

双氢青蒿素对人肝癌细胞黏附、迁移、侵袭及上皮-间质转化的影响及其机制

朱岩举 周建 冯明明 郭胜利

(南阳市中心医院普通外科胆道病区,河南 南阳 473000)

[摘要] **目的** 探讨双氢青蒿素对于人肝癌 HCCLM3 细胞黏附、迁移、侵袭和上皮-间质转化(EMT)的影响及其机制。**方法** 将人肝癌 HCCLM3 细胞分为 A 组(对照组)、B 组(12.5 $\mu\text{mol/L}$ 双氢青蒿素处理)、C 组(25.0 $\mu\text{mol/L}$ 双氢青蒿素处理)、D 组(50.0 $\mu\text{mol/L}$ 双氢青蒿素处理)、E 组[25.0 $\mu\text{mol/L}$ 双氢青蒿素+50.0 $\mu\text{mol/L}$ Janus 激酶 2(JAK2)/信号转导和转录激活因子 3(STAT3)通路抑制剂 AG490 处理]和 F 组(25.0 $\mu\text{mol/L}$ 双氢青蒿素+0.5 $\mu\text{mol/L}$ JAK2/STAT3 通路激活剂 colivelin 处理)。分别采用 CCK-8 实验、细胞黏附实验、Transwell 小室实验及蛋白免疫印迹(WB)实验对各组细胞的细胞活力、黏附、迁移、侵袭能力及相关蛋白水平进行分析和检测。**结果** A~F 组的细胞活力、黏附、迁移、侵袭能力以及 JAK2/STAT3 通路和 EMT 相关蛋白的表达水平组间比较差异均具有显著性($F=22.119\sim783.032, P<0.05$);B、C、D 组细胞的活力、黏附、迁移、侵袭能力以及 N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、纤连蛋白(FN)表达水平和 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 比值低于 A 组($t_{\text{LSD}}=2.451\sim43.655, P<0.05$),E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达水平高于 A 组($t_{\text{LSD}}=30.671\sim85.442, P<0.05$);与 C 组相比,E 组相关指标差异更加显著($t_{\text{LSD}}=10.199\sim37.947, P<0.05$),而 F 组趋势相反($t_{\text{LSD}}=5.882\sim61.518, P<0.05$)。**结论** 双氢青蒿素可显著抑制人肝癌 HCCLM3 细胞的黏附、迁移、侵袭能力和 EMT 进程,可能与其对 JAK2/STAT3 通路信号转导的抑制作用有关。

[关键词] 肝肿瘤;青蒿素;Janus 激酶 2;STAT3 转录因子;细胞黏附;细胞运动;肿瘤浸润;上皮-间质转化

[中图分类号] R735.7

[文献标志码] A

Effect of dihydroartemisinin on the adhesion, migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of human hepatocellular carcinoma cells and its mechanism

ZHU Yanju, ZHOU Jian, FENG

Mingming, GUO Shengli (Biliary Tract Ward of General Surgery, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of dihydroartemisinin on the adhesion, migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of human hepatocellular carcinoma HCCLM3 cells and to elucidate its mechanism. **Methods** Human hepatocellular carcinoma HCCLM3 cells were divided into groups A–D: group A (control group), group B (12.5 $\mu\text{mol/L}$ dihydroartemisinin), group C (25.0 $\mu\text{mol/L}$ dihydroartemisinin), group D (50.0 $\mu\text{mol/L}$ dihydroartemisinin), group E [25.0 $\mu\text{mol/L}$ dihydroartemisinin+50.0 $\mu\text{mol/L}$ AG490, a Janus kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway inhibitor], and group F (25.0 $\mu\text{mol/L}$ dihydroartemisinin+0.5 $\mu\text{mol/L}$ colivelin, a JAK2/STAT3 pathway activator). Cell viability, adhesion, migration, invasion, and the levels of related proteins were analyzed using CCK-8 assay, cell adhesion assay, Transwell assay, and Western blotting. **Results** Significant differences were observed among groups A–F in cell viability, adhesion, migration, invasion, and the expression levels of proteins related to the JAK2/STAT3 pathway and EMT ($F=22.119\sim783.032, P<0.05$). Groups B, C, and D showed reduced cell viability, adhesion, migration, invasion, and expression of N-cadherin, vimentin, fibronectin and p-JAK2/JAK2, p-STAT3/STAT3 ratio compared with group A ($t_{\text{LSD}}=2.451\sim43.655, P<0.05$). In contrast, the expression level of E-cadherin in groups B, C, and D was higher than that in group A ($t_{\text{LSD}}=30.671\sim85.442, P<0.05$). Compared with group C, the changes in these indicators were more pronounced in group E ($t_{\text{LSD}}=10.199\sim37.947, P<0.05$), whereas group F showed the opposite trend ($t_{\text{LSD}}=5.882\sim61.518, P<0.05$). **Conclusion** Dihydroartemisinin significantly inhibits the adhesion, migration, invasion, and EMT of HCCLM3 cells, likely through suppression of the signal transduction of the JAK2/STAT3 pathway.

