

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.05.008

## 盐酸小檗碱对 2 型糖尿病大鼠血管平滑肌细胞增殖、迁移的影响\*

殷文贤<sup>1,2</sup>, 赵萌<sup>2</sup>, 吴知桂<sup>2</sup>, 顾立<sup>2</sup>, 陈美娟<sup>2△</sup>

(1. 西南医科大学附属中医医院药剂科, 四川泸州 646000; 2. 西南医科大学药理学教研室, 四川泸州 646000)

**[摘要]** **目的** 观察盐酸小檗碱对 2 型糖尿病大鼠离体胸主动脉血管平滑肌细胞(VSMLs)增殖、迁移的影响, 探究其机制。**方法** SD 大鼠高脂高糖饮食 2 个月, 于 1 个月末腹腔注射链脲佐菌素 25 mg/kg 制备 2 型糖尿病大鼠模型, 组织块贴壁法培养胸主动脉 VSMLs。CCK-8 法观察不同浓度盐酸小檗碱对其增殖的影响、Transwell 小室法观察其对迁移的影响、ELISA 观察其对转化生长因子  $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ ) 水平的影响。**结果** 100、50、25、12.5、6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的盐酸小檗碱均可抑制正常和糖尿病大鼠 VSMLs 的增殖, 抑制强度与浓度呈正相关 ( $P < 0.01$ ); 各浓度盐酸小檗碱均可对正常和糖尿病大鼠 VSMLs 的迁移产生抑制作用, 穿膜细胞数与浓度呈负相关 ( $P < 0.01$ ); 除 6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的盐酸小檗碱外, 其余浓度的盐酸小檗碱均可明显降低糖尿病大鼠 VSMLs 中 TGF- $\beta 1$  水平 ( $P < 0.05$ )。**结论** 盐酸小檗碱能抑制 2 型糖尿病大鼠离体胸主动脉 VSMLs 增殖、迁移, 其机制可能与减少 TGF- $\beta 1$  有关。

**[关键词]** 盐酸小檗碱; 2 型糖尿病; 大鼠血管平滑肌; 增殖; 转化生长因子  $\beta 1$ **[中图分类号]** R96 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)05-0756-04

## Effects of berberine hydrochloride on proliferation and migration of vascular smooth muscle cells in type 2 diabetic rats\*

YIN Wenxian<sup>1,2</sup>, ZHAO Meng<sup>2</sup>, WU Zhigui<sup>2</sup>, GU Li<sup>2</sup>, CHEN Meijuan<sup>2△</sup>

(1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southwest University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Teaching and Researching Section of Pharmacology, Pharmacy College, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the effects of berberine hydrochloride on the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells(VSMLs) of separated thoracic aorta in rats with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and to explore its mechanism. **Methods** The SD rats were fed with 2-month high fat and high sugar diet and conducted intraperitoneal injection of streptozotocin 25 mg/kg at the end of the first month for preparing the T2DM rat model; the tissue block adherence method was used to culture vascular smooth muscle cells of thoracic aorta. The CCK-8 method was used to observe the effect of different concentrations of berberine hydrochloride on proliferation, and the effect of different concentrations of berberine on the migration was observed by Transwell chamber method. The effect of berberine hydrochloride on TGF- $\beta 1$  level was observed by ELISA. **Results** 100, 50, 25, 12.5, 6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  of berberine hydrochloride could inhibit the proliferation of VSMLs in normal and diabetic rats, and the inhibitory intensity was positively correlated with the concentration ( $P < 0.01$ ). Different concentrations of berberine hydrochloride all could produce the inhibiting effect on the migration of VSMLs in normal and diabetic rats. The number of transmembrane cells was negatively correlated with the concentration ( $P < 0.01$ ); excepting 6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  of berberine hydrochloride, the other concentrations of berberine hydrochloride all could significantly decrease the TGF- $\beta 1$  level in VMLs of diabetic rats ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Berberine hydrochloride can inhibit the proliferation and migration of VSMLs of thoracic aorta in T2DM rats, and its mechanism may be related to the decrease of TGF- $\beta 1$ .

