

山茶花提取物抑制胶质瘤细胞 SW1088 增殖、 迁移和侵袭的机制研究*

程铃¹ 陈蓉¹ 李朝今¹ 曾力楠²

(1. 三六三医院药剂科, 四川 成都 610000; 2. 四川大学华西第二医院药剂科, 四川 成都 610041)

【摘要】 目的 探究山茶花提取物通过调控 miR-526b-3p 的表达抑制磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT) 信号通路抑制胶质瘤细胞 SW1088 增殖、迁移和侵袭的分子机制。方法 收集对数期 SW1088 细胞, 用浓度为 30、60、120 mg/L 的山茶花提取物处理细胞, 分别记为低剂量组、中剂量组、高剂量组, 以正常培养 SW1088 细胞作为对照组; 按照脂质体法将 miR-NC、miR-526b-3p 转染至 SW1088 细胞中分别记为 miR-NC 组、miR-526b-3p 组; 将 anti-miR-NC、anti-miR-526b-3p 转染至 SW1088 细胞中, 并加入高剂量山茶花提取物分别记为 anti-miR-NC+高剂量组、anti-miR-526b-3p+高剂量组。MTT、Transwell 分别检测细胞增殖活性和细胞迁移、侵袭能力; Western blot 检测细胞周期素 D1 (CyclinD1)、基质金属蛋白酶 2 (MMP2)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、磷酸化的 PI3K (p-PI3K)、磷酸化的 AKT (p-AKT) 蛋白表达水平; qRT-PCR 检测 miR-526b-3p 相对表达量。结果 山茶花提取物或过表达 miR-526b-3p 可降低胶质瘤细胞 SW1088 增殖活性, 同时降低细胞迁移数量、侵袭数量, 以及 CyclinD1、MMP2、MMP9 蛋白水平, 增加 miR-526b-3p 相对表达量。此外, 高剂量组可降低 SW1088 细胞中 p-PI3K、p-AKT 蛋白水平。抑制 miR-526b-3p 可减弱山茶花提取物对胶质瘤细胞 SW1088 增殖、迁移和侵袭以及 PI3K/AKT 信号通路的影响。结论 山茶花提取物可能通过调控 miR-526b-3p/PI3K/AKT 信号通路抑制胶质瘤细胞 SW1088 增殖、迁移和侵袭。

【关键词】 山茶花提取物; miR-526b-3p; PI3K/AKT 信号通路; 胶质瘤细胞

【中图分类号】 R329.2⁺8 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.12.004

The mechanism of *Camellia japonica* flower extract inhibiting the proliferation, migration and invasion of glioma cell line SW1088

CHENG Ling¹, CHEN Rong¹, LI Chaojin¹, ZENG Linan²

(1. Department of Pharmacy, 363 Hospital, Chengdu 610000, China;

2. Department of Pharmacy, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the molecular mechanism of *Camellia japonica* flower extract in inhibiting the proliferation, migration and invasion of glioma cell line SW1088 through regulating the expression of miR-526b-3p and inhibiting phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) / protein kinase B (AKT) signaling pathway. **Methods** Logarithmic SW1088 cells were collected and treated with 30, 60 and 120 mg/L *Camellia japonica* flower extract. The cells were classified as low-dose group, medium-dose group and high-dose group, and normal culture SW1088 cells were used as control group. SW1088 cells were divided into miR-NC group, miR-526b-3p group, anti-miR-NC+high-dose group and anti-miR-526b-3p+high-dose group. MTT, Transwell and Western blot were used to detect cell proliferation activity, migration and invasion, respectively. The protein expression levels of CyclinD1, matrix metalloproteinases 2 (MMP2), matrix metalloproteinases 9 (MMP9), phosphorylated PI3K (p-PI3K), and phosphorylated AKT (p-AKT) were measured. qRT-PCR was used to detect the relative expression of miR-526b-3p. **Results** *Camellia japonica* flower extract or overexpression of miR-526b-3p could reduce the proliferation activity of glioma cells SW1088, and reduce the number of cell migration and invasion, as well as the protein levels of CyclinD1, MMP2 and MMP9, and increase the relative expression

基金项目: 四川大学华西医院科技技术项目 (HX-H2105125)

