

连翘醇提物对肺癌 NCI-H226 细胞增殖、迁移及侵袭的影响[△]

黄玉龙^{1*}, 陈学武^{2#}, 王芳婷¹, 张晶¹, 陈蔼莹²(1. 海口市中医医院肺病科, 海口 570216; 2. 海南省中医院肿瘤科, 海口 570200)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)15-1821-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.15.06



摘要 目的 探究连翘醇提物对肺癌 NCI-H226 细胞增殖、迁移、侵袭的影响。方法 以肺癌 NCI-H226 细胞为研究对象, 将细胞分为对照组, 连翘醇提物低、中、高浓度组(5、10、20 mg/mL), 激活剂组[10 mg/mL 连翘醇提物+0.5 μmol/L 核因子 κB(NF-κB) 信号通路激活剂 PMA], 抑制剂组(10 mg/mL 连翘醇提物+10 μmol/L NF-κB 信号通路抑制剂 BAY 11-7082), 阳性对照组(20 μg/mL 顺铂), 除对照组细胞不作干预外, 其余各组细胞加入相应药物培养 24 h。检测细胞增殖、迁移、侵袭情况, 并计算增殖率、迁移率、侵袭细胞数; 检测细胞中 NF-κB p65、NF-κB 抑制蛋白 α(IκBα)、磷酸化 NF-κB p65(p-NF-κB p65)、磷酸化 IκBα(p-IκBα) 蛋白表达水平。结果 与对照组比较, 连翘醇提物各浓度组和阳性对照组细胞的增殖率、迁移率、侵袭细胞数以及细胞中 p-IκBα、p-NF-κB p65 蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$); 与连翘醇提物中浓度组比较, 抑制剂组细胞增殖率、迁移率、侵袭细胞数及细胞中上述蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$), 而激活剂组均显著升高($P < 0.05$)。结论 连翘醇提物可抑制肺癌 NCI-H226 细胞增殖、迁移和侵袭, 其作用机制可能与抑制 NF-κB 信号通路有关。

关键词 连翘醇提物; 肺癌; 核因子 κB; 增殖; 迁移; 侵袭

Effects of *Forsythia suspensa* ethanol extract on the proliferation, migration and invasion of lung cancer cells NCI-H226

HUANG Yulong¹, CHEN Xuewu², WANG Fangting¹, ZHANG Jing¹, CHEN Aiyong² (1. Dept. of Pulmonary Disease, Haikou Hospital of TCM, Haikou 570216, China; 2. Dept. of Tumor, Hainan Hospital of TCM, Haikou 570200, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the effects of *Forsythia suspensa* ethanol extract on the proliferation, migration and invasion of lung cancer cells NCI-H226. **METHODS** As research objects, lung cancer cells NCI-H226 were divided into control group, *F. suspensa* ethanol extract low-, medium- and high-concentration groups (5, 10, 20 mg/mL), activator group [10 mg/mL *F. suspensa* ethanol extract+0.5 μmol/L nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling pathway activator PMA], inhibitor group (10 mg/mL *F. suspensa* ethanol extract+10 μmol/L NF-κB signaling pathway inhibitor BAY 11-7082) and positive control group (20 μg/mL cisplatin). Except for the control group of cells without intervention, all other groups of cells were cultured with corresponding drugs for 24 hours; the proliferation, migration and invasion of cells were all detected, and the proliferation rate, migration rate, and the number of invading cells were also calculated; protein expressions of NF-κB p65, NF-κB inhibitory protein α (IκBα), phosphorylated NF-κB p65 (p-NF-κB p65) and phosphorylated IκBα (p-IκBα) were determined. **RESULTS** Compared with control group, the proliferation rate, migration rate, and the number of invading cells as well as the protein expressions of p-IκBα and p-NF-κB p65 were decreased significantly in *F. suspensa* ethanol extract groups and positive control group ($P < 0.05$). Compared with *F. suspensa* ethanol extract medium-concentration group, the proliferation rate, migration rate, and the number of invading cells as well as above protein expressions were all decreased significantly in inhibitor group ($P < 0.05$), while those of activator group were increased significantly ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS** *F. suspensa* ethanol extract can inhibit the proliferation, migration and invasion of lung cancer cells NCI-H226, and the mechanism of which may be related to the inhibition of NF-κB signaling pathway.