**[Key words]** berberine hydrochloride; type 2 diabetes mellitus; vascular smooth muscle cells; proliferation; TGF- $\beta 1$ 

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 因其慢性并发症而具有较高致残、病死率。黄连治疗消

\* 基金项目: 四川省科技厅-泸州市科技局-泸州医学院联合科研项目(14JC0151)。 作者简介: 殷文贤(1994-), 中药师, 在读硕士, 主要从事心脑血管药理研究工作。 △ 通信作者, E-mail: chenmeijuan1969@sina.com。

渴病古有记载,盐酸小檗碱为黄连提纯物,主要用于胃肠道感染。近年发现盐酸小檗碱可用于 T2DM 治疗,机制涉及降压、降脂、减重、抗血小板聚集、胰岛素增敏等<sup>[1-3]</sup>,但尚少见盐酸小檗碱对 T2DM 模型动物血管平滑肌的作用报道。故本研究拟通过观察不同浓度盐酸小檗碱对 T2DM 大鼠血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)增殖、迁移及转化生长因子  $\beta 1$  (transforming growth factor  $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ )的影响,探讨其对 T2DM 大鼠 VSMCs 的保护作用及可能机制,为小檗碱用于 T2DM 并发症提供实验依据。

## 1 材料与方法

**1.1 试验药物** 盐酸小檗碱,中国食品药品检定研究院提供,黄色粉末,批号 115-53-7;卡托普利(汕头金石制药厂),批号 091023;链脲佐菌素(美国 Sigma 公司),批号 S0130。

**1.2 动物** 30 只体重(200±20)g 的 6~7 周龄健康雄性 SD 大鼠,购自西南医科大学实验动物中心,Ⅰ级动物,合格证号:川实动字第 017 号。实验经西南医科大学动物实验伦理委员会批准(2016-021)。

**1.3 试剂** 胰蛋白酶,美国 Sigma 公司;DMEM/F12 培养基,美国 Gibco 公司;CCK-8,碧云天生物技术研究;Transwell 小室,北京 Vigorous 公司;TGF- $\beta 1$  ELISA 试剂盒,上海蓝基生物科技有限公司;胰岛素放疫试剂盒,北京普尔伟业生物科技有限公司。

**1.4 仪器** 倒置相差显微镜,日本 Olympus 公司;CO<sub>2</sub> 培养箱,日本 Sanyo 公司;一次性 6、24、96 孔培养板(美国 Corning 公司);酶标分析仪(北京普朗新技术有限公司)。

## 1.5 方法

**1.5.1 T2DM 模型的构建** 大鼠适应性喂养 1 周后,随机选取 20 只造模,高糖高脂饲料(蔗糖 20.0 g,猪油 10.0 g,胆固醇 2.5 g,胆酸盐 1.0 g,常规饲料 66.5 g)喂养 2 个月,1 个月时腹腔注射链脲佐菌素 25 mg/kg;另 10 只为正常组,常规饮食喂养 2 个月,1 个月时腹腔注射等量柠檬酸盐缓冲液。两组实验同时进行。2 个月后进行评价,以空腹血糖大于 7.0 mmol/L、餐后 2 h 血糖大于 11.1 mmol/L 且伴有胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI)下降( $P < 0.05$ )的判定为造模成功,ISI =  $\ln[1/(Ins \times FPG)]$ 。

**1.5.2 VSMCs 培养及分组** 分别将正常鼠和 T2DM 模型鼠脱颈处死后,迅速取出胸主动脉,除去结缔组织并刮去内膜后剪成 1 mm×1 mm×1 mm 左右的组织小块,放入加了 3 mL DMEM 培养基(含 20%胎牛血清)的培养瓶,在 CO<sub>2</sub> 培养箱(37 °C、5% CO<sub>2</sub>)内进行原代培养并完成传代。分别选取鉴定后

的形态良好、生长旺盛的 4~6 代对数生长期的传代细胞备用。正常组为正常大鼠的 VSMCs;T2DM 模型大鼠的 VSMCs 分别用于模型组、阳性对照组、治疗组 1~5。

