

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20240624.001

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20240624.1659.002>

氧化克班宁促进人乳腺癌 MCF-7 细胞微管解聚的机制研究

于 蕾¹, 闫彩凤¹, 宋 辉¹, 郎 朗¹, 于晶涵¹, 马媛哈¹, 王正文²

(1. 哈尔滨商业大学 药学院/药物工程技术研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076; 2. 海南省肿瘤医院 肝胆胰外科, 海南 海口 570000)

[摘要] 目的: 探究氧化克班宁通过 Rho/ROCK 信号通路, 促进人乳腺癌 MCF-7 细胞微管解聚的作用机制。方法: 首先采用免疫荧光法, 研究氧化克班宁对 MCF-7 细胞骨架关键蛋白 F-actin 的影响; 其次, 采用 Western Blot 法检测氧化克班宁作用 MCF-7 细胞后, F-actin 的蛋白表达水平、Rho/ROCK 信号通路关键性蛋白 Rho A、ROCK1 和 ROCK2 的蛋白表达水平, 以及经氧化克班宁和抑制剂 GSK429286A 联用处理后, MCF-7 细胞内 Rho/ROCK 下游蛋白 MYPT 和 LIMK 的磷酸化水平。结果: 氧化克班宁作用 MCF-7 细胞 48 h 后, 与空白对照组相比, F-actin 蛋白荧光强度逐渐降低, F-actin 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.01$), Rho A、ROCK1 和 ROCK2 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.01$); 氧化克班宁与抑制剂 GSK429286A 联用, MCF-7 细胞内 pMYPT1 及 pLIMK1 蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.01$)。结论: 氧化克班宁可破坏细胞骨架, 干预 Rho/ROCK 通路, 调控其下游蛋白 MYPT 和 LIMK 磷酸化水平, 促进微管解聚, 抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞生长。

[关键词] 海南地不容; 氧化克班宁; MCF-7 细胞; 微管; Rho/ROCK 通路

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2025)04-0264-06

Study on the mechanisms of promoting microtubule depolymerization by oxocrebanine in human breast cancer MCF-7 Cells

YU Lei¹, YAN Caifeng¹, SONG Hui¹, LANG Lang¹, YU Jinghan¹, MA Yuanhan¹, WANG Zhengwen²

(1. College of Pharmacy / Drug Engineering Technology Research Center, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China; 2. Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Hainan Cancer Hospital, Haikou 570000, China)

[Foundation Project]: Hainan Provincial Natural Science Foundation Project (820RC776); Hainan Province Health Technology Innovation Joint Project (WSJK2024MS162); 2021 Harbin Business University Teacher "Innovation" Project Support Program Project (LH2020H070); Heilongjiang Province Traditional Chinese Medicine Research Project (ZHY2024-098)

[Author]: YU Lei, Researcher, M.D., E-mail: yulei912@163.com.

[Correspondence to]: SONG Hui, Associate Researcher, M.D., E-mail: huihui4595@sina.com; LANG Lang, Researcher, Ph.D., in Engineering, E-mail: lang8968@163.com; WANG Zhengwen, Associate Professor, M.D., E-mail: zhwwang_sc@163.com.

Received: 2020-03-23

Revised: 2024-06-12

JHMU, 2025;31(4):264-269

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Objective: This paper explores the mechanism of oxocrebanine in promoting microtubule depolymerization of human breast cancer MCF-7 cells through the Rho/ROCK signaling pathway. **Methods:** Firstly, immunofluorescence was used to

[基金项目] 海南省自然科学基金项目(820RC776); 海南省卫生健康科技创新联合项目(WSJK2024MS162); 2021 年哈尔滨商业大学教师“创新”项目支持计划项目(LH2020H070); 黑龙江省中医药科研课题项目(ZHY2024-098)

