

低浓度右美托咪定经ERK1/2依赖方式促进TRIO、PKN2和CKAP5介导的骨肉瘤细胞增殖和侵袭



杨 会^{1#}, 陈磊杰^{2#}, 赵 敏¹, 王忠慧¹, 廖 珊¹, 陈帘璞¹, 龚伶俐¹, 李珊珊¹

1. 北京大学肿瘤医院云南医院/云南省肿瘤医院/昆明医科大学第三附属医院麻醉手术科 (昆明 650118)
2. 昆明医科大学第二附属医院骨科 (昆明 650106)

【摘要】目的 探讨右美托咪定 (Dex) 对骨肉瘤 (OS) 细胞的影响及其作用机制。**方法** 通过 MTT 实验确定 Dex、 $\alpha 2$ -肾上腺素受体 ($\alpha 2$ -AR) 拮抗剂、PKA 抑制剂或 ERK1/2 抑制剂的最佳暴露浓度; 从 GEPIA 数据库提取与 OS 样本中 ERK1/2 表达呈正相关且可能介导其促瘤作用的基因, 并采用 qRT-PCR、Western blot 验证其在 OS 细胞中的表达情况; 利用 siRNA 沉默候选基因后, 通过 MTT、流式细胞术、Transwell 及集落形成实验, 评估 ERK1/2 通路基因在 Dex 影响 OS 细胞增殖、凋亡、侵袭与集落形成能力过程中的作用。**结果** 25 nM Dex 是促进 OS 细胞活力的最佳浓度, ERK1/2 抑制剂 (Ravoxertinib) 可显著拮抗低浓度 Dex 导致的 OS 细胞活力增强, 而抑制 $\alpha 2$ -AR 或 PKA 效果较弱。生信分析发现 TRIO、PKN2、CKAP5 和 NEK4 与 OS 中 ERK1/2 致癌作用高度相关, Western blot 显示 Ravoxertinib 可阻断 Dex 引起的 TRIO、PKN2、CKAP5 和 NEK4 表达上调。沉默 TRIO、PKN2 或 CKAP5 能有效抑制 Dex 诱导的 OS 细胞活力增强、侵袭能力提升及集落形成增加, 同时减弱 Dex 对细胞凋亡的抑制作用。**结论** 低浓度 Dex 通过 ERK1/2 依赖性方式上调 TRIO、PKN2 和 CKAP5 的表达, 从而促进 OS 细胞的恶性生物学潜能。

【关键词】 右美托咪定; 骨肉瘤; TRIO; PKN2; CKAP5; ERK1/2 通路

【中图分类号】 R738.1 **【文献标识码】** A

Low-concentration Dexmedetomidine promotes the proliferation and invasion of osteosarcoma cells mediated by TRIO, PKN2 and CKAP5 via ERK1/2-dependent activation

YANG Hui^{1#}, CHEN Leijie^{2#}, ZHAO Min¹, WANG Zhonghui¹, LIAO Shan¹, CHEN Lianpu¹, GONG Lingli¹, LI Shanshan¹

1. Department of Anesthesiology, Peking University Cancer Hospital Yunnan /Yunnan Cancer Hospital/ The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China

2. Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650106, China

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202504171

共同第一作者

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目 (2024J0258、2023Y0656); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金项目 (202401AY070001-153); 云南省科技厅基础研究计划项目 (202501AT070133); 云南省省级临床医学中心科研项目 (2024YNLCYXZX0550); 昆明医科大学第二附属医院院内科科技计划项目 (2022yk09); 云南省高层次卫生健康技术人才项目 (H-2024036)

通信作者: 龚伶俐, 副主任医师, Email: 15198901573@163.com

李珊珊, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: fengliya@163.com

#Co-first authors: YANG Hui and CHEN Leijie

Corresponding authors: GONG Lingli, Email: 15198901573@163.com; LI Shanshan, Email: fengliya@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of Dexmedetomidine (Dex) on osteosarcoma (OS) cells and its underlying mechanism. **Methods** The optimal exposure concentrations of Dex, α_2 -adrenergic receptor (α_2 -AR) antagonist, PKA inhibitor, and ERK1/2 inhibitor were determined by MTT assay. Genes positively correlated with ERK1/2 expression in OS samples and potentially mediating its tumor-promoting effect were extracted from the GEPIA database, and their expression levels in OS cells were verified by qRT-PCR and Western blot. After silencing candidate genes with siRNA, MTT assay, flow cytometry, Transwell assay, and colony formation assay were performed to evaluate the role of ERK1/2 pathway genes in the processes by which Dex affects OS cell proliferation, apoptosis, invasion, and colony formation ability. **Results** 25 nM Dex was the optimal concentration for promoting OS cell viability. The ERK1/2 inhibitor (Ravoxertinib) significantly antagonized the enhancement of OS cell viability induced by low-concentration Dex, whereas inhibition of α_2 -AR or PKA exerted weaker effects. Bioinformatics analysis identified that TRIO, PKN2, CKAP5, and NEK4 were highly associated with the oncogenic function of ERK1/2 in OS. Western blot demonstrated that Ravoxertinib blocked the upregulation of TRIO, PKN2, CKAP5, and NEK4 induced by Dex. Silencing TRIO, PKN2, or CKAP5 effectively suppressed Dex-induced increases in OS cell viability, invasion capacity, and colony formation, while attenuating the inhibitory effect of Dex on cell apoptosis. **Conclusion** Low-concentration Dex upregulates the expression of TRIO, PKN2, and CKAP5 in an ERK1/2-dependent manner, thereby promoting the malignant biological potential of OS cells.

