

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.05.003

# 新型酚类化合物 DFTP 对结肠癌 SW480 细胞生物学表型的影响及其机制\*

刘骛骏<sup>1</sup> 孙鑫怡<sup>1</sup> 郝校鹏<sup>2</sup> 范慧霞<sup>2</sup> 夏勇<sup>2Δ</sup>

(<sup>1</sup>济宁医学院基础医学院;<sup>2</sup>济宁医学院精准医学研究院, 济宁 272067)



夏勇,男,济宁医学院精准医学研究院教授,全南国立大学(韩国)生物医学博士,纽约大学(美国)博士后,山东省“泰山学者”青年专家,济宁市高层次人才,山东大学和山东第一医科大学硕士生导师,获 2022 年山东省“青年科技奖”,2022 年济宁市“最美科技工作者”。长期从事生物医学方面研究,主要方向为:1) 肿瘤发生与发展的重要分子病理机制;2) 新型抗肿瘤分子的筛选及药理机制研究。目前已在 Nature Communications、Cancer Research、PNAS 等高水平国际学术期刊发表 SCI 论文 36 篇,其中以第一作者或通讯作者发表 SCI 论文 20 篇,单篇最高影响因子 17.694。主持国家自然科学基金面上项目、中央本级重大增减支项目 1 项、省部级项目及横向项目共计 5 项。目前以第一发明人或唯一发明人申报国家发明专利 5 项以及国际发明专利 1 项,已获授权国家发明专利 4 项。担任 SCI 学术期刊《Frontier in Pharmacology》的 Topic Editor,全国肿瘤代谢委员会会员,山东省抗癌协会会员,山东省青年科学家协会会员,山东省留学归国人员协会会员,济宁医学院欧美同学会副秘书长;担任《Biochemistry and Cell Biology》《Digestive Diseases and Sciences》《International Journal of Biological Macromolecules》《Journal of Cellular Biochemistry》《Microbiological Research》《Proceed Biochemistry》等 10 余家 SCI 学术期刊的审稿人。

**摘要** 目的 探究新型酚类单体化合物 2,4-dibromo-3-fluoro-6-(3-(trifluoromethyl)isoxazol-5-yl)phenol (DFTP) 对人类恶性肿瘤细胞活性和增殖的抑制作用。方法 选取人结肠癌 SW480、肺癌 A549 以及脑胶质瘤 U251 细胞系为研究模型,分别用不同浓度的 DFTP 处理细胞,用 CCK-8 试剂盒检测细胞活性。选取对 DFTP 最敏感的结肠癌细胞系 SW480 为进一步研究对象,用倒置显微镜监测其形态学变化,用细胞划痕实验检测 SW480 细胞的迁移能力,用 EdU 荧光染色试剂盒检测 SW480 细胞的增殖能力,用克隆形成实验检测 SW480 细胞的克隆形成能力,用流式细胞仪检测 SW480 细胞的细胞周期,用活细胞/死细胞荧光染色法检测 DFTP 对 SW480 的杀伤作用,用 Annex-V-FITC 细胞凋亡试剂盒检测 SW480 细胞的凋亡情况。结果 随着 DFTP 浓度的升高及孵育时间的延长,SW480 细胞的迁移能力并未受到显著影响 ( $F=1.849, P>0.05$ ),但其细胞形态发生明显变化,细胞活性与细胞周期 S 期显著降低,细胞的克隆形成能力和增殖能力均受到 DFTP 的抑制 ( $F=11.897, P<0.001$ );随着 DFTP 浓度增加,SW480 的细胞死亡现象逐渐显现 ( $F=16.38, P<0.001$ ),经 Annex-V-FITC 染色实验证实,DFTP 能够以浓度依赖性的方式诱导细胞凋亡 ( $F=9.485, P<0.001$ )。结论 新型酚类单体 DFTP 对不同肿瘤的癌细胞均有抑制作用,其中对结肠癌细胞最为敏感,DFTP 可以通过抑制细胞增殖与诱导细胞凋亡发挥抑制结肠癌细胞的作用。

