

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.018

论著·基础

华蟾素通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路和 EMT 抑制结肠癌侵袭和转移的实验研究

崔旭旭, 刘璐, 张洁



基金项目: 国家自然科学基金(81702847); 陕西省中医药管理局中医药科研课题(LCPT047)

作者单位: 710038 西安, 空军军医大学第二附属医院肿瘤科(崔旭旭); 710016 西安, 西安大兴医院肿瘤科(刘璐);

712000 陕西咸阳, 陕西中医药大学附属医院肿瘤科(张洁)

通信作者: 张洁, E-mail: jie15592108253@163.com

【摘要】目的 探索华蟾素在结肠癌侵袭和转移中的作用及其机制。**方法** 于 2022 年 9 月—2023 年 3 月在空军军医大学第二附属医院实验室进行实验。使用不同浓度的华蟾素(0、2.5、5、10、20、40、80、160 mg/L)对人结肠癌细胞系 HCT 116 和人正常结肠上皮细胞系 NCM 460 进行处理, CCK-8 法检测华蟾素对结肠癌细胞和正常结肠上皮细胞增殖的影响。将 HCT 116 细胞随机分为对照组和华蟾素(80 mg/L)组, 干预 24 h 后光学显微镜下观察细胞形态变化; Annexin V-FITC/PI 双染检测细胞凋亡; Transwell 实验检测细胞迁移和侵袭; Western blot 检测癌细胞转移、上皮—间充质转化(EMT)和 Wnt/ β -catenin 相关蛋白水平。**结果** CCK-8 检测结果显示, 不同浓度的华蟾素处理后, 华蟾素对 HCT 116 细胞的增殖抑制率以剂量和时间依赖的方式逐渐升高($P < 0.001$), 24 h 半抑制浓度(IC₅₀)为 80 mg/L, 而对正常结肠上皮细胞 NCM 460 的增殖能力无影响。对照组 HCT 116 细胞状态良好, 而华蟾素组细胞贴壁能力下降, 分泌物增多, 形态皱缩呈圆形上皮细胞样表型, 伴随不同程度细胞膜破裂; 流式细胞术结果显示, 华蟾素处理 24、48 和 72 h 后, HCT 116 细胞凋亡率分别较处理 0 h 时显著增加($t/P = 17.222/ < 0.001$, $17.041/ < 0.001$, $23.651/ < 0.001$); Transwell 实验结果显示, 华蟾素组 HCT 116 细胞的迁移和侵袭细胞数较对照组明显降低($t/P = 52.754/ < 0.001$, $7.584/ 0.002$); Western blot 结果显示, 与对照组比较, 华蟾素组细胞中 MMP-2 和 MMP-9 表达降低, 上皮标志物 E-cadherin 表达增加, 而间充质标志物 N-cadherin 和 Snail 表达减少, Wnt3a、 β -catenin、c-myc、cyclin D1 和 MMP-7 蛋白水平均下调, 而 APC 蛋白水平上调($t/P = 8.908/ 0.001$, $29.394/ 0.001$, $36.406/ 0.001$, $12.860/ 0.001$, $14.203/ 0.001$, $27.862/ 0.001$, $20.176/ 0.001$, $24.012/ 0.001$, $37.245/ 0.001$, $33.627/ 0.001$, $6.971/ 0.002$)。**结论** 华蟾素能够抑制结肠癌细胞侵袭和转移, 其机制可能与抑制 EMT 和阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。

【关键词】 结肠癌; 华蟾素; 上皮—间充质转化; Wnt/ β -catenin 信号通路; 侵袭; 转移**【中图分类号】** R735.3⁺5**【文献标识码】** A

Experimental study on the inhibition of colon cancer invasion and metastasis by cinobufacini through the regulation of Wnt/ β -catenin signaling pathway and EMT Cui Xuxu*, Liu Lu, Zhang Jie. * Department of Oncology, Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Shaanxi Province, Xi'an 710038, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81702847); Traditional Chinese Medicine Research Project of Shaanxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (LCPT047)

