

[文章编号] 1000-4718(2022)02-0284-08

20(S)-人参皂苷Rg₃抑制人急性单核细胞白血病THP-1细胞迁移和侵袭*

兰金剑, 高瑞兰, 赵燕娜, 马闪闪, 王博林, 沈凤麟, 余潇苓[△]

(浙江中医药大学附属第一医院, 浙江杭州 310006)

[摘要] 目的: 观察低极性20(S)-人参皂苷Rg₃(S-Rg₃)体外抑制人急性单核细胞白血病THP-1细胞迁移和侵袭的作用。方法: 将不同浓度(0、20、40和80 mg/L)的S-Rg₃加入THP-1细胞培养体系, Transwell小室检测S-Rg₃抑制细胞迁移的作用。采用免疫细胞化学、免疫荧光、Western blot和RT-qPCR等多种方法, 检测S-Rg₃对THP1细胞黏附、迁移和侵袭相关蛋白表达的影响及其相关机制。结果: S-Rg₃能有效地抑制THP-1细胞迁移, 下调黏附相关蛋白N-cadherin, 迁移相关蛋白C-X-C趋化因子受体4(CXCR4)和基质细胞衍生因子1(SDF-1), 以及侵袭相关蛋白基质金属蛋白酶2(MMP2)的表达, 但上调抑制迁移侵袭相关蛋白E-cadherin、金属蛋白酶组织抑制物1(TIMP1)和TIMP3表达, 同时下调CXCR4 mRNA表达, 上调E-cadherin和TIMP1 mRNA表达, 呈剂量依赖性。此外, S-Rg₃降低PI3K/AKT信号通路相关蛋白激酶的磷酸化水平。结论: S-Rg₃能有效抑制人急性单核细胞白血病THP-1细胞的迁移和侵袭, 其机制可能与降低细胞内PI3K/AKT信号通路相关蛋白激酶的磷酸化水平有关。

[关键词] 20(S)-人参皂苷Rg₃; THP-1细胞; 细胞迁移; 细胞侵袭; PI3K/AKT信号通路

[中图分类号] R730.23; R733.7 [文献标志码] A doi: 10.3969/j.issn.1000-4718.2022.02.012

Inhibitory effect of 20(S)-ginsenoside Rg₃ on migration and invasion of human acute monocytic leukemia THP-1 cells

LAN Jin-jian, GAO Rui-lan, ZHAO Yan-na, MA Shan-shan, WANG Bo-lin, SHEN Feng-lin, YU Xiao-ling[△]

(The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China. E-mail: usually07@126.com)

[ABSTRACT] AIM: To observe the effect of low-polarity 20(S)-ginsenoside Rg₃ (S-Rg₃) on the migration and invasion of human acute monocytic leukemia THP-1 cells. METHODS: The THP-1 cells were treated with various concentrations (0, 20, 40 and 80 mg/L) of S-Rg₃. The cell migration was detected by Transwell assay. Immunocytochemistry, immunofluorescence, Western blot and RT-qPCR were used to detect the expression of various proteins related to adhesion, migration, invasion and the related mechanisms. RESULTS: Treatment with S-Rg₃ inhibited the migration of THP-1 cells, and down-regulated the expression of adhesion-related protein N-cadherin, migration-related proteins C-X-C chemokine receptor 4 (CXCR4) and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1), and invasion-related protein matrix metalloproteinase 2 (MMP2), but up-regulated the expression of E-cadherin, tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP1) and TIMP3. It also decreased CXCR4 mRNA expression, and stimulated E-cadherin and TIMP1 mRNA expression in a dose-dependent manner. In addition, S-Rg₃ inhibited PI3K/AKT signaling pathway. CONCLUSION: Treatment with S-Rg₃ effectively inhibits the migration and invasion of THP-1 cells, which may be related to inhibition of PI3K/AKT signaling pathway.

[KEY WORDS] 20(S)-Ginsenoside Rg₃; THP-1 cells; Cell migration; Cell invasion; PI3K/AKT signaling pathway

白血病是一类造血组织的恶性克隆性疾病, 急性单核细胞白血病髓外侵袭的发生率约20%~40%, 可出现在脑组织、肝、脾、淋巴结、皮肤和齿龈等, 是最严重的并发症和主要死亡原因之一^[1], 目前尚无

[收稿日期] 2021-11-25 [修回日期] 2022-02-05

* [基金项目] 浙江省自然科学基金资助项目(No. LQ19H290002; No. LY20H290004); 国家自然科学基金资助项目(No. 81774068)

△通讯作者 Tel: 0571-87071625; E-mail: usually07@126.com

有效的治疗手段,因此很有必要寻找安全有效抗髓外侵袭的中药及其有效部位和成分。研究显示,人参皂苷Rg₃可抑制B16黑色素瘤肺转移,降低B16细胞侵袭力,并明显延长荷瘤小鼠的生存期^[2]。文献报道中成药参一胶囊[含20(R)-人参皂苷Rg₃]的研究较多,该药能有效抑制胶质瘤U87细胞的黏附和侵袭能力^[3]。然而,有关20(S)-人参皂苷Rg₃(S-Rg₃)的报道很少,S-Rg₃抑制单核细胞白血病细胞迁移和侵袭的作用及其可能的机制未见报道。本项工作以人急性单核细胞白血病THP-1细胞为靶细胞,观察S-Rg₃抑制单核细胞白血病细胞迁移和侵袭的作用。

材料和方法

1 实验细胞及药物

THP-1细胞由浙江中医药大学附属第一医院血液病研究所提供。S-Rg₃购自上海融禾医药科技有限公司,经核磁共振谱、质谱、红外光谱和紫外吸收光谱鉴定其结构,纯度>98%,分子式为C₄₂H₇₂O₁₃,分子量为785.02。

2 实验方法

2.1 细胞培养 THP-1细胞常规培养于含10%胎牛血清的RPMI-1640培养液中,置于37℃、5%CO₂饱和湿度培养箱中,隔天换液1次,取对数生长期细胞用于后续实验。

