



· 论 著 ·

# CHKA基因沉默对胶质瘤细胞生物学行为的影响及其机制

黄 灵<sup>1</sup>, 邹有瑞<sup>2</sup>, 李琢琦<sup>1</sup>, 马 悦<sup>1</sup>, 高鑫义<sup>1</sup>, 马 辉<sup>2</sup>

1. 宁夏医科大学临床医学院, 宁夏 银川 750004;
2. 宁夏医科大学总医院神经外科, 宁夏 银川 750004

**[摘要]** **背景与目的:** 胶质瘤是颅内常见的原发性恶性肿瘤之一, 但发病机制不明, 胆碱激酶A (choline kinase A, CHKA) 与胶质瘤的恶性程度呈正相关, 但具体作用途径尚不清楚。探讨下调CHKA基因的表达对胶质瘤细胞系U87和U251增殖、凋亡和迁移的影响及其作用机制。**方法:** 使用慢病毒感染胶质瘤细胞系U87和U251, 同时设置阴性对照组 (shNC组) 和空白对照组 (control组)。为研究磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase B, AKT) 信号转导通路和CHKA的相互作用, 另设DMSO组和LY294002组。采用实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR) 检测CHKA基因mRNA的表达水平, 采用细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) 法检测细胞增殖能力, 采用流式细胞术检测细胞周期和凋亡, 采用transwell实验检测细胞侵袭能力, 采用划痕实验检测细胞迁移能力, 采用蛋白质印迹法 (Western blot) 检测胶质瘤细胞中CHKA、PI3K、p-PI3K、AKT和p-AKT蛋白的水平。**结果:** Western blot结果显示, 与control组和shNC组相比, shCHKA组胶质瘤细胞中p-PI3K、p-AKT和CHKA蛋白水平同步降低 ( $P < 0.05$ ), PI3K、AKT蛋白水平无明显改变。在使用通路抑制剂后CHKA的表达量在control组和shNC组之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与此同时, shCHKA组胶质瘤细胞的侵袭、迁移能力均弱于control组和shNC组 ( $P < 0.05$ ), 细胞凋亡率明显增加, 细胞周期主要停滞于G<sub>2</sub>期, 细胞增殖明显降低 ( $P < 0.05$ )。**结论:** CHKA基因可能是通过调控PI3K/AKT信号转导通路, 从而影响胶质瘤细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭等生物学行为, 且CHKA对PI3K/AKT信号转导通路的调控是单向的, PI3K/AKT信号转导通路中蛋白水平的降低对CHKA的表达无反馈作用。

**[关键词]** 胶质瘤; 胆碱激酶A; 侵袭; 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.11.001

中图分类号: R739.41 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)11-1041-09

**Effect of CHKA gene silencing on biological behavior of glioma cell and its mechanism** HUANG Ling<sup>1</sup>, ZOU Yourui<sup>2</sup>, LI Zuoqi<sup>1</sup>, MA Yue<sup>1</sup>, GAO Xinyi<sup>1</sup>, MA Hui<sup>2</sup> (1. School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region 750004, China; 2. Department of Neurosurgery, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China)

Correspondence to: MA Hui E-mail: mahui0528@aliyun.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Glioma is one of the common intracranial malignant tumors, but the specific mechanism was unclear. The expression level of choline kinase A (CHKA) is positively correlated with the malignant grade of glioma. However, the specific mechanisms by which CHKA acts are also unclear. The aim of the present study was to evaluate the effects of CHKA gene downregulation on proliferation, migration, invasion, apoptosis of U87 and U251 cells and elucidate the possible underlying mechanism. **Methods:** A lentiviral vector was utilized to stably knockdown CHKA gene in U87 and U251 cell lines, and the shNC group and control group were set up. To determine the interaction between CHKA and phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase (AKT) signal pathways, DMSO group and LY294002 group were established. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RTFQ-PCR) was used to measure CHKA gene mRNA expression levels. Cell proliferation was measured using the cell counting kit-8 (CCK-8) assay. Cell cycle and apoptosis were analyzed by flow cytometer. Cell invasion ability was assessed

基金项目: 国家自然科学基金 (81760449); 宁夏自然科学基金 (NZ16127)。

通信作者: 马 辉 E-mail: mahui0528@aliyun.com

through transwell assay. The ability of cell migration was detected using wound scratch assay. *CHKA*, PI3K, p-PI3K, AKT and p-AKT expressions at the protein level were evaluated using Western blot. **Results:** Western blot results showed the expressions of p-PI3K, p-AKT and *CHKA* in sh*CHKA* group were further decreased ( $P < 0.05$ ), while expressions of PI3K and AKT did not change significantly ( $P > 0.05$ ) compared with the Control group and shNC group. There was no difference in expression of *CHKA* between the Control group and shNC group after the administration of PI3K/AKT inhibitor (LY294002) ( $P < 0.05$ ). Concurrently, compared with the Control group and shNC group, cells in the sh*CHKA* group exhibited significantly lower cell viability and invasive ability, and had a significantly higher apoptotic rate. glioma cells mainly remained arrested in the G2 phase of the cell cycle ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The results demonstrated that *CHKA* gene may function by altering PI3K/AKT signal transduction pathway, knockdown of *CHKA* in U251 and U87 cells to inhibit cell proliferation, migration and invasion, while promoting apoptosis. These results reveal that *CHKA* directly and positively regulates PI3K/AKT signaling pathways without feedback inhibition of *CHKA* expression by PI3K/AKT.