[KEY WORDS] Liver neoplasms; Artemisinin; Janus kinase 2; STAT3 transcription factor; Cell adhesion; Cell movement; Neoplasm invasiveness; Epithelial-mesenchymal transition

肝癌是恶性程度较高的肿瘤之一,近年来其发病群体呈年轻化趋势。肝癌的发病诱因主要有环

境、不良生活习惯、肝炎病毒的感染及基因遗传等,具有发病率高、预后差等特点^[1]。目前临床上主要利用手术切除对肝癌患者进行治疗,必要时进行放化疗辅助,但多数患者在发现时已是晚期阶段,错过了最佳手术时机,而患者也往往会由于放化疗的副

[收稿日期] 2025-01-30; [修订日期] 2025-08-28

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20190565)

[通信作者] 朱岩举,Email:zhuyanju001@163.com

作用而放弃相关治疗。因此探索肝癌治疗的有效药物对改善患者预后具有重要意义。青蒿素提取自中药黄花蒿,双氢青蒿素为青蒿素衍生物,具有抗疟疾、抗肺纤维化、抗炎、抗肿瘤、调节机体免疫力等多种功能^[2]。Janus 激酶 2(JAK2)/信号转导和转录激活因子 3(STAT3)通路参与细胞多种重要生物学过程,且与多种实体瘤发生发展关系密切。JAK2 的激活会导致 STAT3 发生磷酸化,而后者与上皮-间质转化(EMT)相关标志物相关^[3]。有研究表明,JAK2 和 STAT3 分子在肝细胞癌中存在过度激活现象^[4]。但目前双氢青蒿素对肝癌具体作用及其具体机制尚不明确。本研究旨在观察双氢青蒿素、JAK2/STAT3 通路抑制剂和 JAK2/STAT3 通路激活剂对人肝癌 HCCLM3 细胞的细胞黏附、迁移、侵袭能力和 EMT 的影响,并对相关作用机制进行探讨,从而为双氢青蒿素应用于肝癌患者的临床治疗提供实验参考。

1 材料和方法

1.1 实验材料与试剂

人肝癌 HCCLM3 细胞购自赛百慷(上海)生物技术股份有限公司,JAK2/STAT3 通路激活剂 colivelin 购买于北京百奥莱博科技有限公司,AG490(JAK2/STAT3 通路抑制剂)、双氢青蒿素购自上海源叶生物科技有限公司,CCK-8 试剂盒购买于日本 Dojindo 公司,山羊抗鼠 IgG(辣根过氧化物酶标记)二抗及鼠抗人 β -actin、p-JAK2、JAK2、p-STAT3、STAT3、纤连蛋白(FN)、波形蛋白(Vimentin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)以及 E-钙黏蛋白(E-cadherin)一抗购自英国 Abcam 公司。

1.2 人肝癌 HCCLM3 细胞培养

将冻存的人肝癌 HCCLM3 细胞复苏后,接种于 DMEM 培养基(含 10% 胎牛血清和 1% 青-链霉素)中,2~3 d 更换一次培养基,培养环境设置为 37℃、含体积分数 0.05 CO₂、70%~80% 湿度,待细胞培养至对数生长期后进行后续实验。

1.3 细胞的分组及处理

将处于对数生长期的 HCCLM3 细胞(密度为 2×10^8 /L)100 μ L 接种于 96 孔板中,分为 A~F 组,A 组为对照组,在 DMEM 培养基中培养 24 h;B~D 组细胞的培养基中分别加入 12.5、25.0、50.0 μ mol/L 的双氢青蒿素,培养 24 h;E 组细胞培养基加入 25.0 μ mol/L 双氢青蒿素与 50.0 μ mol/L 的 AG490,培养 24 h;F 组细胞培养基当中加入

25.0 μ mol/L 双氢青蒿素与 0.5 μ mol/L 的 colivelin,培养 24 h。

1.4 CCK-8 实验测定各组细胞活力

将处理结束的每组 HCCLM3 细胞中每孔加入 CCK-8 试剂 10 μ L,反应 2 h 后,用酶标仪记录各组细胞于波长 450 nm 处吸光度(A),并计算各组细胞的细胞活力,细胞活力 = $(A_{\text{各组}} - A_{\text{空白组}}) / (A_{\text{A组}} - A_{\text{空白组}}) \times 100\%$,其中空白组只有培养基,没有添加细胞。