【Keywords】 Dexmedetomidine; Osteosarcoma; TRIO; PKN2; CKAP5; ERK1/2 pathway

骨肉瘤 (osteosarcoma, OS) 是儿童和青少年最常见的原发性骨恶性肿瘤, 全球发病率为 4~5/100 万^[1-3]。目前 OS 的治疗方案主要为手术切除和新辅助化疗, 15%~30% 的患者术后出现局部复发, 预后较差, 复发后长期生存率 < 20%^[4-6]。右美托咪定 (Dexmedetomidine, Dex) 在外科手术和麻醉过程中被广泛应用于镇静与镇痛治疗。现有研究表明, Dex 在肝脏损伤、肺损伤等多种疾病中展现出显著的抗氧化应激、抗炎损伤及抗细胞凋亡保护效应^[7-9]。该保护作用可能与 α_2 -肾上腺素受体 (α_2 -adrenergic receptors, α_2 -ARs) 激活或结合咪唑啉 I 受体有关^[10-11]。细胞外信号调节蛋白激酶 1 和 2 (extracellular regulated protein kinases 1 and 2, ERK1/2) 作为咪唑啉 I 受体的重要下游靶标, 可通过促进细胞增殖、抑制凋亡及调控血管生成等机制, 增强肿瘤恶性表型^[12-13]。但 ERK1/2 的下游信号较为复杂, 其致癌作用的机制尚不完全清楚。本研究深入探讨 ERK1/2 信号通路及其下游效应分子介导 Dex 促癌作用的具体机制, 旨在为 OS 的临床治疗提供潜在的治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

OS 细胞 (MG63 和 143B) 和 hFOB 1.19 (SV40 永生化正常成骨细胞系) 由中科院上海生命科学研究院细胞资源中心提供; 胎牛血清 (FBS)、DMEM 培养基购自美国 HyClone 公司; 青霉素-链霉素购自美国 Invitrogen 公司; MTT 检测试剂盒及 α_2 -ARs、PKA、ERK1/2、TRIO、PKN2、CKAP5 抗体购自上海 Abcam 公司; 细胞凋亡检测试剂盒购自 Elabscience 公司; ECL 试剂盒购自 Millipore 公司; Dex、 α_2 -ARs 拮抗剂 (Atipamezole)、PKA 抑制剂 (H 89 2HCl)、ERK1/2 抑制剂 (Ravoxertinib) 购自上海 Selleck 公司; PBS (0.01 mol/L, pH 7.4) 由实验室自备。

1.2 细胞培养

MG63 和 143B 细胞在含有 10% FBS、100 U/mL 青霉素-链霉素的 DMEM 培养基中培养。hFOB 1.19 细胞在含有 F12、2.5 mM L-谷氨酰胺 (不含酚红)、0.3 mg/mL 遗传霉素和 10% FBS 的 DMEM 培养基中培养。所有细胞置于 37 °C、5% CO₂ 的恒温细胞

培养箱中进行培养。MG63和143B细胞分别用1 nM、10 nM、100 nM、1 μ M和10 μ M的Dex以及0.1 μ M、1 μ M和10 μ M的Atipamezole,浓度为3 μ M、30 μ M和300 μ M的H 89 2HCl,浓度为1 μ M、10 μ M和100 μ M的Ravoxertinib处理12 h。

1.3 MTT细胞活力检测

将细胞(1×10^3)接种到96孔板中,每孔加入20 μ L 5mg/mL的MTT溶液,轻轻混匀,继续培养4 h。小心吸弃上清液,每孔加入150 μ L DMSO,水平摇床振荡10 min,充分溶解结晶。酶标仪测量490 nm吸光度。

1.4 生物信息学分析

在GEPIA数据库中搜索与OS中ERK1/2表达呈正相关的基因($P < 0.01$ 和 $r > 0.2$),并输入到DAVID网站(<https://david.ncifcrf.gov/>)进行GO富集分析。筛选出在细胞增殖、分裂、周期、细胞间黏附、迁移和DNA修复等生物过程中富集的基因。进行交集分析以找到至少与其中三个生物过程有关的基因。筛选出的基因被输入到GEPIA网络中,进一步寻找与OS患者存活率相关的基因。

1.5 流式细胞仪检测细胞凋亡

按照Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒(南京凯基生物公司)说明书对细胞进行染色。使用双激光流式细胞仪(美国Becton Dickinson公司)分析细胞凋亡率,并使用ModFit LT软件v1.0(美国Verity Software House公司)进行定量分析。

1.6 Transwell侵袭实验

将Transwell小室置于24孔细胞培养板,上室接种100 μ L 143B和MG63细胞悬液,密度为 8×10^4 个/孔,下室添加600 μ L DMEM培养基。培养24 h后,上膜用含0.1%结晶紫溶液的4%多聚甲醛染色。通过在光学显微镜(E200,日本Nikon公司)下对10个随机视野进行计数来量化侵袭细胞。

1.7 细胞集落形成测定

将143B和MG63细胞接种于6孔板,每孔3 000个细胞。在培养箱中静置培养14 d左右,直至清晰观察到细胞集落。4%多聚甲醛固定10 min后,用0.1%结晶紫溶液(Sigma-Aldrich)染色集落5 min。使用ImageJ 1.45软件对集落进行计数。

1.8 RNA提取和qRT-PCR分析

使用Trizol试剂(Takara)提取总RNA,随

后用逆转录试剂盒(Sigma-Aldrich, Co. LLC, St. Louis, MO, USA)将RNA逆转录为cDNA。qRT-PCR反应在ABI 7500实时PCR系统(Applied Biosystems, CA, USA)中进行。TRIO正向引物:5'-AAACAGCTACACAGAGATTGGG-3',反向引物:5'-ACACGTTTCATACAGTTCATGGG-3'; PKN2正向引物:5'-TGACCCTCGTTGTTCTACTAGC-3',反向引物:5'-GTTTCCGATCCTTTGAAGATCCA-3'; CKAP5正向引物:5'-TGTGGAAAGCAAGGTTAAGTGG-3',反向引物:5'-ACTCTGGGCTCTTTTCA TCCT-3'; GAPDH正向引物:5'-GGAGCGAGAT CCCTCCAAAAT-3',反向引物:5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'。

