

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.001

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.001>

· 论著 ·

SATB2 基因增强槲皮素抑制肾癌细胞生长的机制

叶倩倩

(荆州市荆州第五人民医院内2科, 湖北 荆州 434000)

[摘要] 目的: 探讨核基质蛋白特异AT序列结合蛋白2(special AT-rich sequence-binding protein 2, SATB2)基因及槲皮素对肾癌细胞活力、侵袭能力和凋亡的影响及机制。方法: 人肾癌786-O细胞分为空白组、重组体pcDNA3.1-SATB2组、槲皮素组和pcDNA3.1-SATB2+槲皮素组, 其中pcDNA3.1-SATB2转染参照Lipofectamine 2000说明。各组细胞处理48 h后, 通过CCK-8, Transwell小室及流式细胞术分别检测细胞活力、侵袭能力和凋亡。Western印迹法检测SATB2, STAT3, p-STAT3, MMP-2和Bcl-2蛋白表达。结果: 转染pcDNA3.1-SATB2的786-O细胞SATB2蛋白表达明显升高($P<0.05$)。pcDNA3.1-SATB2及不同浓度槲皮素均可抑制786-O细胞活力, 且槲皮素可呈现浓度和时间依赖性抑制细胞活力($P<0.05$)。pcDNA3.1-SATB2及槲皮素均可抑制786-O细胞侵袭能力, 诱导凋亡, 下调p-STAT3, MMP-2和Bcl-2表达, 而联合使用pcDNA3.1-SATB2和槲皮素对786-O细胞侵袭能力、凋亡及p-STAT3, MMP-2和Bcl-2表达影响更明显($P<0.05$)。结论: 过表达SATB2可增强槲皮素对肾癌细胞活力和侵袭能力抑制及凋亡促进作用, 机制与抑制STAT3信号通路有关。

[关键词] 肾癌; SATB2基因; 槲皮素; STAT3信号通路

Mechanism of SATB2 gene enhances quercetin on growth inhibition of renal cell carcinoma

YE Qianqian

(Second Department of Internal Medicine, Jingzhou Fifth People's Hospital, Jingzhou Hubei 434000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effect of special AT-rich sequence-binding protein 2 (SATB2) gene and quercetin on the activity, invasion and apoptosis of renal cell carcinoma (RCC) and its mechanism. **Methods:** Human renal carcinoma 786-O cells were divided into blank group, recombinant pcDNA3.1-SATB2 group, quercetin group and pcDNA3.1-SATB2+quercetin group, in which pcDNA3.1-SATB2 was transfected according to Lipofectamine 2000. After 48 hours in culture, CCK-8, Transwell chamber and flow cytometry were used to detect cell viability, invasion and apoptosis. Western blotting was used to detect the expression of SATB2, STAT3, p-STAT3, MMP-2 and Bcl-2 protein. **Results:** The expression of SATB2 protein in 786-O cells transfected with pcDNA3.1-SATB2 increased significantly ($P<0.05$). pcDNA3.1-SATB2 and quercetin with different concentrations inhibited 786-O cell viability, quercetin also inhibited cell viability in a concentration and time dependent manner ($P<0.05$).

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-19

通信作者 (Corresponding author): 叶倩倩, Email: 1722782003@qq.com

pcDNA3.1-SATB2 and quercetin could inhibit the invasive ability of 786-O cells, induce apoptosis and down-regulate the expression of p-STAT3, MMP-2 and Bcl-2. The combination of pcDNA3.1-SATB2 and quercetin had more significant effects on the invasive ability, apoptosis and the expression of p-STAT3, MMP-2 and Bcl-2 of 786-O cells ($P < 0.05$). **Conclusion:** Overexpression of SATB2 can enhance inhibition of cell viability and invasion and apoptosis promoting of quercetin on 786-O cells, which may be related to the inhibition of STAT3 signaling pathway.