[**Key words**] Glioma; Choline kinase A; Invasion; Phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B

胶质瘤是常见的中枢神经系统原发性恶性肿瘤, 占脑部肿瘤的80%<sup>[1]</sup>。胶质瘤的治疗以手术切除后的常规放疗或化疗为主<sup>[2]</sup>。经综合治疗后, 肿瘤复发率很高, 中位复发时间为6.9个月, 中位生存期仅15.0个月且治疗过程中容易产生药物抵抗, 预后极差<sup>[3]</sup>。因此, 明确胶质瘤的发生、发展机制, 寻找有效的治疗药物便成为治疗胶质瘤的重点。

胆碱激酶A (choline kinase A, *CHKA*) 是胆碱代谢途径中的第1个关键酶, 能够催化乙醇胺的磷酸化, 调节磷脂酰胆碱合成, 这对于迅速增长的胶质瘤细胞来说极其重要。此外, 在肝癌中, *CHKA*已经被描述为一个新的致癌基因, 可以使人体内正常细胞向肿瘤细胞演变, 其特异性抑制剂已被证明具有体外抗增殖和体内抗肿瘤活性<sup>[4]</sup>。磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase B, AKT) 转导信号通路由有磷酸化磷脂酰肌醇3羟基的脂类激酶活性的PI3K及下游的AKT组成。PI3K/AKT信号通路在细胞生长、增殖、分化及凋亡等生理病理学过程中起着极其重要的作用<sup>[5-6]</sup>, 该信号通路的过度激活与多种肿瘤的发生、发展、增殖及转移等密切相关<sup>[7-8]</sup>。然而, *CHKA*是否对PI3K/AKT信号通路具有调节作用, 以及他们之间的关系如何, 国内外尚未见报道。因此, 我们推测*CHKA*基因可能是通过PI3K/AKT信号转导通路调控胶质瘤增殖、凋亡及转移等生物学行为, 本研究采用慢病毒干扰技术下调*CHKA*基因的表达并构建稳定感染的胶质瘤细胞

系U87和U251, 探讨*CHKA*基因对胶质瘤细胞生物学行为的影响。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

人源U87和U251细胞系购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库, *CHKA*基因沉默慢病毒及其对照慢病毒购自北京合生基因化学技术有限公司, U87和U251细胞培养液及胎牛血清购自美国Gibco公司; *CHKA*、PI3K、AKT、p-PI3K和p-AKT抗体购自英国Abcam公司, 兔抗人GAPDH、辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 标记山羊抗小鼠二抗/山羊抗兔二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司, 细胞凋亡检测试剂盒、胰蛋白酶、青霉素和链霉素购自上海碧云天生物技术有限公司; 细胞凋亡试剂盒购自苏州宇恒生物科技有限公司, 二喹啉甲酸 (bicinchoninic acid, BCA) 法蛋白质定量试剂盒购自江苏凯基生物技术股份有限公司, transwell™小室购自美国Corning公司, Matrigel基质胶购自美国BD Biosciences公司, 细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) 购自上海碧云天生物技术有限公司, TRIzol试剂、反转录聚合酶链反应 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 试剂盒购自日本Takara公司, 实时荧光定量PCR (real-time fluorescence quantitative PCR, RTFQ-PCR) 引物由苏州金唯智生物科技有限公司合成。

## 1.2 细胞培养

将U87和U251细胞从液氮中取出迅速复苏后置于含10%胎牛血清的DMEM培养基中,于37℃、CO<sub>2</sub>体积分数为5%的恒温培养箱中培养,待细胞生长至80%左右时进行传代。

## 1.3 慢病毒转染及分组

按照慢病毒使用说明书将处于对数生长期的U87和U251细胞按 $3 \times 10^5$ 个/孔接种于6孔板中,待细胞贴壁后分别加入用基础培养基DMEM稀释后的CHKA沉默慢病毒(shCHKA)及其对照慢病毒(shNC)。培养12 h后,更换普通培养基DMEM,继续培养12 h后,用荧光显微镜观察细胞转染情况:若转染率大于80%,则可继续培养并进行后续实验;若转染率小于80%,则需要加入2 μL/mL嘌呤霉素对细胞进行筛选,收集各组细胞进行之后的实验。

## 1.4 RTFQ-PCR检测胶质瘤细胞中CHKA mRNA的表达

将各组细胞用胰酶将贴壁细胞消化脱壁并置于15 mL离心管内,用磷酸盐缓冲液(phosphate-buffered saline, PBS)洗2遍,弃上清液。向每管中加入TRIzol从1 mL提取总RNA,并测定各组总RNA的浓度及纯度,将已经提取的总RNA按照试剂盒中的操作步骤反转录cDNA。然后进行RTFQ-PCR检测各组细胞中CHKA mRNA的表达水平。目的基因CHKA上游引物序列为5'-CGGAAAGTGCTCCTGCGGCT-3',下游引物序列为5'-AACCAAGCTGTGCAGCCCA-3'。GAPDH引物序列为5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3',下游引物序列为5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'。RTFQ-PCR反应体系:无酶水6 μL, dNTPs 10 μL,上下游引物各0.8 μL,模板DNA 2 μL(10 ng), ROX 0.4 μL,终体积为20 μL。反应条件:94℃预变性5 min;94℃变性30 s,55℃退火30 s,80℃延伸60 s,共45个循环;60℃终延伸10 min。按照说明书给出的加样体系加入样本并上机检测。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法,以GAPDH作为内参计算CHKA mRNA的表达水平。

