

调控 EMT 的中药有效成分纳米递送系统抑制 肿瘤转移的研究进展

闫飞, 刘颖, 冯年平*

(上海中医药大学 中药学院, 上海 201203)

[摘要] 上皮间质转化(EMT)是在 Twist, Snail 及 Zeb 等家族转录因子作用下, 上皮细胞失去极性, 获得迁移间质特性的过程。EMT 在肿瘤发生、发展和转移等多阶段发挥着重要作用。某些中药有效成分可通过多靶点激活转录因子以及相关信号通路来抑制 EMT, 但在溶解性、稳定性、组织特异性和安全性等方面存在不足, 从而限制其药效发挥。纳米递送系统可以增强中药有效成分抑制 EMT 介导的肿瘤转移效果, 降低药物毒副作用, 提高其成药性。该文对调控 EMT 的中药有效成分纳米递送系统及其在抑制肿瘤转移方面的研究进展进行了综述, 为相关药物的研发提供了参考依据。

[关键词] 上皮间质转化; 中药有效成分; 纳米递送系统; 肿瘤转移; 侵袭; 无机纳米载体; 信号通路

[中图分类号] R22; R94; R28; G353. 11; R73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)04-0235-07

[doi] 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20192246

[网络出版地址] <http://kns. cnki. net/kcms/detail/11. 3495. R. 20190801. 1042. 002. html>

[网络出版时间] 2019-08-01 10:45

Research Progress of Nano-drug Delivery Systems for Active Ingredients from Chinese Materia Medica by Modulating EMT to Inhibit Tumor Metastasis

YAN Fei, LIU Ying, FENG Nian-ping*

(School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] The epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), a process during which cells undergo transition from a polarized epithelial phenotype to a non-polarized mesenchymal phenotype, executed by transcription factors of Twist, Snail and Zeb families. EMT plays an important role in multiple stages of cancer progression such as initiation, tumor growth, and metastasis. Some active ingredients from Chinese materia medica can inhibit EMT by regulating transcription factors and signaling pathways by multiple targets. However, their therapeutic effect was hindered due to various limitation such as solubility, stability, tissue specificity and safety. Therefore, in order to improve the druggability of active ingredients from Chinese materia medica, enhance the therapeutic effect in inhibiting tumor metastasis mediated by EMT and reduce the toxic and side effects, a variety of nano-drug delivery systems have been developed in recent years. Here, we made a review about these drug delivery systems modulating EMT and their research progress in inhibiting tumor metastasis.

[Key words] epithelial-to-mesenchymal transition; active ingredients from Chinese materia medica; nano-drug delivery systems; tumor metastasis; invasion; inorganic nanocarriers; signaling pathways

恶性肿瘤严重危害人类健康, 且肿瘤转移已成 为肿瘤致死的主要原因, 因此, 预防和抑制肿瘤转移

[收稿日期] 20190428(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81773913)

[第一作者] 闫飞, 硕士, 从事中药新型纳米给药系统的研究, E-mail: 1360119489@ qq. com

[通信作者] * 冯年平, 博士, 教授, 从事中药新型给药系统的研究, Tel: 021-51322198, E-mail: npfeng@ hotmail. com

至关重要。肿瘤转移过程涉及上皮间质转化 (EMT) 及侵袭、进入循环系统、渗出脉管、形成转移灶、远端定植^[1]。EMT 是指上皮细胞上皮样特征减少, 获得间充质细胞特性的过程。EMT 是肿瘤发展和转移所需的重要生理环节, 可作为抑制肿瘤转移的作用靶点^[2-3]。EMT 的发生与发展受控于肿瘤组织高表达的锌指转录因子 Snail, 碱性螺旋-环-螺旋转录因子 Twist 及 E 盒结合锌指蛋白 (Zeb) 等家族转录因子的作用^[4-5]。某些中药有效成分如姜黄素、槲皮素、白藜芦醇、五味子乙素等具有调控 EMT 相关转录因子和信号通路的作用, 对于抑制肿瘤转移具有一定的优势^[6-9]; 但这些成分存在溶解性较低、稳定性较差、缺乏组织特异性和生物安全性等问题, 进而会影响药效发挥。利用纳米技术和纳米递送系统能够改善中药有效成分溶解性, 提高其稳定性, 实现高效靶向递送, 从而增强药效、提高安全性、降低毒副作用^[10-11]。本文从调控 EMT 角度出发, 对相关的中药有效成分纳米递送系统及其研究进展进行综述, 为结合该途径抑制肿瘤转移的研究提供参考。

