

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.10.006

沉默单羧酸转运体 4 对前列腺癌 PC3 细胞恶性生物学行为的影响

郝朝辉^a, 张楠^a, 李萍^b, 韩前河^a, 翟晓磊^a(郑州人民医院 a. 泌尿外科; b. 口腔科, 河南 郑州 450000)

[摘要] **目的:** 探讨沉默单羧酸转运体 4(monocarboxylate transporter 4, MCT4)对前列腺癌 PC3 细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其可能的分子机制。**方法:** 利用 RNA 干扰技术分别将 siRNA-MCT4(si-MCT4)和阴性对照质粒(si-NC)转染进 PC3 细胞,培养 96 h 后用乳酸测定法检测转染后 PC3 细胞培养液中乳酸含量,用 CCK-8 法、Transwell 小室法分别检测 PC3 细胞的增殖、迁移和侵袭能力,用 Western blotting 检测沉默效果及细胞中 integrin β 4-FAK-SRC-MEK-ERK 信号通路相关蛋白(integrin β 4、p-FAK、p-SRC、p-ERK1/2、p-MEK1/2)和 EMT 相关蛋白(E-cadherin、N-cadherin)的表达水平。**结果:** 成功构建沉默 MCT4 的 PC3 细胞株。与对照组比较, si-MCT4 组 PC3 细胞培养液中乳酸含量显著降低($P < 0.01$),细胞的增殖、迁移和侵袭能力均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); si-MCT4 组 PC3 细胞中 integrin β 4、p-FAK、p-SRC、p-ERK1/2、p-MEK1/2 及 N-cadherin 水平显著降低(均 $P < 0.01$),而 E-cadherin 表达水平显著升高($P < 0.01$)。**结论:** 沉默 MCT4 表达可显著抑制前列腺癌 PC3 细胞的增殖、迁移和侵袭能力,其机制可能与抑制细胞培养液中的乳酸水平和细胞中 integrin β 4-FAK-SRC-MEK-ERK 信号通路及 EMT 相关蛋白的表达有关。

[关键词] 单羧酸转运蛋白 4; 前列腺癌; PC3 细胞; 增殖; 迁移; 侵袭

[中图分类号] R737.25; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)10-1106-06

Effect of silencing monocarboxylate transporter 4 on the malignant biological behaviors of prostate cancer PC3 cells

HAO Chaohui^a, ZHANG Nan^a, LI Ping^b, HAN Qianhe^a, ZHAI Xiaolei^a(a. Department of Urinary Surgery; b. Department of Stomatology, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, Henan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of silencing monocarboxylate transporter 4 (MCT4) on the proliferation, migration and invasion of prostate cancer PC3 cells and its possible molecular mechanism. **Methods:** RNA interference technology was used to transfect siRNA-MCT4 (si-MCT4) and negative control plasmid (si-NC) into PC3 cells, respectively. The content of lactic acid in the cell culture medium of transfected PC3 cells was detected by lactic acid assay after culturing for 96 h. The proliferation, migration and invasion ability of PC3 cells were detected by CCK-8 and Transwell assay, respectively. Western blotting was used to detect the silencing effect and the expressions of integrin β 4-FAK-SRC-MEK-ERK signaling pathway associated proteins (integrin β 4, p-FAK, p-SRC, p-ERK1/2, p-MEK1/2) and EMT associated proteins (E-cadherin and N-cadherin). **Results:** PC3 cell line with silenced MCT4 was successfully constructed. Compared with the control group, the content of extracellular lactic acid in the PC3 cell culture medium of the si-MCT4 group was significantly decreased ($P < 0.01$), and the proliferation, migration and invasion of cells were significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the control group, the protein expressions of integrin β 4, p-FAK, p-SRC, p-MEK1/2, p-ERK1/2 and N-cadherin were significantly decreased (all $P < 0.01$), while the protein expression of E-cadherin was significantly increased ($P < 0.01$). **Conclusion:** Silencing MCT4 can significantly inhibit the proliferation, migration and invasion of PC3 cells, the mechanism of which may be related to the inhibition of lactic acid level in cell culture medium and suppression of integrin β 4-FAK-SRC-MEK-ERK signaling pathway associated proteins as well as EMT associated proteins.

