

二甲双胍与胃癌细胞的增殖、迁移及上皮-间充质转化之间的关系^{*}

王文婷 胡杨志 张芡 胡志立 刘力 邓祖亮

(湘南学院附属医院, 湖南 郴州 423000)

【摘要】目的 探讨二甲双胍在胃癌细胞的增殖、迁移及上皮间质转化之间的作用。**方法** 用不同浓度(0、10、20、40 mmol/L)的二甲双胍处理胃癌细胞,将细胞分为对照组、二甲双胍处理组(10、20、40 mmol/L)。采用 CCK8 试剂检测不同浓度二甲双胍处理的胃癌细胞的增殖活性。划痕实验及 Transwell 实验检测二甲双胍对胃癌细胞迁移和侵袭的影响。采用 Western blot 检测上皮-间充质转化(EMT)相关蛋白水平。**结果** CCK8 检测结果显示,与对照组比较,二甲双胍处理组随浓度增加增殖活性显著降低,呈浓度依赖($F=22.65, P=0.0003$)。划痕实验结果显示,与对照组比较,二甲双胍处理组随浓度增加迁移率显著降低,呈浓度依赖($F=27.22, P<0.0001$)。Western blot 结果显示,二甲双胍处理组 E-cadherin 蛋白水平平均高于对照组($F=64.82, P<0.0001$),vimentin 蛋白水平平均低于对照组($F=11.28, P=0.003$)。**结论** 二甲双胍能够抑制胃癌细胞增殖、迁移,其在胃癌转移中发挥抑制作用,可能与抑制上皮-间充质转化相关。

【关键词】 二甲双胍;胃癌细胞;增殖;迁移;上皮间质转化

【中图分类号】 R329.2⁺5;R735.2 **【文献标志码】** A DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 04. 009

The relationship between metformin and proliferation, migration and epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells

WANG Wenting, HU Yangzhi, ZHANG Qian, HU Zhili, LIU Li, DENG Zuliang

(The Affiliated Hospital of Xiangnan University, Chenzhou 423000, Hunan, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of metformin on the proliferation, migration and epithelial mesenchymal transition of gastric cancer cells. **Methods** Gastric cancer cells were treated with different concentrations of metformin (0, 10, 20, 40 mmol/L). And the cells were divided into four groups: CN group and metformin treated group (10, 20, 40 mmol/L). Cck8 reagent was used to detect the proliferation activity of GC cells treated with different concentrations of metformin. Scratch test and Transwell test detect the influence of metformin on migration in GC cells. Western blot was used to detect changes in the expression level of EMT (epithelial-mesenchymal transition) related proteins in GC cells. **Results** Compared with the control group, the proliferation activity of the experimental group decreased significantly with the increase of concentration ($F=22.65$). Compared with the control group, the migration rate of the experimental group decreased significantly with the increase of concentration ($F=27.22, P=0.0003$). Western blot results showed that the expression of E-cadherin protein in experimental group was higher than that in control group, and vimentin protein expression was lower than that in control group (E-cadherin protein: $F=64.82, P<0.0001$; vimentin protein: $F=11.28, P=0.003$). **Conclusion** Metformin inhibits the ability of migration by inhibiting EMT in GC cells.

【Key words】 Metformin; Gastric cancer cells; Proliferation; Migration; Epithelial-mesenchymal transition

在世界范围常见肿瘤中胃癌患病率排名第四位, 致死率排名第二^[1-2]。研究^[3]显示,胃癌的 5 年生存

基金项目:郴州市科技计划项目(zdyf201849)

通信作者:邓祖亮,主任医师,E-mail:1442493365@qq.com

引用本文:王文婷,胡杨志,张芡,等.二甲双胍与胃癌细胞的增殖、迁移及上皮-间充质转化之间的关系[J].西部医学,2022,34(4):516-519, 524. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 04. 009

