DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2019.05.010 ·论著:基础医学·

姜黄素通过调控Tiam1蛋白表达影响鼻咽癌增殖与侵袭的研究

陈 娟[1],贺秋冬[1],艾小红[2*]
(1.南华大学附属第二医院放疗科,湖南 衡阳 421001;2.南华大学附属第一医院放疗科,湖南 衡阳 421001)

摘 要: 通过观察Tiam1蛋白在鼻咽癌组织中表达情况,探究姜黄素对鼻咽癌5-8F细胞增殖及侵袭的影响。通过免疫组化法检测发现鼻咽癌组织中Tiam1表达高于鼻咽黏膜慢性炎症组织;CCK-8实验、划痕实验及Transwell实验结果说明,姜黄素可体外抑制5-8F细胞的增殖及迁移能力;Western blot检测不同浓度处理5-8F细胞后Tiam1蛋白表达情况。本研究证实Tiam1在鼻咽癌组织中高表达;姜黄素可能通过抑制Tiam1蛋白表达,降低5-8F细胞增殖与侵袭能力。

关键词: 鼻咽癌; 5-8F细胞; 姜黄素; Tiam1; 细胞增殖; 侵袭
中图分类号:R739.63 **文献标识码:**A

Curcumin affects proliferation and invasion of nasopharyngeal carcinoma by regulating expression of Tiam1 protein

CHEN Juan[1], HE Qiudong, AI Xiaohong[2]
(1. *Department of Radiotherapy, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang* 421001, *Hunan, China*; 2. *Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang* 421001, *Hunan, China*)

Abstract: To observe the expression of Tiam1 protein in nasopharyngeal carcinoma; To investigate the effect of curcumin on the proliferation and invasion of 5-8F cell. The expression of Tiam1 in nasopharyngeal carcinoma tissues was found to be higher than that in chronic inflammatory tissues of nasopharyngeal mucosa by immunohistochemistry. CCK-8 test, Scratch test and Transwell test results show that curcumin can inhibit proliferation and invasion of 5-8F cells in vitro. Western blot was used to detect the expression of Tiam1 protein after 5-8F cells were treated with different concentrations. This research comfired that Tiam1 is highly expressed in nasopharyngeal carcinoma tissues. Curcumin may reduce the proliferation and invasion of 5-8F cells by inhibiting the expression of Tiam1 protein.

Key words: Nasopharhygeal carcinoma 5-8F cell line Curcumin Tiam1 Proliferation Invasion

鼻咽癌(Nasopharyngeal carcinoma,NPC)是头颈部常见恶性肿瘤之一,其发病率高达20/105~50/105,人群分布上呈现显著种族差异性,好发于黄种人,而欧美发病率则较低。且以男性居多,男女发病率之比为2∶1~3∶1,40~60岁为发病高峰[1-3]。2018年中国新增鼻咽癌患者达60 000例左右,患者确诊时多为中晚期,且远处转移是临床上鼻咽癌治疗效果欠佳或死亡的主要原因[4]。因此,探究鼻咽癌增殖及侵袭相关标志物对鼻咽癌的早期诊断、治疗及预后具有重要的临床意义。近期研究证实:Tiam1(T-cell lymphoma invasion and metastasis-inducing factor1)高表达与胃癌细胞的侵袭和转移能力密切相关[5-6],但Tiam1在鼻咽癌增殖及侵袭主要作用机制目前仍不清楚。姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗血管生成、抗肿瘤等多种功效。最近研究发现姜黄素可以通过诱导非编码长链RNA表达,增强鼻咽癌细胞对放射性治疗的敏感性,为鼻咽癌治疗中应用姜黄素提供了依据[7]。本课题通过免疫组织化学染色方法检测鼻咽癌组织中Tiam1的表达情况,

收稿日期:2019-04-14;**修回日期:**2019-07-12
* **通信作者,**E-mail:1163504926@qq.com.

