

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.24.004
文章编号: 1005-8982 (2021) 24-0019-06

消化系统疾病专题·论著

染色体缩合调控子2对食管癌小鼠细胞增殖的影响及其机制研究*

陈民彪, 黄明芳, 廖绪强, 蔡仁中
(海南省人民医院 胸外科, 海南 海口 570311)

摘要: **目的** 探讨染色体缩合调控子2(RCC2)对食管癌小鼠细胞增殖的影响及其作用机制。**方法** 提取食管癌小鼠食管组织及原代细胞, 分组进行转染, 采用CCK-8检测细胞增殖水平, RT-PCR和Western blotting检测RCC2、SOX2及增殖细胞核抗原(PCNA)、锌指蛋白(Snail)的表达, 荧光素酶实验分析RCC2与SOX2的靶向关系。**结果** RCC2在食管癌组织中表达上调($P < 0.05$); 过表达RCC2后食管癌小鼠细胞增殖水平升高, 而抑制RCC2表达后细胞增殖水平降低($P < 0.05$); 过表达RCC2后细胞中SOX2和SOX2靶基因PCNA、Snail相对表达量升高($P < 0.05$), 而抑制RCC2表达后SOX2、PCNA、Snail相对表达量降低($P < 0.05$); 荧光素酶实验结果显示RCC2与SOX2存在靶向调控关系。**结论** RCC2通过上调SOX2及其靶基因表达, 提高食管癌小鼠细胞增殖能力, 促进肿瘤细胞的发生、发展。

关键词: 食管癌; 细胞增殖; 染色体缩合调控子2; 性别决定区Y框蛋白2; 小鼠

中图分类号: R735.1

文献标识码: A

The effect of regulator of chromosome condensation 2 on the cell proliferation in esophageal cancer mouse models and its mechanisms*

Min-biao Chen, Ming-fang Huang, Xu-qiang Liao, Ren-zhong Cai
(Department of Thoracic Surgery, Hainan General Hospital, Haikou, Hainan 570311, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of regulator of chromosome condensation 2 (RCC2) on the cell proliferation in mouse models with esophageal cancer and the underlying mechanisms. **Methods** Esophageal tissues and primary cells from esophageal cancer mouse models and normal mice were extracted. Gene transfection was applied to regulate the expression of RCC2. The cell proliferation was detected via cell counting kit-8 (CCK-8), the expression of RCC2, sex-determining region Y-box 2 (SOX2), proliferating cell nuclear antigen (PCNA), and zinc finger protein Snail was determined via RT-PCR and Western blot, and the targeting relationship between RCC2 and SOX2 was analyzed via luciferase assay. **Results** The expression of RCC2 was upregulated in the esophageal cancer tissues ($P < 0.05$). The cell proliferation was increased after the overexpression of RCC2 ($P < 0.05$), and was decreased after the inhibition of RCC2 expression ($P < 0.05$). Following the overexpression of RCC2, the levels of SOX2 and its target genes, PCNA and Snail, were significantly increased ($P < 0.05$), while the levels of SOX2, PCNA and Snail were significantly reduced after the inhibition of RCC2 expression ($P < 0.05$). Luciferase assays showed that there was a targeting relationship between RCC2 and SOX2. **Conclusions** RCC2 can enhance the cell proliferation in esophageal cancer mouse models by up-regulating the expression of SOX2 and its target genes, thereby further promoting the tumor formation and progression.

收稿日期: 2021-09-02

* 基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目(No: 18A200050)

Keywords: esophageal cancer; cell proliferation; regulator of chromosome condensation 2; sex determining region Y-box 2; mice

