

· 基础研究 ·

去甲斑蝥素抑制 cortactin、MMP-9 表达及降低
前列腺癌 PC-3 细胞侵袭力的研究雒向宁¹ 王文娟² 李 凯¹ 尤建军¹ 张会波¹ 刘 凯¹ 杜宏宏¹ 王 冬¹

摘要 **目的** 观察去甲斑蝥素 (NCTD) 对前列腺癌 PC-3 细胞迁移侵袭能力以及 cortactin、MMP-9 mRNA 及蛋白表达的影响。**方法** 取对数生长期的 PC-3 细胞, 分为模型组 (无处理)、阳性对照组 (顺铂浓度 2.5 $\mu\text{mol/L}$)、NCTD 低、中、高剂量组 (NCTD 浓度分别为 12.5、25、50 $\mu\text{g/mL}$)。干预 24 h 后, 划痕实验和侵袭实验检测 PC-3 细胞侵袭力的变化, 透射电镜观察 PC-3 细胞的伪足形态变化, 实时荧光定量 PCR 和 Western Blot 分别检测 cortactin 和 MMP-9 mRNA 与蛋白表达。**结果** 各干预组 PC-3 细胞表面伪足样突起结构数量减少, 随着 NCTD 浓度增加, 伪足数量呈递减趋势。与模型组比较, 各干预组细胞迁移距离、侵袭细胞数、cortactin 及 MMP-9 mRNA 和蛋白表达降低 ($P<0.05$); 与阳性对照组比较, NCTD 中、高剂量组细胞迁移距离、侵袭细胞数降低 ($P<0.05$), NCTD 高剂量组 cortactin、MMP-9 mRNA 及蛋白表达下降 ($P<0.05$)。**结论** NCTD 可降低 PC-3 细胞的侵袭能力, 可能与下调 cortactin、MMP-9 蛋白表达, 抑制 PC-3 细胞的伪足形成有关。

关键词 去甲斑蝥素; 前列腺癌; 皮动蛋白; 基质金属蛋白酶 -9; 迁移; 侵袭

Norcantharidin Inhibits the Expression of Cortactin and MMP-9 and Decreases the Invasion of PC-3 Cells LUO Xiang-ning¹, WANG Wen-juan², LI Kai¹, YOU Jian-jun¹, ZHANG Hui-bo¹, LIU Kai¹, DU Hong-hong¹, and WANG Dong¹ 1 Department of Urology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of TCM, Shaanxi (712000); 2 Biological Experiment Center of Shaanxi University of TCM, Shaanxi (712000)

ABSTRACT **Objective** To observe the effects of norcantharidin (NCTD) on migration, invasion and cortactin, MMP-9 mRNA and protein expression of PC-3 cells in prostate carcinoma. **Methods** The PC-3 cells were taken during the log-growth phase. They were divided into model group (no treatment), positive control group (cisplatin concentration 2.5 $\mu\text{mol/L}$), low, medium and high dose NCTD group (NCTD concentrations were 12.5, 25, 50 $\mu\text{g/mL}$, respectively). After 24h of intervention, invasion of PC-3 cells were observed by scratching and invasion experiments, pseudopodia morphological changes in PC-3 cells were observed by transmission electron microscopy, the mRNA and protein expression of cortactin and MMP-9 were determined by quantitative real-time PCR and Western Blot, respectively. **Results** The number of pseudopodia-like protrusion structures of PC-3 cells in each intervention group decreased, as the NCTD concentration increased, the number of pseudopodia decreased. Compared with model group, cell migration distance, number of invasive cells, cortactin and MMP-9 mRNA and protein expression decreased in each intervention group ($P<0.05$). Compared with the positive control group, cell migration distance and the number of invasive cells were reduced in the middle and high-dose NCTD groups ($P<0.05$). Expression of cortactin, MMP-9 mRNA and protein decreased in the high-dose NCTD group ($P<0.05$). **Conclusion** NCTD could decrease invasion ability of PC-3 cells, it may be related to down-regulation of cortactin and MMP-9 protein expression and inhibition of pseudopodia formation in PC-3 cells.