分析鼻咽癌组织及鼻咽黏膜慢性炎症组织中 Tiam1 表达情况;以鼻咽癌 5-8F 细胞为实验对象,采用不同浓度的姜黄素处理鼻咽癌细胞,探讨姜黄素抑制鼻咽癌 5-8F 细胞增殖及侵袭的机制。为姜黄素治疗鼻咽癌寻找新的作用靶点,为姜黄素作用于鼻咽癌提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

随机收集从 2010 年 1 月至 2013 年 1 月期间南华大学附属第一医院病理科保存的鼻咽癌石蜡标本共 57 例,鼻咽黏膜慢性炎症石蜡标本 10 例,并收集完整临床及病理资料,所有入选鼻咽癌病例活检前均未接受化疗或放疗(即初诊患者),活检后均被病理确诊为鼻咽癌病例。细胞实验所用 5-8F 鼻咽癌细胞,由南华大学肿瘤研究所张志伟老师课题组馈赠。

1.2 免疫组化

南华大学附属第一医院病理科收集石蜡组织切片后,保存于4 ℃冰箱。实验脱蜡前,应将鼻咽癌组织及鼻咽慢性炎性组织切片置于在 65 ℃温箱中烘烤 30 min,吹风机吹 3 min;然后进行脱蜡、水化、抗原修复、阻断、封闭、一抗孵育、复染、脱水、封片。姜黄素(上海丽臣商贸有限公司);Tiam1 抗体(美国 Santa Cruz 公司)、鼠抗人 β-actin 抗体(美国 Abgent 公司)孵育并洗涤后采用 DAB 显色,采用苏木精复染切片,用 1% 盐酸酒精分化、自来水冲洗、封片,最后送镜检。

1.3 结果判读采用双盲式阅片

组织封片待中性树胶干燥可永久保存后,用倒置光学显微镜观察,并进行拍照,每张切片先低倍镜(100 倍)下初步观察,再于高倍镜下(400 倍)随机选取 5 个视野,编号保存图片。实验结果判定标准[8]:Tiam1 蛋白主要阳性表达于细胞浆,为浅黄至棕褐色颗粒,分布均匀,根据细胞的染色程度及阳性率进行判断。染色程度评分标准为:不着色 0 分,浅黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分;阳性细胞染色率评分标准为:阴性记为 0 分,阳性细胞数≤10% 为 1 分,11% ~50% 记 2 分,51% ~75% 记 3 分,>75% 记 4 分。判断标准目前多采用积分法,公式如下:染色程度×阳性细胞率。标准参考 0 ~2 分为阴性,≥3 者为阳性,每张切片至少随机选取 5 个视野,每视野随机选取 100 个细胞评价,取最后均值。

1.4 细胞的培养、复苏、传代及冻存

操作前准备:将已配好的新鲜培养基、PBS 液、胰蛋白酶瓶放入 37 ℃恒温水浴锅预热,备用。用 75% 酒精擦拭超净工作台台面,台面放置移液器、TIP 头、酒精灯、打火机、污物盒紫外线照射 30 min 后,用 75% 酒精擦拭双手,正确摆放使用器械,点燃酒精灯。5-8F 细胞复苏、细胞换液、传代、冻存,备用。

1.5 CCK-8 法检测细胞增殖活力

按细胞培养方法将对数生长期细胞制成 2×10^4/mL 单细胞悬液,实验设置溶剂对照组、空白对照组及 5 个浓度组,每组设置 5 个重复孔,置于 37 ℃、5% CO_2 培养箱培养 12 h 后细胞基本贴壁,加入不同浓度的姜黄素(10 ~160 μmol/L)各 100 μL,溶媒对照组加入 0.1% DMSO100 μL,空白组加入 100 μL 培养基,培养 24 h 后倾去上清;用酶标仪测定波长为 450 nm 条件下的细胞的吸光度。

划痕实验:依照 CCK-8 实验结果,以姜黄素处理 24 h 后细胞活力值绘制生长曲线所得药物 IC50 为参考,选出 3 个实验浓度组,分别为 20、60、100 μmol/L 的姜黄素实验组;细胞培养方法将对数生长期细胞制成单细胞悬液,以 10^6 个细胞/孔接种于 6 孔板,以灭菌 10 μL Tip 头在 6 孔板中心划一条直线,24 h 后观察划痕处细胞迁移情况并拍照。