## 1.5 CCK-8法检测细胞的增殖能力

将各组细胞用不含乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)的胰酶消化脱壁,保证细胞状态良好,用培养基稀释至细胞数为 $2 \times 10^4$ 个/mL。每组设置3个复孔,向每孔中加入100 mL细胞悬液,置于37℃、CO<sub>2</sub>体积分数为5%的恒温湿式培养箱培养贴壁,然后分别在0、24、48和72 h时向每孔中加入10 μL CCK-8试剂,继续培养2 h。用酶标仪测出各孔在不同时间点的450 nm处的吸光度(D)值,依D值的大小判断细胞增殖情况进行数据分析。

## 1.6 流式细胞术检测U87和U251细胞凋亡及周期

### 1.6.1 细胞凋亡

将各组细胞以 $3 \times 10^5$ 个/mL的密度接种至6孔板中,培养12 h后,将各组细胞用不含EDTA的胰酶消化成为单细胞悬液,收集细胞,用PBS以1 000 r/min离心2 min并洗涤2遍弃上清液,再在每组中加上5 μL Annexin V-PE和10 μL 7-AAD轻柔混匀后置于冰浴中,用流式细胞仪上机检测并分析。

### 1.6.2 细胞周期

将各组细胞以 $3 \times 10^6$ 个/mL的密度接种至6孔板中,培养12 h后,将各组细胞用不含EDTA的胰酶消化成为单细胞悬液,收集细胞。向每管中加入约0.5 mL预冷染色缓冲液,重悬细胞并重复1次。1 000 r/min离心3~5 min。弃上清液,加入0.5 mL培养基重悬细胞。用1 mL的移液器吸嘴反复吸取混匀细胞避免成团。最后向各组细胞中加入4 μL的RedNucleus I染色液,缓慢并充分混匀,在避光常温条件下温育20 min后上机分析。

## 1.7 Transwell实验检测细胞侵袭能力

将无菌transwell小室取出置于24孔板中。用Matrigel基质胶按1:9比例稀释后,取50 μL Matrigel基质胶加入transwell铺于小室内。置于4℃冰箱中风干过夜,第2天用枪头吸干析出水化培养基。取200 μL  $2 \times 10^5$ 个/mL的细胞悬液于小室上室,下室中加入常规培养基500 mL,继续培养24 h。用棉签擦去小室上层细胞,向每孔中加入4%多聚甲醛溶液固定30 min,0.1%结晶紫溶液

染色20 min, 取出风干后, 用倒置显微镜观察不同视野游下细胞数并计数。

### 1.8 划痕实验

将shCHKA组、shNC组和control组的U87和U251细胞, 按照 $5 \times 10^5$ 个/孔种植到6孔板中。培养24 h后用1 mL移液器吸嘴垂直于6孔板的底部划线并用PBS洗掉脱落的细胞。用倒置显微镜在0和24 h时观察其划痕的宽度并计算划痕的面积, 统计在24 h内划痕向内迁移的距离。

### 1.9 蛋白质印迹法 (Western blot) 检测细胞中CHKA及PI3K/AKT信号转导通路相关蛋白的水平

将各组细胞分别提取总蛋白并用BCA法检测蛋白浓度。以10  $\mu$ g/孔的上样量进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE), 结束后将凝胶上的蛋白转至PVDF膜上, 膜封闭2 h。吐温-磷酸盐缓冲液 (phosphate-buffered saline-Tween, PBST) 洗3遍, 按照不同相对分子质量的蛋白分别加入CHKA、p-PI3K、PI3K、p-AKT、AKT (1 : 2 000) 抗体并在4  $^{\circ}$ C过夜。第2天PBST洗膜2~3次后加入相应种属的二抗 (1 : 5 000), 室温温育1 h, PBST洗膜3

遍, 加入ECL显色液显影, 采用Image J软件检测并分析条带灰度值。

### 1.10 统计学处理

应用GraphPad Prism 8软件对数据进行分析并作图。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用单因素方差分析, 多重比较采用 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 CHKA转染效率及CHKA mRNA的表达和蛋白水平

在U87和U251细胞中构建CHKA基因敲除的细胞模型, 通过RTFQ-PCR检测转染效率 (图1)。shCHKA组U87和U251细胞中CHKA mRNA的表达水平比shNC组和control组显著降低 (U87:  $t=65.58$ ,  $P < 0.05$ ; U251:  $t=24.65$ ,  $P < 0.001$ , 图1B、1C)。与control组和shNC组相比, shCHKA组的U87和U251细胞的CHKA蛋白相对表达水平均显著降低 (U87:  $t=24.72$ ,  $P < 0.01$ ; U251:  $t=21.32$ ,  $P < 0.01$ , 图1D、1E), 说明成功构建了下调CHKA表达的胶质瘤U87和U251细胞株。

