

# 丹参素对膀胱癌 5637 细胞 Src/FAK 信号通路及上皮间质转化的影响<sup>△</sup>

罗仁修<sup>1\*</sup>, 高宏<sup>2#</sup>, 崔大为<sup>2</sup>, 吕晓磊<sup>2</sup> (1. 唐山市丰南区医院泌尿外科, 河北唐山 063300; 2. 唐山市工人医院泌尿外科, 河北唐山 063000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)05-0584-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.05.016

**摘要** 目的:探讨丹参素(Dss)对膀胱癌 5637 细胞类固醇受体共激活因子/黏着斑激酶(Src/FAK)信号通路及上皮间质转化(EMT)的影响。方法:用不同浓度的 Dss(0、40、60 和 80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )处理膀胱癌 5637 细胞 24 h 后,分别命名为 Dss-0 组、Dss-40 组、Dss-60 组和 Dss-80 组;采用实时荧光定量聚合酶链反应检测膀胱癌 5637 细胞中 EMT 标志基因[E-钙黏蛋白(E-cadherin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)的信使核糖核酸(mRNA)]表达水平,采用蛋白质印迹法检测膀胱癌 5637 细胞中 Src/FAK 信号通路相关蛋白表达水平,采用细胞计数试剂盒 8(CCK-8)法检测膀胱癌 5637 细胞增殖情况,采用划痕实验检测膀胱癌 5637 细胞的迁移能力。结果:Dss-0 组、Dss-40 组、Dss-60 组和 Dss-80 组膀胱癌 5637 细胞 E-cadherin mRNA 表达水平依次升高,N-cadherin mRNA、Vimentin mRNA、磷酸化 Src(p-Src)/Src 蛋白、磷酸化 FAK(p-FAK)/FAK 蛋白表达水平以及吸光度、迁移率依次降低,呈浓度依赖性( $P<0.05$ )。结论:Dss 可能通过抑制 Src/FAK 信号通路来阻碍膀胱癌 5637 细胞 EMT 过程,进而抑制膀胱癌 5637 细胞增殖和迁移。

**关键词** 丹参素;膀胱癌 5637 细胞;类固醇受体共激活因子/黏着斑激酶;上皮间质转化

## Effects of Danshensu on Src/FAK Signaling Pathway and Epithelial-Mesenchymal Transition in Bladder Cancer 5637 Cells<sup>△</sup>

LUO Renxiu<sup>1</sup>, GAO Hong<sup>2</sup>, CUI Dawei<sup>2</sup>, LYU Xiaolei<sup>2</sup> (1. Dept. of Urology Surgery, Tangshan Fengnan District Hospital, Hebei Tangshan 063300, China; 2. Dept. of Urology Surgery, Tangshan Workers' Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To probe into the effects of Danshensu (Dss) on steroid receptor coactivator/focal adhesion kinase (Src/FAK) signaling pathway and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in bladder cancer 5637 cells. METHODS: Bladder cancer 5637 cells were treated with different concentrations of Dss (0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and 80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) for 24 h, and were named Dss-0 group, Dss-40 group, Dss-60 group and Dss-80 group, respectively. Real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect the mRNA expression level of EMT marker genes [E-cadherin, N-cadherin, Vimentin messenger RNA (mRNA)] in bladder cancer 5637 cells. Western blot was used to detect the expression level of related proteins in the Src/FAK signaling pathway in bladder cancer 5637 cells. Cell count kit 8 (CCK-8) was used to detect the proliferation of bladder cancer 5637 cells. The scratch test was used to detect bladder cancer 5637 cells migration. RESULTS: In Dss-0 group, Dss-40 group, Dss-60 group and Dss-80 group, the expression level of E-cadherin mRNA in bladder cancer 5637 cells increased in sequence, N-cadherin mRNA, Vimentin mRNA, phosphorylated Src (p-Src)/Src protein, phosphorylated FAK (p-FAK)/FAK protein expression levels, absorbance (OD) and migration rate decreased in a concentration dependent manner ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Dss may inhibit the EMT process of bladder cancer 5637 cells by inhibiting the Src/FAK signaling pathway, thereby inhibiting the proliferation and migration of bladder cancer 5637 cells.

