

E-钙黏蛋白在胃癌中的研究进展及临床应用

赵慧晨,王赛琪,陈贝贝,邢一舒,陈小兵

(郑州大学附属肿瘤医院,河南省肿瘤医院,河南 郑州 450008)

摘要: E-钙黏蛋白(E-cadherin)是一种由 *CDH1* 基因编码的跨膜糖蛋白,在维持细胞黏附中起着至关重要的作用。由于 E-钙黏蛋白参与调节细胞增殖、侵袭和迁移等信号通路,E-钙黏蛋白缺失可导致胃上皮细胞功能障碍,促进胃癌发生、发展。全文就 E-钙黏蛋白在胃癌发生发展中的作用及临床应用价值等内容,总结了 E-钙黏蛋白的生物学功能及其在胃癌发生、侵袭、转移和耐药中的调控作用,同时揭示了 E-钙黏蛋白在胃癌早期诊断、预后、治疗等方面的应用,以及 E-钙黏蛋白激活剂作为抗肿瘤药物的开发现状等,为胃癌的精准治疗提供新思路。

主题词: 胃肿瘤;E-钙黏蛋白;CDH1;上皮间质转化;精准治疗

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)10-0813-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2021.10.B004

The Research Progress and Clinical Application of E-cadherin in Gastric Cancer

ZHAO Hui-chen, WANG Sai-qi, CHEN Bei-bei, XING Yi-shu, CHEN Xiao-bing

(Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China)

Abstract: Epithelial-cadherin(E-cadherin) is a transmembrane glycoprotein encoded by *CDH1*, which plays a vital role in maintaining cell-to-cell adhesion. Since E-cadherin participates in the regulation of cell proliferation, invasion, migration and other signaling pathways, the absence of E-cadherin could cause gastric epithelial cell dysfunction and promote the occurrence and development of gastric cancer. In this article, the role of E-cadherin in the occurrence and development of gastric cancer and its clinical application were reviewed with summarizing the biological functions of E-cadherin and its regulatory roles in the occurrence, invasion, metastasis and drug resistance of gastric cancer. At the same time, the application of E-cadherin in the early diagnosis, prognosis and therapies of gastric cancer were revealed, as well as the current status of its activators as antitumor drugs, which provide new ideas for precise treatment of gastric cancer.

Subject words: gastric tumor; E-cadherin; CDH1; epithelial-mesenchymal transition; precise therapy

胃癌(gastric cancer,GC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一,我国的胃癌发病率和死亡率高于世界平均水平,严重影响我国人民健康。胃癌是一种多因素疾病,遗传因素和环境因素在其发病机制中均起着重要作用。胃癌多为散发型,但约 10%的胃癌具有家族聚集特征,其中 1/3 被认为具有遗传背景,这部分胃癌被称为遗传性弥漫型胃癌 (hereditary dif-

fuse gastric cancer,HDGC)^[1-2]。此外,宿主的遗传背景、感染因子、饮食习惯、慢性萎缩性胃炎和幽门螺杆菌感染已被认为是胃癌最重要的危险因素。

研究表明,胃癌的发病和转移在很大程度上与 E-钙黏蛋白(epithelial-cadherin,E-cadherin)表达丢失有关,编码 E-cadherin 的基因 *CDH1* 在种系和散发性胃癌中均存在遗传和表观遗传异常改变,主要包括基因表达水平的变化、胚系和体细胞突变、16q22.1 位点等位基因缺失、启动子区甲基化或非编码 RNA (noncoding RNA,ncRNAs) 调控的表观遗传基因沉默等,均导致了 E-钙黏蛋白的异常表达。本文从生物学功能、作用机制、临床意义等方面总结 E-钙黏蛋白与胃癌发生、发展、侵袭、转移及耐药的关系,探讨 E-钙黏蛋白及其激活剂的研究现状,并

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81472714);中原科技创新领军人才项目(204200510023);河南省自然科学基金青年项目(212300410270);河南省科技攻关项目(202102310413);河南省科技攻关——国际科技合作项目(182102410023);河南省医学科技发展攻关计划省部共建项目(SB201901101);河南省医学科技攻关联合共建项目(2018020486);河南省中青年卫生健康科技创新领军人才培养项目(YXKC2020008)

通信作者: 陈小兵,主任医师,博士;河南省肿瘤医院肿瘤内科,河南省郑州市金水区东明路 127 号(450008);E-mail:zlyychenxb0807@zzu.edu.cn