KEYWORDS *Forsythia suspensa* ethanol extract; lung cancer; NF-κB; proliferation; migration; invasion

[△] 基金项目 海南省自然科学基金高层次人才项目 (No. 821RC719)

* 第一作者 副主任中医师, 硕士。研究方向: 中医内科学临床研究。电话: 0898-36633580。E-mail: 787974458@qq.com

通信作者 副主任中医师, 硕士。研究方向: 中西医结合肿瘤治疗。电话: 0898-66121058。E-mail: 414831007@qq.com

肺癌是一种原发性的肺部恶性肿瘤, 病死率在肿瘤中居前列^[1]。部分肺癌确诊时已是中晚期, 临床常以免疫治疗、靶向治疗、放化疗等多种手段进行干预, 但 5 年生存率仍较低, 因此寻找能有效治疗肺癌的新型药物具

有重要的意义^[2]。近年来,中医药在肿瘤治疗中越来越受到重视,其在提高肿瘤患者生活质量、预防转移复发、防治多药耐药、减毒增效方面发挥了重要作用,充分体现了中医药在肿瘤治疗中的优势^[3]。

中医学者认为肺癌之标实以热毒为甚,热毒当为肿瘤发生、发展的重要原因之一,故清热解毒之法治疗肺癌当行之有效^[4]。连翘为木犀科植物连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl 的干燥果实,为传统常用清热解毒药。相关文献报道,连翘醇提物具有广谱抗肿瘤活性,对肾癌细胞^[5]、食管癌细胞^[6]等多种癌细胞具有明显的抑制作用。核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 信号通路是一条与癌细胞发生、发展相关的经典通路^[7],可调控食管癌^[8]、肺癌^[9]、胰腺癌^[10]等多种肿瘤细胞的恶性生物学进程。朱帅旗等^[11]的研究也论述了靶向 NF- κ B 疗法能够抑制非小细胞肺癌的生长和转移,并增强抗肿瘤免疫应答。基于此,本研究以肺癌 NCI-H226 细胞为研究对象,并基于 NF- κ B 信号通路探讨连翘醇提物对该细胞增殖、迁移和侵袭的影响,以期连翘醇提物治疗肺癌提供实验数据支撑。

1 材料

1.1 主要仪器

MCO18AIC 型二氧化碳培养箱购自日本 Sanyo 公司;MF52-N 型倒置荧光显微镜购自广州市明美光电技术有限公司;IMARK 型酶标仪、Chemi Doc 型凝胶成像系统购自美国 Bio Rad 公司。

1.2 主要药品与试剂

连翘醇提物(批号 20190203,质量浓度为 1 mg/L)购自天津美伦医药集团有限公司;顺铂、NF- κ B 信号通路抑制剂 BAY 11-7082(纯度均大于 98%,批号分别为 N03GS166211、J07HS173399)购自上海源叶生物科技有限公司;NF- κ B 信号通路激活剂 PMA(纯度 \geq 98%,批号 0000112801)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;胎牛血清(批号 2176404)购自美国 Gibco 公司;F-12K 培养基、RIPA 裂解液、CCK-8 试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司;5-乙炔基-2' 脱氧尿嘧啶核苷(EdU)细胞增殖检测试剂盒(批号 042621211123)购自上海碧云天生物技术有限公司;鼠抗人 NF- κ B 抑制蛋白 α (NF- κ B inhibitor protein alpha, I κ B α)、NF- κ B p65、磷酸化 I κ B α (p-I κ B α)、磷酸化 NF- κ B p65 (p-NF- κ B p65)、 β -actin(一抗)和辣根过氧化物酶标记的山羊抗鼠 IgG(二抗)(批号分别为 10021317、10021394、10021301、10021309、10021787、20000374)购自美国 CST 公司。

