

β-AR 信号通路介导去甲肾上腺素提高 HT-29 细胞侵袭能力的研究

赵 璐 倪依群 尤建良

摘 要 **目的** 探讨去甲肾上腺素通过 β-AR 信号通路对结肠癌侵袭能力的影响及可能的作用机制。**方法** 以人结肠癌细胞株 HT-29 为研究对象,采用 Transwell 观察去甲肾上腺素对 HT-29 细胞侵袭能力的影响,同时观察加入非选择性 β-AR 阻断剂普萘洛尔,HT-29 细胞侵袭能力的变化。实时荧光定量 PCR 和 Western blot 法检测去甲肾上腺素通过 β-AR 信号通路对 HT-29 细胞 MMP-2、MMP-9 和 VEGF 的表达及 ERK1/2 活性的影响。**结果** 0.1、1、10 μmol/L 去甲肾上腺素处理后,HT-29 细胞的侵袭能力显著高于空白对照组,并且随着去甲肾上腺素浓度的提高,细胞的侵袭能力逐渐增强。而普萘洛尔可逆转去甲肾上腺素对 HT-29 细胞的促侵袭作用。与空白对照组比较,10 μmol/L 去甲肾上腺素可显著上调 HT-29 细胞 MMP-2、MMP-9、VEGF mRNA 和 MMP-2、MMP-9、VEGF、pERK1/2 蛋白表达水平。普萘洛尔可拮抗去甲肾上腺素的作用,下调 MMP-9 和 VEGF 表达,并减弱去甲肾上腺素对 HT-29 细胞 ERK1/2 活性的影响。**结论** 去甲肾上腺素可通过 β-AR 信号通路提高 HT-29 细胞的体外侵袭能力。

关键词 结肠癌 去甲肾上腺素 β-AR 信号通路 细胞侵袭

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.11.026

Effect of Norepinephrine on the Invasiveness of HT-29 Cell Mediated by β-AR Signaling Pathway. Zhao Lu, Ni Yiqun, You Jianliang.
Department of Oncology, Wuxi TCM Hospital Affiliate to Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu 214071, China

Abstract **Objective** To investigate the effect of norepinephrine on the invasiveness of colon cancer cell line HT-29 and its mechanism mediated by β-AR signaling pathway. **Methods** The colon cancer cell line HT-29 was used in the research. The cells were divided into control group and norepinephrine group. Transwell invasiveness test was given to examine the changes of invasive ability of HT-29. The expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF mRNA were measured by quantitative RT-PCR. The levels of MMP-2, MMP-9, VEGF, and ERK1/2 proteins were measured by Western blot. **Results** Norepinephrine dose-dependently enhanced the invasion ability of HT-29 cells, which could be inhibited by propranolol hydrochloride. Norepinephrine could up-regulated the mRNA and protein expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF in HT-29 cells, as well as activated ERK1/2 signaling pathway. Propranolol hydrochloride could reverse the effects of norepinephrine on HT-29 cells. **Conclusion** Norepinephrine can promote the invasiveness of HT-29 via β-AR signaling pathway.

Key words Colon cancer; Norepinephrine; β-AR signaling pathway; Cell invasiveness

慢性心理应激能促进恶性肿瘤的进展,在应激状态下,机体释放大量的肾上腺素(epinephrine, E)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、皮质醇等激素至外周血中。其中,去甲肾上腺素作为一种经典的神经递质,能提高肿瘤细胞的迁移和侵袭能力,通过 β-肾上腺素能受体(β-adrenergic receptor, β-AR)信号通路使肿瘤的生物行为行为和肿瘤所处的微环境发生改变^[1-3]。一方面促进血管内皮生长因子(vascular

endothelial growth factor, VEGF)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等物质的生成,提高肿瘤细胞迁移和侵袭能力,另一方面抑制机体的免疫反应,降低自然杀伤细胞(natural killer, NK)及 T 细胞等免疫细胞活性,最终促进肿瘤的进展。本研究旨在观察去甲肾上腺素通过 β-AR 信号通路对人结肠癌细胞株 HT-29 侵袭能力的影响及可能的作用机制。

材料与方法

1. 主要材料与试剂:人结肠癌 HT-29 细胞株(ATCC);McCoy's 5A 培养基、胎牛血清(美国 Gibco 公司);去甲肾上腺素标准品、普萘洛尔标准品(美国

基金项目:江苏省无锡市卫生和计划生育委员会科研项目(Q201704)

