

下调 ARPC2 通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路激活水平降低卵巢癌 OVCA429 细胞恶性转移潜能

王亚萍 余军辉[▲] 王 凯
浙江省台州医院妇科, 浙江台州 318050

[摘要] 目的 探讨下调肌动蛋白相关蛋白复合体 2(ARPC2)对卵巢癌 OVCA429 细胞恶性转移潜能的影响和机制。方法 qRT-PCR 和 Western blot 检测卵巢癌 Skov3、A2780、OVCA429 细胞和正常卵巢 IOSE386 细胞中 ARPC2 表达变化。在卵巢癌 OVCA429 细胞中转染 ARPC2 siRNA, MTT 测定细胞增殖, Transwell 小室检测细胞迁移和侵袭, 用 Western blot 方法检测细胞中 ARPC2、 β -catenin、c-myc、MMP-9、MMP-2 蛋白表达变化。用 Wnt/ β -catenin 激活剂 LiCl 处理转染 ARPC2 siRNA 后的卵巢癌 OVCA429 细胞, 同样利用上述方法测定细胞增殖、迁移、侵袭变化。结果 卵巢癌 Skov3、A2780、OVCA429 细胞中 ARPC2 表达水平明显高于正常卵巢 IOSE386 细胞。卵巢癌 OVCA429 细胞中 ARPC2 表达水平最高。转染 ARPC2 siRNA 后的卵巢癌 OVCA429 细胞增殖能力下降, 细胞迁移和侵袭能力也下降, 细胞中 ARPC2、 β -catenin、c-myc、MMP-9、MMP-2 蛋白表达水平平均降低。Wnt/ β -catenin 激活剂 LiCl 可以逆转 ARPC2 siRNA 对卵巢癌 OVCA429 细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用。结论 下调 ARPC2 通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路激活水平降低卵巢癌 OVCA429 细胞恶性转移潜能。

[关键词] 卵巢癌; 肌动蛋白相关蛋白复合体 2; 迁移; Wnt/ β -catenin 通路

[中图分类号] R737.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-9701(2021)19-0038-06

Down-regulation of ARPC2 reducing the malignant metastatic potential of ovarian cancer OVCA429 cells by inhibiting Wnt/ β -catenin pathway

WANG Yaping YU Junhui WANG Kai

Department of Gynecology, Taizhou Hospital of Zhejiang Province affiliated to Wenzhou Medical University, Taizhou 318050, China

[Abstract] Objective To investigate the effect and mechanism of down-regulation of actin-related protein complex 2 (ARPC2) on the malignant metastatic potential of ovarian cancer OVCA429 cells. **Methods** The changes of APC2 expression in ovarian cancer Skov3, A2780, OVCA429 cells, and normal ovarian IOSE386 cells were detected by qRT-PCR and Western blot. Arpc2 siRNA was transfected into ovarian cancer OVCA429 cells. Cell proliferation was determined by MTT. Cell migration and invasion were detected by the Transwell chamber. The ARPC2, β -catenin, c-myc, MMP-9, MMP-2 protein expression in cells were detected by Western blot. The ovarian cancer OVCA429 cells transfected with APC2 siRNA were treated with the Wnt/ β -catenin activator LiCl. Cell proliferation, migration, and invasion changes were also measured by the above method. **Results** The expression level of ARPC2 in ovarian cancer Skov3, A2780, and OVCA429 cells was significantly higher than that of normal ovarian IOSE386 cells. The expression level of ARPC2 was the highest in ovarian cancer OVCA429 cells. After the transfection of APC2 siRNA, the proliferation ability of ovarian cancer OVCA429 cells decreased, and the cell migration and invasion ability also decreased. The expression of APC2, β -catenin, c-myc, MMP-9, MMP-2 protein in the cells decreased. The Wnt/ β -catenin activator LiCl can reverse the inhibitory effects of APC2 siRNA on the proliferation, migration, and invasion of ovarian cancer OVCA429 cells. **Conclusion** Down-regulation of APC2 reduces the malignant metastatic potential of ovarian cancer OVCA429 cells by inhibiting the activation of Wnt/ β -catenin pathway.

