

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.02.005

◇ 药学研究 ◇

隐丹参酮通过 G 蛋白偶联受体 55 调节 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制舌鳞状细胞癌细胞增殖、凋亡及其作用机制研究

方松城¹, 林钊宇², 叶志佳¹, 刘志国³作者单位:¹东莞东华医院口腔科, 广东 东莞 523110; ²中山大学附属孙逸仙纪念医院口腔颌面头颈外科, 广东 广州 510000; ³中山大学附属口腔医院口腔颌面外科, 广东 广州 510000

通信作者: 叶志佳, 男, 主任医师, 研究方向为口腔颌面外科学, E-mail: 2416325802@qq.com

基金项目: 广东省卫生和计划生育委员会资助项目(A2016183)

摘要:目的 探讨隐丹参酮对舌鳞状细胞癌细胞增殖、凋亡的影响及其作用机制。方法 实验设置不同浓度隐丹参酮(CT)组、空白对照(NC)组、pcDNA-con 组、pcDNA-GPR55 组、CT+si-con 组、CT+si-GPR55 组。MTT 法检测细胞增殖抑制率; 流式细胞术检测细胞凋亡; qRT-PCR 检测 GPR55 mRNA 的表达水平; 蛋白质印迹法检测蛋白表达。结果 MTT 法检测显示, 0 CT 组、2 CT 组、4 CT 组、8 CT 组、16 CT 组、32 CT 组细胞增殖抑制率分别为(0.00±0.02)%、(25.04±2.50)%、(68.56±5.86)%、(85.44±8.54)%、(88.25±8.82)%、(80.11±8.01)%, 与不含隐丹参酮的细胞相比, 不同浓度隐丹参酮处理组 TSCC 细胞的增殖抑制率均显著升高($F=284.028, P<0.05$)。隐丹参酮可抑制舌鳞状癌细胞增殖, 促进细胞凋亡, 抑制 Bcl-2、 β -catenin 表达, 促进 Bax、GPR55 表达。过表达 GPR55 也抑制舌鳞状癌细胞增殖, 促进细胞凋亡, 抑制 CyclinD1、Bcl-2 表达, 促进 Bax 表达。低表达 GPR55 逆转了隐丹参酮对舌鳞状癌细胞的增殖抑制、凋亡促进及对 β -catenin 表达的抑制作用。与 NC 组(0.75±0.08)相比, CT 组 TSCC 细胞中 β -catenin 表达水平(0.26±0.03)显著降低; 与 CT+si-con 组(0.30±0.03)相比, CT+si-GPR55 组 TSCC 细胞中 β -catenin 表达水平(0.62±0.06)显著升高($F=176.212, P<0.05$)。结论 隐丹参酮可抑制舌鳞状癌细胞的增殖, 促进细胞凋亡, 其机制可能与调控 GPR55 及 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。

关键词: 隐丹参酮; 受体, G-蛋白偶联; Wnt/ β -catenin 信号通路; 舌肿瘤; 细胞增殖; 细胞凋亡

Cryptotanshinone inhibits proliferation, apoptosis and mechanism of tongue squamous cell carcinoma cells through GPR55 regulation of wnt/ β -catenin signaling pathway

FANG Songcheng¹, LIN Zhaoyu², YE Zhijia¹, LIU Zhiguo³Author Affiliations:¹Department of Stomatology, Dongguan Donghua Hospital, Dongguan, Guangdong 523110, China;²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the Sun Yat-sen Memorial Hospital, Guangzhou,Guangdong 510000, China; ³Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the Affiliated Stomatological Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of cryptotanshinone on proliferation and apoptosis of tongue squamous cell carcinoma cells and its mechanism. **Methods** Different concentrations of cryptotanshinone (CT) group, blank control (NC) group, pcDNA-con group, pcDNA-GPR55 group, CT+si-con group and CT+si-GPR55 group were set. MTT assay was used to detect cell proliferation inhibition rate; flow cytometry was used to detect apoptosis; qRT-PCR was used to detect expression of GPR55 mRNA; Western Blot was used to detect protein expression. **Results** Cryptotanshinone inhibited the proliferation of tongue squamous carcinoma cells, promoted apoptosis, inhibited the expression of Bcl-2 and β -catenin, and promoted the expression of Bax and GPR55. Overexpression of GPR55 also inhibits the proliferation of tongue squamous carcinoma cells, promotes apoptosis, inhibits the expression of CyclinD1 and Bcl-2, and promotes the expression of Bax. Low expression of GPR55 reversed the inhibitory effect of cryptotanshinone on proliferation inhibition, apoptosis promotion and inhibition of β -catenin expression in tongue squamous carcinoma cells. **Conclusion** Cryptotanshinone can inhibit the proliferation of tongue squamous carcinoma cells and promote cell apoptosis. The mechanism may be related to the regulation of GPR55 and Wnt/ β -catenin signaling pathways.