1 EMT 相关的转录因子和信号通路

EMT 在胚胎发育、组织再生、肿瘤的侵袭和转移过程中发挥着重要作用^[2, 12]。研究发现, 在多种肿瘤组织中 EMT 相关转录因子异常表达, 这些转录因子主要通过负调节 E-钙黏蛋白表达诱导 EMT^[13-15]。E-钙黏蛋白在肿瘤细胞中表达下降或缺失不仅是 EMT 中肿瘤细胞上皮特征丧失的标准, 也是促进肿瘤转移的重要表现, 因此, E-钙黏蛋白降低成为了 EMT 过程的上皮细胞标志物。此外, 作为间质标记物, N-钙黏蛋白、波形蛋白和纤连蛋白等表达增加^[16]。EMT 过程受多种转录因子和信号通路的调控。参与调控 EMT 的转录因子主要有 Snail, Twist 及 Zeb 家族等, 信号通路涉及转化生长因子- β (TGF- β), 核转录因子- κ B (NF- κ B), Janus 激酶/信号转导子和转录激活子 (JAK/STAT), 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 和 Smad (drosophila mothers against decapentaplegic), 蛋白激酶 B (Akt), 活化蛋白 1 (AP-1), Wnt, Notch, Hedgehog, Hippo 等^[2, 17-18]。EMT 过程相关的转录因子和信号通路的作用机制研究为治疗肿瘤及抑制肿瘤转移提供了必要生物学基础。

对于 EMT 过程相关的转录因子, Snail 家族成员 Snail1 和 Slug (Snail2) 等参与了与细胞分化和生存相关的各种过程, 对于肿瘤发生起重要作用。

Snail 是可直接抑制 E-钙黏蛋白转录的重要因子, 可诱导 EMT 的发生^[19-21]。Snail1 及 Slug 能抑制 E-钙黏蛋白表达, 上调波形蛋白和纤连蛋白的表达^[22]。Twist 家族成员包括 Twist1 和 Twist2, Twist1 是 EMT 的重要调节者, 可抑制 E-钙黏蛋白的转录^[23], 诱导 N-钙黏蛋白和纤连蛋白的转录。Zeb 家族成员包括 Zeb1 和 Zeb2, 是一组具有锌指结构的转录因子, 其通过下调 E-钙黏蛋白, 上调波形蛋白、纤连蛋白、基质金属蛋白酶 (MMPs) 和 N-钙黏蛋白的表达, 导致上皮细胞之间的黏附性丧失, 诱导 EMT 发生。Snail 也可经诱导 E-钙黏蛋白阻遏物如 Zeb1 和 Zeb2 的表达而降低 E-钙黏蛋白的肿瘤转移抑制效应^[5]。

目前, 研究较为广泛的 EMT 主要信号通路如下: ① TGF- β 信号通路。TGF- β 可以上调 N-钙黏蛋白, 波形蛋白, Slug 以及 Snail1 的表达, 下调 E-钙黏蛋白和角蛋白表达, 使细胞向肿瘤干细胞样表型转化^[24-26]。体外乳腺癌上皮细胞在 TGF- β_1 作用下表现为间质细胞样, 证实 TGF- β_1 可以诱导 EMT 的发生^[27]。另外, 通过抑制 TGF- β 的活性, 可以阻断乳腺癌肺转移^[28]。② Notch 信号通路。该信号通路是调控细胞凋亡、迁移、侵袭和血管生成等多种过程的核心信号系统, 能增加 Snail 的表达, 并导致 E-钙黏蛋白的缺失, 诱导 EMT 的发生^[17, 29]。③ Wnt/ β -联蛋白信号通路。该信号通路能在 EMT 和肿瘤转移过程中发挥重要作用^[30-32]。 β -联蛋白与淋巴增强因子 (lymphoid enhancer factor, LEF)/T 细胞因子 (T-cell factor, TCF) 作为细胞核内基因的转录共激活因子, 是 Wnt 信号通路的中心组成部分。当上皮钙黏素表达缺失时, β -联蛋白-TCF 转录上调, 从而促进 EMT 的发生^[33-35]。此外, 抑制 NF- κ B 和 Akt 等信号通路的激活也可以抑制 EMT 的发生^[36-37]。

2 调控 EMT 的中药有效成分纳米递送系统在抑制肿瘤转移中的应用

中药有效成分具有多作用靶点的特点, 在抑制肿瘤转移方面具有一定的优势, 其在调控 EMT 方面的作用也引起了越来越多的关注^[2, 8]。代表性中药有效成分主要有苯丙素类、二萜醌类、类异戊二烯类、生物碱类, 具体成分有姜黄素、和厚朴酚、没食子酸、大黄素、槲皮素、五味子乙素、水飞蓟宾、表没食子儿茶素没食子酸酯、白藜芦醇、芍药苷、雷公藤甲素、苦参碱、马钱子碱、龙葵碱、汉防己甲素、桂皮醛、大蒜素、丹参酮 II_A 等^[38-44]。上述有效成分均具有抑制肿瘤转移的作用。其中, 姜黄素的相关研究最为广泛, 抑制 EMT 作用机制涉及调控相关基因和蛋白