率很低,转移是胃癌预后不良的主要原因之一。上皮-间充质转化(Epithelial-mesenchymal transformation, EMT)是肿瘤细胞转移的关键步骤。EMT 在胃癌的发生和发展过程中起着至关重要的作用。二甲双胍,也称为 1,1-二甲基双胍盐酸盐,是 FDA 批准临床治疗 2 型糖尿病的药物;且二甲双胍能够调节细胞能量代谢,与肿瘤的发病率和死亡率降低相关^[4-5]。研究^[6-7]显示,在乳腺癌患者中辅助化疗联合二甲双胍可以提高治疗的完全病理反应率。因此,本研究旨在探讨二甲双胍在胃癌过程中的生物学功能,并试图探讨其是否参与调节胃癌细胞的增殖、迁移及上皮-间充质转化。

1 材料与方法

1.1 细胞培养与二甲双胍溶液配制 实验细胞选用胃癌细胞系 AGS 细胞,购自美国 ATCC。细胞培养基为含有 10% 胎牛血清及 1% 青链霉素混合液的高糖 DMEM 培养基。培养条件:37℃, 5% CO₂ 的恒温培养箱。试验中处理细胞所用的二甲双胍购自中国碧云天生物,在操作台上用 PBS 溶解成 400 mmol/L 保存液,用无菌注射式过滤器过滤,分装 -20℃ 保存。用不同浓度(0、10、20、40 mmol/L)的二甲双胍处理胃癌细胞,将细胞分为对照组、二甲双胍处理组(10、20、40 mmol/L)。

1.2 细胞形态及增殖评估 取生长状态良好的胃癌细胞按每孔 1×10^6 个接种至 6 孔板中,用不同浓度二甲双胍(0、10、20、40 mmol/L)处理 24 h,弃去培养基用 PBS 清洗 2~3 次。用结晶紫染色液对胃癌细胞进行染色,处理 30 min 弃去染色液,用 PBS 清洗 2~3 次后置于倒置显微镜下进行拍照,观察细胞在不同浓度二甲双胍处理下的细胞密度和状态。用 CCK-8 试剂盒(碧云天生物,中国)检测胃癌细胞增殖活性。取生长状态良好的胃癌细胞,按 1×10^3 /孔的密度接种于 96 孔板,在 37℃ 下培养 24 h 后进行二甲双胍(10、20、40 mmol/L)处理。处理 24 h 后,将 CCK-8 试剂加入每个含有孔的细胞中,培养 2 h,然后在 450 nm 处测量吸光度。实验重复三次。

1.3 细胞迁移评估 采用划痕实验评价胃癌细胞迁移能力。收集二甲双胍(0、10、20、40 mmol/L)处理后的胃癌细胞并重新植入 6 孔板中。让细胞在 37℃ 下生长,直到 100% 融合,然后用移液管在细胞层上小心地划出一道划痕。在划痕后 0、24 h 分别对细胞生长状况进行显微镜拍照。

1.4 Western blot 检测蛋白水平 不同浓度二甲双胍(10、20、40 mmol/L)处理后的胃癌细胞 PBS 清洗 2~3 次,冰上用 RIPA 进行裂解得到总蛋白。处理后的胃癌细胞在 RIPA 缓冲液中裂解后得到总蛋白。

用蛋白浓度检测仪 imagequantlas Q5000(美国夸威尔)测定提取总蛋白的浓度。将相同量的蛋白质煮沸,用 SDS-PAGE 方法溶解,然后转移到 PVDF 膜上。用 5% 脱脂牛奶封闭 PVDF 膜 1 h,然后用 TBST 清洗 3 次,用一级抗体(1:1000)在 4℃ 下培养过夜。在我们的研究中,免疫印迹用以下抗体进行:E-cadherin(英国 abcam, 1:1000)、vimentin(英国 abcam, 1:1000)、GAPDH(abcam, 英国, 1:1000)。然后用 TBST 清洗 PVDF 膜 3 次,共 30 min,辣根过氧化物酶结合的二级抗体(1:2000)孵育 1 h。用 TBST 清洗三次,每次 10 min。用 imagequantlas500(美国通用电气公司)对薄膜进行化学发光检测,并用 NIH-Image-J 软件测量其条带密度。

