

论著 · 基础研究

FBXO22 对乳腺癌细胞侵袭迁移能力的影响

方虹舒, 张 薇[△]

(重庆市第四人民医院检验科, 重庆 400014)

摘要:目的 探究 FBXO22 基因沉默后对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞侵袭迁移能力的影响, 并初步研究其相关分子机制。方法 利用小干扰 RNA (siRNA) 技术制备 FBXO22 小片段干扰 RNA 转染乳腺癌 MDA-MB-231 细胞, 下调 FBXO22 基因表达, 通过蛋白质印迹 (Western blot) 法检测细胞转染效率, 细胞划痕实验检测干扰 FBXO22 基因表达水平对乳腺癌细胞侵袭能力的影响, Transwell 小室迁移实验检测下调 FBXO22 基因表达水平对乳腺癌细胞迁移能力的影响, Western blot 法检测下调 FBXO22 基因表达水平对乳腺癌细胞侵袭迁移相关蛋白表达的影响。结果 FBXO22-siRNA 转染后乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 FBXO22 蛋白表达明显下降, 迁移侵袭能力降低, E-cadherin 蛋白水平升高, 而波形蛋白的蛋白水平降低, 基质金属蛋白酶 (MMP)-2 和 MMP-9 水平下降。结论 下调 FBXO22 基因水平能抑制乳腺癌细胞的迁移侵袭能力。其潜在的机制可能为 FBXO22 基因表达下调抑制了 MDA-MB-231 上皮细胞-间充质转化进程, 并使细胞转移相关重要蛋白—MMP-2 和 MMP-9 表达减少。

关键词: 乳腺肿瘤; 肿瘤浸润; 细胞运动; FBXO22

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.10.002

中图法分类号: R737.9; R73-37

文章编号: 1673-4130(2019)10-1157-05

文献标识码: A

Effect of down-regulating FBXO22 gene on invasion and migration in breast cancer cells

FANG Hongshu, ZHANG Wei[△]

(Department of Clinical Laboratory, Chongqing Fourth People's Hospital, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To explore the effects of FBXO22 gene silencing on the invasion and migration ability of MDA-MB-231 cells in breast cancer and investigate the related molecular mechanisms. **Methods** FBXO22 small fragments interference RNA were used to transfect breast cancer MDA-MB-231 cells for down-regulating FBXO22 gene expression, and the cell transfection efficiency was detected by Western blot, the effect of down-regulating FBXO22 gene expression on cell invasion ability in breast cancer by cell scratch test, the effect of down-regulating FBXO22 gene expression on cell migration ability in breast cancer by Transwell Chambers experiment, the effect of down-regulating of FBXO22 gene expression on invasion and migration related protein expression in breast cancer cell by Western blot. **Results** After transfection of FBXO22-siRNA, the expression of FBXO22 in breast cancer MDA-MB-231 cells was significantly decreased, the ability of migration and invasion were reduced, the level of E-cadherin was increased, and the level of Vimentin, MMP-2 and MMP-9 was decreased. **Conclusion** The down-regulation of FBXO22 can inhibit migration and invasion of breast cancer cells. The underlying mechanism may be that the down-regulation of FBXO22 gene expression blocks the epithelial-mesenchymal transformation process of MDA-MB-231 cells and reduces the expression of related to cell metastasis proteins MMP-2 and MMP-9.

Key words: breast neoplasms; neoplasm invasiveness; cell movement; FBXO22

有研究表明, 绝大多数的乳腺癌相关死亡是由于发生远端转移而不是原发肿瘤^[1]。恶性乳腺癌的进展是一个高度复杂的过程, 主要涉及肿瘤生长和侵袭后转移性传播到远端的器官^[2]。为提高临床疗效, 迫切需要确定控制乳腺癌转移进展的决定性分子因素和抗转移治疗的新靶点。泛素-蛋白酶体系统通过三级级联酶调控泛素依赖性蛋白水解, 涉及泛素激活酶

(E1)、泛素偶联酶(E2)和泛素连接酶(E3)^[3]。真核生物 E3 中最大的家族是 SKP1-Cullin-F-box 蛋白 (SCF) E3 连接酶复合体^[4]。其中 F-box 蛋白家族是其主部分, 通过蛋白-蛋白互作基序与底物结合, 确定底物特异性^[5-6]。迄今为止, 绝大多数 F-box 蛋白的生物学功能和生理底物仍未明确。现有研究表明, FBXO22 通过介导泛素依赖性降解肿瘤抑制因

作者简介: 方虹舒, 女, 主管检验师, 主要从事生化检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: cqzhangwei111@163.com。

本文引用格式: 方虹舒, 张薇. FBXO22 对乳腺癌细胞侵袭迁移能力的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(10): 1157-1160.