[Key words] Ovarian cancer; Actin-related protein complex 2; Migration; Wnt/ β -catenin pathway

卵巢癌是临床上常见的恶性肿瘤之一,其恶性程度高、转移能力强,很多卵巢癌患者在确诊时已经发

[基金项目] 浙江省公益技术研究计划项目(LGF19H160019)

▲通讯作者

生了远处转移,给卵巢癌的治疗带来了巨大挑战^[1]。研究显示,卵巢癌的发生是一个基因异常表达的过程,卵巢癌组织有着与正常组织不同的基因表达谱,这些基因可能是卵巢癌治疗的分子靶点^[2]。肌动蛋白相关蛋

白复合体 2 (Actin-related protein complex 2, ARPC2) 是一个具有调控细胞骨架运动和构成的肌动蛋白相关蛋白 2/3 (Actin-related protein 2/3, Arp2/3) 复合物的亚基之一, ARPC2 在人体组织中表达, 参与调控细胞生长、侵袭等过程^①。ARPC2 还参与人类多种疾病发生, ARPC2 在乳腺癌、胃癌等肿瘤组织中表达上调, 下调 ARPC2 抑制肿瘤细胞侵袭和迁移, ARPC2 可能是一种癌基因^[4-5]。Wnt/ β -catenin 在人体内普遍存在, 其在肿瘤进展中过度激活, β -catenin 表达上调后可以诱导下游基因 c-myc 的激活, 促进肿瘤进展^⑥。Arp 2/3 复合物介导的肌动蛋白聚合反应可被 Wave 复合物激活, 从而实现细胞扩散, 迁移, 粘附和分裂。其中, Wave 复合物在 Wnt/ β -catenin 途径中具有调节功能^⑦。

现阶段对于 ARPC2 对卵巢癌细胞恶性生长、迁移和侵袭的作用和机制还不明确。本部分实验首先探讨 ARPC2 在卵巢癌细胞和正常卵巢细胞中的表达变化, 通过细胞转染的方法下调卵巢癌细胞中 ARPC2 表达水平, 探讨下调 ARPC2 对卵巢癌细胞增殖、迁移、侵袭的影响和机制, 为分子靶向治疗卵巢癌提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

MMP-9 抗体购自上海信裕生物科技有限公司; 正常卵巢 IOSE386 细胞购自上海宾穗生物科技有限公司; ARPC2 抗体购自美国 Santa Cruz Biotechnology; 卵巢癌 Skov3、A2780、OVCA429 细胞购自上海慧颖生物科技有限公司; 引物由广州伯信生物科技有限公司合成; siRNA control、ARPC2 siRNA 购自上海吉玛制药技术有限公司; β -catenin 抗体购自南京建成生物工程研究所; c-myc 抗体购自安捷伦科技(中国)有限公司; MMP-2 抗体购自上海士锋生物科技有限公司。

1.2 qRT-PCR 检测卵巢癌细胞中 ARPC2 mRNA 表达

收集卵巢癌 Skov3、A2780、OVCA429 细胞和正常卵巢 IOSE386 细胞, 添加 Trizol 试剂提取总 RNA。取得到的 RNA 样品, 添加 1 μ L 的 Oligo(dT)、1 μ L 的 random, 补 ddH₂O 至 12.5 μ L, 放在 70 $^{\circ}$ C 孵育 5 min, 然后放在冰上冷却。再加入 4 μ L 的 5 \times Buffer、2 μ L 的 dNTP、0.5 μ L 的 RNasin、1 μ L 的 M-MLV, 均匀混合以后, 放在 25 $^{\circ}$ C 孵育 10 min, 42 $^{\circ}$ C 孵育 50 min, 80 $^{\circ}$ C 孵育 10 min, 放在冰上冷却。得到的 cDNA 进行 PCR 检测, PCR 体系配制如下: 1 μ L 的 cDNA、0.5 μ L 的上下游引物、10 μ L 的 SYBR Green mastermix, 添加 ddH₂O 至 20 μ L, 反应条件为: 94 $^{\circ}$ C 孵育 5 min, 94 $^{\circ}$ C 孵育 10 s, 60 $^{\circ}$ C 孵育 20 s, 72 $^{\circ}$ C 孵育 30 s。引物为: ARPC2 forward,

