

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.17.002

文章编号: 1005-8982(2020)17-0007-06

虫草素对人肝癌细胞迁移及侵袭的机制研究

李辉¹, 刘登湘², 韩翠平³

(邢台市人民医院 1. 肝胆外科, 2. 放疗科, 3. CT室, 河北 邢台 054031)

摘要: **目的** 研究虫草素对人肝癌细胞 Bel-7402 迁移和侵袭的影响, 并探讨其作用机制。**方法** 以人肝癌细胞 Bel-7402 为研究对象, 虫草素处理 Bel-7402 细胞。MTT 法检测细胞活力; 划痕实验检测细胞迁移能力; 侵袭小室实验检测细胞侵袭能力; 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测 MMP-2 和 MMP-9 mRNA 表达情况; Western blotting 实验检测 MMP-2、MMP-9、ERK、p-ERK、EGFR 及 p-EGFR 蛋白表达水平。**结果** 虫草素在 0 ~ 80 $\mu\text{mol/L}$ 时对细胞活力无明显影响; 而在 80 ~ 640 $\mu\text{mol/L}$ 时, 细胞活力出现下降; 在 320 和 640 $\mu\text{mol/L}$ 时显著降低 ($P < 0.05$)。40 和 80 $\mu\text{mol/L}$ 虫草素均能显著抑制细胞迁移和侵袭活动 ($P < 0.05$)。与空白对照组比较, 虫草素 (40 和 80 $\mu\text{mol/L}$) 处理 Bel-7402 细胞 48 h 后, MMP-2 和 MMP-9 mRNA 及蛋白表达均下降 ($P < 0.05$)。与空白对照组比较, 虫草素 (40 和 80 $\mu\text{mol/L}$) 处理明显下调 p-ERK 和 p-EGFR 蛋白表达 ($P < 0.05$)。**结论** 虫草素可能通过 EGFR-ERK 通路介导 MMP-2 和 MMP-9 表达下调, 从而调控人肝癌细胞 Bel-7402 的迁移和侵袭活动。

关键词: 肝肿瘤; 虫草素; 迁移; 侵袭; 机制

中图分类号: R735.7; R285.5

文献标识码: A

Mechanism of cordycepin inhibiting migration and invasion of human hepatoma cells

Hui Li¹, Deng-xiang Liu², Cui-ping Han³

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, 2. The Radiation Section, 3. CT Room, Xingtai People's Hospital, Xingtai, Hebei 054031, China)

Abstract: **Objective** To study the effect of cordycepin (CY) on the migration and invasion of hepatoma cell line Bel-7402, and to explore its mechanism. **Methods** Bel-7402 cells were used as the research model. Bel-7402 cells were treated with CY. Cell viability was detected by MTT assay, cell migration ability was detected by wound healing assay, and cell invasion ability was studied with invasion chamber assay. MMP-2 and MMP-9 mRNA expression were detected by qRT-PCR. The expression levels of MMP-2, MMP-9, ERK, p-ERK, EGFR and p-EGFR were detected by Western blotting. **Results** CY had no significant effect on cell viability at 0 to 80 $\mu\text{mol/L}$. Cell viability decreased at 80 to 640 $\mu\text{mol/L}$ and significantly decreased at 320 and 640 $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$). CY significantly inhibited cell migration and invasion at 40 and 80 $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$). Compared with control group, the expression of MMP-2 and MMP-9 mRNA and protein were significantly decreased after 48 h of CY (40 and 80 $\mu\text{mol/L}$) treatment ($P < 0.05$). Compared with control group, CY significantly up-regulated p-ERK and p-EGFR protein expression ($P < 0.05$). **Conclusion** CY may regulate the migration and invasion of Bel-7402 cells through EGFR/ERK pathway, which mediates down-regulation of MMP-2 and MMP-9 expression.