[Key words] monocarboxylate transporter 4 (MCT4); prostate cancer; PC3 cell; proliferation; migration; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(10): 1106-1111. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.10.006]

前列腺癌(prostate cancer)是最常见的男性泌尿系统恶性肿瘤之一,具有较高的发病率和病死率^[1]。目前雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)是晚期前列腺癌的重要治疗手段,但多数患者会在接受治疗后转为 ADT 不敏感,进而发展为雄激素非依赖性前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,严重

影响患者预后^[2]。因此,寻找新的更有效的前列腺癌

[作者简介] 郝朝辉(1981-),男,学士,主治医师,主要从事泌尿系统肿瘤和结石的治疗研究, E-mail: haochaohui_ch@163.com

[通信作者] 张楠(ZHANG Nan, corresponding author), 硕士,主任医师,主要从事泌尿系统肿瘤及结石的治疗研究, E-mail: zhgnan@126.com

靶标已成为目前的研究重点。单羧酸转运体4 (monocarboxylate transporter 4, MCT4) 是一种质膜转运蛋白,可介导糖酵解过程中乳酸的转运,并维持细胞内外环境及pH的稳定。研究^[3-4]发现,MCT4在多种肿瘤中高表达,抑制其表达后可显著抑制肿瘤细胞的增殖。MCT4在前列腺癌组织中表达水平显著高于癌旁组织及良性前列腺增生组织,且MCT4高表达与前列腺癌不良预后显著相关^[5-6]。因此,MCT4有望成为前列腺癌治疗的新靶点。本研究通过沉默前列腺癌PC3细胞中MCT4的表达,观察MCT4对PC3细胞增殖、迁移、侵袭能力的影响,并探讨其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 细胞株及主要与试剂

人前列腺癌细胞株PC3购自中国科学院上海细胞库。RPMI 1640培养基、胎牛血清、0.25%胰蛋白酶购自美国Gibco公司,Lipofectamine™ 2000购自美国Invitrogen公司,MCT4抗体、整合素(integrin)β4、p-FAK、FAK、p-SRC、SRC、p-MEK1/2、MEK1/2、p-ERK1/2、ERK1/2、N-cadherin、E-cadherin、β-actin抗体及辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的羊抗兔或抗鼠IgG购自英国Abcam公司,CCK-8试剂盒购自美国Sigma公司,Transwell小室购自美国Corning公司。siRNA干扰序列由北京擎科生物科技有限公司合成。si-MCT4序列为5'-CCUACUCCGUCUACCUCUUTT-3',阴性对照序列(si-NC)为5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3'。

1.2 细胞培养与转染

PC3细胞在含10%胎牛血清、100U/ml青霉素和100 μg/ml链霉素的PRMI 1640培养基中,于37℃、5%CO₂的条件下培养。取对数生长期细胞用于后续实验。

将细胞分为siRNA干扰组(si-MCT4组)、阴性对照组(si-NC组)和空白对照组(NC组)。将PC3细胞按照1×10⁴孔接种于96孔板中,待细胞汇合度达60%左右时按照Lipofectamine™ 2000转染试剂说明书的方法进行siRNA转染,分别将si-MCT4和si-NC序列转染至PC3细胞中。

1.3 Western blotting(WB)检测PC3细胞中MCT4和integrin β4-FAK信号通路及EMT相关蛋白的表达

转染96 h后,用细胞总蛋白提取试剂盒提取各组细胞中的总蛋白,检测浓度后,进行SDS-PAGE。转膜,用含有5%脱脂奶粉的磷酸缓冲液室温封闭1 h。加入MCT4(1:200)、integrin β4(1:500)及稀释比例均为1:1 000的p-FAK、p-SRC、FAK、SRC、p-ERK1/2、

p-MEK、ERK1/2、MEK、E-cadherin、N-cadherin及β-actin,于4℃孵育过夜。次日,洗膜后加入HRP标记的羊抗兔或抗鼠IgG(1:2 000),室温孵育1 h后,用ECL化学发光显影后,采用Image J软件对图像进行条带灰度值分析。

1.4 乳酸测定法检测PC3细胞培养液中乳酸的含量

收集转染96 h后的细胞培养液,转移至1.5 ml的EP管中,用乳酸测定试剂盒测定细胞培养液中的乳酸含量,具体操作依照试剂盒说明书进行。用酶标仪(美国Bio-Rad公司)测定波长在530 nm处的光密度(D)值,并按照试剂盒内的公式计算培养液中的乳酸含量。

