

DADS 通过 Rac1/LIMK1/cofilin1 通路增强沉默 LIMK1 抑制人胃癌 BGC823 细胞迁移侵袭

杨邦敏^{1,2#}, 刘芳^{1#}, 夏红¹, 苏坚^{1,3}, 苏波¹, 苏琦^{1*}

(1. 湖南省肿瘤细胞与分子病理学重点实验室, 湖南省胃癌研究中心, 南华大学肿瘤研究所, 湖南 衡阳 421001; 2. 怀化市第一医院, 湖南 怀化 418000; 3. 南华大学附属第二医院病理科, 湖南 衡阳 421001)

摘要: 探讨二烯丙基二硫(DADS)通过 Rac1/LIMK1/cofilin1 通路对沉默 LIMK1 抑制 BGC823 细胞迁移侵袭的影响。划痕实验和侵袭实验观察迁移和侵袭能力; RT-PCR、Western blot、免疫组化检测 LIMK1、Rac1、Rock1、Pak1 与 Cofilin1 和 p-Cofilin1 表达。结果显示, DADS 处理沉默组疤痕距离较对照组和沉默组增加 ($P<0.05$)。DADS 处理沉默组穿膜细胞低于对照组、空载体组与沉默组 ($P<0.05$)。沉默组 LIMK1 表达低于对照组和空载体组, DADS 后, 各处理组低于处理前各组 ($P<0.05$)。并且, 沉默组、对照组和空载体组的 Rac1、Rock1、Pak1 与 p-cofilin1 表达下调 ($P<0.05$)。表明 DADS 可增强沉默 LIMK1 抑制 BGC823 细胞迁移侵袭, 机制可能与阻断 Rac1/LIMK1/cofilin1 通路有关。

关键词: 二烯丙基二硫; 人胃癌 BGC823 细胞; LIMK1 沉默; Rac1/LIMK1/cofilin1 通路
中图分类号: R735 文献标识码: A

DADS enhanced LIMK1 silencing to inhibit migration and invasion of human gastric cancer BGC823 cells by Rac1/LIMK1/cofilin1 pathway

YANG Bangmin^{1,2#}, LIU Fang^{1,2#}, XIA Hong¹, SU Jian^{1,3}, SU Bo¹, SU Qi^{1*}

(1. Hunan Key Laboratory of Cancer Cellular and Molecular Pathology, Center for Gastric Cancer Research of Hunan Province, Cancer Research Institute, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China; 2. the Huaihua First Hospital, Huaihua 418000, Hunan, China; 3. Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China)

Abstract: To investigate the effect of diallyl disulfide (DADS) on the inhibition of BGC823 cell migration and invasion by silencing LIMK1 through Rac1/LIMK1/cofilin1 pathway. The ability of migration and invasion was observed by scratch experiment and invasion experiment. Expressions of LIMK1, Rac1, Rock1, Pak1 and Cofilin1 and p-cofilin1 were detected by RT-PCR, Western blot and immunohistochemistry. The results showed that the scar distance of DADS treated silent group increased compared with control group and silent group ($P<0.05$). The membrane penetrating cells in DADS treated silencing group were lower than those in control group, empty carrier group and silencing group ($P<0.05$). LIMK1 expression in the silent group was lower than that in the control group and the empty carrier group. After DADS, LIMK1 expression in the treatment group was lower than that in the control group and the empty carrier group ($P<0.05$). Moreover, the expressions of Rac1, Rock1, Pak1 and p-cofilin1 in the silent group, the control group and the empty carrier group were down-regulated ($P<0.05$). This suggested that DADS could enhance LIMK1 silencing and inhibit BGC823 cell migration and invasion, and the mechanism may be related to blocking the Rac1/LIMK1/cofilin1 pathway.

