·论 著· doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.34.001

姜黄素抑制耐紫杉醇食管癌细胞的上皮间质转化作用及机制探讨*

李 克,徐淑宁,刘 莺,李 帅,乔 磊,侯新芳,王居峰△
(郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院消化内一科 450052)

[摘要] **目的** 建立耐紫杉醇食管癌(EC)细胞系 EC9706/PTX,观察姜黄素对 EC9706/PTX 细胞上皮间质转化(EMT)的抑制作用并探讨其机制,为耐药 EC 的治疗提供理论依据。**方法** 用中等浓度间歇作用法建立耐紫杉醇 EC 细胞 EC9706/PTX,四甲基偶氮唑蓝(MTT)法测定细胞耐药指数及交叉耐药性,检测不同浓度姜黄素对 EC9706/PTX 细胞增殖的抑制。使用细胞骨架染色、划痕实验、Transwell 侵袭实验检测姜黄素对 EC9706/PTX 细胞形态变化、迁移和侵袭能力的影响。荧光定量 PCR 及蛋白免疫印迹(Western blot)检测姜黄素对 EC9706/PTX 细胞中 EMT 相关分子标志物 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白、纤维连接蛋白在 mRNA 和蛋白水平的表达影响。Western blot 检测姜黄素对 EC9706/PTX 细胞中转录因子 NF-κB p65 及 Snail 在蛋白水平的表达影响。**结果** EC9706/PTX 对紫杉醇的耐药指数为 28.4,对顺铂、阿霉素产生交叉耐药性,姜黄素能够抑制 EC9706/PTX 细胞的增殖。在 20 μmol/L 浓度的姜黄素作用下,EC9706/PTX 细胞的迁移和侵袭能力明显降低。荧光定量 PCR 及 Western blot 检测显示,细胞耐药后 E-钙黏蛋白的表达明显下调,而 N-钙黏蛋白表达则明显上调,姜黄素逆转了这一现象。Western blot 检测提示,EC 细胞发生耐药及 EMT 后,NF-κB p65 及 Snail 蛋白的表达增强,姜黄素阻断了这一作用。**结论** 姜黄素能够抑制紫杉醇耐药 EC 细胞的增殖并且能够逆转紫杉醇耐药 EC 细胞的 EMT 现象,其机制可能是通过抑制 NF-κB-Snail 信号通路实现的。

[关键词] 紫杉醇;食管肿瘤;姜黄素;上皮间质化
[中图法分类号] R571 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)34-4753-04

The inhibition effects of curcumin on EMT of PTX-resistant esophageal cancer cell line and its mechanism*

Li Ke, Xu Shuning, Liu Ying, Li Shuai, Qiao Lei, Hou Xingfang, Wang Jufeng△
(*Department of Oncology, Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, Henan* 450003, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To establish the effect of curcumin on PTX-resistant esophageal cancer cell line EC9706/PTX and to investigate the mechanism of curcumin on the epithelial stromalization (EMT) of EC9706/PTX cells. **Methods** EC9706/PTX cells were established by medium concentration intermittent method. The drug resistance index and cross resistance were measured by MTT assay. The inhibitory effects of different concentrations of curcumin on EC9706/PTX cell proliferation were detected. The effects of curcumin on the morphological changes, migration and invasion of EC9706/PTX cells were examined by cytostatic staining, scratching and transwell invasion assay. The effects of curcumin on the expression of E-cadherin, N-cadherin, vimentin and fibronectin in EC9706/PTX cells at mRNA and protein levels were detected by fluorescence quantitative PCR and Western blot. The effect of curcumin on the expressions of NF-κB p65 and Snail in EC9706/PTX cells were detected by Western blot. **Results** The drug resistance index of EC9706/PTX was 28.4, which was cross-resistant to cisplatin and doxorubicin. Curcumin could inhibit the proliferation of EC9706/PTX cells. The migration and invasion of EC9706/PTX cells were significantly decreased under the action of curcumin at 20 μmol/L concentration. Fluorescence quantitative PCR and Western blot analysis showed that the expression of E-cadherin was down-regulated and the expression of N-cadherin was up-regulated, and curcumin reversed this phenomenon. Western blot analysis showed that the expression of NF-κB p65 and Snail protein was enhanced after PTX-resistant generated in EC cell, but curcumin reversed this phenomenon. **Conclusion** Curcumin can inhibit the proliferation, migration and invasion of EC9706/PTX cells. The mechanism maybe that curcumin inhibits the NF-κB-Snail pathway.

