

Aurora-B对卵巢癌顺铂耐药细胞SKOV3/DDP增殖、侵袭和迁移的影响



张雪梅[#], 江 圆[#], 易思宇, 王 芬

南昌大学第一附属医院妇产科 (南昌 330006)

【摘要】目的 明确有丝分裂激酶 B (Aurora-B) 在卵巢癌 (OC) 组织中的表达水平, 及其对 OC 顺铂 (DDP) 耐药细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移能力的影响。**方法** 采用免疫组化检测上皮性卵巢癌 (EOC) 患者和子宫肌瘤患者的卵巢组织中 Aurora-B 蛋白水平; 利用过表达质粒和 siRNA 构建 Aurora-B 基因过表达和干扰的 OC 耐药细胞模型; 利用 Western blot 和 qPCR 检测 Aurora-B 蛋白和 mRNA 的表达水平; CCK-8 法和 EDU 实验检测 OC 细胞增殖能力; Transwell 和侵袭实验检测 OC 细胞迁移和侵袭能力的变化; YF 647A-Annexin V/PI 双染法检测细胞凋亡。**结果** 与正常组织相比, Aurora-B 在 EOC 组织中表达显著增加, 且在 DDP 耐药组织中表达进一步升高。qPCR 和 Western blot 表明 Aurora-B 在 SKOV3/DDP 中的 mRNA 和蛋白表达量均高于 SKOV3 细胞 ($P < 0.05$)。CCK-8 法和 EDU 增殖实验表明上调 Aurora-B 可以显著促进 SKOV3 细胞的增殖, 敲减 Aurora-B 明显抑制 SKOV3/DDP 细胞的增殖 ($P < 0.05$)。Transwell 实验表明上调 Aurora-B 可以显著促进 SKOV3 细胞的迁移和侵袭能力, 敲减 Aurora-B 明显降低了 SKOV3/DDP 的迁移和侵袭能力 ($P < 0.05$)。凋亡检测表明上调 Aurora-B 抑制了细胞凋亡, 而敲减 Aurora-B 促进了细胞凋亡。**结论** Aurora-B 高表达于 OC DDP 耐药组织及耐药细胞, Aurora-B 的高表达增强了 OC 细胞的增殖、侵袭和迁移能力, 抑制了细胞凋亡, 证实 Aurora-B 在耐药性 OC 中的促进作用。

【关键词】 卵巢癌; Aurora-B; 顺铂耐药

【中图分类号】 R 737.31 **【文献标识码】** A

Effect of Aurora-B on the proliferation, invasion and migration of ovarian cancer cisplatin-resistant cells SKOV3/DDP

ZHANG Xuemei[#], JIANG Yuan[#], YI Siyu, WANG Fen

Department of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

[#]Co-first authors: ZHANG Xuemei and JIANG Yuan

Corresponding author: WANG Fen, Email: 13576121258wf@sina.com

【Abstract】Objective To clarify the expression level of Aurora-B in drug-resistant ovarian cancer (OC) and its impact on the proliferation, apoptosis, invasion, and migration abilities of OC cisplatin (DPP) resistant cells. **Methods** Immunohistochemistry was used to detect the levels of Aurora-B protein in ovarian tissues from patients with epithelial ovarian cancer (EOC) and uterine fibroids. Overexpression plasmids and siRNA were employed to construct OC drug-resistant cell

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202503037

[#] 共同第一作者

基金项目: 江西省自然科学基金项目 (20232BAB206115)

通信作者: 王芬, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: 13576121258wf@sina.com

models with overexpression and knockdown of the *Aurora-B* gene. The expression levels of Aurora-B protein and mRNA were detected using Western blot and qPCR. CCK-8 assay and EDU experiment were used to assess the proliferation ability of OC cells. Transwell and invasion assays were performed to evaluate the changes in migration and invasion abilities of OC cells. YF 647A-Annexin V/PI dual staining method was used to detect cell apoptosis. **Results** Compared with normal tissues, Aurora-B expression was significantly increased in EOC tissues and further elevated in DDP-resistant tissues ($P<0.05$). qPCR and Western blot showed that both mRNA and baseline protein levels of Aurora-B were higher in SKOV3/DDP cells than in SKOV3 cells ($P<0.05$). The CCK-8 assay and EDU proliferation assay demonstrated that Aurora-B upregulation significantly promoted SKOV3 cell proliferation, while Aurora-B knockdown markedly inhibited SKOV3/DDP cell proliferation ($P<0.05$). Transwell assays revealed that Aurora-B upregulation enhanced the migration and invasion abilities of SKOV3 cells, whereas Aurora-B knockdown reduced these abilities in SKOV3/DDP cells ($P<0.05$). Apoptosis assays indicated that Aurora-B upregulation suppressed cell apoptosis, while Aurora-B knockdown promoted it. **Conclusion** Aurora-B is highly expressed in DDP-resistant OC tissues and cells. High Aurora-B expression enhances OC cell proliferation, invasion, and migration while inhibiting apoptosis. This confirms the promoting role of Aurora-B in drug-resistant OC.

【**Keywords**】Ovarian cancer; Aurora-B; Cisplatin-resistant

卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 是女性常见的生殖系统恶性肿瘤之一, 其死亡率居妇科恶性肿瘤之首^[1]。其中上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 在所有病理亚型中占比高达 90%, 因 EOC 早期症状不典型且缺少有效的筛查手段, 大多数患者在确诊时已为晚期, 导致患者中位生存时间不足 5 年, 预后较差^[2-3]。顺铂 (cisplatin, DDP) 是 OC 化疗的一线药物, 通过诱导 DNA 损伤和细胞凋亡发挥抗肿瘤作用。然而, 随着治疗的进行, 肿瘤细胞往往会对 DDP 产生耐药性, 导致化疗失败和疾病复发^[4-5]。因此, 探索 OC DDP 耐药的机制并寻找有效的解决策略具有重要的临床意义。

有丝分裂激酶 B (Aurora-B) 是染色体乘客复合体的核心成员, 在细胞有丝分裂、染色体分离和细胞周期调控中发挥关键作用。研究发现, Aurora-B 的过度表达会引起非整倍性现象, 导致遗传不稳定, 从而诱导细胞发生癌变, 抑制 Aurora-B 过表达可促进细胞的凋亡并抑制其增殖^[6-7]。与正常组织相比, Aurora-B 在前列腺癌、肝癌、白血病和乳腺癌等多种恶性肿瘤中表达相对较高, 且过表达与不良预后相关, 表明其在癌症转移和进展中具有重要作用^[8-11]。研究发现 Aurora-B 的异常表达与化疗耐药性密切相关^[12-13], 但 Aurora-B 在 OC DDP 耐药性中的作用尚未明确。因此, 靶向 Aurora-B 可能成为逆转 OC

