

- preventing ROS production and down-regulating the MAPK, NF- κ B and AP-1 signaling 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- κ 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¹, 赵欢¹, 武晓萌², 尹洪丽³, 艾恒玲^{1*}

(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 μ 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 μ 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^[1-2]。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^[3], 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^[4], 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^[5]。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^[6]。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Select公司;LipofectamineTM2000(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试剂购自北京全式金生物技术有限公司(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DYZC-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%CO₂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LipofectamineTM2000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Nanodrop2000c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'-CAT-CAATGTCCACGGAGCAG-3';FAK正向引物5'-CACGGAAT-CATGCCAGACAG-3',反向引物5'-TCATCAACCA CTGGCT-GTC T-3';GAPDH正向引物5'-AACGGATTGGTCTATTG-3',反向引物5'-GGAAGATGGT 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^{-ΔΔCt}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-A₄₉₀样品/A₄₉₀对照]×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培养基配制成5×10⁵/mL细胞悬液。每个小室加入200 μL细胞悬液,即每孔细胞约为1×10⁵个。每组设置3个复孔,将24孔板放入37℃、5%CO₂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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组	10.19±1.12
和厚朴酚 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组	50.06±5.02*
和厚朴酚 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组	61.34±6.15*

注:与对照组比较, * $P<0.05$ 。

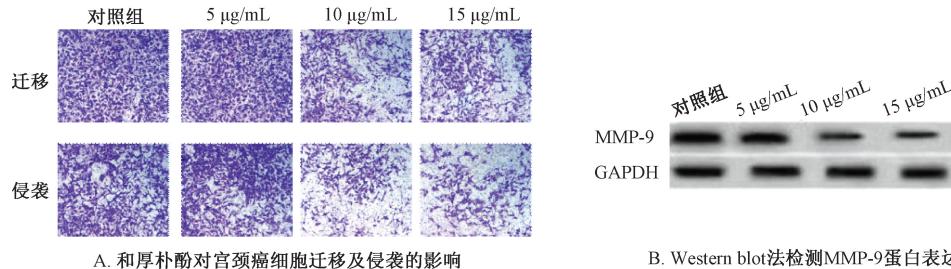


图1 和厚朴酚对宫颈癌细胞迁移及侵袭的影响

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	5 $\mu\text{g}/\text{mL}$		
对照组	580±58.21	400±40.13	1.00±0.11	
和厚朴酚 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组	500±50.12	430±43.26	0.91±0.09	
和厚朴酚 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组	150±15.03*	110±11.17*	0.34±0.03*	
和厚朴酚 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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

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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组	1.21±0.12	1.14±0.11
和厚朴酚 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组	8.33±0.84*	4.31±0.43*
和厚朴酚 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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,

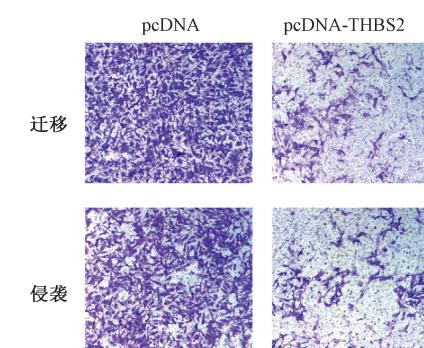


图3 过表达 THBS2 对宫颈癌细胞迁移及侵袭的影响

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)

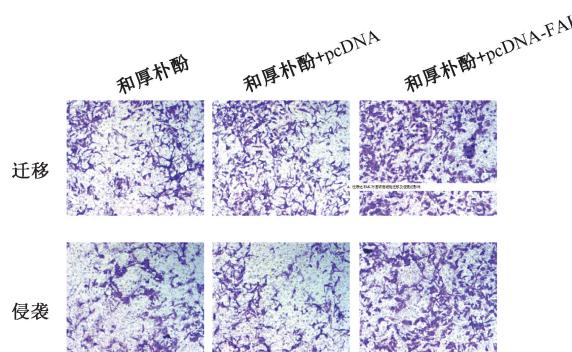
组别	THBS2 蛋白	MMP-9 蛋白	抑制率/%	迁移细胞数/个	侵袭细胞数/个
pcDNA 组	1.00±0.10	1.00±0.01	6.15±0.11	576±57.63	410±3
pcDNA-THBS2 组	3.82±0.38*	0.19±0.02*	89.21±6.35*	90±9.35*	65±6*

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 ($P<0.05$)。



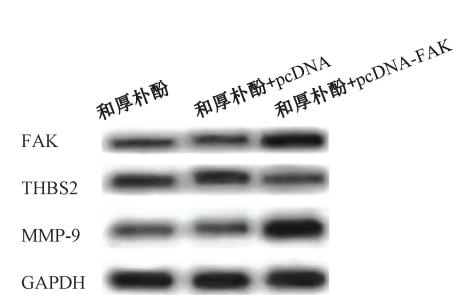
A. 过表达FAK对宫颈癌细胞迁移及侵袭的影响

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 [#]	0.23±0.02 [#]	0.11±0.01 [#]

注:与对照组比较, $^*P<0.05$; 与 pcDNA 组比较, $^{\#}P<0.05$ 。

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^[7-8]。和厚朴酚在肿瘤中的功能及机制研究受到关注。Banik 等^[9]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^[10]。和厚朴酚在宫颈癌中的作用机制有调控 miRNA、p38 信号通路^[11]。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 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$, 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^[12]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^[13]、Wu 等^[14]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

的恶化进展中具有重要的作用^[15-16]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^[17]、郝臻凤等^[18]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 β and λ 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- γ 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.