doi:10.11659/jjssx.01E024071

·基础研究·

厄贝沙坦调节SDF-1/CXCR4通路对肺癌细胞增殖、迁移和放射敏感性的影响

王东娟,连相尧,朱翠敏,吕喜英,林萍萍 (承德医学院附属医院肿瘤科,河北 承德 067000)

[摘 要] **目的** 分析厄贝沙坦(IBN)调节基质细胞衍生因子-1(SDF-1)/CXC趋化因子受体4(CXCR4)通路对肺癌细胞增殖、迁移和放射敏感性的影响。**方法** 将人肺癌A549细胞随机分为A549组(不做处理)、放射组(4 Gy X射线照射)、IBN组(1 μmol/L IBN处理24 h)、IBN+放射组(1 μmol/L IBN处理24 h+4 Gy X射线照射)、pcDNA3.1组(转染pcDNA3.1+1 μmol/L IBN处理24 h+4 Gy X射线照射)和SDF-1组(转染pcDNA3.1 SDF-1+1 μmol/L IBN处理24 h+4 Gy X射线照射)。观察各组细胞活力、集落形成、凋亡、迁移情况,测定细胞中乳酸脱氢酶(LDH)漏出率和血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)水平,采用免疫荧光法分析各组细胞γH2AX焦点形成数,采用蛋白印迹法检测细胞增殖、凋亡相关蛋白及SDF-1/CXCR4通路相关蛋白表达。**结果** 放射和IBN处理均可抑制A549细胞增殖、迁移,促进细胞凋亡,增加γH2AX焦点形成数、LDH漏出率,上调Caspase-3、Bax、Caspase-7表达,下调Ang Ⅱ水平和SDF-1、CXCR4、Bcl-2、PCNA表达($P<0.05$);放射和IBN共同处理可进一步增强上述指标变化($P<0.05$);SDF-1处理可有效逆转放射和IBN处理对上述指标变化的作用($P<0.05$)。**结论** IBN可通过抑制SDF-1/CXCR4通路,限制肺癌细胞增殖、迁移,并提高放射敏感性。

[关键词] 厄贝沙坦;基质细胞衍生因子-1/CXC趋化因子受体4通路;肺癌;增殖;迁移;放射敏感性
[中图分类号] R734.2 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-01-15

Effects of irbesartan regulating SDF-1/CXCR4 pathway on proliferation, migration and radiosensitivity of lung cancer cells

WANG Dong-juan, LIAN Xiang-yao, ZHU Cui-min, LYU Xi-ying, LIN Ping-ping (Department of Oncology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde Hebei 067000, China)

Abstract: Objective To analyze the effects of irbesartan (IBN) regulating the stromal cell-derived factor-1(SDF-1)/CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) pathway on proliferation, migration, and radiosensitivity of lung cancer cells. **Methods** Human lung cancer A549 cells

[基金项目] 承德市科学技术研究与发展项目(202006A069)
[通信作者] 连相尧,E-mail:48409288@qq.com

[4] Wang Y, Zhang Y, Miron RJ. Health, maintenance, and recovery of soft tissues around implants[J]. Clin Implant Dent R, 2016, 18(3): 618-634. doi:10.1111/cid.12343.
[5] Wang L, Luo Q, Zhang X, et al. Co-implantation of magnesium and zinc ions into titanium regulates the behaviors of human gingival fibroblasts [J]. Bioact Mater, 2021, 6(1): 64-74. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.07.012.
[6] Wang X, Lu T, Wen J, et al. Selective responses of human gingival fibroblasts and bacteria on carbon fiber reinforced polyetheretherketone with multilevel nanostructured TiO_2[J]. Biomaterials, 2016, 83: 207-218. doi:10.1016/j.biomaterials.2016.01.001.
[7] Atsuta I, Ayukawa Y, Kondo R, et al. Soft tissue sealing around dental implants based on histological interpretation[J]. J Prosthodont Res, 2016, 60(1): 3-11. doi:10.1016/j.jpor.2015.07.001.
[8] Lu T, Liu XY, Qian S, et al. Multilevel surface engineering of nanostructured TiO_2 on carbon-fiber-reinforced polyetheretherketone[J]. Biomaterials, 2014, 35(22): 5731-5740. doi:10.1016/j.biomaterials.2014.04.003.
[9] Smeets R, Henningsen A, Jung O, et al. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis--a review[J]. Head Face Med, 2014, 10(22): 34. doi:10.1186/1746-160X-10-34.
[10] Pandoleon P, Bakopoulou A, Papadopoulou L, et al. Evaluation of the biological behaviour of various dental implant abutment materials on attachment and viability of human gingival fibroblasts[J]. Dent Mater, 2019, 35(7): 1053-1063. doi:10.1016/j.dental.2019.04.010.
[11] da Cruz MB, Marques JF, Peñarrieta-Juanito GM, et al. Hard and soft tissue cell behavior on polyetheretherketone, zirconia, and titanium implant materials[J]. Int J Oral Maxillofac Implants, 2019, 34(1): 39-46. doi: 10.11607/jomi.6926.
[12] Li L, Pan S, Zhou X, et al. Reduction of in-stent restenosis risk on nickel-free stainless steel by regulating cell apoptosis and cell cycle [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e62193. doi:10.1371/journal.pone.0062193.
[13] Olsen I, Lambris JD, Hajishengallis G. Porphyromonas gingivalis disturbs host-commensal homeostasis by changing complement function[J]. J Oral Microbiol, 2017, 9(1): 1340085. doi: 10.1080/20002297.2017.1340085.
[14] Xu WZ, Zhou W, Wang HZ, et al. Roles of porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2020, 120: 45-84. doi:10.1016/bs.apcsb.2019.12.001.

