

· 基础研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.05.005

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240227.1651.024\(2024-02-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240227.1651.024(2024-02-28))

生长激素对结肠癌细胞侵袭和迁移的影响*

蒋皓天^{1,2,3,4}, 汪攀⁴, 廖彬⁴, 龚胜⁴, 吴南^{1,2,3,4△}

(1. 重庆医科大学, 重庆 400016; 2. 中国科学院重庆绿色智能技术研究院, 重庆 400714; 3. 中国科学院大学重庆学院, 重庆 400714; 4. 重庆市人民医院神经外科, 重庆 401147)

[摘要] **目的** 探讨生长激素(GH)对结肠癌细胞增殖、周期及侵袭迁移的影响及其可能的作用机制。**方法** 在体外培养生长激素型垂体腺瘤 GH3 细胞,通过 ELISA 检测 GH3 细胞培养上清液中 GH 分泌情况。取对数生长长期的人结直肠腺癌 LoVo 细胞随机分为对照组和实验组,对照组中加入磷酸盐缓冲液(PBS),实验组中加入高浓度重组人 GH。两组细胞在相同条件下进行体外培养,通过 CCK-8 法检测细胞增殖水平,流式细胞仪检测细胞周期,Transwell 法检测细胞迁移和侵袭能力,Western blot 检测细胞 E-钙黏蛋白(E-cadherin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)和蜗牛蛋白-1(Snail-1)的表达水平。**结果** GH3 细胞可分泌大量 GH,其培养上清液 GH 浓度为(1 208±9)ng/mL。GH 在一定浓度范围内呈剂量依赖性促进细胞生长,GH 200 ng/mL 为其最佳干预浓度,用作后续实验浓度。与对照组比较,实验组中细胞周期从 G₁ 期向 S 期和 G₂ 转变,G₁ 期细胞比率下降,S 期、G₂ 期细胞比率升高($P<0.05$);与对照组比较,实验组细胞侵袭和迁移数量增加($P<0.05$),细胞 N-cadherin、Vimentin 和 Snail-1 表达水平上调,E-cadherin 表达水平下调($P<0.05$)。**结论** 高浓度 GH 可促进结肠癌细胞增殖、侵袭及迁移,诱导细胞周期从 G₁ 期向 S 期和 G₂ 转变,其机制可能与高浓度 GH 促进结肠癌细胞上皮间质转化(EMT)相关。

[关键词] 生长激素型垂体腺瘤;生长激素;结肠癌;侵袭;迁移

[中图分类号] R735.35 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)05-0664-05

The effect of growth hormone on invasion and migration of colon cancer cells*

JIANG Haotian^{1,2,3,4}, WANG Pan⁴, LIAO Bin⁴, GONG Sheng⁴, WU Nan^{1,2,3,4△}

(1. Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Chongqing Institute of Green and Intelligent Technology, Chinese Academy of Sciences, Chongqing 400714, China; 3. Chongqing School, University of Chinese Academy of Sciences, Chongqing 400714, China; 4. Department of Neurosurgery, Chongqing General Hospital, Chongqing 401147, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of growth hormone (GH) on the proliferation, cycle, invasion, and migration of colon cancer cells and its possible mechanism. **Methods** GH3 cells with growth hormone-type pituitary adenoma were cultured in vitro, and the secretion of growth hormone in the supernatant of GH3 cells was detected by ELISA. Colon cancer LoVo cells in logarithmic growth phase were randomly divided into the control group and the experimental group. PBS was added to the control group, while high concentrations of recombinant GH were added to the experimental group. The two groups of cells were cultured in vitro under the same conditions. CCK-8 method was used to detect the proliferation of the cells. Flow cytometry was used to detect the cell cycle. Transwell assay was used to detect the effect of growth hormone on the invasion and migration of the cells. Western blot was used to detect the expressions levels of E-cadherin, N-cadherin, Vimentin, and Snail-1 proteins in the cells. **Results** The results of ELISA showed that GH3 cells could secrete a large amount of GH, and the concentration of GH in the supernatant was (1 208±9) ng/mL. GH promoted cell growth in a dose-dependent manner within a certain concentration range, and GH 200 ng/mL was the optimal intervention concentration for subsequent experiments. Compared with the control group, the cell cycle in the experimental group changed from G₁ phase to S phase and G₂ phase, the ratio of G₁ phase cells decreased, and the ratio of S phase cells and G₂ phase cells increased ($P<0.05$). Compared with the control group, the number of the cell invasion and migration increased in the experimental group ($P<0.05$), the expression levels of N-cadherin, Vimentin, and Snail-1 was up-regulated, while the expression level of E-cadherin was down-regulated ($P<0.05$). **Conclusion** High concentration of GH promotes the prolifera-

