

preventing ROSproduction and down-regulating the MAPK, NF- $\kappa$ B and AP-1signaling pathways [ J ]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(9): 1166-1172.

[ 12 ] 蔡 琨, 杨 娟, 杨翠萍, 等. 仙茅提取物对小鼠巨噬细胞 RAW264. 7 的诱导活化作用[ J ]. 中药药理与临床, 2017, 33(5): 87-91.

[ 13 ] Xu W, Zhou Q, Yao Y, *et al.* Inhibitory effect of Gardenblue blueberry ( *Vaccinium ashei* Reade ) anthocyanin extracts on lipopolysaccharide-stimulated inflammatory response in RAW 264. 7 cells [ J ]. *J Zhejiang University-Science B ( Biomed Biotechnol )*, 2016, 17(6): 425-436.

[ 14 ] Waltz P, Escobar D, Botero A M, *et al.* Nitrate/nitrite as critical mediators to limit oxidative injury and inflammation[ J ]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 23(4): 328-339.

[ 15 ] Campolo N, Bartesaghi S, Radi R. Metal-catalyzed protein tyrosine nitration in biological systems[ J ]. *Redox Rep*, 2014, 19(6): 221-231.

[ 16 ] Peng X X, Zhang S H, Wang X L, *et al.* Panax Notoginseng flower saponins ( PNFS ) inhibit LPS-stimulated NO overproduction and iNOS gene overexpression via the suppression of TLR4-mediated MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathways in RAW264. 7 macrophages [ J ]. *Chin Med*, 2015, 10 ( 1 ): 1-13.

[ 17 ] 石孟琼, 覃慧林, 张永峰, 等. 木瓜三萜对脂多糖诱导下 RAW264. 7 细胞炎症模型细胞因子的影响[ J ]. 中药药理与临床, 2016, 32(3): 76-80.

[ 18 ] 黎业科, 杨红梅, 孙朝跃, 等. 菊花超临界二氧化碳萃取物对脂多糖诱导 RAW264. 7 细胞炎症反应的保护作用[ J ]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(4): 489-493.

[ 19 ] 梁 皓, 赵文增. 重要炎症因子与冠心病的关系[ J ]. 实用诊断与治疗杂志, 2007, 21(5): 364-366.

[ 20 ] 黎友伦, 罗永艾, 王国治. 细胞因子及其受体在结核免疫中的作用[ J ]. 国外医学 ( 内科学分册), 2005, 32(4): 146-149; 167.

[ 21 ] Rukwied R, Chizh B A, Lorenz U, *et al.* Potentiation of nociceptive responses to low pH injections in humans by prostaglandin E2[ J ]. *J Pain*, 2007, 8(5): 443-451.

[ 22 ] 杨海燕, 王 健, 李振国, 等. 艾附暖宫软胶囊对大鼠实验性痛经模型的作用[ J ]. 中成药, 2019, 41(1): 208-210.

和厚朴酚抑制宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制

陈佳权<sup>1</sup>, 赵 欢<sup>1</sup>, 武晓萌<sup>2</sup>, 尹洪丽<sup>3</sup>, 艾恒玲<sup>1\*</sup>  
(1. 牡丹江医学院附属第二医院妇产科, 黑龙江 牡丹江 157000; 2. 牡丹江医学院附属第二医院药剂科, 黑龙江 牡丹江 157000; 3. 上海市徐汇区中心医院妇科, 上海 200030)

