

单羧酸转运蛋白 1 抑制剂 AZD3965 对胃癌 BCG-823 细胞增殖和凋亡的影响

王仲崑, 张 配, 潘 琼, 李其响, 李 璐, 王先知, 赵素容, 刘 浩

[摘要] **目的:** 探究单羧酸转运蛋白 1 (MCT1) 抑制剂 AZD3965 通过抑制肿瘤细胞 MCT1 对胃癌细胞 BCG-823 增殖及凋亡的影响及其相关的分子机制。 **方法:** MTT 法检测不同浓度 AZD3965 (0, 20, 40, 80 $\mu\text{mol/L}$) 对胃癌细胞的增殖抑制作用。通过倒置显微镜观察胃癌细胞 BCG-823 在不同浓度 AZD3965 (0, 20, 40, 80 $\mu\text{mol/L}$) 处理后细胞形态的改变。集落克隆形成实验观察 AZD3965 对胃癌细胞 BCG-823 集落形成能力的影响。PI 单染流式细胞术检测 AZD3965 对胃癌细胞 BCG-823 细胞凋亡的影响。Western blotting 检测 AZD3965 作用下 MCT1 和凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-2 的表达。 **结果:** 经 AZD3965 作用后 BCG-823 细胞的生长受到抑制, 且随着药物浓度和作用时间的增加, AZD3965 对人胃癌细胞 BCG-823 的增殖抑制作用逐渐增强 ($P < 0.01$)。通过倒置显微镜观察不同浓度 AZD3965 (20, 40, 80 $\mu\text{mol/L}$) 处理胃癌细胞后, 相较空白对照组 (0 $\mu\text{mol/L}$ AZD3965) 胃癌细胞数目明显减少, 细胞发生皱缩破裂, 细胞形态发生改变。集落克隆形成实验表明 AZD3965 对胃癌细胞 BCG-823 有增殖抑制作用。PI 单染流式细胞术结果显示, 20, 40, 80 $\mu\text{mol/L}$ AZD3965 处理 BCG-823 细胞 24 h 后, 细胞的凋亡率分别为 (13.33 \pm 4.13)%、(22.53 \pm 2.97)% 和 (36.63 \pm 5.23)%, 与空白对照组 (0 $\mu\text{mol/L}$ AZD3965) 相比明显升高 ($P < 0.01$)。Western blotting 结果显示, AZD3965 可以下调 BCG-823 细胞中 MCT1、Bcl-2 的表达和上调 Bax 的表达。 **结论:** AZD3965 可通过抑制 MCT1 活性, 并且激活 Bax 和抑制 Bcl-2, 从而抑制胃癌细胞增殖和诱导细胞凋亡。

[关键词] 胃肿瘤; BCG-823 细胞; 单羧酸转运蛋白 1; AZD3965

[中图分类号] R 735.2

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.12.001

Effect of monocarboxylate transporter 1 inhibitor AZD3965 on the proliferation and apoptosis of gastric cancer BCG-823 cells

WANG Zhong-kun, ZHANG Pei, PAN Qiong, LI Qi-xiang, LI Lu, WANG Xian-zhi, ZHAO Su-rong, LIU Hao

(School of Pharmacy, Anhui Engineering Technology Research Center of Biochemical Pharmaceuticals,

Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of monocarboxylate transporter 1 (MCT1) inhibitor AZD3965 on the proliferation and apoptosis of gastric cancer BCG-823 cells, and explore its molecular mechanisms. **Methods:** The inhibitory effects of different concentrations of AZD3965 (0, 20, 40 and 80 $\mu\text{mol/L}$) on the proliferation of gastric cancer cells were detected using MTT assay. The morphology changes of the gastric cancer BCG-823 cells treated with different concentrations of AZD3965 (0, 20, 40 and 80 $\mu\text{mol/L}$) were observed using inverted microscope. The effect of AZD3965 on the colony forming ability of gastric cancer BCG-823 cells was observed using colony formation assay. The effect of AZD3965 on the apoptosis of gastric cancer BCG-823 cells was detected by flow cytometry with PI staining. The expression levels of MCT1, Bax and Bcl-2 protein were detected using Western blotting after treatment with AZD3965. **Results:** The cell proliferation of BCG-823 cells treated with AZD3965 was inhibited, and the inhibition effect of AZD3965 on the proliferation of BCG-823 cells significantly enhanced with the increasing of drug concentration and duration of action ($P < 0.01$). After treatment of gastric cancer cells with AZD3965 (20, 40 and 80 $\mu\text{mol/L}$), the number of gastric cancer cells significantly reduced, the cells collapsed and ruptured, and the cell morphology changed under inverted microscope compared with the control group. The colony formation assay showed that AZD3965 could inhibit the proliferation of gastric cancer BCG-823 cells. The results of PI staining showed that the apoptosis rates of BCG-823 cells treated with AZD3965 (20, 40 and 80 $\mu\text{mol/L}$) for 24 h were (13.33 \pm 4.13)%, (22.53 \pm 2.97)% and (36.63 \pm 5.23)%, respectively, and the apoptosis rate significantly increased compared with the control group ($P < 0.01$). Western blotting results showed that AZD3965 could down-regulate the expression levels of MCT1 and Bcl-2, and up-regulate the expression level of Bax in BCG-823 cells.

Conclusions: AZD3965 can inhibit the proliferation of gastric cancer cells, and induce apoptosis by inhibiting the MCT1

[收稿日期] 2018-10-09 **[修回日期]** 2018-11-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81372899, 81603155); 安徽省高校自然科学研究重点项目 (KJ2016A486)

[作者单位] 蚌埠医学院药学院, 安徽省生化药物工程技术研究中心, 安徽蚌埠 233030

[作者简介] 王仲崑 (1992-), 男, 硕士研究生。

[通信作者] 刘浩, 硕士研究生导师, 教授。E-mail: liuha6886@foxmail.com; 赵素容, 教授。E-mail: inwindangel@qq.com

activity, activating Bax and inhibiting Bcl-2.

[Key words] stomach neoplasms; BCG-823 cell; monocarboxylate transporter 1; AZD3965

随着人口的增加和老龄化问题的凸显,特别是对发展中国家而言,癌症的死亡率呈现逐年递增的趋势,其中胃癌排在全球癌症发病率和死亡的第5位^[1]。胃癌常规的治疗手段包括:手术治疗、化学药物治疗、放射治疗、中医治疗^[2]。但因胃癌细胞的特异质性与治疗手段的匮乏,因此我们急需寻找一种针对胃癌行之有效的药物。

肿瘤细胞异于正常细胞的代谢紊乱是其特殊标志之一,“Warburg 效应”指出:即使在氧气充足的时候,肿瘤细胞仍依赖糖酵解途径获得能量^[3]。而这种产能方式的最终产物乳酸,需要外排出肿瘤细胞,以维持细胞内环境稳定。单羧酸转运蛋白 1 (MCT1)作为单羧酸转运家族的一员,在肿瘤细胞的代谢中负责调控乳酸、丙酮酸、脂肪酸等一元羧酸的转运。这对于肿瘤糖酵解尤其是乳酸代谢有着至关重要的意义。因此,基于 MCT1 在肿瘤细胞能量代谢方面的重要作用,受到越来越多研究者关注^[4],并且有望成为治疗肿瘤的新靶点。本次研究以人胃癌细胞 BCG-823 为研究对象,观察 MCT1 抑制剂 AZD3965 对胃癌细胞的增殖抑制的影响,并检测 AZD3965 诱导胃癌细胞发生凋亡的相关蛋白的表达,证明人胃癌细胞 BCG-823 在 AZD3965 诱导下发生凋亡,以期 MCT1 抑制剂 AZD3965 在临床治疗胃癌上提供新思路和方法。

1 材料与方法

1.1 细胞株 人胃癌细胞株 BCG-823 购于中科院上海细胞库,蚌埠医学院生化药理实验室冻存培养。

1.2 主要试剂 RPMI-1640 培养基、胰蛋白酶、胎牛血清购于美国 Gibco 公司。AZD3965、MTT、溴化丙啶(PI)购于美国 Sigma 公司,兔抗人 MCT1、Bcl-2、Bax、兔抗人 β -actin 抗体均购于英国 Abcam 公司。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养 胃癌细胞 BCG-823 使用 RPMI-1640 培养液,含 10% 胎牛血清,2.0 g/L 碳酸氢钠,1 × 10⁵ IU/L 青霉素,100 mg/L 链霉素,37 °C、饱和湿度、5% CO₂ 培养箱中培养。

