

SGK1 在鼻咽癌中的表达及其对鼻咽癌 细胞生物学特性的影响

王 冲¹, 刘 涛², 黄丽文¹, 李永贺¹

(1. 南方医科大学珠江医院 耳鼻咽喉科, 广东 广州 510280; 2. 广东省人民医院 广东省医学科学院 耳鼻咽喉科, 广东 广州 510080)

摘要: **目的** 探讨 SGK1 在鼻咽癌(NPC)中的表达及其对肿瘤细胞存活、增殖和迁移的影响。**方法** 采用免疫组织检测 NPC 组织和慢性鼻咽炎组织中 SGK1 的表达。使用 lipofectamine 2000 瞬时转染 NPC 细胞系 HNE-1, Western blot 检测 siRNA 干扰组、阴性对照组及未转染组细胞中的 SGK1 表达, 筛选 SGK1 沉默效果最佳的 NPC 细胞。CCK8 法检测转染细胞的增殖能力, Transwell 细胞迁移实验检测 SGK1 沉默对细胞迁移能力的影响, 流式细胞术检测其凋亡水平。**结果** NPC 组织中 SGK1 的表达明显高于慢性鼻咽炎组织。Western blot 结果显示转染 SGK1 siRNA 后 HNE-1 细胞中 SGK1 蛋白水平明显下降。SGK1 基因沉默后, HNE-1 细胞表现出较强的细胞增殖和迁移抑制作用。此外, 沉默 SGK1 后, HNE-1 细胞的凋亡率增加。**结论** SGK1 在 NPC 组织中呈高表达。沉默 SGK1 基因可抑制 NPC 细胞系 HNE-1 的增殖、迁移和存活能力。

关键词:鼻咽癌; SGK1 siRNA; 增殖; 凋亡; 迁移
中图分类号:R739.63

The expression of SGK1 and its effect on biological characteristics of nasopharyngeal carcinoma cell

WANG Chong¹, LIU Tao², HUANG Liwen¹, LI Yonghe¹

(1. Department of Otolaryngology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China; 2. Department of Otolaryngology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Abstract: **Objective** To explore the expression of serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) and its impacts on tumor cell survival, proliferation and migration. **Methods** Immunohistochemistry was performed to detect the expression of SGK1 protein in NPC tissue and chronic nasopharyngitis tissue. After transfected using lipofectamine 2000, HNE-1 cells with the best silence effect were selected by detecting the expression of SGK1 in cells of SGK1 siRNA-induced group, negative control group and non-transfection group using western blotting. CCK-8 assay, transwell assay, and flow cytometry were performed to study the effects of SGK1 on the proliferation, migration, and apoptosis of HNE-1 cells. **Results** The expression of the SGK1 in NPC was increased compared to the chronic nasopharyngitis tissue. The protein level of SGK1 got evidently decreased after transfection of SGK1 siRNA. After gene silencing of SGK1, HNE-1 cells showed strong inhibition of cell proliferation and migration. In addition, the apoptosis rate increased in HNE-1 cells after SGK1 knockdown. **Conclusions** SGK1 is highly expressed in NPC tissue. Silencing SGK1 suppresses the survival, proliferation and migration of NPC cells.

Keywords:Nasopharyngeal neoplasm; SGK1 siRNA; Proliferation; Apoptosis; Migration

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是发生于鼻咽腔顶部和侧壁恶性肿瘤,具有独特的区域分布和种族聚集性,好发于中国南部和东南亚地区^[1]。未分化非角化型是其最常见的病理类型,早期 NPC 临床症状不明显,因此很难被检测出来,大部分 NPC 患者就诊时伴有颈部淋巴结转移或远处

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81573000);广东省自然科学基金面上项目(2019A1515011678)。
第一作者简介:王 冲,男,研究生。
通信作者:李永贺,Email: liyonghe517@163.com

转移,预后较差^[2-3]。大量 NPC 诊断和治疗相关的临床研究显示,以放射为主的综合治疗可明显改善 NPC 局部控制率和总生存率,但不能明显降低远处转移率。因此,局部复发和远处转移仍然是导致 NPC 患者治疗失败和死亡的主要原因^[4-7]。血清和糖皮质激素诱导蛋白激酶 1 (serum and glucocorticoid-inducible kinase,SGK1) 在各种细胞系和哺乳动物组织中均有表达^[8]。相关研究表明,SGK1 可能是细胞内多种信号转导途径和磷酸化级联的交叉,在信号转导途径中调节细胞增殖、细胞体积、离子通道、细胞存活和抗凋亡等方面发挥重要作用^[9-11]。SGK1 参与肿瘤细胞恶性生长,调节肿瘤细胞生物学特性^[12-15]。本研究旨在探讨 SGK1 在 NPC 中的表达及其临床意义。我们推测 SGK1 可能为 NPC 的诊断和早期预警提供新的参考。

