doi:10.11659/jjssx.05E020096

·基础研究·

姜黄素调控 Wnt 信号通路抑制胃癌细胞上皮间质转化的研究

黄雅平[1],庄伊凡[2,3],程 晶[1],李 琴[1],林文东[1] (1.泉州医学高等专科学校基础医学部,福建 泉州 362000;2.厦门大学附属中山医院胃肠外科,福建 厦门 361000;3.厦门大学医学院胃肠肿瘤研究所,福建 厦门 361000)

[摘 要] **目的** 探讨姜黄素对人胃癌细胞株 BGC-823 上皮间质转化(EMT)的影响机制。**方法** 将细胞分为姜黄素干预组、TGF-β 组、BGC-823 细胞对照组、GES-1 细胞对照组。采用姜黄素(10 μmol/L)干预人胃癌细胞株 BGC-823,通过 MTT 试验检测胃癌细胞增殖能力;通过 Transwell 小室试验检测胃癌细胞侵袭功能改变;通过 Western blot 检测各组细胞 E-cadherin、Vimentin 蛋白及 Wnt 信号通路相关蛋白表达。**结果** TGF-β 诱导能够促进人胃癌细胞株 BGC-823 增殖($P<0.05$),胃癌细胞表现出更高的侵袭能力($P<0.01$),而姜黄素干预后胃癌细胞的增殖及侵袭能力均明显受抑制。Western blot 检测表明,TGF-β 诱导干预后,BGC-823 细胞 E-cadherin、Vimentin 蛋白水平升高,与此同时 GSK3β、β-catenin 及 c-Myc 的表达明显上调($P<0.01$);姜黄素干预能有效抑制胃癌细胞 EMT 作用,Wnt 信号通路蛋白水平显著下调($P<0.05$)。**结论** 姜黄素可以通过调控 Wnt/β-catenin 信号通路抑制胃癌细胞 EMT 作用,从而抑制肿瘤细胞的侵袭、转移,实现抗肿瘤作用。

[关键词] 姜黄素;胃肿瘤;上皮间质转化;浸润;侵袭;转移;Wnt 信号通路

[中图分类号] R735.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-05-20

Curcumin regulating Wnt signaling pathway to inhibit epithelial-mesenchymal transition of gastric carcinoma cells

HUANG Ya-ping[1], ZHUANG Yi-fan[2,3], CHENG Jing[1], LI Qin[1], LIN Wen-dong[1] (1. Basic Medicine Department, Quanzhou Medical College, Quanzhou Fujian 362000, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen Fujian 361000, China; 3. Institute of Gastrointestinal Cancer, Medicine College of Xiamen University, Xiamen Fujian 361000, China)

Abstract: Objective To investigate the influencing mechanism of Curcumin on epithelial-mesenchymal transition (EMT) of human gastric cancer BGC-823 cells. **Methods** Cells were divided into Curcumin intervention group, TGF-β group, BGC-823 cell control group and

[基金项目] 泉州市科技计划项目(2018N106S)

[通信作者] 庄伊凡,E-mail:624672993@qq.com

[11] Wang P, Liu G, Xu W, et al. Long noncoding RNA h19 inhibits cell viability, migration, and invasion via downregulation of irs-1 in thyroid cancer cells[J]. Technol Cancer Res Treat, 2017, 16(6): 1102-1112. doi:10.1177/1533034617733904.

[12] Ma B, Liao T, Wen D, et al. Corrigendum: Long intergenic non-coding RNA 271 is predictive of a poorer prognosis of papillary thyroid cancer [J]. Sci Rep, 2017, 7: 42321-42321. doi:10.1038/srep42321.

[13] Gerdes J, Lemke H, Baisch H, et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody ki-67[J]. J Immunol, 1984, 133(4): 1710-1715.

[14] 刘志春,赵 亮. PTEN 和 Ki-67 在甲状腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国普外基础与临床杂志,2016,23(11):1348-1352.

[15] Fan M, Li X, Jiang W, et al. A long non-coding RNA, ptcsc3, as a tumor suppressor and a target of mirnas in thyroid cancer cells[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(4): 1143-1146. doi:10.3892/etm.2013.933.

[16] Wu GW, Chen XZ, Peng J, et al. Millimeter wave treatment induces apoptosis via activation of the mitochondrial-dependent pathway in human osteosarcoma cells[J]. Int J Oncol, 2012, 40(5): 1543-1552. doi:10.3892/ijo.2012.1330.

