

盐酸双吗啡肽对耐药食管癌细胞迁移和侵袭能力的影响

石晓丽 苏治国 张英 杨国帅 彭温暖 王晨 马霖

(青岛大学附属医院药剂科, 山东 青岛 266700)

[摘要] 目的 探讨骨形态发生蛋白(BMP)小分子抑制剂盐酸双吗啡肽(Dorsomorphin)对耐药食管癌 EC109/PTX 细胞迁移和侵袭能力的影响。方法 MTT 实验检测不同浓度盐酸双吗啡肽对 EC109/PTX 细胞增殖的影响并确定后续实验的浓度。以筛选出的 $1 \mu\text{mol/L}$ 盐酸双吗啡肽的浓度作为试验组,同时设立空白对照组,处理 EC109/PTX 细胞 48 h。采用流式细胞仪检测盐酸双吗啡肽对 EC109/PTX 细胞凋亡的影响。采用划痕实验和 Transwell 实验检测两组 EC109/PTX 细胞的迁移和侵袭能力。采用 Western blotting 实验检测两组 EC109/PTX 细胞中 Vimentin、E-cadherin、N-cadherin 蛋白相对表达水平。结果 $1 \mu\text{mol/L}$ 盐酸双吗啡肽对 EC109/PTX 细胞的细胞抑制率为 $(9.89 \pm 1.12)\%$ 。培养第 48 小时,对照组和实验组 EC109/PTX 细胞的凋亡率比较差异无显著性($P > 0.05$)。划痕实验和 Transwell 实验显示,与对照组相比,实验组 EC109/PTX 细胞的迁移率和细胞穿膜率显著降低($t = 85.42, 19.65, P < 0.05$)。Western blotting 实验显示,与对照组相比,实验组细胞中 Vimentin、N-cadherin 蛋白相对表达量显著降低($t = 19.40, 41.79, P < 0.05$),N-cadherin 蛋白表达量显著增高($t = 58.12, P < 0.05$)。结论 BMP 抑制剂盐酸双吗啡肽能影响耐药食管癌细胞中 EMT 相关蛋白表达,从而抑制耐药肿瘤细胞的迁移和侵袭。

[关键词] 骨形态发生蛋白质 4; Dorsomorphin; 抗药性, 肿瘤; 食管肿瘤; 细胞运动; 肿瘤浸润; 上皮-间质转化; 基因表达调控, 肿瘤

[中图分类号] R735.1; R394

[文献标志码] A

Effect of dorsomorphin on the migration and invasion abilities of drug-resistant esophageal cancer cells

SHI Xiaoli, SU Zhiguo, ZHANG Ying, YANG Guoshuai, PENG Wennuan, WANG Chen, MA Lin (Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266700, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of dorsomorphin, a bone morphogenetic protein (BMP) small-molecule inhibitor, on the migration and invasion abilities of drug-resistant esophageal cancer EC109/PTX cells. **Methods** MTT assay was used to observe the effect of different concentrations of dorsomorphin on the proliferation of EC109/PTX cells and determine the concentration for subsequent experiments. Dorsomorphin at the concentration of $1 \mu\text{mol/L}$ was established as the experimental group, and a blank control group was set up. EC109/PTX cells were treated for 48 h. Flow cytometry was used to observe the effect of dorsomorphin on the apoptosis of EC109/PTX cells; scratch assay and Transwell assay were used to observe the migration and invasion abilities of EC109/PTX cells; Western blotting was used to measure the relative protein expression levels of Vimentin, E-cadherin, and N-cadherin in EC109/PTX cells. **Results** Dorsomorphin at the concentration of $1 \mu\text{mol/L}$ showed an inhibition rate of $(9.89 \pm 1.12)\%$ on the proliferation of EC109/PTX cells. At 48 h of culture, there was no significant difference in the apoptosis rate of EC109/PTX cells between the control group and the experimental group ($P > 0.05$). Scratch assay and Transwell assay showed that compared with the control group, the experimental group had significant reductions in the migration rate and cell permeation rate of EC109/PTX cells ($t = 85.42, 19.65, P < 0.05$). Western blotting showed that compared with the control group, the experimental group had significant reductions in the relative protein expression levels of Vimentin and N-cadherin ($t = 19.40, 41.79, P < 0.05$) and a significant increase in the protein expression level of N-cadherin ($t = 58.12, P < 0.05$). **Conclusion** The BMP inhibitor dorsomorphin can inhibit the migration and invasion abilities of drug-resistant tumor cells by affecting the expression of epithelial-mesenchymal transition-related proteins in drug-resistant esophageal cancer cells.

