

# 14-3-3 $\zeta$ 蛋白诱导NK/T细胞淋巴瘤 吉西他滨耐药的机制研究

邱亚娟 张明智

郑州大学第一附属医院 450052

通信作者:张明智, Email: mingzhi\_zhang@126.com

**【摘要】** 目的 探讨14-3-3 $\zeta$ 蛋白在结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型(ENKTL)吉西他滨耐药中的分子机制。方法 CCK-8法检测细胞增殖,Transwell小室法检测细胞的侵袭性,逐步增加吉西他滨浓度建立吉西他滨耐药YTS细胞系(YTS-gem),MTT法检测药物敏感性,Western blot法检测14-3-3 $\zeta$ 蛋白在YTS-gem细胞和YTS细胞中的表达差异。采用siRNA下调14-3-3 $\zeta$ 表达,对比下调前后YTS-gem细胞对吉西他滨敏感性的差异。Western blot法检测耐药相关蛋白在14-3-3 $\zeta$ 下调前后YTS-gem细胞中的表达差异。结果 ①与YTS细胞相比,14-3-3 $\zeta$ 在YTS-gem细胞中表达上调,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );②与对照组相比,下调14-3-3 $\zeta$ 后YTS细胞和YTS-gem细胞的增殖和侵袭能力均明显受抑( $P < 0.05$ );③下调14-3-3 $\zeta$ 表达后,YTS-gem细胞对吉西他滨敏感性增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );④下调14-3-3 $\zeta$ 表达后,YTS-gem细胞中促凋亡蛋白Bax水平显著升高,抗凋亡蛋白Bcl-2、caspase-3、cleaved caspase-3和Cyclin D1显著降低( $P < 0.05$ ),而P-gp和p53表达水平的差异无统计学意义。结论 14-3-3 $\zeta$ 在YTS-gem细胞中表达上调,14-3-3 $\zeta$ 促进细胞增殖和侵袭,14-3-3 $\zeta$ 蛋白通过抗凋亡途径诱导ENKTL对吉西他滨耐药。

**【关键词】** 淋巴瘤,结外NK/T细胞; 蛋白14-3-3 $\zeta$ ; 耐药; 吉西他滨

**基金项目:**国家自然科学基金(81570203);河南省卫生科技英才海外研修项目(HWYX2019039)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.004

## 14-3-3 $\zeta$ protein mediates gemcitabine resistance in NK/T-cell lymphoma

Qiu Yajuan, Zhang Mingzhi

Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Zhang Mingzhi, Email: mingzhi\_zhang@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the molecular mechanisms of 14-3-3 $\zeta$  in gemcitabine resistance in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTL). **Methods** The effects of cell proliferation and invasion were detected by cell counting kit-8 (CCK-8) assay and transwell assay. YTS cells were exposed to gradually increased concentrations of gemcitabine to establish gemcitabine-resistant YTS cells (YTS-gem) in vitro. 14-3-3 $\zeta$  specific siRNA lentiviral vector was transfected into YTS and YTS-gem cells to downregulate 14-3-3 $\zeta$  expression, and stable transfected cell clones were screened. The protein expression was determined by Western blot. **Results** ① 14-3-3 $\zeta$  expression was significantly up-regulated in gemcitabine resistant YTS-gem cells, comparing with that of YTS cells ( $P < 0.05$ ). ② The results of CCK-8 and transwell assay showed that downregulation of 14-3-3 $\zeta$  significantly reduced the cell proliferation and invasion abilities ( $P < 0.05$ ). ③ Downregulation of 14-3-3 $\zeta$  could restore gemcitabine sensitivity in gemcitabine resistant YTS-gem cells ( $P < 0.05$ ). ④ Western blotting results showed that knockdown of 14-3-3 $\zeta$  significantly upregulated pro-apoptotic Bax, and downregulated anti-apoptotic Bcl-2, Caspase-3, cleaved caspase-3, Cyclin D1 in gemcitabine-resistant YTS-gem cells ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in p53 and P-gp expression levels. **Conclusions** 14-3-3 $\zeta$  was upregulated in gemcitabine resistant YTS cells. Overexpression of 14-3-3 $\zeta$  promoted cell proliferation and enhanced cell migration. 14-3-3 $\zeta$  contributed to gemcitabine resistance to ENKTL through anti-apoptosis.