1.5 统计学分析 采用 SPSS22.0 软件进行数据统计分析,图表绘制采用 GraphPad Prism 5.0 绘制。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间差异性检验采用方差分析法进行分析,然后两组间差异性检验采用 Bonferroni *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 二甲双胍抑制胃癌细胞增殖活性 倒置显微镜拍照显示,二甲双胍可以抑制胃癌细胞的密度逐渐降低,且呈浓度依赖性($P < 0.0001$),见图 1、表 1。CCK8 检测细胞增殖活性结果显示,与对照组比较,二甲双胍处理组随浓度增加增殖水平显著降低,呈浓度依赖($F = 27.22, P < 0.0001$),见图 2。

2.2 二甲双胍抑制胃癌细胞的迁移 使用不同浓度(10、20、40 mmol/L)的二甲双胍溶液处理胃癌细胞,结果显示:二甲双胍处理的胃癌细胞的迁移显著减慢,且呈浓度依赖性,浓度越大胃癌细胞的迁移越慢($P < 0.0001$),见图 3。

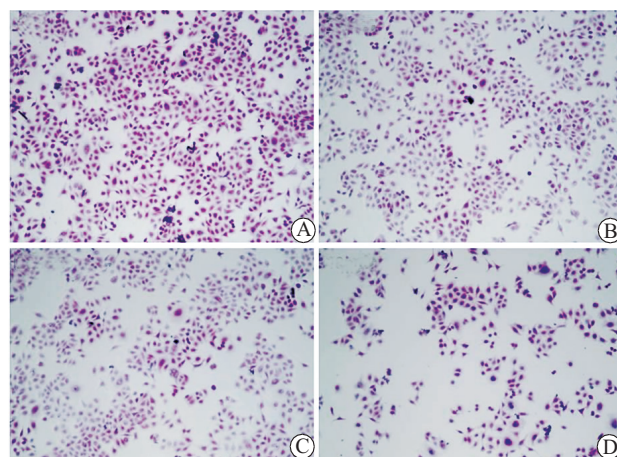


图 1 不同浓度二甲双胍对胃癌细胞增殖的影响

Figure 1 The effect of different concentrations of metformin on proliferation in gastric cancer cells

注:A. 对照组;B~D 分别 10、20、40 mmol/L 二甲双胍处理组

表 1 二甲双胍对胃癌细胞增殖的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of metformin on proliferation of gastric cancer cells

组别	n	细胞计数($\times 10^5$)
对照组	5	31.083 $\pm$ 1.842
二甲双胍处理组(mmol/L)		
10	5	24.740 $\pm$ 2.720
20	5	15.267 $\pm$ 5.231 ^①
40	5	9.816 $\pm$ 0.852 ^①

注:与对照组相比,① $P < 0.05$

2.3 二甲双胍抑制胃癌细胞的上皮-间充质转换
检测不同浓度二甲双胍处理胃癌细胞时,胃癌细胞的 E-cadherin 和 vimentin 蛋白表达情况结果显示,二甲双胍处理胃癌细胞,显著降低 vimentin 蛋白水平,增加 E-cadherin 蛋白的表达水平,均呈浓度依赖性(均

$P < 0.01$),见图 4。提示二甲双胍可以抑制胃癌细胞的上皮间质转换,对胃癌的进程可能有一定的抑制作用。

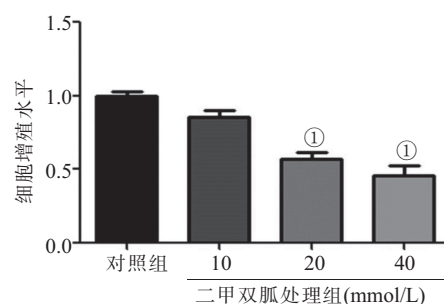


图 2 不同浓度二甲双胍对胃癌细胞增殖的影响

Figure 2 The effect of different concentrations of metformin on proliferation in gastric cancer cells

