

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002752

白藜芦醇下调 ILK/ β -catenin 信号通路抑制卵巢癌细胞增殖的机制研究

马 智, 胡 俊, 邓 煜, 幸贵邦, 王炼炼

(重庆医科大学附属第一医院生殖医学中心, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨白藜芦醇对卵巢癌 A2780 细胞生长、增殖的影响,并探讨其可能机制。**方法:**体外培养人卵巢腺癌 A2780 细胞,用不同浓度(50、100、200、400 $\mu\text{mol/L}$)白藜芦醇作用 A2780 细胞不同时间(24、48 和 72 h)。采用 MTT 法检测白藜芦醇对细胞增殖活力的影响,采用流式细胞术检测白藜芦醇对细胞周期的改变情况,采用 Western blot 检测细胞内整合素蛋白激酶(integrin-linked kinase, ILK)、 β -连环蛋白(β -catenin)和细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)蛋白水平的表达。**结果:**200 $\mu\text{mol/L}$ 的白藜芦醇作用 24 h 可有效抑制 A2780 细胞增殖,使其阻滞于 G_0/G_1 期,并且存在显著的剂量-时间依赖性($P<0.05$);结果还显示白藜芦醇能够显著抑制卵巢癌 A2780 细胞内 ILK、 β -catenin 和 Cyclin D1 蛋白表达水平($P<0.05$),且存在浓度-时间依赖性($P<0.05$)。**结论:**白藜芦醇可通过抑制卵巢癌 A2780 细胞中 ILK/ β -catenin 信号通路,并降低下游靶蛋白 Cyclin D1 的表达,从而抑制卵巢癌细胞增殖。

【关键词】卵巢癌;白藜芦醇;整合素蛋白激酶; β -连环蛋白

【中图分类号】R737.31

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-06-05

Inhibitory effect of resveratrol on proliferation of ovarian cancer cells by down-regulating ILK/ β -catenin signaling pathway

Ma Zhi, Hu Jun, Deng Yu, Xing Guibang, Wang Lianlian

(Center for Reproductive Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of resveratrol on the proliferation of ovarian cancer A2780 cells, and to explore its possible mechanism. **Methods:** Human ovarian adenocarcinoma A2780 cells were cultured in vitro and treated with different concentrations of resveratrol (50, 100, 200, 400 $\mu\text{mol/L}$) for 24, 48 and 72 h. MTT assay was used to detect cell proliferation and cell cycle changes was determined by flow cytometry. Western blot was used to detect the expression of integrin-linked kinase (ILK), β -catenin and Cyclin D1 in cells. **Results:** At 200 $\mu\text{mol/L}$ for 24 h, resveratrol effectively inhibited the proliferation of A2780 cells, and the cells were blocked in G_0/G_1 phase, and they were in a significant dose-time dependence ($P<0.05$). Western blot results showed that resveratrol significantly lowered the expression of ILK, β -catenin and Cyclin D1 at protein levels in A2780 cells ($P<0.05$), with a concentration-time dependence ($P<0.05$). **Conclusion:** Resveratrol could inhibit the proliferation of ovarian cancer cells by inhibiting ILK/ β -catenin signaling pathway and reducing the expression of downstream target protein Cyclin D1 in A2780 cells.

【Key words】 ovarian cancer; resveratrol; integrin-linked kinase; β -catenin

卵巢癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤,其死亡率高居榜首。由于卵巢癌早期缺乏有效的检测

标记,加上其症状无特异性,因此在发现时就可能有了广泛的转移。目前,临床上对卵巢癌的治疗主要采用外科手术并辅助化疗的方式。由于在化疗过程中极易产生耐药性,因此卵巢癌的治疗效果大大受到影响,患者预后也受到影响。

白藜芦醇是一种提取于葡萄皮、百合科、花生、蓼科、豆科等多种植物中的天然多酚类化合物。大量研究证实了白藜芦醇具有抗肿瘤^[1]、抗炎^[2]、抗氧

作者介绍:马 智, Email: 994949622@qq.com,

研究方向:妇科肿瘤的防治和护理。

通信作者:王炼炼, Email: 343650062@qq.com。

基金项目:重庆市委基础研究与前沿探索资助项目(编号:csct2018 jeyjAX0216)。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210114.1101.014.html
(2021-01-15)