表达,如 E-钙黏蛋白,N-钙黏蛋白, β -联蛋白,Slug, Twist1,波形蛋白和纤连蛋白等,信号通路主要涉及 Wnt, TGF- β ,糖原合成酶激酶(GSK)-3 β 等,从而降低肿瘤细胞的侵袭和迁移能力^[45]。

然而,这些中药有效成分多存在水溶性较低、稳定性较差、体内被快速消除、药代动力学变异较大等问题,严重影响其体内药效发挥,安全性和有效性难以保障,从而限制了其临床应用^[8]。纳米技术的出现很好的改善了这些问题,将药物包载于纳米载体中能够增加稳定性、改善水溶性、提高口服生物利用度,纳米载体可以通过实体瘤的高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)分布于肿瘤组织^[46]。主动靶向纳米载体可更高效、安全和可靠地进行药物递送。此外,通过有机与无机杂化纳米载体利用联合疗法也有助于抑制肿瘤转移^[47]。近几年,各种环境响应型纳米载体可实现刺激响应下释药^[48],相关研究也备受关注。

2.1 脂质体 脂质体作为一种有效的药物传递系统,一直是药物递送领域的研究热点之一。脂质体具有两亲结构及双分子层,生物相容性较好,易于制备,可包封亲水性和疏水性药物,易于表面修饰,也可以通过改变双分子层调节体内药代动力学行为,作为中药有效成分的载体研究较为广泛。

JU 等^[49]制备了载柔红霉素和双氢青蒿素(青蒿素的衍生物)的脂质体,其粒径较小、分散性较好。柔红霉素是一种非特异性化疗药物,临床应用时易产生副作用。双氢青蒿素对乳腺癌等多种肿瘤具有抗肿瘤作用,可抑制 EMT。经奥曲肽(Oct)修饰共载柔红霉素和双氢青蒿素脂质体通过生长抑素受体(Oct-SSTRs)介导的主动靶向,利用双氢青蒿素阻断肿瘤细胞创伤愈合和迁移,增强细胞毒性和细胞摄取。Oct 修饰的载柔红霉素和双氢青蒿素脂质体增强了 E-钙黏蛋白活性,显著下调 TGF- β_1 ,血管内皮生长因子(VEGF),整合素 $\alpha 5\beta 1$ 和 MMP-2/9 的表达,从而抑制转移。作用机制可能与抑制 VEGF 和其他血管生成因子、调控黏附信号转导以及 TGF- β 受体信号转导、降解细胞外基质有关^[50-51]。

2.2 胶束 作为中药有效成分的递送载体,胶束可以控制药物释放,实现靶向作用,增强药效,降低毒副作用等。ZHAO 等^[52]制备了载雷公藤红素的四碘甲腺乙酸修饰的硬脂酸接枝壳聚糖胶束,通过阻断 NF- κ B 信号通路,抑制乳腺癌生长和转移。与雷公藤红素以及类脂胶束相比,载药类脂胶束可显著降低 4T1 细胞 NF- κ B/MMP-9 的表达,抑制肺转移

细胞凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)的活化,从而抑制乳腺癌生长和转移。

为改善齐墩果酸(oleanolic acid, OA)的溶解性和渗透性,WU 等^[53]将聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯(TPGS)和普朗尼克 P105(pluronic P105)通过乙醇薄膜水合法制备了负载 OA 的混合胶束(OA-micelle)。TPGS 和普朗尼克 P105 被用作表面活性剂以改善药物的溶解性和渗透性,降低 OA 的外排。TPGS 是一种具有两亲水溶性分子结构的外排抑制剂。普朗尼克 P105 作为三嵌段共聚物,具有对多药耐药肿瘤增敏和包封疏水药物的能力。与游离 OA 组相比,胶束组促进了 A549 非小细胞肺癌(NSCLC)细胞对 OA 的摄取,凋亡率显著增高。OA-micelle 可抑制 NSCLC 上皮间质转化。OA-micelle 组 E-钙黏蛋白表达增加,而 N-钙黏蛋白降低,表明 OA-micelle 可调控 EMT 的发生,抑制肿瘤细胞的迁移。