作者单位:214071 南京中医药大学附属无锡市中医医院肿瘤科

通讯作者:赵璐,电子邮箱:zlu777@126.com

Sigma 公司); CCK - 8 试剂盒(中国碧云天生物公司); Matrigel 基质胶、Transwell(8μm)小室(美国 BD 公司); 鼠抗人 MMP - 2(ab86607)、MMP - 9(ab58803)、VEGF(ab69479)单克隆抗体(美国 Abcam 公司); ERK1/2(4696)、p - ERK1/2(4370)单克隆抗体(美国 CST 公司); 反转录实时荧光定量 PCR 试剂盒(日本 TaKaRa 公司); PCR 引物由华大基因合成,引物序列详见表 1。

表 1 引物序列

引物名称	引物序列(5'→3')
MMP - 2	正向:CTCCAATCCCACCAACCTC
	反向:CCAGTGCCCTCTTGAGACAG
MMP - 9	正向:TCTATGGTCCTCGCCCTGAA
	反向:CATCGTCCACCGGACTCAAA
VEGF	正向:GGATCAAACCTCACCAAGGC
	反向:CCCTTTCCTTTCCTCGAACT
GAPDH	正向:GGCAAATTCAACGGCACAGT
	反向:CTCGTGGTTCACCCCATCA

2. 细胞培养:HT - 29 细胞用含 10% 胎牛血清的 McCoy's 5A 培养基在 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养,0.25% 胰酶常规消化传代。

3. 细胞增殖能力检测实验:采用 CCK - 8 法,收集对数生长期的细胞,以 1.0 × 10⁵ 个/毫升按每孔 100μl 接种于 96 孔板,培养细胞融合至 50% ~ 60%,随机分为空白组和去甲肾上腺素组(0.1、1、10、100μmol/L),每组设 3 个复孔。弃去培养基,空白组加入含 10% 血清培养基 200μl,各去甲肾上腺素组加入含相应药物浓度的含 10% 血清培养基 200μl。37℃、5% CO₂、饱和湿度条件下分别培养 24 及 48h 后加入 CCK - 8 试剂 20μl,继续避光培养 2h。使用酶标仪于 450nm 波长处测定各孔吸光值,计算细胞存活率:存活率 = (空白组平均 A 值 - 药物组平均 A 值)/空白组平均 A 值 × 100%。

4. Transwell 侵袭实验:50mg/L Matrigel 基质胶以 1:8 稀释包被 Transwell 小室上室面,4℃ 风干后吸弃小室中残余液体,每孔加入 50μl 含 10g/L 牛血清白蛋白(BSA)的无血清培养基,37℃ 孵育 30min。取对数生长期细胞,以无血清培养基饥饿 12h 后消化制成单细胞悬液,调整细胞浓度为 1 × 10⁵/ml,取 200μl 接种于包被及水化后的 Transwell 上室,分别加入无血清培养基、含 0.1μmol/L 去甲肾上腺素、1μmol/L 去甲肾上腺素、10μmol/L 去甲肾上腺素的 McCoy's 5A

培养基。下室均加入 500μl 含 10% 血清培养基,置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养。48h 后取出 Transwell 小室,用棉签擦去上室的细胞,PBS 液冲洗 3 次,4% 多聚甲醛固定 15min,4g/L 结晶紫溶液染色。显微镜下观察并计算穿膜细胞数。结果判定:200 倍镜下计算 5 个视野的穿膜细胞数,取均值,并计算细胞的侵袭率。侵袭率 = 实验组细胞数/对照组细胞数 × 100%。

5. 反转录实时定量 PCR:药物干预 48h 后,TRIzol 提取各组细胞中的总 RNA,采用 SYBR Green-ER™ qPCR SuperMix Universal 检测细胞中 MMP - 2、MMP - 9 和 VEGF mRNA 的表达情况,以 GAPDH 作为内参基因。采用 SuperScript™ III First - Strand Synthesis SuperMix for qRT - PCR 反转录试剂盒合成 cDNA,反转录条件为:50℃ 30min,85℃ 5min,37℃ 20min,产物 - 20℃ 保存备用。以 cDNA 为模板,进行 PCR 扩增,扩增条件为:50℃ 预变性 2min,95℃ 变性 10min,1 个循环;95℃ 退火 15s,60℃ 延伸 60s,40 个循环。根据参考文献,采用 2^{-ΔΔCt} 法表示相对定量结果^[4]。

6. 蛋白印迹法:药物干预 48h 后,以蛋白裂解液裂解细胞并提取蛋白,采用考马斯亮蓝进行蛋白定量。蛋白经 SDS - PAGE 电泳后,转移至硝化纤维素膜(0.22μm,88024,美国 Pierce 公司)上,室温下脱色摇床上封闭 1h。Anti - MMP2 鼠抗体(1:500)、Anti - MMP9 鼠抗体(1:500)、Anti - VEGF 鼠抗体(1:200),4℃ 孵育过夜,次日以免抗小鼠 IgG(H + L)二抗(1:5000,中国 Beyotime 公司)室温孵育 2h。采用增强化学发光法(enhanced chemil - uminescence, ECL)进行显影。

