

本文引文格式:蓝水清,黄桂柳,黄赞松,等.苦参碱通过调控 miR-122 对肝癌 HepG2 细胞迁移和侵袭的影响及机制[J].右江民族医学院学报,2023,45(2):276-280,312.

【论著与临床报道】

苦参碱通过调控 miR-122 对肝癌 HepG2 细胞迁移和侵袭的影响及机制

蓝水清¹,黄桂柳^{2,3},黄赞松^{2,3},管爱星¹

- (1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院消化内科,广西 百色 533000;
3. 广西肝胆疾病临床医学研究中心,广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨苦参碱通过 miR-122 调控肝癌 HepG2 细胞侵袭转移的作用及其分子机制。方法 采用瞬时转染法转染 miR-122 至低表达 miR-122 的肝癌 HepG2 细胞,荧光显微镜下观察转染效率;采用 CCK-8 检测浓度分别为 0.5 mg/mL、1 mg/mL、2 mg/mL、4 mg/mL、8 mg/mL 的苦参碱对 HepG2 细胞存活率的影响;细胞划痕、Transwell 法检测苦参碱抗肝细胞癌的侵袭转移能力的影响;采用 qPCR 检测苦参碱作用于 HepG2 细胞后 miR-122 的表达,采用 Western Blot 法检测苦参碱对上皮-间质转化相关蛋白 E-cadherin、N-cadherin、Vimentin 的表达。结果 苦参碱作用 48 h 能显著抑制 HepG2 细胞的细胞活性,苦参碱能抑制细胞的迁移率及侵袭,miR-122 mimic+苦参组、苦参组、miR-122 mimic 组的划痕愈合率均小于阴性对照组 ($P < 0.001$),miR-122 mimic+苦参组、苦参组、miR-122 mimic 组的穿膜细胞数均少于阴性对照组 ($P < 0.001$);miR-122 mimic+苦参组、苦参组、miR-122 mimic 组 E-cadherin 的相对表达量均高于阴性对照组的表达量 ($P < 0.001$),N-cadherin 的相对表达量均低于阴性对照组相对表达量 ($P < 0.001$),Vimentin 的相对表达量均低于阴性对照组相对表达量 ($P < 0.001$)。结论 苦参碱对肝癌 HepG2 细胞的增殖、侵袭及迁移具有抑制作用,其机制可能与上调 miR-122、抑制上皮-间质转化有关。

关键词:苦参碱;肝肿瘤;HepG2 细胞;上皮-间质转化

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2023)02-0276-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.02.019

Effect of matrine on migration and invasion of hepatoma HepG2 cells by regulating miR-122 and its mechanism

Lan Shuiqing¹, Huang Guilou^{2,3}, Huang Zansong^{2,3}, Guan Aixing¹

- (1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
3. Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of matrine on invasion and migration of hepatoma HepG2

基金项目:广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2021KY0562);广西壮族自治区中医药局 2021 自筹经费科研课题(20210316);广西肝胆疾病分子病理学重点实验室开放课题(右医附院[2021]61 号)

第一作者简介:蓝水清(1985-),女,在读硕士研究生,研究方向:①肝癌基础与临床研究;②慢性疼痛疾病诊治研究, E-mail: 1425189642@qq.com

通讯作者简介:黄赞松(1962-),男,医学硕士,三级教授,主任医师,硕士研究生导师,广西科协决策咨询专家库专家,广西高校优秀人才,研究方向:①肝癌基础与临床研究;②幽门螺杆菌致病与耐药机制研究;③急性胰腺炎的诊治研究, E-mail: 1019846481@qq.com