1.5 细胞黏附实验测定各组黏附细胞数量

将重组人纤维连接蛋白稀释后在 96 孔板中平铺后风干,经 3 次洗涤后备用。将胰蛋白酶消化处理后的 A~F 组细胞,稀释至密度 1×10^7 个/L,加入至上述的 96 孔板中,37℃ 下培养 1 h,洗涤 3 次后固定并染色。使用光学显微镜观察黏附细胞数量并拍照。

1.6 Transwell 小室法测定各组细胞的迁移和侵袭能力

将各组处理结束后的 HCCLM3 细胞用胰蛋白酶消化,离心后重悬细胞至密度 1×10^8 /L,将 Transwell 小室置入 24 孔板中,上室加入 200 μ L 细胞悬液,下室中加入 600 μ L 含 10% 胎牛血清的培养基,在 37℃、含体积分数 0.05 CO₂ 条件下培养 24 h,将 Transwell 小室倒置于光学显微镜下拍照记录(每孔随机选择 5 个不同视野)。在检测各组细胞的侵袭能力时,Transwell 小室先用基质胶预处理,后续步骤同细胞迁移能力检测,使用 ImageJ 图像分析软件计算迁移和侵袭到下室中的细胞数量。

1.7 蛋白免疫印迹(WB)实验检测 EMT 相关因子及 JAK2/STAT3 通路蛋白相关蛋白表达水平

收集处理结束的各组 HCCLM3 细胞,用 RIPA 裂解液提取总蛋白后检测其浓度,蛋白样品经煮沸变性后,通过制胶、上样后进行凝胶电泳,转膜并封闭(1 h)后,加入一抗(JAK2、STAT3、p-JAK2、p-STAT3、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、FN 及 β -actin)4℃ 孵育过夜,山羊抗鼠 IgG 二抗孵育 2 h,凝胶成像显影。内参为 β -actin,使用 ImageJ 软件分析蛋白条带的灰度值,计算各组目的蛋白的相对表达量。

1.8 统计学处理

使用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,绘图工具为 GraphPad Prism 8 软件。每组细胞设置 3 个复孔,所有实验均重复 3 次,结果取均值。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因