基金项目: 全国西学中骨干人才培养项目 (No.2019269); 陕西省中医药管理局资助课题 (No.JCMS026)

作者单位: 1. 陕西中医药大学附属医院泌尿外科 (陕西 712000); 2. 陕西中医药大学生物实验中心 (陕西 712000)

通讯作者: 雒向宁, Tel: 029-33323315, E-mail: yalxn1979@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220228.098

KEYWORDS norcantharidin; prostate carcinoma; cortactin; MMP-9; migration; invasion

近 10 年以来,我国的前列腺癌患病率呈逐年上升趋势,与发达国家比较,我国患者的初诊晚期前列腺癌患病率更高,无法进行根治性手术治疗^[1]。绝大多数晚期前列腺癌患者起初对抑制雄激素的药物敏感,但抑制雄激素的内分泌治疗平均 2.5 年后,部分患者可转化为激素抵抗性前列腺癌(hormone refractory prostate cancer, HRPC),即对抑制雄激素的内分泌治疗无反应^[2]。

皮层肌动蛋白结合蛋白(cortactin),是一种与细胞质微丝直接相互作用的蛋白质,在 90 年代早期作为酪氨酸蛋白激酶 Src 80/85-kDa 的直接底物而被发现的^[3],对于侵袭性伪足的功能发挥着重要作用^[4]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)可参与各种肿瘤的浸润、侵袭和远处转移过程,目前已有 26 种不同的 MMPs 成员被发现,其中 MMP-9 能够降解和破坏肿瘤细胞外基质,促进侵袭性伪足形成^[5]。去甲斑蝥素(norcantharidin, NCTD)是从动物类中药斑蝥虫体内提取斑蝥素的去甲基化类似物^[6]。NCTD 具有较强的抗癌活性,目前已应用于多种恶性肿瘤的临床治疗^[7-10]。本研究观察 NCTD 能否下调前列腺癌 PC-3 细胞 cortactin 和 MMP-9 蛋白表达,从而抑制 PC-3 细胞的侵袭力。

材料与方法

1 细胞株 PC-3 细胞株购自武汉普诺生命科技有限公司(批号:CL-0185)。

2 主要试剂 NCTD(美国 Aladdin 公司,批号:D131603-1G),顺铂(美国 MCE 公司,批号:HY-17394),胞浆核蛋白提取试剂盒(南京凯基生物公司,批号:KGP150),BCA 蛋白浓度测定试剂盒(碧云天生物科技公司,批号:P0010),小鼠单抗 β -actin(武汉博士德生物工程有限公司,批号:BM0627),兔单抗 cortactin(美国 Abcam 公司,批号:Ab81208),鼠单抗 MMP-9(美国 Abcam 公司,批号:Ab58803),transwell 培养皿(美国 Corning 公司,批号:658042),HRP 标记羊抗小鼠二抗(武汉博士德生物工程有限公司,批号:BA1051),HRP 标记羊抗兔二抗(武汉博士德生物工程有限公司,批号:BA1054)。

3 主要仪器 实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司,型号:QuantStudio6),CO₂ 恒温培养箱(日本 SANYO 公司,型号:MCO-15AC),倒置显微

镜(日本 OLYMPUS 公司,型号:IX51),3001 酶标仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司,型号:MULTISKAN MK3)。

4 细胞培养及分组 PC-3 细胞用含 10% 胎牛血清的完全培养基重悬,并置于 37 °C 5% CO₂ 细胞培养箱内培养 48 h。取对数生长期的 PC-3 细胞,分为模型组(无处理)、阳性对照组(顺铂浓度 2.5 μ mol/L)、NCTD 低、中、高剂量组(NCTD 浓度分别为 12.5、25、50 μ g/mL),各组 PC-3 细胞培养 48 h,细胞贴壁后,加药处理,干预 24 h 后进行细胞收集观察。

5 检测指标及方法

5.1 细胞划痕实验观察各组 PC-3 细胞迁移距离 分别取模型组, NCTD 低、中、高剂量组,阳性对照组 PC-3 细胞,用 1640 培养基调整细胞密度到 2.5×10^5 个/mL,接入 6 孔板,每孔 2 mL 细胞悬液,37 °C 培养过夜;6 孔板中每孔预先在背后,用 200 μ L 的枪头垂直于背后的横线划痕,过夜培养后,用 PBS 洗细胞 3 次,去除划下的细胞,加入无血清培养基,处理 24 h 后,取样拍照。