Keywords renal cell carcinoma; SATB2 gene; quercetin; STAT3 signaling pathway

肾癌又称为肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC),起源于肾小管上皮细胞,是常见的泌尿系统肿瘤之一,其发生发展是一个复杂的生物学过程,有无限的增殖能力、广泛的侵袭转移能力和强大的促血管生成功能。除手术治疗早期肾癌效果较好外,大多数中晚期肾癌缺乏特异性治疗,近些年的肾癌发病率呈现明显的上升趋势^[1-2]。因此,寻找有效的肾癌治疗方法尤为重要。核基质蛋白特异AT序列结合蛋白2(special AT-rich sequence-binding protein 2, SATB2)是一种重要的核基质结合蛋白,可通过结合于核基质附着区,从而在基因转录、表达及染色体组装等过程中发挥重要作用^[3]。近年的研究^[4]表明: SATB2异常表达参与肿瘤发生和发展。肾癌组织SATB2表达明显降低,其表达降低与肾癌转移和预后不良有关^[5]。目前关于SATB2对肾癌细胞生物学特性的影响及其机制的研究尚未明确。槲皮素是一种天然的黄酮类化合物,具有抗肿瘤、抗氧化、降血脂、清除自由基等多种生物学活性。大量研究^[6-8]证实: 槲皮素对乳腺癌、肝癌、肾癌等多种肿瘤有生长抑制作用。过表达SATB2是否可增强槲皮素对肾癌细胞生长的抑制尚不清楚。本研究旨在探讨过表达SATB2与槲皮素单独、两者联合后对肾癌细胞活力、侵袭能力及凋亡的影响,并进一步研究其作用机制,为肾癌的诊疗提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 试剂和仪器

DMEM培养基、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自美国Hyclone生物公司; CCK-8试剂购自北京鼎国生物公司; Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒、BCA蛋白浓度检测试剂盒均购自上海碧云天生物公司; SATB2, STAT3, p-STAT3, MMP-2和Bcl-2抗体均购自美国CST公司; Transwell小室购自美国Costar公司; Matrigel胶、流式细胞

仪购自美国BD公司; 凝胶电泳成像分析系统购自美国Bio-Rad; 酶标仪购自美国Thermo公司。

1.2 细胞培养

人肾癌786-O细胞系购自中国科学院上海细胞库。细胞用含10% FBS的DMEM培养基培养,放置于5%体积分数CO₂, 37 °C恒温培养箱中。每天观察细胞生长状态,且每3 d换液1次。观察细胞长至80%融合时,使用胰酶消化后传代。实验用生长至对数期的细胞。

1.3 转染

转染前24 h,在6孔板中加入2 mL无血清培养基(约 2×10^5 个细胞),使转染前细胞达70%~90%融合度。将提前设计好的重组体pcDNA3.1-SATB2、空载体pcDNA3.1及按Lipofectamine 2000转染试剂分别用无血清培养基稀释,将重组体pcDNA3.1-SATB2和空载体pcDNA3.1分别与Lipofectamine 2000混合,制备成复合物。复合物加入6孔板相应的孔内,并设置空白组。孵箱中常规孵育5 h,更换含血清的培养液,继续孵育48 h。

1.4 Western 印迹法

细胞中加入适量RIPA裂解液,提取总蛋白。BCA蛋白浓度检测试剂盒对蛋白进行定量。每孔上样等量蛋白,经SDS-PAGE、转PVDF和5%脱脂奶粉封闭膜后,按照1:500比例配置SATB2, STAT3, p-STAT3, MMP-2和Bcl-2抗体孵育液,加入孵育盒,4 °C孵育过夜,洗膜,将1:2 000稀释度的HRP标记的二抗覆盖在膜上,室温孵育1 h,洗膜,将ECL滴加在PVDF膜上,Quantity-One软件分析各蛋白条带灰度值。实验重复3次。

