DOI: 10.14188/j.1671-8852.2023.0508 文章编号 1671-8852(2025)07-0850-07

外泌体传递lncRNA RPL23AP82促进胰腺导管腺癌吉西他滨耐药

孙运鹏[1] 吴欢欢[2] 庄 磊[1] 陈浩然[3] 徐 博[1] 黄侠鸣[1]
温州医科大学附属第一医院 [1]肝胆胰外科，[2]麻醉复苏室 浙江 温州 325000；
[3]温州医科大学第一临床学院新医科班 浙江 温州 325000

摘要 目的：探究外泌体传递lncRNA RPL23AP82促进胰腺导管腺癌（PDAC）吉西他滨（GEM）耐药。方法：（1）构建lncRNA RPL23AP82过表达载体并转染至SW1990细胞中后用GEM进行干扰、分组，对比细胞增殖活性、细胞凋亡。（2）SW1990细胞系转染shRNA-RPL23AP82并分组，对比miR-129、PFTK1 mRNA与PFTK1蛋白表达；SW1990细胞系转染miR-129 mimics或miR-129 inhibitor，对比PFTK1 mRNA、PFTK1蛋白表达。（3）SW1990细胞系诱导构建GEM耐受型PDAC细胞（SW1990-GR）并提取外泌体与亲本细胞孵育，分别根据加入GEM、转染sh-NC或sh-RPL23AP82、转染sh-NC或外泌体抑制剂GW4869，对比lncRNA RPL23AP82表达、GEM敏感性变化、细胞凋亡、细胞增殖活性。结果：（1）对比LV-NC组，LV-RPL23AP82组RPL23AP82相对表达量、细胞增殖活性更高且细胞凋亡更低，LV-NC+GEM组细胞增殖活性更低，LV-RPL23AP82+GEM组细胞增殖活性低于LV-RPL23AP82组（均$P<0.05$）。（2）sh-RPL23AP82组中RPL23AP82相对表达量低于sh-NC组，对比sh-NC组，sh-RPL23AP82组miR-129表达升高且PFTK1 mRNA、PFTK1蛋白均下降（均$P<0.05$）；对比NC mimics组，miR-129 mimics组miR-129表达升高且miR-129 inhibitor组miR-129表达降低，miR-129 mimics组PFTK1 mRNA和PFTK1蛋白水平降低，而miR-129 inhibitor组PFTK1 mRNA和PFTK1蛋白水平升高（均$P<0.05$）。（3）SW1990-GR组lncRNA RPL23AP82表达、SW1990-GR组细胞增殖活性升高，对比SW1990-GR组，SW1990-GR+GEM组细胞增殖活性下调且细胞凋亡升高，耐药细胞SW1990-GR与GEM共干扰后细胞凋亡下降（均$P<0.05$）；敲低RPL23AP82后细胞增殖活性下调；GW4869抑制外泌体分泌后GW4869降低，抑制细胞增殖活性；抑制剂GW4869处理细胞增殖活性下降，细胞凋亡上升（均$P<0.05$）。结论：外泌体上调lncRNA RPL23AP82可降低miR-129表达并通过刺激PFTK1表达促进吉西他滨耐药。

关键词 胰腺导管癌；细胞周期蛋白依赖性激酶14；长链非编码RNA RPL23AP82；微小非编码RNA-129；细胞增殖；细胞凋亡；吉西他滨；耐药

中图分类号 R735.9

文献标识码 A

开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Exosomal delivery of lncRNA RPL23AP82 promotes gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma

SUN Yunpeng[1], WU Huanhuan[2], ZHUANG Lei[1], CHEN Haoran[3], XU Bo[1], HUANG Xiaming[1]
[1]Dept. of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, [2]Dept. of Post-Anesthetic ICU, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China;
[3]New Medical Class, The First Clinical College of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

课题来源：浙江省医药卫生科技计划项目（编号：2020KY636）
作者简介：孙运鹏，男，1981—，医学博士，副主任医师，主要从事肝胆胰外科疾病研究，E-mail：15967781930@163.com