耐药性的潜在策略。本研究旨在明确 Aurora-B 在 OC 组织及 DDP 耐药细胞中的表达情况及其对 OC 细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 为探讨逆转 OC DDP 耐药的机制提供新的策略和潜在的治疗靶点。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集南昌大学第一附属医院 2021 年 1 月至 2022 年 12 月接受肿瘤细胞减灭术且术后联合化疗 (以铂类为主) 的 68 例 EOC 患者资料。根据无铂间期 (PFI) 分为 54 例铂敏感 ($PFI > 6$ 个月) 和 14 例铂耐药 ($PFI \leq 6$ 个月或初治未控)^[14]。正常卵巢组织来源于 10 例因良性子宫肌瘤接受卵巢切除术的患者。所有患者均未患有其他恶性肿瘤及合并其他急慢性疾病。本研究获得了南昌大学第一附属医院研究伦理委员会的批准 (批号: (2024) CDYFYLYK (02-006)), 并获得了所有参与者的书面知情同意书。

纳入标准: ①经我院病理确诊为 EOC 且以铂类药物规律化疗的患者; ②临床病理资料齐全; ③所有治疗及随访均在南昌大学第一附属医院完成。排除标准: ①未规范化疗的 EOC 患者; ②合并其他癌症或重复癌; ③患者拒绝; ④合并脏器衰竭者; ⑤临床信息不全者。

1.2 免疫组化

通过烤片 - 脱蜡水化 - 抗原修复 - 封闭 - 一

抗孵育-二抗孵育-显色-复染-封片观察等步骤,制片后于病理切片扫描仪进行阅片,试剂盒购自 Immunoway。初级抗体 Aurora-B (货号 YT0327, Proteintech); 第二抗体: 山羊抗兔/鼠 IgG 抗体 (货号 11834, Proteintech)。采用 Image J 软件 (V1.8.0 版本) 进行蛋白定量分析。

1.3 细胞培养

人卵巢癌细胞系 SKOV3 和 SKOV3/DDP 既往保存于液氮中 (经 STR 鉴定; 收藏于南昌大学第一附属医院科研平台)。SKOV3/DDP 是 SKOV3 的抗性亚系, 在含 0.5 $\mu\text{g/mL}$ DDP (批号: H20040B13, 江苏豪森药业) 的 1640 培养基中生长, 并传代 5 次及以上。细胞在含 10% 胎牛血清 (Biological Industries, 以色列) 的 RPMI-1640 培养基 (Gibco, 北京) 中培养, 并置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的恒温培养箱中。

1.4 IC_{50} 测定

取处于对数生长期的 SKOV3 及 SKOV3/DDP 细胞, 消化后重悬, 在 96 孔板中接种细胞悬液 (100 μL /孔, 2 000 个/孔)。24 h 后弃旧培养基, 每孔分别添加含不同浓度 DDP (0、1、2、4、8、16 及 32 $\mu\text{g/mL}$) 的培养基 100 μL , 以仅含有细胞及培养基的孔作为对照组, 以不含细胞仅添加 100 μL 细胞培养基的孔作为空白组, 每组设置 6 个复孔。48 h 后每孔加入 10 μL CCK-8 溶液, 2 h 后用酶标仪 (美国 Thermofisher) 检测 450 nm 波长下的吸光度 (OD), 计算细胞增殖率。细胞增殖率 (%) = $[(\text{OD}_{\text{实验组}} - \text{OD}_{\text{空白组}}) / (\text{OD}_{\text{对照组}} - \text{OD}_{\text{空白组}})] \times 100\%$ 。

1.5 细胞转染

慢病毒载体由上海吉玛基因有限公司设计并合成。用过表达质粒 Aurora-B、干扰慢病毒 Aurora-B 以及阴性对照病毒 (NC) 转染 SKOV3 细胞, 72 h 后用 2 $\mu\text{g/mL}$ 嘌呤霉素筛选稳定表达的细胞, 选择敲低效率最好的 shRNA 序列用于后续实验。Aurora-B 干扰慢病毒的核苷酸序列如下: shNC: TTCTCCGAACGTGTCACGT; shAurora-B-1: 5'-CCAAGCTGCTCAAACATAACC-3'; shAurora-B-2: 5'-CGCAAGGATCCCAGAACAGC-3'; shAurora-B-3: 5'-CCAACATCCTTCAACTCTACA-3'。过表达慢病毒序列: OE. Aurora-B: NM_004217.4; OE.NC 阴性对照序列: 5'-TTCTCCGAACGTGTCACGT-3'。

1.6 qPCR

利用 RNA 提取试剂盒 (货号 9767, Takara Bio) 提取细胞中的总 RNA, 使用逆转录试剂盒 (货号 RR092S, Takara Bio) 逆转录成 cDNA。利用 TB Green Premix Ex Taq II 试剂盒 (货号 RR820Q, Takara Bio) 在荧光定量 PCR 仪系统上进行 mRNA 表达的定量。引物 (载基生物, 上海) 序列如下: ① *Aurora-B*, F: 5'-GTGCATCACACAACGAGACC-3'; R: 5'-GCCTGAGCAGTTTGGAGATG-3'; ② *GAPDH*, F: 5'-GGTGTGAACCATGAGAAGTATGA-3'; R: 5'-GAGTCCTTCCACGATACCAAAG-3'。

1.7 Western blot

细胞暴露于 DDP 48 h 后, 用组织/细胞裂解液提取蛋白质, 将通过 SDS-PAGE 电泳分离的蛋白质样品转移到 PVDF 膜上, 5% 脱脂牛奶封闭 2 h, 与特异性一抗 (Aurora-B: 1 : 1 000, Proteintech, YT0327; GAPDH: 1 : 500 000, Proteintech, 60004-1-Ig) 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜。洗膜后, 将 PVDF 膜与二抗 (山羊抗兔 IgG: 1 : 10 000, Proteintech, SA00001-2; 山羊抗鼠 IgG: 1 : 10 000, Proteintech, SA00001-1) 常温下孵育 2 h。洗膜后, 使用增强的化学发光液 (苏州 UElandy, 货号 Ag12092) 通过化学发光成像升级系统 (美国 Bio-Rad) 检测免疫复合物。使用 ImageJ 软件 (V1.8.0 版本) 进行蛋白质条带处理。