**【Key words】** Lymphoma, extranodal NK/T-cell; Protein 14-3-3 $\zeta$ ; Drug resistance; Gemcitabine

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81570203); Overseas Research Project of Science and Technology Talent of Henan Health and Family Planning Commission (HWYX2019039)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.004

结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type, ENKTL)是一类高度侵袭性恶性淋巴瘤,在亚洲多发而西方国家少见(发病率分别为22%和5%),目前尚无标准治疗方案<sup>[1]</sup>。已有研究证实,以吉西他滨为基础的化疗方案优于传统的以蒽环类药物为基础的CHOP方案(阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松),明显改善ENKTL的预后,但仍有部分患者疾病进展或短期复发<sup>[2-4]</sup>。耐药的发生可能是导致治疗失败的主要原因之一。已证实,ENKTL对CHOP方案耐药部分归因于淋巴瘤细胞表达P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)介导多药耐药<sup>[5-7]</sup>。然而,ENKTL对吉西他滨耐药的分子机制尚不清楚。

在前期研究中,我们发现14-3-3 $\zeta$ 蛋白在以吉西他滨为基础方案的化疗耐药组表达上调<sup>[8]</sup>,且进一步验证了14-3-3 $\zeta$ 与晚期ENKTL的预后相关<sup>[9]</sup>。另外,有研究报道14-3-3 $\zeta$ 在多种恶性肿瘤中表达上调<sup>[10-16]</sup>。14-3-3 $\zeta$ 表达上调能够促进肿瘤生长,下调14-3-3 $\zeta$ 表达可抑制肿瘤生长并诱导凋亡<sup>[17-19]</sup>。因此,我们推测14-3-3 $\zeta$ 可能诱导ENKTL对吉西他滨耐药。目前尚无14-3-3 $\zeta$ 诱导ENKTL对吉西他滨耐药机制的研究,探索吉西他滨耐药的分子机制对于提高ENKTL的化疗疗效至关重要。

## 材料与方 法

1. 细胞系及主要试剂:人NK/T细胞淋巴瘤细胞系YTS细胞由美国梅奥医学中心Scott Kaufmann教授惠赠。吉西他滨购自江苏豪森药业股份有限公司。抗GAPDH多克隆抗体购自美国Sigma公司,IgG二抗14-3-3 $\zeta$ 、P-gp、Cyclin D1、p53、Bcl-2、Bax、caspase-3、cleaved caspase-3均购自美国Santa Cruz公司。

2. 细胞培养和传代:YTS细胞在37℃、5% CO<sub>2</sub>条件下培养于含15%胎牛血清的RPMI 1640培养基中,每隔2~3 d传代1次。

3. 慢病毒载体构建:合成14-3-3 $\zeta$ 的siRNA靶点:Target 1(376):5'-GCTAAGAGATATCTGCAAT-3'、Target 2(583):5'-GGAAATGCAACCAACACAT-3'、Target 3(750):5'-GGAAATGCAACCAACACAT-3'(GenBank登录号NM\_001135700),质粒pMAGic5购自上海生博生物医药科技有限公司。

4. 细胞计数:取状态良好且呈对数生长的细胞,收集细胞并离心,弃上清,加入适量完全培养基重悬细胞沉淀,调整细胞密度至1×10<sup>5</sup>/ml,接种于

96孔板。将96孔板放置在37℃恒温培养箱内培养24、48、72、96 h后,各孔加入CCK-8试剂10  $\mu$ l,混匀后继续培养1 h。使用酶联免疫检测仪测定450 nm处的吸光度,绘制细胞生长曲线。每组设定3个复孔。

5. 细胞凋亡检测:取状态良好且呈对数生长的细胞,收集细胞并离心,弃上清,加入适量完全培养基重悬细胞沉淀,调整细胞密度至1×10<sup>5</sup>/ml。24孔板各孔加入细胞悬液500  $\mu$ l,置于37℃恒温培养箱内培养48 h。收集细胞并离心,加入Annexin V-FITC和PI混匀,室温避光孵育10 min,流式细胞仪检测。