**KEYWORDS** Danshensu; Bladder cancer 5637 cells; Steroid receptor coactivator/focal adhesion kinase; Epithelial-mesenchymal transition

<sup>△</sup> 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(No. 20201443)

\* 主治医师。研究方向:泌尿系统肿瘤。E-mail:luorenxiu954@163.com

# 通信作者:副主任医师。研究方向:泌尿系统肿瘤。E-mail:13582659660@163.com

膀胱癌是一种常见的泌尿系统恶性肿瘤,尽管其治疗方法有所改进,但其发病率和死亡率依然很高<sup>[1-2]</sup>。晚期膀胱癌患者因恶性肿瘤细胞转移,预后极差<sup>[3-4]</sup>。因此,复发和转移成为治疗膀胱癌的主要难题。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是具有极性的上皮细胞转变为间质细胞的过程,其能通过增强恶性肿瘤细胞的迁移、侵袭和对凋亡刺激的抵抗力,使恶性肿瘤细胞具有转移特性及治疗耐药性<sup>[5-7]</sup>。已有研究报道,EMT与人膀胱癌T24细胞的侵袭有关<sup>[8]</sup>。鉴于上述特性,靶向EMT相关通路构成了膀胱癌治疗的一个有吸引力的策略。丹参素(danshensu, Dss)为中药丹参中重要的水溶性成分,具有抗氧化、抗炎和抗肿瘤等作用<sup>[9]</sup>。相关研究表明,Dss可抑制口腔鳞癌细胞CAL-27增殖、迁移及侵袭<sup>[10]</sup>; Dss在20~100 μg/mL浓度时能抑制宫颈癌Hela细胞增殖,降低细胞迁移能力<sup>[11]</sup>。有研究结果显示,类固醇受体共激活因子/黏着斑激酶(steroid receptor coactivator/focal adhesion kinase, Src/FAK)信号通路可触发EMT,增强膀胱癌的恶性程度<sup>[12]</sup>。但Dss对膀胱癌细胞Src/FAK信号通路及EMT的影响尚不清楚。为了明确Dss在膀胱癌治疗中的价值,本研究探讨了Dss对膀胱癌5637细胞中EMT标志基因表达的影响及对Src/FAK信号通路相关蛋白的调节作用,旨在为Dss治疗膀胱癌提供一定的理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验细胞

膀胱癌5637细胞(批号为TCHu 1)购自中国科学院上海细胞库。

### 1.2 仪器

WJ-3-330型CO<sub>2</sub>培养箱、Illumina ECO型荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪、E-Gel型凝胶成像仪均购自上海微速生物科技有限公司;HBS-4009型全自动酶标仪、XDS-100C型倒置相差显微镜均购自北京恒奥德科技有限公司。

### 1.3 药品与试剂

Dss(原料药,纯度为99.99%,批号为76810-24-7)购自南京春秋生物工程有限公司;RPMI 1640培养基(批号为CLB3187)、胎牛血清(批号为CLB4519)均购自美国Thermo Fisher公司;链霉素(批号为Z-30791L)、青霉素(批号为Z-30572L)、胰蛋白酶(批号为Z-10198L)均购自南京赛图金生物科技有限公司;Trizol试剂(批号为90124)、电化学发光(ECL)试剂盒(批号为95113)均购自济南中楚亨通生物技术有限公司;逆转录试剂盒(批号为GH101-09)购自北京全式金生物科技有限公司;荧光定量PCR试剂盒(TransStart<sup>®</sup> Green qPCR SuperMix,批号为SK207-3)、蛋白提取试剂盒(批号为SK211-2)、BCA试剂盒(批号为SK325-7)、细胞计数试剂盒8(CCK-8,批号为SK479-3)均购自郑州天驰生物试剂公司;兔抗鼠Src(批号为ab20194)、磷酸化Src(p-Src,批号为ab20197)、FAK(批号为ab40337)、磷酸化FAK(p-FAK,批号为ab40339)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH,批号为ab19745)等单克隆抗体以及羊抗兔二抗(批号为ab17027)均购自美国Abcam公司。