引用本文: 程铃, 陈蓉, 李朝今, 等. 山茶花提取物抑制胶质瘤细胞 SW1088 增殖、迁移和侵袭的机制研究 [J]. 西部医学, 2023, 35(12): 1735-1739. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.12.004

level of miR-526b-3p. In addition, the levels of p-PI3K and p-AKT protein in SW1088 cells were decreased in the high-dose group. Inhibition of miR-526b-3p could weaken the effects of camellia japonica flower extract on proliferation, migration and invasion of glioma cells SW1088 and PI3K/AKT signaling pathway. **Conclusion** Camellia japonica flower extract may inhibit the proliferation, migration and invasion of glioma cell line SW1088 by regulating miR-526b-3p/PI3K/AKT signaling pathway.

【Key words】 Camellia japonica flower extract; miR-526b-3p; PI3K/AKT signaling pathway; Glioma cell

胶质瘤是一种起源于神经胶质细胞的颅内肿瘤,是中枢神经系统中最常见的恶性肿瘤,其治疗方式主要有手术切除,并加以结合放疗或化疗,但治疗效果欠佳,易出现复发等情况^[1]。因此,寻找治疗胶质瘤的药物具有重要意义。山茶花具有调胃、理气、散瘀等功效^[2]。有研究显示,山茶花挥发油对宫颈癌细胞 Hela、肝癌细胞 HepG2 的增殖有抑制作用,且呈剂量和时间依赖性^[3]。然而,关于山茶花提取物对胶质瘤细胞的影响与机制尚不清楚。据报道,在胶质瘤中 miR-526b-3p 表达降低,其表达与分级、KPS 评分及较差的预后有关,过表达 miR-526b-3p 能抑制胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭^[4]。磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(Protein kinase B, AKT) 信号通路是经典的信号转导途径,PI3K、AKT 磷酸化后能调节胶质瘤细胞生物学过程^[5]。研究显示,青藤碱酯衍生物可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路抑制胶质瘤细胞增殖和诱导凋亡^[6]。本研究以胶质瘤细胞 SW1088 为研究对象,探究山茶花提取物是否能够通过调控 miR-526b-3p/PI3K/AKT 信号通路影响胶质瘤细胞的恶性生物学行为。

1 材料与方法

1.1 细胞和主要试剂 山茶花购于浙江省大洋山,75%乙醇购于北京伊塔生物科技有限公司,山茶花提取物使用乙醇提取法进行提取。胶质瘤细胞 SW1088 购于中国科学院上海细胞库,胎牛血清、DMEM 培养基来源于美国的 Hyclone 公司, Lipofectamine 2000 试剂盒来源于美国 Invitrogen 公司,模拟物阴性对照(miR-NC)、miR-526b-3p 模拟物(miR-526b-3p)、抑制物阴性对照(anti-miR-NC)、miR-526b-3p 抑制物(anti-miR-526b-3p)、引物购于广州锐博生物科技有限公司,MTT 试剂盒、Transwell、BCA 试剂盒、ECL 试剂购于北京索莱宝公司,基质胶 Matrigel 购于美国 BD 公司,细胞周期素 D1(CyclinD1)抗体、基质金属蛋白酶 2(MMP2)抗体、基质金属蛋白酶 9(MMP9)抗体、磷酸化的 PI3K(p-PI3K)抗体、磷酸化的 AKT(p-AKT)抗体、 β -肌动蛋白(β -actin)抗体购于英国 Abcam 公司,羊抗兔 IgG 二抗、Trizol 试剂盒、TaqMan MicroRNA 试剂盒、荧光定量试剂盒购于美国 Ther-

mo Fisher 公司。

1.2 细胞分组 胶质瘤细胞 SW1088 在含有 10%胎牛血清的 DMEM 培养基中培养,在 5% CO₂ 环境中进行细胞培养,对应温度为 37 °C。收集对数期 SW1088 细胞接种 6 孔板中,将山茶花提取物浓度为 30、60、120 mg/L 处理细胞,分别记为低剂量组、中剂量组、高剂量组,以正常培养 SW1088 细胞作为对照组;按照脂质体法将 miR-NC、miR-526b-3p 转染 SW1088 细胞中,分别记为 miR-NC 组、miR-526b-3p 组;将 anti-miR-NC、anti-miR-526b-3p 转染至 SW1088 细胞中,加入高剂量山茶花提取物,分别记为 anti-miR-NC+高剂量组、anti-miR-526b-3p+高剂量组。细胞转染以 Lipofectamine 2000 试剂盒作为参照,细胞培养 48 h 进行实验。