Key words: Cryptotanshinone; Receptors, G-protein-coupled; Wnt/ β -catenin signaling pathway; Tongue neoplasms; Cell proliferation; Apoptosis

舌鳞状细胞癌(tongue squamous cell carcinoma, TSCC)是头颈部最常见的恶性肿瘤,也是最常见的口腔鳞状细胞癌之一,其恶性程度高,预后差^[1]。传统放化疗常因肿瘤细胞耐药或毒副作用大而导致治疗效果差,研究和开发新的抗癌药物,有效治疗舌鳞癌是临床研究的一个重点,中药是我国传统医药,近年来在抗肿瘤方面具有独特作用^[2]。隐丹参酮(Cryptotanshinone, CT)是从传统中药丹参中提取出的有效成分,具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化等活性,对肿瘤细胞有毒副作用,不仅能阻碍肿瘤细胞增殖,而且可以诱导肿瘤细胞分化和促进肿瘤细胞程序性死亡,从而在一定的程度上阻碍肿瘤细胞侵袭和防止其向远处转移^[3]。有报道发现隐丹参酮可抑制三阴乳腺癌MDA-MB-231细胞活性、迁移和侵袭,诱导细胞凋亡^[4-5]。隐丹参酮还能诱导人肝癌细胞HepG-2细胞凋亡^[6];此外,隐丹参酮可以抑制舌鳞癌细胞的增殖、侵袭及迁移能力,促进细胞凋亡^[7]。G蛋白偶联受体55(G protein-coupled receptor 55, GPR55)在信号转导和生理代谢过程中具有重要作用,有研究表明GPR55在鳞癌中过量表达,能增强鳞状细胞癌的生长、侵袭、迁移等能力^[8]。GPR55在喉鳞癌组织中高表达,并且与分化程度和颈淋巴结转移率有关,沉默GPR55明显抑制Hep-2细胞的侵袭和转移能力^[9]。GPR55还能促进结直肠癌进展^[10]。Wnt/ β -catenin信号通路是细胞中的一个重要信号通路,在细胞的分化、增殖和凋亡以及细胞癌变、肿瘤侵袭等病理过程中均发挥重要的调控作用^[11]。本文自2017年1月至2018年1月研究隐丹参酮对舌鳞状细胞癌细胞增殖、凋亡的影响及其作用机制是否与GPR55和Wnt/ β -catenin信号通路相关。

1 材料与方法

1.1 材料 舌鳞癌细胞SCC4购自中国科学院上海细胞库;胎牛血清、RPMI-1640培养基、胰蛋白酶购自美国Gibico公司;Lipofectamine™ 2000购自Sigma公司;Trizol试剂、反转录试剂盒、荧光定量试剂盒购自日本TaKaRa公司;MTT试剂盒、膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-FITC)和碘化丙啶(PI)试剂盒、BCA试剂盒、RIPA蛋白裂解液、SDS-PAGE试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;pcDNA-GPR55、si-GPR55载体质粒均购自金瑞斯生物科技公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 舌鳞癌细胞SCC4用含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基于37℃、5%二氧化碳饱和湿度条件下培养,2~3 d换液一次,待细胞融和至80%左右时,加入胰蛋白酶进行消化传代,选取对

数生长期的细胞进行实验。

1.2.2 药物处理与分组 当细胞融和至80%左右时,将细胞传代接种至96孔板中,用不同浓度的隐丹参酮(0、2、4、8、16、32 $\mu\text{mol/L}$)处理舌鳞癌细胞,分别记为0 CT组、2 CT组、4 CT组、8 CT组、16 CT组、32 CT组;将pcDNA-con、pcDNA-GPR55、分别转染至未经任何处理的舌鳞癌细胞中,记为pcDNA-con组、pcDNA-GPR55组;将si-con、si-GPR55转染至舌鳞癌细胞后用8 $\mu\text{mol/L}$ 的隐丹参酮处理,分别记为CT+si-con组、CT+si-GPR55组,以未经任何处理的细胞作为空白对照(NC),转染均按照Lipofectamine™ 2000转染试剂盒操作。