6. Transwell细胞侵袭实验:将细胞悬液加入培养基重悬细胞,调整细胞密度至1×10<sup>5</sup>/ml。取细胞悬液200  $\mu$ l,加至Transwell小室的上层,Transwell下层加入500  $\mu$ l含10%胎牛血清的培养基,置于37℃、5% CO<sub>2</sub>条件下继续培养24 h。取出小室,PBS清洗后随机选取,显微镜下计数染色细胞数。

7. YTS-gem细胞培养:逐渐增加培养基中吉西他滨浓度诱导YTS细胞耐药,细胞处于对数生长期时,加入起始浓度为2×10<sup>-4</sup>  $\mu$ g/ml的吉西他滨,观察细胞形态变化,当出现超过90%的细胞死亡但仍有存活细胞时更换培养液,待细胞增殖至一定密度后重复给予吉西他滨,各药物浓度作用4次。各皿加入1×10<sup>6</sup>个YTS细胞,待细胞状态稳定后,以0.002  $\mu$ g/ml、0.02  $\mu$ g/ml、0.2  $\mu$ g/ml、2  $\mu$ g/ml、20  $\mu$ g/ml和200  $\mu$ g/ml的浓度梯度增加吉西他滨浓度,吉西他滨的终浓度为200  $\mu$ g/ml,隔日处理细胞并维持该药物浓度,筛选出吉西他滨耐药细胞株。

8. MTT试验:通过MTT试验检测吉西他滨的药物敏感性。取对数生长期细胞,单细胞悬浮液以4×10<sup>5</sup>/ml的密度接种于96孔板,每孔接种180  $\mu$ l。吉西他滨组每孔加入20  $\mu$ l不同浓度的吉西他滨,每个浓度设置6个复孔。培养48 h后,加入20  $\mu$ l MTT,继续培养4 h。弃培养液,每孔加入100  $\mu$ l DMSO。于摇床上混匀10 min后溶解结晶,测量波长490 nm处的吸光度,取各组吸光度的平均值,计算抑制率并进一步应用直线回归法推算药物作用的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)。

9. Western blot:细胞培养48 h后吸去上清液,收集细胞,加入裂解液RIPA缓冲液裂解细胞,提取总蛋白。用15%的SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白,按照标准方法转移到硝酸膜上,阻断后,在4℃下过夜培养特异性抗体。采用

增强化学发光法检测蛋白水平。

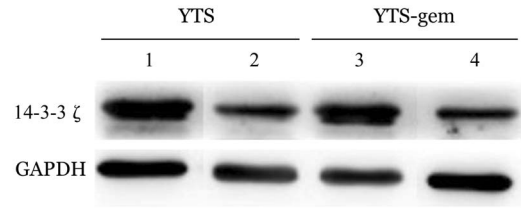
10. 统计学处理: 计量资料以均数±标准差表示, 组间数据的比较采用单因素方差分析, 正态分布计量资料两两比较采用组间 *t* 检验, 非正态分布计量资料采用秩和检验(Mann-Whitney), 计数资料采用卡方检验或者 Fisher's 精确检验, 应用 SPSS 21.0 统计软件分析。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 建立 YTS-gem 细胞株: 我们成功构建 YTS-gem 细胞株。YTS 细胞和 YTS-gem 细胞的 *IC*<sub>50</sub> 分别为 0.049 μg/ml 和 1.960 μg/ml。YTS-gem 细胞对吉西他滨的耐药指数为 40。YTS-gem 细胞较 YTS 细胞生长缓慢, 倍增时间分别为 51.17 h 和 41.36 h(表 1)。

2. 成功构建慢病毒载体及转染细胞: 靶点 1 干扰效率最高, 因此选择靶点 1 构建的慢病毒进行实验。将表达 siRNA 的质粒 pMAGic5 转染到 YTS 细胞和 YTS-gem 细胞中以下调 14-3-3ζ 表达。转染 24 h 后收集细胞, 检测细胞中 14-3-3ζ 的干扰效果。结果显示, YTS 细胞和 YTS-gem 细胞中 14-3-3ζ 的 mRNA 水平和蛋白质水平均显著下降(表 2)。

