

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.04.006
文章编号: 1005-8982 (2023) 04-0027-06

实验研究·论著

脑神经胶质瘤细胞癌胚抗原相关细胞黏附分子1 对替莫唑胺化疗敏感性的作用及其机制研究*

陈锡贤¹, 孙海峰¹, 成江², 吴建明³

(宁夏医科大学总医院 1. 神经电生理科, 2. 心脑血管病医院神经内科,
3. 神经内科, 宁夏 银川 750003)

摘要: **目的** 探究脑神经胶质瘤细胞癌胚抗原相关细胞黏附分子1(CEACAM1)表达对替莫唑胺(TMZ)化疗敏感性的作用及其机制研究。**方法** 体外培养TMZ耐药人脑神经胶质瘤细胞系U251/TMZ细胞,采用空载体质粒或siRNA转染U251/TMZ细胞,分为空载体组、TMZ组、siRNA组及siRNA+TMZ组,转染48 h后,GFP荧光检测细胞转染效率。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测细胞CEACAM1 mRNA的表达,MTT法检测U251/TMZ细胞增殖,流式细胞术检测细胞凋亡,酶联免疫吸附试验和Western blotting检测Wnt/ β -catenin通路相关蛋白的表达。**结果** 与空载体组比较,siRNA组、siRNA+TMZ组CEACAM1 mRNA相对表达量降低($P < 0.05$),细胞增殖抑制率、细胞凋亡率升高($P < 0.05$),Wnt1蛋白表达水平、 β -catenin及c-myc蛋白相对表达量降低($P < 0.05$);与TMZ组比较,siRNA组、siRNA+TMZ组CEACAM1 mRNA相对表达量降低($P < 0.05$),细胞增殖抑制率、细胞凋亡率升高($P < 0.05$),Wnt1蛋白表达水平、 β -catenin及c-myc蛋白相对表达量降低($P < 0.05$);与siRNA组比较,siRNA+TMZ组CEACAM1 mRNA相对表达量降低($P < 0.05$),细胞增殖抑制率、细胞凋亡率均升高($P < 0.05$),Wnt1蛋白表达水平、 β -catenin及c-myc蛋白相对表达量降低($P < 0.05$)。**结论** CEACAM1表达下调能够抑制脑神经胶质瘤细胞增殖能力,促进细胞凋亡,提高TMZ化疗敏感性,其作用机制可能与Wnt/ β -catenin通路有关。

关键词: 脑神经胶质瘤; 癌胚抗原相关细胞黏附分子1; 替莫唑胺; 化疗敏感性

中图分类号: R739.41

文献标识码: A

Effect and mechanism of CEACAM1 in brain glioma cells on the sensitivity to temozolomide chemotherapy*

Chen Xi-xian¹, Sun Hai-feng¹, Cheng Jiang², Wu Jian-ming³

(1. Department of Neuroelectrophysiology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750003, China; 2. Department of Neurology of Cardio-Cerebrovascular Disease Hospital, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750003, China; 3. Department of Neurology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750003, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect and mechanism of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM1) in brain glioma cells on the sensitivity to temozolomide (TMZ) chemotherapy. **Methods** TMZ-resistant human glioma cell lines U251/TMZ were cultured in vitro and transfected with empty vectors or siRNA, and the cells were thus divided into empty vector group, TMZ group, siRNA group and siRNA + TMZ group. The transfection efficiency was evaluated via fluorescence intensity of GFP at 48 h after the transfection. Quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the mRNA expression

收稿日期: 2022-09-28

* 基金项目: 宁夏回族自治区重点研发计划(No: 2021BEG03051)

of CEACAM1 in cells. The cell proliferation and apoptosis were measured via the MTT assay and flow cytometry, respectively. ELISA and Western blotting were applied to determine the expressions of proteins associated with the Wnt/ β -catenin pathway. **Results** Compared with the empty vector group, the mRNA expressions of CEACAM1 were lower, the rates of cell proliferation inhibition and apoptosis were higher, and the protein expressions of Wnt1, β -catenin and c-myc were lower in the siRNA group and the siRNA + TMZ group ($P < 0.05$). Compared with the TMZ group, the mRNA expression of CEACAM1 was lower, the rates of cell proliferation inhibition and apoptosis were higher, and the protein expressions of Wnt1, β -catenin and c-myc were lower in the siRNA group and the siRNA + TMZ group ($P < 0.05$). Compared with the siRNA group, the mRNA expression of CEACAM1 was lower, the rates of cell proliferation inhibition and apoptosis were higher, and the protein expressions of Wnt1, β -catenin and c-myc were lower in the siRNA + TMZ group ($P < 0.05$). **Conclusions** Down-regulation of CEACAM1 can inhibit the proliferation of brain glioma cells, promote cell apoptosis, and increase the sensitivity to temozolomide chemotherapy, the mechanism of which may be related to the Wnt/ β -catenin pathway.