tion, invasion and migration of colon cancer cells, and induces the transition of cell cycle from G_1 to S and G_2 phases. The mechanism may be related to the epithelial-mesenchymal transition (EMT) of colon cancer cells promoted by high concentration of GH.

[Key words] growth hormone-type pituitary adenomas; growth hormone; colon cancer; invasion; migration

生长激素(growth hormone, GH)型垂体腺瘤是垂体腺瘤中的常见类型,约占垂体腺瘤的 20%~30%,其特征是 GH 持续分泌过多,并伴随胰岛素样生长因子-1(IGF-1)升高,作用于全身组织,导致全身性神经内分泌综合征^[1-3]。儿童期与青春期患病由于 GH 分泌过多可导致骨骺闭合延迟、长骨生长加速,发展为巨人症;成年后患病因骨骺已闭合则表现为面容改变及手足肢端增粗,发展为肢端肥大症。研究表明, GH 型垂体腺瘤患者相较于健康人群,患癌风险增加,尤其是结直肠癌、甲状腺癌、乳腺癌、前列腺癌和血液系统恶性肿瘤^[4-8]。已有研究发现, GH 型垂体腺瘤可通过分泌 GH 影响乳腺癌血管生成、干性表达和化疗耐药性,并被证实在乳腺癌的发生、发展和转移中起重要作用^[9]。对于同时患有 GH 型垂体腺瘤的结肠癌患者,过量分泌的 GH 是否也会促进结肠癌浸润及转移有待进一步探讨。据此,本研究拟通过体外研究探讨 GH 对人结直肠腺癌 LoVo 细胞增殖、侵袭和迁移的影响,同时分析 GH 在结肠癌中的调控及分子机制。

1 材料与方法

1.1 细胞与材料

人结直肠腺癌 LoVo 细胞株购自中国科学院上海细胞生物所细胞库; GH 型垂体瘤 GH3 细胞株购自武汉普诺赛生命科技有限公司;重组人 GH 购自美国 Pepro Tech 公司;胎牛血清、DMEM 高糖培养基、0.25%胰酶消化液购自美国 Gibco 公司;基质胶、Transwell 小室购自美国 Corning 公司; GH ELISA 检测试剂盒购自美国 Millipore 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

LoVo 细胞采用含 10%胎牛血清的 DMEM 高糖培养基,于饱和湿度、37℃、5% CO_2 培养箱中培养,贴壁生长。GH3 细胞采用含 15%马血清和 2.5%胎牛血清的 F12 培养基,于饱和湿度、37℃、5% CO_2 培养箱中培养,贴壁生长。取对数生长期的细胞用 0.25%胰酶消化液消化,经台盼蓝染色确定活细胞计数在 95%以上,收集细胞。

1.2.2 ELISA 法检测 GH3 细胞培养上清液中 GH 浓度

将 GH3 细胞培养 72 h,收集上清液,500×g 离心 5 min 去掉细胞碎片。标准品或标本 100 μ L 加入 96 孔板中,37℃孵育 1 h;吸取上清液后加入 100 μ L 检测溶液 A,37℃孵育 1 h;洗板 3 次后,加入 100 μ L 检测溶液 B,37℃孵育 30 min;洗板 3 次后,加入 90 μ L 3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)底物溶液,

37℃避光显色 10~20 min,加入 50 μ L 终止液后用酶标仪检测其 450 nm 处吸光度 $[A_{(450)}]$ 值。根据标准品 A 值,建立浓度-A 值标准曲线,计算出 GH3 细胞培养上清液中的 GH 浓度。