Corresponding author: Zhang Jie, E-mail: jie15592108253@163.com

【Abstract】 Objective To explore the role of cinobufacini in colon cancer invasion and metastasis and its mechanism. **Methods** The experiment was conducted in the laboratory of the Second Affiliated Hospital of the Air Force Military Medical University from September 2022 to March 2023. Human colon cancer cell line HCT 116 and human normal colon epithelial cell line NCM 460 were treated with different concentrations of cinobufacini (0, 2.5, 5, 10, 20, 40, 80, 160 mg/L) for treatment, and the effects of cinobufacini on the proliferation of colon cancer cells and normal cells were detected by CCK-8 method. HCT 116 cells were randomly divided into the control group and the cinobufacini (80 mg/L) group, and the morphological changes of the cells were observed under the light microscope; apoptosis was detected by Annexin V-FITC/PI double staining; cell migration and invasion were detected by Transwell assay; and metastasis of the cancer cells, EMT, and Wnt/ β -catenin related protein expression. **Results** CCK-8 results showed that the proliferation inhibition rate of HCT 116

cells was gradually increased in a dose and time dependent manner ($P < 0.001$) after treatment with different concentrations of cinobufacini, and the 24 h semi-inhibitory concentration (IC50) was about 80 mg/L, whereas it did not affect the proliferative ability of normal colonic epithelial cells NCM460. The HCT 116 cells in the control group were in good condition, while the cells in the cinobufacini group showed decreased wall adhesion ability, increased secretion, and wrinkled morphology with a round epithelial cell like phenotype, accompanied by cell membrane rupture of varying degrees; the results of flow cytometry showed that the apoptosis rate of the HCT 116 cells was significantly increased compared with that of the treatment at 0 h after cinobufacini treatment for 24, 48, and 72 h, respectively ($t = 17.222, 17.041, 23.651, P < 0.001$); and the results of the Transwell experiments showed that the apoptotic rate of HCT 116 cells increased significantly compared with that of the control group. Transwell assay showed that the number of migrating and invading cells of HCT 116 cells in the cinobufacini group was significantly lower compared with the control group ($t/P = 52.754 / < 0.001, 7.584 / 0.002$); Western blot results showed that the expression of MMP-2 and MMP-9 in the cells of the cinobufacini group was reduced compared with the control group, the expression of epithelial markers E cadherin was increased, whereas the expression of mesenchymal markers N cadherin and Snail was reduced, and the expression of β -catenin, Wnt3a, c-myc, cyclin D1 and MMP-7 proteins were down regulated, while APC protein expression was up-regulated ($t/P = 8.908 / 0.001, 29.394 / 0.001, 36.406 / 0.001, 12.860 / 0.001, 14.203 / 0.001, 27.862 / 0.001, 20.176 / 0.001, 24.012 / 0.001, 37.245 / 0.001, 33.627 / 0.001, 6.971 / 0.002$). **Conclusion** Cinobufacini can inhibit colon cancer cell invasion and metastasis, and its mechanism may be related to the inhibition of EMT and blocking of Wnt/ β -catenin signaling pathway.

【Key words】 Colorectal carcinoma; Cinobufacini; Endothelial-mesenchymal transition; Wnt/ β -catenin signaling pathway; Invasion; Metastasis

结肠癌是我国乃至全世界最常见的恶性肿瘤之一^[1]。目前结肠癌患者仍以手术治疗为主,辅以放疗或生物治疗等,但总体预后仍较差,复发和转移是影响预后的重要因素。上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在恶性肿瘤的转移中起关键作用,在此过程中癌细胞迁移和侵袭能力增强^[2]。先前的研究已经证实,EMT与结肠癌的转移有关^[3]。此外,Wnt/ β -catenin信号通路是启动癌细胞EMT的经典信号通路,在结肠癌细胞侵袭和转移中发挥重要作用^[4]。因此寻找抑制Wnt/ β -catenin通路和EMT的新型药物或其他措施对结肠癌治疗至关重要。华蟾素是从蟾酥中提取的中药提取物,在我国已应用于多种癌症的临床治疗,其抗癌机制涉及诱导癌细胞凋亡,抑制癌细胞增殖和迁移等^[5-7]。近期研究显示,华蟾素对EMT具有一定的抑制作用^[8],但其在结肠癌侵袭转移中的作用机制尚不清楚。本研究拟通过华蟾素干预人结肠癌细胞系HCT 116,观察其对结肠癌转移和侵袭的影响,并探讨其可能的机制,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1)细胞株:人结肠癌细胞系HCT 116和人正常结肠上皮细胞系NCM 460均由上海生物科学研究所提供。(2)实验试剂:华蟾素购自安徽金蟾生物化学有限公司(批号:Z34020273),E-cadherin(ab 76055)、MMP-2(ab 80737)、MMP-9(ab 76003)、N-cadherin(ab 76057)、Wnt3a(ab 219412)、c-myc(ab 32072)、APC(ab 40778)、Cyclin D1(ab 16663)和