Abstract

Objective: To probe exosomal delivery of lncRNA RPL23AP82 to promote gemcitabine (GEM) resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). **Methods:** (1) The lncRNA RPL23AP82 overexpression vector was constructed and transfected into SW1990 cells, after which they were interfered with and grouped with GEM to compare their proliferative activity and apoptosis. (2) SW1990 cell lines were transfected with shRNA-RPL23AP82 and grouped to compare miR-129, PFTK1 mRNA with PFTK1 protein expression; SW1990 cell lines were transfected with miR-129 mimics or miR-129 inhibitor, comparing PFTK1 mRNA, PFTK1 protein expression. (3) SW1990 cell line was induced to construct GEM-resistant PDAC cells (SW1990-GR) and exosomes were extracted and incubated with the parental PDAC cells. According to the addition of GEM, transfection with sh-NC or sh-RPL23AP82, transfection with sh-NC or exosome inhibitor GW4869, the patients were divided into groups. The lncRNA RPL23AP82 expression, GEM sensitivity, cell apoptosis and cell proliferation activity were compared. **Results:** (1) Compared with the LV-NC group, the relative expression of RPL23AP82, cell proliferation activity, and apoptosis were higher and lower in the LV-RPL23AP82 group, cell proliferation activity was lower in the LV-NC+GEM group, and cell proliferation activity was higher in the LV-RPL23AP82+GEM group than in the LV-RPL23AP82 group (all $P<0.05$). RPL23AP82+GEM group had lower cell proliferation activity than the LV-RPL23AP82 group (all $P<0.05$). (2) The relative expression of RPL23AP82 in the sh-RPL23AP82 group was lower than that in the sh-NC group; comparing with the sh-NC group, miR-129 expression was elevated in the sh-RPL23AP82 group and PFTK1 mRNA and PFTK1 protein were decreased (both $P<0.05$); compared with the NC mimics group, miR-129 expression was elevated in the miR-129 mimics group and decreased in the miR-129 inhibitor group, and miR-129 expression was increased in the sh-NC group, and miR-129 expression was decreased in the sh-NC group, and miR-129 expression was increased in the sh-NC group. The miR-129 expression was decreased in the miR-129 mimics group, and PFTK1 mRNA and PFTK1 protein levels were decreased in the miR-129 mimics group, while PFTK1 mRNA and PFTK1 protein levels were increased in the miR-129 inhibitor group (both $P<0.05$). (3) The expression of lncRNA RPL23AP82 in the SW1990-GR group and cell proliferative activity was elevated in the SW1990-GR group, compared with the SW1990-GR group, cell proliferative activity was down-regulated in the SW1990-GR+GEM group and apoptosis was elevated, apoptosis decreased after co-disturbance of SW1990-GR and GEM in drug-resistant cells (both $P<0.05$); cell proliferative activity was down-regulated after knockdown of RPL23AP82; GW4869 inhibition of exosome secretion decreased after GW4869 inhibition and inhibited cell proliferative activity; proliferative activity of inhibitor GW4869-treated cells decreased and apoptosis rose (both $P<0.05$). **Conclusion:** Exosomal upregulation of lncRNA RPL23AP82 reduces miR-129 expression and promotes gemcitabine resistance by stimulating PFTK1 expression.

Key Words　Pancreatic Ductal Carcinoma;Cyclin-Dependent Kinase 14;Long Non-Coding RNA RPL23AP82;miRNA-129;Cell Proliferation;Apoptosis of Cells;Gemcitabine;Resistance to Drugs

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma,PDAC)是临床较为常见的一种癌症,具有较高的发生率和死亡率,近年来PDAC患者的发病率逐渐上升[1-2]。吉西他滨(Gemcitabine,GEM)最初作为一种抗病毒药物而广为人知,因其能够杀灭白血病细胞,研究者在1990年开始了相关的临床试验研究[3]。有研究[4]表明,吉西他滨已成为当前进展期PDAC的主要化疗药物,同时越来越多的研究广泛地探讨了将该药物作为基础治疗的联合方案,然而其疗效并不理想。非编码RNA(ncRNA)是指不编

码蛋白质的RNA,包括长链非编码RNA(long chain non-coding RNA,lnc RNA)和微小非编码RNA(Tiny non-coding RNAs,miRNA),lncRNA已被证实在PDAC中发挥作用,而lncRNA的失调在PDCA的转移过程中起着至关重要的作用[5]。基于此,本研究采用外泌体传递lncRNA RPL23AP82诱导,建立吉西他滨耐药的PDAC细胞株,对其生长特性以及耐药性进行检测,为今后PDAC的功能机制研究提供新的理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验材料 PDAC细胞SW1990、10%胎牛血清、CDK14过表达载体(GeneCopoecia,广州,中国)、miRNA mimics(GenePharma,上海,中国)、逆转录试剂盒(Qiagen,德国)、荧光定量PCR试剂盒(Qiagen)、丝裂霉素C、结晶紫溶液(碧云天生物技术研究所,海门,中国)等。