1.5 CCK-8 法检测细胞增殖能力

以 5×10^3 个/孔接种生长至对数期的786-O细胞于96孔板,于5%体积分数CO₂, 37 °C恒温培养箱

中常规培养24 h。将pcDNA3.1-SATB2转染786-O细胞及25, 50和100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理细胞, 分别于培养的24, 48和72 h, 在每孔中加入10 μL CCK-8溶液, 于5%体积分数 CO_2 , 37 $^\circ\text{C}$ 恒温培养箱中培养2~4 h。使用酶标仪测定450 nm处的吸光度值。记录结果, 进行统计分析。实验重复3次。

1.6 Transwell 小室检测细胞侵袭能力

实验预先铺Matrigel基质胶在Transwell小室的聚碳酸酯膜上。取生长至对数期的786-O细胞, pcDNA3.1-SATB2转染786-O细胞及100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理细胞后, 胰酶消化细胞, 使细胞悬浮, 离心, 用无血清培养基调整细胞浓度为 5×10^5 个/mL。取细胞悬液200 μL 加入至Transwell小室上室中, 在下室中加入含血清的培养液500 μL , 常规条件下培养48 h, 取出Transwell小室, 使用棉签轻轻擦去未穿透微孔滤膜的上室细胞, PBS漂洗1次, 使用多聚甲醛固定和结晶紫染色后, 取下微孔滤膜, 固定载玻片上, 显微镜下($\times 200$)随机选择5个视野, 计数基底膜下细胞, 拍照, 取均值。以穿膜细胞数表示细胞侵袭能力。每组设置3个复孔, 实验重复3次。

1.7 流式细胞术检测细胞凋亡率

pcDNA3.1-SATB2转染786-O细胞及100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理细胞48 h, PBS洗涤细胞, 胰酶消化细胞, 转移至2 mL EP管中离心, 去掉上层水相液, 加细胞培养液, 再次离心和去掉上层水相液, 结合缓冲液重悬细胞。计算比例取出 1×10^5 个细胞, 分别加入5 μL 的Annexin V-FITC和5 μL 的PI, 充分混匀, 避光静置15 min, 再加300 μL 的结合缓冲液, 流式细胞仪检测(1 h内)。实验重复3次。

1.8 统计学处理

所有实验数据采用SPSS 21.0软件进行分析, 计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组差异比较采用单因素方差分析, 两两比较采SNK-q检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重组 pcDNA3.1-SATB2 转染 786-O 细胞效果

pcDNA3.1-SATB2转染786-O细胞后, SATB2蛋白表达明显高于空白组($t=20.796$, $P < 0.001$), 而转染的空载体pcDNA3.1组SATB2蛋白表达与空白组差异无统计学意义($t=0.330$, $P=0.753$; 图1)。

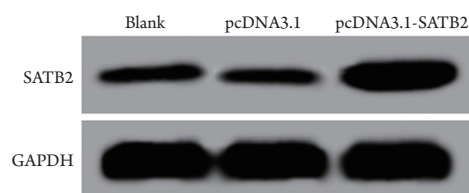


图1 Western印迹法检测pcDNA3.1-SATB2转染786-O细胞效果

Figure 1 Transfection effect of pcDNA3.1-SATB2 on 786-O cells detected by Western blot

2.2 过表达 SATB2 及槲皮素对 786-O 细胞活力的影响

通过CCK-8法检测各组细胞活力, pcDNA3.1-SATB2及不同浓度槲皮素处理786-O细胞24, 48和72 h, 细胞活力均明显降低, 且槲皮素可现浓度和时间依赖性抑制细胞活力($P < 0.05$, 图2)。选择100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素进行后续试验。

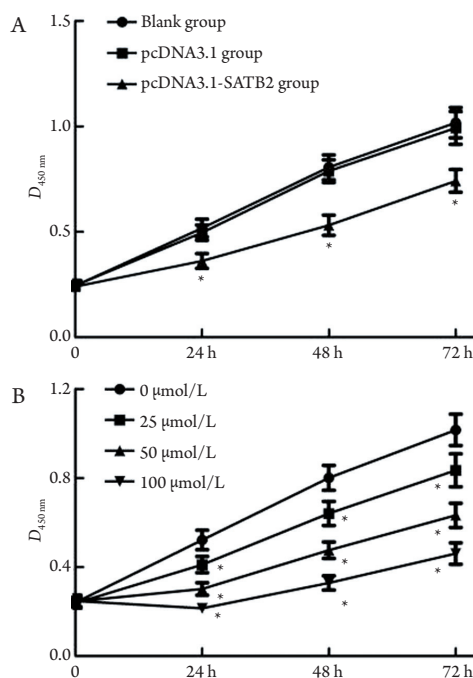


图2 过表达SATB2及槲皮素对786-O细胞活力的影响

Figure 2 Effects of overexpression of SATB2 and quercetin on 786-O cell viability