收稿日期: 2021-03-08;**修回日期:** 2021-05-16

展望其在胃癌精准治疗中的前景, 以期为科研及临床工作提供新思路。

1 E-钙黏蛋白的生物学功能

钙黏蛋白(cadherin)是一类细胞表面的跨膜糖蛋白,对细胞间黏附功能起重要作用。E-钙黏蛋白属于I类经典钙黏蛋白,是上皮组织中构成细胞间黏附性连接的重要组成部分。人E-钙黏蛋白由染色体16q22.1上的*CDH1*基因编码,*CDH1*突变是迄今发现唯一与遗传性弥漫型胃癌和小叶乳腺癌相关的种系分子变异^[3-5]。E-钙黏蛋白是一种跨膜糖蛋白,由3个结构域组成:胞外结构域(extracellular domains, ECD)、跨膜结构域及胞内结构域(intracellular domain, ICD)。ECD由5个串联重复序列组成并包含4个钙离子结合位点,介导E-钙黏蛋白的黏附功能。ICD通过与 α -、 β -连环蛋白(α -、 β -catenin)等连环蛋白家族成员结合,连接至肌动蛋白的细胞骨架上,以维持细胞结构的稳定性、抑制单个细胞的运动,同时参与细胞信号传导^[6-7]。E-钙黏蛋白表达异常对细胞间相互作用产生重大影响,导致上皮组织的动态平衡遭到破坏,细胞更容易获得活动性和侵入性,使肿瘤更易发生浸润和转移^[8-9]。

2 E-钙黏蛋白在胃癌发生过程中的作用

2.1 E-钙黏蛋白与弥漫型胃癌

随着研究深入,发现E-钙黏蛋白在胃癌发生、发展中所扮演的角色越来越重要。研究发现,胃癌组织中E-钙黏蛋白的表达降低与胃癌患者的恶性程度高、预后差相关^[10]。E-钙黏蛋白缺失可导致肿瘤细胞侵袭性增强。弥漫型胃癌的发生常与某些特定基因高甲基化相关,如*CDH1*等^[11-12]。约有33%的弥漫型胃癌*CDH1*存在基因突变,约50%~80%的弥漫型胃癌有E-钙黏蛋白表达下降或缺失。其中HDGC的发病与*CDH1*基因突变,以及E-钙黏蛋白表达异常关系更为密切。*CDH1*多位点高频突变是遗传性弥漫型胃癌的危险因素和标志之一。具有*CDH1*突变的弥漫型胃癌更具侵袭性的表型特征,其中尤以Ki-67标记指数较高、p53突变和HER2阳性胃癌更为明显^[13]。

2.2 E-钙黏蛋白与幽门螺杆菌相关性胃癌

幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)是人类最常见的病原体之一, Hp感染会导致胃组织内上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的发生,从而增加胃癌发生风险。研究数据显示, Hp通过CagA可以诱导胃上皮细胞EMT,从而显示出类似于肿瘤干细胞的特性^[14]。Hp可通过激活基质MMP-3、MMP-7降低E-钙黏蛋白功能,诱导胃癌细胞迁移和侵袭;也可通过调节miRNA,如下调miR-128/miR-148a、影响MMPs/E-cadherin信号通路,促进肿瘤发生^[15]。但有研究表明在胃癌发生过程中E-钙黏蛋白表达下降,并且大多数Hp阳性肠型胃癌患者的E-钙黏蛋白表达水平明显低于阴性患者^[16]。

2.3 E-钙黏蛋白与胃癌转移

EMT不仅与肿瘤侵袭、转移有关,还与肿瘤干性及耐药性的获得密切相关。细胞膜上E-钙黏蛋白表达的缺失导致细胞间相互作用减弱或消失,进而发生EMT,因此E-钙黏蛋白表达缺失是EMT的主要原因之一^[17]。

EMT特征是上皮标志物E-钙黏蛋白、ZO-1等下调,导致上皮细胞的特性和行为受到抑制,同时间质细胞标志物N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(vimentin)等间质标志物上调,激活细胞间充质特征使细胞从基膜上松弛下来,在表型上更具有梭形和运动性,同时获得凋亡抵抗。因此,EMT被认为是决定浸润性和转移性癌细胞扩散的主要机制之一^[18]。EMT在其早期阶段是可逆的,即细胞恢复至原始上皮表型,该过程被称为间质上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)。因此恢复肿瘤细胞中E-钙黏蛋白表达可能成为逆转EMT、抑制肿瘤转移的有效策略。