1.2 实验方法

1.2.1 分组及干预方法 (1)构建lncRNA RPL23AP82过表达载体,转染至SW1990细胞中后用GEM进行干扰,分为LV-NC组、LV-RPL23AP82组、LV-NC+GEM组、LV-RPL23AP82+GEM组。(2)采用shRNA-RPL23AP82转染SW1990细胞系,并分为sh-NC组、sh-RPL23AP82组;采用miR-129 mimics或miR-129 inhibitor方式瞬时转染SW1990细胞系,分为NC mimics组、miR-129 mimics组、NC inhibitor组、miR-129 inhibitor组。(3)SW1990细胞系采用浓度递增方式诱导构建GEM耐受型PDAC细胞,细胞命名为SW1990-GR,提取SW1990-GR分泌的外泌体与亲本细胞孵育,加入GEM分为control组、SW1990-GR组、control+GEM组、SW1990-GR+GEM组;耐受细胞SW1990-GR转染sh-NC或sh-RPL23AP82并与亲本细胞SW1990进行低密度共培养2周,加入GEM分为sh-NC组、sh-RPL23AP82组、sh-NC+GEM组、sh-RPL23AP82+GEM组,耐受细胞SW1990-GR转染sh-NC或外泌体抑制剂GW4869并与亲本细胞SW1990进行低密度共培养2周,加入GEM分为control组、GW4869组、control+GEM组、GW4869+GEM组。

1.2.2 GEM耐受型PDAC细胞构建与外泌体提取鉴定 用浓度逐渐升高的GEM长期处理SW1990细胞。将处于指数生长期的PDAC细胞置于含有GEM的培养基中培养24 h,更换为不含药物的培养基;待细胞稳定生长进入指数期后用更高浓度的GEM处理。待细胞能在含有1 000 g•mL^{-1} GEM的培养基中稳定生长时,将此细胞命名为SW1990-GR。提取外泌体前,用无血清培养基培养细胞48 h。采用差速离心法分离外泌体,分别以2 000、2 500、3 000 r•min^{-1}的速度从上清液中去除细胞碎片和大泡。然后以100 000×g离心1 h,纯化并收集外泌体,用透射电镜和动态光散射对外泌体进行表征。

1.2.3 lncRNA RPL23AP82过表达载体构建 合成RPL23AP82 siRNA对应的DNA颈环结构(shRNA),退火后连入慢病毒干扰质粒载体(pLVX-shRNA),将慢病毒与包装质粒转染入293T细胞,培养后取上清,50 000 g×2 h,4 ℃获得含有RPL23AP82 shRNA的慢病毒颗粒。

1.2.4 细胞培养与转染 SW1990系细胞用含10%胎牛血清(FBS)的RPMI 1640培养基,在37 ℃、5%CO_2培养箱中常规培养。取对数生长期的细胞接种于6孔板,待细胞融合达TM80%时采用Lipofectamine2000将shRNA-RPL23AP82、miR-129 mimics、miR-129 inhibitormiR-762 inhibitors分别转染至SW1990/GEM细胞中,不进行转染的细胞为空白对照组。

1.2.5 CCK-8检测细胞增殖 首先取SW1990细胞置于96孔板内,将细胞培养液置入孔板内,每个孔板为100 μL,在每个孔板内置入10^4个细胞进行培养,24 h后,分别按照LV-NC组、LV-RPL23AP82组、LV-NC+吉西他滨组和LV-RPL23AP82+吉西他滨组的分组方法处理,培养12 h后在每个孔内添加CCK-8溶液10 μL,放在培养箱中继续培养4 h。对490 nm的OD值行酶标仪给予测定,作为细胞存活率的测定,1 h后于酶标仪450 nm波长处测量OD值,用于表示细胞活力。

1.2.6 流式细胞术检测细胞凋亡 将各组SW1990细胞使用0.25%胰蛋白酶进行细胞消化,放入离心机中以3 000 r•min^{-1}转速,离心半径为15 cm离心6 min,离心完毕后分离上层清液并丢弃,将PBS洗涤液提前冷处理,以辅助细胞沉淀,加入500 μL结合缓冲液重悬细胞,再依次加入Annexin V-FITC与PI各5 μL,混匀后静置10 min,采用FACS Calibur流式细胞仪及Cellauest软件对细胞凋亡情况进行检测。

1.2.7　qPCR 检测 PFTK1 mRNA 的表达　采用 TRIzol 提取出各组 SW1990 细胞总 RNA，应用 Nanodrop2000c 超微量分光光度计对 RNA 浓度与纯度进行检测并反转录合成 cDNA。qRT-PCR 扩增催化反应试剂原料应用体系：SYBR Green Master Mix 10 μL，正向及负向引物各 1.0 μL，cDNA 2.0 μL，ddH_2O 补足体系至 20 μL；应用扩增催化反应原料环境耐热条件：95 ℃，低温预变性 5 min 循环 1 次，95 ℃后高温预变性 30 s，60 ℃退火 30 s，7 ℃延伸 30 s，共一个周期循环 40 次。以 GAPDH 为内参，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算可以进行内参计算的预测量和 PFTK1 mRNA 相对应的函数表达式预变量。

