-12培养液、Superscript Ⅱ试剂盒、BCA试剂盒、发光液、三磷酸腺苷肿瘤药物敏感性检测法（adenosine triphosphate-tumor chemosensitivity assay，ATP-TCA）试剂盒（批号分别为15596026、11320074、18064014、23227、34579、A22066）均购自美国Thermo Fisher Scientific公司；MTT、Tunel试剂（批号分别为C0009S、C1091）均购自上海碧云天生物技术有限公司；上样缓冲液（批号P1040）购自北京索莱宝科技有限公司。

1.3 细胞

人胚胎肾细胞293（HEK293）购自中国科学院典型培养物保存中心。

1.4 组织标本

2021年5－10月共收集15例行腹腔镜前列腺癌根治术患者的肿瘤组织病理标本，所有患者术前均未接受化疗、放疗及内分泌治疗。标本取出后立即无菌剖开，取无坏死、无纤维化的肿瘤组织，经苏木精-伊红染色后进行常规病理检测，确定15例组织标本均为前列腺癌组织标本。本研究经过滕州市中心人民医院伦理委员会批准，伦理审查号为2021-伦理审查-03。

2 方法

2.1 组织标本处理

取“1.4”项下的部分前列腺癌组织标本送常规病理及免疫组化病理检查，另一部分组织标本用DMEM/F-12培养液（含100 U/mL青霉素、50 U/mL庆大霉素）冲洗3次，置于冻存液（50%胎牛血清、40%DMEM/F-12培养液、10%二甲基亚砜）中，于－70 ℃冰箱过夜，次日移至液氮罐中。

2.2 前列腺癌组织中OCTN2蛋白表达检测

采用免疫组化法进行检测。取“2.1”项下第一部分前列腺癌组织标本，用甲醛固定，石蜡包埋、切片、脱蜡和水化，置于0.4%胃蛋白酶水溶液中，37 ℃下孵化3 h，

用抗原修复，封闭，以兔抗人OCTN2抗体为一抗（稀释比1∶200），辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG为二抗（稀释比1∶200），用3，3′-二氨基联苯胺染色，复染，返蓝，脱水封片，采用显微镜观察并采集图片。

2.3 细胞原代培养

取“2.1”项下液氮罐中的标本，于37 ℃快速复温，用DMEM/F-12培养液（含100 U/mL青霉素、50 U/mL庆大霉素）冲洗3次，剪碎，加入2倍体积的DMEM/F-12培养液（含0.25%胰蛋白酶、0.2%Ⅱ型胶原酶、0.02%乙二胺四乙酸），于37 ℃恒温水箱中振荡消化30 min；之后，加入同体积培养液（含20%胎牛血清、80%DMEM/F-12培养液、100 U/mL青霉素、50 U/mL庆大霉素）终止消化，以1 500 r/min离心5 min；弃上清液，用含5 ng/mL表皮生长因子和50 g/mL牛垂体提取物的培养液重悬，转移至Ⅰ型胶原包被的细胞培养瓶中，于5%CO_2、37 ℃下培养，待细胞达80%融合时，用0.125%胰蛋白酶消化传代。连续3次传代培养，得纯化前列腺癌细胞。重悬细胞，用锥虫蓝染色，在显微镜下计数。根据计数结果，将细胞密度调整为1×10^6个/mL，备用。

2.4 前列腺癌细胞对奥沙利铂的摄取量检测

取“2.3”项下的纯化前列腺癌细胞悬液，按每孔1 mL加入至6孔培养板中，再加入适量培养液，于37 ℃下培养48 h；待细胞贴壁后，吸出培养液，加入足量含低浓度（0.1 μmol/L）奥沙利铂的培养液，培养24 h后用冷生理盐水洗脱3次，胰蛋白酶消化回收细胞，以800×g离心5 min，弃上清液，用适量三蒸水悬浮细胞。取等量细胞悬液，一份按BCA试剂盒说明书操作，检测总蛋白含量；另一份用65%硝酸处理，在120 ℃下干燥得含铂离子（Pt）的待测样品，采用电感耦合等离子体质谱法检测细胞内Pt浓度，以Pt质量浓度（ng/mL）与总蛋白含量（mg/mL）的比值表示前列腺癌细胞对奥沙利铂的摄取量。