MMP-7(ab 181602)抗体购自美国Abcam公司; β -catenin(8480)、Snail(3895)和GAPDH(5174)抗体购自美国Cell Signaling Technology公司;胎牛血清(FBS,货号16140-071)、1640培养液(货号72400047)、杜尔伯科改良伊格尔(DMEM,货号C11995500BT)培养基均购自美国Gibco公司;细胞增殖毒性检测试剂盒(CCK8,货号:14107A60)、HRP-羊抗小鼠IgG(货号:BST14J0A50)、HRP-羊抗兔IgG(货号:BST14KBL54)购自武汉博士德生物工程有限公司;Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒(货号:20200624)购自江苏凯基生物技术股份有限公司。

1.2 实验方法 实验于2022年9月—2023年3月在空军军医大学第二附属医院实验室进行。

1.2.1 CCK-8法检测细胞活性:将 5×10^3 个HCT 116和NCM 460细胞接种于96孔板和维持培养基中24 h,待细胞贴壁80%~90%后,用不同浓度的华蟾素(0.25、5、10、20、40、80、160 mg/L)处理2种细胞24和48 h。根据细胞计数试剂盒-8(CCK-8)实验操作说明书,每孔替换新鲜培养基100 μ l,再加入10 μ l的CCK8溶液,37 $^{\circ}$ C避光孵育1 h,酶标仪检测450 nm波长处各孔吸光度值(OD)。根据公式计算细胞增殖抑制率 $= 1 - (D_{\text{实验}} - D_{\text{空白}}) / (D_{\text{对照}} - D_{\text{空白}}) \times 100\%$ 。

1.2.2 细胞分组及处理:将HCT 116细胞以 5×10^6 接种于6孔板,随机分为对照组和华蟾素组。待细胞融合度达到80%~90%时,华蟾素组加入80 mg/L华蟾素处理,对照组仅给予等量磷酸盐缓冲液(PBS),

24 h 后在光学显微镜下观察细胞形态变化。细胞株均放置在含 10% FBS、100 U/ml 青霉素和 100 mg/ml 链霉素的 DMEM 培养基中,在含有 5% CO₂ 的 37℃ 培养箱中培养。

1.2.3 Annexin V-FITC/PI 双染检测细胞凋亡:细胞在生长至对数生长期时收集,制备成 5×10^6 浓度的细胞悬液。以每孔 200 μ l 接种于 6 孔板,在 5% CO₂ 和 37℃ 饱和湿度的培养箱中培养 0、24 和 48 h,用预冷的 PBS 消化和洗涤各孔细胞,然后将上述细胞悬液转移至 EP 管中。每管加入 Annexin V-异硫氰酸荧光素 (FITC) 和 PI,轻轻旋转 EP 管,室温孵育 15 min,流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.2.4 Transwell 实验检测细胞迁移和侵袭:在用相关药物或干预处理细胞 24 h 后,使用含有或不含有基质的 Transwell 测定观察细胞迁移和侵袭能力。首先,将约 1.5×10^4 个细胞加入到上室中,并将 600 μ l 含有 10% FBS 的完全培养基加入到基质室中。将细胞培养 48 h,然后取出并用 PBS 洗涤。将该室用 3.7% 甲醛固定 15 min 并用结晶紫染色。去除未从膜顶部迁移/侵入的细胞。在光学显微镜下观察细胞并拍照。

1.2.5 Western blot 检测癌细胞转移、EMT 和 Wnt/ β -catenin 相关蛋白表达:2 组细胞处理 24 h 后,用蛋白提取试剂盒提取总蛋白,并用浓度测定试剂盒测定浓度。用 10% 的 SDS-PAGE 凝胶分离总蛋白,然后湿转到 PVDF 膜上。5% 脱脂奶粉封闭 1 h 后,用抗 MMP-2、MMP-9、E-cadherin、N-cadherin、Snail、Wnt3a、 β -catenin、APC、c-myc、cyclin D1、MMP-7 抗体孵育过夜。次日,洗涤膜 3 次,室温下与二抗孵育 1 h。然后,滴加 ECL 发光液用凝胶成像系统进行发光。使用 Image J 对结果进行定量,以 GAPDH 作为内参。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行分析。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 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 华蟾素对结肠癌细胞增殖能力的影响 CCK-8 法检测结果显示,不同浓度的华蟾素处理后,华蟾素对 HCT 116 细胞的增殖抑制率以剂量依赖的方式逐渐升