1.3 细胞株

本研究所用肺癌 NCI-H226 细胞购自中国科学院生物化学与细胞生物研究所。

2 方法

2.1 NCI-H226 细胞培养

取出冻存的 NCI-H226 细胞进行复苏后,加入 F-12K 培养基(含 10% 胎牛血清、1% 青-链霉素)中,置于 37 °C、5% CO₂ 条件下培养,取对数生长期的 NCI-H226 细胞用于实验。

2.2 NCI-H226 细胞增殖率的检测

取对数生长期细胞调整密度至 2×10^5 个/mL,再接种至 96 孔板中,然后分为对照组,连翘醇提物低、中、高浓度组(5、10、20 mg/mL,质量浓度根据前期预实验结果设置),激活剂组(10 mg/mL 连翘醇提物+0.5 μ mol/L NF- κ B 信号通路激活剂 PMA^[12]),抑制剂组(10 mg/mL 连翘醇提物+10 μ mol/L NF- κ B 信号通路抑制剂 BAY 11-7082^[13]),阳性对照组(20 μ g/mL 顺铂^[14])。除对照组细胞不作干预外,其余各组细胞加入相应药物,置于 37 °C、5% CO₂ 条件下培养 24 h,每组设 3 个复孔。根据 EdU 细胞增殖检测试剂盒说明书方法处理,采用荧光显微镜拍照,再用 Image J 软件处理图片,以阳性染色细胞(红色)占总细胞(蓝色)的百分比表示细胞增殖率。

2.3 NCI-H226 细胞迁移能力的检测

取对数生长期细胞调整密度至 2×10^5 个/mL,再接种至 6 孔板中,按“2.2”项下方法分组后,置于 37 °C、5% CO₂ 条件下培养;当细胞密度达 90% 时,用枪头于孔板底部进行划痕,然后加入相应药物培养 24 h,每组设 3 个复孔。采用显微镜拍照记录各组细胞 0、24 h 时的划痕情况,并记录这两个时间点时的融合面积,分别记为 S_0 与 S_{24} ,再计算细胞迁移率,细胞迁移率(%) = $(S_0 - S_{24}) / S_0 \times 100\%$ 。

2.4 NCI-H226 细胞侵袭能力的检测

采用 Transwell 小室法进行检测。取对数生长期细胞按“2.2”项下方法分组、给药、培养后,以胰酶消化,离心后用无血清培养基重悬细胞,调整细胞密度至 3×10^5 个/mL。将装有上述细胞的 24 孔板放入 Transwell 小室,上室加入无血清培养基 200 μ L,下室加入含 10% 血清的培养基 500 μ L,每组设 3 个复孔。培养 24 h 后弃上清液,擦去上室细胞,以 4% 甲醇固定下室细胞,以 0.1% 结晶紫染色 10 min,清洗 3 次,将 Transwell 小室置于显微镜下,每孔随机选 5 个不同区域,采用显微镜观察拍照,并以 Image J 软件计算侵袭细胞数。

2.5 NCI-H226 细胞中 NF- κ B 信号通路相关蛋白表达水平的检测

取对数生长期细胞调整密度至 2×10^5 个/mL, 再接种至 96 孔板中, 按“2.2”项下方法分组、给药、培养后, 加入裂解液提取总蛋白, 采用 BCA 法测定蛋白含量, 然后进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转膜, 封闭 2 h; 加入 I κ B α 、NF- κ B p65、p-I κ B α 、p-NF- κ B p65、 β -actin 一抗(稀释度分别为 1:500、1:2 000、1:500、1:500、1:25 000), 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, 洗涤后加入二抗孵育 2 h; 洗涤后加入显影液, 使用凝胶成像系统拍照记录, 实验重复 3 次。以目的蛋白与内参蛋白的灰度值比值表示其表达水平。