随着人们生活方式和饮食习惯的变化,食管癌发病率呈逐渐升高的趋势^[1]。食管癌是一种起源于食管鳞状上皮和柱状上皮的恶性肿瘤,其发生与遗传、环境等多种因素有关^[2],具体病因尚未完全明确。细胞周期失控及异常增殖是肿瘤发生的重要机制之一。染色体缩合调节因子2(regulator of chromosome condensation 2, RCC2)是染色体乘客复合体的重要组成部分,与多种增殖及凋亡抑制基因共同作用,参与细胞增殖过程^[3]。有研究发现,RCC2靶向调节性别决定区Y框蛋白2(sex determining region Y-box 2, SOX2)参与胃癌细胞的增殖和转移,但该通路在食管癌中的作用报道较少^[4]。SOX2是一种可调节胚胎和组织发育的干细胞转录因子,多项研究发现其在食管癌中表达上调^[5-6],但是否受到RCC2的调控尚不明确。本研究探讨RCC2在食管癌小鼠细胞中的表达,并分析其是否能靶向调控SOX2,影响食管癌细胞的增殖,以期为临床治疗提供新靶点和思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选取6~8周龄雄性SPF级C57BL/6J小鼠30只,购自湖南省动物实验中心,实验动物生产许可证号:SCXK(湘)2017-0008号,实验动物使用许可证号:SYXK(湘)2017-0167。体质量180~200 g,饲养温度22~24℃,每日给予充足动物饲料及饮水。本研究经医院动物伦理委员会审核通过。

1.2 主要试剂及仪器

RCC2 mimics、RCC2 inhibitor及对应阴性对照质粒购自中国科学院上海细胞库,RPMI 1640培养基及胎牛血清(美国Gibco公司),青链霉素(美国Invitrogen公司),胰酶(福建基诺生物科技有限公司),RIPA裂解液(上海碧云天生物技术有限公司),Lipofectamine 2000转染试剂盒(美国Thermo Fisher Scientific公司),RNA提取试剂盒(美国Merk & Co Inc),PCR试剂盒(日本TaKaRa公司),鼠抗人RCC2、SOX2、PCNA、Snail单克隆抗体及兔抗鼠二抗购自美国Sigma公司,CCK-8试剂盒

(武汉默沙克生物有限公司)。Transwell小室(北京优尼康生物科技有限公司),酶标仪(美国迈瑞MR-96A型),T100型PCR扩增仪(美国Bio-Rad公司),371型二氧化碳CO₂培养箱(美国Thermo Fisher Scientific公司)。

1.3 方法

1.3.1 食管癌小鼠模型的复制及细胞提取 小鼠每日饮用100 g/L 4-硝基喹啉-1-氧化物(4-nitroquinoline-1-oxide, 4-NQO)灭菌水(配制方法:将4-NQO溶解于1,2-丙二醇,配制成为5 g/L质量浓度的溶液,再加入高压灭菌水进一步稀释成100 g/L质量浓度的溶液),连续喂养10周后改饮用灭菌水喂养至18周,观察小鼠进食、饮水情况及毛色变化,并监测小鼠体质量。第18周时采用颈椎脱臼法处死小鼠,打开胸腔取出食管组织。剪碎食管组织,37℃水浴条件下加入胰酶消化10 min,反复操作3次,细胞混合液3 000 r/min离心5 min,取上层细胞悬液,PBS洗涤,在含10%胎牛血清的DMEM/F12中重悬,接种在培养皿,CO₂培养箱中培养。在显微镜下观察到上皮样形态,鉴定为食管癌细胞后,在培养箱中进一步培养、传代,采用第3代细胞进行转染。

1.3.2 细胞转染及培养 将提取的食管癌细胞在含10%胎牛血清和1%青链霉素的1640培养液中培养,取对数生长期细胞进行转染,采用Lipofectamine 2000转染试剂将RCC2 mimics、RCC2 inhibitor或mimics-NC、inhibitor-NC对照序列转染入细胞中,并分别作为RCC2 mimics组、RCC2 inhibitor组、mimics-NC组、inhibitor-NC组。另选未处理的食管癌细胞作为对照组,转染后继续孵育48 h。

1.3.3 CCK-8检测细胞增殖 细胞培养24 h、48 h、72 h时,各组分别加入10 μl CCK-8试剂,37℃避光孵育2 h,以空白孔调零,加入150 μl DMSO溶解,测定450 nm处吸光度值,以OD值反映细胞增殖能力。每组重复操作3次,取平均值。