1.2.3 CCK-8 法确定 GH 最佳干预浓度

取对数生长期的 LoVo 细胞,调整细胞浓度为 1×10^4 /mL,接种于 96 孔板,每孔加入 100 μ L 细胞悬浮液。培养 24 h 后,分别加入 0、50、200、400 ng/mL 的重组人 GH,每个浓度设置 5 个复孔。培养 48 h 后,每孔加入 10 μ L 的 CCK-8 溶液,酶标仪检测 $A_{(450)}$ 值。

1.2.4 流式细胞术检测细胞周期

取对数生长期 LoVo 细胞随机分为对照组和实验组,对照组中加入磷酸盐缓冲液(PBS),实验组中加入最佳干预浓度的重组人 GH,两组细胞在相同条件下体外培养 48 h,后续实验均以此分组。收集两组细胞,用预冷的 PBS 洗涤 1 次,离心弃上清液。加入预冷的无水乙醇,混匀,4℃固定过夜。加入预冷的 PBS 洗涤 1 次,离心弃上清液。加入 100 μ L RNaseA,混匀,37℃水浴 30 min。加入 400 μ L 的碘化丙啶(PI)溶液,混匀,4℃避光孵育 30 min。流式细胞仪在波长 488 nm 处进行细胞周期分析。

1.2.5 Transwell 实验检测细胞侵袭、迁移能力

细胞侵袭能力检测:将基质胶在 4℃冰箱过夜融化。在冰上用预冷的枪头吸取基质胶加入冰上预冷的无血清培养基中,充分混匀,稀释基质胶至 1 mg/mL。取 Transwell 小室放入 24 孔板中,取稀释的基质胶 100 μ L 加入小室上室,37℃孵育 30 min,将小室四周多余的基质胶洗出,继续于 37℃孵育,使基质胶聚合成胶备用。收集对照组和实验组细胞,用 PBS 和无血清培养基先后洗涤一次,细胞计数后,用无血清培养基将细胞悬液调整为 2×10^5 /mL。在下室中加入 500 μ L 含 10%胎牛血清的培养基,在上室中加入 200 μ L 各组细胞悬液。培养 24 h 后,取出小室,PBS 洗涤 2 次,甲醇固定 15 min,结晶紫染色 10 min,PBS 洗涤,棉签擦去小室中细胞,晾干后剪下小室的膜并用中性树脂封片,镜下观察。细胞迁移能力检测除不加基质胶外,其余实验步骤同上述相同。

1.2.6 Western blot 检测上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关蛋白表达

收集对照组和实验组细胞,提取总蛋白并用二奎琳甲酸(BCA)定量试剂盒测量蛋白浓度,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)1 h 分离蛋白,再冰浴电转 2 h 至聚偏氟乙烯(PVDF)膜。10%脱脂奶粉室温封闭 2 h。洗涤膜,一抗 β -actin(1 :

2 000 稀释)、E-钙黏蛋白(E-cadherin, 1 : 1 000 稀释)、N-钙黏蛋白(N-cadherin, 1 : 1 000 稀释)、波形蛋白(Vimentin, 1 : 1 000 稀释)和蜗牛蛋白-1(Snail-1, 1 : 1 000 稀释)4 ℃ 孵育过夜, 洗涤膜, 二抗(1 : 2 500 稀释)室温孵育 2 h, 洗涤膜, 于化学发光成像分析仪中曝光, 拍照。分析蛋白条带灰度值, 以 β -actin 为内参。

1.3 统计学处理

采用 SPSS27.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ELISA 法检测 GH3 细胞上清液中 GH 浓度