**1.5.3 细胞增殖实验** 将正常鼠和 T2DM 模型鼠的 VSMCs 悬液细胞浓度均调整至  $1 \times 10^5$  /mL,接种于 96 孔板中,90  $\mu$ L 每孔,8 个组每组 5 个复孔,正常加 90  $\mu$ L 含 10%血清的 DMEM 培养基。CO<sub>2</sub> 培养箱(37 °C、5%CO<sub>2</sub>)中培养 24 h 后,空白组、模型组和正常组每孔各加 10  $\mu$ L 无血清 DMEM,阳性对照组加 50  $\mu$ g/mL 的卡托普利 10  $\mu$ L,治疗组 1~5 加 100、50、25、12.5、6.25  $\mu$ g/mL 的盐酸小檗碱各 10  $\mu$ L<sup>[4]</sup>,放 CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 48 h。48 h 后,每孔加入 CCK-8 10  $\mu$ L,培养 1 h 后在 450 nm 波长下酶标仪检测各孔的吸光度 A 值。细胞增殖抑制率 =  $[1 - (A_{加药} - A_{空白}) / (A_{不加药} - A_{空白})] \times 100\%$ 。

**1.5.4 细胞迁移实验** 选用二十四孔培养板放入 Transwell 小室,上室加入细胞浓度调整为  $2.0 \times 10^5$  /mL 的无血清 DMEM 培养基 200  $\mu$ L,下室治疗 1~5 组依次加入浓度为 100、50、25、12.5、6.25  $\mu$ g/mL 的盐酸小檗碱样品各 60  $\mu$ L,阳性对照组加 50  $\mu$ g/mL 的卡托普利 60  $\mu$ L,正常组加等体积无血清 DMEM 培养基,CO<sub>2</sub> 培养箱(37 °C、5%CO<sub>2</sub>)孵育 48 h,从小室取出后擦去上室滤膜内表面及基质胶残存的细胞,然后用 PBS 液清洗迁移到滤膜外表面的细胞,固定、染色后,置镜下随机选 5 个高倍视野,记录膜上细胞总数目。重复 3 次,取平均值。

**1.5.5 双抗体夹心 ELISA 测定 TGF- $\beta 1$  水平** 将细胞浓度均调整为  $1 \times 10^5$  /mL,分别接种于 96 孔板中,分组、加药方法同 1.5.3。CO<sub>2</sub> 培养箱(37 °C、5% CO<sub>2</sub>)培养 48 h 后用无菌管收集细胞悬液,3 000 r/min 离心 20 min,取上清液。每孔所得上清液均分为 3 份,分别将各组上清液加入反应孔中,洗涤后加入生物素化的抗大鼠 TGF- $\beta 1$  抗体孵育 60 min,然后加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的亲合素,孵育 30 min 后加入显色剂 37 °C 避光显色 15~20 min,随后加入终止液,混匀后 5 min 内测量 A 值,通过绘制标准曲线求出 TGF- $\beta 1$  水平。上述各步骤加入的试剂均为 100  $\mu$ L/孔。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行处理,计数资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 T2DM 大鼠模型的建立** 模型大鼠经高糖高脂喂养 2 个月+腹腔注射链脲佐菌素后,食量、饮水量、尿量增加明显,活动减少,体质量较正常组明显降低( $P < 0.01$ );与正常组比较,血糖(空腹、餐后 2 h)、血

表 1 大鼠体重、血糖、胰岛素敏感指数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	体质量(g)	空腹血糖(mmol/L)	餐后 2 h 血糖(mmol/L)	空腹胰岛素( $\mu$ IU/mL)	ISI
正常组	10	350.60 $\pm$ 19.74	5.23 $\pm$ 0.74	7.23 $\pm$ 1.31	32.59 $\pm$ 3.12	-4.16 $\pm$ 0.39
模型组	17	262.10 $\pm$ 18.35 <sup>#</sup>	15.82 $\pm$ 2.44 <sup>#</sup>	23.78 $\pm$ 2.23 <sup>#</sup>	54.38 $\pm$ 4.97 <sup>#</sup>	-6.37 $\pm$ 0.43 <sup>*</sup>

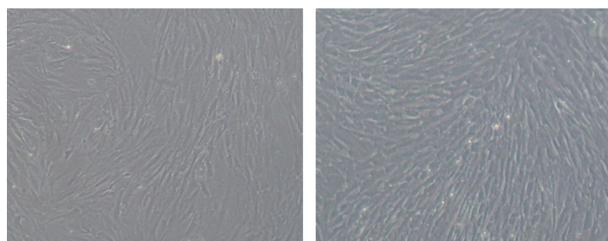
\*:  $P < 0.05$ , #:  $P < 0.01$ , 与正常组比较

胰岛素明显增加 ( $P < 0.01$ ), ISI 明显降低 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