化^[3]、抗心血管疾病^[4]等广泛的生物学活性。也有研究表明白藜芦醇对卵巢癌具有显著的抗癌效果,但其作用机制未完全清楚^[5-6]。

整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)是一种分子量仅为 59 kD 的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是整合素和生长因子受体在细胞质内反应产生的一种效应分子,主要通过对细胞内一些重要的靶蛋白^[7]或关键信号通路^[8]调节,参与恶性肿瘤细胞发生发展、肿瘤血管的生成等过程,进而在恶性肿瘤的浸润和转移中发挥重要作用^[9]。大量研究表明 ILK 的过度表达参与人类多种恶性肿瘤的发生发展,且与恶性肿瘤的淋巴结转移、TNM 分期等密切相关^[10]。此外,Ahmed N 等^[11]研究发现,与卵巢良性肿瘤或卵巢正常上皮细胞相比,ILK 在恶性卵巢肿瘤中的表达增强,且卵巢癌患者血清或腹水中 ILK 也显著表达,这些结果提示具有免疫活性的 ILK 不仅可作为早期筛查的生物标志物,而且可作为监测治疗后患者临床状况的标志物。因此,本研究以人卵巢腺癌细胞 A2780 为研究对象,通过观察白藜芦醇对 A2780 细胞增殖的影响并探讨其机制是否与白藜芦醇调节 ILK 介导的信号通路有关,为白藜芦醇对卵巢癌的防治提供新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 细胞

人卵巢腺癌 A2780 细胞株购自中国科学院上海细胞库。

1.2 主要试剂

DMEM、胎牛血清、0.1%的胰蛋白酶消化液、青/链霉素均购自美国 Hyclone 公司;DMSO、MTT 检测试剂盒、细胞周期检测试剂盒、蛋白质提取试剂盒、BCA 蛋白浓度检测试剂盒和 SDS-PAGE 电泳凝胶试剂盒均购自碧云天生物技术研究;白藜芦醇购自美国 Sigma 公司;兔抗人 ILK、 β -catenin、Cyclin D1 抗体购自美国 Santa Cruz 公司;内参抗体 β -actin 及辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的山羊抗兔的二抗购自北京博赛森生物技术有限公司;PVDF 膜和 E-CL 试剂盒购自美国 Bio-Rad 公司。

1.3 细胞培养与药物配置

将复苏的人卵巢腺癌 A2780 移入离心管中,离心后弃上清,再加入含 10%胎牛血清、1%青/链霉素的 DMEM 培养液,充分吹打后,移入培养瓶中,然后置入 5%CO₂、37 °C 的细胞培养箱中。用天平称取 100 mg 白藜芦醇,完全溶解于 DMSO 中,然后加入适量三蒸水,调定至浓度为 1.0 mmol/L,并将其

过滤,置于冰箱中-20 °C 保存。

1.4 细胞增殖率检测

采用 MTT 法检测细胞增殖率。用 0.1%的胰蛋白酶消化完全贴壁的 A2780 细胞,加入适量 DMEM 培养液,充分吹打混匀制成细胞悬液,并计数;将细胞接种于 96 孔板中,细胞密度为每孔 1×10^5 个细胞;待细胞完全贴壁生长后,加入不同浓度(50、100、200、400 μ mol/L)白藜芦醇,并设置空白对照组和溶剂对照组(DMSO 处理),每个组分别设置复孔 5 个。在不同时间点(24、48、72 h)加入 10 μ L MTT 液(5 mg/mL)后放入培养箱中继续培养 4 h,再加入 150 μ L DMSO 液终止培养。振荡混匀后,采用酶标仪读取其 490 nm 光密度(optical density, OD)值。根据下列公式计算细胞增殖率的抑制情况:细胞增殖抑制率(%)=(1-OD_{试验组}/OD_{空白对照组}) $\times$ 100%。

1.5 细胞周期检测

采用流式细胞术检测细胞周期变化。操作步骤按照试剂盒说明进行:取对数生长期的 A2780 细胞,按浓度 1×10^5 个细胞/孔接种于 96 孔板,贴壁后加入 50、100、200、400 μ mol/L 白藜芦醇,培养 48 h 后,PBS 冲洗并加入 5 μ L Annexin V-/FITC 和 PI,15 min 后用流式细胞仪检测细胞周期的变化。