5'-TCCGACTCTACCAGCTGATGC-3' 和 reverse, 5'-AAGCTGGACTCATCCACAGC-3'; 内参 GAPDH forward, 5'-GGTGGTCTCCCTCGACTTCAACAG-3' 和 reverse, 5'-GTTGCTGTAGCCAAATTCGTTGT-3'。按照 2- $\Delta\Delta$ Ct 法计算 ARPC2 mRNA 表达水平。

1.3 Western blot 检测卵巢癌细胞中 ARPC2 蛋白表达

收集卵巢癌 Skov3、A2780、OVCA429 细胞和正常卵巢 IOSE386 细胞, 在细胞中添加蛋白抽提试剂, 放在冰上裂解 20 min, 将蛋白上清吸取并保存在 -20 $^{\circ}$ C。用 BCA 方法对提取的蛋白样品进行浓度测定。组装 SDS-PAGE 电泳装置, 选择 5% 的浓缩胶以及 10% 的分离胶进行电泳。取蛋白样品, 添加 5 \times 电泳缓冲液混合后, 放在沸水浴中孵育 5 min。每个孔中上样量为 20 μ g 蛋白, 以 80 V 的恒压电泳 3 h。将 PVDF 膜裁剪成适当尺寸, 用无水甲醇浸湿以后, 再放置于转移缓冲液中浸泡 10 min。以 80 V 电压转膜 1.5 h。把 PVDF 膜放在脱脂奶粉溶液中, 在室温摇床孵育 1 h; 然后将 PVDF 膜放在一抗工作液中, 在 4 $^{\circ}$ C 结合 10 h; PVDF 膜放在二抗工作液中, 在室温环境中结合 1 h。用 ECL 发光以后, 以 Gel-pro-Analyzer 分析条带的 A 值。内参为 GAPDH, 以目的条带 A 值 \div 内参 GAPDH 条带 A 值表示目的蛋白表达水平。ARPC2 一抗按照 1:800 稀释, 二抗以 1:2000 稀释。

1.4 细胞分组处理

卵巢癌 OVCA429 细胞分成 Control、si-NC、si-ARPC2 两组, 其中 si-NC、si-ARPC2 组分别为转染 siRNA control、ARPC2 siRNA 的卵巢癌 OVCA429 细胞, Control 组为没有转染的卵巢癌 OVCA429 细胞。细胞转染方法按照 Lipofectamine 2000 转染操作说明进行。Control、si-NC、si-ARPC2 组细胞培养 24 h 以后, 用 Western blot 方法检测细胞中 ARPC2、 β -catenin、c-myc、MMP-9、MMP-2 蛋白表达变化, 步骤同 1.3。 β -catenin、c-myc、MMP-9、MMP-2 抗体分别按照 1:1000、1:800、1:1000、1:1000 的比例稀释。

1.5 MTT 法测定细胞增殖

将卵巢癌 OVCA429 细胞按照 Control、si-NC、si-ARPC2 组分组方法接种到 96 孔板中, 每个孔中添加 4000 个细胞, 置于 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养箱中继续培养 24 h。取出培养板, 在每个孔中添加 10 μ L 的 MTT 溶液, 放在 37 $^{\circ}$ C 孵育 4 h。倒掉上清, 添加 150 μ L 的 DMSO 溶液, 震荡反应 10 min 以后, 检测 450 nm 的 A 值。A 值越大, 细胞增殖能力也就越强。

1.6 Transwell 小室测定细胞迁移及侵袭能力

将孔径为 8 μ m 的 Transwell 小室放在 24 孔板内, 小室内为上室, 小室外为下室。细胞迁移步骤如

下:取 Control、si-NC、si-ARPC2 组细胞,以不含血清的细胞培养液将细胞浓度调整到 7×10^5 个细胞/mL,吸取 200 μ L 添加到上室中,同时在下室中添加 500 μ L 的含有胎牛血清的细胞培养液,置于 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 培养箱中继续培养 24 h。取出小室,用 4%的多聚甲醛溶液固定以后,放在 0.1%的结晶紫溶液中孵育 10 min。放在显微镜下观察细胞迁移情况,选择 5 个视野,分析细胞迁移数目。细胞侵袭实验步骤同上,在侵袭实验前需要用基质胶将小室包被。