Keywords: liver neoplasms; cordycepin; migration; invasion; mechanism

肝癌是临床常见的恶性肿瘤之一,具有恶性程度高、进展迅速、高病死率等特点,在恶性肿瘤中,肝癌的病死率居第 2 位^[1]。随着医疗条件的改善,肝癌患者生存率得到较大幅度的提高,但是其高转移率和高复发率成为肿瘤治疗的最大障碍^[2]。癌细胞转移过程是多基因参与调控的复杂过程,该过程涉及基因的正常表达和相关信号传导通路的异常激活^[3]。虫草素即 3'-脱氧腺苷,是北冬虫夏草和冬虫夏草的主要活性成分。虫草素具有广泛的药理作用,如抑菌、抑制蛋白激酶活性、抑制病毒等^[4-5]。研究显示,虫草素能通过激活 AMPK 信号通路抑制耐药性非小细胞肺癌进展^[6]。还有文献报道,虫草素可通过激活 AMPK 和抑制 AKT 信号通路增强胶质瘤细胞对替莫唑胺的化学敏感性。提示虫草素具有抗肿瘤作用^[7]。本文观察虫草素对肝癌细胞迁移和侵袭的影响,并对其作用机制进行探讨,为肝癌的治疗提供新的理论依据。

1 材料与与方法

1.1 细胞、试剂及仪器

人肝癌细胞株 Bel-7402 购自中国科学院上海细胞库。胰酶、胎牛血清(FBS)和 RPMI 1640 培养基(美国 Gibco 公司),甲基噻唑基四唑(MTT)和虫草素(美国 Sigma 公司),二甲基亚砜(DMSO)(国药集团),GAPDH、ERK、p-ERK、EGFR、p-EGFR、MMP-2 和 MMP-9 抗体(美国 CST 公司),聚合酶链反应引物由生工生物工程(上海)股份有限公司设计合成,SYBY Green PCR Kit(大连 TaKaRa 公司),Infinite M200 酶标仪(美国 Tecan 公司),GE-680 凝胶成像仪(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 MTT 法检测虫草素对细胞活力的影响 取对数生长期的模型细胞,以每孔 7×10^3 个细胞接种于 96 孔板中。待细胞贴壁后加入不同浓度的虫草素(0、20、40、80、160、320 和 640 $\mu\text{mol/L}$),设置空白对照组,加入培养液和二甲基亚砜(DMSO),每组设置 5 个重复孔,置于 37℃、5% 二氧化碳培养箱中继续培养,虫草素作用 48 h 后每孔加入 MTT 溶液(5 g/L) 10 μl ,二氧化碳培养箱继续培养 3 ~ 4 h 后,每孔加入 100 μl DMSO 溶液,37℃震荡 20 min 后用酶标仪检测波长 570 nm 处的吸光度(OD)值,并计算肝癌细胞 Bel-7402 的存活率。细胞活力 = $(\text{OD}_{\text{加药组}} - \text{OD}_{\text{空白对照组}}) / \text{OD}_{\text{空白对照组}} \times 100\%$ 。

1.2.2 划痕实验检测细胞迁移能力 取生长状态

良好的模型细胞用胰酶消化成单细胞悬液后,以每孔 2×10^5 个细胞接种于 6 孔板中(6 孔板背面划好标记线),待细胞密度接近 90% 时弃掉培养基,用无菌 10 μl 枪头垂直于标记线划痕,用磷酸盐缓冲液(PBS)洗去脱落和状态不良的细胞,加入虫草素(40 和 80 $\mu\text{mol/L}$),并设置空白对照组,置于二氧化碳培养箱中继续培养 48 h 后,用倒置显微镜拍照,在 0 和 48 h 下各取 4 个视野拍照,实验重复 3 次。

1.2.3 侵袭小室实验检测细胞侵袭能力 提前稀释好 Matrigel 胶,取 150 μl 加入侵袭小室中,37℃培养箱中孵育 50 min。用含 0.1% FBS 的 RPMI 1640 培养基将细胞制备成单细胞悬液 $1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^9$ 个/L。侵袭小室上室每孔加入 200 μl 细胞悬液,下室中加入 800 μl 含有 30% FBS 的 RPMI 1640 培养基,并于上下室中加入终浓度为 40 和 80 $\mu\text{mol/L}$ 的虫草素,置于 37℃、5% 二氧化碳培养箱中继续培养 48 h 后用镊子取出小室,PBS 漂洗后用棉签轻轻擦去残留的细胞碎片,放于通风处风干。置于含有 0.1% 结晶紫的甲醇溶液中染色 25 min,PBS 漂洗干净并风干。显微镜下观察膜底细胞数目并进行拍照统计。显微镜记录 5 个视野中细胞数目,每个实验设置 2 个复孔,实验重复 3 次。