1.6 Western blot

根据实验分组处理 A2780 细胞,然后收集各组细胞,1 000 r/min 离心 5 min 后加入 100 μ L 蛋白裂解液,冰上放置 20 min 使其充分裂解,然后 12 000 r/min 离心 20 min,收集上清,沉淀中再加入核蛋白裂解液,冰上静置 20 min,12 000 r/min 离心 10 min,再收集上清液。采用 BCA 法检测每组蛋白浓度,并记录。将大约 50 μ g 蛋白样品上样进行 SDS-PAGE 胶电泳,经切胶、转膜等过程,将带有目的蛋白的膜置入含 0.5 g/L 脱脂奶粉的 TBST 液体中,在室温下封闭 1 h,然后分别置入用 TBST 配置的兔抗人 ILK(1:200)、anti- β -catenin(1:200)、anti-Cyclin D(1:200)和 β -actin 抗体(1:5 000)溶液中,放入 4 °C 冰箱中过夜;用 TBST 洗涤 3 次,加入 HRP 标记的羊抗兔 IgG(1:5 000)稀释,室温再孵育 2 h;用 TBST 液洗涤 3 次后进行 ECL 法显影,并用凝胶化学成像分析仪分析每个目的蛋白的表达水平。

1.7 统计学处理

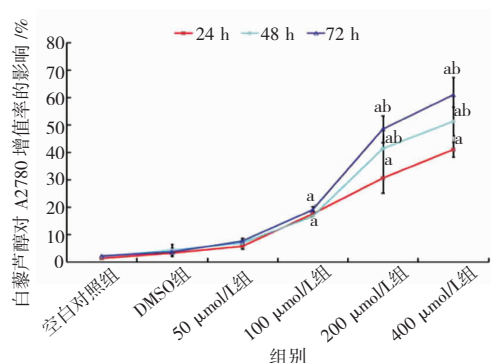
应用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。所有实验数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多因素多组计量资料比较采用重复测量方差分析,单因素多组计量资料比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 白藜芦醇抑制卵巢腺癌 A2780 细胞的增殖

MTT 结果显示,与空白对照组比较,DMSO 组、50 μ mol/L 的白藜芦醇处理 A2780 细胞 24 h 时,细胞的抑制率没有统计学差异($P>0.05$);当白藜芦醇浓度增加至 100、200、400 μ mol/L

作用 24 h 后,细胞增殖率明显受到抑制,具有统计学意义($P < 0.01$),且随着浓度的增加,抑制率明显增高($P < 0.01$)。在处理 48、72 h 后,细胞抑制率呈现出相同的趋势($P < 0.01$)。另有研究表明,当浓度为 50 $\mu\text{mol/L}$ 的白藜芦醇作用 A2780 细胞不同时间时,其抑制率并没有随着作用时间延长而有统计学差异($P > 0.05$)。当白藜芦醇浓度增至 100、200、400 $\mu\text{mol/L}$ 后,白藜芦醇对 A2780 细胞的抑制率随着时间的延长而更为显著,且有统计学意义($P < 0.01$) (图 1、表 1)。



注:a,与空白对照组相比, $P < 0.01$;b:与处理 24 h 组相比, $P < 0.01$

图 1 不同浓度白藜芦醇作用 A2780 细胞不同时间后对其增殖率的影响

表 1 不同浓度白藜芦醇作用 A2780 细胞不同时间后对其增殖率的影响

	平方和	自由度	F 值	P 值
浓度	18 289.219	5	674.038	0.000
时间	575.200	1	201.452	0.000
浓度 × 时间	1 056.811	5	74.025	0.000

2.2 白藜芦醇对人卵巢腺癌 A2780 细胞增殖周期的影响

与空白对照组和 DMSO 组比较,当 50 $\mu\text{mol/L}$ 的白藜芦醇作用 A2780 细胞 48 h 时,处于 G_0/G_1 、S、 G_2/M 各期的细胞比例差异无统计学意义($P > 0.05$),而当白藜芦醇浓度增至 100、200 和 400 $\mu\text{mol/L}$ 后, G_0/G_1 期的细胞比例明显升高,而 S 期和 G_2/M 的细胞比例则明显降低,且都具有统计学意义($P < 0.01$) (表 2)。

