

# 中药抑制肿瘤上皮间质转化的研究

朱耀东, 刘延庆\*

(扬州大学医学院中西医结合临床医学系肿瘤研究室, 江苏扬州 225009)

**[摘要]** 从中药单体和复方制剂两方面对中药抑制肿瘤上皮-间质转化(EMT)的研究进展作一整理,并总结了传统中医药与现代药理机制之间的关联,上皮-间质转化是上皮细胞通过特定的程序转化为间质细胞的生物学过程,在肿瘤的侵袭转移过程中起重要作用,但至今尚缺乏有效的治疗药物。中药单体成分及复合方剂抑制肿瘤 EMT 的基础和临床研究进行了很多,有些药物已经在临床中应用并经证实疗效确切,亦有些药物目前尚处于基础实验阶段,中药单体的作用机制较复方制剂进展迅速。但 EMT 的调控是个复杂的过程,需要寻找更加特异的靶点,特异性地抑制调控 EMT 的过程;同时需要积累更多的临床经验,兼顾临床疗效、不良反应及耐药现象。相信随着对 EMT 研究方法的不断改进和理论的完善,中药抑制 EMT 的研究必将受到越来越多的关注,对于实现中药现代化起到重要意义。

**[关键词]** 中药; 肿瘤; 上皮间质转化

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)06-0228-05

**[doi]** 10.11653/syfj2014060228

## Research of Mechanism of Chinese Herbal Drug on Epithelial-mesenchymal Transition against Cancer

ZHU Yao-dong, LIU Yan-qing\*

(Cancer Research Institute, Medical College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China)

**[Abstract]** Epithelial-mesenchymal transition (EMT) refers to the process by which cells transit from epithelial phenotype to mesenchymal phenotype. It plays an important role in the invasion and metastasis of carcinomas, but lack of effective therapeutic drugs so far. Chinese material medica which is capable of inhibiting EMT in tumor with minimal adverse side effects, curative effects and multiple targets in an attractive resource library and has aroused more and more concern. The research is about the newest progress of effect and mechanism of Chinese herbal drug monomer and compound against cancer and summarizes the association between therapeutic principle of traditional Chinese medicine and modern pharmacological mechanisms, in order to provide some references and clues to the drug development for EMT.

**[Key words]** Chinese herbal drug; tumor; epithelial-mesenchymal transition

上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal

transition, EMT)是指上皮细胞在形态学上发生向成纤维细胞或间质细胞表型转变并获得迁移能力的过程。EMT是人类胚胎发育中的一个基本过程,使在特殊部位产生的上皮细胞从上皮组织分离并迁移到其他位置,是正常发育、伤口愈合等生理过程的基础<sup>[1]</sup>。

近年来,科研人员发现 EMT 在肿瘤形成及致病过程中起到至关重要的作用。肿瘤上皮细胞的膜蛋白受体与生长因子、细胞外基质分子结合,激发细胞内一系列信号级联反应,最终导致 E-钙黏蛋白 (E-cadherin, E-cad) 下调和 N-钙黏蛋白 (N-cadherin, N-

**[收稿日期]** 20130513(021)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81274141);江苏省自然科学基金项目(BK2012686);江苏省中医药科技项目(LZ11210)