cells by regulating miR-122 and its molecular mechanism. **Methods** The HepG2 cells were transfected into ones with low expression of miR-122 by transient transfection, and the transfection efficiency was observed under fluorescence microscope. CCK-8 was used to detect the effect of matrine with concentrations of 0.5 mg/mL, 1 mg/mL, 2 mg/mL, 4 mg/mL and 8 mg/mL on the survival rate of HepG2 cells. The effect of matrine on the invasion and migration of hepatocellular carcinoma was detected by wound healing assay and Transwell method. qPCR was used to detect the expression of miR-122 in HepG2 cells after matrine treatment, and Western Blot was used to detect the expression of E-cadherin, N-cadherin and Vimentin, which were related to epithelial-mesenchymal transformation. **Results** Matrine could significantly inhibit the activity of HepG2 cells after 48 h of treatment, and matrine could inhibit cell migration and invasion. Wound healing rates of miR-122 mimic+matrine group, matrine group and miR-122 mimic group were lower than those of the negative control group ($P < 0.001$). The number of membrane penetrating cells of miR-122 mimic+matrine group, matrine group and miR-122 mimic group were less than those of the negative control group ($P < 0.001$). The relative expression of E-cadherin in miR-122 mimic+matrine group, matrine group and miR-122 mimic group were higher than those in the negative control group ($P < 0.001$); the relative expressions of N-cadherin in the three groups were lower than those in the negative control group ($P < 0.001$), and the relative expressions of Vimentin in the three groups were lower than those in the negative control group ($P < 0.001$). **Conclusion** Matrine can inhibit the proliferation, invasion and migration of hepatocellular carcinoma HepG2 cells, and its mechanism may be related to up-regulation of miR-122 and inhibition of epithelial mesenchymal transformation.

Key words: matrine; hepatocellular carcinoma; HepG2 cells; epithelial-mesenchymal transformation

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)素有“癌中之王”的称号,病程短、治疗困难、手术率低^[1],是我国主要的常见恶性肿瘤。由于疾病早期缺乏特定症状,大多数 HCC 患者直到晚期才被诊断^[2-3]。尽管手术是肝癌治疗的最佳选择之一,但晚期肝癌患者通常不适合手术,全身治疗仍然是姑息治疗的唯一选择^[4],因此,寻找有效的治疗药物和方法对降低病死率及延长寿命至关重要。苦参碱(苦参碱 C₁₅H₂₄N₂O)是从苦参根中分离得到的重要四环喹啉类生物碱之一^[5]。研究显示苦参碱有抑制肝癌细胞增殖、促进其凋亡、抑制肝癌血管内皮细胞增殖和恶性细胞的侵袭转移的作用^[6]。有研究证实 HCC 的增殖、迁移和侵袭与 miR-122 的表达呈负相关^[7],而苦参碱可上调肝癌 HepG2 细胞的 MicroRNA-122 表达,促进肿瘤细胞凋亡^[8],因此推测苦参碱是通过上调 miR-122 调控肝癌的侵袭转移。但 miR-122 在 HCC 中的生物学作用及靶基因仍未完全明确。本研究选用人肝癌细胞 HepG2 细胞为研究对象,以期探讨苦参碱通过作用于 miR-122 调控肝癌侵袭转移的作用及分子机制,为苦参碱用于 HCC 的治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料 人肝癌 HepG2 细胞由右江民族医学院附属医院邓益斌博士惠赠,苦参碱购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司(规格:M109803-1g),胎牛血清(批号:FBSST-01033-500),DMEM 高糖培养基(批号:D6429-500ML)、CCK-8(批号:CK04-500T)、TRIzol

(批号:15596-026)、生工 miRNA 第一链 cDNA 合成(茎环法)均购自广西卓一生物技术有限公司;PTG GAPDH Rabbit Polyclonal Antibody(批号:10494-1-AP)、E-cadherin Rabbit Polyclonal Antibody(批号:20874-1-AP)、N-Cadherin Rabbit Polyclonal Antibody(批号:22018-1-AP)、Vimentin Rabbit Polyclonal Antibody(批号:10366-1-AP)均购自广西卓一生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 HepG2 细胞用含 10% 胎牛血清、100 μg/mL 青链霉素的 DMEM 培养基,置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养,待细胞密度达到 80% 进行传代培养,每 2~3 d 传代 1 次,取处于对数生长期的细胞用于实验。

1.2.2 CCK-8 法检测不同浓度苦参碱对 HepG2 细胞的抑制作用 取对数生长期的细胞,胰酶消化后重悬成细胞悬液,以细胞密度为 5×10^4 个/毫升,接种于 96 孔板中,每孔 100 μL 细胞悬液。分为实验组、阴性对照组、空白对照组,实验组含不同浓度的苦参碱,阴性对照组含完培的细胞悬液,空白组只含完全培养基,不含细胞及药物,每组设 4 个复孔。放入培养箱中培养 24 h 后,弃旧培养基,实验组分别加入不同浓度的苦参碱 100 μL,浓度为 0.5 mg/mL、1 mg/mL、2 mg/mL、4 mg/mL、8 mg/mL;向阴性对照组及空白对照组加入等量完全培养基。培养箱中继续培养 48 h 后,每孔分别加入 10 μL CCK-8 溶液,继续孵育 3 h,在全