2.2 Transwell小室检测细胞迁移能力 收集THP-1细胞并调整细胞悬液浓度至1×10⁸/L,分别加入0、10、20、40和80 mg/L的S-Rg₃,置于37℃、5%CO₂饱和湿度培养箱中孵育2 d。用无血清的RPMI-1640过夜饥饿24 h,调整各组细胞浓度为5×10⁵/L,取200 μL细胞悬液接种于小室,24孔板下室中加入600 μL含15%新生牛血清的IMDM,置于37℃、5%CO₂的饱和湿度培养箱中孵育24 h。弃去小室内培养液,将小室置于800 μL 4%多聚甲醛的孔中室温固定20 min,随后加入结晶紫染液,染色后显微镜下计数5个随机视野的细胞数量,取其平均值。

2.3 免疫细胞化学法 用0、20、40和80 mg/L的S-Rg₃处理THP-1细胞2 d,收集细胞,细胞悬液经离心涂片机制成细胞涂片,4%多聚甲醛固定,0.5% Triton X-100破膜。加Ⅰ抗,置于4℃孵育过夜,加Ⅱ抗工作液,37℃孵育30 min,DAB显色10 min。用苏木精复染,中性树脂封片。镜下观察棕褐色阳性反应的细胞,阳性程度判断标准采用ImageJ软件分析。

2.4 免疫荧光法 0、20、40和80 mg/L的S-Rg₃处理THP-1细胞2 d,收集细胞,细胞悬液经离心涂片机制片,4%多聚甲醛固定,0.5% Triton X-100破膜。加Ⅰ

抗,置于4℃孵育过夜,加荧光Ⅱ抗,37℃孵育1 h。用含DAPI染料封片剂封片,用荧光显微镜(×630)观察细胞。阳性程度判断标准采用ImageJ软件分析。

2.5 Western blot法 0、20、40和80 mg/L的S-Rg₃处理THP-1细胞2 d,收集细胞,加入裂解液提取细胞总蛋白。每孔加样40 μg总蛋白,经10% SDS-PAGE分离,将蛋白条带转移至NC膜上,室温下用5% BSA封闭1 h,分别加p-PI3K、p-AKT、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)和C-X-C趋化因子受体4(C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4)等Ⅰ抗(Cell Signaling Technology),4℃孵育过夜,加Ⅱ抗,室温孵育1 h,ECL发光剂显影。采用使用ImageJ软件分析特异性条带的灰度值。

2.6 RT-qPCR法 0、20、40和80 mg/L的S-Rg₃处理THP-1细胞2 d,收集细胞,Trizol试剂盒提取细胞总RNA,经逆转录为cDNA,分别采用特异性引物,进行实时荧光定量PCR。内参照β-actin的上游引物序列为5'-CATCAAGGAGAACTGTGT-3',下游引物序列为5'-AGGCAACTCGTAACCTCTT-3';TIMP1的上游引物序列为5'-CTTCTGCAATTCCGACCTCGT-3',下游引物序列为5'-ACGCTGGTATAAGGTGGTCTG-3';E-cadherin的上游引物序列为5'-CGAGAGCTACAC-GTTCACGG-3',下游引物序列为5'-GGGTGTC-GAGGGAAAAATAGG-3';CXCR4的上游引物序列为5'-ACTACACCGAGGAAATGGGCT-3',下游引物序列为5'-CCCACAATGCCAGTTAAGAAGA-3'。PCR条件为:95℃3 min;95℃10 s,60℃30 s,39个循环。

3 统计学处理

用SPSS 25.0软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差(mean±SD)表示。组间均数比较采用单因素方差分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

结果

1 S-Rg₃抑制THP-1细胞迁移

Transwell实验结果显示,S-Rg₃处理THP-1细胞2 d后,小剂量10 mg/L组迁移细胞数与对照组相比无显著差异,而20、40和80 mg/L组迁移细胞数显著低于对照组,抑制率约为10.5%~43.4%,差异有统计学意义(P<0.01),见图1。

2 S-Rg₃调控黏附相关蛋白的表达

经20、40和80 mg/L的S-Rg₃处理2 d,免疫荧光染色结果显示THP-1细胞表达E-cadherin蛋白的荧光强度显著高于对照组(P<0.01),见图2;免疫细胞化学染色结果显示,S-Rg₃处理细胞后,N-cadherin蛋白的阳性反应显著低于对照组(P<0.01),见图3。

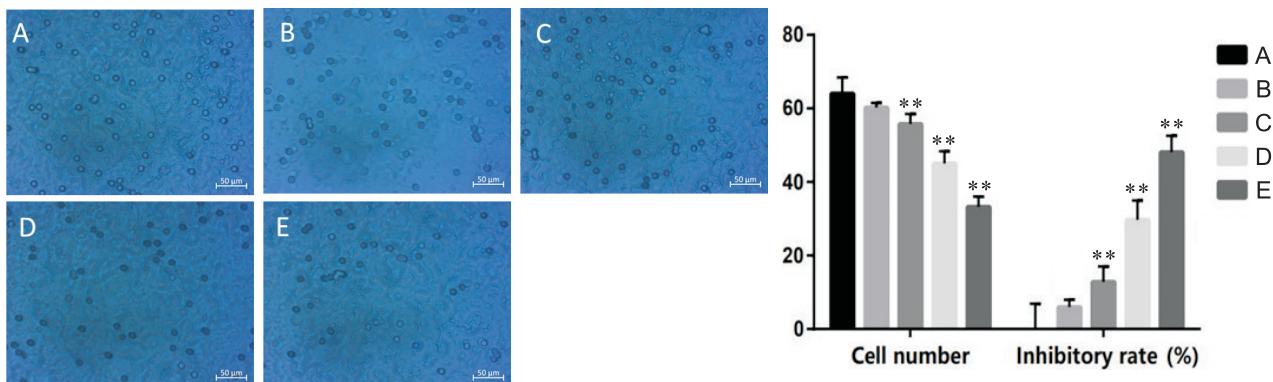


Figure 1. The inhibitory effect of S-Rg₃ on the migration of THP-1 cells detected by Transwell migration assay. A: control (0 mg/L S-Rg₃) group; B: 10 mg/L S-Rg₃ group; C: 20 mg/L S-Rg₃ group; D: 40 mg/L S-Rg₃ group; E: 80 mg/L S-Rg₃ group. Mean±SD. n=5. **P<0.01 vs A.

