

本文引文格式:母红叶,赵禹博,马佳纯,等. OLA1对结直肠癌细胞5-FU耐药性的影响机制研究[J]. 右江民族医学院学报, 2025, 47(4): 559-564, 571.

【论著与临床报道】

## OLA1对结直肠癌细胞5-FU耐药性的影响机制研究

母红叶<sup>1,2</sup>, 赵禹博<sup>3</sup>, 马佳纯<sup>2</sup>, 李玟<sup>2,4</sup>, 齐玲<sup>2</sup>, 张梦阳<sup>2</sup>

(1. 遵义医科大学, 贵州 遵义 563000;

2. 广州医科大学附属清远医院, 清远市人民医院消化内科, 消化病研究所, 广东 清远 511518;

3. 广州医科大学附属清远医院, 清远市人民医院消化病研究所, 广东 清远 511518;

4. 大理大学药学院, 云南 大理 671000)

**摘要:**目的 探讨 Obg-like ATPase 1 (OLA1) 对 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 耐药的结直肠癌细胞 (CRC/5-FU) 的影响及作用机制。方法 利用 qRT-PCR 法和 Western Blot 法检测 CRC 细胞和 CRC/5-FU 细胞中 OLA1 的表达水平, 再利用基因工具干预 CRC/5-FU 细胞, 将其分为阴性对照组 (siNC) 和敲低 OLA1 组 (siOLA1), 然后利用 CCK-8 检测 siNC 组和 siOLA1 组对 5-FU 的半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>)。采用流式细胞术分析两组细胞凋亡率和细胞周期分布的变化, 并通过 Western Blot 检测各组中活化的天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶 (Cleaved cysteinyl aspartate specific proteinase, Cleaved Caspase-3)、Bcl-2-associated X 的蛋白质 (Bcl-2-associated X, Bax)、B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白的表达水平。结果 CRC/5-FU 细胞中 OLA1 表达量明显升高 ( $P < 0.05$ )。根据流式细胞术结果显示, siOLA1 组细胞凋亡能力显著升高, 细胞 S 期比例也明显升高。同时, siOLA1 组中 Cleaved Caspase-3、Bax 蛋白表达水平显著升高, 而 Bcl-2 蛋白表达水平则显著下降 ( $P < 0.05$ )。结论 OLA1 可通过影响细胞凋亡相关蛋白表达, 降低 5-FU 对 CRC 细胞的杀伤效果, 由此提高结直肠癌细胞对药物的耐受性。

**关键词:** 结直肠肿瘤; 氟尿嘧啶; 耐药性; 凋亡

中图分类号: R735.34

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2025)04-0559-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2025.04.002

### Study on the mechanism of OLA1 affecting 5-FU resistance in colorectal cancer cells

MU Hongye<sup>1,2</sup>, ZHAO Yubo<sup>3</sup>, MA Jiachun<sup>2</sup>, LI Wen<sup>2,4</sup>, QI Ling<sup>2</sup>, ZHANG Mengyang<sup>2</sup>

(1. Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China; 2. Department of Gastroenterology,

Institute of Digestive Diseases, Qingyuan People's Hospital, Guangzhou Medical University

Affiliated Qingyuan Hospital, Qingyuan 511518, Guangdong, China;

3. Institute of Digestive Diseases, Qingyuan People's Hospital, Guangzhou Medical

University Affiliated Qingyuan Hospital, Qingyuan 511518, Guangdong, China;

4. School of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect and mechanisms of Obg-like ATPase 1 (OLA1) on 5-fluorouracil (5-FU)-resistant colorectal cancer (CRC) cells (CRC/5-FU). **Methods** Expression of OLA1 in CRC cells and CRC/5-FU cells was detected by qRT-PCR and Western Blot. CRC/5-FU cells were treated with genetic tools and divided into the negative control group (siNC) and OLA1 knockdown group (siOLA1). The half-maximal inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) of 5-FU for the siNC group and siOLA1 group was detected by

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2025A1515010072, 2024A1515220029)

第一作者: 母红叶, 在读硕士研究生, 研究方向: 肿瘤的耐药机制及其靶点验证, E-mail: muhongyeyz@163.com

通讯作者: 张梦阳, 博士, 研究方向: 肿瘤微环境与细胞互作、炎症疾病与干细胞治疗研究, E-mail: zhangmengyang1018@

CCK-8. Flow cytometry was used to analyze the changes in cell apoptosis rate and cell cycle distribution in the two groups. Additionally, Western Blot was used to detect the expression levels of Cleaved cysteinyl aspartate specific proteinase (Cleaved Caspase-3), Bcl-2-associated X (Bax), and B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) proteins.

**Results** The expression level of OLA1 in CRC/5-FU cells was significantly increased ( $P < 0.05$ ). Flow cytometry results showed that the apoptotic rate of cells in the siOLA1 group was significantly increased, and the proportion of cells in the S phase was also significantly increased. Meanwhile, the expression levels of Cleaved Caspase-3 and Bax proteins in the siOLA1 group were significantly increased, while the expression level of Bcl-2 protein was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** OLA1 regulates apoptosis-related protein expression, thereby reducing 5-FU cytotoxicity and enhancing CRC cell drug resistance.