1.3.4 逆转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)检测RCC2、SOX2、PCNA、Snail mRNA相对表达量 采用Trizol

试剂盒提取细胞总 RNA, 并测定样品浓度, 确定合格后逆转录成 cDNA。PCR 反应条件: 95℃ 预变性 30 s, 95℃ 变性 5 s, 60℃ 退火 30 s, 74℃ 延伸 30 s,

共 40 个循环, 记录每个基因的 C_t 值, 目的基因相对表达量以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示。引物序列由上海生工生物工程有限公司提供, 引物序列见表 1。

表 1 RT-PCR 引物序列

基因	引物序列	引物长度/bp
RCC2	正向: 5'-CAAACGUGGUUGUACGAGA-3'	502
	反向: 5'-UCCAAGCGAUUCAACGUUA-3'	
SOX2	正向: 5'-ACAC-CAATCCCATCCACACT-3'	175
	反向: 5'-GCAAACCTTCCTG-CAAAGCTC-3'	
PCNA	正向: 5'-AAGCCGAAACCAGCTAGACTTTTC-3'	314
	反向: 5'-TGCCCGAGTGCCAACAA-3'	
Snail	正向: 5'-AGACTTTACCTTCGAGCAGCCCTACGACCAGGCC-3'	883
	反向: 5'-AAGGCCTTCAACTGCAAATACTGCAACAAGGAATA-3'	
GAPDH	正向: 5'-CCACTCCTCCACCTTTGAC-3'	190
	反向: 5'-ACCCTCTTGCTGTACCCA-3'	

1.3.5 Western blotting 检测 RCC2、SOX2、PCNA、Snail 蛋白相对表达量 细胞培养 48 h 后去除培养液, PBS 洗涤, 加入细胞裂解液, 3 000 r/min 离心 5 min, 取上清液。采用 SDA-PAGE 检测细胞目的蛋白相对表达量, 配置胶体, 制备蛋白样品, 上样 (蛋白样品和 Maker), 电泳, 转膜, 封闭, 分别加一抗、二抗孵育, 洗膜, 显影, 标记获得的蛋白条带, 采用 Image Lab 软件测定蛋白条带灰度值, 并计算目的蛋白相对表达量。

1.3.6 荧光素酶实验 按照荧光素酶试剂盒说明书进行操作, 将细胞按 2×10^5 个/孔的密度接种到 12 孔板中, 共转染 RCC2、SOX2。将 SOX2 野生型、突变型质粒分别与 RCC2 mimics、mimics-NC 共转染至细胞 (分别作为 RCC2 和野生型 SOX2-wt 共转染组、突变型 SOX2-mut 共转染组), 培养 48 h, 去除培养液后 PBS 洗涤, 加入细胞裂解液, 在 4℃ 条件下震荡 10 min, 40℃、1 000 r/min 离心 3 min, 取上清液进行发光检测。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或单因素方差分析或重复测量设计的方差分析, 进一步两两比较用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组和对照组 RCC2 的表达

实验组和对照组 RCC2 mRNA 相对表达量分别为 (1.48 ± 0.35) 和 (1.06 ± 0.22) , 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 1.254, P = 0.029$), 实验组高于对照组。

2.2 各组细胞增殖情况

RCC2 mimics 组、mimics-NC 组、RCC2 inhibitor 组、inhibitor-NC 组、对照组细胞培养 0 h、24 h、48 h、72 h 时增殖情况比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果显示: ①不同时间点细胞增殖有差异 ($F = 103.803, P = 0.000$); ②各组细胞增殖有差异 ($F = 13.012, P = 0.000$); ③各组细胞增殖变化趋势有差异 ($F = 56.475, P = 0.000$)。0 h、24 h 时各组细胞增殖无明显差异 ($P > 0.05$)。48 h、72 h 时, 与对照组比较, RCC2 inhibitor 组细胞增殖减少 ($P < 0.05$), 其余各组增加 ($P < 0.05$); 与对应阴性对照组比较, RCC2 mimic 组细胞增殖增加 ($P < 0.05$), RCC2 inhibitor 组细胞增殖减少 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 各组细胞 RCC2、SOX2、PCNA、Snail mRNA 相对表达量