(编辑:刘 艺)

were randomly divided into the A549 group (without treatment), radiation group (4 Gy X-ray radiation), IBN group (1 μmol/L IBN treatment for 24 hours), IBN+radiation group (1 μmol/L IBN treatment for 24 hours+4 Gy X-ray radiation), pcDNA3.1 group (transfected with pcDNA3.1+1 μmol/L IBN treatment for 24 hours+4 Gy X-ray radiation), and SDF-1 group (transfected with pcDNA3.1 SDF-1+1 μmol/L IBN treatment for 24 hours+4 Gy X-ray radiation). The cell viability, colony formation, apoptosis, and migration of each group were observed. The leakage rate of lactate dehydrogenase (LDH) and Ang Ⅱ levels in cells were detected. Immunofluorescence method was applied to analyze the number of γH2AX focal points of cells in each group. Western blot was applied to detect the expression of proliferation and apoptosis related proteins and SDF-1/CXCR4 pathway related proteins. **Results** Both radiation and IBN treatment inhibited the proliferation and migration of A549 cells, promoted cell apoptosis, upregulated the number of γH2AX focal points and LDH leakage rate, upregulated the expression of Caspase-3, Bax, and Caspase-7, and downregulated the level of Ang Ⅱ and expression of SDF-1, CXCR4, Bcl-2 and PCNA (P<0.05). The combined treatment of radiation and IBN further enhanced the changes of the above indicators (P<0.05). And SDF-1 treatment effectively reversed the effects of radiation and IBN treatment on the changes of the above indicators (P<0.05). **Conclusion** IBN can limit proliferation and migration of lung cancer cells, and increase radiosensitivity by inhibiting the SDF-1/CXCR4 pathway.

Keywords: irbesartan; stromal cell-derived factor-1/CXC chemokine receptor 4 pathway; lung cancer; proliferation; migration; radiosensitivity

肺癌是一种异质性癌症,其发生和发展过程复杂,与基因变异、环境因素等有关,临床常通过手术、放疗、免疫治疗等对其进行管理,并取得了重大进展,但目前肺癌患者的5年总生存率仍然较低[1]。放疗是一种可适用于所有肿瘤患者的治疗方式,在肺癌管理中起着关键作用,但随着放射剂量递增,可能引起组织放射耐受,严重影响其有效性[2]。因此,寻找合适的改善肺癌放射敏感性的方案至关重要。厄贝沙坦(irbesartan,IBN)是血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ,Ang Ⅱ)受体抑制剂,能改善细胞功能,调节氧化应激,减少炎症,并能通过上调PPAR-γ抑制肿瘤生长因子-β1,进而抑制肿瘤进展并改善机体功能[3]。既往研究显示,IBN能参与抑制Hippo/YAP1通路,调控铁代谢等相关基因表达,改善癌细胞化疗敏感性[4]。基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1,SDF-1)是一种稳态CXC趋化因子,CXC趋化因子受体4(CXC chemokine receptor 4,CXCR4)是其受体,二者构成SDF-1/CXCR4通路,在胚胎发育、血管生成、肿瘤生长和细胞增殖等不同病理生理机制中发挥重要作用[5]。研究发现,CXCR4在肺癌、肝癌、胰腺癌等不同类型的癌症中呈高表达,SDF-1/CXCR4通路能通过Akt、NF-κB等多个信号调节癌细胞增殖、趋化性、血管生成和迁移,参与上皮-间质转化,在肿瘤生长、细胞化疗和放射敏感性方面发挥重要作用[6]。但目前关于IBN调节SDF-1/CXCR4通路影响肺癌细胞增殖、迁移和放射敏感性的研究较少,因此,本研究重点分析IBN调节SDF-1/CXCR4通路对肺癌细胞增殖、迁移和放射敏感性的影响。

1 材料与方法

1.1 药物及细胞

IBN(批号:B34627)购自上海源叶生物科技有限公司;人肺癌A549细胞(批号:CCL-185)购自北京百奥创新科技有限公司。

1.2 主要试剂及仪器

RPMI-1640培养基(批号:BF0748)、CCK-8试剂盒(批号:OX02751)、FITC-Annexin V/PI凋亡试剂盒(批号:00001B)、Lipofectamine3000试剂(批号:RF11471)购自上海圻明生物科技有限公司;pcDNA3.1(批号:60908-1390y)购自上海信裕生物科技有限公司;乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)试剂盒(批号:BES-4721)、BCA试剂盒(批号:BES-20770 CBR)购自上海博尔森生物科技有限公司;Ang Ⅱ检测试剂盒(批号:JL12229)购自上海将来实业股份有限公司;SDF-1(批号:ab155090)、CXCR4(批号:ab181020)、Caspase-3(批号:ab49822)、γ-H2AX(批号:ab81299)、Bax(批号:ab216494))、Caspase-7(批号:ab255818)、PCNA(批号:ab92552)、Bcl-2(批号:ab194583)、β-actin(批号:ab115777)、山羊抗兔二抗(批号:ab98467)、Alexa Fluor抗体(批号:ab150077)购自英国Abcam公司。BD FACSCanto Ⅱ流式细胞仪、Thermo MK3酶标仪、GelDoc XR+凝胶成像系统、CKX53荧光显微镜购自上海远耀生物科技有限公司。