1.9 Western blot

在含有蛋白酶抑制剂混合物的裂解缓冲液(Sigma)中裂解细胞。等量的蛋白质样品(20 μ g)通过10% SDS-PAGE进行凝胶电泳,然后进行转膜和封闭。使用ERK1/2、TRIO、PKN2、CKAP5抗体(1:1 000)进行免疫印迹实验。一抗在4 $^{\circ}$ C下孵育过夜。洗膜后使用二抗(1:10 000)在室温下孵育1 h, ECL试剂盒进行发光并成像记录。

1.10 转染

特异性靶向TRIO、PKN2和CKAP5的siRNA和对照siRNA由GenePharma(中国上海)合成。使用Lipofectamine 2000试剂盒(Invitrogen)进行转染,24 h后收集细胞。si-TRIO序列为5'-CCTTCAACCCTTCGGATAATT-3'; si-PKN2序列为5'-TGATATCAAGGATCGAATTAA-3'; si-CKAP5序列为5'-GCTGGCGATTATGCAGATT TA-3'; si-NC序列为5'-GCTAACATAGACGAGTCTAA-3'。

1.11 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行统计分析, GraphPad Prism 9软件作图。两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度Dex对OS细胞和hFOB1.19细胞细胞活力的影响

MTT检测发现,1 nM、10 nM和100 nM的Dex显著提高MG63、143B和hFOB1.19细胞的活力,而10 μ M Dex对MG63和hFOB1.19细胞

显示出明显毒性作用(图1-A)。25 nM的Dex显著增加MG63和143B细胞活力,并作为后续研究的Dex浓度(图1-B)。随后将不同浓度的Atipamezole、H 89 2HCl和Ravoxertinib单独或与Dex结合添加到MG63和143B细胞中,结果显示,ERK1/2抑制剂不仅可以抑制MG63和143B细胞增殖活力,还能抑制Dex诱导的MG63和143B细胞增殖增加;而Atipamezole和H892HCl仅高浓度表现出增殖活性下降(图1-C)。单独使用高浓度ERK1/2抑制剂治疗也会抑制MG63和143B细胞活力(图1-D)。

2.2 生物信息学分析结果

根据图2-A流程进行生信分析,共筛选出739个与OS中ERK1/2表达呈正相关的基因。随后对筛选出的基因进行GO富集分析,结果显示,这些基因富集于细胞分裂、DNA损伤、细胞周期、细胞间黏附、蛋白质磷酸化、Wnt信号通路和干

细胞群维持等癌细胞增殖相关表型(图2-B)。进一步交叉分析,共发现17个至少参与上述三个生物过程的基因,但只有TRIO、PKN2、CKAP5和NEK4基因的表达与OS患者存活率相关(图2-C)。

2.3 Dex通过调控ERK1/2上调TRIO、PKN2、CKAP5和NEK4的表达

GEPIA数据库分析显示,OS样本中TRIO、PKN2、CKAP5、NEK4和ERK2(也称为MAPK1)表达水平高于正常组织(图3-A),并且与ERK2呈正相关(图3-B)。为确定TRIO、PKN2、CKAP5和NEK4蛋白表达是否受Dex诱导的ERK1/2激活调节,使用ERK1/2抑制剂处理OS细胞。Western blot结果显示,Dex升高了p-ERK1/2、TRIO、PKN2、CKAP5和NEK4蛋白表达水平以及p-ERK1/2和ERK1/2比值,ERK1/2抑制剂可逆转该变化(图3-C)。

