

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.10.006

· 基础研究 ·

那可丁通过下调钙黏素 17 及 Wnt3a/ β -catenin 信号通路抑制结肠癌 SW480 细胞迁移

韩峥, 黄晓东, 刘蒙, 朱庆曦, 谭洁, 刘维洁, 陈巍, 邹艳丽, 蔡一珊, 黄莎莎, 田霞(武汉市第三医院 消化科, 湖北武汉 430060)

[摘要] **目的:** 探讨那可丁(Nos)对结肠癌 SW480 细胞钙黏素 17(CDH17)表达的影响及其对细胞迁移的作用机制。**方法:** 选用 SW480 细胞, 分为对照组、空载组(si-EV)、CDH17 干扰组(si-CDH17)、Nos 处理组和 CDH17 干扰+Nos 处理组(si-CDH17+Nos), 其中 CDH17 干扰采用小干扰 RNA(siRNA)敲低 CDH17 水平, Nos 处理使用半数抑制质量浓度(55.30 ± 2.21) $\mu\text{g/ml}$ 。用 qPCR 检测 SW480 细胞 CDH17 mRNA 表达水平, 用 Hoechst33258 染色法和 Transwell 实验检测细胞的凋亡和迁移能力, 用 ELISA 检测细胞中 VEGF、MMP2 和 MMP9 含量, 用 WB 检测细胞 CDH17、Wnt3a 和 β -catenin 蛋白表达水平。**结果:** 与对照组相比, Nos 组、si-CDH17 组和 si-CDH17+Nos 组的 CDH17 mRNA 及蛋白表达水平明显降低(均 $P < 0.01$), 细胞凋亡增加、迁移能力减弱, 细胞中 VEGF、MPP2 和 MMP9 含量及 Wnt3a 和 β -catenin 蛋白表达水平显著降低(均 $P < 0.01$), 且 si-CDH17+Nos 组比 si-CDH17 组效果更显著($P < 0.01$)。**结论:** Nos 可诱导人结肠癌 SW480 细胞凋亡、抑制其迁移能力, 其机制可能与下调 CDH17 表达抑制 Wnt3a/ β -catenin 信号通路有关。

[关键词] 那可丁; 结肠癌; SW480 细胞; 钙黏素 17; Wnt3a/ β -catenin 信号通路; 凋亡; 迁移

[中图分类号] R735.3⁺5; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)10-1089-06

Noscapine inhibits migration of colon cancer SW480 cells by down-regulating Wnt3a/ β -catenin signaling pathway and cadherin 17

HAN Zheng, HUANG Xiaodong, LIU Meng, ZHU Qingxi, TAN Jie, LIU Weijie, CHEN Wei, ZOU Yanli, CAI Yishan, HUANG Shasha, TIAN Xia (Department of Gastroenterology, the Third Hospital of Wuhan City, Wuhan 430060, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of noscapine (Nos) on the expression of cadherin 17 (CDH17) in colon cancer SW480 cells and the mechanism of Nos on cell migration. **Methods:** SW480 cells were divided into the control group, empty vector (si-EV) group, CDH17 interference (si-CDH17) group, Nos treatment group, and CDH17 interference+Nos treatment (si-CDH17+Nos) group. Small interfering RNA (siRNA) was used to knockdown CDH17, and the selected concentration of Nos was (55.30 ± 2.21) $\mu\text{g/ml}$ (IC_{50}). The mRNA expression of CDH17 was detected by qPCR; the apoptosis and migration abilities of SW480 cells were observed by Hoechst33258 staining and Transwell assay; the contents of VEGF, MMP2 and MMP9 in SW480 cells were measured by ELISA, and the protein expressions of CDH17, Wnt3a and β -catenin were determined by WB. **Results:** Compared with the control group, mRNA and protein expressions of CDH17 obviously decreased, cell apoptosis and migration significantly reduced, while the contents of VEGF, MMP2 and MMP9 as well as the protein expressions of Wnt3a and β -catenin significantly decreased in Nos treatment group, si-CDH17 group and si-CDH17+Nos treatment group (all $P < 0.01$). The effect of si-CDH17+Nos treatment was more significant than that of si-CDH17 ($P < 0.01$). **Conclusion:** Nos induces apoptosis and inhibits the migration of human colon cancer SW480 cells, which may be related to the down-regulation of CDH17 expression and inhibition of the Wnt3a/ β -catenin signaling pathway.