侵袭实验:取 Matrigel 胶与 1640 培养基,按 1∶4 混合均匀(冰上操作),铺胶(避免气泡),置于 37 ℃、5% CO_2 细胞培育箱中凝胶直至出现白色固态层;不同浓度姜黄素组及空白对照组分别加入对应细胞悬液 200 μL/孔;置于 37 ℃、5% CO_2 细胞培育箱中培养 24 h,倒置显微镜下观察并随机选择 3 个视野进行细胞计数,拍照。

Western blot 检测:提取不同浓度药物处理组及空白组细胞总蛋白,BCA 蛋白定量法测定蛋白浓度,进行 SDS-PAGE 电泳、转膜、PVDF 膜的封闭、抗体的孵育、显色。

1.6 统计学分析

所有数据均采用 SPSS18.0 统计软件并进行分析,实验组与对照组比较用单因素配对样本 t 检验,两组以上数据比较采用方差分析,所得数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结　　果

2.1 Tiam1 蛋白在鼻咽组织中表达

如图 1、图 2 所示,通过免疫组化实验法检测 57

例不同病理类型的鼻咽癌组织及10例鼻咽黏膜慢性炎症组织中Tiam1表达情况。实验结果显示Tiam1在慢性鼻咽炎组织中低表达或不表达,在鼻咽癌中阳性表达率明显高于其在慢性鼻咽炎组织中表达率($P<0.05$)。

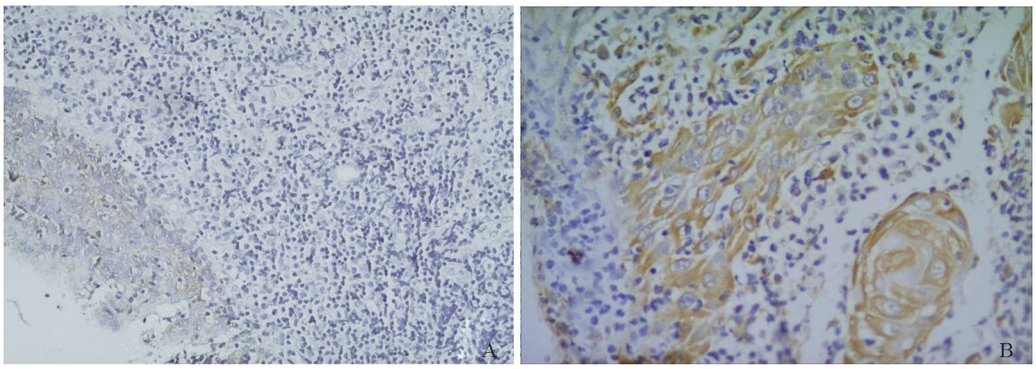

图1 Tiam1蛋白在不同类型鼻咽组织的表达(SP,400×)

A:鼻咽黏膜慢性炎症组织;B:鼻咽癌组织

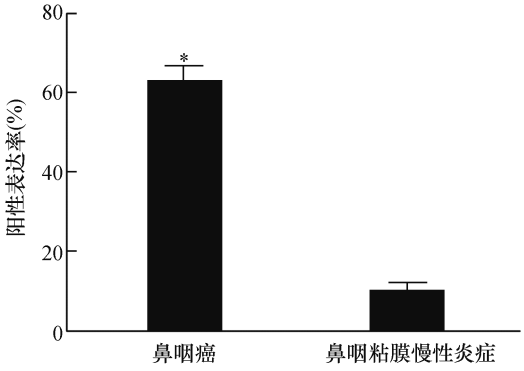

图2 鼻咽组织中Tiam1阳性表达率

与鼻咽黏膜慢性炎症组比较,* $P<0.05$

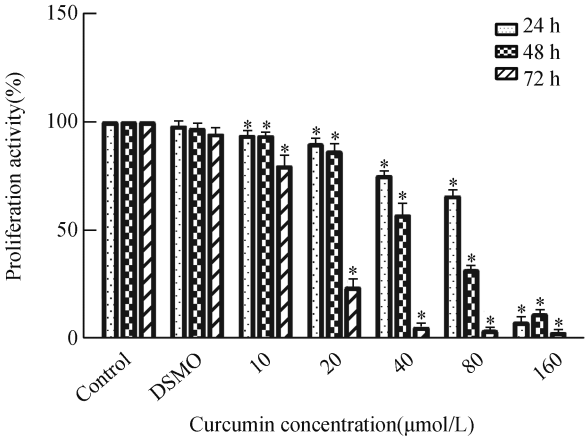

图3 姜黄素对5-8F细胞增殖活力的影响(24h、48h、72h)

