

CDK8 的异常表达对人鼻咽癌细胞增殖、凋亡及化疗敏感性的影响及机制

彭先兵, 戴润芝*

(湖北医药学院附属人民医院, 湖北 十堰 442000)

[摘要] 目的: 观察 CDK8 的异常表达对人鼻咽癌细胞增殖、凋亡及化疗敏感性的影响机制。方法: 培养细胞分为未处理组(不给予任何干预)、阴性对照组(不含 CDK8 表达的慢病毒转染)和转染组(含有 CDK8 过表达的慢病毒), 每组 12 个培养皿; 采用脂质体 LipofectamineTM 2000 对鼻咽癌 5-8F 细胞进行转染, Western-blot 法验证转染效率并检测 CDK8 对相关蛋白的表达, 采用 MTT 和流式细胞术对 CDK8 对鼻咽癌 5-8F 细胞增殖、凋亡和细胞周期的进行分析, 检测 CDK8 对化疗药物敏感性的影响。结果: 转染 pcDNA3.1 / CDK8 的鼻咽癌 5-8F 细胞中的 CDK8 表达明显上调($P < 0.05$), CDK8 异常表达的鼻咽癌 5-8F 细胞导致增殖能力变慢、导致其凋亡率升高, 增殖细胞核抗原(PCNA)蛋白表达水平降低; 下调 Cyclin D1 表达水平($P < 0.05$); 上调细胞凋亡率($P < 0.05$); 多药耐药相关蛋白 1(MRP1)表达水平降低($P < 0.05$); Bcl-2 表达水平显著下调($P < 0.05$); Bax 表达水平上调($P < 0.05$); 同时鼻咽癌 5-8F 细胞能够增加顺铂敏感性($P < 0.05$)。结论: CDK8 的异常表达能够抑制鼻咽癌细胞增殖, 上调化疗敏感性; 其机制与上调 Bax 表达、下调 Bcl-2、MRP1、PCNA 和 Cyclin D1 表达有关。

[关键词] 紫杉醇; 鼻咽肿瘤; 细胞凋亡; 细胞增殖

[中图分类号] R575.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)01-0119-06

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.01.024

The Effect of Abnormal CDK8 on the Cell Proliferation, Apoptosis and Chemosensitivity of Human Nasopharyngeal Carcinoma

PENG Xianbing, DAI Runzhi

(The Affiliated People's Hospital of Hubei Medical College, Shiyan 442000, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To study the mechanism of abnormal expression of CDK8 on the cell proliferation, apoptosis and chemosensitivity of human nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods:** Cultured cells were divided into three groups: the untreated group (without any intervention), the negative control group (without lentivirus transfection with CDK8 expression) and the transfected group (with lentivirus with CDK8 overexpression), with 12 Petri dishes in each group. Liposomal LipofectamineTM 2000 was used to transfect NPC 5-8F cells. The transfection efficiency was verified by Western-blot. The proliferation, apoptosis and cycles of NPC 5-8F cells were analyzed by MTT and flow cytometry (CDK8). Western-blot was used to detect the expression of CDK8 related proteins. The sensitivity of CDK8 to chemotherapeutic agents was detected by MTT. **Results:** The expression of CDK8 in NPC 5-8F cells transfected with pcDNA3.1 / CDK8 was up-regulated ($P < 0.05$). This indicates that NPC 5-8F cells with stable expression of CDK8 gene were successfully constructed. The abnormal expression of CDK8 in NPC 5-8F cells led to slow proliferation and increase the rate of apoptosis, leading to a significant decrease in the expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) protein, and the expression level of Cyclin D1 was significantly reduced ($P < 0.05$). The apoptosis rate significantly in-

* 通信作者 E-mail: pengxianbin1@126.com

网络出版时间: 2019-01-18 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190118.1118.024.html>

creased ($P < 0.05$). The expression level of multidrug resistance associated protein 1 (MRP1) significantly decreased ($P < 0.05$). The expression level of Bcl-2 was significantly down regulated ($P < 0.05$), and the expression level of Bax significantly increased ($P < 0.05$). Meanwhile, NPC 5-8F cells significantly increased cisplatin sensitivity ($P < 0.05$). **Conclusion:** Abnormal expression of CDK8 can inhibit the proliferation of NPC 5-8F cells and increase the chemosensitivity of cancer cells. It is presumed that the mechanism is related to the down regulating expression of Cyclin D1, PCNA, MRP1 and Bcl-2, and the up-regulate expression of Bax.