## 2.2 VSMCs 鉴定

### 2.2.1 形态学

正常大鼠 VSMCs 需 6~8 d 由组织块中爬出,需 20 d 铺满培养瓶。显微镜下细胞呈细扇形、梭形、三角形或不规则形,胞质密度高,胞浆丰富,不透明,有多个细胞突起,核卵圆居中,有多个核仁。细胞生长致密平行排列成束状,重叠生长区域呈“峰-谷”状。T2DM 大鼠 VSMCs 需 3~4 d 就能从组织块中爬出,只需 8~12 d 铺满培养瓶。细胞形态、胞浆、胞质、胞核均与正常大鼠 VSMCs 相似,但细胞生长更为致密,重叠生长成束、成网、呈旋涡状。见图 1。



A: 正常大鼠 VSMCs 排列呈“峰-谷”状; B: T2DM 大鼠 VSMCs 排列呈旋涡状

图 1 倒置相差显微镜下正常大鼠及糖尿病大鼠 VSMCs ( $\times 100$ )

### 2.2.2 生长曲线

VSMCs 生长曲线近似“s”形,前 3 d 增殖旺盛,呈对数生长,3~5 d 生长速度减慢,5~7 d 后细胞逐渐死亡。T2DM 大鼠胸主动脉 VSMCs 生长速度明显快于正常组,呈异常增殖状态。见图 2。

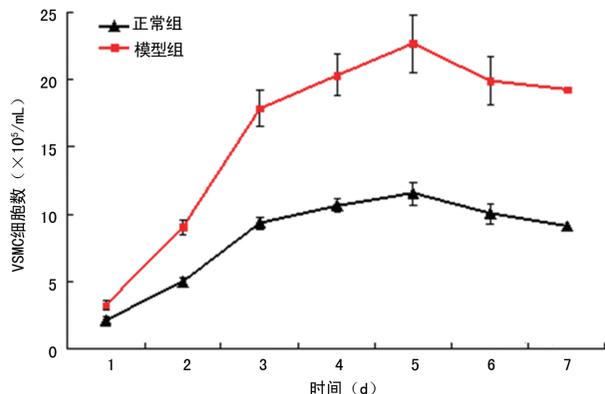
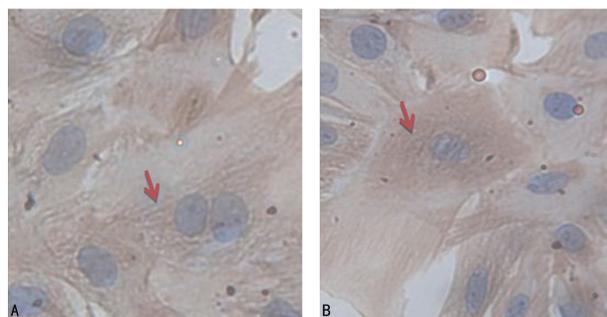


图 2 正常组和模型组大鼠 VSMCs 生长曲线

### 2.2.3 SM $\alpha$ -actin 鉴定

大鼠 VSMCs 的胞浆经  $\alpha$ -actin 特异性染色呈棕黄色,胞核苏木素染呈蓝色,低倍镜下见细胞大小不等、形态各异(长梭形、扇形、三角形及不规则形);高倍镜下胞浆内见大量棕黄色、与

细胞长轴平行的  $\alpha$ -actin。模型组与正常组细胞比较胞浆棕黄色更深,同一视野下细胞数更多。见图 3。



A: 正常组; B: T2DM

图 3 大鼠 VSMCs 的 SM  $\alpha$ -actin 鉴定 ( $\times 400$ )