1.2.8　免疫印迹检测 PFTK1 蛋白水平　提取各组细胞总 RNA，应用 Nanodrop2000c 超微量分光光度计检测 RNA 浓度与纯度。TRIzol 法检测反转细胞中总 RNA，提取完成后按照试剂盒说明将其转录成 cDNA 并行 Western Blot 检测，需要条件和顺序如下：95 ℃置 2 min，95 ℃置 15 s，60 ℃置 30 s，72 ℃置 30 s，共 40 次循环，检测 PFTK1 蛋白相对表达量。

1.3　统计学处理　采用 SPSS 26.0 软件进行统计学处理，计量数据使用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间数据使用 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析，以 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　lncRNA RPL23AP82 过表达对 PDAC 细胞增殖、凋亡的影响　RPL23AP82过表达组中，RPL23AP82相对表达量显著高于对照组，转染效率高于60%；lncRNA RPL23AP82过表达可促进SW1990增殖、抑制细胞凋亡（均 $P<0.05$）（图1、2）。

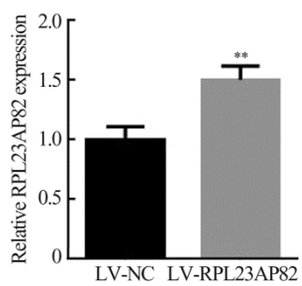


图1　SW1990 细胞中 LV-RPL23AP82 转染效率

与 LV-NC 组相比，$^{**}P<0.05$

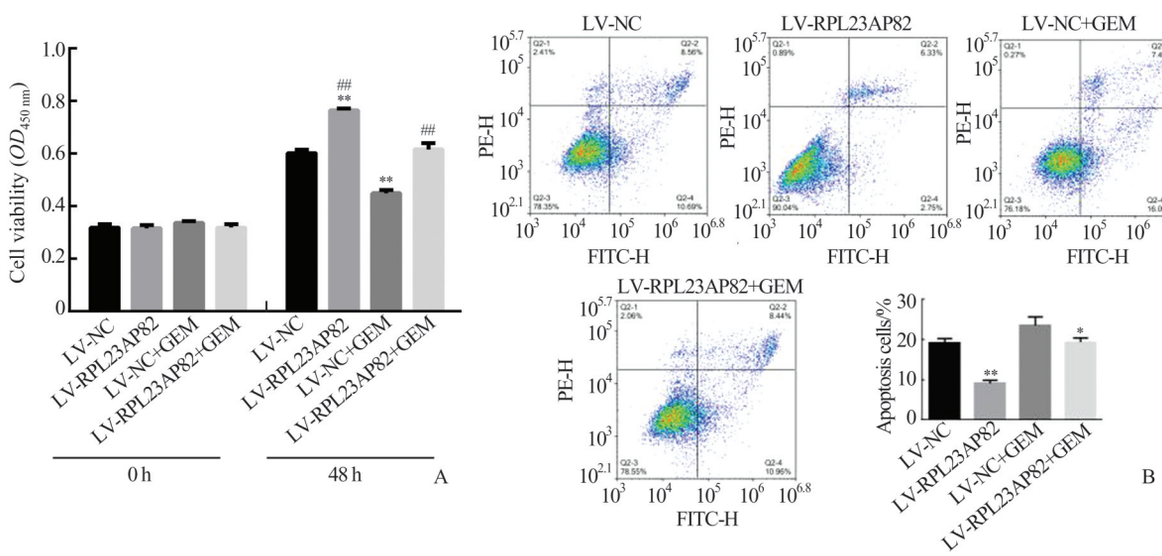


图2　lncRNA RPL23AP82 过表达对 PDAC 细胞增殖、凋亡的影响

A. 细胞增殖比较，与 48 h LV-NC 组相比，$^{**}P<0.01$；与 48 h LV-NC＋GEM 组相比，$^{\#\#}P<0.01$；B. 细胞凋亡比较，与 LV-NC 组相比，$^{**}P<0.01$；与 LV-NC＋GEM 组相比，$^{*}P<0.05$

2.2　lncRNA RPL23AP82 敲低对下游 miR-129 和 PFTK1 水平影响　RPL23AP82 敲低组中 RPL23AP82 相对表达量显著低于对照组，转染率高于 65%；miR-129 表达显著升高，而 PFTK1 RNA 表达则呈明显下调，免疫印迹检测结果同样显示 PFTK1 蛋白水平显著下降（均 $P<0.05$），见图 3。