Key words: diallyl disulfide; human gastric cancer BGC823 cells; LIMK1 silence; Rac1/LIMK1/cofilin1 pathway

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,全球发生率与死亡率分别居于第五位与第三位^[1]。我国是胃癌高发地区,发生率与死亡率位于第二。胃癌患者往往就诊时已经发生侵袭与转移,治疗效果较差,5 年生存率低^[1-2]。从而,探讨胃癌侵袭转移机制与治疗靶点非常重要。

研究表明,LIM 激酶(LIM kinase, LIMK)通过磷酸化和失活 cofilin1 调节肌动蛋白聚合,调控肿瘤细胞增殖、细胞周期、侵袭转移等^[3]。LIMK1 在胃癌中高表达与肿瘤大小、淋巴结转移及 TNM 分期有关。而沉默 LIMK1 表达可抑制细胞增殖、迁移和侵袭,在体内可延缓肿瘤生长和腹膜转移,提示 LIMK1 可能是胃癌治疗的潜在靶点^[4]。二烯丙基二硫(diallyl disulfide, DADS)是大蒜的一种脂溶性有效成分,具有明显抑制肿瘤的作用^[5]。作者前期工作证明,沉默 LIMK1 可抑制人胃癌 BGC823 细胞迁移侵袭^[6]。本文进一步探讨 DADS 通过 Rac1/LIMK1/cofilin1 通路对沉默 LIMK1 抑制 BGC823 细胞迁移侵袭的影响。

1 材料与方法

1.1 细胞培养

人胃癌 BGC823 细胞由本实验室保存,于含 10% 小牛血清的 RPMI1640 培养基中,37 ℃,5% CO₂、饱和湿度的培养箱内传代培养。

1.2 主要试剂

LIMK1 (Q491)、cofilin1 (M1) 与 p-cofilin1 (S3) (Abzoom 公司)。ROCK1 与 PAK1 (Epitomics 公司),Rac1 (Millipore 公司)。Total RNA Kit (Omega 公司),RT reagent kit (TaKaRa 公司),PCR 试剂盒 (Promega 公司)。BCA 蛋白定量试剂盒 (美国 Pierce 公司),ECL 发光检测试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司),Transwell 小室 (Corning 公司),Matrigel (BD 公司)。小牛血清 (杭州四季青生物工程公司),RPMI-1640 培养基 (Gibco 公司)。

1.3 划痕实验

调整细胞浓度为 1×10^6 /mL,吸 1 mL 细胞悬液接种于 6 孔板,每组 3 个平行样本。RPMI 1640 培养液 37 ℃,5% CO₂ 培养,直至形成细胞单层。用 10 μ L Eppendorf Tip 在细胞板上划痕,无血清培养液洗 3 次,加新鲜无血清培养基。镜下测量划痕区距离,实验重复 3 次。

1.4 侵袭实验

将基质胶稀释液铺置在 Transwell 小室中,100

μ L 细胞接种至小室上腔,取 500 μ L 含 10% 胎牛血清培养液添加至下腔,37 ℃,5% CO₂ 培养 24 h 后取出,擦弃小室上层细胞并用 4% 多聚甲醛固定 10 min,0.1% 结晶紫染色,PBS 液洗涤,晾干。镜下随机选取 4 个高倍视野进行细胞计数,取平均值。每组细胞设 3 个复孔。

1.5 RT-PCR

RNA 试剂盒提取细胞总 RNA,AMV 酶作用下逆转录合成 cDNA。见表 1。PCR 反应条件:94 ℃,5 min;94 ℃,40 s,T_m,45 s,72 ℃ 1 min 20 s,28 个循环;72 ℃ 10 min。5 μ L 的 PCR 产物经 1% 的琼脂糖电泳,溴化乙啶染色,IS1000 图像分析软件读取条带灰度值,相对值以与 β -actin 灰度值之比表示。

表 1 PCR 引物序列

基因	引物序列	产物(bp)
LIMK1	F 5'-GGGGCATCATCAAGAGCA-3' R 5'-CCAGGCCAGTTGTGGGAGT-3'	138
β -actin	F 5'-ACACTGTGCCCATCTACGAGGGG-3' R 5'-ATGATGGAGTTGAAGGTAGTTTCGTGGAT-3'	367

1.6 Western blot

收集细胞,提取细胞总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度,每组取等量样本进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,电泳后转膜,封闭 1 h,加一抗,4 ℃ 过夜,TBST 洗膜,加二抗孵育 1 h,洗膜,采用 ECL 发光法,最后 X 片曝光、显影、定影。实验重复 3 次。