[作者简介] 于蕾, 研究员, 医学博士, E-mail: yulei912@163.com。

[通讯作者] 宋辉, 副研究员, 医学博士, E-mail: huihui4595@sina.com; 郎朗, 研究员, 工学博士, E-mail: lang8968@163.com; 王正文, 副教授, 医学博士, E-mail: zhwwang_sc@163.com。

[收稿日期] 2024-03-23

[修回日期] 2024-06-12

网络出版时间: 2024-06-25 11:18:58

study the effect of oxocrebaine on F-actin, a key protein in the skeleton of MCF-7 cells. Secondly, the Western Blot method was used to detect the protein expression levels of F-actin and Rho A, ROCK1 and ROCK2, key proteins of the Rho/ROCK signaling pathway. At last, the phosphorylation level of Rho/ROCK downstream proteins MYPT and LIMK were detected by Western Blot method while MCF-7 cells were treated with GSK429286A and oxocrebaine. **Results:** After MCF-7 cells were treated with oxocrebaine for 48 h, the fluorescence intensity of F-actin protein gradually decreased, the expression level of F-actin protein was also significantly reduced ($P < 0.01$), and the expression levels of Rho A, ROCK1 and ROCK2 protein were significantly reduced ($P < 0.01$). After MCF-7 cells were treated with GSK429286A and oxocrebaine, the phosphorylation levels of MYPT and LIMK, Rho/ROCK downstream proteins, were reduced in a dose-dependent manner ($P < 0.01$). **Conclusion:** Oxocrebaine can destroy the cytoskeleton, interfere in the Rho/ROCK pathway, regulate the phosphorylation levels of its downstream proteins MYPT and LIMK, promote microtubule depolymerization and inhibit human breast cancer MCF-7 cells growth.

[Key words] *Stephania hainanensis* H. S. Lo et Y. Tsoong; Oxocrebaine; MCF-7 cell line; Microtubule; Rho/ROCK pathway

黎族在海南岛有 3 000 多年的悠久历史,善于识别和使用天然药用植物,在与疾病的斗争中积累和传承了一套治疗经验,形成了独特的黎族医药文化。黎族传统药物海南地不容为防己科植物海南地不容(*Stephania hainanensis* H. S. Lo et Y. Tsoong)的块根,分布于海南省白沙、琼中、儋县等地,又名金不换、山乌龟,味苦性寒,具有清热解毒、抗菌抗炎、消肿止痛等功效^[1-4]。海南地不容主要含有异喹啉型生物碱、阿朴菲型生物碱、原小檗碱型生物碱和吗啡型生物碱,这些生物碱具有抗肿瘤、抗氧化、抗惊厥、抗血小板凝集等多种生物活性^[5-7]。

美国癌症协会期刊 CA 发布的 2023 年癌症报告指出,乳腺癌仍居女性癌症患病率首位,且每年增加约 0.5%^[8]。抗乳腺癌药物与乳腺癌细胞特定位点相结合,诱导细胞自噬、凋亡和周期阻滞,抑制乳腺癌细胞的生长、增殖和转移。课题前期从海南地不容分离得到了阿朴菲类生物碱—氧化克班宁(oxocrebaine, Oxo),经 MTT 和 CCK8 细胞毒性试验,发现氧化克班宁对人乳腺癌 MCF-7 细胞生长有抑制作用,IC₅₀ 为 16.66 μmol/L^[9]。氧化克班宁作为双重拓扑异构酶抑制剂,嵌入 DNA,诱发 MCF-7 细胞阻滞在有丝分裂期。氧化克班宁可作用于秋水仙碱位点,下调 STAT3、PAK1、CAMK4 和 PKA 蛋白的表达,从而破坏微管结构及微管蛋白动态平衡,促进 MCF-7 细胞的微管解聚^[10,11]。但是,氧化克班宁促进 MCF-7 细胞微管解聚的具体机制有待进一步探究。