2.6 统计学方法

采用 GraphPad Prism 8 软件进行数据分析。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, 组间

两两比较采用 Tukey 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 连翘醇提物对 NCI-H226 细胞增殖能力的影响

与对照组比较, 连翘醇提物各浓度组和阳性对照组细胞增殖率均显著降低 ($P < 0.05$)。与连翘醇提物中浓度组比较, 抑制剂组细胞增殖率显著降低 ($P < 0.05$), 而激活剂组显著升高 ($P < 0.05$)。结果见图 1(连翘醇提物低、高浓度组图略)、表 1。

3.2 连翘醇提物对 NCI-H226 细胞迁移能力的影响

与对照组比较, 连翘醇提物各浓度组与阳性对照组细胞迁移率均显著降低 ($P < 0.05$)。与连翘醇提物中浓度组比较, 抑制剂组细胞迁移率显著降低 ($P < 0.05$), 而激活剂组显著升高 ($P < 0.05$)。结果见图 2(连翘醇提物低、高浓度组图略)、表 1。

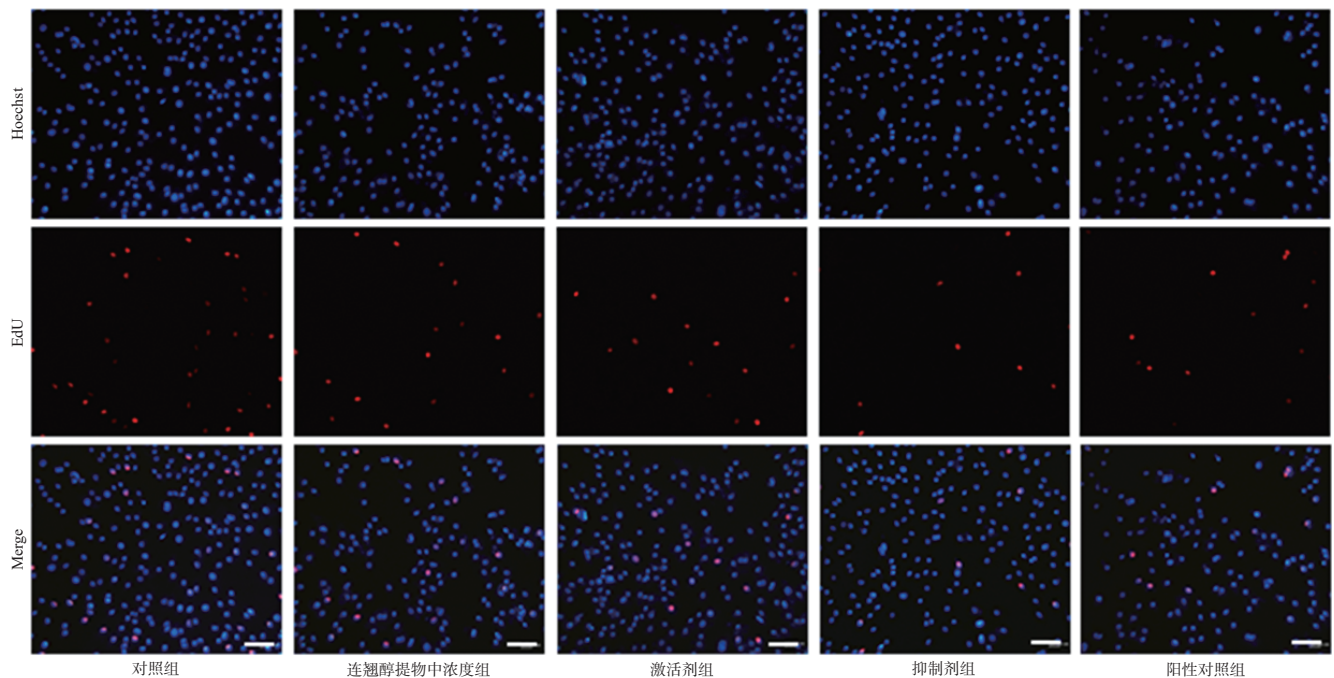


图 1 连翘醇提物对 NCI-H226 细胞增殖影响的荧光显微图(比例尺 = 100 μ m)

