

本文引文格式:李艳丽,文怡静,陈文锋,等.基于PI3K/Akt信号通路探讨川芎嗪对鼻咽癌CNE-2细胞增殖和迁移的影响[J].右江民族医学院学报,2023,45(6):837-841,860.

【论著与临床报道】

## 基于PI3K/Akt信号通路探讨川芎嗪对鼻咽癌 CNE-2细胞增殖和迁移的影响

李艳丽<sup>1</sup>,文怡静<sup>2</sup>,陈文锋<sup>1</sup>,何良<sup>3</sup>,凌博<sup>1</sup>,叶广彬<sup>1</sup>

1. 右江民族医学院基础医学院,广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院护理学院,广西 百色 533000;
3. 右江民族医学院医学影像学院,广西 百色 533000)

**摘要:**目的 探索川芎嗪对鼻咽癌CNE-2细胞增殖和迁移的作用及分子机制。方法 利用0 μg/mL、100 μg/mL、200 μg/mL和400 μg/mL川芎嗪处理CNE-2细胞后,CCK-8检测CNE-2细胞增殖能力;流式细胞术分析CNE-2细胞凋亡率;划痕实验分析CNE-2细胞迁移能力变化;Western Blot检测增殖、凋亡和迁移相关通路蛋白的表达变化。结果 0 μg/mL、100 μg/mL、200 μg/mL和400 μg/mL川芎嗪均可抑制CNE-2细胞增殖( $P < 0.05$ )。川芎嗪可以显著促进细胞凋亡和抑制细胞迁移( $P < 0.01$ )。川芎嗪可以提高Bax和E-cadherin蛋白表达,以及降低Bcl-2、N-cadherin、Vimentin、Snail、p-PI3K和p-Akt蛋白表达( $P < 0.01$ )。结论 川芎嗪抑制鼻咽癌CNE-2细胞增殖,提高细胞凋亡水平,其分子生物学机制可能与抑制PI3K/Akt信号通路激活相关;而抑制CNE-2细胞迁移能力,则可能与N-cadherin、Vimentin和Snail蛋白表达降低密切相关。

**关键词:**鼻咽癌;川芎嗪;CNE-2;PI3K/Akt

中图分类号:R739.62 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2023)06-0837-06  
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.06.001

### The study on the effects of tetramethylpyrazine on the proliferation and migration in nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells based on PI3K/Akt signaling pathway

Li Yanli<sup>1</sup>, Wen Yijing<sup>2</sup>, Chen Wenfeng<sup>1</sup>, He Liang<sup>3</sup>, Ling Bo<sup>1</sup>, Ye Guangbin<sup>1</sup>

1. School of Basic Medical Sciences, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. School of Nursing, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
3. School of Medical Imaging, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the effects of tetramethylpyrazine on the proliferation and migration in nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells and its molecular mechanism. **Methods** After CNE-2 cells were treated with tetramethylpyrazine 0 μg/mL, 100 μg/mL, 200 μg/mL, and 400 μg/mL, CCK-8 was used to detect the proliferation ability of CNE-2 cells; Flow Cytometry was used to analyze the apoptosis rate of CNE-2 cells; Scratch Assay was used to analyze the changes in the migration ability of CNE-2 cells; Western Blot was used to detect the changes in the expression of proteins in the proliferation, apoptosis, and migration-related path-

**基金项目:**国家自然科学基金项目(82060540);广西高校中青年骨干教师科研基础能力提升项目(2022KY0533);右江民族医学院校级科研课题(yy2020ky028)

**第一作者简介:**李艳丽(1987-),女,硕士,讲师,研究方向:中药抗肿瘤作用,E-mail:421487067@qq.com

**通讯作者简介:**叶广彬(1989-),男,博士,实验师,研究方向:肺癌的发病机制,E-mail:ygb9064@126.com

ways. **Results** Tetramethylpyrazine inhibited the proliferation of CNE-2 cells at concentrations of 0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $P < 0.05$ ). Tetramethylpyrazine significantly promoted apoptosis and inhibited migration ( $P < 0.01$ ). Tetramethylpyrazine could increase the expression of Bax and E-cadherin protein, and decrease the expression of Bcl-2, N-cadherin, Vimentin, Snail, p-PI3K, and p-Akt protein ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Tetramethylpyrazine inhibits the proliferation of nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells and improves the levels of apoptosis, and its molecular biological mechanisms may associate to be the inhibited activation of PI3K/Akt signaling pathway, and the inhibition of migration may be close related to the decreased expression of N-cadherin, Vimentin, and Snail proteins in CNE-2 cells.