两亲嵌段共聚物制备的 pH 敏感胶束可根据病变部位与机体正常状态 pH 差别实现刺激响应型释药。ZOU 等^[54]合成了 pH 敏感两亲性嵌段聚合物聚(2-乙基-2-噁唑啉)-聚乳酸(PEOz-PLA),并将该聚合物与药物阿霉素(DOX)偶联形成轭合物(PEOz-PLA-imi-DOX)。该轭合物可自主装形成胶束,胶束内部包载亲脂性、难溶性中药有效成分和厚朴酚,形成共载药胶束。该胶束可以在肿瘤细胞内酸性环境中产生 pH 触发药物释放,降低在系统循环中由于提前释药而产生的毒副作用。表达荧光素酶和绿色荧光蛋白的 MDA-MB-231-luc-GFP 荷瘤裸鼠体内实验结果表明,经静脉注射给药,与单载 DOX 胶束和单载和厚朴酚胶束组相比,共载药胶束具有理想的抗乳腺癌肺转移效果。该作用可能与以下因素有关:DOX 可抑制 DNA 复制,和厚朴酚上调肿瘤转移抑制基因 KISS1 同时下调 NF- κ B,从而调控下游与转移作用相关的蛋白,如 MMPs,EMT-相关蛋白和 VEGF 等。

2.3 聚合物纳米粒 聚合物纳米粒具有合成方法多样化、易于修饰、粒径较小且分布均匀等优势。聚合物纳米粒作为药物递送系统研究也较为广泛,在药物递送中发挥着重要作用。山竺提取物 α -倒捻子素(α -mangostin, Mang)具有抗氧化、抗菌、抗肿瘤和消炎的作用,也可调控 EMT。Verma 等^[55]为了克服其水溶性和稳定性较差的不足,制备了载 α -倒捻子素的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米粒(Mang-NPs),以提高其生物利用度和在靶器官的

蓄积。Mang-NPs 对胰腺肿瘤干细胞 EMT 的抑制作用与诱导 E-钙黏蛋白的表达和抑制 Slug 的表达有关。

2.4 固体脂质纳米粒 固体脂质纳米粒 (solid lipid nanoparticles, SLNs) 具有生物相容性较好、易于制备、可控制药物释放、可实现工业化生产等优点^[56]。水飞蓟宾是从菊科植物水飞蓟果实中提取的有效成分。其水溶性较差、生物利用度较低等因素限制了该药物药效的发挥。XU 等^[57] 为了提高水飞蓟宾抑制乳腺癌转移的效果, 制备了载水飞蓟宾含 TPGS 和磷脂酰胆碱的固体脂质纳米粒。该纳米粒在血清中具有较高的稳定性, 可增强 MDA-MB-231 乳腺癌细胞对纳米粒的摄取。为阐明水飞蓟宾、空白脂质纳米粒和载药纳米粒对 MDA-MB-231 细胞抑制侵袭和转移机制, 通过免疫印迹法检测与 EMT 相关的 Snail, MMP-2 和 MMP-9 表达水平。SLNs 可以高效、大量地在肿瘤组织内累积, 与游离水飞蓟宾相比, 载药纳米粒通过下调 MMP-9 和 Snail 的表达, 对 MDA-MB-231 细胞的侵袭和转移具有更强的抑制作用。首次发现空白脂质纳米粒也具有一定的抑制转移能力。载药纳米粒在小鼠模型中未表现出明显的全身毒性, 安全性较好。

2.5 无机纳米载体 无机纳米载体作为中药有效成分纳米递送载体近些年发展迅猛。这类载体通常具有独特的组成和结构特征, 其优势在于性质和结构较为稳定、尺寸均一可控等。此外, 无机纳米载体在光学、电学、磁学和声学等方面具有特殊的理化性能, 利用这些性能联合化疗可增强疾病治疗效果。有研究表明无机纳米载体自身也可发挥一定的抑制肿瘤转移的作用^[58-59]。无机纳米载体由于其表面具有丰富的化学基团, 故也可以进行表面修饰, 制备功能化纳米载体。目前, 用于递送调控 EMT 的中药有效成分抑制肿瘤转移的无机纳米粒有纳米金、纳米银和纳米硒等。

2.5.1 金纳米粒 金纳米粒易与药物通过共价偶联或非共价方式结合, 可实现药物靶向递送^[60]。Balakrishnan 等^[61] 为了解决槲皮素 (quercetin, Qu) 水溶性较差的问题, 制备了槲皮素偶联的金纳米粒 (AuNPs-Qu-5), 利用 AuNPs 较小的粒径和较高的组织渗透性增强药物胞内递送, 提高槲皮素的疗效。AuNPs-Qu-5 作用于 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞, 抑制了 Snail, Slug 和 Twist 的表达, 从而上调上皮细胞 E-钙黏蛋白的表达, 下调 N-钙黏蛋白和波形蛋白的表达。靶向作用于表皮生长因子受体 (EGFR)/