自动酶标仪 450 nm 波长处测定(OD)值,计算苦参碱对 HepG2 细胞作用 48 h 后的抑制率(IR)。选择半数抑制率(IC₅₀)的药物浓度作为后续实验干预条件。

1.2.3 实时定量 PCR(real-time qRT-PCR)检测 miR-122 的表达 取对数生长期的细胞消化重悬后以细胞密度为 5×10^4 个/孔,接种于 24 孔板中,培养 24 h 后,弃旧培养基,用 PBS 清洗两遍,每孔加入 0.5 mL 悬浮稀释的慢病毒(hsa-miR122-5P),同时以对照阴性慢病毒转染目的细胞建立对照组细胞株(LV3-NC),细胞常规于 37 °C、5%CO₂ 培养箱培养。转染后 12 h 观察细胞生长状态,如无明显毒性作用,约 48 h 后更换成完全培养基。72 h 后可用胰酶消化重悬加入嘌呤霉素(1 mg/L)筛选去除转染差的细胞,qPCR 检测各组转染后细胞中 miR-122 表达变化情况,细胞荧光高表达及生长稳定后可继续培养进行后续细胞实验。

实验分为 4 组,miR-122 mimic+苦参组、苦参组、miR-122 mimic 组、阴性对照组,苦参组加入含 IC₅₀ 浓度(经计算为 1.0 mg/mL)为苦参碱的完全培养基,其余两组加入完全培养基,孵育箱培养 48 h 后,加入 Trizol,提取各组细胞总 RNA,待 RNA 浓度和纯度测定后,反转成 cDNA。以 cDNA 为模板,U6 为内参进行实时荧光定量 PCR。Hsa-minR-122-5P 引物序列:上游引物 5'-GCGTGGAGTGTGACAATGG-3',下游引物 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3',按照预变性 95 °C,5 min,变性 95 °C,10 s,退火 60 °C,30 s,40 个循环的程序进行,使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法分析结果。

1.2.4 细胞划痕实验 将转染的细胞及未转染的细胞进行消化,并制成单细胞悬液,每孔取 5×10^5 个/孔细胞置于 6 孔板中,当细胞密度达到 80%~90%时,用 200 μ L 无菌枪头垂直于孔板在细胞表面划痕,用 PBS 清洗两遍,实验分为 4 组,miR-122 mimic+苦参组、苦参组、miR-122 mimic 组、阴性对照组,有苦参的组加入含 IC₅₀ 浓度(经计算为 1.0 mg/mL)苦参碱的无血清 DMEM 培养基,其余两组加入无血清 DMEM 培养基,分别于 0 h、48 h 在划痕的同一位置进行观察和拍照,最后用 ImageJ 软件计算细胞划痕愈合率。计算公式:划痕愈合率(%)=(0 h 的划痕面积-48 h 的划痕面积)/0 h 的划痕面积 $\times 100\%$ 。

1.2.5 细胞侵袭实验 从 -20 °C 的冰箱中取出 matrigel 在冰上溶解,用 DMEM 培养基进行稀释(质量浓度为 1 mg/mL),于每孔 100 μ L matrigel 添加到上室中凝成胶状。实验分为 4 组,miR-122 mimic+苦参组、苦参组、miR-122 mimic 组、阴性对照组,调整细胞密度为 5×10^4 /mL 的细胞悬液 200 μ L 加到 Transwell 小室,下室分别加入含苦参碱及不含苦参碱的完全培养基,48 h 后用 PBS 洗涤小室 2 次,用多聚甲醛

固定 15 min,再用结晶紫染色 15 min。在显微镜下进行观察和拍照,最后使用 ImageJ 对细胞进行计数。

1.2.6 Western Blot 提取干预后各组细胞中总蛋白,用 BCA 试剂盒对蛋白裂解产物进行定量,SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白裂解物,将蛋白转移到 PVDF 膜上,快速封闭液封闭 30 min。TBST 洗涤 3 次,每次 10 min,PVDF 膜与一抗在 4 °C 孵育过夜, TBST 洗涤 3 次,每次 10 min,用二抗在室温下孵育 1 h,然后再洗涤 3 次,每次 10 min,最后蛋白显影及对蛋白条带灰度值定量分析。