子——KLF4,从而促进肝细胞癌的进展^[7]。最新研究表明,FBXO22 基因沉默后能降低结肠癌细胞的侵袭迁移能力。然而,FBXO22 对乳腺癌细胞的侵袭迁移能力及其相关分子机制尚不清楚。本研究探究了 FBXO22 基因沉默后对乳腺癌细胞侵袭迁移能力的影响,并初步探究了其相关分子机制。

1 材料与方法

1.1 材料 乳腺癌 MDA-MB-231 细胞株由重庆医科大学基础医学院提供,杜氏改良 Eagle 培养基(DMEM)及胎牛血清购自 Hyclone 公司(美国),胰酶及 Transwell 小室购自 Millipore 公司(美国),磷酸盐缓冲液(PBS)购自武汉博士德公司,小干扰 RNA(siRNA)-FBXO22(FBXO22-siRNA 组)及对照 siRNA(Control-siRNA 组)购自上海吉玛公司,Lipofectamine 2000 转染试剂购自 Thermo Fisher 公司(美国),FBXO22、E-cadherin、波形蛋白(Vimentin)、基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 购自 CST 公司(美国)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 乳腺癌 MDA-MB-231 细胞培养于含 10%胎牛血清的 DMEM 中,置于 5%二氧化碳(CO₂)、37℃恒温培养箱中培养。

1.2.2 细胞转染 转染前取对数生长期的 MDA-MB-231 细胞接种于 6 孔板中,并于 5% CO₂、37℃恒温培养箱中培养至细胞密度为 60%~70%。按 Lipofectamine 2000 转染试剂说明书进行转染,参照说明书分别用培养基将 siRNA(FBXO22-siRNA 组)和 Lipofectamine 2000 试剂(Control-siRNA 组)稀释后在室温下孵育 5 min,然后将二者轻轻混合,在室温下孵育 20 min。将复合物加入到每个包含细胞和培养基的孔中。37℃、CO₂ 培养箱孵育 24~96 h。采用蛋白质印迹(Western blot)法检测转染效率。并在后续实验中将细胞分为只有试剂对照的对照组(Control),转染对照,siRNA 的 Control-siRNA 组以及转染 FBXO22 的 FBXO22-siRNA 组。

1.2.3 细胞划痕实验 将转染后的 MDA-MB-231 细胞用胰酶消化,以 5×10⁵ 个/孔接种到 6 孔板中。24 h 后用枪头进行划线,用 PBS 清洗 3 次,去除划下的细胞后加入无血清培养基。放入 37℃、CO₂ 培养箱中共培养 48 h 后取出拍照。

1.2.4 Transwell 迁移实验 将转染后的 MDA-MB-231 细胞用胰酶消化,用 DMEM 制成单细胞悬液,以 5×10⁴ 个/孔接种于 Transwell 上室内。Transwell 下室内加入含 10%胎牛血清的 DMEM。37℃、CO₂ 培养箱中共培养 20 h 后取出 Transwell 小室,弃上室培养液,用棉签擦去上室内未迁移的细胞。然后用 95%乙醇固定膜下表面细胞,取下 Transwell 小室膜,经结晶紫染色后置于载玻片上封片。在光镜(100×)下观察迁移细胞数,随机选取 5 个视野计数,计算