RCC2 mimics 组、mimics-NC 组、RCC2 inhibitor 组、inhibitor-NC 组、对照组细胞 RCC2、SOX2、PCNA、Snail mRNA 相对表达量比较, 经单因素方

表 2 各组不同时间点细胞增殖比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	0 h	24 h	48 h	72 h
RCC2 mimic 组	0.14 ± 0.03	0.37 ± 0.06	1.26 ± 0.11	1.84 ± 0.20
mimic-NC 组	0.16 ± 0.04	0.34 ± 0.07	0.81 ± 0.09	1.26 ± 0.14
RCC2 inhibitor 组	0.13 ± 0.02	0.30 ± 0.05	0.47 ± 0.06	0.53 ± 0.07
inhibitor-NC 组	0.15 ± 0.03	0.35 ± 0.07	0.84 ± 0.09	1.23 ± 0.15
对照组	0.14 ± 0.05	0.36 ± 0.04	0.74 ± 0.08	1.15 ± 0.13

差分析, 差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步两两比较结果: 对照组低于 RCC2 mimics 组、mimics-NC 组、inhibitor-NC 组($P<0.05$); 与对应阴性对照组比较, RCC2 mimic 组升高($P<0.05$), RCC2 inhibitor 组降低($P<0.05$)。见表 3 和图 1。

表 3 各组细胞 RCC2、SOX2、PCNA、Snail mRNA 相对表达量比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	RCC2 mRNA	SOX2 mRNA	PCNA mRNA	Snail mRNA
RCC2 mimic 组	1.41 ± 0.39	2.34 ± 0.78	1.28 ± 0.32	1.56 ± 0.42
mimic-NC 组	1.12 ± 0.34	1.45 ± 0.32	1.04 ± 0.24	1.12 ± 0.25
RCC2 inhibitor 组	0.23 ± 0.05	0.26 ± 0.07	0.19 ± 0.06	0.27 ± 0.04
inhibitor-NC 组	1.09 ± 0.23	1.42 ± 0.30	1.01 ± 0.26	1.09 ± 0.23
对照组	1.05 ± 0.34	1.38 ± 0.39	0.96 ± 0.35	1.01 ± 0.20
F 值	67.020	83.541	42.650	51.203
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

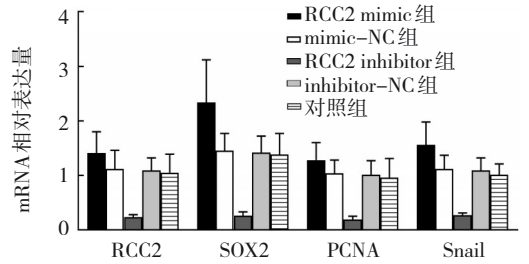


图 1 各组细胞 RCC2、SOX2、PCNA、Snail mRNA 相对表达量比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

2.4 各组细胞 RCC2、SOX2、PCNA、Snail 蛋白相对表达量

RCC2 mimics 组、mimics-NC 组、RCC2 inhibitor 组、inhibitor-NC 组、对照组细胞 RCC2、SOX2、PCNA、Snail 蛋白相对表达量比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步两两比较结果: 对照组低于 RCC2 mimics 组、mimics-NC 组、inhibitor-NC 组($P<0.05$); 与对应阴性对照组比较,

