DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2019.06.003 ·论著:基础医学·

Cofilin-1与肝癌细胞迁移侵袭能力的相关性研究

龙晓兰[1*],张万勇[1],吴勇军[1],刘德勇[2]
(1.湘潭市第一人民医院病理科,湖南 湘潭 411010;2.湖南环境生物职业技术学院,湖南 衡阳 421001)

摘 要: 探讨丝切蛋白1(Cofilin-1)与肝癌细胞的迁移、侵袭能力的关系,运用免疫印迹试验(western blot)检测肝癌细胞(Huh-7细胞)、转染上皮生长因子受体的人肝癌细胞(Huh-7-EGFR细胞)与转染上皮生长因子受体突变体Ⅲ的人肝癌细胞(Huh-7-EGFRvⅢ细胞)三种细胞中Cofilin-1的蛋白表达。然后将Cofilin-1用慢病毒表达系统导入Huh-7细胞,构建转染丝切蛋白1的人肝癌细胞(Huh-7-Cofilin-1细胞)系,并应用迁移侵袭实验检测细胞迁移侵袭的能力;再用RNA干扰(siRNA)技术沉默Huh-7-EGFRvⅢ细胞中的Cofilin-1,然后应用迁移侵袭实验检测细胞的迁移侵袭能力。结果显示:转染Cofilin-1后,Huh-7细胞的迁移侵袭能力显著增强($P<0.05$);而干扰Cofilin-1后,Huh-7-EGFRvⅢ细胞迁移与侵袭能力明显减弱($P<0.05$)。表明Cofilin-1参与肝癌细胞迁移与侵袭。

关键词: Cofilin-1; 肝癌; 迁移; 侵袭
中图分类号:R36 **文献标识码:**A

The correlation research of relationship between Cofilin-1 and the migration or invasion ability of hepatocellular carcinoma cells

LONG Xiaolan[1*], ZHANG Wanyong[1], WU Yongjun[1], LIU Deyong[2]
(1. *Department of Pathology, the First People's Hospital of Xiangtan City, Xiangtan* 400110, *Hunan, China*; 2. *Hunan University of Environment and Biology, Hengyang* 421001, *Hunan, China*)

Abstract: In order to study the relationship between cofilin-1 and the migration and invasion ability of hepatocellular carcinoma cells. The protein expression of Cofilin-1 in Huh-7 cells and Huh-7-EGFR cells and Huh-7-EGFRvⅢ cells were detected by western blot. Cofilin-1 was transfected into Huh-7 cells by lentivirus expression system. Cofilin-1 was silenced in the Huh-7-EGFRvⅢ cells. The migration or invasion ability of cells were analyzed and verified by transwell migration assay and matrigel invasion assay. The protein expression of Cofilin-1 in Huh-7-EGFRvⅢ cells was significantly higher than that in Huh-7 and Huh-7-EGFR cells. After transfection of Cofilin-1, the migration and invasion ability of Huh-7 cells were enhanced. Conversely, after interference Cofilin-1, the migration and invasion ability of Huh-7-EGFRvⅢ cells were decreased. In conclusion, the migration and invasion of Hepatocellular Carcinoma cells were promoted by Cofilin-1.

Key words: Cofilin-1; hepatocellular carcinoma; migration; invasion

我国肝癌发病率排第4位,死亡率排第3,每年的新增病例约36.6万,死亡病例大约32.1万[1]。最常见肝癌的组织类型是肝细胞癌,大约占原发性肝癌的90%[2]。目前治愈肝细胞癌的主要挑战是肝细胞癌易转移,且分子机制尚未完全明确[3]。

研究发现上皮生长因子受体(EGFR)可以促进肝癌细胞(Huh-7细胞)的迁移、侵袭。课题组前期研究在Huh-7细胞中发现上皮生长因子受体突变体Ⅲ(EGFRvⅢ)。将EGFR和EGFRvⅢ分别转染至Huh-7细胞中,构建了转染上皮生长因子受体的人肝癌细胞(Huh-7-EGFR细胞)与转染上皮生长因子受体突变体Ⅲ的人肝癌细胞(Huh-7-EGFRvⅢ细胞)。研究证明Huh-7-EGFR细胞的迁移、侵袭的能力强于Huh-7细胞;而Huh-7-EGFRvⅢ细胞的迁移、侵袭的能力强于Huh-7-EGFR细胞[4];从而证实EGFR vⅢ促进肝癌细胞的迁移、侵袭的能力强于EGFR。

在运用比较蛋白质组学方法对比分析Huh-7-EGFR细胞与Huh-7-EGFRvⅢ细胞这两种细胞的差

收稿日期:2018-12-06;**修回日期:**2019-05-20
基金项目:湖南省教育厅高校科研课题(12C1051);衡阳市科学技术局课题(2012KJ23).
* **通信作者,**E-mail:longxiaolan288@163.com.