1.3 细胞培养及细胞增殖实验

A549细胞复苏后置于37 ℃、5%CO_2培养箱以RPMI-1640培养基培养,传代2~3次后,取对数期A549细胞,分别用0、0.01、0.1、1、10、100 μmol/L的IBN处理[7],分别于培养24 h、48 h、72 h时,加入10 μL CCK-8溶液孵育,测定450 nm波长处吸光度,以分析细胞

活力。

另取A549细胞分别用0、2、4、6、8、10 Gy的X射线照射，照射条件：视野15 cm×15 cm，源皮距100 cm，剂量率200 cGy/min[8]。培养14 d后，采用CCK-8法测定细胞活力。

1.4 细胞分组

将A549细胞随机分为A549组（不做处理）、放射组（4 Gy X射线照射）、IBN组（1 μmol/L IBN处理24 h）、IBN+放射组（1 μmol/L IBN处理24 h+4 Gy X射线照射）、pcDNA3.1组（转染pcDNA3.1+1 μmol/L IBN处理24 h+4 Gy X射线照射）和SDF-1组（转染pcDNA3.1 SDF-1+1 μmol/L IBN处理24 h+4 Gy X射线照射），采用Lipofectamine3000试剂按说明书要求转染细胞，各组细胞均培养48 h。

1.5 细胞活力与集落形成分析

采用CCK-8法测定各组细胞活力。将各组A549细胞接种在6孔板（400个/孔）中培养14 d，甲醇固定，结晶紫染色。显微镜下对可见菌落进行计数。集落形成率为菌落数占接种细胞数的百分比。

1.6 细胞凋亡及迁移情况分析

将各组A549细胞接种至6孔板（10^6/mL），培养24 h后，在4 ℃下加入5 μL FITC-Annexin V孵育15 min，再加入5 μL PI孵育15 min，然后在流式细胞仪中检测细胞凋亡情况。

将各组A549细胞接种于6孔板中（10^6/mL），培养至细胞汇合度达90%，采用10 μL无菌移液器管尖在细胞表面划痕，并用PBS清洗，24 h后显微镜下拍摄划伤区域，分析细胞迁移率。

1.7 LGH漏出率及Ang Ⅱ水平测定

取各组A549细胞接种至96孔板，培养24 h。每孔加入60 μL LDH检测液，室温反应30 min，酶标仪检测490 nm波长处吸光度（OD_{490}）。LDH漏出率=（实验组OD_{490}−空白组OD_{490}）/（细胞最大酶活性组OD_{490}−空白组OD_{490}）。

按照说明书稀释Ang Ⅱ标准品，将其与各组细胞分别添加至反应孔，加入生物素标记抗体和ABC工作液，37 ℃反应30~60 min；加入显色液后避光孵育，加入终止液后测定450 nm波长处吸光度，根据标准曲线计算Ang Ⅱ水平。

1.8 细胞γH2AX焦点形成情况分析

各组细胞用0.3% Triton X-100-PBS透化后用3%牛血清白蛋白封闭，加入γH2AX（1∶250）抗体孵育过夜后，加入Alexa Fluor抗体（1∶1 000）孵育1 h，在PBS中用DAPI复染细胞核，荧光显微镜下观察荧光强度，并进行定量，分析各组细胞γH2AX焦点形成数。

1.9 细胞增殖、凋亡相关蛋白及SDF-1/CXCR4通路相关蛋白检测

通过裂解液提取A549细胞蛋白，BCA试剂盒测定蛋白浓度。加热使蛋白变性，进行电泳、转膜和封闭后，将其与一抗SDF-1（1∶10 000）、CXCR4（1∶1 000）、Caspase-3（1∶500）、Bax（1∶1 000）、Caspase-7（1∶1 000）、PCNA（1∶1 000）、Bcl-2（1∶2 000）、β-actin（1∶200）在4 ℃下孵育过夜。再与二抗（1∶2 000）室温孵育1 h，加入ECL溶液，观察蛋白条带，计算蛋白相对含量。

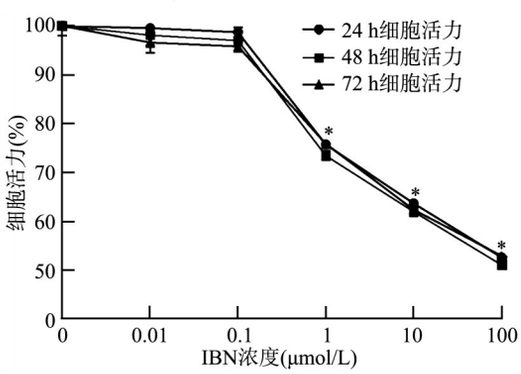
1.10 统计学分析

采用GraphPad Prism 7.0软件绘制图片，采用SPSS 26.0软件进行分析，数据以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用*SNK-q*检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度IBN及不同强度X射线对细胞活力的影响

与0 μmol/L IBN处理24 h相比，0.01、0.1 μmol/L IBN处理24 h A549细胞活力无明显变化（$P>0.05$），1、10、100 μmol/L IBN处理24 h细胞活力降低，差异有统计学意义（$P<0.05$），见图1。与0 Gy X射线处理相比，2 Gy X射线处理24 h A549细胞活力无明显变化（$P>0.05$），4、6、8、10 Gy X射线处理24 h细胞活力降低，差异有统计学意义（$P<0.05$），见图2。本研究选择1 μmol/L IBN和4 Gy射线处理24 h进行后续实验。