ELISA 结果显示 GH3 细胞培养上清液中 GH 浓度为 $(1\ 208 \pm 9)$ ng/mL。

2.2 GH 对 LoVo 细胞增殖能力的影响

CCK-8 法结果显示 0、50、200、400 ng/mL 各浓度 GH 组 $A_{(450)}$ 值分别为 (0.994 ± 0.025) 、 (1.084 ± 0.051) 、 (1.259 ± 0.051) 、 (1.284 ± 0.009) 。与 0 ng/mL GH 组比较, 各浓度 GH 组 $A_{(450)}$ 值均增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。当 GH 浓度达到 400 ng/mL GH 后, 与 200 ng/mL GH 组比较, $A_{(450)}$ 值差异无明显变化 ($P > 0.05$)。因此选择 GH 浓度 200 ng/mL 进行后续实验, 见图 1。

2.3 GH 对 LoVo 细胞周期的影响

流式细胞术实验结果显示, 与对照组比较, 实验组中细胞周期从 G_1 期向 S 期和 G_2 转变, G_1 期细胞

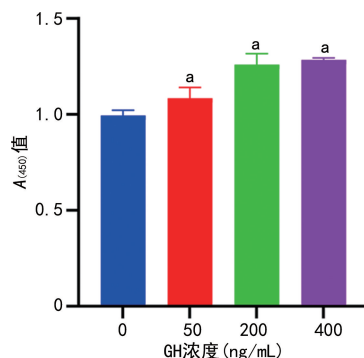
比例下降, S 期、 G_2 期细胞比例升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 2。

2.4 GH 对人结直肠癌 LoVo 细胞侵袭和迁移的影响

Transwell 侵袭实验结果显示, 对照组穿膜细胞数量为 (204 ± 6) 个, 实验组穿膜细胞数量为 (385 ± 6) 个, 实验组穿膜细胞数量较对照组明显增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 见图 3。Transwell 迁移实验结果显示, 对照组穿膜细胞数量为 (192 ± 5) 个, 实验组穿膜细胞数量为 (447 ± 9) 个, 实验组穿膜细胞数量较对照组明显增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 见图 4。

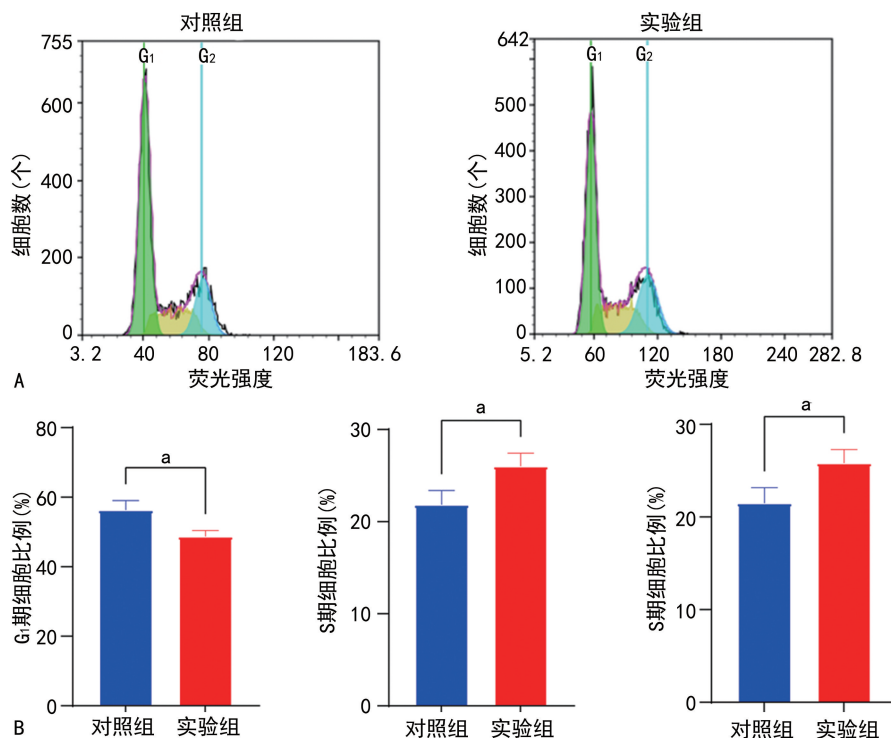
2.5 GH 对 LoVo 细胞 EMT 相关蛋白表达的影响

Western blot 实验结果显示, 与对照比较, 实验组细胞中 N-cadherin、Vimentin 和 Snail-1 表达水平上调, E-cadherin 表达水平下调, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.001$), 见图 5。