**Key words:** colorectal neoplasms; 5-fluorouracil; drug resistance; apoptosis

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)在全球范围内的发病率和死亡率持续上升,据国际癌症研究中心预测,到 2024 年,新发病例将达到 320 万,死亡人数将增至 160 万<sup>[1]</sup>。在中国, CRC 的发病率位居第二,到 2023 年,大约有 51 万人被确诊为 CRC,死亡人数也将达到 24 万<sup>[2]</sup>。CRC 的临床治疗一般以手术为主,化疗为辅,根据 CRC 的分期不同,所采用的化疗方案也不同,但在其中,5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)在临床化疗方案中属于一线药物。5-FU 是一类细胞毒性药物,这类药物会随使用时间延长而出现持久性耐药,从而导致生存率的下降,所以其耐药性成了临床治疗中亟待解决的问题<sup>[3]</sup>。Obg 样 ATP 酶 1(Obg-like ATPase 1, OLA1, 亦称 GTBP9)属于 P-loop GTP 酶超家族,归类于 TRAFAC(翻译因子相关)类别中的 Obg 家族及 YchF 亚群。作为 TRAFAC GTP 酶家族成员,该蛋白参与多种细胞生物学过程,包括翻译调控、核糖体结合等方面。OLA1 还参与各种细胞应激反应途径,例如热休克、整合应激、细胞黏附和抗氧化反应等。它还与多种癌症(包括乳腺癌、肺癌和肝细胞癌)的肿瘤进展调节有关<sup>[4]</sup>;有研究表明,OLA1 可通过激活 TGF- $\beta$ /SMAD 轴级联反应增强乳腺癌的化疗耐药性<sup>[5]</sup>;并且 OLA1 还可以和乳腺癌 1 号基因、相关 RING 域蛋白 1 和  $\gamma$ -tubulin 结合,然后在中心体调节中发挥作用<sup>[6]</sup>,进而影响肿瘤的发展;最新研究表明,OLA1 可作为子宫内膜癌的潜在预后分子生物标志物<sup>[7]</sup>。然而关于 OLA1 与 CRC 耐药之间的关系尚未明确,本研究通过对 CRC/5-FU 细胞株研究 OLA1 蛋白表达变化对 CRC 耐药性的影响,探讨其相关作用机制。

## 1 材料与方法

1.1 细胞系 人源 CRC 细胞 HCT-15、LoVo 来自美国 ATCC 细胞库,人源 CRC 耐药细胞 HCT-15/5-FU、LoVo/5-FU 来自科梵生物。

1.2 主要试剂和仪器 1640 培养基、F12 培养基、链霉素/青霉素和胰蛋白酶(Gibco Life Technologies, 美

国);胎牛血清(依科赛生物,澳大利亚);4%~8%蛋白预制胶(爱思易生物,中国);Trizol 试剂(赛默飞世尔科技公司,美国);反转录试剂盒(宝日医生物技术,日本);Taq Pro Universal SYBR 混合物(南京诺唯赞,中国);OLA1siRNA(生工生物,中国);5-FU(Selleck Chemicals,美国);BCA 蛋白浓度测定(索莱宝科技有限公司,中国);Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒(同仁化学研究所,日本);细胞周期试剂盒(碧云天有限公司,中国);CCK-8 试剂盒(新赛美生物科技,中国);OLA1 抗体(武汉三鹰,中国);Cleaved Caspase-3 抗体(艾比玛特生物医药,中国);Bcl-2 抗体(艾比玛特生物医药,中国);Bax 抗体(艾比玛特生物医药,中国);GAPDH 抗体(武汉三鹰,中国);Goat Anti-Rabbit IgG 抗体(武汉三鹰,中国);Goat Anti-Mouse IgG 抗体(武汉三鹰,中国);CO<sub>2</sub> 恒温培养箱(ESCO Micro Pte Ltd,新加坡);冷冻离心机(广州火元医疗器械,中国);流式细胞仪(碧迪医疗器械,美国);伯乐 Gel Doc XR+凝胶成像系统(伯乐生命医学,美国);金属浴(上海一恒科技,中国);酶标仪(SPECTOR Star,美国)。

1.3 细胞培养 HCT-15、HCT-15/5-FU、LoVo、LoVo/5-FU 细胞放于 37 °C、5%CO<sub>2</sub> 饱和湿度的温箱,用含 10%胎牛血清、1%青霉素-链霉素新鲜配置的 1640 培养基培养 HCT-15、HCT-15/5-FU;用含 10%胎牛血清、1%青霉素-链霉素新鲜配置的 F12 培养基培养 LoVo、LoVo/5-FU 细胞,每隔 2 d 换液,细胞密度达到 80%时进行传代。