[**Key words**] paclitaxel; nasopharyngeal carcinoma; apoptosis; cell proliferation

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是常见的头颈部恶性肿瘤,占全部头颈部肿瘤的78%左右^[1],其发病隐匿、恶性程度较高、容易发生转移和复发^[2]。目前,临床上治疗鼻咽癌的主要手段是采用手术联合放化疗,其中采用铂类药物化疗是一种较为普遍的治疗方案^[3-5],但是有一定比例的晚期鼻咽癌患者铂类药物治疗效果不理想^[6-7]。细胞周期蛋白依赖性激酶8(cyclin-dependent kinase 8, CDK8)基因产物是细胞周期蛋白依赖性激酶家族中的一员,可启动DNA合成、提升细胞周期时相变化及调节细胞转录,在细胞的增殖和分化中具有关键作用,其异常表达能够加快细胞周期的运转,其与结直肠癌、胃癌、子宫颈癌以及恶性黑色素瘤等恶性肿瘤的发生发展以及预后具有一定关系^[8-9]。目前关于CDK8与鼻咽癌细胞的生物学行为的关系研究较少,本研究观察CDK8异常表达对鼻咽癌5-8F细胞增殖、凋亡及顺铂敏感性的影响,为铂类药物有效治疗鼻咽癌提供依据。

1 资料与方法

1.1 主要试剂

鼻咽癌5-8F细胞株(美国ATCC公司),CCK8(DojinDo,日本),RPMI 1640和MTT(美国Sigma-Aldrich公司),胎牛血清(德国PAN-Biotech公司),兔抗人CDK8单克隆抗体(美国Cell Signaling公司),兔抗人增殖细胞核抗原多克隆抗体(美国Santa Cruz公司),兔抗人Bcl-2、Bax、Cyclin D1、MRP1单克隆抗体(英国Abcam公司)。

1.2 细胞培养

人鼻咽癌5-8F细胞株用含12%胎牛血清的RPMI 1640培养液,37℃下在5%CO₂培养箱中进行培养。

1.3 分组干预

培养细胞分为未处理组(不给予任何干预)、

阴性对照组(不含CDK8表达的慢病毒转染)和转染组(含有CDK8过表达的慢病毒),每组12个培养皿。慢病毒感染靶细胞的操作流程:第1天,以合适的比例接种靶细胞于T25的培养瓶中(对照组和处理组);第2天,感染前病毒原液从-80℃冰箱取出后冰浴融化,用含5μg/mL Polybrene的新鲜培养基按合适的MOI值稀释病毒原液,吸除对照组和处理组原有的培养基,含有慢病毒阴性对照稀释液加到对照组细胞中,将含有CDK8过表达的慢病毒稀释液加到细胞中(换液时间可根据细胞状态可适当延长)。

1.4 MTT法检测细胞增殖

转染后的1d、2d、3d、4d和5d收集人鼻咽癌5-8F细胞,制备悬液,接种于96孔板,加150μL DMSO,振荡10min,检测570nm波长吸光度,以反映细胞增殖活性。

1.5 化疗药物敏感实验

收集对数生长期人鼻咽癌5-8F细胞采用胰酶进行消化,以 5×10^3 /孔的密度于96孔板中进行接种,每组设为6个复孔。分别添加1、2、4、8、10、20μmol/L顺铂,培养48h后于酶标仪490nm波长处测吸光度值。

1.6 RT-PCR检测CDK8 mRNA的转录水平

每名受试者均分别取适量的癌组织、癌旁组织样本,置于冻存管中,于-80℃低温冰箱总保存用于提取RNA;采用RNA提取试剂盒并严格按照说明书中操作步骤对样本中总RNA进行提取;采用紫外分光光度计测定RNA浓度、纯度;将总RNA逆转录为cDNA,进行PCR反应,50μL PCR反应体系:cDNA模板4μL、10×PCR buffer 5μL、正向引物2.5μL、反向引物2.5μL、dNTP 1μL、Taq酶0.5μL、25Mm MgCl₂ 3.5μL、D₂O 31.5μL。扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳后,通过记录器扫描结果,测CDK8 mRNA的转录水平。