1 材料与方法

1.1 组织标本和细胞

选取 2009 年 1 月—2018 年 9 月在珠江医院耳鼻喉科行鼻咽活检的 21 例 NPC 患者。所有患者的临床资料均完整保存,均为初发患者,并且未接受放疗或化疗。随机选取 13 例非肿瘤性慢性鼻咽炎患者作为对照组。所有组织标本常规脱水,10% 福尔马林脱水固定,石蜡包埋,切片,行免疫组织化学方法检测。人 NPC 细胞系 HNE-1 保存于我院耳鼻喉科实验室。NPC 细胞系采用 1% 青-链霉素双抗和 10% 胎牛血清(FBS)的 RPMI-1640 培养基放置于 37℃ 和 5% CO₂ 培养箱的传代培养,在细胞生长条件良好时进行实验。本研究经伦理委员会批准(2019-KY-055-01)。

1.2 转染

SGK1 siRNA 由 GenePharma 公司生产,包括 SGK1-homo-121、SGK1-homo-216、SGK1-homo-529、SGK1-homo-893。序列如下:5-CCCUCACUACUC-CAGGAUTT-3, 5-GCCAAUAACUCCUAUGCAUTT-3, 5-GGAAUGUUCUGUUGAAGAATT-3, 5-GCUUCAU-AAGCAGCCUUAUTT-3。阴性对照(NC)序列为:5-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3。为了获得最佳的基因沉默序列和良好细胞的生长状态,转染前将细胞接种,并在第 2 天使细胞密度达到 60%。根据 lipofectamine 2000 说明书,利用 Lipofectamine 2000 将不同的 siRNA 序列瞬时转染至 HNE-1 细胞。72 h 后提取各组 SGK1 蛋白,Western blot 观察 siRNA 对

SGK1 的沉默作用,选择最佳沉默序列。以 5-CCCUCACUACUCCAGGAUTT-3 序列 siRNA 为最佳。细胞分为 3 组用于后续细胞体外功能实验:①沉默效果最佳的细胞组:HNE-1/siSGK1;②阴性对照的细胞组:HNE-1/NC(negative control);③空白对照细胞组:HNE-1/control。

1.3 免疫组织化学

来自珠江医院耳鼻喉科的 21 例 NPC 组织标本和 13 例慢性鼻咽炎组织标本。NPC 患者一般临床资料见表 1。①切片常规脱蜡;②抗原修复;③滴加抗体:滴加抗体(一抗),甩去待测组织切片上多余的 PBS,滴加一抗。放置在孵育盒内 4℃ 冰箱中过夜孵育约 12 h。滴加抗体(二抗),将孵育盒从冰箱取出,恢复至室温后取出切片,用 PBS 洗 3 次,每次 5 min。滴加 DAKO ChemMate EnVision HRP 试剂盒中的试剂 A。将切片放入孵育湿盒中,盖上盖子,连孵育盒一起放入 37℃ 恒温箱中孵育 30 min;④显色、衬染、封片,DAB 显色液的配制:取 5 mL 塑料试管 1 支,分别加入 DAKO ChemMate EnVision 试剂盒中的试剂 B 2 mL 和 DAKO ChemMate EnVision 试剂盒中的试剂 C 10 μL,混匀,备用。取出切片,擦掉组织周围的多余的 PBS,加入配好的 DAB 显色液中显色 3~5 min,在显微镜下控制染色的强度。待强度适中后将切片置自来水中终止显色,再用流水冲洗 5~10 min,苏木素染液复染 1 min,0.5% 盐酸乙醇分化 3 s,流水冲洗 5~10 min,脱水、透明、封片、镜检。胞质和/或细胞核内的棕色颗粒为阳性信号。记录细胞核和/或细胞质的免疫反应。阴性(-)为未着色,阳性强度分为 3 个等级,从 1 到 3,代表低、中、高表达。将(-)定为阴性,将强度 1、2 和 3 定为阳性(+)以方便统计。该评分由两位病理专业人员进行。

1.4 Western blotting

取对数生长期细胞,去除培养皿中旧培养基后,用 PBS 洗涤 3 次。用细胞裂解液裂解细胞后,在 4℃ 下以 16 000 rpm/min 离心 10 min,取上清液分装到新的 EP 管中,用 BCA 法测定蛋白浓度,100℃ 煮沸 10 min 使蛋白变性,蛋白样品保存于 -80℃。进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,湿转方式将蛋白转移至 PVDF 膜上,以 5% 的牛血清清蛋白封闭 1 h 后,孵育抗人单克隆抗体 SGK1、抗人(β-actin)单克隆抗体,放于 4℃ 冰箱过夜,TBST 清洗 3 次,每次 10 min,孵育二抗,TBST 清洗后进行 ECL 显色。