1.2.4 qRT-PCR 检测 MMP-2 和 MMP-9 mRNA 表达水平 取对数生长期的模型细胞接种于 6 孔板中,待长至 70% 密度时加入虫草素(40 和 80 $\mu\text{mol/L}$)作用 48 h,并以等体积溶剂处理作为空白对照组。48 h 后提取总 RNA,提取的总 RNA 按 Prime Script™ RT Master Mix 试剂盒说明书逆转录合成 cDNA。合成的 cDNA 按照 SYBY Green PCR Kit 试剂盒说明书进行 qRT-PCR 反应,每个浓度下的 cDNA 设置 3 个重复孔,每次实验重复 3 次。引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

目标基因	引物序列	引物长度 /bp
GAPDH	正向: 5'-TGTGGGCATCAATGGATTGG-3'	21
	反向: 5'-ACACCATGTATTCCGGCTCAAT-3'	22
MMP-2	正向: 5'-GATACCCCTTTGACGGTAAGGA-3'	22
	反向: 5'-CCTTCTCCCAAGTCCATAGC-3'	21
MMP-9	正向: 5'-AGACCTGGGCAGATTCCAAAC-3'	21
	反向: 5'-CGCAAGTCTTCCGAGTACT-3'	20

1.2.5 Western blotting 实验检测 MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达 将模型细胞接种于 6 孔板中, 待细胞贴壁达 70% 密度时加入 40 和 80 $\mu\text{mol/L}$ 的虫草素作用 48 h, 并以等体积溶剂处理作为空白对照组。48 h 后弃培养基用预冷的 PBS 洗 2、3 次; 细胞刮将细胞刮下收集至离心管, 于提前预冷的 4 $^{\circ}\text{C}$ 离心机 2 500 r/min, 离心 5 min; 弃掉 PBS, 根据细胞含量加入适量蛋白裂解液, 冰上裂解 10 min, 每 2 分钟涡旋 1 次; 12 500 r/min, 离心 20 min; 取上清液置于新的离心管中, BCA 法检测蛋白含量; 加入 5 \times 上样缓冲液涡旋混匀并离心, 沸水浴变性 10 min。12% 聚丙烯酰胺凝胶电泳后, 将蛋白转移到 PVDF 膜上, 5% 脱脂牛奶封闭后, 加入一抗, 室温孵育 2 h 回收一抗, TBST 洗膜 3 次, 用含有辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育 2 h, TBST 洗膜 3 次, 10 min/ 次, 于凝胶成像系统中拍照并进行灰度值计算。

1.3 统计学方法

数据分析采用 Graphpad Prism 5.0 软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 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 虫草素对模型细胞细胞活力的影响

给予 0、20、40、80、160、320 和 640 $\mu\text{mol/L}$ 虫草素处理 48 h 后, MTT 法检测结果显示, 不同浓度虫草素作用下模型细胞活力为 (100.00 \pm 0.00) %、(98.16 \pm 3.18) %、(97.48 \pm 8.46) %、(95.64 \pm 7.36) %、(90.14 \pm 10.17) %、(62.13 \pm 10.42) % 和 (44.82 \pm 11.63) %, 各组细胞活力比较, 差异有统计学意义 (*F* = 34.090, *P* = 0.000)。0 ~ 80 $\mu\text{mol/L}$ 虫草素对细胞活力无明显影响; 而 80 ~ 640 $\mu\text{mol/L}$ 时, 细胞活力下降; 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 比较, 320 和 640 $\mu\text{mol/L}$ 时细胞活力显著下降 (*t* = 8.117 和 10.599, 均 *P* = 0.000)。见图 1。