1.3.2 MTT 法检测细胞增殖 取 96 孔细胞培养板,每孔中加 100 μ L 含 5 × 10³ 个细胞的培养液,在培养箱培养 24 h,待细胞充分贴壁后,吸弃每孔的培养液,加入含有不同浓度 AZD3965 (0、5、10、20、

40、80 μ mol/L)的新鲜培养液,并设置调零孔,每组设 6 个复孔。分别培养 24、48、72 h 后,每孔加入 15 μ L MTT (5 g/L),避光操作。在培养箱中继续培养 4 h 后,弃去培养液,每孔加入 DMSO 溶液 150 μ L,置 37 °C 烘箱内孵育 30 min。用酶标仪测定 490 nm 波长下每孔的吸光度 (A) 值,计算细胞存活率:细胞存活率 (%) = (实验组 A 值 - 空白组 A 值) / (对照组 A 值 - 空白组 A 值) × 100%。实验重复 3 次。

1.3.3 倒置显微镜观察细胞形态 取处于对数生长期的 BCG-823 细胞于 12 孔板中,每孔 5 × 10⁴ 细胞,培养 24 h 后,用不同浓度的 AZD3965 (0、20、40、80 μ mol/L) 处理,继续培养 24 h 后,在倒置显微镜下观察细胞形态变化。

1.3.4 集落克隆形成抑制实验 将处于对数生长期的胃癌 BCG-823 细胞制成单细胞悬液,以 5 × 10³ / 孔的密度均匀接种于 6 孔板中。在培养箱中培养 24 h 后,更换含有不同浓度 AZD3965 (0、2、4、8 μ mol/L) 的新鲜培养液,培养 5 ~ 7 d,当集落均匀形成时,先用 PBS 清洗,再用 4% 的多聚甲醛 - 20 °C 固定 15 min,最后用结晶紫染料染色 15 min,弃染色液,清洗干净,室温干燥并拍照。

1.3.5 PI 染色检测细胞凋亡 取对数生长期的胃癌 BCG-823 细胞于 12 孔板中,每孔 15 × 10⁴ 个细胞,培养 24 h 后,更换含有不同浓度 AZD3965 (0、20、40、80 μ mol/L) 的新鲜培养液,继续培养 24 h,收集细胞于 5 mL 离心管中,加入 1 mL 预冷的 75% 乙醇固定,4 °C 过夜。检测时用 PBS 洗涤 2 次,1 500 r/min 离心 10 min,弃上清液,每管加入 600 μ L 的 PI 缓冲液 (5 mg PI、0.1 g 枸橼酸钠、100 μ L Triton X-100、100 mg dH₂O),避光染色 4 h 后,用流式细胞仪检测细胞凋亡,检测具有 sub-G₁ 期 DNA 的细胞比例,代表凋亡细胞数。

1.3.6 Western blotting 检测蛋白表达 将细胞接种于 60 mm 平皿,待细胞贴壁后,更换含有不同浓度 AZD3965 (0、20、40、80 μ mol/L) 的新鲜培养液,继续培养 24 h,收集细胞。加入适量的蛋白裂解液 (碧云天生物技术有限公司),冰上裂解 30 min,4 °C 12 000 r/min 离心 30 min,提取细胞总蛋白,使用 BCA 蛋白定量法 (参照试剂盒说明书操作) 测定各组蛋白浓度。根据测出的蛋白浓度将其进行稀释至

等浓度,分别与 $2 \times$ 上样缓冲液 1:1 混合, $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 煮沸 5 min 使蛋白质变性。每组取 $50\text{ }\mu\text{g}$ 蛋白,进行 12% SDS-PAGE 电泳,转膜至 PVDF 膜。然后用 5% 脱脂牛奶封闭 4 h, TPBS 洗涤 3 次,一抗 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜(或室温 2 h), TPBS 洗涤 3 次,二抗室温孵育 2 h, TPBS 洗涤 3 次, ECL 试剂盒暗室发光显影, Bio-Rad 凝胶成像系统获取图像。