[KEY WORDS] Bone morphogenetic protein 4; Dorsomorphin; Drug resistance, neoplasm; Esophageal neoplasms; Cell movement; Neoplasm invasiveness; Epithelial-mesenchymal transition; Gene expression regulation, neoplastic

盐酸双吗啡肽(Dorsomorphin)是 2001 年通过高通量筛选出的一种小分子 AMPK 抑制剂,最初命名为化合物 C^[1]。实验表明盐酸双吗啡肽是骨形成

蛋白 4(BMP4)的 I 型受体阻断剂,通过阻断 BMP 介导的 SMAD1/5/8 磷酸化,抑制成骨分化^[2]。实验证实盐酸双吗啡肽可通过抑制跨膜蛋白 ABCG2 对化疗药物转运,降低结直肠癌多药耐药性^[3]。上皮-间质转化(EMT)是一种可逆的细胞去分化过

程,是细胞通过一系列事件(如细胞连接丢失、细胞骨架重排和细胞外基质重塑)获得侵袭性间充质能力的过程^[4-5],EMT 可以促进肿瘤细胞的转移性扩散^[6-7]。EMT 在肿瘤转移、耐药等方面起关键的作用。本研究旨在探讨盐酸双吗啡肽对 EMT 相关蛋白表达的作用,探讨盐酸双吗啡肽对耐药食管癌 EC109/PTX 细胞的迁移和侵袭能力的影响,为临床耐药食管癌转移治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 材料及主要试剂

耐药食管癌 EC109/PTX 细胞株由郑州大学药物研究院王淙课题组建株并提供,盐酸双吗啡肽(美国 Selleck 公司),RPMI1640 培养基(北京索莱宝科技有限公司),胰蛋白酶(上海碧云天生物技术有限公司),凋亡试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司),Vimentin、E-cadherin、N-cadherin(美国 CST 公司)。

1.2 细胞培养

将耐药食管癌 EC109/PTX 细胞置于完全培养基(每 500 mL 的 1640 培养基中加入 50 mL 胎牛血清)中,于含体积分数 0.05 CO₂、37 °C 加湿的恒温培养箱中进行培养。隔天更换一次新鲜完全培养基,待细胞处于对数生长期时用于后续实验。

1.3 MTT 实验检测盐酸双吗啡肽对于细胞增殖的影响

将处于对数生长期的 EC109/PTX 细胞均匀接种于 96 孔板中,每孔约 3×10^3 个细胞。细胞过夜贴壁后,弃去原完全培养基,分别加入浓度 0、0.15、0.3、0.6、1.25、2.5、5、10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 的盐酸双吗啡肽完全培养基,继续培养 48 h。然后每孔加入浓度 500 $\mu\text{g/mL}$ 的 MTT 20 μL ,37 °C 下恒温培养 4 h 后,弃去原培养液,每孔再加入 150 μL DM-SO。96 孔板置于摇床上振荡 10 min 后,使用酶标仪测定 570 nm 波长处细胞的吸光度(A)值。计算细胞的细胞抑制率。细胞抑制率(%) = $(A_{\text{对照}} - A_{\text{实验}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}}) \times 100\%$ 。绘制盐酸双吗啡肽对 EC109/PTX 细胞的细胞抑制率曲线,计算细胞抑制率 10% 时盐酸双吗啡肽的浓度,并再次通过 MTT 实验检测该浓度时细胞的抑制率。