**[第一作者]** 朱耀东,博士研究生,中医师,从事中西医结合临床肿瘤学研究, Tel: 18762321144, E-mail: zhuyaodong2010@163.com

**[通讯作者]** \*刘延庆,教授,主任中医师,博士生导师,从事中西医结合临床肿瘤学研究, Tel: 13905278844, E-mail: liuyq@yzu.edu.cn

cad)上调,中间纤维的表达由角蛋白(keratin)转化为波形蛋白(vimentin),细胞失去彼此间连接,成为具有孤立性、能动性的间质表型细胞,对凋亡调节、细胞毒药物产生耐受。之后,间质表型的细胞与细胞外间质建立新的连接,在相关调节因子共同作用下,肿瘤细胞经淋巴管和血管到达靶器官,通过间质-上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)最终形成与原发灶同源的转移瘤<sup>[2]</sup>。大量研究表明,多种信号通路、细胞因子、转录因子、病毒癌基因、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、微小RNA(microRNA, miRNA)均参与了肿瘤EMT的调控过程<sup>[3]</sup>。最新研究表明,肿瘤的EMT过程除了参与肿瘤的侵袭、转移外,还参与了与肿瘤干细胞样细胞(cancer stem-like cells, CSLCs)或称肿瘤起始细胞(tumor-initiating cells, TICs)类似性质的肿瘤自我更新、肿瘤发生并增强了肿瘤耐药性<sup>[4]</sup>。

由于EMT所带来的种种结果在临床上都具有非常重要的意义,因此抑制EMT的过程成为了一个相当有前景的治疗方案。目前已有上百篇关于抑制肿瘤相关EMT的文献报道,其中包括细胞因子、转录因子、miRNA、单克隆抗体、小分子药物及中药<sup>[5]</sup>。研究发现部分中药单体成分及复合方剂表现出一定的抗肿瘤及抗EMT的效果,这可能会对今后的药物开发有一定的指导意义。

## 1 中药单体

### 1.1 姜黄素

姜黄素(curcumin)是中药姜黄、郁金根茎中提取的一种黄色酸性酚类物质,因其对多种肿瘤的抑制作用,被视为有极大开发前景的肿瘤预防及治疗药物。Huang等<sup>[6]</sup>发现脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可诱导的人乳腺癌MCF-7细胞、MDA-MB-231细胞发生EMT,在加入姜黄素干预后,细胞中转录因子Snail、核因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)明显下调,随之EMT细胞形态和EMT标志蛋白分子变化发生逆转;提示姜黄素可抑制LPS诱导乳腺癌细胞EMT的改变,其可能机制与抑制NF- $\kappa$ B通路的活性、下调Snail的表达有关。Bin等<sup>[7]</sup>报道,缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF-1 $\alpha$ )是人前列腺癌细胞发生EMT的一个重要上游信号,缺氧诱导的HIF-1 $\alpha$ 高表达可激活Snail的表达上调,导致细胞发生E-cad等上皮标志丢失和vimentin等间质标志获得的EMT改变,同时使具有原癌基因活性的miR-21表达上调;而姜黄素类似物CDF可明显抑制缺氧诱

导的EMT,使E-cad的表达增加和vimentin的表达减少,通过抑制HIF-1 $\alpha$ 的表达,降低miR-21的表达,下调Snail的表达而达到抑制肿瘤EMT的目的。

### 1.2 槲皮素

槲皮素(quercetin)是天然存在的一种黄酮类化合物,广泛存在于多种中草药中,能抑制多种肿瘤细胞的增殖,促细胞分化,诱导细胞凋亡,并且可以逆转肿瘤细胞的耐药性,是颇具应用前景的抗癌药物之一。Wen等<sup>[8]</sup>研究发现人类头颈部癌肿瘤起始细胞(head and neck cancer tumor initiating cells, HNC-TICs)具有EMT的性质,表现为乙醛脱氢酶1(aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1)的活性增强,其增殖和侵袭、迁移能力显著提高;而槲皮素可以在体外抑制HNC-TICs的增殖,降低其自我更新能力,下调ALDH1的活力,抑制转录因子Twist的活化,下调N-cad, vimentin的表达,抑制EMT的发生。Chen等<sup>[9]</sup>研究报道,人类口腔癌细胞在EMT促进条件下获得间质表型和抗凋亡能力的同时,也可以获得肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的特性,并且热休克蛋白27(Heat shock protein 27, Hsp27)活性增强,多药耐药基因1(multidrug resistance gene 1, MDR1)表达水平升高,使细胞对顺铂耐受;而槲皮素能有效抑制EMT现象,使细胞侵袭和迁移能力降低,并逆转细胞耐药,其机制可能与阻断p38MAPK信号通路,下调Hsp27和MDR1的表达,抑制转录因子Twist的活化,导致E-cad表达增强, vimentin的表达减弱有关。