1.3 qRT-PCR 检测 miR-526b-3p 相对表达量 利用 Trizol 试剂分离各组 SW1088 细胞中总 RNA, RNA 浓度、纯度检测后,借助 TaqMan MicroRNA 试剂盒,将其反转录合成 cDNA,以 cDNA 为模板,用荧光定量试剂盒进行扩增反应。反应体系为 10 μ L 的 2 \times TransStart[®]Green qPCR SuperMix,正、反引物各 0.5 μ L, cDNA 模板 2 μ L, RNase-Free H₂O 补充至 20 μ L。以 U6 做内参基因,使用 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 计算 miR-526b-3p 相对表达量。

1.4 MTT 检测细胞增殖活性 将 SW1088 细胞收集起来,接种在 96 孔板中,并依据 1.2 法处理后培养 48 h 时,加入 5 mg/mL(20 μ L)的 MTT 溶液,继续培养 4 h,每孔内加 150 μ L 的二甲基亚砷溶液,结晶完全溶解后,借助酶标仪于 490 nm 处,对细胞吸光度值(A)进行检测。

1.5 细胞迁移及侵袭检测 迁移和侵袭能力 迁移实验:以 Transwell 进行检测,将各组 SW1088 细胞实验中未含血清的完全培养基收集起来,其细胞密度对应 3 \times 10⁵ 个/mL,分别在 Transwell 上室、下室加细胞悬液、含血清的完全培养基,剂量分别对应 100、500 μ L,于培养箱中培养 24 h,取出小室,将未迁移的细胞轻轻擦掉,多聚甲醛固定细胞、结晶紫染色,时间分别为 30、20 min,倒置显微镜观察细胞迁移数量。侵袭实验:按比例将基质胶 Matrigel、培养基稀释,再取 50

μL 铺于 Transwell 上室,凝固 5 h 之后,后续的实验步骤同迁移实验一致。

1.6 Western blot 检测 CyclinD1、MMP2、MMP9、p-PI3K、p-AKT 蛋白表达水平 收集各组 SW1088 细胞在 PBS 内洗 2 次,加蛋白裂解试剂进行裂解细胞,BCA 试剂盒进行检测定量,以 10% SDS-PAGE 将蛋白样品分离,半干法转膜,室温下以脱脂奶粉封闭培养,时间为 2 h,分别加 CyclinD1(1:600)、MMP2(1:600)、MMP9(1:600)、p-PI3K(1:800)、p-AKT 抗体(1:800),4 °C 条件下,过夜孵育,第二日室温下孵育带有标记的羊抗兔 IgG 二抗(1:3000),时间为 2 h,使用 ECL 试剂显色,曝光。使用 Image-J 软件分析蛋白条带密度值,以 GAPDH 做内参基因。其中 p-PI3K、p-AKT 抗体只检测对照组、高剂量组、anti-miR-NC+高剂量组、anti-miR-526b-3p+高剂量组。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件对实验数据进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较以单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度山茶花提取物提高 miR-526b-3p 表达 与对照组相比,低剂量组、中剂量组、高剂量组 SW1088 细胞中 miR-526b-3p 相对表达量增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同浓度山茶花提取对 miR-526b-3p 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

Table 1 Extraction of different concentrations of camellia improves the expression of miR-526b-3p

组别	miR-526b-3p
对照组	1.00 ± 0.10
低剂量组	1.86 ± 0.14 ^①
中剂量组	2.43 ± 0.19 ^①
高剂量组	2.91 ± 0.22 ^①
F	212.719
P	<0.001