CDK8引物:正义链5'-GGGATCTCTATGTCG-

GCATGTAG. 3′: 反义链 5′-AAATGACG1] flrGGAT-GCTFAAGC. 3′。

1.7 蛋白质印迹法检测细胞中 CDK8、PCNA、Cyclin D1、Bax、Bcl-2 蛋白水平

收集人鼻咽癌 5-8F 细胞,提取总蛋白,测定蛋白浓度,上样 30 μg/孔,10% SDS-PAGE,湿法转膜,50 g/L 蛋白粉封闭 2 h,分别添加兔抗人 CDK8 单克隆抗体 (1: 10 000)、GAPDH (1: 8 000)、Cyclin D1 (1: 10 000)、Bcl-2 (1: 500)、Bax (1: 2 000)、MRP1 (1: 1 000)、兔抗人 PCNA 多克隆抗体 (1: 100),4 ℃ 孵育,加辣根过氧化物酶山羊抗兔二抗 (1: 2 000),TBST 漂洗, ECL 显色, Bio-Rad 凝胶成像系统显影。

1.8 统计学分析

本研究中数据全部采用 SPSS 20.0 统计分析软件 (美国 IBM 公司) 进行处理;计量资料采用“均数 ± 标准差” ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析或者重复测量的方差分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验;计数资料采用百分率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 分析; $P < 0.05$ 代表差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 CDK8 异常表达的鼻咽癌 5-8F 细胞的鉴定

鼻咽癌 5-8F 细胞中 CDK8 mRNA 的转录水平和 CDK8 蛋白的表达高于未处理组和阴性对照组,

差异有统计学意义 ($P < 0.05$),未处理组和阴性对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1、图 1。

表 1 CDK8 过表达的鼻咽癌 5-8F 细胞的鉴定 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Tab. 1 Identification of CDK8 overexpressed nasopharyngeal carcinoma 5-8F cells

组别	CDK8 mRNA	CDK8 蛋白
未处理组	1.24 ± 0.15 ⁽¹⁾	1.12 ± 0.14 ⁽¹⁾
阴性对照组	1.38 ± 0.17 ⁽¹⁾	1.28 ± 0.13 ⁽¹⁾
转染组	6.05 ± 0.91	5.82 ± 0.91
<i>F</i>	18.638	15.556
<i>P</i>	0.000	0.000

⁽¹⁾与转染组比较, $P < 0.05$

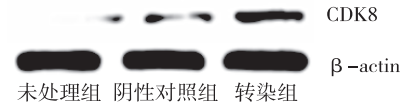


图 1 鼻咽癌 5-8F 细胞 CDK8 表达 (Western blot)

Fig. 1 Expression of CDK8 in nasopharyngeal carcinoma 5-8F cells

2.2 CDK8 蛋白异常表达对鼻咽癌 5-8F 细胞增殖的影响

MTT 实验结果表明,转染组 5-8F 细胞增殖速度明显低于未处理组以及阴性对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),未处理组与阴性对照组进行比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 CDK8 蛋白异常表达对鼻咽癌 5-8F 细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Effect of abnormal expression of CDK8 on proliferation of nasopharyngeal carcinoma 5-8F cells

组别	CDK8 mRNA				
	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d
未处理组	0.032 ± 0.002	0.115 ± 0.005	0.282 ± 0.023	0.405 ± 0.04	0.565 ± 0.057
阴性对照组	0.011 ± 0.004	0.101 ± 0.008	0.263 ± 0.022	0.382 ± 0.03	0.551 ± 0.046
转染组	0.021 ± 0.005	0.112 ± 0.009 ⁽¹⁾	0.280 ± 0.025 ⁽¹⁾	0.421 ± 0.04 ⁽¹⁾	0.369 ± 0.012 ⁽¹⁾
<i>F</i>	7.502	8.265	18.63	9.106	12.508
<i>P</i>	0.023	0.009	0.001	0.012	0.001

⁽¹⁾与未处理组和阴性对照组比较, $P < 0.05$

2.3 CDK8 异常表达对鼻咽癌 5-8F 细胞顺铂敏感性的影响

流式细胞术结果表明,转染组 5-8F 细胞化疗敏感率明显高于未处理组以及阴性对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),未处理组和阴性对照组进行比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 3。

2.4 鼻咽癌 5-8F 细胞 PCNA 蛋白表达水平

蛋白质印迹法检测结果图显示,CDK8-siRNA 转染组 PCNA 蛋白表达低于阴性对照组和未处理组 ($P < 0.05$);CDK8-siRNA 转染组 Cyclin D1 蛋白低于阴性对照组和未处理组 (0.69 ± 0.06),差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4、图 2、图 3。