1.7 Wnt/ β -catenin 激活剂 LiCl 对 ARPC2 siRNA 影响细胞增殖、迁移和侵袭的作用检测

取转染 ARPC2 siRNA 后的卵巢癌 OVCA429 细胞,用含有 Wnt/ β -catenin 激活剂 LiCl 浓度为 10 mmol/L 的细胞培养液培养,记为 si-ARPC2+LiCl 组,将 si-ARPC2 组作为参照,MTT 检测细胞增殖,Transwell 小室检测细胞迁移和侵袭,用 Western blot 方法检测细胞中 β -catenin、c-myc、MMP-9、MMP-2 蛋白表达变化,步骤同 1.5、1.6、1.3。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组数据间比较用 *t* 检验,多组差异比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ARPC2 在卵巢癌细胞中高表达

见图 1 和表 1,卵巢癌 Skov3、A2780、OVCA429 细胞中 ARPC2 mRNA 和蛋白水平均高于正常卵巢 IOSE386 细胞。ARPC2 在卵巢癌细胞中高表达。选择表达水平最高的卵巢癌 OVCA429 细胞作后续实验。

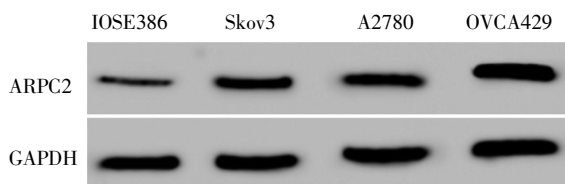


图 1 Western blot 检测卵巢癌 Skov3、A2780、OVCA429 细胞和正常卵巢 IOSE386 细胞中 ARPC2 蛋白表达

表 1 卵巢癌 Skov3、A2780、OVCA429 细胞和正常卵巢 IOSE386 细胞中 ARPC2 mRNA 和蛋白表达水平($\bar{x} \pm s$)

细胞	ARPC2 mRNA	ARPC2 蛋白
IOSE386	1.00 \pm 0.08	0.35 \pm 0.05
Skov3	2.15 \pm 0.23*	0.84 \pm 0.07*
A2780	2.25 \pm 0.17*	0.87 \pm 0.06*
OVCA429	2.89 \pm 0.21**	1.08 \pm 0.11**
F 值	168.351	148.831
P 值	<0.001	<0.001

注:与 IOSE386 比较,* $P < 0.05$;与 Skov3、A2780 比较,** $P < 0.05$

2.2 ARPC2 siRNA 对卵巢癌 OVCA429 细胞增殖、迁移、侵袭的影响

见图 2 和表 2,转染 ARPC2 siRNA 后的卵巢癌 OVCA429 细胞 A 值、迁移数目、侵袭数目以及 ARPC2、MMP-9、MMP-2 蛋白表达水平均降低。ARPC2 siRNA 下调卵巢癌 OVCA429 细胞中 ARPC2 表达水平,抑制卵巢癌 OVCA429 细胞增殖、迁移和侵袭能力。

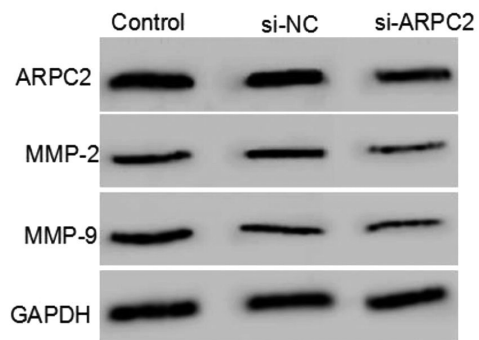


图 2 Western blot 检测 ARPC2 siRNA 转染后卵巢癌 OVCA429 细胞中 ARPC2、MMP-9、MMP-2 蛋白表达

2.3 ARPC2 siRNA 对卵巢癌 OVCA429 细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路影响

见图 3 和表 3,转染 ARPC2 siRNA 后的卵巢癌 OVCA429 细胞 β -catenin、c-myc 蛋白表达水平均降低。ARPC2 siRNA 下调卵巢癌 OVCA429 细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路激活水平。

2.4 激活 Wnt/ β -catenin 逆转 ARPC2 siRNA 影响卵巢癌 OVCA429 细胞增殖、迁移和侵袭作用

见图 4 和表 4,与未经 Wnt/ β -catenin 激活剂 LiCl 处理的细胞比较,转染 ARPC2 siRNA 后的卵巢癌

表 2 ARPC2 siRNA 转染后卵巢癌 OVCA429 细胞 A 值、迁移数目、侵袭数目和 ARPC2、MMP-9、MMP-2 蛋白水平($\bar{x} \pm s$)