1.8 细胞增殖实验

使用 CCK-8 试剂盒 (北京 Solarbio, 货号 T1300-100) 和 EDU 染色试剂盒 (苏州 UElandy, 货号 C6045L) 检测 SKOV3 及 SKOV3/DDP 细胞的增殖活性。将转染后的细胞接种到 96 孔板中 (2 000 个/孔, 每组 6 个复孔), 加入 DDP 后培养 48 h。每孔加入 10 μL CCK-8 试剂, 孵育 2 h 后用酶标仪检测 450 nm 波长的 OD 值, 并计算细胞增殖率。将转染的各种细胞接种到 96 孔板中 (每孔 5 000 个细胞, 每组 3 个复孔), 加入 DDP 后培养 48 h, 利用 EDU 染色试剂盒对细胞进行染色, 并使用倒置荧光显微镜 (Axio Observer+AxioCam 208, 蔡司) 拍照。

1.9 YF 647A-Annexin V/PI 双染法

使用膜联蛋白 YF 647A-Annexin V/PI 试剂盒 (苏州 UElandy) 检测细胞凋亡。将转染的各种

细胞接种到 6 孔板上（每孔 2.5×10^5 个细胞，每组 3 个复孔）。用膜联蛋白 Annexin V 和 PI 染色，并通过流式细胞仪（Gallios, Beckman Coulter）分析。每个条件下至少采集 10 000 个事件，使用 NovoExpress1.6.2 软件（<https://www.agilent.com.cn>）分析数据。

1.10 Transwell 迁移及侵袭实验

使用康宁 Transwell 小室（8 μm 孔径）进行跨孔侵袭及迁移测定。提前在小室中加入 60 μL 浓度为 1 mg/mL 的 Matrigel 胶（美国 CORNING 公司，货号 3124001），培养箱中孵育 3 h 后，将 10 μL 无血清培养基中的 4×10^4 个细胞均匀地接种在上室中（每孔 4×10^4 个细胞，每组 3 个复孔），给予药物刺激。并将 600 μL 含 20% 血清的培养基添加到下室中作为引诱剂。培养 24 h 后，用棉签轻轻擦拭基质胶及未侵袭和迁移的细胞，然后用多聚甲醛（600 μL /孔）固定粘附下膜表面的迁移细胞，并用 0.1% 结晶紫（600 μL /孔）染色。每个孔随机选择 5 个视野用于显微镜下成像，并用 Image J 软件进行细胞计数。

1.11 统计学分析

统计分析所需的数据从最少三个独立实验中量化，利用 SPSS 25.0 软件进行分析。计量资料均符合正态分布，以均数和标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示。多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Aurora-B 在 EOC 组织中高表达

免疫组化法检测 Aurora-B 在 EOC 及正常卵巢组织中的表达水平。结果表明，Aurora-B 主要分布在胞膜和胞浆中，在正常卵巢组织中呈阴性表达，而在肿瘤组织中呈阳性表达。铂耐药患者

肿瘤组织中 Aurora-B 的表达强度略高于铂敏感患者，但差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见图 1。

2.2 Aurora-B 在 SKOV3/DDP 中高表达

Western blot 结果显示，SKOV3/DDP 细胞中 Aurora-B 的基础蛋白表达量较 SKOV3 高（图 2-A）。将 SKOV3 及 SKOV3/DDP 细胞暴露于不同浓度的 DDP，Aurora-B 表达量随 DDP 浓度升高而降低（图 2-B 至图 2-C）。SKOV3 及 SKOV3/DDP 细胞的 IC_{50} 值分别为 2.16 $\mu\text{g/mL}$ 及 10.22 $\mu\text{g/mL}$ （图 2-D），证实了 SKOV3/DDP 的耐药性表型。

2.3 Aurora-B 过表达和干扰效果验证

过表达 Aurora-B 后，SKOV3 细胞中其蛋白表达水平和 mRNA 表达量明显上升（ $P < 0.05$ ）；敲减 SKOV3/DDP 细胞中的 Aurora-B 后，shAurora-B-1 组细胞 Aurora-B 蛋白和 mRNA 表达水平明显下降（ $P < 0.05$ ），而 shAurora-B-2 和 shAurora-B-3 组与 shNC 组无明显差异（ $P > 0.05$ ），见图 3。

2.4 Aurora-B 对 OC 细胞增殖能力的影响

CCK-8 和 EDU 实验结果表明，干扰 Aurora-B 可以显著抑制 SKOV3/DDP 细胞的增殖能力，而过表达 Aurora-B 显著增加了 SKOV3 细胞的增殖能力（ $P < 0.05$ ），见图 4。

2.5 过表达及干扰 Aurora-B 对 OC 细胞 SKOV3 及 SKOV3/DDP 凋亡能力的影响

Aurora-B 过表达的 SKOV3 细胞凋亡率相较于对照组明显下降（ $12.73\% \pm 1.35\%$ vs. $18.68\% \pm 1.28\%$ ）（ $P < 0.05$ ）；而 Aurora-B 干扰的 SKOV3/DDP 细胞凋亡率相较于对照组明显增加（ $22.63\% \pm 2.58\%$ vs. $10.43\% \pm 0.33\%$ ）（ $P < 0.05$ ），证实了 Aurora-B 在 OC DDP 耐药中的促进作用，见图 5。

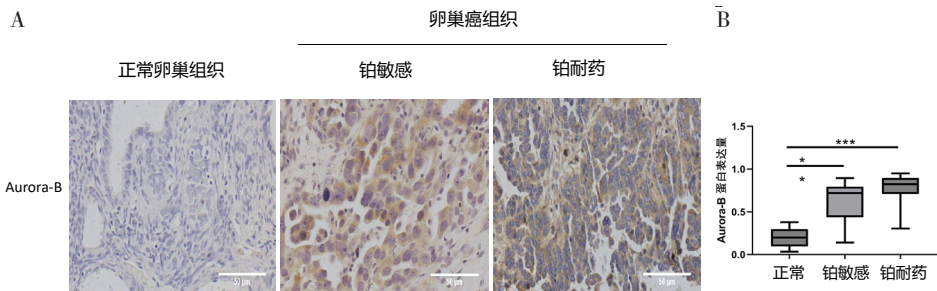


图1 EOC组织中Aurora-B的表达水平

Figure 1. Expression level of Aurora-B in EOC tissue

注：A.Aurora-B在正常卵巢组织、铂敏感及铂耐药组织中表达的免疫组化图；B.Aurora-B在卵巢组织中蛋白表达统计图；** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ ；标尺50 μm 。