异表达蛋白中,发现丝切蛋白1(Cofilin-1)在Huh-7-EGFRvⅢ细胞中的表达显著高于在Huh-7-EGFR细胞中的表达[5]。因Huh-7-EGFRvⅢ细胞的迁移、侵袭能力强于Huh-7细胞和Huh-7-EGFR细胞,并且Huh-7-EGFRvⅢ细胞中的Cofilin-1表达显著高于Huh-7-EGFR细胞和Huh-7细胞,所以推测Cofilin-1与肝癌细胞的迁移与侵袭能力可能有关。

1 材料与方法

1.1 细胞培养

293T细胞购自中国科学院上海生化细胞所,其来源是转染腺病毒E1A基因用生化的人肾上皮细胞(293细胞);Huh-7细胞是人肝癌细胞;本实验室前期构建Huh-7-EGFR,Huh-7-EGFRvⅢ细胞。用含10%胎牛血清的DMEM培养液培养细胞,放置于37 ℃,含5% CO_2 的培养箱中。待细胞生长密度80%~90%时,进行蛋白样品提取后存于-80 ℃待用。

1.2 免疫印迹试验(Western-blot)

用BCA测定试剂盒(Pierce公司)测提取好的蛋白的蛋白浓度,并按说明书绘制标准曲线。剩余蛋白加入总体积1/5的5×SDS凝胶上样缓冲液混匀后,放置于100 ℃沸水中,5 min使蛋白变性。按标准曲线公式计算蛋白含量,明确上样蛋白量。用12%的SDS-PAGE分离胶,5%的浓缩胶,电泳,并将其转移至PVDF膜上,然后用PBST配制5%脱脂奶粉,室温封闭2 h。孵育一抗并于4 ℃过夜。PVDF膜用0.5% PBST洗3次,10 min/次。再在室温下孵育二抗1 h。重复洗膜3次,10 min/次。最后ECL化学发光检测并显影。

1.3 构建过表达Cofilin-1的Huh-7细胞系

慢病毒表达载体质粒构建方法见本课题组前期研究[6],构建的质粒送上海美吉生物医药科技有限公司测序并鉴定。

1.4 沉默Huh-7-EGFRvⅢ细胞中的Cofilin-1

1.4.1 干扰小RNA工作母液的配制及重退火 加入125 μL 1×通用缓冲液于2.5 nmol的双链siRNA中,得到浓度为20 μmol的siRNA母液,将工作母液放于90 ℃,2 min,待自然冷却至室温后于4 ℃过夜备用。

1.4.2 干扰小RNA的转染 在转染的前一天,于无菌6孔培养板中将细胞传代,培养24 h,直至细胞融合率达40%~50%。每个孔取一无菌的eppendoff管将6 μL 20 μmol的siRNA双链与100 μL无血清DMEM混合。取摇匀后的Lipofectamine™2000 (1 μg/μL)3 μL置于另一无菌eppendorf管中与100 μL无血清DMEM混合,室温孵育5 min。混合两管液体,室温静置20 min形成siRNA. Lipofectamine复合物。弃去细胞培养旧液,加1 mL含10% FCS的DMEM,再加入已配制的转染混合物200 μL,转染终浓度为100 nmol/L。于37 ℃,5% CO_2 的细胞孵箱中孵育转染48 h后,收集细胞进行细胞生物学功能实验的检测。

1.5 体外细胞迁移和侵袭实验

细胞迁移实验:取对数生长期细胞,用含0.1% BSA的无血清培养基将细胞制成5×10^5个/mL的悬液。将Transwell小室放入在每孔加入500 μL含有10%胎牛血清的DMEM培养基的24孔培养板中。每个小室内加细胞悬液200 μL后,盖好培养板,置于5% CO_2、37 ℃培养箱中孵育。8 h后取出Transwell小室,吸走小室内液体,加500 μL 4%多聚甲醛室温固定,1 h后去除小室内液体,并用0.1%结晶紫染色30 min。在倒置显微镜下观察细胞数,并在高倍镜下随机取5个视野,拍照,计数穿膜细胞数并取平均值。穿膜细胞数的相对数代表迁移力。细胞侵袭实验:将存放于-20 ℃冰箱的BD Matrigel于4 ℃过夜融解,将液态的Matrigel用4 ℃无血清培养基稀释(稀释比例为1∶8)。将Transwell小室放入24孔培养板中,均匀铺好100 μL稀释后的Matrigel后,置于含5% CO_2 的37 ℃培养箱中孵育4 h,形成均匀薄层凝胶后,用无血清DMEM培养基清洗凝胶2遍,在Transwell小室内加入密度为2.5×10^6个/mL的细胞悬液200 μL,盖好培养板并放入含5% CO_2 的37 ℃培养箱中孵育14 h。余下的实验方法同迁移实验。