**关键词** 结肠癌;细胞增殖;细胞周期;DNA 复制;细胞凋亡

中图分类号:R735.3+5 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2022)10-315-06

\* [基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82172978);山东省泰山学者青年专家基金(tsqn201909147);中央本级重大增减支子项目(2060302-2101-05)

Δ[通信作者]夏勇,E-mail:xiayong0728@126.com

## Effect and mechanism of DFTP on biological phenotype of colon cancer SW480 cells

LIU Aojun<sup>1</sup>, SUN Xinyi<sup>1</sup>, HAO Xiaopeng<sup>2</sup>, FAN Huixia<sup>2</sup>, XIA Yong<sup>2△</sup>

(<sup>1</sup>Basic Medical College, Jining Medical University;

<sup>2</sup>Institute of Precision Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

**Abstract:** *Objective* To investigate the inhibitory effects of 2,4-dibromo-3-fluoro-6-(3-(trifluoromethyl)isoxazol-5-yl)phenol (DFTP) on the activity and proliferation of human malignant tumor cells. *Methods* Human colon cancer cell line SW480, lung cancer cell line A549 and brain glioma cell line U251 were selected as research models. The cells were treated with different concentrations of DFTP, and the cell activity was detected by CCK-8 kit. The colon cancer cell line SW480, which was most sensitive to DFTP, was selected as the object for further study. Morphological changes of SW480 cells were monitored by inverted microscope; migration ability of SW480 cells was detected by cell scratching experiment; proliferation ability of SW480 cells was detected by EdU fluorescence staining kit; and colony formation ability of SW480 cells was detected by colony formation assay. The cell cycle of SW480 cells was detected by flow cytometry, the killing effect of DFTP on SW480 cells was detected by live cell/dead cell fluorescence staining, and the apoptosis of SW480 cells was detected by Annex-V-FITC apoptosis kit. *Results* With the increase of DFTP concentration and the extension of incubation time, the migration ability of SW480 cells was not significantly affected, but the cell morphology was significantly changed, cell activity and cell cycle S phase were significantly reduced, and the colony formation ability and proliferation ability of SW480 cells were inhibited by DFTP. Moreover, as DFTP concentration increased, cell death of SW480 gradually appeared. Annex-V-FITC staining result confirmed that DFTP could induce cell apoptosis in a concentration-dependent manner. *Conclusion* The new phenolic monomer-DFTP has an inhibitory effect on cancer cells of different tumors, especially colon cancer cells. DFTP can inhibit colon cancer cells by inhibiting cell proliferation and inducing cell apoptosis.

**Keywords:** Colon cancer; Cell proliferation; Cell cycle; DNA replication; Apoptosis

结直肠癌是人类高发恶性肿瘤,其发病率一直呈上升趋势,在全球恶性肿瘤发病率中已上升至第三位,其死亡率居恶性肿瘤死因的第二位。在我国,结直肠癌死亡率已位于恶性肿瘤死亡率的第五位,严重危害人类健康,对家庭和社会造成巨大的经济负担<sup>[1]</sup>。结肠癌治疗方法目前仍然以手术为主,化疗是一个主要的治疗方法,包括靶向药物治疗,还有新兴的免疫方法。但目前的方法仍存在术后复发,不良反应强烈等弊端。因此,急需开发高效、低副作用的新型结肠癌疗法。近几年抗癌药物研究显示,酚类化合物是具有抗癌价值的单体药物研究领域中的热门主题。迄今人们已经发现或合成一系列具有抗癌活性的酚类化合物,如儿茶酚衍生物、多酚衍生物、鹤草酚等。儿茶酚可以通过诱导细胞周期停滞和细胞凋亡来抑制胰腺癌的活性,并可调节胰腺癌细胞中的 AMPK / Hippo 信号通路<sup>[2]</sup>。在前期研究中,我们从实验室合成酚类单体化合物 2,4-dibromo-3-fluoro-6-(3-(trifluorometh-

yl) isoxazol-5-yl) phenol (DFTP) 并发现其对结肠癌有明显抑制作用。本论文中,我们用 CCK-8 试剂盒检测细胞活性,用倒置显微镜监测其形态学的变化,用细胞划痕实验检测细胞的迁移能力,用 EdU 荧光染色试剂盒检测 DNA 复制速率,用克隆形成实验检测细胞的克隆形成能力,用流式细胞仪检测细胞周期,用 Calcein AM 荧光染色法检测活/死细胞,用 Annex-V-FITC 染色检测细胞凋亡,从多角度阐述了 DFTP 对结肠癌的抑制作用。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料