(A) CCK-8法检测过表达SATB2后的786-O细胞活力; (B) CCK-8法检测不同浓度槲皮素处理后的786-O细胞活力。与空白组或0 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素比较, $*P < 0.05$ 。

(A) 786-O cell viability after overexpression of SATB2 detected by CCK-8 assay; (B) 786-O cell viability after different concentrations of quercetin treatment detected by CCK-8 assay. Compared with blank group or 0 $\mu\text{mol/L}$ quercetin, $*P < 0.05$.

2.3 过表达 SATB2 及槲皮素对 786-O 细胞侵袭能力的影响

通过Transwell小室检测各组细胞的侵袭能力, 过表达SATB2及槲皮素均可抑制786-O细胞侵袭能力, 与空白组比较差异有统计学意义($t_1=5.930$, $P_1<0.001$; $t_2=8.422$, $P_2<0.001$), 两者联合组细胞侵袭能力明显低于pcDNA3.1-SATB2及槲皮素单独使用($t_1=11.114$, $P_1<0.001$; $t_2=8.622$, $P_2<0.001$; 图3, 表1)。

2.4 过表达 SATB2 及槲皮素对 786-O 细胞凋亡的影响

过表达SATB2及槲皮素均可诱导786-O细胞凋亡, 与空白组比较差异有统计学意义($P<0.05$), 两者联合组细胞凋亡明显高于pcDNA3.1-SATB2及槲皮素单独使用($P<0.05$; 图4, 表2)。

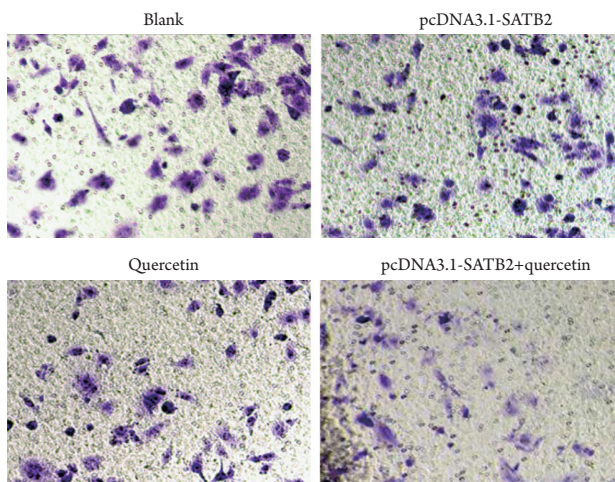


图3 过表达SATB2及槲皮素对786-O细胞侵袭能力的影响
Figure 3 Effects of overexpression of SATB2 and quercetin on invasive ability of 786-O cells

