

· 论 著 ·

# 蒲公英提取物抑制人胃癌细胞侵袭迁移能力的实验研究

孙玉成, 朴松山

延边大学附属医院胃肠外科, 吉林 延吉 133000

**摘要:** **目的** 通过研究蒲公英提取物 (ETM) 对人胃低分化腺癌 SGC-7901 细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 探讨 ETM 抑制胃癌细胞侵袭转移的作用和可能机制。 **方法** 体外培养胃癌 SGC-7901 细胞, 以不同浓度的 ETM 进行处理, CCK-8 法检测细胞增殖活性; 细胞划痕实验观察细胞迁移能力; Transwell 小室实验检测细胞侵袭能力; 实时荧光定量聚合酶链式反应 (qRT-PCR) 法检测丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的一种: 单丝氨酸蛋白激酶 (LIMK1), 以及基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、粘着斑激酶 (FAK) mRNAs 表达; Western blot 法检测 LIMK1、MMP9、FAK 蛋白表达。 **结果** ETM 对 SGC-7901 细胞增殖活力具有明显的抑制作用; ETM 浓度达 50  $\mu\text{mol/L}$  以上时, 能抑制 SGC-7901 细胞侵袭及迁移能力, 显著下调 LIMK1、MMP9、FAK mRNAs 及其蛋白表达, 且抑制和下调作用均呈浓度和时间依赖性 ( $P$  均  $< 0.01$ )。 **结论** ETM 能抑制 SGC-7901 细胞的侵袭和迁移能力, 其作用机制与下调 LIMK1、MMP9、FAK 的表达有关。

**关键词:** 蒲公英; 胃癌; 增殖; 侵袭; 迁移; 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶; 基质金属蛋白酶; 粘着斑激酶

**中图分类号:** R 285.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)04-0477-05

## Inhibitory effect of extract from taraxacum monogon on ability of invasion and migration of human gastric cancer cells in vitro

SUN Yu-cheng, PIAO Song-shan

*Department of Gastroenterological Surgery, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China*

**Abstract: Objective** To investigate the effect of extract from taraxacum monogon (ETM) on proliferation, migration and invasion of human poorly differentiated gastric adenocarcinoma SGC-7901 cells and its possible mechanism. **Methods** The SGC-7901 cells were cultured in vitro and were treated with different concentration of ETM. The proliferation activity of tumor cells was detected by Cell Counting Kit-8 (CCK-8) test. The migratory ability of tumor cells was detected by wound healing test. The invasive ability of tumor cells was detected by Transwell test. The expression of single serine protein kinase 1 (LIM domain kinase 1, LIMK1), a serine/threonine-protein kinase, matrix metalloproteinases 9 (MMP9) and focal adhesion kinase (FAK) mRNAs were detected by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). The expression of LIMK1, MMP9 and FAK proteins were detected by Western-blot test. **Results** ETM could significantly inhibit proliferation, invasion and migration abilities of SGC-7901 cells and down-regulate the expression of LIMK1, MMP9 and FAK mRNAs and proteins. Both inhibition and down-regulation were concentration- and time-dependent (all  $P < 0.01$ ). **Conclusion** ETM can inhibit invasion and migration abilities of SGC-7901 cells, and the mechanism may be related to down-regulating the expression of LIMK1, MMP9 and FAK.

**Key words:** Taraxacum monogon; Gastric cancer; Proliferation; Invasion; Migration; Serine/threonine-protein kinase; Matrix metalloproteinases; Focal adhesion kinase

胃癌是人类最常见的恶性肿瘤之一, 发病率呈逐年上升趋势, 虽然治疗技术在不断提高, 但预后仍然较差, 死亡率较高, 主要原因是胃癌易复发和转移<sup>[1]</sup>, 已有的一些研究成果表明, 胃癌之所以较其它胃肠道恶性肿瘤更易复发和转移主要与胃癌细胞具

有较强的侵袭和迁移能力有关<sup>[2]</sup>。虽然目前已有一些抑制肿瘤细胞侵袭和迁移的药物应用于胃癌治疗, 但毒副作用大, 而且一些药物产生了耐药性, 影响了胃癌的治疗效果<sup>[3]</sup>, 因此, 进一步研究和寻找更多的能抑制胃癌细胞侵袭和迁移作用的药物, 对提高胃癌