表 3 CDK8 异常表达对鼻咽癌 5-8F 细胞顺铂敏感性和 IC50 值的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Effect of abnormal expression of CDK8 on cisplatin sensitivity of nasopharyngeal carcinoma 5-8F cells and IC50 value

组别	早期化疗 敏感率(%)	晚期化疗 敏感率(%)	IC50($\mu\text{mol/L}$)
未处理组	2.15 \pm 0.31	4.41 \pm 0.49	7.95 \pm 1.11
阴性对照组	2.20 \pm 0.30	4.38 \pm 0.45	7.90 \pm 1.06
转染组	5.81 \pm 0.65 ⁽¹⁾	37.28 \pm 5.20 ⁽¹⁾	3.21 \pm 0.36 ⁽¹⁾
<i>F</i>	12.258	42.361	15.627
<i>P</i>	0.001	0.000	0.001

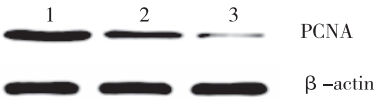
⁽¹⁾与未处理组和阴性对照组比较, $P < 0.05$

表 4 蛋白质印迹法检测鼻咽癌 5-8F 细胞 PCNA 蛋白和 Cyclin D1 蛋白表达($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Expression of PCNA protein and Cyclin D1 protein in nasopharyngeal carcinoma 5-8F cells

组别	CDK8 蛋白	CDK8 蛋白
未处理组	0.53 \pm 0.02	0.69 \pm 0.06
阴性对照组	0.42 \pm 0.03	0.57 \pm 0.04
转染组	0.27 \pm 0.91 ⁽¹⁾	0.13 \pm 0.01 ⁽¹⁾
<i>F</i>	9.905	18.978
<i>P</i>	0.002	0.000

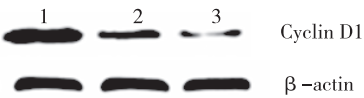
⁽¹⁾与未处理组和阴性对照组比较, $P < 0.05$



注:1 为未处理组,2 为阴性对照组,3 为转染组

图 2 蛋白质印迹法检测鼻咽癌 5-8F 细胞 PCNA 蛋白表达水平

Fig.2 PCNA protein expression in nasopharyngeal carcinoma 5-8F cells



注:1 为未处理组,2 为阴性对照组,3 为转染组

图 3 蛋白质印迹法分别检测鼻咽癌 5-8F 细胞 Cyclin D1 蛋白表达

Fig.3 Cyclin D1 protein expression in nasopharyngeal carcinoma 5-8f cells

2.5 蛋白质印迹法检测鼻咽癌 5-8F 细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2 和 Bax 的表达

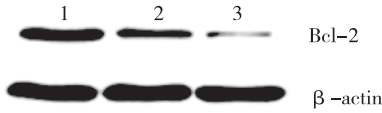
CDK8-siRNA 转染组 Bcl-2 蛋白表达比阴性对照组和未处理组低($P < 0.01$)。同时,Bax 蛋白表达比阴性对照组和未处理组高,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 5、图 4、图 5。

表 5 CDK8 过表达的鼻咽癌 5-8F 细胞的鉴定($\bar{x} \pm s$)

Tab.5 The Bcl-2 and Bax protein expression of 5-8F cells in nasopharyngeal carcinoma

组别	Bcl-2 蛋白	Bax 蛋白
未处理组	0.85 \pm 0.06	0.29 \pm 0.02
阴性对照组	0.78 \pm 0.04	0.44 \pm 0.03
转染组	0.39 \pm 0.03 ⁽¹⁾	0.99 \pm 0.12 ⁽¹⁾
<i>F</i>	22.563	19.256
<i>P</i>	0.000	0.000

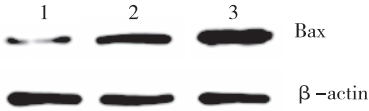
⁽¹⁾与未处理组和阴性对照组比较, $P < 0.05$



注:1 为未处理组,2 为阴性对照组,3 为转染组

图 4 蛋白质印迹法分别检测鼻咽癌 5-8F 细胞 Bcl-2 蛋白表达

Fig.4 The Bcl-2 protein expression of 5-8F cells in nasopharyngeal carcinoma



注:1 为未处理组,2 为阴性对照组,3 为转染组

图 5 蛋白质印迹法分别检测鼻咽癌 5-8F 细胞 Bax 蛋白表达

Fig.5 The Bax protein expression of 5-8F cells in nasopharyngeal carcinoma

3 讨论

我国鼻咽癌的发病率居世界首位,且鼻咽癌具有较高的死亡率^[10-11]。目前,以铂类为基础的同步化疗效果较差,其中化疗耐药性是治疗失败的关键因素^[11-12]。因此,研究化疗耐药性的分子标志