1.4 流式细胞仪检测盐酸双吗啡肽对细胞凋亡的影响

取处于对数生长期的 EC109/PTX 细胞均匀接种于 6 孔板中,每孔约 1×10^6 个细胞,待细胞贴壁

后,弃去原培养基,实验组中每孔加入含有 1 $\mu\text{mol/L}$ 盐酸双吗啡肽的完全培养基,对照组加入不含盐酸双吗啡肽的完全培养基,继续培养 48 h 后,使用无 EDTA 的胰酶消化细胞,PBS 清洗后收集细胞。每组细胞当中依次加入 Annexin V-FITC 188 μL , Mito-Tracker Red CMXRos 染色液 2 μL , Annexin V-FITC 5 μL ,避光染色 15 min 后。采用 BD LSR-Fortessa™ 流式细胞仪检测细胞的凋亡情况。

1.5 细胞划痕实验检测盐酸双吗啡肽对细胞迁移的影响

取处于对数生长期的 EC109/PTX 细胞接种至 6 孔板中,每孔约 1×10^6 个细胞,当细胞增殖密度达 90% 时进行划痕。在实验组中加入含 1 $\mu\text{mol/L}$ 盐酸双吗啡肽的完全培养基,对照组加入不含盐酸双吗啡肽的完全培养基,两组继续培养 48 h,两组分别于划痕后第 0、48 小时使用荧光显微镜观察并拍照。应用 Image J 软件计算划痕面积,结果取 3 次重复实验的均值。

1.6 Transwell 实验检测盐酸双吗啡肽对细胞侵袭能力的影响

取直径 100 mm 的培养皿中培养至对数生长期的 EC109/PTX 细胞,使用胰蛋白酶消化、PBS 清洗后,在无血清的 1640 培养基中重悬并稀释细胞,使每 200 μL 1640 培养基中含 3×10^3 个 EC109/PTX 细胞,随机分为实验组和对照组。在实验组中加入 1 $\mu\text{mol/L}$ 盐酸双吗啡肽,对照组加入等体积的无血清 1640 培养基。在 Transwell 板中每个下室加入 600 μL 含 20% 胎牛血清的 1640 培养基,每孔上室加入 200 μL 细胞悬液。Transwell 板置于恒温培养箱中继续培养 48 h,弃去原培养基,每孔加入 4% 多聚甲醛 1 mL,固定细胞 20 min 后,每孔加入 1% 结晶紫 1 mL,染色 30 min 后,PBS 清洗多余染液。室温下晾干,尼康显微镜拍照,Image J 软件统计细胞个数。

1.7 Western blotting 实验检测细胞中 EMT 相关蛋白的表达情况

取对数生长期的 EC109/PTX 细胞,接种于直径 100 mm 的培养皿中,待细胞密度约达 40% 时,弃去原完全培养基;在实验组中加入含 1 $\mu\text{mol/L}$ 盐酸双吗啡肽的完全培养基,对照组加入完全培养基,再继续培养 48 h。弃去原完全培养基,PBS 清洗细胞,胰蛋白酶消化贴壁细胞,收集的细胞使用 RIPA 蛋白裂解液裂解后,以 BCA 蛋白定量试剂盒定量,根据测定样品的浓度和体积,加入相应体积的

6×Loading Buffer,将样品放置于 100 °C 水浴锅中,高温变性 5 min,混匀后上样或放置冰箱-20 °C 保存备用。先将指示蛋白分子量的预染蛋白 Marker 上样,再将实验组和对照组的样品上样,在 SDS-PAGE 胶中以 70 V、22 mA 恒流条件下进行电泳 30 min,300 mA 恒流转膜 1.5 h,将 NC 膜夹入 5% 脱脂牛奶中室温封闭 1.5 h。一抗 4 °C 下孵育 12 h,二抗室温下孵育 2 h 后 ECL 显影。实验结果采用 Image J 软件进行灰度分析,以计算目的蛋白的相对表达量。

1.8 统计学处理

使用 Graph Pad 6.0 对数据进行统计分析。所有实验步骤均独立重复 3 次,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 盐酸双吗啡肽对于 EC109/PTX 细胞活性的影响