2.4 E-钙黏蛋白与胃癌耐药

E-钙黏蛋白是抑制细胞侵袭、转移的重要因子,其表达缺失是发生EMT的关键步骤。近年来研究发现E-钙黏蛋白在肿瘤耐药细胞中显著性下调或缺失,E-钙黏蛋白缺失可增加肿瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性^[19]。Gao等^[20]发现E-钙黏蛋白阴性患者对奥沙利铂的抵抗性明显高于E-钙黏蛋白阳性患者。E-钙黏蛋白可通过负向调节Bcl-2表达而逆转化疗药物耐药,并上调细胞周期抑制蛋白p27表达,发挥增殖抑制作用,也可通过增加抑癌基因PTEN蛋白表达抑

制肿瘤细胞对抗肿瘤药物敏感性而发挥抗肿瘤功能^[21]。研究数据表明,缺氧诱导因子-1 α 调节的 microRNA-421 通过靶向 E-cadherin 和 caspase-3 促进胃癌转移,抑制细胞凋亡,诱导顺铂耐药^[22]。真核细胞翻译起始因子 5A2(EIF5A2)通过上调上皮标志物 E-cadherin 和 β -cadherin,下调间质标志物 vimentin 和 N-cadherin,从而介导 EMT 过程,调节胃癌细胞对顺铂的耐药性^[23]。

3 E-钙黏蛋白的临床意义

E-钙黏蛋白在细胞连接中发挥重要作用,E-钙黏蛋白缺失在胃癌发生和发展过程中至关重要。研究表明 E-钙黏蛋白缺失与低分化癌、淋巴结转移和肿瘤分期相关^[20],因此,评估 E-钙黏蛋白表达及 CDH1 基因改变可能为胃癌的诊断、预后和治疗提供应用价值。

3.1 E-钙黏蛋白可作为诊断胃癌的潜在标志物

Carneiro 等^[24]通过检测 30 例胃炎患者、20 例胃溃疡患者和 20 例胃癌患者的血清 E-钙黏蛋白水平,发现所有患者 E-钙黏蛋白水平均增加,而胃癌组相对于其他组显著增加,因此认为 E-钙黏蛋白可作为诊断胃癌的潜在标志物。E-钙黏蛋白胞外域在某些病理刺激下,蛋白酶可将其分解为 80 kDa 的片段,这些片段即可溶性 E-钙黏蛋白(soluble E-cadherin, sE-cadherin)。在肠型和弥漫型胃癌患者中,血清可溶性 E-钙黏蛋白也呈现完全不同的模式,血清 E-钙黏蛋白水平在肠型胃癌中升高,在进展期尤为明显。而在弥漫型胃癌中,E-钙黏蛋白水平在进展期、转移性胃癌中降低,因此可能是诊断肠型胃癌的生物学标志物^[25]。

3.2 E-钙黏蛋白可作为胃癌预后的预测因子

E-钙黏蛋白异常表达与胃癌侵袭性相关^[26],提示该标志物可能作为胃癌预后的负性因子。Torbizadeh 等^[27]检测了 70 例胃癌患者肿瘤组织及癌旁组织中的 E-钙黏蛋白表达水平,结果表明其表达异常是胃癌的常见现象。由于 E-钙黏蛋白异常表达与肿瘤分期、肿瘤分级、浸润深度及局部淋巴结受累有很强的相关性,因此该标志物可作为胃癌肿瘤侵袭性的预测因子。E-cadherin 和 β -cadherin 往往与疾病晚期、不良预后更相关。Chan 等^[28]测定 116 例胃