**摘要:** **目的** 探讨和厚朴酚抑制宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制。**方法** 采用 MTT 法、Transwell 法, 检测和厚朴酚 (5、10、15  $\mu$ g/mL) 治疗的宫颈癌细胞的抑制率和迁移侵袭。将 pcDNA 组 (转染 pcDNA)、pcDNA-THBS2 组 (转染 pcDNA-THBS2)、honokiol+pcDNA 组 (转染 pcDNA 并用 honokiol 处理)、honokiol+pcDNA-FAK 组 (转染 pcDNA-FAK 并用 honokiol 处理), 转染至 siha 细胞, Western blot 检测细胞中 THBS2、MMP-9 的蛋白表达。**结果** 与对照组比较, 和厚朴酚 (5、10、15  $\mu$ g/mL) 治疗的 siha 细胞中细胞增殖、迁移和侵袭均明显降低, MMP-9、THBS2 表达均明显升高; 过表达 THBS2 具有与和厚朴酚相同的抑制 siha 细胞增殖、迁移和侵袭的作用; 和厚朴酚、过表达 THBS2 均可明显的下调 siha 细胞中的 FAK 信号通路中 FAK 的表达, 失活 FAK 信号通路, 且过表达 FAK 可逆转和厚朴酚联合 THBS2 对 siha 细胞的增殖、迁移和侵袭抑制作用。**结论** 和厚朴酚可抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 其机制可能与上调 THBS2 失活 FAK 信号通路有关, 将可为和厚朴酚用于治疗宫颈癌奠定理论基础。

**关键词:** 和厚朴酚; THBS2; FAK 信号通路; 宫颈癌

**中图分类号:** R285. 5      **文献标志码:** B      **文章编号:** 1001-1528(2021)01-0214-05

**doi:**10. 3969/j.issn.1001-1528. 2021. 01. 044

和厚朴酚 (Honokiol) 是一种从木兰属植物的叶和树皮中分离得到的酚类天然化合物, 其对多种癌症均具有治疗作用而被广泛研究<sup>[1-2]</sup>。自古至今, 大量研究报道, 和厚朴酚在宫颈癌中具有治疗作用<sup>[3]</sup>, 但是其治疗作用的机制尚未完全明白。血小板反应蛋白 2 (Thrombospondin-2, THBS2) 在癌症的发生发展中具有重要作用<sup>[4]</sup>, 其中包括

收稿日期: 2019-09-01  
基金项目: 牡丹江市科学技术计划项目合同书 (Z2017s0048)  
作者简介: 陈佳权 (1981—), 男, 从事妇科肿瘤研究。Tel: 13836312752  
\* 通信作者: 艾恒玲 (1981—), 女, 硕士, 讲师, 从事高危妊娠和妇科肿瘤研究。Tel: 15945751832

宫颈癌。但是，和厚朴酚在宫颈癌中的作用与 THBS2 的关系尚未清楚。黏着斑激酶 (Focal adhesion kinase, FAK) 为是生长因子受体和整合素介导的信号的关键调控因子，通过其激酶活性调控正常细胞和癌细胞的基本过程<sup>[5]</sup>。FAK 的表达和活性增加发生在许多原发性和转移性癌症中，并且与较差的临床预后相关<sup>[6]</sup>。但是，和厚朴酚、THBS2 在宫颈癌中的作用是否与该通路相关，尚未有研究报道。本研究拟以宫颈癌细胞 siha 为研究对象，观察和厚朴酚、THBS2 对其增殖、迁移和侵袭的影响，揭示其作用机制与 FAK 信号通路相关，为和厚朴酚作为抗癌药的开发奠定理论基础。