以浓度 0、0.15、0.3、0.6、1.25、2.5、5、10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 盐酸双吗啡肽处理 EC109/PTX 细胞 48 h 后,细胞抑制率分别为 $(0.02 \pm 0.21)\%$ 、 $(2.91 \pm 1.75)\%$ 、 $(7.34 \pm 2.34)\%$ 、 $(9.12 \pm 2.65)\%$ 、 $(13.13 \pm 4.62)\%$ 、 $(18.16 \pm 4.78)\%$ 、 $(21.13 \pm 3.96)\%$ 、 $(23.08 \pm 1.76)\%$ 、 $(23.72 \pm 3.68)\%$ 、 $(45.52 \pm 4.53)\%$ 、 $(92.56 \pm 0.31)\%$ 。绘制盐酸双吗啡肽对 EC109/PTX 细胞的细胞抑制率曲线,通过该曲线计算出细胞抑制率 10% 时,盐酸双吗啡肽浓度为 1 $\mu\text{mol/L}$ 。再次 MTT 实验结果显示,1 $\mu\text{mol/L}$ 盐酸双吗啡肽作用 EC109/PTX 细胞 48 h 时细胞抑制率为 $(9.89 \pm 1.12)\%$ 。因此以浓度为 1 $\mu\text{mol/L}$ 的盐酸双吗啡肽用于后续实验。

2.2 盐酸双吗啡肽对于 EC109/PTX 细胞凋亡的影响

在培养至第 48 小时时,实验组以及对照组细胞的细胞凋亡率分别为 $(6.32 \pm 0.39)\%$ 、 $(5.37 \pm 0.14)\%$,两组间比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。

2.3 盐酸双吗啡肽对 EC109/PTX 细胞迁移能力的影响

在培养第 48 小时时,实验组和对照组 EC109/PTX 细胞的细胞迁移率分别为 $(55.35 \pm 0.07)\%$ 、 $(24.57 \pm 0.11)\%$,两组间比较差异有显著性 ($t = 85.42, P < 0.05$),见图 1。

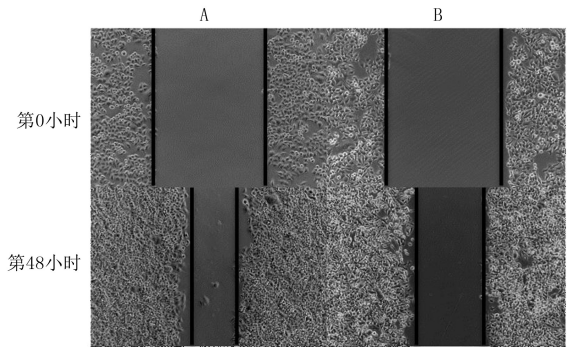
2.4 盐酸双吗啡肽对 EC109/PTX 细胞侵袭能力

的影响

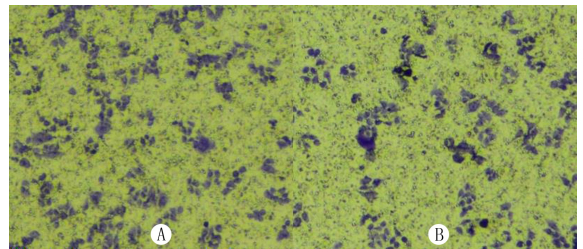
在培养至第 48 小时时,实验组以及对照组的 EC109/PTX 细胞的细胞穿膜率分别为 $(100.20 \pm 10.53)\%$ 、 $(48.02 \pm 5.38)\%$,两组间比较差异有显著性 ($t = 19.65, P < 0.05$)。见图 2。

2.5 盐酸双吗啡肽对 EC109/PTX 细胞中 EMT 家族相关蛋白表达的影响

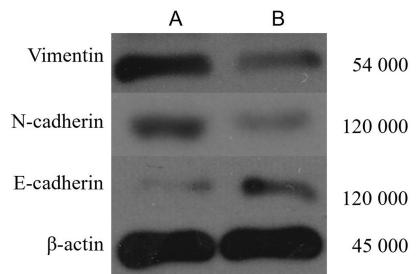
在培养第 48 小时时,与对照组相比,实验组细胞中 Vimentin、N-cadherin 蛋白相对表达量显著降低 ($t = 19.40, 41.79, P < 0.05$),N-cadherin 蛋白相对表达量增高 ($t = 58.12, P < 0.05$)。见图 3、表 1。