经查阅文献可知,F-actin 可以与其他肌动蛋白结合蛋白(如筋膜蛋白)相互作用,也可以与肌动蛋白核蛋白通过分支交联形成更大的结构,是细胞骨架的重要组成部分^[12]。促进微管动力的关键因子 Stathmin 蛋白,通过激活 Rho A/ROCK 信号通路和

重组 F-actin 进而影响微管动态平衡,在微管解聚过程中起到调控作用。Rho 家族是一组小的 GTPase,在调节 Rho 下游肌球蛋白细胞和骨架重排中起着重要作用^[13]。本论文在前期研究基础之上,旨在探究氧化克班宁是否引起 F-actin 重组来破坏微管动态平衡,是否激活 RhoA/ROCK 通路进而促进微管解聚,同时观察氧化克班宁或通路抑制剂 GSK429286A 作用后,Rho/ROCK 通路下游蛋白 MYPT 和 LIMK 磷酸化情况,阐明氧化克班宁促进微管解聚,抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞生长的机制。

1 材料和方法

1.1 材料

人乳腺癌 MCF-7 细胞由哈尔滨商业大学药物工程技术研究中心提供;氧化克班宁(Oxocrebaine, 98%)由海南医学院张小坡教授惠赠;紫杉醇(B21695,上海源叶生物科技有限公司),N,N'-亚甲基双丙烯酰胺(BA09167173,博奥森生物集团有限公司),Triton-X-100(V900502,南通锦莱化工有限公司),彩色预染蛋白 marker(MA0342,大连美伦生物),Tween-20(S0901C,大连美伦生物科技有限公司),蛋白浓度测定试剂盒(P0006C,碧云天生物科技有限公司),SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液(P0015,碧云天生物科技有限公司),Rabbit Anti-GAPDH(bsm-33033M,博奥森生物集团有限公司),Rabbit Anti-Rho A(WL02853,万类生物科技有限公司),Rabbit Anti-ROCK1(WL01761,万类生物科技有限公司),Rabbit Anti-ROCK2(WL00550,万类生物科技有限公司),Rabbit Anti-pMYPT1(bs-20264R,博奥森生物集团有限公司),Rabbit Anti-pLIMK1(bs-18256R,博奥森生物集团有限公司),FITC 标记山羊抗兔 IgG(bs-0295G-FITC,博奥森生物集团有限公司),Rabbit Anti-F-actin(bs-1571R,博奥森

生物集团有限公司);荧光显微镜(德国LEICA公司),垂直电泳转印槽(DYCZ-40D,北京六一生物技术有限公司),电泳仪(DYY-7C,北京六一生物技术有限公司),凝胶成像系统(ImageQuant LAS500,GE美国通用电气公司)。

1.2 方法

1.2.1 荧光显微镜和 Western Blot 法检测氧化克班宁对 MCF-7 细胞内 F-actin 的影响 氧化克班宁给药浓度为 8.33、16.66、33.32 $\mu\text{mol/L}$,阳性药紫杉醇(Taxol)的浓度为 6.80 $\mu\text{mol/L}$,作用 MCF-7 细胞 48 h 后,4% 多聚甲醛固定 30 min,0.1% TritonX-100 透化 30 min,1 mL 小牛血清白蛋白封闭 2 h,F-actin 抗体 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,FITC 标记的山羊抗兔 IgG,室温避光结合 2 h,PBS 洗三次后,荧光显微镜下观察各组 MCF-7 细胞内 F-actin 蛋白的分布,并拍照记录。

Western Blot 实验中氧化克班宁及紫杉醇给药浓度同上,作用 MCF-7 细胞 48 h 后,提取蛋白。蛋白样品经 10% SDS-PAGE 电泳,转至 PVDF 膜,于 5% 脱脂牛奶中封闭 60 min,加入兔抗 F-actin 一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜;TBST 洗 3 次,加入二抗孵育 60 min;TBST 洗 3 次,ECL 发光成像系统显影,采用 Image J 软件对蛋白条带进行半定量分析。