### 2.3 不同浓度盐酸小檗碱对 T2DM 大鼠 VSMCs 增殖的影响

不同浓度盐酸小檗碱对正常组大鼠和 T2DM 大鼠 VSMCs 的增殖均可产生抑制作用,抑制强度与浓度呈正相关。见图 4。

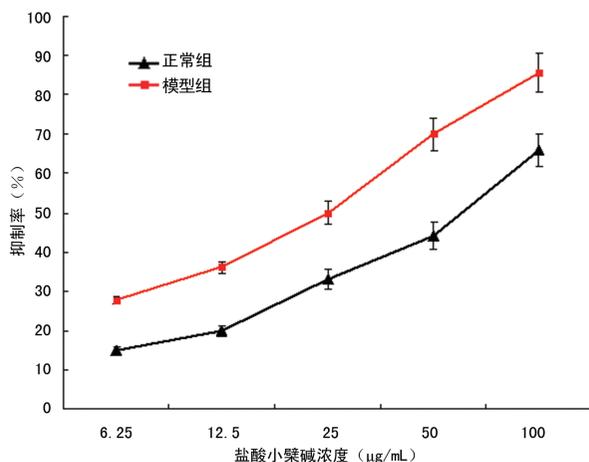


图 4 不同浓度盐酸小檗碱对正常组和模型组 VSMCs 增殖的抑制率曲线

与正常组比较,模型组大鼠 VSMCs 增殖显著增强 ( $P < 0.01$ );与模型组比较,各治疗组及阳性对照组均 VSMCs 增殖明显受抑制 ( $P < 0.01$ );各治疗组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );与阳性对照组比较,治疗组 1、2 的抑制作用较强 ( $P < 0.01$ ),治疗组 3 则与之相当 ( $P > 0.05$ ),治疗组 4 相对较弱 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.4 不同浓度盐酸小檗碱对 T2DM 大鼠 VSMCs 迁移的影响

模型组穿膜细胞数较正常组明显增加 ( $P < 0.01$ );各治疗组穿膜细胞数均少于模型组 ( $P < 0.01$ ),盐酸小檗碱各组穿膜细胞数均减少,且与浓度

表 2 盐酸小檗碱对 T2DM 大鼠 VSMCs 增殖、迁移、TGF-β1 水平的影响(̄x±s)

组别	药物	剂量(μg/mL)	吸光度 A 值	48h 穿膜细胞数(个/高倍视野)	TGF-β1(ng/mL)
正常组	无血清 DMEM		0.307±0.025	22.32±1.41	10.96±1.48
模型组	无血清 DMEM		0.617±0.033 <sup>aa</sup>	48.33±2.38 <sup>a</sup>	22.54±2.96 <sup>a</sup>
阳性对照组	卡托普利	50	0.465±0.032 <sup>ab</sup>	22.13±2.00 <sup>b</sup>	18.55±2.85 <sup>ab</sup>
治疗组 1	盐酸小檗碱	100	0.352±0.023 <sup>abc</sup>	19.20±1.15 <sup>bc</sup>	14.56±1.60 <sup>abc</sup>
治疗组 2	盐酸小檗碱	50	0.399±0.029 <sup>abcd</sup>	21.27±1.28 <sup>bd</sup>	15.67±1.10 <sup>abc</sup>
治疗组 3	盐酸小檗碱	25	0.452±0.032 <sup>abde</sup>	25.33±1.95 <sup>bcd</sup>	18.18±2.82 <sup>abd</sup>
治疗组 4	盐酸小檗碱	12.5	0.505±0.035 <sup>abdef</sup>	30.67±1.72 <sup>bcd</sup>	19.12±1.92 <sup>abde</sup>
治疗组 5	盐酸小檗碱	6.25	0.531±0.044 <sup>abcdef</sup>	40.00±1.65 <sup>bcd</sup>	20.17±1.73 <sup>ade</sup>

<sup>a</sup>: P<0.05, <sup>aa</sup>: P<0.01, 与正常组比较; <sup>b</sup>: P<0.01, 与模型组比较; <sup>c</sup>: P<0.01, 与阳性对照组比较; <sup>d</sup>: P<0.05, 与治疗组 1 比较; <sup>e</sup>: P<0.05, 与治疗组 2 比较; <sup>f</sup>: P<0.05, 与治疗组 3 比较

呈负相关(P<0.01); 治疗组 1 穿膜细胞数明显小于阳性对照组(P<0.01), 治疗组 3~5 对糖尿病 VSMCs 迁移的抑制作用不及阳性对照组(P<0.05)。见表 2。

**2.5 不同浓度盐酸小檗碱对 T2DM 大鼠 VSMCs 培养液中 TGF-β1 水平的影响** 与正常组相比, 模型组 TGF-β1 水平明显增高(P<0.01); 与模型组相比, 阳性对照组及治疗组 1~4 TGF-β1 水平均较低(P<0.05), 治疗组 5 差异无统计学意义(P>0.05)。与阳性对照组相比, 治疗组 1、2 TGF-β1 水平较低(P<0.05), 治疗组 3~5 与之差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