治疗效果具有重要意义。

蒲公英是传统抗炎中药,近年来其抗癌作用被发现并引起了国内外学者的广泛关注<sup>[4]</sup>。本实验选取蒲公英提取物(extract from taraxacum monogon, ETM),以低分化胃癌 SGC-7901 细胞为研究对象,观察 ETM 对胃癌细胞侵袭及迁移能力的抑制作用,并通过检测其对癌细胞侵袭和迁移相关因子丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的一种:单丝氨酸蛋白激酶(LIMK1),以及粘着斑激酶(FAK)、基质金属蛋白酶 9(MMP9)表达的影响,探讨其可能的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 细胞株 人胃低分化腺癌 SGC-7901 细胞购自美国模式培养物集存库(ATCC)。

1.1.2 药物与试剂 蒲公英提取物购自西安富高生物科技有限公司(CAS 编号:FG026),为褐色粉末,是蒲公英晒干后经粉碎、煮沸、提取上清液后再冻干而成,用 0.5% 二甲基亚砜(DMSO)溶解制成溶液备用;CCK-8 试剂盒购自美国 Sigma 公司;RPMI-1640 培养基及胎牛血清购自美国 Gibco 公司;反转录试剂盒(包括 DNA 模板、引物、DNA 聚合酶、反转录酶、底物、缓冲液)购自日本 Takara 公司,Trizol 试剂及内参引物购自日本 Takara 公司;LIMK1、MMK9、FAK 蛋白检测试剂盒及  $\beta$ -actin 抗体购自美国 Santa Cruz 公司,兔抗 MMP-9、鼠抗 LIMK1、鼠抗 FAK 购自美国 Abcam 公司。

1.1.3 主要仪器 Galaxys 型 CO<sub>2</sub> 培养箱购自英国 RS Biotech 公司,酶标仪购自美国 Bio-Rad 公司,K30 高速低温离心机购自日本 SANYO 公司,CK40F200 倒置显微镜、DP71 图像获取系统均购自日本 Olympus 公司;GelDoc2000 凝胶成像系统购自美国 Bio-Rad 公司。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养 将冻存的 SGC-7901 细胞快速融化法解冻,置于含 10% 小牛血清的 RPMI-1640 培养液中于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养,3 ~ 4 d 传代 1 次,传代 5 次后开始进行实验。

1.2.2 CCK-8 实验检测细胞活力 取对数生长期 SGC-7901 细胞,0.25% 胰酶消化制备成单细胞悬液,接种于 96 孔板,调整细胞浓度为  $1 \times 10^4$ /ml,实验组加入梯度浓度的 ETM 及 CCK-8 液、DMSO,使 ETM 分别为 25、50、100、200、400  $\mu$ mol/L 五个终浓度,同时设对照组(含细胞、培养基、CCK-8 液、DMSO),调零组(含培养基、CCK-8 液、DMSO、无细胞),每组设 3

个复孔,继续培养 24 ~ 72 h,按 Sigma 公司 CCK-8 试剂盒说明书进行操作,使用酶标仪检测 450 nm 波长的 OD 值,计算细胞活力。细胞活力(%) = (实验组 OD 值 - 调零组 OD 值)/(对照组 OD 值 - 调零组 OD 值)  $\times$  100%

1.2.3 细胞划痕实验检测细胞迁移能力 在未接种细胞的培养板后面做好标记,细胞消化后接入 24 孔板,分别采用不同浓度的 ETM(25、50、100、200、400  $\mu$ mol/L)处理 48 h,对照组加入 PBS 液进行处理,每组设 3 个复孔,细胞铺满板底后,用 1 ml 枪头垂直于孔板制造细胞划痕,尽量保证各个划痕宽度一致,吸去细胞培养液,用 PBS 冲洗孔板 3 次,洗去划痕产生的细胞碎片,然后加入含有 1% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基进行培养,拍照为 T0,继续培养 24 h 后再次拍照观察细胞迁移情况为 T24。采用 ImageJ 软件计算细胞划痕距离,计算细胞迁移率,细胞迁移率(%) = (T0 宽度 - T24 宽度)/T0 宽度  $\times$  100%。实验重复 3 次。