RCC2 mimic 组升高($P<0.05$), RCC2 inhibitor 组降低($P<0.05$)。见表 4 和图 2、3。

表 4 各组细胞 RCC2、SOX2、PCNA、Snail 蛋白相对表达量比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	RCC2 蛋白	SOX2 蛋白	PCNA 蛋白	Snail 蛋白
RCC2 mimic 组	1.52 ± 0.35	2.36 ± 0.72	1.43 ± 0.26	1.62 ± 0.43
mimic-NC 组	1.24 ± 0.26	1.52 ± 0.23	0.94 ± 0.17	0.58 ± 0.07
RCC2 inhibitor 组	0.26 ± 0.05	0.24 ± 0.04	0.14 ± 0.03	0.20 ± 0.05
inhibitor-NC 组	1.21 ± 0.28	1.49 ± 0.26	0.97 ± 0.15	0.62 ± 0.08
对照组	1.15 ± 0.22	1.28 ± 0.22	0.91 ± 0.24	0.49 ± 0.06
F 值	107.231	63.574	30.621	78.174
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

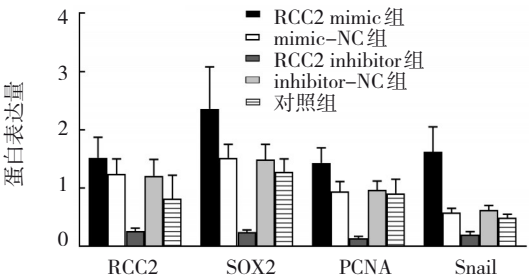
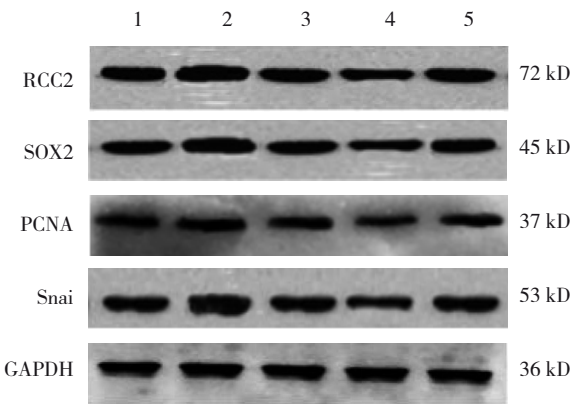


图 2 各组细胞 RCC2、SOX2、PCNA、Snail 蛋白相对表达量比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)



1: 对照组; 2: RCC2 mimics 组; 3: mimics-NC 组; 4: RCC2 inhibitor 组; 5: inhibitor-NC 组。

图 3 各组细胞 RCC2、SOX2、PCNA、Snail 蛋白的表达

2.5 各组细胞荧光素酶活性比较

荧光素酶实验结果显示, mimics-NC 组、RCC2 和野生型 SOX2-wt 共转染组、突变型 SOX2-mut 共转染组的荧光素酶活性分别为 (0.98 ± 0.13)、(1.27 ± 0.24) 和 (0.91 ± 0.17), 经单因素方差分析, 差异有统计学意义($F=32.610, P=0.000$)。进一步两

两比较结果: 与 mimics-NC 组比较, RCC2 和野生型 SOX2-wt 共转染组荧光素酶活性升高 ($t=5.819$, $P=0.000$); 而 mimics-NC 组与突变型 SOX2-mut 共转染组荧光素酶活性比较, 差异无统计学意义 ($t=1.792$, $P=0.078$)。

3 讨论

食管癌是多因素、多基因共同作用的结果, 病因和发病机制复杂。近年来, 细胞周期及相关信号通路调节蛋白在癌症方面的研究逐渐成为热点。大量研究显示, 细胞周期调节因子的功能缺陷在食管癌发生、发展过程中起到重要作用^[7]。RCC2 是一种通过相关信号通路参与细胞周期调控的蛋白, 目前发现其在多种肿瘤细胞生物学行为中发挥作用, 如沉默 RCC2 表达后, 胃癌细胞增殖能力受到抑制^[8]。RCC2 可通过 MAPK/JNK 信号通路, 诱导肺癌细胞迁移, 参与结肠癌细胞的上皮间质化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 过程^[9]。还有研究发现, RCC2 在乳腺癌细胞中表达上调, 且能作用于整联蛋白黏附复合物参与细胞迁移, 提示 RCC2 在细胞增殖和信号传导过程中起到一定作用^[10]。本研究结果表明, 食管癌小鼠食管组织中 RCC2 表达高于正常小鼠, 提示 RCC2 在食管癌中表达上调。过表达 RCC2 后细胞增殖增加, 抑制 RCC2 表达后细胞增殖减少, 提示 RCC2 可能通过调控细胞周期, 参与食管癌细胞增殖。