1.4 HCT-15/5-FU 和 LoVo/5-FU 耐药诱导方法 HCT-15/5-FU 耐药诱导方法为取处于对数生长期的 HCT-15 细胞,加入含 8  $\mu$ mol/L 5-FU 的完全培养基,置于含 5%CO<sub>2</sub>、饱和湿度的 37 °C 恒温细胞培养箱中培养。隔日换液(同浓度含药培养基),待细胞可以稳定生长后加大药物浓度,每次增加 2 倍,直至 262 d 后,细胞可以在含 160  $\mu$ mol/L 5-FU 的完全培养基保持稳定生长 4 d,视为细胞耐药成功,并命名为 HCT-15/FU。LoVo/5-FU 的耐药诱导方法为取处于对数

生长期的 LoVo 细胞,加入含 10  $\mu\text{mol/L}$  5-FU 的完全培养基,置于含 5%  $\text{CO}_2$ 、饱和湿度的 37  $^\circ\text{C}$  恒温细胞培养箱中培养。隔日换液(同浓度含药培养基),待细胞汇合度达约 80% 后,加大药物浓度,每次增加 2 倍,直至 186 d 后,细胞可以在含 160  $\mu\text{mol/L}$  5-FU 的完全培养基保持稳定生长 4 d,视为细胞耐药成功,并命名为 LoVo/5-FU。

1.5 qRT-PCR 实验 用 Trizol 法提取总 RNA,并使用反转录试剂盒将其反转录为 cDNA。qRT-PCR 使用 SYBR Green qPCR 法在 PCR 仪器中进行。以 GAPDH 为内参,使用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算相对表达水平。见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

Gene	Sequence (5' to 3')
OLA1 Fw	GTCCTCCTCGCATCTCTTCTACC
OLA1 Rv	CTGTCTCCACACACGAACTGAAG
GAPDH Fw	GGACGTGCAGGGCAACTACC
GAPDH Rv	AGCCGACGATGAGAAAGGGG

1.6 细胞转染 胰酶消化对数生长 HCT-15/5FU、LoVo/5-FU 细胞,加入完全培养基重悬,以每孔 2 mL 接种至 6 孔细胞培养板中,镜下观察细胞密度约为 50%,置于培养箱中培养过夜,待细胞融合度达到 60%~70% 时,加入吉玛 GP-transfect-mate 试剂进行瞬时转染。并将其分为阴性对照组 (siNC F: 5'-UU-CUCCGAACGUGUCACGUTT-3'; R: 5'-ACGUGA-CACGUUCGGAGAATT-3') 和敲低 OLA1 组 (siOLA1 F: 5'-CAGCACUCCAACUAGAAUAC-3'; R: 5'-GUAUUCUAGUUGGAGUGCUGC-3')。

1.7  $\text{IC}_{50}$  收集转染后的两组细胞,HCT-15/5-FU 以每孔 5 000 个细胞接种至 96 孔细胞培养板中,LoVo/5-FU 以每孔 10 000 个细胞接种至 96 孔细胞培养板中,同时设置空白组(无细胞)、对照组(未经处理的正常耐药细胞)、实验组(敲低后的耐药细胞),置于 37  $^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  培养箱中培养过夜。HCT-15/5-FU 加入不同浓度的 5-FU (0  $\mu\text{mol/L}$ 、64  $\mu\text{mol/L}$ 、128  $\mu\text{mol/L}$ 、320  $\mu\text{mol/L}$ 、1 280  $\mu\text{mol/L}$ ), LoVo/5-FU 加入的 5-FU 浓度为 0  $\mu\text{mol/L}$ 、32  $\mu\text{mol/L}$ 、320  $\mu\text{mol/L}$ 、1 600  $\mu\text{mol/L}$ 、3 200  $\mu\text{mol/L}$ ,均在培养箱孵育 48 h,结束后每孔加入 10  $\mu\text{L}$  CCK-8 溶液,在 37  $^\circ\text{C}$  温箱孵育 2~4 h 后,用酶标仪在 450 nm 波长处测定吸光值,计算药物对细胞抑制率,并进行统计分析。

1.8 细胞凋亡检测 向 6 孔板培养皿中加入转染后的两组细胞,使每孔细胞数量为  $3 \times 10^5$  个,待细胞预培养 24 h 后,HCT-15/5-FU 细胞和 LoVo/5-FU 细胞加入 320  $\mu\text{mol/L}$  的 5-FU 进处理,孵育 48 h,按照

AnnexinV-FITC/PI 双染试剂盒操作步骤,依次加入双染试剂,室温避光孵育 15 min,然后用流式细胞仪进行凋亡分析检测。

1.9 细胞周期检测 向 6 孔板培养皿中加入转染后的两组细胞,使每孔细胞数量为  $1 \times 10^5$  个,待细胞预培养 24 h 后,HCT-15/5-FU 细胞和 LoVo/5-FU 细胞加入 32  $\mu\text{mol/L}$  的 5-FU 进行处理,孵育 48 h,按照细胞周期试剂盒操作步骤,依次加入试剂,37  $^\circ\text{C}$  避光孵育 30 min,然后用流式细胞仪进行周期分析检测。