表 1 AZD3965 对 BCG-823 细胞存活率的影响 ($\bar{x} \pm s; \%$)

不同 AZD3965 浓度	<i>n</i>	24 h	48 h	72 h	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>MS</i> _{组内}
0 $\mu\text{mol/L}$	3	100.51 ± 2.59	99.56 ± 0.95	98.96 ± 2.07	0.46	>0.05	3.952
20 $\mu\text{mol/L}$	3	85.27 ± 2.65	76.28 ± 1.47	71.41 ± 3.60	20.07	<0.01	7.385
40 $\mu\text{mol/L}$	3	75.38 ± 1.06	$58.03 \pm 4.67^{**}$	$17.97 \pm 0.88^{**}$	328.50	<0.01	7.915
80 $\mu\text{mol/L}$	3	$50.78 \pm 4.32^{**}$	$7.14 \pm 2.32^{**}$	$1.64 \pm 0.45^{**}$	269.42	<0.01	8.069
<i>F</i>	—	156.36	610.24	1362.49	—	—	—
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	—	—	—
<i>MS</i> _{组内}	—	8.363	7.582	4.546	—	—	—

q 检验:与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组 $**P < 0.01$

2.2 AZD3965 对胃癌细胞 BCG-823 细胞形态学的影响 通过倒置显微镜观察胃癌细胞 BCG-823 在不同浓度 AZD3965 处理 24 h 后形态学发生改变;空白对照组(0 $\mu\text{mol/L}$ AZD3965)细胞贴壁紧密,生长

1.4 统计学方法 采用方差分析和 *q* 检验。

2 结果

2.1 AZD3965 对胃癌细胞 BCG-823 的增殖抑制作用 随着药物浓度和作用时间的增加, AZD3965 对人胃癌细胞 BCG-823 的增殖抑制作用显著增强 ($P < 0.01$) (见表 1)。

状态良好,细胞边界清晰;而 20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ AZD3965 处理细胞密度降低,并随着 AZD3965 浓度的增高,悬浮细胞增多,细胞发生皱缩,细胞呈现碎片化,失去了正常的细胞形态(见图 1)。

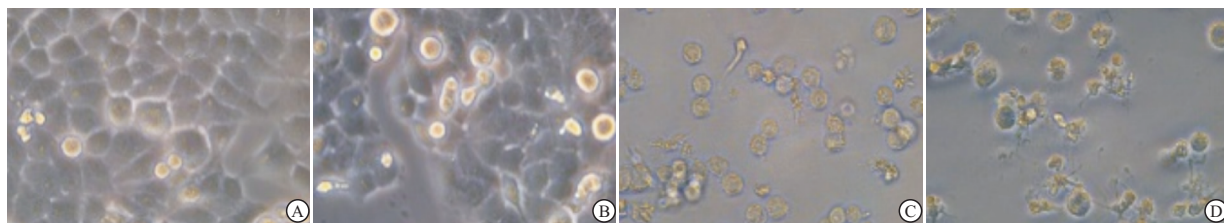


图 1 AZD3965 作用下 BCG-823 细胞形态学的变化

2.3 AZD3965 对人胃癌细胞 BCG-823 集落形成的抑制作用 为进一步观察, AZD3965 对胃癌细胞增殖抑制作用,通过集落克隆实验检测不同浓度 AZD3965 (0、2、4、8 $\mu\text{mol/L}$) 对胃癌细胞 BCG-823

集落形成能力的影响。结果表明,低浓度 AZD3965 (2 $\mu\text{mol/L}$) 对 BCG-823 细胞集落克隆的形成抑制不明显;随着 AZD3965 浓度的增加, BCG-823 细胞集落克隆的形成明显被抑制(见图 2)。