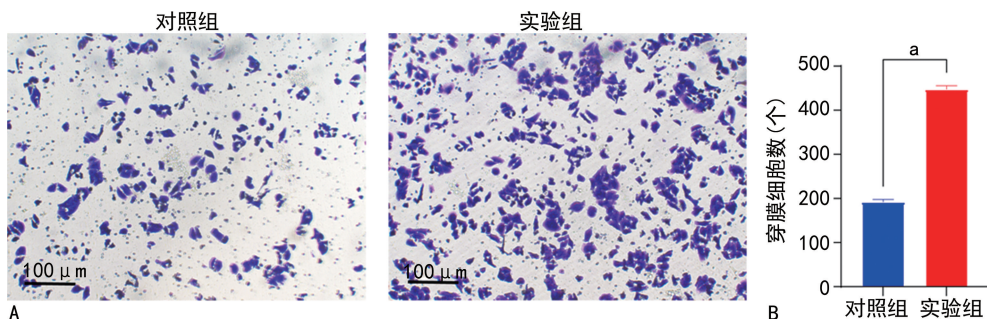
^a: $P < 0.05$, 与 0 ng/mL 组比较。

图 1 GH 对 LoVo 细胞增殖能力的影响



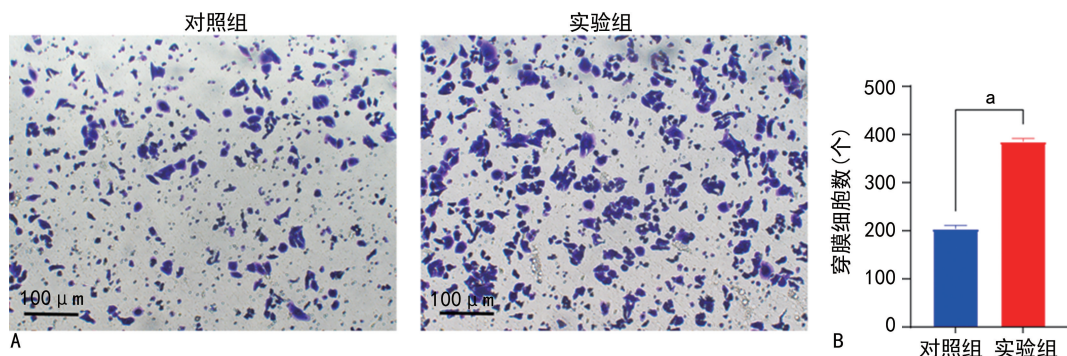
A: 流式细胞图; B: 流式细胞术定量分析图。^a: $P < 0.05$ 。

图 2 GH 对 LoVo 细胞周期的影响



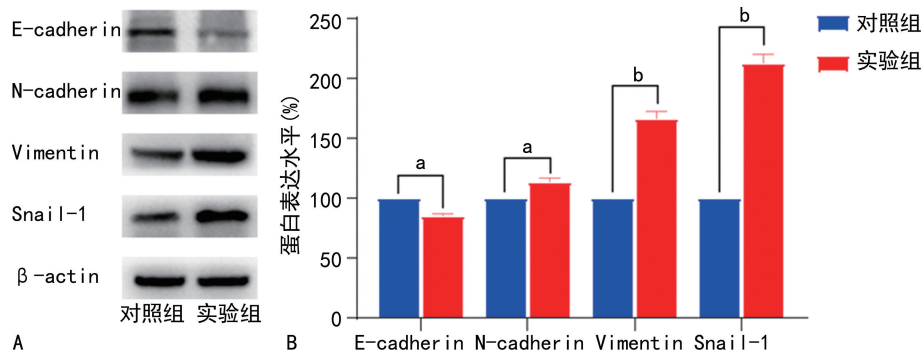
A: Transwell 侵袭实验图; B: Transwell 侵袭实验定量分析图。^a: $P < 0.001$ 。

图 3 GH 对 LoVo 细胞侵袭的影响 (Transwell 侵袭实验)