*：与0 μmol/L IBN处理相比，$P<0.05$

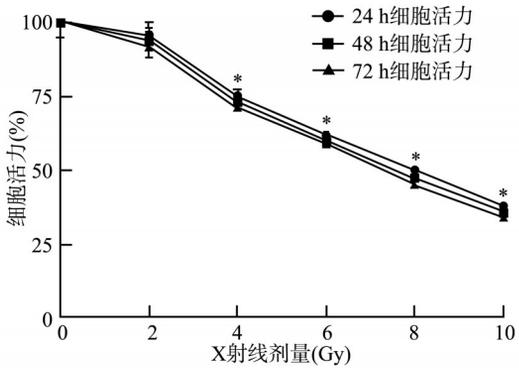
图1 不同浓度IBN对细胞活力的影响

2.2 IBN对细胞活力和集落形成的影响

与A549组相比，放射组、IBN组细胞活力和集落形成率下调（$P<0.05$）；与放射组、IBN组相比，IBN+放射组、pcDNA3.1组细胞活力和集落形成率下调（$P<0.05$）；与IBN+放射组、pcDNA3.1组相比，SDF-1组细胞活力和集落形成率上调（$P<0.05$），见图3。

2.3 IBN对细胞凋亡的影响

与A549组相比，放射组、IBN组细胞凋亡率升高



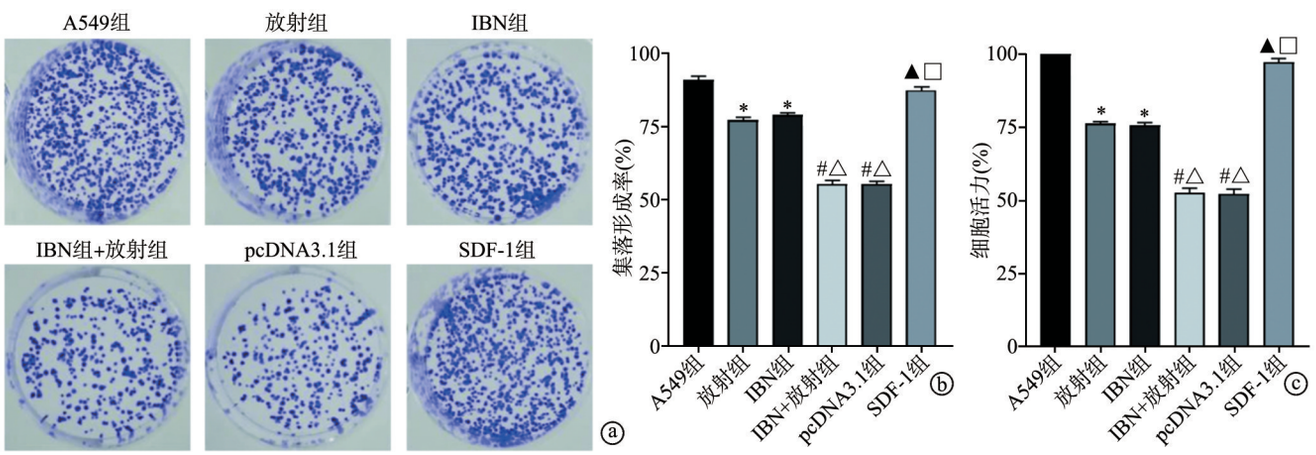
*:与0 Gy X射线处理相比,$P<0.05$

图2　不同强度X射线对细胞活力的影响

(*P*<0.05);与放射组、IBN组相比,IBN+放射组、pcDNA3.1组细胞凋亡率升高(*P*<0.05);与IBN+放射组、pcDNA3.1组相比,SDF-1组细胞凋亡率降低(*P*<0.05),见图4。

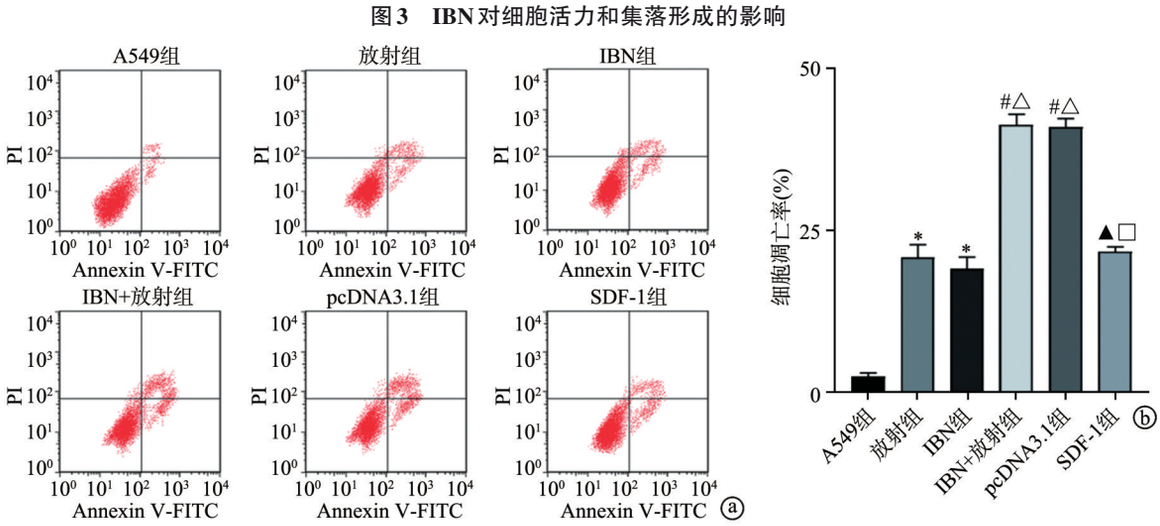
2.4　IBN对细胞迁移的影响

与A549组相比,放射组、IBN组细胞迁移率降低(*P*<0.05);与放射组、IBN组相比,IBN+放射组、pcDNA3.1组细胞迁移率降低(*P*<0.05);与IBN+放射组、pcDNA3.1组相比,SDF-1组细胞迁移率升高(*P*<0.05),见图5。