2.5 过表达 SATB2 及槲皮素对 786-O 细胞 STAT3 信号通路的影响

通过Western印迹法检测各组细胞STAT3, p-STAT3, MMP-2和Bcl-2的蛋白表达; pcDNA3.1-SATB2组和槲皮素组p-STAT3, MMP-2和Bcl-2表达均明显低于空白组(pcDNA3.1-SATB2组: $t_{p-STAT3}=9.668$, $P_{p-STAT3}<0.001$; $t_{MMP-2}=12.108$, $P_{MMP-2}<0.001$; $t_{Bcl-2}=12.462$, $P_{Bcl-2}<0.001$; 槲皮素组: $t_{p-STAT3}=10.465$, $P_{p-STAT3}=0.000$; $t_{MMP-2}=12.444$, $P_{MMP-2}<0.001$; $t_{Bcl-2}=13.009$, $P_{Bcl-2}<0.001$), 高于pcDNA3.1-SATB2+槲皮素组(pcDNA3.1-SATB2组: $t_{p-STAT3}=5.282$, $P_{p-STAT3}=0.001$; $t_{MMP-2}=3.363$, $P_{MMP-2}=0.010$; $t_{Bcl-2}=5.557$, $P_{Bcl-2}=0.001$; 槲皮素组: $t_{p-STAT3}=4.485$, $P_{p-STAT3}=0.002$; $t_{MMP-2}=3.027$, $P_{MMP-2}=0.016$; $t_{Bcl-2}=5.010$, $P_{Bcl-2}=0.001$)。4组细胞STAT3表达差异无统计学意义($P>0.05$; 图5, 表3)。

表1 过表达SATB2及槲皮素对786-O细胞侵袭能力的影响
Table 1 Effect of overexpression of SATB2 and quercetin on invasive ability of 786-O Cells

组别	穿模细胞数
空白组	211.4 ± 12.8
pcDNA3.1-SATB2组	166.9 ± 9.5 [*]
槲皮素组	148.2 ± 7.6 [*]
pcDNA3.1-SATB2+槲皮素组	83.5 ± 5.1
F	100.113
P	<0.001

与空白组比较, $*P<0.05$; 与pcDNA3.1-SATB2+槲皮素组比较, $*P<0.05$ 。

Compared with the blank group, $*P<0.05$; compared with the pcDNA3.1-SATB2 + quercetin group, $*P<0.05$.

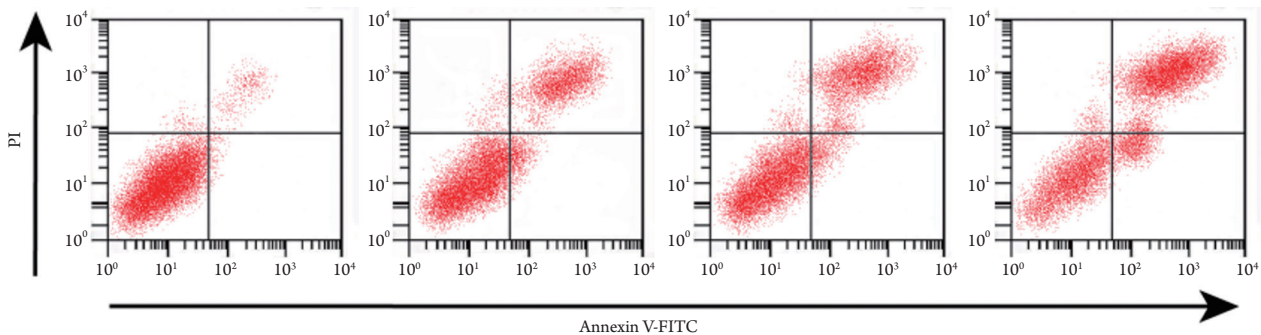


图4 流式细胞术检测过表达SATB2及槲皮素处理786-O细胞后的凋亡率
Figure 4 Apoptotic rate of 786-O cells treated with over-expression of SATB2 and quercetin detected by flow cytometry

表2 流式细胞术检测过表达SATB2及槲皮素处理786-O细胞后的凋亡率

Table 2 Apoptotic rate of 786-O cells treated with overexpression of SATB2 and quercetin detected by flow cytometry

组别	凋亡率/%
空白组	2.18 ± 0.23
pcDNA3.1-SATB2组	16.42 ± 1.87* [#]
槲皮素组	19.11 ± 1.06* [#]
pcDNA3.1-SATB2+槲皮素组	30.26 ± 2.69
F	134.430
P	<0.001

与空白组比较, * $P < 0.05$; 与pcDNA3.1-SATB2+槲皮素组比较, [#] $P < 0.05$

Compared with the blank group, * $P < 0.05$; compared with the pcDNA3.1-SATB2 + quercetin group, [#] $P < 0.05$.