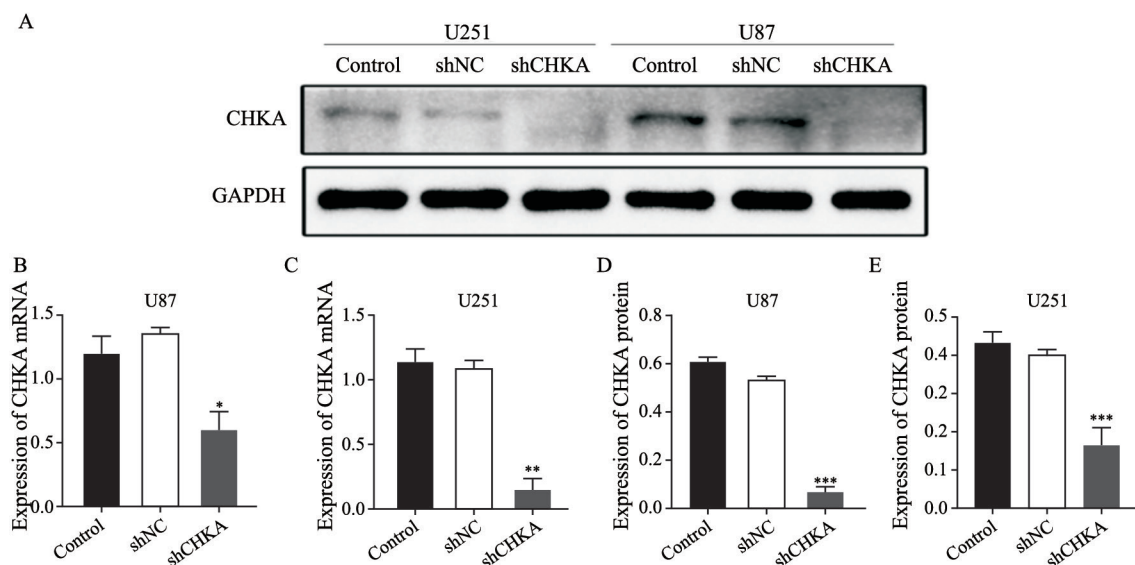


图1 U87和U251细胞中CHKA mRNA表达及蛋白水平

Fig. 1 mRNA expression and protein level of CHKA in U87 and U251 cells

A: The protein level of CHKA in U87 and U251 cells after transfection with mCHKA. B, C: Expression of CHKA mRNA in U87 and U251 cells detected by RTFQ-PCR; D, E: Expression of CHKA protein in U87 and U251 cells. \*:  $P < 0.05$ , compared with control group and the shNC group; \*\*:  $P < 0.001$ , compared with control group and the shNC group; \*\*\*:  $P < 0.01$ , compared with control group and the shNC group

## 2.2 下调CHKA对U87和U251细胞增殖能力的影响

CCK-8实验结果提示，shCHKA组U87和U251细胞在24、48和72 h的增殖能力均低于control组和shNC组 ( $P < 0.05$ ，图2)

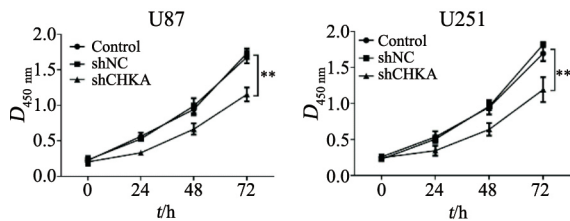


图2 CCK-8检测转染shCHKA对U87和U251细胞增殖能力的影响

Fig. 2 CCK-8 assay for assessing the effect of CHKA on proliferation of U87 and U251 cells after transfection with shCHKA  
\*\*:  $P < 0.001$ , compared with control group and the shNC group

## 2.3 下调CHKA基因对U87和U251细胞凋亡及周期的影响

采用流式细胞术分析下调CHKA基因对U87和U251细胞凋亡及周期的影响，结果显示，下调CHKA基因后，U87和U251细胞凋亡比例显著提高 ( $P < 0.05$ ，图3)，并将细胞生长阻滞于G<sub>2</sub>期 ( $P < 0.05$ ，图4)。

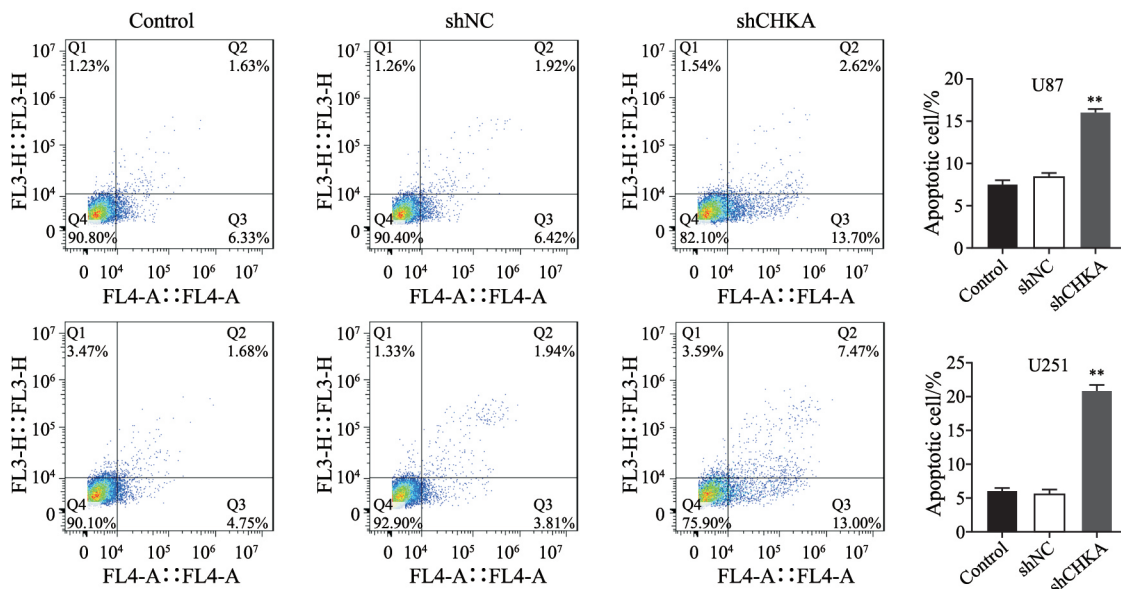


图3 流式细胞术检测转染CHKA基因对U87和U251细胞凋亡的影响

Fig. 3 The effect of transfection of CHKA gene on apoptosis of U87 and U251 cells detected by flow cytometry