### 1.4 细胞培养及分组处理

将膀胱癌5637细胞培养在含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中,并加入1%青霉素/链霉素,将细胞培养瓶置于5%

CO<sub>2</sub>、37℃培养箱中进行培养。将培养至对数期的膀胱癌5637细胞,用0.25%胰蛋白酶消化后接种于6孔细胞板(1×10<sup>6</sup>个/孔)中,待细胞融合度至80%时,对膀胱癌5637细胞进行处理。参照文献[10],设置Dss处理浓度依次为0、40、60和80 μg/mL,并分别命名为Dss-0组、Dss-40组、Dss-60组和Dss-80组。其中,Dss-0组用不含Dss的RPMI 1640培养基培养,Dss-40组、Dss-60组和Dss-80组分别用含有40、60和80 μg/mL Dss的RPMI 1640培养基培养。待Dss处理24 h后,收集各组膀胱癌5637细胞,进行后续实验。每组设置6孔重复。

### 1.5 实时荧光定量PCR检测膀胱癌5637细胞中EMT标志基因表达水平

待不同浓度Dss处理24 h后,分别收集各组膀胱癌5637细胞,利用Trizol试剂提取各组细胞总RNA,然后采用逆转录试剂盒将RNA反转录为cDNA。而后按照TransStart<sup>®</sup> Green qPCR SuperMix试剂盒操作说明书,对EMT标志基因[E-钙黏蛋白(E-cadherin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)的信使核糖核酸(mRNA)]表达水平进行检测。反应体系为:TransStart<sup>®</sup> Green qPCR SuperMix 10 μL,正、反向引物(10 μmol/L)各0.5 μL,cDNA模板(1 μg)2 μL,去RNA酶水补足至20 μL。扩增条件:95℃,30 s;95℃,5 s;60℃,30 s;72℃,10 s;40个循环。最后以β-actin为内参基因,采用2<sup>-ΔΔCT</sup>计算E-cadherin、N-cadherin和Vimentin mRNA相对表达水平。引物由深圳华大基因股份有限公司合成,具体引物序列见表1。

表1 E-cadherin、N-cadherin、Vimentin和β-actin引物序列

Tab 1 E-cadherin, N-cadherin, Vimentin and β-actin primer sequence

| 基因名称       | 正向引物(F)                | 反向引物(R)                |
|------------|------------------------|------------------------|
| E-cadherin | AGTCACTGACACCAACGATAAT | ATCGTGTGTCACCTGGATTTCG |
| N-cadherin | TCATCATCTGCTTATCC      | ATTATCTTACATCATCTCTCG  |
| Vimentin   | ATGTCCACCAGGTCCTGT     | TTCTTGAACCTGGTGTGATGG  |
| β-actin    | TAGTTGCGTTACACCTTTCCTG | TCACCTTACCCGTTCCAGTTT  |

### 1.6 蛋白质印迹法检测膀胱癌5637细胞中Src/FAK信号通路相关蛋白表达水平

待不同浓度Dss处理细胞24 h后,弃去细胞培养液,收集各组细胞。分别加入含蛋白酶抑制剂的蛋白裂解液1 mL,混匀后冰浴30 min,再10 000 r/min离心10 min(离心半径为10 cm),收集上清液即为总蛋白,利用BCA试剂盒测定蛋白浓度。凝胶电泳上样量50 μg总蛋白,100 V恒压电泳至跑胶结束;100 V电压湿法转膜1 h;5%脱脂奶粉,封闭1 h;分别加入Src、p-Src、FAK、p-FAK和GAPDH一抗(均为1:1 000),4℃孵育过夜;用PBST洗膜3次,紧接着加入羊抗兔二抗(1:2 000),室温(25℃)孵育1 h,再用PBST洗膜3次。用ECL试剂盒进行显色,最后使用Image-J软件,以GAPDH为内参,分析目的蛋白相对表达水平。