[Key words] noscapine (Nos); colon cancer; SW480 cell; cadherin 17; Wnt3a/ β -catenin signaling pathway; apoptosis; migration

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(10): 1089-1094. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.10.006]

[基金项目] 湖北省自然科学基金资助项目(No. 2018CFB725); 武汉市卫计委重点项目(No. WX17B05)。Project supported by the Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2018CFB725), and the Priority Projects of Health and Family Planning Commission of Wuhan Municipality (No. WX17B05)

[作者简介] 韩峥(1974-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事消化道肿瘤信号通路及抗癌药物耐药相关研究, E-mail: zhenghan16@sina.com

[通信作者] 田霞(TIAN Xia, corresponding author), 硕士, 主任医师, 主要从事消化道肿瘤耐药及信号通路的研究, E-mail: hcwy100@163.com

结肠癌是消化道常见的恶性肿瘤之一,其发病率位居最常见肿瘤的前3位^[1]。目前结肠癌的治疗方法包括手术切除、放射治疗及药物化疗,各种治疗方法都有其潜在的风险和副作用^[2]。因此,急需研发针对结肠癌的创新性治疗方法。钙黏素17(cadherin 17, CDH17)又被称为肝肠钙黏蛋白(liver-intestine cadherin, LI-CDH),是钙黏蛋白超家族中的一种新型蛋白,在胃肠道中表达^[3-4]。研究^[5-7]发现,CDH17与肿瘤细胞的迁移、侵袭密切相关,且在多种肿瘤细胞中高表达。那可丁(noscapine, Nos)是一种从罂粟中分离出来并可作为止咳药的生物碱,其还可影响肿瘤细胞的生物学特征,是一种潜在的抗肿瘤药物^[8-9]。本课题组^[10]前期研究结果显示,下调CDH17表达水平可抑制人结肠癌细胞SW480的增殖、促进细胞凋亡,提高结肠癌细胞对Nos的药物敏感性。本研究通过用半数抑制浓度的Nos处理CDH17已下调的结肠癌SW480细胞,观察细胞迁移能力的变化,并初步探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 细胞株及主要试剂

人结肠癌SW480细胞由美国典型培养物保藏中心提供,用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基培养,并置于37℃、5% CO₂的恒温培养箱中培养。

Nos购自Sigma-Aldrich公司,RPMI1640培养基、胎牛血清均购自Gibco公司,T4 DNA连接酶、逆转录试剂盒均购自TaKaRa公司,内切酶*Xho* I和*Bam*H I购自NEB公司,载体pSICOR购自Addgen公司,Lipofectamine™2000购自Invitrogen公司,PBS、Hoechst33258染色液、结晶紫、VEGF试剂盒、MMP2、MMP9均购自Bioswamp公司,兔抗CDH17多克隆抗体、兔抗Wnt3a多克隆抗体、兔抗β-catenin单克隆抗体和HRP标记的山羊抗兔IgG均购自Abcam公司,兔抗GAPDH单克隆抗体购自Cell Signaling Technology公司。

1.2 CDH17干扰质粒构建并转染SW480细胞

设计CDH17干扰靶序列:5'-GCCTTGGACAGGGAAACAAGA-3',由南京金斯瑞生物科技有限公司合成。采用内切酶*Xho* I和*Bam*H I对质粒pSICOR进行双酶切,再用T4 DNA连接酶将双酶切线性化的质粒与目的基因进行连接。将连接产物转化至感受态细胞,进行阳性克隆鉴定,再将阳性克隆子送至测序公司测序。

将SW480细胞接种于24孔板中(1×10⁵细胞/孔),采用Lipofectamine™2000转染液将空载体和重组质粒转染至处于生长对数期的结肠癌SW480细胞

中,继续培养48 h。实验分5组:对照组、空载组(si-EV)、CDH17干扰组(si-CDH17)、Nos处理组和CDH17干扰+Nos处理组(si-CDH17+Nos)。其中Nos处理组和si-CDH17+Nos处理组中的Nos处理采用其半数抑制质量浓度[(55.30±2.21)μg/ml]^[10]。