5.2 侵袭实验观察各组 PC-3 细胞侵袭细胞数 分别取模型组, NCTD 低、中、高剂量组,阳性对照组 PC-3 细胞中 2.5×10^5 个细胞,Transwell 小室的上室底部中央垂直加入 100 μ L 终浓度为 1 mg/mL 的 Matrigel,37 °C 温育 4~5 h 使其干成胶状,待 Matrigel 干成胶状后在 Transwell 上室分别接入 200 μ L 上述各组细胞悬液,37 °C,5% CO₂ 培养箱培养 24 h,70% 冰乙醇溶液固定细胞 1 h,0.5% 结晶紫染液染色,用 PBS 清洗 1 次,用干净的棉球将上室一侧的未迁移的细胞擦干净,显微镜下观察拍照。各组细胞在显微镜下随机拍摄 3 个视野的细胞,然后采用间接计数法进行细胞计数比较。

5.3 透射电镜观察各组 PC-3 细胞伪足形态与数量 取模型组, NCTD 低、中、高剂量组,阳性对照组 PC-3 细胞悬液 10 μ L,使用 1 $\times$ PBS 50 倍稀释后,10 μ L 滴加至铜网,25 °C 干燥 12 h, Uranyl acetate 复染,透射电镜下观察伪足形态并拍照保存。加速电压 200 kV, $\times 5000$ 条件下,重点观察比较各组细胞表面伪足样突起分布数量与分布密度。

5.4 实时荧光定量 PCR 观察各组 PC-3 细胞 cortactin、MMP-9 mRNA 表达 Trizol 试剂分别提取模型组, NCTD 低、中、高剂量组,阳性

对照组 PC-3 细胞的总 RNA, 然后按照 Real-time PCR 试剂盒的操作说明进行。PCR 引物由西安科昊生物工程有限责任公司合成, cortactin 的上游引物序列为 5'-CGATGAGTACGAGAACGAT-3', 下游引物序列为 5'-GCAACACGAACACAAGAGA-3', 189 bp; MMP-9 的上游引物序列为 5'-GCTACCACCTCGAAGCTTTGAC-3', 下游引物序列为 5'-TCAGTGAAGCGGTACATAGGG-3', 161 bp; 内参照 β -actin 的上游引物序列为 5'-AGCGAGCATCCCCAAAGTT-3', 下游引物序列为 5'-GGGCACGAAGGCTCATCATT-3', 285 bp。PCR 反应条件: 50℃ 2 min、95℃ 10 min; 95℃ 30 s、60℃ 30 s, 40 个循环。实验中每个样品重复检测 3 次, 绘制溶解曲线, 最终数据以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 进行分析。

5.5 Western Blot 观察各组 PC-3 细胞 cortactin 和 MMP-9 蛋白表达 集取模型组, NCTD 低、中、高剂量组, 阳性对照组 PC-3 细胞, 加入裂解液并在冰上放置 30 min, 4℃, 1 2000 r/min 离心 5 min, 采用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定上清蛋白含量。取 40 μ g 总蛋白进行 SDS-PAGE 电泳, 转膜, 质量分数 5% 脱脂奶粉封闭, 分别加入一抗 cortactin 兔单抗、鼠单抗 MMP-9 4℃ 过夜, 以 β -actin 小鼠单抗为参照, 再分别加入相应二抗 IgG (HRP-标记羊抗兔、HRP-标记羊抗鼠) 室温孵育 1 h。ECL 曝光成像, 化学发光系统分析结果。

6 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组独立样本间差异比较采用 t 检验, 多因素组间差异比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

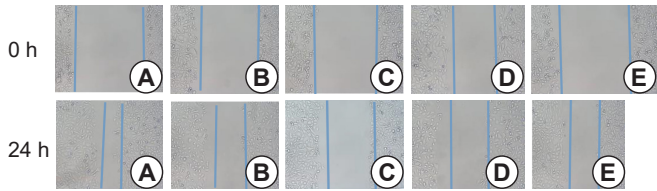
1 各组细胞迁移距离比较 (表 1, 图 1) 与模型组比较, 各干预组细胞迁移距离减少 ($P < 0.05$); 与阳性对照组比较, NCTD 中、高剂量组细胞迁移距离减少 ($P < 0.05$)。

表 1 各组细胞迁移距离比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	迁移距离
模型	3	15.88 ± 0.86
阳性对照	3	13.60 ± 2.87*
NCTD 低剂量	3	11.91 ± 1.97*
中剂量	3	8.07 ± 0.31 [△]
高剂量	3	5.36 ± 0.26 [△]

注: 与模型组比较, * $P < 0.05$; 与阳性对照组比较, [△] $P < 0.05$

2 各组侵袭细胞数比较 (表 2, 图 2) 与模型



注: A 为模型组, B~D 为 NCTD 低、中、高剂量组; E 为阳性对照组; 图 2~4 同

图 1 各组细胞迁移距离比较 ($\times 100$)