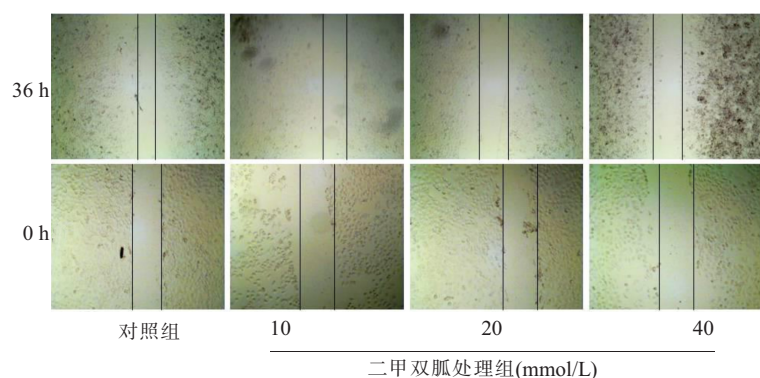
注:与对照组相比,① $P < 0.05$ 

图 3 不同浓度二甲双胍对胃癌细胞迁移的影响

Figure 3 The effect of different concentrations of metformin on the migration of gastric cancer cells

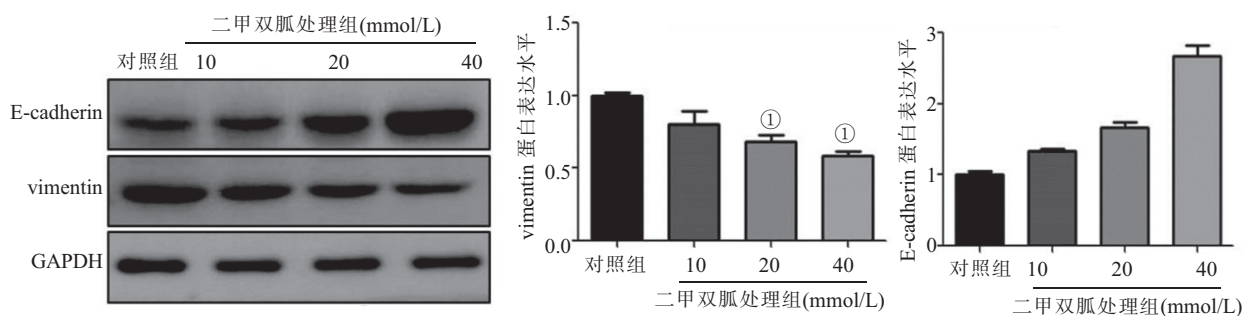
注:与对照组相比,① $P < 0.05$ 

图 4 不同浓度二甲双胍对胃癌细胞 E-cadherin 和 vimentin 蛋白表达的影响

Figure 4 The effect of different concentrations of metformin on the expression of E-cadherin and vimentin proteins in gastric cancer cells

注:与对照组相比,① $P < 0.05$

3 讨论

在全世界范围内胃癌是一种致命的疾病,生存率很低,每年新诊断的胃癌主要发生在亚洲和南美国家^[8]。在美国,至 2020 年有 27000 个新病例出现^[9]。在发展中国家,胃癌对人口的影响要严重得多。然而,进展期和转移性胃癌的生存率非常低,攻克这项

疾病还很困难。

二甲双胍作为 2 型糖尿病的降糖药物已经使用了很长时间,可以作为单一疗法或与其他降糖药物联合使用^[10]。1995 年英国进行的一项具有里程碑意义的前瞻性糖尿病研究(UKPADS)证实了二甲双胍对心血管系统的长期益处^[11]。近期,二甲双胍已用于各