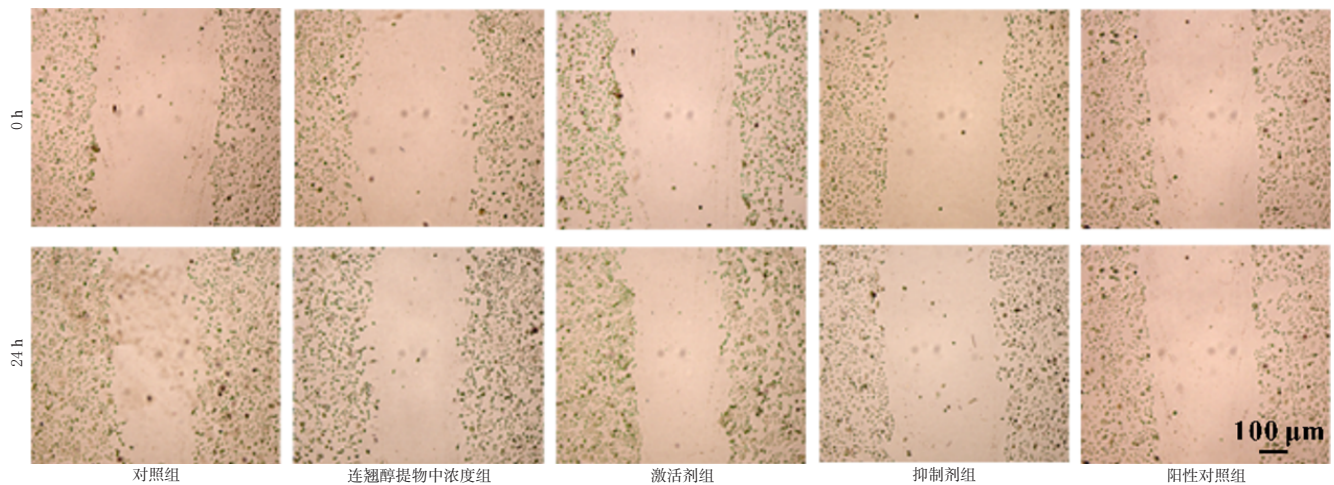


图 2 连翘醇提物对 NCI-H226 细胞迁移影响的显微图

表1 各组细胞增殖率、迁移率和侵袭细胞数的检测结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	增殖率/%	迁移率/%	侵袭细胞数/个
对照组	28.70 ± 0.61	30.50 ± 1.30	87.33 ± 1.53
连翘醇提取物低浓度组	20.17 ± 1.53 ^a	26.30 ± 1.02 ^a	70.67 ± 2.08 ^a
连翘醇提取物中浓度组	10.67 ± 0.40 ^a	14.47 ± 0.76 ^a	44.33 ± 2.08 ^a
连翘醇提取物高浓度组	4.80 ± 0.62 ^a	2.99 ± 0.45 ^a	15.00 ± 1.00 ^a
激活剂组	13.00 ± 0.56 ^b	18.85 ± 0.89 ^b	56.00 ± 1.00 ^b
抑制剂组	5.33 ± 0.61 ^b	5.93 ± 0.38 ^b	18.00 ± 1.00 ^b
阳性对照组	9.27 ± 0.61 ^a	3.36 ± 0.39 ^a	30.67 ± 2.08 ^a

a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与连翘醇提取物中浓度组比较, $P < 0.05$ 。