素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有显著性。

2 结 果

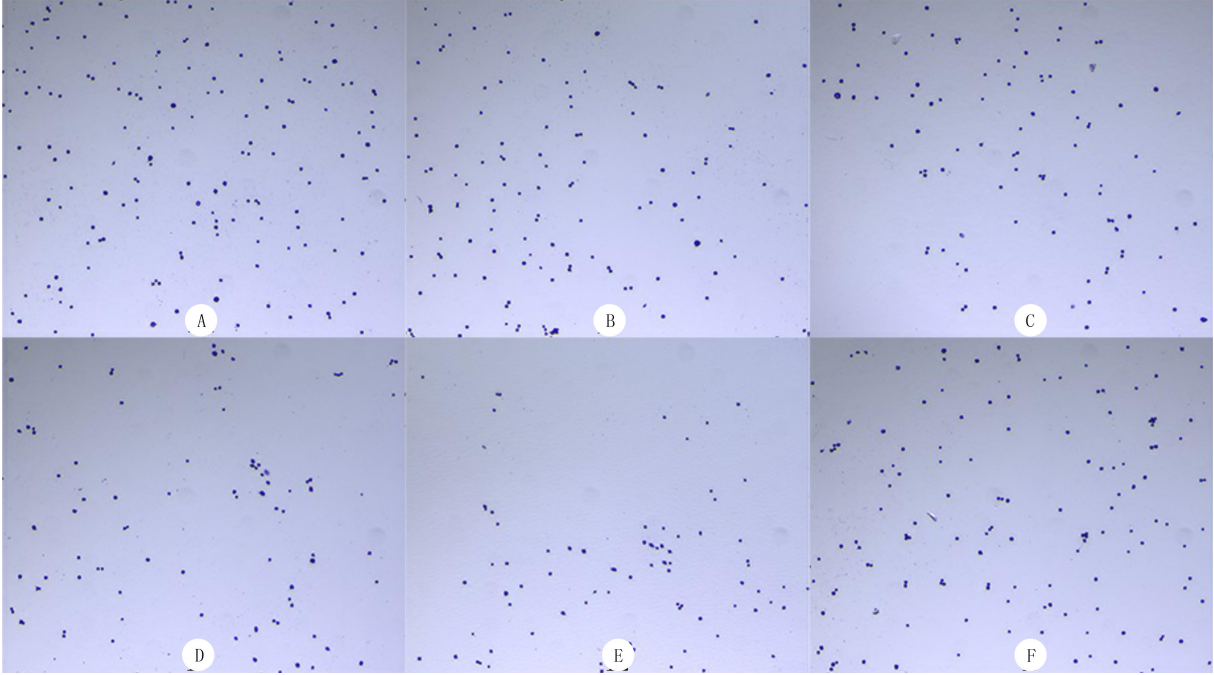
2.1 各组 HCCLM3 细胞活力比较

A~F 组 HCCLM3 细胞活力分别为 $(100.00 \pm 6.98)\%$ 、 $(89.90 \pm 3.93)\%$ 、 $(76.23 \pm 6.24)\%$ 、 $(62.27 \pm 5.76)\%$ 、 $(46.63 \pm 3.85)\%$ 、 $(97.67 \pm 8.15)\%$,组间比较差异有显著性 ($F=36.518, P<0.05$);其中 B、C、D 组显著低于 A 组 ($t_{LSD}=3.783 \sim 12.508, P<0.05$),E 组显著性低于 C 组 ($t_{LSD}=$

$12.168, P<0.05$),F 组显著高于 C 组 ($t_{LSD}=6.281, P<0.05$)。

2.2 各组 HCCLM3 细胞的黏附能力比较

A~F 组 HCCLM3 细胞黏附细胞数量分别为 (151.67 ± 12.01) 、 (131.67 ± 9.45) 、 (117.00 ± 8.19) 、 (107.00 ± 5.00) 、 (80.33 ± 6.51) 、 (148.00 ± 9.00) 个,组间比较差异具有显著性 ($F=29.132, P<0.05$);其中 B、C、D 组显著低于 A 组 ($t_{LSD}=3.926 \sim 10.301, P<0.05$),E 组显著性低于 C 组 ($t_{LSD}=10.515, P<0.05$),F 组显著高于 C 组 ($t_{LSD}=7.643, P<0.05$)。见图 1。



A~F 分别表示 A~F 组;蓝色染色细胞为黏附细胞;结晶紫染色,放大 50 倍

图 1 各组 HCCLM3 细胞中的黏附细胞数量

2.3 各组 HCCLM3 细胞的迁移能力比较

A~F 组 HCCLM3 细胞的迁移细胞数量分别为 (47.33 ± 3.51) 、 (37.00 ± 2.00) 、 (29.67 ± 2.08) 、 (21.00 ± 2.00) 、 (11.67 ± 3.06) 、 (46.00 ± 4.36) 个,组间比较差异有显著性 ($F=67.648, P<0.05$);其中 B、C、D 组显著低于 A 组 ($t_{LSD}=7.671 \sim 19.553, P<0.05$),E 组显著低于 C 组 ($t_{LSD}=14.595, P<0.05$),F 组显著高于 C 组 ($t_{LSD}=10.141, P<0.05$)。具体见图 2。

2.4 各组 HCCLM3 细胞的侵袭能力比较

A~F 组 HCCLM3 细胞的侵袭细胞数量分别为 (72.33 ± 3.21) 、 (50.67 ± 3.79) 、 (28.33 ± 3.06) 、 (16.67 ± 2.08) 、 (12.00 ± 2.65) 、 (72.33 ± 4.04) 个,组间比较差异有显著性 ($F=212.723, P<0.05$);B、C、

D 组显著低于 A 组 ($t_{LSD}=13.083 \sim 43.655, P<0.05$),E 组显著低于 C 组 ($t_{LSD}=12.102, P<0.05$),F 组显著高于 C 组 ($t_{LSD}=26.045, P<0.05$)。见图 3。