1.2.4 Transwell 小室实验检测细胞侵袭能力 取对数生长期 SGC-7901 细胞,0.25% 胰酶消化制备成单细胞悬液,接种于 24 孔板,调整细胞浓度为  $1 \times 10^4$ /ml,实验组加入 ETM,使 ETM 分别为 25、50、100、200、400  $\mu$ mol/L 五个终浓度,空白对照组只加等量 PBS 液,每组设 3 个复孔,48 h 后收集细胞加入 250  $\mu$ l 无血清的 RPMI-1640 培养基中,并接种于铺有 Matrigel 基质胶(30  $\mu$ l)的 24 孔 transwell 板上室,下室加入 500  $\mu$ l 含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养液,37 °C 培养箱中孵育 48 h,取出后 5% 戊二醛固定,加入结晶紫(0.1%)染色 10 min,用 PBS 液洗 2 次,在倒置相差显微镜下观察拍照,任选 5 个视野进行计数,取平均值。实验重复 3 次。侵袭抑制率(%) = (对照组穿膜细胞数 - 处理组穿膜细胞数)/对照组穿膜细胞数  $\times$  100%。

1.2.5 实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)法检测 LIMK1、MMP9、FAK mRNAs 表达 取对数生长期 SGC-7901 细胞,消化后制成单细胞悬液,调整细胞浓度为  $1 \times 10^4$ /ml,分为实验组和对照组,分别接种于 96 孔板,每孔 100  $\mu$ l,每组设 3 个复孔,实验组以 ETM 处理,使 ETM 分别为 25、50、100、200 和 400  $\mu$ mol/L 五个终浓度,对照组仅用等量 PBS 液处理,继续培养 48 h,以 Trizol 提取细胞总 RNA,取 1  $\mu$ g,以 Oligo dT 作为引物,按试剂盒(日本 Takara 公司)说明操作逆转录合成第一条 cDNA 链,以此链为模板按说明书步骤操作,进行 PCR 扩增及定量检测。引物序列,LIMK1:上游,5'-GGG GCA TCA TCA

AGA GCA-3', 下游, 5'-GAG GAC TAG GGT GGT TCA G-3'; MMP9: 上游, 5'-CGC TGG GCT TAG ATC ATT CC-3', 下游, 5'-AGG TTG GAT ACA TCA CTG CAT TAG G-3'; FAK: 上游, 5'-GCG TCT AAT CCG ACA GCA-3', 下游, 5'-GCC GAC TTC CTT CAC CAT-3';  $\beta$ -actin: 上游, 5'-ACA CTG TGC CCA TCT ACG AGG GG-3', 下游, 5'-ATG ATG GAG TTG AAG GTA GTT TCG TGG AT-3'。PCR 反应条件: 先 95 °C 预变性 3 min, 而后 95 °C 条件下 30 s, 52 °C 条件下 45 s, 72 °C 条件下 45 s, 共进行 35 个循环, 最后 72 °C 下延伸 7 min。实验结果以  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  表示 LIMK1、MMP9、FAK mRNAs 相对表达量。实验重复 3 次。

1.2.6 蛋白质印迹法 (Western-blot 法) 检测 LIMK1、MMP9、FAK 蛋白表达 取对数生成期 SGC-7901 细胞, 消化后制成单细胞悬液, 调整细胞浓度为  $1 \times 10^4$ /ml, 分别接种于 96 孔板, 每孔 100  $\mu$ l, 每组设 3 个复孔, 分为实验组 (包括 LIMK1 组、MMP-9 组、FAK 组及对照组), 实验组以 ETM 处理, 使 ETM 分别为 25、50、100、200、400  $\mu$ mol/L 五个终浓度, 对照组仅用等量 PBS 液处理, 继续培养 48 h, 应用 Western-blot 法, 对各实验组和对照组进行 LIMK1、MMP9、FAK 蛋白表达检测, 按照 Santa Cruz 公司试剂盒说明书要求和步骤进行操作, 利用柯达 Digital Science Image 分析软件测定 Western blot 条带净灰度值, 而后与内参  $\beta$ -actin 相比较, 目的蛋白与内参蛋白的比值为蛋白相对表达量。实验重复 3 次。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 26.0 软件进行统计学处理。计量资料符合正态分布者, 结果用  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用方差分析, 两两比较用 LSD-*t* 法; 不符合正态分布者, 多组间比较用 Kruskal-Wallis 检验, 两两比较用 Bonferroni 法校正。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 ETM 对 SGC-7901 细胞增殖活力的影响 实验结果显示 ETM 对 SGC-7901 细胞增殖活力具有明显的抑制作用, 而且这种抑制作用呈现浓度和时间依赖性。见图 1。