表 1 21 例 NPC 患者一般临床资料

临床因素	例数(%)
性别	
男	17(81.0)
女	4(19.0)
年龄(岁)	
<55	13(61.9)
≥55	8(38.1)
T 分期	
T1	6(28.6)
T2	8(38.1)
T3	5(23.8)
T4	2(9.5)
N 分期	
N0	7(33.3)
N1	4(19.1)
N2	10(47.6)
N3	0(0.0)
M 分期	
M0	21(100.0)
M1	0(0.0)
临床分期	
I	6(28.6)
II	4(19.0)
III	9(42.9)
IV	2(9.5)

1.5 CCK8 检测细胞体外增殖

将 3 组(sirNA 组、NC 组、对照组)的 HNE-1 细胞以 5×10^3 /孔的密度接种于 96 孔板上。每个细胞组设置 5 个复孔。37℃ 孵育 24、48、72 h。去除上清液后,每孔加入 100 μL CCK8 试剂后,放入培养箱中培养 1h,用酶联免疫检测仪在 490 nm 波长处测吸光度值(OD 值)。绘制生长曲线,以时间为横坐标,OD 值为纵坐标。

1.6 流式细胞术检测细胞的凋亡水平

将 3 组(sirNA 组、NC 组、对照组)的 HNE-1 细胞以 5×10^5 /孔的密度接种于 6 孔板上培养 24 h,HNE-1 细胞凋亡分析采用 FITC 和 PI 染色,使用 Annexin V-FITC 凋亡检测试剂盒进行检测。使用 Flowjo 软件对数据进行分析。

1.7 Transwell 迁移实验

分别将 200 μL3 组(sirNA 组、NC 组、对照组)的 HNE-1 细胞悬液加入到 Transwell 小室中,上室中加入无血清培养基,下室加入 10% FBS 的培养基,下层培养液和小室间要去除气泡,37℃、5% CO₂ 培养 24 h。取出 Transwell 小室,弃去孔中培养液,用 PBS 洗 2 遍,4% 多聚甲醛固定跨膜细胞 15 min,将小室适当风干。0.1% 结晶紫染色 10 min,显微镜观察通过膜的细胞。

1.8 统计学分析

所有实验至少进行了 3 次。采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。 χ^2 检验来比较 SGK1 在 NPC 组织和慢性鼻咽炎组织中表达的差异,采用单因素方差分析比较各转染组间 SGK1 蛋白灰度值的差异。细胞存活率、凋亡率、Transwell 试验均采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SGK1 在 NPC 组织中的表达

图 1 为 NPC 组织与慢性鼻咽炎中的 SGK1 蛋白。我们比较了 NPC 组织和慢性鼻咽炎组织中 SGK1 蛋白的表达水平。SGK1 在人 NPC 组织中阳性表达率为 76.19% (16/21),其中(+)有 2 例、(++)有 5 例、(+++)有 9 例,高于在慢性鼻咽炎组织中阳性表达率为 15.38% (2/13),其中(+)有 2 例,差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.60, P < 0.05$)。SGK1 表达水平与 NPC 患者各临床因素之间的关系如表 2 所示。

2.2 沉默 SGK1 的 NPC 细胞的构建与筛选

转染 24 h 后,在荧光显微镜下,转染的 HNE-1 细胞呈现绿色荧光(图 2)。SGK1 sirNA 的筛选结果,表明 si216 组的 SGK1 蛋白明显低于其他 sirNA 和对照组。因此,si216 组被称为 siSGK1 组,用于后续实验。同时,Western blotting 结果也显示,HNE-1/si216 的 SGK1 蛋白表达水平明显低于 HNE-1/NC 和 HNE-1/control,差异有统计学意义($F = 13.159, P < 0.01$),而 NC 组与对照组之间差异无统计学意义(图 3~6)。

2.3 CCK8 实验

采用 CCK8 法研究了 SGK1 沉默对 NPC 细胞增殖的影响。通过 CCK8 法分别检测 HNE-1/siSGK1、HNE-1/NC、HNE-1/control 在培养 24、48、72 h 后的 OD 值,从而得到各组细胞的存活率。在 24 h 时各组细胞的存活率分别平均为:53.5%、86.9%、100.0%;在 48 h 时各组细胞的存活率分别为:68.7%、91.2%、100.0%;在 72 h 时各组细胞的存活率分别为:86.4%、99.8%、100.0%。在同一时间点里,HNE-1/siSGK1 的存活率和 HNE-1/NC、HNE-1/control 相比,差异具有统计学意义($P < 0.01$),而 HNE-1/NC 和 HNE-1/control 相比,差异无统计学意义。从图 7 可以看出,HNE-1/siSGK1 与 HNE-1/NC、HNE-1/control