高 ($F = 376.982, P < 0.001$),24 h 半抑制浓度 (IC₅₀) 约为 80 mg/L。而华蟾素对正常结肠上皮细胞 NCM460 的增殖能力无影响 ($F = 1.548, P = 0.117$)。因此,选择 80 mg/L 浓度华蟾素进行后续实验,见表 1。

2.2 华蟾素对结肠癌细胞形态的影响 对照组 HCT 116 细胞状态良好,紧密贴壁,形态呈菱形较饱满,细胞膜完整。而华蟾素组干预 24 h 后 HCT 116 细胞贴壁能力下降,分泌物增多,形态皱缩呈圆形上皮细胞样表型,伴随不同程度细胞膜破裂,见图 1。

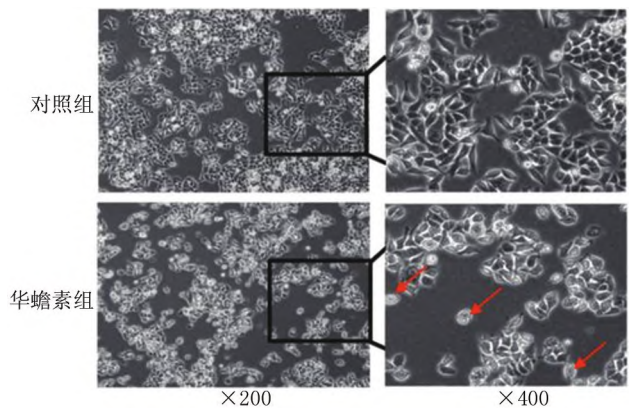


图 1 光学显微镜下 2 组 HCT 116 细胞的细胞形态比较

Fig. 1 Comparison of Cell Morphology of Two Groups of HCT 116 Cells under an Optical Microscope

2.3 华蟾素对结肠癌细胞凋亡的影响 流式细胞术结果显示,80 mg/L 华蟾素处理 24、48 和 72 h 后,HCT 116 细胞凋亡率分别为 $(19.36 \pm 1.27)\%$ 、 $(28.16 \pm 2.19)\%$ 和 $(51.39 \pm 3.28)\%$,较处理 0 h 时 $[(6.45 \pm 0.27)\%]$ 显著增加,差异有统计学意义 ($t = 17.222, 17.041, 23.651$, 均 $P < 0.001$),见图 2。

2.4 华蟾素对结肠癌细胞迁移和侵袭能力的影响 Transwell 实验结果显示,对照组和华蟾素组 HCT 116 细胞的迁移细胞数分别为 (327.81 ± 9.92) 个和 (21.62 ± 1.63) 个,跨膜侵袭细胞数分别为 (125.82 ± 7.92) 个和 (61.73 ± 12.31) 个。华蟾素组 HCT 116 细胞的迁移和侵袭细胞数较对照组明显减少 ($t/P = 52.754/ < 0.001, 7.584/0.002$),见图 3。

表 1 不同浓度华蟾素处理对 HCT 116 和 NCM 460 细胞的增殖抑制率比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab. 1 Comparison of proliferation inhibition rates of HCT 116 and NCM 460 cells treated with different concentrations of huperzine

细胞系	华蟾素浓度 (mg/L)									F 值	P 值
	0	2.5	5	10	20	40	80	160			
HCT 116	0.14 ± 0.01	18.94 ± 1.83	34.67 ± 2.31	42.11 ± 2.83	49.93 ± 3.34	55.83 ± 2.93	58.73 ± 3.17	64.27 ± 4.47		376.982	<0.001
NCM 460	0.27 ± 0.01	0.26 ± 0.03	0.25 ± 0.06	0.28 ± 0.02	0.29 ± 0.01	0.31 ± 0.03	0.24 ± 0.06	0.27 ± 0.04		1.548	0.117