[**Key words**] paclitaxcel; esophageal neoplasms; curcumin; epithelial-mesenchymal transition

食管癌(esophageal cancer,EC)在发达国家和发展中国家均表现出高发病率和高病死率两大特征。EC 的治疗方法包括手术、放疗、化疗和生物治疗等,化疗容易产生多药耐药性肿瘤细胞,而耐药细胞易发生上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)[1],EMT 发生会促进癌侵袭、转移,严重影响患者预后和生存期。姜黄素是一种植物多酚、可抑制多种肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞扩散和逆转肿瘤耐药性[2-3]。有学者证实,姜黄素可以通过抑制核因子 κB(NF-κB)的激活,进而下调其下游重要转录因子 Snail 的表达,达到抑制癌细胞 EMT 的作用[4]。由此笔者提出假设:姜黄素可能通过 NF-κB-Snail 信号通路抑制 EMT 来发挥抗耐药 EC 侵袭的作用。

1 材料与方法

1.1 材料 紫杉醇、顺铂、阿霉素、5-氟尿嘧啶(5-FU,美国 Sigma 公司)。四甲基偶氮唑蓝(MTT,美国 Sigma 公司),E-钙黏蛋白(E-cadherin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(vimentin)、

* 基金项目:河南省科技厅基础与前沿项目(112300410044)。 作者简介:李克(1976-),副主任医师,博士,主要从事肿瘤内科研究。
△ 通信作者,E-mail:13783583966@163.com。

表 1 引物序列及目的片段长度

引物	序列(5′-3′)	目的片段长度(bp)
E-cadherin-正向引物	TGC CCA GAA AAT GAA AAA GG	200
E-cadherin-反向引物	GTG TAT GTG GCA ATG CGT TC	
N-cadherin-正向引物	ACA GTG GCC ACC TAC AAA GG	201
N-cadherin-反向引物	CCG AGA TGG GGT TGA TAA TG	
fibronectin-正向引物	CAG TGG GAG ACC TCG AGA AG	168
fibronectin-反向引物	TCC CTC GGA ACA TCA GAA AC	
vimmentin-正向引物	GAG AAC TTT GCC GTT GAA GC	163
vimmentin-反向引物	GCT TCC TGT AGG TGG CAA TC	

纤维连接蛋白(fibronectin)、NF-κB p65 抗体、Snail 抗体(英国 Abcam 公司),Transwell(美国 BD 公司),P-IkBα(Cell Signaling Technology 公司)。

1.2 方法

1.2.1 EC9706/PTX 耐药株的建立 采用中等浓度间歇作用法建立 EC 耐药细胞 EC9706/PTX。取对数生长期的 EC9706 细胞,药物诱导剂量及过程如下:2 mg/L 3 次→4 mg/L 3 次→6 mg/L 3 次→ 10 mg/L 3 次→历经 18 个月,建立耐药株。

1.2.2 MTT 法测定耐药指数 取对数生长期细胞,以 5×10^3 个/孔接种于 96 孔板中,设 3 个复孔,24 h 后更换含有不同浓度紫杉醇、阿霉素、顺铂、5-FU 的培养基,并设不加药物的空白对照。48 h 后加入 MTT,培养 4 h 加入二甲基亚砜(DMSO),用多功能酶标仪测定波长 490 nm 处的吸光度(A)值,用 GraphPad Primer 5.0 软件计算细胞半数抑制浓度(IC_{50}),耐药指数(RI)=IC_{50}(EC9706/PTX)/IC_{50}(EC9706)。