**Key words:** nasopharyngeal carcinoma; tetramethylpyrazine; CNE-2; PI3K/Akt

鼻咽癌是耳鼻咽喉头颈外科中常见的恶性肿瘤之一,通常起源于鼻咽黏膜上皮,具有易转移、高发病率和致死率等临床特点<sup>[1-2]</sup>。针对鼻咽癌的临床治疗方案通常以放化疗、分子靶向药物治疗和免疫治疗为主,但疗效仍存在不足之处,如 5 年生存率低、易产生耐药性和不良反应等<sup>[3]</sup>。中药在防治鼻咽癌中具有疗效确切、低毒副作用和改善放化疗不良反应等作用<sup>[4]</sup>。因此,中西医结合的疗法可能成为有效解决上述难题的策略之一。

川芎是现代中西医结合抗癌中的常用药物之一,以川芎作为核心组分的中成药(如川芎茶调散、鼻窦炎合剂),在鼻咽癌的防治中起到了降低化疗副作用、降低淋巴结肿大和增效等作用<sup>[5-7]</sup>。然而川芎抗鼻咽癌的物质基础和药效机制不明,制约其临床开发和应用。川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)是中药川芎的有效成分,已被证明对多种恶性上皮肿瘤具有抑制作用<sup>[8-9]</sup>。因此,川芎嗪是否具有抗恶性上皮起源的鼻咽癌的作用值得进一步研究。本研究通过体外细胞实验探究川芎嗪对鼻咽癌 CNE-2 细胞恶性生物学行为的作用及其机制,为开发抗肿瘤药物提供实验基础。

## 1 材料与方 法

1.1 材料 川芎嗪和二甲基亚砷(DMSO)购自 Sigma 公司;鼻咽癌 CNE-2 细胞购自中国科学院上海细胞库;CCK-8 购自 Biosharp 公司;PI3K 和磷酸化 PI3K(p-PI3K),Akt 和磷酸化 Akt(p-Akt)等抗体购自 Abcam 公司;BCA 检测试剂盒、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H+L)和辣根过氧化物酶标记山羊抗鼠 IgG(H+L)、ECL 化学发光试剂均采购于上海碧云天生物技术有限公司;10%PAGE 凝胶快速制备试剂盒和三色预染蛋白 Marker 购自上海雅酶生物医药科技有限公司。

1.2 细胞培养和药物制备 鼻咽癌 CNE-2 细胞培养使用 RPMI 1640 培养基,含有 10%胎牛血清和 1%青霉素/链霉素,置于 37  $^{\circ}\text{C}$ ,5%  $\text{CO}_2$  培养箱中培养。用 DMSO 溶解 TMP 粉末,配制成 1  $\text{mg}/\text{mL}$  的储存液,避光储存于 -20  $^{\circ}\text{C}$  冰箱中,用 RPMI 1640 完全培养

基稀释成不同浓度的 TMP 工作液(0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  和 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

1.3 CCK-8 检测 取对数生长期的 CNE-2 细胞制成细胞悬液,计数并接种于 96 孔板,每孔接种 100  $\mu\text{L}$ ( $5 \times 10^3$  个细胞),设置 6 个复孔。待细胞长满后,更换含 0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  和 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  TMP 的完全培养基,对照孔中添加完全培养基和 DMSO 溶液,分别在培养 24 h、48 h 和 72 h 时采用 CCK-8 法检测细胞增殖能力,具体操作方法参考试剂盒说明书。最后使用多功能酶标仪在 450 nm 波长下检测各孔在波长 450 nm 处的吸光值,并按照公式计算细胞增殖抑制率并绘制曲线。