2.5 各组 HCCLM3 细胞中 EMT 相关因子以及 JAK2/STAT3 通路相关蛋白表达水平比较

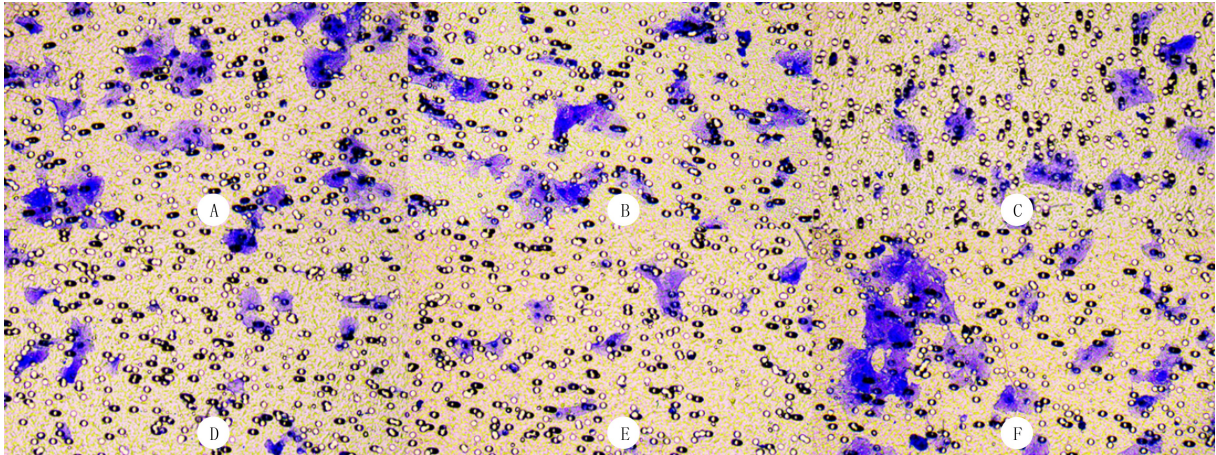
A~F 组 HCCLM3 细胞中 E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、FN 蛋白相对表达水平比较差异有显著性 ($F=134.206 \sim 783.032, P<0.05$);其中 B、C、D 组与 A 组比较,E-cadherin 蛋白相对表达水平显著升高,N-cadherin、Vimentin、FN 蛋白相对表达水平显著降低 ($t_{LSD}=2.451 \sim 85.442, P<0.05$);E 组与 C 组比较,E-cadherin 蛋白相对表达水平显著升高,N-cadherin、Vimentin、FN 蛋白相对表达水平显著降低 ($t_{LSD}=13.416 \sim 37.947, P<0.05$);F 组与

C 组比较,E-cadherin 蛋白相对表达水平显著降低,N-cadherin、Vimentin、FN 蛋白相对表达水平显著升高($t_{LSD}=10.817\sim61.518,P<0.05$)。A~F 组 HCCLM3 细胞中 p-JAK2/JAK2、p-STAT 3/STAT 3 比较差异有显著性($F=22.119,38.685,P<0.05$);其中 B、C、D 组 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 显著低于 A 组($t_{LSD}=2.764\sim13.904,P<0.05$);E 组细胞 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 低于 C 组($t_{LSD}=10.199,14.969,P<0.05$);F 组 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 高于 C 组($t_{LSD}=5.882$ 、

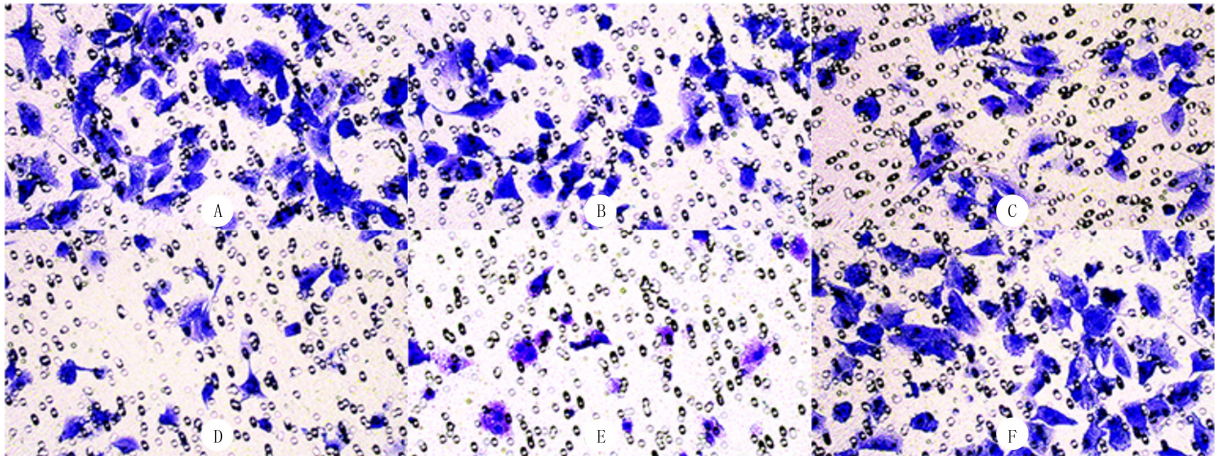
7.558, $P<0.05$)。见表 1,图 4、5。

3 讨 论

肝癌是世界上死亡率较高的恶性肿瘤,严重威胁着人类的生命健康。肝癌前期临床症状隐匿,多数患者在就诊时已是晚期或已发生转移。癌细胞转移是癌症致死的主要原因之一,同时也是治疗的难点。癌细胞的转移过程较为复杂,大多数癌细胞源于上皮组织,通过 EMT 过程形成间充质细胞,具有一定的迁移能力,通过膜表面受体同胞外基质黏附,释