1.2.3 姜黄素抑制 EC9706/PTX 细胞增殖实验 取对数生长期的 EC9706/PTX 细胞消化后计数接种于 96 孔板中,设 3 个复孔。第 2 天换用含不同浓度姜黄素(0～80 μmol/L)的培养基,48 h 后用 MTT 法测定细胞生长指数。生长指数=实验组 A 值/对照组 A 值,其中对照组即姜黄素浓度为 0 μmol/L,实验重复 3 次,待实验结果出来后,选取合适的姜黄素浓度进行后续实验。

1.2.4 细胞划痕实验观察姜黄素对 EC9706/PTX 迁移的作用 根据实验 1.2.3 结果,选定 20 μmol/L 浓度的姜黄素做进一步实验,实验分为 EC9706 组,EC9706/PTX 组,姜黄素作用 EC9706/PTX 组(姜黄素作用组)。将 3 组细胞接种到 6 孔板中,细胞增殖至融合后,用无菌小枪头划痕,拍照。用含 2%血清的 RPMI1640 培养基继续培养,24 h 再拍照,对细胞间距变化进行统计,细胞迁移率=细胞 24 h 时间距/细胞 0 h 时间距。

1.2.5 细胞侵袭实验 将 Transwell 小室水化 2 h。取 1×10^5 个细胞用无血清 RPMI1640 稀释至 500 μL,小室外加入 600 μL 含 20%血清的 RPMI1640,30 h 后取出小室,固定、染色、封片。显微镜下对穿过滤膜的细胞进行计数(计数 5 个视野,每组设 3 个平行孔)。

1.2.6 细胞骨架染色观察姜黄素对 EC9706/PTX 形态的影响 实验分为 EC9706 组,EC9706/PTX 组,姜黄素作用组。做细胞爬片,甲醛固定后用 TritonX-100 通透细胞,加入耦联了荧光素的罗丹明染色 30 min ,加入 4′6-二脒基-2-苯基吲哚 DAPI 染色 3 min,中性树胶封片,荧光显微镜下观察细胞骨架。

1.2.7 荧光定量 PCR 检测姜黄素对 EC9706/PTX 细胞 EMT 标志物 mRNA 水平的影响 收集 EC9706 组、EC9706/PTX 组、姜黄素作用组的细胞,用 Trizol 法提取 RNA,按照反转录试剂盒操作说明将获得的总 RNA 转录成 cDNA。以 cDNA 为模板扩增 E-cadherin、N-cadherin、vimentin、fibronectin 片段,引物见表 1,以 β-actin 为内参。用荧光定量 PCR 仪所配软件 Rotor-Gene 6000 Series Software 对实验结果进行分析。

1.2.8 蛋白免疫印迹(Western blot) 实验分为 EC9706 组、EC9706/PTX 组、姜黄素作用组,检测细胞的 E-cadherin、N-cadherin、vimentin、fibronectin 在蛋白水平的表达,以 β-actin 作为内参。细胞加入蛋白裂解液,BCA 法测定总蛋白水平,电泳、转膜、封闭、一抗、二抗孵育、洗膜、显影、胶片扫描,图像处理分析。

1.2.9 Western blot 检测姜黄素对 NF-κB-Snail 信号通路的影响 实验分为 EC9706 组、EC9706/PTX 组,姜黄素对 EC9706/PTX 作用 24 h 组,收集 3 组细胞,用 Western blot 分别检测 NF-κB p65 和 Snail 的表达,以 GADPH 作为内参。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 处理数据,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MTT 检测 EC9706/PTX 细胞药物敏感性及姜黄素对其增殖的抑制 EC9706/PTX 细胞的耐药指数和交叉耐药性见表 1,食管癌耐药细胞 EC9706/PTX 对紫杉醇的 RI 为 28.4,对顺铂、阿霉素产生交叉耐药性。用 MTT 法检测姜黄素对 EC9706/PTX 增殖的抑制作用,见图 1,0～80 μmol/L 姜黄素作用 48 h 后,EC9706/PTX 细胞的增殖受到抑制,呈浓度依赖性,姜黄素浓度超过 30 μmol/L 时,出现显著抑制,姜黄素对 EC9706/PTX 的 IC_{50} 为 43.4 μmol/L。根据 MTT 结果,为了避免姜黄素对细胞增殖的抑制影响后续实验,本研究选择 20 μmol/L 的姜黄素浓度进行下一步实验。