1.4 流式细胞术 取对数生长期的 CNE-2 细胞以  $1 \times 10^4$  个/孔接种于 96 孔细胞培养板中,培养过夜,加入终浓度为 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  TMP,对照组中加入 DMSO 溶液,培养 24 h 后,加入胰蛋白酶消化,用 PBS 调整细胞密度为  $1 \times 10^7$  cells/mL。取 1 mL 的细胞悬液,1 000 r/min 离心 10 min,弃上清,用预冷的 PBS 重悬细胞,1 000 r/min、4  $^{\circ}\text{C}$  离心 10 min,吸除上清液,加结合缓冲液 2 mL 混合后,再加入 5  $\mu\text{L}$  碘化丙啶 PI 溶液和 10  $\mu\text{L}$  膜联蛋白 V-FITC 溶液,放在避光环境中孵育 15 min,加入 300  $\mu\text{L}$  的缓冲液,流式细胞仪上机检测 CNE-2 细胞凋亡的情况。

1.5 划痕实验 取对数生长期的 CNE-2 细胞计数并调整细胞密度为  $5 \times 10^5$  cells/mL,接种于 6 孔细胞培养板中,每孔 1 mL,待细胞长满后,用 20  $\mu\text{L}$  枪头在孔内竖线划痕,并加入终浓度为 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  TMP 的无血清培养基培养 CNE-2 细胞。然后分别在 0 h 和 24 h 用显微镜进行观察孔内细胞的愈合情况,拍照记录。

1.6 Western Blot 实验 使用终浓度为 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  TMP 干预 CNE-2 细胞后,取细胞总蛋白进行 SDS-PAGE 电泳,转膜。PVDF 膜用 5%脱脂奶粉封闭 2 h, TBST 洗涤 3 遍,添加一抗(一抗稀释液 1:2 000 稀释)后,4  $^{\circ}\text{C}$  静置过夜。TBST 洗涤 3 遍,二抗(5%脱脂奶粉 1:1 000 稀释)室温孵育 2 h。取出 PVDF 膜, TBST 洗涤 3 遍,滴加 ECL 显影液,在凝胶成像系

统下显影成像。

1.7 统计学方法 Graphpad Prism 5.0 软件分析数据, 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示。组间差异比较采用  $t$ -test 分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 川芎嗪抑制鼻咽癌 CNE-2 细胞增殖 研究川芎嗪对鼻咽癌 CNE-2 细胞增殖能力的影响。采用浓度 0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  和 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的川芎嗪分别作用 CNE-2 细胞 24 h、48 h 和 72 h, 从而确定时效和量效。结果表明(见图 1), 与对照组(0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )相比, 不同浓度的川芎嗪对 CNE-2 细胞增殖均有抑制作用, 且呈现出浓度和时间依赖性 ( $P < 0.05$ )。

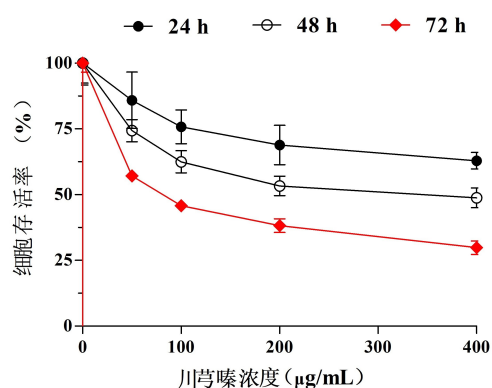
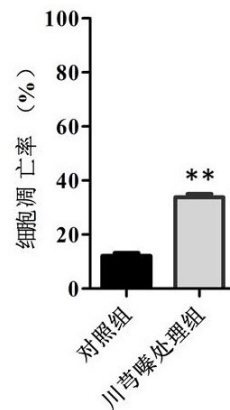