1.6 统计学处理

实验均重复三次,数据以均数±标准差表示,运用SPSS13.0统计学软件采用成组设计的两样本均数比较(两样本t检验),$P<0.05$为差异有显著性。

2 结 果

2.1 Cofilin-1在Huh-7和Huh-7-EGFR和Huh-7-EGFRvⅢ三种细胞中的表达

通过Western-blot方法检测Cofilin-1在Huh-7、Huh-7-EGFR和Huh-7-EGFRvⅢ中的表达情况,通过灰度值进行半定量分析,结果如图1所示:Cofilin-1在Huh-7-EGFRvⅢ细胞中的表达水平明显高于Huh-7和Huh-7-EGFR细胞($P<0.05$)。

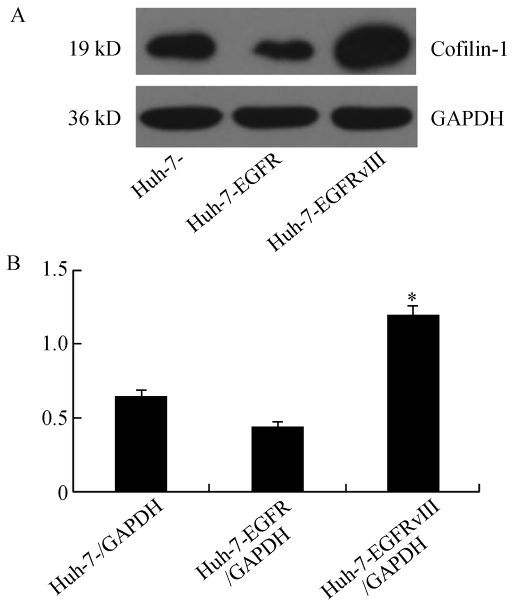

图 1　Coflin-1 蛋白表达

A:Western-blot 方法检测 Cofilin-1;B:灰度值对比的百分值的统计图与 Huh-7 和 Huh-7-EGFR 比较,* $P<0.05$

2.2　构建转染丝切蛋白 1 的人肝癌细胞(Huh-7-Cofilin-1 细胞)

通过实时定量 PCR(RT-PCR)扩增 Cofilin-1 后,得到 Cofilin-1 的编码序列 531 bp,如图 2A 所示。鉴定 pWPT-Cofilin-1 与慢病毒载体质粒(pWPT-GFP)酶切,结果显示其大小,位置正确,如图 2B 所示。测序的结果和 GenBank 中的标准序列进行 Blast 比对,显示一致,测序结果见图 2C。慢病毒包装系统共转染 293T 细胞 48 h 后,用荧光显微镜观察,显示慢病毒包装成功(可见明显绿色荧光,共转染细胞已停止生长)。Huh-7 细胞感染慢病毒 48 h 后,GFP 阳性率大于 95%,结果如图 2D。为了进一步验证转染 Cofilin-1 后 Huh-7 细胞(Huh-7-Cofilin-1 细胞)构建是否成功,通过 RT-qPCR 方法检测 Huh-7-Cofilin-1 细胞中 Cofilin-1mRNA 的表达情况,结果显示 Cofilin-1 在 Huh-7-Cofilin-1 细胞中的 mRNA 水平明显高于加入空转染试剂的 Huh-7 细胞(Huh-7-GFP 细胞,阴性对照组)和未加任何试剂的 Huh-7 细胞(空白对照组),见图 2E。WB 结果与 RT-qPCR 的结果显示一致,见图 2F。