图1 Transwell小室法检测S-Rg₃抑制THP-1细胞迁移的作用

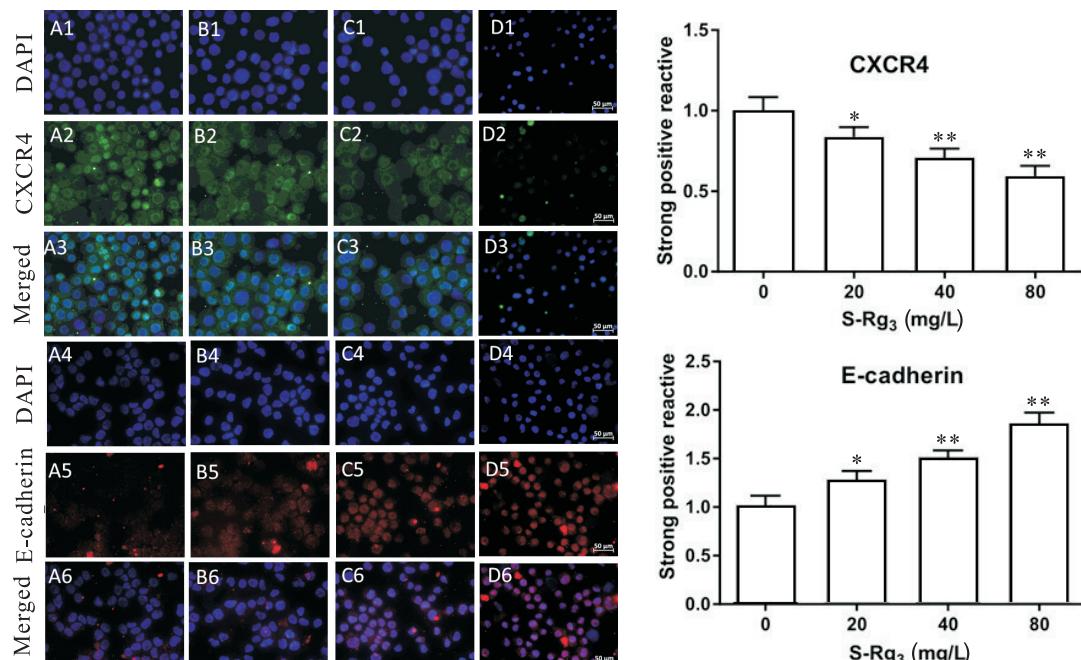


Figure 2. Effect of S-Rg₃ on the protein expression of CXCR4 and E-cadherin in THP-1 cells detected by immunofluorescence (scale bar=50 μm). A1 to A6: control (0 mg/L S-Rg₃) group; B1 to B6: 20 mg/L S-Rg₃ group; C1 to C6: 40 mg/L S-Rg₃ group; D1 to D6: 80 mg/L S-Rg₃ group. Mean±SD. n=3. *P<0.05, **P<0.01 vs control (0 mg/L S-Rg₃) group.

图2 免疫荧光染色检测S-Rg₃对THP-1细胞黏附和迁移相关蛋白表达的影响

3 S-Rg₃下调迁移相关蛋白的表达

经20、40和80 mg/L的S-Rg₃处理2 d,免疫荧光染色结果显示THP-1细胞表达CXCR4蛋白的荧光强度显著低于对照组($P<0.01$),见图2;免疫细胞化学染色结果显示,THP-1细胞表达SDF-1蛋白的阳性反应显著低于对照组($P<0.01$),见图3。

Western blot结果与免疫细胞化学染色结果一致,经20、40和80 mg/L的S-Rg₃处理2 d,CXCR4蛋白表达显著低于对照组($P<0.01$),见图4。

4 S-Rg₃调控侵袭相关蛋白的表达

经20、40和80 mg/L的S-Rg₃处理2 d,免疫荧光

染色结果显示THP-1细胞表达TIMP1和TIPM3蛋白的荧光强度显著高于对照组($P<0.01$),见图5;而表达MMP2蛋白的荧光强度则显著低于对照组($P<0.01$),见图6。免疫细胞化学染色结果显示,S-Rg₃处理细胞后,TIMP1和TIPM3蛋白表达的阳性程度显著高于对照组($P<0.01$),见图7。

Western blot结果与免疫细胞化学染色结果一致,经20、40和80 mg/L的S-Rg₃处理2 d,MMP2蛋白表达显著低于对照组($P<0.01$),见图4。