单体化合物 DFTP 来自中南民族大学药学院;结肠癌细胞系 SW480、胶质瘤细胞系 U251、肺癌细胞系 A549 购自北纳生物(中国,河南, BNCC);胰蛋白酶(北京,沃卡威生物技术有限公司),结晶紫染色试剂盒(江苏,凯基生物),BSA(北京,索莱宝科技有限公司),TritonX-100(北京索莱宝科技有限

公司);RNA 酶、碘化丙啶、Hoechst 33342 染色液、EdU 细胞增殖检测试剂盒、4%多聚甲醛固定液、CCK-8 细胞活性试剂盒、CCK-F 试剂盒、V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒均购自上海碧云天生物技术有限公司。DMEM 培养基(以色列, BI 公司)、PBS 缓冲液(以色列, BI 公司)、胎牛血清(以色列, BI 公司)、青霉素/链霉素双抗(以色列, BI 公司)、细胞划痕插件(德国, iBidi)均由济宁诺昂生物科技有限公司代理商代购。

光学显微镜(8588, 日本尼康);Cytation5 多功能酶标仪(美国伯腾公司);Cyto FLEX LX 流式细胞仪(中国贝克曼库尔特有限公司)。

## 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养** SW480 细胞(结肠癌细胞系)、A549 细胞(肺癌细胞系)、U251 细胞(脑胶质瘤细胞系)培养于完全培养基(DMEM+10%FBS+1%PS),置于 37℃(5% CO<sub>2</sub>)恒温细胞培养箱中培养,每日观察细胞状态及密度。

**1.2.2 细胞活性检测** SW480 细胞、A549 细胞、U251 细胞接种在培养皿中贴壁后,用 DFTP 处理适当时间(每个浓度 3 个复孔),弃掉培养基后,加入 CCK-8 细胞增殖检测试剂,置于 37℃(5% CO<sub>2</sub>)恒温培养箱中孵育 20~40 min 后用酶标仪检测细胞吸光度,检测波长 450nm。

**1.2.3 细胞形态观测** 将 SW480 细胞接种在 6 孔板中培养,细胞贴壁后用不同浓度 DFTP 处理,每日观察细胞形态并拍照保存。

**1.2.4 细胞迁移实验** 将细胞迁移插件(iBidi)插在 12 孔板中,在插件的每个小孔中接种 SW480 细胞,细胞长满后拔除插件,用 DFTP 处理适当时间,每隔一定时间在显微镜下观察拍照并保存。细胞划痕的定量分析在 Image J(V1. 8. 0. 112)软件中进行。

**1.2.5 细胞增殖检测** 将 SW480 细胞接种在 12 孔板中,细胞贴壁后用 DFTP 处理适当时间,每孔加入 EdU 在恒温箱中孵育,取出后用 4%多聚甲醛固定,0.3% Triton X-100 通透,3%BSA(in PBS)溶液清洗,加入 click 染液(按照碧云天 C0078S 试剂盒说明书配置)避光室温孵育,清洗后加入 H33342 避光孵育,PBS 清洗后拍摄荧光照片保存。

**1.2.6 细胞克隆形成实验** 将 SW480 细胞消化后梯度稀释,按照每孔 500 个细胞的密度接种在 12 孔板中,培养 72h 后待细胞形成小型克隆团落

时用 DFTP 处理,后续培养过程中,每 3 天更换一次培养基并补足相应浓度的 DFTP,待对照组细胞出现大型克隆团落时终止培养,用结晶紫染色剂染色,在 PBS 环境中拍照保存。