2.2 ETM 对 SGC-7901 细胞迁移能力的影响 细胞划痕实验显示 ETM 浓度达 50  $\mu$ mol/L 以上时对 SGC-7901 细胞的迁移能力具有明显的抑制作用, 随着药物浓度的提高抑制作用也增强, 呈浓度依赖性 (P < 0.01)。见图 2、表 1。

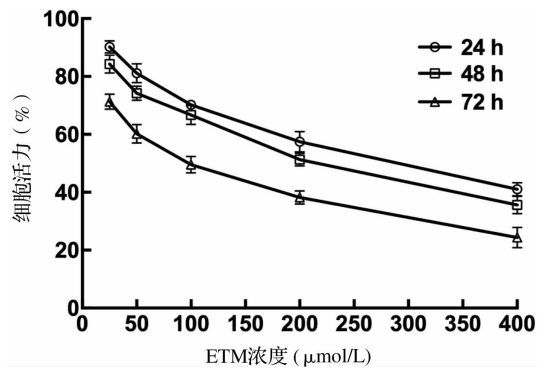


图 1 ETM 对 SGC-7901 细胞增殖活力的影响

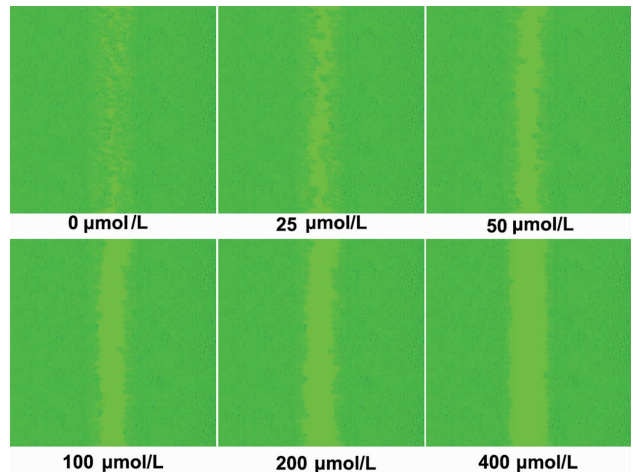


图 2 划痕实验 ETM 对 SGC-7901 细胞迁移能力的影响

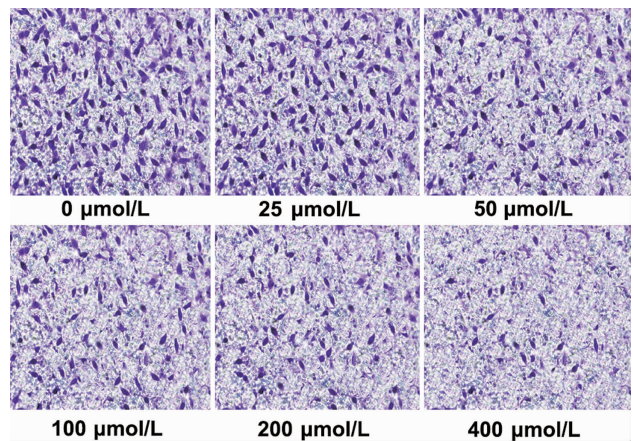


图 3 Transwell 实验 ETM 对 SGC-7901 细胞侵袭能力的影响 (倒置相差显微镜下所见)