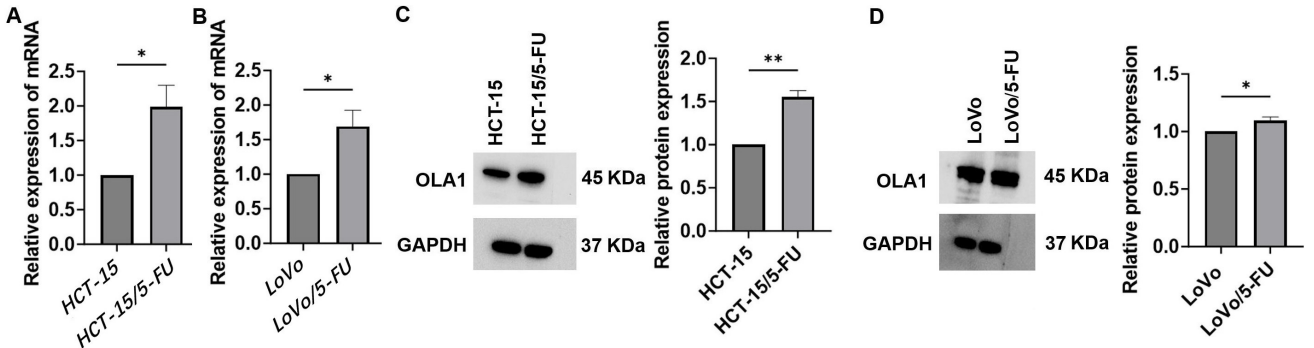
1.10 Western Blot 检测 胰酶消化 HCT-15、HCT-15/FU 细胞和 LoVo、LoVo/5-FU 细胞,转染后加入 320  $\mu\text{mol/L}$  的 5-FU 处理 48 h 的 HCT-15/5-FU 细胞和 LoVo/5-FU 细胞,其中预冷的 PBS 清洗 3 遍,离心留取细胞,加入 RIPA 裂解液提取蛋白,采用 BCA 试剂盒进行浓度测定及定量。将取出的 SDS-PAGE 凝胶于电泳槽固定,以总蛋白量为 40 ng 上样,恒压 160 V、50 min 进行电泳。然后将分离后的蛋白质采用湿法进行转膜,将转膜后的 PVDF 膜在 5% 脱脂牛奶中室温封闭 2 h,用 TBST 洗 3 次,10 分钟/次,在 GTBP9 (1 : 1000)、Bcl-2 (1 : 1000)、Bax (1 : 1000)、Cleaved Caspase-3 (1 : 1000) 或 GAPDH (1 : 50000) 抗体中 4  $^\circ\text{C}$  缓慢孵育过夜。第 2 天,取出 PVDF 膜用 TBST 洗 3 次,加入二抗 (1 : 10000) 室温摇床孵育 2 h,使用凝胶成像仪进行显影成像。

1.11 统计学方法 采用 GraphPad Prism 10.0 软件进行统计分析,以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,两组间采用独立样本  $t$  检验,多组间采用方差分析,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 OLA1 在 HCT-15/5-FU 和 LoVo/5-FU 细胞中高表达 根据 qRT-PCR 结果和 Western Blot 结果显示,与 HCT-15 和 LoVo 细胞相比,HCT-15/5-FU 和 LoVo/5-FU 细胞中 OLA1 的表达升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),见图 1。