5 S-Rg₃降低PI3K和AKT的磷酸化水平

免疫细胞化学染色结果显示,经20、40和80 mg/

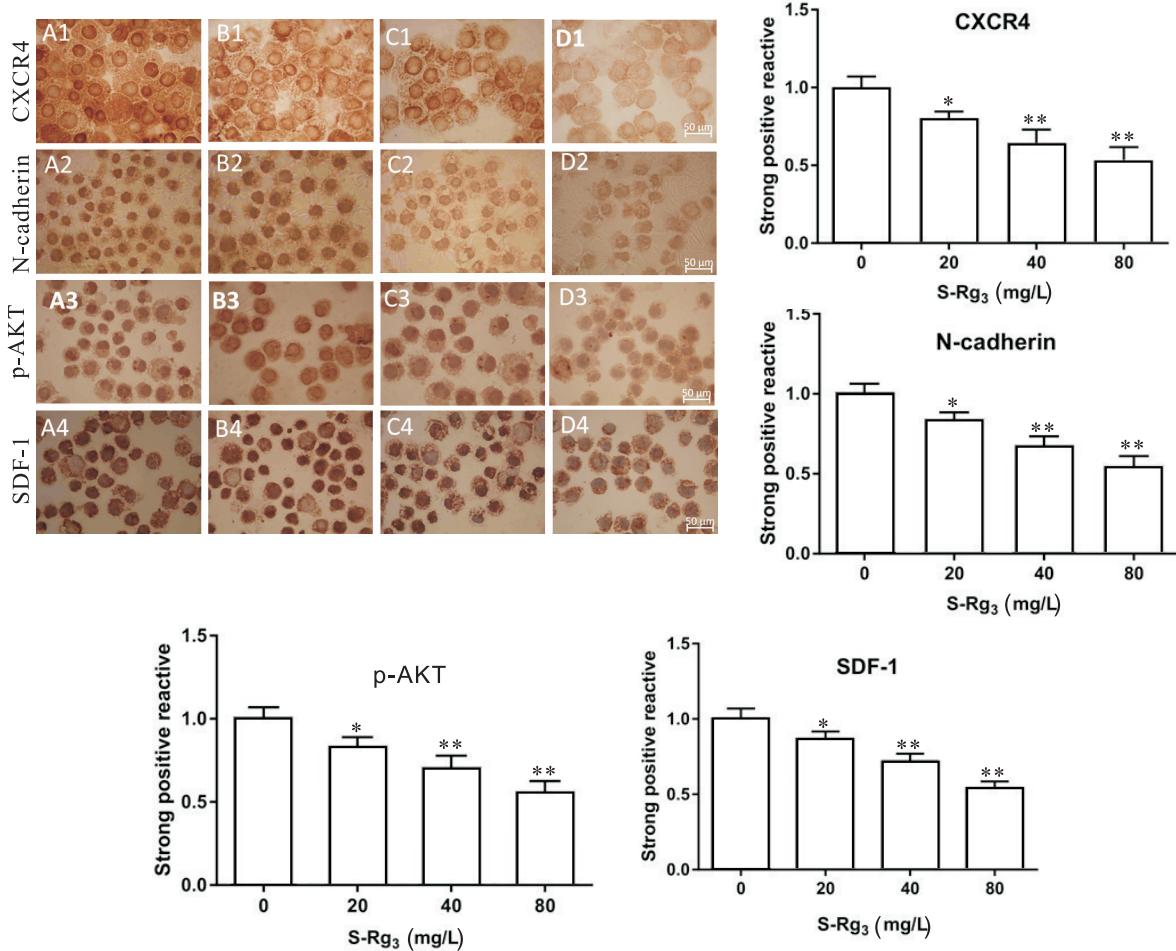


Figure 3. Effect of S-Rg₃ on the protein levels of CXCR4, N-cadherin, p-AKT and SDF-1 in THP-1 cells detected by immunocytochemistry (scale bar=50 μm). A1 to A4: control (0 mg/L S-Rg₃) group; B1 to B4: 20 mg/L S-Rg₃ group; C1 to C4: 40 mg/L S-Rg₃ group; D1 to D4: 80 mg/L S-Rg₃ group. Mean±SD. n=3. *P<0.05, **P<0.01 vs control (0 mg/L S-Rg₃) group.

图3 免疫细胞化学染色检测S-Rg₃对THP-1细胞迁移和侵袭相关蛋白表达的影响

L的S-Rg₃处理2 d, THP-1细胞中p-AKT蛋白的阳性反应显著低于对照组($P<0.01$),见图3。

Western blot结果显示,经20、40和80 mg/L的S-Rg₃处理2 d, THP-1细胞中p-AKT和p-PI3K蛋白水平显著低于对照组($P<0.01$),见图4。

6 S-Rg₃调控迁移和侵袭相关mRNA的表达

RT-qPCR结果显示,与对照组相比,20、40和80 mg/L的S-Rg₃处理2 d, THP-1细胞CXCR4的mRNA表达水平显著降低($P<0.01$),而TIMP1和E-cadherin的mRNA表达水平显著升高($P<0.01$),见图8。

讨 论

低极性人参皂苷S-Rg₃是从中药人参中分离出多种人参皂苷单体成分之一。低极性人参皂苷是指含有2个以上糖的原生皂苷,经水解失去部分糖而得到的皂苷,在人参属植物中含量低,文献报道此成分具有抗肿瘤的活性。在肠癌、胃癌、肺癌及乳腺癌等多

种肿瘤研究中,人参皂苷Rg₃具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制迁移和侵袭等抗肿瘤作用^[4-5]。人参皂苷Rg₃可以通过调控caspase-8及PARP相关蛋白的表达而激活及诱导凋亡过程,并通过下调p-AKT蛋白水平而发挥抑制肿瘤细胞增殖及诱导凋亡的作用^[6]。但S-Rg₃抗单核细胞白血病细胞黏附、迁移和侵袭的作用尚未见报道。本研究结果提示S-Rg₃具有抑制THP-1单核细胞白血病细胞迁移及侵袭的作用。

急性单核细胞白血病常发生髓外侵袭,受细胞因子严格调控,包括白血病细胞的趋化、黏附、迁移和降解基质等多个环节,与SDF-1/CXCR4、基质金属蛋白酶(MMPs)、黏附分子(E-cadherin/N-cadherin)等有关。SDF-1/CXCR4参与调控白血病细胞的趋化、迁移及侵袭等环节^[7],MMPs与白血病细胞的降解基质密切相关^[8],黏附分子参与白血病细胞的黏附、迁移等多个生物活性^[9]。有文献报道白血病细胞中E-