相比,其生长速度明显减慢。这些结果说明了SGK1诱导细胞增殖。

2.4 SGK1抑制细胞凋亡

采用流式细胞术检测各组细胞的凋亡率,如图8、9所示HNE-1/siSGK1的凋亡率与HNE-1/NC及HNE-1/control相比,差异具有明显统计学意义($F = 19.622, P < 0.01$),而HNE-1/NC与HNE-1/control相比,无明显统计学差异。显然,沉默SGK1可明显

促进NPC细胞HNE-1的凋亡。
2.5 抑制SGK1可在体外抑制HNE-1细胞的迁移
通过Transwell迁移实验检验SGK1蛋白对NPC细胞HNE-1迁移能力的影响,结果如图10所示,各组细胞同时培养24 h后,HNE-1/siSGK1组穿过Transwell小室的细胞数目明显少于HNE-1/NC组和HNE-1/control组,差异具有明显统计学意义($F = 53.907, P < 0.01$)。

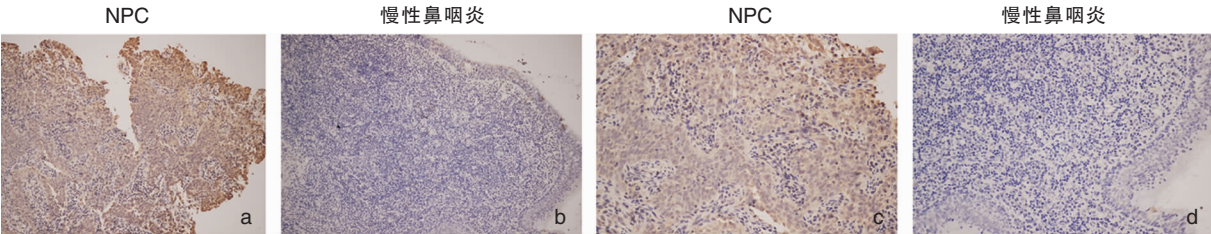


图1 SGK1蛋白在NPC组织和慢性鼻咽炎组织中的表达 a、b:SP ×20; c、d:SP ×40

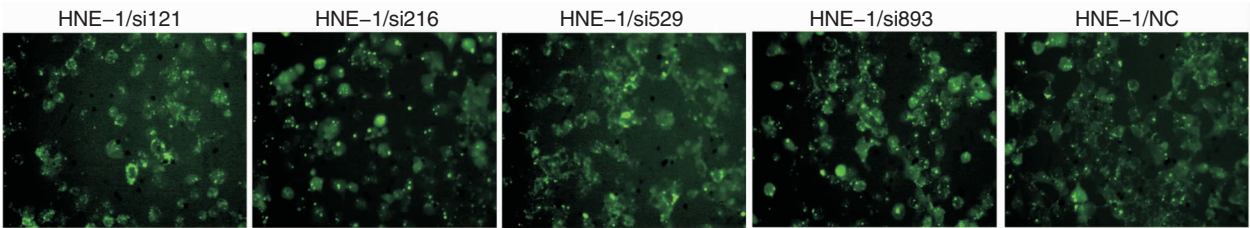


图2 瞬时转染24 h后,荧光显微镜下发出绿色荧光的HNE-1细胞 (免疫组化 ×20)

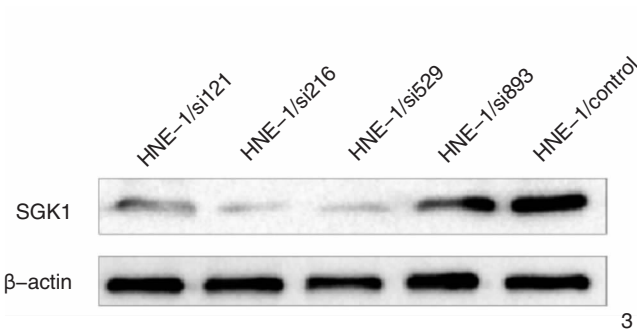


图3 Western blotting检测SGK1蛋白在HNE-1/siSGK1和HNE-1/control细胞中的表达
SGK1和HNE-1/control细胞中的灰度值,si216对SGK1沉默表达的影响最显著($*P < 0.01$)

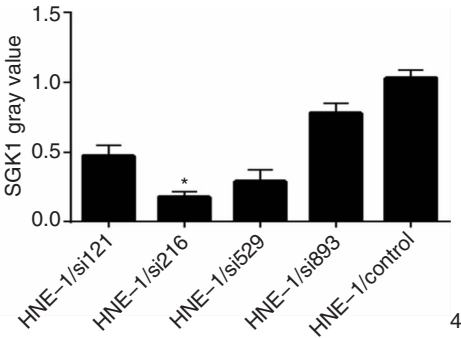


图4 SGK1表达在HNE-1/siSGK1和HNE-1/control细胞中的灰度值,si216对SGK1沉默表达的影响最显著($*P < 0.01$)