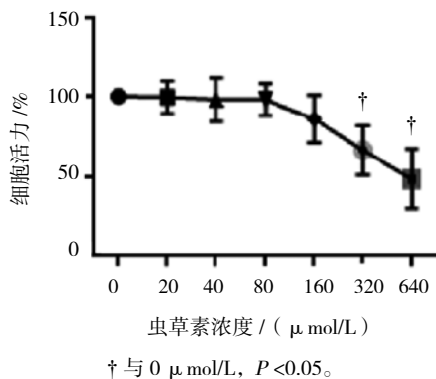


图 1 虫草素对 Bel-7402 细胞活力的影响

2.2 虫草素抑制模型细胞迁移和侵袭

划痕实验结果显示, 空白对照组, 40 和 80 $\mu\text{mol/L}$ 虫草素对细胞迁移的抑制率比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 与空白对照组比较, 40 和 80 $\mu\text{mol/L}$ 虫草素均能抑制细胞的迁移 (*t* = 12.692、18.448, 均 *P* = 0.000) (见表 2 和图 2)。侵袭小室实验结果显示, 空白对照组, 40 和 80 $\mu\text{mol/L}$ 虫草素对细胞侵袭的侵袭率比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 与空白对照组比较, 40 和 80 $\mu\text{mol/L}$ 虫草素均能抑制细胞的侵袭 (*t* = 6.055 和 3.422, 均 *P* = 0.000) (见表 2 和图 3)。

表 2 不同浓度虫草素对模型细胞迁移和侵袭的影响 (%、 $\bar{x} \pm s$)

组别	细胞迁移	细胞侵袭
空白对照组	92.54 \pm 3.28	100.00 \pm 23.48
40 $\mu\text{mol/L}$ 组	51.67 \pm 6.41 [†]	35.66 \pm 3.65 [†]
80 $\mu\text{mol/L}$ 组	49.67 \pm 4.03 [†]	62.45 \pm 7.12 [†]
<i>F</i> 值	128.959	25.463
<i>P</i> 值	0.000	0.000

注: 与空白对照组比较, *P* < 0.05。

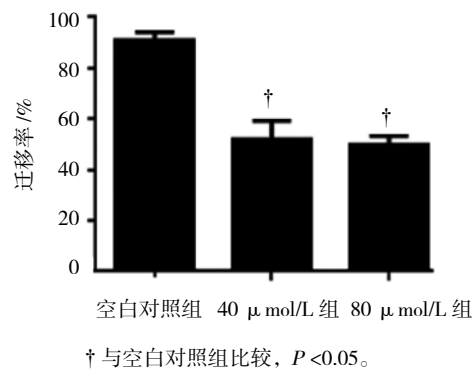
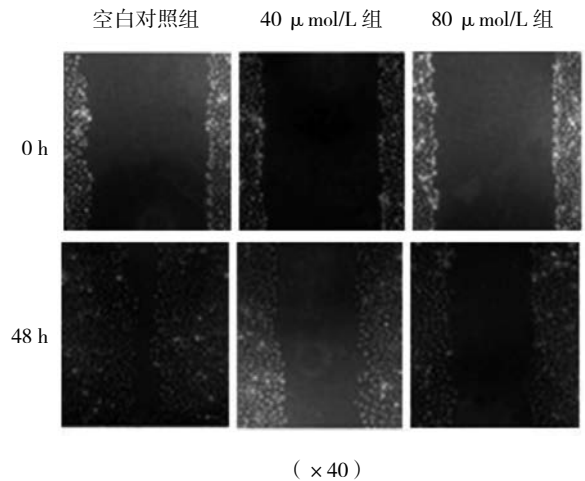