### 1 材料与方法

1.1 材料 宫颈癌细胞 siha 购自美国 ATCC 公司 (BNCC252935)；和厚朴酚 (99.9%) 购自西安昊轩公司 (批号 20170203)；DMEM 培养基 (批号 20150523)、胎牛血清 (批号 20150521)、MTT (批号 20150623)、胰蛋白酶 (批号 20150712) 均购自美国 Sellect 公司；Lipofectamine™ 2000 (批号 20160103)、BCA 蛋白定量试剂盒 (批号 20160206)、逆转录试剂盒 (批号 20160305) 购自大连 Takara 公司；SDS-PAGE 试剂盒 (P0012A)、ECL 发光液 (批号 20160405) 和 RIPA 蛋白裂解液 (批号 20160412) 均购自碧云天生物技术公司；Matrigel 基质胶 (批号 20151203)、Transwell 小室 (批号 20151105) 购自美国 Corning 公司；兔抗人 THBS2 (sc-133061)、FAK (sc-271126)、MMP-9 (sc-21736) 抗体购自美国 Santa Cruz 公司；HRP 标记的山羊抗兔二抗 (ab171522) 购自美国 Abcam 公司；Trizol 试剂购自北京金全生物技术有限公司 (批号 20161002)；反转录 (批号 20160926) 与实时荧光定量 PCR 试剂盒 (批号 20160815) 购自北京天根生化科技有限公司。凝胶电泳仪器 DYCZ-24DN 购自北京海天友诚科技有限公司；Molecular Devices 酶标仪购自美谷分子仪器 (上海) 有限公司；X71 倒置相差显微镜购自日本奥林巴斯公司；7500 型荧光定量 PCR 仪购自美国 ABI 公司。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养 将宫颈癌细胞 siha 用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基，置于 37 ℃，5% CO<sub>2</sub> 的恒温培养箱中常规培养，待细胞生长至融合度 75% 左右，用胰蛋白酶消化约 1 min，按照 1 : 3 的比例更换培养基，每 2 d 传代一次。

1.2.2 细胞转染与分组 将和厚朴酚 (5、10、15 μg/mL) 处理 siha 细胞 48 h 分别标记为 5 μg/mL 组、10 μg/mL 组、15 μg/mL 组。将正常培养的 siha 细胞标记为对照组。将 pcDNA 组 (转染 pcDNA)、pcDNA-THBS2 组 (转染 pcDNA-THBS2)、和厚朴酚+pcDNA 组 (转染 pcDNA 并用和厚朴酚处理)、和厚朴酚+pcDNA-FAK 组 (转染 pcDNA-FAK 并用和厚朴酚处理)，用脂质体 Lipofectamine™ 2000 转染至 siha 细胞，转染 6 h 后，更换新鲜培养液继续培养 48 h，检测转染效率，转染成功后用于后续试验。

1.2.3 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测 TH-

BS2、FAK mRNA 表达 收集对照组、5 μg/mL 组、10 μg/mL 组、15 μg/mL 组、pcDNA 组、pcDNA-THBS2 组 siha 细胞，采用 Trizol 法提取细胞中的总 RNA，应用 Nano-drop2000c 超微量分光光度计检测 RNA 浓度。参照反转录试剂盒说明书将总 RNA 反转录合成 cDNA。THBS2 正向引物 5'-ACTGCCAGCTCCTCTTCAAT-3'，反向引物 5'-CATCAATGTCCACGGAGCAG-3'；FAK 正向引物 5'-CACGGAATCATGCCAGACAG-3'，反向引物 5'-TCATCAACCA CTGGCTGTC T-3'；GAPDH 正向引物 5'-AACGGATTGTGTCGTATTG-3'，反向引物 5'-GGAAGATGGTG ATG GGATT-3'，引物均由上海生工生物工程股份有限公司设计合成。以 cDNA 为模板进行 qRT-PCR 实验，参照实时荧光定量 PCR 试剂盒配置反应体系，反应条件为 95 ℃ 预变性 2 min，95 ℃ 变性 15 s，59 ℃ 退火 30 s，72 ℃ 延伸 30 s，共 40 次循环，THBS2、FAK 均以 GAPDH 为内参，采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算 THBS2、FAK mRNA 相对表达量。

1.2.4 MTT 法检测细胞抑制率 取适量“1.2.2”项下各组细胞，加入 20 μL 5 g/L MTT 溶液，培养 4 h，然后弃去上清，每孔加入 150 μL DMSO 振荡使结晶溶解，在 490 nm 波长下检测细胞吸光度 (A)。细胞抑制率 =  $[1 - A_{490\text{样品}} / A_{490\text{对照}}] \times 100\%$ 。