[17] Liu K, Huang W, Yan DQ, et al. Overexpression of long intergenic non-coding RNA linc00312 inhibits the invasion and migration of thyroid cancer cells by down-regulating microrna-197-3p[J]. Biosci Rep, 2017, 37(4): BSR20170109. doi:10.1042/BSR20170109.

[18] Jaroslaw J, Andrew T, Sandya L, et al. Ptcsc3 is involved in papillary thyroid carcinoma development by modulating s100a4 gene expression [J]. J Clin Endocrinol Metabol, 2015, 100(10): E1370. doi:10.1210/jc.2015-2247.

[19] Eggo MC, Hopkins JM, Franklyn JA, et al. Expression of fibroblast growth factors in thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metabol, 1995, 80(3): 1006-1011. doi:10.1210/jcem.80.3.7533768.

[20] Tang ZN, Wang YC, Liu XX, et al. An immunohistochemical study of cthrc1, vimentin, e-cadherin expression in papillary thyroid carcinoma [J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2018, 32(8): 595-598. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.08.009.

[21] 侯东升,张 静,冯 丽,等. 熊果酸对甲状腺癌 TPC-1 细胞增殖的抑制作用[J]. 医学研究生学报,2020,33(7):720-725. doi:10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.07.009.

(编辑:贺绍梅)

GES-1 cell control group. Human gastric cancer BGC-823 was interfered by Curcumin (10 μmol/L), the proliferation ability of human gastric cancer cells was detected by MTT assay, the invasion of gastric cancer cells was detected by Transwell chamber assay and the expressions of E-cadherin, Vimentin protein and Wnt signaling pathway related proteins in all group were detected by Western blot. **Results** Induction of TGF-β could enhance the proliferation of human gastric cancer BGC-823 cells ($P<0.05$), and human gastric cancer BGC-823 cells showed higher invasion ability ($P<0.01$), but the proliferation ability and invasion ability of human gastric cancer BGC-823 cells were inhibited after the intervention of Curcumin. Western blot results showed that the protein levels of E-cadherin and Vimentin increased in BGC-823 cells which induced by TGF-β, and the expressions of GSK3β, β-catenin and c-Myc were signifiacntly increased ($P<0.01$). The EMT of human gastric cancer cells could be effectively inhibited by Curcumin, and the level of Wnt signaling pathway protein was significantly down-regulated ($P<0.05$). **Conclusion** Curcumin can inhibit EMT of human gastric cancer cells by regulating Wnt/β-catenin signaling pathway, so as to inhibit the invasion and metastasis of tumor cells and achieve anti-tumor effects.

Keywords: Curcumin; gastric carcinoma; epithelial-mesenchymal transition; infiltration; invasion; metastasis; Wnt signaling pathway

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,在全球癌症相关性死亡率中排第3位[1]。虽然胃癌的诊断及治疗已经取得了长足的进步,但近10年来患者的5年生存率并没有明显提高,术后复发和转移是其死亡的重要原因,居高不下的发病率和病死率已经使胃癌的研究与治疗成为了亟待解决的重大问题[2]。肿瘤的发生和发展是一个多因素、多阶段、多步骤的复杂过程,其中上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)被认为是胃癌侵袭和转移中的关键环节[3]。然而,EMT调控机制目前尚未完全阐明。

姜黄素作为姜黄属植物中的主要活性成分,具有抗癌、抗氧化、抗炎、清除自由基、抗微生物等多方面的药理作用[4]。有研究表明,姜黄素在多种肿瘤的预防和治疗中具有重要价值,其抗肿瘤活性可能源于对EMT作用的调节[5]。Wnt通路是EMT过程中重要的调控通路之一。Liang等[5]在膀胱癌的研究中揭示了姜黄素可能通过下调Wnt/β-catenin信号通路抑制慢性烟草暴露诱导的人尿路上皮细胞系SV-HUC-1细胞EMT,拮抗瘤干细胞特性,发挥抗肿瘤作用。然而,姜黄素对胃癌EMT的作用机制尚不明确。转化生长因子-β(transforming growth factor β, TGF-β)驱动EMT在癌症转移中发挥重要作用[6]。因此,本研究拟探讨姜黄素对TGF-β诱导的胃癌细胞株EMT作用的影响及Wnt/β-catenin信号通路的调控机制。