图 2 虫草素对细胞迁移能力的影响

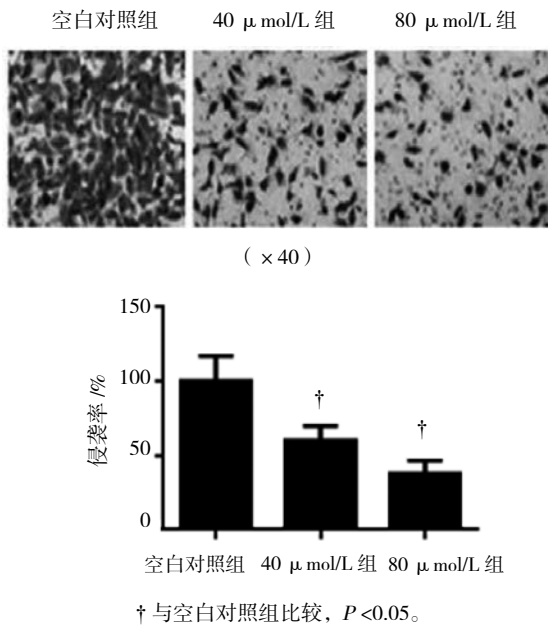


图 3 虫草素对细胞侵袭能力的影响

2.3 虫草素抑制 MMP-2、MMP-9 mRNA 和蛋白表达

RT-qPCR 和 Western blotting 结果显示, 空白对照组, 40 μmol/L 组、80 μmol/L 组处理虫草素 48 h 后 MMP-2 mRNA 表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 空白对照组与 40 μmol/L 组、80 μmol/L 组比较, 差异有统计学意义 ($t = 7.462$ 和 15.125 , 均 $P = 0.000$), 40 μmol/L 与 80 μmol/L 组比较, 差异有统计学意义 ($t = 4.939$, $P = 0.001$); 空白对照组, 40 μmol/L 组、80 μmol/L 组虫草素处理 48 h 后 MMP-9 mRNA 表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 空白对照组与 40 μmol/L 组、80 μmol/L 组比较, 差异有统计学意义 ($t = 6.250$ 和 17.488 , 均 $P = 0.000$), 40 μmol/L 组与 80 μmol/L 组比较, 差异有统计学意义 ($t = 3.059$,

表 3 不同浓度虫草素对 MMP-2、MMP-9 mRNA 表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-2 mRNA	MMP-9 mRNA
空白对照组	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00
40 μmol/L 组	62.42 ± 11.25 ^①	51.18 ± 17.46 ^①
80 μmol/L 组	28.29 ± 10.59 ^{①②}	23.82 ± 9.75 ^{①②}
F 值	80.761	55.823
P 值	0.000	0.000

注: ①与空白对照组比较, $P < 0.05$; ②与 40 μmol/L 组比较, $P < 0.05$ 。

$P = 0.016$)。见表 3 和图 4。

空白对照组, 40 μmol/L 组、80 μmol/L 组虫草素处理 48 h 后 MMP-2 蛋白表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 空白对照组与 40 μmol/L 组、80 μmol/L 组