1.7 统计学处理

采用统计学软件 SPSS13.0 对数据进行统计分析:实验重复 3 次,数据采用均数 $\pm$ 标准差,组间区别用 *t* 检验分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DADS 对沉默 LIMK1 抑制 BGC823 细胞迁移的影响

划痕实验显示,0 h 时,各组划痕距离基本相同,12 h 和 24 h 后,沉默组疤痕距离分别为 (0.66 ± 0.03) 与 (0.30 ± 0.09) 和较对照组 (0.35 ± 0.03) 与 (0.10 ± 0.03) cm 呈时间依赖性显著增加 ($P < 0.05$),而 DADS 处理沉默组 (0.86 ± 0.01) 与 (0.40 ± 0.01) cm 较沉默组明显增加 ($P < 0.05$) (图 1)。表明沉默 LIMK1 可抑制 BGC823 细胞迁移能力,DADS 可增强沉默 LIMK1 的抑制迁移作用。

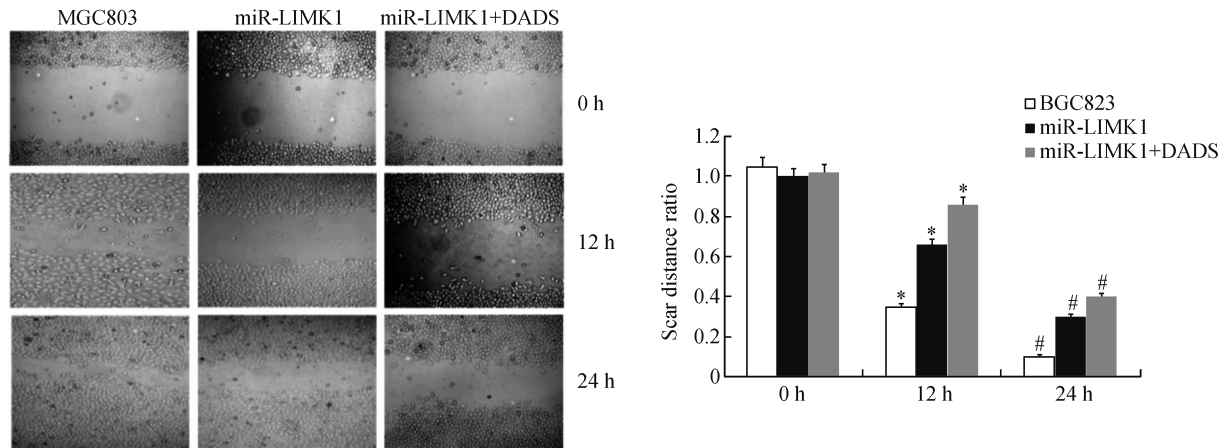


图1 DADS对LIMK1沉默抑制BGC823细胞迁移的影响

与各组0 h比较, * $P < 0.05$; 与 miR-LIMK1 各组 BGC823 细胞比较, # $P < 0.05$

2.2 DADS对沉默LIMK1抑制BGC823细胞侵袭的影响

侵袭实验显示,沉默组穿膜细胞(35 ± 2.86)明显少于对照组(66 ± 3.56)及空载体组(65 ± 4.35) (P

< 0.05)。表明沉默LIMK1可抑制BGC823细胞的侵袭能力。并且,DADS处理沉默组穿膜细胞(19 ± 5.07)明显低于沉默组($P < 0.05$) (图2)。证明DADS增强沉默LIMK1抑制侵袭作用。