表 1 EC9706 及 EC9706/PTX 对不同抗癌药物的 RI 测定

药物	IC_{50}(μg/mL)		RI
	EC9706	EC9706/PTX	
紫杉醇	0.15±0.03	4.26±0.76	28.40
顺铂	0.34±0.08	3.76±0.66	11.05
CDDP 阿霉素	0.62±0.13	3.02±0.45	4.87
5-FU	1.54±0.62	2.59±0.26	1.68

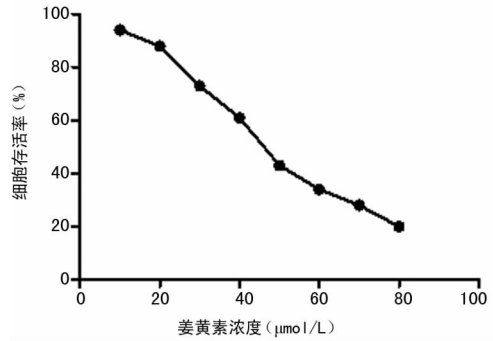
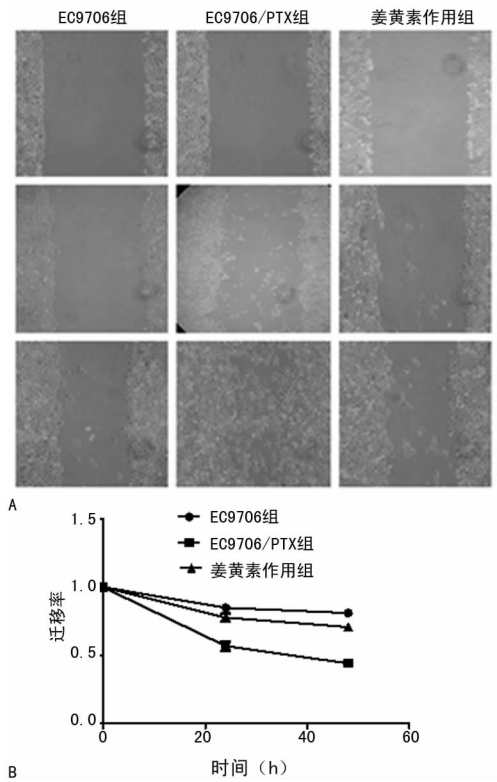


图 1　不同浓度姜黄素作用 48 h 对 EC9706/PTX 细胞的活性抑制作用

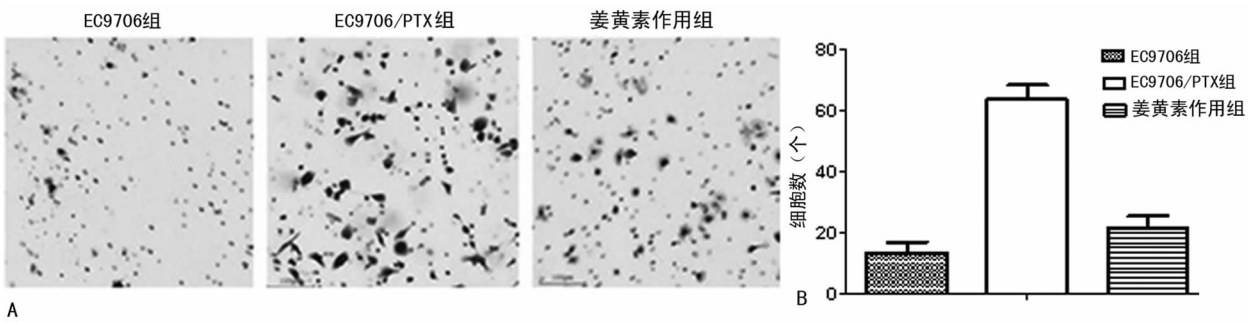
2.2　姜黄素抑制 EC9706/PTX 细胞的迁移侵袭　划痕 24 h，EC9706/PTX 组细胞的迁移速度明显快于 EC9706 组（$t=11.42$，$P=0.000$），而在 20 μmol/L 浓度的姜黄素作用下，姜黄素作用组细胞迁移减慢，差异有统计学意义（$t=7.89$，$P=0.000$），见图 2。Transwell 小室侵袭实验检测姜黄素对 EC9706/PTX 侵袭的抑制作用，取 5 个视野的平均值，实验重复 3 次，观察到 EC9706/PTX 组细胞的侵袭能力明显高于 EC9706 组细胞（$t=8.2$，$P=0.001$），而用 20 μmol/L 浓度的姜黄素对 EC9706/PTX 作用后，姜黄素作用组细胞的侵袭能力明显下降，差异有统计学意义（$t=6.5$，$P=0.004$），见图 3。