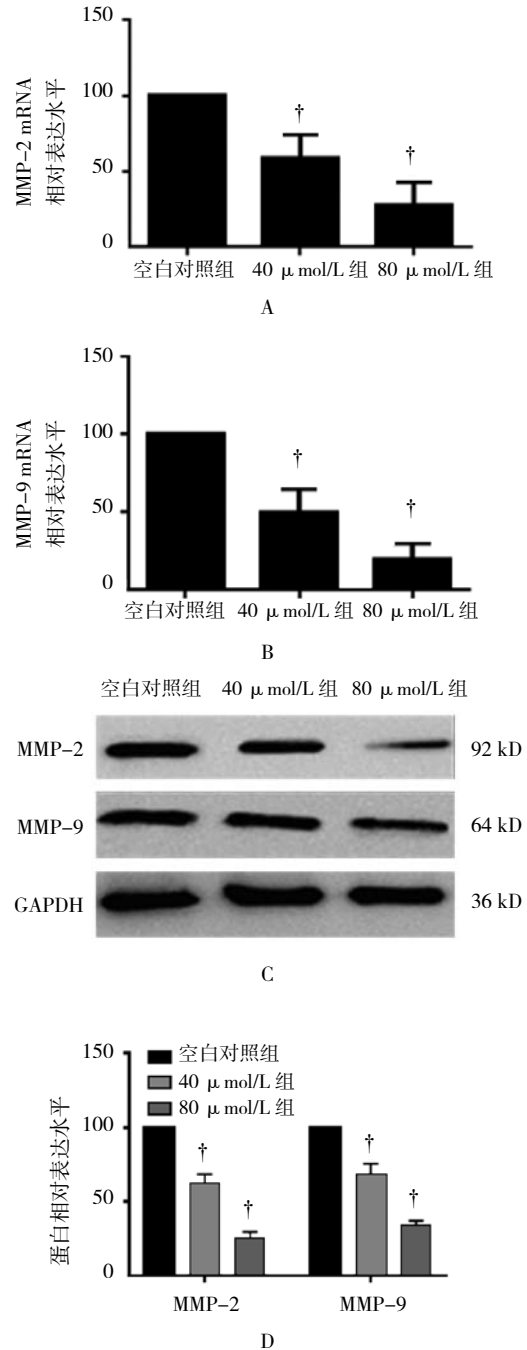


图 4 虫草素抑制 MMP-2、MMP-9 mRNA 和蛋白表达水平

比较, 差异有统计学意义 ($t=7.608$ 和 33.740 , 均 $P=0.000$), $40 \mu\text{mol/L}$ 组与 $80 \mu\text{mol/L}$ 组比较, 差异有统计学意义 ($t=6.381$, $P=0.000$); 空白对照组, $40 \mu\text{mol/L}$ 组、 $80 \mu\text{mol/L}$ 组虫草素处理 48 h 后 MMP-9 蛋白表达差异有统计学意义 ($P<0.05$), 空白对照组与 $40 \mu\text{mol/L}$ 组、 $80 \mu\text{mol/L}$ 组比较, 差异有统计学意义 ($t=6.393$ 和 31.290 , 均 $P=0.000$), $40 \mu\text{mol/L}$ 组与 $80 \mu\text{mol/L}$ 组比较, 差异有统计学意义 ($t=4.762$, $P=0.000$)。见表 4 和图 4。

2.4 虫草素抑制 p-ERK 和 p-EGFR 蛋白表达

Western blotting 结果显示, 空白对照组, $40 \mu\text{mol/L}$ 组、 $80 \mu\text{mol/L}$ 组虫草素处理 48 h 后 p-ERK 表达差异有统计学意义 ($P<0.05$), 空白对照组与 $40 \mu\text{mol/L}$ 组、 $80 \mu\text{mol/L}$ 组比较, 差异有统计学意义 ($t=7.219$ 和 25.273 , 均 $P=0.000$), $40 \mu\text{mol/L}$ 组与 $80 \mu\text{mol/L}$ 组比较, 差异有统计学意义 ($t=7.459$, $P=0.000$); 空白对照组、 $40 \mu\text{mol/L}$ 组、 $80 \mu\text{mol/L}$ 组虫草素处理 48 h 后 p-EGFR 表达差异有统计学意义 ($P<0.05$), 空白对照组与 $40 \mu\text{mol/L}$ 组、 $80 \mu\text{mol/L}$ 组比较, 差异有统计学意义 ($t=16.998$ 和 52.212 , 均 $P=0.000$), $40 \mu\text{mol/L}$ 组与 $80 \mu\text{mol/L}$ 组比较, 差异有统计学意义 ($t=9.247$, $P=0.000$)。见表 5 和图 5。

表 4 各组 MMP-2、MMP-9 蛋白表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-2 蛋白	MMP-9 蛋白
空白对照组	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00
40 $\mu\text{mol/L}$ 组	61.52 ± 8.76 ^①	67.26 ± 8.87 ^①
80 $\mu\text{mol/L}$ 组	26.37 ± 3.78 ^{①②}	41.29 ± 3.25 ^{①②}
F 值	222.885	145.079
P 值	0.000	0.000

注: ①与空白对照组比较, $P<0.05$; ②与 $40 \mu\text{mol/L}$ 组比较, $P<0.05$ 。

表 5 各组 p-ERK、p-EGFR 蛋白表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	p-ERK 蛋白	p-EGFR 蛋白
空白对照组	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00
40 $\mu\text{mol/L}$ 组	75.46 ± 7.54	52.49 ± 6.23
80 $\mu\text{mol/L}$ 组	45.68 ± 4.78	23.45 ± 3.24
F 值	138.828	451.994
P 值	0.000	0.000