与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 姜黄素对鼻咽癌5-8F细胞增殖活力的影响

CCK-8实验结果显示,实验组细胞增殖被药物明显抑制,而未处理的鼻咽癌5-8F细胞体外生长情况良好,空白对照组与DMSO组增殖情况无差异($P>0.05$)。图3显示24、48、72 h三个时间段,实验组5-8F细胞增殖随着姜黄素浓度改变而受到不同程度的抑制。相同姜黄素浓度处理下,因作用时间延长5-8F细胞增殖活力值下降;各组细胞处理时间一致的情况下,随着姜黄素浓度增加,细胞增殖抑制越显著。结果表明,姜黄素处理后细胞增殖能力降低,5-8F细胞增殖与姜黄素作用存在浓度和时间依赖性($P<0.05$)。由于5-8F细胞周期约24 h,为排除细胞自然增殖对实验的影响,选取药物处理24 h的IC50值(56 μmol/L)作为调整实验组浓度的依据,设置三个药物处理组(20、60、100 μmol/L)和空白对照组继续Transwell及Western blot实验。

2.3 姜黄素对鼻咽癌5-8F细胞迁移的影响

图4、图5所示为不同浓度姜黄素处理5-8F细胞24 h后细胞迁移变化,0 h时各组细胞划痕距离一致,处理24 h后,空白组划痕距离较实验组明显缩小,且随着姜黄素浓度增加,其迁移的距离越短($P<0.05$)。

2.4 姜黄素对鼻咽癌5-8F细胞侵袭能力的影响

图6、图7所示为不同浓度姜黄素处理5-8F细胞24 h后对细胞侵袭能力的影响,0 h时各组下层小室均未见穿膜细胞。处理24 h后,实验组穿膜细胞数较空白组明显减少,且随着姜黄素浓度增加,其穿膜细胞数越少($P<0.05$)。

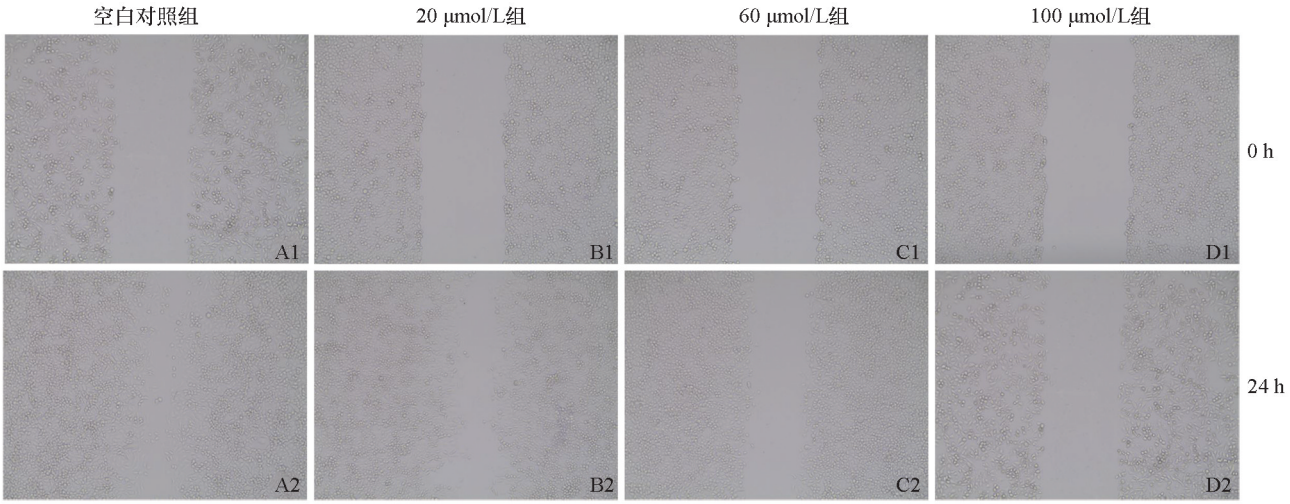

图 4　0h 和 24h 各组细胞迁移情况(10×)