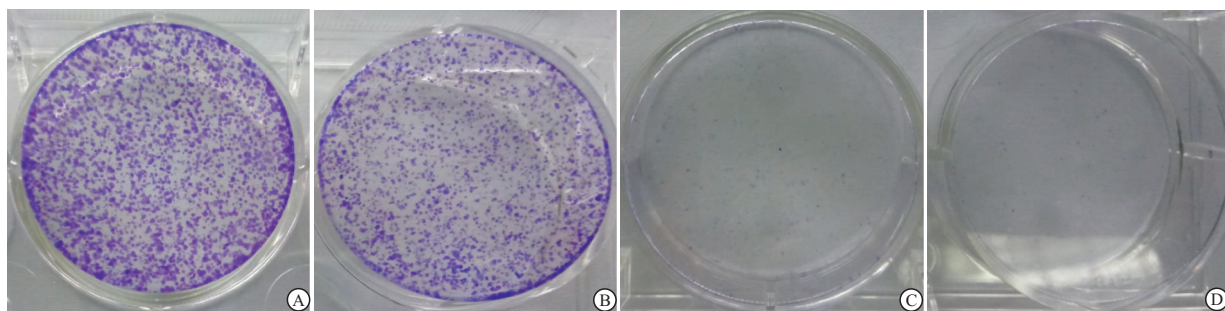


图 2 AZD3965 对人胃癌细胞 BCG-823 集落形成的影响

2.4 PI 流式细胞仪检测胃癌细胞的凋亡 通过流式细胞仪分析细胞凋亡情况显示,随着 AZD3965 浓

度的增高,BCG-823 细胞的凋亡率随之增多,且 20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ AZD3965 作用于胃癌细胞 BCG-823 的凋亡率与空白对照组(0 $\mu\text{mol/L}$ AZD3965)间差异均有统计学意义($P < 0.01$)(见表 2)。

表 2 AZD3965 对人胃癌细胞 BCG-823 凋亡的影响($\bar{x} \pm s$)

不同 AZD3965 浓度	<i>n</i>	凋亡率/%	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>MS</i> _{组内}
0 $\mu\text{mol/L}$	3	2.90 \pm 1.51	0.00	>0.05	2.289
20 $\mu\text{mol/L}$	3	13.33 \pm 4.13 **	16.91	<0.01	9.657
40 $\mu\text{mol/L}$	3	22.53 \pm 2.97 **	104.24	<0.01	5.546
80 $\mu\text{mol/L}$	3	36.63 \pm 5.23 **	115.08	<0.01	14.831

q 检验:与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组比较 ** $P < 0.01$

2.5 AZD3965 对 BCG823 细胞中凋亡相关蛋白表达的影响 BCG-823 在不同浓度的 AZD3965 (0、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$)作用 24 h 后,收集蛋白,Western

表 3 AZD3965 作用 24h 后 BCG-823 细胞凋亡相关蛋白相对灰度值的比较($\bar{x} \pm s$)

蛋白类型	<i>n</i>	0 $\mu\text{mol/L}$	20 $\mu\text{mol/L}$	40 $\mu\text{mol/L}$	80 $\mu\text{mol/L}$	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>MS</i> _{组内}
Bcl-2	3	0.88 \pm 0.09	0.80 \pm 0.08 **	0.73 \pm 0.07 **	0.57 \pm 0.06 **	217.75	<0.01	0.002
Bax	3	0.22 \pm 0.02	0.49 \pm 0.03	0.78 \pm 0.05	1.03 \pm 0.06 **	4.92	<0.05	0.006
MCT1	3	0.92 \pm 0.09	0.80 \pm 0.07	0.73 \pm 0.07*	0.57 \pm 0.06 **	11.84	<0.01	0.005

注:相对灰度值 = 目的蛋白灰度值/ β -actin 灰度值^[1]; *q* 检验:与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