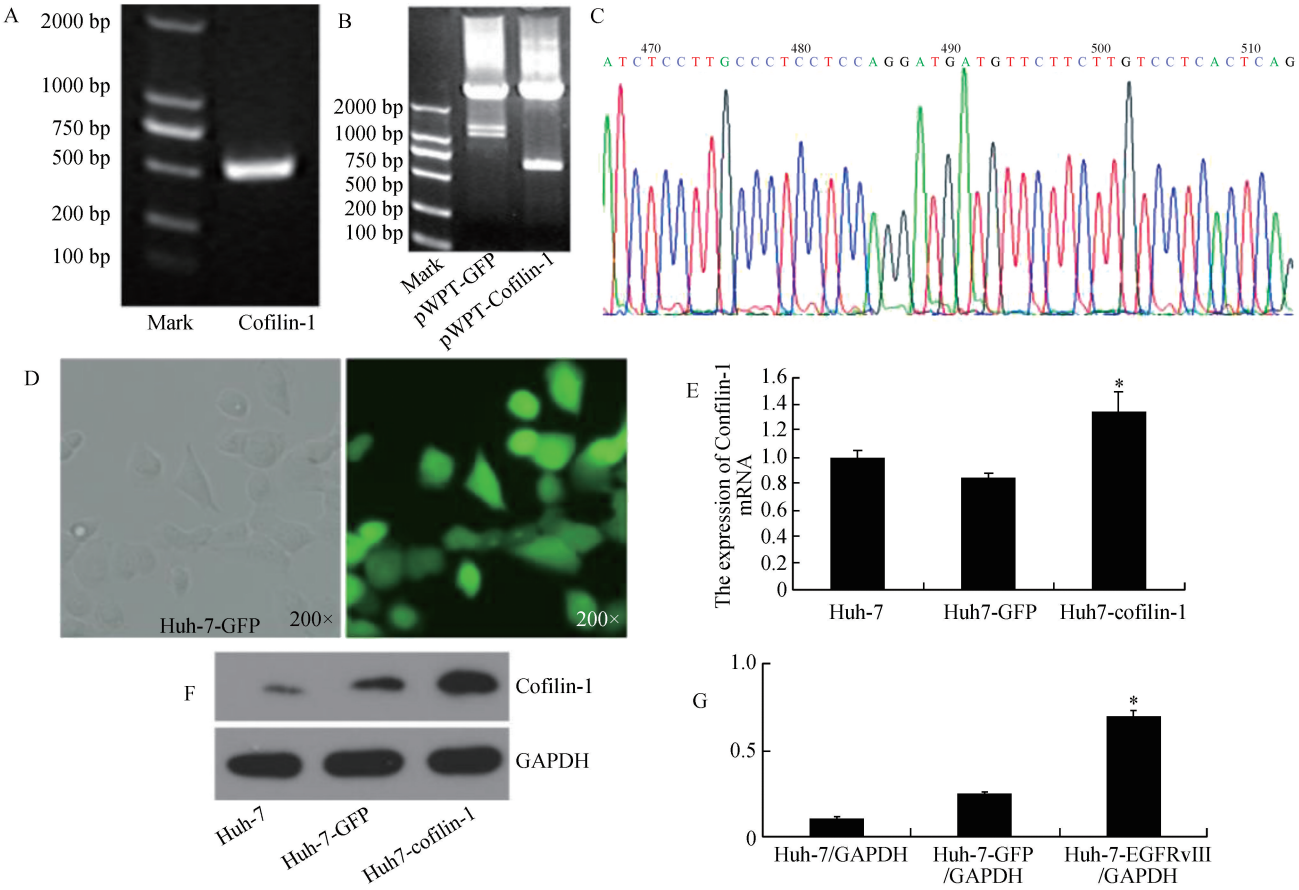

图 2　构建过表达 Cofilin-1 的 Huh-7 细胞系结果图

A:经 RT-PCR 扩增后,Cofilin-1 的产物电泳图,编码序列为 531bp;B:pWPT-Cofilin-1 和 pWPT-GFP 酶切之后的电泳图;C:测序结果图;D:慢病毒包装和感染后的细胞的显微镜和荧光显微镜展示图;E:RT-qPCR 检测 Cofilin-1mRNA 在 Huh-7-Cofilin-1 细胞中的表达情况;F:WB 验证 Cofilin-1 蛋白在 Huh-7-Cofilin-1 细胞中的表达情况 ;G:为 F 图的统计图. 与 Huh-7 和 Huh-7-EGFR 比较,* $P<0.05$