### 1.3 木犀草素

木犀草素(luteolin)是广泛存在于自然界中的天然黄酮类化合物,因其具有广泛的药理学活性,长期以来在民间被人们用来治疗多种疾病,如高血压、炎症和肿瘤。木犀草素对多种恶性肿瘤细胞有显著的抑制作用,并能抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。Ruan等<sup>[10]</sup>研究发现,木犀草素在体外能够抑制低氧诱导的恶性黑色素瘤B16F10细胞的侵袭、迁移和EMT,抑制C57BL/6小鼠恶性黑色素瘤的生长和转移;其机制可能是通过下调整合素 $\beta$ 3的表达,下调FAK/Src信号通路,抑制转录因子ZEB1、Snail、Slug的活化,导致E-cad表达增强, N-cad、vimentin的表达减弱,从而抑制恶性黑色素瘤的EMT。Lin等<sup>[11]</sup>通过质粒转染技术和基因沉默技术发现MMP-9可诱导鳞状细胞癌发生EMT,其机制可能是MMP-9通过降解E-cad促进 $\beta$ -catenin入核,调控slug的表达,进而抑制E-cad的表达,诱导EMT的发生;同时木犀草素可以通过抑制PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$ 信号通路,抑制Twist, Slug, MMP-9的活

化,导致鳞状细胞癌中 E-cad 表达增强, N-cad, vimentin 的表达减弱,从而抑制鳞状细胞癌的 EMT。

**1.4 白藜芦醇** 白藜芦醇(resveratrol)为近年来发现的具有多种生物活性的多酚化合物。研究表明,白藜芦醇具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化以及神经保护等多种生物活性。近年来,其抗肿瘤作用引起广泛关注,被认为是最具有希望的天然肿瘤化学预防剂之一。Danile 等<sup>[12]</sup>报道,表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)能诱导的人乳腺癌 MCF-7 细胞发生 EMT,使细胞形态发生变化,细胞侵袭和迁移能力增强,转录因子 Snail, ZEB1, ZEB2 表达上调, E-cad 表达下调, N-cad, vimentin 表达上调;而当 EGF 和白藜芦醇联合使用时,能够有效的抑制 EMT 现象,其机制可能是通过抑制 ERK 信号通路参与 Snail 和 E-cad 的表达调控来实现的。Hu 等<sup>[13]</sup>研究发现,在 HNC-TICs 中, ALDH1, CD44, Oct4, Nanog, Nestin 等肿瘤干细胞相关基因显著上调,而且成瘤能力也明显增强;而白藜芦醇可降低其增殖能力和自我更新能力,并能明显下调肿瘤干细胞标志物的表达,同时抑制 EMT 转录因子 ZEB1 和 Slug 的表达,抑制 EMT 的进程,并降低肿瘤细胞侵袭、转移和体内成瘤能力。

**1.5 薯蓣皂苷元** 薯蓣皂苷元(diosgenin)是从穿山龙中分离得到的一种植物甾体化合物。近年来,其抗肿瘤作用引起了研究者极大关注。Chang 等<sup>[14]</sup>研究了薯蓣皂苷元对人类前列腺癌 EMT 的影响,发现薯蓣皂苷元可以抑制肝细胞生长因子(hepatocyte growth-promotting factor, HGF)诱导的人前列腺癌 DU145 细胞侵袭、迁移和 EMT,其机制可能是抑制 Akt 活性并下调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,降低 Mdm2 基因的异常表达阻断 p53 泛素化通路,使 p53 蛋白迅速增加,从而下调 Vimentin 的表达而抑制 EMT 的发生。