\*\* :  $P < 0.05$ , compared with control group and the shNC group

## 2.4 CHKA基因及PI3K/AKT蛋白的表达下调对U87和U251细胞侵袭能力的影响

Transwell实验结果显示，转染shCHKA抑制U87和U251细胞侵袭能力 ( $P < 0.05$ ，图5)。

## 2.5 CHKA沉默后细胞迁移能力明显降低

划痕实验结果显示，下调CHKA的表达能抑制U87和U251细胞迁移能力 ( $P < 0.05$ ，图6)。

## 2.6 CHKA下调抑制PI3K/Akt信号转导通路并调节下游靶蛋白的表达

Western blot实验结果显示，与control组及shNC组相比，shCHKA组的p-PI3K和p-AKT蛋白的表达水平与CHKA的表达水平同步降低 ( $P < 0.05$ )，PI3K和AKT表达无明显影响。在LY294002组中CHKA的表达量却不受信号转导通路抑制剂LY294002的影响 ( $P > 0.05$ )，说明下调CHKA表达可以明显抑制胶质瘤细胞中PI3K/AKT信号转导通路的激活，但PI3K/AKT信号转导通路的抑制并不影响CHKA的表达，提示CHKA可能单向调控PI3K/AKT信号转导通路 (图7)。

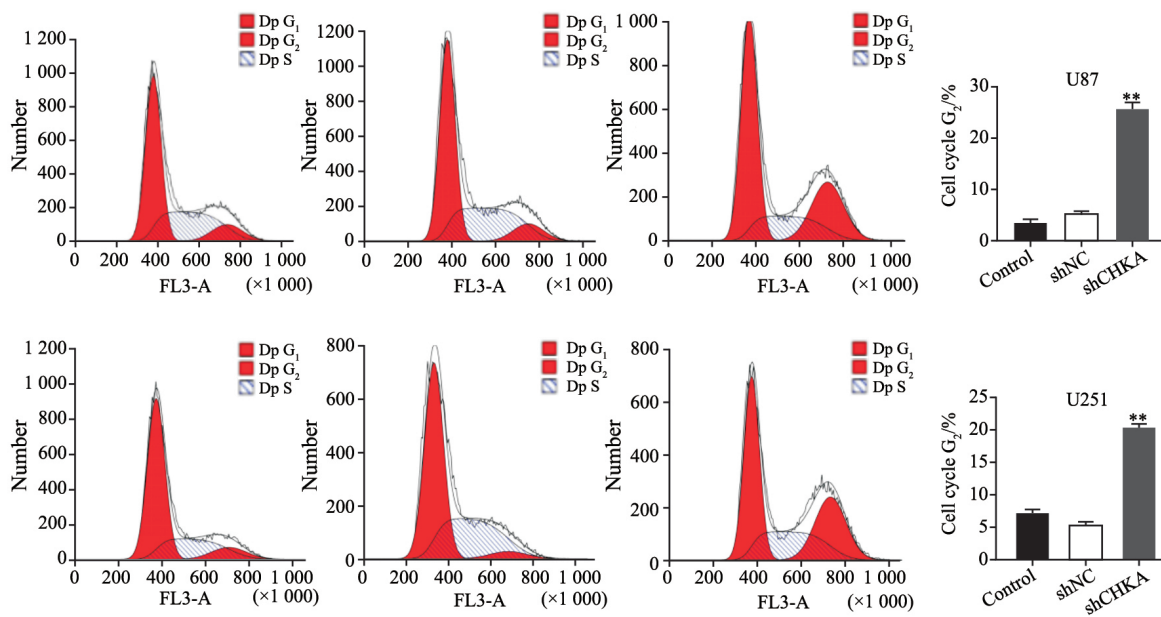


图 4 下调*CHKA*基因对U87和U251细胞周期的影响