1.3 Hoechst33258染色观察SW480细胞的凋亡情况

将各组细胞培养至24、48 h时,加入4%多聚甲醛固定10 min。弃固定液,PBS清洗后加入Hoechst33258染色液,室温染色5 min。PBS再次清洗后,于荧光显微镜下观察细胞核染色情况。

1.4 Transwell实验检测SW480细胞的迁移能力

实验前24 h,使用无血清培养基继续培养各组细胞。用含10%胎牛血清的培养基重悬细胞,将细胞密度稀释至1×10⁵细胞/ml,接种于Transwell上室中(0.5 ml/小室)。下层的24孔板中加入0.75 ml含10%胎牛血清的培养液,37℃培养24或48 h。加入4%多聚甲醛固定10 min,PBS清洗后,每孔加入1 ml 0.5%结晶紫溶液染色30 min。PBS清洗,晾干,置于显微镜下观察。

1.5 ELISA法检测SW480细胞中VEGF、MMP2和MMP9水平

收集各组细胞上清液,取40 μl进行检测,另配制标准品梯度稀释液,分别加入10 μl生物素标记的VEGF、MMP2、MMP9抗体,混匀后加入50 μl酶标试剂,37℃孵育30 min。PBS洗涤5次后,加入显色剂,混匀后避光显色10 min,最后加入50 μl终止液终止反应。每组设置3复孔,酶标仪调零后检测于450 nm处的光密度(D)值,绘制标准曲线,计算样品各指标浓度。

1.6 qPCR检测SW480细胞中CDH17 mRNA表达水平

采用TRIzol试剂盒提取各组细胞的总RNA,用TaKaRa逆转录试剂盒将RNA逆转录为cDNA。再以cDNA为模板,进行qPCR扩增CDH17,以GAPDH内参。引物序列:CDH17 F为5'-TCGGGTACAAGTGTG-3',R为5'-ATGGCAGAAGAACAAGC-3';GAPDH F为5'-CCACTCCTCCACCTTTG-3',R为5'-CACCACCCTGTTGCTGT-3'。反应条件:95℃变性5 s,60℃退火30 s,72℃延伸60 s,共39个循环。以2^{-ΔΔCt}法计算各组细胞CDH17 mRNA的相对表达量。

1.7 WB实验检测SW480细胞中CDH17、Wnt3a和β-catenin蛋白表达水平

用RIPA裂解液提取各组细胞总蛋白,BCA法进行蛋白定量后,取20 μg蛋白上样,SDS-PAGE分离蛋白、转移至PVDF膜上,5%脱脂奶粉封闭膜过夜。加

入兔抗 CDH17 多克隆抗体 (1:1 000)、兔抗 Wnt3a 多克隆抗体 (1:1 000)、兔抗 β -catenin 单克隆抗体 (1:5 000)、兔抗 GAPDH 单克隆抗体 (1:5 000), 室温下孵育 2 h。PBST 洗涤后, 加入经 HRP 标记的山羊抗兔 IgG (1:10 000), 室温下孵育 2 h。PBST 洗涤后, 加入化学发光试剂, 显影曝光读取条带灰度值, 计算各检测蛋白的相对表达量。