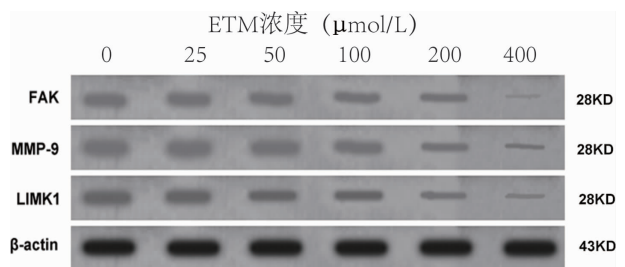


图 4 Western blot 法 ETM 对 SGC-7901 细胞 LIMK1、MMP9、FAK 蛋白表达的影响

表 1 ETM 对 SGC-7901 细胞侵袭和迁移能力的影响  
(%,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	样本数	细胞迁移率	细胞侵袭抑制率
对照组	3	52.37 ± 2.83	
ETM 25 μmol/L	3	48.12 ± 3.15	8.33 ± 2.45
ETM 50 μmol/L	3	41.73 ± 1.89	27.56 ± 1.39
ETM100 μmol/L	3	30.27 ± 2.56	47.02 ± 3.25
ETM200 μmol/L	3	26.28 ± 1.58	72.36 ± 2.06
ETM400 μmol/L	3	13.82 ± 4.15	84.13 ± 4.18
P 值		<0.01	<0.01

表 2 ETM 对 LIMK1、MMP9、FAK mRNA 表达的影响  
( $\bar{x} \pm s$ )

组别	样本数	LIMK1 mRNA	MMP-9 mRNA	FAK mRNA
对照组	3	0.93 ± 0.31	0.87 ± 0.29	0.76 ± 0.27
ETM 25 μmol/L	3	0.89 ± 0.27	0.83 ± 0.17	0.74 ± 0.15
ETM 50 μmol/L	3	0.74 ± 0.16	0.69 ± 0.35	0.63 ± 0.31
ETM100 μmol/L	3	0.55 ± 0.27	0.57 ± 0.23	0.49 ± 0.26
ETM200 μmol/L	3	0.32 ± 0.23	0.43 ± 0.32	0.30 ± 0.18
ETM400 μmol/L	3	0.14 ± 0.37	0.25 ± 0.19	0.11 ± 0.23
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

表 3 ETM 对 LIMK1、MMP9、FAK 蛋白表达的影响  
( $\bar{x} \pm s$ )

组别	样本数	LIMK1 蛋白	MMP-9 蛋白	FAK 蛋白
对照组	3	0.82 ± 0.09	0.69 ± 0.18	0.91 ± 0.47
ETM 25 μmol/L	3	0.80 ± 0.23	0.65 ± 0.30	0.88 ± 0.32
ETM 50 μmol/L	3	0.68 ± 0.35	0.54 ± 0.21	0.75 ± 0.27
ETM100 μmol/L	3	0.52 ± 0.41	0.40 ± 0.32	0.61 ± 0.54
ETM200 μmol/L	3	0.29 ± 0.27	0.25 ± 0.37	0.42 ± 0.36
ETM400 μmol/L	3	0.17 ± 0.26	0.11 ± 0.24	0.26 ± 0.17
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

2.3 ETM 对 SGC-7901 细胞侵袭能力的影响 Transwell 实验显示 ETM 对 SGC-7901 细胞的侵袭能力具有明显的抑制作用,ETM 浓度达 50 μmol/L 以上时细胞穿过微孔滤膜的数量较对照组明显减少,随着药物浓度的提高抑制作用也增强,呈浓度依赖性( $P < 0.01$ )。见图 3、表 1。

2.4 ETM 对 SGC-7901 细胞 LIMK1、MMP9、FAK mRNAs 表达的影响 qRT-PCR 法检测不同浓度 ETM 处理 SGC-7901 细胞后 LIMK1、MMP9、FAK mRNA 表达,结果显示 ETM 浓度达 50 μmol/L 以上时下调 LIMK1、MMP9、FAK mRNAs 表达,且呈浓度依赖性( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 2。

2.5 ETM 对 SGC-7901 细胞 LIMK1、MMP9 和 FAK 蛋白表达的影响 Western-blot 法检测不同浓度 ETM 处理 SGC-7901 细胞后 LIMK1、MMP9、FAK 的蛋白表达显示,ETM 浓度达 50 μmol/L 以上时能下调 LIMK1、MMP9 和 FAK 的蛋白表达,并呈现浓度依赖性( $P$  均  $< 0.01$ )。见图 4、表 3。