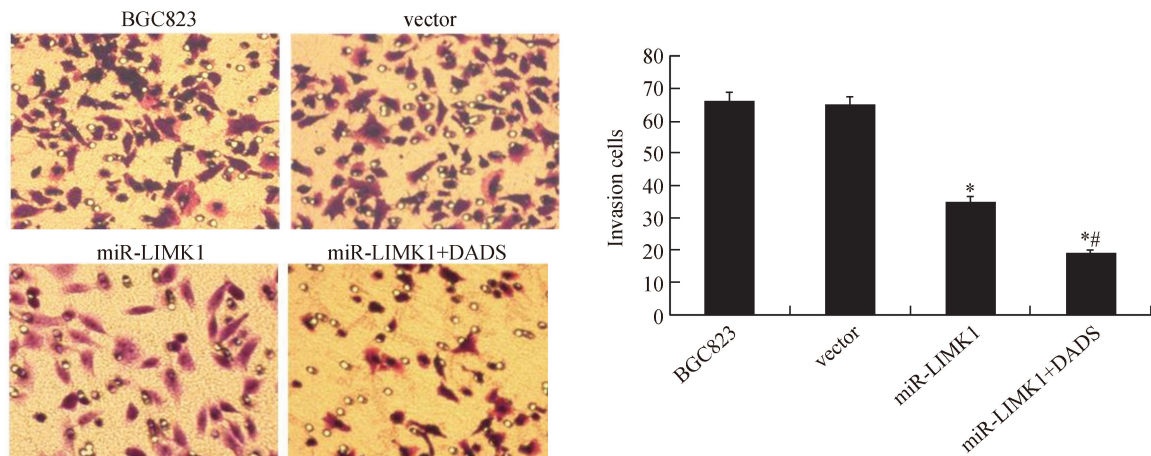


图2 DADS对沉默LIMK1抑制BGC823细胞侵袭的影响(200×)

与 BGC823 and vector 比较, * $P < 0.05$; 与 miR-LIMK1 比较, # $P < 0.05$

2.3 DADS及沉默LIMK1对BGC823细胞LIMK1表达的影响

图3显示,沉默组LIMK1 mRNA与蛋白表达明显低于对照组和空载体组,15 mg/L DADS作用24 h后,各处理组明显低于处理前沉默组、对照组和空载体组($P < 0.05$)。对照组与空载体组相比之间无统计学意义($P < 0.05$)。表明沉默LIMK1与DADS可下调LIMK1,而DADS可增强沉默LIMK1抑制LIMK1表达效果。

2.4 免疫细胞化学结果

图4显示,LIMK1蛋白在对照组和空载体组细胞浆表达呈强阳性,在沉默组及DADS处理沉默组

表达减弱,而DADS处理沉默组更为明显。

2.5 DADS对LIMK1沉默BGC823细胞Rac1蛋白表达的影响

图5显示,沉默组Rac1蛋白表达水平较对照组和空载体组略有降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组和空载体组之间差异无显著性($P > 0.05$)。而DADS作用LIMK1沉默组、对照组与空载体组后,Rac1表达明显下调($P < 0.05$),表明DADS可下调Rac1表达作用。

2.6 DADS对LIMK1沉默BGC823细胞Pak1蛋白表达的影响

图6显示,沉默组Pak1表达水平较对照组和空

载体组略有降低,但无统计学意义($P>0.05$)。对照组与空载体组无明显差异($P>0.05$)。而 DADS 作

用 LIMK1 沉默组、对照组与空载体组后, Pak1 表达明显下调($P<0.05$),表明 DADS 可抑制 Pak1 表达。

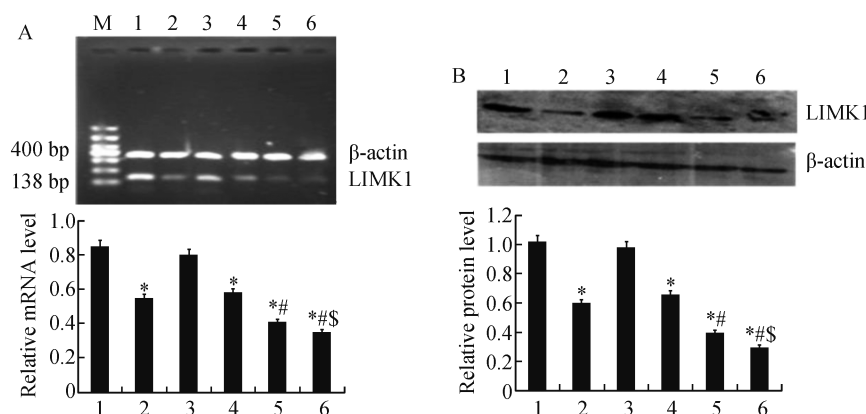


图3 DADS对LIMK1沉默BGC823细胞LIMK1表达的影响

A: RT-PCR; B: Western blot; M: mark; 1: BGC823; 2: BGC823+DADS; 3: vector; 4: vector+DADS; 5: miR-LIMK1; 6: miR-LIMK1+DADS
与 BGC823 and vector 比较, * $P<0.05$; 与 BGC823+DADS and vector+DADS 比较, # $P<0.05$; 与 miR-LIMK1 比较, \$ $P<0.05$