1.2.7 统计学方法 应用 Graphpad 9.0 软件进行统计学分析,多组间比较采用单因素分差分析,两两比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 苦参碱对 HepG2 细胞增殖的影响 不同浓度苦参碱作用于 HepG2 细胞 48 h 后,苦参碱各浓度组对 HepG2 细胞增殖均有不同程度抑制作用,各浓度组细胞活力与阴性对照组相比差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 1。GraphPad Prims 9.0 软件计算 IC₅₀,IC₅₀ 值为 (1.026 ± 0.138) mg/mL,故选择苦参碱浓度为 1.0 mg/mL 作为后续实验的干预条件。

表 1 不同浓度苦参碱对 HepG2 细胞增殖的影响

组别	<i>n</i>	Cell viability/%
对照组	3	100.00 \pm 7.79
0.5 mg/mL 组	3	75.34 \pm 9.84 ^a
1 mg/mL 组	3	57.60 \pm 7.95 ^a
2 mg/mL 组	3	36.09 \pm 3.21 ^a
4 mg/mL 组	3	27.77 \pm 10.96 ^a
8 mg/mL 组	3	23.77 \pm 10.14 ^a
<i>F</i>		119.045
<i>P</i>		<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与阴性对照组相比,a: $P < 0.001$ 。

2.2 miR-122 的表达水平及苦参碱对 miR-122 表达的影响 实时荧光定量 PCR 结果显示,miR-122 mimic+苦参组、苦参组、miR-122 mimic 组的相对表达量增高,与阴性对照组相比差异有统计学意义($P < 0.001$),见图 1、表 2。

2.3 苦参碱对 HepG2 迁移和侵袭的影响 划痕实验反应细胞的水平迁移能力,miR-122 mimic+苦参组、苦参组、miR-122 mimic 组的划痕愈合率均小于阴性对照组(P 均 < 0.001)。Transwell 实验反映细胞的垂直侵袭能力,miR-122 mimic+苦参组、苦参组、miR-122 mimic 组的穿膜细胞数均少于阴性对照组,其差异有统计学意义($P < 0.001$),见图 2、表 3。

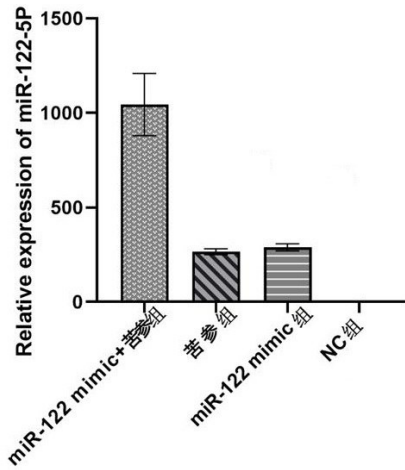
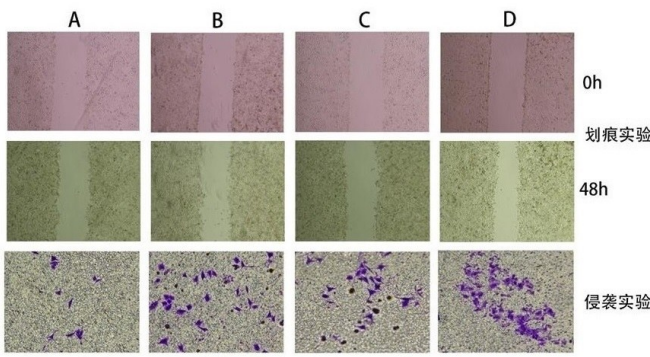


图 1 苦参碱对 miR-122 表达的影响

表 2 各组 miR-122 相对表达量

组别	n	miR-122 相对表达量
miR-122 mimic+苦参组	3	1044.35±164.46 ^b
苦参组	3	265.05±15.88 ^a
miR-122 mimic 组	3	288.12±18.62 ^a
对照组	3	1.00±0.00
F		87.550
P		<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与阴性对照组相比,a: $P < 0.01$,b: $P < 0.001$ 。



