

胰腺癌中上皮间质转化的相关信号通路和转录调节因子及其中药治疗的研究进展

祖悦 王宁 辛宛铃 梁岑怡 李偲嘉 陈国忠

广西中医药大学第一附属医院脾胃病科一区,广西南宁 530001

[摘要] 胰腺癌(PC)是一种具有侵袭性,早期诊断率低及预后差的恶性消化系统肿瘤。实验研究发现,上皮间质转化(EMT)与胰腺癌的发病、转移及耐药性有密切的联系,其中涉及多条信号通路及转录调节因子。而中药有效成分与 EMT 相关通路、因子关系密切,从而有效抑制肿瘤细胞侵袭进程。本文就胰腺癌中 EMT 的调控机制及其作用,以及中药通过干预 EMT 治疗胰腺癌的进展进行综述,以期胰腺癌的研究治疗提供理论基础。

[关键词] 胰腺癌;上皮间质转化;中医;文献综述

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2023)08(c)-0032-04

DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.24.07

Research progress in signaling pathways and transcriptional regulators related to epithelial mesenchymal transformation in pancreatic cancer and their treatment with traditional Chinese medicine

ZU Yue WANG Ning XIN Wanling LIANG Cenyi LI Sijia CHEN Guozhong

District One, Department of Spleen and Stomach Disease, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530001, China

[Abstract] Pancreatic cancer (PC) is an aggressive, low early diagnosis rate, poor prognosis of malignant digestive system tumors. Experimental studies have found that epithelial mesenchymal transformation (EMT) is closely related to the pathogenesis, metastasis, and drug resistance of pancreatic cancer, which involves multiple signaling pathways and transcriptional regulatory factors. The active components of traditional Chinese medicine are closely related to EMT-related pathways and factors, thus effectively inhibiting the invasion process of tumor cells. This paper reviews the regulatory mechanism and function of EMT in pancreatic cancer and the progress of traditional Chinese medicine in the treatment of pancreatic cancer through the intervention of EMT, in order to provide a theoretical basis for the research and treatment of pancreatic cancer.

[Key words] Pancreatic cancer; Epithelial-mesenchymal transitions; Traditional Chinese medicine; Literature review

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT)是指上皮细胞在特定程序转化为间质细胞所产生的细胞表型变化,从而赋予其更高的侵袭力,是癌症疾病具有转移能力和耐药性的主要因素^[1]。胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是在中国致死人数排名第 6 位的癌症,是具有临床挑战性的一种癌症,因其发现往往已经到达晚期,且超过 50% 出现全身转移,总体 5 年生存率低,为 9%~11%^[2-3]。目前胰腺癌的发生发展与 EMT 的关系尚未有统一的定论,但根据 EMT 自身特点,其与胰腺癌必然有着重要联系。本文针对 MET 相关信号通路及转录因子在胰腺癌发生发展的

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82160890)。

[作者简介] 祖悦(1998.8-),女,广西中医药大学第一临床医学院 2021 级中医药防治脾胃病研究专业在读硕士研究生;研究方向:中医药防治脾胃病。

[通讯作者] 陈国忠(1970.1-),男,博士,主任医师,博士生导师;研究方向:中医药防治脾胃病。

作用机制及中药通过抑制 EMT 干预治疗胰腺癌的现状进行综述。

1 EMT 相关分子标志物

“钙黏连蛋白转换”是 EMT 进程中最重要的一环,上皮-钙黏素(E-cadherin)下调使其介导的黏着连接丧失,而神经钙黏素(N-cadherin)则会建立相对较弱的黏附连接。上皮细胞黏附素丢失后,引起 EMT 相关通路级联反应,使细胞骨架重塑相关蛋白表达增加,这是肿瘤细胞具有高侵袭性和移动性的主要原因^[4]。整合(integrin)家族中, β_1 整合素通过影响转化生长因子- β 功能继而导致 E-cadherin 表达减少, β_3 整合素参与诱导 EMT 进程,并抑制整合素介导的癌细胞死亡^[5]。波形蛋白(vimentin)是一种细胞骨架中间丝蛋白,其最初以一种高迁移度的细胞类型出现,并在肿瘤细胞中显著表达。另一项研究发现,微 RNA-22 通过阻断 Snai 锌指转录因子及 vimentin 的表达,增加 E-cadherin 的表达,发挥 EMT 拮抗作用^[6-7],EMT 分子标志物表达