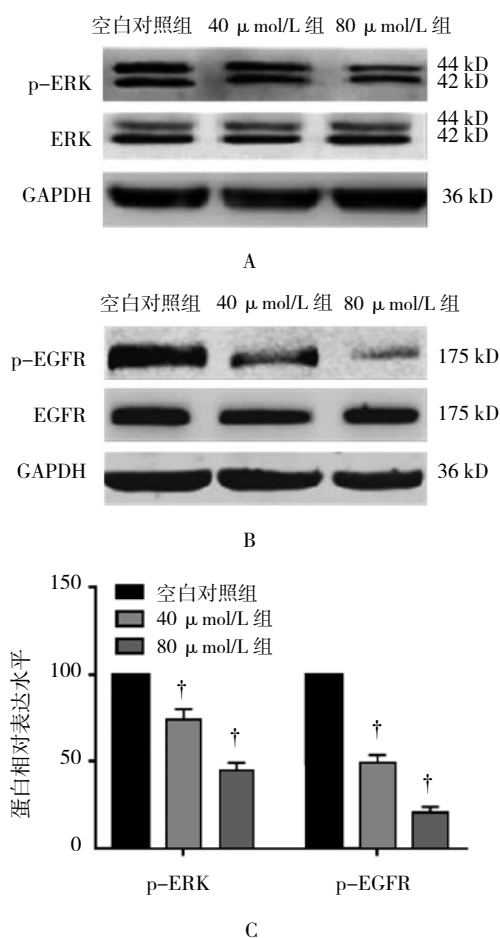


图 5 虫草素抑制 p-ERK 和 p-EGFR 蛋白表达

A: 虫草素处理 Bel-7402 细胞 48 h 后, Western blotting 检测 ERK 和 p-ERK 蛋白表达水平。B: 虫草素处理 Bel-7402 细胞 48 h 后, Western blotting 检测 EGFR 和 p-EGFR 蛋白表达水平。C: 蛋白相对表达水平。† 与空白对照组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

肝癌是目前常见的恶性肿瘤, 是导致人类死亡的肿瘤之一。细胞内多种信号传导通路异常是肝癌发病的主要机制。EGFR 是位于细胞膜上的一种糖蛋白受体, 由 3 个部分组成: 膜外区、跨膜区和膜内区^[8], 在各种肿瘤细胞表面 EGFR 呈现高表达状态。研究发现, EGFR 特异性抑制剂 AG1478 能够抑制多种肝癌细胞的增殖, 这充分说明 EGFR 在肝癌进展中发挥重要的作用^[9]。

研究已证实, 虫草素能抑制肝癌 HepG2 细胞和结肠癌 HCT116 细胞迁移及侵袭^[10-11]。而本研究发现虫草素能抑制人肝癌 Bel-7402 细胞迁移和侵袭, 与上述研究结果类似。一般来说, 当配体与 EGFR 的膜外区结合后, 细胞内的酪氨酸残基发生磷酸化, 并

进一步磷酸化激活下游信号传导通路, 如 PI3K/Akt、MAPK/ERK 等^[12]。研究发现, 虫草素能够抑制肝癌细胞 MHCC97H 中 MMP-2 和 MMP-9 的表达, 从而抑制细胞迁移和侵袭^[13]。而 MAPK 信号通路在 MMP-2 和 MMP-9 转录激活中发挥重要作用^[14-15], 并且 EGFR 参与 MAPK/ERK 通路的上游调控^[16]。基于上述研究, 本课题组推测虫草素抑制肝癌细胞的迁移与侵袭作用可能与其抑制 EGFR/ERK 信号通路有关。本研究发现, 不同浓度的虫草素可以明显抑制人肝癌细胞 Bel-7402 迁移和侵袭, 且下调 MMP-2 和 MMP-9 的 mRNA 和蛋白表达, 这与文献报道相一致。通过进一步的研究发现, 虫草素可以抑制 ERK 磷酸化, 该作用随药物浓度增加而增强。EGFR 是 ERK 的上游调控靶点, 为进一步验证 EGFR 是否参与其中, 本研究分析虫草素与 EGFR 活化的关系。结果发现, 虫草素能显著抑制 EGFR 磷酸化。提示虫草素可能通过 EGFR/ERK 通路来调节细胞迁移和侵袭活动。