3. YTS 和 YTS-gem 细胞中 14-3-3ζ 的表达差异: 应用 Western blot 法分析 YTS 和 YTS-gem 细胞中 14-3-3ζ 的表达水平。结果显示, 与 YTS 细胞相比, YTS-gem 细胞中 14-3-3ζ 蛋白表达水平显著升高(图 1)。



1,3:对照组;2,4:14-3-3ζ 干扰组

图 1 Western blot 法检测 YTS 细胞和 YTS-gem 细胞中 14-3-3ζ 蛋白表达水平

4. 14-3-3ζ 对细胞增殖能力的影响: CCK-8 法检测结果显示: 与对照组相比, 14-3-3ζ 下调组在转染 48、72、96 h 后增殖能力显著降低 (*P* < 0.05)(图 2)。

5. 14-3-3ζ 对细胞侵袭能力的影响: 细胞侵袭实验结果显示, 与对照组相比, 14-3-3ζ 下调组的穿膜细胞数显著减少 (*P* < 0.05)(图 3)。

6. 下调 14-3-3ζ 恢复吉西他滨敏感性: 通过 siRNA 下调 14-3-3ζ 表达, 然后检测细胞对吉西他滨的敏感性。结果显示, 下调 14-3-3ζ 后吉西他滨对 YTS-gem 细胞的 *IC*<sub>50</sub> 显著降低, 而吉西他滨对 YTS 细胞的 *IC*<sub>50</sub> 在下调 14-3-3ζ 前后差异无统计学意义(图 4)。

7. 凋亡相关蛋白检测: Western blot 法检测 P-gp、Cyclin D1、p53、Bcl-2、Bax、caspase-3 和 cleaved caspase-3 的表达水平。结果显示, 与 YTS-gem 细胞相比, 下调 14-3-3ζ 的 YTS-gem 细胞中促凋亡蛋白 Bax 水平显著升高。相反, 抗凋亡蛋白 Bcl-2、caspase-3、cleaved caspase-3 和 Cyclin D1 的水平显

表 1 不同浓度吉西他滨对 YTS 细胞的生长抑制率(%,  $\bar{x} \pm s$ )

细胞系 (样本数)	吉西他滨浓度(μg/ml)						
	2×10 <sup>-4</sup>	2×10 <sup>-3</sup>	2×10 <sup>-2</sup>	2×10 <sup>-1</sup>	2×10 <sup>0</sup>	2×10 <sup>1</sup>	2×10 <sup>2</sup>
YTS(6)	13.70±6.25	38.93±5.52	53.30±4.80	58.73±1.20	74.50±4.27	78.53±2.05	83.27±0.67
YTS-gem(6)	9.37±1.01	13.77±1.07	27.87±1.29	36.50±1.49	52.80±2.06	62.47±2.06	74.37±1.07

表 2 YTS 细胞和 YTS-gem 细胞中 14-3-3ζ 的 mRNA、蛋白质水平及凋亡相关蛋白的相对表达水平( $\bar{x} \pm s$ )

检测项目	YTS 细胞			YTS-gem 细胞		
	对照组	下调 14-3-3ζ 组	<i>P</i> 值	对照组	下调 14-3-3ζ 组	<i>P</i> 值
14-3-3ζ mRNA 表达	1.02±0.14	0.57±0.01	<0.001	1.25±0.04	0.33±0.01	<0.001
14-3-3ζ 蛋白表达	1.16±0.05	0.74±0.08	0.004	1.50±0.12	0.69±0.15	0.002
P-gp 表达	0.40±0.03	0.48±0.08	0.168	0.52±0.05	0.47±0.07	0.361
CyclinD1 表达	0.68±0.10	0.48±0.06	0.038	0.75±0.07	0.41±0.04	0.003
Bcl-2 表达	0.82±0.07	0.39±0.07	0.002	0.83±0.10	0.38±0.05	0.008
Bax 表达	0.79±0.11	0.85±0.10	0.499	0.55±0.33	0.78±0.10	0.042
p53 表达	0.91±0.10	1.04±0.12	0.227	0.98±0.12	0.87±0.04	0.232
caspase-3 表达	1.10±0.16	0.43±0.04	0.002	1.11±0.25	0.40±0.05	0.008
cleaved caspase-3 表达	0.37±0.02	0.27±0.04	0.018	0.32±0.05	0.18±0.01	0.009