7. 统计学方法:采用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行统计分析。数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)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。

结 果

1. 不同浓度去甲肾上腺素对 HT - 29 细胞增殖能力的影响:CCK - 8 增殖实验结果显示,随着培养时间的延长,细胞活力呈上升趋势。当分别加入 0.1、1、10 及 100μmol/L 去甲肾上腺素时,随着浓度增加先呈上升趋势,后又下降,同时 100μmol/L 去甲肾上腺素可明显抑制细胞生长,故选择 10μmol/L 去甲肾上腺素处理 48h 进行后期实验(图 1)。

2. 去甲肾上腺素通过 β - AR 信号通路对细胞侵

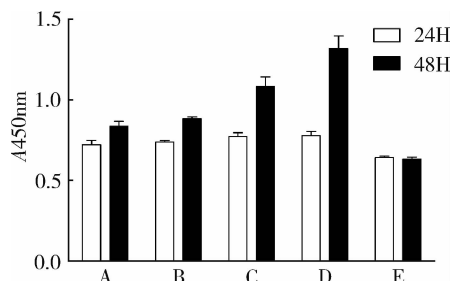


图1 不同浓度去甲肾上腺素对 HT-29 细胞增殖能力的影响

A. 对照组; B. 0.1 μmol/L 去甲肾上腺素组; C. 1 μmol/L 去甲肾上腺素组; D. 10 μmol/L 去甲肾上腺素组; E. 100 μmol/L 去甲肾上腺素组

袭能力的影响: Transwell 侵袭实验显示, 随着去甲肾上腺素浓度的增加, HT-29 细胞侵袭能力逐渐增强。与空白对照组比较, 0.1、1、10 μmol/L 去甲肾上腺素组 HT-29 细胞迁移率分别为 $144.60\% \pm 0.58\%$ 、 $215.80\% \pm 29.15\%$ 、 $253.00\% \pm 16.78\%$, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。同时将 10 nmol/L 普萘洛尔作用于 HT-29 细胞。10 nmol/L 普萘洛尔组与对照组比较, 差异无统计学意义。而 10 nmol/L 普萘洛尔联合 10 μmol/L 去甲肾上腺素组与 10 μmol/L 去甲肾上腺素组比较, Transwell 小室下层细胞数显著减少 ($P = 0.016$), 提示普萘洛尔可逆转 NE 对 HT-29 的促侵袭作用 (图 2)。

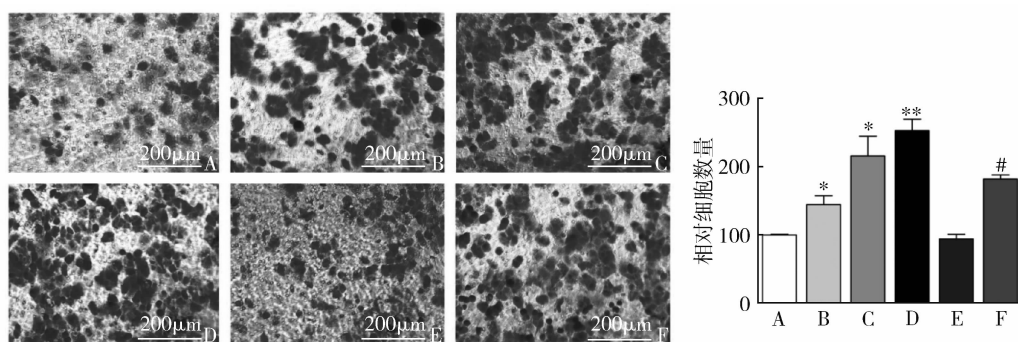


图2 不同药物处理组对 HT-29 细胞侵袭能力的影响 (结晶紫, ×200)

A. 对照组; B. 0.1 μmol/L 去甲肾上腺素组; C. 1 μmol/L 去甲肾上腺素组; D. 10 μmol/L 去甲肾上腺素组; E. 10 nmol/L 普萘洛尔组; F. 10 μmol/L 去甲肾上腺素 + 10 nmol/L 普萘洛尔组; 与对照组比较,

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 10 μmol/L 去甲肾上腺素组比较, # $P < 0.05$

3. 去甲肾上腺素通过 β -AR 信号通路对 HT-29 细胞 MMP-2、MMP-9、VEGF mRNA 表达的影响: 根据 Transwell 侵袭结果, 将 10 μmol/L 去甲肾上腺素作用于 HT-29 细胞 24h 后, 通过 qRT-PCR 检测细胞 MMP-2、MMP-9 和 VEGF mRNA 表达水平。与对照组比较, 10 μmol/L 去甲肾上腺素能上调 HT-29 细胞中 MMP-2 ($P = 0.051$)、MMP-9 ($P = 0.002$) 和