腺癌患者可溶性 E-钙黏蛋白的表达,结果发现可溶性 E-钙黏蛋白可作为预测肿瘤患者长期生存的独立因素,并表示其可成为胃癌患者治疗前潜在有价值的预后因素。

3.3 E-钙黏蛋白激活剂的开发现状

E-钙黏蛋白在胃癌侵袭、转移中起重要作用,提示 CDH1/E-cadherin 可能是成为新的潜在抗肿瘤药物靶点。以下将胃癌中可通过恢复 E-钙黏蛋白表达、抑制 EMT 的药物做一小结。例如,奥沙姆丁作为一种有前途的抗肿瘤药物,研究发现其在胃癌细胞中可诱导 E-钙黏蛋白表达,降低胃癌细胞活力,预防肿瘤转移^[29]。据报道,地西他滨在 EBV 阳性相关性胃癌中,可下调 c-Myc 诱导 G₂/M 阻滞,上调 E-钙黏蛋白表达,促进细胞凋亡,抑制肿瘤转移^[30]。南蛇藤(COE)可抑制 TGF- β_1 介导的 EMT 过程,增加 E-钙黏蛋白表达,降低 vimentin 和 N-cadherin 表达。此外,它可能通过抑制热休克蛋白-27 的表达而抑制胃癌内皮细胞的转化,其机制可能与抑制 NF- κ B/Snail 信号通路有关。因此,COE 被认为是一种治疗胃癌转移的新药^[31-32]。研究表明,木犀草素通过收缩细胞骨架和诱导上皮生物标志物 E-cadherin 的表达并下调间充质生物标志物 N-cadherin、vimentin、Snail 来逆转 EMT。此外,木犀草素通过抑制 Notch1 信号转导影响细胞增殖、迁移、凋亡和逆转 EMT,从而抑制胃癌进展^[33]。在我国广泛使用的抗肿瘤药物槐耳,在胃癌细胞中也表现出较强的抗转移能力,部分原因是由于其靶向 Twist 逆转 EMT 所致^[34]。NEDD8 活化酶(NEDD8-activating enzyme, NAE)抑制剂 MLN4924 可通过转录、激活 E-cadherin 和抑制 MMP-9 显著抑制胃癌细胞的迁移^[35]。此外,从大蒜中提取的天然化合物三烯丙基三硫化物(DATS)也可通过上调 E-cadherin、下调 MMP-9,抑制胃癌细胞转移^[36]。二氢杨梅素(DHM)通过 JNK/MMP-2 通路上调 E-cadherin 和下调 vimentin,抑制胃癌细胞的迁移和侵袭^[37]。研究表明,熊果酸能够有效诱导胃癌细胞凋亡,显著降低 N-cadherin、vimentin、Snail 表达,通过调节 Ax1/NF- κ B 信号通路抑制 EMT 过程^[38]。黄芪双苷通过抑制 PI3K/Akt/NF- κ B 通路抑制 TGF- β_1 诱导的 E-cadherin 向 N-cadherin 转换以抑制胃癌细胞存活、侵袭和转移^[39]。Kurata 等^[40]发现在胃癌细胞中,甲磺酸淫羊藿苷(Eribulin)可抑制三阴性乳腺

癌 EMT 改变, 还可通过下调 TGF- β /Smad 信号通路从而抑制 EMT 过程, 证实了小剂量甲磺酸淫羊藿苷联合 5-FU 可能是治疗胃癌腹膜转移的一种有前途的治疗方案。研究表明, 八宝丹也是通过 TGF- β /Smad 信号通路抑制胃癌浸润和转移过程^[41]。Li 等^[42]发现双氢青蒿素能有效抑制胃癌细胞的恶性增殖, 且呈时间和剂量依赖性, 随着时间延长和药物浓度增加, EMT 标记 E-cadherin 的表达水平显著增加, 而间质标记 vimentin、Akt、p-Akt 和 Snail 表达水平则显著降低, 抑制了胃癌细胞 EMT。

4 总结与展望

虽然目前胃癌的临床治疗取得了较大进展, 但其效果仍不能令人满意。由于胃癌的早期症状不明显, 诊断率低, 缺少诊断标志物, 常常被忽视, 多数患者确诊时已属晚期, 伴有恶性增生、广泛浸润和淋巴结转移, 因此, 早期诊断对于降低胃癌死亡率具有重要意义。E-钙黏蛋白通过细胞黏附以维持上皮细胞层的完整性, 在胃癌组织中表达缺失与胃癌患者恶性程度高、预后差相关。可溶性 E-钙黏蛋白可作为预测肿瘤患者长期生存的独立因素, 成为胃癌早期诊断的生物标志物, 具有广阔的应用前景。由于晚期胃癌患者治疗效果差, 对放化疗、免疫治疗等敏感性差, 所以精准靶向治疗对胃癌治疗显得更为重要。弥漫型胃癌与 E-钙黏蛋白表达异常及 *CDH1* 突变关系更为密切, 具有 *CDH1* 突变的弥漫型胃癌更具有侵袭性的表型特征, 而靶向 E-钙黏蛋白治疗可能为抑制肿瘤转移提供新思路, 可作为未来基因和遗传学治疗的潜在靶点, 具有重要价值。