a:各组细胞集落形成情况(×200);b:各组细胞集落形成率比较;c:各组细胞活力比较　*:与A549组比较,$P<0.05$;#:与放射组比较,$P<0.05$;△:与IBN组比较,$P<0.05$;▲:与IBN+放射组比较,$P<0.05$;□:与pcDNA3.1组比较,$P<0.05$

图3　IBN对细胞活力和集落形成的影响



a:各组细胞凋亡情况;b:各组细胞凋亡率比较　*:与A549组比较,$P<0.05$;#:与放射组比较,$P<0.05$;△:与IBN组比较,$P<0.05$;▲:与IBN+放射组比较,$P<0.05$;□:与pcDNA3.1组比较,$P<0.05$

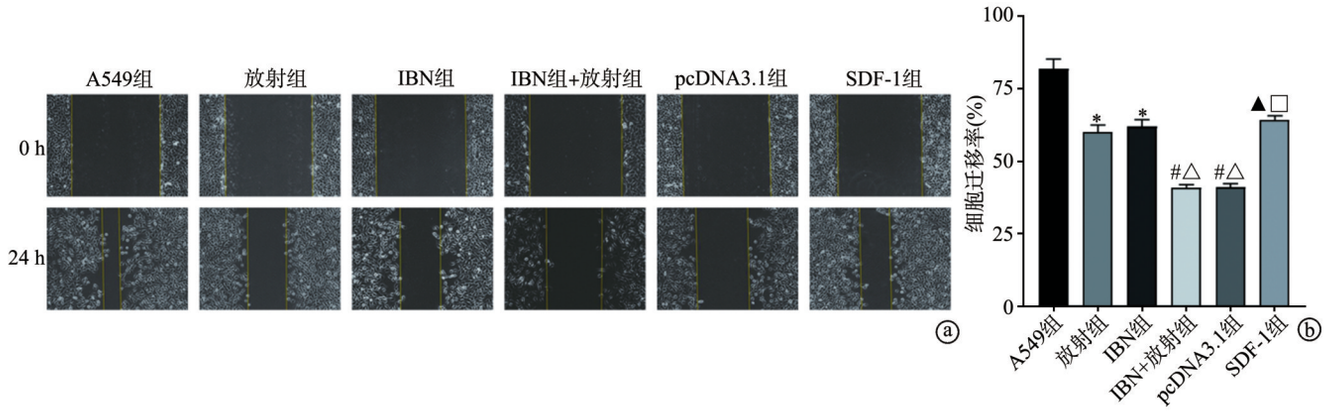
图4　IBN对细胞凋亡的影响

2.5　IBN对细胞LDH漏出率的影响

与A549组相比,放射组、IBN组细胞LDH漏出率升高(*P*<0.05);与放射组、IBN组相比,IBN+放射组、pcDNA3.1组细胞LDH漏出率升高(*P*<0.05);与IBN+放射组、pcDNA3.1组相比,SDF-1组细胞LDH漏出率降低(*P*<0.05),见图6。

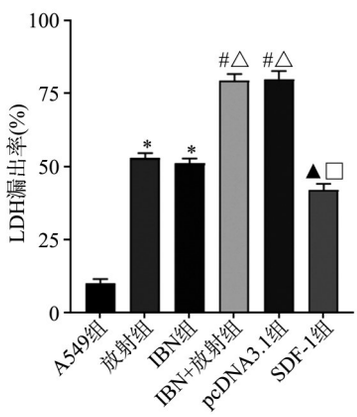
2.6　IBN对细胞Ang Ⅱ水平的影响

与A549组相比,放射组、IBN组细胞中Ang Ⅱ水



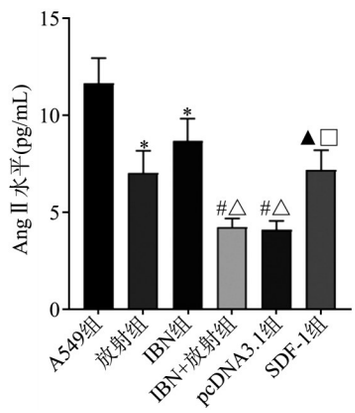
a:各组细胞迁移情况;b:各组细胞迁移率比较 *:与A549组比较,$P<0.05$;#:与放射组比较,$P<0.05$;△:与IBN组比较,$P<0.05$;▲:与IBN+放射组比较,$P<0.05$;□:与pcDNA3.1组比较,$P<0.05$

图5 IBN对细胞迁移的影响



*:与A549组比较,$P<0.05$;#:与放射组比较,$P<0.05$;△:与IBN组比较,$P<0.05$;▲:与IBN+放射组比较,$P<0.05$;□:与pcDNA3.1组比较,$P<0.05$