**1.2.7 细胞周期检测** 将 SW480 细胞接种在 6 孔板中培养,贴壁后用不同浓度 DFTP 处理 24 h 后收获细胞。细胞收集于 1.5ml EP 管,经清洗—离心后,用冷乙醇(70%)再冰浴中固定 40 min。固定后的细胞经 PBS 清洗后,加入细胞周期检测剂(由 PI、Triton X-100、RNA 酶组成)避光孵育 20 min,用流式细胞仪检测细胞周期。

**1.2.8 活细胞/死细胞双荧光染色实验** 将 SW480 细胞接种在 6 孔板中培养,细胞贴壁后用 DFTP 处理适当时间,用 PBS 清洗,加入用缓冲液配置的 Calcein AM 染液(按说明书进行配制),在培养箱中孵育适当时间后,加入用 PBS 配置的 H33342 和 PI 染液避光孵育,PBS 清洗后拍摄荧光照片保存。

**1.2.9 细胞凋亡检测** 将 SW480 细胞接种在 6 孔板中培养,细胞贴壁后用 DFTP 处理适当时间,弃培养液,加入用结合液配制的 Annex-V-FITC 和 PI 染液(按说明书进行配制)避光孵育,弃染液后加入用 PBS 配置的 H33342 染液避光孵育 15 min(4℃,避光),拍摄荧光照片并保存。

## 1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。符合正态分布的连续计量资料,用  $\bar{x} \pm s$  表示。在两组数据之间进行成对检验时,采用 *t* 检验(Student's *t* test)进行分析;在(大于两组的)多组数据之间进行统计学分析时,采用单因素方差分析(One-way ANOVA analysis)。当  $P < 0.05$  时,认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 DFTP 对癌细胞的抑制作用

图 1A 为 DFTP 的结构式;DFTP 对癌细胞的抑制在 3 种恶性肿瘤细胞系中得到了研究,如图 1B 所示,DFTP 对结肠癌细胞 SW480、脑胶质瘤细胞 U251 以及肺癌细胞 A549 的细胞活力均有不同程度的抑制作用,其中 SW480 对 DFTP 最为敏感。该现象分别在 10 $\mu$ M 与 20 $\mu$ M 的 DFTP 中得到了具体对比(图 1B)。经过定量计算,DFTP 对上述 3 种细胞系的半抑制浓度(IC<sub>50</sub>)分别为 4.2 $\mu$ M、10.3 $\mu$ M、

6.3 μM (图 1C)。

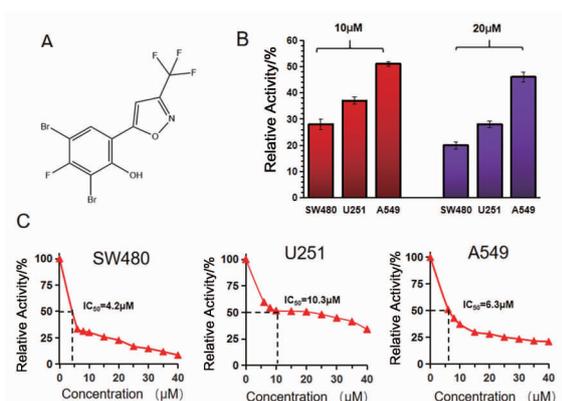


图 1 DFTP 对癌细胞的抑制作用

### 2.2 DFTP 对 SW480 细胞形态的影响

正常生长的 SW480 细胞结构完整,贴壁状态良好,细胞呈圆形至梭形。而随着 DFTP 浓度增加,SW480 细胞密度逐渐下降,细胞外观变狭长,细胞边缘有丝状结构出现(见图 2 中黄色箭头标示),并且随着 DFTP 浓度增大,细胞出现无法良好伸展甚至不能贴壁生长的现象(见图 2 中蓝色箭头标示)。