Keywords: brain glioma; carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1; temozolomide; sensitivity to chemotherapy

脑神经胶质瘤是常见的颅内恶性肿瘤,通常采用化学药物治疗(以下简称化疗)进行辅助治疗。替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)是治疗脑神经胶质瘤的标准化疗药物,但部分患者化疗效果有限,预后欠佳^[1-2]。多药耐药是影响化疗效果的重要因素,因此提高药物的化疗敏感性对于提高患者预后、延长患者生存时间具有重要意义^[3]。癌胚抗原相关细胞黏附分子 1 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1, CEACAM1)是癌胚抗原的一种。国内外研究证实,CEACAM1 在前列腺癌、胃癌及乳腺癌等多种癌细胞中高表达,可促进肿瘤细胞的增殖、迁移,但其对化疗敏感性的影响报道较少^[4-6]。本研究通过干扰 CEACAM1 表达,探究其对 TMZ 化疗敏感性的影响,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 细胞来源、主要试剂与仪器

1.1.1 细胞来源 人脑神经胶质瘤细胞系 U251/TMZ 细胞(上海美轩生物科技有限公司)。

1.1.2 siRNA 载体构建 以 CEACAM1 基因为目的基因,根据 CEACAM1 基因序列设计 siRNA 基因序列,正向引物:5'-CAGCACGAACAUAUAATAUT-3',反向引物:5'-UATUGTAUUUAUCTUGUGGCT-3',长度均 21 bp;空载基因序列:正向引物:5'-UACGUCUCAUGCGUGGUTACT-3',反向引物:5'-GUAACCGACGUAUCGTGAGAT-3',长度均 21 bp,基因序列由北京依托华茂生物科技有限公司设计。

1.1.3 主要试剂 RPMI 1640 培养基(上海高创化

学科技有限公司), Lipofectamine™ 2000 试剂盒、TRIzol 试剂盒、逆转录试剂盒及实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)试剂盒(上海恒斐生物科技有限公司),细胞凋亡试剂盒(上海朗智生物科技有限公司),Wnt1 酶联免疫试剂盒(上海羽喙生物科技有限公司),总蛋白提取试剂盒(武汉纯度生物科技有限公司),Wnt1、 β -catenin 及 c-myc 兔抗人一抗、山羊抗兔二抗(北京百奥莱博科技有限公司)。

1.1.4 主要仪器 倒置荧光显微镜(型号: BDS400,北京赛百奥科技有限公司),酶标仪(型号: SpectraMax iD3,上海美谷分子仪器有限公司),全光谱流式细胞仪(型号: Northern Lights,美国 Cytex Biosciences 公司)。

1.2 细胞培养

将 U251/TMZ 细胞接种于含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基,在 37 °C、5% 二氧化碳 CO₂, 饱和湿度的环境中培养,贴壁生长 24 h 后进行转染^[7]。

1.3 细胞转染

取对数生长期 U251/TMZ 细胞,按 1×10^5 个/孔接种于 96 孔板,培养 24 h 后,细胞融合度 >80% 时,对细胞进行转染,参照 Lipofectamine™ 2000 试剂盒说明书,分别用空载质粒与 siRNA 转染 U251/TMZ 细胞,48 h 后进行 GFP 绿色荧光检测 U251/TMZ 细胞转染效率,于倒置荧光显微镜下进行观察,每组设置 4 个复孔,每个实验重复 3 次,取均值^[8]。

1.4 细胞分组及干预

将 U251/TMZ 细胞分为空载组、TMZ 组、siRNA 组及 siRNA+TMZ 组。空载组、TMZ 组采用空载质粒进行转染, siRNA 组及 siRNA+TMZ 组采用 siRNA 进行转染。转染后,空载组、siRNA 组于不含 TMZ 的二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)培养基中培养 48 h, TMZ 组及 siRNA+TMZ 组于含 TMZ(终浓度为 200 $\mu\text{mol/L}$)的 DMSO 培养基中培养 48 h。