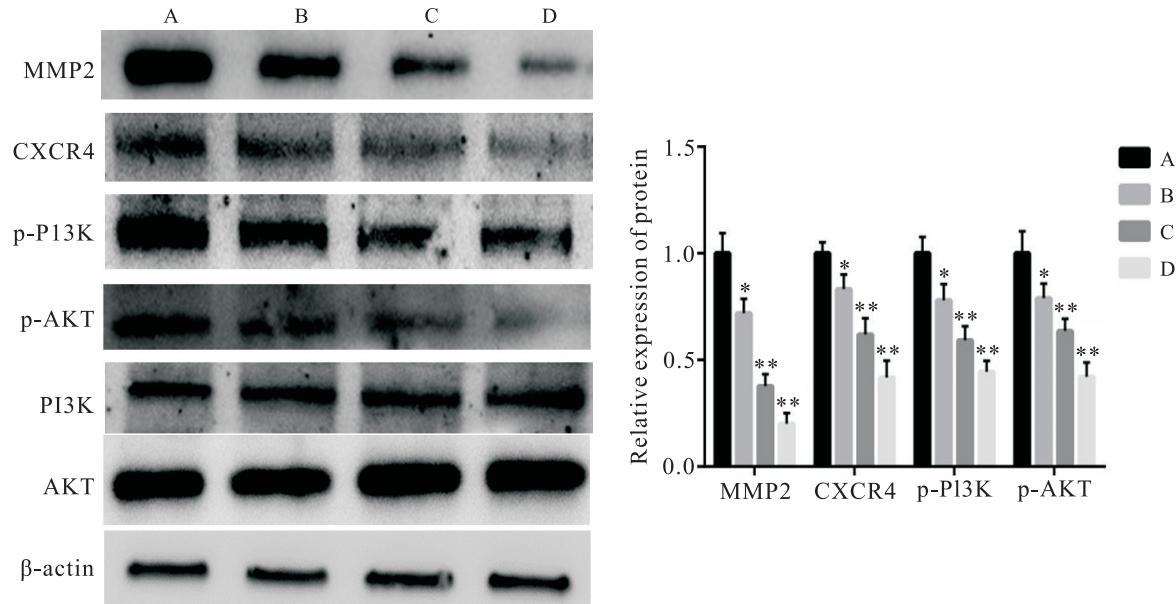


Figure 4. Effect of S-Rg₃ on the protein levels of MMP2, CXCR4, p-PI3K and p-AKT in THP-1 cells detected by Western blot. A: control (0 mg/L S-Rg₃) group; B: 20 mg/L S-Rg₃ group; C: 40 mg/L S-Rg₃ group; D: 80 mg/L S-Rg₃ group. Mean±SD. n=3. *P<0.05, **P<0.01 vs A.

图4 西方 blot 检测 S-Rg₃ 对 THP-1 细胞 PI3K、AKT 及侵袭相关蛋白水平的影响

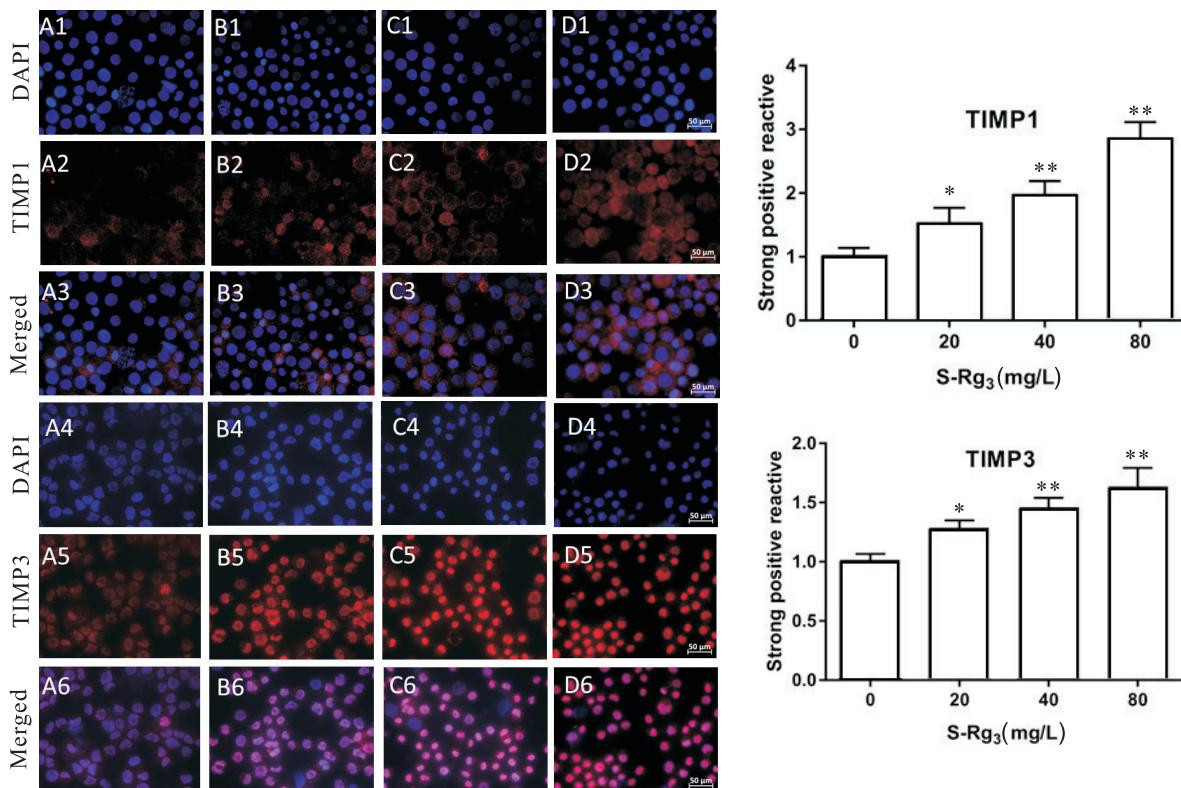


Figure 5. Effect of S-Rg₃ on the protein expression of TIMP1 and TIMP3 in THP-1 cells detected by immunofluorescence (scale bar=50 μm). A1 to A6: control (0 mg/L S-Rg₃) group; B1 to B6: 20 mg/L S-Rg₃ group; C1 to C6: 40 mg/L S-Rg₃ group; D1 to D6: 80 mg/L S-Rg₃ group. Mean±SD. n=3. *P<0.05, **P<0.01 vs control (0 mg/L S-Rg₃) group.