### 3 讨论

蒲公英是近年来发现的最具潜质的抗癌中药之一,研究表明 ETM 对乳腺癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌等多种恶性肿瘤都有不同程度的抑制作用<sup>[5]</sup>,蒙旭<sup>[6]</sup>研究发现 ETM 中的乙酰蒲公英萜醇对肝癌 HepG2 细胞的侵袭和迁移能力具有抑制作用。蒲公英抗癌作用的主要机理包括:提高机体的免疫能力;抑制核突变,诱导癌细胞凋亡;破坏细胞膜的完整性,增加细胞膜的通透性,使癌细胞代谢发生紊乱,导致细胞死亡;改变癌细胞周期,使细胞分化过程中断,从而抑制癌细胞增殖;抑制肿瘤新生血管的形成,抑制肿瘤细胞生长等<sup>[7]</sup>。蒲公英具有抗癌作用,但对正常细胞很少或没有损伤作用,在我国北方很多地区,蒲公英作为一种野生植物被广泛食用<sup>[8]</sup>。本实验结果显示,ETM 浓度达 50 μmol/L 以上时对 SGC-7901 细胞的侵袭和迁移能力具有明显的抑制作用,而且呈浓度依赖性,证实 ETM 具有抗胃癌侵袭和转移的作用。

癌细胞侵袭和迁移能力的强和弱与其运动能力及穿越细胞外屏障的能力有关<sup>[9]</sup>,运动能力越强,破坏和穿越细胞外屏障的能力越强,越容易向周围侵犯和远处转移。2003 年 Davila 等<sup>[10]</sup>报道了一个极具价值的发现,LIMK1 高表达可使良性前列腺细胞获得转移能力,抑制 LIMK1 可遏制转移性前列腺癌细胞的侵袭性,近年来诸多研究发现 LIMK1 在多种恶性肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移过程中发挥着重要的作用,是肿瘤细胞侵袭和迁移的关键分子<sup>[11]</sup>。苏坚等<sup>[12]</sup>研究发现 LIMK1 基因表达与结肠癌 SW480 细胞迁移和侵袭能力明显相关,沉默 LIMK1 基因后,LIMK1 蛋白表达明显下调,SW480 细胞的迁移和侵袭能力随之受到明显抑制;一些关于肝癌、乳腺癌、肺癌的相关研究得出了相似的结果<sup>[13-14]</sup>。LIMK1 影响细胞侵袭和迁移的主要原理是 LIMK1 作为丝切蛋白(confilin)的磷酸化酶可以使 confilin 磷酸化而被激活,激活后的 confilin 可以促使肌动蛋白的核转运、肌动蛋白骨架重组、细胞质分裂,促进细胞的移动<sup>[15]</sup>。本实验对 LIMK1 mRNA 及蛋白检测发现,ETM 能下调 SGC-7901 细胞 LIMK1 mRNA 及蛋白的表达,并呈现浓度依赖性,提示 ETM 对 SGC-7901 细胞侵袭和迁移的抑制作用可能与下调 LIMK1 表达、削弱了肿瘤细胞的运动能力有关。

FAK 是介导细胞与细胞之间、细胞与细胞外基质转导的重要胞内因子,FAK 表达的缺失或减少将导致粘着斑转化降低,使稳定状态的粘着斑数量增加,从而阻碍细胞穿过“屏障”,抑制肿瘤细胞的迁移

能力<sup>[16]</sup>。在多种正常和癌症细胞功能(如生存、增殖、迁移和侵袭)中起着关键作用<sup>[17-18]</sup>。

MMP-9 是目前所发现的能降解 IV 型胶原的最主要的酶之一,通过降解细胞外基质和基底膜使阻挡肿瘤细胞迁移和转移的屏障受到破坏,因而使肿瘤细胞更容易穿过这一屏障向周围或远处侵袭和转移<sup>[19]</sup>,MMP-9 表达下调无疑会抑制肿瘤细胞穿过“屏障”的能力。

本实验通过检测影响“屏障”功能的两个重要因子 FAK 及 MMP-9 的表达发现,FAK 与 MMP-9 的表达都随着 ETM 浓度的升高与 LIMK1 表达同步下调,提示 ETM 可能通过 LIMK1 或其它机制下调 FAK 及 MMP9 的表达,从而发挥抑制 SGC-7901 细胞侵袭和迁移的作用。