1 材料与方法

1.1 材料

细胞株:人胃癌细胞株BGC-823(上海尔丙生物科技有限公司);正常上皮细胞株GES-1(上海BioHermes公司)。药品和试剂:姜黄素(美国Sigma公司);Pierce® BCA Protein试剂盒(美国Thermo公司);兔抗人上皮细胞钙黏蛋白E(E-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、糖原合成酶激酶3β(GSK3β)、β-catenin、c-Myc多克隆抗体(美国Santa Cruz公司)。

1.2 细胞培养和分组

BGC-823细胞用含有10%胎牛血清的RPMI1640培养液在37 ℃、5% CO_2 的条件下进行培养,取对数生长期细胞进行分组,分为姜黄素干预组、TGF-β组、BGC-823细胞对照组、GES-1细胞对照组。根据前期研究以及相关文献[7],姜黄素干预组在BGC-823细胞培养基中加入姜黄素10 μmol/L及TGF-β 5 ng/mL;TGF-β组在BGC-823细胞培养基中加入TGF-β 5 ng/mL;GES-1细胞对照组及BGC-823细胞对照组加入与TGF-β组等体积缓冲液。

1.3 MTT试验检测胃癌细胞增殖情况

取处于对数生长期的各组细胞以3 000个/孔接种于96孔板,加入MTT溶液10 μL,37 ℃孵育,细胞贴壁后,姜黄素干预组加入10 μmol/L姜黄素诱导培养24 h、48 h、72 h、96 h,置于酶标仪检测各孔的吸光度OD值(490 nm),评估细胞增殖活性,每组设置3个复孔。

1.4 Transwell小室试验检测胃癌细胞侵袭能力

姜黄素干预诱导72 h后收集各组细胞,调整浓度,去血清饥饿后制备细胞悬液,24孔板每孔上室加200 μL细胞悬液,下室加500 μL 20% FBS培养基,恒温培养12 h,高倍镜下(×200)观察,随机取6个视野计数迁移至小室滤膜下室面的平均细胞数。

1.5 Western blot检测相关蛋白表达

按照蛋白提取步骤收集和提取各组细胞总蛋白,BCA法测定各组细胞的总蛋白量,将测完浓度的蛋白样品按照4∶1的比例加入5×上样缓冲液中,100 ℃变性10 min,进行Western blot检测。每组各取50 μg上样,电泳转膜,转膜结束后,取下PVDF膜置于含有5%脱脂奶粉的封闭液中进行封闭,置平台摇摆器上室温缓慢摇动1 h。加入已稀释好的一抗,4 ℃摇床孵育过夜,TBST漂洗。倒掉漂洗液,加入已配制好的二抗

孵育液,室温下置于水平摇摆床上摇晃 1 h,TBST 漂洗。暗室内取 ECL 试剂盒 A、B 液各 500 μL,混合摇匀,配置成发光试剂,滴加在 PVDF 膜上(有蛋白面朝上),显色,曝光。以 GAPDH 为内参,检测 E-cadherin、Vimentin、GSK3β、β-catenin 及 c-Myc 蛋白表达量。

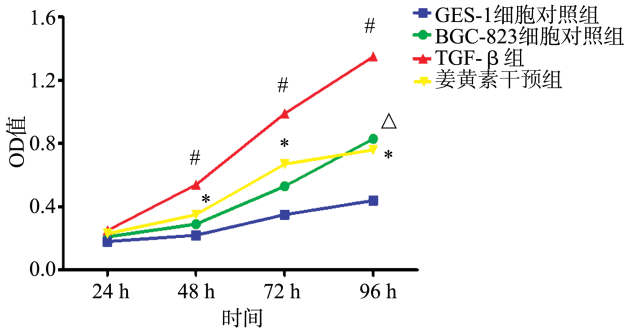
1.6 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,每组实验重复 3 次,结果以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多个样本均数比较用单因素方差分析,两两比较用最小显著差法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 姜黄素干预抑制 TGF-β 诱导的胃癌细胞增殖