注:与对照组比较,① $P < 0.05$ 。

2.2 不同浓度山茶花提取物抑制 SW1088 细胞增殖、迁移和侵袭 与对照组相比,低剂量组、中剂量组、高剂量组 SW1088 细胞中 A 值降低,细胞迁移数量及侵袭数量减少($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同浓度山茶花提取物抑制 SW1088 细胞中 CyclinD1、MMP2、MMP9 蛋白表达 与对照组相比,低剂量组、中剂量组、高剂量组 SW1088 细胞中 CyclinD1、MMP2、MMP9 蛋白表达水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1、表 3。

2.4 miR-526b-3p 抑制 SW1088 细胞增殖、迁移和侵袭 miR-526b-3p 组 SW1088 细胞中 miR-526b-3p 相

表 2 不同浓度山茶花提取物对 SW1088 细胞增殖、迁移和侵袭的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

Table 2 Different concentrations of camellia extract inhibited the proliferation, migration and invasion of SW1088 cells

组别	A 值	细胞迁移数量(个)	细胞侵袭数量(个)
对照组	1.086 ± 0.10	205.00 ± 15.43	156.00 ± 12.54
低剂量组	0.902 ± 0.09 ^①	171.00 ± 12.91 ^①	131.00 ± 10.91 ^①
中剂量组	0.732 ± 0.07 ^①	128.00 ± 10.24 ^①	83.00 ± 7.54 ^①
高剂量组	0.613 ± 0.06 ^①	91.00 ± 7.63 ^①	61.00 ± 5.27 ^①
F	57.460	145.777	188.418
P	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,① $P < 0.05$ 。

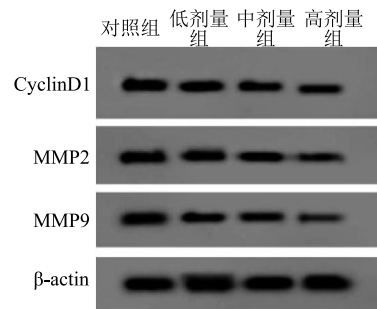


图 1 不同浓度山茶花提取物对 CyclinD1、MMP2 和 MMP9 蛋白表达 Figure 1 Expression of CyclinD1, MMP2 and MMP9 proteins detected by Western Blot

表 3 不同浓度山茶花提取物对 CyclinD1、MMP2 和 MMP9 蛋白表达水平 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

Table 3 Different concentrations of camellia extract inhibited the protein expression of CyclinD1, MMP2 and MMP9

组别	CyclinD1	MMP2	MMP9
对照组	0.89 ± 0.08	0.83 ± 0.08	0.71 ± 0.07
低剂量组	0.76 ± 0.07 ^①	0.72 ± 0.07 ^①	0.62 ± 0.05 ^①
中剂量组	0.61 ± 0.05 ^①	0.56 ± 0.05 ^①	0.46 ± 0.04 ^①
高剂量组	0.47 ± 0.04 ^①	0.41 ± 0.04 ^①	0.38 ± 0.03 ^①
F	77.513	79.013	81.545
P	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,① $P < 0.05$ 。

对表达量高于 miR-NC 组,细胞 A 值、细胞迁移数量、细胞侵袭数量,以及 CyclinD1、MMP2、MMP9 蛋白表达水平均低于 miR-NC 组($P < 0.05$)。见图 2、表 4。

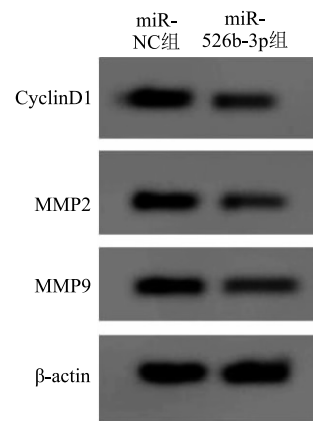


图 2 CyclinD1、MMP2 和 MMP9 蛋白表达 Figure 2 Expression of CyclinD1, MMP2 and MMP9 proteins detected by Western Blot

表 4 miR-526b-3p 对 SW1088 细胞增殖、迁移和侵袭及对 CyclinD1, MMP2 和 MMP9 蛋白表达水平的影响($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 4 miR-526b-3p inhibits the proliferation, migration and invasion of SW1088 cells