A~F 分别表示 A~F 组;蓝色染色细胞为迁移细胞;结晶紫染色,放大 200 倍
图 2 各组 HCCLM3 细胞的迁移数量



A~F 分别表示 A~F 组;蓝色染色细胞为侵袭细胞;结晶紫染色,放大 200 倍
图 3 各组 HCCLM3 细胞的侵袭数量

表 1 各组 HCCLM3 细胞中 EMT 相关因子及 JAK2/STAT3 通路相关蛋白表达水平比较($n=9,\bar{x}\pm s$)

组别	E-cadherin	N-cadherin	Vimentin	FN	p-JAK2/JAK2	p-STAT3/STAT3
A 组	0.02±0.01	0.50±0.03	0.85±0.05	0.20±0.01	1.15±0.12	1.05±0.11
B 组	0.30±0.02	0.40±0.01	0.80±0.05	0.13±0.01	1.00±0.11	0.78±0.08
C 组	0.50±0.01	0.35±0.02	0.50±0.04	0.08±0.01	0.81±0.09	0.67±0.07
D 组	0.80±0.03	0.20±0.01	0.40±0.03	0.06±0.01	0.69±0.07	0.49±0.05
E 组	0.90±0.03	0.10±0.01	0.30±0.02	0.01±0.00	0.46±0.05	0.29±0.03
F 组	0.21±0.01	0.48±0.03	0.84±0.02	0.19±0.01	1.12±0.13	1.02±0.12

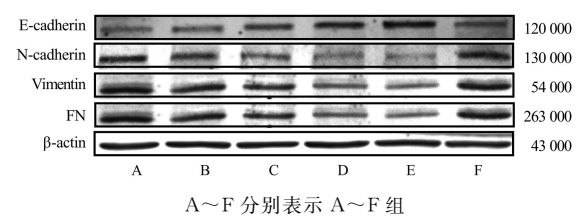


图 4 各组 HCCLM3 细胞中 EMT 相关因子蛋白的表达

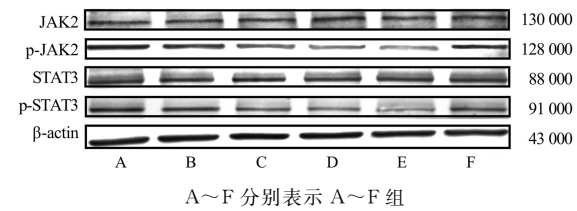


图 5 各组 HCCLM3 细胞中 JAK2/STAT3 通路相关蛋白的表达

放蛋白酶降解胞外基质,诱导细胞经淋巴管、血管转移至其他组织或者器官,在 EMT 过程中形成上皮细胞肿瘤转移灶^[5]。EMT 可以促进肝癌细胞的迁移和侵袭,在肿瘤原位侵袭和远端转移中发挥重要作用,相关的研究显示,EMT 与乳腺癌、肾癌、肺癌、肝癌的进展关系密切^[6-9]。EMT 发生的典型特征为细胞上皮、间质分化分子表达水平变化,如肿瘤细胞中 E-cadherin(主要分布于细胞膜上)表达下调,Vimentin、N-cadherin 等表达上调;细胞迁移和侵袭能力增强,E-cadherin 表达丢失被认为是 EMT 最显著特征^[10-12]。中医将肝癌归属于“肝积”“癥瘕”“聚积”等范畴,治疗上主要根据疏肝健脾法对证治疗^[13]。双氢青蒿素是青蒿素的衍生物,最初发现其具抗疟疾作用,后陆续被证实在多种肿瘤中均具有抗癌作用^[14-15]。ZHENG 等^[16]研究显示,双氢青蒿素可显著降低卵巢癌细胞活力,抑制肿瘤细胞的迁移以及侵袭能力,并调控 EMT 相关蛋白表达水平,诱导细胞凋亡。MA 等^[17]研究同样表明,双氢青蒿素能够抑制胃癌细胞的增殖和迁移。本研究结果发现,B、C、D 组与 A 组比较,细胞活力以及细胞的黏附、迁移和侵袭能力随着双氢青蒿素浓度的增加呈梯度下降,说明双氢青蒿素能够显著抑制肝癌 HCCLM3 细胞的黏附、迁移和侵袭能力。同时本研究结果还显示,B、C、D 组较 A 组细胞中 E-cadherin 蛋白表达水平显著上升,N-cadherin、Vimentin 和 FN 蛋白表达水平显著下降,说明双氢青蒿素可以抑制肝癌细胞的 EMT 进程。