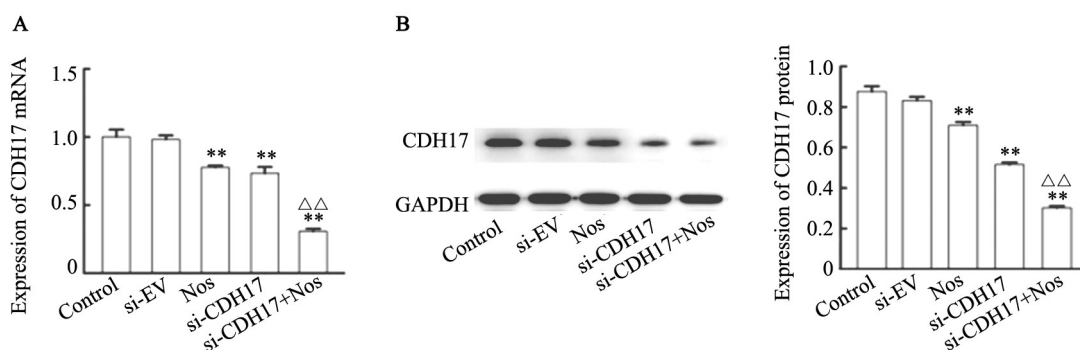
1.8 统计学处理

各实验均重复 3 次。用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 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。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Nos 处理或敲降 CDH17 可降低 SW480 细胞 CDH17 mRNA 和蛋白的表达水平

qPCR 和 WB 实验结果 (图 1) 显示, 半数抑制质量浓度 Nos 处理和 CDH17 干扰质粒的转染均使结肠癌 SW480 细胞中 CDH17 mRNA 和蛋白表达水平显著低于对照组 ($t=7.025, 6.565, 9.117, 21.634$, 均 $P < 0.01$)。在敲低 CDH17 的基础上, 继续使用 Nos 处理细胞, 使细胞 CDH17 的表达水平进一步降低 ($t=14.751, 25.015$, 均 $P < 0.01$)。



** $P < 0.01$ vs Control or si-EV group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs si-CDH17 or Nos group

A: The mRNA expression of CDH17 in cells detected by qPCR; B: The protein expression of CDH17 in cells detected by WB

图 1 Nos 处理或敲降 CDH17 对 SW480 细胞 CDH17 mRNA 和蛋白表达的影响

Fig.1 Effects of Nos treatment or CDH17 knockdown on the mRNA and protein expressions of CDH17 in SW480 cells

2.2 Nos 处理或敲低 CDH17 促进 SW480 细胞凋亡

Hoechst33258 染色结果 (图 2) 显示, 对照组和空载组的 SW480 细胞核染色较淡, Nos 处理组、si-CDH17 组和 si-CDH17+Nos 处理组的细胞核浓染, 呈现出亮蓝色荧光。结果表明, Nos 处理和敲降 CDH17 表达均能促进 SW480 细胞凋亡。

2.3 Nos 处理或敲低 CDH17 降低 SW480 细胞的迁移能力

Transwell 实验结果 (图 3) 结果显示, Nos 处理组和 si-CDH17 组 SW480 细胞穿膜细胞数显著低于对照组 ($t=18.239, 11.767, 15.371, 15.985$, 均 $P < 0.01$), si-CDH17+Nos 处理组穿膜细胞数量更少 ($t=20.396, 19.467$, 均 $P < 0.01$)。

2.4 Nos 处理或敲低 CDH17 降低 SW480 细胞 MMP2、MMP9 及 VEGF 表达水平

ELISA 实验结果 (图 4) 显示, Nos 处理和下调 CDH17 表达均显著降低了 SW480 细胞 MMP2、MMP9 和 VEGF 水平 ($t=17.149, 44.718, 5.837, 59.588, 40.907, 139.203$, 均 $P < 0.01$)。Nos 处理 CDH17 下调的 SW480

细胞中 VEGF、MMP2 和 MMP9 含量进一步降低 ($t=50.231, 17.762, 34.642$, 均 $P < 0.01$)。

2.5 Nos 处理或敲低 CDH17 降低 SW480 细胞 Wnt3a 和 β -catenin 的表达水平

WB 实验结果 (图 5) 显示, 与对照组比较, Nos 处理组和 si-CDH17 组 Wnt3a 和 β -catenin 蛋白相对表达量显著降低 ($t=29.942, 34.034, 9.199, 25.631$, 均 $P < 0.01$)。Nos 处理和 CDH17 下调细胞中 Wnt3a 和 β -catenin 蛋白相对表达量相较于 si-CDH17 组进一步降低 ($t=10.509, 47.860$, 均 $P < 0.01$)。

3 讨论

Nos 具有调控微管蛋白和抗癌的作用, 并通过线粒体途径促进结肠癌细胞的凋亡, 可有效且安全地治疗结肠癌^[11-12]。Nos 促进细胞凋亡只是其对结肠癌的作用之一, 本文进一步对 Nos 影响结肠癌细胞迁移进行观察, 并初步探讨了 Nos 对结肠癌作用的可能机制。