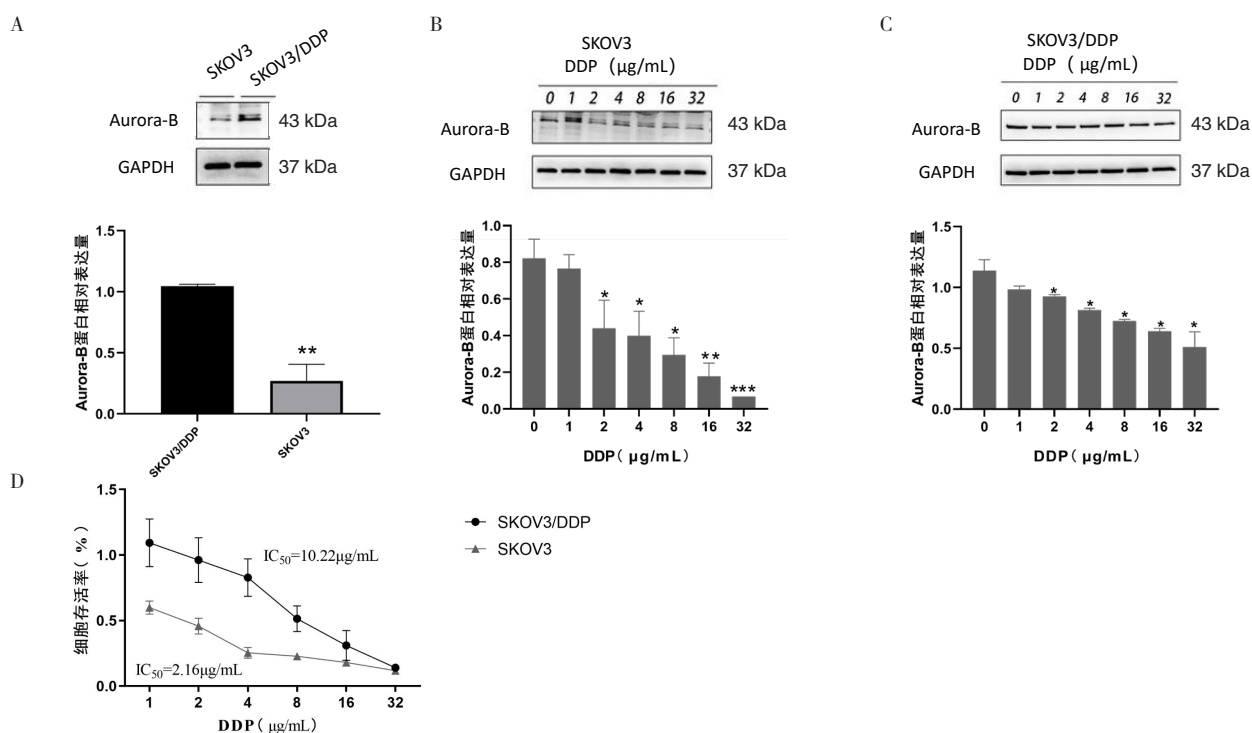


图2 Aurora-B在SKOV3及SKOV3/DDP细胞中的表达水平

Figure 2. Expression levels of Aurora-B in SKOV3 and SKOV3/DDP cells

注：A.SKOV3及SKOV3/DDP细胞Aurora-B蛋白水平及定量分析；B.不同浓度DDP与SKOV3细胞共处理后Aurora-B蛋白表达情况；C.不同浓度DDP与SKOV3/DDP细胞共处理后Aurora-B蛋白表达情况；D.不同浓度DDP对SKOV3和SKOV3/DDP细胞的 IC_{50} 值；* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，*** $P<0.001$ 。

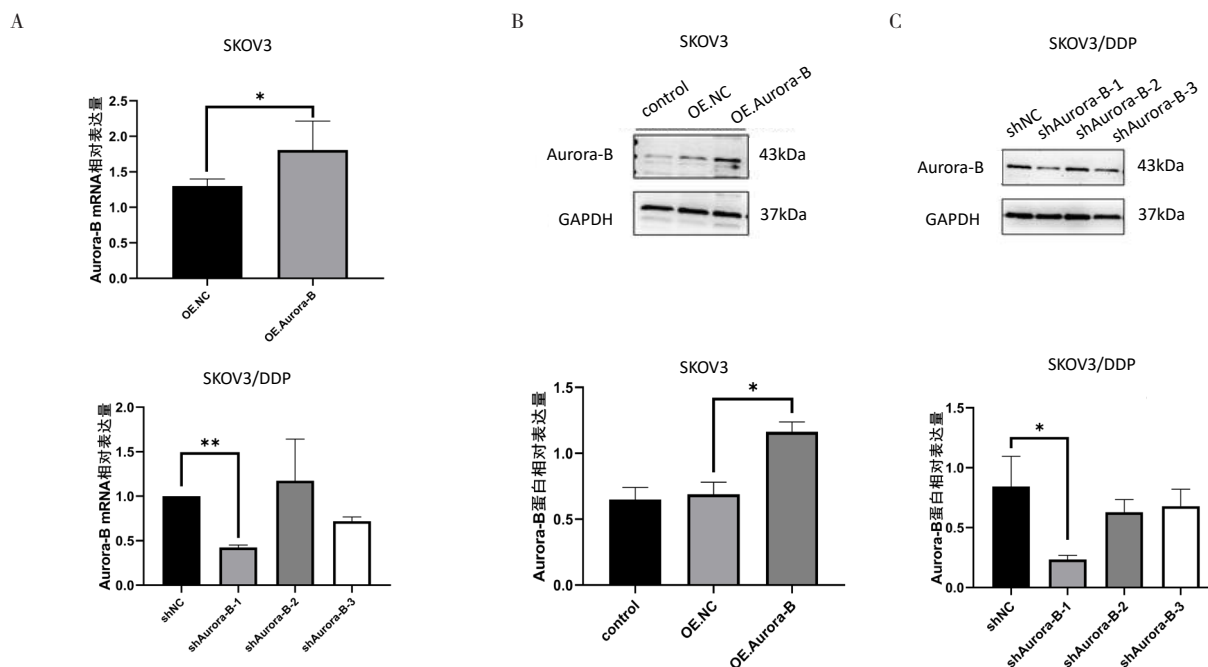


图3 Aurora-B过表达和干扰效果验证

Figure 3. Verification of Aurora-B overexpression and interference effect

注：A.SKOV3及SKOV3/DDP细胞Aurora-B的mRNA表达量；B.SKOV3细胞Aurora-B的蛋白表达水平及定量分析；C.SKOV3/DDP细胞Aurora-B的蛋白表达水平及定量分析；* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