图6 IBN对LDH漏出率的影响



*:与A549组比较,$P<0.05$;#:与放射组比较,$P<0.05$;△:与IBN组比较,$P<0.05$;▲:与IBN+放射组比较,$P<0.05$;□:与pcDNA3.1组比较,$P<0.05$

图7 IBN对细胞Ang Ⅱ水平的影响

平降低($P<0.05$);与放射组、IBN组相比,IBN+放射组、pcDNA3.1组细胞中Ang Ⅱ水平降低($P<0.05$);与IBN+放射组、pcDNA3.1组相比,SDF-1组细胞中Ang Ⅱ水平升高($P<0.05$),见图7。

2.7 IBN对A549细胞中γH2AX焦点形成的影响

与A549组相比,放射组、IBN组细胞中γH2AX焦点形成数增加($P<0.05$);与放射组、IBN组相比,IBN+放射组、pcDNA3.1组细胞中γH2AX焦点形成数增加($P<0.05$);与IBN+放射组、pcDNA3.1组相比,SDF-1组细胞中γH2AX焦点形成数减少($P<0.05$),见图8。

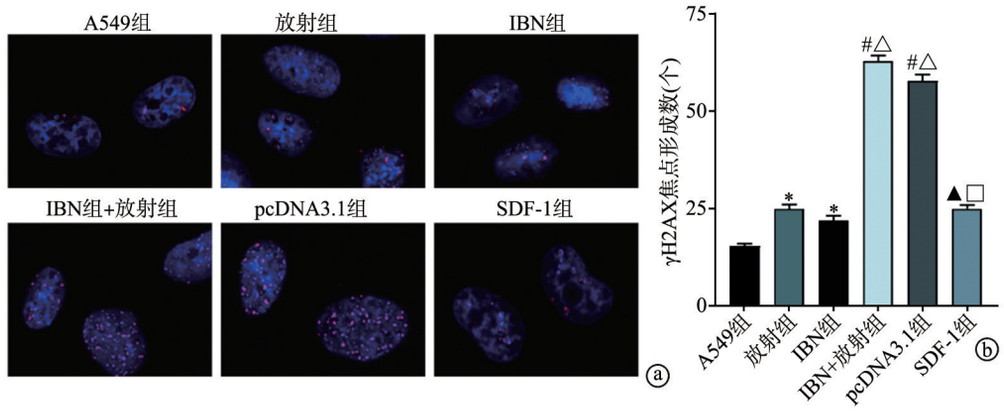
2.8 IBN对细胞增殖、凋亡相关蛋白及SDF-1/CXCR4通路相关蛋白表达的影响

与A549组相比,放射组、IBN组细胞中Caspase-3、Bax、Caspase-7蛋白表达上调($P<0.05$),SDF-1、CXCR4、Bcl-2、PCNA蛋白表达下调($P<0.05$);与放射组、IBN组相比,IBN+放射组、pcDNA3.1组细胞中Caspase-3、Bax、Caspase-7蛋白表达上调($P<0.05$),SDF-1、CXCR4、Bcl-2、PCNA蛋白表达下调($P<0.05$);与IBN+放射组、pcDNA3.1组相比,SDF-1组细胞中Caspase-3、Bax、Caspase-7蛋白表达下调($P<0.05$),SDF-1、CXCR4、Bcl-2、PCNA蛋白表达上调($P<0.05$),见图9。

3 讨论

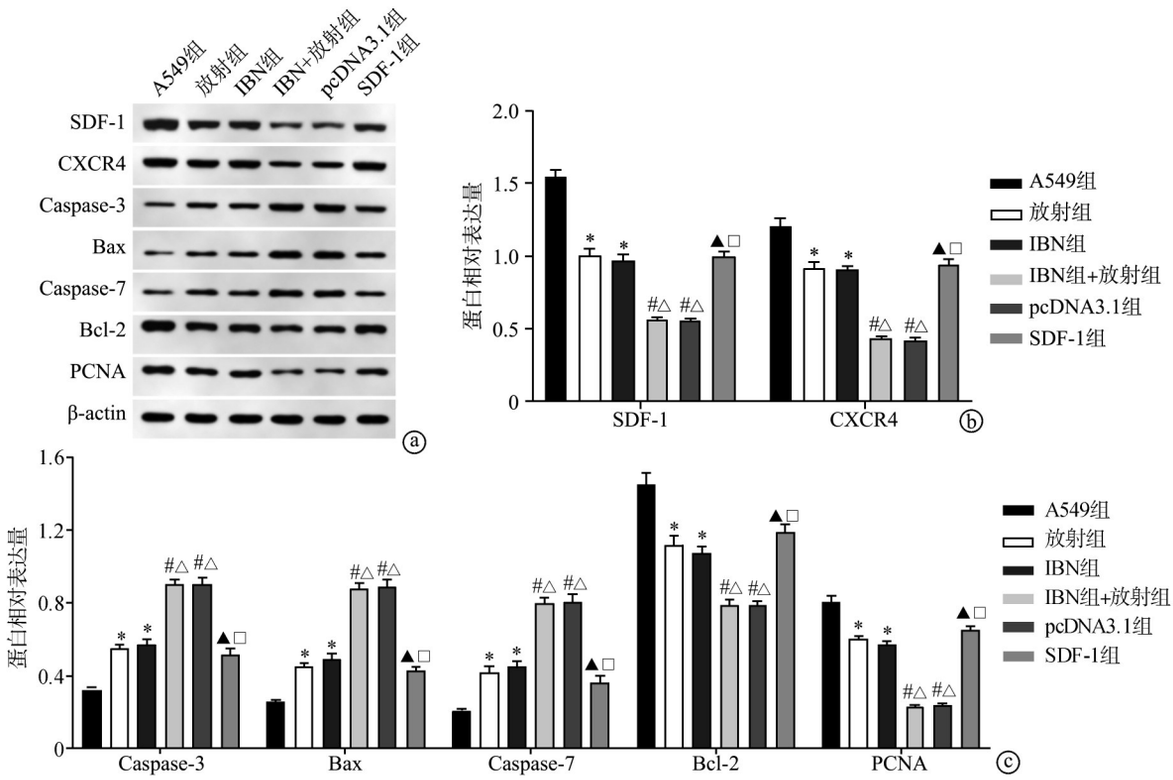
肺癌是常见癌症之一,通常在晚期被诊断出来,且超过半数患者在确诊时已发生转移,因此5年生存率较低,预后较差[9]。放疗是治疗肺癌的一种重要方式,可用于疾病所有阶段,且大多数患者均符合放疗指征,目前临床放疗技术的进步可更好地实现靶向肿瘤治疗,在一定程度上提高了患者生存率并降低了放疗毒性[10]。