2.3　细胞骨架染色观察姜黄素对 EC9706/PTX 细胞形态的影响　EC9706/PTX 组细胞与 EC9706 组细胞相比，细胞发生间质化变化，形态不规则，呈纺锤样及成纤维细胞样。在姜黄素作用下，细胞膜肌动蛋白聚集，伪足收缩，细胞发生皱缩，见图 4。



A：细胞划痕试验（×40）；B：迁移率分析图

图 2　细胞划痕实验检测各组细胞迁移率



A：显微镜下穿膜细胞（×200）；B：穿膜细胞数

图 3　Transwell 侵袭实验

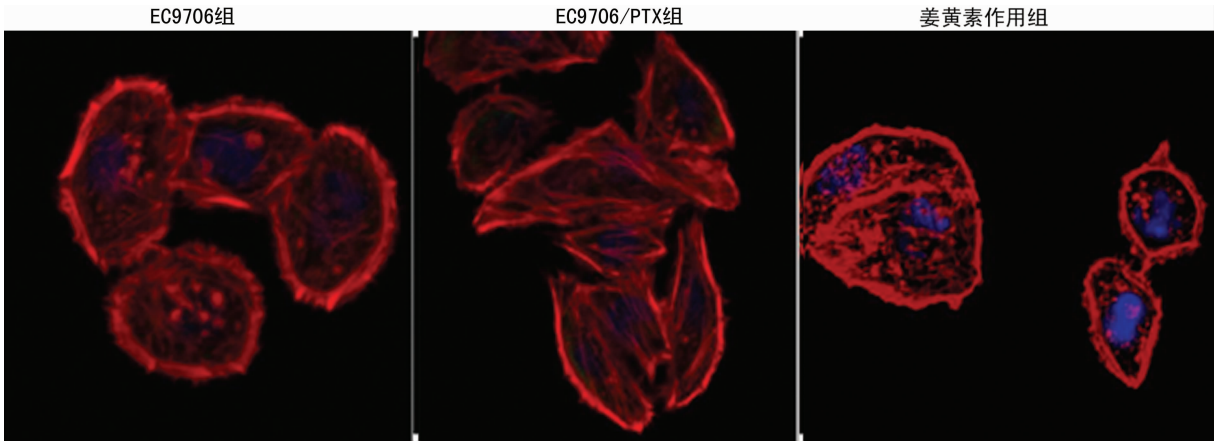
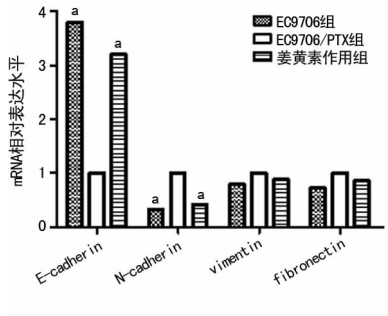