表3 STAT3, p-STAT3, MMP-2和Bcl-2的蛋白相对表达量

Table 3 Relative protein expression of STAT3, p-STAT3, MMP-2 and Bcl-2

组别	STAT3	p-STAT3	MMP-2	Bcl-2
空白组	0.672 ± 0.058	0.201 ± 0.018	0.444 ± 0.039	0.464 ± 0.052
pcDNA3.1-SATB2组	0.659 ± 0.054	0.104 ± 0.012* [#]	0.192 ± 0.023* [#]	0.168 ± 0.020* [#]
槲皮素组	0.655 ± 0.055	0.096 ± 0.010* [#]	0.185 ± 0.018* [#]	0.155 ± 0.016* [#]
pcDNA3.1-SATB2+槲皮素组	0.664 ± 0.059	0.051 ± 0.006	0.122 ± 0.015	0.036 ± 0.005
F	0.050	79.192	93.569	117.588
P	0.984	<0.001	<0.001	<0.001

与空白组比较, * $P < 0.05$; 与pcDNA3.1-SATB2+槲皮素组比较, [#] $P < 0.05$ 。

Compared with the blank group, * $P < 0.05$; compared with the pcDNA3.1-SATB2 + quercetin group, [#] $P < 0.05$.

3 讨论

肾癌是常见的泌尿系统肿瘤之一, 具有恶性程度高、易复发和转移的特点, 目前以手术切除和放和/或化疗为主, 但效果并不理想, 尤其是晚期肾癌。近些年来, 肾癌的分子靶向治疗成为研究热点^[9]。SATB2基因定位于2号染色体长臂33区, 在染色体重组和转录、调控等过程中发挥重要作用, 其表达与肿瘤侵袭、淋巴结转移及临床分期有关^[10]。SATB2可影响肿瘤细胞生长。如SATB2表达减少可增加结直肠癌上皮间质转化, 从而促进癌细胞的侵袭和转移^[11]; 胃癌中SATB2表达降低, 过表达SATB2可抑制胃癌细胞的增殖和迁移能力^[12]; miR-31可靶向SATB2抑制乳腺癌细胞

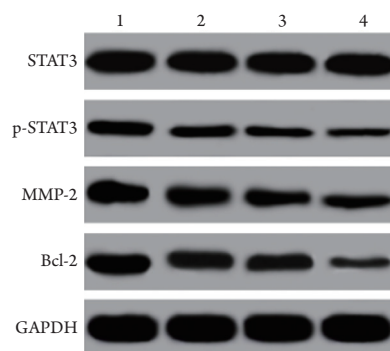


图5 过表达SATB2及槲皮素对786-O细胞STAT3信号通路的影响

Figure 5 Effects of overexpression of SATB2 and quercetin on STAT3 signaling pathway in 786-O cells

1: 空白组; 2: pcDNA3.1-SATB2组; 3: 槲皮素组; 4: pcDNA3.1-SATB2+槲皮素组。

1: blank group; 2: pcDNA3.1-SATB2 group; 3: quercetin group; 4: pcDNA3.1-SATB2+quercetin group.

的侵袭和迁移能力^[13]。以上研究提示SATB2在肿瘤中的重要作用。但目前SATB2对肾癌的影响研究较少。肾癌组织SATB2表达明显降低, 其表达降低与肾癌转移和预后不良有关^[5]。本研究将重组体pcDNA3.1-SATB2转染人肾癌786-O细胞, 细胞SATB2表达明显升高, 上调SATB2表达可抑制786-O细胞活力、侵袭能力, 并促进细胞凋亡。这提示上调SATB2表达可抑制肾癌发展。

我国中药资源丰富, 多种中药的有效成分表现出明显的抗肿瘤作用。槲皮素是一种天然的黄酮类化合物。近些年研究^[14]表明: 槲皮素可抑制多种肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移能力, 并促进多种肿瘤细胞凋亡及增强其他抗肿瘤药物的敏感性。不同浓度的槲皮素均可抑制肝癌细胞生长, 且呈现出浓度