图5 免疫荧光染色检测 S-Rg₃ 对 THP-1 细胞 TIMP1 和 TIMP3 蛋白表达的影响

cadherin 表达丧失,引起细胞黏附能力降低,增殖能力增强^[10];急性白血病患者脑脊液 E-cadherin 的表达与白血病脑侵袭的发生密切相关^[11]。研究表明,N-

cadherin 可以促进体内白血病细胞的骨髓归巢、植入和自我更新^[12]。本实验结果显示 S-Rg₃ 作用于 THP-1 细胞后,可上调 E-cadherin 蛋白,但下调 N-cadherin

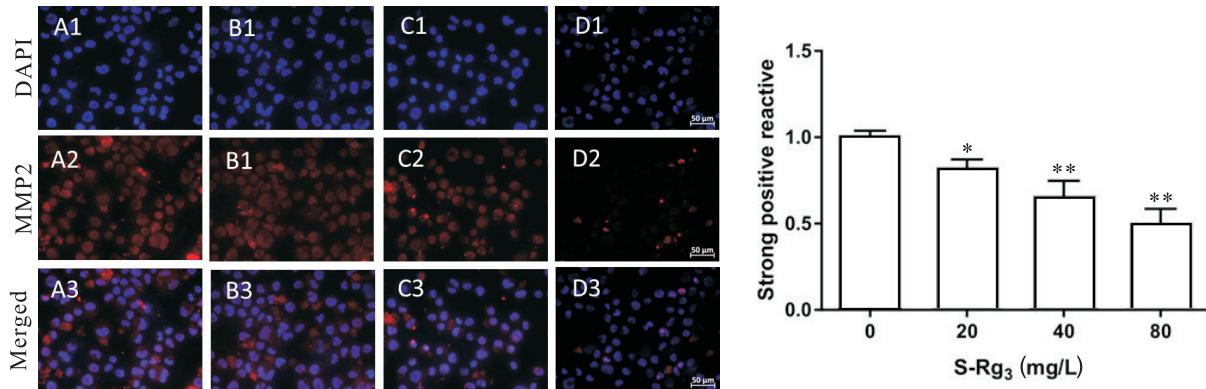


Figure 6. Effect of S-Rg₃ on the protein expression of MMP2 in THP-1 cells detected by immunofluorescence (scale bar=50 μm). A1 to A3: control (0 mg/L S-Rg₃) group; B1 to B3: 20 mg/L S-Rg₃ group; C1 to C3: 40 mg/L S-Rg₃ group; D1 to D3: 80 mg/L S-Rg₃ group. Mean±SD. n=3. *P<0.05, **P<0.01 vs control (0 mg/L S-Rg₃) group.

图6 免疫荧光染色检测S-Rg₃对THP-1细胞MMP2蛋白表达的影响

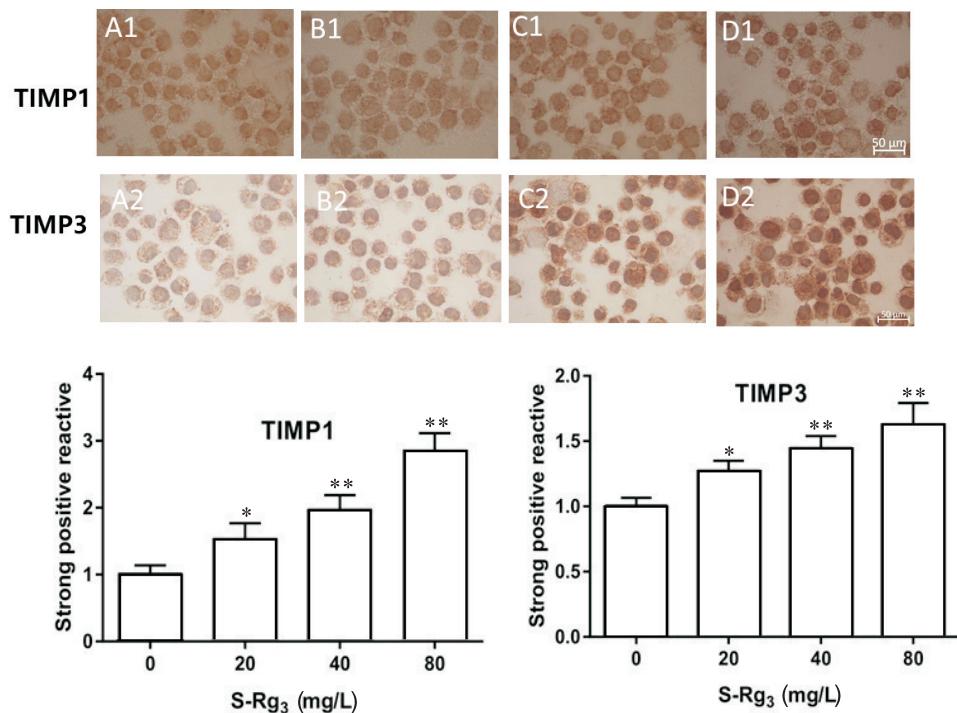


Figure 7. Effect of S-Rg₃ on the protein expression of TIMP1 and TIMP3 in THP-1 cells detected by immunocytochemical staining (scale bar=50 μm). A1 and A2: control (0 mg/L S-Rg₃) group; B1 and B2: 20 mg/L S-Rg₃ group; C1 and C2: 40 mg/L S-Rg₃ group; D1 and D2: 80 mg/L S-Rg₃ group. Mean±SD. n=3. *P<0.05, **P<0.01 vs control (0 mg/L S-Rg₃) group.