A: Transwell 迁移实验图; B: Transwell 迁移实验定量分析图。^a: $P < 0.001$ 。

图 4 GH 对 LoVo 细胞迁移的影响 (Transwell 迁移实验)



A: Western blot 图; B: Western blot 定量分析图。^a: $P < 0.01$; ^b: $P < 0.001$ 。

图 5 GH 对 LoVo 细胞 EMT 相关蛋白的影响

3 讨 论

垂体分泌 GH 可通过膜相关生长激素受体 (GHR) 直接或间接作用于外周组织^[10]。研究发现, GH 不会直接导致正常细胞转变成恶性细胞, 但它可以通过缩短细胞周期, 加速 DNA 断裂修复的时间来增加基因突变风险, 同时促进细胞增殖、EMT 和血管生成, 并抑制细胞凋亡来促进肿瘤进展^[6]。从动物模型到流行病学再到临床研究, 目前已有大量证据显示 GH 与致癌相关。相反, 通过对诱导 GH 缺乏或破坏 GHR 的动物模型的研究, 以及对患有先天 GHR 信号传导缺陷人群的调查发现, GH 缺乏可抑制恶性肿瘤的发生及进展^[11-13]。侏儒综合征 (Laron 综合征) 是一种 GHR 或受体后信号通路相关基因突变所致的先天性 GH 不敏感疾病^[14]。在对 637 例 Laron 综合征患者的长期随访中发现, Laron 综合征患者中未发现恶

性肿瘤病例, 而其亲属恶性肿瘤发病率 $> 20\%$ 。与一般人群比较, Laron 综合征患者恶性肿瘤发病率明显降低, 先天性 GH 不敏感可抑制恶性肿瘤的发生^[7]。结直肠癌是世界第三大常见癌症, 与一般人群比较, GH 型垂体腺瘤患者患结直肠癌风险更高且所患结直肠癌的恶性程度较高^[15-16]。为探讨 GH 型垂体腺瘤对结肠癌的影响, 本研究对 GH 型垂体腺瘤 GH3 细胞培养上清液进行 ELISA 检测, 结果提示 GH3 细胞分泌大量 GH $[1\ 208 \pm 9\ \text{ng/mL}]$, 远超健康成人血清浓度 ($< 2\ \text{ng/mL}$)。因此, 与一般人群比较, 高浓度的 GH 可能是促进 GH 型垂体腺瘤患者结肠癌浸润及转移的重要原因。为验证这一假说, 本研究对 LoVo 细胞进行体外培养, 并加入一定浓度的 GH 处理, 探讨 GH 对 LoVo 细胞的影响。为确定实验所用 GH 的最佳浓度及 GH 对 LoVo 细胞增殖的影响, 本研究

使用不同浓度的 GH 处理 LoVo 细胞,并通过 CCK-8 法检测细胞增殖活性,结果提示 GH 可促进 LoVo 细胞增殖,并在一定浓度范围内呈剂量依赖性。受 GHR 饱和效应影响,当 GH 浓度达到 400 ng/mL 后,GH 的促增殖效应不再增加。因此选择 200 ng/mL GH 浓度进行后续实验。此外,本研究发现 GH 可改变 LoVo 细胞周期,促进肿瘤细胞从 G₁ 期向 S 期和 G₂ 转变,促进有丝分裂。虽然 GH 是否影响肿瘤细胞增殖目前尚存争议^[17-18],但本研究表明 GH 可改变细胞周期促进 LoVo 细胞增殖。为进一步研究 GH 对 LoVo 细胞的影响,取对数生长期 LoVo 细胞在高浓度重组人 GH 处理下体外培养,进行 Transwell 侵袭和迁移实验,结果证实,高浓度 GH 可明显促进 LoVo 细胞侵袭和迁移。因此,对患有 GH 型垂体腺瘤的结肠癌患者,过量分泌的 GH 可能是促进结肠癌浸润和转移的原因。但 GH 促进结肠癌细胞侵袭和迁移的调控和分子机制尚未明确。