个方面的实验性研究,如生殖医学、肿瘤化疗、代谢性疾病和神经退行性疾病。评估二甲双胍在肿瘤治疗中的相关性研究,关于其抗肿瘤作用,人们提出了不同的机制,包括激活单磷酸腺苷激酶、调节腺苷 A1 受体、减少胰岛素/胰岛素生长因子,以及二甲双胍在抑制内源性活性氧中的作用,此外其对 DNA 分子的损伤是另一个重要的抗肿瘤机制。关于盐酸二甲双胍抗肿瘤的研究^[12]表明,二甲双胍一定程度上能够抑制肺癌、乳腺癌及消化系统肿瘤的发生与发展。本研究证实二甲双胍可能降低胃癌中胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力。

上皮-间充质转化(EMT)在包括胃癌在内的肿瘤的发生、发展中起着重要作用。在 EMT 过程中,上皮细胞的各种生化变化会导致细胞极性和迁移能力的丧失,从而导致细胞形态的改变,促使静止的上皮细胞向运动的间充质细胞转化,最终加强细胞的转移^[13]。据报道,EMT 可导致多种肿瘤的病理迁移和侵袭,其诱发的癌变是胃癌、颈部鳞状细胞癌和卵巢癌等恶性肿瘤的常见原因^[14]。EMT 是胚胎发育和器官发生过程中细胞重塑的关键过程,参与了肿瘤的发生,并通过增强侵袭性和移动性赋予癌细胞转移特性^[15-16]。研究^[17]发现,促进 EMT 过程的分子机制包括调节特定细胞表面蛋白水平、细胞外基质降解酶和改变某些转录因子的表达。我们检测了与 EMT 密切相关的生物标记物 E-cadherin 和 vimentin 的表达水平,结果显示二甲双胍可以显著降低胃癌细胞中 E-cadherin 和 vimentin 蛋白水平,且呈浓度依赖性。近年来,有研究^[18]表明大蒜素与 IL-33 均能抑制胃癌细胞间充质转化进而抑制胃癌细胞的侵袭与迁移。基于以上结果,我们认为二甲双胍可能通过诱导 EMT 促进胃癌的侵袭和迁移。

研究^[19]发现,基质金属蛋白酶(MMPs)能降解上皮细胞重要标志物 E-cadherin。EMT 的延长与 MMP-2 活性和 MMP-9 分泌水平有关,MMPs 能够通过 PI3K/AKT 通路影响 E-cadherin 表达调节在包括胃癌在内的多种肿瘤中对 EMT 的作用^[20]。此外,据报道,Wnt/ β -catenin 信号通路在 EMT 中起着重要作用。在 EMT 过程中,E-cadherin 的丢失可能会异常激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,然后抑制 β -catenin 的降解,进入细胞核促进 Myc 等下游靶基因的表达,最终促进肿瘤细胞的侵袭和迁移^[21]。这与我们的研究结果一致,E-cadherin 和 vimentin 的表达抑制影响了胃癌细胞的侵袭和转移。