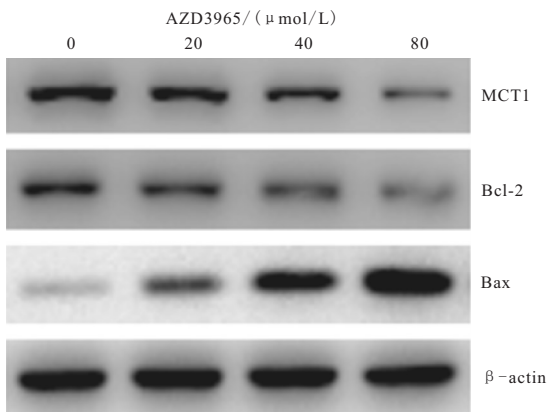


图 3 AZD3965 作用下 BCG-823 细胞凋亡相关蛋白的表达

和组织分布^[5-6]。与其他家庭成员相比, MCT1 具有更加广泛的分布和传输,更加广泛的底物。其主要功能与单羧酸盐通过细胞膜的摄取或流出有关,根据细胞代谢需要,可以作为乳酸盐的高亲和力的转运蛋白^[7],但是其在细胞膜上的表达和活性还受到免疫球蛋白样分子 CD147 的调控^[8-9]。已有的研究已经证实了 MCT1 在胶质瘤、乳腺癌和胃癌等肿瘤细胞的细胞膜上均有异常的高表达情况。在胶质瘤细胞系中下调 MCT1 的表达会引起细胞死亡^[10]。而在只表达 MCT1 的乳腺癌细胞中,下调 MCT1 的表达能明显抑制乳腺癌细胞的增殖、侵袭

和迁移的能力^[11]。这可能是由于,肿瘤细胞通过糖酵解途径获得 ATP 的同时,乳酸作为代谢产物被不断生成。当阻断乳酸转运通道后,一方面,乳酸无法外排营造适宜肿瘤细胞生存的酸性微环境,另一方面,乳酸在肿瘤细胞内积蓄降低了肿瘤细胞内 pH,打破了细胞内环境稳定^[7,12]。

3 讨论

单羧酸转运蛋白(MCTs)在维持高糖酵解和酸抵抗表型的肿瘤中发挥双重作用,其机制为允许乳酸通过 MCTs 进行外排以维持高糖酵解速率,并通过共转运质子进行 pH 调节。因此,它成为了癌症治疗中有吸引力的靶点^[4]。

MCT1、MCT4 负责单羧酸盐的质子偶联转运,并且根据它们的动力学特征,它们具有不同的性质

和迁移的能力^[11]。这可能是由于,肿瘤细胞通过糖酵解途径获得 ATP 的同时,乳酸作为代谢产物被不断生成。当阻断乳酸转运通道后,一方面,乳酸无法外排营造适宜肿瘤细胞生存的酸性微环境,另一方面,乳酸在肿瘤细胞内积蓄降低了肿瘤细胞内 pH,打破了细胞内环境稳定^[7,12]。

AZD3965 是 MCT1 特异性抑制剂,同样也是吡咯嘧啶衍生物和 ARC155858 的类似物^[13]。对以糖酵解为主要产能方式的肿瘤细胞的 MCTs 具有选择的靶向抑制性^[14]。它对小细胞肺癌、前列腺癌、人腺癌细胞系的增殖、迁移能力有很好的抑制效果^[15-16]。但有关 AZD3965 是否会诱导肿瘤细胞发生凋亡,几乎没有明确的文献报道。本实验结果显示,随着 AZD3965 浓度的递增,胃癌细胞 BCG-823 细胞的增殖能力降低,形成集落的能力减弱,并且细胞凋亡率增高。

细胞凋亡是由一系列信号分子精密调控的程序性死亡过程,目前,细胞凋亡的信号传导可以分为两条基本途径:其一是外源性途径,由肿瘤坏死因子- α 、TRAIL、FAS-L 等死亡受体介导;其二是内源性途径,由线粒体外膜通透性增加所介导。Bcl-2 和 Bax 分别是 Bcl-2 家族中重要的抑制凋亡和促进凋亡蛋白,Bcl-2 亚家族包括 Bcl-2、Bcl-w、Bcl-XL、Mcl-1、A1

等,常位于细胞质和细胞内膜(如线粒体外膜、内质网表面、核膜)。促凋亡家族在凋亡过程中通过同源聚集,在线粒体外膜上形成微孔通道,增加其通透性,细胞色素 C(Cyt C)与凋亡诱导因子等蛋白分子经该通道从线粒体内外膜间隙溢出到细胞质,线粒体 Cyt C 释放会促进下游的半胱氨酸蛋白酶-3 激活,诱导细胞凋亡^[17]。本实验发现,当胃癌细胞 BCG-823 中 MCT1 被 AZD3965 抑制后,抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达明显降低,而促凋亡蛋白 Bax 的表达显著上升。结果说明,MCT1 抑制剂 AZD3965 的抑制作用与药物浓度密切相关,并且 MCT1 被 AZD3965 抑制后,胃癌细胞的凋亡可能是由线粒体途径介导。