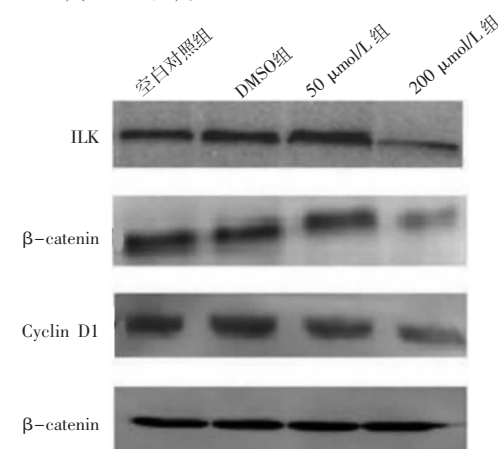
表 2 不同浓度白藜芦醇作用 A2780 细胞 48 h 后对其增殖周期的影响 (% $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	G_0/G_1 期	S 期	G_2/M 期
空白对照组	45.9 $\pm$ 5.1	38.6 $\pm$ 2.3	15.5 $\pm$ 2.4
DMSO 组	47.3 $\pm$ 3.0	37.7 $\pm$ 2.9	15.0 $\pm$ 3.5
50 $\mu\text{mol/L}$ 组	48.5 $\pm$ 2.1	36.4 $\pm$ 2.3	15.1 $\pm$ 1.2
100 $\mu\text{mol/L}$ 组	54.9 $\pm$ 6.4 ^a	33.2 $\pm$ 2.6 ^a	11.9 $\pm$ 2.5 ^a
200 $\mu\text{mol/L}$ 组	64.3 $\pm$ 4.9 ^{ab}	27.2 $\pm$ 3.4 ^{ab}	8.5 $\pm$ 2.1 ^{ab}
400 $\mu\text{mol/L}$ 组	66.8 $\pm$ 4.7 ^{ab}	25.5 $\pm$ 1.3 ^{ab}	7.7 $\pm$ 4.4 ^{ab}
F 值	5.78	4.52	4.31
P 值	0.03	0.04	0.04

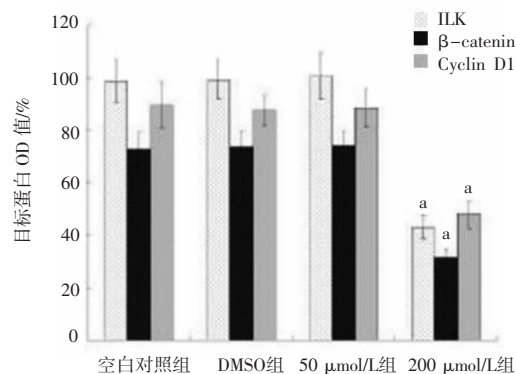
注:a,与空白对照组相比, $P < 0.05$;b:与空白对照组相比, $P < 0.01$

2.3 白藜芦醇抑制 A2780 细胞内 ILK、 β -catenin 和 Cyclin D1 的蛋白表达

Western blot 结果表明,与空白对照组比较,DMSO 和 50 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理卵巢癌 A2780 细胞 24 h 后,细胞内的 ILK、 β -catenin 和 Cyclin D1 蛋白表达水平无明显变化($P > 0.05$);当白藜芦醇浓度增至 200 $\mu\text{mol/L}$ 后,白藜芦醇明显抑制细胞内 ILK、 β -catenin 和 Cyclin D1 蛋白表达水平(图 2A、B)。另有结果显示,当 200 $\mu\text{mol/L}$ 的白藜芦醇处理 A2780 细胞不同时间后,细胞内的 ILK、 β -catenin 和 Cyclin D1 蛋白表达会随着时间的不断延长而明显降低,差异具有统计学意义($P > 0.05$) (图 3A、B)。