组别	A 值	迁移数目	侵袭数目	ARPC2 蛋白	MMP-9 蛋白	MMP-2 蛋白
Control	0.45 \pm 0.05	176.32 \pm 12.54	142.63 \pm 10.45	1.02 \pm 0.08	0.45 \pm 0.03	0.38 \pm 0.03
si-NC	0.44 \pm 0.03	174.20 \pm 13.69	141.98 \pm 12.64	1.06 \pm 0.12	0.44 \pm 0.04	0.36 \pm 0.05
si-ARPC2	0.23 \pm 0.02*	124.87 \pm 11.36*	104.72 \pm 11.82*	0.43 \pm 0.03*	0.24 \pm 0.02*	0.20 \pm 0.02*
F 值	109.658	48.305	31.116	154.825	130.655	69.158
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 si-NC 比较,* $P < 0.05$

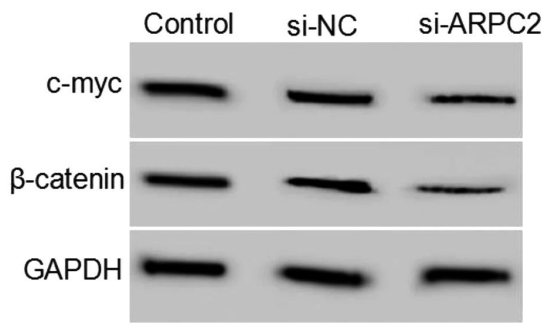


图 3 Western blot 检测 ARPC2 siRNA 转染后卵巢癌 OVCA429 细胞中 β -catenin、c-myc 蛋白表达

表 3 ARPC2 siRNA 转染后卵巢癌 OVCA429 细胞 β -catenin、c-myc 蛋白水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	β -catenin 蛋白	c-myc 蛋白
Control	0.63±0.07	0.78±0.07
si-NC	0.62±0.05	0.81±0.06
si-ARPC2	0.20±0.03*	0.23±0.04*
F 值	195.940	285.059
P 值	<0.001	<0.001

注:与 si-NC 比较,*P<0.05

OVCA429 细胞经过 LiCl 处理以后,细胞 A 值、迁移数目、侵袭数目以及细胞中 β -catenin、c-myc、MMP-9、MMP-2 蛋白表达水平均升高。激活 Wnt/ β -catenin 逆转 ARPC2 siRNA 对卵巢癌 OVCA429 细胞增殖、迁移和侵袭作用。

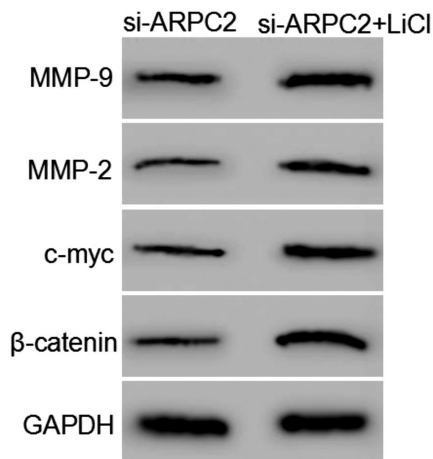


图 4 Western blot 检测 ARPC2 siRNA 转染后经 Wnt/ β -catenin 激活剂 LiCl 处理的卵巢癌 OVCA429 细胞中 β -catenin、c-myc、MMP-9、MMP-2 蛋白表达情况

表 4 ARPC2 siRNA 转染后经 Wnt/ β -catenin 激活剂 LiCl 处理的卵巢癌 OVCA429 细胞 A 值、迁移数目、侵袭数目以及细胞中 β -catenin、c-myc、MMP-9、MMP-2 蛋白水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	A 值	迁移数目	侵袭数目	β -catenin 蛋白	c-myc 蛋白	MMP-9 蛋白	MMP-2 蛋白
si-ARPC2	0.25±0.03	123.02±10.56	105.24±9.51	0.19±0.03	0.21±0.04	0.25±0.02	0.20±0.05
si-ARPC2+LiCl	0.38±0.04*	157.42±13.20*	128.36±10.23*	0.58±0.04*	0.63±0.07*	0.53±0.06*	0.41±0.04*
t 值	7.800	6.105	4.966	23.400	15.628	13.282	9.839
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 si-ARPC2 比较,*P<0.05