**3 讨论**

T2DM 的慢性并发症(如糖尿病肾病、视网膜病、外周血管及冠脉动脉粥样硬化)是其致残致死的主要原因, 其病变基础多为动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)。VSMCs 的过度增殖、迁移及表型转变作为 AS 进程的关键因素, 而成为 T2DM 慢性并发症的发病基础。TGF-β1 是调控 VSMCs 增殖凋亡平衡的重要细胞因子, 能诱使细胞外基质沉积和成分改变, 促进细胞生长、迁移。研究发现干预 TGF-β1 能从基因水平抑制 P-53 和 c-jun 的表达, 从而延缓 T2DM 大血管病变<sup>[5-6]</sup>。

《血管紧张素转换酶抑制剂在冠心病患者中应用中国专家共识》<sup>[7]</sup> 建议, 卡托普利适用于所有确诊的冠心病或其他 AS 患者。也有研究发现卡托普利能调节 VSMCs 增殖、凋亡因子表达<sup>[8]</sup>, 故本实验选用卡托普利作为阳性对照。本研究结果发现, 盐酸小檗碱可减少 T2DM 大鼠 VSMCs 增殖与迁移, 作用强度与其浓度呈正相关, 与 LEE 等<sup>[9]</sup> 发现小檗碱能抑制大鼠 VSMCs 增殖的结果一致, 且 100 μg/mL 盐酸小檗碱的作用明显强于卡托普利(P<0.01)。结果提示盐酸小檗碱从抑制 VSMCs 的增殖迁移来防治 T2DM 并

发症可能是有效的; 实验进一步发现盐酸小檗碱能显著降低 T2DM 大鼠 VSMCs 中 TGF-β1 水平, 盐酸小檗碱 100、50 μg/mL 组效果优于阳性对照组(P<0.01), 提示盐酸小檗碱抑制 T2DM 大鼠 VSMCs 增殖迁移可能与下调 TGF-β1 水平有关。Smad 依赖性信号通路是 TGF-β1 诱导纤维化的最经典的信号通路<sup>[10]</sup>, 其通过 Smads 蛋白将信号由细胞外传导到细胞内, 在细胞水平发挥诱导细胞凋亡、促进新生血管形成、调控细胞迁移、调节细胞周期等作用。盐酸小檗碱下调 TGF-β1 是否通过该通路或是通过其他通路<sup>[11]</sup> (如 P38MAPK 通路、SGK1 通路、Notch、Wnt 等)有待进一步研究。

综上所述, 盐酸小檗碱对 T2DM 大鼠 VSMCs 有明显抑制增殖、迁移的作用, 该作用可能与降低 TGF-β1 水平有关。抑制作用随盐酸小檗碱浓度增加而增强, 高浓度盐酸小檗碱(>50 μg/mL)的作用强于卡托普利, 该发现为盐酸小檗碱用于 T2DM 并发症治疗提供了新的实验依据。

**参考文献**

[1] CALICETTI C, FRANCO P, SPINOZZI S, et al. Berberine: New in-sights from pharmacological aspects to clinical evidences in the management of metabolic disorder[J]. Curr Med Chem, 2016, 23(14): 1460-1476.  
 [2] 张青, 李琰, 陈磊. 黄连素对 2 型糖尿病及其并发症的治疗作用及相关机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(9): 1660-1665.  
 [3] 贺娅莎, 王彦. 盐酸小檗碱对 T2DM 大鼠血内毒素的干预研究[J]. 中国医药指南, 2017, 15(23): 26-27.  
 [4] 梁宝今, 蒙如庆, 周卓东, 等. 盐酸小檗碱对大鼠主动脉内皮细胞增殖与凋亡的作用[J]. 右江医学, 2016, 44(6): 621-624.  
 [5] 乔进, 陈敏, 窦志华, 等. 转化生长因子 β1/Smad 信号转导途径在大黄酸保护糖尿病大鼠肾脏中的机制探讨[J]. 药学实践杂志, 2017, 35(5): 402-406. (下转第 764 页)

事件的发生,而这与其影响了细胞周期的关系密不可分,在细胞周期实验中发现,TAE226 将 HSC-3 细胞阻滞于 G<sub>2</sub> 期,这与 BEIERLE 等<sup>[12]</sup>的研究相吻合。处于 G<sub>2</sub> 期的细胞已经完成了 DNA 的复制,处于相关蛋白的形成阶段及细胞的有丝分裂阶段,由此可以看出 TAE226 的作用位点主要与蛋白及 RNA 相关,同时也再次验证了上述增殖实验的结果,这也为后续的研究提供了一定的依据。