图 1 不同浓度的川芎嗪对鼻咽癌 CNE-2 细胞增殖的影响

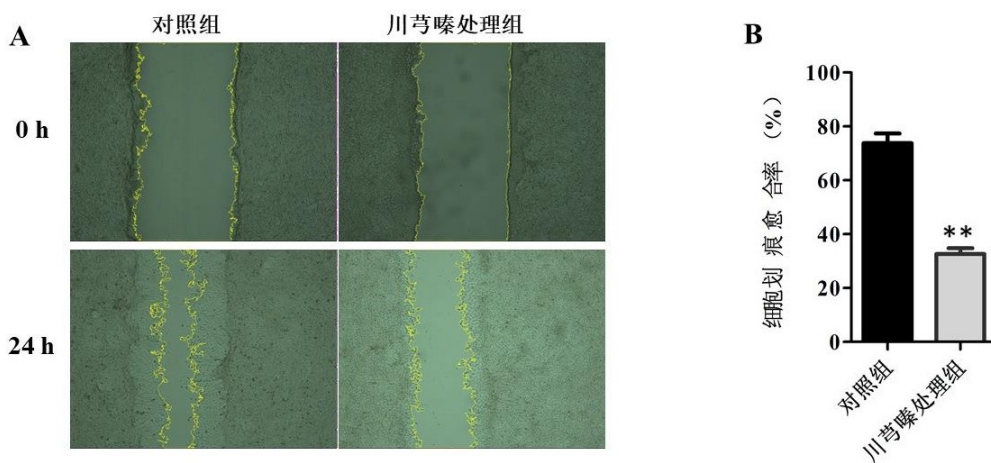
2.2 川芎嗪促进鼻咽癌 CNE-2 细胞凋亡 流式细胞术检测川芎嗪对鼻咽癌 CNE-2 细胞凋亡的影响。结果表明(见图 2), 采用 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  川芎嗪处理鼻咽癌 CNE-2 细胞 24 h 后, 实验组细胞凋亡率明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 这提示川芎嗪可以诱导促进 CNE-2 细胞凋亡。



注: \*\*  $P < 0.01$ 。

图 2 川芎嗪对鼻咽癌 CNE-2 细胞凋亡的影响

2.3 川芎嗪抑制鼻咽癌 CNE-2 细胞迁移 细胞划痕实验结果显示(见图 3), 采用 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  川芎嗪处理 CNE-2 细胞 24 h 后, 实验组中 CNE-2 细胞的迁移距离明显短于对照组 ( $P < 0.01$ ), 结果提示川芎嗪可以抑制鼻咽癌 CNE-2 细胞的迁移。



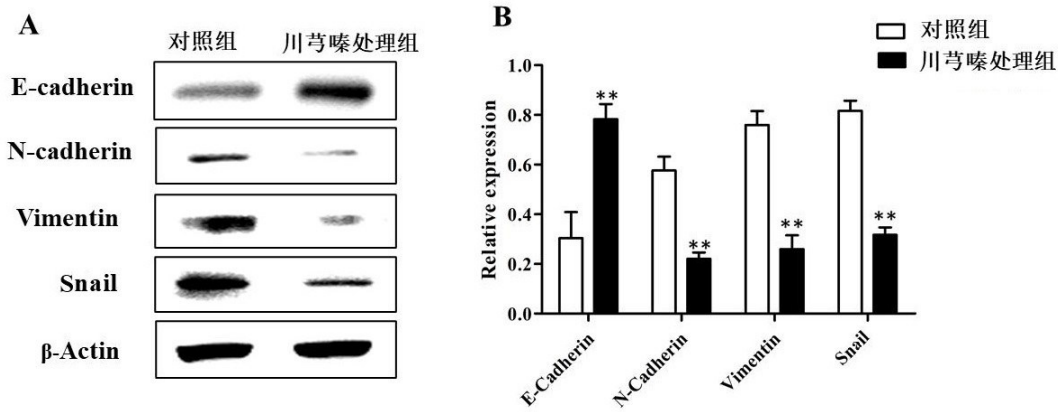
注: \*\*  $P < 0.05$ 。

图 3 川芎嗪对鼻咽癌 CNE-2 细胞迁移的影响

2.4 川芎嗪对 CNE-2 细胞迁移相关蛋白的表达影响

采用 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  川芎嗪处理鼻咽癌 CNE-2 细胞 24 h 后, 与对照组(0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )相比, 如图 4 所示, 细胞迁移相关蛋白 N-cadherin、Snail 和 Vimentin 表达均明显