1.2.5 Transwell 法检测细胞迁移和侵袭 将 Transwell 小室置于孔上，放入细胞培养箱平衡 30 min。然后将各组细胞消化，用纯 RPMI 1640 培养基配制制成 5×10<sup>5</sup>/mL 细胞悬液。每个小室加入 200 μL 细胞悬液，即每孔细胞约为 1×10<sup>5</sup> 个。每组设置 3 个复孔，将 24 孔板放入 37 ℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 24 h 后取出上腔，棉签擦去上室膜上未迁移的细胞，PBS 洗涤 2 次，甲醇固定 30 min，自然晾干后用 1 g/L 结晶紫染液染色 20 min，弃染液，双蒸水洗 2 次，取出后于倒置显微镜下观察拍照 (400 倍)，计数上、下、左、右、中 5 个视野的总细胞数取平均值。

将转染成功的对数期细胞进行 Transwell 侵袭实验。基质胶和培养基按 1 : 8 比例稀释后 (60 μL) 铺于培养小室上，风干后备用，其他步骤同 Transwell 体外迁移实验。

1.2.6 Western blot 检测细胞中 THBS2、FAK、MMP-9 蛋白表达 收集细胞，加入裂解液，冰上裂解 30 min，12 000 r/min 离心 10 min，取上清置于 EP 管中，加入 5×SDS 上样缓冲液，沸水煮沸 10 min，电泳后用转膜仪将蛋白转移至 PVDF 膜，5% 脱脂奶粉将膜封闭 2 h，洗膜，加入 I 抗，4 ℃ 孵育过夜，洗膜，加 II 抗，4 ℃ 处理 2 h，加发光液曝光。

1.2.7 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行分析，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，2 组间比较采用 *t* 检验。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

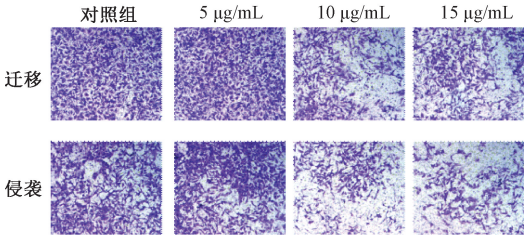
## 2 结果

2.1 和厚朴酚对宫颈癌细胞的抑制作用 如表 1 所示，与对照组比较，10、15 μg/mL 组 siha 细胞的抑制率均升高 (*P* < 0.05)。

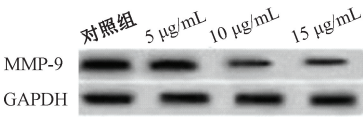
表 1 和厚朴酚对宫颈癌细胞抑制率的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=9$ )

组别	抑制率/%
对照组	8.12±0.81
和厚朴酚 5 μg/mL 组	10.19±1.12
和厚朴酚 10 μg/mL 组	50.06±5.02 *
和厚朴酚 15 μg/mL 组	61.34±6.15 *

注:与对照组比较, \*  $P<0.05$ 。



A. 和厚朴酚对宫颈癌细胞迁移及侵袭的影响



B. Western blot法检测MMP-9蛋白表达

图 1 和厚朴酚对宫颈癌细胞迁移及侵袭的影响

表 2 和厚朴酚对宫颈癌细胞迁移侵袭的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=9$ )

组别	迁移细胞数/ 个	侵袭细胞数/ 个	MMP-9
对照组	580±58.21	400±40.13	1.00±0.11
和厚朴酚 5 μg/mL 组	500±50.12	430±43.26	0.91±0.09
和厚朴酚 10 μg/mL 组	150±15.03 *	110±11.17 *	0.34±0.03 *
和厚朴酚 15 μg/mL 组	120±12.04 *	89±8.91 *	0.29±0.03 *