IBN是Ang Ⅱ受体阻滞剂,能下调Ang Ⅱ表达,抑制组织炎症和纤维化,并可通过抑制线粒体应激发挥抗氧化活性,有助于阻止肿瘤的发展[11-12]。还有研究



a:各组细胞γH2AX焦点形成情况(×1 000);b:各组细胞γH2AX焦点形成数比较 *:与A549组比较,$P<0.05$;#:与放射组比较,$P<0.05$;△:与IBN组比较,$P<0.05$;▲:与IBN+放射组比较,$P<0.05$;□:与pcDNA3.1组比较,$P<0.05$

图8 IBN对A549细胞中γH2AX焦点形成的影响



a:蛋白印迹法检测各组细胞增殖、凋亡及SDF-1/CXCR4通路相关蛋白表达;b:各组细胞SDF-1/CXCR4通路相关蛋白表达;c:各组细胞增殖、凋亡相关蛋白表达 *:与A549组比较,$P<0.05$;#:与放射组比较,$P<0.05$;△:与IBN组比较,$P<0.05$;▲:与IBN+放射组比较,$P<0.05$;□:与pcDNA3.1组比较,$P<0.05$

图9 IBN对细胞增殖、凋亡相关蛋白及SDF-1/CXCR4通路相关蛋白表达的影响

发现,IBN能通过选择性阻断AngⅡ调节血管生成,还能抑制淋巴管生长并逆转免疫抑制,减弱癌细胞与内皮细胞的黏附,从而抑制肿瘤发生和转移[13-14]。Lu等[15]发现,IBN有助于调节氧化应激和脂质代谢,其可在体外抑制癌细胞生长和迁移。本研究对肺癌细胞进行放射处理,主要分析IBN对肺癌细胞增殖、迁移和放射敏感性的影响,结果显示,分别经放射和IBN处理后的肺癌细胞凋亡率增高,细胞活力、集落形成率、细胞迁移率、AngⅡ水平降低,表明放射和IBN处理会限制肺癌细胞增殖、迁移,增强放射敏感性,加速细胞凋亡,推测其可能通过降低AngⅡ水平,抑制炎症和血管生成,减弱氧化应激和内皮细胞黏附,从而抑制癌症发展[11-14]。γH2AX是DNA双链断裂标志物,其大量聚集会形成焦点,能表征DNA损伤,且与辐射剂量有关,可用于评估细胞毒性和死亡[16]。本研究中经放射和IBN共同处理后细胞中γH2AX焦点形成数增加,提示

IBN可能通过诱导肺癌细胞DNA损伤,增加细胞放射敏感性,介导细胞死亡。LDH漏出率是细胞坏死的重要指标,LDH在细胞膜受损时从细胞内释放到胞外,故其漏出率在一定程度上可反映细胞损伤的程度[17]。本研究中,经放射和IBN共同处理后细胞LDH漏出率增加,说明IBN处理可加速肺癌细胞损伤,促进细胞凋亡,并减少其迁移,增强放射敏感性。

SDF-1又称CXCL12,是CXCR4配体,二者在肿瘤中广泛表达,SDF-1/CXCR-4通路能激活多种下游信号通路,调控癌症干细胞,促进趋化、黏附和迁移,在肿瘤发生和进展中至关重要[18]。既往研究显示,激活SDF-1/CXCR4/Akt通路可促进肿瘤细胞增殖,并减少凋亡,降低癌细胞化疗敏感性,加速癌症发展[19]。抑制肺癌细胞的SDF-1可通过调控SDF-1/CXCR-4信号通路抑制肺癌细胞的迁移和侵袭,进而发挥抗癌作用[20]。本研究中,经IBN处理后细胞中促凋亡因子Caspase-3、Bax、Caspase-7蛋白表达上调,Bcl-2、PCNA、SDF-1、CXCR4蛋白表达下调,提示IBN可抑制SDF-1/CXCR4通路,减少细胞增殖并加速细胞凋亡。此外,与经放射和IBN共同处理后的细胞相比,SDF-1处理后的细胞上述指标均得到逆转,进一步证明IBN可通过抑制肺癌细胞增殖,促进细胞凋亡及增强细胞的放射敏感性发挥作用,其机制可能与调控SDF-1/CXCR4通路有关。

综上所述,IBN可通过抑制SDF-1/CXCR4通路,限制肺癌细胞增殖、迁移,并提高放射敏感性。但IBN在临床中的应用还需深入探索,后续将进行体内实验进一步分析。

[参考文献]

[1] Wang C, Tan S, Li J, et al. CircRNAs in lung cancer: biogenesis, function and clinical implication[J]. Cancer Lett, 2020, 492(1): 106-115. doi: 10.1016/j.canlet.2020.08.013.