降低, 而 E-cadherin 则表达明显升高 ( $P < 0.01$ )。这一结果提示川芎嗪可以抑制 CNE-2 细胞的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 从而达到抑制 CNE-2 细胞迁移的作用。



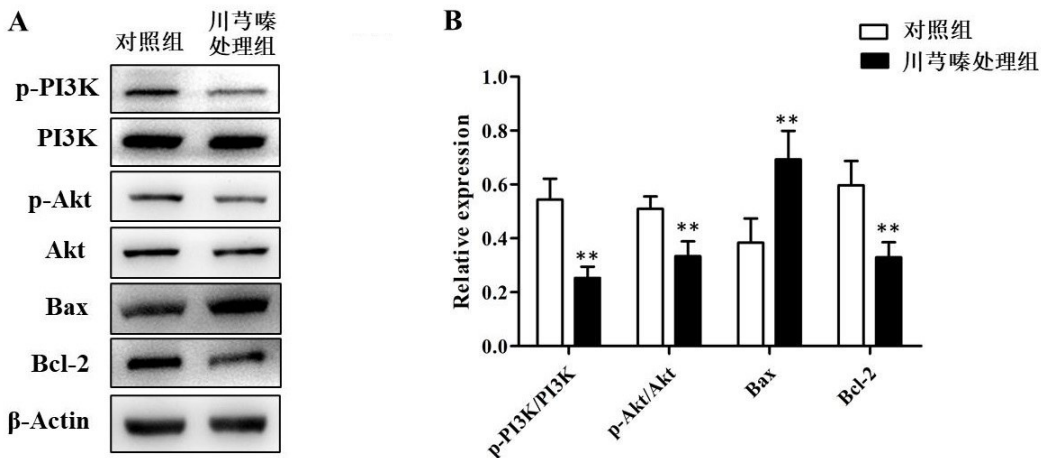
注: \*\*  $P < 0.01$ 。

图 4 川芎嗪对 CNE-2 细胞侵袭迁移相关蛋白的表达影响

### 2.5 川芎嗪对 PI3K/Akt 信号通路蛋白的表达影响

采用 400  $\mu\text{g/mL}$  川芎嗪处理鼻咽癌 CNE-2 细胞 24 h 后,与对照组(0  $\mu\text{g/mL}$ )相比,如图 5 所示,川芎嗪能够提高促凋亡蛋白 Bax 表达,而降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达( $P < 0.01$ )。此外,川芎嗪能够有效降低 p-PI3K

和 p-Akt 的表达水平( $P < 0.01$ ),抑制 PI3K/Akt 的磷酸化水平,从而抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活。这些结果提示川芎嗪可以通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活,继而促进 CNE-2 细胞凋亡。



注: \*\*  $P < 0.01$ 。

图 5 川芎嗪对 CNE-2 细胞的 PI3K/Akt 信号通路蛋白的表达影响

### 3 讨论

在鼻咽癌的临床治疗里,中西医结合的方法是治疗主流趋势之一,在发挥西医(放化疗、手术和分子靶向药物等)将肿瘤杀灭的同时,兼具中药降低毒副作用和不良反应的功能,从而整体提升患者的临床治疗效果<sup>[10]</sup>。因而,筛选抗鼻咽癌的中药成为重要的研究工作之一。

川芎是我国重要的中药之一,通常具备活血行气和祛风止痛的作用。然而川芎的现代应用中,抗肿瘤活性是其开发的重要方向,其中川芎抗肿瘤的核心活性成分为川芎嗪<sup>[11]</sup>。川芎嗪抗肿瘤为其进一步的中西医结合防治肿瘤起到了关键推进作用,如紫杉醇联