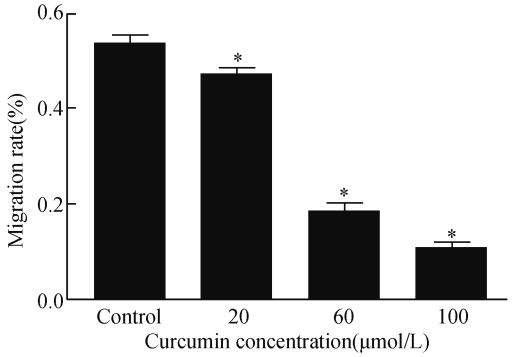

图 5　姜黄素对鼻咽癌 5-8F 细胞迁移的影响

与对照组比较, * $P<0.05$

2.5　姜黄素对鼻咽癌 5-8F 细胞 Tiam1 蛋白表达的影响

图 8、图 9 所示为不同浓度姜黄素处理 5-8F 细胞 24 h 后细胞内 Tiam1 蛋白变化情况。空白组 Tiam1 蛋白表达含量明显高于实验组,实验组间:100 μmol/L 组 Tiam1 蛋白表达量低于 60 μmol/L、20 μmol/L 组,20 μmol/L 蛋白表达量最高,差异均有统计学意义。姜黄素能下调 5-8F 细胞中 Tiam1 蛋白表达,从而抑制 5-8F 细胞。

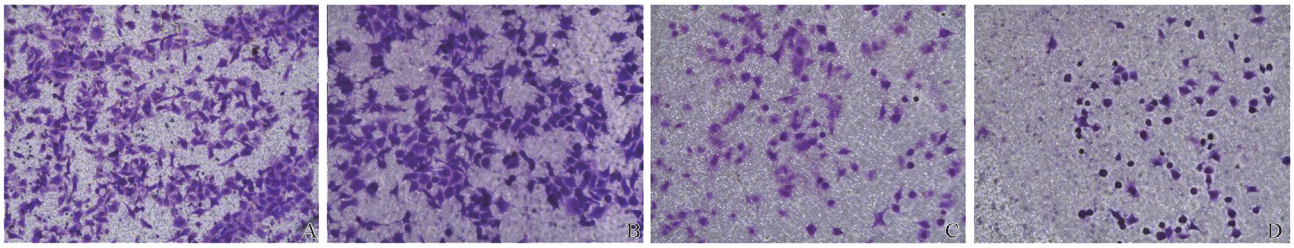

图 6　不同浓度姜黄素对 5-8F 细胞侵袭能力影响(SP,200×)