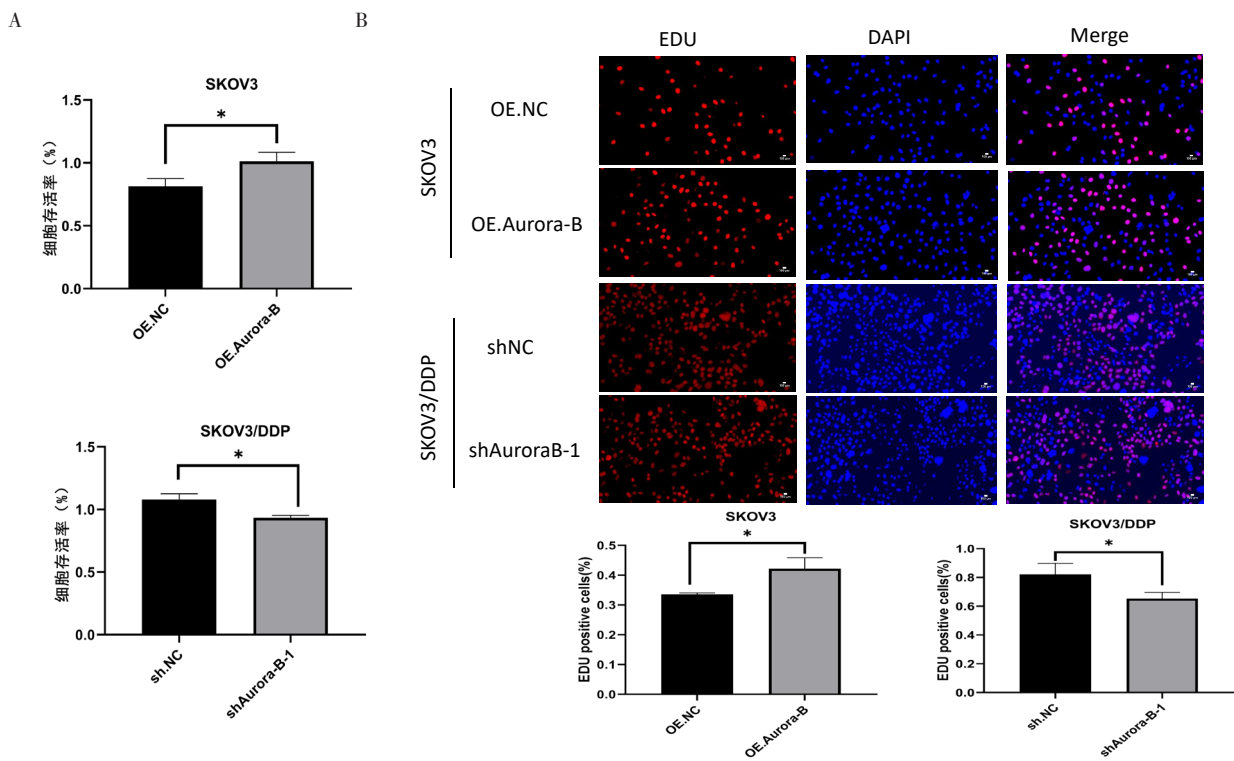


图4 CCK-8法和EDU增殖实验检测OC细胞增殖能力

Figure 4. Proliferation ability of OC cells detected by CCK-8 assay and EDU proliferation assay

注：A.CCK-8检测过表达和干扰Aurora-B对SKOV3及SKOV3/DDP细胞存活能力的影响；B.EDU实验检测过表达和干扰Aurora-B对SKOV3及SKOV3/DDP细胞增殖能力的影响；* $P<0.05$ ；标尺:100 μm 。