合川芎嗪在肝癌治疗中的开发潜力<sup>[12]</sup>。与此同时,川芎在鼻咽癌的防治中也得到了一定程度的应用,其中以川芎茶调散最具代表性<sup>[13]</sup>。为了进一步挖掘川芎抗鼻咽癌的具体有效成分和药理作用,本研究以鼻咽癌 CNE-2 细胞为研究对象,以不同浓度的川芎嗪干预 CNE-2 细胞发现,川芎嗪可以促进 CNE-2 细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖和迁移。由此可以得出,川芎嗪是川芎的潜在性抗鼻咽癌活性成分之一。

PI3K/Akt 信号通路是细胞内维持增殖活性和降低凋亡水平的经典信号通路<sup>[14]</sup>。在肿瘤细胞中 PI3K/Akt 信号轴在发生蛋白磷酸化活化后形成 p-PI3K 和 p-Akt 调控下游 Bax 和 Bcl-2 等增殖凋亡相关

蛋白的表达平衡,从而维持肿瘤细胞的高增殖和低凋亡效率<sup>[15]</sup>。郭利培等<sup>[16]</sup>研究发现吴茱萸碱可以通过抑制 PI3K/Akt 信号通路活性,下调增殖及凋亡相关蛋白的表达水平,从而抑制鼻咽癌 5-8F 细胞增殖和诱导细胞凋亡。尹倩等<sup>[17]</sup>研究发现辣椒素可以通过调节 PI3K/Akt 信号通路抑制鼻咽癌细胞增殖和侵袭能力,以及诱导细胞凋亡,从而提高患者生存时间。此外,李本珊<sup>[18]</sup>研究发现羟喜树碱可以通过 TGF- $\beta$  诱导的 PI3K/Akt 信号通路抑制鼻咽癌 HK1 和 C666-1 细胞增殖,导致细胞周期的阻滞,以及抑制鼻咽癌细胞的侵袭和转移。因而,PI3K/Akt 信号通路普遍认为是评价药物作用肿瘤细胞增殖和凋亡的有效靶点之一。本研究中对不同浓度的川芎嗪作用鼻咽癌细胞进行蛋白检测发现,CNE-2 细胞经川芎嗪药物处理后,PI3K/Akt 信号通路明显被抑制,而细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2/Bax 比值下降。这预示着川芎嗪可以通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活,从而促进鼻咽癌 CNE-2 细胞凋亡。

在肿瘤细胞的转移过程中 EMT 化是起始步骤,也是抗转移类药物开发的重要方向<sup>[19]</sup>。肿瘤细胞 EMT 化过程中钙黏连蛋白发挥着重要的作用,其中上皮样标志物 E-cadherin 动态下降、间充质标志物 N-cadherin 和 Vimentin 表达水平提升,降低肿瘤细胞间的黏附能力,为其 EMT 化提供重要的动力<sup>[20-21]</sup>。肿瘤细胞 EMT 化中 Vimentin 蛋白负责细胞骨架的功能,从而确保 EMT 化中伪足的形成<sup>[22]</sup>。刘晓燕等<sup>[23]</sup>研究利用蒲公英多糖(200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、400  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )处理三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞后,Western Blot 检测发现 MDA-MB-231 细胞中 E-cadherin 表达水平上调,而 N-cadherin 和 Vimentin 表达水平下调,结果表明蒲公英多糖能够有效抑制 MDA-MB-231 细胞迁移、侵袭和 EMT 化,其机制可能与抑制 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  信号通路激活有关。朱军辉等<sup>[24]</sup>利用 RNA 干扰技术敲低钙网蛋白表达后,发现鼻咽癌 CNE-2 细胞中 E-cadherin 表达显著增高,Vimentin、TGF- $\beta$  以及 MMP-9 蛋白表达降低,结果表明钙网蛋白可以诱导 CNE-2 细胞发生 EMT,从而促进鼻咽癌的迁移和侵袭。由此可见 E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin 是肿瘤细胞发生 EMT 化和转移的核心靶标。本研究中发现川芎嗪可显著抑制 CNE-2 细胞中 N-cadherin 和 Vimentin 蛋白的表达,提升 E-cadherin 蛋白的表达,推测川芎嗪可以抑制 CNE-2 细胞的转移能力,与其对 E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin 的调控作用关系密切。