图 4　细胞骨架染色观察姜黄素对各组细胞形态的影响（×1 000）

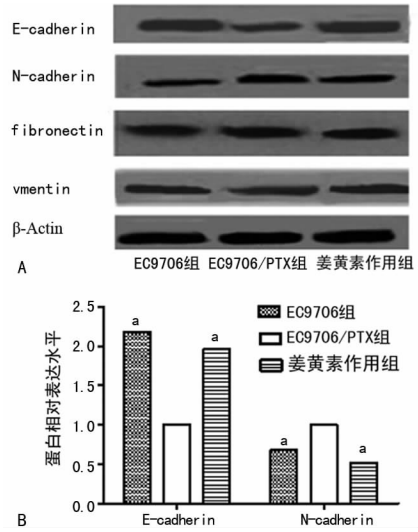
2.4　荧光定量 PCR 及 Western blot 检测姜黄素对 EC9706/PTX 细胞 EMT 标志物在 mRNA 和蛋白水平的影响

EC9706/TTX 组细胞的 E-cadherin 表达明显下调，N-cadherin 表达明显上调，姜黄素作用组这一现象发生逆转，提示姜黄素可抑制耐紫杉醇食管癌细胞 EMT 现象。见图 5、6。



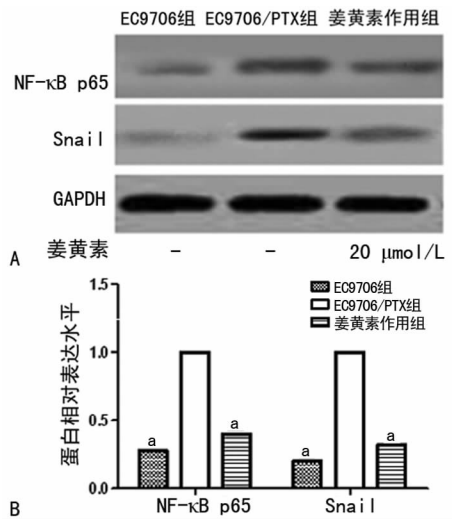
[a]：$P<0.05$，与 EC9706/PTX 组比较。

图 5　各组 E-cadherin、N-cadherin、vimentin、fibronectin 的 mRNA 表达水平



A：各 EMT 相关蛋白 Western blot 图；B：E-cadherin 和 N-cadherin 条带灰度分析图

图 6　各组 E-cadherin、N-cadherin、vimentin、fibronectin 的蛋白表达水平



A：NF-κB p65 及 Snail Western blot 图；B：Western blot 条带灰度分析图；[a]：$P<0.05$，与 EC9706/PTX 组比较

图 7　各组 NF-κB p65 和 Snail 蛋白表达水平

2.5　姜黄素通过抑制 NF-κB-Snail 信号通路逆转 EMT　实验分为 EC9706 组、EC9706/PTX 组、姜黄素作用组，用 Western blot 检测 NF-κB p65 和 Snail 的表达。如图 7 所示，EC9706/PTX 组 NF-κB p65 和 Snail 的表达均高于 EC9706 组，而姜黄素作用下，耐药细胞中 NF-κB p65 的表达降低，同时 Snail 的表达被抑制。见图 7。

3　讨　论

我国是 EC 高发国家，发病率逐年上升，而由于 EC 早期诊断困难，病死率很高。目前采取手术为主，放疗、化疗为辅的综合治疗，但是肿瘤细胞会对化疗药物产生耐药性，耐药细胞具有更强的迁移性，患者晚期常死于化疗后的转移。因此，寻求新的、不良反应小且有效的抗 EC 新药是医学界迫切需要解决的问题。姜黄素是从草本植物姜黄、郁金等根茎中提取的一种酚性色素，研究证实姜黄素具有抗肿瘤作用，而且毒性小[5-6]。姜黄素对耐药细胞转移迁移作用的影响研究较少，本实验中建立了 ECEC9706 的耐紫杉醇细胞株，观察姜黄素对耐药细胞的抑制作用。

本实验对 EC9706 的耐紫杉醇细胞株检测了 RI，发现该细胞株对紫杉醇具有很强的耐药性，而且还对其他化疗药物阿霉素和顺铂产生交叉耐药性，可以用作后续实验。细胞周期的失控是肿瘤发病中的重要环节，有研究者发现姜黄素能使 EC9706 的细胞周期发生明显变化，使 EC 细胞停滞于 DNA 合成期，肿瘤细胞生长延迟并逐渐死亡[6]。本实验中用不同浓度的姜黄素作用于耐药细胞，也会抑制细胞的增殖，并且具有浓度依赖性，这和其他学者的研究是一致的。