**1.6 丹参酮 II<sub>A</sub>** 丹参酮 II<sub>A</sub>(tanshinone II<sub>A</sub>, TS II<sub>A</sub>)为丹参主要有效成分之一,最早用于治疗心脑血管疾病。近年来研究发现,TS II<sub>A</sub>对等多种肿瘤细胞具有显著的杀伤作用。Wang 等<sup>[15]</sup>通过建立了肝脏切除术后微小肝癌复发模型,发现微小肝癌的增长和转移的程度与肝脏部分切除术的体积以及肝脏再生的程度有关,其机制可能是由于术后加速了微小肝癌组织的缺氧,诱导 HIF-1 $\alpha$  表达上调,直接作用于肝癌细胞产生,亦可能是缺氧或 HIF-1 $\alpha$  表达上调通过促进 Snail 表达,抑制 E-cad 表达,间接导致 EMT 的发生发展而产生;而 TS II<sub>A</sub>可以明显缓解

肿瘤组织的缺氧,通过下调 HIF-1 $\alpha$ , Snail, N-cad, vimentin 的表达,上调 E-cad 的表达而抑制 EMT 进程。

**1.7 染料木黄酮** 染料木黄酮(genistein)是大豆在生长过程中形成的次级代谢产物,近年来研究显示其具有显著防治肿瘤的效果。染料木黄酮通过包括抗雌激素样作用、引起肿瘤细胞凋亡、影响酪氨酸蛋白酶活性、抑制肿瘤血管新生、抗氧化作用、抑制 DNA 异构酶活性、抑制肿瘤的侵袭转移等多样性的分子机制发挥抗肿瘤作用。近年来,其抑制肿瘤 EMT 的功效得到世界各国学者极大的关注。Han 等<sup>[16]</sup>研究了 genistein 对人胰腺癌 PANC-1 细胞侵袭、迁移和 EMT 的影响。结果发现,genistein 可以抑制转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )诱导的人胰腺癌 PANC-1 细胞发生 EMT,下调 MMP-2, MMP-9 以及 u-PA 的表达。其机制可能是通过抑制 Smad4 基因的表达,抑制 Smad4 与 Smad2/3 复合体的结合,从而抑制 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路,上调 E-cad 的表达,下调 vimentin 的表达,而达到抑制 EMT 的目的。Bin 等<sup>[17]</sup>研究了 Notch 信号通路、EMT 及 CSCs 与人胰腺癌的关系,在人胰腺癌 AsPC-1 细胞内过表达 Notch-1 胞内段活性部分,模拟细胞 Notch 途径上调,发现 Notch 信号的上调能引起肿瘤细胞形态发生改变,侵袭和迁移能力增强,发生 EMT;同时将人工合成的 miR-200b 转染 AsPC-1 细胞,可以下调 ZEB1 及 ZEB2 表达,维持 E-cad 表达水平,阻滞 EMT 过程,从而抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移能力,提示 Notch-1 信号通路过度表达,容易通过调控 miR-200b 和 CSCs 的自我更新能力发生 EMT。同时发现 genistein 能明显逆转人胰腺癌细胞的 EMT 进程,其机制与增强 miR-200b 的表达,抑制 ZEB1, ZEB2, Notch-1 的表达,上调 E-cad 的表达,下调 vimentin 的表达有关。

**1.8 表没食子儿茶素没食子酸酯** 表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)是绿茶中茶多酚的主要成分,其抗肿瘤作用涵盖肿瘤的生长、侵袭、转移等多个方面。Liu 等<sup>[18]</sup>探讨了 EGCG 对人类非小细胞肺癌 A549 细胞、NCI-H1299 细胞 EMT 的影响,发现 EGCG 能明显 TGF- $\beta$  诱导的 EMT,使 E-cad 的表达增加和 vimentin 的表达减少,通过抑制 ZEB1, Snail, Slug, Twist 等转录因子的活化,降低 p-Smad2 和 p-ERK1/2 的水平达到抑制肿瘤 EMT 的目的。Tang 等<sup>[19]</sup>研究发现 Sonic Hedgehog 信号通路在维持人类胰腺癌 CSCs 表型中

发挥了重要作用。EMT 及 Sonic Hedgehog 信号通路的激活可上调肿瘤干细胞相关基因 Nanog, c-Myc, Oct4 的表达,加强细胞侵袭转移能力和体内成瘤能力;而 EGCG 可抑制胰腺癌 CSCs 的增殖,降低其自我更新能力,并能明显下调 Nanog, c-Myc, Oct4 的表达,抑制 EMT 的进程,其机制与抑制 Sonic Hedgehog 信号通路有关。