总之,通过本实验可以得出如下初步结论:ETM 具有抗胃癌作用,能通过削弱胃癌细胞的侵袭和迁移能力抑制胃癌向周边侵袭和转移,其机制可能与 ETM 下调 LIMK1、MMP9、FAK 的表达有关,由于蒲公英作为传统中药有长期临床应用的经验,安全性已经大量临床实践佐证,因此是有望应用于临床的抗胃癌中药之一。

#### 参考文献

- [1] 张静,冯晓云,林燕. 胃癌侵袭转移危险因素分析[J]. 山西医科大学学报,2017,48(8):836-839.
- [2] 罗玉政,陈波,李红樱. 沉默 IGF1R 表达对胃癌细胞侵袭与迁移能力的影响及机制[J]. 中国临床研究,2018,31(2):163-166.
- [3] 黄昊,杨星九,高苒. 胃癌多药耐药机制及研究进展[J]. 中国医学科学院学报,2016,38(6):739-745.
- [4] 郭君宾,叶海虹,陈剑峰. 蒲公英提取物抗人肝癌细胞 HepG2 增殖的作用及机制研究[J]. 中药材,2015,38(10):2129-2133.
- [5] 齐绪林,高鹏飞,乔田奎,等. 中药蒲公英抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国肿瘤,2015,24(1):53-56.
- [6] 蒙旭. 乙酰蒲公英萜醇影响 HepG2 细胞增殖、凋亡及迁移的实验研究[D]. 昆明:昆明医科大学,2016.
- [7] 呼永华. 蒲公英的抗癌机理研究[J]. 西部中医药,2018,31(1):132-134.
- [8] 石国慧,陈远才,王旭德,等. 药食同源品蒲公英抗肿瘤活性及其作用机制的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报,2017,34(9):858-862.
- [9] 农云宏,白浪,唐红. tenascin-C 促进肿瘤转移的分子机制研究进展[J]. 生物医学工程杂志,2015,32(1):240-244.
- [10] Davila M, Frost AR, Grizzle WE, et al. LIM kinase 1 is essential for the invasive growth of prostate epithelial cells: implications in prostate cancer[J]. J Biol Chem, 2003, 278(38):36868-36875.
- [11] 吴南芳,张琨. LIMK1/Cofilin 信号通路和肿瘤的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展,2016,44(1):72-75.
- [12] 苏坚,潘志兵,史玲,等. LIMK1 在结肠癌中表达与沉默对人结肠癌细胞迁移与侵袭的影响[J]. 中南医学科学杂志,2014,42(2):109-115.
- [13] 李春雨,王琪,申坤,等. 冬凌草甲素对人肝癌 MHCC-97H 细胞系侵袭和迁移的作用[J]. 中国病理生理杂志,2017,33(8):1423-1427.
- [14] 刘鑫慧,杨清. LIMK 的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(1):137-141.
- [15] Lagoutte E, Villeneuve C, Lafanechère L, et al. LIMK regulates tumor-cell invasion and matrix degradation through tyrosine phosphorylation of MT1-MMP[J]. Sci Rep, 2016, 6:24925.
- [16] Shanthi E, Krishna MH, Arunesh GM, et al. Focal adhesion kinase inhibitors in the treatment of metastatic cancer: a patent review[J]. Expert Opin Ther Pat, 2014, 24(10):1077-1100.
- [17] Kanteti R, Mirzapiozova T, Riehm JJ, et al. Focal Adhesion Kinase a Potential Therapeutic Target for Pancreatic Cancer and Malignant Pleural Mesothelioma [J]. Cancer Biol Ther 2018, 19(4):316-327.
- [18] Tomar S, Plotnik JP, Haley J, et al. ETS1 induction by the microenvironment promotes ovarian cancer metastasis through focal adhesion kinase[J]. Cancer Lett, 2018, 414:190-204.
- [19] Yousef EM, Tahir MR, St-Pierre Y, et al. MMP-9 expression varies according to molecular subtypes of breast cancer[J]. BMC Cancer, 2014, 14:609.

收稿日期:2018-08-29 修回日期:2018-09-14 编辑:周永彬