1.2.2 Western Blot 法测定 Rho/ROCK 信号通路关键蛋白表达的变化 抗体:稀释比例均为 1:500 的 Rho A、ROCK1 和 ROCK2 的一抗稀释液,其他步骤

同 1.2.1。

1.2.3 Western Blot 法比较氧化克班宁与 GSK429286A 对 Rho/ROCK 信号通路下游蛋白的影响 给药组分别为氧化克班宁 16.66 $\mu\text{mol/L}$ 、GSK429286A 40 $\mu\text{mol/L}$ 以及二者联合组(氧化克班宁 + GSK429286A,Oxo+GSK),空白对照组每孔加同体积 RPMI 1640 培养基,培养 48 h。抗体:稀释比例均为 1:500 的 p-MYPT1 及 p-LIMK1 一抗稀释液,其他步骤同 1.2.1。

1.2.4 统计学处理 采用 SPSS for Windows 21.0 软件对数据进行分析处理。多样本组间均数比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)和 LSD 多重比较分析法进行。 $P < 0.01$ 具有显著性差异。

2 结果

2.1 氧化克班宁对乳腺癌 MCF-7 细胞 F-actin 的影响

免疫荧光法分析氧化克班宁作用于 MCF-7 细胞 48 h 后 F-actin 蛋白的变化,如图 1 所示,对照组 MCF-7 细胞整体清晰明亮,轮廓清晰,结构完整,F-actin 规律分布在细胞中,阳性药组 MCF-7 细胞的荧光强度较弱,氧化克班宁组 MCF-7 细胞的荧光逐渐降低。Western Blot 结果显示,氧化克班宁作用 MCF-7 细胞 48 h 后,与空白对照组相比,F-actin 蛋白表达水平呈浓度依赖性下降趋势(图 2A, $P < 0.01$)。

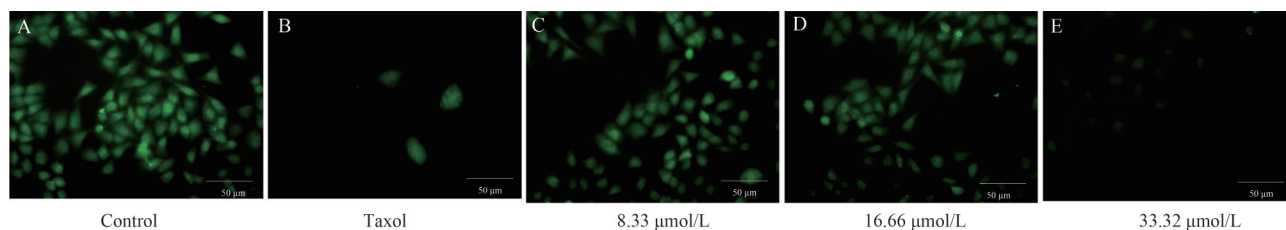


图 1 荧光显微镜观察氧化克班宁对 MCF-7 细胞内 F-actin 分布的影响($\times 200$)

Fig1 F-actin distributed in MCF-7 cells treated with oxorebanine by fluorescence microscope ($\times 200$)

2.2 Western Blot 法测定 Rho/ROCK 信号通路关键蛋白表达的变化

2.2.1 氧化克班宁对乳腺癌 MCF-7 细胞 Rho A 的影响 如图 2B 所示,氧化克班宁作用 MCF-7 细胞 48 h 后,与空白对照组相比,Rho A 蛋白表达水平明显降低($P < 0.01$)。而 6.80 $\mu\text{mol/L}$ 的 Taxol 作用后,MCF-7 细胞内的 Rho A 表达量同样显著减少($P < 0.01$)。