VEGF 受体-2 (VEGFR-2) 信号通路, AuNPs-Qu-5 显著减少了磷酸化 EGFR (p-EGFR), VEGFR-2, p-PI3K, Akt 和 p-GSK3 β 的蛋白表达, 抑制了乳腺癌细胞的 EMT, 血管生成和转移。与游离槲皮素相比, AuNPs-Qu-5 显著抑制了 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞迁移和侵袭, 表明 AuNPs-Qu-5 在抑制乳腺癌细胞迁移和侵袭方面较游离槲皮素更有效。

2.5.2 银纳米粒 银纳米粒与金纳米粒相似, 具有可进行表面修饰的基团, 有助于增强药物递送效果。没食子酸作为一种强抗氧化剂存在于植物和许多水果中, 对胶质瘤细胞、胃癌细胞和前列腺癌细胞的转移具有抑制作用。Sunil-Gowda 等^[62] 以没食子酸 (gallic acid, GA) 为还原剂和稳定剂制备了没食子酸银纳米粒 (GA-AgNPs), 考察其在辐射诱导条件下对 A549 细胞 EMT 标记物的影响。结果表明辐射条件下间充质标记物 N-钙黏蛋白表达增加, 而 GA-AgNPs 组降低了 N-钙黏蛋白表达; 在辐射条件下, 启动 EMT 诱导基因的重要激活因子 Snail 表达同样增加, 而 GA-AgNPs 组的 Snail 表达明显下降; GA-AgNPs 还可以下调波形蛋白表达。

2.5.3 硒纳米粒 除了上述金属纳米粒, 硒纳米粒作为一种非金属无机纳米粒也有相关研究报道。硒是一种基本微量元素, 是硒蛋白的重要组成部分。硒化合物可以抑制肿瘤的发生, 硒作为膳食补充剂可以降低肿瘤风险^[63-65]。载药硒纳米粒能够增强药物抗肿瘤活性^[66]。姜黄素 (curcumin, Cur) 是从姜黄中分离得到的一种天然多酚类化合物, 具有抗氧化、抗肿瘤等药理作用, 但其溶解性较差、生物利用度较低。Kumari 等^[67] 为结合姜黄素和硒的作用特点设计了负载姜黄素的纳米硒 (Se-CurNPs), 以提高 Cur 的抗肿瘤治疗效果。与其他肿瘤细胞系相比, Se-CurNPs 对结肠癌细胞 HCT116 的细胞毒性最强。此外, Se-CurNPs 下调了上皮-间质转化相关蛋白 CD44 (N-钙黏蛋白), 下调 NF- κ B 信号通路标记物磷酸化 NF- κ B (phospho-NF- κ B), 从而抑制了 EMT, 促进细胞自噬和凋亡。艾氏腹水癌 (EAC) 荷瘤小鼠体内实验结果表明, Se-CurNPs 可显著抑制小鼠肿瘤生长, 提高小鼠生存时间。

2.5.4 金属有机网络纳米复合物 儿茶酚类物质除了具有克服耐药性等药理作用之外, 还可以与金属离子结合形成包被膜, 附着于纳米粒表面。FAN 等^[68] 将表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG) 与铁离子结合制备 EGCG/铁离子纳米复合物 (EIN)。与未包覆的纳米

粒或胶束相比, EIN 包覆的介孔二氧化硅纳米粒 (MSN@EIN) 和聚乙二醇 (PEG)-PLA 胶束 (Mic@EIN) 提高了细胞内药物浓度, 也降低了药物对肝脏和肾脏的毒副作用。MSN@EIN 和 Mic@EIN 能够抑制乳腺癌细胞 4T1 侵袭、迁移和降解细胞外基质, 两者均可下调 MMP-2/9 和 VEGF 表达。体内动物实验结果揭示, MSN@EIN 和 Mic@EIN 通过下调 MMP-2/9 表达来抑制细胞外基质降解, 调控波形蛋白和 E-钙黏蛋白表达, 阻滞 EMT 过程, 从而抑制肿瘤转移。

3 展望

EMT 是一个复杂、多途径的发展过程, 是肿瘤转移过程中的重要环节。近年来, 针对抑制肿瘤转移、调控 EMT 的中药有效成分纳米递送系统的研究取得了一定进展。作为中药有效成分的载体, 各种纳米载体在改善药物的溶解性与透过性、提高药物稳定性、实现控制药物释放和靶向递送药物方面具有一定的优势, 可以更好地发挥药物对 EMT 的调控作用, 从而增强抑制肿瘤转移的效果。因此, 从调控 EMT 角度出发构建中药有效成分纳米递送系统已成为抑制肿瘤转移的策略之一。研究表明 EMT 对中枢和外周神经系统肿瘤和部分间质肿瘤如肉瘤的生物学行为具有显著影响, 并且 EMT 赋予了肿瘤细胞相关特性, 但基于 EMT 及肿瘤转移过程的复杂性, 相关研究仍存在着很大的局限性。关于各种基于调控 EMT 的中药有效成分纳米递送系统的体内生物学行为, 与生理环境之间的相互作用, 调控 EMT 对整体抑制肿瘤转移的贡献度等研究尚不充分; 更深入地研究和揭示其体内相关作用机制, 为药物递送领域研究提供生物学基础, 科学合理地设计高效纳米递送系统, 增强药物抑制肿瘤转移的效果等相关研究还有待进一步完善。

[参考文献]

[1] Lambert A W, Pattabiraman D R, Weinberg R A. Emerging biological principles of metastasis [J]. Cell, 2017, 168(4): 670-691.