组比较, 各干预组侵袭细胞数减少 ($P < 0.05$); 与阳性对照组比较, NCTD 中、高剂量组侵袭细胞数减少 ($P < 0.05$)。

表 2 各组侵袭细胞数比较 (个, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	侵袭细胞数
模型	3	84.2 ± 5.6
阳性对照	3	64.8 ± 2.3*
NCTD 低剂量	3	66.4 ± 5.2*
中剂量	3	53.4 ± 4.4 [△]
高剂量	3	31.6 ± 2.1 [△]

注: 与模型组比较, * $P < 0.05$; 与阳性对照组比较, [△] $P < 0.05$

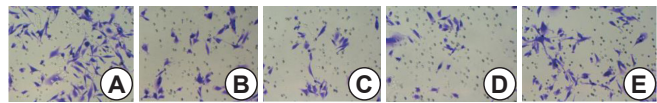


图 2 各组侵袭细胞数比较 (结晶紫, $\times 200$)

3 各组透射电镜观察结果比较 (图 3) 模型组 PC-3 细胞直径 4 μ m 左右, 细胞核大, 核仁明显, 细胞表面可见较多伪足样突起。药物干预 24 h 后, PC-3 细胞表面伪足样突起结构数量减少, 随着 NCTD 浓度增加, 伪足数量呈明显递减趋势, 且 NCTD 高剂量组 PC-3 细胞伪足数量较阳性组减少。

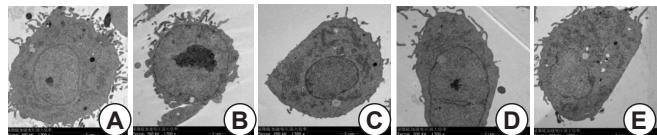


图 3 各组透射电镜观察结果比较 ($\times 1700$)

4 各组 cortactin、MMP-9 mRNA 表达比较 (表 3) 与模型组比较, 各干预组 cortactin、MMP-9 mRNA 表达下降 ($P < 0.05$); 与阳性对照组比较, NCTD 高剂量组 cortactin、MMP-9 mRNA 表达下降 ($P < 0.05$)。

表 3 各组 cortactin、MMP-9 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	cortactin	MMP-9
模型	3	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
阳性对照	3	0.79 ± 0.16*	0.87 ± 0.16*
NCTD 低剂量	3	0.80 ± 0.02*	0.88 ± 0.08*
中剂量	3	0.60 ± 0.05*	0.62 ± 0.12*
高剂量	3	0.44 ± 0.03 [△]	0.43 ± 0.06 [△]

注: 与模型组比较, * $P < 0.05$; 与阳性对照组比较, [△] $P < 0.05$

5 各组 cortactin 和 MMP-9 蛋白表达比较 (表 4, 图 4) 与模型组比较, 各干预组 cortactin 及 MMP-9 蛋白表达下降 ($P<0.05$); 与阳性对照组比较, NCTD 高剂量组 cortactin、MMP-9 蛋白表达下降 ($P<0.05$)。

表 4 各组 cortactin、MMP-9 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Cortactin/β-actin	MMP-9/β-actin
模型	3	0.755 ± 0.00	0.687 ± 0.00
阳性对照	3	0.671 ± 0.10*	0.635 ± 0.12*
NCTD 低剂量	3	0.678 ± 0.06*	0.587 ± 0.05*
中剂量	3	0.532 ± 0.04*	0.502 ± 0.08*
高剂量	3	0.419 ± 0.05* [△]	0.340 ± 0.06* [△]