图7 免疫细胞化学染色检测S-Rg₃对THP-1细胞TIMP1和TIMP3蛋白表达的影响

蛋白的表达,提示S-Rg₃具有抑制THP-1细胞的黏附和迁移的作用。

SDF-1为趋化因子家族成员,已被证实参与造血干细胞的增殖及归巢,通过与CXCR4结合,参与许多恶性肿瘤细胞的存活,局部侵袭及转移,在恶性肿瘤的发生、发展中起着重要的作用^[13-14]。有研究显示,降低白血病细胞表面CXCR4的表达水平,可以减弱白血病细胞的迁移能力^[15]。本实验结果显示S-Rg₃作用于THP-1细胞后,可下调SDF-1和CXCR4其蛋白表达,提示S-Rg₃具有抑制THP-1细胞的迁移和

侵袭作用。

MMPs为一种锌依赖的内蛋白酶,属于细胞外基质降解酶家族,可以降解细胞外基质的胞外水解酶,其中起主要作用的是MMP2和MMP9。TIMPs是MMPs的主要生理性抑制因子,其功能涉及抑制MMPs家族成员的活性^[16]。已有研究表明,白血病细胞生成的MMP2,为其髓外侵袭发挥作用^[17]。本实验结果显示S-Rg₃作用于THP-1细胞后,可上调TIMP1和TIMP3的mRNA及蛋白表达水平,并抑制MMP2蛋白的表达,提示S-Rg₃可通过调控TIMP1、TIMP3和

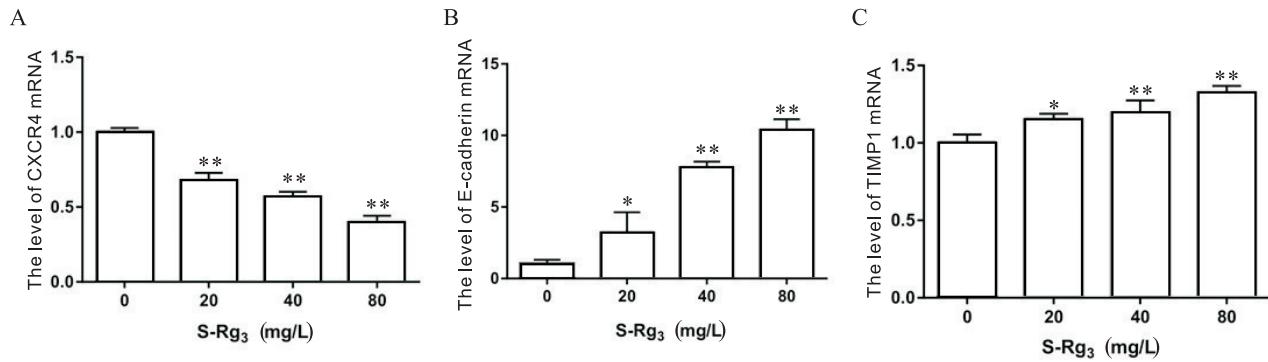


Figure 8. Effect of S-Rg₃ on the mRNA expression of CXCR4 (A), E-cadherin (B) and TIMP1 (C) in THP-1 cells detected by RT-PCR. Mean±SD. n=3. *P<0.05, **P<0.01 vs control (0 mg/L S-Rg₃) group.

图8 RT-PCR检测S-Rg₃对THP-1细胞CXCR4、E-cadherin和TIMP1 mRNA表达的影响

MMP2蛋白而抑制THP-1细胞的侵袭。

在肿瘤组织中PI3K和AKT是调控细胞生长、分化、侵袭和迁移的重要信号转导通路,参与肿瘤的发生和发展^[18-19]。另有报道PI3K和AKT与白血病细胞的侵袭和迁移能力相关^[20]。AKT是PI3K下游最重要的靶蛋白,PI3K发生磷酸化(p-PI3K)可促进AKT活化,活化的AKT可在细胞浆中发生磷酸化反应而传递生物学信号,从而参与细胞增殖、周期、侵袭等生理过程^[21]。鉴于磷酸化是蛋白激酶发挥其功能的活性状态,本研究显示S-Rg₃通过下调PI3K和AKT的磷酸化水平而抑制THP-1细胞的迁移和侵袭。

综上所述,我们的研究表明人参皂苷S-Rg₃具有抑制人急性单核细胞白血病THP-1细胞黏附、迁移和侵袭的作用,其机制与下调PI3K/AKT信号通路相关PI3K和AKT蛋白的磷酸化水平有关。但S-Rg₃是否通过调控PI3K/AKT信号通路而发挥抑制THP-1细胞黏附、迁移和侵袭的作用,尚待深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] Constantinescu C, Bodolea C, Pasca S, et al. Clinical approach to the patient in critical state following immunotherapy and/or stem cell transplantation: guideline for the on-call physician[J]. J Clin Med, 2019, 8(6):884-900.
- [2] 辛颖,倪劲松,王心蕊,等.20(S)-人参皂苷Rg3抗B16黑色素瘤转移的作用[J].吉林大学学报(医学版),2004,30(4):540-542.
Xin Y, Ni JS, Wang XR, et al. Inhibitory effect of 20 (S)-ginsenoside Rg3 on B16 melanoma metastasis [J]. Jilin Univ (Med Ed), 2004, 30(4):540-542.
- [3] 柳云恩,刘欣伟,施琳,等.人参皂甙20(R)-Rg3对人胶质瘤U87侵袭的影响[J].临床军医杂志,2014,42(11):1138-1141.
Liu YE, Liu XW, Shi L, et al. Effects of 20 (R)-ginsenoside Rg3 on invasion of human glioma U87 cells [J]. Clin J Med Off, 2014, 42(11):1138-1141.
- [4] Yang J, Li S, Wang L, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via MerTK-dependent activation of the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Front Pharmacol, 2018, 9:850.
- [5] 乔雪涵,岳丽玲,朱文斌.人参皂苷Rg3的抗肿瘤作用研究现状[J].中国临床药理学杂志,2021,37(10):1272-1276.
Qiao XH, Yue LL, Zhu WB. Research progress of ginsenoside Rg3 in anticancer effects [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(10):1272-1276.
- [6] 熊暮珺,黄靓.人参皂苷Rg3对急性髓细胞性白血病THP-1、HL-60细胞的干预作用[J].中医学报,2020,35(7):1497-1500.
Xiong MJ, Huang L. Intervention mechanism of ginsenoside Rg3 on THP-1 and HL-60 cells in acute myeloid leukemia [J]. Acta Chin Med, 2020, 35(7):1497-1500.
- [7] 王瑾,牛奔,马肖容,等.粒细胞刺激因子对白血病细胞趋化因子受体4表达及趋化能力和骨髓微环境的影响[J].中国组织工程研究,2018,22(33):5268-5273.
Wang J, Niu B, Ma XR, et al. Effects of granulocyte-stimulating factors on the expression of chemokine receptor 4 in leukemia cells and the chemotaxis of bone marrow microenvironment [J]. Chin Tissue Eng Res, 2018, 22 (33):5268-5273.
- [8] 许昕瑜,张丽娜,吴惠文.CPEB4对慢性髓系白血病细胞迁移与周期的影响[J].中国实验血液学杂志,2020,28(4):1137-1143.
Xu XY, Zhang LN, Wu HW. Effect of CPEB4 on migration and cycle of chronic myeloid leukemia cells [J]. Chin J Exp Hematol, 2020, 28(4):1137-1143.
- [9] 邓怡,张曦.白血病中钙黏蛋白的表观遗传学调控[J].检验医学与临床,2017,14(9):1348-1351.
Deng Yi, Zhang Xi. Epigenetic regulation of cadherin in leukemia [J]. Lab Med Clin, 2017, 14(9):1348-1351.
- [10] 王燕忠,王继英,唐克晶,等.Rac1介导E-cadherin下