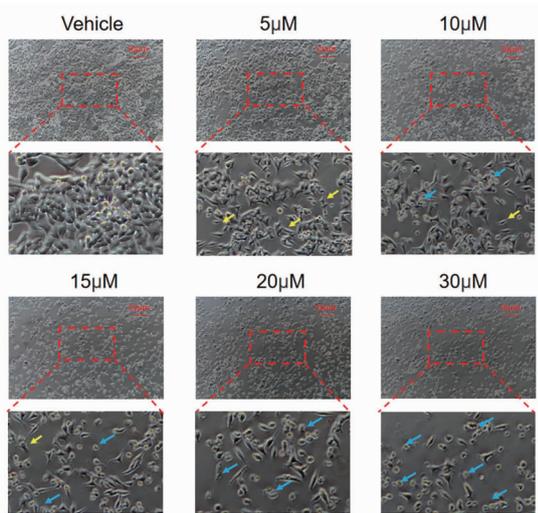


图 2 DFTP 对结肠癌细胞形态方面的影响

### 2.3 DFTP 对 SW480 细胞迁移能力的影响

正常生长的 SW480 细胞向划痕中央大量迁移,细胞延展伸长呈梭形或线形。而随着 DFTP 浓度增加,SW480 细胞仍然大量向中央迁移,细胞形态与正常生长的细胞相似(见图 3A)。经图像处理软件 ImageJ 测量和统计学分析,在相同处理时间,不同 DFTP 处理浓度下的细胞划痕面积无显著差异,且在不同浓度下,处理前后的细胞划痕面积

之差无显著差异 ( $F = 1.849, P > 0.05$ ) (见图 3B)。

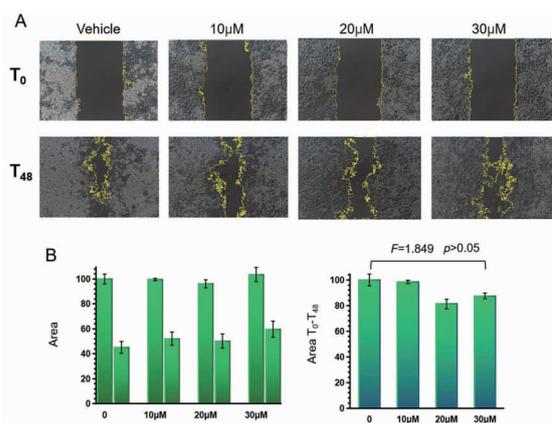


图 3 DFTP 对结肠癌细胞迁移能力的影响

### 2.4 DFTP 对 SW480 细胞增殖能力的抑制作用

如图 4A 所示,红色荧光代表细胞 DNA 复制速率,蓝色荧光代表细胞核。正常生长的 SW480 细胞在荧光显微镜下红色荧光和蓝色荧光均较强烈,表示细胞 DNA 合成旺盛,细胞增殖速率快,细胞密度较高。而随着 DFTP 浓度的增加,SW480 细胞在荧光显微镜下的红色荧光和蓝色荧光均逐渐减弱,并且红色荧光与蓝色荧光之比也随之下降 ( $F = 11.897, P < 0.001$ ),这说明随着 DFTP 的加入,细胞密度逐渐降低,DNA 复制速率和细胞增殖能力受到显著抑制。

### 2.5 DFTP 对 SW480 细胞克隆能力的抑制作用

正常生长的 SW480 细胞形成较多大型细胞克隆团落,细胞有重叠堆积生长的现象。而随着 DFTP 浓度的增加,SW480 细胞形成的克隆团落逐渐变小,细胞分布逐渐分散,直至无法形成团落,甚至细胞碎片逐渐增多,细胞密度显著降低(见图 4B),这说明 DFTP 对于结肠癌细胞 SW480 的克隆形成具有显著的抑制作用。

### 2.6 DFTP 对 SW480 细胞周期 S 期的抑制作用

如图 4C 所展示,随着 DFTP 浓度的增加,SW480 细胞周期中的 S 期所占比逐渐下降,并且在 DFTP 浓度为 20 μM 时,有大量死细胞存在(如图 4C 中黄色箭头所表示)。