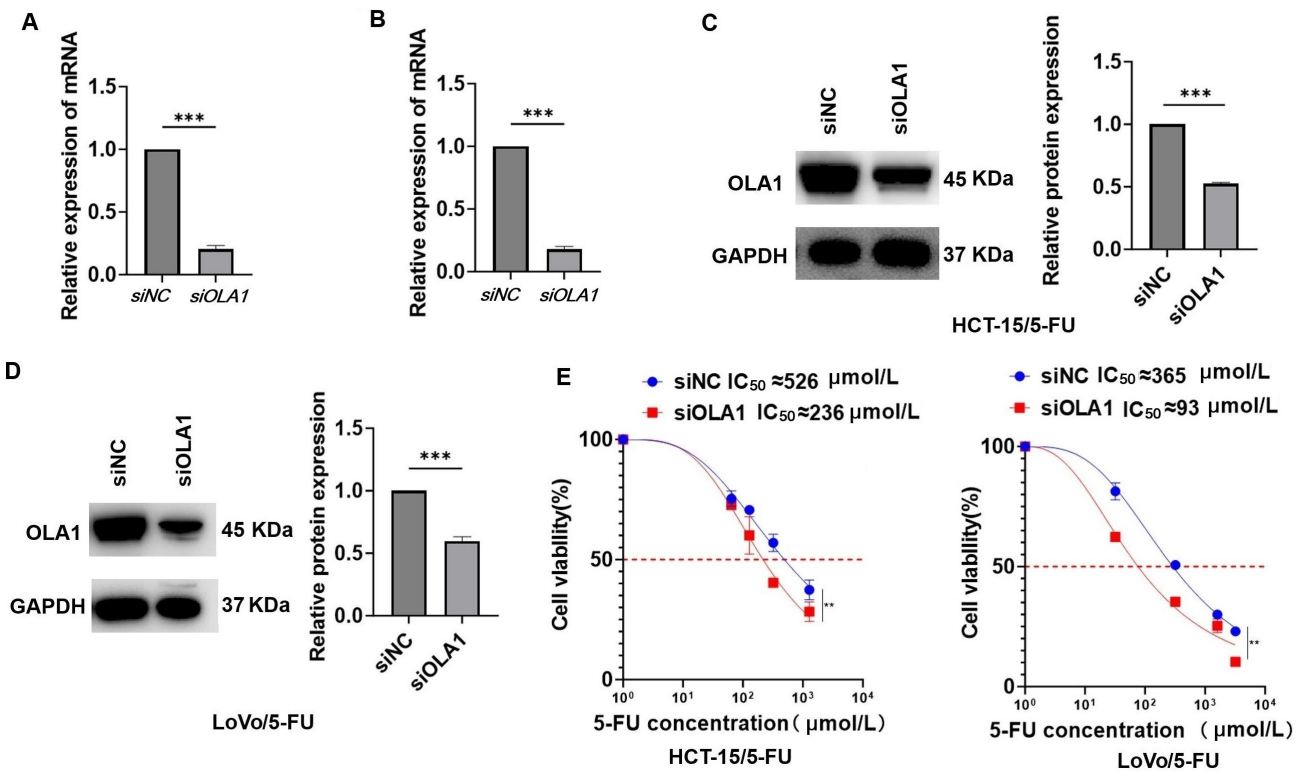
2.2 敲低 OLA1 表达水平后 HCT-15/5-FU 细胞和 LoVo/5-FU 细胞的耐药影响 利用 siRNA 干扰 OLA1 在 HCT-15/5-FU 细胞和 LoVo/5-FU 细胞中的表达水平,通过 qRT-PCR 和 Western Blot 对转染效率进行检测,OLA1 在细胞内的表达水平降低 ( $P < 0.001$ ),与 siNC 组相比,siOLA1 组 OLA1 表达降低,说明转染成功。HCT-15/5-FU siOLA1 组的  $\text{IC}_{50}$  为 236  $\mu\text{mol/L}$ ,siNC 组为 526  $\mu\text{mol/L}$ ,LoVo/5-FU siOLA1 组的  $\text{IC}_{50}$  为 93  $\mu\text{mol/L}$ ,siNC 组为 365  $\mu\text{mol/L}$ ,两者比较,说明敲低 OLA1 后,耐药株对 5-FU 敏感性显著提高,见图 2。



注:A、B为 qRT-PCR 检测 OLA1 mRNA 的表达;C、D为 Western Blot 检测 OLA1 的表达。

与 HCT-15、LoVo 细胞对比,\*  $P < 0.05$ ,\*\*  $P < 0.01$ 。 $n = 3$ 。

图 1 OLA1 在 HCT-15/5-FU 和 LoVo/5-FU 中高表达



注:A、B为敲低 OLA1 的 qRT-PCR 检测;C、D为敲低 OLA1 的 Western Blot 检测;

E 为 CCK-8 法检测不同浓度 5-FU 作用后各组细胞的增殖活性。

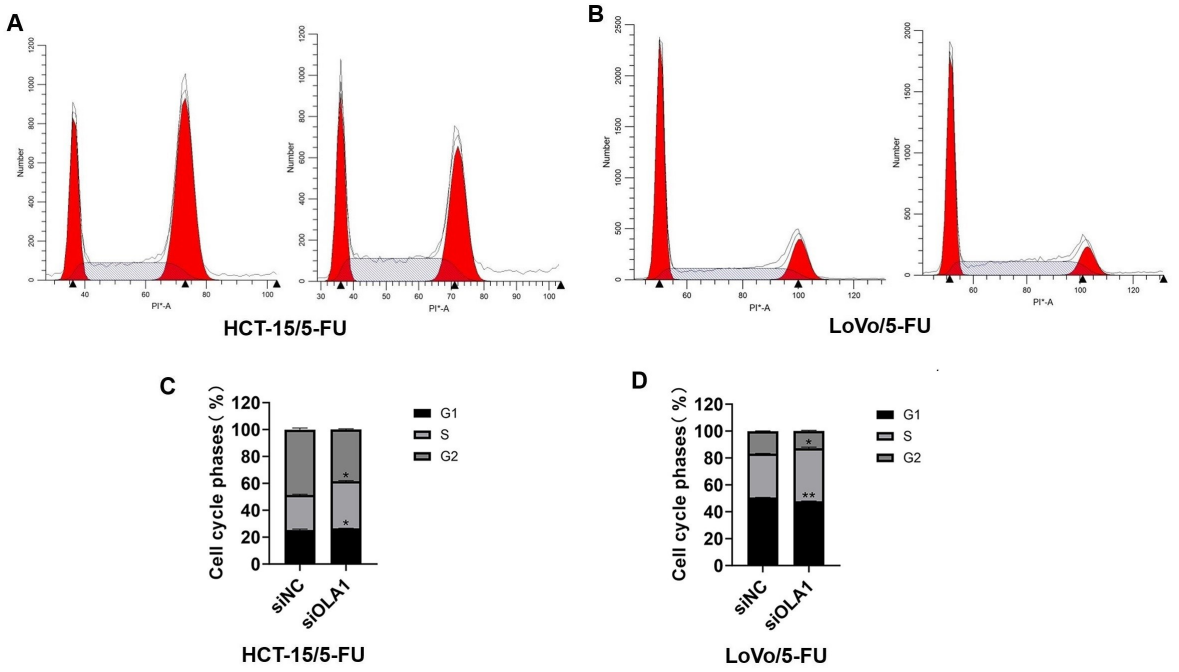
与 siNC 相比,\*\*  $P < 0.01$ ,\*\*\*  $P < 0.001$ 。 $n = 3$ 。