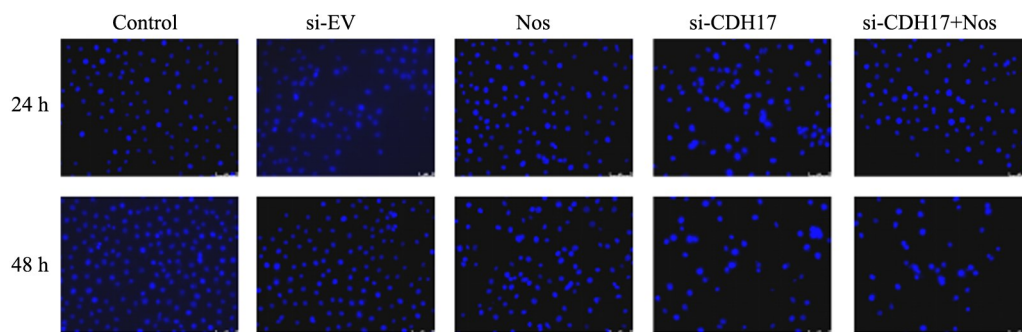
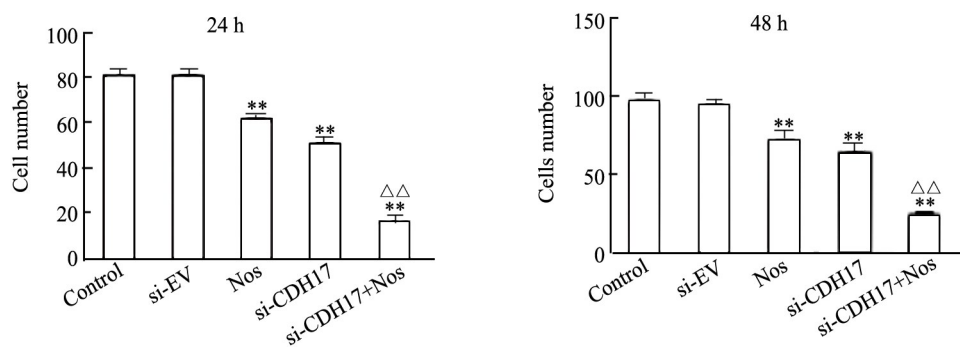
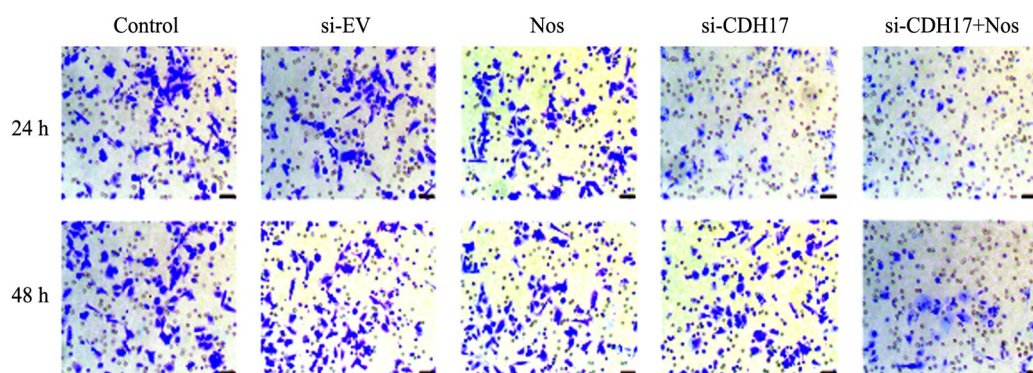


图2 Nos处理或敲降CDH17对SW480细胞凋亡的影响(Hoechst33258染色, ×200)