4 结论

研究表明,二甲双胍能够抑制 GC 细胞增殖、

迁移,其在胃癌转移中发挥抑制作用,可能与抑制 EMT 相关,具体的作用通路还需进一步探索。

【参考文献】

- [1] ZHOU H, LIU H, JIANG M, *et al.* Targeting microRNA-21 suppresses gastric cancer cell proliferation and migration via PTEN/Akt signaling axis [J]. *Cell Transplant*, 2019, 28 (3): 306-317.
- [2] HAMASHIMA C. Current issues and future perspectives of gastric cancer screening [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (38): 13767-13774.
- [3] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136 (5): E359-E386.
- [4] LEE M S, HSU C C, WAHLQVIST M L, *et al.* Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 20.
- [5] ZHANG P, LI H, TAN X, *et al.* Association of metformin use with cancer incidence and mortality: a meta-analysis [J]. *Cancer Epidemiol*, 2013, 37: 207-218.
- [6] MARTIN-CASTILLO B, PERNAS S, DORCA J, *et al.* A phase 2 trial of neoadjuvant metformin in combination with trastuzumab and chemotherapy in women with early HER2-positive breast cancer: the METTEN study [J]. *Oncotarget*, 2018, 9: 35687-35704.
- [7] PEREIRA F V, MELO A C L, LOW J S, *et al.* Metformin exerts antitumor activity via induction of multiple death pathways in tumor cells and activation of a protective immune response [J]. *Oncotarget*, 2018, 9: 25808-25825.
- [8] 韩川. 维生素 D 及其受体与胃癌的相关性研究 [J]. *西部医学*, 2019, 31(4): 640-642.
- [9] PRASHANTH R, BARSOUK A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention [J]. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 2019, 14(1): 26-38.
- [10] American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40: 1-142.
- [11] KING P, PEACOCK I, DONNELLY R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes [J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1999, 48(5): 643-648.
- [12] 穆春青, 周磊, 赵楠, 等. 二甲双胍通过 PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路对肺癌 A549 细胞增殖的影响 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(3): 637-643.
- [13] BAJ J, KORONA GŁOWNIAK I, FORMA A, *et al.* Mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition and tumor microenvironment in helicobacter pylori-induced gastric cancer [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 1055.

【参考文献】

- [1] 李明,程寒飞,安忠义,等. 化学淋洗与生物炭稳定化联合修复镉污染土壤[J]. 环境工程学报, 2018, 12(3): 904-913.
- [2] 宋波,杨子杰,张云霞,等. 广西西江流域土壤镉含量特征及风险评估[J]. 环境科学, 2018, 39(4): 446-458.
- [3] CHEN X, ZHU G, WANG Z, *et al.* The association between lead and cadmium co-exposure and renal dysfunction[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 173(5): 429-435.
- [4] CHEN Z, GU D, MING Z, *et al.* Regulatory role of miR-125a/b in the suppression by selenium of cadmium-induced apoptosis via the mitochondrial pathway in LLC-PK1 cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 243: 35-44.
- [5] 董峰,杨佳,李向阳,等. 镉通过引发氧化应激和线粒体损伤诱导 PK-15 细胞凋亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2018, 34(11): 55-63.
- [6] PINTO C, MARONI L, GIORDANO D M, *et al.* Ageing-related expression of Twinfilin-1 regulates cholangiocyte biological response to injury[J]. *Hepatology*, 2019, 70(3): 883-898.
- [7] HOSOHATA K, MISE N, KAYAMA F, *et al.* Augmentation of cadmium-induced oxidative cytotoxicity by pioglitazone in renal tubular epithelial cells[J]. *Toxicol Ind Health*, 2019, 35(8): 530-536.
- [8] 雷立健,康辉,郭建勇,等. 环境镉暴露致肾功能损伤: TGF- β 1/Smad3 及其相关微小 RNA 的作用[J]. 环境与职业医学, 2019, 36(6): 511-518.
- [9] LIU Y, HUO X, XU L, *et al.* Hearing loss in children with e-waste lead and cadmium exposure[J]. *Sci Total Environ*, 2018, 624(1): 599-610.
- [10] 卢青,易建华,范小琳,等. 银杏叶提取物对氯化镉损伤人肾近曲小管细胞的保护作用实验研究[J]. 现代预防医学, 2019, 46(9): 53-57.
- [11] ZHUANG J, NIE G, YANG F, *et al.* Cadmium induces cytotoxicity through oxidative stress-mediated apoptosis pathway in duck renal tubular epithelial cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2019, 61(2): 104625.
- [12] HUANG K, DENG Y, YUAN W, *et al.* Phospholipase D1 ameliorates apoptosis in chronic renal toxicity caused by low-dose cadmium exposure[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1-12.
- [13] 刘兰瑞,孙进华,李梅,等. 乌司他丁联合支气管镜肺泡灌洗防治大面积烧伤合并呼吸损伤患者肺部感染的效果及对氧化应激,炎症反应的影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 295(3): 63-68.
- [14] WANG C, NIE G, ZHUANG Y, *et al.* Inhibition of autophagy enhances cadmium-induced apoptosis in duck renal tubular epithelial cells[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 205: 111188.
- [15] 徐晓东,李慎,陈亚峰,等. miRNA-126 下调细胞骨架调控蛋白 Twinfilin-1 对心肌细胞肥大的抑制效应[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(22): 148-152.
- [16] LI L, LIU L, QU B, *et al.* Twinfilin 1 enhances milk bio-synthesis and proliferation of bovine mammary epithelial cells via the mTOR signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 492(3): 289-294.
- [17] SUN L L, CHENG M, XU X D. MicroRNA-30c inhibits pancreatic cancer cell proliferation by targeting twinfilin 1 and indicates a poor prognosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(42): 6311-6321.
- [18] 唐亚纯,许武军,陈仙,等. H2S 通过调控 iNOS/HO-1/Bax/Caspase3 轴对尿源性脓毒症所致急性肾损伤的保护作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(20): 2433-2437.
- [19] BANIK S, AKTER M, CORPUS BONDAD S E, *et al.* Carvacrol inhibits cadmium toxicity through combating against caspase dependent/independent apoptosis in PC12-cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 134: 110835.
- [20] 赵舒杨,雷艳杰,马世杰,等. 龙葵碱联合 KLF16 基因对胶质瘤细胞增殖,凋亡的影响及其机制研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 62(4): 61-67.