1.5 CCK-8法检测PC3细胞的增殖能力

将转染后的PC细胞接种至96孔板(1×10⁴个/孔)中,每孔设5个复孔。分别于转染后24、48、72、96 h后,每孔加入10 μl的CCK-8溶液,37℃培养2 h后,于酶标仪上检测波长450 nm处的D值表示细胞的增殖能力。

1.6 Transwell实验检测PC3细胞的迁移及侵袭能力

分别用Transwell小室和预涂覆基质胶的Transwell小室进行迁移和侵袭实验,严格按照说明书的方法进行操作。取转染96 h的PC3细胞,调整细胞密度为1×10⁶个/ml的细胞悬液,并将100 μl细胞悬液加入上室;将600 μl含有10%FBS的PRMI 1640培养基或100 μl稀释后的基质胶均匀加到Transwell下室中。于37℃、5%CO₂培养箱孵育24 h后,用棉签拭去上室的细胞,4%多聚甲醛固定后,用1%结晶紫染色30 min,漂洗干燥后,在倒置显微镜下(×200)观察,并随机选取5个视野计算迁移和侵袭细胞数。

1.7 统计学处理

WB、乳酸测定、CCK-8、Transwell等实验均重复3次。应用SPSS19.0统计软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用LSD-*t*检验,多组间均数比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 成功构建沉默MCT4的PC3细胞株

WB实验结果(图1)显示,与NC组和si-NC组相比,si-MCT4组PC3细胞中MCT4的蛋白表达水平明显降低($t=17.816$ 、 17.041 ,均 $P < 0.01$)。结果表明,转染si-MCT4后,PC3细胞中MCT4蛋白的表达水平显著下降,成功建立沉默MCT4的PC3细胞株。

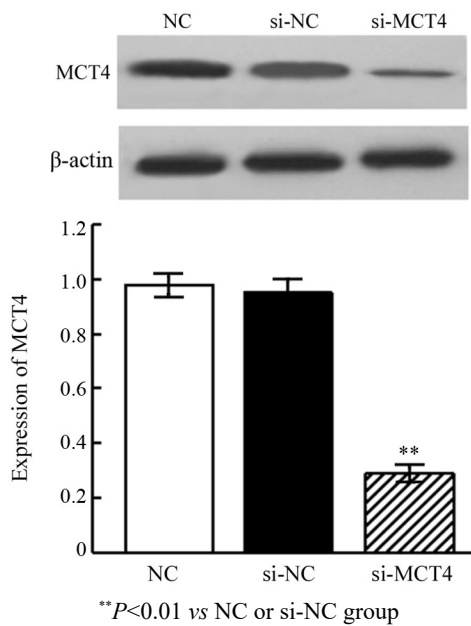


图1 各组PC3细胞中MCT4蛋白的表达
Fig.1 The expression of MCT4 protein in each group of PC3 cells

2.2 沉默MCT4显著降低PC3细胞培养液中乳酸含量
转染96 h后, si-MCT4组细胞培养液中乳酸含量明显低于NC组和si-NC组[(2.11±0.10) vs (3.04±0.18)、(2.89±0.15) mmol/L, $t=7.823$ 、 7.494 , 均 $P<0.01$]。结果提示, 下调MCT4表达可显著抑制PC3细胞的乳酸分泌水平。

2.3 沉默MCT4降低PC3细胞的增殖能力

CCK-8 实验结果(图2)显示, 转染48 h及以后, si-MCT4组PC3细胞的增殖能力明显低于NC组和si-NC组($t_{48h}=3.118$ 、 2.771 , 均 $P<0.05$; $t_{72h}=3.867$ 、 3.843 , 均 $P<0.01$; $t_{96h}=6.225$ 、 5.552 , 均 $P<0.01$)。结果提示, 沉默MCT4的表达能够显著降低PC3细胞的增殖能力。

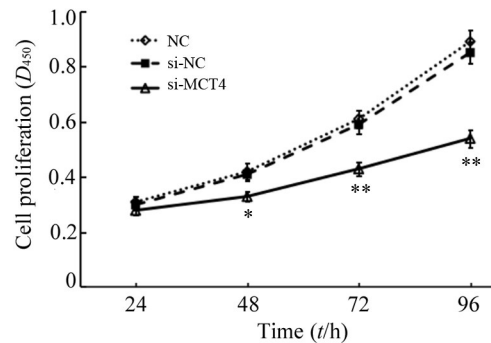


图2 沉默MCT4对PC3细胞增殖能力的影响
Fig.2 Effects of silencing MCT4 on proliferation of PC3 cells