3.3 连翘醇提取物对NCI-H226细胞侵袭能力的影响

与对照组比较, 连翘醇提取物各浓度药物组与阳性对照组细胞侵袭细胞数均显著降低($P < 0.05$)。与连翘醇提取物中浓度组比较, 抑制剂组细胞侵袭细胞数均显著降低($P < 0.05$), 而激活剂组显著升高($P < 0.05$)。结果见图3(连翘醇提取物低、高浓度组图略)、表1。

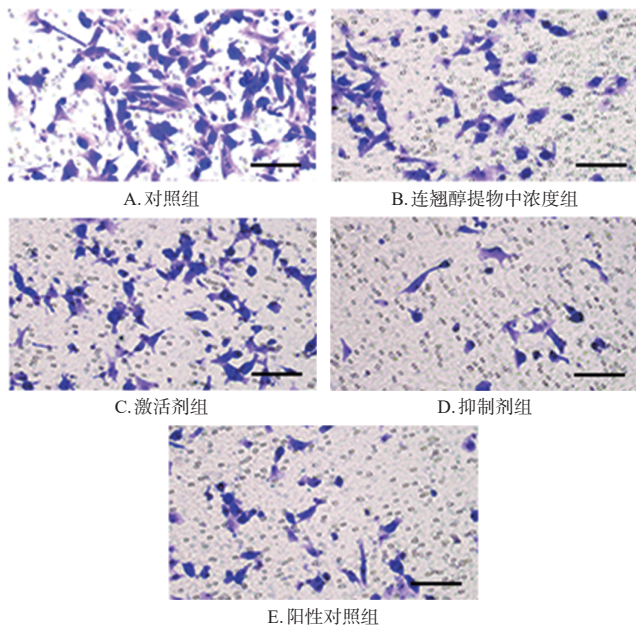
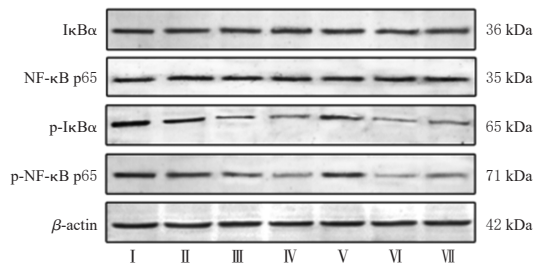


图3 连翘醇提取物对NCI-H226细胞侵袭能力影响的显微图(比例尺=100 μm)

3.4 连翘醇提取物对NCI-H226细胞中NF-κB信号通路相关蛋白表达的影响

与对照组比较, 连翘醇提取物各浓度组和阳性对照组细胞中p-IκBα、p-NF-κB p65蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$), 而IκBα、NF-κB p65蛋白表达水平差异无统计学意义。与连翘醇提取物中浓度组比较, 抑制剂组细胞中p-IκBα、p-NF-κB p65蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$), 而激活剂组显著升高($P < 0.05$), 但两组中IκBα、NF-κB p65蛋白表达水平差异均无统计学意义。结果见图4、表2。



I: 对照组; II: 连翘醇提取物低浓度组; III: 连翘醇提取物中浓度组; IV: 连翘醇提取物高浓度组; V: 激活剂组; VI: 抑制剂组; VII: 阳性对照组。
图4 各组细胞中NF-κB信号通路相关蛋白表达的电泳图