**1.9 其他** 此外,人参皂苷<sup>[20]</sup>、蛇床子素<sup>[21]</sup>、五味子乙素<sup>[22]</sup>、漆树黄酮<sup>[23]</sup>等经研究证实能够抑制肿瘤 EMT 的发生。

## 2 中药复方制剂

**2.1 松友饮** 松友饮主要含黄芪、丹参、枸杞子、制鳖甲和焦山楂等 5 味中药提取物,具有益肾养肝、调和气血的功效。Xiong 等<sup>[24]</sup>用奥沙利铂 (oxaliplatin, Oxa) 对人肝癌细胞株 MHCC97L 和 HepG2 进行体外冲击化疗,获得残癌细胞株 MHCC97L-Oxa 和 HepG2-oxa。结果发现与母细胞株比较,MHCC97L-oxa 和 HepG2-oxa 细胞显示出显著增强的运动能力和侵袭能力而增殖能力则显著下降。MHCC97L-oxa 和 HepG2-oxa 细胞在形态和分子表型上明显区别于 MHCC97L 和 HepG2,呈现出间质细胞形态,伴有 E-cad 表达显著下调,N-cad, vimentin 以及转录因子 Snail 表达显著增强,细胞呈现 EMT。然后将 MHCC97L-oxa 和 HepG2-oxa 细胞重新接种裸鼠后,其肺转移率明显增高。而中药松友饮可以在体外抑制 MHCC97L-oxa 和 HepG2-oxa 细胞的侵袭和迁移能力,在体内减少肺转移的发生,减轻肺转移的程度;其机制可能与上调 E-cad 的表达,下调 N-cad, Vimentin 的表达,抑制 EMT 的发生有关。

**2.2 胃肠安** 胃肠安由太子参、炒白术、茯苓、姜半夏、青皮、陈皮、牡蛎、夏枯草等组成,具有健脾理气、软坚散结的功效。沈克平等<sup>[25-26]</sup>通过体内外实验探讨了胃肠安对人胃癌 EMT 的影响。发现胃肠安在体外可逆转 TGF- $\beta$  诱导的人胃癌 SGC-7901 细胞 EMT 的发生,在体内可抑制人胃癌裸鼠皮下移植瘤的生长、转移。其机制主要通过抑制 AKT, TrkA/B, p38MAPK 磷酸化,降低转录因子 Twist, Snail 的表达,上调 E-cad 的表达,下调 N-cad, Vimentin 的表达,而达到抑制肿瘤转移的目的。

**2.3 扶正抑癌方** 扶正抑癌方由生黄芪、薏苡仁、仙鹤草、甘草、苦参、山慈姑、生大黄等组成,具有健脾益气、清热祛湿、活血化瘀的功效。李素云等<sup>[27-28]</sup>从 EMT 的角度作为研究切入点,通过制备大

鼠不同浓度含药血清,观察不同浓度含药血清对人结肠癌 lovo 细胞侵袭、迁移和 EMT 的影响,发现扶正抑癌方含药血清通过抑制 TGF- $\beta$ /smad 信号通路中 TGF- $\beta_1$ , Smad3 和 p-Smad3 的蛋白表达,上调 E-cad 的表达,下调 N-cad 的表达,抑制 lovo 细胞的 EMT 转变,从而降低 lovo 细胞的侵袭力和迁移力。