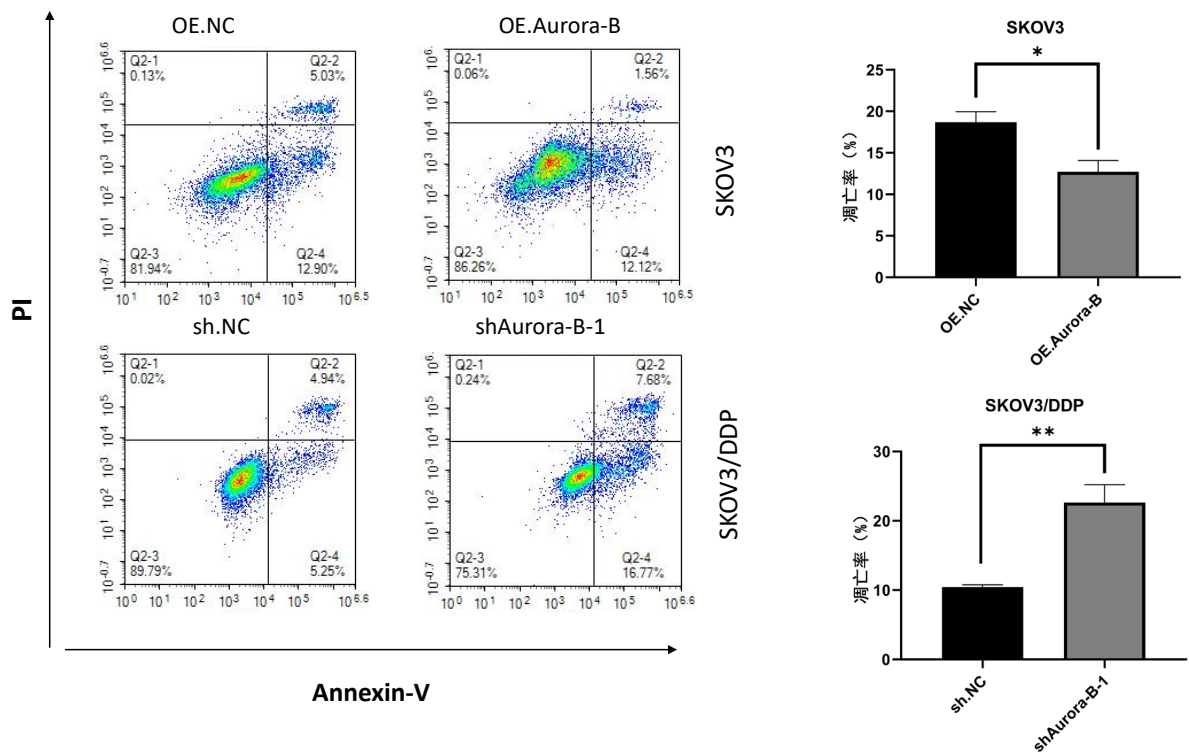


图5 流式细胞术检测细胞凋亡及定量分析

Figure 5. Detection and quantification of apoptosis by flow cytometry

注：* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

2.6 过表达及干扰Aurora-B对OC细胞SKOV3及SKOV3/DDP迁移和侵袭能力的影响

Transwell 迁移和侵袭实验结果显示, 干

扰 Aurora-B 可以明显抑制 SKOV3/DDP 细胞的迁移能力和侵袭能力 ($P < 0.05$), 而过表达 Aurora-B 则相反, 见图 6。

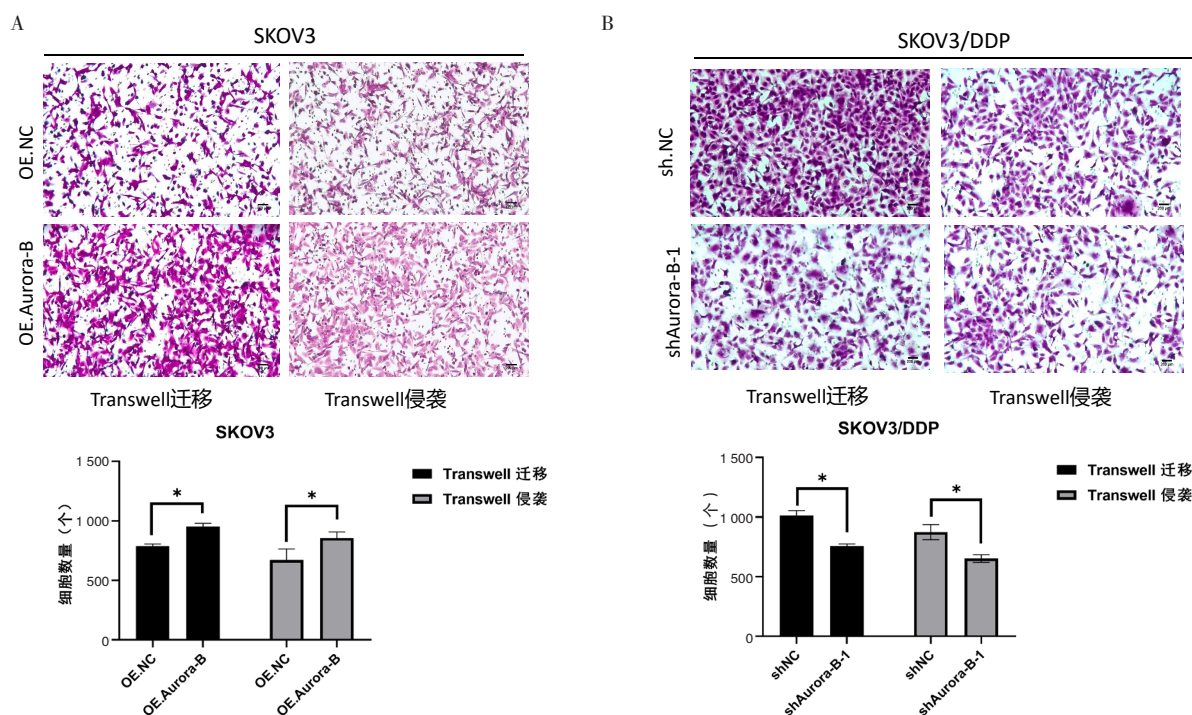


图6 过表达及干扰Aurora-B对OC细胞迁移、侵袭能力的影响

Figure 6. Effects of overexpression and knockdown of Aurora-B on migration and invasion ability of OC cells

注: A.过表达Aurora-B对SKOV3细胞迁移和侵袭能力的影响; B.干扰Aurora-B对SKOV3/DDP细胞迁移和侵袭能力的影响; * $P < 0.05$; 标尺:200 μm 。

3 讨论

OC DDP 耐药机制复杂多样, 涉及多种分子机制, 包括上皮-间质转化、DNA 损伤修复能力增强、细胞内药物浓度减低、翻译后蛋白质修饰及微管动力学改变等^[15-18]。据统计, 70% 的 OC 患者经初始治疗结束后, 3 年内疾病发生进展, 平均无病生存时间 18 个月^[19]。研究表明 OC 在初始治疗阶段反应率高达 80%, 然而随着治疗进行, 反应率持续降低, 至病情复发时仅 20% 左右^[20-21], 因此开发新的诊断标志物和靶向药物至关重要。Aurora-B 的活性和异常表达与肿瘤耐药密切相关, 其在非小细胞肺癌 (NSCLC) DDP 耐药细胞株中表达异常升高, 使下游通路的 p53 和 BAX 的凋亡途径被抑制, 导致 NSCLC 细胞逃逸凋亡进而引起耐药性^[22-23]。为了研究 Aurora-B 对 OC 化疗耐药的影响, 本研究基于组织和体外细胞实验探究 Aurora-B 在耐药性 OC 中的作用。

在人口腔鳞状细胞癌中, Aurora-B 高表达

对维持肿瘤的恶性表型至关重要, 其上调可显著增强癌细胞的增殖能力并加速肿瘤生长^[24]。本研究结果显示, Aurora-B 在 EOC 组织中阳性表达率远高于正常卵巢组织, 且在铂耐药组织中的表达高于铂敏感组织。进一步的细胞实验表明, Aurora-B 在 SKOV3/DDP 细胞中的表达明显高于 SKOV3 细胞。此外, SKOV3/DDP 和 SKOV3 细胞中 Aurora-B 蛋白表达量随着 DDP 浓度的增加而下降, 呈现一定的剂量依赖性。在 SKOV3/DDP 耐药细胞中, Aurora-B 的高表达可能通过维持基因组不稳定性、抑制凋亡或增强干细胞样特性来促进 DDP 耐药^[25]; 然而, DDP 处理后 Aurora-B 表达下降, 可能是 DDP 通过 DNA 交联阻滞细胞 G2/M 期, 而 Aurora-B 是 M 期进展的关键分子。高剂量 DDP 可能导致有丝分裂停滞, 使细胞周期崩溃或启动凋亡程序, 从而使 Aurora-B 表达下降^[26]。鉴于 Aurora-B 在 SKOV3 及 SKOV3/DDP 细胞中的表达差异, 本文对 SKOV3/DDP 细胞中的 Aurora-B 进行了干扰, 对 SKOV3 细胞的