是探究癌症类疾病实验研究中最重要标准。

2 胰腺癌中 EMT 的相关信号通路

2.1 Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路主要涉及 β -catenin 核转位并与 T-细胞因子/淋巴增强因子家族结合,启动下游靶基因表达,控制细胞增殖^[8]。Li 等^[9]发现干扰素诱导的四三肽重复序列 1 蛋白(interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1,IFIT1) 在 PC 组织中高表达,并在 β -catenin 相关基因上富集,下调 IFIT1 会增加 E-cadherin 的表达,并影响 PC 细胞中 Wnt/ β -catenin 通路下游分子包括细胞周期蛋白 D₁、细胞致瘤基因和生存素蛋白使其表达降低。叉头框蛋白 M1(forkhead box protein M1,FOXM1)是 Wnt/ β -catenin 特异性介体,Chen 等^[10]发现泛素特异肽酶 28 是 PC 细胞中 FOXM1 的特异性去泛素酶,两者相互作用,从而稳定 FOXM1 在 PC 细胞中的表达。PC 肿瘤干细胞通过提高 ATP 结合盒转运蛋白的表达避免死亡,并利用解毒酶,调节 EMT 和逃避免疫监视。而肿瘤干细胞中侧群细胞的激活,则增强了其转移能力,并激活 Wnt 信号,参与发挥耐药性。此外,下调胰腺谱系相关基因能有效增强 PC 细胞对 Wnt 拮抗剂与吉西他滨联合药物的敏感性,延迟肿瘤生长速度,减少 EMT 的表达^[11]。

2.2 Notch 信号通路

Notch 信号通路主要由 Notch 受体、Notch 配体和 CSL(CBF-1, suppressor of hairless, Lag 的合称)-DNA 结合蛋白组成,Misiorek 等^[12]认为,在低氧条件下,Notch 活性进一步增强,其中缺氧诱导因子 1 α 与 CSL、Notch 胞内区域(Notch intracellular domain,NICD)和主导控制样蛋白 1 形成复合物,导致 Snai1 高表达。这种关系已经在 PC 中得到证实。Qu 等^[13]发现,钙/钙调蛋白依赖性丝氨酸蛋白激酶(calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase,CaSK)的 PDZ 结构域与硫酸肝素蛋白聚糖 Syndecan-2 结合,进而调节癌细胞黏附和增殖功能。CaSK 相关基因主要在 Notch 通路上富集,因此 CaSK 缺失可能会抑制 PC 细胞中 Notch 通路激活。Chu 等^[14]在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma,PDAC)细胞中发现了细胞周期素依赖蛋白激酶 5(cyclin-dependent kinase 5,CDK5)和 Notch1 之间的相互作用,其中 Notch1 肽被 CDK5/p25 激酶磷酸化,从而抑制 Notch 通路激活。此外,抑制 CDK5 可以增强新生肿瘤血管内皮敏感性,更有效地抑制肿瘤血管生成。

2.3 Hedgehog 信号通路

Hedgehog(Hh)家族中 Hh 配体(SHH,DHH 及 IHH)与 Hh 受体(PTCH1、PTCH2)结合释放被其抑制的 Smo(属于 G 蛋白偶联受体样蛋白),激活转录因子-