[2] Salehi B, Varoni E M, Sharifi-Rad M, et al. Epithelial-mesenchymal transition as a target for botanicals in cancer metastasis [J]. Phytomedicine, 2019, 55: 125-136.

[3] LIANG X H. EMT: new signals from the invasive front [J]. Oral Oncol, 2011, 47(8): 686-687.

[4] Brabletz T, Kalluri R, Nieto M A, et al. EMT in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(2): 128-134.

[5] 张青云, 傅俊江, 陈汉春. 上皮间质转化介导肿瘤转移的分子机制 [J]. 生命科学研究, 2018, 22(6): 503-510.

[6] 李优, 王剑, 牟好, 等. 姜黄素通过 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制 TGF- β_1 诱导的肺癌细胞上皮间质转化 [J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(8): 607-614.

[7] CAO L, XIAO X, LEI J J, et al. Curcumin inhibits hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells via suppression of the hedgehog signaling pathway [J]. Oncol Rep, 2016, 35(6): 3728-3734.

[8] 朱耀东, 刘延庆. 中药抑制肿瘤上皮间质转化的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6): 228-232.

[9] Baruah M M, Khandwekar A P, Sharma N. Quercetin modulates Wnt signaling components in prostate cancer cell line by inhibiting cell viability, migration, and metastases [J]. Tumour Biol, 2016, 37(10): 14025-14034.

[10] 高彩芳. 纳米技术在改善中药有效成分成药性中的应用 [J]. 中草药, 2018, 49(12): 2754-2762.

[11] 吴芸, 严国俊, 蔡宝昌. 纳米技术在中药领域的研究进展 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 403-408.

[12] Pradella D, Naro C, Sette C, et al. EMT and stemness: flexible processes tuned by alternative splicing in development and cancer progression [J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 8.

[13] Thierry J P, Acloque H, HUANG R Y J, et al. Epithelial-mesenchymal transition in development and diseases [J]. Cell, 2009, 139(5): 871-890.

[14] Lamouille S, XU J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(3): 178-196.

[15] Heery R, Finn S P, Cuffe S, et al. Long non-coding RNAs: key regulators of epithelial-mesenchymal transition, tumour drug resistance and cancer stem cells [J]. Cancers (Basel), 2017, 9(4): E38.

[16] Kalluri R, Weinberg R A. The basics of epithelial-mesenchymal transition [J]. J Clin Invest, 2009, 119(6): 1420-1428.

[17] LIU X, YUN F, SHI L, et al. Roles of signaling pathways in the epithelial-mesenchymal transition in cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(15): 6201-6206.

[18] Diepenbruck M, Christofori G. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) and metastasis: yes, no, maybe? [J]. Curr Opin Cell Biol, 2016, 43: 7-13.

[19] Kauffhold S, Bonavida B. Central role of Snail1 in the regulation of EMT and resistance in cancer: a target for therapeutic intervention [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2014, 33: 62.