注:与对照组比较, \*  $P<0.05$ 。

2.3 和厚朴酚对宫颈癌细胞中 THBS2 表达的影响 如图 2、表 3 所示,与对照组比较,和厚朴酚 10、15 μg/mL 组 siha 细胞中 THBS2 mRNA 和蛋白表达均升高 ( $P<0.05$ )。

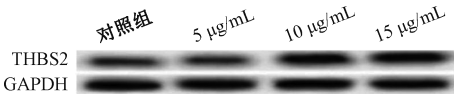
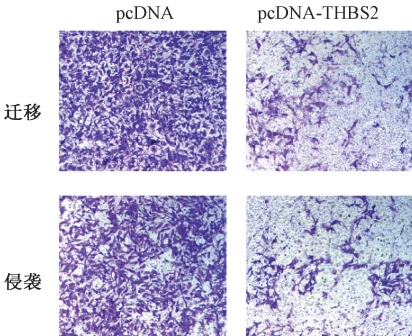


图 2 和厚朴酚处理的宫颈癌细胞中 THBS2 的蛋白表达



A. 过表达 THBS2 对宫颈癌细胞迁移及侵袭的影响

2.2 和厚朴酚对宫颈癌细胞迁移侵袭的影响 如图 1、表 2 所示,与对照组比较,和厚朴酚 10、15 μg/mL 组 siha 细胞的迁移细胞数和侵袭细胞数均减少, MMP-9 蛋白表达量降低 ( $P<0.05$ )。

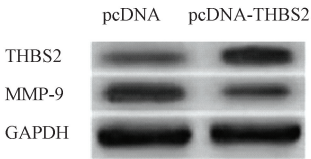
表 3 和厚朴酚对宫颈癌细胞中 THBS2 表达的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=9$ )

组别	THBS2 mRNA	THBS2 蛋白
对照组	1.00±0.13	1.00±0.12
和厚朴酚 5 μg/mL 组	1.21±0.12	1.14±0.11
和厚朴酚 10 μg/mL 组	8.33±0.84 *	4.31±0.43 *
和厚朴酚 15 μg/mL 组	8.89±0.89 *	6.22±0.62 *

注:与对照组比较, \*  $P<0.05$ 。

2.4 过表达 THBS2 对宫颈癌细胞增殖迁移侵袭的影响 如图 3、表 4 所示,与 pcDNA 组比较, pcDNA-THBS2 组 siha 细胞的抑制率升高,迁移细胞数和侵袭细胞数均降低, MMP-9 蛋白表达降低 ( $P<0.05$ )。

2.5 和厚朴酚、过表达 THBS2 对宫颈癌细胞中 FAK 信号通路的影响 用 10 μg/mL 和厚朴酚处理后的 siha 细胞标记为 honokiol 组。如图 4、表 5 所示,与对照组比较,



B. Western blot法检测THBS2、MMP-9蛋白表达

图 3 过表达 THBS2 对宫颈癌细胞迁移及侵袭的影响

表 4 过表达 THBS2 对宫颈癌细胞增殖迁移侵袭的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=9$ )

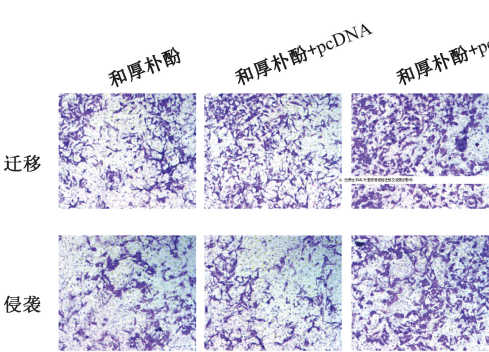
组别	THBS2 蛋白	MMP-9 蛋白	抑制率/%	迁移细胞数/个	侵袭细胞数/个
pcDNA 组	1.00±0.10	1.00±0.01	6.15±0.11	576±57.63	410±3
pcDNA-THBS2 组	3.82±0.38 *	0.19±0.02 *	89.21±6.35 *	90±9.35 *	65±6 *