### 1.7 CCK-8法检测膀胱癌5637细胞增殖情况

收集对数生长期的膀胱癌5637细胞制成单细胞悬液后,接种至96孔板(1.0×10<sup>5</sup>个/孔)中,分别使用不同浓度Dss(0、40、60和80 μg/mL)处理24、48和72 h后,加入CCK-8试剂10 μL于每个孔中,孵育2 h,以全自动酶标仪检测450 nm波长下各孔细胞吸光度(OD)值,OD值越大,表示细胞增殖能力越强。

## 1.8 划痕实验检测膀胱癌 5637 细胞迁移能力

待不同浓度的 Dss 处理细胞 24 h 后,将各处理组细胞接种于 6 孔板内 ( $1 \times 10^6/\text{mL}$ ),当细胞生长达到单层贴壁生长接近 100% 融合时,在保证划痕宽度一致的情况下用无菌的 10  $\mu\text{L}$  移液枪头轻轻在 6 孔板中央刮擦单层 2 次。刮擦后,用培养基轻轻洗涤以除去分离的细胞碎片。使用无血清培养基继续培养细胞,分别于划痕 0、24 h 时在倒置相差显微镜下拍照,观察细胞迁移情况,并计算细胞迁移率。细胞迁移率 = (0 h 划痕宽度 - 24 h 划痕宽度) / 0 h 划痕宽度  $\times 100\%$ 。

## 1.9 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据的统计分析,所有数据均采用  $\bar{x} \pm s$  表示,单因素方差分析进行多组间比较,进一步两组间比较利用 SNK-*q* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同浓度 Dss 对膀胱癌 5637 细胞 E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin mRNA 表达水平的影响

Dss-0 组、Dss-40 组、Dss-60 组和 Dss-80 组膀胱癌 5637 细胞 E-cadherin mRNA 表达水平依次升高, N-cadherin 及 Vimentin mRNA 表达水平依次降低,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 不同浓度 Dss 对膀胱癌 5637 细胞 E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin mRNA 表达水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Tab 2 Effects of different concentrations of Dss on expression levels of E-cadherin, N-cadherin and Vimentin mRNA in bladder cancer 5637 cells ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

| 组别       | E-cadherin mRNA                | N-cadherin mRNA                | Vimentin mRNA                  |
|----------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Dss-0 组  | 1.09 $\pm$ 0.05                | 1.05 $\pm$ 0.13                | 1.06 $\pm$ 0.12                |
| Dss-40 组 | 1.30 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>   | 0.82 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>   | 0.84 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>   |
| Dss-60 组 | 1.62 $\pm$ 0.11 <sup>ab</sup>  | 0.68 $\pm$ 0.07 <sup>ab</sup>  | 0.57 $\pm$ 0.07 <sup>ab</sup>  |
| Dss-80 组 | 2.17 $\pm$ 0.16 <sup>abc</sup> | 0.49 $\pm$ 0.05 <sup>abc</sup> | 0.42 $\pm$ 0.06 <sup>abc</sup> |

注:与 Dss-0 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 Dss-40 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 Dss-60 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$

Note: vs. the Dss-0 group, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; vs. the Dss-40 group, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; vs. the Dss-60 group, <sup>c</sup> $P < 0.05$

### 2.2 不同浓度 Dss 对膀胱癌 5637 细胞 Src/FAK 信号通路相关蛋白表达水平的影响

Dss-0 组、Dss-40 组、Dss-60 组和 Dss-80 组膀胱癌 5637 细胞 p-Src/Src、p-FAK/FAK 蛋白表达水平依次降低,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见图 1—2。

### 2.3 不同浓度 Dss 对膀胱癌 5637 细胞增殖的影响

同一时刻下, Dss-0 组、Dss-40 组、Dss-60 组和 Dss-80 组膀胱癌 5637 细胞的 OD 值依次降低,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 不同浓度 Dss 对膀胱癌 5637 细胞增殖的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Tab 3 Effects of different concentrations of Dss on proliferation of bladder cancer 5637 cells ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