参考文献:

- [1] 王晰程, 沈琳. 遗传性弥漫型胃癌研究现状[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(3): 295-297.
Wang XC, Shen L. Current status of the study on hereditary diffuse gastric cancer[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2015, 18(3): 295-297.
- [2] Blair VR, Mcleod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(8): e386-e397.
- [3] Corso G, Carvalho J, Marrelli D, et al. Somatic mutations and deletions of the E-cadherin gene predict poor survival of patients with gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(7): 868-875.
- [4] Corso G, Figueiredo J, La Vecchia C, et al. Hereditary lobular breast cancer with an emphasis on E-cadherin genetic defect[J]. J Med Genet, 2018, 55(7): 431-441.
- [5] Blair VR, Mcleod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(8): e386-e397.
- [6] Gall TMH, Frampton AE. Gene of the month: E-cadherin (CDH1)[J]. J Clin Path, 2013, 66(11): 928-932.
- [7] Biswas KH. Molecular mobility-mediated regulation of E-cadherin adhesion [J]. Trends Biochem Sci, 2020, 45(2): 163-173.
- [8] Na TY, Schecterson L, Mendonsa AM, et al. The functional activity of E-cadherin controls tumor cell metastasis at multiple steps[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(11): 5931-5937.
- [9] Bruner HC, Derksen P. Loss of E-cadherin-dependent cell-cell adhesion and the development and progression of cancer [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(3): a029330.
- [10] Xing X, Tang YB, Yuan G, et al. The prognostic value of E-cadherin in gastric cancer: a meta-analysis [J]. Int J Cancer, 2013, 132(11): 2589-2596.
- [11] Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2006, 20(4): 651-674.
- [12] Goud HK, Mehkari Z, Mohammed L, et al. Significance of E-cadherin gene mutations in patients with hereditary diffuse gastric cancer syndrome: a systematic review [J]. Cureus, 2020, 12(9): e10406.
- [13] Muzashvili T, Tutisani A, Chabradze G, et al. The study of the expression of CDH1, KI67, P53 and HER2 in diffuse gastric carcinoma [J]. Georgian Med News, 2020, 299: 147-150.
- [14] Bessede E, Staedel C, Acuna AL, et al. Helicobacter pylori generates cells with cancer stem cell properties via epithelial-mesenchymal transition-like changes [J]. Oncogene, 2014, 33(32): 4123-4131.
- [15] Yang Y, Li X, Du J, et al. Involvement of microRNAs-MMPs-E-cadherin in the migration and invasion of gastric cancer cells infected with Helicobacter pylori [J]. Exp Cell Res, 2018, 367(2): 196-204.
- [16] Yu XW, Xu Q, Xu Y, et al. Expression of the E-cadherin/ β -catenin/tcf-4 pathway in gastric diseases with relation to Helicobacter pylori infection: clinical and pathological implications[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(1): 215-220.
- [17] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. J Clin Invest, 2009, 119(6): 1420-1428.
- [18] Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, et al. EMT: 2016 [J]. Cell, 2016, 166(1): 21-45.
- [19] Selga E, Morales C, Noe V, et al. Role of caveolin 1, E-