胶质瘤相关癌基因同源体(glioma-associated onco gene homolog 1-3,Gli1-3)家族转录因子,促进靶基因的转录^[15]。Steele 等^[16]发现,Hedgehog 信号是维持 PDAC 癌症相关成纤维细胞中的肌成纤维细胞亚型的关键途径,抑制 Hedgehog 通路会改变 PDAC 中肌成纤维细胞与炎性成纤维细胞群体的比例,并将炎症反应转移到更具免疫抑制的微环境中。有实验报道^[17],SHH 通过诱导 Ptch1 和 Gli1 抑制抗血管生成因子,间接地促进胰腺肿瘤血管生成,以血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)存在为前提,直接通过激活 Rho 家族的小分子 GTP 酶以促进肿瘤血管生成。Hu 等^[18]发现,萝卜硫素通过阻断 SHH 通路及其下游靶基因表达,能阻断 PC 干细胞增殖及血管生成,为未来 PC 治疗提供新思路。

3 胰腺癌中 EMT 的相关转录调节因子

3.1 Snai1 因子

Snai1 锌指转录因子家族由 Snai1(Snai1)、Snai2(Slug)和 Snai3(SMUC)组成^[19],并对顺铂、5-氟尿嘧啶、吉西他滨等产生耐药性^[20]。Lan 等^[21]证实,骨形态发生蛋白拮抗剂 Gremlin 1 在间质 PDAC 细胞中高表达,能抑制 Snai1 和 Slug 的表达,从而限制了 EMT 的可塑性。Fujiwara 等^[22]验证,在高级别胰腺上皮内瘤变中的 Slug 呈阳性往往预示着更好的预后,且在 Twist1 和 ZEB1 中表达不显著。可能与 Snai1 下游一些代表 PDAC 生长力基因有关,此外还发现 EMT 可能在高级别胰腺上皮内瘤变发展为 PDAC 起着重要作用。Yi 等^[23]发现,鸟嘌呤核苷酸解离抑制因子 2(Rho GDP dissociation inhibitor2,RhoGDI2)上调刺激 Snai1 的表达,导致 E-cadherin 和 Vimentin 的表达改变,赋予 PC 细胞更强活性。此外,RhoGDI2 的过度表达增强了 PL45 PC 细胞对吉西他滨诱导的凋亡的抵抗力,而 RhoGDI2 的缺失则减弱了 Patu8988PC 细胞对吉西他滨的抵抗力。因此,RhoGDI2 可能是肿瘤化疗耐药的阳性介质。

3.2 Twist 因子

Twist1 和 Twist2 属于碱性螺旋环螺旋转录因子家族。Twist1 的表达增加介导了关键的上皮标志物 E-cadherin 的丢失,同时使 N-cadherin 和 vimentin 的表达上调,导致细胞黏附减少,促进细胞运动^[24]。Chen 等^[25]发现,PC 基因 BC037916 消除后 miR-3145-3p 表达显著增加,又得知 Twist 是 miR-3145-3p 唯一潜在靶点,miR-3145-3p 可直接与 Twist 3-非编码区结合,导致 PANC-1 细胞中 Twist 表达下降。Wang 等^[26]证明,Twist1 是 PDAC 中瓦氏效应的关键转录因子,通过靶向糖酵解基因,增强 PDAC 细胞葡萄糖的代谢能力及乳酸的释放,进而为肿瘤细胞的生长和转移提供优势。研究发现^[27],PDAC 肿瘤衍生的激活素 A

作用于骨骼肌细胞进而增加 Twist1 的表达,诱导肌肉特异性泛素连接酶的表达上调,推动 PDAC 中肌肉蛋白质的降解和随后的肌肉恶病质。

3.3 E 盒结合锌指蛋白 1(zinc finger E-box binding homeobox1, ZEB1) 因子

ZEB1 属于 ZEB 转录因子家族,ZEB1 蛋白可以触发对上皮基因黏附和紧密连接的丧失、桥粒和中间丝的成分改变,同时积极调节 Vimentin、N-cadherin 促进分化过程^[28]。Sangrador 等^[29]实验表明,在 Kirsten 鼠类肉瘤基因突变的背景下,ZEB1 单倍性不足显著延迟了 PC 的发病。ZEB1 是黏膜成纤维细胞的转录调节因子,也是成纤维细胞转化为肌成纤维细胞所必需的介体。因此,ZEB1 作为胰腺星状细胞的转录调控因子,直接控制其肌成纤维细胞表型,维持其癌症特性。ZEB1 在癌前病变和癌症病变周围出现的肌成纤维细胞中显著表达。Liu 等^[30]发现,ZIP4 基因激活信号传导及转录激活蛋白 3,上调锌依赖的 EMT 转录因子 ZEB1。ZEB1 诱导的 $\alpha 3\beta 1$ 整合素下调吉西他滨摄取蛋白 ENT1,通过激活 MAPK/JNK 通路增加耐药性。