注: 与模型组比较, * $P<0.05$; 与阳性对照组比较, [△] $P<0.05$

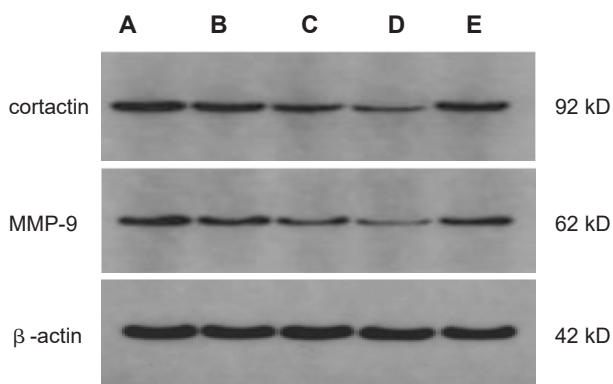


图 4 各组 PC-3 细胞 cortactin、MMP-9 蛋白表达电泳

讨 论

研究表明, cortactin 的过表达, 可能增加各种癌细胞的伪足形成、加速癌细胞外周基质成分降解, 利于癌细胞浸润扩散^[11-13]。cortactin 蛋白在前列腺癌组织中的表达高于良性前列腺增生组织, 且 cortactin 蛋白的表达随着前列腺癌的进展而逐渐增加, 并且与前列腺癌的远处转移性有关^[14]。敲除 PC-3 细胞中皮动蛋白的表达后, PC-3 细胞的侵袭能力及细胞外基质降解能力显著降低^[12]。研究发现, MMP-9 mRNA 在前列腺癌组织中的表达显著高于良性前列腺组织, 侵袭转移的前列腺癌组织 MMP-9 mRNA 表达量显著高于非侵袭转移者, 提示 MMP-9 可能在前列腺癌的侵袭转移中发挥重要作用^[15]。

NCTD 是中药斑蝥中发挥抗癌成分斑蝥素的衍生物, 是由斑蝥素去除 1、2 位的两个甲基后人工合成, 是我国最先合成的唯一具有升高白细胞作用的新型抗肿瘤药物^[6]。经过人工合成后的 NCTD 降低了斑蝥的毒性作用, 使抗肿瘤作用增强。NCTD 在促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、抗肿瘤细胞的侵袭转移等方面产生作用^[16-18]。NCTD 单用或与放化疗结合,

对多种类型的肿瘤具有治疗作用^[7-10]。体外研究结果显示, NCTD 可以抑制 Akt 的激活, 激活 FOXO1 的转录, 通过介导调节性 T 细胞凋亡, 增强前列腺癌细胞疫苗治疗的抗肿瘤免疫力^[19]。NCTD 可抑制前列腺癌 PC-3 细胞荷瘤小鼠的肿瘤生长, 可能与 NCTD 通过增加核易位和通过 FOXO4 与髓系细胞白血病 -1 启动子的相互作用调节 Akt 信号通路, 从而导致前列腺癌细胞凋亡有关^[20]。宋振国等^[21]发现, NCTD 联合紫杉醇治疗 HRPc 患者, 效果明显优于单用紫杉醇, 并可能会减少紫杉醇造成的不良反应, 但具体机制尚不明确。

本研究划痕实验和侵袭实验结果均提示 NCTD 能够抑制 PC-3 细胞的外周迁移和侵袭力, 并且 NCTD 浓度与 PC-3 细胞的侵袭力强弱之间, 存在剂量-效应关系, 且 NCTD 中、高剂量组抑制效果强于阳性组。最后, 本实验采用透射电镜观察的方法, 对不同浓度的 NCTD 作用后的 PC-3 细胞进行超微形态观察, 与模型组比较, NCTD 组 PC-3 细胞表面伪足样突起结构数量减少, 随着 NCTD 浓度增加, 伪足数量呈明显递减趋势, 且 NCTD 高剂量组伪足数量较阳性组减少。提示 NCTD 可抑制 PC-3 细胞表面伪足的形成。

不同浓度的 NCTD 作用 PC-3 细胞后, 分别采用实时荧光定量 PCR 和 Western Blot 的方法, 检测 cortactin 和 MMP-9 mRNA 含量和蛋白表达量, 结果发现 NCTD 各浓度组的 PC-3 细胞 cortactin 和 MMP-9 mRNA 含量和蛋白表达量, 均较模型组减少。同时, 随着 NCTD 作用浓度增加, PC-3 细胞 cortactin 和 MMP-9 mRNA 含量和蛋白表达量均呈逐渐减少趋势, 存在剂量-效应关系, 且 NCTD 高剂量组 PC-3 细胞 cortactin 和 MMP-9 mRNA 含量和蛋白表达量均低于阳性组。

本研究结果显示, NCTD 能够抑制 PC-3 细胞的外周迁移和侵袭力, 其机制可能与 NCTD 下调 PC-3 细胞 cortactin、MMP-9 mRNA 含量和蛋白表达, 抑制 PC-3 细胞表面伪足形成有关。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突关系。

参 考 文 献

- [1] 徐磊, 郭剑明. 晚期前列腺癌治疗的规范及最新进展 [J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35 (2): 100-106.
- [2] 曾浩, 种铁, 贺大林, 等. 去势抵抗型前列腺癌最新指南解读—暨中国西部专家共识 [J]. 现代泌尿外科杂