2.5 前列腺癌细胞中OCTN2 mRNA表达检测

取“2.3”项下的纯化前列腺癌细胞悬液及HEK293细胞悬液各100 μL，分别采用Trizol法提取总RNA，并测定其在260 nm波长处的吸光度，计算总RNA浓度。总RNA经DNA酶处理后，采用Superscript Ⅱ试剂盒逆转录成cDNA。以cDNA为模板进行PCR扩增，以β-肌动蛋白（β-actin）为内参，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算OCTN2 mRNA的表达水平，实验重复3次。扩增条件为：95 ℃预变性2 min；94 ℃变性20 s、56 ℃退火20 s、72 ℃延伸30 s，共40个循环。采用Primer 3.0软件设计引物，引物序列及扩增产物大小见表1。

表1 引物序列及扩增产物大小

基因	序列（5′→3′）	扩增产物大小/bp
OCTN2	上游：TGGTGGTTCATCCCTGAGTC	109
	下游：AAGGCACAACAATCCCATTGG	
β-actin	上游：CATGTACGTTGCTATCCAGGC	250
	下游：CTCCTTAATGTCACGCACGAT	

2.6 前列腺癌细胞中OCTN2蛋白表达检测

采用Western blot法检测。取“2.3”项下的纯化前列腺癌细胞悬液及HEK293细胞悬液各适量，提取细胞总蛋白，绘制标准曲线，计算蛋白样品浓度。将总蛋白于100 ℃变性10 min，经电泳分离后转移至聚偏二氟乙烯膜，用脱脂奶粉封闭，TBS缓冲液清洗，加入兔抗人OCTN2抗体（稀释比1∶1 000），于4 ℃冰箱过夜，再用TBS缓冲液清洗回收一抗，加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG（稀释比1∶1 000），孵育1 h，凝胶成像，显影。采用ALLDOC软件进行扫描处理，以OCTN2与内参（β-actin）的积分光密度比值表示蛋白表达水平，实验重复3次。

2.7 前列腺癌细胞对奥沙利铂的敏感性检测

取“2.6”项下OCTN2蛋白表达最高及最低的前列腺癌细胞悬液各100 μL，置于96孔培养板中，再分别加入0.390 625、0.781 125、1.562 5、3.125、6.25、12.5、25、50、100、200、500 μmol/L的奥沙利铂，另设无药对照孔和空白孔（检测背景信号）。各孔设3个平行孔，于5%CO_2、37 ℃下培养5 d，按ATP-TCA试剂盒说明书操作，检测560 nm波长处的吸光度，计算细胞生存率。细胞生存率＝（被检测孔吸光度－空白孔吸光度）/（无药对照孔吸光度－空白孔吸光度）×100%。将数据导入Graphpad Prism 7.05软件，计算半数抑制浓度（half maximal inhibitory concentration，IC_{50}）。

2.8 奥沙利铂对前列腺癌细胞的抑制作用检测

取“2.3”项下的纯化前列腺癌细胞悬液，置于96孔培养板中，每孔100 μL，每组（每例患者的前列腺癌细胞为1组）设8个复孔，另设空白对照组（只加培养液），于5%CO_2、37 ℃下培养48 h，待细胞贴壁后，吸出培养液，其中4个孔（实验组）加入含50 μmol/L奥沙利铂（说明书血药峰浓度）的培养液，另外4个孔（对照组）加入不含奥沙利铂的培养液，所有细胞均继续培养4 h。采用MTT法，检测各组细胞的光密度（OD）值，并计算细胞增殖抑制率。细胞增殖抑制率＝（对照组OD值－实验组OD值）/（对照组OD值－空白对照组OD值）×100%。