### 2.7 DFTP 对 SW480 细胞的杀伤作用

如图 5A 所表示,红色荧光代表死细胞,绿色荧光代表活细胞,蓝色荧光代表细胞核。正常生长的 SW480 细胞在荧光显微镜下红色荧光强度较弱,蓝色和绿色荧光均较强烈,且蓝色和绿色荧光的分布具有高度一致性。随着 DFTP 浓度的增加,红色荧光逐渐增强,死细胞逐渐增多,蓝色和绿色荧光均逐渐减弱,活细胞逐渐减少 ( $F = 16.38, P <$

0.001)。

### 2.8 DFTP 对 SW480 细胞凋亡的促进作用

如图 5B 所展示,蓝色荧光代表细胞核,绿色荧光代表细胞凋亡水平。正常生长的 SW480 细胞

绿色荧光强度较弱,细胞凋亡数量较少。随着 DFTP 浓度的增大,绿色荧光强度也逐渐增大( $F=9.485, P<0.001$ ),细胞凋亡数量增多,这提示 DFTP 可以促进 SW480 发生细胞凋亡。

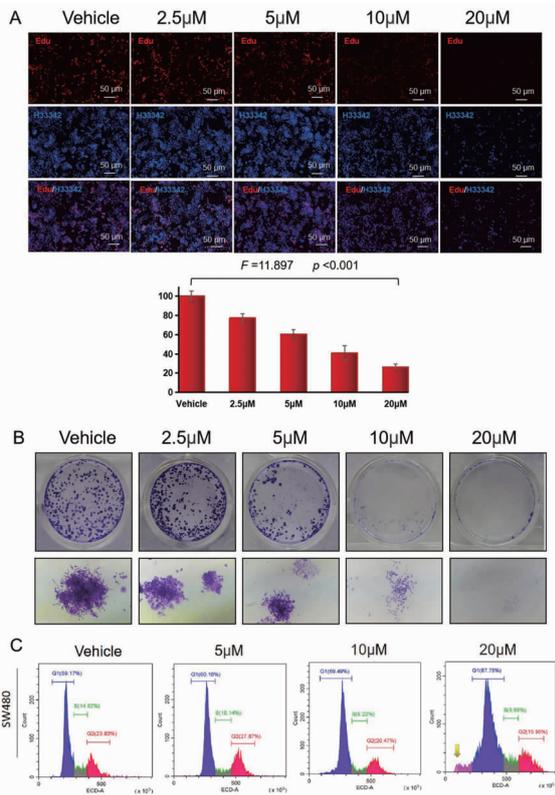


图 4 DFTP 对结肠癌细胞增殖能力的抑制作用

### 3 讨论

目前手术切除结肠肿瘤组织结合药物辅助化疗的方法是结肠癌主要的治疗方式<sup>[3]</sup>,但由于结肠癌细胞的增殖速度较快,侵袭转移能力较强,人体缺乏有效的免疫抑制反应,很容易造成周围正常器官及组织的损害,导致术后再次复发,致使远期预后不良。传统的化疗药物存在毒副作用大、耐药性强、价格昂贵的问题。虽然随着医疗条件的改善手术技术的进步和新型药物制剂的不断发展,结肠癌的发展趋势已然得到了有效的控制,但其仍然保持着较高的死亡率,多年来的治疗经验以及研究进展表明影响结肠癌患者患病率及复发率的主要因素是癌细胞的转移<sup>[4]</sup>。因此,能够抑制肿瘤细胞增殖、迁移作用的化疗药物一直是肿瘤学研究的重点,探究影响结肠癌细胞侵袭和转移的相关分子机制对结肠癌患者的早期诊断和治疗以及改善患者预后具有重要的意义<sup>[5-6]</sup>。本文应用 DFTP 处理结