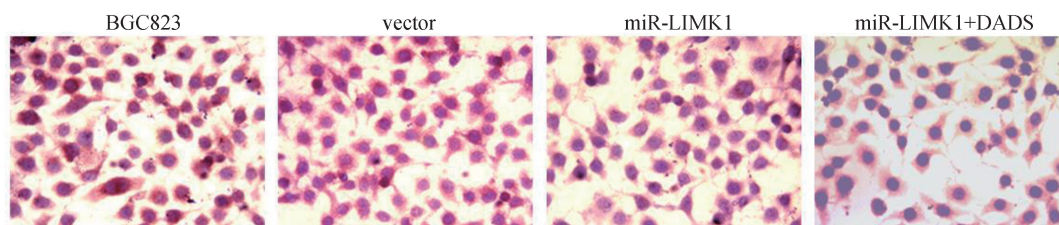


图4 DADS对LIMK1沉默BGC823细胞LIMK1蛋白表达的影响(200×)

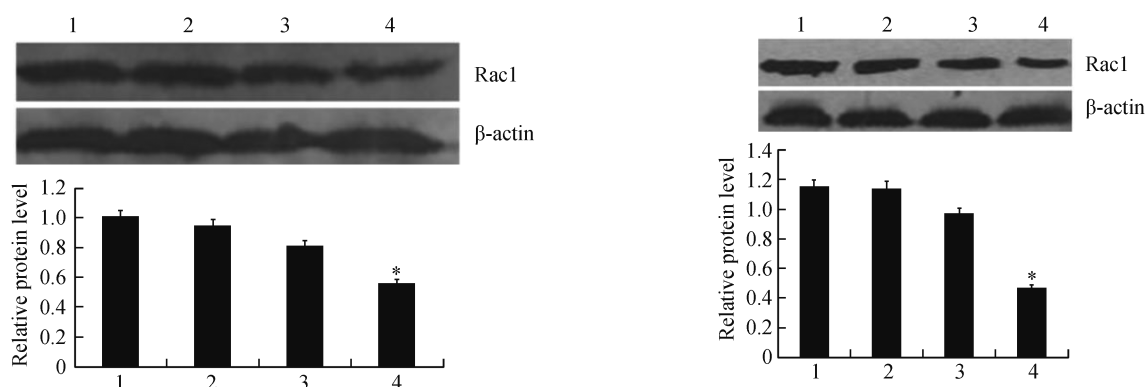


图5 DADS对LIMK1沉默BGC823细胞Rac1表达的作用

1: BGC823; 2: vector; 3: miR-LIMK1; 4: miR-LIMK1+DADS
与 BGC823 and vector 比较, * $P<0.05$

图6 DADS对LIMK1沉默BGC823细胞Pak1蛋白表达的作用

1: BGC823; 2: vector; 3: miR-LIMK1; 4: miR-LIMK1+DADS
与 BGC823 and vector 比较, * $P<0.05$

2.7 DADS对LIMK1沉默BGC823细胞Rock1蛋白表达的影响

结果显示(图7),沉默组 Rock1 表达水平较对照组和空载体组略有降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组与空载体组差异无显著性($P>0.05$)。而 DADS 作用 LIMK1 沉默组、对照组与空载体组后, Rock1 表达明显下调($P<0.05$),表明 DADS 可抑制 Rock1 表达。

2.8 DADS对LIMK1沉默BGC823细胞Cofilin1与p-Cofilin1蛋白表达的影响

结果显示(图8),各组 Cofilin1 表达水平差异无显著性($P>0.05$)。但是,沉默组 p-Cofilin1 表达较对照组与空载体组明显降低($P<0.05$),而 DADS 处理沉默组后 p-Cofilin1 表达显著降低($P<0.05$)。表明沉默 LIMK1 可抑制 Cofilin1 磷酸化, DADS 能够增强沉默 LIMK1 失活 Cofilin1 的作用。