2.4 沉默MCT4降低PC3细胞的迁移和侵袭能力

Transwell 实验结果(图3)显示, si-MCT4组PC3细胞迁移数量明显低于si-NC组和NC组($t=16.238$ 、 15.862 , 均 $P<0.01$), 同时侵袭数量也明显低于si-NC组和NC组($t=14.617$ 、 14.664 , 均 $P<0.01$)。结果提示, 沉默MCT4后显著抑制PC3细胞的迁移和侵袭能力。

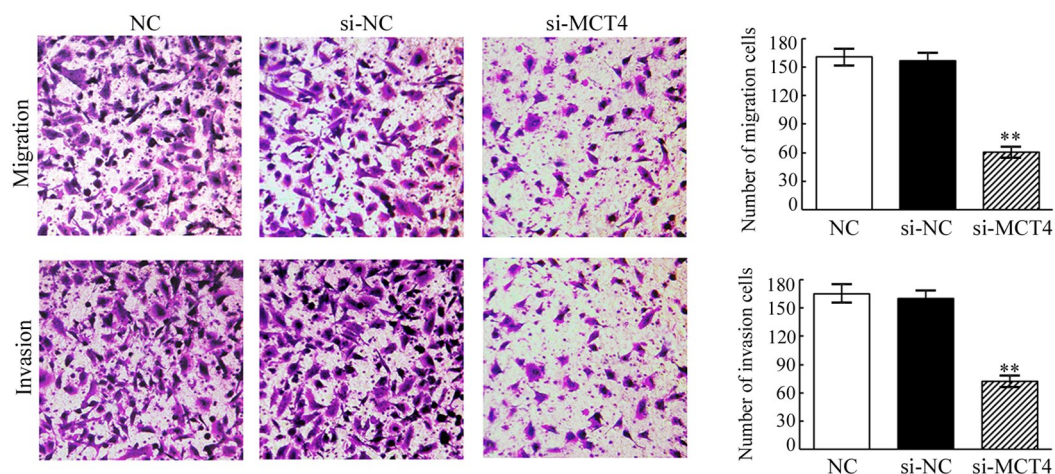


图3 沉默MCT4对PC3细胞迁移、侵袭的影响(结晶紫染色, ×200)
Fig.3 Effects of silencing MCT4 on migration and invasion of PC3 cells (crystal violet staining, ×200)

2.5 沉默MCT4对integrin β4-FAK-SRC-MEK-ERK信号通路的影响

WB 实验结果(图4、表1)显示, si-MCT4组PC3细胞中integrin β4、p-FAK、p-SRC、p-ERK1/2和p-MEK

蛋白表达水平显著低于si-NC组和NC组(均 $P<0.01$)。结果提示, 抑制MCT4表达可能影响PC3细胞 integrin β4-FAK-SRC-MEK-ERK 信号通路的激活。

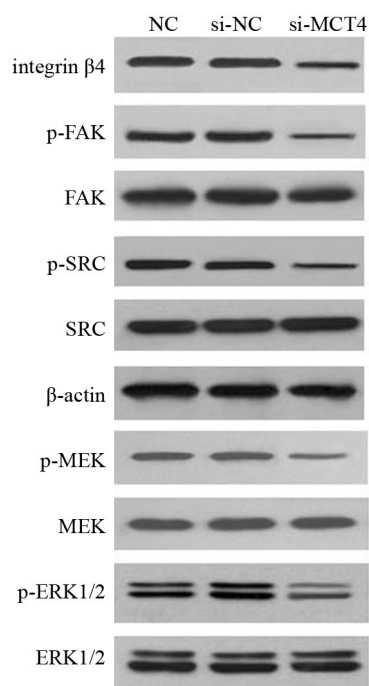


图4 PC3细胞中integrin β 4-FAK-SRC-MEK-ERK通路相关蛋白的表达水平

Fig.4 Expression level of integrin β 4-FAK-SRC-MEK-ERK pathway related proteins in PC3 cells

2.6 沉默MCT4对EMT相关蛋白表达的影响

WB实验结果(图5)显示,沉默MCT4后,与si-NC组和NC组比较,si-MCT4组PC3细胞中N-cadherin表达水平显著降低($t=18.120$ 、 14.976 ,均 $P<0.01$),E-cadherin蛋白表达水平显著升高($t=10.936$ 、 11.579 ,均 $P<0.01$)。结果提示,抑制MCT4表达可抑制前列腺癌PC细胞EMT进程。