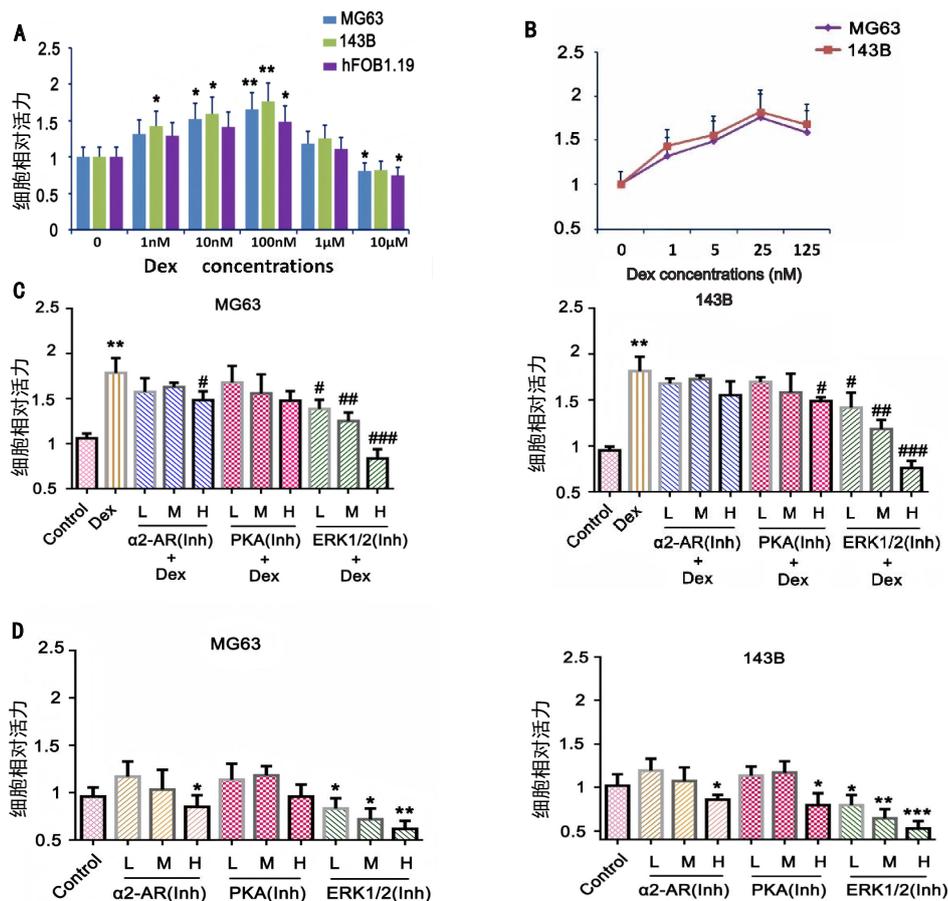


图1 Dex和 $\alpha 2$ -ARs、PKA、ERK1/2对OS细胞活力影响

Figure 1. Effects of Dex, $\alpha 2$ -ARs, PKA and ERK1/2 on the viability of OS cells

注: A、B.不同浓度Dex对OS细胞和hFOB1.19细胞细胞活力的影响; C. $\alpha 2$ -ARs、PKA和ERK1/2抑制剂联合Dex对OS细胞活力的影响; D. $\alpha 2$ -ARs、PKA和ERK1/2抑制剂对OS细胞活力的影响; L、M、H分别指低、中、高浓度; 与Control组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与Dex组相比, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。

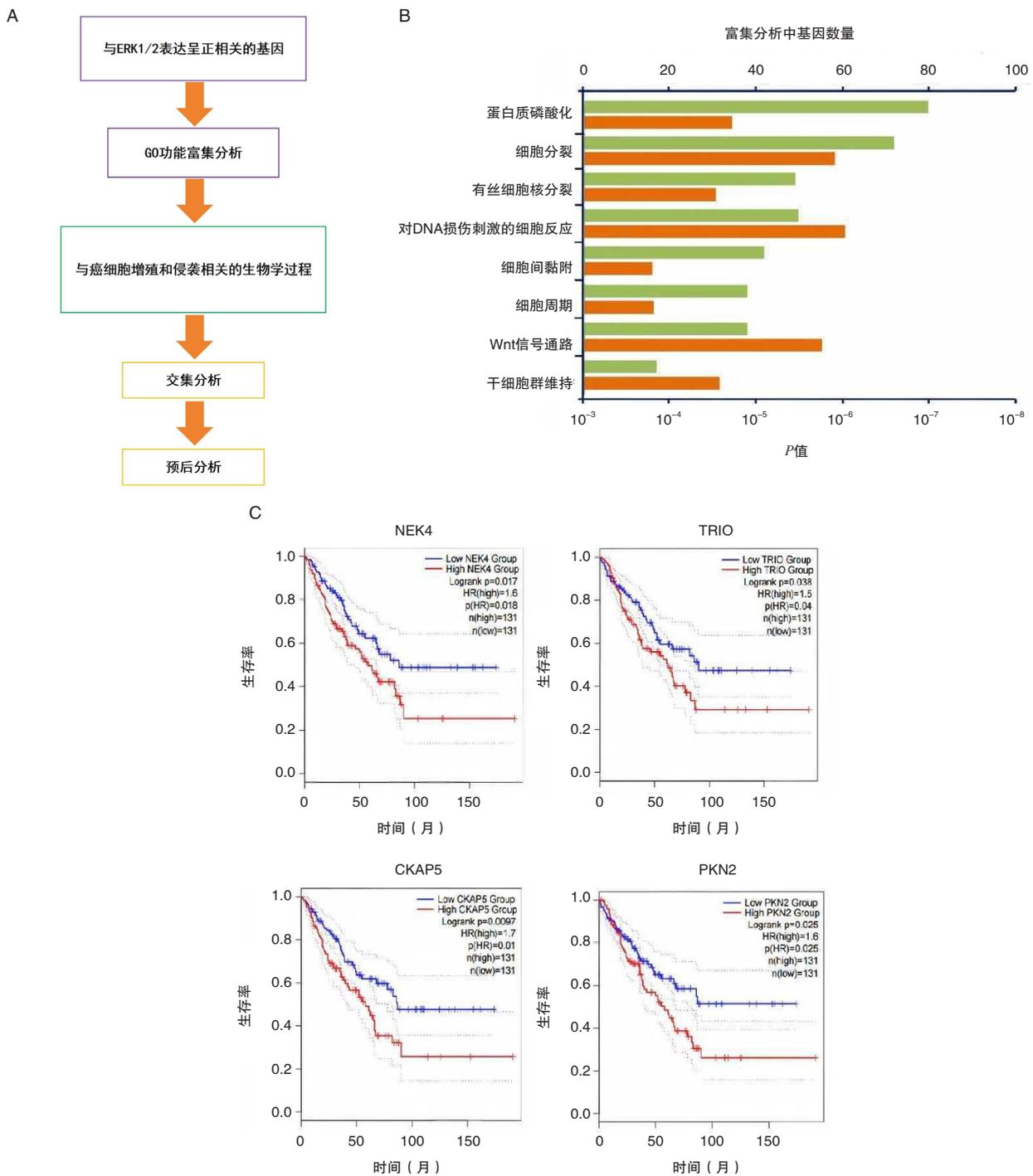


图2 OS中与ERK1/2表达呈正相关基因的生信分析结果

Figure 2. Bioinformatics analysis results of genes positively correlated with ERK1/2 expression in OS