平均迁移细胞数。

1.2.5 Western blot 收集转染 48 h 后的 MDA-MB-231 细胞,提取总蛋白并采用 BCA 法测定蛋白浓度。在恒压条件下采用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳法电泳分离蛋白,然后在恒流条件下将蛋白转印到 PVDF 膜上,用 10%脱脂奶粉封闭 4 h 后加入一抗 4℃孵育过夜,用 TBST 洗涤 3 次后加入二抗 37℃孵育 2 h,用 TBST 洗涤 3 次后采用 ECL 化学发光法显影,采集图像。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞转染效率检测 FBXO22-siRNA 组 MDA-MB-231 细胞中 FBXO22 蛋白表达水平明显低于 Control-siRNA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。表明 FBXO22-siRNA 下调了乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 FBXO22 的蛋白表达水平。

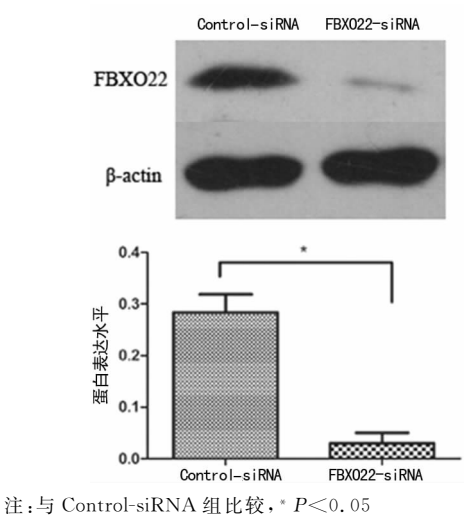


图 1 转染后乳腺癌细胞中 FBXO22 表达水平

2.2 下调 FBXO22 蛋白表达水平对乳腺癌细胞侵袭能力的影响 FBXO22-siRNA 组 MDA-MB-231 细胞中发生侵袭转移者明显低于 Control-siRNA 组及对照组(Control)。见图 2。表明 FBXO22 蛋白表达下调后乳腺癌细胞 MDA-MB-231 侵袭能力明显减弱。

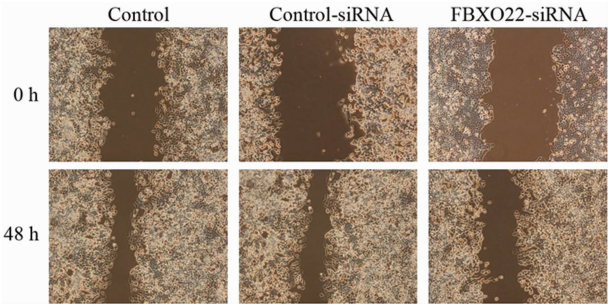
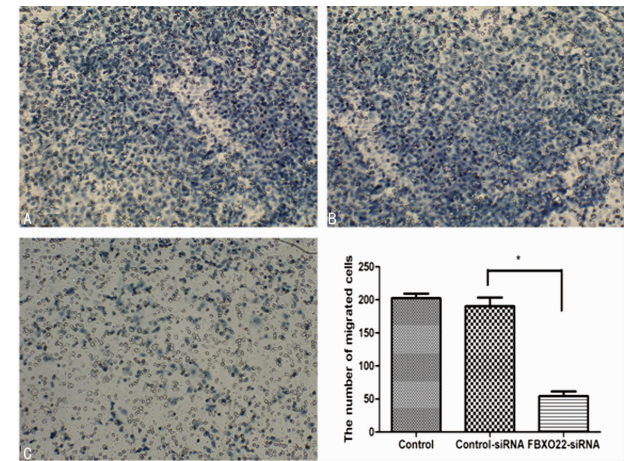