2.9 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析，数据以$\bar{x}\pm s$表示。相关性分析采用Spearman法。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 前列腺癌组织中OCTN2表达

免疫组化病理结果显示，前列腺癌组织细胞膜可见棕色区域，表明OCTN2定位于前列腺癌细胞膜[9]，见图1。

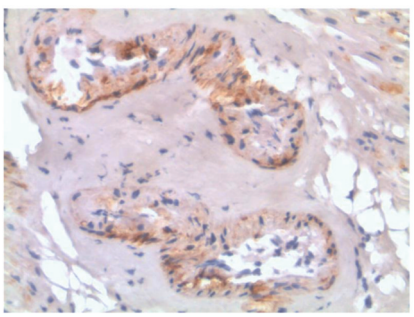


图1 前列腺癌组织中OCTN2蛋白表达的显微图（免疫组化染色，×400）

3.2 前列腺癌细胞原代培养

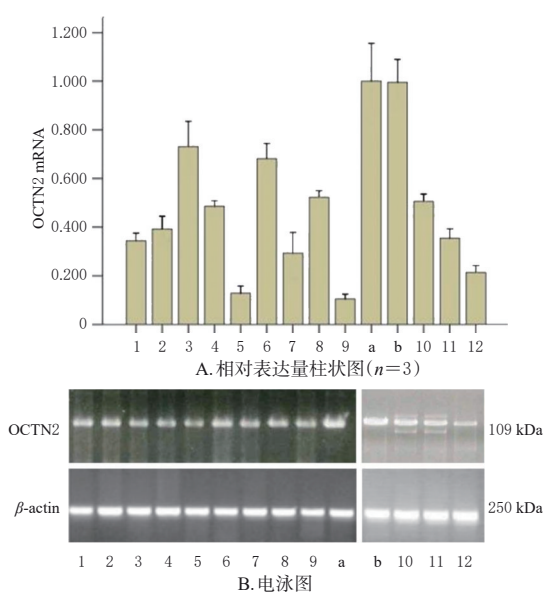
15例患者的前列腺癌组织标本中，有1例患者的组织标本在原代培养中未见细胞爬出，有2例患者的组织标本在传代培养中见细胞大量崩解。经连续3代纯化培养，共有12例患者的组织标本成功培养出前列腺癌细胞，培养成功率为80.0%。

3.3 前列腺癌细胞对奥沙利铂的摄取量

前列腺癌细胞对奥沙利铂的摄取量检测结果显示，Pt质量浓度与总蛋白含量的比值最低为0.063，最高为0.945，平均值为0.283±0.264（n=12）。

3.4 前列腺癌细胞中OCTN2 mRNA的表达水平

以HEK293细胞为参照，前列腺癌细胞中OCTN2 mRNA的相对表达量最低值为0.105，最高值为0.731，平均值为0.396±0.190（n=12），结果见图2。

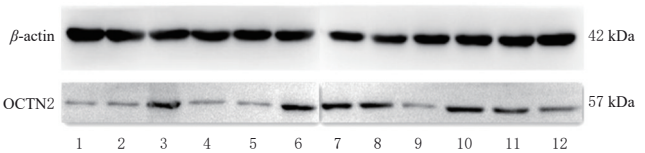


1～12：12例患者的前列腺癌细胞；a、b：HEK293细胞

图2 前列腺癌细胞中OCTN2 mRNA表达水平

3.5 前列腺癌细胞中OCTN2蛋白的表达水平

OCTN2蛋白表达的电泳图（图3）显示，57 kDa附近可见OCTN2特异性条带，其中表达水平最高的为3号条带（灰度比值为1.11），最低的为9号条带（灰度比值为0.26）。