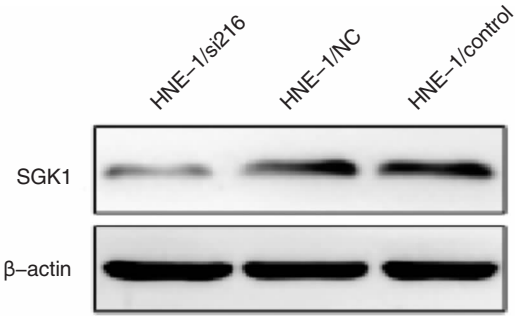


图5 Western blotting检测HNE-1/si216, HNE-1/NC和HNE-1/control细胞中SGK1蛋白的表达
si216, HNE-1/NC和HNE-1/control细胞中的灰度值($*P < 0.01, \#P < 0.01$)

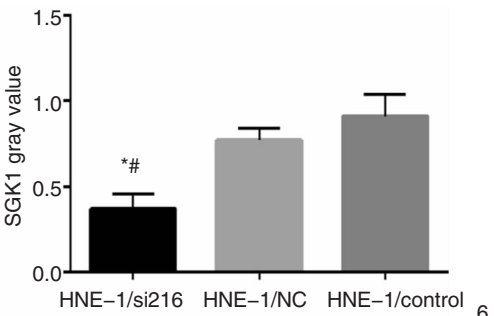


图6 SGK1表达在HNE-1/si216, HNE-1/NC和HNE-1/control细胞中的灰度值($*P < 0.01, \#P < 0.01$)

表 2 SGK1 表达水平与 NPC 患者各临床因素之间的关系 [例(%)]

临床因素	例数	SGK1		χ^2	P
		高表达	低表达		
年龄(岁)					
<55	7	6(85.7)	1(14.3)	0.624	0.443
≥55	14	10(71.4)	4(28.6)		
性别					
男	17	13(76.5)	4(23.5)	1.000	0.696
女	4	3(75.0)	1(25.0)		
T 分期					
T1、T2	14	9(64.3)	5(35.7)	0.123	0.098
T3、T4	7	7(100.0)	0(0.0)		
N 分期					
N0	7	5(71.4)	2(28.6)	1.000	0.557
N1、N2	14	11(78.6)	3(21.4)		
临床分期					
I、II	10	5(50.0)	5(50.0)	0.012	0.012
III、IV	11	11(100.0)	0(0.0)		