1.2.3 MTT检测细胞增殖抑制率 在各组细胞培养至48 h时加入20 μL (5 g/L)的MTT溶液,继续孵育4 h;弃去多余培养基并加入150 μL DMSO振荡反应10 min,酶标仪检测490 nm处吸光度(OD)值。细胞增殖抑制率(%) = $1 - \frac{\text{实验组 OD 值}}{\text{空白对照组 OD 值}} \times 100\%$ 。每组重复3次,每次设3个复孔,即样本数 $n = 9$ 。

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡 用不含EDTA的胰酶消化各组细胞,离心收集细胞,PBS漂洗2次,加结合缓冲液重悬细胞。依据试剂盒说明书,先后加入Annexin V-FITC和PI避光孵育。流式细胞仪检测激发波长488 nm和发射波长530 nm处的荧光强度。实验重复3次。

1.2.5 qRT-PCR检测GPR55 mRNA的表达水平 收集0 CT组、4 CT组、8 CT组细胞,研磨充分后加入Trizol试剂提取总RNA,微量核酸测定仪检测RNA纯度和浓度。使用TaKaRa反转录试剂盒将RNA反转录成cDNA,按照TaKaRa荧光定量试剂盒使用说明配制反应体系,以 β -actin为内参进行PCR扩增,每个样品重复3次,循环条件为95℃ 30 s,60℃ 30 s;72℃ 30 s,共40个循环;60℃延长5 min。相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算。

1.2.6 蛋白质印迹法检测蛋白表达 收集各组细胞,加入RIPA裂解液裂解,4℃,12 000 g离心15 min,收集蛋白上清液,BCA试剂盒测定蛋白浓度。将蛋白样品进行SDS-PAGE电泳后转至PVDF膜上,5%脱脂奶粉封闭液室温封闭1 h。分别加入一抗(1:1 000),4℃孵育过夜,TBST洗膜;加入二抗(1:2 000)室温孵育2 h,TBST洗涤3次,每次10 min,后在暗室中曝光显影,再浸入定影,最后洗去残液晾干,将胶片用Quantity One凝胶分析软件处理,测定各组蛋白条带的吸光度,以目的条带和 β -actin条带的比值作为蛋白表达水平。每个蛋白样品重复3次。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.00进行统计学分

析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较行 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度的 CT 对 TSCC 细胞增殖的影响 MTT 法检测显示,0 CT 组、2 CT 组、4 CT 组、8 CT 组、16 CT 组、32 CT 组细胞增殖抑制率分别为 $(0.00 \pm 0.02)\%$ 、 $(25.04 \pm 2.50)\%$ 、 $(68.56 \pm 5.86)\%$ 、 $(85.44 \pm 8.54)\%$ 、 $(88.25 \pm 8.82)\%$ 、 $(80.11 \pm 8.01)\%$,与不含隐丹参酮的细胞相比,不同浓度隐丹参酮处理组 TSCC 细胞的增殖抑制率均显著升高($F = 284.028$, $P < 0.05$)。可见,隐丹参酮抑制 TSCC 细胞的增殖。

2.2 不同浓度 CT 对 TSCC 细胞凋亡的影响 流式细胞仪检测结果(表1,图1A)显示,与隐丹参酮浓度为0的组相比,浓度为4 $\mu\text{mol/L}$ 和8 $\mu\text{mol/L}$ 的隐丹参酮组 TSCC 细胞的凋亡率均显著升高($P < 0.05$)。蛋白质印迹法检测结果(表2,图1B)显示,与隐丹参酮浓度为0的组相比,浓度为4 $\mu\text{mol/L}$ 和8 $\mu\text{mol/L}$ 的隐丹参酮组 TSCC 细胞中 Bax 的表达水平显著升高, Bcl-2 的表达水平显著降低($P < 0.05$)。可见,隐丹参酮促进 TSCC 细胞凋亡。