物对于缓解肿瘤细胞对化疗药物敏感性十分关键。CDK8 基因中包含 5 个转录子,而仅有其中 1 个转录子能够编码出现 CDK8 蛋白^[13-14]。不一样的细胞周期蛋白依赖性激酶都包含有一段相似的结构域,并与细胞周期蛋白结合具有密切关系^[15]。另外,研究人员在细胞周期蛋白依赖性激酶分子中探索到一些关键位点,并针对这些位点进行磷酸化修饰,发现能够调控细胞周期蛋白依赖性激酶的活性^[16-17]。CDK8 属于调节复合体的一员,在转录过程中存在关键意义,CDK8 能够对关键转录因子的稳定性和活性产生直接影响,从而对细胞的转录进行控制。CDK8 与细胞周期蛋白 C 于细胞 G1/S 期协同作用,其在异常表达时导致细胞周期调控点失常,正常细胞逐渐进入到细胞周期,进而引发胰腺癌、胃癌以及膀胱癌的发生发展并发生淋巴结转移^[18]。另外,CDK8 基因能够和 p53、早期生长反应基因和多梳基因蛋白 EZH2 协同作用,从而对细胞进行调节,CDK8 表达的改变与一些恶性肿瘤的发生发展具有直接关系,其作用机制可能与通用转录因子 TFIID 的磷酸化存在一定的关系^[19-20]。

本研究选取经典鼻咽癌细胞系 5-8F 为研究对象,通过 pcDNA3.1/CDK8 对鼻咽癌 5-8F 细胞进行转染,通过 Realtime-PCR 以及 Western-blot 对 CDK8 异常表达进行验证,并通过 MTT 以及流式细胞术研究 CDK8 异常表达对 5-8F 细胞增殖、凋亡的影响。结果表明,CDK8 异常表达能够下调鼻咽癌 5-8F 细胞的增殖速度,故推测 CDK8 可提升鼻咽癌 5-8F 细胞对化疗药物的敏感性。本实验结果表明,CDK8 异常表达可以提升顺铂对鼻咽癌 5-8F 细胞生长的抑制活性,通过研究结果可以证实 CDK8 异常表达与顺铂可以协同抑癌活性。为了探索 CDK8 异常表达缓解鼻咽癌 5-8F 细胞顺铂耐药的机制,我们研究了 CDK8 异常表达对鼻咽癌 5-8F 细胞相关基因表达的影响,研究发现,肿瘤细胞的代谢、凋亡和其对化疗药物的摄入或者外排功能发生紊乱是引发化疗耐药性的关键因素。结果表明,CDK8 异常表达能够下调鼻咽癌 5-8F 细胞中 Cyclin D1 的表达。研究发现,CDK8 异常表达可以上降低 Bcl-2 表达,上调非小细胞肺癌细胞的化疗敏感性^[21]。Bcl-2 是凋亡相关蛋白,Bcl-2 过量表达可增强癌细胞的化疗耐药性^[22-24]。本研究发现,鼻咽癌 5-8F 细胞的 CDK8 异常表达可下调 Bcl-2 表达、上调 Bax 表达和细胞凋亡率。

该结果表明,顺铂能够可以上调鼻咽癌 5-8F 细胞的化疗敏感性,其机制与上调 Bax 表达、下调 Bcl-2、MRP1、PCNA 和 Cyclin D1 表达有关。