BGC-823 细胞对照组仅在培养 96 h 时 OD 值与 GES-1 细胞对照组相比差异有统计学意义[(0.83 ± 0.07)*vs.* (0.44 ± 0.06),$P<0.05$],其余时间点差异均无统计学意义($P>0.05$)。TGF-β 组于 48 ~ 72 h 获得最大增长速率,72 h 时 OD 值达(0.99 ± 0.06),48 h、72 h、96 h OD 值均高于 BGC-823 细胞对照组($P<0.05$),说明 TGF-β 诱导能够增强 BGC-823 细胞增殖能力。而姜黄素干预组于 72 h 及 96 h 后,细胞的生长明显受到抑制,OD 值分别降低到(0.67 ± 0.04)、(0.76 ± 0.05),48 h、72 h、96 h OD 值均明显低于 TGF-β 组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。姜黄素干预组与 BGC-823 细胞对照组相比,各个时间点 OD 值差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1。

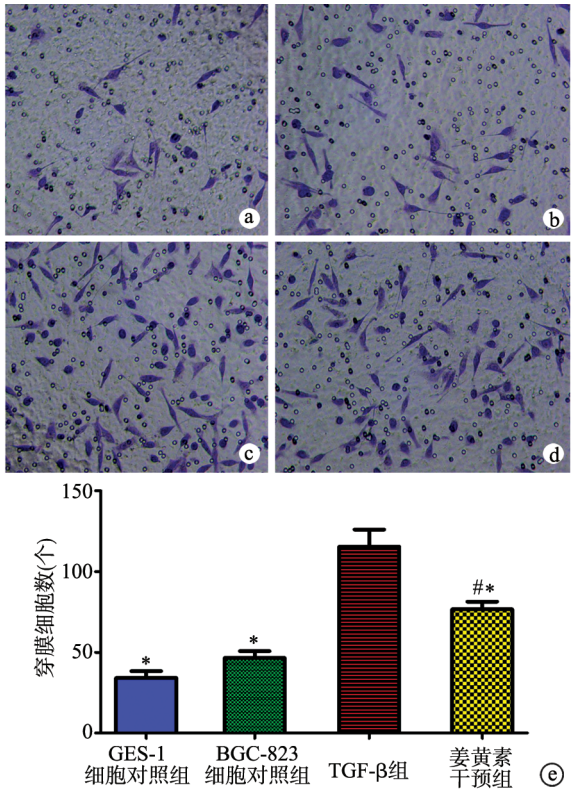


*:与 TGF-β 组比较,$P<0.05$;#:与 BGC-823 细胞对照组比较,$P<0.05$;△:与 GES-1 细胞对照组比较,$P<0.05$

图 1 姜黄素抑制 TGF-β 诱导的胃癌细胞增殖能力

2.2 姜黄素干预削弱胃癌细胞侵袭能力

与 BGC-823 细胞对照组相比,TGF-β 组中胃癌细胞通过 TGF-β 诱导,穿膜细胞数由诱导前的(46.55 ± 7.27)个增加至诱导后的(115.50 ± 18.45)个,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与 TGF-β 组比较,姜黄素干预组中胃癌细胞经姜黄素干预后,穿膜细胞数由诱导前的(115.50 ± 18.45)个减少至诱导后的(76.75 ± 8.10)个,差异具有统计学意义($P<0.05$)。姜黄素干预组中胃癌细胞穿膜细胞数较 BGC-823 细胞对照组及 GES-1 细胞对照组高($P<0.05$)。GES-1 细胞对照组与 BGC-823 细胞对照组比较,穿膜细胞数差异无统计学意义($P=0.11$),见图 2。