A. 不同浓度白藜芦醇作用 A2780 细胞 48 h 后对 ILK、 β -catenin 和 Cyclin D1 蛋白表达水平的影响



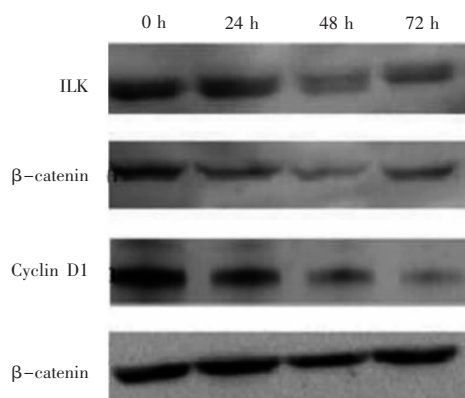
注:a,与空白对照组相比, $P < 0.01$

B. 细胞内 ILK、 β -catenin 和 Cyclin D1 蛋白表达水平的 OD 值比较

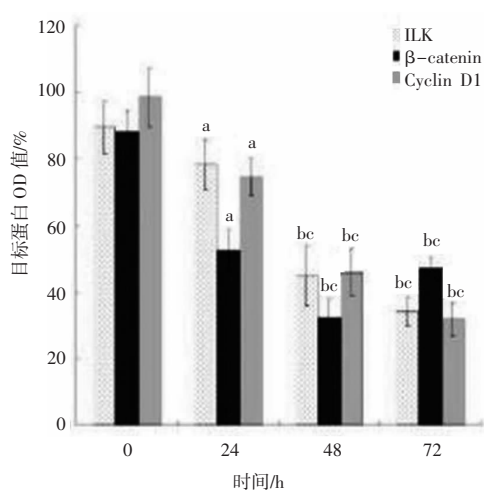
图 2 白藜芦醇对 A2780 细胞内 ILK、 β -catenin 和 Cyclin D1 蛋白表达水平的影响

3 讨论

在肿瘤治疗中,常规化疗药物不仅会产生耐药性,更严重的是由于长时间大剂量的应用导致的各种毒副反应,严重影响肿瘤患者的生活质量和生存



A. 200 $\mu\text{mol/L}$ 的白藜芦醇作用不同时间后对细胞内 ILK、 β -catenin 和 Cyclin D1 蛋白表达水平的影响



注:a,与空白对照组相比, $P<0.01$;b,与空白对照组相比, $P<0.001$;c,与处理 24 h 组相比, $P<0.01$

B. ILK、 β -catenin 和 Cyclin D1 蛋白表达水平的 OD 值比较

图 3 200 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇作用 A2780 细胞不同时间后对 ILK、 β -catenin 和 Cyclin D1 蛋白表达水平的影响

率。因此,寻找既有很强抗肿瘤活性又有很小毒副作用特点的药物就是目前各种肿瘤防治领域的焦点和热点。各种从天然植物中提取的有效成分具备这样的特性,因此受到众多学者的广泛关注。

白藜芦醇又名 3,4',5-三羟基二苯乙烯,是一种难溶于水、易溶于乙醇的多酚类化合物,广泛分布于虎杖、葡萄、桑椹、石榴和花生等植物中。白藜芦醇拥有多种生物学活性,如抗炎、抗氧化、抗心血管疾病、抗肿瘤和抗衰老^[12]等。Liu Y 等^[13]研究发现,白藜芦醇可以显著抑制卵巢癌 A2780 和 SKVO3 细胞的增殖、迁移和侵袭,同时还可以使肿瘤细胞的糖酵解受损并诱导细胞凋亡。本实验运用 MTT 法和流式细胞术检测了白藜芦醇对 A2780 细胞增殖、细

胞周期的影响,发现白藜芦醇能够通过使 A2780 细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,进而抑制细胞的增殖,且呈浓度-时间依赖性,这也与 Mikula-Pietrasik J 等^[14]的研究结果相吻合。

ILK 是一种丝氨酸/苏氨酸的蛋白激酶,是多种致癌相关因子或通路的重要上游交叉点、关键点。ILK 通过对下游众多激酶的磷酸化,进而激活下游一些重要的信号通路,加之对细胞与细胞间相互作用的调节,直接参与恶性肿瘤的发生、发展、浸润和转移等重要过程,最终影响恶性肿瘤预后。敲除 ILK 基因可抑制口腔鳞状细胞癌的侵袭和转移^[15];而过表达 ILK,卵巢癌细胞 A2780 和 SKVO3 则具有更强的增殖、迁移和侵袭能力^[16],这意味着 ILK 可能在卵巢癌的增殖、迁移和转移中起重要作用。ILK 可能成为卵巢癌分子治疗新的靶点。本研究,Western blot 结果显示白藜芦醇可降低 ILK 蛋白表达,存在浓度-时间依赖性。