注:A. miR-122 mimic+苦参组,B. 苦参组,C. miR-122 mimic 组,D. 阴性对照组。

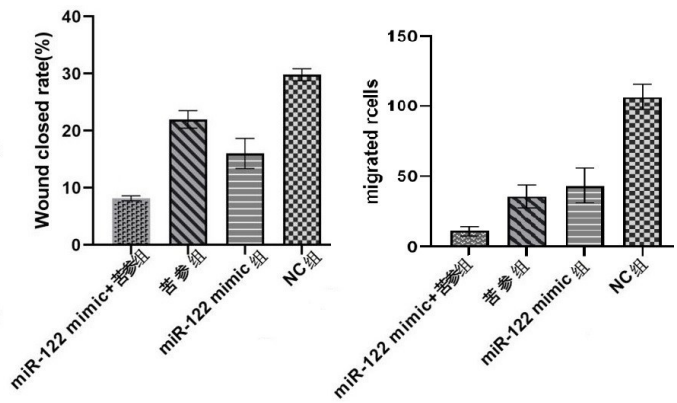


图 2 苦参碱对 HepG2 迁移的影响(×40)

表 3 各组划痕愈合率及 Transwell 穿膜细胞数

组别	n	划痕愈合率/%	Transwell 穿膜细胞数/个
miR-122 mimic+苦参组	3	8.14±0.43 ^b	11.00±3.61 ^b
苦参组	3	21.99±1.53 ^a	35.67±8.33 ^b
miR-122 mimic 组	3	16.02±2.64 ^b	43.33±12.22 ^a
对照组	3	29.80±1.05	106.30±9.29
F		95.047	62.151
P		<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与阴性对照组相比,a: $P < 0.001$,b: $P < 0.0001$ 。

2.4 Western Blot 法 检测 E-cadherin、N-cadherin、Vimentin 蛋白表达情况,经苦参碱过表达 miR-122 干预后上皮细胞标志性蛋白 E-cadherin 表达高于阴性对照组($P < 0.001$),而 N-cadherin 表达低于阴性对照组($P < 0.001$),Vimentin 表达低于阴性对照组($P < 0.001$),见表 4。

表 4 苦参碱作用 HepG2 细胞后 E-cadherin、N-cadherin、Vimentin 蛋白水平变化

组别	n	E-cadherin/GAPDH	N-cadherin/GAPDH	Vimentin/GAPDH
miR-122 mimic+苦参组	3	94.77±8.01 ^b	45.36±8.73 ^c	65.23±9.81 ^c
苦参组	3	81.83±12.76 ^b	55.86±3.53 ^b	82.46±5.03 ^b
miR-122 mimic 组	3	74.82±9.53 ^a	75.55±7.86 ^a	84.73±5.91 ^b
对照组	3	41.22±9.06	107.07±16.66	113.84±9.44
F		15.649	20.626	19.851
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与阴性对照组相比,a: $P < 0.05$,b: $P < 0.01$,c: $P < 0.001$ 。

3 讨论

本研究发现,分别将浓度为 0.5 mg/mL、1 mg/mL、2 mg/mL、4 mg/mL、8 mg/mL 的苦参碱作用于 HepG2 细胞 48 h 后,各浓度组对 HepG2 细胞增殖均有不同程度抑制作用,根据计算出的 IC₅₀,选择 1 mg/mL 浓度作为后续实验研究条件。划痕试验及侵袭试验提示苦参碱能抑制肝癌细胞的迁移及侵袭能力,进一步研究发现苦参碱可以上调肝癌 HepG2 细胞中的 miR-122 表达,提高 E-cadherin 蛋白表达水平、下调 N-cadherin、Vimentin 蛋白表达水平。