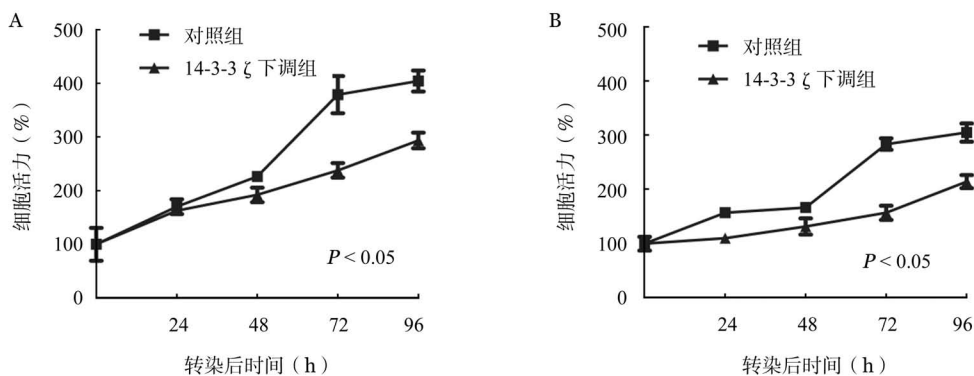
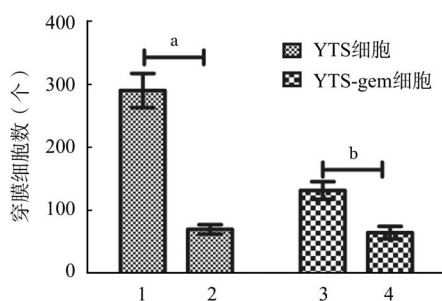


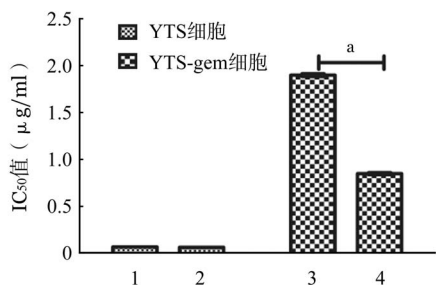
图2 CCK-8法检测 14-3-3 $\zeta$ 下调对 YTS 细胞(A)和 YTS-gem 细胞(B)增殖能力的影响(实验重复3次)

著降低, P-gp 和 p53 的表达水平差异无统计学意义(图5、表2)。



1,3:对照组;2,4:14-3-3 $\zeta$ 下调组;<sup>a</sup> $P < 0.001$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$

图3 Transwell小室检测 14-3-3 $\zeta$ 下调对 YTS 和 YTS-gem 细胞侵袭能力的影响(样本数为3)