综上所述,本实验结果证实了 MCT1 抑制剂能抑制胃癌细胞 BCG-823 的增殖。并且随着作用浓度和时间的增加,抑制效果更为显著。AZD3965 在浓度较大时,能通过抑制 MCT1 的活性,诱导肿瘤细胞发生凋亡。其机制可能是乳酸积累,Bax 的表达增加而 Bcl-2 的表达下降,这一结果可能会促使肿瘤细胞内线粒体膜通透性增加,线粒体发生膨胀,外膜破裂,Cyt C 进入细胞质中,引起下游 Caspase-3 的激活,导致细胞凋亡。但后面的分子机制还需进一步的实验去证实。

[参 考 文 献]

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2):87.
- [2] 宋杰,陈风格,赵伟,等. 胃癌的发病率现状与治疗研究进展[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2016, 24(9):704.
- [3] WARBURG O. On the origin of cancer cells[J]. *Science*, 1956, 123(3191):309.
- [4] PINHEIRO C, LONGATTO-FILHO A, AZEVEDO-SILVA J, *et al.* Role of monocarboxylate transporters in human cancers: state of the art[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2012, 44(1):127.
- [5] HALESTRAP AP. The SLC16 gene family-structure, role and regulation in health and disease[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2/3):337.
- [6] MEREDITH D, CHRISTIAN HC. The SLC16 monocarboxylate

transporter family[J]. *Xenobiotica*, 2008, 38(7/8):1072.

- [7] HALESTRAP AP, MEREDITH D. The SLC16 gene family-from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond[J]. *Pflugers Arch*, 2004, 447(5):619.
- [8] LE FLOCH R, CHICHE J, MARCHIQ I, *et al.* CD147 subunit of lactate/H⁺ symporters MCT1 and hypoxia-inducible MCT4 is critical for energetics and growth of glycolytic tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(40):16663.
- [9] KIRK P, WILSON MC, HEDDLE C, *et al.* CD147 is tightly associated with lactate transporters MCT1 and MCT4 and facilitates their cell surface expression[J]. *EMBO J*, 2000, 19(15):3896.
- [10] MATHUPALA SP, PARAJULI P, SLOAN AE. Silencing of monocarboxylate transporters via small interfering ribonucleic acid inhibits glycolysis and induces cell death in malignant glioma: an *in vitro* study[J]. *Neurosurgery*, 2004, 55(6):1410.
- [11] MORAIS-SANTOS F, GRANJA S, MIRANDA-GONCALVES V, *et al.* Targeting lactate transport suppresses *in vivo* breast tumour growth[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(22):19177.
- [12] CARUSO JP, KOCH BJ, BENSON PD, *et al.* pH, lactate, and hypoxia: reciprocity in regulating high-affinity monocarboxylate transporter expression in glioblastoma[J]. *Neoplasia*, 2017, 19(2):121.
- [13] EKBERG H, QI Z, PAHLMAN C, *et al.* The specific monocarboxylate transporter-1 (MCT-1) inhibitor, AR-C117977, induces donor-specific suppression, reducing acute and chronic allograft rejection in the rat[J]. *Transplantation*, 2007, 84(9):1191.
- [14] CAIRNS R A, HARRIS IS, MAK TW. Regulation of cancer cell metabolism[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(2):85.
- [15] GRAY AL, COLEMAN DT, SHI R, *et al.* Monocarboxylate transporter 1 contributes to growth factor-induced tumor cell migration independent of transporter activity[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22):32695.
- [16] POLANSKI R, HODGKINSON CL, FUSI A, *et al.* Activity of the monocarboxylate transporter 1 inhibitor AZD3965 in small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4):926.
- [17] 钟明,魏玲玲,杨显富,等. 外源性及内源性细胞凋亡机制研究进展[J]. *实用医院临床杂志*, 2014, 11(2):170.

(本文编辑 周洋)