

学校编码: 10384

分类号 \_\_\_\_\_ 密级 \_\_\_\_\_

学 号: 24520111153304

UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

黄连素对人结肠癌细胞凋亡和迁移作用的  
研究

Study of Berberine's Effect on the Apoptosis and Migration  
of Colon Cancer Cells

陈彬彬

指导教师姓名: 胡天惠 教授

专 业 名 称: 微 生 物 学

论文提交日期: 2014 年 4 月

论文答辩时间: 2014 年 5 月

学位授予日期: 2014 年 6 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2014 年 6 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（     ） 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于     年     月     日解密，解密后适用上述授权。

（     ） 2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年     月     日

## 摘要

结肠癌是一种常见的消化道恶性肿瘤，严重威胁着人们的健康。结肠癌可以通过手术予以切除治疗，但治疗后多半会出现复发和转移，因此寻求到有效的抗癌药物成为结肠癌治疗的关键问题之一。黄连素（Berberine）又称小檗碱，是从黄连、黄柏等中药中提取的一种生物碱，临床上长期用于胃肠消化道疾病的治疗。研究发现，黄连素具有广泛的药理作用，近年来，它在抗肿瘤方面所具有的药理价值也逐渐被人们所关注和认可，且因其价格低廉、毒副作用小、药源丰富等优点而广受喜爱。研究证实，黄连素对多种肿瘤细胞都具有抑制作用，但其作用机制至今仍未研究透彻。

本文以人结肠癌细胞系 KM12C、KM12SM、KM12L4A 为研究对象，以黄连素为药物处理方式，来探索黄连素对人结肠癌细胞凋亡和迁移作用的影响及其分子机制。在凋亡方面，我们首先采用 MTT 法测定人结肠癌细胞系 KM12C、KM12SM、KM12L4A 的增殖存活率，结果表明黄连素对它们均具有明显的存活抑制作用，且具有剂量依赖关系。其次，我们采用 Hoechst33342 染色法观测这三种人结肠癌细胞系的形态学变化，用 Annexin V/PI 双染法检测它们的细胞凋亡率，并用 Rhodamine123 染色经流式细胞仪检测三者的线粒体膜电位变化，来探讨经黄连素对人结肠癌细胞的凋亡作用。结果证实，黄连素可以有效诱导三种人结肠癌细胞系发生凋亡，且同样具有剂量依赖关系。同时，我们还采用 Western Blot 对 KM12C 细胞进行蛋白分析，来阐明黄连素诱导人结肠癌细胞凋亡的分子机制。结果发现，黄连素可以降低 Bcl-2、Caspase-3、-9 和 PARP 的表达，使 PARP 出现剪切化激活，并提高 Bax 和 AIF 的表达，使 AIF 和 Cyt c 从线粒体被释放。此外，黄连素还能上调 Fas 和 p53，并下调 p65、Ras、p38、Akt 和  $\beta$ -catenin 等蛋白的表达。最后，我们建立裸鼠模型，研究并证实了黄连素可以在裸鼠体内抑制 KM12C 细胞的增殖生长。在迁移方面，我们采用细胞划痕实验、免疫荧光技术和蛋白免疫印迹法，证明黄连素可以有效抑制人结肠癌细胞系的迁移作用，并影响 Exo70 在 KM12C 细胞内的表达定位，且这种抑制作用可能与下调迁移相关蛋白 MMP-2、-9 和 Exo70 有关。

**关键词：**结肠癌；黄连素；凋亡和迁移

## **Abstract**

Colon cancer is one of common malignant digestive tumors from human, and it is a serious threat to human health. Colon cancer can be treated by surgical resection, however, more than half will appear the recurrence and metastasis after treatment. Thus, to seek an effective anticancer drugs was one of the key issues in colon cancer therapy. Berberine, a kind of alkaloid, is extracted from rhizoma coptidis, cortex phellodendri and other traditional Chinese medicines, and clinically for the treatment of gastrointestinal digestive tract disease for a long time. Studies show that berberine has extensive pharmacological action, and it gradually gets attention and recognition by people in antitumor pharmacological value in recent years. What's more, berberine is widely appreciated because of many advantages such as low price, little toxic or side effects and rich medicine source. Studies prove that berberine has inhibitory effect on many kinds of tumor cells, but the mechanism has not been thoroughly studied.