注: A.生物信息学分析技术流程图; B.GO富集分析结果; C.基因表达与骨肉瘤患者存活率的生存分析。

2.4 TRIO、PKN2和CKAP5介导Dex在OS中的促癌作用

使用靶向TRIO、PKN2和CKAP5的siRNA转染OS细胞。PCR结果显示,Dex可上调MG63和143B细胞TRIO、PKN2和CKAP5 mRNA表达水平,转染后相关mRNA表达水平显著下降

(图4-A)。干扰TRIO、PKN2和CKAP5可抑制Dex诱导的细胞活力增加(图4-B)。Dex对细胞凋亡的抑制作用在干扰TRIO、PKN2和CKAP5后减弱(图4-C)。Dex诱导的细胞侵袭和集落形成也因干扰TRIO、PKN2和CKAP5而减弱(图5)。

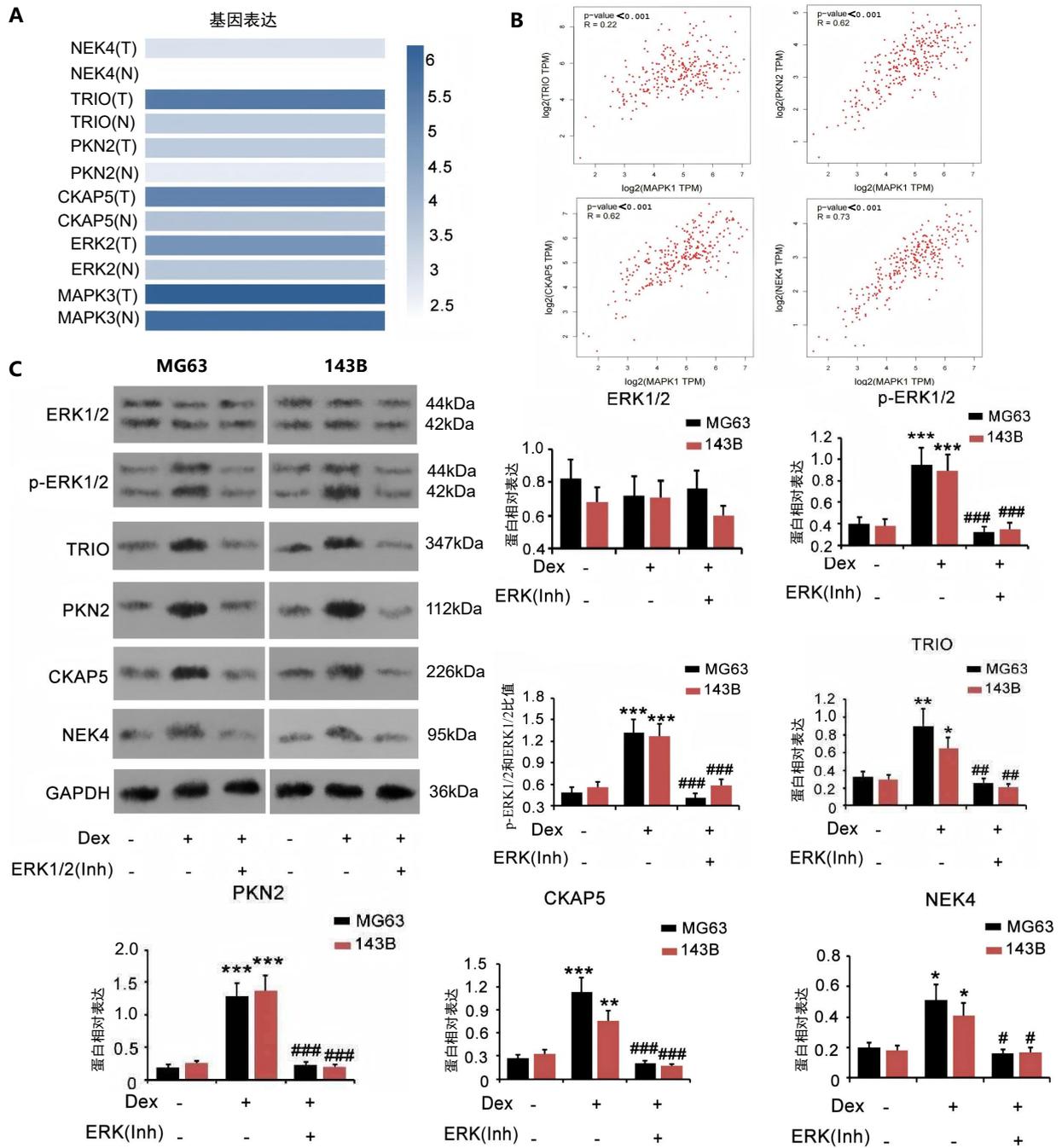


图3 Dex通过ERK1/2对TRIO、PKN2、CKAP5和NEK4表达的影响

Figure 3. Effects of Dex on the expressions of TRIO, PKN2, CKAP5 and NEK4 via ERK1/2

注: A. TRIO、PKN2、CKAP5、NEK4和ERK2在骨肉瘤样本中的表达情况; B. TRIO、PKN2、CKAP5、NEK4的表达与ERK2的相关性; C. Western blot结果及定量分析; T. 肿瘤组织; N. 正常组织; 与Control组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与Dex组相比, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。

3 讨论

本研究发现低浓度 Dex 可促进 OS 细胞的生长, 而高浓度 Dex 则抑制其生长, 这种作用并非 OS 细胞特有, 在正常成骨细胞 hFOB1.19 细胞中同样存在, 提示 Dex 对成骨相关细胞的生长调控