- 志, 2017, 22 (2): 85-94.
- [3] Wu H, Reynolds AB, Kanner SB, et al. Identification and characterization of a novel cytoskeleton associated pp60src substrate[J]. Mol Cell Biol, 1991, 11 (10): 5113.
- [4] Ren XL, Qiao YD, Li JY, et al. cortactin recruits FMNL2 to promote actin polymerization and endosome motility in invadopodia formation[J]. Cancer Lett, 2018, 419: 245.
- [5] Murphy DA, Courtneidge SA. The 'ins' and 'outs' of podosomes and invadopodia: characteristics, formation and function[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011, 12 (7): 413-426.
- [6] 汤华清, 毕容, 刘小河. 斑蝥及斑蝥制剂的临床应用现状 [J]. 中国民族民间药, 2010, 12 (21): 54-55.
- [7] 周文丽, 考军, 范清玲. 去甲斑蝥素片辅助治疗胃肠道癌肝转移 30 例临床观察 [J]. 山东医药, 2005, 45 (20): 32-33.
- [8] 翁欣然, 吴剑, 李德和, 等. 去甲斑蝥素合三维适形放疗治疗消化道肿瘤后腹膜淋巴结转移 24 例 [J]. 江西中医药, 2009, 40 (6): 39.
- [9] 郑英兰, 史春雷, 贺延新. 去甲斑蝥素治疗肝癌的临床研究 [J]. 河北医学, 2005, 11 (9): 820-821.
- [10] 王艳丹. 去甲基斑蝥素治疗卵巢癌的效果研究 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6 (16): 100.
- [11] Marioni G, Lionello M, Marchese-Ragona R, et al. cortactin and phosphorylated cortactin tyr421 and tyr466 expression in supraglottic laryngeal carcinomas and lymph node metastases[J]. Int J Biol Markers, 2018, 33 (1): 79-86.
- [12] Zhao G, Zhang HY, Huang ZM, et al. cortactin and Exo70 mediated invasion of hepatoma carcinoma cells by MMP-9 secretion[J]. Mol Biol Rep, 2016, 43 (5): 407-414
- [13] Horn D, Gross M, Dyckhoff G, et al. cortactin expression: association with disease progression and survival in oral squamous cell carcinoma[J]. Head Neck, 2018, 40 (12): 2685-2694.
- [14] 马鹏德, 盛镔, 王晓明, 等. 皮动蛋白在良恶性前列腺组织中的表达变化及对前列腺癌细胞 PC-3 侵袭、基质降解能力的影响 [J]. 山东医药, 2016, 56 (23): 9-12.
- [15] 任乐, 杨栋, 赵鹏程, 等. Raf 激酶抑制蛋白、基质金属蛋白酶-9 mRNA 在前列腺癌中的表达变化及意义 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2019, 34 (7): 533-537.
- [16] Shen B, He PJ, Shao CL. Norcantharidin induced DU145 cell apoptosis through ROS-mediated mitochondrial dysfunction and energy depletion[J]. PLoS One, 2013, 8 (12): e84610.
- [17] 成浩, 范跃祖. 去甲斑蝥素对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖的影响及其机制探讨 [J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16 (4): 527-530.
- [18] Wan XY, Zhai XF, Jiang YP, et al. Antimetastatic effects of norcantharidin on hepatocellular carcinoma cells by up-regulating FAM46C expression[J]. Am J Transl Res, 2017, 9 (1): 155-166.
- [19] Mo LJ, Zhang XJ, Shi XJ, et al. Norcantharidin enhances antitumor immunity of GM-CSF prostate cancer cells vaccine by inducing apoptosis of regulatory T cells[J]. Cancer Sci, 2018, 109 (7): 2109-2118.
- [20] Lin CL, Chen CM, Lin CL, et al. Norcantharidin induces mitochondrial-dependent apoptosis through Mcl-1 inhibition in human prostate cancer cells[J]. BBA-Molecular Cell Res, 2017, 1864 (10): 1867-1876.
- [21] 宋振国, 赵鹏程, 王卫国, 等. 去甲斑蝥素联合紫杉醇对激素抵抗性前列腺癌患者的临床疗效研究 [J]. 癌症进展, 2018, 16 (6): 719-721.
- (收稿: 2020-06-04 在线: 2022-05-05)
责任编辑: 邱禹