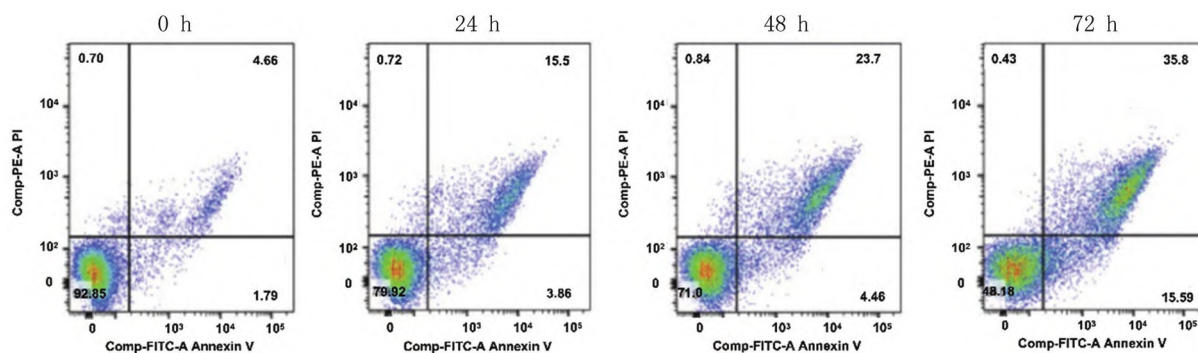


图 2 华蟾素处理后不同时点 HCT 116 细胞凋亡比较

Fig. 2 Comparison of apoptosis in HCT 116 cells at different time points after treatment with huperzine

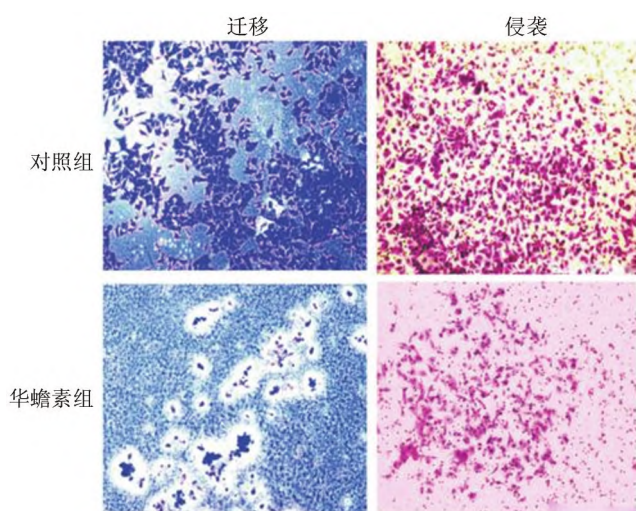


图 3 2 组 HCT 116 细胞迁移和侵袭比较 (结晶紫染色, $\times 200$)

Fig. 3 Comparison of migration and invasion of HCT 116 cells in two groups (crystal violet staining, $\times 200$)

2.5 华蟾素对结肠癌细胞转移和 EMT 相关蛋白表达的影响 Western blot 结果显示,华蟾素组 HCT 116 细胞中 MMP-2 和 MMP-9 表达较对照组降低,上皮标志物 E-cadherin 表达增加,而间充质标志物 N-cadherin 和 Snail 表达减少,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$),见图 4、表 2。

2.6 华蟾素对结肠癌细胞 Wnt/ β -catenin 相关蛋白表达的影响 华蟾素组 HCT 116 细胞中 Wnt3a、 β -catenin、c-myc、cyclin D1 和 MMP-7 蛋白水平较对照组均下调,而 APC 蛋白水平上调,差异有统计学意义($P < 0.01$),见图 5、表 2。

3 讨论

结肠癌具有高度转移和侵袭性,使其成为最致命的癌症之一。目前,针对结肠癌的主要治疗方案是手术辅以放化疗,然而患者在药物作用下会出现一系列并发症,严重降低了临床治疗效果。因此,急需开发出

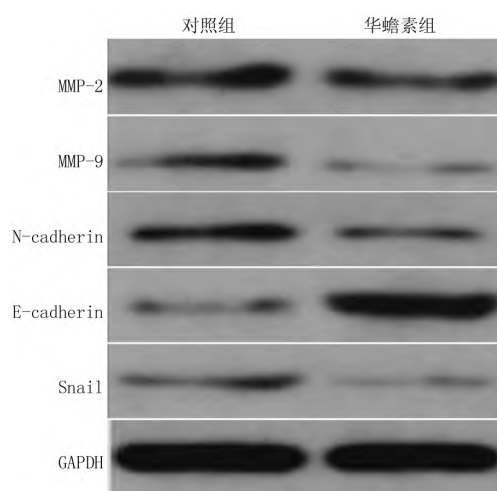


图 4 2 组 HCT 116 细胞中转移和 EMT 相关蛋白表达比较

Fig. 4 Comparison of metastasis and EMT related protein expression in two groups of HCT 116 cells