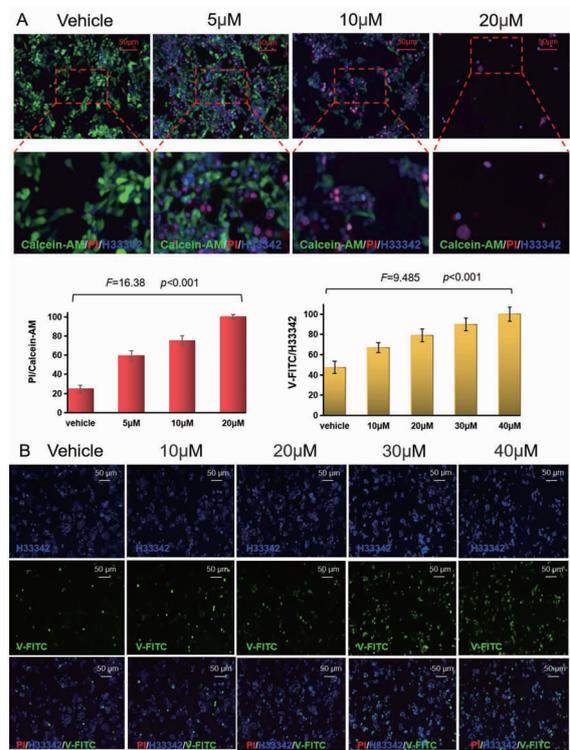


图 5 DFTP 对 SW480 细胞凋亡的促进作用

肠癌系 SW480 细胞,发现 DFTP 以浓度依赖性或剂量依赖性抑制 SW480 细胞增殖并促使细胞凋亡,从而起到抑制结肠癌细胞生长的作用。通常细胞增殖与细胞程序性凋亡是正常的生理过程,并维持在一个平衡状态<sup>[7]</sup>,如果打破细胞增殖与凋亡之间的平衡状态,就可对肿瘤的生长进行有效的干预<sup>[8]</sup>,因而,可通过干涉细胞增殖及程序性凋亡等途径对肿瘤进行治疗<sup>[9-10]</sup>。在当前一线抗癌药物中,靶向细胞周期的单体化合物是重要的来源。儿茶酚对 ERK2/c-Myc 信号传导轴有抑制作用,能够通过诱导肺癌细胞 G1 期停滞以及与 G1-S 进展相关的蛋白表达降低来减少肺癌肿瘤在体外和体内的生长<sup>[11]</sup>。此外,Abliz<sup>[12]</sup>发现在传统维吾尔医学中的一种草药制剂 Savda Munziq (ASMq) 的一种多酚也被证实具有抗宫颈癌的作用,富含酚类的 ASMq 提取物可诱导人宫颈鳞癌 SiHa 细胞凋亡,能以浓度依赖和时间依赖的方式提高细胞凋亡率;多酚提取物对 SiHa 细胞的生长抑制和凋亡诱导还

与抗凋亡分子 Bcl-2 表达以及端粒酶和 Survivin 表达的下调有关。这些发现表明,酚类化合物在未来的临床治疗中具有作为对抗癌症发生的新型治疗剂的潜力。本文结果显示,在经过 DFTP 处理后细胞活性受到明显抑制,其活性与培养时间和处理浓度呈相关性,说明 DFTP 可以有效抑制结肠癌细胞的细胞活性;在细胞迁移实验中,经过 DFTP 处理后的 SW480 细胞迁移并未受到影响,说明 DFTP 对于结肠癌细胞 SW480 的迁移无显著影响;在 EdU 细胞增殖检测实验中发现现在处理浓度为  $10\mu\text{M}$  时细胞增殖能力急剧下降,说明 DFTP 可以降低结肠癌细胞 SW480 的 DNA 复制速率;在克隆形成实验中  $10\mu\text{M}$  的 DFTP 细胞失去克隆形成细胞团落的能力,说明 DFTP 可以抑制结肠癌细胞的增殖与克隆形成;在经过 DFTP 处理后,细胞周期中 S 期显著下降,而 G1 和 G2 期并没有出现显著变化,这说明 DFTP 影响 SW480 细胞 DNA 复制(这与前面的 EdU 实验结果是一致的);与此同时,对于细胞周期检测的实验结果显示,当 DFTP 浓度为  $20\mu\text{M}$  时开始出现细胞死亡现象,并且这种死亡为细胞凋亡。但是本文并未对 DFTP 的诱导细胞凋亡的分子机制进行深度阐述,这将在下一步工作中进行深入的探究和验证。