1.5 qRT-PCR 检测细胞 CEACAM1 mRNA 的表达

取各组稳定转染的 U251/TMZ 细胞,采用 TRIzol 试剂盒提取 U251/TMZ 细胞总 RNA,根据逆转录试剂盒配置逆转录体系,以 RNA 为模板经逆转录得到 cRNA,并以 cRNA 为模板,根据 qRT-PCR 试剂盒配置 qPCR 反应体系(20 μL):SYBR 10 μL ,正反向引物各 1 μL ,cDNA 模板 2 μL ,纯水 6 μL ;扩增条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 10 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 20 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 10 s,共计 40 个循环^[9]。以 *GADPH* 为内参,根据 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算 CEACAM1 mRNA 相对表达量,引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	引物序列	引物长度/bp
CEACAM1	正向: 5'-AAGCTCAGACAGAAGATGG-3'	19
	反向: 5'-ACGACTCAAGACCCAATAC-3'	
GADPH	正向: 5'-AGACAGGTATCTGGTGTG-3'	18
	反向: 5'-GGGAGATCGAGACTAGCA-3'	

1.6 MTT 检测细胞增殖能力

取各组稳定转染的 U251/TMZ 细胞,加入 0.5% 胰酶进行消化,终止反应,按 1.5×10^5 个/孔接种于 95 孔板,并设立校准孔,培养 24 h 后加入 20 μL MTT 液,培养 4 h 后离心 5 min,移去上清液,每孔加入 150 μL DMSO,充分混匀溶解结晶。采用酶标仪检测 490 nm 波长处各孔光密度(optical density, OD),细胞增殖抑制率=(空载组 OD 值-实验组 OD 值)/(校准孔 OD 值-空载组 OD 值) $\times 100\%$ ^[10]。

1.7 流式细胞术检测细胞凋亡

取各组稳定转染的 U251/TMZ 细胞,按 1.5×10^5 个/孔接种于 95 孔板,进行细胞培养,48 h 贴壁生长后严格按照细胞凋亡试剂盒说明书进行操作,采用 70% 乙醇,于 4 $^{\circ}\text{C}$ 环境下固定 2 h,离心后移除上

清液,并加入 PBS 进行重悬,采用 400 目的筛网对细胞进行过滤,离心 5 min 后移除 PBS,加入 PI 染液 1 mL,对细胞进行染色,同样于 4 $^{\circ}\text{C}$ 、避光环境下反应 30 min。采用全光谱流式细胞仪检测细胞荧光强度,并计算细胞凋亡率。细胞凋亡率=凋亡细胞数/细胞总数 $\times 100\%$ ^[11]。

1.8 酶联免疫吸附试验和 Western blotting 检测 Wnt/ β -catenin 通路相关蛋白的表达

采用酶联免疫试剂盒检测 Wnt1 蛋白含量,取 5 mL 细胞培养液,离心后取上清液,加入稀释后的标准品,温浴 30 min 后分别加入酶标志物、显色剂 AB 及终止液,采用酶标仪检测各孔 450 nm 处的光密度(optical density, OD)值。

采用 Western blotting 检测细胞 β -catenin、c-myc 表达。取各组稳定转染的 U251/TMZ 细胞,加入裂解液使细胞充分裂解,离心后取上清液,采用总蛋白提取试剂盒提取 U251/TMZ 细胞总蛋白,加入上样缓冲液,煮沸 5 min,冷却后进行电泳,将蛋白转移至 PVDF 膜,封闭 60 min 后加入 β -catenin、c-myc 兔抗人一抗,孵育 12 h 后再加入对应山羊抗兔二抗,孵育 60 min 后 PBS 冲洗,经显影后得到最终结果。目的蛋白与 β -actin 灰度值比为目的蛋白相对表达量^[12]。

1.9 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用单因素方差分析,两两比较用 *LSD-t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组细胞 CEACAM1 mRNA 相对表达量比较

空载组、TMZ 组、siRNA 组及 siRNA+TMZ 组细胞 CEACAM1 mRNA 相对表达量分别为(0.85 \pm 0.13)、(0.72 \pm 0.11)、(0.37 \pm 0.07)和(0.20 \pm 0.05),经方差分析,差异有统计学意义($F = 39.985$, $P = 0.000$)。与空载组比较,siRNA 组、siRNA+TMZ 组 CEACAM1 mRNA 相对表达量降低($P < 0.05$);与 TMZ 组比较,siRNA 组、siRNA+TMZ 组 CEACAM1 mRNA 相对表达量降低($P < 0.05$);与 siRNA 组比较,siRNA+TMZ 组 CEACAM1 mRNA 相对表达量降低($P < 0.05$)。