3 讨论

ARPC2 是一种在细胞发育过程中不可缺少的细胞骨架调控因子,是 Arp 的亚基之一,在肌动蛋白组装过程中发挥重要作用^[8]。ARPC2 最先发现于棘阿米巴中,在细胞的细胞质及细胞膜中表达,在进化上较为保守,参与了微丝核化过程,位于两条微丝分支位置的 ARPC2 以 70 度方式连接,进而引起质膜的变化,促进细胞前行,ARPC2 还可以通过细胞中的牵引力场影响细胞体力^[9]。肿瘤的转移与细胞骨架改变有关,ARPC2 参与肿瘤进展,ARPC2 在胃癌、乳腺癌等肿瘤中高表达,下调其表达可以降低肿瘤细胞的侵袭和迁移能力,ARPC2 在肿瘤进展中可能发挥原癌基因的作用^[4-5]。本次实验结果显示,ARPC2 在卵巢癌细胞中高表达,并且下调 ARPC2 后的卵巢癌细胞增殖、迁移、侵袭能力均下降,这说明 ARPC2 在卵巢癌进展中也可能发挥类似癌基因的作用。

肿瘤的转移是一个十分复杂的过程,肿瘤细胞从原来的位置脱落,合成基质降解酶,将细胞外基质降解,为肿瘤的转移提供条件^[10]。基质金属蛋白酶是在自然界生命体内进化十分保守的一种蛋白酶,其属于锌依赖性的内肽酶,基质金属蛋白酶几乎可以降解所有的细胞外基质成分^[11-12]。目前已经发现了多种基质金属蛋白酶,其可以在生理以及病理条件下将胶原、纤维蛋白、黏连蛋白、明胶等成分降解^[13]。研究显示,基质金属蛋白酶与肿瘤的转移和侵袭关系密切^[14]。MMP-2 和 MMP-9 均属于基质金属蛋白酶家族成员,在肿瘤转移中发挥促进作用^[15]。肿瘤组织中 MMP-2 和 MMP-9 表达水平越高,细胞侵袭和迁移能力也就越强^[16-17]。本次的实验显示,下调 ARPC2 后的卵巢癌细胞中 MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达水平下降,说明下调 ARPC2 抑制卵巢癌细胞转移潜能,这与细胞迁移和侵袭检测结果相符合。

Wnt 首次是在小鼠乳腺癌中发现的,其参与调控胚胎发育^[18]。Wnt/ β -catenin 是经典的 Wnt 信号通路途径之一,其在胞质水平上影响和激活 β -catenin,当 β -catenin 到达一定水平以后,可以激活下游基因如 c-myc 的转录和表达,进而引起 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活^[19-21]。Wnt/ β -catenin 与胚胎干细胞生长有

关,在机体新陈代谢、细胞衰老、稳态维持等方面具有重要作用^[22]。Wnt/ β -catenin 还与肿瘤有关,在肿瘤生长、转移等过程中发挥促进作用^[23]。在肺癌、卵巢癌、乳腺癌等肿瘤中已经发现,抑制 Wnt/ β -catenin 可以降低肿瘤细胞的恶性转移能力^[24-26]。Arp 2/3 复合物与 Wnt/ β -catenin 途径可被 Wave 复合物所调控^[7],但 ARPC2 与 Wnt/ β -catenin 信号通路的关系尚不清楚。本部分实验表明,下调 ARPC2 后的卵巢癌细胞中 β -catenin、c-myc 蛋白表达水平下降,说明下调 ARPC2 可以下调 Wnt/ β -catenin 信号通路关键蛋白 β -catenin 及其下游蛋白 c-myc 的表达水平,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路活性。此外,进一步的研究表明,Wnt/ β -catenin 激活剂可以逆转下调 ARPC2 对卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用,这说明下调 ARPC2 通过抑制卵巢癌细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活水平发挥作用。