In this paper, the human colon cancer cell lines KM12C, KM12SM and KM12L4A are regarded as the research object, are treated with berberine, to investigate the effect of berberine on apoptosis and migration and its molecular mechanism in human colon cancer cells. In the aspect of apoptosis, firstly, we determined the viabilities of the three human colon cancer cell lines treated by different concentration of berberine. The results show that berberine can significantly inhibits the viabilities of human colon cancer cell lines KM12C, KM12SM and KM12L4A in a dose-dependent manner. Next, we use Hoechst33342 staining to observe the morphological changes of the three kinds of human colon cancer cell lines, and the apoptosis rate was detected with the Annexin-V/PI staining assay. In addition, the mitochondrial membrane potential changes are detected by flow cytometry instrument to investigate whether berberine can induce human colon cancer cells apoptosis. We found that berberine can effectively induce human colon cancer cell lines KM12C, KM12SM and KM12L4A apoptosis in a dose-dependent

manner as well. In the meantime, we analyzed the proteins of KM12C cells induced by berberine treatment with Western Blotting assay to further clarify the apoptotic molecular mechanisms of human colon cancer cells. The results show that berberine can decrease the expression of Bcl-2, Caspase-3, -9, PARP, and make PARP activated in shear. In addition, the expression of Bax and AIF are increased by berberine treatment, and AIF, Cyt *c* was released from mitochondria. Moreover, we find that berberine can up-regulate the expression of Fas and p53, or down-regulate p65, Ras, p38, Akt and  $\beta$ -catenin. Finally, we establish a nude mice model of human colon cancer cells to verify berberine can inhibit the growth and proliferation of KM12C cells in vivo. In another aspect of migration, We use wound healing assay, Immunofluorescence and western blot to prove that berberine can effectively suppress the effect of migration in human colon cancer cells and effect on the localization of Exo70. And the inhibitory action may be connected with the down-regulation of MMP-2, -9 and Exo70 which involved in migration.

**Key Words:** colon cancer; berberine; apoptosis and migration

# 目 录

摘 要.....	I
英文摘要.....	II
目 录.....	IV
英文目录.....	VII
主要缩略语表.....	X
<b>第 1 章 引言.....</b>	<b>1</b>
1.1 黄连素的抗肿瘤研究.....	2
1.1.1 抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡.....	2
1.1.2 抑制细胞侵袭和转移.....	3
1.2 凋亡相关蛋白.....	5
1.2.1 Bcl-2 家族蛋白.....	6
1.2.2 线粒体释放蛋白与 Caspases.....	7
1.2.3 凋亡相关信号通路中的关键蛋白.....	8
1.3 本课题研究的目标、内容与意义.....	9
<b>第 2 章 实验材料与方法.....</b>	<b>10</b>
2.1 实验材料.....	10
2.1.1 细胞系和裸鼠.....	10
2.1.2 工具酶和抗体.....	10
2.1.3 主要化学试剂和耗材.....	11
2.1.4 细胞培养试剂.....	12
2.1.5 主要仪器.....	12
2.1.6 主要溶液配制.....	14
2.2 实验方法.....	16
2.2.1 细胞培养.....	16
2.2.2 细胞增殖存活率测定 (MTT 法) .....	17