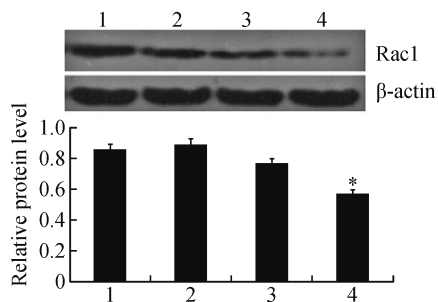


图7 DADS对LIMK1沉默BGC823细胞Rock1蛋白表达的作用

1: BGC823; 2: vector; 3: miR-LIMK1; 4: miR-LIMK1 + DADS
与BGC823, vector and miR-LIMK1比较, * $P < 0.05$

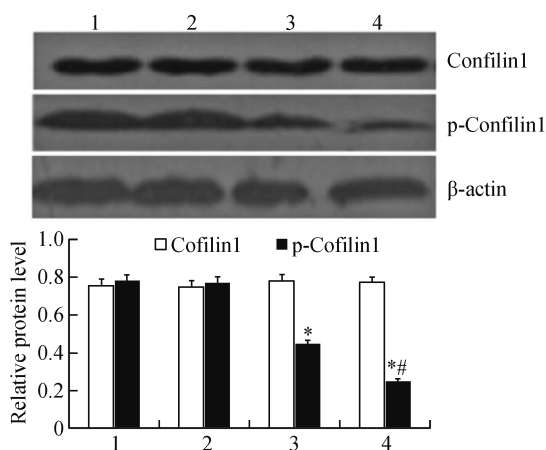


图8 DADS对LIMK1沉默BGC823细胞Cofilin1与p-Cofilin1表达的影响

1: BGC823; 2: vector; 3: miR-LIMK1; 4: miR-LIMK1 + DADS
与BGC823 and vector比较, # $P < 0.05$;
与miR-LIMK1比较, * $P < 0.05$

3 讨论

研究表明, Rac1/LIMK1/cofilin 通路在许多疾病中起着一定作用。Tong 等^[7]报告,多形核中性粒细胞的过度募集和不当激活常导致炎症性疾病。在中性粒细胞中,生理剪切应力诱导 c-Abl 激酶激活可调节 Vav1 的活性,进而影响 Rac1/PAK1/LIMK1/cofilin 通路。Yang 等^[8]显示,氯化铝可下调 Rac1、p-PAK、p-LIMK、p-cofilin,抑制 F-actin 的聚合灭活 Rac1/cofilin 通路,导致海马区树突棘的丢失。Lu 等^[9]报道,黄芩苷可上调 SYP、PSD95、BDNF、TrkB 表达,激活 Rac1-LIMK1-cofilin 通路,提高突触可塑性,明显减轻抑郁样行为改变。

本研究结果显示,沉默 LIMK1 可显著抑制 BGC823 细胞迁移与侵袭,而 DADS 处理沉默组更为明显。沉默组 LIMK1 mRNA 与蛋白表达明显降

低,DADS 处理后,各组明显低于处理前。LIMK1 蛋白在对照组和空载体组细胞浆表达呈强阳性,在沉默组及 DADS 处理沉默组表达减弱,而 DADS 处理沉默组更为明显。DADS 作用后,沉默组、对照组和空载体组的 Rac1、Rock1、Pak1 与 p-cofilin1 表达均下调。表明 DADS 可通过阻断 Rac1/LIMK1/cofilin1 通路增强沉默 LIMK1 抑制 BGC823 细胞迁移侵袭。