**2.4 其他复方** 此外,肺岩宁<sup>[29-31]</sup>、益气除痰方<sup>[32]</sup>等中药复方制剂都被证实可通过抑制肿瘤 EMT 进程发挥抗肿瘤生长和转移的作用。

## 3 结语

目前,越来越多的证据表明 EMT 在肿瘤发生、发展机制中起着重要的作用,随着对 EMT 作用机制的研究不断深入以及对其调控过程的逐步了解,相关的研究结果为临床治疗肿瘤提供了重要的靶点与途径。因此,开发抑制肿瘤 EMT 的药物成为抗肿瘤研究中的重要内容。近年来,中药单体成分及复方剂抑制肿瘤 EMT 的基础和临床研究进行了很多,有些药物已经在临床中应用并经证实疗效确切,亦有些药物目前尚处于基础实验阶段,中药单体的作用机制较复方合剂进展迅速。但 EMT 的调控是个复杂的过程,需要寻找更加特异的靶点,特异性地抑制调控 EMT 的过程;同时需要积累更多的临床经验,兼顾临床疗效、不良反应及耐药现象。相信随着对 EMT 研究方法的不断改进和理论的完善,中药抑制 EMT 的研究必将受到越来越多的关注,对于实现中药现代化起到重要意义。

## [参考文献]

- [1] Lim J, Thiery J P. Epithelial-mesenchymal transitions: insights from development [J]. *Development*, 2012, 139 (19): 3471.
- [2] Katsuno Y, Lamouille S, Derynck R. TGF- $\beta$  signaling and epithelial-mesenchymal transition in cancer progression [J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25 (1): 76.
- [3] Gao D, Vahdat L T, Wong S, et al. Microenvironmental regulation of epithelial-mesenchymal transitions in cancer [J]. *Cancer Res*, 2012, 72 (19): 4883.
- [4] Alison M R, Lin W R, Lim S M, et al. Cancer stem cells: in the line of fire [J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38 (6): 589.
- [5] Li Y, Maitah M Y, Ahmad A, et al. Targeting the Hedgehog signaling pathway for cancer therapy [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16 (1): 49.
- [6] Huang T, Chen Z, Fang L. Curcumin inhibits LPS-induced EMT through downregulation of NF- $\kappa$ B-Snail signaling in breast cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29 (1): 117.