JAK2/STAT3 通路是多种生长因子信号传导的重要途径,在多种肿瘤中呈持续激活状态,参与肿瘤细胞增殖、分化、迁移及侵袭等过程^[18-21]。研究显示,STAT3 在肿瘤细胞中多呈现高表达状态,比如

在乳腺癌和胃癌组织中都可检测到 STAT3 过表达^[22-23]。在本研究中为了避免 HCCLM3 细胞死亡太多对相关实验结果产生干扰,因而后续选取了对细胞活力具有显著性的影响而且较低浓度的双氢青蒿素(25.0 μ mol/L)与 JAK2/STAT3 通路抑制剂 AG490 和 JAK2/STAT3 通路激活剂 colivelin 处理 HCCLM3 细胞。结果显示,E 组较 C 组细胞黏附、迁移与侵袭能力均下降,p-JAK2、p-STAT3、N-cadherin、Vimentin 与 FN 蛋白水平表达下调,E-cadherin 蛋白水平表达上调,而 F 组(双氢青蒿素+colivelin 处理)与 E 组比较,以上指标的变化呈相反趋势。这些结果表明双氢青蒿素抑制人肝癌 HCCLM3 细胞黏附、迁移、侵袭能力以及干预 EMT 进程的机制,可能与抑制 JAK2/STAT3 通路信号转导有关。谭章斌^[24]研究发现,大黄提取物能够抑制肝癌细胞的迁移与侵袭,与抑制 JAK2 与 STAT3 分子磷酸化,导致 STAT3 靶蛋白表达下调关系密切。SUN 等^[25]的研究也发现,双氢青蒿素可以通过下调 p-STAT3 的表达水平,影响 EMT 相关蛋白的表达,从而抑制喉癌细胞的侵袭及转移。以上结果均提示,双氢青蒿素抑制肿瘤细胞的迁移及侵袭与 JAK2/STAT3 通路有关。

综上所述,双氢青蒿素能够抑制人肝癌 HCCLM3 细胞黏附、迁移与侵袭能力,其作用机制可能与抑制 JAK2/STAT3 通路和干预 EMT 进程有关。双氢青蒿素抗肝癌作用的具体分子机制还有待深入研究验证。

作者声明:朱岩举、周建、冯明明参与了研究设计,朱岩举、郭胜利、冯明明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] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020,1873(1):188314.

[2] DAI X S, ZHANG X Y, CHEN W, et al. Dihydroartemisinin: A potential natural anticancer drug[J]. Int J Biol Sci, 2021,17(2):603-622.

[3] 刘艳清,吴精华,余娇英,等. CXCL1 通过调控 JAK2/STAT3 信号通路促进宫颈癌细胞增殖和转移[J]. 解剖科学进展, 2023,29(5):467-470.

[4] XIU D H, WANG D W, WANG J, et al. microRNA-543 suppresses liver cancer growth and induces apoptosis via the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2019,17(2):2451-2456.