A:空白对照组;B:20 μmol/L 组;C:60 μmol/L 组;D:100 μmol/L 组

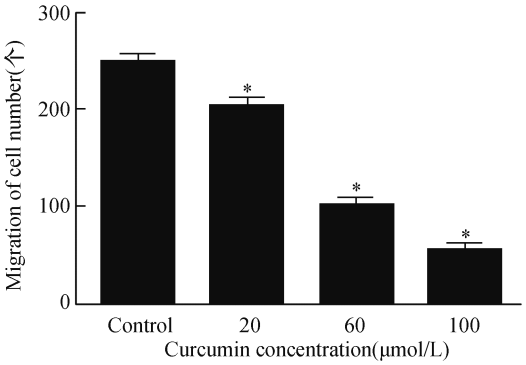

图 7　不同浓度姜黄素对 5-8F 细胞侵袭能力影响

与对照组比较, * $P<0.05$

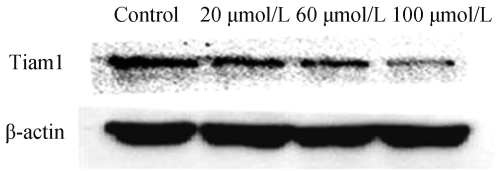

图 8　姜黄素对 5-8F 细胞 Tiam1 蛋白表达的影响

3　讨　　论

近年来,全球癌症发病率和死亡率逐年上升,据统计 2015 年我国将新增肿瘤患者约 429.2 万,因

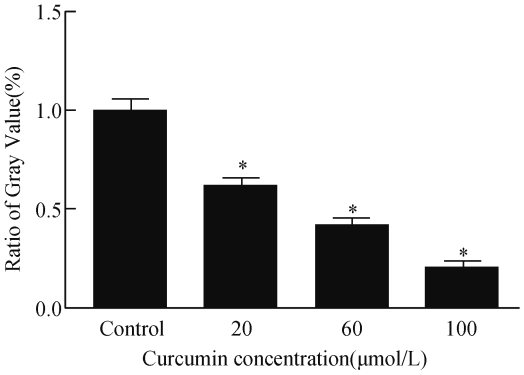

图9 姜黄素对各组细胞 Tiam1 蛋白表达的影响

与对照组比较，* $P<0.05$

恶性肿瘤导致死亡病例约281.4万[1]。鼻咽癌是我国“两广”地区常见恶性肿瘤之一，EB病毒感染，环境因素和遗传易感性是鼻咽癌的主要病因。大部分鼻咽癌属于放疗敏感性恶性肿瘤，随着放化疗技术的不断发展，局限期鼻咽癌患者收获了较好的治疗效果，但伴有淋巴结转移的病例放化疗后复发转移率高，5年生存率仅为50%～60%[9]。目前鼻咽癌侵袭转移的分子机制尚不完全明确，深入了解与鼻咽癌侵袭转移相关的基因，对鼻咽癌的治疗及预后具有深远意义。

Tiam1是一个与肿瘤侵袭和转移相关的基因，可特异性激活Rho蛋白家族GTPase活性，其下游效应因子主要为Rho蛋白家族重要成员Rac1，参与Rac1介导的信号通路调控发挥相应生物学效应，如细胞骨架的活动，细胞内吞作用和膜转运，细胞迁移、粘附、侵袭、凋亡和肿瘤生成[10]。Tiam1在肝细胞癌[11]、食管癌[12]、直肠癌[13]、宫颈磷癌[14]均高表达，且与侵袭转移密切相关。本实验结果证实在鼻咽癌中，Tiam1蛋白高表达，实验结果显示Tiam1在鼻咽黏膜慢性炎症组织中低表达或不表达，Tiam1在鼻咽癌中表达明显高于鼻咽黏膜慢性炎症组织。接着本实验进一步证实中成药姜黄素姜抑制鼻咽癌增殖及侵袭可能与Tiam1蛋白表达降低相关。

姜黄素抗肿瘤作用主要是通过与多种生物效应蛋白作用，通过这些蛋白调控转录因子、生长因子、受体、细胞因子和酶，抑制细胞增殖、侵袭并促进凋亡。姜黄素与放化疗结合可增加治疗敏感性、减轻毒副反应、甚至可逆转肿瘤天然耐药性[7]。本实验运用姜黄素体外处理5-8F细胞，发现随着姜黄素浓度增加和作用时间延长，5-8F细胞增殖活力明显下降，增殖抑制呈浓度-时间依耐性，与Pan Y研究结果[15]相符合，说明姜黄素可以抑制鼻咽癌细胞的增殖活力。姜黄素是否能抑制鼻咽癌细胞的侵袭，本实验进行了划痕、Transwell实验，进一步证实姜黄素抑制鼻咽癌细胞侵袭能力。本研究证实一定浓度姜黄素处理5-8F细胞后其侵袭能力明显减弱。本实验结果与Wong TS[16]研究结果相似，说明姜黄素可以抑制鼻咽癌细胞的侵袭。通过体外细胞模拟侵袭转移过程的实验结果，发现姜黄素对鼻咽癌细胞具有一定的抗侵袭作用，但是其具体通过何种分子机制作用仍需进一步探究可能存在的分子靶点。姜黄素处理后的5-8F细胞增殖及迁移能力均下降，其可能通过作用于多种蛋白发挥抗肿瘤效应，本实验运用免疫印迹法检测姜黄素处理后5-8F细胞Tiam1表达发现其表达明显下降，说明姜黄素可能通过抑制Tiam1表达而降低鼻咽癌细胞的增殖及侵袭。