可能具有普遍性。Dex 目前已在手术麻醉期间和手术后广泛使用, 其浓度随药物在体内代谢而逐渐降低。但本研究结果显示, 低剂量 Dex 反而促进 OS 细胞的生长和侵袭, 这一结果警示临床 OS 患者围手术期使用 Dex 可能存在潜在风险。本研究基于体外细胞实验探究 Dex 在 OS 中的作用及

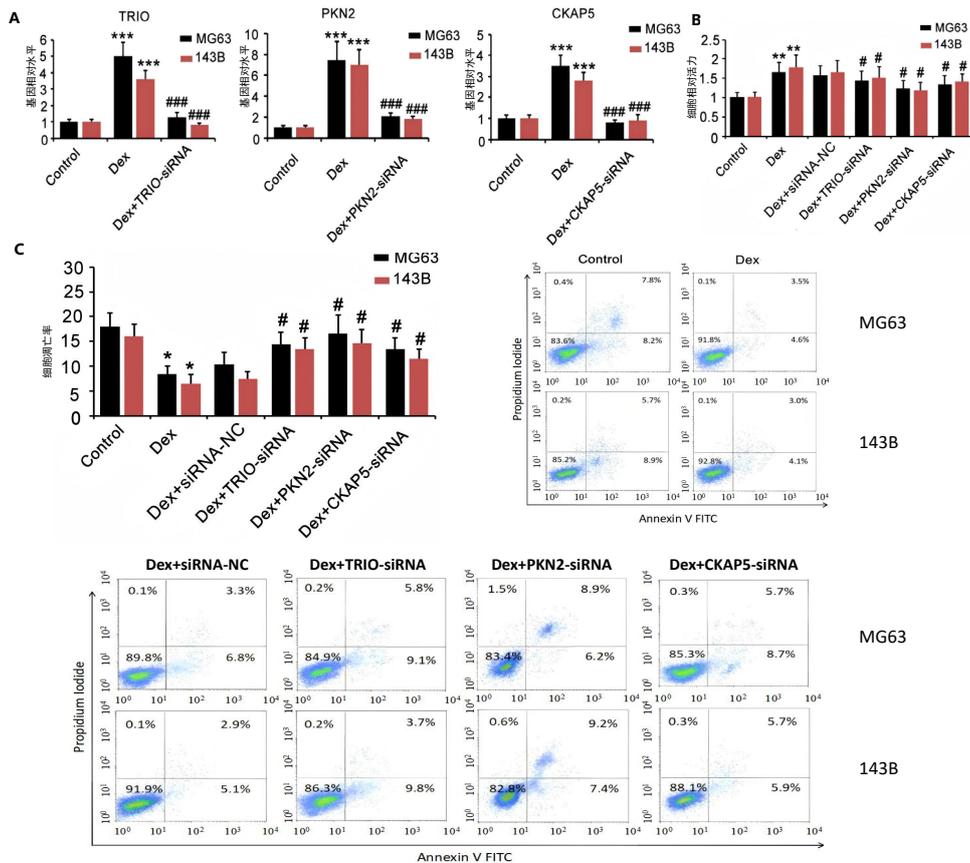


图4 TRIO、PKN2和CKAP5介导的Dex对细胞活力和凋亡的影响

Figure 4. TRIO, PKN2, and CKAP5 mediated effects of Dex on cell viability and apoptosis

注: A.PCR验证转染效果; B.转染对细胞活力的影响; C.转染对细胞凋亡的影响; 与Control组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与Dex组相比, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。

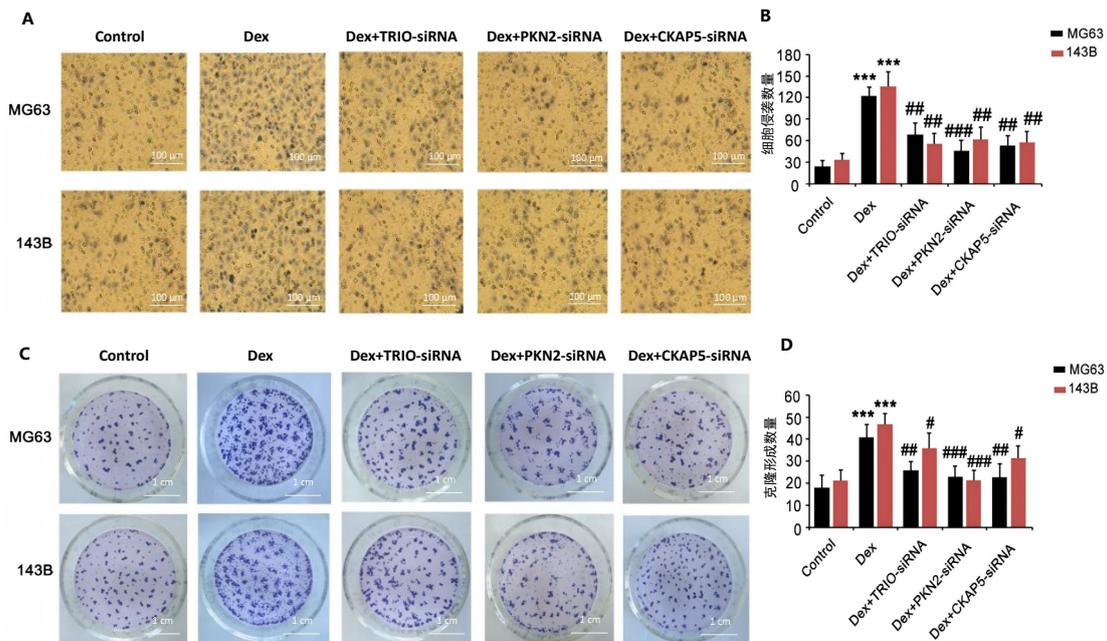


图5 TRIO、PKN2和CKAP5介导的Dex对细胞侵袭和集落形成的影响

Figure 5. TRIO, PKN2, and CKAP5 mediated effects of Dex on invasion and colony formation