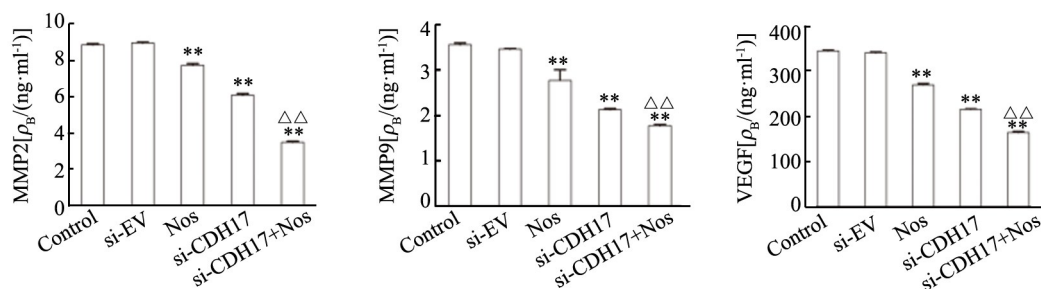
Fig.2 Effects of Nos treatment or CDH17 knockdown on the apoptosis of SW480 cells (Hoechst33258 staining, ×200)



** $P < 0.01$ vs Control or si-EV group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs si-CDH17 or Nos group

图3 Nos处理或敲低CDH17降低SW480细胞迁移的影响(结晶紫染色, ×200)

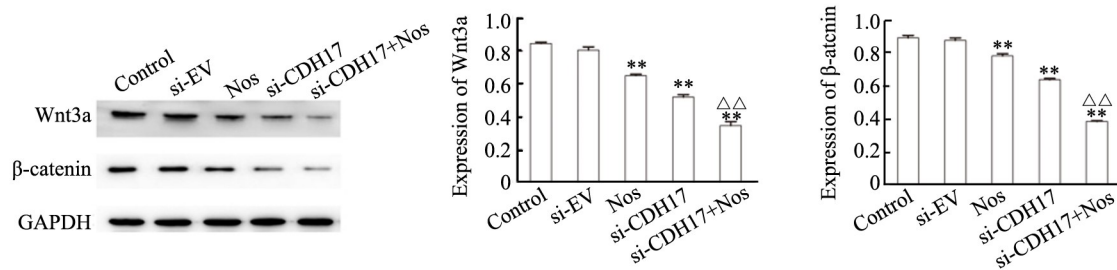
Fig.3 Effects of Nos treatment or CDH17 knockdown on migration of SW480 cells (crystal violet staining, ×200)



** $P < 0.01$ vs Control or si-EV group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs si-CDH17 or Nos group

图4 Nos处理或敲低CDH17对SW480细胞VEGF、MMP2及MMP9表达的影响

Fig.4 Effects of Nos treatment or CDH17 knockdown on the expression of VEGF, MMP2 and MMP9 in SW480 cells



** $P < 0.01$ vs Control or si-EV group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs si-CDH17 or Nos group

图5 Nos处理或敲低CDH17对SW480细胞Wnt3a和 β -catenin表达的影响

Fig.5 Effects of Nos treatment or CDH17 knockdown on the expressions of Wnt3a and β -catenin in SW480 cells

有研究^[6]发现,CDH17在胃癌组织中表达上调,推测CDH17是一种很有前景的早期胃癌标志物。敲除CDH17基因后抑制了胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭和克隆形成,并诱导G0/G1期阻滞,显著抑制了肿瘤生长,因此CDH17可作为治疗胃癌的靶点^[3]。在结肠癌的治疗中,由于早期缺乏特异性的标志物,导致70%的结直肠癌发展至晚期才被发现,而CDH17不仅是胃癌的潜在标志物,亦可用于结直肠癌诊断标志物的开发^[13]。因此推测,CDH17下调也参与了结肠癌的治疗过程。本研究中使用Nos处理和CDH17干扰载体转染细胞,发现两种方法均使SW480细胞的CDH17表达水平下调,且两者联合后使CDH17表达进一步受到抑制。随后研究下调CDH17后细胞的生物学行为变化,结果显示Nos处理和敲降CDH17表达促进SW480细胞凋亡,并抑制细胞的迁移能力,si-CDH17+Nos处理效果最显著。所以,推测CDH17下调参与了Nos抑制结肠癌细胞迁移的作用机制,为了进一步验证该猜想并探讨具体的分子机制,本研究检测了影响细胞转移能力的相关分子含量,及参与了CDH17下调抗肿瘤机制的Wnt通路相关蛋白的表达水平^[14]。