表1 不同浓度隐丹参酮(CT)对 TSCC 细胞凋亡的影响/ $\bar{x} \pm s$

组别	样本数	Bax	Bcl-2	凋亡率/%
0 CT	9	0.10 $\pm$ 0.01	1.25 $\pm$ 0.12	2.45 $\pm$ 0.25
4 CT	9	0.75 $\pm$ 0.08 ^a	0.60 $\pm$ 0.06 ^a	24.89 $\pm$ 2.51 ^a
8 CT	9	0.98 $\pm$ 0.10 ^a	0.35 $\pm$ 0.05 ^a	33.78 $\pm$ 3.38 ^a
F 值		340.855	284.268	395.721
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与0 CT组比较,^a $P < 0.05$

2.3 不同浓度 CT 对 GPR55 表达的影响 qRT-PCR 和蛋白质印迹法检测结果(图2,表2)显示,与隐丹参酮浓度为0的组相比,隐丹参酮浓度为4 $\mu\text{mol/L}$ 和8 $\mu\text{mol/L}$ 的隐丹参酮组 TSCC 细胞中 GPR55 mRNA 和蛋白的表达水平显著升高($P < 0.05$)。可见,隐丹参酮促进 GPR55 的表达。

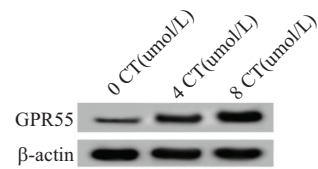


图2 蛋白质印迹法检测不同浓度隐丹参酮(CT)处理 TSCC 细胞后 GPR55 蛋白表达

表2 不同浓度隐丹参酮(CT)对 GPR55 表达的影响/ $\bar{x} \pm s$

组别	样本数	GPR55 mRNA	GPR55
0 CT	9	0.15 $\pm$ 0.01	0.35 $\pm$ 0.05
4 CT	9	0.72 $\pm$ 0.08 ^a	0.85 $\pm$ 0.08 ^a
8 CT	9	1.00 $\pm$ 0.10 ^a	1.00 $\pm$ 0.11 ^a
F 值		307.036	148.929
P 值		< 0.001	< 0.001

注:与0 CT组比较,^a $P < 0.05$

2.4 高表达 GPR55 抑制 TSCC 细胞增殖和凋亡影响的研究 MTT 法检测结果(表4)显示,与 pcDNA-con 组相比,pcDNA-GPR55 组 TSCC 细胞增殖抑制率显著升高($P < 0.05$)。流式细胞仪检测结果(表4)显示,与 pcDNA-con 组相比,pcDNA-GPR55 组 TSCC 细胞凋亡率显著升高($P < 0.05$)。蛋白质印迹法检测结果(图3,表3)显示,与 pcDNA-con 组相比,pcDNA-GPR55 组 TSCC 细胞中 CyclinD1、Bcl-2 表达水平显著降低, Bax、GPR55 表达水平显著升高($P < 0.05$)。可见,高表达 GPR55 抑制 TSCC 细胞增殖、促进凋亡。

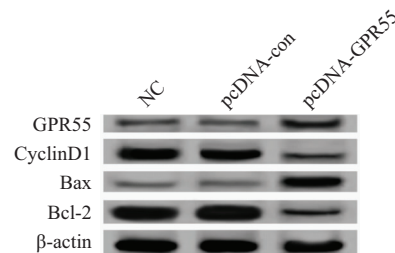


图3 蛋白质印迹法检测 GPR55、CyclinD1、Bax、Bcl-2 蛋白的表达

2.5 低表达 GPR55 可以逆转 CT 对 TSCC 细胞增殖和凋亡的影响 MTT 法检测结果(表4)显示,与 NC 组相比,CT 组 TSCC 细胞增殖抑制率显著升高;