注: A、B.转染对细胞侵袭能力的影响与定量分析; C、D.转染对细胞集落形成能力的影响与定量分析; 与Control组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与Dex组相比, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。

机制,对探寻OS的治疗新策略有着极为重要的意义。

Dex的生理功能均依赖于 $\alpha 2$ -ARs的激活,而 $\alpha 2$ -ARs拮抗剂可不同程度逆转其相关效应^[14-16]。本研究探究了Dex调控OS细胞增殖的信号通路机制,发现ERK1/2抑制剂可有效抑制Dex诱导的OS细胞增殖;而抑制 $\alpha 2$ -ARs或其下游效应子PKA对Dex促OS细胞活力增加的抑制作用较弱。此外,在无Dex干预的情况下,中等剂量的ERK1/2抑制剂可直接降低OS细胞活力,而 $\alpha 2$ -ARs和PKA抑制剂在同等剂量下无此效应。上述结果证实,Dex可通过ERK1/2信号通路影响OS细胞的增殖,进一步验证了ERK1/2通路在OS细胞生长调控中的作用。

ERK1/2通路促进OS的增殖、侵袭的作用已得到广泛证实,但由于ERK1/2下游信号复杂,其介导OS发生发展的具体分子机制仍有待进一步阐明。ERK1/2通路激活后可调控P90RSK、STAT1/3、c-FOS、ER、c-Myc等多个下游效应子,影响肿瘤相关基因的表达,参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭等多种生物学过程^[17-18]。为明确介导ERK1/2促癌作用的关键效应分子,本研究通过生信分析筛选与ERK1/2表达呈正相关的基因。结合GO富集分析聚焦于癌症增殖、侵袭密切相关的生物学过程,最终筛选出参与至少3个生物学过程的基因进行后续研究。预后分析结果显示,仅TRIO、PKN2、CKAP5和NEK4基因的高表达与肿瘤预后不良有关,提示这4个基因可能是OS预后评估的潜在生物标志物。进一步验证实验表明,ERK1/2抑制剂可显著阻断Dex诱导的TRIO、PKN2、CKAP5和NEK4蛋白水平的升高;Dex可明显上调OS细胞中TRIO、PKN2和CKAP5的mRNA表达,而siRNA介导的基因沉默可消除Dex的这一调控效应,且沉默TRIO、PKN2和CKAP5均可有效抑制Dex对OS细胞生长和侵袭的促进作用。上述结果提示,TRIO、PKN2、CKAP5是Dex通过ERK1/2通路调控OS细胞生物学行为的关键效应分子。

TRIO作为鸟苷二磷酸到鸟苷三磷酸的交换因子,可促进肌动蛋白细胞骨架重组,参与细胞迁移和生长过程,在多种肿瘤进程中发挥促癌作用^[19-20]。PKN2是PKC相关的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶Rho/Rac效应蛋白,参与细胞周期进程、

肌动蛋白细胞骨架组装、细胞迁移、细胞黏附、肿瘤细胞侵袭等多个关键生物学过程^[21]。CKAP5作为TOG/XMAP215家族的细胞骨架相关蛋白,可保护着丝粒微管免于解聚,对中心体微管组装及定向细胞运动具有重要调控作用^[22-23]。但迄今为止,TRIO、PKN2、CKAP5在OS中的表达及功能研究较为匮乏。本研究证实了这3个基因在OS中的促癌作用,丰富了OS分子发病机制的研究内容,也为OS的治疗提供了新的靶点。

本研究存在一定局限性。首先,本研究仅基于体外细胞实验开展,未构建体内动物模型及临床样本验证,体外实验中使用的药物浓度与体内生理代谢浓度、临床用药浓度不同,研究结果可能存在差异。其次,本研究仅聚焦于ERK1/2通路及TRIO、PKN2、CKAP5三个关键基因,未深入探究Dex是否通过其他信号通路调控OS细胞生物学行为,也未明确TRIO、PKN2、CKAP5之间的相互作用关系。此外,本研究通过蛋白互作网络分析,发现RhoA位于蛋白互作网络的中心位置,且ERK1/2并不直接调节TRIO、PKN2、CKAP5蛋白。因此,不排除ERK1/2也可通过RhoA调控TRIO、PKN2和CKAP5功能,需进一步研究以确定这种可能。

综上所述,低浓度Dex通过ERK1/2依赖性方式上调TRIO、PKN2和CKAP5的表达,从而促进OS细胞的生长与侵袭。TRIO、PKN2、CKAP5作为OS中潜在的促癌基因及预后生物标志物,为OS的靶向治疗提供了新的方向。本研究不仅丰富了Dex在肿瘤微环境中的作用研究,也为OS的临床治疗策略优化提供了重要的理论支撑与实验依据。

伦理声明:不适用

作者贡献:研究设计与论文审定:李珊珊、龚玲俐、王忠慧;实验操作与论文撰写:杨会、陈磊杰;数据采集:廖珊、龚玲俐;数据分析:赵敏、陈睿璞;研究指导与经费支持:李珊珊、杨会、陈磊杰
数据获取:本研究中使用和(或)分析的数据可联系通信作者及在<http://gepia.cancer-pku.cn>和<https://david.ncifcrf.gov>网站获取