3 讨论

糖酵解是肿瘤细胞获取能量的重要途径之一,但同时也会产生大量的乳酸,为避免酸中毒,肿瘤细胞将代谢产生的乳酸外排入微环境中,持续大量的乳酸积累会使微环境酸化,进而为肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭等多种生物学行为提供有利条件^[7-8]。MCT

可介导乳酸的穿膜转运调控糖酵解,其中MCT4主要介导细胞的乳酸转出,调控细胞内外的pH稳定^[9]。已有研究表明,MCT4在直肠癌^[3]、胶质瘤^[4]及肺癌^[10]等肿瘤多种恶性肿瘤中高表达,与肿瘤细胞增殖、侵袭及转移密切相关,且与肿瘤患者的生存期呈负相关,可作为肿瘤治疗的一个潜在靶点。本研究结果显示,抑制MCT4表达可明显降低PC3细胞的乳酸分泌水平,抑制细胞的增殖、迁移和侵袭能力,说明MCT4表达下调可影响细胞的生物学功能,与以往的研究结果一致^[11-12]。

Integrin家族是重要的血管生成调控因子,在肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭中起重要作用^[13-14]。FAK-SRC通路是integrin下游重要的内向信号通路之一。integrin被激活后可与FAK结合并促进其磷酸化,磷酸化的FAK与SRC形成高亲和力复合物,进而激活MEK、ERK等下游分子,参与调控细胞增殖、迁移等一系列生理过程^[15-16]。integrin β 4是integrin家族的重要成员之一。GALLAGHER等^[17]研究首次证实了MCT4与integrin家族成员相互关联,并共同参与影响细胞的迁移过程。ZHU等^[18]沉默口腔癌细胞中MCT4后发现,integrin β 4的表达被抑制,下游FAK及ERK的磷酸化水平下调,细胞的迁移与侵袭能力明显降低。本研究结果显示,沉默MCT4后integrin β 4及FAK、SRC、MEK、ERK蛋白的磷酸化水平被明显抑制,提示integrin β 4-FAK-SRC-MEK-ERK信号通路的抑制与MCT4沉默后PC3细胞的增殖、迁移和侵袭能力下调有关。包括MCT4在内的MCT家族与转运氨基酸的CD147等均为穿膜蛋白,MCT4可与CD147强力结合,且是MCT家族成员蛋白成熟和转运至质膜的必要条件^[19]。已有研究^[20-21]证实,CD147与integrin家族之间的相关性,其与integrin的结合可以通过激活PI3K以增加整合素对基质的亲和力,还可以通过integrin依赖性机制影响细胞骨架结构。因此可以推测,MCT4可能通过与CD147的结合影响integrin的表达,进而影响整个下游通路。

表1 沉默MCT4对PC3细胞integrin β 4-FAK-SRC-MEK-ERK通路相关蛋白表达的影响

Tab.1 Effect of silencing MCT4 on the expression of proteins associated with integrin β 4-FAK-SRC-MEK-ERK pathway in PC3 cells

Group	Integrin β 4	p-FAK/FAK	p-SRC/SRC	p-MEK/MEK	p-ERK/ERK
NC	0.68±0.05	0.58±0.04	0.70±0.05	0.48±0.05	0.89±0.05
si-NC	0.70±0.06	0.60±0.05	0.69±0.04	0.46±0.05	0.90±0.06
si-MCT4	0.32±0.03**	0.27±0.02**	0.19±0.02**	0.29±0.02**	0.39±0.04**
F	0.764	5.655	8.632	5.236	8.823
P	0	0.001	0	0.002	0

** $P<0.01$ vs NC or si-NC group

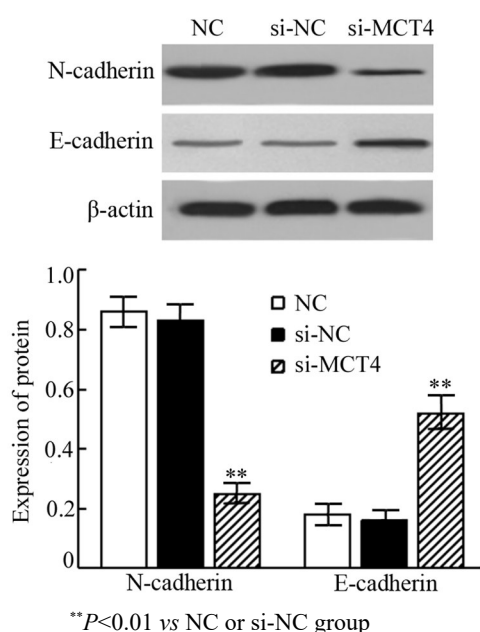


图5 沉默MCT4对PC3细胞中EMT标志蛋白表达的影响
Fig.5 Effects of silencing MCT4 on the expression of EMT marker proteins in PC3 cells