1～12：12例患者的前列腺癌细胞

图3 前列腺癌细胞中OCTN2蛋白表达的电泳图

3.6 前列腺癌细胞对奥沙利铂的敏感性

OCTN2蛋白低表达的前列腺癌细胞（9号条带对应的前列腺癌细胞）对奥沙利铂的敏感性较低，IC_{50}为26.23 μmol/L；OCTN2蛋白高表达的前列腺癌细胞（3号条带对应的前列腺癌细胞）对奥沙利铂的敏感性较高，IC_{50}为4.61 μmol/L。两组前列腺癌细胞对奥沙利铂敏感性的量-效关系曲线见图4。

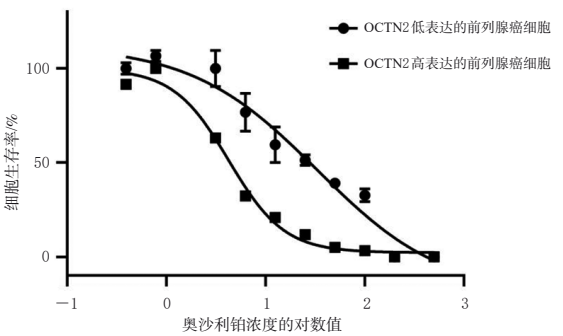


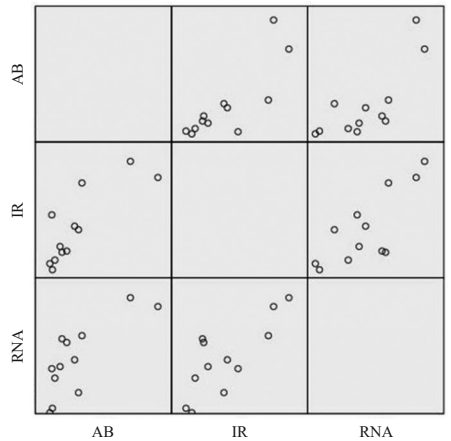
图4 两组前列腺癌细胞对奥沙利铂敏感性的量-效关系曲线（n=3）

3.7 奥沙利铂对前列腺癌细胞的抑制作用

奥沙利铂对本研究纳入的12例患者前列腺癌细胞的增殖抑制率为14.4%～46.1%，平均值为（25.4±10.8）%（n=12）。

3.8 相关性分析

前列腺癌细胞中OCTN2 mRNA表达水平、前列腺癌细胞对奥沙利铂的摄取量及奥沙利铂对前列腺癌细胞的增殖抑制率3组数据相关性分析的散点图见图5。经分析，前列腺癌细胞对奥沙利铂的摄取量与奥沙利铂对前列腺癌细胞的增殖抑制率、前列腺癌细胞中OCTN2 mRNA表达水平的相关系数分别为0.664、0.790，奥沙利铂对前列腺癌细胞的增殖抑制率与前列腺癌细胞中OCTN2 mRNA表达水平的相关系数为0.657，三者间存在相关性（P<0.05）。



RNA：前列腺癌细胞中OCTN2 mRNA表达水平；IR：奥沙利铂对前列腺癌细胞的增殖抑制率；AB：前列腺癌细胞对奥沙利铂的摄取量

图5　奥沙利铂对前列腺癌细胞的增殖抑制率、前列腺癌细胞对奥沙利铂的摄取量、OCTN2 mRNA表达水平的相关性分析散点图

4　讨论

有研究表明，OCTN2分布于癌细胞膜，除参与内源性化合物跨细胞膜转运、维持内源性化合物分布与平衡外[10－11]，还参与许多药物（包括奥沙利铂）的跨细胞膜转运过程[12]。本研究在前列腺癌细胞对奥沙利铂的摄取实验中发现，癌细胞的摄取量平均值为0.283±0.264。按照文献报道，细胞蛋白含量约为3 μL/mg[13]，以此得出前列腺癌细胞内奥沙利铂浓度约为0.484 μmol/L，超过细胞外浓度（0.1 μmol/L）。可见，奥沙利铂不仅能够通过被动扩散方式进入癌细胞内[14]，还能够被癌细胞主动摄取。