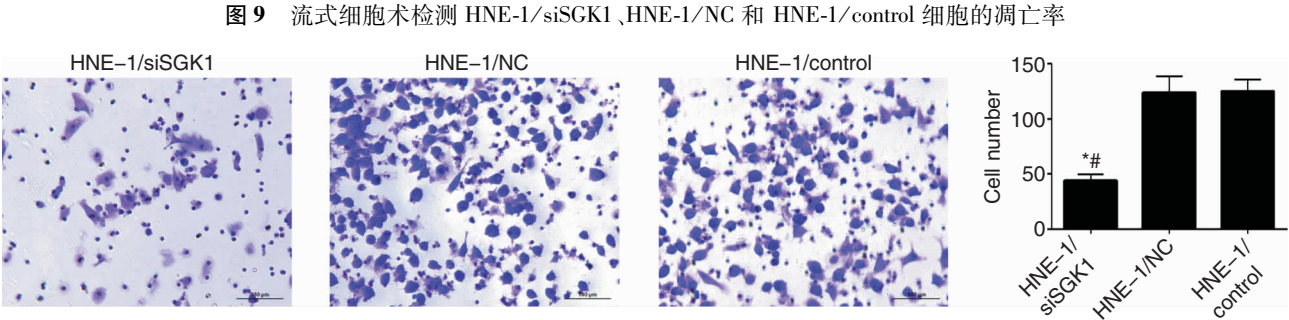
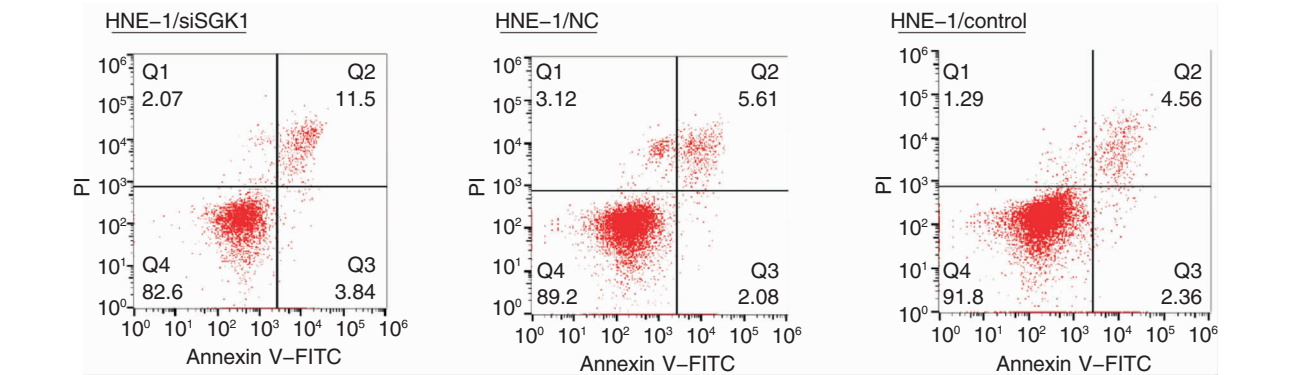
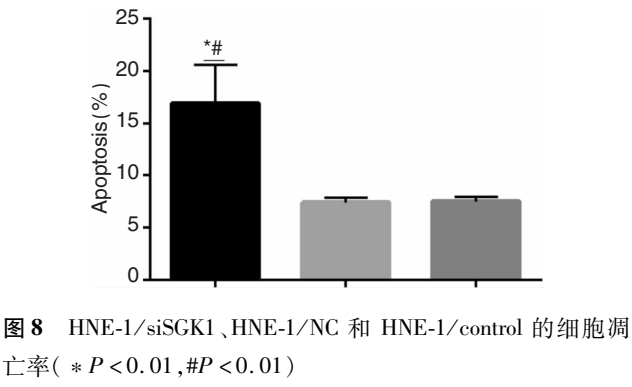
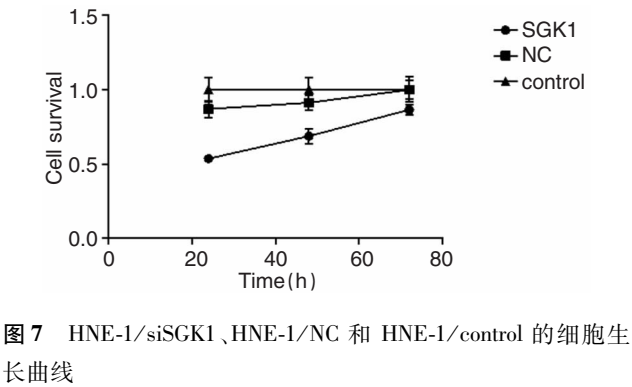


图 10 HNE-1/siSGK1、HNE-1/NC 和 HNE-1/control 的细胞迁移能力 (* P < 0.01, #P < 0.01)

3 讨论

NPC 是华南地区最常见的恶性肿瘤之一,主要病理分型为非角化性未分化型,目前治疗失败的主要原因是局部复发和远处转移。因此,深入研究 NPC 的发生发展机制,对于提高 NPC 的治疗效果,提高患者的生存率具有重要意义。PI3-k/AKT 信号通路在肿瘤细胞的增殖、侵袭和凋亡过程中起着重要的调控作用。因此,AKT 蛋白激酶家族成员已成为包括 NPC 在内的肿瘤治疗的关键靶点,PI3-k/AKT 信号通路抑制剂治疗肿瘤的大量临床试验证明了这一点^[16-18]。SGK1 是 PI3-K 信号通路的下游信号分子(Ser/Thr 蛋白激酶)与 AKT 高度同源,被认为是肿瘤非 AKT 依赖的信号转导模式^[19]。已证实 SGK1 在许多恶性肿瘤中均有高表达^[20],但国内外尚未见 SGK1 与 NPC 的相关性报道。

本研究第一部分表明,SGK1 在 NPC 组织中呈高表达,但其在组织中的蛋白表达水平与 NPC 患者的性别、年龄、TMN 分期无明显相关性。但与临床分期具有相关性,这可能与我们的标本数量有关。这说明 SGK1 与 NPC 的发生有关,提示 SGK1 可能是促进 NPC 进展的癌基因。