2.3　miR-129 敲低和过表达对下游 PFTK1 水平的影响　qPCR 检测结果显示 miR-129 mimics 组中 miR-129 相对表达量显著高于对照组，而 miR-129 inhibitor 组中 miR-129 相对表达量显著低于对照组，转染率均高于 60%；miR-129 过表达明显降低了 PFTK1 mRNA 和蛋白水平表达，而敲低 miR-129 则的结果则与之相反（均 $P<0.05$），见图 4。

2.4　外泌体传递 lncRNA RPL23AP82 的表达和

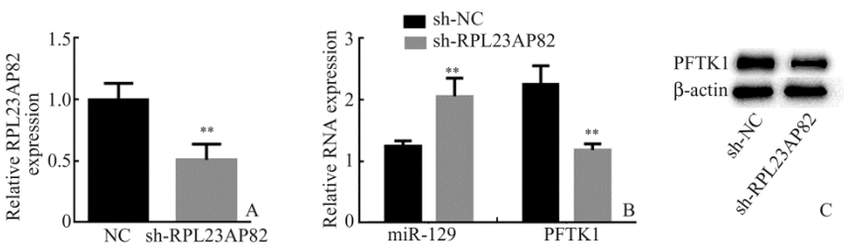


图3 外泌体传递lncRNA RPL23AP82敲低对下游miR-129、PFTK1水平的影响

A.sh-RPL23AP82转染效率,与NC相比,$^{**}P<0.05$;B. qPCR检测miR-129和PFTK1 RNA水平,与sh-NC组相比,$^{**}P<0.05$;C. Western Blot检测PFTK1蛋白水平

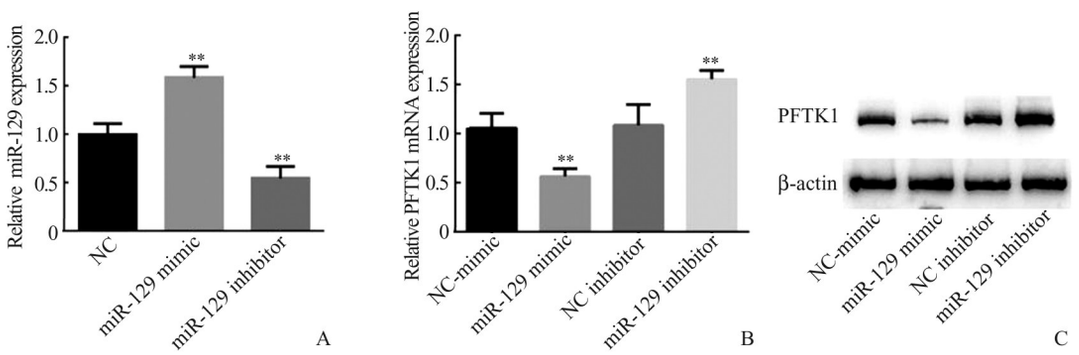


图4 miR-129敲低和过表达对下游PFTK1水平的影响

A. miR-129 mimics和miR-129 inhibitor转染效率,与NC组相比,$^{**}P<0.05$;B. qPCR检测PFTK1 mRNA水平,与NC-mimic组相比,$^{**}P<0.05$;C. Western Blot检测PFTK1蛋白水平

亲本细胞的吉西他滨敏感性影响 吉西他滨耐受型细胞外泌体与亲本细胞共培养后lncRNA RPL23AP82表达显著上调($P<0.05$);CCK-8检测结果显示耐药细胞SW1990-GR分泌的外泌体中细胞活性显著升高,加入吉西他滨后细胞增殖活性下调($P<0.05$);SW1990-GR分泌外泌体细胞凋亡显著降低,耐药细胞SW1990-GR与吉西他滨共干扰后细胞凋亡下降($P<0.05$),见图5。