Fig. 4 Effect of *CHKA* gene downregulation on the U87 and U251 cell cycle

\*\* :  $P < 0.05$ , compared with control group and the shNC group

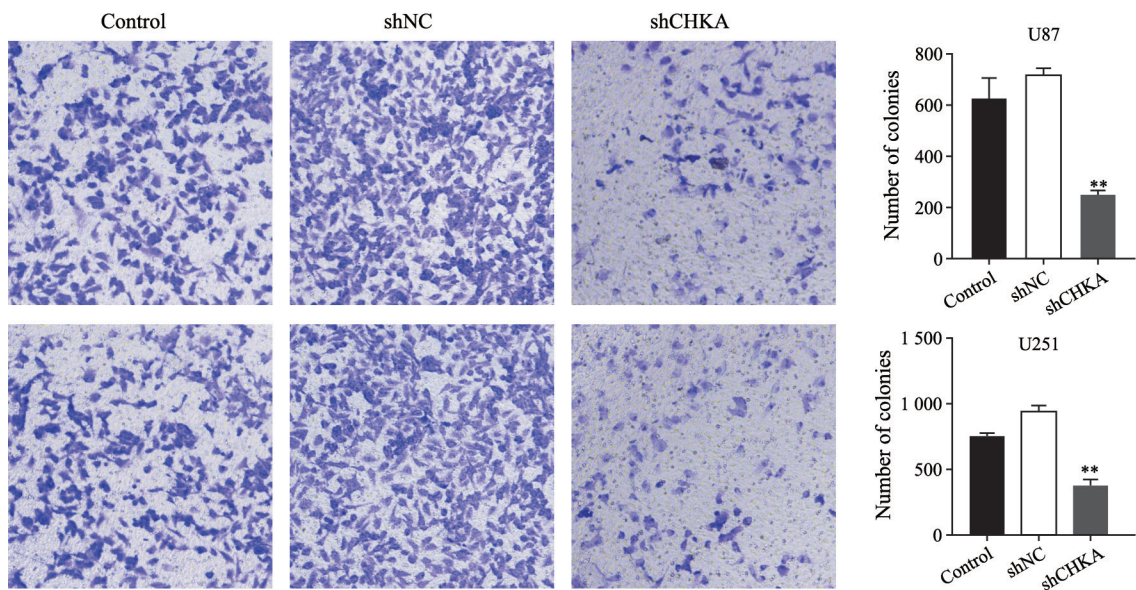


图 5 转染shCHKA抑制U87和U251细胞侵袭能力

Fig. 5 The inhibited invasive abilities of U87 and U251 cells after transfection of shCHKA

\*\* :  $P < 0.05$ , compared with control group and the shNC group

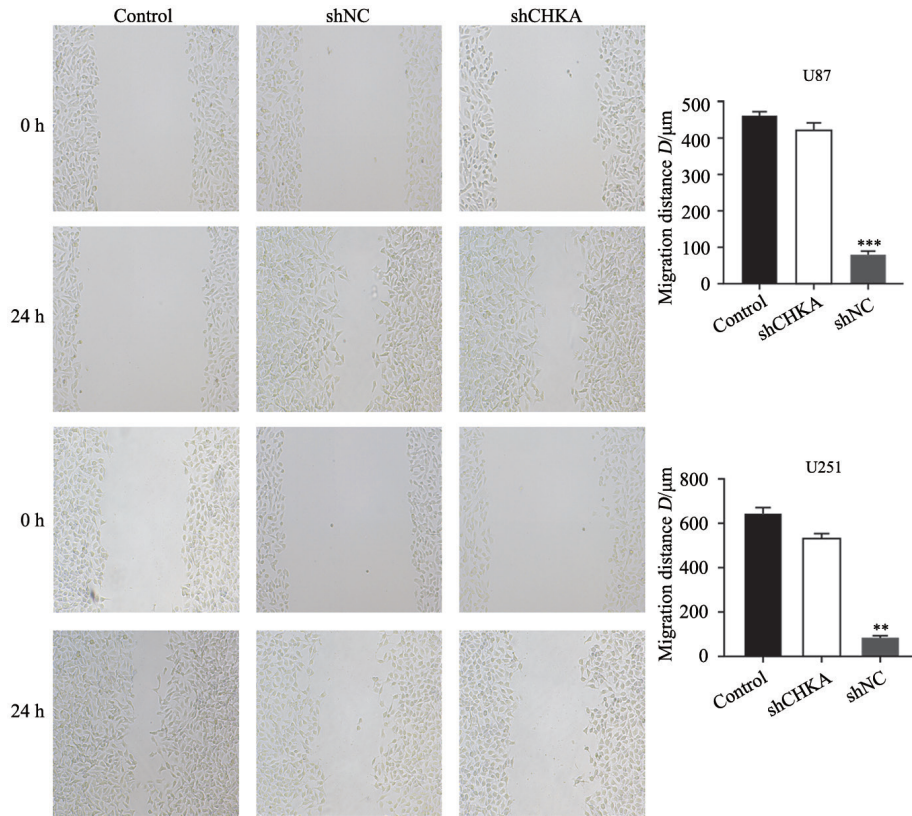


图6 抑制shCHKA转染对U87和U251细胞迁移能力的影响

Fig. 6 The inhibited migration of U87 and U251 cells after transfection of shCHKA

\*\* :  $P < 0.01$ , compared with control group and the shNC group; \*\*\* :  $P < 0.001$ , compared with control group and the shNC group