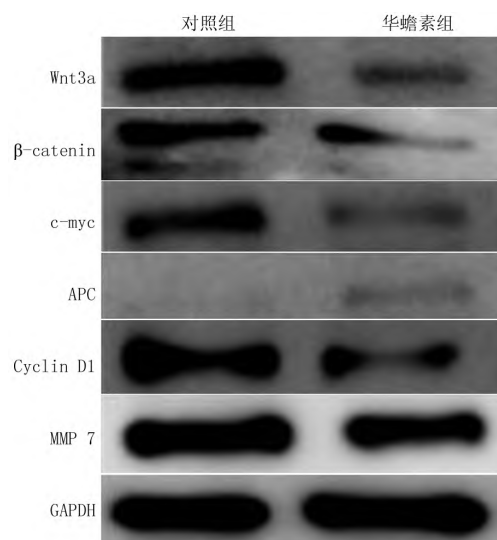


图 5 2 组 HCT 116 细胞中 Wnt/ β -catenin 相关蛋白表达比较

Fig. 5 Comparison of Wnt/ β -catenin related protein expression in two groups of HCT 116 cells

表 2 2 组 HCT 116 细胞中转移、EMT 和 Wnt/ β -catenin 相关蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of relative expression levels of metastasis, EMT, and Wnt/ β -catenin related proteins in two groups of HCT 116 cells

项 目	对照组 ($n=3$)	华蟾素组 ($n=3$)	t/P 值
MMP-2	0.57 $\pm$ 0.04	0.34 $\pm$ 0.02	8.908/0.001
MMP-9	0.33 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.01	29.394/0.001
N-cadherin	0.46 $\pm$ 0.02	0.25 $\pm$ 0.02	12.860/0.001
E-cadherin	0.11 $\pm$ 0.01	0.58 $\pm$ 0.02	36.406/0.001
Snail	0.88 $\pm$ 0.04	0.47 $\pm$ 0.03	14.203/0.001
Wnt3a	0.76 $\pm$ 0.03	0.18 $\pm$ 0.02	27.862/0.001
β -catenin	0.58 $\pm$ 0.02	0.16 $\pm$ 0.03	20.176/0.001
c-myc	0.52 $\pm$ 0.02	0.21 $\pm$ 0.01	24.012/0.001
APC	0.11 $\pm$ 0.01	0.20 $\pm$ 0.02	6.971/0.002
cyclin D1	0.86 $\pm$ 0.03	0.18 $\pm$ 0.01	37.245/0.001
MMP-7	1.23 $\pm$ 0.02	0.53 $\pm$ 0.03	33.627/0.001

新的、有效的、不良反应少的治疗药物。

中医药是世界民族医药的重要领域,在保护人民健康方面具有重要作用和贡献。中药的抗癌功能受到了全世界的关注,据报道,许多中草药和提取物具有抗癌功能^[9]。华蟾素是从蟾酥中提取的化合物,在我国已广泛应用于多种癌症临床治疗。以往研究发现,华蟾素可以抑制胃癌细胞、肝癌细胞和鼻咽癌细胞的增殖并诱导癌细胞凋亡^[6-8]。因此,本研究中首先观察了华蟾素对结肠癌细胞可能的抑制作用,发现它能够以剂量依赖性的方式抑制体外结肠癌细胞的增殖和活性,而对正常结肠上皮细胞 NCM 460 的增殖无影响。提示华蟾素对结肠癌细胞具有靶向抑制作用,对正常组织无毒性,可能是临床治疗结肠癌的有效药物。

转移仍然是结直肠癌相关死亡的最大临床挑战之一,肝转移占结肠癌患者所有转移的约 70%,并且这些患者对化疗不敏感且具有较差的临床预后^[10]。因此,探索新的抑制结肠癌转移的措施具有重要意义。Qi 等^[11]研究发现,华蟾素可以通过 c-Met/ERK 信号通路抑制人肝癌细胞上皮-间充质转化和转移。Sun 等^[12]发现,华蟾素通过调控 NF- κ B 通路抑制子宫内膜癌的恶性行为和转移。王国俊等^[13]研究发现,华蟾素能够通过下调 PIM3 的表达对高转移胃癌细胞产生抑制作用。但是华蟾素对结肠癌的作用尚不清楚。研究发现,基质金属蛋白酶(MMP)家族蛋白在癌症转移中起重要作用,因为 MMP 具有降解细胞外基质(ECM)并促进癌细胞渗透到基底膜中的能力,而且恶性肿瘤