本实验证实了 TAE226 可以抑制口腔鳞癌细胞 HSC-3 细胞株的增殖,促进细胞的凋亡,同时将细胞阻滞于 G<sub>2</sub> 期,导致细胞的活力下降。以上结论可为口腔鳞癌的机制研究提供一定的理论依据。但是其对蛋白分子水平和 RNA 等基因水平的具体影响和机理还未可知,需要进一步的研究。

## 参考文献

- [1] ABU-GHANEM S, HOROWITZ G, ABERGEL A, et al. Elective neck irradiation versus observation in squamous cell carcinoma of the maxillary sinus with N0 neck: A meta-analysis and review of the literature[J]. *Head Neck*, 2015, 37(12):1823-1828.
- [2] WANG Y J, ZHANG Z F, FAN S H, et al. MicroRNA-433 inhibits oral squamous cell carcinoma cells by targeting FAK[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59):100227-100241.
- [3] ZHANG D, WU H, ZHANG X, et al. Phosphoglycerate Mutase 1 predicts the poor prognosis of oral squamous cell carcinoma and is associated with cell migration[J]. *J Cancer*, 2017, 8(11):1943-1951.
- [4] CHI A C, DAY T A, NEVILLE B W. Oral cavity and oropharynx squamous cell carcinoma-an update[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(5):401-421.
- [5] OTANI H, YAMAMOTO H, TAKAOKA M, et al.

TAE226, a bis-anilino pyrimidine compound, inhibits the EGFR-mutant kinase including T790M mutant to show anti-tumor effect on EGFR-mutant Non-small cell lung cancer cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0129838.

- [6] RAYESS H M, XI Y, GARSHOTT D M, Brownell A L, et al. Benzethonium chloride activates ER stress and reduces proliferation in HNSCC[J]. *Oral Oncol*, 2018, 76(1):27-33.
- [7] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E359-386.
- [8] XIA J, LV N, HONG Y, et al. Increased expression of focal adhesion kinase correlates with cellular proliferation and apoptosis during 4-nitroquinoline-1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis[J]. *J Oral Pathol Med*, 2009, 38(6):524-529.
- [9] CHANG Y L, HSU Y K, WU T F, et al. Regulation of estrogen receptor alpha function in oral squamous cell carcinoma cells by FAK signaling[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(4):555-565.
- [10] CHIU Y W, LIOU L Y, CHEN P T, et al. Tyrosine 397 phosphorylation is critical for FAK-promoted Rac1 activation and invasive properties in oral squamous cell carcinoma cells[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(3):296-306.
- [11] 陈瑛,王丹丹,朱虹. 抗肿瘤新靶点黏着斑激酶 FAK 及其抑制剂研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(2):255-260.
- [12] BEIERLE E A, TRUJILLO A, NAGARAM A. TAE226 inhibits human neuroblastoma cell survival[J]. *Cancer Invest*, 2008, 26(2):145-151.

(收稿日期:2018-09-18 修回日期:2018-11-06)

(上接第 759 页)

- [6] 彭麒麟,耿建国,邹大威,等. 糖肾宁对高糖培养的小鼠系膜细胞 TGF-β1 和 P38MAPK 表达的影响[J]. *环球中医药*, 2017, 10(3):265-269.
- [7] 陈纪言,傅国胜,傅向华,等. 血管紧张素转换酶抑制剂在冠心病患者中应用中国专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(5):420-425.
- [8] 朱清,萨仁高娃,岳欣,等. RAS 拮抗剂调节血管平滑肌细胞增殖、凋亡因子表达[J]. *中国公共卫生*, 2012, 28(5):633-636.
- [9] LEE S, LIM H J, PARK H Y, et al. Berberine inhibits rat

vascular smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and improves neointima formation after balloon injury in vivo[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 186(1):29-37.

- [10] 李承德,王煜,曲敬蓉,等. 黄芪多糖对糖尿病大鼠肾脏 TGF-β1/Smads 信号通路的影响[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(4):512-516.
- [11] 徐云,陈雪辉,尹清风,等. TGF-β1/SGK1 信号通路在糖尿病肾病中的作用[J]. *中国医师杂志*, 2017, 19(10):1483-1487.

(收稿日期:2018-09-22 修回日期:2018-11-10)