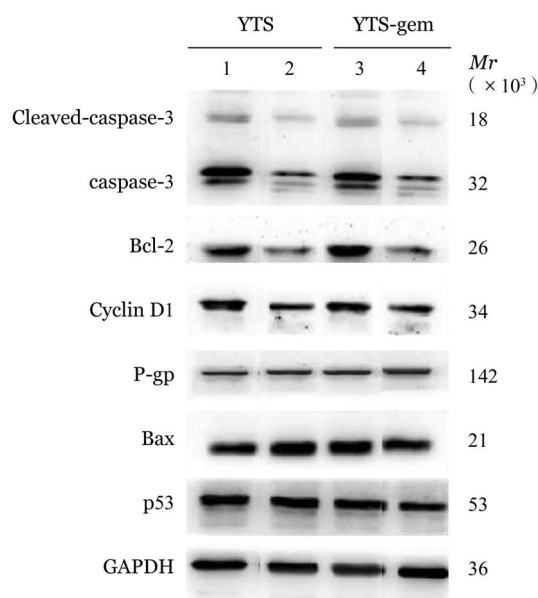


1,3:对照组;2,4:14-3-3 $\zeta$ 下调组;<sup>a</sup> $P < 0.001$

图4 MTT法检测 14-3-3 $\zeta$ 下调后吉西他滨对 YTS 和 YTS-gem 细胞半数抑制浓度( $IC_{50}$ )的影响

### 讨 论

14-3-3蛋白是一类在人体中高度保守且普遍存在的酸性蛋白家族<sup>[15]</sup>。在哺乳动物中,14-3-3蛋白家族由7个亚型( $\beta, \epsilon, \eta, \gamma, \tau, \zeta$ 和 $\sigma$ )组成,分别被不同基因编码。14-3-3可以形成同源或异源二聚体,通过结合磷酸化丝氨酸/苏氨酸启动靶蛋白<sup>[20]</sup>。14-3-3蛋白结合后通过一系列机制调节靶蛋白,包括改变蛋白质结构、影响蛋白质活性或稳定性、促



1,3:对照组;2,4:14-3-3 $\zeta$ 下调组

图5 Western blot法检测 14-3-3 $\zeta$ 下调前后耐药相关蛋白在 YTS 和 YTS-gem 细胞中的表达

进蛋白质复合物形成和改变蛋白质亚细胞定位等。研究显示,14-3-3蛋白的主要功能是作为桥梁蛋白与其它蛋白质结合,结合后蛋白质被隔绝在细胞质中不能进入细胞核内,进而通过多种机制或途径调节所结合蛋白质的生物学功能。14-3-3蛋白家族的各个亚型主要通过调节肿瘤细胞增殖、侵袭转移、细胞周期、细胞凋亡及细胞信号通路等多种途径参与肿瘤的发生发展<sup>[21-22]</sup>。

14-3-3 $\zeta$ 作为抗凋亡蛋白在多种恶性肿瘤中表达上调且与不良预后相关,我们的研究也发现14-3-3 $\zeta$ 表达升高提示晚期ENKTL患者预后差。另有研究报道,14-3-3 $\zeta$ 表达上调导致多种肿瘤化疗耐药<sup>[23-26]</sup>,下调14-3-3 $\zeta$ 表达可增强肝癌细胞的放疗敏感性<sup>[27]</sup>,也可恢复耐药弥漫性大B细胞淋巴瘤细胞

系对CHOP方案的敏感性<sup>[23]</sup>。我们的研究也有类似发现,下调14-3-3 $\zeta$ 表达可恢复YTS-gem细胞对吉西他滨的敏感性。

既往研究发现,14-3-3 $\zeta$ 通过抗凋亡诱导化疗耐药<sup>[18,28]</sup>,与我们的研究结果一致。这些结果提示,抑制14-3-3 $\zeta$ 可能是逆转化疗耐药及提高ENKTL对以吉西他滨为基础化疗方案敏感性的方法。由于14-3-3 $\zeta$ 过表达可导致肿瘤生长、凋亡受抑和化疗耐药,14-3-3 $\zeta$ 已被确定为癌症治疗的新型靶分子<sup>[29-30]</sup>。14-3-3 $\zeta$ 抑制剂Difopein已被发现具有较强的诱导胶质瘤细胞凋亡的作用<sup>[31]</sup>。14-3-3 $\zeta$ 抑制剂也可能对吉西他滨耐药的ENKTL患者有较好的治疗效果。

综上,14-3-3 $\zeta$ 在YTS-gem细胞中表达上调,下调14-3-3 $\zeta$ 可恢复YTS-gem细胞对吉西他滨敏感性。14-3-3 $\zeta$ 通过抗凋亡途径诱导化疗耐药,14-3-3 $\zeta$ 可能是ENKTL的新型治疗靶点。