2.2.2 氧化克班宁对乳腺癌 MCF-7 细胞 ROCK1 和 ROCK2 的影响 如图 2C、D 所示,氧化克班宁各

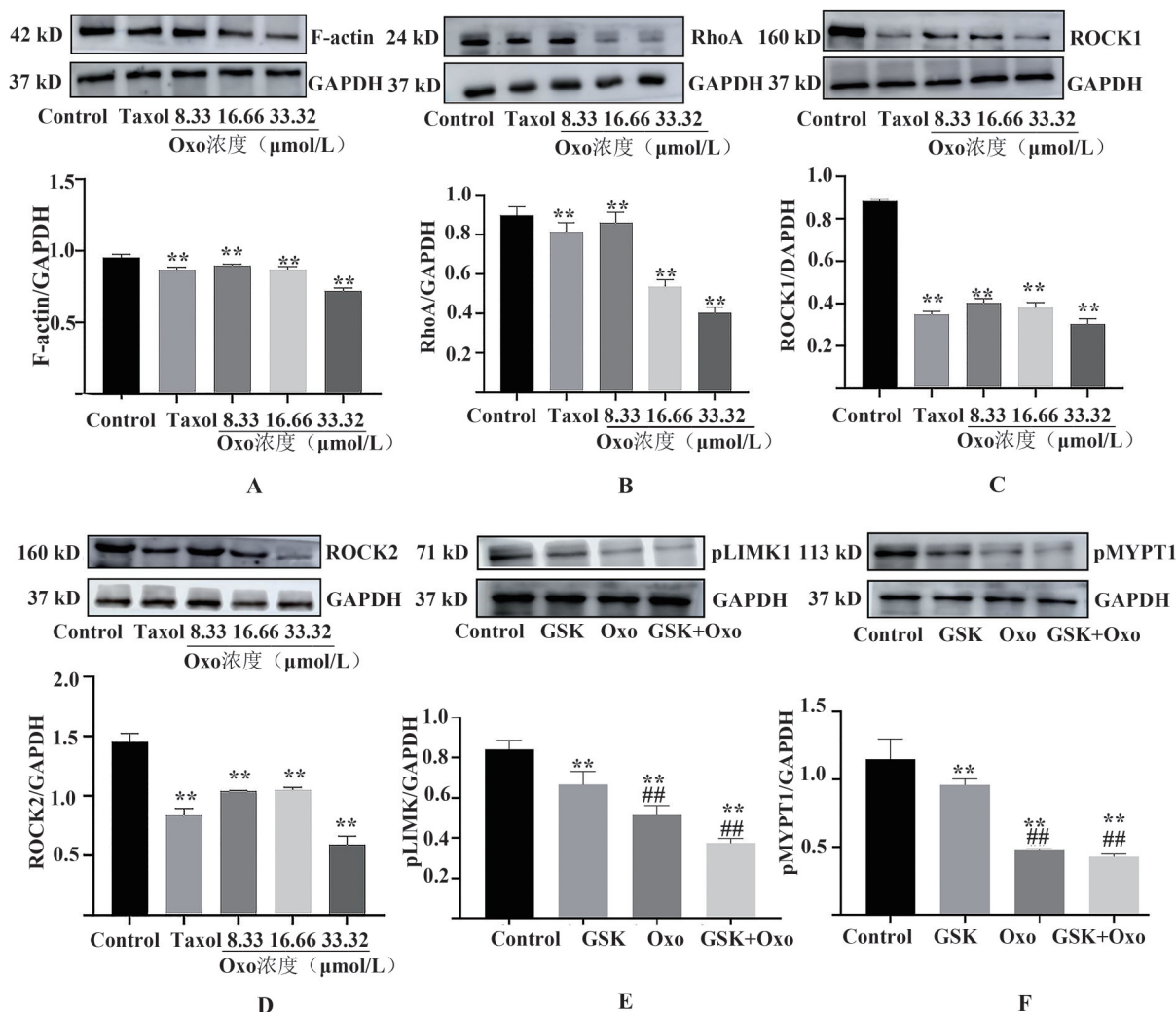
浓度作用 MCF-7 细胞 48 h,与空白对照组相比,ROCK1 和 ROCK2 蛋白表达水平明显降低($P < 0.01$);6.80 $\mu\text{mol/L}$ 的 Taxol 作用后,MCF-7 细胞内的 ROCK1 和 ROCK2 蛋白表达量同样显著减少($P < 0.01$)。