目前研究认为,MMP是肿瘤发生发展过程中最重要的蛋白酶家族,调控肿瘤微环境,参与细胞增殖、细胞外基质转换及迁移等过程,其中MMP2和MMP9由于具有降解基底膜的特异性,所以在肿瘤细胞的侵袭和转移中起重要作用^[15-17]。研究^[18]发现,当MMP2/9蛋白表达上调后,结肠癌SW480细胞的侵袭和转移能力增强。VEGF是参与肿瘤细胞侵袭和迁移过程的另一重要因子,在肿瘤中的表达普遍上调^[19]。Wnt/ β -catenin是一条经典Wnt信号通路,该信号通路被异常激活后会促进肿瘤的发生发展^[20]。Wnt/ β -catenin信号通路的异常激活在结肠癌患者中是很常见的,且被认为是结肠癌发病的主要决定因素^[21]。研究^[22-23]发现,Wnt3a过表达时会刺激Wnt/ β -catenin信号通路,异常激活的 β -catenin促进结肠癌

细胞的增殖、分化和转移,促进结肠癌的进展。而当Wnt/ β -catenin信号转导减弱时,下游靶基因MMP2和MMP9表达出现下调,从而抑制结肠癌细胞的增殖和侵袭^[24]。结合本研究的实验结果,VEGF、MMP2和MMP9水平及Wnt3a/ β -catenin蛋白表达均显著下调,据此认为Nos处理SW480细胞可抑制CDH17表达,而下调CDH17后抑制细胞Wnt3a/ β -catenin信号的转导,进而抑制结肠癌SW480细胞的迁移。

综上所述,Nos可诱导结肠癌细胞凋亡并抑制迁移,其作用机制可能与下调CDH17、抑制Wnt3a/ β -catenin信号通路相关。通过体外实验研究了Nos对结肠癌细胞行为产生影响的机制,但还需体内实验进一步验证。

[参考文献]

- [1] MILLER K D, SIEGEL R L, LIN C C, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4): 271-289. DOI:10.3322/caac.21349.
- [2] GAO Y, XIAO X S, ZHANG C L, et al. Melatonin synergizes the chemotherapeutic effect of 5-fluorouracil in colon cancer by suppressing PI₃K/AKT and NF- κ B/iNOS signaling pathways[J/OL]. J Pineal Res, 2017, 62(2): e12380[2019-05-25]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jpi.12380>. DOI:10.1111/jpi.12380.
- [3] QIU H B, ZHANG L Y, REN C, et al. Targeting CDH17 suppresses tumor progression in gastric cancer by downregulating wnt/ β -catenin signaling[J/OL]. PLoS One, 2013, 8(3): e56959[2019-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6521985/>. DOI:10.1371/journal.pone.0056959.
- [4] GESSNER R, TAUBER R. Intestinal cell adhesion molecules: liver-intestine cadherin[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 915(1): 136-143. DOI:10.1111/j.1749-6632.2000.tb05236.x.
- [5] 卢昕, 孟庆彬, 邵永胜. CDH17对胃癌细胞侵袭性的影响及其机制[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(10): 1406-1410. DOI:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.012.
- [6] LEE H J, NAM K T, PARK H S, et al. Gene expression profiling of metaplastic lineages identifies CDH17 as a prognostic marker in early stage gastric cancer[J/OL]. Gastroenterology, 2010, 139(1): 213-225. e3[2019-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/arti>