作为 ILK 信号通路下游的重要通路之一^[17]。Wnt/ β -catenin 通路在维持胚胎发育、细胞生长和分化中起重要作用,其异常激活也被认为与恶性肿瘤的发生有着密切关系^[18]。而 β -catenin 是该通路中最为重要的组成部分,其在胞浆中的浓度直接决定 Wnt/ β -catenin 通路的开放或关闭。当 Wnt 通路异常激活时,胞浆内 β -catenin 大量聚集,然后迁移到细胞核内,调节转录因子 Tcf/Lef,激活下游的靶基因转录,从而促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭等。大量研究证实 Wnt/ β -catenin 在卵巢癌发生发展过程中起重要作用;激活 Wnt/ β -catenin 可促进卵巢癌对奥拉帕尼的耐药性^[19];而干扰 β -连环蛋白的表达可逆转 A2780/DDP 细胞对顺铂的抵抗,并抑制小鼠卵巢癌的进展^[20]。因此,Wnt/ β -catenin 被认为是卵巢癌发生发展的一种重要标志,也是治疗的靶点^[21-22]。本研究结果显示白藜芦醇也抑制 β -catenin 蛋白水平的表达。

Cyclin D1 是 Wnt/ β -catenin 下游的靶基因之一,通常情况下,Cyclin D1 都处于一种低水平状态或者无转录活性状态。当 Wnt/ β -catenin 被激活后, β -catenin 聚集并迁入核内,进而使 Cyclin D1 大量表达,产生转录因子,并调控其他基因的转录,细胞则由静止期进入增殖期,即通过 G/S 限制点。因此,Cyclin D1 被认为是决定细胞增殖从 G₀/G₁ 期进入 S 期的阀门,在卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭中起

重要作用^[23-24]。本研究发现白藜芦醇可抑制 A2780 细胞内 Cyclin D1 的表达,进而使细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,从而抑制 A2780 细胞的增殖。

综上所述,白藜芦醇抑制了人卵巢癌细胞 A2780 的增殖,其可能机制是白藜芦醇通过下调 ILK 的表达进而抑制 β -catenin 的表达,使 Wnt/ β -catenin 信号通路活性降低,下游靶基因 Cyclin D1 的表达也受到抑制,从而导致细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,最终抑制 A2780 细胞的增殖,这或许为白藜芦醇应用于卵巢癌的防治提供了新的实验依据。