Aurora-B 进行了过表达,发现干扰 Aurora-B 后,SKOV3/DDP 细胞的增殖、侵袭和迁移能力下降,细胞凋亡率增强;而过表达 Aurora-B 后 SKOV3 细胞的增殖、侵袭和迁移能力增强,细胞凋亡率下降,表明 Aurora-B 在 OC 中表现出促肿瘤活性,与宫颈癌、胃癌等肿瘤的研究报道相呼应^[27-28]。Aurora-B 作为有丝分裂关键激酶,通过磷酸化多种底物调控细胞增殖、凋亡和迁移。在增殖方面,Aurora-B 通过调控中心体成熟、纺锤体组装及胞质分裂,确保染色体正确分离;其功能异常会导致多倍体或非整倍体形成^[29-30]。凋亡层面,Aurora-B 过表达通过抑制 p53 通路或激活 NF- κ B 促进细胞存活,而抑制 Aurora-B 会诱导 caspase 依赖性凋亡,尤其在 p53 缺陷细胞中更显著^[31]。迁移方面,Aurora-B 可能通过磷酸化黏着斑激酶改变细胞黏附动力学^[32],但其具体机制需进一步验证。由此可见,通过靶向 Aurora-B 很可能逆转 OC DDP 耐药。

然而,本研究仍存在一定的局限性。第一,仅从组织层面和细胞水平验证了 Aurora-B 在耐药性 OC 中的作用,未在动物层面进一步实验。其次,没有进一步探索 Aurora-B 介导 OC 耐药性的潜在作用机制。后续研究将进一步验证 Aurora-B 在 OC DDP 耐药中的可能作用机制,并结合动物实验进行验证,探索 Aurora-B 与其他耐药相关因子或信号通路的相互作用。且现有研究多聚焦于有丝分裂功能,其在细胞迁移/凋亡中的直接靶标和通路仍需进一步探究。

综上,Aurora-B 在 OC 组织及 DDP 耐药细胞中高表达。干扰 Aurora-B 可以显著抑制 OC DDP 耐药细胞的恶性生物学行为,证实了 Aurora-B 在耐药性 OC 中的促进作用。Aurora-B 有望成为克服 OC DDP 耐药的新靶点。

伦理声明: 本研究已获得南昌大学第一附属医院伦理委员会审核批准(批号:(2024)CDYFYLLK(02-006))

作者贡献: 研究设计与论文审定:王芬;实验操作与论文撰写:张雪梅;数据采集:张雪梅、江圆;数据分析:张雪梅、易思宇

数据获取: 本研究使用和分析的数据可联系通讯作者获取

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- 1 Choi SY, Choi JH. Ovarian cancer and the microbiome: connecting the dots for early diagnosis and therapeutic innovations—a review[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(3): 516. DOI: [10.3390/medicina60030516](https://doi.org/10.3390/medicina60030516).
- 2 Jang E, Choi H, Hur E. Microtubule function and dysfunction in the nervous system[J]. *Mol Cells*, 2024, 47(10): 100111. DOI: [10.1016/j.mocell.2024.100111](https://doi.org/10.1016/j.mocell.2024.100111).
- 3 Fujiwara K, Nagao S, Hasegawa K. Intraperitoneal chemotherapy is now back for ovarian cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2025, 30(3): 427–433. DOI: [10.1007/s10147-025-02700-w](https://doi.org/10.1007/s10147-025-02700-w).
- 4 Quaresima B, Scicchitano S, Mesuraca M, et al. Role of solute carrier transporters in ovarian cancer (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2025, 55(2): 24. DOI: [10.3892/ijmm.2024.5465](https://doi.org/10.3892/ijmm.2024.5465).
- 5 Tao D, Lou S, Huang W, et al. Clinical and prognostic significance of FBXL6 expression in ovarian cancer[J]. *Gene*, 2025, 933: 148978. DOI: [10.1016/j.gene.2024.148978](https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148978).
- 6 Kovacs AH, Zhao D, Hou J. Aurora B inhibitors as cancer therapeutics[J]. *Molecules*, 2023, 28(8): 3385. DOI: [10.3390/molecules28083385](https://doi.org/10.3390/molecules28083385).
- 7 González-Loyola A, Fernández-Miranda G, Trakala M, et al. Aurora B overexpression causes aneuploidy and p21cip1 repression during tumor development[J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(20): 3566–3578. DOI: [10.1128/MCB.01286-14](https://doi.org/10.1128/MCB.01286-14).
- 8 Liu K, Zhou X, Huang F, et al. Aurora B facilitates cholangiocarcinoma progression by stabilizing c-Myc[J]. *Animal Model Exp Med*, 2024, 7(5): 626–640. DOI: [10.1002/ame2.12370](https://doi.org/10.1002/ame2.12370).
- 9 Zhang Y, Su M, Chen Y, et al. EHMT2-mediated R-loop formation promotes the malignant progression of prostate cancer via activating Aurora B[J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(1): e70164. DOI: [10.1002/ctm2.70164](https://doi.org/10.1002/ctm2.70164).
- 10 Gries A, Santhana Kumar K, Kuttler F, et al. Aurora kinase B is required for growth and expansion of medulloblastoma cells in the tissue context[J]. *Neoplasia*, 2025, 59: 101078. DOI: [10.1016/j.neo.2024.101078](https://doi.org/10.1016/j.neo.2024.101078).
- 11 Garcia-Recio S, Hinoue T, Perou CM, et al. Multiomics in primary and metastatic breast tumors from the AURORA US network finds microenvironment and epigenetic drivers of metastasis[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(1): 128–147. DOI: [10.1038/s43018-022-00491-x](https://doi.org/10.1038/s43018-022-00491-x).
- 12 叶宇航, 冷萧如, 张心玥, 等. Aurora-B 与肿瘤耐药相关性[J]. *生命的化学*, 2025, 45(1): 98–103. [Ye YH, Leng XR, Zhang XY, et al. Correlation of Aurora-B with tumor drug resistance[J]. *Chemistry of Life*, 2025, 45(1): 98–103.] DOI: [10.13488/j.smhx.20250401](https://doi.org/10.13488/j.smhx.20250401).
- 13 Jiang J, Wang J, Yue M, et al. Direct phosphorylation and stabilization of MYC by Aurora B kinase promote T-cell leukemogenesis[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(2): 200–215. DOI: [10.1016/j.ccell.2020.01.001](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.01.001).
- 14 Yang J, Wang H, Li B, et al. Inhibition of ACS2 triggers glycolysis