总而言之,ARPC2 在卵巢癌进展中可能发挥类似癌基因的作用,下调 ARPC2 可以降低卵巢癌细胞恶性生长和转移能力,其作用机制与抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路激活水平有关。这为研究卵巢癌分子发生机制提供了参考,为分子靶向治疗卵巢癌提供了新方向。本实验存在一定的局限性,尚未对 ARPC2 通过何种靶向机制影响 Wnt/ β -catenin 进而调控卵巢癌进展进行深入探讨,后续会对该部分内容进行研究。

【参考文献】

- [1] Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(4): 280-304.
- [2] Xue T, Wang L, Li Y, et al. SiRNA-Mediated RRM2 Gene Silencing Combined with Cisplatin in the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer In Vivo: An Experimental Study of Nude Mice[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(11): 1510-1516.
- [3] 罗蕙雨, 张翠娟, 林金凤. 多西他赛联合卡铂治疗对卵巢癌患者机体免疫状态及血流参数的影响[J]. *中国当代医药*, 2021, 28(11): 17-20+25+241.
- [4] 邓蕊, 刘晓峰. 卵巢癌术前新辅助化疗疗效及对肿瘤标志物的影响[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(6): 13-16.
- [5] Zhang J, Liu Y, Yu CJ, et al. Role of ARPC2 in Human Gastric Cancer[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 5432818.
- [6] Yang Y, Zhou H, Zhang G, et al. Targeting the canonical Wnt/ β -catenin pathway in cancer radioresistance: Updates on the molecular mechanisms[J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(2): 272-277.
- [7] Cohen J, Luxenburg C. Wave of the future: involvement of actin polymerization in the regulation of tissue growth and shape[J]. *Mol Cell Oncol*, 2019, 6(5): e1609877.
- [8] Chen P, Yue X, Xiong H, et al. RBM3 upregulates ARPC2 by binding the 3'UTR and contributes to breast cancer progression[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(4): 1387-1397.
- [9] Gau D, Veon W, Capasso TL, et al. Pharmacological intervention of MKL/SRF signaling by CCG-1423 impedes endothelial cell migration and angiogenesis[J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(4): 663-672.
- [10] Yuan Q, Chen X, Han Y, et al. Modification of α 2,6-sialylation mediates the invasiveness and tumorigenicity of non-small cell lung cancer cells in vitro and in vivo via Notch1/Hes1/MMPs pathway[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(9): 2319-2330.
- [11] Park HS, Lee S, Lee J, et al. Suppression of CD81 promotes bladder cancer cell invasion through increased matrix metalloproteinase expression via extracellular signal-regulated kinase phosphorylation [J]. *Investig Clin Urol*, 2019, 60(5): 396-404.
- [12] Vinnakota K, Zhang Y, Selvanesan BC, et al. M2-like macrophages induce colon cancer cell invasion via matrix metalloproteinases[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12): 3468-3480.
- [13] Kelley LC, Chi Q, Cáceres R, et al. Adaptive F-Actin Polymerization and Localized ATP Production Drive Basement Membrane Invasion in the Absence of MMPs[J]. *Dev Cell*, 2019, 48(3): 313-328.e8.
- [14] Yang Y, Li X, Du J, et al. Involvement of microRNAs-MMPs-E-cadherin in the migration and invasion of gastric cancer cells infected with *Helicobacter pylori*[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 367(2): 196-204.
- [15] Wu Z, He D, Zhao S, et al. IL-17A/IL-17RA promotes invasion and activates MMP-2 and MMP-9 expression via p38 MAPK signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 455(1-2): 195-206.
- [16] Yang Z, Li K, Liang Q, et al. Elevated hydrostatic pressure promotes ameloblastoma cell invasion through up-regulation of MMP-2 and MMP-9 expression via Wnt/ β -catenin signalling[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(9): 836-846.
- [17] Hsu HH, Kuo WW, Day CH, et al. Taiwanin E inhibits cell migration in human LoVo colon cancer cells by suppressing MMP-2/9 expression via p38 MAPK pathway[J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(8): 2021-2031.
- [18] Li Y, Jin D, Xie W, et al. PPAR- γ and Wnt Regulate the Differentiation of MSCs into Adipocytes and Osteoblasts Respectively[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2018, 13(3): 185-192.