2.2.3 细胞凋亡的形态学观察 (Hoechst33342 染色)	17
2.2.4 细胞凋亡率检测 (Annexin-V/PI 双染法)	18
2.2.5 线粒体膜电位检测	18
2.2.6 细胞全蛋白抽提	19
2.2.7 分离抽提细胞核与细胞浆蛋白	19
2.2.8 线粒体蛋白提取	20
2.2.9 蛋白浓度检测 (BCA 法)	20
2.2.10 Western Blot	21
2.2.11 裸鼠皮下成瘤实验	21
2.2.12 细胞划痕实验	22
2.2.13 细菌感受态的制作	22
2.2.14 质粒转化	22
2.2.15 质粒中提	23
2.2.16 细胞转染	23
2.2.17 免疫荧光	24
2.2.18 数据处理	24
<b>第 3 章 结果与讨论</b>	<b>25</b>
<b>3.1 凋亡相关结果</b>	<b>25</b>
3.1.1 黄连素对人结肠癌细胞增殖存活率的影响	25
3.1.2 黄连素诱导人结肠癌细胞凋亡	26
3.1.3 黄连素诱导人结肠癌细胞凋亡的分子机制	30
3.1.4 黄连素对人结肠癌细胞增殖生长影响的体内研究	33
<b>3.2 迁移相关结果</b>	<b>34</b>
3.2.1 黄连素对人结肠癌细胞迁移能力的影响	34
3.2.2 黄连素对人结肠癌细胞迁移相关蛋白的影响	35
3.2.3 黄连素对 Exo70 定位的影响	36
<b>3.3 讨论</b>	<b>37</b>
3.3.1 黄连素对人结肠癌细胞的存活抑制作用	38
3.3.2 黄连素诱导人结肠癌细胞凋亡作用	38
3.3.3 黄连素诱导人结肠癌细胞凋亡的分子机制	40
3.3.4 黄连素对人结肠癌细胞增殖抑制作用的体内研究	42



3.3.5 黄连素抑制人结肠癌细胞迁移作用.....	42
3.3.6 黄连素对 Exo70 定位的影响.....	43
<b>结论.....</b>	<b>45</b>
<b>参考文献.....</b>	<b>46</b>
<b>致谢.....</b>	<b>53</b>

# Contents

<b>Abstract in Chinese.....</b>	<b>I</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>II</b>
<b>Contents in Chinese.....</b>	<b>IV</b>
<b>Contents.....</b>	<b>VII</b>
<b>Abbreviations.....</b>	<b>X</b>
<b>Chapter I Preface.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Berberine on the anti-tumor research.....</b>	<b>2</b>
1.1.1 Inhibits proliferation and induces apoptosis.....	2
1.1.2 Inhibits invasion and metabasis.....	3
<b>1.2 Apoptosis-related proteins.....</b>	<b>5</b>
1.2.1 Bcl-2 family proteins.....	6
1.2.2 Proteins released by mitochondia and Caspases.....	7
1.2.3 Key proteins in apoptosis-related signaling pathway.....	8
<b>1.3 Aims, contents and significance of the projects.....</b>	<b>9</b>
<b>Chapter II Materials and methods.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Materials.....</b>	<b>10</b>
2.1.1 Cell lines and nude mice.....	10
2.1.2 Enzymes and antibodies.....	10
2.1.3 Chemical reagents.....	11
2.1.4 Reagents for cell culture.....	12
2.1.5 Equipments.....	12
2.1.6 Buffers.....	14
<b>2.2 Methods.....</b>	<b>16</b>
2.2.1 Cell culture.....	16
2.2.2 Cell viability ( MTT assay ).....	17

2.2.3 Apoptotic morphology ( Hoechst33342 staining )	17
2.2.4 Apoptotic rate ( Annexin-V/PI staining )	18
2.2.5 Mitochondrial membrane potential detection	18
2.2.6 Total protein extraction	19
2.2.7 Cytosolic and nuclear protein extraction	19
2.2.8 Mitochondrial protein extraction	20
2.2.9 Protein concentration detection( BCA assay )	20
2.2.10 Western Blot	21
2.2.11 Tumor xenograft in nude mice	21
2.2.12 Wound healing assay	22
2.2.13 Preparation of bacterial competence	22
2.2.14 Transformation of plasmid	22
2.2.15 Midi-Extraction of Plasmid	23
2.2.16 Transfection	23
2.2.17 Immunofluorescence	24
2.2.18 Data analysis	24
<b>Chapter III Results and discussion</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Apoptosis-related results</b>	<b>25</b>
3.1.1 Effect of Berberine on the viabilities of human colon cancer cells	25
3.1.2 Berberine induces apoptosis in human colon cancer cells	26
3.1.3 Apoptotic molecular mechanisms of human colon cancer cells induced by Berberine	30
3.1.4 Effect of Berberine on the proliferation of human colon cancer cells in vivo	33
<b>3.2 Migration-related results</b>	<b>34</b>
3.2.1 Effect of Berberine on the migration of human colon cancer cells	34
3.2.2 Effect of Berberine on the apoptosis-related proteins in human colon cancer cells	35
3.2.3 Effect of Berberine on the localization of Exo70	36
<b>3.3 Discussion</b>	<b>37</b>
3.3.1 Inhibition effect of Berberine on the viabilities of human colon cancer cells	38