耐药细胞株 EC9706/PTX 发生了 EMT，细胞骨架染色显示，EC9706 亲本细胞呈铺路石样，而耐药细胞形态呈多样化，以梭形和纤维样为主，细胞排列松散有伪足。划痕实验和 Transwell 小室实验显示耐药细胞的迁移和转移能力增强。荧光定量 PCR 及 Western blot 检测 EC9706/PTX 细胞 EMT 标志物在 mRNA 和蛋白水平的变化，耐药细胞的 E-cadherin 表达明显下调，N-cadherin 表达明显上调，这些结果和其他学者的研究是一致的[7-8]。用姜黄素作用于耐药细胞发现，姜黄素可以逆转耐药细胞的 EMT，在形态上，耐药细胞在姜黄素作用下，细胞变小，伪足收缩，迁移转移能力下降，细胞表达的间皮标志 N-cadherin 下调而上皮标志 E-cadherin 表达上调，这对于肿瘤耐药在临床上的治疗是有利的。

肿瘤细胞发生 EMT 是受多个信号通路调控的[9]，转化生长因子-β(TGF-β)、Wnt 蛋白、肿瘤坏死因子(TNF)及 Notch 蛋白均可诱导 EMT 发生[10-11]。核转录因子 NF-κB 的激活与肿瘤的侵袭和转移有非常重要的关系。NF-κB 与 IκBα 紧密结合，各种刺激信号可使 IκBα 磷酸化降解，导致 NF-κB 的 p65 磷酸化转移到细胞核，NF-κB p65 与下游基因的启动子结合，引起多种细胞因子及迁移相关的蛋白表达[12-13]。Huang 等[13]对乳腺癌细胞的研究表明，姜黄素能通过阻碍 NF-κB-Snail 信号使细胞耐受脂多糖(LPS)诱导的 EMT[14]。

NF-κB 能够结合到 Snail 的启动子上从而上调 Snail 转录[15]，本实验也发现 EC9706/PTX 组中 NF-κB p65 和 Snail 的表达均高于 EC9706 组细胞，而姜黄素作用下，耐药细胞中 NF-κB p65 的表达降低，同时 Snail 的表达被抑制。

综上所述，姜黄素能够抑制紫杉醇耐药 EC 细胞的增殖并且能够逆转紫杉醇耐药 EC 细胞的 EMT 现象，其机制可能是通过抑制 NF-κB-Snail 信号通路实现的。

参考文献

[1] Li L，Xu H，Dong H，et al. MiR-181a upregulation is associated with epithelial-to-mesenchymal (下转第 4762 页)

(9435):709-721.
[6] Laniado-Laborín R. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease(COPD). Parallel epidemics of the 21 century[J]. Int J Environ Res Public Health,2009,6(1):209-224.
[7] Copd BO. WHO. Burden of COPD[EB/OL]. [2017-01-01]. http://www. who. int/respiratory/copd/burden/en/,2016.
[8] Nowrin K,Sohal SS,Peterson GA,et al. Epithelial-mesenchymal transition as a fundamental underlying pathogenic process in COPD airways:fibrosis,remodeling and cancer [J]. Expert Rev Respir Med,2014,8(5):547-559.
[9] Günther A,Korfei M,Mahavadi P,et al. Unravelling the progressive pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir Rev,2012,21(124):152-160.
[10] Zeisberg M,Neilson EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions[J]. J Clin Invest,2009,119(6):1429-1437.
[11] Zhang J,Yao WZ,Chen YH. Change in airway anaphylatoxin-complement factors C3a of sputum in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Beijing Da Xue Xue Bao,2011,43(3):446-449.
[12] Li L,Yin QH,Tang X,et al. C3a receptor antagonist ameliorates inflammatory and fibrotic signals in type 2 diabetic nephropathy by suppressing the activation of TGF-beta/smad3 and IKB alpha pathway[J]. PLoS One,2014,9(11):e113639.
[13] Li L,Chen LJ,Zang J,et al. C3a and C5a receptor antagonists ameliorate endothelial-myofibroblast transition via the Wnt/beta-catenin signaling pathway in diabetic kidney disease[J]. Metabolism,2015,64(5):597-610.
[14] Gohy ST,Hupin C,Fregimilicka C,et al. Imprinting of the COPD airway epithelium for dedifferentiation and mesenchymal transition[J]. Eur Respir J,2015,45(5):1258-1272.
[15] Lim J,Iyer A,Suen JY,et al. C5aR and C3aR antagonists each inhibit diet-induced obesity,metabolic dysfunction,and adipocyte and macrophage signaling[J]. FASEB J,2013,27(2):822-831.
[16] Xu J,Lamouille S,Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition[J]. Cell Res,2009,19(2):156-172.
[17] Lester RD,Jo M,Montel V,et al. uPAR induces epithelial-mesenchymal transition in hypoxic breast cancer cells [J]. J Cell Biol,2007,178(3):425-436.