[20] LIU F, GU L N, SHAN B E, et al. Biomarkers for EMT

- and MET in breast cancer; an update [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12 (6) : 4869-4876.
- [21] Barrallo-Gimeno A, Nieto M A. The Snail genes as inducers of cell movement and survival; implications in development and cancer [J]. *Development*, 2005, 132 (14) : 3151-3161.
- [22] YANG H W, Lee S A, Shin J M, et al. Glucocorticoids ameliorate TGF- β_1 -mediated epithelial-to-mesenchymal transition of airway epithelium through MAPK and Snail/Slug signaling pathways [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 3486.
- [23] YANG M H, Hsu S S, WANG H W, et al. Bmi1 is essential in Twist1-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12 (10) : 982-992.
- [24] Kawarada Y, Inoue Y, Kawasaki F, et al. TGF- β induces p53/Smads complex formation in the PAI-1 promoter to activate transcription [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 35483.
- [25] XU F Y, LIU C W, ZHOU D D, et al. TGF/SMAD pathways and its regulation in hepatic fibrosis [J]. *J Histochem Cytochem*, 2016, 64 (3) : 157-167.
- [26] WANG D, LU P, ZHANG H, et al. Oct-4 and Nanog promote the epithelial-mesenchymal transition of breast cancer stem cells and are associated with poor prognosis in breast cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2014, 5 (21) : 10803-10815.
- [27] Miettinen P J, Ebner R, Lopez A R, et al. TGF-beta induced transdifferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells; involvement of type I receptors [J]. *J Cell Biol*, 1994, 127 (6Pt2) : 2021-2036.
- [28] Park C Y, Min K N, Son J Y, et al. An novel inhibitor of TGF- β type I receptor, IN-1130, blocks breast cancer lung metastasis through inhibition of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cancer Lett*, 2014, 351 (1) : 72-80.
- [29] 朱宏明. Notch 信号通路介导 EMT 与肿瘤侵袭转移的研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2018, 24 (8) : 808-812.
- [30] Valenta T, Hausmann G, Basler K. The many faces and functions of β -catenin [J]. *EMBO J*, 2012, 31 (12) : 2714-2736.
- [31] Anson M, Crain-Denoyelle A M, Baud V, et al. Oncogenic β -catenin triggers an inflammatory response that determines the aggressiveness of hepatocellular carcinoma in mice [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122 (2) : 586-599.
- [32] CAI J C, GUAN H Y, FANG L S, et al. MicroRNA-374a activates Wnt/ β -catenin signaling to promote breast cancer metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123 (2) : 566-579.
- [33] Gavert N, Ben-Ze'ev A. β -Catenin signaling in biological control and cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 102 (4) : 820-828.
- [34] Eger A, Stockinger A, Schaffhauser B, et al. Epithelial mesenchymal transition by c-Fos estrogen receptor activation involves nuclear translocation of beta-catenin and upregulation of beta-catenin/lymphoid enhancer binding factor-1 transcriptional activity [J]. *J Cell Biol*, 2000, 148 (1) : 173-178.
- [35] Zeisberg M, Neilson E G. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119 (6) : 1429-1437.
- [36] TIAN L, SHEN D, LI X, et al. Ginsenoside Rg₃ inhibits epithelial-mesenchymal transition (EMT) and invasion of lung cancer by down-regulating FUT4 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (2) : 1619-1632.
- [37] HUANG T, CHEN Z, FANG L. Curcumin inhibits LPS-induced EMT through downregulation of NF- κ B-Snail signaling in breast cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29 (1) : 117-124.
- [38] 蔡加琴, 魏晓霞, 黄旭慧, 等. 氧化苦参碱通过调控上皮间质转化抑制三阴性乳腺癌细胞侵袭转移 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23 (1) : 13-17.
- [39] LI M, LI P, ZHANG M, et al. Brucine suppresses breast cancer metastasis via inhibiting epithelial mesenchymal transition and matrix metalloproteinases expressions [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24 (1) : 40-46.
- [40] SHEN K H, LIAO A C, Hung J H, et al. α -Solanine inhibits invasion of human prostate cancer cell, by suppressing epithelial-mesenchymal transition and MMPs expression [J]. *Molecules*, 2014, 19 (8) : 11896-11914.
- [41] Ko H, So Y, Jeon H, et al. TGF- β_1 -induced epithelial-mesenchymal transition and acetylation of Smad2 and Smad3 are negatively regulated by EGCG in Human A549 lung cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2013, 335 (1) : 205-213.
- [42] WANG W Q, LIU L, SUN H C, et al. Tanshinone II_A inhibits metastasis after palliative resection of hepatocellular carcinoma and prolongs survival in part via vascular normalization [J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5 : 69.
- [43] 贺川, 马笛, 巩平, 等. 大蒜素对胰腺癌细胞上皮间质化的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22 (14) : 130-134.
- [44] 李洁玘, 秦垠, 邹玺, 等. 桂皮醛通过 PI3K/Akt 信号通路抑制 TGF- β_1 诱导的结肠癌细胞 LoVo 上皮间质转化 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23 (18) : 105-111.
- [45] Gallardo M, Calaf G M. Curcumin inhibits invasive capabilities through epithelial mesenchymal transition in breast cancer cell lines [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49 (3) : 1019-1027.
- [46] FAN W, Yung B, HUANG P, et al. Nanotechnology for