- cadherin, Enolase 2 and PKC α on resistance to methotrexate in human HT29 colon cancer cells[J]. BMC Med Genomics, 2008, 1: 35.
- [20] Gao H, Lan X, Li S, et al. Relationships of MMP-9, E-cadherin, and VEGF expression with clinicopathological features and response to chemosensitivity in gastric cancer[J]. Tumor Biol, 2017, 39(5): 1010428317698368.
- [21] Yang H, Kong W, He L, et al. MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer; miR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN[J]. Cancer Res, 2008, 68(2): 425–433.
- [22] Ge X, Liu X, Lin F, et al. MicroRNA-421 regulated by HIF-1 α promotes metastasis, inhibits apoptosis, and induces cisplatin resistance by targeting E-cadherin and caspase-3 in gastric cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(17): 24466–24482.
- [23] Sun J, Xu Z, Lv H, et al. EIF5A2 regulates the resistance of gastric cancer cells to cisplatin via induction of EMT[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(12): 4269–4279.
- [24] Carneiro P, Fernandes MS, Figueiredo J, et al. E-cadherin dysfunction in gastric cancer- cellular consequences, clinical applications and open questions[J]. FEBS Lett, 2012, 586(18): 2981–2989.
- [25] Juhasz M, Ebert MP, Schulz HU, et al. Dual role of serum soluble E-cadherin as a biological marker of metastatic development in gastric cancer [J]. Scand J Gastroenterol, 2003, 38(8): 850–855.
- [26] 殷科, 罗翠松, 王铭河. KAI1 和 E-钙黏蛋白在 75 例胃癌中的表达[J]. 肿瘤学杂志, 2008, 14(5): 394–395.
Ying K, Luo CS, Wang MH. Expression of KAI1 and E-cadherin in 75 cases with gastric cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2008, 14(5): 394–395.
- [27] Torabizadeh Z, Nosrati A, Sajadi SS, et al. Evaluation of E-cadherin expression in gastric cancer and its correlation with clinicopathologic parameters [J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2017, 11(2): 158–164.
- [28] Chan AO, Chu KM, Lam SK, et al. Soluble E-cadherin is an independent pretherapeutic factor for long-term survival in gastric cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(12): 2288–2293.
- [29] Faghihloo E, Araei Y, Mohammadi M, et al. The effect of oxamflatin on the E-cadherin expression in gastric cancer cell line[J]. Cancer Gene Ther, 2016, 23(11): 396–399.
- [30] Nakamura M, Nishikawa J, Saito M, et al. Decitabine inhibits tumor cell proliferation and up-regulates E-cadherin expression in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer [J]. J Med Virol, 2017, 89(3): 508–517.
- [31] Zhu YD, Liu YQ, Qian YY, et al. Research on the efficacy of Celastrus Orbiculatus in suppressing TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition by inhibiting HSP27 and TNF- α -induced NF- κ B/Snail signaling pathway in human gastric adenocarcinoma[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 433.
- [32] 刘勇刚, 黄俊勇, 梁基韵, 等. TGF- β 1 通过调控脂肪酸合酶促进胃癌细胞的迁移及侵袭 [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(13): 649–654.
Liu YG, Huang JY, Liang JY, et al. TGF- β 1 promotes migration and invasion of gastric cancer cells by regulating fatty acid synthase[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2020, 47(13): 649–654.
- [33] Zang MD, Hu L, Fan ZY, et al. Luteolin suppresses gastric cancer progression by reversing epithelial-mesenchymal transition via suppression of the Notch signaling pathway [J]. J Transl Med, 2017, 15(1): 52.
- [34] Xu Z, Zheng G, Wang Y, et al. Aqueous huaier extract suppresses gastric cancer metastasis and epithelial to mesenchymal transition by targeting twist[J]. J Cancer, 2017, 8(18): 3876–3886.
- [35] Lan H, Tang Z, Jin H, et al. Neddylation inhibitor MLN4924 suppresses growth and migration of human gastric cancer cells[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24218.
- [36] Jiang X, Zhu X, Huang W, et al. Garlic-derived organosulfur compound exerts antitumor efficacy via activation of MAPK pathway and modulation of cytokines in SGC-7901 tumor-bearing mice[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 48: 135–145.
- [37] 王凤杰, 宗星煜, 杜俊龙, 等. 二氢杨梅素对人胃癌 MKN45 细胞迁移和侵袭的影响及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(5): 428–432.
Wang FJ, Zong XY, Du JL, et al. Effects of dihydromyricetin on the migration and invasion of human gastric cancer MKN45 cells and its mechanism [J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 2019, 35(5): 428–432.
- [38] Li J, Dai C, Shen L. Ursolic acid inhibits epithelial-mesenchymal transition through the Axl/NF- κ B pathway in gastric cancer cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 2474805.
- [39] Zhu JH, Wen K. Astragaloside IV inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition through inhibition of the PI3K/Akt/NF- κ B pathway in gastric cancer cells[J]. Phytother Res, 2018, 32(7): 1289–1296.
- [40] Kurata T, Fushida S, Kinoshita J, et al. Low-dose eribulin mesylate exerts antitumor effects in gastric cancer by inhibiting fibrosis via the suppression of epithelial-mesenchymal transition and acts synergistically with 5-fluorouracil[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 2729–2742.
- [41] Liu JX, Chen YG, Cao ZY, et al. Babao Dan inhibits the migration and invasion of gastric cancer cells by suppressing epithelial-mesenchymal transition through the TGF- β /Smad pathway[J]. J Int Med Res, 2020, 48(6): 300060520925598.
- [42] Li N, Zhang S, Luo Q, et al. The effect of dihydroartemisinin on the malignancy and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2019, 20(9): 719–726.