2.2 各组细胞增殖抑制率比较

空载组、TMZ 组、siRNA 组及 siRNA+TMZ 组细胞增殖抑制率分别为 $(0.00 \pm 0.00)\%$ 、 $(5.39 \pm 0.74)\%$ 、 $(27.64 \pm 3.66)\%$ 和 $(35.58 \pm 4.25)\%$ ，经方差分析，差异有统计学意义 ($F=146.995$, $P=0.000$)。与空载组比较，TMZ、siRNA 组、siRNA+TMZ 组细胞增殖抑制率升高 ($P<0.05$)；与 TMZ 组比较，siRNA 组、siRNA+TMZ 组细胞增殖抑制率升高 ($P<0.05$)；与 siRNA 组比较，siRNA+TMZ 组细胞增殖抑制率升高 ($P<0.05$)。

2.3 各组细胞凋亡率比较

空载组、TMZ 组、siRNA 组及 siRNA+TMZ 组细胞凋亡率分别为 $(7.78 \pm 0.72)\%$ 、 $(8.45 \pm 0.94)\%$ 、 $(20.69 \pm 1.51)\%$ 和 $(24.03 \pm 1.82)\%$ ，经方差分析，差异有统计学意义 ($F=304.840$, $P=0.000$)。与空载组比较，siRNA 组、siRNA+TMZ 组细胞凋亡率升高 ($P<0.05$)；与 TMZ 组比较，siRNA 组、siRNA+TMZ 组细胞凋亡率升高 ($P<0.05$)；与 siRNA 组比较，siRNA+TMZ 组细胞凋亡率升高 ($P<0.05$)。

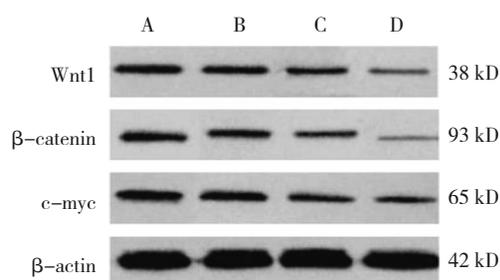
2.4 各组细胞 Wnt1、 β -catenin 及 c-myc 蛋白表达比较

空载组、TMZ 组、siRNA 组及 siRNA+TMZ 组 Wnt1 蛋白表达水平、 β -catenin 及 c-myc 蛋白相对表达量比较，经方差分析，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；与空载组比较，siRNA 组、siRNA+TMZ 组蛋白表达水平、 β -catenin 及 c-myc 蛋白相对表达量降低 ($P<0.05$)，与 TMZ 组比较，siRNA 组、siRNA+TMZ 组蛋白表达水平、 β -catenin 及 c-myc 蛋白相对表达量降低 ($P<0.05$)；与 siRNA 组比较，siRNA+TMZ 组蛋白表达水平、 β -catenin 及 c-myc 蛋白相对表达量降低 ($P<0.05$)。见表 2 和图 1。

表 2 各组细胞 Wnt/ β -catenin 通路相关蛋白比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Wnt1/(ng/L)	β -catenin	c-myc
空载组	0.48 ± 0.08	0.51 ± 0.08	0.60 ± 0.08
TMZ 组	0.41 ± 0.06	0.43 ± 0.06	0.51 ± 0.06
siRNA 组	0.24 ± 0.05 ^{①②}	0.21 ± 0.05 ^{①②}	0.31 ± 0.06 ^{①②}
siRNA+TMZ 组	0.16 ± 0.03 ^{①②③}	0.10 ± 0.06 ^{①②③}	0.20 ± 0.04 ^{①②③}
F 值	26.139	35.934	35.123
P 值	0.000	0.000	0.000