2.3 氧化克班宁对 Rho/ROCK 信号通路下游蛋白 MYPT 和 LIMK 的影响

如图 2E、F 所示,与空白对照组相比,GSK 组和 Oxo 组 MCF-7 细胞内 pMYPT1 及 pLIMK1 蛋白表达水平均显著降低($P < 0.01$),当二者联合作用时

(GSK+Oxo 组), 蛋白灰度值降低最明显 ($P < 0.01$); 与 GSK 组比较, 氧化克班宁单独使用或与

GSK 联合使用均可显著降低 pMYPT1 及 pLIMK1 蛋白表达水平 ($P < 0.01$)。



上: 蛋白表达条带; 下: 蛋白表达柱状图; 与空白对照组比较, $^{*}P < 0.01$; 与 GSK 组比较, $^{##}P < 0.01$

图 2 氧化克班宁对 MCF-7 细胞 F-actin、Rho A、ROCK 1、ROCK 2、pMYPT1、pLIMK1 蛋白表达水平的影响

Fig 2 Effect of oxocresbanine on the expression levels of F-actin, Rho A, ROCK1, ROCK2, pMYPT1 and pLIMK1 in MCF-7 cells

3 讨论

氧化克班宁为黎药海南地不容抗乳腺癌活性成分, 经课题组前期研究发现, 氧化克班宁能够作用于微管蛋白的秋水仙碱位点, 抑制微管调控蛋白 STAT3、PAK1、CAMK4 和 PKA 的表达。同时, 氧化克班宁还可以破坏微管蛋白平衡, 进而引发乳腺癌 MCF-7 细胞有丝分裂灾难。本研究进一步探究氧化克班宁通过 Rho/ROCK 信号通路, 促进微管解聚, 抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞生长的作用机制。

F-actin 是具有活性的微丝蛋白多聚体, 在不同时间和空间其组装形态和功能不同, 这取决于细胞外环境的变化^[14]。实验结果发现, 氧化克班宁可改

变乳腺癌 MCF-7 细胞微丝骨架 F-actin 的分布, 随着给药剂量增加, 荧光强度逐渐减弱, 同时氧化克班宁以浓度依赖性的方式降低 F-actin 蛋白表达。细胞骨架蛋白 F-actin 和其他肌动蛋白结合蛋白之间的相互作用, 进而产生机械力, 微管结构也受控于肌动蛋白^[15,16]。实验结果提示, 氧化克班宁可以破坏细胞骨架, 而作为细胞骨架的另一重要成分微管也会受到影响。因此, 氧化克班宁破坏微管动态平衡, 可能是其促进 MCF-7 细胞微管解聚的机制之一。

RhoA 蛋白在乳腺癌细胞中的表达量明显高于正常乳腺细胞, 因此 RhoA 蛋白表达增加与细胞异

常生长有密切关系。Rho A 可在 GTP 结合态和 GDP 结合态之间的相互交换,并从活性态变为非活性态。Rho A 及其下游效应物,如 Rho A 相关蛋白激酶(ROCK)和肌球蛋白轻链(MLC),与细胞骨架重组、平滑肌收缩、细胞运动、细胞增殖和蛋白表达等多种细胞生物学功能密切相关。RhoA、ROCK 蛋白在乳腺癌细胞间形成连接,影响乳腺癌细胞的转移、增殖^[17,18]。实验结果提示,氧化克班宁可显著降低 Rho/ROCK 信号通路 RhoA、ROCK1 和 ROCK2 蛋白表达量,表明氧化克班宁可抑制 Rho/ROCK 信号通路,这也可能是氧化克班宁促进 MCF-7 细胞微管解聚的机制之一。