EMT 是指细胞失去上皮表型并转化为间质表型的生物学过程,在肿瘤的发生、发展中发挥着重要作用,与肿瘤的侵袭转移密切相关,在分子生物学水平上通常表现为上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)表达缺失和波形蛋白(Vimentin)表达增强^[19-20]。其中 E-cadherin 的表达降低是 EMT 的关键步骤,它能改变细胞形态,降低细胞间的黏附性,促进肿瘤细胞侵袭和迁移。Snail-1 是一种富含锌指结构的转录因子,可通过结合 E-cadherin 启动子转录位点附近的 E2-box,抑制基因表达^[21]。目前 Snail-1 已被证实是在肿瘤的进展和转移中发挥重要作用,并可通过降低 E-cadherin 的表达和诱导 EMT 促进结肠癌的转移^[22]。本研究结果显示,高浓度 GH 可有效上调 LoVo 细胞 N-cadherin、Vimentin 和 Snail-1 的表达水平,抑制 E-cadherin 的表达水平,促进 EMT。以上研究结果表明,GH 型垂体腺瘤可通过分泌大量 GH 上调结肠癌细胞 Snail-1 的表达,进而下调 E-cadherin 的表达,上调 N-cadherin 和 Vimentin 的表达,影响细胞外基质和细胞黏附,使细胞骨架重塑,促进 EMT。

综上所述,本研究结果表明 GH 型垂体腺瘤细胞可分泌高浓度 GH。高浓度 GH 可有效促进结肠癌细胞侵袭和迁移,其调控分子机制可能与高浓度 GH 促进结肠癌细胞 EMT 相关。同时研究证明 GH 可改变细胞周期促进结肠癌细胞增殖。临床上对患有 GH 型垂体腺瘤的患者,应当进行结肠镜筛查。对同时患有 GH 型垂体腺瘤和结肠癌的患者,应当关注结肠癌是否发生转移。

参考文献

- [1] VILAR L,VILAR C F,LYRA R,et al. Acromegaly:clinical features at diagnosis[J]. Pituitary,2017,20(1):22-32.
- [2] WALZ P C,DRAPEAU A,SHAIKHOUNI A,et al. Pediatric pituitary adenomas[J]. Childs Nerv Syst,2019,35(11):2107-2118.
- [3] SYRO L V,ROTONDO F,SERNA C A,et al. Pathology of GH-producing pituitary adenomas and GH cell hyperplasia of the pituitary[J]. Pituitary,2017,20(1):84-92.
- [4] DWORAKOWSKA D,GROSSMAN A B. Colonic cancer and acromegaly[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2019,10:390.
- [5] RUCHALA M,WOLINSKI K. Health-related complications of acromegaly-risk of malignant neoplasms [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2019,10:268.
- [6] BOGUSZEWSKI C L,BOGUSZEWSKI M C D S. Growth Hormone's links to cancer[J]. Endocr Rev,2019,40(2):558-574.
- [7] KOPCHICK J J,BASU R,BERRYMAN D E,et al. Covert actions of growth hormone: fibrosis,cardiovascular diseases and cancer[J]. Nat Rev Endocrinol,2022,18(9):558-573.
- [8] DAL J,LEISNER M Z,HERMANSEN K,et al. Cancer incidence in patients with acromegaly: a cohort study and meta-analysis of the literature[J]. J Clin Endocrinol Metab,2018,103(6):2182-2188.
- [9] SUBRAMANI R,NANDY S B,PEDROZA D A,et al. Role of growth hormone in breast cancer[J]. Endocrinology,2017,158(6):1543-1555.
- [10] CESEÑA T I,CUI T X,PIWIEN-PILIPUK G,et al. Multiple mechanisms of growth hormone-regulated gene transcription [J]. Mol Genet Metab,2007,90(2):126-133.
- [11] GUEVARA-AGUIRRE J,BALASUBRAMANIAN P,GUEVARA-AGUIRRE M,et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling,cancer,and diabetes in humans[J]. Sci Transl Med,2011,3(70):70ra13.
- [12] IKENO Y,BRONSON R T,HUBBARD G B,et al. Delayed occurrence of fatal neoplastic diseases in ames dwarf mice: correlation to extended longevity[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci,2003,58(4):291-296. (下转第 676 页)