注：①与空载组比较， $P<0.05$ ；②与 TMZ 组比较， $P<0.05$ ；③与 siRNA 组比较， $P<0.05$ 。



A:空载组; B:TMZ 组; C:siRNA 组; D:siRNA+TMZ 组。

图 1 各组细胞 Wnt1、 β -catenin 及 c-myc 蛋白的表达

3 讨论

TMZ 是胶质瘤化疗的标准药物，但由于耐药性的影响，部分患者化疗效果仍然不理想，生存时间较短^[13]。多数化疗药物都是通过诱导细胞自噬或凋亡发挥抑制肿瘤细胞增殖、转移的作用。为增加胶质瘤细胞对 TMZ 的化疗敏感性，DENG 等^[14]进行了相应的研究，通过干扰 miR-198 沉默 *TRIM14*，结果显示沉默 *TRIM14* 能够阻碍 TMZ 抗性，并能抑制 TMZ 抗性神经胶质瘤的发展^[15]。因此推测，该肿瘤细胞中存在某种机制，抑制细胞的自噬或凋亡。Wnt/ β -catenin 通路是细胞重要的通路之一，参与细胞的增殖、分化及凋亡。目前该通路在脑神经胶质瘤细胞的研究较少。CEACAM1 是肿瘤相关因子的一种，有研究显示，CEACAM1 参与血管及淋巴管的生成，从而促进肿瘤的增殖和转移，但在肿瘤中的作用机制尚不明确。因此，本研究通过干扰脑神经胶质瘤细胞 CEACAM1 的表达，对 Wnt/ β -catenin 通路蛋白表达进行分析，探究对 TMZ 化疗敏感性的影响及其作用机制^[16]。

夏龙飞等^[17]研究显示，CEACAM1 高表达能诱导肿瘤微血管的生成，促进结直肠癌的增殖与转移。本研究采用 siRNA 对 U251/TMZ 细胞进行转染，结果显示，空载组与 TMZ 组 CEACAM1 mRNA 相对表达量、细胞增殖抑制率及细胞凋亡率无明显差异，表明 U251/TMZ 细胞对 TMZ 产生了耐药，化疗敏感性低，对 U251/TMZ 细胞的增殖与凋亡无明显影响，而 siRNA 组及 siRNA+TMZ 组细胞 CEACAM1 mRNA 相对表达量降低，细胞增殖抑制率、凋亡率升高，且 siRNA+TMZ 组增殖抑制率及凋亡率更高，表明下调细胞 CEACAM1 的表达能够降低细胞增殖能力，促进细胞凋亡，同时能够提高对 TMZ 的敏

感性。

目前 CEACAM1 的作用机制尚不清楚,但有研究显示,CEACAM1 对肿瘤细胞的抑制作用是通过 Wnt/ β -catenin 通路抑制肿瘤血管的生长达到的^[18]。Wnt/ β -catenin 通路是细胞信号传导的重要通路,参与多种癌症细胞的增殖、分化及凋亡。CHU 等^[19]证实 LINC00662 能够通过自分泌的方式,激活肝癌细胞 Wnt/ β -catenin 通路,促进 M2 巨噬细胞极化,加速肝癌细胞的增殖与迁移。而 HUANG 等^[20]研究证实,疏利达嗪(一种抗精神类药物)能通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路,增强胶质母细胞瘤细胞的自噬与凋亡。 β -catenin 是该通路的核心基因,能使肿瘤细胞具有干细胞的无限增殖能力,从而促进细胞增殖^[21]。本研究结果显示,空载组、TMZ 组 Wnt1、 β -catenin 及 c-myc 蛋白表达无差异,表明两组 U251/TMZ 细胞均能激活 Wnt/ β -catenin 通路,且对 TMZ 具有一定的耐药性,siRNA 组、siRNA+TMZ 组 Wnt1 蛋白表达水平、 β -catenin 蛋白相对表达量明显下调,表明干扰 CEACAM1 表达能抑制 Wnt/ β -catenin 通路的激活,而 siRNA+TMZ 组相关蛋白表达低于 siRNA 组,则提示干扰 CEACAM1 表达能够通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路,提高对 TMZ 的化疗敏感性,从而提高化疗效果,延长患者生存时间。

综上所述,CEACAM1 表达下调能抑制脑神经胶质瘤细胞增殖能力,促进细胞凋亡,提高 TMZ 化疗敏感性,其作用机制可能与 Wnt/ β -catenin 通路有关。本研究仅选用 U251 细胞株进行研究,为进一步深入探究干扰 CEACAM1 表达对脑神经胶质瘤细胞对 TMZ 化疗敏感性的影响,未来可对多种脑神经胶质瘤细胞株进行研究,以期为该肿瘤的临床治疗提供科学依据。

参 考 文 献 :