综上所述,川芎嗪是川芎的可能性抗鼻咽癌活性成分之一,其中川芎嗪可以促进鼻咽癌 CNE-2 细胞凋

亡、抑制 CNE-2 细胞增殖和迁移,核心机制与其对 PI3K/Akt 通路,以及 E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达的调控关系密切。

#### 参考文献:

- [1] YAO J J, QI Z Y, LIU Z G, et al. Clinical features and survival outcomes between ascending and descending types of nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era: a big-data intelligence platform-based analysis[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 137: 137-144.
- [2] 唐玉莲, 陈启威, 韦贵将, 等. PDGFA 在鼻咽癌中的差异表达及其功能分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 43(1): 46-50.
- [3] CHEN W, WANG F F, YANG Z D, et al. Long-term efficacy and adverse reactions of IMRT combined with Endostar versus IMRT combined with chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11): 11891-11900.
- [4] LI C H, DING H, SHI J L, et al. Dihydromyricetin promotes apoptosis, suppresses proliferation and tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated nuclear factor kappa-B activation in nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cell[J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 41(3): 367-375.
- [5] YANG S J, WU S D, DAI W L, et al. Tetramethylpyrazine: a review of its antitumor potential and mechanisms[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 764331.
- [6] 王茂林, 周红. 川芎茶调散治疗鼻咽部恶性肿瘤所致颈部淋巴结肿大 1 例报告[J]. *内蒙古中医药*, 2015, 34(11): 2.
- [7] 李艺, 张勉, 叶辉信. 鼻窦炎合剂行鼻腔冲洗治疗鼻咽癌放疗后鼻窦炎的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(18): 109-110.
- [8] REN J, CAI J P, WANG C F. Tetramethylpyrazine inhibits the proliferation, invasiveness and migration of cervical cancer C33A cells by retarding the hedgehog signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(2): 66.
- [9] LI H, HOU Y X, YANG Y, et al. Tetramethylpyrazine inhibits proliferation of colon cancer cells in vitro[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(18): 4542-4552.
- [10] 马双双. III-IVB 期非角化性鼻咽癌预后多因素分析[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [11] 李华. 川芎嗪对结肠癌细胞的抑瘤效应及改变线粒体活性氧代谢介导凋亡通路的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [12] 殷林林. 紫杉醇联合川芎嗪对 HeLa 细胞的体外作用及机制[D]. 张家口: 河北北方学院, 2018.
- [13] 牟珊, 刘志庆, 张勤修. 川芎茶调散治疗耳鼻喉科疾病举隅[J]. *中医耳鼻咽喉杂志*, 2021, 11(2): 110-111.
- [14] HU D X, SUN Q F, XU L, et al. Knockdown of DEAD-box 51 inhibits tumor growth of esophageal squamous cell carcinoma via the PI3K/AKT pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(4): 464-478.

(下转第 860 页)