- multimodal synergistic cancer therapy [J]. *Chem Rev*, 2017, 117(22):13566-13638.
- [47] Khan S, Setua S, Kumari S, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles of curcumin enhance gemcitabine therapeutic response in pancreatic cancer [J]. *Biomaterials*, 2019, 208:83-97.
- [48] LI N, WANG Z, ZHANG Y T, et al. Curcumin-loaded redox-responsive mesoporous silica nanoparticles for targeted breast cancer therapy [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(sup2):921-935.
- [49] JU R J, CHENG L, PENG X M, et al. Octreotide-modified liposomes containing daunorubicin and dihydroartemisinin for treatment of invasive breast cancer [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(sup1):616-628.
- [50] Ihara Y, Inai Y, Ikezaki M. Alteration of integrin-dependent adhesion and signaling in EMT-like MDCK cells established through overexpression of calreticulin [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(9):2518-2528.
- [51] Musiał K, Bargenda A, Zwolińska D. Urine survivin, E-cadherin and matrix metalloproteinases as novel biomarkers in children with chronic kidney disease [J]. *Biomarkers*, 2015, 20(3):177-182.
- [52] ZHAO Y, TAN Y, MENG T, et al. Simultaneous targeting therapy for lung metastasis and breast tumor by blocking the NF- κ B signaling pathway using Celastrol-loaded micelles [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1):341-352.
- [53] WU H, ZHONG Q, ZHONG R, et al. Preparation and antitumor evaluation of self-assembling oleanolic acid-loaded Pluronic P105/d- α -tocopheryl polyethylene glycol succinate mixed micelles for non-small-cell lung cancer treatment [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11:6337-6352.
- [54] ZOU Y, ZHOU Y, JIN Y, et al. Synergistically enhanced antimetastasis effects by honokiol-loaded pH-sensitive polymer-doxorubicin conjugate micelles [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(22):18585-18600.
- [55] Verma R K, YU W, Shrivastava A, et al. α -Mangostin-encapsulated PLGA nanoparticles inhibit pancreatic carcinogenesis by targeting cancer stem cells in human, and transgenic (Kras^{G12D}, and Kras^{G12D}/tp53R270H) mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:32743.
- [56] Tapeinos C, Battaglini M, Ciofani G. Advances in the design of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for targeting brain diseases [J]. *J Control Release*, 2017, 264:306-332.
- [57] XU P, YIN Q, SHEN J, et al. Synergistic inhibition of breast cancer metastasis by silibinin-loaded lipid nanoparticles containing TPGS [J]. *Int J Pharm*, 2013, 454(1):21-30.
- [58] LI W, LI X, LIU S, et al. Gold nanoparticles attenuate metastasis by tumor vasculature normalization and, epithelial-mesenchymal transition inhibition [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12:3509-3520.
- [59] Arvizo R R, Saha S, WANG E, et al. Inhibition of tumor growth and metastasis by a self-therapeutic nanoparticle [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(17):6700-6705.
- [60] Dhamecha D, Jalalpure S, Jadhav K. Doxorubicin-functionalized gold nanoparticles: characterization and activity against human cancer cell lines [J]. *Process Biochem*, 2015, 50(12):2298-2306.
- [61] Balakrishnan S, Bhat F A, Raja Singh P, et al. Gold nanoparticle-conjugated quercetin inhibits epithelial-mesenchymal transition, angiogenesis and invasiveness via EGFR/VEGFR-2-mediated pathway in breast cancer [J]. *Cell Prolif*, 2016, 49(6):678-697.
- [62] Sunil-Gowda S N, Rajasowmiya S, Vadivel V, et al. Gallic acid-coated silver nanoparticle alters the expression of radiation-induced epithelial-mesenchymal transition in non-small lung cancer cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2018, 52:170-177.
- [63] Bera S, De Rosa V, Rachidi W, et al. Does a role for selenium in DNA damage repair explain apparent controversies in its use in chemoprevention? [J]. *Mutagenesis*, 2012, 28(2):127-134.
- [64] Prokopczyk B, Rosa J G, Desai D, et al. Chemoprevention of lung tumorigenesis induced by a mixture of benzo(a)pyrene and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone by the organoselenium compound 1, 4-phenylenebis(methylene)selenocyanate [J]. *Cancer Lett*, 2000, 161(1):35-46.
- [65] Combs G F Jr, Gray W P. Chemopreventive agents: selenium [J]. *Pharmacol Ther*, 1998, 79(3):179-192.
- [66] LIU W, LI X, Wong Y S, et al. Selenium nanoparticles as a carrier of 5-fluorouracil to achieve anticancer synergism [J]. *ACS Nano*, 2012, 6(8):6578-6591.
- [67] Kumari M, Ray L, Purohit M P, et al. Curcumin-loading potentiates the chemotherapeutic efficacy of selenium nanoparticles in HCT116 cells and Ehrlich's ascites carcinoma bearing mice [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 117:346-362.
- [68] FAN J X, ZHENG D W, RONG L, et al. Targeting epithelial-mesenchymal transition; Metal organic network nano-complexes for preventing tumor metastasis [J]. *Biomaterials*, 2017, 139:116-126.

[责任编辑 刘德文]