图 2 敲减 OLA1 对 HCT-15/5-FU 细胞和 LoVo/5-FU 细胞的耐药影响

2.3 敲低 OLA1 表达水平后 HCT-15/5-FU 细胞和 LoVo/5-FU 细胞的 S 期比例上升 利用流式细胞术对敲减 OLA1 细胞进行了细胞周期的检测,敲减 HCT-15/5-FU 细胞和 LoVo/5-FU 细胞中 OLA1 的表达,耐药株 S 期升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.001$ ),见图 3。

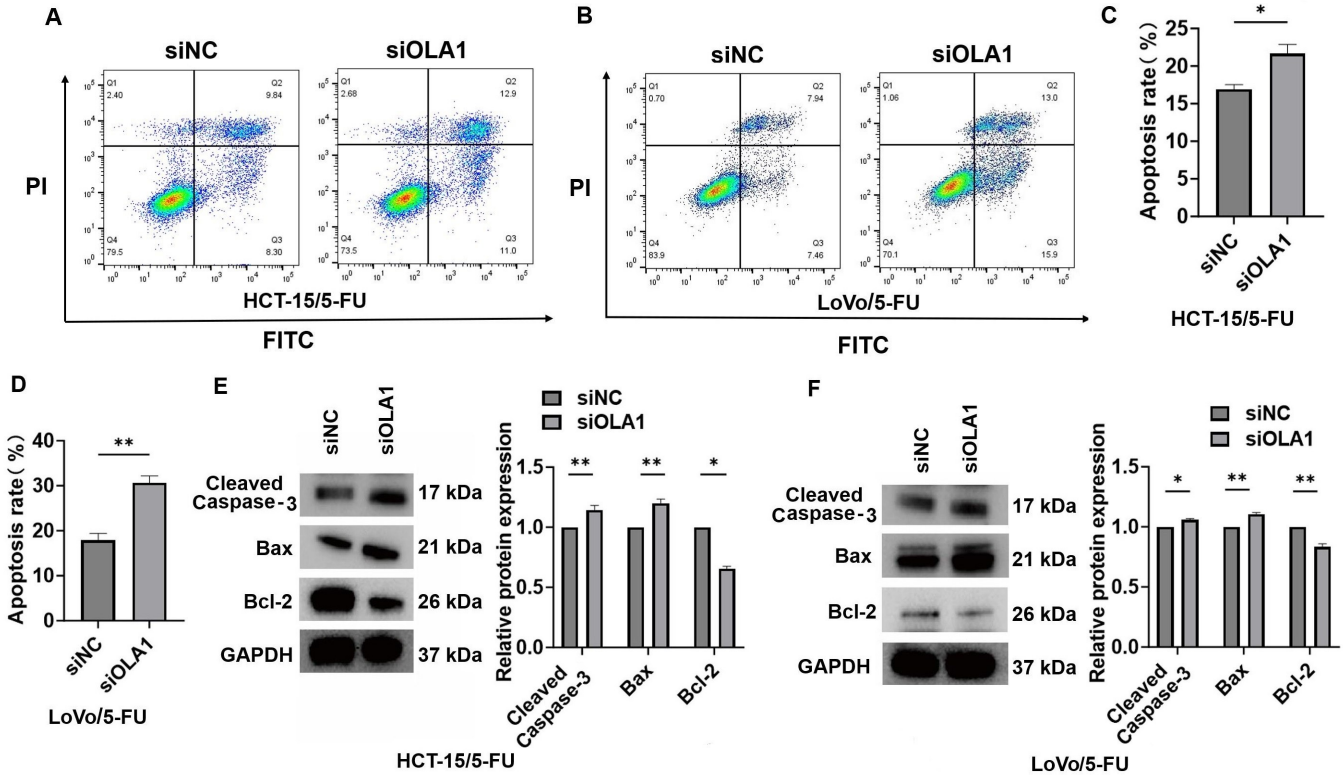
2.4 OLA1 通过激活细胞凋亡通路参与 CRC 细胞耐药 采用流式细胞术对敲减 OLA1 细胞进行了细胞凋