我们通过体外实验进一步阐明了 SGK1 对 NPC 细胞的作用。SGK1 参与细胞增殖、迁移和凋亡,提示 SGK1 在肿瘤的发生发展中起重要作用。我们首先证实 SGK1 在 NPC 患者的鼻咽部肿瘤标本中高表达,然后证实 SGK1 基因沉默后 NPC 细胞的生存、增殖和迁移能力均下降。许多研究表明,SGK1 是细胞磷酸化级联和多种细胞信号通路的交集,通过下游底物参与多种信号通路的调控,调节细胞增殖、凋亡、细胞周期和离子通道。由于 SGK 与 AKT 在细胞信号转导中的重要作用相似,因此被认为是对 AKT 的补充,可以更好地调节机体功能^[21-22]。其分子机制及其在不同肿瘤中的作用逐渐成为当前研究的热点。Abbruzzese 等^[23]评估了 66 例肺癌手术标本中 SGK1 蛋白和 mRNA 的表达,结果表明,肿瘤组织中 SGK1 mRNA 表达明显增加。多项研究表明,SGK1 在乳腺癌、前列腺癌和结直肠癌中的表达显著升高。在本研究中,我们发现 SGK1 在人 NPC 组织和细胞中高度表达,且 SGK1 的表达与性别、年龄和 TNM 分期无关。但临床分期 III + IV 期患者癌组织中 SGK1 的阳性表达率高于 I + II 期患者,SGK1 的表达随分期的升高而升高,提示 SGK1 可能

促进癌变的发展。然而,在我们的研究中样本的数量是不够的。在未来的研究中,需要更多的患者来阐明 SGK1 在 NPC 中的作用。

多项研究表明,SGK1 在乳腺癌、前列腺癌和结直肠癌中表达显著升高^[24-26]。Liu 等^[27]发现 SGK1 能促进前列腺癌增殖、迁移、侵袭和转移,同时沉默 SGK1 可以通过调节 mTOR-Foxo3a 诱导自噬相关的细胞凋亡信号通路,同时可通过下调 Snail 抑制 EMT 进而抑制前列腺癌的迁移和侵袭。SGK 家族成员的激活是 PI3K 活性癌细胞增殖的必要条件。Orlacchio 等^[28]研究表明,无论在体内还是体外,SGK1 的缺失都会对甲状腺癌细胞的增殖和存活产生深远的影响。Sommer 等^[29]发现,敲除 SGK1 基因可以降低 NDRG 1 的磷酸化水平,抑制肝癌细胞的增殖。Lang 等^[30]研究发现,SGK1 可提高大肠癌细胞的存活率、侵袭性、运动性、上皮向间质转化和黏附性。

由于 SGK1 在 NPC 组织中的高表达,我们进一步探讨了 SGK1 在 NPC 细胞中的作用。我们成功地抑制了 NPC 细胞中 SGK1 的表达。转染结果通过不同组细胞的 western blot 分析得到验证。生长速率测定显示,siSGK1 组细胞在同一对数生长期的增殖速率较 NC 组和对照组低。此外,与 NC 和对照组相比,SGK1 沉默的细胞凋亡率更高。Transwell 迁移实验证实,siSGK1 组 NPC 细胞迁移能力明显下降。这些结果表明,沉默 SGK1 的表达可能改变 NPC 细胞的行为,显著降低 NPC 细胞的增殖和迁移能力,促进细胞凋亡。

我们的研究表明 SGK1 在 NPC 组织中高表达,抑制 SGK1 基因表达可以在细胞水平上显著抑制 NPC 细胞的增殖和迁移并促进细胞的凋亡,但其影响 NPC 细胞生物学行为的具体机制仍须进一步研究和探讨。

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 - 108.
- [2] He R, Hu Z, Wang Q, et al. The role of long non-coding RNAs in nasopharyngeal carcinoma: A systemic review[J]. Oncotarget, 2017, 8(9): 16075.
- [3] Chua M, Wee J, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2016, 387(10022): 1012 - 1024.
- [4] Yi J, Gao L, Huang X, et al. Nasopharyngeal carcinoma treated by radical radiotherapy alone: Ten-year experience of a single institution[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(1): 161 -