苦参碱是从经典中药苦参根中分离得到的一种主要生物碱成分^[9-10],长期以来一直用于抗炎、抗病毒、抗肿瘤、免疫调节等方面的治疗^[11]。其中抗肿瘤作用具有良好的前景,目前研究发现其抗肿瘤作用与抑制细胞侵袭及迁移等相关。杨静波等^[12]发现苦参碱及氧化苦参碱均可抑制肝癌 SMMC-7721 细胞的增殖及迁移,促进细胞凋亡。张贝贝等^[13]研究发现氧化苦参碱可抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖、侵袭及迁移,其作用机制与抑制 Wnt/ β -catenin 通路激活、逆转上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)机制有关。张彩灵等^[14]发现,苦参素能抑制肝癌的增殖及迁移,其机制是通过上调 HepG2 细胞 miR-204 的表达来抑制 TGF- β 1 进而抑制 EMT 的发生。黎梨^[15]研究发现苦参素通过影响 ZEB1 及 EC 表达来削弱 EMT 作用,进而抑制 P-gp 的表达来逆转 HCC 中化疗耐药性。戴美琴^[16]发现苦参碱能抑制肝癌 Bel-7402 和 SMMC-7721 细胞迁移、侵袭,其机制是通过诱导 miR-199a-5p 表达,抑制 HIF-1 α 的功能,进而产生抗 EMT 的作用。EMT 与肿瘤起始、侵袭、转移和治疗耐药性有关^[17],它有助于肿瘤进展,并被认为是多种类型肿瘤扩散的驱动因素^[18]。EMT 的特点是上皮指标 N-cadherin、Vimentin 的水平升高和 E-cadherin 的水平降低^[19],故检测 N-cadherin、Vimentin 及 E-cadherin 表达程度可反映 EMT 水平。本实验研究显示,苦参碱作用后,肝癌细胞侵袭迁移能力减弱,E-cadherin 蛋白表达上调,N-cadherin 及 Vimentin 蛋白表达下调,提示苦参碱可能通过抑制 EMT 而抑制肝癌侵袭及迁移水平。

为进一步研究苦参碱抑制肝癌侵袭迁移的机制,本实验通过转染 miR-122 上调其表达后检测细胞侵袭迁移能力及相关因子的表达。结果显示苦参碱能上调 miR-122 的表达,苦参碱组、miR-122 mimic 组和 miR-122 mimic+苦参组均能抑制肝癌 HepG2 细胞侵袭和转移,且 miR-122 mimic+苦参组抑制作用最明显。张轩等^[20]发现氧化苦参碱能提高肝细胞中 miR-122 表达,对乙型肝炎病毒的复制有明显的抑制作用。向发良^[21]发现苦参素能上调 MicroRNA-122 表达和下调 MicroRNA-21,进而抑制人肝癌 HepG2 细胞增殖,

促进其凋亡。孙秀光等^[22]研究发现上调肝癌 HepG2 细胞 miR-122 的表达后能下调 N-myc 下游调节基因 3 (NDRG3) 的表达进而抑制肝细胞癌的细胞增殖、侵袭及迁移。王静等^[23]研究发现转染 miR-122 mimic 上调 miR-122 后,肝癌 MHCC-97H 细胞迁移能力受到抑制,而转染 miR-122 inhibitor 抑制 miR-122 表达后,细胞迁移能力则增强,进一步研究发现 miR-122 可调控 EMT,表明 miR-122 可通过调控肝癌细胞 EMT 抑制肝癌的侵袭与迁移。以上研究提示苦参碱可能作用于 miR-122,而 miR-122 表达增加后可抑制侵袭转移,本研究发现苦参碱作用后 miR-122 表达增加,提示苦参碱能上调 miR-122 的表达,通过转染 miR-122 使其过表达后,苦参碱对肝癌侵袭及迁移的抑制作用更加显著,提示苦参碱可上调 mi-122 的表达进而抑制肝癌侵袭迁移。而苦参碱组、miR-122 mimic 组及联合组均能上调 E-cadherin 蛋白表达、下调 N-cadherin、Vimentin 蛋白表达,且联合组作用最明显,提示苦参碱抑制肝癌细胞侵袭及迁移能力可能是通过上调 miR-122 表达进而影响 EMT 水平实现的。

综上所述,苦参碱能抑制肝癌 HepG2 细胞增殖、迁移及侵袭,其机制可能与上调 miR-122 表达,从而抑制 EMT 发生有关。

参考文献:

- [1] SINGAL A G, LAMPERTICO P, NAHON P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: new trends[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 250-261.
- [2] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2012, 379(9822): 1245-1255.
- [3] VILLANUEVA A. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019; 380(15): 1450-1462.
- [4] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021; 7(1): 6.
- [5] YOUNG I D, NEPOGODIEV S A, BLACK I M, et al. Lipopolysaccharide associated with β -2, 6 fructan mediates TLR4-dependent immunomodulatory activity in vitro[J]. Carbohydr polym, 2022, 277: 118606.
- [6] 覃小珊, 张彩灵, 黄赞松. 苦参素对肿瘤源性内皮细胞生物学行为的作用及其分子机制[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(1): 17-21.
- [7] WANG N Y, WANG Q, SHEN D, et al. Downregulation of microRNA-122 promotes proliferation, migration, and invasion of human hepatocellular carcinoma cells by activating epithelial-mesenchymal transition[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 2035-2047.
- [8] 黄赞松, 向发良, 周喜汉, 等. 苦参素对肝癌细胞 HepG2 细胞增殖和 MicroRNA-122、MicroRNA-21 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(11): 3079-3081.