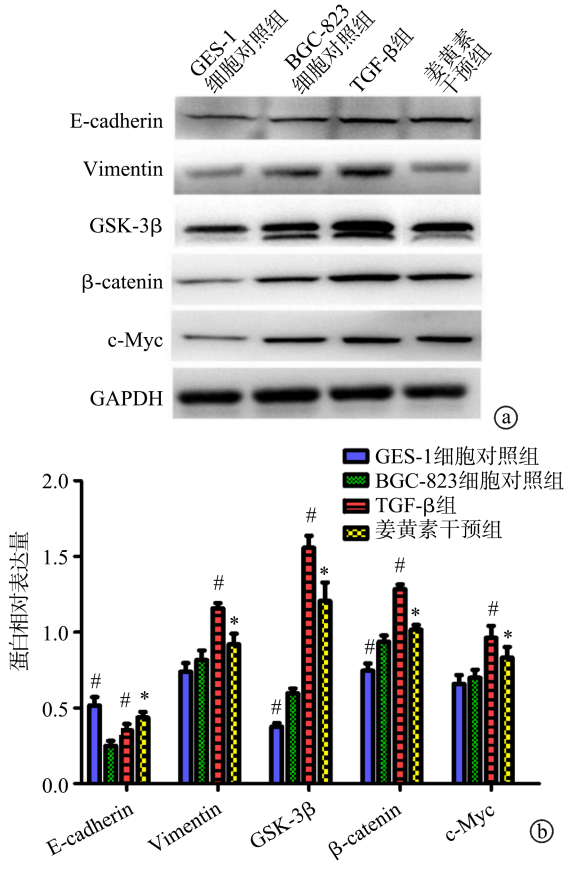


a:GES-1 细胞对照组;b:BGC-823 细胞对照组;c:TGF-β 组;d:姜黄素干预组;e:各组穿膜细胞数柱状分析图 *:与 TGF-β 组比较,$P<0.05$;#:与 BGC-823 细胞对照组比较,$P<0.05$

图 2 姜黄素削弱胃癌细胞 TGF-β 相关的侵袭能力(×200)

2.3 Wnt/β-catenin 信号通路以及 EMT 相关蛋白表达改变

TGF-β 组与 BGC-823 细胞对照组比较,Wnt 信号通路的标志蛋白 GSK3β、β-catenin 及 c-Myc 蛋白表达均显著上调,同时上皮表型蛋白 E-cadherin 以及间质表型蛋白 Vimentin 表达上调($P<0.05$)。与 TGF-β 组比较,姜黄素干预组 GSK3β、β-catenin 及 c-Myc 蛋白表达明显受到抑制,同时 E-cadherin 蛋白上调,Vimentin 蛋白表达下调($P<0.05$)。姜黄素干预组 E-cadherin 及 GSK3β 蛋白表达明显高于 BGC-823 细胞对照组($P<0.05$)。在 BGC-823 细胞对照组中,E-cadherin 蛋白表达低于 GES-1 细胞对照组,GSK3β 及 β-catenin 蛋白表达高于 GES-1 细胞对照组,而 Vimentin 及 c-Myc 蛋白表达 2 组之间差异无统计学意义($P>0.05$),见图 3。



a:Western blot 检测相关蛋白结果;b:各组蛋白相对表达量分析图 *:与 TGF-β 组比较,$P<0.05$;#:与 BGC-823 细胞对照组比较,$P<0.05$

图 3 姜黄素下调 Wnt/β-catenin 通路抑制胃癌细胞 EMT 作用

3 讨论

虽然近年来胃癌的早期诊断和治疗取得了阶段性的进展,但胃癌仍然是具有高病死率和不良预后特征的主要肿瘤之一[2,8]。本课题组前期研究证实,胃癌细胞侵袭转移和肿瘤干细胞特性与 EMT 过程密切相关[9]。EMT 即上皮细胞在特定的生理和病理情况下向间质细胞转化的现象,上皮细胞失去极性及细胞间的紧密连接和黏附连接,变成具备间质细胞形态和特性的细胞[10]。EMT 样的细胞形态学改变不仅存在于肿瘤的转移灶中,在许多原发肿瘤组织切片中亦可观察到[11]。在多种临床肿瘤的研究中证实,EMT 过程能够赋予细胞迁移和侵袭特性,诱导干细胞特性,有助于诱导免疫抑制,与患者预后不良密切相关[12]。在 EMT 的触发和完成过程中信号通路和转录因子均有参与。Wnt 信号通路是进化上相对保守的信号通路,涉及多种生物学过程,也是包括胃癌在内的肿瘤侵袭转移的重要机制。钙黏蛋白/β-catenin 复合体在维持上皮细胞表型、正常细胞连接和组织之间的稳定连接方面具有重要意义[13]。E-cadherin 的异常表达是 EMT 过程的关键环节。本研究发现,TGF-β 暴露可诱导人胃癌细胞株 BGC-823 增殖能力提高,细胞侵袭能力加强,E-cadherin 等 EMT 相关蛋白分子表达改变。