- [7] Bao B, Ahmad A, Kong D, et al. Hypoxia induced aggressiveness of prostate cancer cells is linked with deregulated expression of VEGF, IL-6 and miRNAs that are attenuated by CDF [J]. PLoS One, 2012, 7 (8):e43726.
- [8] Chang W W, Hu F W, Yu C C, et al. Quercetin in elimination of tumor initiating stem-like and mesenchymal transformation property in head and neck cancer [J]. Head Neck, 2013, 35 (3):413.
- [9] Chen S F, Nieh S, Jao S W, et al. Quercetin Suppresses Drug-Resistant Spheres via the p38 MAPK-Hsp27 apoptotic pathway in oral cancer cells [J]. PLoS One, 2012, 7 (11):e49275.
- [10] Ruan J S, Liu Y P, Zhang L, et al. Luteolin reduces the invasive potential of malignant melanoma cells by targeting  $\beta 3$  integrin and the epithelial-mesenchymal transition [J]. Acta Pharmacol Sin, 2012, 33 (10):1325.
- [11] Lin Y S, Tsai P H, Kandaswami C C, et al. Effects of dietary flavonoids, luteolin, and quercetin on the reversal of epithelial-mesenchymal transition in A431 epidermal cancer cells [J]. Cancer Sci, 2011, 102 (10):1829.
- [12] Vergara D, Valente C M, Tinelli A, et al. Resveratrol inhibits the epidermal growth factor-induced epithelial mesenchymal transition in MCF-7 cells [J]. Cancer Lett, 2011, 310 (1):1.
- [13] Hu F W, Tsai L L, Yu C H, et al. Impairment of tumor-initiating stem-like property and reversal of epithelial-mesenchymal transdifferentiation in head and neck cancer by resveratrol treatment [J]. Mol Nutr Food Res, 2012, 56 (8):1247.
- [14] Chang H Y, Kao M C, Way T D, et al. Diosgenin suppresses hepatocyte growth factor (HGF)-induced epithelial-mesenchymal transition by down-regulation of Mdm2 and vimentin [J]. J Agric Food Chem, 2011, 59 (10):5357.
- [15] Wang W Q, Liu L, Sun H C, et al. Tanshinone II<sub>A</sub> inhibits metastasis after palliative resection of hepatocellular carcinoma and prolongs survival in part via vascular normalization [J]. J Hematol Oncol, 2012, 5 (1):69.
- [16] Han L, Zhang H W, Zhou W P, et al. The effects of genistein on transforming growth factor- $\beta_1$ -induced invasion and metastasis in human pancreatic cancer cell line Panc-1 *in vitro* [J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125 (11):2032.
- [17] Bao B, Wang Z, Ali S, et al. Notch-1 induces epithelial-mesenchymal transition consistent with cancer stem cell phenotype in pancreatic cancer cells [J]. Cancer Lett, 2011, 307 (1):26.
- [18] Liu L C, Tsao T C, Hsu S R, et al. EGCG inhibits transforming growth factor- $\beta$ -mediated epithelial-to-mesenchymal transition via the inhibition of Smad2 and Erk1/2 signaling pathways in non-small cell lung cancer cells [J]. J Agric Food Chem, 2012, 60 (39):9863.
- [19] Tang S N, Fu J, Nall D, et al. Inhibition of sonic hedgehog pathway and pluripotency maintaining factors regulate human pancreatic cancer stem cell characteristics [J]. Int J Cancer, 2012, 131 (1):30.
- [20] 张春晶, 于海涛, 侯金才. S型与R型人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 对人肺腺癌 A549 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(12):1670.
- [21] Hung C M, Kuo D H, Chou C H, et al. Osteole suppresses hepatocyte growth factor (HGF)-induced epithelial-mesenchymal transition via repression of the c-Met/Akt/mTOR pathway in human breast cancer cells [J]. J Agric Food Chem, 2011, 59 (17):9683.
- [22] 刘振. 五味子乙素抑制乳腺癌侵袭和转移的体内体外研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- [23] 李蓉, 黎小兵, 敬敏, 等. 漆树黄酮逆转人肝癌 HepG2 上皮间质转化的实验研究 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27 (1):91.
- [24] Xiong W, Ren Z G, Qiu S J, et al. Residual hepatocellular carcinoma after oxaliplatin treatment has increased metastatic potential in a nude mouse model and is attenuated by Songyou Yin [J]. BMC Cancer, 2010, 10:219.
- [25] 沈克平, 王海永, 胡兵, 等. 胃肠安对 SGC-7901 胃癌上皮间质转化相关基因表达影响 [J]. 时珍国医国药, 2011, 23 (4):846.
- [26] 沈克平, 王海永, 胡兵, 等. 胃肠安对人胃癌 SGC-7901 细胞 TGF- $\beta_1$  诱导上皮间质转化作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (23):132.
- [27] 李素云, 周春仙, 顾燕频, 等. 扶正抑癌方含药血清对结肠癌 Lovo 细胞 E-cad, N-cad 和 Snail 蛋白表达的影响 [J]. 中国肿瘤, 2011, 20 (9):690.
- [28] 李素云, 周春仙, 顾燕频, 等. 扶正抑癌方含药血清对结肠癌 Lovo 细胞 TGF- $\beta$ /Smad 信号转导通路的影响及意义 [J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39 (10):1163.
- [29] 赵晓珍, 徐振晔, 吴中华, 等. 肺岩宁方对转移性肺癌小鼠上皮标志因子表达的影响 [J]. 中医杂志, 2008, 49 (9):833.
- [30] 赵晓珍, 徐振晔, 吴中华, 等. 肺岩宁方对 EMT 间质细胞因子 Vimentin, Fibronectin 和 N-cadherin 表达的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2008, 22 (6):47.
- [31] 赵晓珍, 徐振晔, 吴中华, 等. 肺岩宁方对上皮-间质细胞转化因子 Twist, Snail, Sip-1 及 E-cadherin 的研究 [J]. 肿瘤, 2008, 28 (1):29.
- [32] 王淑美. 益气除痰方抗小鼠 LEWIS 肺癌的蛋白质组学及临床病理验证研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.

[责任编辑 邹晓翠]