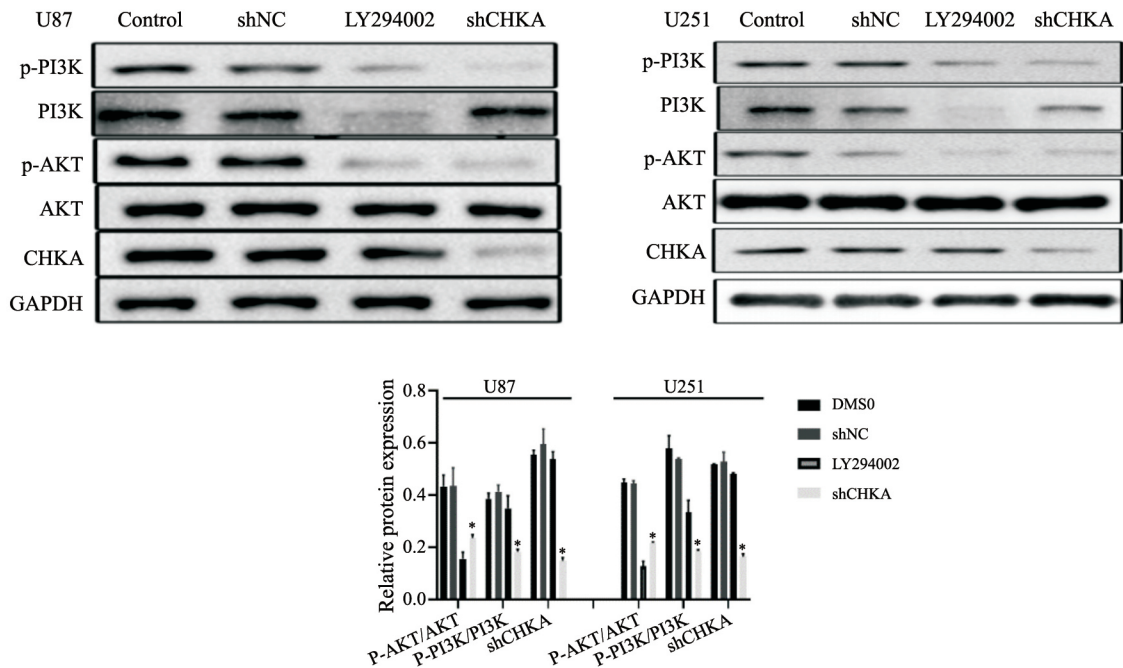


图7 沉默CHKA基因对PI3K/AKT信号转导通路中蛋白水平的影响

Fig. 7 Effect of silencing CHKA gene on protein level in PI3K/AKT signal transduction pathway

\* :  $P < 0.05$ , compared with control group and the shNC group

### 3 讨 论

CHKA是一种将胆碱转化为磷脂酰胆碱的关键酶,该酶在肿瘤中的作用及其致癌过程已被广泛研究<sup>[9]</sup>。CHKA在卵巢癌、肺癌、肝癌和乳腺癌等肿瘤的发生、发展过程中起着重要作用,且与这些肿瘤的发展及预后密切相关<sup>[10]</sup>。本课题组前期的研究<sup>[11]</sup>显示,CHKA在胶质瘤中主要作为致癌因子,在不同级别的胶质瘤中的表达有明显差异,且有研究<sup>[12]</sup>发现,CHKA的高表达与该疾病的不良预后有关,其原因可能是CHKA的高表达促进了相关癌基因及相关产物的高表达,进而诱导或促进胶质瘤形成,如促进PI3K/AKT信号转导通路中相关蛋白的表达。

有研究<sup>[13]</sup>表明,多体素1H-MRS参数胆碱/肌酸(Cho/Cr)代谢差异在不同级别的脑胶质瘤细胞或胶质瘤干细胞中存在显著差异,因此,Cho/Cr值可作为影像学中诊断胶质瘤及判断胶质瘤分界的标志,可为胶质瘤的手术切除治疗提供有力的参考依据。胶质瘤细胞中CHKA作为胆碱代谢中的第一个关键酶,在代谢中起着至关重要的作用。本研究发现,CHKA与PI3K/AKT信号转导通路及胶质瘤的发展及生物学功能密切相关,在下调*CHKA*基因表达时能诱导胶质瘤细胞的凋亡,抑制细胞迁移和侵袭,使细胞周期主要停滞在G<sub>2</sub>期,从而抑制肿瘤细胞增殖。Western blot检测CHKA及PI3K/AKT信号转导通路关键蛋白的表达水平发现,当下调CHKA后U87和U251细胞中的p-PI3K和p-AKT蛋白表达水平降低,该结果与已有研究<sup>[14-17]</sup>的结果一致,提示CHKA可能通过PI3K/AKT信号转导通路调控胶质瘤的增殖、凋亡、迁移和侵袭等生物学功能。在使用PI3K/AKT信号转导通路抑制剂抑制PI3K/AKT信号转导通路相关蛋白的表达时,Western blot结果显示,CHKA表达水平与其他对照组中的结果无差异,提示PI3K/AKT信号转导通路抑制剂并不能抑制CHKA蛋白的表达,但抑制CHKA的表达却能够抑制PI3K/AKT信号转导通路的活性,说明CHKA可能是通过PI3K/AKT信号转导通路发挥作用且是单向调控。

综上所述,下调*CHKA*基因的表达可有效地抑制胶质瘤细胞增殖、迁移并诱导细胞凋亡,其分子机制可能是通过调控PI3K/AKT信号转导通路实现的,这些分子及相互作用的发现,为今后脑胶质瘤的临床治疗提供了必要的理论基础。