(收稿日期: 2021-04-20; 修回日期: 2021-06-03; 编辑: 黎仕娟)

(上接第 519 页)

- [14] KE B, WANG XN, LIU N, *et al.* Sonic hedgehog/Gli1 signaling pathway regulates cell migration and invasion via induction of epithelial-to-mesenchymal transition in gastric cancer [J]. *J Cancer*, 2020, 11(13): 3932-3943.
- [15] PARK J J, HAH Y S, RYU S, *et al.* Periostin plays a key role in radioresistance of head and neck cancer cells via epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(5): 2627-2635.
- [16] TEEUWSEN M, FODDE R. Wnt signaling in ovarian cancer stemness, EMT, and therapy resistance [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10): 1658.
- [17] KARIMI ROSHAN M, SOLTANI A, SOLEIMANI A, *et al.* Role of AKT and mTOR signaling pathways in the induction of epithelial-mesenchymal transition (EMT) process [J]. *Biochimie*, 2019, 165: 229-234.
- [18] 徐丹,李瑞阳,巩平,等. 大蒜素抑制胃癌细胞上皮-间质转化作用及其机制[J]. 医药导报, 2021, 40(3): 301-305.
- [19] ZHENG G, LYONS J G, TAN T K, *et al.* Disruption of E-cadherin by matrix metalloproteinase directly mediates epithelial-mesenchymal transition downstream of transforming growth factor-beta1 in renal tubular epithelial cells[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(2): 580-591.
- [20] GAO Y, GUAN Z, CHEN J, *et al.* CXCL5/CXCR2 axis promotes bladder cancer cell migration and invasion by activating PI3K/AKT-induced upregulation of MMP2/MMP9 [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(2): 690-700.
- [21] HUANG H, WU K, MA J, *et al.* Dopamine D2 receptor suppresses gastric cancer cell invasion and migration via inhibition of EGFR/AKT/MMP-13 pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 39: 113-120.

(收稿日期: 2021-03-31; 修回日期: 2022-02-25; 编辑: 黎仕娟)