表2 各组细胞中NF-κB信号通路相关蛋白表达水平的检测结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	p-IκBα	p-NF-κB p65	IκBα	NF-κB p65
对照组	1.10 ± 0.07	0.95 ± 0.04	0.86 ± 0.03	0.91 ± 0.02
连翘醇提取物低浓度组	0.87 ± 0.04 ^a	0.84 ± 0.03 ^a	0.87 ± 0.02	0.91 ± 0.03
连翘醇提取物中浓度组	0.63 ± 0.04 ^a	0.56 ± 0.02 ^a	0.87 ± 0.05	0.91 ± 0.04
连翘醇提取物高浓度组	0.45 ± 0.02 ^a	0.37 ± 0.01 ^a	0.87 ± 0.04	0.91 ± 0.04
激活剂组	0.79 ± 0.02 ^b	0.64 ± 0.02 ^b	0.87 ± 0.01	0.90 ± 0.05
抑制剂组	0.43 ± 0.02 ^b	0.36 ± 0.02 ^b	0.87 ± 0.03	0.91 ± 0.03
阳性对照组	0.53 ± 0.02 ^b	0.29 ± 0.02 ^b	0.87 ± 0.03	0.90 ± 0.05

a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与连翘醇提取物中浓度组比较, $P < 0.05$ 。

4 讨论

肺癌是临床上常见的恶性肿瘤之一, 在近些年的发病率呈现逐年上升趋势。针对肺癌的诊疗方法多为靶向、免疫、化疗和手术治疗, 近年诊疗方法虽有改进, 但肺癌患者5年存活率仍低于20%^[15], 且预后效果较差, 患者负担较重。因此, 寻找有效治疗肺癌的药物, 并探究其治疗肺癌的作用机制至关重要。

中医将肺癌归为“肺积”“息贲”“劳嗽”等范畴^[16], 治疗主要以化痰止咳、活血化瘀为主^[17]。而连翘有消肿散结、清热解毒的功效。有研究表明, 连翘醇提取物具有阻滞肿瘤细胞周期、调控信号通路、逆转多药耐药等作用^[18]。Kim等^[19]研究认为, 连翘醇提取物能够阻断乳腺癌细胞的侵袭, 并间接抑制乳腺癌对骨的破坏作用。曲欣等^[20]研究发现, 连翘醇提取物可以抑制人宫颈癌HeLa细胞增殖并加速其凋亡, 且具有剂量依赖性。本研究结果显示, 与对照组比较, 低、中、高浓度的连翘醇提取物均可显著降低NCI-H226细胞的增殖、迁移和侵袭能力。

NF-κB信号通路是一条与癌细胞发生、发展相关的经典信号通路, 参与调控多种癌细胞生长和分化, 在许多癌症中呈高表达状态, 致使大量恶性肿瘤发生和进展^[21]。NF-κB信号通路包含多个亚单位, 如NF-κB p65, 其表达改变与NF-κB信号通路激活程度成正比^[22]。相关研究表明, 肺癌细胞中NF-κB信号通路相关蛋白表达水平显著高于正常细胞^[23]。基于此, 本研究分别采用

NF- κ B 信号通路的抑制剂(BAY 11-7082)与激活剂(PMA),考察连翘醇提物是否通过该信号通路发挥抗肺癌作用。结果显示,与对照组比较,经连翘醇提物干预后,NCI-H226 细胞中 p-I κ B α 、p-NF- κ B p65 蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$);与连翘醇提物中浓度组比较,经抑制剂干预后,NCI-H226 细胞中上述蛋白表达水平均显著降低,而经激活剂干预后,上述蛋白表达水平反而显著升高。

综上所述,连翘醇提物可抑制肺癌 NCI-H226 细胞增殖、迁移和侵袭,其作用机制可能与抑制 NF- κ B 信号通路有关。本研究为连翘醇提物应用于肺癌治疗提供了依据,但是仅从 NF- κ B 信号通路探讨了作用机制,且仅在细胞水平进行了体外实验,后续将结合模型动物进行体内验证。