综上所述, 虫草素可能通过 EGFR/ERK 通路介导的 MMP-2 和 MMP-9 表达下调, 从而调控细胞的迁移和侵袭活动。本实验初步探讨虫草素对人肝癌细胞 Bel-7402 迁移和侵袭的抑制作用, 将为临床肝癌的预防和治疗提供新的选择, 但其具体作用机制仍需进行深入探讨研究。

参 考 文 献:

- [1] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(1): 1-10.
- [2] WANG Y X, de BAERE T, IDÉE J M, et al. Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(2): 96-121.
- [3] CHEN L, CHAN T H, YUAN Y F, et al. CHD1L promotes hepatocellular carcinoma progression and metastasis in mice and is associated with these processes in human patients[J]. Clin Invest, 2010, 120(4): 1178-1191.
- [4] GAO J, LIAN Z Q, ZHU P, et al. Lipid-lowering effect of cordycepin from cordycepin militaris on hyperlipidemic hamsters and rats[J]. Acta Pharm Sin, 2011, 46(10): 669-676.
- [5] HUENG D Y, HSIEH C H, CHENG Y C, et al. Cordycepin inhibits migration of human glioblastoma cells by affecting lysosomal

degradation and protein phosphatase activation[J]. J Nutr Biochem, 2017, 41(11): 109-116.

- [6] WEI C L, YAO X J, JIANG Z B, et al. Cordycepin inhibits drug-resistance non-small cell lung cancer progression by activating AMPK signaling pathway[J]. Pharmacol Res, 2019, 144: 79-89.
- [7] BI Y M, LI H, YI D Z, et al. Cordycepin augments the chemosensitivity of human glioma cells to temozolomide by activating AMPK and inhibiting the AKT signaling pathway[J]. Mol Pharm, 2018, 15(11): 4912-4925.
- [8] CIARDIELLO F, TORTORA G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(10): 2958-2970.
- [9] CAJA L, SANCHO P, BERTRAN E, et al. Thetylrophostin AG1478 inhibits proliferation and induces death of liver tumor cells through EGF receptor-dependent and independent mechanisms[J]. Biochem Pharmacol, 2011, 82(11): 1583-1592.
- [10] GUO Z, CHEN W, DAI G, et al. Cordycepin suppresses the migration and invasion of human liver cancer cells by downregulating the expression of CXCR4[J]. Int J Mol Med, 2019, 31. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4391.
- [11] JEONG J W, PARK C, CHA H J, et al. Cordycepin inhibits lipopolysaccharide-induced cell migration and invasion in human colorectal carcinoma HCT-116 cells through down-regulation of prostaglandin E2 receptor EP4[J]. BMB Rep, 2018, 1(10): 532-537.
- [12] DAI H L, SONG D, XU J N, et al. Ammonia-induced Na,K-ATPase/ouabain-mediated EGF receptor transactivation, MAPK/ERK and PI3K/AKT signaling and ROS formation cause astrocyte swelling[J]. Neurochem Int, 2013, 63(6): 610-625.
- [13] 李娜, 单媛媛, 武德珍, 等. 虫草素抑制肝癌转移及分子机制研究[J]. 药学报, 2017, 52(7): 1117-1121.
- [14] GENERSCH E, HAYESS K, NEUENFELD Y, et al. Sustained ERK phosphorylation is necessary but not sufficient for MMP-9 regulation in endothelial cells: involvement of Ras-dependent and-independent pathways[J]. J Cell Sci, 2015, 113(23): 4319-4330.
- [15] CAI J C, LI R, XU X N, et al. URGCP promote non-small cell lung cancer invasiveness by activating the NF-kappa B-MMP-9 pathway[J]. Ocotarget, 2015, 6(13): 36489-36504.
- [16] ROLFO C, BRONTE G, SORTINO G, et al. The role of targeted therapy for gastrointestinal tumors[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 8(15): 875-885.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 李辉, 刘登湘, 韩翠平. 虫草素对人肝癌细胞迁移及侵袭的机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(17): 7-12.