4 中药通过抑制 EMT 治疗胰腺癌

近年来,多种中药单体成分及中药复方在临床中广泛运用,其能通过抑制与 EMT 有关蛋白或通路,进而减弱 PC 细胞增殖能力,促进细胞凋亡,也为临床治疗提供强有力的理论依据。

4.1 中药单体成分

Chen 等^[31]实验发现,厚朴酚和 TGF- $\beta 1$ 同时作用于癌细胞时,E-cadherin 和 Smad2/3 的磷酸化水平显著降低,达到抑制 PC 细胞的侵袭行为的目的。研究发现^[32],姜黄素可调控的 PC 的 EMT 相关 E-cadherin、vimentin 表达的变化。宁晓燕等^[33]实验发现,在 PC 肿瘤干细胞中加入姜黄素后,Wnt1、 β -catenin 和周期蛋白 -D1(Cyclin D1)的 mRNA 转录水平明显下调,从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路激活。陈伟毅等^[34]指出,青藤碱作用于 PC 细胞 24 h 后明显发现 E-cadherin 不断上调,N-cadherin、vimentin 表达下降,但进而发现激活 PI3K/Akt 通路能逆转青藤碱对 PC 细胞 EMT 的抑制作用。王自闯等^[35]研究发现,经白花蛇舌草提取物处理后的人胰腺癌 SW1990 细胞,通过激活 Hippo-YAP 信号通路,使 N-cadherin、Vimentin、Snail 蛋白表达量下调抑制 EMT 进程。

4.2 中药复方

研究发现^[36],清胰化积方使 PANC-1 中 STAT1 水平的升高,磷脂酰肌醇 3-激酶、蛋白激酶 B 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的表达水平的降低,有效抑制 PANC-1 细胞的增殖,促进细胞凋亡和自噬。清胰化积方联合顺铂通过调节 TGF- β /Smad 通路,显著降低 TGF- β 在 PC 中晚期表达,降低肿瘤细胞高表达 Smad7、Smad3、Smad8 因子水平,有效抑制 PC 细胞向

周围浸润以及新血管生成^[37]。苏全武等^[38]发现,自拟方补气通络解毒方灌肠有效影响胰腺癌模型小鼠 SHH 蛋白浓度,促使 SHH 基因表达下降,足疗程后,可使其恢复到正常水平。费洪新等^[39]发现丹溪痛风方通过调节 Hedgehog 通路活化水平,下调 SHH、Ptch1、Smo 蛋白及 Gli1 水平,减少下游相关的信号表达,抑制 PCBxPC-3 细胞的扩散转移。

5 小结

EMT 相关分子标志物、转录因子及信号通路对于 PC 疾病进程有着前瞻性意义,也是预后不良及产生耐药性的重要因素。因此,可以作为 PC 评估病情、优化诊疗的主要参考,提高 PC 患者生存率,在此基础上,探究了中药对 PC 产生明显疗效的作用机制,也为与化疗药物联合治疗提供理论依据,从而开拓中西医结合治疗的新思路,但由于 PC 恶性程度高,在中医药治疗上局限性较强。因此,仍需统一 PC 中医辨证分型,发掘有效中药成分进行实验机制研究,在临床中积累治疗 PC 的有效方剂,开展大样本的多中心的随机对照试验,不断发扬传统中医药在 PC 中的作用。

[参考文献]