最近研究表明,HCC 中长链非编码 RNA 的分化拮抗非蛋白编码 RNA (long non-coding RNA differentiation antagonizing nonprotein coding RNA, DANCR) 高表达,促进肝癌细胞的增殖和转移,而沉默 DANCR 可抑制移植瘤生长。DANCR 作为 ceRNA 通过诱骗 miR-27a-3p 调节 ROCK1/LIMK1/Cofilin1 通路,促进 HCC 的发展与 EMT^[10]。Liao 等^[4]报告, LIMK1 高表达通过激活体外 PI3K/Akt 信号通路促进上皮间质转化与结直肠癌 (CRC) 移植瘤的生长和转移,显著增加细胞的增殖和迁移,而沉默 LIMK1 效果相反,表明 LIMK1 在促进 CRC 的进展起着关键作用。研究显示,SSH3 通过与 LIMK1/Rac1 的相互作用,调控参与细胞骨架信号通路的肌动蛋白的重构,进而促进 CRC 细胞的侵袭转移^[11]。ROCK1 和 ROCK2 可促进前列腺癌细胞 PC-3 和 DU145 细胞的增殖与迁移侵袭,沉默 ROCK1 和 ROCK2 可下调 p-LIMK1 和 MMP-2 表达,抑制前列腺癌细胞增殖和迁移^[12]。Zhao 等^[13]发现, miR-128-3p 可靶向 LIMK1 调控 LIMK1/CFL1 通路抑制乳腺癌的进展。miR-138 可显著下调 LIMK1 与降低 cofilin 活性,抑制非小细胞肺癌 (NSCLC) 细胞的迁移和侵袭,而 LIMK1 高表达的作用相反,提示 miR-138 可能通过靶向 LIMK1/cofilin 通路抑制 NSCLC 细胞的迁移和侵袭^[14]。在口腔鳞状细胞癌 (OSCC), miR-106a 可直接靶向 LIMK1 抑制 OSCC 细胞的增殖与 EMT^[15]。Yu 等^[16]发现, miR-384 可靶向并负调控 LIMK1 阻断 LIMK1/cofilin 通路,抑制细胞增殖、侵袭、细胞周期、LNM 与肿瘤生长和促进凋亡。

目前,研发 LIMK/cofilin 通路的抑制剂或药物成为肿瘤治疗的新途径。Kang 等显示,骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 可促进 NSCLC 细胞迁移和侵袭。而从药用植物白花梅根中分离的抗癌活性成分 Plumbagin 可通过 ROCK/LIMK/cofilin 通路抑制 OPN 诱导的 NSCLC 细胞侵袭和体内肺转移^[17]。研究发现,小分子化合物 LC-0882 可阻断 PAK4/LIMK1/cofilin 通路抑制胃癌细胞的增殖与侵袭^[18]。从草药分离出曲霉醇可降低 LIMK1 活性和 p-