2.3 转染 Cofilin-1 后，Huh-7-Cofilin-1 细胞的迁移、侵袭能力检测

运用 Transwell/ Matrigel 实验分别检测转染 Cofilin-1 后 Huh-7 细胞（即 Huh-7-Cofilin-1 细胞）、加入空转染试剂的 Huh-7 细胞（Huh-7-GFP 细胞，阴性对照组）和未加任何试剂的 Huh-7 细胞（空白对照组）的迁移、侵袭能力。结果如图 3A，3B 所示：Huh-7-Cofilin-1 细胞的侵袭能力强于 Huh-7-GFP 细胞（$P=0.001$）和 Huh-7 细胞（$P=0.003$），差异具有统计学意义（$P<0.05$），空白对照组与阴性对照组之间无差异（$P=0.437$）；Huh-7-Cofilin-1 细胞的迁移能力强于 Huh-7-GFP 细胞（$P=0.004$）和 Huh-7 细胞（$P=0.004$），差异具有统计学意义（$P<0.05$），空白对照组与阴性对照组之间差异无显著性（$P=0.682$）。

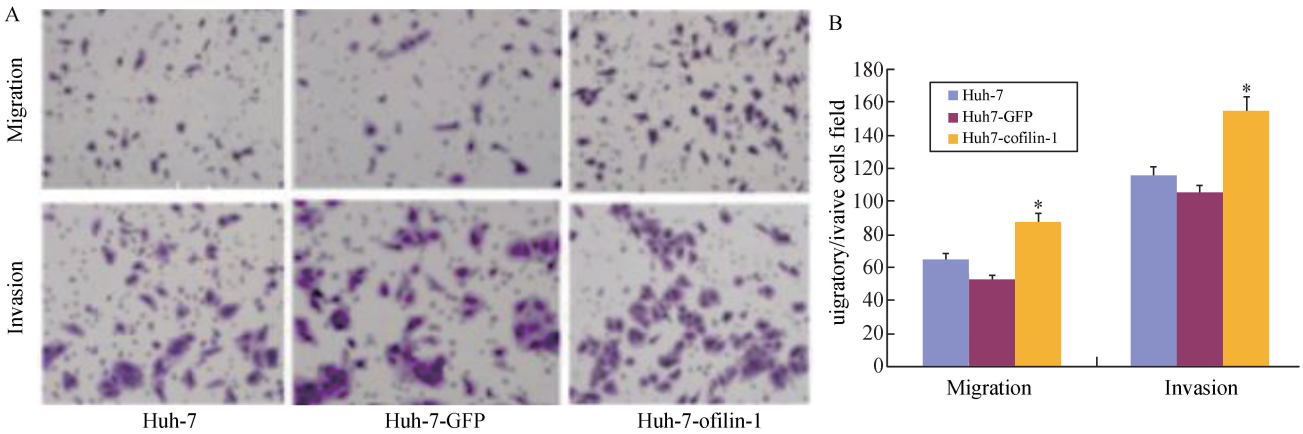

图 3 Huh-7-Cofilin-1 迁移、侵袭能力检测结果图

A：Huh-7、Huh-7-GFP、Huh-7-Cofilin-1 细胞在显微镜下的观察结果图，染成紫色的穿膜细胞数的相对数代表迁移力；B：为 A 图的统计图 与 Huh-7 和 Huh-7-GFP 比较，* $P<0.05$

2.4 沉默 Huh-7-EGFRvⅢ细胞中的 Cofilin-1

干扰 6 h 后，观察 FAM 荧光图，效果达 90% 以上，见图 4A。沉默 Cofilin-1 的 Huh-7-EGFRvⅢ细胞（siCofilin-1Huh-7-EGFRvⅢ）中 Cofilin-1 的 mRNA 量显著低于阴性对照组（加入无干扰小 RNA 转染液的 Huh-7-EGFRvⅢ细胞）（$P<0.05$）和空白组（未加任何试剂的 Huh-7-EGFRvⅢ细胞）（$P<0.05$）；而阴性对照组与空白组 Huh-7-EGFRvⅢ细胞中 Cofilin-1 的 mRNA 量无明显差异，见图 4B：siCofilin-1Huh-7-EGFRvⅢ中 Cofilin-1 的蛋白量显著低于阴性对照组（$P<0.05$）和空白组（$P<0.05$），而阴性对照组与空白组 Huh-7-EGFRvⅢ细胞中 Cofilin-1 的蛋白量无明显差异，见图 4C。