(收稿日期:2017-08-21 修回日期:2017-09-29)

(上接第 4756 页)

transition(EMT) and multidrug resistance(MDR) of ovarian cancer cells[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2016,20(10):2004-2010.
[2] 马泳泳,黄进,周淑娟,等.姜黄素对骨髓瘤细胞迁移和侵袭能力的影响及其机制研究[J].中国病理生理杂志,2014,30(1):170-174.
[3] 刘斌,邓辰亮,杨松林,等.姜黄素对人黑色素瘤细胞凋亡机制探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(14):1059-1062.
[4] Liao S,Xia J,Chen Z,et al. Inhibitory effect of curcumin on oral carcinoma CAL-27 cells via suppression of Notch-1 and NF-κB signaling pathways[J]. J Cell Biochem,2011,112(4):1055-1065.
[5] 曹一波,于君,马晶,等.姜黄素对胶质瘤 U87 增殖和迁移能力的影响[J].解放军医药杂志,2014,26(5):19-26.
[6] 石松林,陈兰英,刘用金,等.姜黄素诱导人食管癌 EC9706 细胞凋亡过程中核磷蛋白的表达与定位变化[J].解剖学报,2014,45(2):221-227.
[7] Radisky S,Radisky C. Matrix metalloproteinase-induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia,2010,15(2):201-212.
[8] 马平川,何宏月,王芳,等.上皮间质转化相关蛋白 E-cadherin、N-cadherin 及 Snail 在子宫内膜异位症相关卵巢癌的表达及意义[J].实用妇产科杂志,2016,32(3):211-215.
[9] 田若楠,孙剑经,张林西.姜黄素抗食管癌的机制[J].国际肿瘤学杂志,2016,43(5):379-381.
[10] Felipe LJ,Nofech-Mozes S,Bayani J,et al. EMT in breast carcinoma——a review[J]. J Clin Med,2016,5(7):65-79.
[11] 吉鸿,卢桂芳,单涛,等.姜黄素通过 NF-κB-Snail 信号通路抑制 LPS 诱导的乳腺癌细胞上皮间质化[J].西安交通大学学报(医学版),2014,35(3):399-404.
[12] Cichon A,Nelson M,Radisky C. Regulation of epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells by cell contact and adhesion[J]. Cancer Inform,2015,14(Suppl 3):1-13.
[13] Huang T,Chen Z,Fang L. Curcumin inhibits LPS-induced EMT through downregulation of NF-κB-Snail signaling in breast cancer cells[J]. Oncol Rep,2013,29(1):117-124.
[14] Qin Y,Zhao D,Zhou G,et al. Apigenin inhibits NF-κB and snail signaling,EMT and metastasis in human hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget,2016,7(27):41421-41431.
[15] Wang M,Ren D,Guo W,et al. N-cadherin promotes epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell-like traits via ErbB signaling in prostate cancer cells[J]. Int J Oncol,2016,48(2):595-606.

(收稿日期:2017-08-20 修回日期:2017-09-28)