### [参 考 文 献]

- [1] EGEBERG A, HANSEN P R, GISLASON G H, et al. Association of rosacea with risk for glioma in a Danish nationwide cohort study [J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(5): 541-545.
- [2] 肖学谦,肖三潮,千超,等.显微手术与传统开颅手术对脑胶质瘤患者日常生活能力及神经肽的影响[J].*神经损伤与功能重建*, 2018, 13(8): 422-423.  
XIAO X Q, XIAO S C, QIAN C, et al. Effects of microsurgery and traditional craniotomy on activities of daily living and neuropeptides in patients with glioma [J]. *Neural Inj Funct Reconstr*, 2018, 13(8): 422-423.
- [3] 崔立山,林婷,徐岚溪,等.下调基因PTTG1对人胶质瘤细胞SHG44增殖、凋亡、迁移和侵袭能力的影响[J].*中国癌症杂志*, 2019, 29(5): 338-344.  
CUI L S, LIN T, XU L X, et al. The effect of down-regulated gene PTTG1 on proliferation, apoptosis, migration and invasion of human glioma cell SHG44 [J]. *China Oncol*, 2019, 29(5): 338-344.
- [4] CASTRO-NAVAS F F, SCHIAFFINO-ORTEGA S, CARRASCO-JIMENEZ M P, et al. New more polar symmetrical bipyridinic compounds: new strategy for the inhibition of choline kinase  $\alpha 1$  [J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(4): 417-436.
- [5] KUMAR D, HALDAR S, GORAIN M, et al. Epoxyazadiradione suppresses breast tumor growth through mitochondrial depolarization and caspase-dependent apoptosis by targeting PI3K/Akt pathway [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 52.
- [6] WANG L, YANG H Y, WANG C, et al. Rosmarinic acid inhibits proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells SMMC 7721 via PI3K/AKT/mTOR signal pathway [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 120: 109443.
- [7] 宋艳艳, 缙文斌, 张巍. CXCR4、PI3K和AKT在三阴性乳腺癌细胞株MDA-MB-231中的表达[J].*中国癌症防治杂志*, 2017, 9(2): 119-123.  
SONG Y Y, GOU W B, ZHANG W. Expression of CXCR4, PI3K and AKT in MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cells [J]. *Chin J Oncol Prev Treat*, 2017, 9(2): 119-123.
- [8] WU Y H, DONG L, BAO S, et al. FK228 augmented temozolomide sensitivity in human glioma cells by blocking PI3K/AKT/mTOR signal pathways [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2016, 84: 462-469.
- [9] ARLAUCKAS S P, POPOV A V, DELIKATNY E J. Choline kinase  $\alpha$ -putting the ChoK-hold on tumor metabolism [J]. *Prog Lipid Res*, 2016, 63: 28-40.



- [ 10 ] HU L, WANG R Y, CAI J, et al. Overexpression of CHKA contributes to tumor progression and metastasis and predicts poor prognosis in colorectal carcinoma [ J ] . *Oncotarget*, 2016, 7(41): 66660-66678.
- [ 11 ] 岳芳倩, 邹有瑞, 孙胜玉, 等. 胆碱激酶 $\alpha$ 抑制剂MN58b对U87胶质瘤干细胞增殖及凋亡的影响 [ J ] . *中国免疫学杂志*, 2021, 37(12): 1468-1471.  
YUE F Q, ZOU Y R, SUN S Y, et al. Effect of choline kinase  $\alpha$  inhibitor MN58b on proliferation and apoptosis of U87 glioma stem cells [ J ] . *Chin J Immunol*, 2021, 37(12): 1468-1471.
- [ 12 ] WANG Q, ZHANG H, ZHANG J S, et al. The diagnostic performance of magnetic resonance spectroscopy in differentiating high-from low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis [ J ] . *Eur Radiol*, 2016, 26(8): 2670-2684.
- [ 13 ] HE T, QIU T M, WANG X D, et al. Multivoxel magnetic resonance spectroscopy identifies enriched foci of cancer stem-like cells in high-grade gliomas [ J ] . *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 195-203.
- [ 14 ] WU Y H, DONG L, BAO S, et al. FK228 augmented temozolomide sensitivity in human glioma cells by blocking PI3K/AKT/mTOR signal pathways [ J ] . *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 462-469.
- [ 15 ] LIN C J, CHEN T L, TSENG Y Y, et al. Honokiol induces autophagic cell death in malignant glioma through reactive oxygen species-mediated regulation of the p53/PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [ J ] . *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 304: 59-69.
- [ 16 ] CHEN M, YIN X, LU C, et al. Mahanine induces apoptosis, cell cycle arrest, inhibition of cell migration, invasion and PI3K/AKT/mTOR signalling pathway in glioma cells and inhibits tumor growth in vivo [ J ] . *Chem Biol Interact*, 2019, 299: 1-7.
- (收稿日期: 2021-03-29 修回日期: 2021-06-20)

## 《抗癌》杂志征稿启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会, 杂志刊号: CN 31-1664/R ISSN 1008-3065。征稿栏目及内容如下。

### 一、《生活篇》栏目

记录癌症患者自强不息、热爱生活、勇敢面对病痛和生活压力的故事, 能够启发其他患者自信和勇敢的精神, 帮助他们建立积极、知足、感恩和达观的生活态度。可以是你的亲身经历, 也可以是医师治疗患者时的所见所闻, 或是你身边发生的故事。

### 二、《正道明道、大医精诚》栏目

真实记录医师对患者的关怀; 或是爱岗敬业、精益求精富有专业精神的事迹, 能让更多医道同仁敬重和学习。可以讲述患者眼里的医师, 也可以记录你的同事。

以上稿件《抗癌》编辑部在发表时有修改的权力, 如果不同意修改请注明, 谢谢! 欢迎大家踊跃投稿。

通信地址: 上海市东安路270号10号楼4楼《抗癌》编辑部 邮 编: 200032

电 话: 021-64042258; E-mail: anti-cancer@163.com

《抗癌》编辑部