组别	miR-526b-3p	A 值	细胞迁移数量(个)	细胞侵袭数量(个)	CyclinD1	MMP2	MMP9
miR-NC 组	1.00±0.08	1.091±0.10	209.00±14.83	151.00±10.69	0.88±0.08	0.82±0.08	0.72±0.07
miR-526b-3p 组	1.89±0.13 ^①	0.563±0.05 ^①	95.00±8.52 ^①	73.00±6.13 ^①	0.45±0.05 ^①	0.39±0.04 ^①	0.36±0.03 ^①
<i>t</i>	17.492	14.168	19.996	18.989	13.674	14.423	14.181
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 miR-NC 组比较,① $P<0.05$ 。

2.5 anti-miR-526b-3p 可以减弱山茶花提取物对 SW1088 细胞增殖、迁移和侵袭的影响 anti-miR-526b-3p+高剂量组 SW1088 细胞中 miR-526b-3p 相对表达量低于 anti-miR-对照组+高剂量组,细胞 A 值、细胞迁移数量、细胞侵袭数量,以及 CyclinD1、MMP2、MMP9 蛋白表达水平均高于 anti-miR-对照组+高剂量组($P<0.05$)。见图 3、表 5。

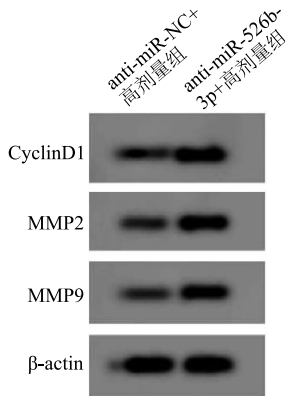


图 3 CyclinD1, MMP2 和 MMP9 蛋白表达

Figure 3 Expression of CyclinD1, MMP2 and MMP9 proteins

2.6 PI3K/AKT 信号通路蛋白表达情况 高剂量

表 5 anti-miR-526b-3p 对 SW1088 细胞增殖、迁移和侵袭及对 CyclinD1, MMP2 和 MMP9 蛋白表达水平的影响($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 5 Anti-miR-526b-3p attenuated the effects of camellia extract on the proliferation, migration and invasion of SW1088 cells

组别	miR-526b-3p	A 值	细胞迁移数量(个)	细胞侵袭数量(个)	CyclinD1	MMP2	MMP9
anti-miR-NC+高剂量组	1.00±0.09	0.616±0.06	93.00±8.25	63.00±5.19	0.48±0.04	0.40±0.04	0.37±0.03
anti-miR-526b-3p+高剂量组	0.46±0.04 ^①	1.125±0.10 ^①	218.00±17.56 ^①	138.00±11.61 ^①	0.92±0.08 ^①	0.85±0.08 ^①	0.72±0.07 ^①
<i>t</i>	16.449	13.094	19.328	17.693	14.758	15.093	13.787
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 anti-miR-NC+高剂量组比较,① $P<0.05$ 。

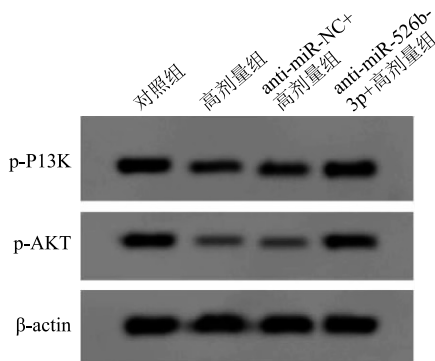


图 4 PI3K/AKT 信号通路蛋白表达情况

Figure 4 Protein expression of PI3K/AKT signaling pathway

组、anti-miR-NC+高剂量组 SW1088 细胞 p-PI3K、p-AKT 蛋白表达水平较对照组降低($P<0.05$); anti-miR-526b-3p+高剂量组 SW1088 细胞 p-PI3K、p-AKT 蛋白表达水平较 anti-miR-NC+高剂量组升高($P<0.05$)。见图 4、表 6。