#### 参考文献

- [1] Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project [J]. *Blood*, 2009, 113(17):3931-3937. DOI: 10.1182/blood-2008-10-185256.
- [2] Wang L, Wang WD, Xia ZJ, et al. Combination of gemcitabine, L-asparaginase, and oxaliplatin (GELOX) is superior to EPOCH or CHOP in the treatment of patients with stage IE/IIe extranodal natural killer/T cell lymphoma: a retrospective study in a cohort of 227 patients with long-term follow-up [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(3):860. DOI: 10.1007/s12032-014-0860-4.
- [3] Wang JH, Wang L, Liu CC, et al. Efficacy of combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase (P-gemox regimen) in patients with newly diagnosed advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(20):29092-29101. DOI: 10.18632/oncotarget.8647.
- [4] Wang JJ, Dong M, He XH, et al. GDP (Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin) Is Highly Effective and Well-Tolerated for Newly Diagnosed Stage IV and Relapsed/Refractory Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(6): e2787. DOI: 10.1097/MD.0000000000002787.
- [5] Yamaguchi M, Kita K, Miwa H, et al. Frequent expression of P-glycoprotein/MDR1 by nasal T-cell lymphoma cells [J]. *Cancer*, 1995, 76(11):2351-2356. DOI: 10.1002/1097-0142(19951201)76:11<2351::aid-cnrc2820761125>3.0.co;2-1.
- [6] Egashira M, Kawamata N, Sugimoto K, et al. P-glycoprotein expression on normal and abnormally expanded natural killer cells and inhibition of P-glycoprotein function by cyclosporin A and its analogue, PSC833 [J]. *Blood*, 1999, 93(2):599-606.
- [7] Drénou B, Lamy T, Amiot L, et al. CD3- CD56+ non-Hodgkin's lymphomas with an aggressive behavior related to multidrug resistance [J]. *Blood*, 1997, 89(8):2966-2974.
- [8] Zhou Z, Li Z, Sun Z, et al. S100A9 and ORM1 serve as predictors of therapeutic response and prognostic factors in advanced extranodal NK/T cell lymphoma patients treated with pegaspargase/gemcitabine [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:23695. DOI: 10.1038/srep23695.
- [9] 邱亚娟, 张明智. 14-3-3 $\zeta$ 蛋白在晚期NK/T细胞淋巴瘤患者中的表达及其意义 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(4):325-327. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.04.014
- [10] Qi W, Liu X, Qiao D, et al. Isoform-specific expression of 14-3-3 proteins in human lung cancer tissues [J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(3):359-363. DOI: 10.1002/ijc.20492.
- [11] Li Z, Zhao J, Du Y, et al. Down-regulation of 14-3-3zeta suppresses anchorage-independent growth of lung cancer cells through anoikis activation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(1):162-167. DOI: 10.1073/pnas.0710905105.
- [12] Jang JS, Cho HY, Lee YJ, et al. The differential proteome profile of stomach cancer: identification of the biomarker candidates [J]. *Oncol Res*, 2004, 14(10):491-499.
- [13] Arora S, Matta A, Shukla NK, et al. Identification of differentially expressed genes in oral squamous cell carcinoma [J]. *Mol Carcinog*, 2005, 42(2):97-108. DOI: 10.1002/mc.20048.
- [14] Gardino AK, Smerdon SJ, Yaffe MB. Structural determinants of 14-3-3 binding specificities and regulation of subcellular localization of 14-3-3-ligand complexes: a comparison of the X-ray crystal structures of all human 14-3-3 isoforms [J]. *Semin Cancer Biol*, 2006, 16(3): 173-182. DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.03.007.
- [15] Aitken A. 14-3-3 proteins: a historic overview [J]. *Semin Cancer Biol*, 2006, 16(3):162-172. DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.03.005.
- [16] Zang L, Palmer Toy D, Hancock WS, et al. Proteomic analysis of ductal carcinoma of the breast using laser capture microdissection, LC-MS, and 16O/18O isotopic labeling [J]. *J Proteome Res*, 2004, 3(3):604-612.
- [17] Fan T, Li R, Todd NW, et al. Up-regulation of 14-3-3zeta in lung cancer and its implication as prognostic and therapeutic target [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(16):7901-7906. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0090.
- [18] Niemantsverdriet M, Wagner K, Visser M, et al. Cellular functions of 14-3-3 zeta in apoptosis and cell adhesion emphasize its oncogenic character [J]. *Oncogene*, 2008, 27(9): 1315-1319. DOI: 10.1038/sj.onc.1210742.
- [19] Qi W, Martinez JD. Reduction of 14-3-3 proteins correlates with increased sensitivity to killing of human lung cancer cells by ionizing radiation [J]. *Radiat Res*, 2003, 160(2):217-223.
- [20] Muslin AJ, Tanner JW, Allen PM, et al. Interaction of 14-3-3 with signaling proteins is mediated by the recognition of phosphoserine [J]. *Cell*, 1996, 84(6):889-897. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81067-3.
- [21] Neal CL, Yu D. 14-3-3 $\zeta$  as a prognostic marker and therapeutic