[2] Zhang YM, Miao ZM, Chen YP, et al. Ononin promotes radiosensitivity in lung cancer by inhibiting HIF-1α/VEGF pathway[J]. Phytomedicine, 2024, 125: 155290. doi: 10.1016/j.phymed.2023.155290.

[3] Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Nami MS. Irbesartan attenuates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats through modulation of oxidative stress and endogenous antioxidant capacity[J]. Int J Prev Med, 2020, 11(1): 16. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_567_18.

[4] Zhou T, Xie Y, Hou X, et al. Irbesartan overcomes gemcitabine resistance in pancreatic cancer by suppressing stemness and iron metabolism via inhibition of the Hippo/YAP1/c-Jun axis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 111. doi: 10.1186/s13046-023-02671-8.

[5] Sadri F, Rezaei Z, Fereidouni M. The significance of the SDF-1/CXCR4 signaling pathway in the normal development[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(4): 3307-3320. doi: 10.1007/s11033-021-07069-3.

[6] Caspa Gokulan R, Devaraj H. Stem cell markers CXCR-4 and CD133 predict aggressive phenotype and their double positivity indicates poor prognosis of oral squamous cell carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(23): 5895. doi: 10.3390/cancers13235895.

[7] 翟美娟,季士亮,江翊国,等. 厄贝沙坦联合5-氟尿嘧啶对Lewis肺癌细胞增殖及ERK/PPARγ信号通路的影响[J]. 中国药房,2022,33(16):1986-1989. doi:10.6039/j.issn.1001-0408.2022.16.12.

[8] 代荣钦,王海波,刘卫青,等. 雷公藤甲素抑制DNA修复诱导细胞凋亡增加肺癌细胞放射敏感性[J]. 中华肿瘤杂志,2021,43(12):1235-1240. doi:10.3760/CMA.J.CN112152-20191212-00800.

[9] 王 赟,胡 雯,刘理礼,等. 外泌体miR-20a-5p调控Sp1/CD147信号通路促进非小细胞肺癌的骨转移[J]. 局解手术学杂志,2023,32(9):753-759. doi:10.11659/jjssx.10E022142.

[10] Vinod SK, Hau E. Radiotherapy treatment for lung cancer: current status and future directions[J]. Respirology, 2020, 25(2): 61-71. doi: 10.1111/resp.13870.

[11] Hachiya K, Masuya M, Kuroda N, et al. Irbesartan, an angiotensin Ⅱ type 1 receptor blocker, inhibits colitis-associated tumourigenesis by blocking the MCP-1/CCR2 pathway[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 19943. doi: 10.1038/s41598-021-99412-8.

[12] İlhan İ, Aşçi H, Hasseyid N, et al. Irbesartan decreased mitochondrial stress related apoptosis in cisplatin induced acute kidney injury via regulating BCL-2/BAX signaling[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(7): 6125-6133. doi: 10.1007/s11033-022-07403-3.

[13] Wang Z, Wei L, Yin C, et al. Angiotensin receptor blocker associated with a decreased risk of lung cancer: an updated meta-analysis[J]. J Pers Med, 2023, 13(2): 1-15. doi: 10.3390/jpm13020243.

[14] Feng LH, Sun HC, Zhu XD, et al. Irbesartan inhibits metastasis by interrupting the adherence of tumor cell to endothelial cell induced by angiotensin Ⅱ in hepatocellular carcinoma[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(3): 207. doi: 10.21037/atm-20-5293.

[15] Lu YU, Miyamoto T, Takeuchi H, et al. PPARα activator irbesartan suppresses the proliferation of endometrial carcinoma cells via SREBP1 and ARID1A[J]. Oncol Res, 2023, 31(3): 239-253. doi: 10.32604/or.2023.026067.

[16] Zastko L, Račková A, Petrovičová P, et al. Evaluation of calyculin a effect on γH2AX/53BP1 focus formation and apoptosis in human umbilical cord blood lymphocytes[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5470. doi: 10.3390/ijms22115470.

[17] Zhang Y, Huang N, Lu H, et al. Icariin protects against sodium azide-induced neurotoxicity by activating the PI3K/Akt/GSK-3β signaling pathway[J]. Peer J, 2020, 8(1): e8955. doi: 10.7717/peerj.8955.

[18] Zhou W, Guo S, Liu M, et al. Targeting CXCL12/CXCR4 axis in tumor immunotherapy[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(17): 3026-3041. doi: 10.2174/0929867324666170830111531.

[19] Zhao Q, Long Y, Cheng W, et al. Visfatin inhibits colon cancer cell apoptosis and decreases chemosensitivity to 5-FU by promoting the SDF-1/CXCR4/Akt axis[J]. Int J Oncol, 2022, 60(6): 75. doi: 10.3892/ijo.2022.5365.

[20] Xia R, Xu G, Huang Y, et al. Hesperidin suppresses the migration and invasion of non-small cell lung cancer cells by inhibiting the SDF-1/CXCR-4 pathway[J]. Life Sci, 2018, 201(1): 111-120. doi: 10.1016/j.lfs.2018.03.046.

(编辑:魏 源)