亡的检测,敲减 HCT-15/5-FU 细胞和 LoVo/5-FU 细胞中 OLA1 的表达后,细胞凋亡率明显升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。同时,敲减耐药细胞中 OLA1 的表达水平后,抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达水平降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),促凋亡蛋白 Bax 和凋亡终末因子 Caspase-3 表达水平升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),表明 OLA1 通过影响细胞凋亡从而改变细胞对 5-FU 的敏感性。见图 4。



注:A、B为流式细胞术检测细胞周期,5-FU浓度为32 μmol/L;  
C、D为细胞周期的统计学分析。\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。

图3 敲减OLA1后HCT-15/5-FU细胞和LoVo/5-FU细胞周期变化



注:A、B为流式细胞术检测细胞凋亡水平,5-FU浓度为320 μmol/L;C、D为细胞凋亡水平的统计学分析;  
E、F为敲减OLA1对细胞凋亡通路蛋白表达的影响。与siNC相比,\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。n = 3。

图4 OLA1对HCT-15/5-FU细胞和LoVo/5-FU细胞凋亡及细胞凋亡蛋白的影响

## 3 讨论

CRC 以高发病率和死亡率高著称,其治疗方法包括手术干预、化疗和放疗。虽然在外科手术和新药治疗方面取得了很大的进步,但 CRC 患者的预后仍然欠佳<sup>[1]</sup>。目前外科手术切除可达到根治的目的,但获得长期治愈的患者不到 20%<sup>[3]</sup>。在绝大多数情况下,CRC 治疗仍然依赖化疗。目前化疗主要以 5-FU 为一线推荐药物<sup>[8]</sup>,大部分患者对 5-FU 化疗有良好的初始反应,但通常治疗数周内会产生化疗耐药。因此,5-FU 耐药是 CRC 治疗失败的重要原因,是急迫解决的临床问题之一。

5-FU 的耐药机制复杂,影响因素主要包括药物转运方式的改变、逃避细胞凋亡、细胞周期和 DNA 损伤修复动力学的变化<sup>[9-13]</sup>、自噬、上皮-间质转化、癌症干细胞的参与、肿瘤微环境中的相互作用、表观遗传学改变、miRNA 的失调及氧化还原失衡等<sup>[14-17]</sup>。尽管 OLA1 在氧化应激和肿瘤转移中的作用已有广泛研究,但其在肿瘤耐药中的作用尚未明确。本研究以 CRC5-FU 耐药为切入点,发现 OLA1 表达下调会影响细胞凋亡相关蛋白的表达,从而增强 CRC 耐药细胞对 5-FU 的敏感性。据报道,5-FU 可通过 DNA 损伤途径影响细胞凋亡进而导致耐药<sup>[18]</sup>。既往研究表明 OLA1 会影响细胞凋亡因子 Caspase-3,从而导致细胞凋亡<sup>[19]</sup>。而另有研究发现在乳腺癌中 OLA1 可通过影响 TGF- $\beta$ /Smad 信号级联促进肿瘤细胞中的 EMT 过程,从而影响凋亡相关蛋白 (Cleaved Caspase-3、Bax、Bcl-2)<sup>[5]</sup>。也有研究表明,OLA1 会影响细胞周期,在肝细胞癌中敲减 OLA1 可引起细胞 G0/G1 期停滞,从而促进肝细胞癌进展<sup>[20]</sup>。本研究通过 qRT-PCR 实验和 Western Blot 实验检测 OLA1 的表达,结果显示,在耐药细胞中 OLA1 显著高表达。再利用 siRNA 干扰其表达后,结果显示 OLA1 在细胞内表达量降低时,CRC 耐药细胞的 S 期细胞比例上升,对 5-FU 敏感性增加。并且凋亡蛋白 Bcl-2 表达减少,同时 Bax 和 Cleaved Caspase-3 表达增多。而 Bcl-2 通过与 Bax 结合并阻断 Bax 寡聚化来抑制细胞凋亡,故敲低 OLA1 可导致 Bcl-2 表达降低以及 Bax 和 Cleaved Caspase-3 增加,表明 CRC 的化疗敏感性有所改善。

综上所述,本研究拓展了 OLA1 在癌症耐药方面的研究,OLA1 表达降低会使 CRC 5-FU 耐药细胞对 5-FU 变得敏感,阐明了 OLA1 通过细胞凋亡信号通路参与细胞耐药的潜在机制,为其作为肿瘤耐药的靶标提供了一定依据,可为临床治疗提供新的方向。