图 2 下调 FBXO22 对乳腺癌细胞侵袭能力的影响

2.3 下调 FBXO22 蛋白表达水平对乳腺癌细胞迁移能力的影响 与 Control-siRNA 组及对照组比较,

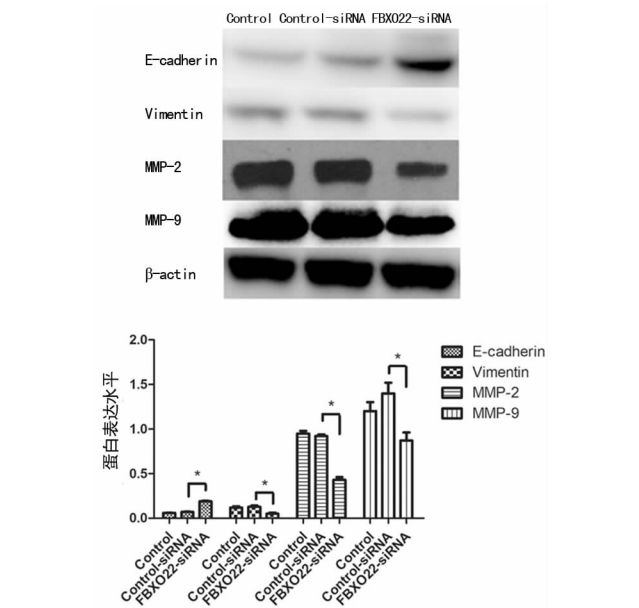
FBXO22-siRNA 组 MDA-MB-231 细胞中穿过 transwell 小室膜的数目明显减少,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图 3。表明 FBXO22 蛋白表达下调后乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的迁移能力明显降低。



注:A 表示对照组(Control);B 表示 Control-siRNA 组;C 表示 FBXO22-siRNA 组;与 Control-siRNA 组及对照组比较,* $P<0.05$

图 3 下调 FBXO22 对乳腺癌细胞迁移能力的影响

2.4 下调 FBXO22 蛋白表达水平对乳腺癌细胞侵袭迁移相关蛋白水平的影响 FBXO22 蛋白表达水平下调后 MDA-MB-231 细胞中 E-cadherin 表达水平升高,Vimentin 表达水平降低,与细胞侵袭迁移能力相关的 MMP-2、MMP-9 蛋白水平下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图 4。表明下调 FBXO22 基因能引起上皮细胞-间充质转化(EMT)进程相关蛋白——E-cadherin 和 Vimentin 表达发生改变,以及侵袭迁移相关蛋白——MMP-2 和 MMP-9 水平下降。



注:* $P<0.05$

图 4 下调 FBXO22 对乳腺癌细胞侵袭迁移相关蛋白的影响

3 讨论

F-box 蛋白是介导磷酸化依赖性泛素的 SCF 泛

素蛋白连接酶复合物的 4 个亚基之一^[8]。F-box 蛋白分为 3 类:含有 WD-40 结构域的 Fbws,含有富含亮氨酸重复序列的 Fbls,以及含有不同蛋白-蛋白相互作用模块或无识别基序的 Fbxs^[9]。FBXO22 蛋白属 Fbxs 类,作为肿瘤蛋白 p53 的转录靶点,被认为参与了 p53 诱导后特异性蛋白的降解^[10]。FBXO22 能通过调控 p21 的泛素化水平而影响其降解进而促进肝癌的进展^[11]。此外,在肾细胞癌中 FBXO22 能通过抑制 MMP-9 介导的迁移侵袭及血管内皮生长因子(VEGF)介导的血管生成从而阻止其远端转移的发生^[12]。

FBXO22 第一次被认识是作为一种针对甲基化 p53 进行降解的衰老相关 E3 连接酶,而后有研究表明,FBXO22 通过针对赖氨酸特异性去甲基化酶 4A 和 p53 的蛋白酶体降解分别调节组蛋白甲基化标记和衰老^[13-14]。此外,FBXO22 能通过介导泛素依赖性降解肿瘤抑制因子——KLF4 促进肝细胞癌进展。有研究表明,FBXO22 基因沉默后能降低结肠癌细胞的侵袭迁移能力。在黑色素瘤细胞中下调 FBXO22 能引起 HIF-1 α /VEGF 通路下调从而抑制其迁移侵袭及血管生成能力^[15]。本研究通过 Transwell 小室细胞迁移实验证明了 FBXO22 基因的表达下调后乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的迁移能力明显下降。此外,细胞划痕实验结果表明,FBXO22 蛋白表达下调后乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的侵袭能力明显减弱。表明下调 FBXO22 能使乳腺癌 MDA-MB-231 细胞迁移侵袭能力减弱。