中 MMP 的表达比相关正常组织高得多^[14]。本研究发现,在用华蟾素处理后,结肠癌细胞中 MMP-2 和 MMP-9 的表达均降低。这些结果提示华蟾素对结肠癌细胞转移具有显著抑制作用。

EMT 在癌症转移中发挥关键作用,在此过程中,细胞相互黏附的能力丧失,癌细胞获得更强的侵袭能力,并且更容易转移到邻近或远端器官^[15]。E-cadherin 是 EMT 过程中通常降低的上皮细胞标志物之一,而间充质相关基因,如 N-cadherin、 β -catenin 和 Snail 通常上调。Snail 是 EMT 的中心调节因子,它可以在癌细胞中诱导 EMT^[16]。虽然 β -catenin 是 Wnt/ β -catenin 细胞信号传导途径的重要基因,但是阻断该信号传导可以逆转 EMT^[17]。本研究发现,在用华蟾素处理后,结肠癌细胞上皮间质转化被逆转,并且获得更多的上皮表型。此外,在华蟾素处理后基因 E-cadherin 的表达明显增加,而 β -catenin、N-cadherin 和 Snail 的表达降低。因此,华蟾素能够抑制结肠癌侵袭转移的作用可能与抑制 EMT 有关。

Wnt/ β -catenin 信号通路是一种细胞间通讯系统,在胚胎发生和成体组织稳态期间,它对干细胞更新、细胞增殖和细胞分化都很重要^[18-20]。研究表明,Wnt/ β -catenin 信号传导参与结直肠癌进展,并且 Wnt/ β -catenin 信号传导的激活促进结直肠癌细胞生长和转移^[21-23]。胞浆 APC/Axin 破坏复合物(DC)对 β -catenin 的稳定性起重要作用。APC 蛋白含有 3 个 Axin 结合基序,分散在一系列结合 β -catenin 的 15-和 20-氨基酸重复序列之间。在结直肠癌中,APC 是 DC 发挥功能所必需的,APC 缺陷可促进 β -catenin 在细胞质聚集并向细胞核转移,激活靶基因 c-myc、cyclin D1 和 MMP-7 等。这些基因与肿瘤细胞周期、增殖、EMT 和转移相关^[24]。因此,本研究检测了 Wnt/ β -catenin 信号通路相关基因的表达,结果显示华蟾素处理后 APC 的表达上调,而 β -catenin、Wnt3a、c-myc、cyclin D1 和 MMP-7 的表达均下调。基于此,本研究推测华蟾素抑制结直肠癌 EMT 和转移与阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路有关,但具体机制和作用靶点还需进一步探索。

综上所述,华蟾素能够有效地抑制结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭,这些功能可能与抑制 EMT 和阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。华蟾素可能成为临床治疗结肠癌的有效药物。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