A: 对照组, B: 实验组, 明场拍照, 200 倍
图 1 细胞划痕实验检测两组细胞的迁移能力



A: 对照组, B: 实验组, 结晶紫染色, 200 倍
图 2 Transwell 实验检测两组细胞的侵袭能力



A: 对照组, B: 实验组
图 3 两组细胞中 EMT 家族相关蛋白表达水平

表 1 两组细胞中 EMT 家族相关蛋白相对表达量比较 ($n = 3, \bar{x} \pm s$)

组别	Vimentin	N-cadherin	E-cadherin
对照组	100.02 ± 9.76	100.24 ± 10.28	100.35 ± 8.93
实验组	21.01 ± 8.75	13.32 ± 3.48	402.28 ± 11.74

3 讨 论

食管癌是世界第五大常见的消化系统肿瘤,包括鳞癌和腺癌两类^[10]。临床针对食管癌患者的治疗方案主要包括放疗和化疗,化疗药物主要包括紫杉醇、多柔比星、氟尿嘧啶等^[11]。化疗过程易产生毒副作用,并且长时间的化疗易使肿瘤产生耐药,为后续的临床治疗增加了难度。耐药食管癌 EC109/PTX 细胞株是将食管癌 EC109 细胞间歇性暴露于高浓度的紫杉醇中获得的^[12],是研究食管癌耐药及其耐药机制的常用细胞株。

BMP 属于转化生长因子 β (TGF- β)超家族,在细胞增殖和软骨分化中具有广泛的生物学作用^[13]。在人类发育过程中,作为一种分泌蛋白,BMP 通过与受体偶联发挥作用,进而参与调节细胞的迁移与侵袭。BMP4 是属于 TGF- β 超家族的一员,与早期胚胎发育和肿瘤发生相关^[14]。有研究表明,BMP4 过表达可以增强乳腺癌细胞的化疗耐药性^[15]。也有研究发现 BMP4 在胃癌组织中过表达,并且与患者的预后不良相关^[16]。此外有实验证实 BMP4 在顺铂耐药的胃癌和卵巢癌细胞系中高表达。

BMP 是参与胚胎骨骼形成的一类蛋白质,其可能有助于维持肿瘤干细胞群体的细胞表型^[17-18]。EMT 是上皮细胞获得间充质特征的过程,EMT 与肿瘤的侵袭、转移和耐药性相关^[7,19]。有研究表明,美洲蒲公英的粗提取物作为 BMP 抑制剂,在体外可抑制三阴性乳腺癌细胞的增殖、EMT、侵袭和迁移^[20-21]。也有研究显示,BMP 抑制剂盐酸双吗啡肽能够使人脑胶质瘤细胞获得上皮样性状,包括上调 E-cadherin 的表达,下调 Snail 和 Slug 转录因子的表达,以及丧失其干细胞特征和自我更新能力,这种表型转换抑制了人脑胶质瘤细胞的迁移、侵袭以及体外肿瘤的增殖^[17]。以上研究表明,BMP 是肿瘤转移和侵袭的重要分子。研究显示,食管癌 EC109 细胞耐药后具有更强的侵袭和迁移能力^[9],因此本研究选择了侵袭和迁移能力较强的耐紫杉醇的食管癌细胞 EC109/PTX 细胞株,探究 BMP4 抑制剂对 EC109/PTX 细胞株侵袭和迁移能力的影响。

参考相关研究,药物在 10%抑制浓度时通常被认为是无细胞毒性的^[22-23],因此本研究首先通过盐酸双吗啡肽对 EC109/PTX 细胞的细胞抑制率曲线,计算细胞抑制率 10%时盐酸双吗啡肽浓度。再通过细胞凋亡实验证实,浓度为 1 $\mu\text{mol/L}$ 的盐酸双吗啡肽在作用 EC109/PTX 细胞 48 h 时,并无明

显诱导细胞凋亡的作用,因此采用 1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的盐酸双吗啡肽用于后续实验。