| 组别       | OD 值                           |                                |                                |
|----------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|          | 24 h                           | 48 h                           | 72 h                           |
| Dss-0 组  | 1.57 $\pm$ 0.13                | 1.72 $\pm$ 0.15                | 1.98 $\pm$ 0.18                |
| Dss-40 组 | 1.18 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>   | 1.36 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>   | 1.57 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>   |
| Dss-60 组 | 0.87 $\pm$ 0.08 <sup>ab</sup>  | 0.94 $\pm$ 0.10 <sup>ab</sup>  | 1.19 $\pm$ 0.13 <sup>ab</sup>  |
| Dss-80 组 | 0.49 $\pm$ 0.05 <sup>abc</sup> | 0.51 $\pm$ 0.05 <sup>abc</sup> | 0.54 $\pm$ 0.06 <sup>abc</sup> |

注:与 Dss-0 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 Dss-40 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 Dss-60 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$

Note: vs. the Dss-0 group, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; vs. the Dss-40 group, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; vs. the Dss-60 group, <sup>c</sup> $P < 0.05$

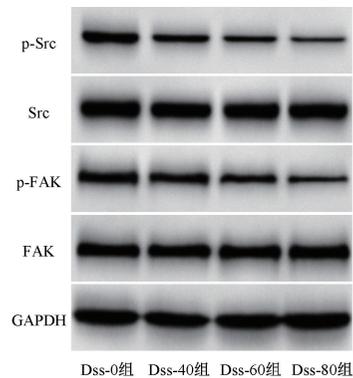
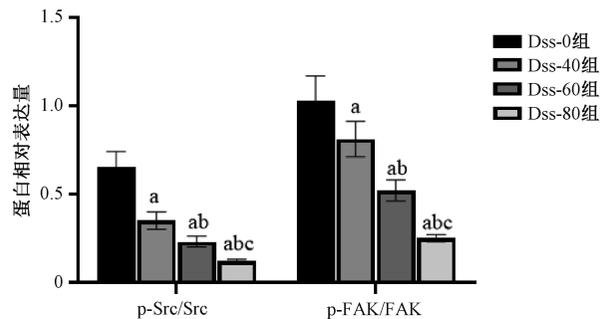


图 1 各组膀胱癌 5637 细胞 Src/FAK 信号通路相关蛋白质印迹图

Fig 1 Western blot of Src/FAK signaling pathway in bladder cancer 5637 cells in each group



与 Dss-0 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 Dss-40 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 Dss-60 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$

vs. the Dss-0 group, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; vs. the Dss-40 group,

<sup>b</sup> $P < 0.05$ ; vs. the Dss-60 group, <sup>c</sup> $P < 0.05$

图 2 不同浓度 Dss 对膀胱癌 5637 细胞 Src/FAK 信号通路相关蛋白表达水平的影响

Fig 2 Effects of different concentrations of Dss on expression levels of Src/FAK signaling pathway related proteins in bladder cancer 5637 cells

### 2.4 不同浓度 Dss 对膀胱癌 5637 细胞迁移的影响

Dss-0 组、Dss-40 组、Dss-60 组和 Dss-80 组膀胱癌 5637 细胞迁移率依次降低,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见图 3、表 4。

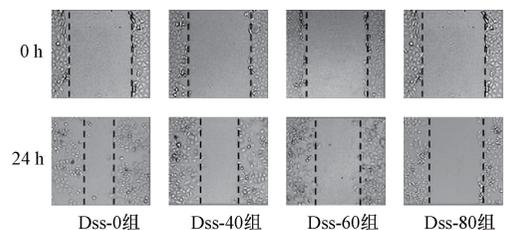


图 3 各组膀胱癌 5637 细胞 0 和 24 h 划痕宽度 ( $\times 100$ )  
Fig 3 The 0 h and 24 h scratch width of bladder cancer 5637 cells in each group ( $\times 100$ )

## 3 讨论

目前,膀胱癌治疗的重要方法之一为化疗,但在长期化疗过程中,肿瘤细胞会产生耐药性,从而导致治疗失败<sup>[13-14]</sup>。因此,探究膀胱癌的发病机制以及开发治疗膀胱癌的新药具有

表 4 不同浓度 Dss 对膀胱癌 5637 细胞迁移的影响

( $\bar{x} \pm s, \%, n=6$ )