依赖性^[15]。槲皮素可抑制肾癌细胞增殖、侵袭和迁移能力,并诱导细胞凋亡^[16-17]。本研究选择25~100 μmol/L的槲皮素处理786-O细胞,发现不同浓度槲皮素均可抑制786-O细胞活力,且呈现出浓度及时间依赖性。因此,选择100 μmol/L槲皮素作为研究对象。细胞侵袭能力及凋亡率检测结果显示:槲皮素可抑制786-O细胞侵袭能力,并诱导细胞凋亡,这与既往研究结果一致。过表达SATB2与槲皮素联合使用后细胞活力和侵袭能力明显低于过表达SATB2或槲皮素单用,凋亡率高于过表达SATB2或槲皮素单用。提示过表达SATB2可增强槲皮素对肾癌细胞生长的抑制。

信号转导与转录活化因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)是STAT家族重要成员,在肿瘤发生发展过程中,STAT3信号通路持续激活,其激活可导致细胞的增殖异常和恶性转化,目前已被定义为癌基因^[18]。已有大量研究^[19-20]表明:激活肾癌、肝癌等多种肿瘤细胞中STAT3信号可通过调节下游*cyclinD1*, *MMP-2*和*Bcl-2*等基因表达,影响肿瘤细胞发生发展。细胞基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是一类可降解细胞外基质的蛋白溶解酶家族,对癌细胞的侵袭和迁移有促进作用。*MMP-2*为MMPs家族的重要一员,已有研究^[21]表明:抑制*MMP-2*表达可降低肾癌细胞的侵袭和迁移能力。*Bcl-2*家族在细胞凋亡过程中发挥重要作用。*Bcl-2*是*Bcl*家族的抑凋亡蛋白,抑制其表达可促进肾癌细胞的凋亡^[22]。*SATB2*基因过表达后显著促进口腔鳞癌细胞的增殖能力,上调磷酸化的STAT3表达^[23]。本研究结果显示:过表达SATB2及槲皮素均可下调786-O细胞p-STAT3, *MMP-2*和*Bcl-2*表达,联合使用对p-STAT3, *MMP-2*和*Bcl-2*表达抑制更明显。提示过表达SATB2及槲皮素可通过下调STAT3信号通路抑制肾癌细胞生长。

综上所述,过表达SATB2可增强槲皮素对786-O细胞活力和侵袭能力的抑制及凋亡促进作用,机制可能与其抑制STAT3信号通路有关。提示过表达SATB2及槲皮素联合使用可能是肾癌治疗的一个新途径。