MYPT 及 LIMK 均是 ROCK 的已知基质,为 Rho/ROCK 信号通路下游效应蛋白,ROCK 的活化水平也正相关影响 MYPT 及 LIMK 的磷酸化水平^[19,20]。本实验结果发现,氧化克班宁抑制 MCF-7 细胞 pMYPT1 和 pLIMK1 蛋白表达,抑制剂 GSK429286A 和氧化克班宁两者联合作用时,对 MYPT1 及 LIMK1 蛋白磷酸化水平的抑制作用更强,再次验证氧化克班宁对 Rho/ROCK 信号通路的抑制作用。LIMK1 主要参与肿瘤细胞的侵袭迁移过程,其磷酸化作用可引起细胞骨架肌动蛋白动力学变化及微管解聚^[21]。实验结果提示,氧化克班宁干预 RhoA/ROCK 信号通路,通过抑制 MYPT1 和 LIMK1 蛋白的磷酸化水平,进一步与 F-actin 产生交联,加剧促进微管解聚。

综上所述,黎药海南地不容抗乳腺癌活性成分氧化克班宁下调骨架蛋白 F-actin 的表达,抑制 Rho/ROCK 信号通路,降低 MYPT1 及 LIMK1 蛋白磷酸化水平,破坏微管动态平衡,促进微管解聚,最终抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞的生长。氧化克班宁作为微管抑制剂,是一种很有前途的新型抗乳腺癌先导化合物。

作者贡献度说明:

闫彩凤:完成实验,于蕾、闫彩凤:文章撰写,于晶涵、马瑗晗:数据统计分析。宋辉、郎朗、王正文:手稿修改、润色、最终审核。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

- 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志: 第三十卷(第一分册)[M]. 北京: 科学出版社, 1996: 65-67. Editorial committee of flora of China. China Academy Science. Flora of China: Volume 30 (Volume 1) [M]. Beijing: Science Press, 1996: 65-67.
- 贾敏如, 张艺. 中国民族药辞典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 795. Jia MR, Zhang Y. Chin National Med Dictionary [M]. Beijing: China Pharmaceutical Science and Technology Press, 2016: 795.
- 戴好富, 郭志凯. 海南黎族民间验方集[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2014: 340-341, 456. Dai HF, Guo ZK. Hainan Li folk prescription collection [M]. Beijing: China Science and Technology Press, 2014: 340-341, 456.
- 马养民. 千金藤属植物化学成分研究[J]. 西北林学院学报, 2004, 19(3): 125-130. Ma YM. Research progress on chemical constituents of stephania plants [J]. J Northwest Forest Univ, 2004, 19(3): 125-130.
- 连敬杰, 刘凡凡, 范冬立, 等. 海南地不容的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(3): 202-206. Lian JJ, Liu FF, Fan DL, et al. Study of chemical constituents from *Stephania hainanensis* [J]. J Shenyang Pharmaceut Univ, 2019, 36(3): 202-206.
- 刘欣. 海南地不容抗炎活性成分研究[D]. 哈尔滨商业大学, 2018. Liu X. Study on activities of the anti-inflammatory ingredients from *Stephania hainanensi* [D]. Harbin Univ Commerce, 2018.
- 储美娜, 朱毅, 董志, 等. 海南地不容总碱的镇痛抗炎作用及毒性观察[J]. 中国热带医学, 2011, 11(6): 719-721. Chu MN, Zhu Y, Dong Z, et al. Analgesic and anti-inflammatory effects of total alkaloids from *Stephania hainanensis* in Hainan and it's acute toxicity [J]. Chin Tropical Med, 2011, 11(6): 719-721.
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- 于蕾, 姜春艳, 宋冬雪, 等. 海南地不容生物碱抑制肿瘤细胞增殖及构效关系解析[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(2): 145-154. Yu L, Jiang CY, Song DX, et al. Analysis of the structure-activity relationship and inhibition of tumor cell proliferation by Hainan diqi alkaloids [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2020, 47(2): 145-154.
- Yu L, Han S, Lang L, et al. Oxocrebanine: A novel dual topoisomerase inhibitor, suppressed the proliferation of breast cancer cells MCF-7 by inducing DNA damage and mitotic arrest [J]. Phytomedicine, 2021, 84: 153504.
- 肖迪, 闫彩凤, 于晶涵, 等. 黎药海南地不容氧化克班