综上所述,鼻咽癌 5-8F 细胞中 CDK8 的异常表达能够抑制其增殖,上调其化疗敏感性,即 CDK8 异常表达实鼻咽癌实施基因治疗的候选靶点。

4 参考文献

- [1] RAAB-TRAUB N. Nasopharyngeal carcinoma: An evolving role for the Epstein-Barr virus [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 390 (Pt 1): 339–363.
- [2] CHEN W, HU G H. Biomarkers for enhancing the radio-sensitivity of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Biol Med*, 2015, 12 (1): 23–32.
- [3] CHEN Z T, Liang Z G, Zhu X D. A review: Proteomics in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 1549–1550.
- [4] CAPONIGRO F, LONGO F, Ionna F, et al. Treatment approaches to nasopharyngeal carcinoma: a review [J]. *Anticancer Drugs*, 2010, 21: 471–477.
- [5] GUIGAY J. Advances in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20 (3): 264–269.
- [6] SU S F, HAN F, ZHAO C, et al. Treatment outcomes for different subgroups of nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiation therapy [J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2011, 30 (8): 565–573.
- [7] WANG J, SHI M, HSIA Y, et al. Failure patterns and survival in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiation in Northwest China: a pilot study [J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7(1): 2.
- [8] HONG J S, TIAN J, HAN Q F, et al. Quality of life of nasopharyngeal cancer survivors in China [J]. *Curr Oncol*, 2015, 22: 142–147.
- [9] 何跃平, 罗晶晶, 刘钊, 等. 靶向 livin 的 siRNA 对鼻咽癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30: 1028–1031.
- [10] 张钦华, 邹雨荷, 李坊铭, 等. 奈达铂与顺铂联合同期调强治疗对鼻咽癌的疗效 [J]. *贵州医科大学学报*, 2017, 42(7): 859–862.
- [11] 向少龙, 刘娟娟, 赵艳, 等. 靶向沉默 p53 和 Survivin 基因对鼻咽癌裸鼠移植瘤放疗敏感性的影响 [J]. *贵州医科大学学报*, 2017, 42(4): 377–382, 388.
- [12] 罗科, 顾秀辉, 彭辽天. Dishevelled 2 在鼻咽癌顺铂耐

- 药中的作用研究[J]. 成都医学院学报, 2016, 11 (2): 141 - 145.
- [13] GU W, WANG C G, LI W H, et al. Tumor-suppressive effects of CDK8 in endometrial cancer cells[J]. *Cell Cycle*, 2013, 12 (6): 987 - 999.
- [14] 李津, 钟美佐. β -catenin、RIPK4、CDK8 在套细胞淋巴瘤中的表达及临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20 (3): 233 - 237.
- [15] XU W, WANG Z W, ZHANG W, et al. Mutated K-ras activates CDK8 to stimulate the epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer in part via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Cancer Lett*, 2015, 365 (2): 613 - 627.
- [16] MALLINGER A, SCHIEMANN K, RINK C, et al. Discovery of potent, selective, and orally bioavailable small-molecule modulators of the mediator complex-associated kinases CDK8 and CDK19[J]. *J Med Chem*, 2016, 59 (3): 1008 - 1011.
- [17] OHTSUKA M, LING H, IVAN C, et al. H19 noncoding RNA, an independent prognostic factor, regulates essential Rb-E2F and CDK8- β -catenin signaling in colorectal cancer[J]. *Bio Medicine*, 2016, 10 (13): 113 - 124.
- [18] BROUDE E V, Gyorffy B, CHUMANEVICH AA, et al. Expression of CDK8 and CDK8-interacting genes as potential biomarkers in breast cancer[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2015, 15 (8): 739 - 749.
- [19] CLARK A D, OLDENBROEK M, BOYER T G, et al. Mediator kinase module and human tumorigenesis[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2015, 50 (5): 393 - 426.
- [20] KOEHLER M F, BERGERON P, Blackwood E M, et al. Development of a potent, specific CDK8 kinase inhibitor which phenocopies CDK8/19 knockout cells[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2016, 7 (3): 223 - 228.
- [21] CHEN Y C, LU P H, PAN S L, et al. Quinolone analogue inhibits tubulin polymerization and induces apoptosis via Cdk1-involved signaling pathways [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 74(1): 10 - 19.
- [22] DING J, LIU B, HE Y, et al. LRIG1 improves chemosensitivity through inhibition of BCL-2 and MnSOD in glioblastoma[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(1): 27 - 33.
- [23] GUO Z, CHEN Q, LIU B, et al. LRIG1 enhances chemosensitivity by modulating BCL-2 expression and receptor tyrosine kinase signaling in glioma cells[J]. *Yonsei Med J*, 2014, 55(5): 1196 - 1205.
- [24] ZHU Y, WU J, LI S, et al. The function role of miR-181a in chemosensitivity to adriamycin by targeting Bcl-2 in low-invasive breast cancer cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(5): 1225 - 1237.

(2018-07-14 收稿, 2018-10-26 修回)

中文编辑: 刘 平; 英文编辑: 丁廷森