- [5] GAMP A S C, GARIMELLA S V. Targeting the molecules in EMT: A potential therapeutic opportunity in breast cancer[J]. Curr Mol Med, 2025, 25(5):567-588.
- [6] CUI S S, CHEN Y Y, GUO Y F, et al. Hsa-miR-22-3p inhibits liver cancer cell EMT and cell migration/invasion by indirectly regulating SPRY2 [J]. PLoS One, 2023, 18 (2): e0281536.
- [7] WANG L, YANG G, ZHAO D F, et al. CD103-positive CSC exosome promotes EMT of clear cell renal cell carcinoma: Role of remote miR-19b-3p[J]. Mol Cancer, 2019,18(1):86.
- [8] KIM B N, AHN D H, KANG N, et al. TGF- β induced EMT and stemness characteristics are associated with epigenetic regulation in lung cancer[J]. Sci Rep, 2020,10:10597.
- [9] ZHA Z M, LI J. microRNA-125a-5p regulates liver cancer cell growth, migration and invasion and EMT by targeting HAX1 [J]. Int J Mol Med, 2020,46(5):1849-1861.
- [10] SHASH L S, IBRAHIM R A, ELGOHARY S A. E-cadherin and N-cadherin immunohistochemical expression in proliferating urothelial lesions: Potential novel cancer predictive EMT profiles[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2021, 29 (9):657-666.
- [11] SAHA S K, SARKAR M, SRIVASTAVA M, et al. Nuclear α -actinin-4 regulates breast cancer invasiveness and EMT[J]. Cytoskeleton (Hoboken), 2025,82(3):145-157.
- [12] LIU J, SONG J H, YANG Q F, et al. Correlation between Lactobacillus and expression of E-cadherin, β -catenin, N-cadherin, and Vimentin in postmenopausal cervical lesions[J]. Ann Palliat Med, 2022,11(1):135-145.
- [13] 张慈安,顾雨芳,张映城,等. 浅析从痰论治肝癌复发转移的临床思路[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020,2(1):31-35.
- [14] ZHANG Q T, YI H M, YAO H, et al. Artemisinin derivatives inhibit non-small cell lung cancer cells through induction of ROS-dependent apoptosis/ferroptosis[J]. J Cancer, 2021, 12(13):4075-4085.
- [15] CHEN Y B, MI Y J, ZHANG X F, et al. Dihydroartemisinin-induced unfolded protein response feedback attenuates ferroptosis *via* PERK/ATF4/HSPA5 pathway in glioma cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019,38(1):402.
- [16] ZHENG J F, LI X H, YANG W L, et al. Dihydroartemisinin regulates apoptosis, migration, and invasion of ovarian cancer cells *via* mediating RECK[J]. J Pharmacol Sci, 2021,146(2): 71-81.
- [17] MA Y M, ZHANG P, ZHANG Q L, et al. Dihydroartemisinin suppresses proliferation, migration, the Wnt/ β -catenin pathway and EMT *via* TNKS in gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2021, 22(4):688.
- [18] GHANI M U, SHI J B, DU Y, et al. A comprehensive review on the dynamics of protein kinase CK2 in cancer development and optimizing therapeutic strategies[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 280(Pt 3):135814.
- [19] XU M M, REN L, FAN J H, et al. Berberine inhibits gastric cancer development and progression by regulating the JAK2/STAT3 pathway and downregulating IL-6[J]. Life Sci, 2022, 290:120266.
- [20] FAN X H, FU H T, XIE N, et al. Inhibition of JAK2/STAT3 signaling pathway by panaxadiol limits the progression of pancreatic cancer[J]. Aging (Albany NY), 2021,13(19): 22830-22842.
- [21] XIE J, PENG L J, YANG M R, et al. Alkaloid extract of *Moringa oleifera* lam. exerts antitumor activity in human non-small-cell lung cancer *via* modulation of the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021:5591687.
- [22] MA J H, QIN L, LI X. Role of STAT3 signaling pathway in breast cancer[J]. Cell Commun Signal, 2020,18(1):33.
- [23] YANG H K, XU W J. STAT3 promotes peritoneal metastasis of gastric cancer by enhancing mesothelial-mesenchymal transition[J]. Biol Chem, 2021,402(6):739-748.
- [24] 谭章斌. STAT3 信号通路在大黄抗肝细胞癌中的作用研究[D]. 广州:南方医科大学, 2019.
- [25] SUN Y J, LU X Y, LI H, et al. Dihydroartemisinin inhibits IL-6-induced epithelial-mesenchymal transition in laryngeal squamous cell carcinoma *via* the miR-130b-3p/STAT3/ β -catenin signaling pathway[J]. J Int Med Res, 2021, 49 (11): 3000605211009494.

(本文编辑 耿波)

(上接第 407 页)

- [19] HUME S, GROU C P, LASCAUX P, et al. The NUCKS1-SKP2-p21/p27 axis controls S phase entry[J]. Nat Commun, 2021,12(1):6959.
- [20] LI L, WEI D, ZHANG J Y, et al. miR-641 inhibited cell proliferation and induced apoptosis by targeting NUCKS1/PI3K/AKT signaling pathway in breast cancer[J]. Comput Math Methods Med, 2022,2022:5203839.
- [21] ZHAO E H, FENG L Y, BAI L C, et al. NUCKS promotes cell proliferation and suppresses autophagy through the mTOR-Beclin1 pathway in gastric cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020,39(1):194.
- [22] YUAN X H, ZHANG M H, AO J X, et al. NUCKS1 is a novel regulator of milk synthesis in and proliferation of mammary epithelial cells *via* the mTOR signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2019,234(9):15825-15835.

(本文编辑 耿波)