- 宁对人乳腺癌 MCF-7 细胞微管位点和微管蛋白的调控机制研究 [J]. 海南医学院学报, 2023, 29(15): 1121-1127.
- Xiao D, Yan CF, Yu JH, et al. Study on the regulation mechanism of Li medicine Hainandi nonoxidizable kebanning on microtubule sites and tubulin in human breast cancer MCF-7 cells [J]. J Hainan Med Univ, 2023, 29(15): 1121-1127.
- 12 Leite CM, Honorato J, Martin A, et al. Experimental and theoretical DFT study of Cu (I)/ N, N-Disubstituted- N'-acylthiourea anticancer complexes: Actin cytoskeleton and induction of death by apoptosis in triple-negative breast tumor cells [J]. Inorg Chem, 2022, 61(1): 664-677.
 - 13 Guo X, Yang Y, Liao D, et al. Effect of manipulation on cartilage in rats with knee osteoarthritis based on the Rho-associated protein kinase/LIM kinase 1/Cofilin signaling pathways [J]. J Tradit Chin Med, 2022, 42(2): 194-199.
 - 14 JA Roldán, Rojas HJ, Goldraij A. *In vitro* inhibition of incompatible pollen tubes in nicotiana alata involves the uncoupling of the F-actin cytoskeleton and the endomembrane trafficking system [J]. Protoplasma, 2015, 252(1): 63-75.
 - 15 Yamazaki S, Yamamoto K, Lanerolle PD, et al. Nuclear F-actin enhances the transcriptional activity of β -catenin by increasing its nuclear localization and binding to chromatin [J]. Histochem Cell Biol, 2016, 145(4): 389-399.
 - 16 Mikati MA, Breitsprecher D, Jansen S, et al. Coronin enhances actin filament severing by recruiting cofilin to filament sides and altering F-actin conformation [J]. J Mol Biol, 2015, 427(19): 3137-3147.
 - 17 Maekawa M. Signaling from rho to the actin cytoskeleton through protein kinases ROCK and LIM-kinase [J]. Science, 1999, 285(5429): 895.
 - 18 Bryan BA, Dennstedt E, Mitchell DC, et al. RhoA/ROCK signaling is essential for multiple aspects of VEGF-mediated angiogenesis [J]. FASEB J, 2010, 24(9): 3186-3195.
 - 19 Takeda H, Okada M, Suzuki S, et al. Rho-associated protein kinase (ROCK) inhibitors inhibit survivin expression and sensitize pancreatic cancer stem cells to gemcitabine [J]. Anti Res, 2016, 36(12): 6311.
 - 20 Patel RA, Forinash KD, Pireddu R, et al. RKI-1447 is a potent inhibitor of the rho-associated ROCK kinases with anti-invasive and antitumor activities in breast cancer [J]. Cancer Res, 2012, 72(19): 5025-5034.
 - 21 刘鑫慧, 杨清. LIMK 的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(1): 137-141.
- Liu XH, Yang Q. The research progress of LIMK [J] Mod Oncol Med, 2018, 26(1): 137-141.

[本文编辑] 邹 洲 宋睿璞 朱 昊