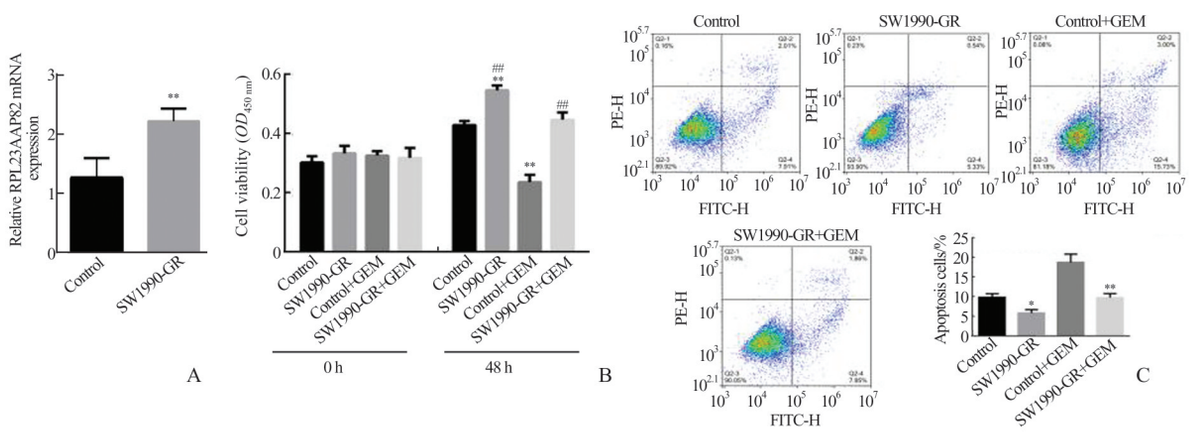


图5 lncRNA RPL23AP82的表达和细胞增殖、凋亡变化

A. qPCR检测LncRNA RPL23AP82表达,与Control组相比,$^{**}P<0.01$;B. 细胞增殖比较,与48 h Control组相比,$^{**}P<0.01$;与48 h Control+GEM组相比,$^{\#\#}P<0.01$;C. 细胞凋亡比较,与Control组相比,$^{*}P<0.05$;与Control+GEM组相比,$^{**}P<0.01$

2.5 sh-RPL23AP82和GW4869对吉西他滨耐药细胞敏感性影响 qPCR检测结果显示敲低RPL23AP82后,亲本细胞中lncRNA RPL23AP82表达显著降低,细胞增殖活性明显下调;sh-RPL23AP82处理吉西他滨耐药细胞,细胞活性呈显著下调,敲低sh-RPL23AP82可显著促进细胞凋亡($P<0.05$)。

GW4869抑制外泌体分泌后,qPCR检测结果显

示 GW4869 显著降低 lncRNA RPL23AP82 表达，抑制细胞增殖活性（$P<0.05$）；抑制剂 GW4869 处理吉西他滨耐药细胞并与亲本细胞共培养后，细胞增殖活性显著下降，细胞凋亡显著上升（$P<0.05$），见图 6。