Tab 4 Effects of different concentrations of Dss on migration of bladder cancer 5637 cells ( $\bar{x} \pm s, \%, n=6$ )

| 组别       | 细胞迁移率                     |
|----------|---------------------------|
| Dss-0 组  | 75.21±9.83                |
| Dss-40 组 | 53.41±8.15 <sup>a</sup>   |
| Dss-60 组 | 30.92±5.39 <sup>ab</sup>  |
| Dss-80 组 | 15.24±2.18 <sup>abc</sup> |

注:与 Dss-0 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 Dss-40 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 Dss-60 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$

Note: vs. the Dss-0 group, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; vs. the Dss-40 group, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; vs. the Dss-60 group, <sup>c</sup> $P<0.05$

重要意义。

Dss 的抗肿瘤活性已在口腔鳞癌、宫颈癌等肿瘤中得到证实<sup>[10-11]</sup>。但 Dss 在膀胱癌中的具体作用尚不明确。有文献报道,EMT 失调能够驱动膀胱癌的进展<sup>[15]</sup>。EMT 过程中细胞上皮或间质表型区分常用 EMT 标志基因来衡量,如 E-cadherin 为上皮标志基因,N-cadherin、Vimentin 为间质标志基因<sup>[16]</sup>。在 EMT 过程中会出现上皮表型减弱、E-cadherin 表达降低、细胞极性减弱,而间质表型增强、N-cadherin 及 Vimentin 表达升高、细胞的运动性增强现象<sup>[17]</sup>。为了探究 Dss 在膀胱癌中的治疗价值,本研究用不同浓度 Dss 对膀胱癌 5637 细胞进行处理,对细胞中 EMT 标志基因 mRNA 水平变化进行分析,结果发现,不同浓度 Dss 均能提高 E-cadherin mRNA 表达水平,降低 N-cadherin 及 Vimentin mRNA 表达水平,且呈浓度依赖性,表明 Dss 能够抑制膀胱癌 5637 细胞 EMT 过程。

EMT 存在于多种恶性肿瘤中,且受到 Src/FAK 信号通路调控<sup>[18]</sup>。Hong 等<sup>[19]</sup>报道,肾癌细胞的迁移、侵袭和 EMT 过程与 Src/FAK 信号通路中 Src 及 FAK 蛋白的高度磷酸化有关。Lee 等<sup>[20]</sup>报道,Src/FAK 信号的激活与乳腺癌细胞迁移、转移有关。Liu 等<sup>[21]</sup>阐明 Src/FAK 信号通路在膀胱癌细胞中呈激活状态。为了确定 Dss 是否通过 Src/FAK 信号通路来调控膀胱癌 5637 细胞的 EMT 过程,本研究用不同浓度 Dss 对膀胱癌 5637 细胞进行处理,对细胞中 Src/FAK 信号通路相关蛋白磷酸化水平进行分析,结果发现,不同浓度 Dss 均能降低 p-Src/Src、p-FAK/FAK 蛋白表达水平。说明 Dss 通过抑制 Src、FAK 蛋白的磷酸化来阻碍膀胱癌 5637 细胞中 Src/FAK 信号通路的激活,提示 Dss 可能通过抑制 Src/FAK 信号通路来阻碍细胞 EMT 过程。本研究通过增殖、迁移实验进一步验证,发生 EMT 的膀胱癌 5637 细胞的增殖和迁移能力均提高,而 Dss 可以缓解这一过程。

综上所述,Dss 能够抑制膀胱癌 5637 细胞的 EMT 过程,且该调控作用可能与 Src/FAK 信号通路受到抑制有关。但 Dss 对膀胱癌 5637 细胞具体的作用机制以及 Src/FAK 信号通路对 EMT 的调控作用较为复杂,有待进一步深入挖掘。

### 参考文献

[1] 贺海蓉,李莉,冯敦梓,等. 1990—2017 年全球膀胱癌发病率和死亡率的研究[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(11): 1257-1265.

[2] 李辉章,郑荣寿,杜灵彬,等. 中国膀胱癌流行现状与趋势分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(3): 293-298.