EMT是指上皮细胞转化为具有间质表型细胞的生物学过程,是肿瘤转移过程中的主要机制,其主要特征包括E-cadherin表达下调和N-cadherin的表达上调等^[22]。ZHU等^[18]研究发现,沉默口腔癌细胞中MCT4后,N-cadherin的表达水平明显降低,而E-cadherin的表达水平明显升高,提示MCT4与EMT进程密切相关。本研究结果显示,沉默MCT4后PC3细胞中E-cadherin表达水平明显升高,N-cadherin表达水平明显降低,结果表明MCT4可能也参与PC3细胞中的EMT过程,与SUN等^[23]的研究结果一致。现有研究^[24]证实,FAK的磷酸化能促使细胞表面黏着斑的形成,增强细胞间及与细胞外基质间的黏附力,影响上皮细胞来源的肿瘤细胞的EMT及侵袭与迁移。因此可以推测,MCT4对肿瘤细胞EMT进程的影响可能与integrin β 4/FAK信号通路有关。但是MCT4通过调控integrin β 4介导的信号通路和EMT进程影响肿瘤细胞迁移和侵袭的详细分子机制有待更深入的研究。

综上所述,本研究结果表明MCT4可以促进前列腺癌细胞的增殖、侵袭及迁移,其机制可能对integrin β 4-FAK-SRC-MEK-ERK信号通路和EMT的调控有关,MCT4有望成为前列腺癌治疗的新靶点。

[参考文献]

- 姬慧敏,刘明,肖飞,等. 雄激素受体剪切变异体与前列腺癌关系的研究进展[J]. 中华泌尿外科杂志, 2018, 39(6): 477-480. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2018.06.022.
- DE LA TAILLE A, MARTÍNEZ-PIÑEIRO L, CABRI P, et al. Factors predicting progression to castrate-resistant prostate cancer in patients with advanced prostate cancer receiving long-term androgen-deprivation therapy[J]. BJU Int, 2017, 119(1): 74-81. DOI: 10.1111/bju.13455.
- ABE Y, NAKAYAMA Y, KATSUKI T, et al. The prognostic significance of the expression of monocarboxylate transporter 4 in patients with right- or left-sided colorectal cancer[J/OL]. Asia Pac J Clin Oncol, 2019, 15(2): e49-e55[2020-05-10]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajco.13077>. DOI:10.1111/ajco.13077.
- SPINA R, VOSS D M, YANG X, et al. MCT4 regulates de novo pyrimidine biosynthesis in GBM in a lactate-independent manner [J/OL]. Neurooncol Adv, 2020, 2(1): vdz062[2020-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32002519/>. DOI:10.1093/nojnl/vdz062.
- 平浩,马林祥,王明帅,等. 单羧酸转运蛋白4(MCT4)在前列腺癌中的表达及调控研究[J]. 首都医科大学学报, 2019, 40(1): 59-64. DOI:10.3969/j.issn.1006-7795.2019.01.011.
- PÉRTEGA-GOMES N, VIZCAÍNO J R, MIRANDA-GONÇALVES V, et al. Monocarboxylate transporter 4 (MCT4) and CD147 overexpression is associated with poor prognosis in prostate cancer[J/OL]. BMC Cancer, 2011, 11: 312[2020-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3157459/>. DOI:10.1186/1471-2407-11-312.
- 刘戈,宋关斌. 肿瘤细胞的糖代谢调控与肿瘤治疗[J]. 生物医学工程学报, 2019, 36(4): 691-695. DOI:10.7507/1001-5515.201812025.
- YANG J, REN B, YANG G, et al. The enhancement of glycolysis regulates pancreatic cancer metastasis[J/OL]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(2): 305-321[2020-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31432232/>. DOI:10.1007/s00018-019-03278-z.
- PAYEN V L, MINA E, HÈE V F, et al. Monocarboxylate transporters in cancer[J/OL]. Mol Metab, 2020, 33: 48-66[2020-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31395464/>. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.07.006.
- KUO T C, HUANG K Y, YANG S C, et al. Monocarboxylate transporter 4 is a therapeutic target in non-small cell lung cancer with aerobic glycolysis-preference[J/OL]. Mol Ther Oncolytics, 2020, 18: 189-201[2020-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32695876/>. DOI: 10.1016/j.omto.2020.06.012
- 洪萍,王培昌. 单羧酸盐转运蛋白4对前列腺癌细胞糖代谢及凋亡的影响[J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(11): 974-978. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2018.11.003.
- CHOI S Y, XUE H, WU R, et al. The MCT4 gene: a novel, potential target for therapy of advanced prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(11): 2721-2733. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1624.
- ELLERT-MIKLASZEWSKA A, POLESZAK K, PASIERBINSKA M, et al. Integrin signaling in glioma pathogenesis: from biology to therapy[J/OL]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 888[2020-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32019108/>. DOI:10.3390/ijms21030888.
- KOZLOVA N I, MOROZEVICH G E, USHAKOVA N A, et al. Implication of integrin α 2 β 1 in proliferation and invasion of human breast carcinoma and melanoma cells: noncanonical function of Akt protein kinase[J]. Biochemistry Mosc, 2018, 83(6): 738-745. DOI: 10.1134/S0006297918060111.
- MALEKPOUR-DEHKORDI Z, TEIMOURIAN S, NOURBAKHSH M, et al. Metformin reduces fibrosis factors in insulin resistant and hypertrophied adipocyte via integrin/ERK, collagen VI, apoptosis, and necrosis reduction[J/OL]. Life Sci, 2019, 233: 116682[2020-05-10].