(下转第 312 页)

- [12] BUSS EJ, KACHNIC LA, HOROWITZ DP. Radiotherapy for locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Semin Oncol*, 2021, 48(1):106-110.
- [13] OKUSAKA T, NAKAMURA M, YOSHIDA M, et al. Clinical practice guidelines for pancreatic cancer 2019 from the Japan pancreas society: a synopsis [J]. *Pancreas*, 2020, 49(3):326-335.
- [14] 方乐平, 徐晓燕, 姬玉, 等. 胰腺癌术后影响患者预后的相关因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(8):606-611.
- [15] REYNGOLD M, WINTER K A, REGINE W F, et al. Marital status and overall survival in patients with resectable pancreatic cancer: results of an ancillary analysis of NRG oncology/RTOG 9704 [J]. *Oncologist*, 2020, 25(3):e477-e483.
- 收稿日期: 2022-10-29; 修回日期: 2022-12-20
- (上接第 280 页)
- [9] GU Y Y, CHEN M H, MAY B H, et al. Matrine induces apoptosis in multiple colorectal cancer cell lines in vitro and inhibits tumour growth with minimum side effects in vivo via Bcl-2 and caspase-3 [J]. *Phytomedicine*, 2018, 51: 214-225.
- [10] GUO S, CHEN Y F, PANG C L, et al. Matrine is a novel inhibitor of the TMEM16A chloride channel with anti-lung adenocarcinoma effects [J]. *J Cell Physiol*, 2019: 234(6):8698-8708.
- [11] 刘晶晶, 牟艳玲. 苦参碱抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *中国药房*, 2017, 28(19):2707-2711.
- [12] 杨静波, 李宏杰. 苦参碱和氧化苦参碱对肝癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(9): 1067-1069.
- [13] 张贝贝, 张艳, 王凤仙, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 调控 EMT 探讨氧化苦参碱联合贝伐珠单抗抗乳腺癌的体外活性机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(24): 109-117.
- [14] 张彩灵, 覃小珊, 黄赞松. 苦参素通过上调 miR-204 对人肝癌 HepG2 细胞的上皮间质转化及细胞生物学特性的影响 [J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 43(1): 11-16.
- [15] 黎梨. LncRNA/H19 影响肝癌细胞 HepG2/ADM 的多耐药性及苦参素逆转肝癌耐药作用新机制研究 [D]. 百色: 右江民族医学院, 2019.
- [16] 戴美琴. 苦参碱对肝癌细胞转移的影响及分子机制的研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [17] PASTUSHENKO I, BLANPAIN C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3): 212-226.
- [18] PURAM S V, TIROSH I, PARIKH A S, et al. Single-cell transcriptomic analysis of primary and metastatic tumor ecosystems in head and neck cancer [J]. *Cell*, 2017, 171(7):1611-1624.
- [19] QIAN X Q, TANG S S, SHEN Y M, et al. Notch1 affects chemo-resistance through regulating epithelial-mesenchymal transition (EMT) in epithelial ovarian cancer cells [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(9):1215-1223.
- [20] 张轩, 王昊. 氧化苦参碱对 miR-122 低表达、感染 HBV 肝细胞的抗病毒作用观察 [J]. *山东医药*, 2018, 58(23): 26-28.
- [21] 向发良. 苦参素对 L02、HepG2 细胞的增殖及对 HepG2 中 MicroRNA-122、MicroRNA-21 表达的影响 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2013.
- [22] 孙秀光, 徐娟, 潘金平. miR-122 调控 N-myc 下游调节基因 3 对乙型肝炎病毒感染相关肝细胞癌生长的影响 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2022, 28(6): 444-448.
- [23] 王静, 周永平, 华志元, 等. 微小 RNA-122 对肝癌细胞迁移和侵袭的影响以及相关机制 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 24(6): 381-385.
- 收稿日期: 2023-01-18; 修回日期: 2023-02-25