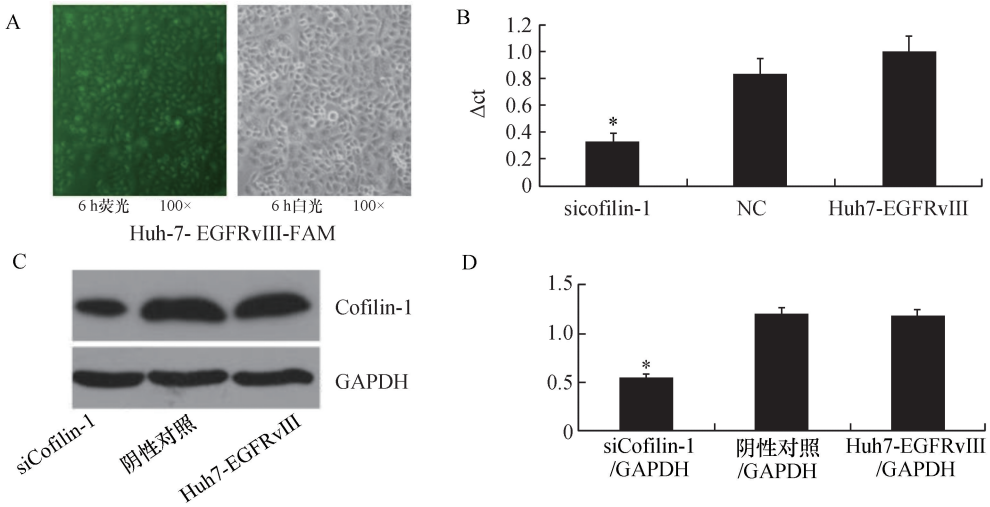

图 4 干扰 Huh-7-EGFRvⅢ细胞中的 Cofilin-1 的验证

A：进行干扰 6 h 后的 FAM 的荧光图与白光图的对照；B：通过 Real-time quantitative PCR 检测 siCofilin-1Huh-7-EGFRvⅢ中 Cofilin-1 的 mRNA 的表达．与 NC 和 Huh-7-EGFRvⅢ比较，* $P<0.05$；C：Western-blot 检测 siCofilin-1Huh-7-EGFRvⅢ中 Cofilin-1 的蛋白的表达情况；D：为 C 图的统计图．与阴性对照组和 Huh-7-EGFRvⅢ比较，* $P<0.05$

2.5 干扰 Cofilin-1 后 Huh-7-EGFRvⅢ细胞的迁移与侵袭能力检测

为了反向证实 Cofilin-1 可以促进肝癌细胞的迁移与侵袭，运用 Transwell/ Matrigel 实验检测 siCofilin-1 Huh-7-EGFRvⅢ细胞、阴性对照组（NC 组）和空白对照组的迁移与侵袭能力，结果如图 5A，5B 所示：siCofilin-1Huh-7-EGFRvⅢ组的细胞侵袭能力明显低于阴性对照组（NC 组）（$P=0.011$）和空白对照组（$P=0.010$），差异具有统计学意义（$P<0.05$），空白对照组与阴性对照组之间无差异（$P=0.396$）；siCofilin-1Huh-7-EGFRvⅢ组的细胞迁移能力明显低于阴性对照组（NC 组）（$P=0.000$）和空白对照组（$P=0.000$），差异具有统计学意义（$P<0.05$），空白对照组与阴性对照组之间无差异（$P=0.421$）。