EMT 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程。在慢性炎症、胚胎发育、癌症转移、组织重建及多种纤维化疾病中均具有重要作用^[16]。通过 EMT,上皮细胞失去了细胞极性,失去与基底膜的连接等上皮表型,获得了较高的迁移侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质(ECM)的能力等间质表型^[17]。EMT 是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移侵袭能力的重要生物学过程^[18]。有研究表明,间充质干细胞与乳腺癌细胞之间的相互作用可能影响肿瘤的发生、生长和转移^[19-20]。在体外脂肪源性间充质干细胞与乳腺癌细胞 MCF-7 共培养能引起共培养的 MCF-7 细胞迁移侵袭能力增强,且 EMT 呈时间依赖性变化^[21]。还有研究表明,敲除乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中长链非编码 RNA LincK 能通过抑制 EMT 从而使其在裸鼠中肺转移水平明显下降^[22]。本研究结果显示,下调 FBXO22 基因的表达水平能引起 MDA-MB-231 细胞中 E-cadherin 表达水平上升,Vimentin 表达水平下降。而 EMT 的主要特征是上皮标记物(如 E-cadherin)的丢失,同时,间充质标记物如 Vimentin 表达增加^[23]。下调 FBXO22 基因表达使乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的上皮标记物水平增高,同时,降低了间充质标记物水平。表明 FBXO22 基因表达下调能

抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的 EMT 进程。

MMP 是一种钙依赖性含锌内源性肽酶,可降解各种 ECM 蛋白^[24-25]。MMP 在癌症进展中的主要意义之一是其在 ECM 降解中的作用,MMP-2 与 MMP-9 一起能降解基底膜中最丰富的成分即 IV 型胶原,ECM 降解可使癌细胞从原发肿瘤中转移出来形成转移灶^[26-28]。有研究表明,乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 MMP-2、MMP-9 高表达,且在其侵袭及远端转移过程中具有关键作用^[29]。此外,MMP-2 与其他 MMP 已被证明可酶解激活转化生长因子 β (TGF- β) 从而促进 EMT 进程,进而引发癌症转移^[30]。本研究结果显示,下调 FBXO22 基因后乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 MMP-2、MMP-9 表达下降,表明 FBXO22 基因的表达下调引起乳腺癌 MDA-MB-231 细胞迁移侵袭能力下降的可能机制为 MMP-2、MMP-9 水平下降。

4 结 论

下调 FBXO22 基因水平能抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的迁移侵袭能力,其可能的机制为 FBXO22 基因表达下调抑制了 MDA-MB-231 细胞 EMT 进程,并使细胞转移相关重要蛋白--MMP-2、MMP-9 表达减少。