3.3.2 Berberine induces apoptosis in human colon cancer cells.....	38
3.3.3 Expression of apoptosis-related proteins in human colon cancer cells by Berberine treatment.....	40
3.3.4 Effect of CK on the proliferation of human liver cancer cells <i>in vivo</i> .....	42
3.3.5 Inhibition effect of Berberine on the migration of human colon cancer cells.....	42
3.3.6 Effect of Berberine on the localization of Exo70.....	43
<b>Conclusions.....</b>	<b>45</b>
<b>References.....</b>	<b>46</b>
<b>Acknowledgments.....</b>	<b>53</b>

## 主要缩略语表

英文简称	英文全称	中文全称
BBR	Berberine	黄连素
AIF	Apoptosis-Inducing Factor	凋亡诱导因子
MMP	Matrix Metalloproteinases	基质金属蛋白酶
Bcl-2	B-cell lymphoma-2	B 淋巴细胞瘤-2
Bax	Bcl-2 Assaciated X protein	Bcl-2 相关 X 蛋白
NF-κB	Nuclear Factor-κ-gene Binding	κ基因结合核因
Cyt <i>c</i>	Cytochrome <i>c</i>	细胞色素 C
PARP	Poly ADP-Ribose Polymerase	多聚 ADP 核糖聚合酶
BSA	Bovine serum Albumin	牛血清白蛋白
DAPI	4',6-diamidino-2-phenylindole	4',6-二脒基-2-苯基吲哚
DMSO	Dimethyl Sulfoxide	二甲亚砜
TBS	Tris Buffered Saline	Tris-盐酸缓冲液
DTT	DL-Dithiothreitol	二硫苏糖醇
FBS	Fetal Bovine Serum	胎牛血清
FITC	Fluorescein Isothiacyanate	异硫氰酸荧光素
PCD	Programmed Cell Death	程序性死亡
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetie Acid	乙二胺四乙酸
PBS	Phosphate Buffered Saline	磷酸盐缓冲液
PI	Propidine Iodide	碘化丙啶
SDS	Sodium Lauryl sulfate	十二烷基硫酸钠
PVDF	Polyvinylidene Fluoride	聚偏二氟乙烯
SPF	Specific pathogen Free	无特定病原体
COX	cyclo-oxygenase	环氧化酶
MMT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide	3-(4, 5-二甲基噻唑-2)- -2, 5-二苯基四氮唑溴盐

## 第1章 引言

结肠癌(cancer of colon)是指结肠粘膜上皮在环境或遗传等多种致癌因素作用下发生的恶性病变,是常见的消化系统主要恶性肿瘤之一。根据最新 2014 年全球癌症报告,全球结直肠癌的死亡率已高居第 3 位。随着人民生活水平的提高,饮食结构的改变以及人口老龄化等问题的出现,包括我国在内的多数国家或地区结肠癌发病率呈现逐年上升的趋势,严重威胁着人们的健康<sup>[1]</sup>。从流行病学的观点看,结肠癌的发病与社会环境、生活方式(尤其是饮食习惯、缺乏体力活动)、遗传因素有关。年龄、结直肠息肉史、溃疡性结肠炎及胆囊切除史也是结肠癌的高危因素。近 20 年来,对癌症研究的大量投入推动了诊治的可喜进步,但总体而言,结肠癌的病因仍不十分清楚。