本课题初步探讨鼻咽癌侵袭转移过程中的可能靶点及机制，通过免疫组化实验证实Tiam1在鼻咽癌组织中高表达，而姜黄素是一种具有潜在抗肿瘤转移的中草药，通过Western blot实验了解不同浓度姜黄素处理的鼻咽癌细胞Tiam1蛋白表达情况，结果显示随着姜黄素浓度增加，鼻咽癌5-8F细胞中Tiam1的表达量下降，细胞的迁移侵袭被抑制，进一步提示姜黄素可能通过抑制侵袭相关基因Tiam1的表达而抑制鼻咽癌的侵袭。以上实验结果初步揭示鼻咽癌的转移可能存在的靶点及姜黄素在鼻咽癌中的药理作用，为鼻咽癌的分期分级和治疗提供一定的理论依据。

参考文献：

[1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2):115-32.

[2] ZHANG L, CHEN QY, LIU H, et al. Emerging treatment options for nasopharyngeal carcinoma[J]. Drug Des Devel Ther, 2013, 7:37-52.

[3] LEE AW, NG WT, CHAN YH, et al. The battle against nasopharyngeal cancer[J]. Radiother Oncol, 2012,104(3):272-8.

[4] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1941-53.

[5] SHI YL, MIAO RZ, CHENG L, et al. Up-regulation of T-lymphoma and metastasis gene 1 in gastric cancer and its involvement in cell invasion and migration[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(4):640-5.

[6] 曹苏娟, 李国亮, 张忠山, 等. 胃癌组织中Tiam1的表达及临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2012,27(4):343-5.

（下转第507页）

对照组。提示膜性肾病患者存在Th9细胞反应,且Th2向Th9偏移,Th9过表达与膜性肾病发展有关。

参考文献:

[1] 杨雪,王凉.1型血小板反应蛋白7A域在膜性肾病中的研究进展[J].医学研究生学报,2017,30(7):775-9.

[2] 洪国保,赵学峰,吴晓婵,等.膜性肾病患者肾组织M型磷脂酶A2受体1抗原及其抗体的表达差异[J].重庆医学,2017,46(18):2461-3.

[3] KOBAYASHI MAYUMI,USUI JOICHI,SAKAI KENTARO, et al. Membranous nephropathy with solitary immunoglobulin a deposition [J]. Internal Medicine,2015, 54(9): 1081-4.

[4] 余舒文,王宇晖,姜飞, 等.膜性肾病的诊治进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2017,18(11):1026-9.

[5] 王晨,秦晓松,刘勇.膜性肾病易患基因研究进展[J].医学综述,2017,23(4):655-9.

[6] 王明军,李翠秋,杨佳青.79例特发性膜性肾病超微病理与临床分析[J].广西医科大学学报,2019,36(5):789-93.

[7] 刘红,骆伟丽,龚劭敏,等.特发性膜性肾病肾组织磷酯酶A2受体的检测及其临床意义[J].复旦学报(医学版),2015,42(4):479-83.

[8] 刘蕾,乐伟波,徐孝东,等.特发性膜性肾病凝血功能障碍与血小板功能亢进的关联[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2017,26(2):108-12.

[9] 计蕾,余慰,钟雪,等.特发性膜性肾病患者血清抗磷脂酶A2受体抗体与尿中IgG4检测的临床意义[J].中国免疫学杂志,2018,34(7):1050-3.

[10] HOXHA ELION,STAHL,ROLF AK. Translational aspects of primary membranous nephropathy[J]. Seminars in Nephrology,2017,37(5):436-46.

[11] RADHIKA RADHAKRISHNAN,GOPAL BASU,GEORGE,et al. Rituximab-induced urticarial dermatitis during the treatment of membranous nephropathy[J]. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation,2017,28(3):657-60.

[12] DETTMARANNE K,WIECHTHORSTEN KEMPER, MARKUS J, et al. Immunohistochemical and serological characterization of membranous nephropathy in children and adolescents[J]. Pediatric Nephrology: Journal of the International Pediatric Nephrology Association,2018,33(3):463-72.