有研究显示,盐酸双吗啡肽能上调促凋亡家族成员 Bad 的表达,并参与促进慢性髓性白血病细胞 K562 的凋亡^[24-25]。盐酸双吗啡肽促进癌细胞凋亡可能与盐酸双吗啡肽的剂量和肿瘤类型及分期相关。本研究中,与对照组相比,1 $\mu\text{mol/L}$ 盐酸双吗啡肽可显著抑制 EC109/PTX 细胞迁移能力,并显著减少 EC109/PTX 细胞穿过半透膜的细胞数量,提示 1 $\mu\text{mol/L}$ 盐酸双吗啡肽具有抑制 EC109/PTX 细胞侵袭的能力。有研究显示,盐酸双吗啡肽可通过抑制法尼醇 X 受体过表达,进而抑制膀胱癌迁移、侵袭^[26-27]。本研究又进一步对细胞中侵袭和迁移相关蛋白表达情况进行了检测,以进一步揭示其作用的分子机制。结果显示,1 $\mu\text{mol/L}$ 盐酸双吗啡肽可以降低 Vimentin、N-cadherin 蛋白表达,同时升高 N-cadherin 蛋白表达。表明 1 $\mu\text{mol/L}$ 盐酸双吗啡肽可能通过影响 EMT 家族相关蛋白表达,进而抑制 EC109/PTX 细胞侵袭和迁移能力。

综上所述,本研究检测到 BMP 小分子抑制剂盐酸双吗啡肽对耐药食管癌细胞 EC109/PTX 的迁移和侵袭具有抑制作用;对 EC109/PTX 细胞迁移和侵袭能力的影响或与其下调 Vimentin 和 N-cadherin 的表达,上调 E-cadherin 的表达相关。盐酸双吗啡肽对耐药食管癌细胞迁移和侵袭能力的影响及分子机制仍需进一步研究和探索,以求为临床上控制与预防食管癌侵袭和迁移提供理论支持。

作者声明:石晓丽、彭温暖、马霖参与了研究设计;石晓丽、苏治国、杨国帅、张英、王晨参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] ZHOU G, MYERS R, LI Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action[J]. J Clin Invest, 2001,108(8):1167-1174.
- [2] YU P B, HONG C C, SACHIDANANDAN C, et al. Dorsomorphin inhibits BMP signals required for embryogenesis and iron metabolism[J]. Nat Chem Biol, 2008,4(1):33-41.
- [3] LI X P, CAO L Q, YU Z Z, et al. Dorsomorphin attenuates ABCG2-mediated multidrug resistance in colorectal cancer[J]. Front Pharmacol, 2024,15:1393693.
- [4] GUNDAMARAJU R, LU W Y, PAUL M K, et al. Autophagy and EMT in cancer and metastasis: Who controls whom? [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2022,1868(9):166431.