近年来,白藜芦醇、姜黄素、益生元等天然产品的抗肿瘤特性越来越受到学者们关注[14]。在 LPS 诱导乳腺癌细胞 MCF-7 EMT 的研究中,Huang 等[15]证实 20 μmol/L 姜黄素干预能在细胞水平重塑 E-cadherin 表达,下调 Vimentin 表达,发挥抑制肿瘤细胞侵袭、转移和增殖的作用。此外,有研究证实姜黄素及其类似物在体内胃癌模型及体外肿瘤细胞中均能靶向治疗 EMT 相关的肿瘤,延缓肿瘤进一步发展[16-18]。其中,Azuine 等[17]利用雌性昆明小鼠的早期胃癌模型证实了姜黄素能够与诱变剂直接作用,发挥有效的化学抗肿瘤活性。本研究根据课题组前期研究以及相关参考文献[7],将姜黄素浓度定为 10 μmol/L。Zhang 等[7]在结肠癌的 EMT 研究中发现,10 ~ 15 μmol/L 姜黄素浓度具有显著下调 EMT 的作用。本研究从细胞学研究角度,利用姜黄素体外孵育胃癌细胞 BGC-823,发现 TGF-β 诱导的 EMT 过程能够得到有效抑制,经典的 EMT 标志蛋白 E-cadherin 表达上调,Vimentin 表达下调;同时细胞增殖及侵袭能力均显著下降。β-catenin 分子是 Wnt 信号通路的核心蛋白,存在于细胞质中,从破坏的钙黏蛋白/β-catenin 复合物中分离出来,有助于核易位以及 EMT 和肿瘤发生中几个基因的转录激活[19]。本研究检测 Wnt 信号通路的标志蛋白 GSK3β、β-catenin 及 c-Myc 发现,姜黄素干预对 Wnt 信号通路蛋白分子表现出明显的抑制作用,与 Yen 等[20]研究报道相类似。该研究发现在卵巢癌细胞系中,姜黄素能调节 Wnt/β-catenin 信号通路,抑制癌细胞集落的形成,可在下调 EMT 过程中调控细胞迁移,有效延缓卵巢癌进展。但是 Paramita 等[21]发现,在内皮素诱导的乳腺癌细胞体外培养中,8 周的姜黄素负荷并没能逆转这种细胞的形态学改变以及 EMT 过程。目前还没有确切的证据能够解释这种差异。本研究推测不同浓度的姜黄素可能在 ROS 调节中具有显著差异甚至相反的调节作用,该调节作用可能进一步促进 TGF-β(诱变剂)的合成,激活 TGF-β 复合体及下游信号通路并参与 EMT 调控。亦有学者认为 Wnt 信号在不同组织细胞来源的癌症中的表达情况存在差异[22]。另有文献报道,姜黄素虽为水溶性,但是姜黄素在中性和碱性条件下并不稳定,甚至能够快速水解和降解,可能因此降低其生物利用度[23]。此外,快速的代谢和系统消除是导致系统生物利用度降低的关键因素。因此,

本研究认为不同策略的姜黄素纳米剂型制备尤为关键,这也是姜黄素临床抗癌应用中亟待解决的关键问题。

总的来说,姜黄素干预能抑制胃癌细胞 TGF-β 诱导的 EMT 过程,可能通过下调 Wnt/β-catenin 信号通路相关蛋白表达,降低肿瘤细胞增殖和侵袭转移能力。本研究为姜黄素在胃癌患者中的治疗应用提供新的方向和基础。

[参考文献]

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394 – 424. doi: 10.3322/caac.21492.

[2] Cui XL, Li KJ, Ren HX, et al. Extract of Cycas revoluta Thunb. enhances the inhibitory effect of 5-fluorouracil on gastric cancer cells through the AKT-mTOR pathway[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(15): 1854 – 1864. doi: 10.3748/wjg.v25.i15.1854.

[3] Chen YH, Liu J, Wang W, et al. High expression of hnRNPA1 promotes cell invasion by inducing EMT in gastric cancer[J]. Oncol Rep, 2018, 39(4): 1693 – 1701. doi: 10.3892/or.2018.6273.

[4] Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(11): 1325 – 1348. doi: 10.1111/bph.13621.

[5] Liang Z, Lu L, Mao J, et al. Curcumin reversed chronic tobacco smoke exposure induced urocystic EMT and acquisition of cancer stem cells properties via Wnt/β-catenin[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(10): e3066. doi: 10.1038/cddis.2017.452.

[6] Luo Y, Wu J, Wu Q, et al. miR-577 regulates TGF-β induced cancer progression through a SDPR-modulated positive-feedback loop with ERK-NF-κB in gastric cancer[J]. Mol Ther, 2019, 27(6): 1166 – 1182. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.02.002.