参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] 谢雅革,沈克平,卢艳琳. 中医药治疗非小细胞肺癌研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2846-2851.
- [4] 侯超,林伟波,周岱翰. 清热解毒法历代演进与解毒治癌十法[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4604-4606.
- [5] 吴林斌,吴元肇,李晓丹,等. 连翘苷经 PI3K/Akt 信号通路干预肾细胞癌的机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2377-2382.
- [6] ZHAO L M, YAN X, SHI J, et al. Ethanol extract of *Forsythia suspensa* root induces apoptosis of esophageal carcinoma cells via the mitochondrial apoptotic pathway[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(2): 871-880.
- [7] AHMAD A, AHSAN H. Ras-mediated activation of NF- κ B and DNA damage response in carcinogenesis[J]. Cancer Invest, 2020, 38(4): 185-208.
- [8] ZHANG B Z, ZHANG Z, LI L, et al. TSPAN15 interacts with BTRC to promote oesophageal squamous cell carcinoma metastasis via activating NF- κ B signaling[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1423.
- [9] JUNG C H, HAN A R, CHUNG H J, et al. Linarin inhibits radiation-induced cancer invasion by downregulating MMP-9 expression via the suppression of NF- κ B activation in human non-small-cell lung cancer A549[J]. Nat Prod Res, 2019, 33(24): 3582-3586.
- [10] 陈伟毅,洪炼哲,彭靖,等. 青藤碱抑制胰腺癌细胞迁移和侵袭及其与 NF- κ B 信号通路的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(3): 359-368.
- [11] 朱帅旗,段海潇,汪洋,等. NF- κ B 在非小细胞肺癌中的作用及治疗研究[J]. 生命科学, 2022, 34(4): 409-419.
- [12] 张洁,孙国欣,戴亮,等. 癌易感性候选基因 2 通过 NF- κ B 信号通路对甲状腺乳头状癌细胞增殖及迁移的影响[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(10): 1043-1048.
- [13] 周舫,任亚南,王娜,等. NOX1 与 NF- κ B 对 TNF- α 诱导 A549 细胞氧化损伤的影响[J]. 中国职业医学, 2019, 46(2): 188-193.
- [14] SHI X Y, LUO X P, CHEN T, et al. Naringenin inhibits migration, invasion, induces apoptosis in human lung cancer cells and arrests tumour progression *in vitro*[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(5): 2563-2571.
- [15] ZHOU G B. Tobacco, air pollution, environmental carcinogenesis, and thoughts on conquering strategies of lung cancer[J]. Cancer Biol Med, 2019, 16(4): 700-713.
- [16] 扈冰,龚亚斌. 30 位名中医辨证治疗肺癌经验述要[J]. 中医药导报, 2018, 24(10): 49-51.
- [17] 于弘,胡倩,周光飏. 肺癌中医证型与用药规律的研究[J]. 中成药, 2022, 44(7): 2273-2278.
- [18] 齐丽娜,陈炫好,金华,等. 中药连翘化学成分及药理活性研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(2): 168-175.
- [19] KIM Y L, LEE S K, PARK K K, et al. The inhibitory effects of *Forsythia koreana* extracts on the metastatic ability of breast cancer cells and bone resorption by osteoclasts[J]. J Cancer Prev, 2016, 21(2): 88-94.
- [20] 曲欣,李鑫,蔡朋朋,等. 连翘抗肿瘤活性成分体外诱导 HeLa 细胞凋亡作用[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(3): 397-399.
- [21] REN D, YANG Q, DAI Y H, et al. Oncogenic miR-210-3p promotes prostate cancer cell EMT and bone metastasis via NF- κ B signaling pathway[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 117.
- [22] MULERO M C, WANG V Y, HUXFORD T, et al. Genome reading by the NF- κ B transcription factors[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(19): 9967-9989.
- [23] 李洪霖,董良,郝昱檀,等. 温阳散结汤含药血清通过 NF- κ B 通路调控肿瘤相关巨噬细胞极化对 Lewis 肺癌的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(18): 3257-3264.

(收稿日期:2023-03-30 修回日期:2023-07-02)

(编辑:唐晓莲)