- [5] LÜÖND F, SUGIYAMA N, BILL R, et al. Distinct contributions of partial and full EMT to breast cancer malignancy[J]. *Dev Cell*, 2021,56(23):3203-3221.e11.
- [6] EL-ASHMAWY N E, KHEDR E G, KHEDR N F, et al. Emerging therapeutic strategy for mitigating cancer progression through inhibition of sirtuin-1 and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Pathol Res Pract*, 2023,251:154907.
- [7] AKRIDA I, PAPADAKI H. Adipokines and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in cancer[J]. *Mol Cell Biochem*, 2023,478(11):2419-2433.
- [8] ZHANG X Y, DONG Y L, LI W B, et al. The mechanism by which SIRT1 regulates autophagy and EMT in drug-resistant oesophageal cancer cells[J]. *Life Sci*, 2024,343:122530.
- [9] QIN T T, LIU W H, HUO J F, et al. SIRT1 expression regulates the transformation of resistant esophageal cancer cells via the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018,103:308-316.
- [10] LANDER S, LANDER E, GIBSON M K. Esophageal cancer: Overview, risk factors, and reasons for the rise[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2023,25(11):275-279.
- [11] HE S M, XU J, LIU X J, et al. Advances and challenges in the treatment of esophageal cancer[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021,11(11):3379-3392.
- [12] WANG C, GUO L B, MA J Y, et al. Establishment and characterization of a paclitaxel-resistant human esophageal carcinoma cell line[J]. *Int J Oncol*, 2013,43(5):1607-1617.
- [13] 蔡升,周建波. 骨形态发生蛋白与肿瘤发生的关系研究进展[J]. *现代实用医学*, 2018,30(2):278-280.
- [14] 黄燕洁,代芳芳,陈丽萍,等. BMP4 通过调控 FOXO1 影响 RSA 患者子宫内膜蜕膜化[J/OL]. *医学研究杂志*, 1-8[2024-08-05]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5453.R.20240321.1130.002.html>.
- [15] SHARMA R, GOGOI G, SAIKIA S, et al. BMP4 enhances anoikis resistance and chemoresistance of breast cancer cells through canonical BMP signaling[J]. *J Cell Commun Signal*, 2022,16(2):191-205.
- [16] DENG G L, CHEN Y H, GUO C, et al. BMP4 promotes the metastasis of gastric cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition via Id1 [J]. *J Cell Sci*, 2020, 133 (11): jcs237222.
- [17] GARULLI C, KALOGRI S, PIETRELLA L, et al. Dorsomorphin reverses the mesenchymal phenotype of breast cancer initiating cells by inhibition of bone morphogenetic protein signaling[J]. *Cell Signal*, 2014,26(2):352-362.
- [18] ZHANG L J, YE Y N, LONG X X, et al. BMP signaling and its paradoxical effects in tumorigenesis and dissemination[J]. *Oncotarget*, 2016,7(47):78206-78218.
- [19] REN Y Q, MAO X R, XU H, et al. Ferroptosis and EMT: Key targets for combating cancer progression and therapy resistance[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023,80(9):263.
- [20] DI L, LIU L J, YAN Y M, et al. Discovery of a natural small-molecule compound that suppresses tumor EMT, stemness and metastasis by inhibiting TGFβ/BMP signaling in triple-negative breast cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019,38(1):134.
- [21] SINHA S, SHARMA S, SHARMA A, et al. Sulforaphane-cisplatin combination inhibits the stemness and metastatic potential of TNBCs via down regulation of sirtuins-mediated EMT signaling axis[J]. *Phytomedicine*, 2021,84:153492.
- [22] LI S, TU H. Psoralen inhibits the proliferation and promotes apoptosis through endoplasmic reticulum stress in human osteosarcoma cells [J]. *Folia Histochemica Et Cytobiologica*, 2022,60(1):101-109.
- [23] ZHAO A, ZHANG Z J, ZHOU Y F, et al. β-Elementic acid inhibits the growth of human Osteosarcoma through endoplasmic reticulum (ER) stress-mediated PERK/eIF2α/ATF4/CHOP activation and Wnt/β-catenin signal suppression [J]. *Phytomedicine*, 2020,69:153183.
- [24] LIU Z, ZHANG G Z, HUANG S R, et al. Induction of apoptosis in hematological cancer cells by dorsomorphin correlates with BAD upregulation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020,522(3):704-708.
- [25] JIA J, JI W B, SALIBA A N, et al. AMPK inhibition sensitizes acute leukemia cells to BH3 mimetic-induced cell death[J]. *Cell Death Differ*, 2024,31(4):405-416.
- [26] LAI C R, TSAI Y L, TSAI W C, et al. Farnesoid X receptor overexpression decreases the migration, invasion and angiogenesis of human bladder cancers via AMPK activation and cholesterol biosynthesis inhibition[J]. *Cancers*, 2022,14(18):4398.
- [27] TSAI C L, CHANGCHIEN C Y, CHEN Y, et al. Survival benefit of statin with anti-angiogenesis efficacy in lung cancer-associated pleural fluid through FXR modulation[J]. *Cancers*, 2022,14(11):2765.

(本文编辑 耿波)

(上接第 546 页)

- [21] SOKHANDON F, AL-KATIB S, BAHOURA L, et al. Multidetector CT enterography of focal small bowel lesions: A radiological-pathological correlation[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2017,42(5):1319-1341.
- [22] AYDIN D, SENDUR M A, KEFELI U, et al. Evaluation of prognostic factors and adjuvant chemotherapy in patients with small bowel adenocarcinoma who underwent curative resection [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2017, 16(3):220-227.
- [23] 窦丽娜,徐青. 消化道异位胰腺 CT 表现(附 6 例报告及文献复习)[J]. *临床放射学杂志*, 2012,31(12):1752-1754.
- [24] 侯刚,夏钰弘. 胃肠道炎性肌纤维母细胞瘤的 CT 与病理关系分析[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2014,25(1):48-50.

(本文编辑 范睿心 厉建强)