注:与 pcDNA 组比较, \*  $P<0.05$ 。



图 4 和厚朴酚处理、过表达 THBS2 的宫颈癌细胞中 THBS2、FAK 的蛋白表达

honokiol 组 siha 细胞中 THBS2 蛋白表达升高, FAK mRNA、蛋白表达均升高; 与 pcDNA 组比较, pcDNA-THBS2 组 siha 细胞中 THBS2 蛋白表达升高, FAK mRNA 和蛋白表达均升高 ( $P<0.05$ )。



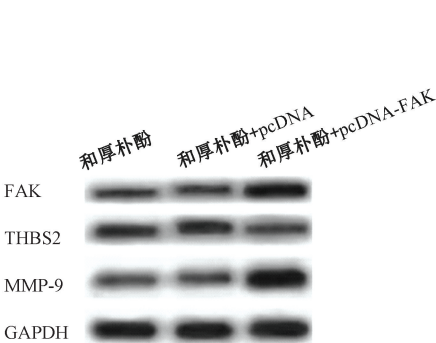
A. 过表达FAK对宫颈癌细胞迁移及侵袭的影响

表 5 和厚朴酚、过表达 THBS2 对宫颈癌细胞中 FAK 信号通路的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=9$ )

组别	THBS2 蛋白	FAK mRNA	FAK 蛋白
对照组	1.00±0.11	1.00±0.13	1.00±0.15
和厚朴酚组	7.91±0.79*	0.26±0.03*	0.15±0.02*
pcDNA 组	1.00±0.13	1.05±0.11	1.01±0.10
pcDNA-THBS2 组	12.31±1.23 <sup>#</sup>	0.23±0.02 <sup>#</sup>	0.11±0.01 <sup>#</sup>

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与 pcDNA 组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

2.6 过表达 FAK 逆转和厚朴酚对宫颈癌细胞增殖迁移侵袭的抑制作用 如图 5、表 6 所示, 与和厚朴酚+pcDNA 组比较, 和厚朴酚+pcDNA-FAK 组 siha 细胞中 FAK、MMP-9 的蛋白表达均升高, THBS2 蛋白表达、细胞抑制率降低, 迁移细胞数、侵袭细胞数均升高 ( $P<0.05$ )。



B. Western blot法检测THBS2、FAK、MMP-9蛋白表达

图 5 过表达 FAK 逆转和厚朴酚对宫颈癌细胞迁移及侵袭的抑制作用

表 6 过表达 FAK 逆转和厚朴酚对宫颈癌细胞迁移及侵袭的抑制作用 ( $\bar{x}\pm s, n=9$ )

组别	FAK 蛋白	THBS2 蛋白	MMP-9 蛋白	抑制率/%	迁移细胞数/个	侵袭细胞数/个
和厚朴酚组	1.00±0.10	1.00±0.11	1.00±0.13	49.36±4.94	149±14.92	101±10.11
和厚朴酚+pcDNA 组	1.03±0.11	1.03±0.12	1.01±0.15	51.12±5.12	155±15.53	105±10.54
和厚朴酚+pcDNA-FAK 组	3.59±0.36*	0.31±0.03*	5.03±0.51*	10.25±1.05*	358±35.82*	289±28.93*