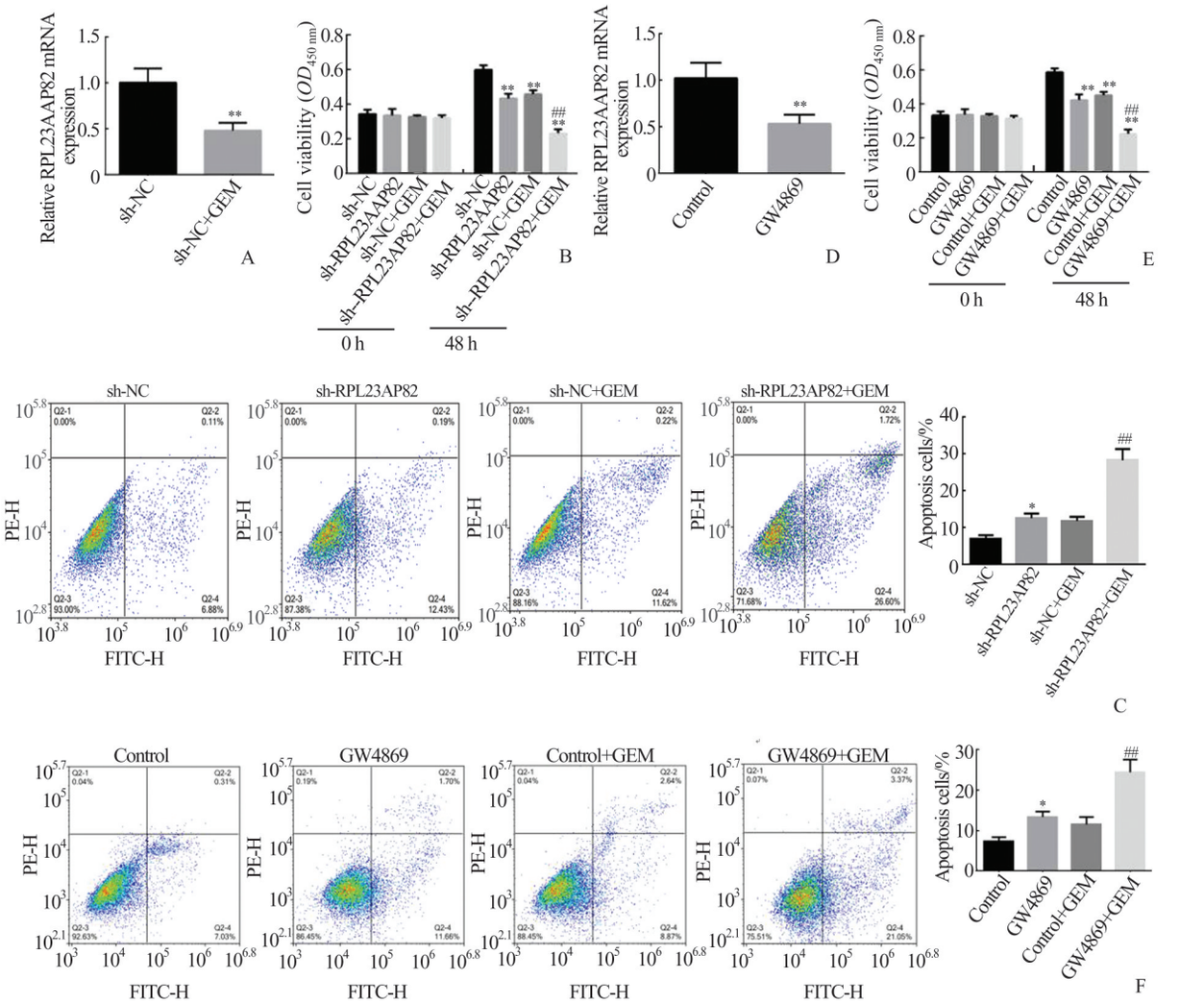


图 6　sh-RPL23AP82/GW4869 与亲本共培养后 lncRNA RPL23AP82 表达和细胞增殖、凋亡变化

A. RPL23AP82 mRNA 表达，与 sh-NC 组相比，$^{**}P<0.01$；B. 细胞增殖比较，与 48 h sh-NC 组相比，$^{**}P<0.01$；与 48 h sh-NC＋GEM 组相比，$^{\#\#}P<0.01$；C. 细胞凋亡比较，与 48 h sh-NC 组相比，$^{*}P<0.05$；与 48 h Sh-NC＋GEM 组相比，$^{\#\#}P<0.01$；D. RPL23AP82 mRNA 的表达，与 Control 组相比，$^{**}P<0.01$；E. 细胞增殖比较，与 Control 组相比，$^{**}P<0.01$，与 48 h Control＋GW4869 组相比，$^{\#\#}P<0.01$；F. 细胞凋亡比较，与 Control 组相比，$^{*}P<0.05$，与 Control＋GEM 组相比，$^{\#\#}P<0.01$

3　讨论

虽然吉西他滨对晚期癌症患者有效，但结果较差，多数患者在开始治疗后会出现一定的耐药性，因此，研究吉西他滨耐药的分子机制和介导耐药主要调控靶点可改善癌症患者预后。PFTK1 是 CDK 家族的一名成员，其作为一种致癌基因，可影响 PDAC 细胞对吉西他滨治疗的反应[6-7]。本研究发现 RPL23AP82 敲低组中 RPL23AP82 相对表达量显著低于对照组，转染率高于 65%；PFTK1 表达则呈明显下调趋势，免疫印迹检测结果同样显示 PFTK1 蛋白水平显著下降。与 SUN 等[8]的研究一致，该学者发现 PFRK1 基因的沉默表达可诱发 PI3K/AKT 信号通路的活化，而对 PI3K/AKT 信号通路的特异性抑制可抵消 PFTK1 沉默对癌症细胞分化的促进效果。本研究发现吉西他滨干预组可抑制 SW1990 增殖并促进肿瘤细胞凋亡，且 lncRNA RPL23AP82 过表达增殖和细胞凋亡率更高；RPL23AP82 敲低组中 RPL23AP82 相对表达量显著低于对照组；提示 lncRNA RPL23AP82 在 PDAC

细胞吉西他滨敏感性调控和肿瘤进展中的功能作用,因吉西他滨干预可抑制SW1990增殖,促进肿瘤细胞凋亡,lncRNA RPL23AP82过表达可促进SW1990增殖、抑制细胞凋亡,还可削弱吉西他滨干预对肿瘤细胞增殖的抑制作用[9]。此外,本研究将lncRNA RPL23AP82过表达载体转染至SW1990细胞中,并进行吉西他滨干扰,发现lncRNA RPL23AP82过表达促进PDAC细胞增殖,降低了细胞凋亡,从而增加细胞对吉西他滨敏感性,表明lncRNA RPL23AP82在PDAC细胞对吉西他滨敏感性调控和肿瘤进展中发挥重要作用[10]。