- cles/PMC2917327/. DOI:10.1053/j.gastro.2010.04.008.
- [7] KWAK J, MIN B, LEE J, et al. The prognostic significance of E-cadherin and liver intestine-cadherin expression in colorectal cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2007, 50(11): 1873-1880. DOI:10.1007/s10350-007-9034-1.
- [8] LI Y R, SMOLKE C D. Engineering biosynthesis of the anticancer alkaloid noscapine in yeast[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12137[2019-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4935968/>. DOI:10.1038/ncomms12137.
- [9] TOMAR V, KUKRETI S, PRAKASH S, et al. Noscapine and its analogs as chemotherapeutic agent: current updates[J]. *Curr Top Med Chem*, 2017, 17(2): 174-188.
- [10] 韩峥, 黄晓东, 刘蒙, 等. 敲低钙黏素 17(CDH17)抑制那可丁耐药性 SW480 人结肠癌细胞的增殖并促进其凋亡[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(5): 606-610. DOI:10.13423/j.cnki.cjmi.008131.
- [11] 韩峥, 黄晓东, 刘蒙, 等. 人结肠癌那可丁耐药细胞株 HT-29/Nos、LoVo/Nos、SW480/Nos 的构建及其生物特性探究[J]. *广东医学*, 2018, 39(2): 176-180. DOI:10.3969/j.issn.1001-9448.2018.02.004.
- [12] YANG Z R, LIU M, PENG X L, et al. Noscapine induces mitochondria-mediated apoptosis in human colon cancer cells in vivo and in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 421(3): 627-633. DOI:10.1016/j.bbrc.2012.04.079.
- [13] BERNHARD O K, GREENING D W, BARNES T W, et al. Detection of cadherin-17 in human colon cancer LIM1215 cell secretome and tumour xenograft-derived interstitial fluid and plasma[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1834(11): 2372-2379. DOI: 10.1016/j.bbapap.2013.03.022.
- [14] LIU L X, LEE N P, CHAN V W, et al. Targeting cadherin-17 inactivates Wnt signaling and inhibits tumor growth in liver carcinoma[J/OL]. *Hepatology*, 2009, 50(5): 1453-1463[2019-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3328302/>. DOI:10.1002/hep.23143.
- [15] KESSENBRÖCK K, PLAKS V, WERB Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment[J/OL]. *Cell*, 2010, 141(1): 52-67[2019-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2862057/>. DOI:10.1016/j.cell.2010.03.015.
- [16] FINGLETON B. Matrix metalloproteinases: roles in cancer and metastasis[J]. *Front Biosci*, 2006, 11: 479-491.
- [17] CHE Y L, LUO S J, LI G, et al. The C3G/Rap1 pathway promotes secretion of MMP-2 and MMP-9 and is involved in serous ovarian cancer metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2015, 359(2): 241-249. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.01.019.
- [18] 王庆生, 陆航, 陈汉蕊, 等. IL-17A 通过 NF- κ B 通路介导 MMP-2/9 表达促进结肠癌 SW480 细胞迁移和侵袭[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(5):516-520. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2017.05.010.
- [19] WEY J S, FAN F, GRAY M J, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 promotes migration and invasion in pancreatic carcinoma cell lines[J]. *Cancer*, 2005, 104(2): 427-438. DOI:10.1002/cncr.21145.
- [20] TONG Z W, LI M, WANG W, et al. Steroid receptor coactivator 1 promotes human hepatocellular carcinoma progression by enhancing wnt/ β -catenin signaling[J/OL]. *J Biol Chem*, 2015, 290(30): 18596-18608[2019-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4513118/>. DOI:10.1074/jbc.M115.640490.
- [21] LEE S C, KIM O H, LEE S K, et al. IWR-1 inhibits epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells through suppressing Wnt/ β -catenin signaling as well as survivin expression[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 27146-27159[2019-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4694979/>. DOI: 10.18632/oncotarget.4354.
- [22] QI L S, SUN B C, LIU Z Y, et al. Wnt3a expression is associated with epithelial-mesenchymal transition and promotes colon cancer progression[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33: 107[2019-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4269867/>. DOI:10.1186/s13046-014-0107-4.
- [23] SHIM A R, DONG G Z, LEE H J, et al. Atractylochromene is a repressor of wnt/ β -catenin signaling in colon cancer cells[J/OL]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2015, 23(1): 26-30[2019-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4286746/>. DOI:10.4062/biomolther.2014.095.
- [24] OH S, YOU E, KO P, et al. Genetic disruption of tubulin acetyltransferase, α TAT1, inhibits proliferation and invasion of colon cancer cells through decreases in Wnt1/ β -catenin signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(1): 8-14. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.11.039.

[收稿日期] 2019-05-27

[修回日期] 2019-08-20

[本文编辑] 党瑞山