本研究结果显示，不同前列腺癌细胞中OCTN2蛋白表达水平差异明显，OCTN2蛋白高表达的前列腺癌细胞对奥沙利铂的敏感性高于OCTN2蛋白低表达的前列腺癌细胞，初步表明OCTN2蛋白表达水平与前列腺癌细胞对奥沙利铂敏感性有关。为进一步验证此结论，本研究将12例患者的前列腺癌细胞置于含血药峰浓度的奥沙利铂培养液中培养，计算抑制率。相关性分析结果显示，前列腺癌细胞对奥沙利铂的摄取量与奥沙利铂对前列腺癌细胞的增殖抑制率及前列腺癌细胞中OCTN2 mRNA表达水平三者间存在相关性（$P<0.05$）。

综合上述实验数据可知，OCTN2高表达可能促进前列腺癌细胞对奥沙利铂的摄取，进而影响奥沙利铂对前列腺癌细胞的抑制率。其表达情况可作为预测前列腺癌细胞对奥沙利铂化疗敏感性的参考依据之一。

参考文献

[1] FERLAY J，SHIN H R，BRAY F，et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008：GLOBOCAN 2008[J]. Int J Cancer，2010，127(12)：2893-2917.

[2] 潘剑，朱耀，戴波，等. 2022年度前列腺癌基础研究及临床诊疗新进展[J]. 中国癌症杂志，2023，33(3)：210-217.

[3] SUER E，HAMIDI N，AKPINAR C，et al. The effect of time to castration resistance on overall survival and success of docetaxel treatment in castration resistant prostate cancer patients[J]. Urol J，2019，16(5)：453-457.

[4] ARMSTRONG A J，GEORGE D J. Satraplatin in the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer[J]. Ther Clin Risk Manag，2007，3(5)：877-883.

[5] APARICIO A M，HARZSTARK A L，CORN P G，et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer[J]. Clin Cancer Res，2013，19(13)：3621-3630.

[6] 冯建勇，陶晶，沈志远，等. 培美曲塞联合奥沙利铂二线化疗治疗转移性去势抵抗性前列腺癌初步观察[J]. 中国男科学杂志，2016，30(7)：8-10，15.

[7] AHMAD S. Platinum-DNA interactions and subsequent cellular processes controlling sensitivity to anticancer platinum complexes[J]. Chem Biodivers，2010，7(3)：543-566.

[8] POCHINI L，SCALISE M，GALLUCCIO M，et al. OCTN cation transporters in health and disease：role as drug targets and assay development[J]. J Biomol Screen，2013，18(8)：851-867.

[9] SCALISE M，GALLUCCIO M，ACCARDI R，et al. Human OCTN2（SLC22A5）is down-regulated in virus- and nonvirus-mediated cancer[J]. Cell Biochem Funct，2012，30(5)：419-425.

[10] INGOGLIA F，VISIGALLI R，ROTOLI B M，et al. Functional activity of L-carnitine transporters in human airway epithelial cells[J]. Biochim Biophys Acta，2016，1858(2)：210-219.

[11] SUGIURA T，KATO S，SHIMIZU T，et al. Functional expression of carnitine/organic cation transporter OCTN1/SLC22A4 in mouse small intestine and liver[J]. Drug Metab Dispos，2010，38(10)：1665-1672.

[12] QU Q，QU J，GUO Y，et al. Luteolin potentiates the sensitivity of colorectal cancer cell lines to oxaliplatin through the PPARγ/OCTN2 pathway[J]. Anticancer Drugs，2014，25(9)：1016-1027.

[13] ANDREWS PA，VELURY S，MANN SC，et al. Cis-diamminedichloroplatinum（Ⅱ）accumulation in sensitive and resistant human ovarian carcinoma cells[J]. Cancer Res，1988，48(1)：68-73.

[14] KELLAND L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy[J]. Nat Rev Cancer，2007，7(8)：573-584.

（收稿日期：2023-01-30　修回日期：2023-06-01）

（编辑：邹丽娟）