- target for cancer [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14 (12): 1343-1354. DOI: 10.1517/14728222.2010.531011.
- [22] Wilker E, Yaffe MB. 14-3-3 Proteins-- a focus on cancer and human disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 37 (3):633-642. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2004.04.015.
- [23] Maxwell SA, Li Z, Jaye D, et al. 14-3-3zeta mediates resistance of diffuse large B cell lymphoma to an anthracycline- based chemotherapeutic regimen [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (33): 22379-22389. DOI: 10.1074/jbc.M109.022418.
- [24] Maxwell SA, Cherry EM, Bayless KJ. Akt, 14-3-3 $\zeta$ , and vimentin mediate a drug-resistant invasive phenotype in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52 (5):849-864. DOI: 10.3109/10428194.2010.551793.
- [25] Bergamaschi A, Katzenellenbogen BS. Tamoxifen downregulation of miR-451 increases 14-3-3 $\zeta$  and promotes breast cancer cell survival and endocrine resistance [J]. *Oncogene*, 2012, 31 (1):39-47. DOI: 10.1038/onc.2011.223.
- [26] Choi JE, Hur W, Jung CK, et al. Silencing of 14-3-3 $\zeta$  overexpression in hepatocellular carcinoma inhibits tumor growth and enhances chemosensitivity to cis-diammined dichloridoplatinum [J]. *Cancer Lett*, 2011, 303 (2): 99-107. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.01.015.
- [27] Lee YK, Hur W, Lee SW, et al. Knockdown of 14-3-3 $\zeta$  enhances radiosensitivity and radio-induced apoptosis in CD133(+) liver cancer stem cells [J]. *Exp Mol Med*, 2014, 46:e77. DOI: 10.1038/emmm.2013.151.
- [28] Neal CL, Yao J, Yang W, et al. 14-3-3zeta overexpression defines high risk for breast cancer recurrence and promotes cancer cell survival [J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (8):3425-3432. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-276 5.
- [29] Matta A, Siu KW, Ralhan R. 14-3-3 zeta as novel molecular target for cancer therapy [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16 (5):515-523. DOI: 10.1517/14728222.2012.668185.
- [30] Matta A, Masui O, Siu KW, et al. Identification of 14-3-3zeta associated protein networks in oral cancer [J]. *Proteomics*, 2016, 16(7):1079-1089. DOI: 10.1002/pmic.201500489.
- [31] Cao W, Yang X, Zhou J, et al. Targeting 14-3-3 protein, difopein induces apoptosis of human glioma cells and suppresses tumor growth in mice [J]. *Apoptosis*, 2010, 15 (2):230-241. DOI: 10.1007/s10495-009-0437-4.

(收稿日期:2019-05-30)

(本文编辑:董文革)

## ·读者·作者·编者·

## 2019 年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性 T 淋巴细胞 Th 细胞	半乳糖甘露聚糖检测 GM 试验
红细胞计数 RBC	调节性 T 淋巴细胞 Treg 细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性 T 淋巴细胞 CTL 细胞	噻唑蓝实验 MTT 实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK 细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体 T 细胞 CAR-T 细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量 PCR RQ-PCR	移植植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC 曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子- $\kappa$ B NF- $\kappa$ B	(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测 G 试验	

本刊编辑部