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31348945/>. DOI:10.1016/j.lfs.2019.116682.
- [16] JAHAN R, MACHA M A, RACHAGANI S, et al. Axed MUC4 (MUC4/X) aggravates pancreatic malignant phenotype by activating integrin- β 1/FAK/ERK pathway[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(8): 2538-2549[2020-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6047753/>. DOI:10.1016/j.bbdis.2018.05.008.
- [17] GALLAGHER S M, CASTORINO J J, PHILP N J. Interaction of monocarboxylate transporter 4 with β 1-integrin and its role in cell migration[J/OL]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 296(3): C414-C421[2020-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19073896/>. DOI:10.1152/ajpcell.00430.2008.
- [18] ZHU J, WU Y N, ZHANG W, et al. Monocarboxylate transporter 4 facilitates cell proliferation and migration and is associated with poor prognosis in oral squamous cell carcinoma patients[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e87904[2020-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3907573/>. DOI:10.1371/journal.pone.0087904.
- [19] PÉREZ-ESCUREDO J, VAN HÉE V F, SBOARINA M, et al. Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer[J/OL]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(10): 2481-2497[2020-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993058/>. DOI:10.1016/j.bbamcr.2016.03.013.
- [20] KENDRICK A A, SCHAFFER J, DZIECIATKOWSKA M, et al. CD147: A small molecule transporter ancillary protein at the crossroad of multiple hallmarks of cancer and metabolic reprogramming[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 6742-6762[2020-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5341751/>. DOI:10.18632/oncotarget.14272
- [21] LI L, DONG X, FENG P, et al. Integrin β 1 regulates the invasion and radioresistance of laryngeal cancer cells by targeting CD147[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 80[2020-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5992723/>. DOI: 10.1186/s12935-018-0578-z.
- [22] 孙卉, 钱亚云. 胰岛素样生长因子系统和 EMT 在胃癌中作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(7): 823-827. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.07.017.
- [23] SUN Q, HU LL, FU Q. MCT4 promotes cell proliferation and invasion of castration-resistant prostate cancer PC-3 cell line[J/OL]. *EXCLI J*. 2019,18: 187-194. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31217781/>. DOI: 10.17179/excli2018-1879[2020-05-10].
- [24] PEI G S, LAN Y, CHEN D H, et al. FAK regulates E-cadherin expression via p-SrcY416/p-ERK1/2/p-Stat3Y705 and PPAR γ /miR-125b/Stat3 signaling pathway in B16F10 melanoma cells[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13898-13908[2020-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355148/>. DOI: 10.18632/oncotarget.14687.

[收稿日期] 2020-05-12

[修回日期] 2020-07-28

[本文编辑] 党瑞山