[7] Zhang CY, Xu YJ, Wang HW, et al. Curcumin reverses irinotecan resistance in colon cancer cell by regulation of epithelial-mesenchymal transition[J]. Anticancer Drugs, 2018, 29(4): 334 – 340. doi: 10.1097/CAD.0000000000000599.

[8] Hassanalilou T, Ghavamzadeh S, Khalili L. Curcumin and gastric cancer: a review on mechanisms of action[J]. J Gastrointest Cancer, 2019, 50(2): 185 – 192. doi: 10.1007/s12029 – 018 – 00186 – 6.

[9] 庄伊凡,骆启聪,游剑虹,等. R-钙黏蛋白对胃癌细胞生物学特性和上皮-间充质转化的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(7): 1248. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001 – 9030.2017.07.057.

[10] Lee HM, Hwang KA, Choi KC. Diverse pathways of epithelial mesenchymal transition related with cancer progression and metastasis and potential effects of endocrine disrupting chemicals on epithelial mesenchymal transition process[J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 457: 103 – 113. doi: 10.1016/j.mce.2016.12.026.

[11] Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, et al. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease[J]. J Cell Biol, 2006, 172(7): 973 – 981. doi: 10.1083/jcb.200601018.

[12] Vaquero J, Guedj N, Clapéron A, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cholangiocarcinoma: from clinical evidence to regulatory networks[J]. J Hepatol, 2017, 66(2): 424 – 441. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.010.

[13] Ghahhari NM, Babashah S. Interplay between microRNAs and WNT/β-catenin signalling pathway regulates epithelial-mesenchymal transition in cancer[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(12): 1638 – 1649. doi: 10.1016/j.ejca.2015.04.021.

[14] Cui QB, Yang DH, Chen ZS. Specialissue: natural products: anticancer and beyond[J]. Molecules, 2018, 23(6): 1246. doi: 10.3390/molecules23061246.

[15] Huang T, Chen Z, Fang L. Curcumin inhibits LPS-induced EMT through downregulation of NF-κB-Snail signaling in breast cancer cells[J]. Oncol Rep, 2013, 29(1): 117 – 124. doi: 10.3892/or.2012.2080.

[16] Cai X, Huang W, Qiao Y, et al. Inhibitory effects of curcumin on gastric cancer cells: a proteomic study of molecular targets[J]. Phytomedicine, 2013, 20(6): 495 – 505. doi: 10.1016/j.phymed.2012.12.007.

[17] Azuine MA, Kayal JJ, Bhide SV. Protective role of aqueous turmeric extract against mutagenicity of direct-acting carcinogens as well as benzo[alpha]pyrene-induced genotoxicity and carcinogenicity[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1992, 118(6): 447 – 452. doi: 10.1007/BF01629428.

[18] Pricci M, Girardi B, Giorgio F, et al. Curcumin and colorectal cancer: from basic to clinical evidences[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2364. doi: 10.3390/ijms21072364.

[19] Tafrihi M, Nakhaei Sistani R. E-Cadherin/β-Catenin complex: a target for anticancer and antimetastasis plants/plant-derived compounds[J]. Nutr Cancer, 2017, 69(5): 702 – 722. doi: 10.1080/01635581.2017.1320415.

[20] Yen HY, Tsao CW, Lin YW, et al. Regulation of carcinogenesis and modulation through Wnt/β-catenin signaling by curcumin in an ovarian cancer cell line[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 17267. doi: 10.1038/s41598 – 019 – 53509 – 3.

[21] Paramita P, Wardhani BW, Wanandi SI, et al. Curcumin for the prevention of epithelial-mesenchymal transition in endoxifen-treated mcf-7 breast cancer cel[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(5): 1243 – 1249. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.5.1243.

[22] Chien AJ, Moore EC, Lonsdorf AS, et al. Activated Wnt/beta-catenin signaling in melanoma is associated with decreased proliferation in patient tumors and a murine melanoma model[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(4): 1193 – 1198. doi: 10.1073/pnas.0811902106.

[23] Bose S, Panda AK, Mukherjee S, et al. Curcumin and tumor immune-editing: resurrecting the immune system[J]. Cell Div, 2015, 10: 6. doi: 10.1186/s13008 – 015 – 0012 – z.

(编辑:左艳芳)