参考文献

- Zhang H, Yang F, Chen SJ, et al. Upregulation of long non-coding RNA MALAT1 correlates with tumor progression and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(4): 2947-2955.
- Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2246-2254.
- Tian W, Wang G, Liu Y, et al. The miR-599 promotes non-small cell lung cancer cell invasion via SATB2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(1): 35-40.
- Gan X, Jiang J, Wu G, et al. SATB2 induces stem-like properties and promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(12): 11932-11940.
- Guo C, Xiong D, Yao X, et al. Decreased SATB2 expression is associated with metastasis and poor prognosis in human clear cell renal cell carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(4): 3710-3718.
- Rivera AR, Castillo-Pichardo L, Gerena Y, et al. Anti-breast cancer potential of quercetin via the Akt/AMPK/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling cascade[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157251.
- Guan X, Gao M, Xu H, et al. Quercetin-loaded poly (lactic-co-glycolic acid)-d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate nanoparticles for the targeted treatment of liver cancer[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(9): 3307-3318.
- Meng FD, Li Y, Tian X, et al. Synergistic effects of snail and quercetin on renal cell carcinoma Caki-2 by altering AKT/mTOR/ERK1/2 signaling pathways[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 6157-6168.
- Fu H, Song W, Chen X, et al. MiRNA-200a induce cell apoptosis in renal cell carcinoma by directly targeting SIRT1[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 437(1/2): 143-152.
- Kriegsmann M, Harms A, Longuespée R, et al. Role of conventional immunomarkers, HNF 4-α and SATB 2, in the differential diagnosis of pulmonary and colorectal adenocarcinomas[J]. *Histopathology*, 2018, 72(6): 997-1006.
- Gu JF, Wang GQ, Gao YC, et al. Overexpression of miR-599 is associated with metastasis in colorectal cancer via inhibition of SATB2[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(6): 6701-6709.
- Wu L, Chen J, Qin Y, et al. SATB2 suppresses gastric cancer cell proliferation and migration.[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(4): 4597-4602.
- Luo LJ, Yang F, Ding JJ, et al. MiR-31 inhibits migration and invasion by targeting SATB2 in triple negative breast cancer[J]. *Gene*, 2016, 594(1): 47-58.
- Wu Q, Needs PW, Lu Y, et al. Different antitumor effects of quercetin, quercetin-3'-sulfate and quercetin-3-glucuronide in human breast cancer MCF-7 cells[J]. *Food Funct*, 2018, 9(3): 1736-1746.
- Guo D, Wu C, Li J, et al. Synergistic Effect of Functionalized Nickel Nanoparticles and Quercetin on Inhibition of the SMMC-7721 Cells Proliferation[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2009, 4(12):1395-1402.
- 范宗荣, 张志强, 于德新, 等. 槲皮素对人肾癌细胞株细胞增殖、侵袭及其 VEGF 表达的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(8):

- 887-890.
- FAN Zongrong, ZHANG Zhiqiang, YU Dexin, et al. Effects of quercetin on proliferation, invasion and VEGF protein expression on human renal cell cancer of ACHN cell line[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2012, 47(8): 887-890.
17. 关友良, 曲更庆, 姜华茂. 槲皮素对肾癌786-0细胞增殖、凋亡的影响及其机制探讨[J]. 山东医药, 2012, 52(18): 30-31.
- GUAN Youliang, QU Gengqing, JIANG Huamao. Effect of quercetin on proliferation and apoptosis of renal carcinoma 786-0 cells and its mechanisms[J]. Shandong Medical Journal, 2012, 52(18): 30-31.
18. Genini D, Brambilla L, Laurini E, et al. Mitochondrial dysfunction induced by a SH2 domain-targeting STAT3 inhibitor leads to metabolic synthetic lethality in cancer cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(25): E4924-E4933.
19. Wei X, Yu L, Li Y. PBX1 promotes the cell proliferation via JAK2/STAT3 signaling in clear cell renal carcinoma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(3): 650-657.
20. Kim B, Park B. Saffron carotenoids inhibit STAT3 activation and promote apoptotic progression in IL-6-stimulated liver cancer cells[J]. Oncol Rep, 2018, 39(4): 1883-1891.
21. Guan B, Yan R, Huang JW, et al. Activation of G protein coupled estrogen receptor (GPER) promotes the migration of renal cell carcinoma via the PI3K/AKT/MMP-9 signals[J]. Cell Adh Migr, 2018, 12(2): 109-117.
22. Lampinen AM, Virman JP, Bono P, et al. Novel angiogenesis markers as long-term prognostic factors in patients with renal cell cancer[J]. Clin Genitourin Cancer, 2017, 15(1): e15-e24.
23. 高洁, 詹甜甜, 葛昕, 等. SATB2在口腔鳞癌中的表达及对细胞增殖的影响[J]. 口腔生物医学, 2017, 8(2): 75-79.
- GAO Jie, ZHAN Tiantian, GE Xin, et al. Expression of SATB2 in oral squamous cell carcinoma and its effect on cell proliferation[J]. Oral Biomedicine, 2017, 8(2): 75-79.

本文引用：叶倩倩. SATB2基因增强槲皮素抑制肾癌细胞生长的机制[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(4): 691-697. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.001

Cite this article as: YE Qianqian. Mechanism of SATB2 gene enhances quercetin on growth inhibition of renal cell carcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(4): 691-697. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.001