- 168.
- [5] Wu VW, Kwong DL, Sham JS. Target dose conformity in 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*,2004,71(2):201–206.
 - [6] Kam MK, Chau RM, Suen J, et al. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2003,56(1):145–157.
 - [7] Lee AW, Sze WM, Au JS, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2005,61(4):1107–1116.
 - [8] Webster MK, Goya L, Ge Y, et al. Characterization of sgk, a novel member of the serine/threonine protein kinase gene family which is transcriptionally induced by glucocorticoids and serum[J]. *Mol Cell Biol*,1993,13(4):2031–2040.
 - [9] Wulff P, Vallon V, Huang DY, et al. Impaired renal Na(+) retention in the sgk1-knockout mouse[J]. *J Clin Invest*,2002,110(9):1263–1268.
 - [10] Leong ML, Maiyar AC, Kim B, et al. Expression of the serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase, Sgk, is a cell survival response to multiple types of environmental stress stimuli in mammary epithelial cells[J]. *J Biol Chem*,2003,278(8):5871–5882.
 - [11] Lang F, Stournaras C. Serum and glucocorticoid inducible kinase, metabolic syndrome, inflammation, and tumor growth[J]. *Hormones (Athens)*,2013,12(2):160–171.
 - [12] Lang F, Artunc F, Vallon V. The physiological impact of the serum and glucocorticoid-inducible kinase SGK1[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*,2009,18(5):439–448.
 - [13] Wang L, Zhou C, Zhu Q, et al. Up-regulation of serum- and glucocorticoid-induced protein kinase 1 in the brain tissue of human and experimental epilepsy[J]. *Neurochem Int*,2010,57(8):899–905.
 - [14] Shanmugam I, Cheng G, Terranova PF, et al. Serum/glucocorticoid-induced protein kinase-I facilitates androgen receptor-dependent cell survival[J]. *Cell Death Differ*,2007,14(12):2085–2094.
 - [15] Brunet A, Park J, Tran H, et al. Protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the forkhead transcription factor FKHRL1 (FOXO3a)[J]. *Mol Cell Biol*,2001,21(3):952–965.
 - [16] Luca DA, Maiello MR, D'Alessio A, et al. The RAS/RAF/MEK/ERK and the PI3K/AKT signalling pathways: role in cancer pathogenesis and implications for therapeutic approaches[J]. *Expert Opin Ther Targets*,2012,16(Suppl 2):S17–S27.
 - [17] Engelman JA. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations[J]. *Nat Rev Cancer*,2009,9(8):550–562.
 - [18] Vanhaesebroeck B, Stephens L, Hawkins P. PI3K signalling: the path to discovery and understanding[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2012,13(3):195–203.
 - [19] Vasudevan KM, Barbie DA, Davies MA, et al. AKT-independent signaling downstream of oncogenic PIK3CA mutations in human cancer[J]. *Cancer Cell*,2009,16(1):21–32.
 - [20] Talarico C, D'Antona L, Scumaci D, et al. Preclinical model in HCC: the SGK1 kinase inhibitor SH13 blocks tumor progression in vitro and in vivo and synergizes with radiotherapy[J]. *Oncotarget*,2015,6(35):37511–37525.
 - [21] Fagerli UM, Ullrich K, Stuhmer T, et al. Serum/glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) is a prominent target gene of the transcriptional response to cytokines in multiple myeloma and supports the growth of myeloma cells[J]. *Oncogene*,2011,30(28):3198–3206.
 - [22] Isikbay M, Otto K, Kregel S, et al. Glucocorticoid receptor activity contributes to resistance to androgen-targeted therapy in prostate cancer[J]. *Horm Cancer*,2014,5(2):72–89.
 - [23] Abbruzzese C, Mattarocci S, Pizzuti L, et al. Determination of SGK1 mRNA in non-small cell lung cancer samples underlines high expression in squamous cell carcinomas[J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2012,31(1):4.
 - [24] Lin SY, Xia W, Wang JC, et al. Beta-catenin, a novel prognostic marker for breast cancer: its roles in cyclin D1 expression and cancer progression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2000,97(8):4262–4266.
 - [25] Austinat M, Dunsch R, Wittekind C, et al. Correlation between beta-catenin mutations and expression of Wnt-signaling target genes in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*,2008,7:21.
 - [26] Wallace K, Long Q, Fairhall EA, et al. Serine/threonine protein kinase SGK1 in glucocorticoid-dependent transdifferentiation of pancreatic acinar cells to hepatocytes[J]. *J Cell Sci*,2011,124(Pt 3):405–413.
 - [27] Liu W, Wang X, Liu Z, et al. SGK1 inhibition induces autophagy-dependent apoptosis via the mTOR-Foxo3a pathway[J]. *Br J Cancer*,2017,117(8):1139–1153.
 - [28] Orlacchio A, Ranieri M, Brave M, et al. SGK1 is a critical component of an AKT-independent pathway essential for PI3K-mediated tumor development and maintenance[J]. *Cancer Res*,2017,77(24):6914–6926.
 - [29] Sommer EM, Dry H, Cross D, et al. Elevated SGK1 predicts resistance of breast cancer cells to Akt inhibitors[J]. *Biochem J*,2013,452(3):499–508.
 - [30] Lang F, Perrotti N, Stournaras C. Colorectal carcinoma cells--regulation of survival and growth by SGK1[J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2010,42(10):1571–1575.

(收稿日期:2020-01-19)

本文引用格式:王 冲,刘 涛,黄丽文,等. SGK1 在鼻咽癌中的表达及其对鼻咽癌细胞生物学特性的影响[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2020,26(5):478–484. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202005002

Cite this article as: WANG Chong, LIU Tao, HUANG Liwen, et al. The expression of SGK1 and its effect on biological characteristics of nasopharyngeal carcinoma cell[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2020,26(5):478–484. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202005002