- al. Omega-3 fatty acids effect on wound healing [J]. *Wound Repair Regen*, 2008, 16(3):337-345.
- [10] ONTORIA-OVIEDO I, AMARO-PRELLEZO E, CASTELLANO D, et al. Topical administration of a marine oil rich in pro-resolving lipid mediators accelerates wound healing in diabetic db/db mice through angiogenesis and macrophage polarization[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17):9918.
- [11] LULLOVE E J, LIDEN B, WINTERS C, et al. A multicenter, blinded, randomized controlled clinical trial evaluating the effect of Omega-3-rich fish skin in the treatment of chronic, non-responsive diabetic foot ulcers [J]. *Wounds*, 2021, 33(7):169-177.
- [12] COELHO O, DA S B, ROCHA D, et al. Polyunsaturated fatty acids and type 2 diabetes: impact on the glycemic control mechanism [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(17):3614-3619.
- [13] VANHERWEGEN A, LAUWERS P, LAVENS A, et al. Sex differences in diabetic foot ulcer severity and outcome in Belgium [J]. *PLoS One*, 2023, 18(2):e0281886.
- [14] BASIRI R, SPICER M T, LEVENSON C W, et al. Nutritional supplementation concurrent with nutrition education accelerates the wound healing process in patients with diabetic foot ulcers [J]. *Biomedicine*, 2020, 8(8):263.
- [15] MARTÍNEZ-GARCÍA R M, FUENTES-CHACÓN R M, LORENZO-MORA A M, et al. Nutrition in the prevention and healing of chronic wounds. Importance in improving the diabetic foot [J]. *Nutr Hosp*, 2021, 38:60-63.
- [16] GRADA A, PHILLIPS T J. Nutrition and cutaneous wound healing [J]. *Clin Dermatol*, 2022, 40(2):103-113.
- [17] BAGHERI A, SOLTANI S, ASOUDEH F, et al. Effects of omega-3 supplementation on serum albumin, pre-albumin and the CRP/albumin ratio in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nutr Rev*, 2023, 81(3):237-251.

(收稿日期:2023-09-18 修回日期:2023-12-22)

(编辑:唐 璞)

(上接第 668 页)

- [13] GUEVARA-AGUIRRE J, PEÑA G, ACOSTA W, et al. Cancer in growth hormone excess and growth hormone deficit [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2023, 30(10):e220402.
- [14] LARON Z, WERNER H. Laron syndrome: a historical perspective [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22(1):31-41.
- [15] SNINSKY J A, SHORE B M, LUPU G V, et al. Risk Factors for colorectal polyps and cancer [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2022, 32(2):195-213.
- [16] MOON H D, SIMPSON M E, LI C H, et al. Neoplasms in rats treated with pituitary growth hormone; pulmonary and lymphatic tissues [J]. *Cancer Res*, 1950, 10(5):297-308.
- [17] CHEN J Y, LIANG D M, GAN P, et al. In vitro effects of recombinant human growth hormone on growth of human gastric cancer cell line BGC823 cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(8):1132-1136.
- [18] FENG Q, GAO B, HUANG H, et al. Growth hormone promotes human endometrial glandular cells proliferation and motion through the GHR-STAT3/5 pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(4):53.
- [19] PASTUSHENKO I, BLANPAIN C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3):212-226.
- [20] 陈翔, 刘利敏, 张琰, 等. KLF4 通过 Wnt 信号通路抑制甲状腺癌细胞 EMT 及侵袭迁移的实验研究 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(23):3982-3987, 3993.
- [21] BATLLE E, SANCHO E, FRANCÍ C, et al. The transcription factor snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(2):84-89.
- [22] BRZOZOWA M, MICHALSKI M, WYROBI-EC G, et al. The role of Snail-1 transcription factor in colorectal cancer progression and metastasis [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2015, 19(4):265-270.

(收稿日期:2023-07-20 修回日期:2023-11-29)

(编辑:姚 雪)