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- 1 Yang W, Shan Z, Zhou X, et al. Knockdown of lncRNA GHET1 inhibits osteosarcoma cell proliferation, invasion, migration and EMT in vitro and in vivo[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 23(4): 589-601.
- 2 Müller DA, Silvan U. On the biomechanical properties of osteosarcoma

- cells and their environment[J]. *Int J Dev Biol*, 2019, 63(1-2):1-8.
- 3 Wang JY, Yang Y, Ma Y, et al. Potential regulatory role of lncRNA-miRNA-mRNA axis in osteosarcoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109627.
 - 4 Zimmerman B. Crystal structure of a full-length human tetraspanin reveals a cholesterol-binding pocket[J]. *Cell*, 2016, 167(4): 1041-1051.
 - 5 Todd EB, Alex C, Odion B, et al. G Douglas Letson. Do surgical margins affect local recurrence and survival in extremity, nonmetastatic, high-grade osteosarcoma?[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2016, 474(3): 677-683.
 - 6 Mark BD, Michelle JC, Peter R, et al. Osteosarcoma of the spine: prognostic variables for local recurrence and overall survival, a multicenter ambispective study[J]. *J Neurosurg Spine*, 2016, 25(1): 59-68.
 - 7 Sha J, Zhang H, Zhao Y, et al. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced liver oxidative stress and cell apoptosis in rats by increasing GSK-3 β /MKP-1/Nrf2 pathway activity via the α 2 adrenergic receptor[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 364: 144-152.
 - 8 Meng L, Li L, Lu S, et al. The protective effect of dexmedetomidine on LPS-induced acute lung injury through the HMGB1-mediated TLR4/NF- κ B and PI3K/Akt/mTOR pathways[J]. *Mol Immunol*, 2018, 94: 7-17.
 - 9 Zheng B, Zhang S, Ying Y, et al. Administration of dexmedetomidine inhibited NLRP3 inflammasome and microglial cell activities in hippocampus of traumatic brain injury rats[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(5): 20180892.
 - 10 Römer L, Wurster S, Savola JM, et al. Identification and characterization of the imidazoline I2b-binding sites in the hamster brown adipose tissue as a study model for imidazoline receptors[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2003, 111(2): 159-166.
 - 11 Shuji K, Hideo H, Naoko S, et al. Bidirectional effects of dexmedetomidine on human platelet functions in vitro[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 766: 122-128.
 - 12 Souhayl D, Andrea P, Virginie J, et al. Dexmedetomidine increases hippocampal phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinase 1 and 2 content by an alpha 2-adrenoceptor-independent mechanism: evidence for the involvement of imidazoline 11 receptors[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(3): 457-466.
 - 13 Robert RJ. Targeting ERK1/2 protein-serine/threonine kinases in human cancers[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 151-168.
 - 14 Wen CY, Chun YW, Yue P, et al. Dexmedetomidine alleviates H₂O₂-induced oxidative stress and cell necroptosis through activating of α 2-adrenoceptor in H₉C₂ cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(5): 3629-3639.
 - 15 Li Q, Chen C, Chen X, et al. Dexmedetomidine attenuates renal fibrosis via α 2-adrenergic receptor-dependent inhibition of cellular senescence after renal ischemia/reperfusion[J]. *Life Sci*, 2018, 207: 1-8.
 - 16 Liu Y, Gu X, Liu Y. The effect of dexmedetomidine on biological behavior of osteosarcoma cells through miR-1307 expression[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 4876-4883.
 - 17 Robert RJ. Targeting ERK1/2 protein-serine/threonine kinases in human cancers[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 151-168.
 - 18 Andrew MK, James S, Simon JC. ERK1/2 inhibitors: new weapons to inhibit the RAS-regulated RAF-MEK1/2-ERK1/2 pathway[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 187: 45-60.
 - 19 Victoria CM, Laura BR, Anita W, et al. Distinctive requirement of PKC ϵ in the control of Rho GTPases in epithelial and mesenchymally transformed lung cancer cells[J]. *Oncogene*, 2019, 38(27): 5396-5412.
 - 20 Jane L, Tracey AM, Robert EM, et al. The expression and prognostic value of the guanine nucleotide exchange factors (GEFs) Trio, Vav1 and TIAM-1 in human breast cancer[J]. *Int Semin Surg Oncol*, 2008, 5: 23.
 - 21 Pavithra R, Vishalakshi N, Krishna P, et al. Role of protein kinase N2 (PKN2) in cigarette smoke-mediated oncogenic transformation of oral cells[J]. *J Cell Commun Signal*, 2018, 12(4): 709-721.
 - 22 Marc AS, Petros C, Thomas M, et al. AURKA, DLGAP5, TPX2, KIF11 and CKAP5: five specific mitosis-associated genes correlate with poor prognosis for non-small cell lung cancer patients[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2): 365-372.
 - 23 Fielding AB, Lim S, Montgomery K, et al. A critical role of integrin-linked kinase, ch-TOG and TACC3 in centrosome clustering in cancer cells[J]. *Oncogene*, 2011, 30(5): 521-534.

收稿日期: 2025 年 04 月 22 日 修回日期: 2025 年 06 月 05 日
本文编辑: 杨室淤 曹越

引用本文: 杨会, 陈磊杰, 赵敏, 等. 低浓度右美托咪定经ERK1/2依赖方式促进TRIO、PKN2和CKAP5介导的骨肉瘤细胞增殖和侵袭[J]. 医学新知, 2026, 36(2): 179-187. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202504171.

Yang H, Chen LJ, Zhao M, et al. Low-concentration Dexmedetomidine promotes the proliferation and invasion of osteosarcoma cells mediated by TRIO, PKN2 and CKAP5 via ERK1/2-dependent activation [J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(2): 179-187. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202504171.