参考文献

- [1] WEIGELT B, PETERSE J L, VAN 'T VEER L J. Breast cancer metastasis: markers and models[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(8): 591-602.
- [2] HUBER M A, AZOITEI N, BAUMANN B, et al. NF-kappaB is essential for epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(4): 569-581.
- [3] CIECHANOVER A. The unravelling of the ubiquitin system [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(5): 322-324.
- [4] CARDOZO T, PAGANO M. The SCF ubiquitin ligase: insights into a molecular machine [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5(9): 739-751.
- [5] WANG Z, LIU P, INUZUKA H, et al. Roles of F-box proteins in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(4): 233-247.
- [6] SKAAR J R, PAGAN J K, PAGANO M. Mechanisms and function of substrate recruitment by F-box proteins [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(6): 369-381.
- [7] TIAN X, DAI S, SUN J, et al. F-box protein FBXO22 mediates polyubiquitination and degradation of KLF4 to promote hepatocellular carcinoma progression [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 22767-22775.
- [8] SCHULMAN B A, CARRANO A C, JEFFREY P D, et al. Insights into SCF ubiquitin ligases from the structure of the Skp1-Skp2 complex [J]. *Nature*, 2000, 408 (6810): 381-386.
- [9] NELSON D E, RANDLE S J, LAMAN H. Beyond ubiquitination: the atypical functions of Fbxo7 and other F-box proteins [J]. *Open Biol*, 2013, 3(10): 130131.
- [10] SUKARI A, MUQBIL I, MOHAMMAD R M, et al. F-box proteins in cancer cachexia and muscle wasting: Emerging regulators and therapeutic opportunities [J]. *Semin Cancer Biol*, 2016, 36: 95-104.
- [11] ZHANG L, CHEN J, NING D, et al. FBXO22 promotes the development of hepatocellular carcinoma by regulating the ubiquitination and degradation of p21 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 101.
- [12] GUO F, LIU J, HAN X, et al. FBXO22 Suppresses Metastasis in Human Renal Cell Carcinoma via Inhibiting MMP-9-Mediated Migration and Invasion and VEGF-Mediated Angiogenesis [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(3): 647-656.
- [13] TAN M K, LIM H J, HARPER J W. SCF(FBXO22) regulates histone H3 lysine 9 and 36 methylation levels by targeting histone demethylase KDM4A for ubiquitin-mediated proteasomal degradation [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(18): 3687-3699.
- [14] JOHMURA Y, SUN J, KITAGAWA K, et al. SCF(Fbxo22)-KDM4A targets methylated p53 for degradation and regulates senescence [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10574.
- [15] ZHENG Y, CHEN H, ZHAO Y, et al. Knockdown of FBXO22 inhibits melanoma cell migration, invasion and angiogenesis via the HIF-1alpha/VEGF pathway [J]. *Invest New Drugs*, 2019, doi: 10. 1007/s10637-019-00761-z. [Epub ahead of print].
- [16] GRASSI G, DI CAPRIO G, SANTANGELO L, et al. Autophagy regulates hepatocyte identity and epithelial-to-mesenchymal and mesenchymal-to-epithelial transitions promoting Snail degradation [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1880.
- [17] BORTHWICK L A, CORRIS P A, MAHIDA R, et al. TNF-alpha from classically activated macrophages accentuates epithelial to mesenchymal transition in obliterative bronchiolitis [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(3): 621-633.
- [18] BONGIOVANNI L, D'ANDREA A, ROMANUCCI M, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition: immunohistochemical investigation of related molecules in canine cutaneous epithelial tumours [J]. *Vet Dermatol*, 2013, 24(1): 195-203.
- [19] LIU S, GINESTIER C, OU S J, et al. Breast cancer stem cells are regulated by mesenchymal stem cells through cytokine networks [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(2): 614-624.
- [20] CHATURVEDI P, GILKES D M, WONG C C, et al. Hypoxia-inducible factor-dependent breast cancer-mesenchymal stem cell bidirectional signaling promotes metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 189-205.
- [21] XU Q, WANG L, LI H, et al. Mesenchymal stem cells play a potential role in regulating the establishment and maintenance of epithelial-mesenchymal transition in MCF7 human breast cancer cells by paracrine and induced autocrine TGF- β [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(3): 959-968.
- [22] LI J, HAO Y, MAO W, et al. LincK (下转第 1164 页)