- 调引起的白血病细胞行为改变[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(9):1670-1673.
- Wang YZ, Wang JY, Tang KJ, et al. Rac1 mediates the behavior change of leukemia cells caused by down-regulation of E-cadherin [J]. Chin J Pathophysiol, 2010, 26(9):1670-1673.
- [11] 赵文海, 胡龙虎, 韩春平, 等. 上皮型钙黏蛋白在中枢神经系统白血病患者脑脊液中的表达[J]. 中国预防医学杂志, 2010, 11(8): 830-832.
- Zhao WH, Hu LH, Han CP, et al. Expression of epithelial cadherin in cerebrospinal fluid of patients with central nervous system leukemia[J]. Chin J Prevent Med, 2010, 11(8):830-832.
- [12] Marjon KD, Termini CM, Karlen KL, et al. Tetraspanin CD82 regulates bone marrow homing of acute myeloid leukemia by modulating the molecular organization of N-cadherin[J]. Oncogene, 2016, 35(31):4132-4140.
- [13] Daniela DP, Francesca P, Massimo M, et al. Co-targeting of miR-126-3p and miR-221-3p inhibits PIK3R2 and PTEN, reducing lung cancer growth and metastasis by blocking AKT and CXCR4 signaling[J]. Mol Oncol, 2021, 15(11):2969-2988.
- [14] 张锐, 孔令惠, 张志强, 等. SDF-1/CXCR4生物轴对胃癌淋巴转移的影响[J]. 疾病监测与控制, 2021, 15(3):177-181.
- Zhang R, Kong LH, Zhang ZQ, et al. Effects of SDF-1/CXCR4 biological axis on lymphatic metastasis of gastric cancer[J]. Dis Monit Control, 2021, 15(3):177-181.
- [15] 代志明, 牛奔, 张王刚, 等. G-CSF对白血病细胞表面CXCR4表达及其趋化功能的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(6):858-861.
- Dai ZM, Niu B, Zhang YG, et al. Effects of G-CSF on CXCR4 expression and chemotactic function on leukemia cell surface[J]. Mod Oncol, 2016, 24(6):858-861.
- [16] 王静, 李灵敏, 刘晓峰, 等. FOXJ1通过调控 MMP2/9 和 β -catenin抑制胃癌转移的机制研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(9):779-786.
- Wang J, Li Z, Liu XF, et al. FOXJ1 inhibits gastric cancer metastasis by regulating MMP2/9 and β -catenin [J]. Tumor Prevent Treat, 2021, 34(9):779-786.
- [17] 杨华, 沈立云, 杜幸军, 等. 中枢神经系统白血病脑脊液 MMP-2 和 TIMP-2 测定的临床意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(18):47-48.
- Yang H, Shen LY, Du XJ, et al. Clinical significance of determination of MMP-2 and TIMP-2 in cerebrospinal fluid of central nervous system leukemia[J]. Chin J Pract Neurol, 2016, 19(18):47-48.
- [18] Davis N, Sokolosky M, Stadelman K, et al. Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention[J]. Oncotarget, 2014, 5(13):4603-4650.
- [19] 孙新锋, 韩志毅, 冯文杏, 等. 丹皮酚通过上调 miR-424-3p 和抑制 PI3K/AKT 信号通路影响肝癌细胞的生长和迁移[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(8):1487-1492.
- Sun XF, Han ZY, Feng WX, et al. Paeonol affects the growth and migration of hepatocellular carcinoma cells by upregulating miR-424-3p and inhibiting PI3K/AKT signaling pathway[J]. Chin J Pathophysiol, 2020, 36(8):1487-1492.
- [20] 肖喜春, 谷月丽, 陈淑霞, 等. 过表达 SHIP-1 对白血病细胞侵袭、迁移及 PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(2):324-329.
- Xiao XC, Gu YL, Chen SX, et al. Effect of overexpression of SHIP-1 on invasion, migration and PI3K/AKT signaling pathway of leukemia cells[J]. Chin J Exp Hematol, 2018, 26(2):324-329.
- [21] 范俊明, 李德亮, 朱萍, 等. 姜黄素通过激活 miR-192-5p/PI3K/AKT 信号通路抑制肾母细胞瘤增殖并诱导细胞凋亡[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2020, 40(8):622-627.
- Chang JM, Li DL, Zhu P, et al. Curcumin inhibits proliferation and induces apoptosis of nephroblastoma by activating miR-192-5p/PI3K/AKT signaling pathway[J]. Chin J Microbiol Immunol, 2020, 40(8):622-627.

(责任编辑: 卢 萍, 罗 森)