cofilin1 抑制乳腺癌细胞迁移与 F-actin 聚合^[19]。从苦参根中提取苦参碱下调 EGFR 磷酸化通过抑制 EGFR/Cyclin D1/CDK4/6、EGFR/Akt 和 MEK1-ERK1/2/MMP2 通路,下调 p-LIMK1 和 p-Cofilin 抑制胃癌细胞迁移侵袭^[20]。我们先前采用蛋白质组学技术鉴定 DADS 作用胃癌细胞的靶点,发现 LIMK1 下调^[21]。并且,DADS 通过 Rac1-ROCK1/PAK1-LIMK1/cofilin 通路下调 Rac1、ROCK1、PAK1、LIMK1 与 destrin 以及 p-LIMK1 与 p-cofilin 1,抑制结肠癌 SW480 细胞迁移与侵袭和裸鼠移植瘤生长^[22-23]。DADS 通过抑制 PI3K/Akt 通路抑制 Rac1 的表达和活性,从而抑制 EMT 和结肠癌细胞的迁移侵袭。进一步发现 DADS 通过靶向 Rac1 介导 PAK1-LIMK1-Cofilins 信号通路阻断 EMT^[24]。本研究结果证实,DADS 可通过阻断 Rac1/LIMK1/cofilin1 通路增强沉默 LIMK1 抑制 BGC823 细胞迁移侵袭,表明 Rac1 可能是 DADS 抑制胃癌细胞侵袭的靶分子。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [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] YOU T, GAO W, WEI J, et al. Overexpression of LIMK1 promotes tumor growth and metastasis in gastric cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2015, 69:96-101.
- [4] LIAO Q, LI R, ZHOU R, et al. LIM kinase 1 interacts with myosin-9 and alpha-actinin-4 and promotes colorectal cancer progression [J]. Br J Cancer, 2017, 117(4): 563-71.
- [5] YI L, SU Q. Molecular mechanisms for the anti-cancer effects of diallyl disulfide[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 57:362-70.
- [6] 杨邦敏, 向姝霖, 夏红, 等. 沉默 LIMK1 抑制人胃癌 BGC823 细胞迁移与侵袭[J]. 中国医药导刊, 2019, 21(7):426-32.
- [7] TONG H, QI D, GUAN X, et al. c-Abl tyrosine kinase regulates neutrophil crawling behavior under fluid shear stress via Rac/PAK/LIMK/cofilin signaling axis[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(3): 2806-17.
- [8] YANG X, CAO Z, ZHANG J, et al. Dendritic spine loss caused by AICL3 is associated with inhibition of the Rac1/cofilin signaling pathway[J]. Environ Pollut, 2018, 243(Pt B): 1689-95.
- [9] LU Y, SUN G, YANG F, et al. Baicalin regulates depression behavior in mice exposed to chronic mild stress via the Rac/LIMK/cofilin pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 116: 109054.
- [10] GUO D, LI Y, CHEN Y, et al. DANCER promotes HCC progression and regulates EMT by sponging miR-27a-3p via ROCK1/LIMK1/COFILIN1 pathway[J]. Cell Prolif, 2019, 52(4): e12628.
- [11] HU YH, LU YX, ZHANG ZY, et al. SSH3 facilitates colorectal cancer cell invasion and metastasis by affecting signaling cascades involving LIMK1/Rac1[J]. Am J Cancer Res. 2019; 9(5): 1061-73.
- [12] GONG H, ZHOU L, KHELFA L, et al. Rho-Associated Protein Kinase (ROCK) Promotes Proliferation and Migration of PC-3 and DU145 Prostate Cancer Cells by Targeting LIM Kinase 1 (LIMK1) and Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2)[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 3090-9.
- [13] ZHAO J, LI D, FANG L. MiR-128-3p suppresses breast cancer cellular progression via targeting LIMK1[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 115:108947.
- [14] TAN Y, HU H, TAN W, et al. MicroRNA-138 inhibits migration and invasion of non-small cell lung cancer cells by targeting LIMK1[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(5):4422-8.
- [15] SHI B, MA C, LIU G, et al. MiR-106a directly targets LIMK1 to inhibit proliferation and EMT of oral carcinoma cells[J]. Cell Mol Biol Lett, 2019, 24:1.
- [16] YU HX, Wang XL, Zhang LN, et al. MicroRNA-384 inhibits the progression of esophageal squamous cell carcinoma through blockade of the LIMK1/cofilin signaling pathway by binding to LIMK1[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109:751-61.
- [17] KANG CG, IM E, LEE HJ, et al. Plumbagin reduces osteopontin-induced invasion through inhibiting the Rho-associated kinase signaling pathway in A549 cells and suppresses osteopontin-induced lung metastasis in BalB/c mice[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27(9): 1914-8.
- [18] ZHANG HY, ZHANG J, HAO CZ, et al. LC-0882 targets PAK4 and inhibits PAK4-related signaling pathways to suppress the proliferation and invasion of gastric cancer cells[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(6): 2736-47.
- [19] LU H, CHEN J, LUO Y, et al. Curcumin suppresses the motility of breast cancer cells by inhibiting LIM kinase 1 to downregulate cofilin 1 phosphorylation[J]. Int J Oncol, 2018, 53(6): 2695-704.
- [20] GUO B, ZHANG T, SU J, et al. Oxymatrine targets EGFR(p-Tyr845) and inhibits EGFR-related signaling pathways to suppress the proliferation and invasion of gastric cancer cells[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 75(2):353-63.
- [21] SU B, SU J, HE H, et al. Identification of potential targets for diallyl disulfide in human gastric cancer MGC-803 cells using proteomics approaches[J]. Oncol Rep, 2015, 33(5): 2484-94.
- [22] ZHOU Y, SU J, SHI L, et al. DADS downregulates the Rac1-ROCK1/PAK1-LIMK1-ADF/cofilin signaling pathway, inhibiting cell migration and invasion[J]. Oncol Rep, 2013, 29(2): 605-12.
- [23] SU J, ZHOU Y, PAN Z, et al. Downregulation of LIMK1-ADF/cofilin by DADS inhibits the migration and invasion of colon cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7: 45624.
- [24] XIA L, LIN J, SU J, et al. Diallyl disulfide inhibits colon cancer metastasis by suppressing Rac1-mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 5713-28.

(本文编辑:蒋湘莲)