SOX2 是转录因子 SOX 家族的成员, 与靶基因 HMG 结构域结合, 参与调控胚胎发育、维持细胞的干性和自我更新等过程^[11]。上皮来源的恶性肿瘤, 如食管癌、肺癌、口腔癌、皮肤癌等, 均可见 SOX2 表达上调, 提示 SOX2 可能与肿瘤 EMT 过程有关^[12]。还有研究发现, SOX2 通过调控胃癌细胞周期, 阻滞细胞凋亡, 从而影响胃上皮细胞的生长, 并与胃癌临床预后不良有关^[13], 提示 SOX2 可能通过调控肿瘤细胞周期, 参与肿瘤进展。目前发现 SOX2 的启动子区与 PCNA、Snail 存在多个结合位点, 其中 PCNA 是一种 DNA 聚合酶的辅助蛋白, 在细胞 DNA 复制过程不可或缺, 其在细胞静止期表达水平较低, G1 期开始增加, S 期达到峰值, 随后 G2 期明显下降, 因此其表达水平能有效评价肿瘤细胞 DNA 合成状态和细胞增殖动力水

平^[14]。MO 等^[15]研究发现, SOX2 能通过调控同样为转录因子的 Snail, 参与食管鳞癌的恶化。还有研究发现, 抑制 SOX2 表达后, 胃癌细胞增殖能力受限, PCNA 蛋白表达水平明显下降^[16]。与 SOX2 相同的是, Snail 也是一种转录因子, 是最早发现的 Snail 超家族成员, 在食管癌、胃癌、结肠癌等多种恶性肿瘤中表达上调^[17]。Snail 是肿瘤细胞 EMT 过程的标志物之一, 与肿瘤复发、转移密切相关。相关研究发现, SOX2 能分别靶向作用 PCNA、Snail, 增强小鼠成瘤能力, 促进食管癌细胞的增殖和自我更新^[18]。本研究结果表明, RCC2 与 SOX2 具有靶向调控作用。过表达 RCC2 后, 细胞中 SOX2 及 SOX2 靶基因 PCNA、Snail 相对表达量均明显升高, 反之降低, 提示 RCC2 可靶向调控 SOX2 及其靶基因, 从而促进食管癌细胞增殖。相关研究发现, 胃癌细胞中 RCC2 过表达可抑制 SOX2 泛素化过程, 促进 SOX2 与其靶基因启动子区结合, 增强 SOX2 转录活性^[19]。还有研究认为, 在 RCC2 沉默的肺癌细胞中过表达 SOX2 能正向调控细胞存活, 拮抗 RCC2 沉默对细胞增殖的抑制作用^[20], 这可能是 RCC2 通过调控 SOX2 的表达, 促进肿瘤细胞增殖的原因之一。

综上所述, RCC2、SOX2 在食管癌细胞中均呈高表达, 且 RCC2 能通过上调 SOX2 及其靶基因的表达, 提高食管癌小鼠细胞增殖能力, 进一步对食管癌的进展产生影响。但 RCC2 调节信号通路众多, 可能有多种信号通路参与食管癌细胞增殖过程, 且目前尚不清楚 SOX2 与 RCC2 靶基因启动子区结合的作用机制。

参考文献:

- [1] HUANG F L, YU S J. Esophageal cancer: risk factors, genetic association, and treatment[J]. Asian J Surg, 2018, 41(3): 210-215.
- [2] WATANABE M, OTAKE R, KOZUKI R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer[J]. Surg Today, 2020, 50(1): 12-20.
- [3] BABA Y, NOMOTO D, OKADOME K, et al. Tumor immune microenvironment and immune checkpoint inhibitors in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Sci, 2020, 111(9): 3132-3141.
- [4] WU N, REN D, LI S, et al. RCC2 over-expression in tumor cells alters apoptosis and drug sensitivity by regulating Rac1 activation[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 67-69.