- [2] 王诗源,刘巍,李大可,等.清热化浊降酸方对急性痛风性关节炎患者血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平的影响[J]. 山东医药,2018,58(2):93-95.
- [3] WANG N,ZHOU R,WANG C,et al. -251 T/A polymorphism of the interleukin-8 gene and cancer risk:a HuGE review and meta-analysis based on 42 case-control studies [J]. Mol Biol Rep,2012,39(3):2831-2841.
- [4] 庞学丰,王思超,蒙宇华,等.止痛祛风汤对急性痛风性关节炎大鼠血清 IL-6、IL-8 的影响[J]. 风湿病与关节炎,2017,6(5):8-10.
- [5] HACHICA M,ATTACHE P H,MCCOLL S R. Inflammatory micro crystals differentially regulate the secretion of macrophage inflammatory protein and IL-8 by human neutrophils:A possible mechanism of neutrophil recruitment to sites of inflammation-in synovitis[J]. J Exp Med,1995,182:2019-2025.
- [6] FUJIWARA Y,ARAKAWA T,FUKUDA T,et al. Interleukin-8 stimulates leukocyte migration across a monolayer of cultured rabbit TNF- α , IL-18, IL-8, and IL-1Ra in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis[J]. Lab Invest,1998,78(5):559-569.
- [7] OLIVO-DIAZ A,ROMERO-VALDOVINOS M,GUDINO-RAMIREZ A,et al. Findings related to IL-8 and IL-10 gene polymorphisms in a Mexican patient population with irritable bowel syndrome infected with Blastocystis [J]. Parasitol Res,2012,111(1):487-491.
- [8] 曹跃朋,谢克琴,马武开,等. 痛风性关节炎致炎细胞因子与中医证型的相关性研究[J]. 贵阳中医学院学报,2018,40(1):55-59.
- [9] SMITH E,DÍAZ-TOMÉ C,PEREZ-RUIZ F,et al. Epidemiology of gout:an update[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol,2010,24(6):811-827.
- [10] MALIAVSKAIA S I,LEBEDEV A V,TERNOVSKAIA V A. Chronic asymptomatic hyperuricemia as a marker of atherogenic risk in children [J]. Kardiologiia,2007,47(3):62-66.
- [11] SIMÃO A N,DICHI J B,BARBOSA D S,et al. Influence of uric acid and gamma-glutamyltransferase on total antioxidant capacity in patients with metabolic syndrome[J]. Nutrition,2008,24(7/8):675-681210.
- [12] TAKAHASHI A,DE DNDRES M C,HASHIMO T K,et al. Epigenetic regulation of interleukin-8,an inflammatory chemokine,in osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage,2015,23(11):1946-1954.
- [13] HAN Q,BING W,DI Y,et al. Ginsenoside screening with a microfluidic chip attenuates gouty arthritis through inactivating NF- κ B signaling in macrophages and protecting endothelial cells[J]. Cell Death Dis,2016,7(9):e2350.
- [14] JHANG J J,LU C C,YEN G C. Epigallocatechin gallate inhibits urate crystals-induced peritoneal inflammation in C57BL/6 mice[J]. Mol Nutr Food Res,2016,60(10):2297-2303.
- [15] ZENG M,DANG W,CHEN B,et al. IL-37 inhibits the production of pro-inflammatory cytokines in MSU crystal-induced inflammatory response[J]. Clin Rheumatol,2015,35(9):2251-2258.

(收稿日期:2018-10-12 修回日期:2019-01-11)

(上接第 1160 页)

- contributes to breast tumorigenesis by promoting proliferation and epithelial-to-mesenchymal transition [J]. J Hematol Oncol,2019,12(1):19.
- [23] THIERY J P,ACLOQUE H,HUANG R Y,et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease [J]. Cell,2009,139(5):871-890.
- [24] HAMSA T P,KUTTAN G. Berberine inhibits pulmonary metastasis through down-regulation of MMP in metastatic B16F-10 melanoma cells [J]. Phytother Res,2012,26(4):568-578.
- [25] DAB H,HACHANI R,HODROJ W,et al. Interaction between sympathetic nervous system and renin angiotensin system on MMPs expression in juvenile rat aorta [J]. Gen Physiol Biophys,2011,30(3):271-277.
- [26] SALADI S V,KEENEN B,MARATHE H G,et al. Modulation of extracellular matrix/adhesion molecule expression by BRG1 is associated with increased melanoma invasiveness [J]. Mol Cancer,2010,9:280.
- [27] MING Y,CHEN Z,CHEN L,et al. Ginsenoside compound K attenuates metastatic growth of hepatocellular carcinoma,which is associated with the translocation of nuclear factor-kappaB p65 and reduction of matrix metalloproteinase-2/9 [J]. Planta Med,2011,77(5):428-433.
- [28] PLANAGUMÀ J,LILJESTRÖM M,ALAMEDA F,et al. Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 codistribute with transcription factors RUNX1/AML1 and ETV5/ERM at the invasive front of endometrial and ovarian carcinoma [J]. Hum Pathol,2011,42(1):57-67.
- [29] LI B H,YUAN L. Inhibitory effects of capsaicin on migration and invasion of breast cancer MDA-MB-231 cells and its mechanism[J]. Sheng Li Xue Bao,2017,69(2):183-188.
- [30] ZHENG Y,MIU Y,YANG X,et al. CCR7 Mediates TGF-beta1-Induced Human Malignant Glioma Invasion, Migration, and Epithelial-Mesenchymal Transition by Activating MMP2/9 Through the Nuclear Factor KappaB Signaling Pathway [J]. DNA Cell Biol,2017,36(10):853-861.

(收稿日期:2018-12-10 修回日期:2019-02-28)