- [1] 刘婷,张林西.上皮间质转化在消化系统肿瘤中的研究进展[J].河北北方学院学报(自然科学版),2023,39(2):52-56.
- [2] 王旭,程合,刘辰,等.2022 年度胰腺癌研究及诊疗新进展[J].中国癌症杂志,2023,33(1):1-13.
- [3] Wood LD,Canto MI,Jaffee EM,et al. Pancreatic Cancer:Pathogenesis,Screening,Diagnosis,and Treatment [J]. Gastroenterology,2022,163(2):386-402
- [4] Loh CY,Chai JY,Tang TF,et al. The E-Cadherin and N-Cadherin Switch in Epithelial-to-Mesenchymal Transition: Signaling,Therapeutic Implications,and Challenges [J]. Cells,2019,8(10):1118.
- [5] Li M,Wang Y,Li M,et al. Integrins as attractive targets for cancer therapeutics [J]. Acta Pharm Sin B,2021,11(9):2726-2737.
- [6] Battaglia RA,Delic S,Herrmann H,et al. Vimentin on the move:new developments in cell migration [J]. F1000Res,2018,7:F1000 Faculty Rev-1796.
- [7] Xu M,Li J,Wang X,et al. MiR-22 suppresses epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer by inhibiting Snail and MAPK1/Slug/vimentin feedback loop [J]. Cell Death Dis,2018,9(2):209.
- [8] Liu J,Xiao Q,Xiao J,et al. Wnt/ β -catenin signalling: function,biological mechanisms,and therapeutic opportunities [J]. Signal Transduct Target Ther,2022,7(1):3.
- [9] Li TH,Zhao BB,Qin C,et al. IFIT1 modulates the proliferation,migration and invasion of pancreatic cancer cells via Wnt/ β -catenin signaling [J]. Cell Oncol (Dordr),2021,44(6):1425-1437.