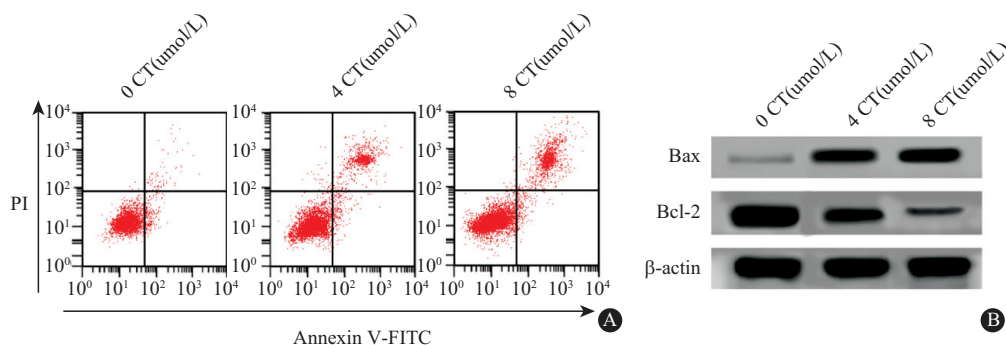


图1 隐丹参酮对 TSCC 细胞凋亡的影响:A 为流式细胞仪检测细胞凋亡;B 为蛋白质印迹法检测 Bax、Bcl-2 蛋白的表达

与CT+si-con组相比,CT+si-GPR55组TSCC细胞增殖抑制率显著降低($P < 0.05$)。流式细胞仪检测结果(表4)显示,与NC组相比,CT组TSCC细胞凋亡率显著升高;与CT+si-con组相比,CT+si-GPR55组TSCC细胞凋亡率显著降低($P < 0.05$)。蛋白质印迹法检测结果(图4,表4)显示,与NC组相比,CT组TSCC细胞中CyclinD1、Bcl-2表达水平显著降低,Bax表达水平显著升高;与CT+si-con组相比,CT+si-GPR55组TSCC细胞中CyclinD1、Bcl-2表达水平显著升高,Bax、GPR55表达水平显著降低($P < 0.05$)。可见,低表达GPR55可以逆转CT对TSCC细胞增殖抑制和凋亡促进的作用。

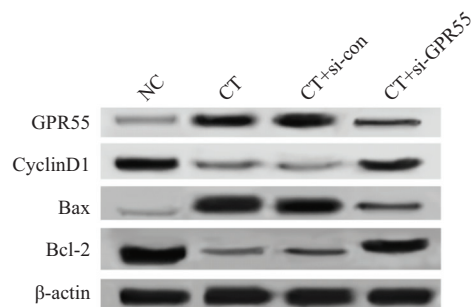


图4 蛋白质印迹法检测GPR55、CyclinD1、Bax、Bcl-2蛋白的表达

2.6 蛋白质印迹法检测Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白的表达 蛋白质印迹法检测 β -catenin蛋白表达结果(图5)显示,与NC组(0.75 ± 0.08)相比,CT组TSCC细胞中 β -catenin表达水平(0.26 ± 0.03)显著降低;与CT+si-con组(0.30 ± 0.03)相比,CT+si-GPR55组TSCC细胞中 β -catenin表达水平($0.62 \pm$

0.06)显著升高($F = 176.212, P < 0.05$)。

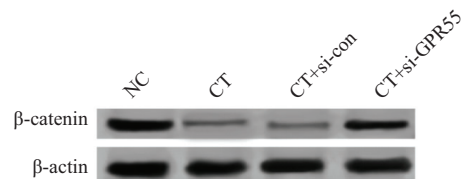


图5 蛋白质印迹法检测 β -catenin蛋白表达

3 讨论

舌鳞状细胞癌具有易早期转移和局部复发的特点,死亡率高,严重影响患者预后,开发疗效更好的肿瘤药物以有效防止疾病复发,最终提高患者生存率是亟需的^[12]。近年来研究发现,隐丹参酮具有显著的抗肿瘤效果,可诱导细胞凋亡^[13]。研究发现隐丹参酮通过抑制STAT3的磷酸化而抑制舌鳞癌细胞的增殖、侵袭及迁移能力,同时促进细胞凋亡^[7];隐丹参酮还能抑制人肺腺癌细胞增殖、诱导细胞凋亡^[14]。以上研究均表明隐丹参酮具有抗肿瘤作用。本实验结果显示,不同浓度的隐丹参酮处理后,舌鳞状癌细胞中细胞增殖抑制率和细胞凋亡率显著升高,Bcl-2表达水平显著降低,Bax表达水平显著升高。Bcl-2和Bax是调控细胞凋亡的关键因子,Bax是促凋亡因子,Bcl-2是抑凋亡因子,Bax高表达和Bcl-2低表达水促进细胞凋亡^[15]。表明隐丹参酮可抑制舌鳞状癌细胞的增殖,促进细胞凋亡。

据报道G蛋白偶联受体(G protein-couple receptor, GPCR)与肿瘤的增殖、侵袭和转移等多种恶性(bleeding on probing, BOP)阳性(+),X线牙片显示