[13] 王方平,田贵,张云香,等.IgG、IgG1和IgG4在膜性肾病中的表达及意义[J].诊断病理学杂志,2017,24(10):764-7.

[14] 祝爽爽,周树录,周朝敏,等.成人特发性膜性肾病肾组织M型磷脂酶A2受体1抗原的检测[J].南方医科大学学报,2015,(4):526-9.

[15] ARUN KUMAR,PRAVEEN MURLIDHARAN,SANDEEP PATIL,et al. Recurrence of membranous nephropathy three weeks' postrenal transplant: a surprise in store[J]. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation,2018,29(3):705-8.

[16] NIKOLETA PRINTZA,IRENI GEORELI,STELLA STABOULI, et al. Response to: pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016[J]. Expert Review of Clinical Pharmacology,2018,11(5):459-61.

[17] MOHIT MADKEN,SHANKAR NAGARAJU,RAVINDRA ATTUR, et al. Pulmonary thromboembolism as first presentation of childhood membranous nephropathy[J]. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation,2017,28(5):1192-5.

[18] ANANDH U, NIKALJI R, PARICK A. Membranous nephropathy in a patient with charcot-marie-tooth disease: association of myelin mutations [J]. Indian Journal of Nephrology, 2018, 28 (5): 397-400.

[19] MLADKOVA NIKOL, KIRYLUK, KRZYSZTOF. Genetic complexities of the HLA region and idiopathic membranous nephropathy[J]. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 2017,28(5):1331-4.

[20] NISHIDA,MASASHI,KATO. Coexisting membranous nephropathy and IgA nephropathy[J]. Fetal and pediatric pathology,2015,34(6):351-4.

[21] NEVES PRECIL DMM, BEZERRA KALYANNA SSILVEIRA, MARCELO AD,et al. Schistosoma mansoni and membranous nephropathy[J]. Kidney International,2016,89(4):960.

[22] MASASHI NISHIDA,RYUICHI KATO,KENJI HAMAOKA. Coexisting membranous nephropathy and IgA nephropathy[J]. Fetal and Pediatric Pathology,2015,34(6):351-4.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第487页)

[7] WANG Q, FAN H, LIU Y, et al. Curcumin enhances the radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma cells involving the reversal of differentially expressed long non-coding RNAs[J]. Int J Oncol, 2014,44(3):858-64.

[8] 许良中,杨文涛.免疫组织化学反应结果的判断标准[J].中国癌症杂志,1996(04):229-31.

[9] MILLER KD, NOGUEIRA L, MARIOTTO AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019 ,69(5):363-85.

[10] HABETS GG, VAN DER KAMMEN RA, JENKINS NA, et al. The invasion-inducing TIAM1 gene maps to human chromosome band 21q22 and mouse chromosome 16[J]. Cytogenet Cell Genet, 1995,70(1-2):48-51.

[11] YANG W, LV S, LIU X, et al. Up-regulation of Tiam1 and Rac1 correlates with poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. Jpn J Clin Oncol, 2010,40(11):1053-9.

[12] LIU H, WANG X, SHI G, et al. Tiam1 siRNA enhanced the sensitivity of sorafenib on esophageal squamous cell carcinoma in vivo[J]. Tumour Biol, 2014,35(8):8249-58.

[13] IZUMI D, TODEN S, URETA E, et al. TIAM1 promotes chemoresistance and tumor invasiveness in colorectal cancer[J]. Cell Death Dis, 2019,10(4):267.

[14] YANG Y, WU Q, LI N, et al. Upregulation of Tiam1 contributes to cervical cancer disease progression and indicates poor survival outcome[J]. Hum Pathol, 2018,75:179-88.

[15] PAN Y, WANG M, BU X, et al. Curcumin analogue T83 exhibits potent antitumor activity and induces radiosensitivity through inactivation of Jab1 in nasopharyngeal carcinoma [J]. BMC Cancer, 2013,13:323.

[16] WONG TS, CHAN WS, LI CH, et al. Curcumin alters the migratory phenotype of nasopharyngeal carcinoma cells through up-regulation of E-cadherin[J]. Anticancer Res, 2010,30(7):2851-6.

(本文编辑:蒋湘莲)