- [5] JIANG Y Y, JIANG Y, LI C Q, et al. TP63, SOX2, and KLF5 establish a core regulatory circuitry that controls epigenetic and transcription patterns in esophageal squamous cell carcinoma cell lines[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(4): 1311-1327.
- [6] CHAI Y H, LI Q H, ZHAO H Y, et al. SOX2 antagonizes WWC1 to drive YAP1 activation in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(16): 7055-7064.
- [7] CHEN Z, WU W J, HUANG Y S, et al. RCC2 promotes breast cancer progression through regulation of Wnt signaling and inducing EMT[J]. *J Cancer*, 2019, 10(27): 6837-6847.
- [8] CALDERON A A, YAMAMOTO H. RCC2 Promotes esophageal cancer growth by regulating activity and expression of the sox2 transcription factor[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(11): 1660-1674.
- [9] TAJALDINI M, SAMADI F, KHOSRAVI A, et al. Protective and anticancer effects of orange peel extract and naringin in doxorubicin treated esophageal cancer stem cell xenograft tumor mouse model[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121(4): 1095-1104.
- [10] BURANJIANG G, KUERBAN R, ABUDUWANKE A, et al. MicroRNA-331-3p inhibits proliferation and metastasis of ovarian cancer by targeting RCC2[J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(6): 1520-1529.
- [11] YUN Z, RUI C L, FENG X L, et al. Chlorogenic acid inhibits esophageal squamous cell carcinoma growth in vitro and in vivo by downregulating the expression of BMI1 and SOX2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121(4): 1096-1100.
- [12] 史会娟, 孔令玉, 吴忠冰, 等. 四物饮抑制食管癌细胞侵袭及迁移的研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(4): 7-13.
- [13] WANG P P, ZHANG W, WANG L L, et al. RCC2 interacts with small GTPase RalA and regulates cell proliferation and motility in gastric cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13(14): 3093-3103.
- [14] YUE D L, ZHANG Z, LI J Y, et al. Transforming growth factor-beta1 promotes the migration and invasion of sphere-forming stem-like cell subpopulations in esophageal cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 336(1): 141-149.
- [15] MO W J, DING Y Q, ZHAO S, et al. Identification of a 6-gene signature for the survival prediction of breast cancer patients based on integrated multi-omics data analysis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(11): 241-248.
- [16] GONG S P, CHEN Y N, MENG F L, et al. RCC2, a regulator of the RalA signaling pathway, is identified as a novel therapeutic target in cisplatin-resistant ovarian cancer[J]. *FASEB J*, 2019, 33(4): 5350-5365.
- [17] WANG W Q, XU B, ZHANG Z X, et al. RCC2 expression stimulates er-positive breast tumorigenesis[J]. *J Oncol*, 2020, 23(6): 561-562.
- [18] HISHIDA T, VAZQUEZ-FERRER E, HISHIDA-NOZAKI Y, et al. Mutations in foregut SOX2+ cells induce efficient proliferation via CXCR2 pathway[J]. *Protein Cell*, 2019, 10(7): 485-495.
- [19] 孟玮, 宗治国, 史晓宇, 等. miR-126 对结肠癌 SW480 细胞增殖、凋亡、周期及 SOX2 表达的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(4): 93-97.
- [20] CHEN J, PENG R R, NIU Z X, et al. Betulinic acid enhanced the chemical sensitivity of esophageal cancer cells to cisplatin by inducing cell pyroptosis and reducing cell stemness[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(4): 1912-1920.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 陈民彪, 黄明芳, 廖绪强, 等. 染色体缩合调控子 2 对食管癌小鼠细胞增殖的影响及其机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(24): 19-24.

Cite this article as: CHEN M B, HUANG M F, LIAO X Q, et al. The effect of regulator of chromosome condensation 2 on the cell proliferation in esophageal cancer mouse models and its mechanisms[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(24): 19-24.