注:与和厚朴酚+pcDNA 组比较,\* $P<0.05$ 。

3 讨论

和厚朴酚是中国传统药物厚朴中分离的化学式为  $C_{18}H_{18}O_2$  的一种化合物, 其具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化的功效<sup>[7-8]</sup>。和厚朴酚在肿瘤中的功能及机制研究受到关注。Banik 等<sup>[9]</sup>报道, 和厚朴酚可有效地预防多种肿瘤的生长, 如乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肝癌、肺癌、前列腺癌等。最近的研究表明, 这种植物化学物质可调节各种分子靶点, 其可单独使用或与其他化学治疗药物组合用于预防和治疗癌症。自古至今, 大量研究报道, 和厚朴酚在宫颈癌中具有治疗作用<sup>[10]</sup>。和厚朴酚在宫颈癌中的作用机制有调控 miRNA、p38 信号通路<sup>[11]</sup>。本研究运用 MTT 法、Transwell 法检测了和厚朴酚治疗的宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭发现, 和厚朴酚可呈浓度依赖性抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 最适浓度为 10  $\mu\text{g/mL}$ , 这些结果均与前人所作的实验结果相一致; 深入研究发现, 和厚朴酚可上调宫颈癌细胞中 THBS2 的表达, 这是国内外首次发现, 和厚朴酚的作用机制可能与调控 THBS2 的表达相关, 这为和厚朴

酚的临床治疗的应用提供了理论参考。

THBS2 在多种晚期癌症中出现异常表达, 尤其宫颈癌。Zhou 等<sup>[12]</sup>在研究中报道, THBS2 在宫颈癌组织和细胞中的表达明显下调, 且其为 miR-20a 的靶标, THBS2 的敲减可消除宫颈癌细胞中 miR-20a 抑制剂介导的抗增殖、促凋亡和抗自噬作用。Wei 等<sup>[13]</sup>、Wu 等<sup>[14]</sup>在宫颈癌的研究中发现, THBS2 可被 miR-221-3p 直接靶向负调控, 进而参与宫颈癌或宫颈鳞癌的转移和血管生成。本研究结果发现, THBS2 在和厚朴酚治疗的宫颈癌细胞中表现出明显的上调, 并且过表达 THBS2 具有与和厚朴酚相同的抑制宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭的作用, 这说明 THBS2 在宫颈癌中具有抑制癌症进一步恶化的作用, 并且和厚朴酚可增强这种作用。重要的是, 我们发现, 和厚朴酚或过表达 THBS2 均可抑制宫颈癌中 FAK 信号通路的活性, 推测该通路可能参与宫颈癌的恶性化进展。

FAK 信号通路可整合多条下游信号通路, 包括 FAK-PI3K、FAK-MAPK、FAK-GTPase、FAK-p53 等, 其在肿瘤

的恶性化进展中具有重要的作用<sup>[15-16]</sup>报道，纤维连接蛋白可通过激活 FAK 信号通路促进宫颈癌的发生发展。Zhou 等<sup>[17]</sup>、郝臻凤等<sup>[18]</sup>报道，FAK 在宫颈癌中的表达显著升高，并与宫颈癌的分期、浸润、转移程度呈正相关。本研究的结果发现，和厚朴酚治疗、过表达 THBS2 在宫颈癌中具有相同的失活 FAK 信号通路的作用，并且过表达 FAK 的宫颈癌细胞中，THBS2 表达明显下调，宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力均得到增强，这说明不仅和厚朴酚联合 THBS2 可失活 FAK 信号通路，相反，FAK 信号通路也可逆向调控和厚朴酚联合 THBS2 的抗宫颈癌作用，揭示了和厚朴酚联合 THBS2 的抑制宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭的作用可能与失活 FAK 信号通路密切相关。

综上所述，和厚朴酚联合 THBS2 可抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭，其机制可能与失活 FAK 信号通路有关，为和厚朴酚用于宫颈癌的治疗提供更多依据。

# 参考文献：

[ 1 ] Pan J, Lee Y, Wang Y A, *et al.* Honokiol targets mitochondria to halt cancer progression and metastasis[ J ]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(6) : 1383-1395.

[ 2 ] Gowda A S P, Suo Z C, Spratt T E. Honokiol inhibits DNA polymerases  $\beta$  and  $\lambda$  and increases bleomycin sensitivity of human cancer cells[ J ]. *Chem Res Toxicol*, 2017, 30(2) : 715-725.