- drial depolarization, and P21 protein expression[J]. *Nutr Cancer*, 2018, 70(4):605-619.
- [9] ZHAO X Y, CHEN R Y, SHI Y Y, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of six flavonoids from *Smilax glabra* Roxb[J]. *Molecules*, 2020, 25(22):5295-5307.
- [10] WANG T W, YE Y L, JI J, et al. Astilbin from *Smilax glabra* Roxb alleviates high-fat diet-induced metabolic dysfunction[J]. *Food Funct*, 2022, 13(9):5023-5036.
- [11] SANG H Q, GU J F, YUAN J R, et al. The protective effect of *Smilax glabra* extract on advanced glycation end products-induced endothelial dysfunction in HUVECs via RAGE-ERK1/2-NF- $\kappa$ B pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(1):785-795.
- [12] HUANG L P, DENG J, CHEN G T, et al. The anti-hyperuricemic effect of four astilbin stereoisomers in *Smilax glabra* on hyperuricemic mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238:111777.
- [13] ADESSO S, RUSSO R, QUARONI A, et al. *Astragalus membranaceus* extract attenuates inflammation and oxidative stress in intestinal epithelial cells via NF- $\kappa$ B activation and Nrf2 response[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3):800-813.
- [14] CAI J, PAN R H, JIA X, et al. The combination of *astragalus membranaceus* and *ligustrazine* ameliorates micro-haemorrhage by maintaining blood-brain barrier integrity in cerebrally ischaemic rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 158:301-309.
- [15] TAN Y Q, CHEN H W, LI J. *Astragaloside IV*: an effective drug for the treatment of cardiovascular diseases[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14:3731-3746.
- [16] TANG X L, WANG H J, CHEN H H, et al. Protective effects of *Astragalus membranaceus* and *ligustrazine* on rat brain microvascular endothelial cell injury after oxygen-glucose deprivation/reoxygenation by suppressing the PKC $\delta$ /MARCKS pathway[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2020, 24(7):947-956.
- [17] QIU L H, ZHANG B Q, LIAN M J, et al. Vascular protective effects of *Astragalus membranaceus* and its main constituents in rats with chronic hyperhomocysteinemia[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3):2401-2407.
- [18] 方晓燕, 李保生, 黎飏, 等. 基于网络药理学、分子对接和代谢组学研究抗 AS 药效与机制[J]. *右江民族医学院学报*, 2022, 44(6):783-793.
- [19] DREXEL H, LARCHER B, MADER A, et al. The LDL-C/ApoB ratio predicts major cardiovascular events in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 329:44-49.
- [20] XU X D, DONG Y X, MA N N, et al. MiR-337-3p lowers serum LDL-C level through targeting PCSK9 in hyperlipidemic mice[J]. *Metabolism*, 2021, 119:154768.
- [21] FOX K M, TAI M H, KOSTEV K, et al. Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins[J]. *Clin Res Cardiol*, 2018, 107(5):380-388.

收稿日期:2023-08-27;修回日期:2023-09-13

(上接第 841 页)

- [15] CHEN M, ZHANG J. miR-186-5p inhibits the progression of oral squamous cell carcinoma by targeting ITGA6 to impair the activity of the PI3K/AKT pathway[J]. *J Oral Pathol Med*, 2022, 51(4):322-331.
- [16] 郭利培, 刘洁, 张文青, 等. 吴茱萸碱调控 PI3K/AKT 信号通路抑制鼻咽癌细胞增殖和诱导凋亡[J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(4):612-618.
- [17] 尹倩, 李斯斯, 饶兴旺, 等. 辣椒素通过 PI3K/AKT 信号通路对鼻咽癌细胞增殖、凋亡及侵袭的抑制作用[J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(16):1966-1970.
- [18] 李本珊. 羟喜树碱通过 TGF- $\beta$  诱导的 PI3K/AKT 通路抑制鼻咽癌进展的机制研究[D]. 广州:南方医科大学, 2019.
- [19] CHEN M, XU R D, WU L G, et al. Relationship between circulating tumor cells undergoing EMT and short-term efficacy following interventional treatment in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Interv Med*, 2020, 3(3):146-150.
- [20] REN Z T, NIU Y F, FAN B, et al. Upregulation of homeobox D10 expression suppresses invasion and migration of clear cell renal cell carcinoma through targeting of E-cadherin[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(3):1837-1846.
- [21] CHOI S, YU J Y, KIM W, et al. N-cadherin mediates the migration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells toward breast tumor cells[J]. *Theranostics*, 2021, 11(14):6786-6799.
- [22] JAUDAH A M. Vimentin immunoexpression is associated with higher tumor grade, metastasis, and shorter survival in colorectal cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(3):493-500.
- [23] 刘晓燕, 龙凤, 赵玉, 等. 基于 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  通路探讨蒲公英多糖对三阴性乳腺癌细胞迁移和侵袭的影响[J]. *天然产物研究与开发*, 2023, 35(7):1135-1143.
- [24] 朱军辉, 金明, 邱浩, 等. Calreticulin 通过诱导细胞 EMT 促进鼻咽癌迁移和侵袭[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(5):925-929.

收稿日期:2023-07-28;修回日期:2023-09-07