表3 高表达GPR55抑制TSCC细胞增殖和凋亡影响的研究 $\bar{x} \pm s$

组别	样本数	GPR55	CyclinD1	Bax	Bcl-2	增殖抑制率/%	凋亡率/%
NC	9	0.32±0.03	0.90±0.09	0.15±0.05	1.20±0.12	0.11±0.01	3.22±0.31
pcDNA-con	9	0.35±0.05	0.95±0.09	0.20±0.04	1.22±0.12	0.52±0.15	3.01±0.30
pcDNA-GPR55	9	0.88±0.08 ^a	0.20±0.02 ^a	0.98±0.10 ^a	0.25±0.03 ^a	48.04±5.40 ^a	26.58±2.66 ^a
F值		273.398	285.994	414.830	279.364	702.481	682.451
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与pcDNA-con组比较,^a $P < 0.05$

表4 低表达GPR55可以逆转CT对TSCC细胞增殖和凋亡的影响 $\bar{x} \pm s$

组别	样本数	GPR55	CyclinD1	Bax	Bcl-2	增殖抑制率/%	凋亡率/%
NC	9	0.32±0.03	0.96±0.09	0.18±0.05	1.15±0.12	0.00±0.01	3.42±0.34
CT	9	1.00±0.11 ^a	0.23±0.02 ^a	0.96±0.10 ^a	0.30±0.03 ^a	56.33±5.63 ^a	20.75±2.07 ^a
CT+si-con	9	0.95±0.10	0.25±0.03	0.95±0.10	0.32±0.03	54.26±5.42	21.38±2.13
CT+si-GP R55	9	0.46±0.05 ^b	0.88±0.08 ^b	0.35±0.03 ^b	0.99±0.10 ^b	22.76±2.27 ^b	8.56±0.85 ^b
F值		166.247	353.772	251.590	270.504	396.763	298.964
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与NC组比较,^a $P < 0.05$;与CT+si-con组比较,^b $P < 0.05$

生物学行为密切相关^[16]。GPR55是GPCR家族成员之一,研究发现GPR55减少了体内外胰腺癌细胞的生长^[17]。敲低GPR55促进了结肠癌细胞的迁移和黏附^[18]; lncRNA H19通过调控GPR55抑制舌鳞癌增殖、迁移与侵袭^[19]。以上研究结果表明GPR55在肿瘤中可能是一个抑癌因子,本实验结果显示,过表达GPR55,细胞增殖抑制率和细胞凋亡率显著升高, CyclinD1、Bcl-2表达水平显著降低, Bax表达水平显著升高。CyclinD1是调控细胞周期的关键因子,其高表达会引起细胞过度增殖而导致癌变,低表达可控制癌细胞增殖^[20]。说明过表达GPR55可抑制舌鳞状癌细胞增殖,促进细胞凋亡。且本实验还发现隐丹参酮处理后GPR55表达水平升高,而低表达GPR55逆转了隐丹参酮对舌鳞状癌细胞的增殖抑制和凋亡促进作用。说明,隐丹参酮可能通过调控GPR55表达影响舌鳞状癌细胞的增殖和凋亡。

Wnt/ β -catenin信号通路在舌鳞状细胞癌的发生发展中具有重要的作用, β -catenin表达下调显著抑制舌鳞状细胞癌Tca8113细胞增殖、迁移,促进细胞凋亡^[21]。沉默 β -catenin抑制皮肤鳞状细胞癌细胞SCC12增殖^[22]。而激活Wnt/ β -catenin通路可促进食管鳞癌细胞上皮间质转化及转移^[23]。在本实验中,隐丹参酮处理舌鳞状细胞癌细胞后Wnt/ β -catenin信号通路中 β -catenin的表达显著降低,且隐丹参酮抑制了舌鳞状癌细胞增殖,促进细胞凋亡。说明隐丹参酮可能通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路而抑制舌鳞状癌细胞增殖,促进细胞凋亡。此外,低表达GPR55逆转了隐丹参酮对 β -catenin表达的抑制作用。提示,隐丹参酮可能通过GPR55调控Wnt/ β -catenin信号通路进而影响舌鳞状细胞癌进展。

综上所述,隐丹参酮可抑制舌鳞状癌细胞的增殖,促进细胞凋亡,其机制可能与调控GPR55及Wnt/ β -catenin信号通路有关。将可为舌鳞状细胞癌的治疗提供新思路和新靶点。