崔旭旭:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘璐:数

据收集,分析实验数据,论文审核;张洁;实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] 高宇晔,黄泳霖,武爱文. 2023 年度结直肠癌治疗研究进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(1): 9-18. DOI: 10. 12151/JM-CM. 2024. 01-02
- [2] 李雅倩,罗新鹏,李宇轩,等. 肿瘤转移中 EMT 的作用及其调控网络[J]. 生命的化学, 2024, 44(1): 64-72. DOI: 10. 13488/j. smhx. 20230483.
- [3] 王建平,王小青,赵学荣,等. Inc RNA-AK093407 通过 EMT 促进结直肠癌细胞增殖和转移[J]. 承德医学院学报, 2023, 40(5): 361-366. DOI: 10. 15921/j. cnki. cyxb. 2023. 05. 002.
- [4] Zhu L, Chen Y, Du H, et al. N-glycosylation of CD82 at Asn157 is required for suppressing migration and invasion by reversing EMT via Wnt/ β -catenin pathway in colon cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 629(12): 121-127. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2022. 08. 079.
- [5] 闵思丹,王宇. 华蟾素在抗肿瘤作用机制中的研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(11): 96-101. DOI: 10. 19664/j. cnki. 1002-2392. 220259.
- [6] 蔡庆春,葛信艳,闫五玲,等. 华蟾素通过线粒体途径诱导鼻咽癌 CNE-2 细胞凋亡的机制[J]. 河南医学研究, 2022, 31(8): 1345-1350. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-437X. 2022. 08. 001.
- [7] 杨建波,刘鹏,张文兴,等. 华蟾素通过 IGF-1R 信号通路对肝癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. 中医学报, 2021, 36(12): 2636-2641. DOI: 10. 16368/j. issn. 1674-8999. 2021. 12. 545.
- [8] 涂雅婷,王萌,程卉,等. 华蟾素注射液对胃癌细胞 MGC803 增殖、迁移和侵袭能力及 EMT 的影响[J/OL]. 安徽中医药大学学报, 2023, 42(3): 67-71. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-7246. 2023. 03. 015.
- [9] 祝明涛,孙延平,王艺萌,等. 中药皂苷类成分的抗癌作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(10): 236-245. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfx. 20240426.
- [10] 马骏,何臻一,李攀,等. 结直肠癌远处转移途径的研究进展[J]. 重庆医学, 2023, 52(24): 3813-3817. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2023. 24. 025.
- [11] Qi F, Wang J, Zhao L, et al. Cinobufacini inhibits epithelial-mesenchymal transition of human hepatocellular carcinoma cells through c-Met/ERK signaling pathway [J]. Biosci Trends, 2018, 12(3): 291-297. DOI: 10. 1080/02648725. 2023. 2199236.
- [12] Sun M, Han X, Liu X, et al. Cinobufacini suppresses malignant behaviors of endometrial cancer by regulating NF- κ B pathway [J]. Biotechnol Genet Eng Rev, 2023, 4(6): 1-13. DOI: 10. 1080/02648725. 2023. 2199236.
- [13] 王国俊,王灼印,朱天宇,等. 华蟾素通过下调 PIM3 的表达抑制高转移胃癌细胞的实验研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(3): 436-442. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2021. 03. 007.
- [14] Abdel-Hamid NM, Abass SA. Matrix metalloproteinase contribution in management of cancer proliferation, metastasis and drug targeting [J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(9): 6525-6238. DOI: 10. 1007/s11033-021-06635-z.
- [15] Gundamaraju R, Lu W, Paul MK, et al. Autophagy and EMT in cancer and metastasis: Who controls whom [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2022, 1868(9): 166431. DOI: 10. 1016/j. bbadis. 2022. 166431.
- [16] Ang HL, Mohan CD, Shanmugam MK, et al. Mechanism of epithelial-mesenchymal transition in cancer and its regulation by natural compounds [J]. Med Res Rev, 2023, 43(4): 1141-1200. DOI: 10. 1002/med. 21948.
- [17] 韩庆亮,张慧,郑慧军. 大黄酚调控 Wnt/ β -catenin 通路对胶质瘤 U87 细胞增殖、凋亡、侵袭能力及 EMT 的影响[J]. 新中医, 2023, 55(24): 112-118. DOI: 10. 13457/j. cnki. jncm. 2023. 24. 022.
- [18] 王理槐,徐倩,孙银辉. 重楼皂苷 VII 对人结肠癌细胞株的抑制增殖及诱导凋亡作用研究[J]. 中国医药, 2020, 15(1): 92-95.
- [19] Liu J, Xiao Q, Xiao J, et al. Wnt/ β -catenin signalling: Function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 3. DOI: 10. 1038/s41392-021-00762-6.
- [20] 胡立宏,潘雪峰,关佳恒,等. 结直肠癌患者血清 miR-21-5p, miR-377-3p 表达与 Wnt/ β -catenin 信号通路和预后的关系分析[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(4): 383-389. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 04. 009.
- [21] 满其荣,袁倩倩,李培顺,等. 康艾注射液联合奥沙利铂加卡培他滨化疗方案治疗结肠癌患者的效果[J]. 中国医药, 2022, 17(5): 706-709.
- [22] 柯超,周红见,蒋斌,等. GTPBP2 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控结直肠癌干细胞增殖、细胞周期、迁移、侵袭和凋亡[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(24): 6087-6091. DOI: 10. 3979/j. issn. 1005-9202. 2023. 24. 050.
- [23] 王璐,孙小虎,白静慧,等. miR-584 下调 CCN2 对结直肠癌 SW1116 细胞增殖、侵袭的影响及机制研究[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(1): 17-23. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 01. 004.
- [24] Ghosh N, Hossain U, Mandal A, et al. The Wnt signaling pathway: A potential therapeutic target against cancer [J]. Ann N Y Acad Sci, 2019, 1443(1): 54-74. DOI: 10. 1111/nyas. 14027.

(收稿日期: 2024-03-03)