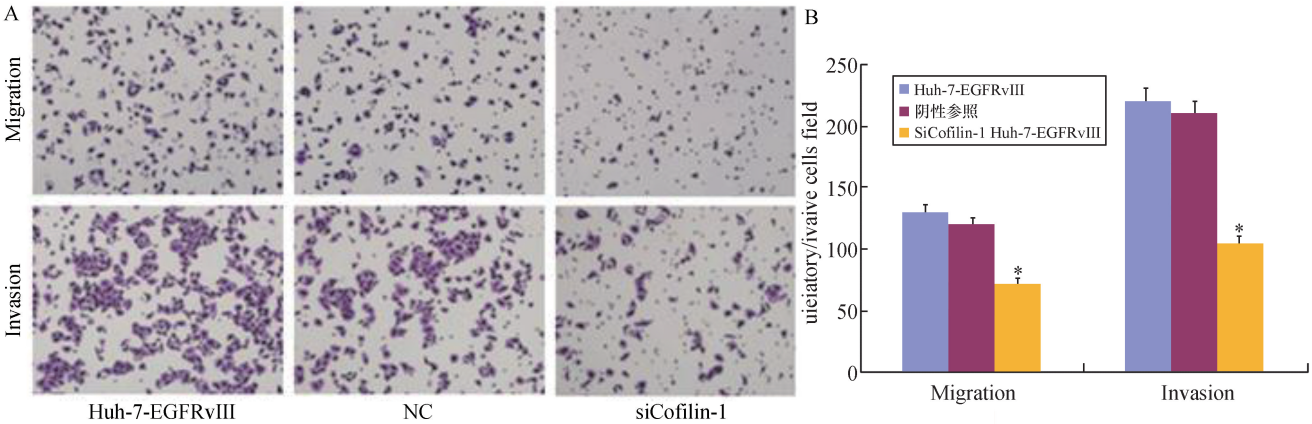

图 5 SiCofilin-1 Huh-7-EGFRvⅢ细胞的迁移与侵袭能力检测结果图

A：镜下观察并拍摄的干扰 Cofilin-1 后 Huh-7-EGFRvⅢ细胞迁移、侵袭能力与阴性对照组及空白组的对比图，穿膜细胞数代表相对迁移、侵袭力；B：为 A 图的统计图．与阴性对照组和 Huh-7-EGFRvⅢ比较，* $P<0.05$

3 讨 论

Cofilin-1 是一种细胞骨架蛋白，基因定位于 11q13，分子量为 19 kDa，属于肌动蛋白解聚因子家族，可维持成熟的细胞结构。Cofilin-1 可以结合和解聚 F-actin，也可以抑制 G-actin 的聚合，还能增强肌动蛋白丝的转换，进而对细胞运动起重要的调控作用。Cofilin-1 在肺腺癌[7]，胰腺癌[8]，卵巢癌[9]，膀胱癌[10]，恶性黑色素瘤[11]，子宫内膜癌[12]等组织中存在高表达，且与肿瘤细胞的生长，迁移侵袭及耐药密切相关，下调 Cofilin-1 的表达水平可以抑制细胞增生，迁移，粘附以及克隆形成能力等[13]。在晚期的肺癌患者的血浆中，它被发现是一个很好的肿瘤生物标志物[7]。肺癌患者痰液中 Cofilin-1 水平显著提高，可能成为肺癌诊断的潜在生物标志物[7]。cofilin-1 作为转化生长因子的效应器，它在癌症恶化过程中提高了其迁移侵袭能力，与不同程度的恶性肿瘤细胞的迁移侵袭能力存在相关性。Cofilin-1 被包含在各种人类恶性细胞中，并与恶性肿瘤的形成、迁移、侵袭、转移和对化疗药物的耐药性等方面有关联[14]。

课题组前期研究，将 EGFR 和 EGFRvⅢ分别转染至 Huh-7 细胞中，构建了 Huh-7-EGFR 细胞与 Huh-7-EGFRvⅢ细胞。研究证明 Huh-7-EGFRⅢ细胞的迁移、侵袭的能力强于 Huh-7 细胞和 Huh-7-EGFR 细胞。本文结果显示在迁移、侵袭能力较强的 Huh-7-EGFRvⅢ细胞中 Cofilin-1 的表达显著高于 Huh-7 和 Huh-7-EGFR 细胞中的表达，提示 Cofilin-1 与肝癌细胞的迁移和侵袭性能之间可能存在相关性。为了证实 Cofilin-1 与肝癌细胞的迁移和侵袭性能之间的关系，将 Cofilin-1 导入迁移和侵袭能力最弱的 Huh-7 细胞后，检测到 Huh-7-Cofilin-1 的侵袭、迁移能力强于阴性对照组和空白对照组。因此从正面证明 Cofilin-1 可以增强肝癌细胞的迁移和侵袭能力。而沉默掉迁移和侵袭能力较强的 Huh-7-EGFRvⅢ细胞中的 Cofilin-1 后，细胞的迁移，侵袭能力明显减弱，进而从反面证实了 Cofilin-1 可以促肝癌细胞的迁移与侵袭。此研究为进一步研究肝癌细胞迁移、侵袭的分子机制提供新的标志物，但其 Cofilin-1 促肝癌细胞的迁移与侵袭的分子机制还有待研究。

（下转第 600 页）

monovalent rotavirus vaccine in infants in Malawi after programmatic roll-out: an observational and case-control study[J]. Lancet Infect Diss, 2015, 15(4):422.

[4]鱼建飞, 白艳艳. 微生态制剂辅助治疗对小儿轮状病毒肠炎病程及肠道菌群的影响[J]. 结直肠肛门外科, 2016,12(3): 253-5.

[5] 陆德源. 医学微生物学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 282-3.

[6] MIHALOV-KOVÁCS E, GELLÉRT Á, MARTON S, et al. Candidate new rotavirus species in sheltered dogs, Hungary [J]. Emerg Infect Dis, 2015, 21(4):660.

[7] 杨秀娟, 祁波. 中医药治疗婴幼儿轮状病毒肠炎的 Meta 分析及用药规律总结[J]. 中华中医药学刊, 2016,9(6):1492-6.