- [1] OCHIAI Y, SUMI K, SANO E, et al. Antitumor effects of ribavirin in combination with TMZ and IFN- β in malignant glioma cells[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(5): 178.
- [2] TANG J H, YANG L, CHEN J X, et al. Bortezomib inhibits growth and sensitizes glioma to temozolomide (TMZ) via down-regulating the FOXM1-survivin axis[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 81.
- [3] 王华民,甄英伟,闫东明,等. Bex2 对胶质瘤细胞自噬及对替莫唑胺敏感性的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2021, 56(3): 356-362.
- [4] 王雷,沈维高,刘艳波,等. 过表达程序性细胞死亡基因 5 提高脑神经胶质瘤细胞对替莫唑胺的化疗敏感性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(8): 868-875.
- [5] KONG S Q, CAO Y X, LI X, et al. MiR-3116 sensitizes glioma cells to temozolomide by targeting FGFR1 and regulating the FGFR1/PI3K/AKT pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(8): 4677-4686.
- [6] LU C F, WEI Y T, WANG X F, et al. DNA-methylation-mediated activating of lncRNA SNHG12 promotes temozolomide resistance in glioblastoma[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 28.
- [7] 周磊,熊壮,马跃,等. 双香豆素通过抑制 PDK1 活性增加人胶质瘤细胞对替莫唑胺敏感性的研究[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(12): 2037-2039.
- [8] 王潇娅,唐辉,邵川,等. 抑制 OGG1 增加替莫唑胺对神经胶质瘤细胞 U251 的敏感性及其机制探讨[J]. *四川医学*, 2020, 41(10): 1007-1011.
- [9] 盛旭东,李文,张俊锋,等. RNA 干扰抑制癌胚抗原相关细胞黏附分子 1 表达对人脑胶质瘤 SHG44 细胞化疗敏感性的影响[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(16): 2527-2530.
- [10] 赵亚鹏,段文超,王艳敏,等. 重楼皂苷 II 对胶质瘤增殖、侵袭和替莫唑胺化疗敏感性的影响[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(35): 2774-2778.
- [11] 罗刚,喻坚柏,陈涛,等. 异柠檬酸脱氢酶 1 基因突变对替莫唑胺干预下脑胶质瘤 U87 细胞凋亡的影响[J]. *安徽医药*, 2021, 25(8): 1492-1496.
- [12] 赵勇,朱建国,单显民,等. 土木香内酯增强胶质瘤干细胞对化疗敏感性的分子机制研究[J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(11): 15-19.
- [13] YIN J X, GE X, SHI Z M, et al. Extracellular vesicles derived from hypoxic glioma stem-like cells confer temozolomide resistance on glioblastoma by delivering miR-30b-3p[J]. *Theranostics*, 2021, 11(4): 1763-1779.
- [14] DENG Y Y, ZHU H W, XIAO L, et al. Circ_0005198 enhances temozolomide resistance of glioma cells through miR-198/TRIM14 axis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 13(2): 2198-2211.
- [15] DASTGHAIB S, SHOJAEI S, MOSTAFAVI-POUR Z, et al. Simvastatin induces unfolded protein response and enhances temozolomide-induced cell death in glioblastoma cells[J]. *Cells*, 2020, 9(11): 2339.
- [16] 马凯. CEACAM1 在胃癌患者血清和组织中的表达及其临床意义的研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2020.
- [17] 夏龙飞,刘玉君,张军民,等. CEACAM-1 在结直肠癌中的表达及与肿瘤血管生成、转移的相关性研究[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(2): 94-97.
- [18] 冯婧,赵凯,周鑫. 结直肠癌 TRDMT-1、CEACAM-1 的表达及与肿瘤生物学特性的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(11): 1556-1560.
- [19] CHU C W, KO H J, CHOU C H, et al. Thioridazine enhances P62-mediated autophagy and apoptosis through Wnt/ β -Catenin

- signaling pathway in glioma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 473.
- [20] HUANG G Q, LIANG M, LIU H Y, et al. CircRNA hsa_circRNA_104348 promotes hepatocellular carcinoma progression through modulating miR-187-3p/RTKN2 axis and activating Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12): 1065.
- [21] 李风伟, 槐敬培. 泛素特异性肽酶22经Wnt/ β -catenin通路调控结直肠癌化疗耐药的机制研究[J]. *中华普通外科学文献(电子*

版), 2019, 13(2): 109-113.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 陈锡贤, 孙海峰, 成江, 等. 脑神经胶质瘤细胞癌胚抗原相关细胞黏附分子1对替莫唑胺化疗敏感性的作用及其机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(4): 27-32.

Cite this article as: CHEN X X, SUN H F, CHENG J, et al. Effect and mechanism of CEACAM1 in brain glioma cells on the sensitivity to temozolomide chemotherapy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(4): 27-32.