[ 3 ] Hyun S, Kim M S, Song Y S, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonist 4-*O*-methylhonokiol induces apoptosis by triggering the intrinsic apoptosis pathway and inhibiting the PI3K/Akt survival pathway in SiHa human cervical cancer cells[ J ]. *J Microbiol Biotechnol*, 2015, 25(3) : 334-342.

[ 4 ] Czekierdowski A, Czekierdowska S, Danilos J, *et al.* Microvessel density and CpG island methylation of the THBS2 gene in malignant ovarian tumors[ J ]. *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59(4) : 53-65.

[ 5 ] Yoon H, Dehart J P, Murphy J M, *et al.* Understanding the roles of FAK in cancer: inhibitors, genetic models, and new insights[ J ]. *J Histochem Cytochem*, 2015, 63(2) : 114-128.

[ 6 ] Lee B Y, Timpson P, Horvath L G, *et al.* FAK signaling in human cancer as a target for therapeutics[ J ]. *Pharmacol Ther*,

2015, 146(1) : 132-149.

[ 7 ] Rauf A, Patel S, Imran M, *et al.* Honokiol: an anticancer lignan[ J ]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107(1) : 555-562.

[ 8 ] Sarrica A, Kirika N, Romeo M, *et al.* Safety and toxicology of magnolol and honokiol[ J ]. *Planta Med*, 2018, 84 ( 16 ) : 1151-1164.

[ 9 ] Banik K, Ranaware A M, Deshpande V, *et al.* Honokiol for cancer therapeutics: A traditional medicine that can modulate multiple oncogenic targets[ J ]. *Pharmacol Res*, 2019, 144: 192-209.

[ 10 ] 徐雅杰, 张志强, 于 鹤. 和厚朴酚通过上调 miR-99a/b 抑制 HeLa 细胞增殖和侵袭[ J ]. *医学研究杂志*, 2018, 47 ( 11 ) : 101-106.

[ 11 ] 谢 雷, 秦 斌, 张晓坤, 等. 和厚朴酚调控 P38 信号通路诱导人宫颈癌 Hela 细胞凋亡的实验研究[ J ]. *时珍国医国药*, 2012, 23(12) : 2958-2960.

[ 12 ] Zhou Q H, Dong J J, Luo R Y, *et al.* MicroRNA-20a regulates cell proliferation, apoptosis and autophagy by targeting thrombospondin 2 in cervical cancer[ J ]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 844(1) : 102-109.

[ 13 ] Wei W F, Zhou C F, Wu X G, *et al.* MicroRNA-221-3p, a TWIST2 target, promotes cervical cancer metastasis by directly targeting THBS2[ J ]. *Cell Death Disease*, 2017, 8(12) : 3220.

[ 14 ] Wu X G, Zhou C F, Zhang Y M, *et al.* Cancer-derived exosomal miR-221-3p promotes angiogenesis by targeting THBS2 in cervical squamous cell carcinoma[ J ]. *Angiogenesis*, 2019, 22(3) : 397-410.

[ 15 ] Roy-Luzarraga M, Hodivala-Dilke K. Molecular pathways: endothelial cell FAK-a target for cancer treatment[ J ]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(15) : 3718-3724.

[ 16 ] Lv P C, Jiang A Q, Zhang W M, *et al.* FAK inhibitors in cancer, a patent review[ J ]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, 28(2) : 139-145.

[ 17 ] Zhou Y Z, Shu C Z, Huang Y. Fibronectin promotes cervical cancer tumorigenesis through activating FAK signaling pathway[ J ]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(7) : 10988-10997.

[ 18 ] 郝臻凤, 王 娟, 周留林, 等. FAK 在宫颈癌中的表达及临床意义[ J ]. *扬州大学学报 ( 农业与生命科学版)*, 2016, 37(4) : 21-26.