MicroRNAs是一类内源性的具有调控功能的非编码短链RNA,据报道,miRNAs在细胞增殖、凋亡、分化、转移等生物学过程中发挥重要作用[11]。ZHOU等[12]认为异常miRNA表达与肿瘤发生发展有密切关系,并在各种晚期癌症中发挥致癌基因或抑癌基因的作用。已有研究表明lncRNA最重要和普遍的调控机制是作为竞争内源性RNA与miRNA相结合,解除miRNA对靶基因的抑制。本研究发现miR-129 mimics组中miR-129相对表达量显著高于对照组,而miR-129 inhibitor组中miR-129相对表达量显著低于对照组;提示miR-129过表达明显降低了PFTK1 mRNA和蛋白水平表达,而敲低miR-129的结果则与之相反,表明miR-129对PFTK1的调控与lncRNA RPL23AP82对PFTK1的调控作用恰好相反,推测lncRNA RPL23AP82可能通过miR-129靶向PFTK1,介导吉西他滨耐药机制的形成。

外泌体是一种来源于细胞内溶酶体微粒内陷形成的多囊泡体,经多囊泡体外膜与细胞膜融合后释放到胞外基质中[13]。而GW4869是目前应用最普遍的外泌体抑制剂,又名鞘磷脂酶抑制剂,因外泌体研究的增多而被广泛使用。在外泌体的性质与功能研究中,常常需要设计抑制外泌体分泌的对照实验,因此GW4869常被研究人员作为外泌体抑制剂的首选化合物[14],本研究发现SW1990-GR分泌的外泌体中细胞凋亡显著降低,耐药细胞SW1990-GR与吉西他滨干扰后细胞凋亡显著下降;敲低RPL23AP82后细胞增殖活性明显下调;GW4869抑制外泌体分泌后,lncRNA RPL23AP82表达显著降低,细胞增殖活性受到显著抑制,分析原因主要是当耐药细胞SW1990-GR与吉西他滨共干扰后,GW4869可对外泌体进行抑制,从而通过促进lncRNA RPL23AP82高表达从而促进PDAC细胞吉西他滨耐受性;而sh-RPL23AP82能够降低吉西他滨耐药性并抑制细胞对吉西他滨的敏感性,进而对肿瘤细胞的增殖和侵袭进行抑制以促进细胞凋亡[15]。此外,外泌体抑制剂GW4869能抑制吉西他滨耐药性,而降低细胞对吉西他滨的敏感性。

综上所述,外泌体介导的lncRNA RPL23AP82上调促使miR-129表达降低,从而进一步促进PDAC细胞中致癌因子PFTK1高表达,最终促进吉西他滨耐药。

参考文献

[1] FERENCZ S, REGLODI D, KASZAS B, et al. PACAP and PAC1 receptor expression in pancreatic ductal carcinoma[J]. Oncol Lett, 2019, 18(6): 5725-5730.

[2] MULLER M, HAGHNEJAD V, SCHAEFER M, et al. The immune landscape of human pancreatic ductal carcinoma: Key players, clinical implications, and challenges[J]. Cancers, 2022, 14(4): 995.

[3] SARVEPALLI D, RASHID M U, RAHMAN A U, et al. Gemcitabine: A review of chemoresistance in pancreatic cancer[J]. Crit Rev Oncog, 2019, 24(2): 199-212.

[4] JIANG X Y, MA Y, WANG T, et al. Targeting UBE2T potentiates gemcitabine efficacy in pancreatic cancer by regulating pyrimidine metabolism and replication stress[J]. Gastroenterology, 2023, 164(7): 1232-1247.

[5] 陈升阳, 陈艳军, 胡水全, 等. lncRNA HOXA-AS2在胰腺癌组织中的表达及对细胞增殖和侵袭力的影响[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(14): 1795-1799.
CHEN S Y, CHEN Y J, HU S Q, et al. Expression of lncRNA HOXA-AS2 in pancreatic cancer tissues and its effect on cell proliferation and invasion[J]. J Pract Med, 2021, 37(14): 1795-1799.

[6] YANG J H, XU J, ZHANG B, et al. Ferroptosis: At the crossroad of gemcitabine resistance and tumorigenesis in pancreatic cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(20): 10944.

[7] PANDIT B, ROYZEN M. Recent development of prodrugs of gemcitabine[J]. Genes, 2022, 13(3): 466.

[8] SUN Y P, ZHU Q D, YANG W J, et al. LncRNA H19/miR-194/PFTK1 axis modulates the cell proliferation and migration of pancreatic cancer[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3): 3874-3886.

(下转第905页)