## 参考文献:

[1] XIE P, MO J L, LIU J H, et al. Pharmacogenomics of 5-

- fluorouracil in colorectal cancer: review and update[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(6):989-1001.
- [2] KUIPERS E J, GRADY W M, LIEBERMAN D, et al. Colorectal cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15065.
- [3] BILLER L H, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review [J]. *JAMA*, 2021, 325(7):669-685.
- [4] LIU J Z, HUANG J, LU J, et al. Olg-like ATPase 1 exacerbated gemcitabine drug resistance of pancreatic cancer [J]. *iScience*, 2024, 27(6):110027.
- [5] LIU J Z, MIAO X Y, XIAO B W, et al. Olg-like ATPase 1 enhances chemoresistance of breast cancer via activation of TGF- $\beta$ /smad axis cascades [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:666.
- [6] YOSHINO Y, QI H, FUJITA H C, et al. BRCA1-interacting protein OLA1 requires interaction with BARD1 to regulate centrosome number [J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(10):1499-1511.
- [7] DONG Y Q, YIN A Q, XU C Q, et al. OLA1 is a potential prognostic molecular biomarker for endometrial cancer and promotes tumor progression [J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(2):576.
- [8] BLONDY S, DAVID V, VERDIER M, et al. 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: from classical pathways to promising processes [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(9):3142-3154.
- [9] BARATHAN M, ZULPA A K, NG S L, et al. Innovative strategies to combat 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer: the role of phytochemicals and extracellular vesicles [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13):7470.
- [10] FERNANDEZ-MUÑOZ K V, SÁNCHEZ-BARRERA C Á, MERAZ-RÍOS M, et al. Natural alternatives in the treatment of colorectal cancer: a mechanisms perspective [J]. *Biomolecules*, 2025, 15(3):326.
- [11] SINGH U, KOKKANTI R R, PATNAIK S. Beyond chemotherapy: exploring 5-FU resistance and stemness in colorectal cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 991: 177294.
- [12] VALENZUELA G, CONTRERAS H R, MARCELAIN K, et al. Understanding microRNA-mediated chemoresistance in colorectal cancer treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(3):1168.
- [13] ZHANG H, TANG H L, TU W L, et al. Regulatory role of non-coding RNAs in 5-Fluorouracil resistance in gastrointestinal cancers [J]. *Cancer Drug Resist*, 2025, 8:4.
- [14] JAHANAFROOZ Z, MOSAFER J, AKBARI M, et al. Colon cancer therapy by focusing on colon cancer stem cells and their tumor microenvironment [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5):4153-4166.

(下转第 571 页)

- [12] LIU S Y, WANG S M, DONG Y M. Evaluation of a bio-ceramic as a pulp capping agent *in vitro* and *in vivo* [J]. J Endod, 2015, 41(5): 652-657.
- [13] TRAN X V, GORIN C, WILLIG C, et al. Effect of a calcium-silicate-based restorative cement on pulp repair [J]. J Dent Res, 2012, 91(12): 1166-1171.
- [14] KOMURO Y, GALAS L, MOROZOV Y M, et al. The role of galanin in cerebellar granule cell migration in the early postnatal mouse during normal development and after injury [J]. J Neurosci, 2021, 41(42): 8725-8741.
- [15] TORUN D, TORUN Z Ö, DEMIRKAYA K, et al. Gene expression changes in bioceramic paste-treated human dental pulp cells [J]. J Oral Sci, 2016, 58(3): 307-315.
- [16] GANDOLFI M G, TADDEI P, SIBONI F, et al. Development of the foremost light-curable calcium-silicate MTA cement as root-end in oral surgery. Chemical-physical properties, bioactivity and biological behavior [J]. Dent Mater, 2011, 27(7): e134-e157.
- [17] LEE D S, YOON W J, CHO E S, et al. Crosstalk between nuclear factor I-C and transforming growth factor- $\beta_1$  signaling regulates odontoblast differentiation and homeostasis [J]. PLoS One, 2011, 6(12): e29160.
- [18] LACEVIC A, VRANIC E, ZULIC I. Clinical application of calcium hydroxide in dental pathology and endodontics [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2003, 3(4): 26-29.
- [19] FRANSSON H. On the repair of the dentine barrier [J]. Swed Dent J Suppl, 2012(226): 9-84.

收稿日期: 2025-03-21; 修回日期: 2025-06-03

(本文编辑 覃洪含)

(上接第 564 页)

- [15] OR C R, HUANG C W, CHANG C C, et al. Obatoclax, a pan-BCL-2 inhibitor, downregulates survivin to induce apoptosis in human colorectal carcinoma cells *via* Suppressing WNT/ $\beta$ -catenin signaling [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): 1773.
- [16] ROBEY R W, PLUCHINO K M, HALL M D, et al. Revisiting the role of ABC transporters in multidrug-resistant cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(7): 452-464.
- [17] YAN J H, DOU X Y, ZHOU J, et al. Tubeimoside-I sensitizes colorectal cancer cells to chemotherapy by inducing ROS-mediated impaired autophagolysosomes accumulation [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 353.
- [18] WANG H. MicroRNAs and apoptosis in colorectal cancer [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5353.
- [19] BIAN R, ZHAO J K, YAO Z C, et al. Knockdown of Olg-like ATPase 1 enhances sorafenib sensitivity by inhibition of GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling in hepatocellular carcinoma cells [J]. J Gastrointest Oncol, 2022, 13(3): 1255-1265.
- [20] HUANG S Z, ZHANG C Z, SUN C J, et al. Olg-like ATPase 1 (OLA1) overexpression predicts poor prognosis and promotes tumor progression by regulating P21/CDK2 in hepatocellular carcinoma [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(3): 3025-3041.

收稿日期: 2025-05-15; 修回日期: 2025-06-16

(本文编辑 钟琳)