3 讨论

胶质瘤是神经外科最常见的恶性肿瘤,与基因突变、遗传因素及环境因素有关,其发病率相对较低,但病死率、复发率高,治疗效果仍不理想^[7]。虽然目前胶质瘤治疗模式多样,但是患者预后生存期限并未显著提高^[8]。近年的研究显示,天然药物在治疗肿瘤上显现出独特优势^[9],如毛蕊花糖苷呈剂量效应关系抑制胶质瘤细胞增殖和侵袭,及上皮间质转化^[10]。另有研究发现,芦荟大黄素能抑制胶质瘤细胞增殖、侵袭和迁移,阻滞周期在 S 期^[11]。白头翁皂苷 D 具备抑制胶质瘤细胞有迁移、侵袭的作用,且能有效加速细胞凋亡进程^[12]。山茶花有抗炎、抗氧化及抗肿瘤等药理活性^[13-14]。本研究结果显示,不同浓度山茶花提取物对胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭发挥良好的抑制作用。CyclinD1 蛋白是特异性的周期蛋白,与细胞生长分化

表 6 PI3K/AKT 信号通路蛋白表达情况($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 6 Protein expression of PI3K/AKT signaling pathway

组别	p-PI3K	p-AKT
对照组	0.89±0.11	0.81±0.07
高剂量组	0.46±0.04 ^①	0.39±0.02 ^①
anti-miR-NC+高剂量组	0.48±0.05	0.37±0.03
anti-miR-526b-3p+高剂量组	0.91±0.08 ^②	0.79±0.07 ^②
<i>F</i>	98.389	191.135
<i>P</i>	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,① $P<0.05$;与 anti-miR-NC+高剂量组比较,② $P<0.05$ 。

有关,将细胞周期从 G1 期加速转向 S 期,继而使细胞增殖进程加快^[15]。MMP2、MMP9 为基质金属蛋白酶,其作用包括参与细胞外基质和基底膜降解过程,并加快肿瘤细胞迁移、侵袭进展^[16]。本研究发现,山茶花提取物能降低胶质瘤细胞中 CyclinD1、MMP2、MMP9 蛋白水平,且剂量依赖性,说明山茶花提取抑制胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭,可能与降低 CyclinD1、MMP2、MMP9 有关。

研究显示,在肝癌细胞中 miR-526b-3p 表达降低,其过表达能靶向抑制 TNKS2 进而抑制肝癌细胞增殖、迁移和侵袭^[17]。据报道,miR-526b-3p 在胶质瘤中表达降低,上调 miR-526b-3p 可抑制胶质瘤细胞增殖、迁移和血管形成^[18]。还有研究发现,miR-526b-3p 可通过下调 IGF2BP1 抑制胶质瘤细胞增殖和诱导凋亡^[19]。本研究结果显示,山茶花呈剂量依赖性增加 miR-526b-3p 表达量,提示山茶花提取物可能调控 miR-526b-3p 表达。将过表达 miR-526b-3p 转染胶质瘤细胞后,miR-526b-3p 表达上调,胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭能力均被抑制。另外,在高剂量山茶花提取物干预的基础上,下调 miR-526b-3p 表达能逆转高剂量山茶花提取物对胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响,提示山茶花提取可能调控 miR-526b-3p 表达影响胶质瘤细胞发展。PI3K/AKT 信号通路能调节多种生物学过程,如增殖、迁移、侵袭等,进而参与胶质瘤的发展^[20]。文献报道,PI3K/AKT 信号通路激活受到抑制,也会对胶质瘤细胞的增殖、迁移、侵袭产生抑制作用^[21]。在本研究中,高剂量山茶花提取物降低 p-PI3K、p-AKT 蛋白表达,将 anti-miR-526b-3p 转染细胞后加高剂量山茶花提取后,p-PI3K、p-AKT 蛋白表达上调,说明 PI3K/AKT 信号通路与山茶花提取调控 miR-526b-3p 影响胶质瘤细胞发展的有关。

4 结论

山茶花提取物可抑制胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭,作用机制可能与 miR-526b-3p/PI3K/AKT 信号通路有关。关于山茶花提取物与 PI3K/AKT 信号通路对胶质瘤细胞具体研究作用需要后一步实验研究。