[8] 李月茹. 益生菌联合锌硒制剂治疗患儿轮状病毒性肠炎的临床研究[J]. 结直肠肛门外科,2016,22(5):512-5.

[9] 纪菲菲. 培菲康治疗婴幼儿轮状病毒肠炎伴良性惊厥 20 例疗效分析[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(1):61-3.

[10] 丁燕苗, 李函. 利巴韦林联合酪酸梭菌活菌散治疗对轮状病毒肠炎患儿 T 淋巴细胞亚群和炎性因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(15):2142-4.

[11] 朱秋玲, 严鹏科, 李军. 抗病毒口服液联合利巴韦林治疗小儿急性上呼吸道感染的疗效观察[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(22):3255-6.

[12] KONGNUM K, HONGPATTARAKERE T. Cholesterol-lowering mechanism of lactic acid bacteria and Bifidobacterium, sp. isolated from breast milk and infant feces [J]. J Biotechnology, 2014, 185(1):S78.

[13] 要冬颖, 王乾, 王园园, 等. 手足口病应用利巴韦林气雾剂联合蓝芩口服液治疗的临床效果评价[J]. 中华中医药学刊, 2016,10(4):867-9.

[14] WANG W, CHEN L, ZHOU R, et al. Increased proportions of bifidobacterium and the lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease[J]. J Clinical Microbiology, 2014, 52(2):398-406.

[15] 赵菁霞. CD4+T 淋巴细胞、血清炎性因子在婴幼儿轻度胃肠炎伴良性惊厥中的表达[J]. 心理医生, 2017, 23(14):45-6.

[16] 张向利. 思密达联合思连康治疗婴幼儿轮状病毒肠炎的疗效观察[J]. 中外医学研究, 2012, 10(3):21-2.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 575 页)

参考文献:

[1] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. CHINA CANCER,2016,25(1):1-8.

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

[3] CLARK T, MAXIMIN S, MEIER J, et al. hepatocellular carcinoma: review of epidemiology, screening, imaging diagnosis, response assessment, and treatment [J]. Curr Probl Diagn Radiol, 2015, 44 (6):479-86.

[4] ZHOU M, GONG B, GU J, et al. EGFRvIII mRNA detection in the serum of patients with hepatocellular carcinoma [J]. Liver Int, 2010,30 (6):925-7.

[5] LUO XY, XIE HL, LONG XL, et al. EGFRvIII mediates hepatocellular carcinoma cell invasion by promoting S100 calcium binding protein A11 expression [J]. PLoS One,2013,8(12):e83332.

[6] 龙晓兰,周敏,石必枝,等. Cofilin-1 慢病毒载体的构建及其在 Huh-7 中的过表达[J]. 中南医学科学杂志,2012,40(1):65-9.

[7] RANGEL MP, ANTONANGELO L, ACENCIO MMP, et al. Detection of sputum cofilin-1 as indicator of malignancy [J]. Braz J Med Biol Res, 2018,51(8):e7138.

[8] WANG Y, KURAMITSU Y, UENO T, et al. Differential expression of up-regulated cofilin-1 and down-regulated cofilin-2 characteristic of pancreatic cancer tissues [J]. Oncol Rep,2011,26(6):1595-9.

[9] NISHIMURA S, TSUDA H, KATAOKA F, et al. Overexpression of cofilin-1 can predict progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer receiving standard therapy [J]. Hum Pathol, 2011,42(4):516-21.

[10] WANG F, WU D, HE F, et al. Study on the significance of Cofilin-1 over expression in human bladder cancer[J]. Tumori, 2017,103 (6):537-42.

[11] BRACALENTE C, RINFLERCH AR, IBANEZ IL, et al. Cofilin-1 levels and intracellular localization are associated with melanoma prognosis in a cohort of patients[J]. Oncotarget,2018,9 (35): 24097-108.

[12] BAKER TM, WAHEED S, SYED V. RNA interference screening identifies clathrin-B and cofilin-1 as mediators of MT1-MMP in endometrial cancer[J]. Exp Cell Res,2018,370(2):663-70.

[13] KANELLOS G, FRAME MC. Cellular functions of the ADF/cofilin family at a glance[J]. J Cell Sci,2016,129(17):3211-8.

[14] SHISHKIN S, EREMINA L, PASHINTSEVA N, et al. Cofilin-1 and other ADF/cofilin superfamily members in human malignant cells[J]. Int J Mol Sci,2016,18(1):10-8.

(本文编辑:蒋湘莲)