黄连素(berberine)在临床上主要用于清热解毒、抗肠道细菌感染<sup>[2]</sup>。近年来有研究发现,黄连素具有一定的抗癌功效,能抑制肿瘤细胞的侵袭转移,降低自发的和外界刺激诱导的肿瘤细胞增殖,干预耐药蛋白的表达,增加肿瘤细胞对传统放化疗的敏感性,影响多种基因的表达,从而实现对肿瘤增殖和转移的抑制<sup>[3]</sup>。血管形成是肿瘤转移的重要条件。通过调节血管相关因子的表达,可以达到降低肿瘤转移能力的作用。Kim S 等<sup>[4,5]</sup>通过培养拟胚体和多细胞 DU-145 前列腺肿瘤细胞发现,黄连素能够显著抑制 MMPs 包括 MMP-1、MMP-2 和 MMP-9 等蛋白表达以及血管生成,该作用在其他肿瘤细胞中也得到了很好的体现。对 MMPs 蛋白家族的抑制,一定程度上促成了肿瘤细胞活动性和转移能力的抑制。Fukuda<sup>[6]</sup>利用 $\beta$ -半乳糖昔报告基因系统检测人类结肠肿瘤细胞 COX-2 转录活性,发现当黄连素浓度大于 0.3  $\mu\text{mol/L}$  时,可以一种浓度和时间依赖模式有效抑制人结肠肿瘤细胞的 COX-2 转录特性。说明黄连素可能具备潜在的抗结肠肿瘤形成的化学预防特性。何百成<sup>[7]</sup>等研究发现黄连素在 5 - 40 mg/L 浓度范围内呈浓度依赖性和时间依赖性抑制人结肠癌 HCT116 和 SW480 细胞的增殖;黄连素 20 mg/L 处理 72 h 后的 HCT116 和 SW480 细胞出现明显凋亡。黄连素对多种肿瘤细胞都有一定的抑制和杀伤作用,这对于寻找抗肿瘤天然药物来说是一个可喜的信息。

## 1.1 黄连素的抗肿瘤研究

黄连素 (berberine, 图 1) 是从毛茛科黄连属植物黄连 *Coptis chinensis* Franch、三角叶黄连 *C. deltoidea* C. Y. Chen et Hsiao 或云连 *C. teetoides* C. Y. Cheng 的根茎中提取到的一种有效化学成分。黄连素的分子式  $[C_{20}H_{18}NO_4]^+Cl^-$ , 分子量 371.8, 黄色针状结晶, 熔点  $145^\circ\text{C}$ , 可溶于热水、乙醇, 难溶于乙醚、苯。能与氯仿和丙酮等生成复合物, 其水溶液具有黄绿色荧光<sup>[8]</sup>。

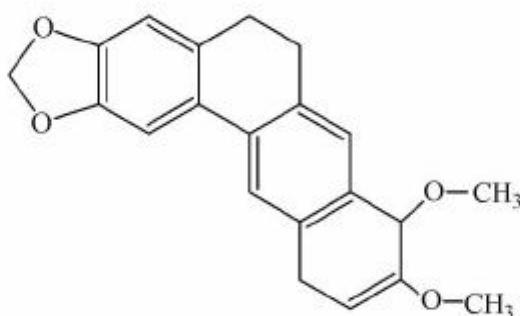


图 1 黄连素分子结构图

Fig.1 Structure of berberine

大量的临床研究及疗效观察发现, 黄连素具有抗菌、抗肿瘤、降血脂、降血糖、降低血小板聚集率、抗心律失常、保护缺血心肌、降血压、抗胃溃疡及免疫调节等作用<sup>[9]</sup>。

### 1.1.1 抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡

研究发现, 黄连素具有明显的抗肿瘤作用, 对肝癌、结肠癌、肺癌、白血病、食管癌、脑部肿瘤和膀胱癌等许多肿瘤细胞的生长、增殖都有抑制作用<sup>[10]</sup>。其可能机制主要是对化学致癌物的保护作用、诱导细胞凋亡、对细胞周期的影响、激活蛋白 1 和尿激酶型纤溶酶原激活剂途径的抑制、白细胞介素 6 表达的抑制、环氧化酶 2 表达和活性的抑制、与 DNA 形成双链结构、作为光敏剂提高氩激光治疗的效果等<sup>[11]</sup>。Kuo 等<sup>[12]</sup>认为黄连素可与细胞 DNA 结合从而诱导细胞凋亡。Iizuka 等<sup>[13]</sup>研究发现黄连素处理后的食管癌细胞, 多停留在 G0/G1 期, S 期细胞数减少, 从而抑制肿瘤细胞增殖。Fukuda 等<sup>[14]</sup>发现黄连素可以抑制肝癌细胞中 AP1 的活性, 这与其发挥抗癌作用密切相关。同时他们还发现, 黄连素可抑制结肠癌细胞中 COX-2 的转录活性, 通过抑制 COX-2 mRNA 的表