【参考文献】

- [1] 许乐宜,张敏,孔令军,等. 脑胶质瘤细胞外泌体对血管新生的影响及其机制[J]. 西部医学, 2022, 34(4): 482-487.
- [2] 奕志英,高宏旗,张春雷,等. 山茶花、叶中抗氧化物质的提取及稳定性初步研究[J]. 香料香精化妆品, 2020, 1(2): 12-17.
- [3] 王前,吕芳,蒲凌奎,等. 山茶花挥发油对癌细胞 HeLa 和 HepG2 增殖抑制的初步研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(4): 820-821.
- [4] WU M, LI X, LIU Q, *et al.* miR-526b-3p serves as a prognostic factor and regulates the proliferation, invasion, and migration of glioma through targeting WEE1[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 3099-3110.
- [5] SHAHCHERAGHI S H, TCHOKONTE-NANA V, LOTFI M, *et al.* Wnt/beta-catenin and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in glioblastoma: Two main targets for drug design: A review[J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(15): 1729-1741.
- [6] ZHENG X, LI W, XU H, *et al.* Sinomenine ester derivative inhibits glioblastoma by inducing mitochondria-dependent apoptosis and autophagy by PI3K/AKT/mTOR and AMPK/mTOR pathway[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(11): 3465-3480.
- [7] 陈燕伟,马善波,张蕊. 血府逐瘀汤联合替莫唑胺对脑胶质瘤大鼠 ERK/MAPK 信号通路的调节作用[J]. 西部医学, 2021, 33(9): 1258-1263.
- [8] BAI J, VARGHESE J, JAIN R. Adult glioma WHO classification update, genomics, and imaging; what the radiologists need to know[J]. Top Magn Reson Imaging, 2020, 29(2): 71-82.
- [9] WANG J, QI F, WANG Z, *et al.* A review of traditional Chinese medicine for treatment of glioblastoma[J]. Biosci Trends, 2020, 13(6): 476-487.
- [10] 伍银月,邓燕红,殷锦锦,等. 毛蕊花糖苷通过下调 CD44 表达抑制胶质瘤细胞上皮间质转化和侵袭[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(20): 2066-2070.
- [11] 李向忠,李银,吴德文. 芦荟大黄素对体外胶质瘤细胞生物学行为的影响[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(11): 1458-1461.
- [12] 庞森,彭小聪,蔡春娥. 白头翁皂苷 D 对胶质瘤细胞转移和凋亡的影响及机制研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(6): 587-594.
- [13] 邹家丽,邓骛远,和七一,等. 山茶花中多酚提取的方法及其抗氧化活性测定研究[J]. 北方园艺, 2013(13): 103-107.
- [14] 黄明玉,罗胜勇. 山茶花总黄酮抗肿瘤作用的实验研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10(1): 3-5.
- [15] AHLIN C, LUNDGREN C, EMBRETSÉN-VARRO E, *et al.* High expression of cyclin D1 is associated to high proliferation rate and increased risk of mortality in women with ER-positive but not in ER-negative breast cancers[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 164(3): 667-678.
- [16] CUI N, HU M, KHALIL R A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 147: 1-73.
- [17] 赵克昌,吴世乐,刘林勋,等. miR-526b-3p 通过靶基因 TNKS2 调控肝癌细胞增殖、侵袭、迁移的分子机制探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(5): 755-760.
- [18] LIU X, SHEN S, ZHU L, *et al.* SRSF10 inhibits biogenesis of circ-ATXN1 to regulate glioma angiogenesis via miR-526b-3p/MMP2 pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 121.
- [19] ZHAN W L, GAO N, TU G L, *et al.* LncRNA LINC00689 promotes the tumorigenesis of glioma via mediation of miR-526b-3p/IGF2BP1 axis[J]. Neuromolecular Med, 2021, 23(3): 383-394.
- [20] WEI L, LI L, LIU L, *et al.* Knockdown of annexin-A1 inhibits growth, migration and invasion of glioma cells by suppressing the PI3K/Akt signaling pathway[J]. ASN Neuro, 2021, 13: 17590914211001218.
- [21] JI J W, ZHANG Y D, LAI Y J, *et al.* Mettl3 regulates the proliferation, migration and invasion of glioma cells by inhibiting PI3K/Akt signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(7): 3818-3828.

(收稿日期: 2022-10-28; 修回日期: 2023-10-13; 编辑: 黎仕娟)