参考文献

- [1] 姜力豪, 欧阳举. 舌鳞状细胞癌研究进展[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(23): 3566-3568.
- [2] 安德兴. 抗肿瘤中药在癌症治疗与预防中的应用[J]. 中国医药指南, 2017, 15(9): 16-17.
- [3] 弓建华. 隐丹参酮抗肿瘤作用的研究进展[J]. 广东医学院学报, 2012, 30(1): 87-90.
- [4] 周南阳, 赵虹. 隐丹参酮诱导乳腺癌MDA-MB-231细胞凋亡的研究[J]. 中国现代医生, 2017, 55(34): 38-42.
- [5] 周南阳, 赵虹. 隐丹参酮对乳腺癌MDA-MB-231细胞迁移、侵袭的影响及其机制[J]. 中国现代医生, 2017, 55(35): 16-20.
- [6] 谢斐. 隐丹参酮诱导人肝癌HepG-2细胞凋亡作用研究[J]. 科技信息, 2012(28): 98-99.
- [7] 王颖. 隐丹参酮通过抑制JAK/STAT3信号通路提高舌鳞状细胞癌对紫杉醇化疗敏感性的实验研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2018.
- [8] PÉREZ-GÓMEZ E, ANDRADAS C, FLORES J M, et al. The orphan receptor GPR55 drives skin carcinogenesis and is upregulated in human squamous cell carcinomas [J]. *Oncogene*, 2013, 32(20): 2534-2542.
- [9] 王紫媛. GPR55表达与人喉鳞状细胞癌侵袭转移能力的关系[D]. 南昌: 南昌大学医学院, 2015.
- [10] HASENOEHRL C, FEUERSINGER D, STURM EM, et al. G protein-coupled receptor GPR55 promotes colorectal cancer and has opposing effects to cannabinoid receptor 1 [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(1): 121-132.
- [11] 申亚辉, 刘新禹, 康晓燕, 等. Wnt/ β -catenin信号通路在中枢神经系统发育、再生及变性性疾病中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(26): 84-87.
- [12] 王安训. 舌鳞状细胞癌侵袭和转移的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2016, 24(5): 261-266.
- [13] 葛宇清, 程汝滨, 陈喆. 隐丹参酮诱导肿瘤细胞凋亡的分子机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(12): 2631-2633.
- [14] 杨兴辉, 王海兵. 隐丹参酮抗肺腺癌作用的研究[J]. 浙江医学, 2019, 41(3): 210-215.
- [15] 卢玉婷, 李月红, 吉尚雷, 等. B细胞淋巴瘤-2家族蛋白与细胞凋亡[J]. 中国畜牧兽医, 2014, 41(1): 123-126.
- [16] 许云吉, 王松, 梁庆模. G蛋白偶联受体与肿瘤发生发展相关性研究现状[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(9): 712-716.
- [17] FERRO R, ADAMSKA A, LATTANZIO R, et al. GPR55 signaling promotes proliferation of pancreatic cancer cells and tumour growth in mice, and its inhibition increases effects of gemcitabine [J]. *Oncogene*, 2018, 37(49): 6368-6382.
- [18] KARGL J, ANDERSEN L, HASEN HRL C, et al. GPR55 promotes migration and adhesion of colon cancer cells indicating a role in metastasis [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(1): 142-154.
- [19] 邹瑞. lncRNA H19通过miR-675-5p/GPR55抑制舌鳞癌增殖、迁移与侵袭的研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2017.
- [20] 孙海媛, 白宇宏, 吴文慧. Survivin和细胞周期素D1在舌鳞状细胞癌中的表达及相互关系研究[J]. 河北医药, 2011, 33(4): 485-487.
- [21] 焦静, 王宁, 刘红涛, 等. β -catenin表达下调对舌鳞状细胞癌Tca8113细胞周期、细胞凋亡和细胞迁移的影响[J]. 口腔医学研究, 2011, 27(9): 767-771.
- [22] 李雪梅. Sox9介导Wnt/ β -catenin信号通路影响皮肤鳞癌细胞增殖的机制[D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- [23] 李蔚. IL-23通过Wnt/ β -catenin通路促进食管鳞状细胞癌上皮-间质转化的作用和机制研究[D]. 南京: 江苏大学, 2015.

(收稿日期: 2019-08-02, 修回日期: 2019-10-11)