参 考 文 献

- [1] Yang Y, Zhang G, Li C, et al. Metabolic profile and structure-activity relationship of resveratrol and its analogs in human bladder cancer cells[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 4631-4642.
- [2] Serini S, Cassano R, Facchinetti E, et al. Anti-irritant and anti-inflammatory effects of DHA encapsulated in resveratrol-based solid lipid nanoparticles in human keratinocytes[J]. Nutrients, 2019, 11(6): 1400.
- [3] Posadino AM, Giordano R, Cossu A, et al. Flavin oxidase-induced ROS generation modulates PKC biphasic effect of resveratrol on endothelial cell survival[J]. Biomolecules, 2019, 9(6): 209.
- [4] Khoury N, Xu J, Stegelmann SD, et al. Resveratrol preconditioning induces genomic and metabolic adaptations within the long-term window of cerebral ischemic tolerance leading to bioenergetic efficiency[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(6): 4549-4565.
- [5] Kim TH, Park JH, Woo JS. Resveratrol induces cell death through ROS-dependent downregulation of Notch1/PTEN/Akt signaling in ovarian cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(4): 3353-3360.
- [6] Kim SH, Cho KH, Kim YN, et al. Correction to: resveratrol attenuates norepinephrine-induced ovarian cancer invasiveness through down-regulating hTERT expression[J]. Arch Pharm Res, 2018, 41(9): 938-940.
- [7] Liu Q, Tan W, Che J, et al. 12-HETE facilitates cell survival by activating the integrin-linked kinase/NF- κ B pathway in ovarian cancer[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 5825-5838.
- [8] Ciszewski WM, Sobierajska K, Wawro ME, et al. The ILK-MMP9-MRTF axis is crucial for EndMT differentiation of endothelial cells in a tumor microenvironment[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2017, 1864(12): 2283-2296.
- [9] Chang LH, Pan SL, Lai CY, et al. Activated PAR-2 regulates pancreatic cancer progression through ILK/HIF- α -induced TGF- α expression and MEK/VEGF-A-mediated angiogenesis[J]. Am J Pathol, 2013, 183(2): 566-575.
- [10] McDonald PC, Fielding AB, Dedhar S. Integrin-linked kinase—essential roles in physiology and cancer biology[J]. J Cell Sci, 2008, 121(Pt 19): 3121-3232.
- [11] Ahmed N, Oliva K, Rice GE, et al. Cell-free 59 kDa immunoreactive integrin-linked kinase: a novel marker for ovarian carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(7): 2415-2420.
- [12] Wang N, Luo Z, Jin M, et al. Exploration of age-related mitochondrial dysfunction and the anti-aging effects of resveratrol in zebrafish retina[J]. Aging, 2019, 11(10): 3117-3137.
- [13] Liu Y, Tong L, Luo Y, et al. Resveratrol inhibits the proliferation and induces the apoptosis in ovarian cancer cells via inhibiting glycolysis and targeting AMPK/mTOR signaling pathway[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(7): 6162-6172.
- [14] Mikula-Pietrasik J, Sosińska P, Murias M, et al. High potency of a novel resveratrol derivative, 3,3',4,4'-tetrahydroxy-trans-stilbene, against ovarian cancer is associated with an oxidative stress-mediated imbalance between DNA damage accumulation and repair[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 135691.
- [15] Que L, Zhao D, Tang XF, et al. Effects of lentivirus-mediated shRNA targeting integrin-linked kinase on oral squamous cell carcinoma in vitro and in vivo[J]. Oncol Rep, 2016, 35(1): 89-98.
- [16] Lu J, Xu Y, Zhao Z, et al. Emodin suppresses proliferation, migration and invasion in ovarian cancer cells by down regulating ILK in vitro and in vivo[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 3579-3589.
- [17] Wang Z, Li Y, Xiao Y, et al. Integrin α 9 depletion promote β -catenin degradation to suppress triple-negative breast cancer tumor growth and metastasis[J]. Int J Cancer, 2019, 145(10): 2467-2480.
- [18] Niu J, Li XM, Wang X, et al. DKK1 inhibits breast cancer cell migration and invasion through suppression of β -catenin/MMP7 signaling pathway[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 168.
- [19] Yamamoto TM, McMellen A, Watson ZL, et al. Activation of Wnt signaling promotes olaparib resistant ovarian cancer[J]. Mol Carcinog, 2019, 58(10): 1170-1182.
- [20] Zhao H, Wei W, Sun Y, et al. Interference with the expression of β -catenin reverses cisplatin resistance in A2780/DDP cells and inhibits the progression of ovarian cancer in mouse model[J]. DNA Cell Biol, 2015, 34(1): 55-62.
- [21] Ruan X, Liu A, Zhong M, et al. Silencing LGR6 attenuates stemness and chemoresistance via inhibiting Wnt/ β -catenin signaling in ovarian cancer[J]. Mol Ther Oncolytics, 2019, 14: 94-106.
- [22] Dai J, Wei R, Zhang P, et al. Overexpression of microRNA-195-5P reduces cisplatin resistance and angiogenesis in ovarian cancer by inhibiting the PSAT1-dependent GSK3 β / β -catenin signaling pathway[J]. J Transl Med, 2019, 7(1): 190.
- [23] Zhong Q, Hu Z, Li Q, et al. Cyclin D1 silencing impairs DNA double strand break repair, sensitizes BRCA1 wildtype ovarian cancer cells to olaparib[J]. Gynecol Oncol, 2019, 152(1): 157-165.
- [24] Park S, Bazer FW, Lim W, et al. The O-methylated isoflavone, formononetin, inhibits human ovarian cancer cell proliferation by sub G₀/G₁ cell phase arrest through PI3K/AKT and ERK1/2 inactivation[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(9): 7377-7387.

(责任编辑:冉明会)