达, 可以达到抑制肿瘤细胞的目的<sup>[6]</sup>。Chung 等<sup>[15]</sup>认为黄连素可以抑制膀胱癌细胞的生长、增殖, 是以一种浓度依赖模式抑制人类膀胱细胞的 NAT 活性, 浓度越高其抑制作用越强。大量实验在多种细胞系中都验证了黄连素的抗肿瘤增殖作用。但是也有实验表明, 其对正常细胞毒性却很低。它对 HepG2 的抑制浓度 IC<sub>50</sub> 一般低于 50 μmol/L, 但是即使增加到 1 mmol/L 对正常肝细胞毒性还是很小甚至没有。然而, 情况也并不绝对, 黄连素在作用于血管平滑肌后, 则表现出与浓度正相关的增殖抑制<sup>[16]</sup>。此外, 对于利用刺激因子导致的细胞增殖, 黄连素同样具有抑制作用。肿瘤促进剂 TPA 上调乳腺癌细胞 P53 的表达, 黄连素可以对抗 MCF7 细胞株 P53 的上调, 但对 MDA-MB231 没有这种作用<sup>[17]</sup>。有许多研究表明, 黄连素可诱导多种肿瘤细胞凋亡<sup>[18,19]</sup>。狄晓鸿等<sup>[20]</sup>研究黄连素对人宫颈癌 HeLa 细胞株的体外作用, 发现黄连素在体外对宫颈癌 HeLa 细胞具有生长抑制作用, 并可诱导细胞凋亡, 其诱导凋亡作用可能与 Bcl-2 蛋白表达下调有关。有研究发现, 在胃癌细胞 MGC-803 中用 8、4、2、1mg/L 黄连素处理 72h 的抑制率分别为 100%、80.4%、51.5%、8.5%, 作用细胞表现为较为典型的细胞凋亡形态: 细胞核固缩、染色质凝集断裂、颗粒含量增加等, 表明黄连素在体外能抑制胃癌 MGC-803 细胞增殖和诱导细胞凋亡<sup>[21]</sup>。Hsu 等<sup>[22]</sup>探讨黄连素对人结肠癌细胞系 SW620 的凋亡机制时发现, 黄连素可以激活 Caspase-3、Caspase-8 和剪切化的 PARP, 并释放细胞色素 C, 抑制 Bid 和抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xL 等的表达。

### 1.1.2 抑制细胞侵袭和转移

侵袭和转移是恶性肿瘤的一种特性, 肿瘤细胞会产生并分泌多种水解酶, 如各种基质金属蛋白酶(MMPs)及糖苷酶等。这些水解酶可破坏细胞外基质, 为癌细胞侵袭与转移开道。所以对 MMPs 蛋白家族的抑制, 在一定程度上能抑制肿瘤细胞的活动性和转移能力。有研究发现, 在人皮肤成纤维细胞及角蛋白细胞中, 黄连素能够降低 MMPs 的基础及紫外线诱导的 MMP-1 和 TPA 诱导的 MMP-9 的表达及活性<sup>[4,5]</sup>。Lin 等<sup>[23]</sup>研究黄连素对胃癌 SNU-5 细胞的迁移作用, 认为发挥这种抑制作用可能是通过抑制细胞内 MMP-1, -2, -9 的表达水平实现的。Liu 等<sup>[24]</sup>在肝癌 HepG2 细胞中发现黄连素通过上调 ROS 表现出细胞毒性作用, 但对人正常细胞 Chang liver 却没有作用, 他们认为其通过 PI3K-AKT 和 ERK



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

廈門大學博碩士論文摘要庫