- [19] Wang B, Tian T, Kalland KH, et al Targeting Wnt/ β -Catenin Signaling for Cancer Immunotherapy [J]. Trends Pharmacol Sci, 2018, 39(7): 648-658.
- [20] Xie SL, Fan S, Zhang SY, et al. SOX8 regulates cancer stem-like properties and cisplatin-induced EMT in tongue squamous cell carcinoma by acting on the Wnt/ β -catenin pathway [J]. Int J Cancer, 2018, 142(6): 1252-1265.
- [21] Zhang QW, Zhang XT, Tang CT, et al. EGFL6 promotes cell proliferation in colorectal cancer via regulation of the WNT/ β -catenin pathway [J]. Mol Carcinog, 2019, 58(6): 967-979.
- [22] Jiang S, Miao D, Wang M, et al. MiR-30-5p suppresses cell chemoresistance and stemness in colorectal cancer through USP22/Wnt/ β -catenin signaling axis [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(1): 630-640.
- [23] Wang Y, Cao J, Liu W, et al. Protein tyrosine phosphatase receptor type R (PTPRR) antagonizes the Wnt signaling pathway in ovarian cancer by dephosphorylating and inactivating β -catenin [J]. J Biol Chem, 2019, 294(48): 18306-18323.
- [24] Liu M, Sun X, Shi S. MORC2 Enhances Tumor Growth by Promoting Angiogenesis and Tumor-Associated Macrophage Recruitment via Wnt/ β -Catenin in Lung Cancer [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(4): 1679-1694.
- [25] Zhang H, Sun D, Qiu J, et al. SFRP1 inhibited the epithelial ovarian cancer through inhibiting Wnt/ β -catenin signaling [J]. Acta Biochim Pol, 2019, 66(4): 393-400.
- [26] Ren L, Chen H, Song J, et al. MiR-454-3p-Mediated Wnt/ β -catenin Signaling Antagonists Suppression Promotes Breast Cancer Metastasis [J]. Theranostics, 2019, 9(2): 449-465.

(收稿日期: 2020-05-18)

(上接第 9 页)

- [14] Otowa Y, Suzuki S, Kanaji S, et al. Curative gastrectomy with perioperative chemotherapy improves the survival for unresectable gastric cancer [J]. Anticancer Research, 2018, 38(4): 2363-2368.
- [15] 谢桂生, 韦皓棠, 陈丰, 等. 术前控制营养状况评分与根治性切除术加辅助化疗胃癌患者预后的关系 [J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34(10): 850-854.
- [16] Aratani K, Sakuramoto S, Chuman M, et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer in elderly patients: Surgical outcomes and prognosis [J]. Anticancer Research, 2018, 38(3): 1721-1725.
- [17] 姚震旦, 谭非, 苏向前, 等. 胃癌根治术后 60 岁以上患者肺部感染危险因素分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(2): 164-171.
- [18] 叶善翔, 熊文俊, 王玉颖, 等. 完全左侧入路腹腔镜根治性全胃切除术的临床疗效分析 [J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(10): 116-121.
- [19] 金俊蕊, 邓靖宇, 梁寒, 等. 胃癌根治术围手术期并发症危险因素分析及其对预后的影响 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(1): 53-60.
- [20] 杨昌东, 石彦, 谢绍辉, 等. 达芬奇机器人手术系统胃癌根治性全胃切除术后并发症及危险因素分析 [J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(9): 864-872.
- [21] 钱国武, 张海洋, 王新伟, 等. 术中及术后早期腹腔热灌注化疗在局部进展期胃癌的临床价值 [J]. 重庆医学, 2018, 47(14): 94-96.
- [22] 杨卫新, 申皓, 刘秋华, 等. 腹腔镜胃癌根治术治疗进展期胃癌及对患者相关指标的影响 [J]. 当代医学, 2019, 25(19): 13-16.
- [23] 吴佳明, 朱奕, 窦广健, 等. 腹腔镜胃癌根治术中血管损伤的危险因素分析 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(11): 93-96.
- [24] 叶泽耀, 俞鹏飞, 戴丐国, 等. 非糖尿病患者腹腔镜胃癌根治术后高血糖状态与术后感染的相关性分析 [J]. 中国现代医生, 2020, 58(35): 31-34.
- [25] 夏秋燕. 加速康复外科干预对腹腔镜辅助胃癌根治术患者术后恢复及应激反应的影响 [J]. 当代医学, 2020, 25(29): 73-75.

(收稿日期: 2020-10-26)