- [10] Chen L, Xu Z, Li Q, *et al.* USP28 facilitates pancreatic cancer progression through activation of Wnt/ β -catenin pathway *via* stabilising FOXM1 [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10):887.
- [11] Ram Makena M, Gatla H, Verlekar D, *et al.* Wnt/ β -Catenin Signaling: The Culprit in Pancreatic Carcinogenesis and Therapeutic Resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17):4242.
- [12] Misiorek JO, Przybyszewska-Podstawka A, Kaafut J, *et al.* Context Matters: NOTCH Signatures and Pathway in Cancer Progression and Metastasis [J]. *Cells*, 2021, 10(1):94.
- [13] Qu J, Zhou Y, Li Y, *et al.* CASK regulates Notch pathway and functions as a tumor promoter in pancreatic cancer [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 701:108789.
- [14] Chu Q, Wang L, Zhang J, *et al.* CDK5 positively regulates Notch1 signaling in pancreatic cancer cells by phosphorylation [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(11):3689-3699.
- [15] Nieszporek A, Skrzypek K, Adamek G, *et al.* Molecular mechanisms of epithelial to mesenchymal transition in tumor metastasis [J]. *Acta Biochim Pol*, 2019, 66(4):509-520.
- [16] Steele NG, Biffi G, Kemp SB, *et al.* Inhibition of Hedgehog Signaling Alters Fibroblast Composition in Pancreatic Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(7):2023-2037.
- [17] Bausch D, Fritz S, Bolm L, *et al.* Hedgehog signaling promotes angiogenesis directly and indirectly in pancreatic cancer [J]. *Angiogenesis*, 2020, 23(3):479-492.
- [18] Hu X, Xiao Y, Sun J, *et al.* New possible silver lining for pancreatic cancer therapy: Hydrogen sulfide and its donors [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(5):1148-1157.
- [19] 熊婷, 傅蓉. EMT 转录因子及其调控机制的研究进展 [J]. *生物化工*, 2022, 8(5):149-154.
- [20] Cho ES, Kang HE, Kim NH, *et al.* Therapeutic implications of cancer epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(1):14-24.
- [21] Lan L, Evan T, Li H, *et al.* GREM1 is required to maintain cellular heterogeneity in pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2022, 607(7917):163-168.
- [22] Fujiwara S, Saiki Y, Ishizawa K, *et al.* Expression of SNAIL in accompanying PanIN is a key prognostic indicator in pancreatic ductal adenocarcinomas [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(4):1671-1678.
- [23] Yi B, Hu Y, Zhu D, *et al.* RhoGDI2 induced malignant phenotypes of pancreatic cancer cells *via* regulating Snail expression [J]. *Genes Genomics*, 2022, 44(5):561-569.
- [24] Georgakopoulos-Soares I, Chartoumpakis DV, Kyriazopoulou V, *et al.* EMT Factors and Metabolic Pathways in Cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:499.
- [25] Chen G, Xu L, Ye G, *et al.* Overexpression of a Long Non-Coding RNA BC037916 is Associated with Pancreatic Tumorigenesis and Poor Prognosis [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 13:13451-13463.
- [26] Wang XX, Yin GQ, Zhang ZH, *et al.* TWIST1 transcriptionally regulates glycolytic genes to promote the Warburg metabolism in pancreatic cancer [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 386(1):111713.
- [27] Razzaque MS, Atfi A. TGIF1-Twist1 axis in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18:2568-2572.
- [28] Caramel J, Ligier M, Puisieux A. Pleiotropic Roles for ZEB1 in Cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(1):30-35.
- [29] Sangrador I, Molero X, Campbell F, *et al.* Zeb1 in Stromal Myofibroblasts Promotes Kras-Driven Development of Pancreatic Cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(10):2624-2637.
- [30] Liu M, Zhang Y, Yang J, *et al.* ZIP4 Increases Expression of Transcription Factor ZEB1 to Promote Integrin $\alpha 3 \beta 1$ Signaling and Inhibit Expression of the Gemcitabine Transporter ENT1 in Pancreatic Cancer Cells [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(3):679-692.
- [31] Chen S, Shen J, Zhao J, *et al.* Magnolol Suppresses Pancreatic Cancer Development *In Vivo* and *In Vitro* *via* Negatively Regulating TGF- β /Smad Signaling [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:597672.
- [32] Li W, Sun L, Lei J, *et al.* Curcumin inhibits pancreatic cancer cell invasion and EMT by interfering with tumor-stromal crosstalk under hypoxic conditions *via* the IL-6/ERK/NF- κ B axis [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(1):382-392.
- [33] 宁晓燕, 柳勤译, 陈晓武, 等. 姜黄素对胰腺癌干细胞自我更新及其 Wnt/ β -Catenin 信号通路活性的影响 [J]. *黑龙江医药*, 2020, 33(4):738-741.
- [34] 陈伟毅, 秦春宏, 陈延, 等. 青藤碱通过调控 PI3K/AKT 通路介导的上皮间质转化抑制胰腺癌 As PC-1 细胞侵袭和转移 [J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(11):1419-1425.
- [35] 王自闯, 张娟, 陈小永. 白花蛇舌草提取物通过 Hippo-YAP 信号通路抑制胰腺癌 SW1990 细胞上皮细胞间质转化 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(16):1957-1961, 1966.
- [36] Qian X, Bi QY, Wang ZN, *et al.* Qingyihuaji Formula promotes apoptosis and autophagy through inhibition of MAPK/ERK and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway on pancreatic cancer *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307:116198.
- [37] 郭延玲, 胡彦辉. 清胰化积方联合顺铂治疗胰腺癌疗效及对 TGF- β /smads 信号通路的影响 [J]. *陕西中医*, 2018, (9):1210-1213.
- [38] 苏全武, 胡波. 补气通络解毒方对胰腺癌模型小鼠肿瘤高甲基化基因 1、沉默信息调节因子、Shh 蛋白浓度的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2018(17):36-39.
- [39] 费洪新, 张英博, 张晓杰, 等. 丹溪痛风方对胰腺癌 Bx-PC-3 细胞 Hedgehog 信号通路关键蛋白的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2016(12):2850-2853.

(收稿日期:2023-01-06)