[3] CAO R, YUAN L S, MA B, et al. An EMT-related gene signature for the prognosis of human bladder cancer[J]. J Cell Mol Med,

2020, 24(1): 605-617.

[4] LIU Y M, WANG G D, CUI T W, et al. Adhesion GPR123 is an indicator for recurrence and prognosis in bladder cancer[J]. Genes Genomics, 2021, 43(11): 1317-1325.

[5] ZHANG Z, CHEN F F, ZHAN H R, et al. lncRNA CASC9 sponges miR-758-3p to promote proliferation and EMT in bladder cancer by upregulating TGF- $\beta$ 2[J]. Oncol Rep, 2021, 45(1): 265-277.

[6] 胡艺还,高静,杨宁刚,等. 木犀草素通过抑制 Akt/IKK 信号通路抑制膀胱癌 5637 细胞迁移、侵袭和上皮间质转化[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(8): 1083-1088.

[7] MITTAL V. Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. Annu Rev Pathol, 2018, 13: 395-412.

[8] 刘朝敏,任涛,张杰,等. 肿瘤坏死因子- $\beta$ 1 通过诱导上皮-间质转化促进人膀胱癌 T24 细胞株的侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(18): 3205-3209.

[9] 许红蕾,王庭芳,张川. 丹参素及其衍生物药理作用机制和应用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(2): 237-243.

[10] 陈钱,林慧,于敬伟,等. 丹参素在体外条件下对口腔鳞癌细胞 CAL-27 抑制作用的研究[J]. 口腔医学, 2019, 39(2): 113-116.

[11] 唐艳,谭琰. 丹参素对体外培养宫颈癌 HeLa 细胞的抑制作用[J]. 生物化工, 2017, 3(4): 43-45.

[12] PENG Y S, SYU J P, WANG S D, et al. BSA-bounded p-cresyl sulfate potentiates the malignancy of bladder carcinoma by triggering cell migration and EMT through the ROS/Src/FAK signaling pathway[J]. Cell Biol Toxicol, 2020, 36(4): 287-300.

[13] PARIKH R B, ADAMSON B J S, KHOZIN S, et al. Association between FDA label restriction and immunotherapy and chemo-therapy use in bladder cancer[J]. JAMA, 2019, 322(12): 1209-1211.

[14] 朱熹,王娟娟,李艾为. 激活趋化因子 CXCL5 可诱发非肌层浸润性膀胱癌对灌注化疗耐药[J]. 肿瘤, 2019, 39(5): 335-345.

[15] GUO C C, MAJEWSKI T, ZHANG L, et al. Dysregulation of EMT drives the progression to clinically aggressive sarcomatoid bladder cancer[J]. Cell Rep, 2019, 27(6): 1781-1793. e4.

[16] LI Y W, ZHANG T T, QIN S K, et al. Effects of UPF1 expression on EMT process by targeting E-cadherin, N-cadherin, Vimentin and Twist in a hepatocellular carcinoma cell line[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(3): 2137-2143.

[17] LV W L, LIU Q, AN J H, et al. Scutellarin inhibits hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer cells[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 23169-23175.

[18] WU J H, LONG Z W, CAI H, et al. Homeobox B7 accelerates the cancer progression of gastric carcinoma cells by promoting epithelial-mesenchymal transition (EMT) and activating Src-FAK pathway[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 3743-3751.

[19] HONG X, YU J J. Silencing of lysyl oxidase-like 2 inhibits the migration, invasion and epithelial-to-mesenchymal transition of renal cell carcinoma cells through the Src/FAK signaling pathway[J]. Int J Oncol, 2019, 54(5): 1676-1690.

[20] LEE J J, VAN DE VEN R A H, ZAGANJOR E, et al. Inhibition of epithelial cell migration and Src/FAK signaling by SIRT3[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(27): 7057-7062.

[21] LIU H W, BI J M, DONG W, et al. Invasion-related circular RNA circFND3B inhibits bladder cancer progression through the miR-1178-3p/G3BP2/SRC/FAK axis[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 161.

(收稿日期:2021-12-23 修回日期:2022-02-18)