综上所述,本研究首次揭示了 DFTP 的抑癌能力和特点,相比于肺癌和脑胶质瘤,DFTP 对于抑制结肠癌细胞更为有效。DFTP 虽然不影响结肠癌细胞 SW480 细胞的移动能力,但是可以通过抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡“双管齐下”的方式对抗结肠癌:通过抑制 DNA 复制,抑制细胞周期 S 期向 G2 期的过渡,从而降低细胞增殖速率,并且可以通过诱导细胞凋亡来杀伤结肠癌细胞 SW480。本研究对于开发以酚类化合物单体为先导化合物的抗肿瘤药物有重要意义,为开发新的结肠癌的治疗方法提供了实验依据。

志谢:感谢中南民族大学药学院杨小龙教授提供单体化合物 DFTP,并为本课题提供了宝贵建议。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

#### 参考文献:

- [1] 吕强,邢沈阳,赵志辉,等. 结肠癌的研究现状及展望[J]. 中国实验诊断学,2009,13(8):4. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2009.08.055.
- [2] Moon JY, Ediriweera MK, Ji YR, et al. Catechol enhances chemo and radiosensitivity by targeting AMPK/Hippo signaling in pancreatic cancer cells[J]. Oncol Rep, 2021, 45(3):1133-1141. DOI:10.3892/or.2021.7924.
- [3] Erdem GU, Dogan M, Demirci NS, et al. Oxaliplatin-induced acute thrombocytopenia[J]. J Cancer Res Ther, 2016,12(2):509. DOI:10.4103/0973-1482.154056.
- [4] Wei S, Ding C, Xu X, et al. Investigation of the expressions of MMPs and TIMPs between isogenic and allogeneic rat aortic transplantation[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5):6909-6913. DOI:10.3892/mmr.2018.8684.
- [5] 程贝贝,冯如,陈光侠,等. 二甲双胍对结肠癌 HCT116 细胞增殖、凋亡的影响[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2017,26(8):4. DOI:10.3969/j.issn.006,5709.2017.08.005.
- [6] 随振阳,张琪,曹文斌,等. 二甲双胍联合奥沙利铂对人结肠癌细胞 HCT-8 迁移及侵袭的影响[J]. 中国临床研究,2019,32(8):1019-1024. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2019.08.003.
- [7] Li X, Deng Y, Zheng Z, et al. Corilagin, a promising medicinal herbal agent[J]. Biomed Pharmacother, 2018,99:43-50. DOI:10.1016/j.biopha.2018.01.030.
- [8] Yang WT, Li GH, Li ZY, et al. Effect of corilagin on the proliferation and NF- $\kappa$ B in U251 glioblastoma cells and U251 glioblastoma stem-like cells. [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016:1418309. DOI:10.1155/2016/1418309.
- [9] Bala-Silva J, Matias D, Carmo AD, et al. Cellular and molecular mechanisms of glioblastoma malignancy: Implications in resistance and therapeutic strategies[J]. Semin Cancer Biol, 2018,58:130-141. DOI:10.1016/j.semcancer.2018.09.007.
- [10] 陈俊,周佳彬,李根华,等. 柯里拉京对神经胶质瘤 U373MG 细胞增殖和迁移能力的影响[J]. 济宁医学院学报,2019,42(3):158-161. DOI:10.3969/jissn.1000-9760.2019.03.002.
- [11] Lindoy, Shin SH, Lee MH, et al. A natural small molecule, catechol, induces c-Myc degradation by directly targeting ERK2 in lung cancer[J]. Oncotarget, 2016,7(23):35001-35014. DOI:10.18632/oncotarget.9223.
- [12] Abliz G, Mijit F, Hua L, et al. Anti-carcinogenic effects of the phenolic-rich extract from abnormal Savda Munziq in association with its cytotoxicity, apoptosis-inducing properties and telomerase activity in human cervical cancer cells (SiHa) [J]. BMC Complement Altern Med, 2015,15:23. DOI:10.1186/s12906-015-0530-x.

(收稿日期 2022-08-30)

(本文编辑:石俊强)