- inhibition and nuclear translocation to activate SIRT1/ATG5/ATG2B deacetylation axis, promoting autophagy and reducing malignancy and chemoresistance in ovarian cancer[J]. *Metabolism*, 2025, 162: 156041. DOI: [10.1016/j.metabol.2024.156041](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.156041).
- 15 Bharti R, Dey G, Khan D, et al. Cell surface CD55 traffics to the nucleus leading to cisplatin resistance and stemness by inducing PRC2 and H3K27 trimethylation on chromatin in ovarian cancer[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 121. DOI: [10.1186/s12943-024-02028-5](https://doi.org/10.1186/s12943-024-02028-5).
- 16 Duan C, Yu M, Xu J, et al. Overcoming cancer multi-drug resistance (MDR): reasons, mechanisms, nanotherapeutic solutions, and challenges[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114643. DOI: [10.1016/j.biopha.2023.114643](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114643).
- 17 Wani TU, Kim HY, Lee GH, et al. Mechanistic insights into epithelial-mesenchymal transition mediated cisplatin resistance in ovarian cancer[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 3053. DOI: [10.1038/s41598-025-87388-8](https://doi.org/10.1038/s41598-025-87388-8).
- 18 Malek Mohammadi M, Farahani N, Hushmandi K, et al. The emerging role of circular RNAs in cisplatin resistance in ovarian cancer: from molecular mechanism to future potential[J]. *Noncoding RNA Res*, 2024, 9(4): 1280-1291. DOI: [10.1016/j.ncrna.2024.05.005](https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2024.05.005).
- 19 Jones RT, Scholtes M, Goodspeed A, et al. NPEPPS is a druggable driver of platinum resistance[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(10): 1699-1718. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-23-1976](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-1976).
- 20 Liu L, Zou C, Shen J, et al. MUL1 identified as mitochondria-linked biomarker promoting cisplatin resistance in OC cells[J]. *Gene*, 2024, 930: 148841. DOI: [10.1016/j.gene.2024.148841](https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148841).
- 21 Tossetta G, Inversetti A. Special issue "ovarian cancer: advances on pathophysiology and therapies"[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5282. DOI: [10.3390/ijms25105282](https://doi.org/10.3390/ijms25105282).
- 22 Yu JJ, Zhou J, Xu F, et al. High expression of Aurora-B is correlated with poor prognosis and drug resistance in nonsmall cell lung cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2018, 33(2): 215-221. DOI: [10.1177/1724600817753098](https://doi.org/10.1177/1724600817753098).
- 23 Al-Khafaji AS, Davies MP, Risk JM, et al. Aurora B expression modulates paclitaxel response in non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(5): 592-599. DOI: [10.1038/bjc.2016.453](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.453).
- 24 Tanaka K, Yu HA, Yang S, et al. Targeting Aurora B kinase prevents and overcomes resistance to EGFR inhibitors in lung cancer by enhancing BIM- and PUMA-mediated apoptosis[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(9): 1245-1261. DOI: [10.1016/j.ccell.2021.07.006](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.07.006).
- 25 Kodba S, Oztop A, van Berkum E, et al. Aurora B controls microtubule stability to regulate abscission dynamics in stem cells[J]. *Cell Rep*, 2025, 44(2): 115238. DOI: [10.1016/j.celrep.2025.115238](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115238).
- 26 Song J, Zhou Y, Yakymovych I, et al. The ubiquitin-ligase TRAF6 and TGFbeta type I receptor form a complex with Aurora kinase B contributing to mitotic progression and cytokinesis in cancer cells[J]. *EBioMedicine*, 2022, 82: 104155. DOI: [10.1016/j.ebiom.2022.104155](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104155).
- 27 Huang Y, Zhang W, Yu Z, et al. A tumor suppressive role of CYLD as a novel potential DUB of Aurora B in cervical cancer[J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2023, 17: 11795549231180832. DOI: [10.1177/11795549231180832](https://doi.org/10.1177/11795549231180832).
- 28 Liu W, Lu Y, Chai X, et al. Antitumor activity of TY-011 against gastric cancer by inhibiting Aurora A, Aurora B and VEGFR2 kinases[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 183. DOI: [10.1186/s13046-016-0464-2](https://doi.org/10.1186/s13046-016-0464-2).
- 29 Cheng L, Zhang J, Ahmad S, et al. Aurora B regulates formin mDia3 in achieving metaphase chromosome alignment[J]. *Dev Cell*, 2011, 20(3): 342-352. DOI: [10.1016/j.devcel.2011.01.008](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.01.008).
- 30 Wang F, Zhu Y, Fang S, et al. Effect of lanthanum chloride on tumor growth and apoptosis in human ovarian cancer cells and xenograft animal models[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1143-1148. DOI: [10.3892/etm.2018.6299](https://doi.org/10.3892/etm.2018.6299).
- 31 席俊峰, 彭彦才, 马兴聪, 等. Aurora-B 激酶的表达与非小细胞肺癌患者预后及耐药的相关性分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(6): 59-63. [Xi JF, Peng YC, Ma XC, et al. Correlation analysis of Aurora-B kinase expression with prognosis and drug resistance in non-small cell lung cancer patients[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(6): 59-63.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-7414.2020.06.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7414.2020.06.015).
- 32 Shah ET, Molloy C, Gough M, et al. Inhibition of Aurora B kinase (AURKB) enhances the effectiveness of 5-fluorouracil chemotherapy against colorectal cancer cells[J]. *Br J Cancer*, 2024, 130(7): 1196-1205. DOI: [10.1038/s41416-024-02584-z](https://doi.org/10.1038/s41416-024-02584-z).

收稿日期: 2025 年 03 月 05 日 修回日期: 2025 年 07 月 17 日

本文编辑: 李绪辉 曹 越

引用本文: 张雪梅, 江圆, 易思宇, 等. Aurora-B 对卵巢癌顺铂耐药细胞 SKOV3/DDP 增殖、侵袭和迁移的影响[J]. *医学新知*, 2025, 35(10): 1156-1164. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202503037](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202503037).
Zhang XM, Jiang Y, Yi SY, et al. Effect of Aurora-B on the proliferation, invasion and migration of ovarian cancer cisplatin-resistant cells SKOV3/DDP[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(10): 1156-1164. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202503037](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202503037).