VEGF ($P = 0.026$) mRNA 表达水平, 其中 MMP-9 和 VEGF mRNA 的表达比较, 差异有统计学意义。而普萘洛尔联合去甲肾上腺素组与去甲肾上腺素组比较, MMP-2 ($P = 0.041$)、MMP-9 ($P = 0.002$) 和 VEGF ($P = 0.023$) mRNA 表达下调, 差异有统计学意义 (图 3)。

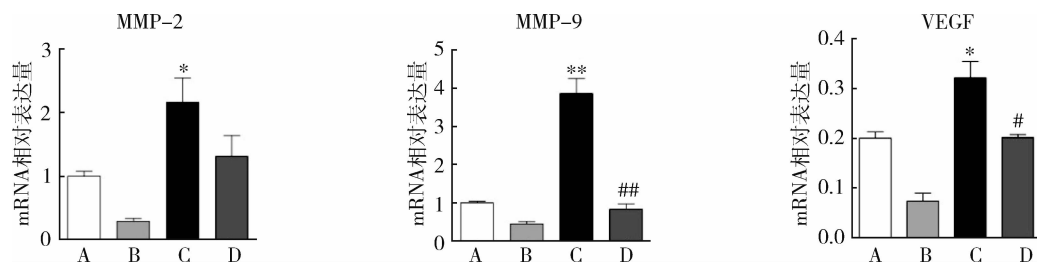


图3 不同药物对 HT-29 细胞 MMP-2、MMP-9 和 VEGF mRNA 相对表达的影响

A. 对照组; B. 10 nmol/L 普萘洛尔组; C. 10 μmol/L 去甲肾上腺素组; D. 10 μmol/L 去甲肾上腺素 + 10 nmol/L 普萘洛尔组; 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 10 μmol/L 去甲肾上腺素组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

4. 去甲肾上腺素通过 β -AR 信号通路对 MMP-2、MMP-9、VEGF 蛋白表达的影响:采用 Western blot 法检测去甲肾上腺素对 MMP-2、MMP-9 和 VEGF 蛋白表达的影响,与对照组比较,10 μ mol/L 去甲肾上腺素作用 HT-29 细胞 24h 后 MMP-2 ($P=0.033$)、

MMP-9 ($P=0.004$) 和 VEGF ($P=0.002$) 蛋白表达显著增加,差异有统计学意义。而 10nmol/L 普萘洛尔联合去甲肾上腺素组与去甲肾上腺素组比较, MMP-9 ($P=0.015$) 和 VEGF ($P=0.004$) 的蛋白表达减少,差异有统计学意义(图 4)。

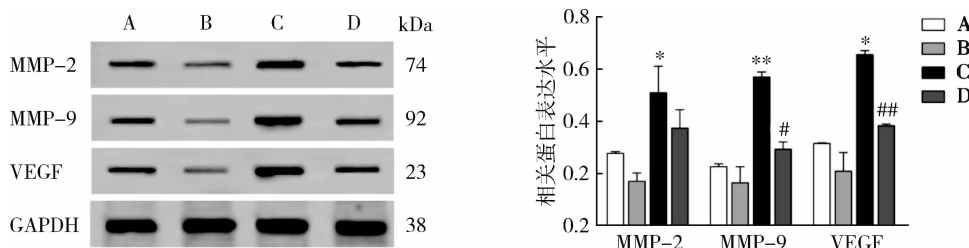


图 4 不同药物对 HT-29 细胞 MMP-2、MMP-9 和 VEGF 蛋白表达的影响

A. 对照组;B. 10nmol/L 普萘洛尔组;C. 10 μ mol/L 去甲肾上腺素组;D. 10 μ mol/L 去甲肾上腺素 + 10nmol/L 普萘洛尔组;
与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 10 μ mol/L 去甲肾上腺素组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

5. 去甲肾上腺素通过 β -AR 信号通路对 HT-29 细胞 ERK1/2 及其磷酸化蛋白表达的影响:采用 Western blot 法检测 10 μ mol/L 去甲肾上腺素对 HT-29 细胞 ERK1/2 及 p-ERK1/2 蛋白表达的影响。与对照组比较,普萘洛尔作用细胞 24h 后,ERK1/2 和 p-ERK1/2 蛋白均无明显变化,而 10 μ mol/L 去甲肾

上腺素组细胞 p-ERK1/2 蛋白表达明显增高 ($P=0.002$)。将 10nmol/L 普萘洛尔与 10 μ mol/L 去甲肾上腺素共同作用于 HT-29 细胞后,p-ERK1/2 蛋白表达较去甲肾上腺素组显著降低 ($P=0.012$),提示普萘洛尔可减弱 NE 对 HT-29 细胞 ERK1/2 活性影响的作用(图 5)。

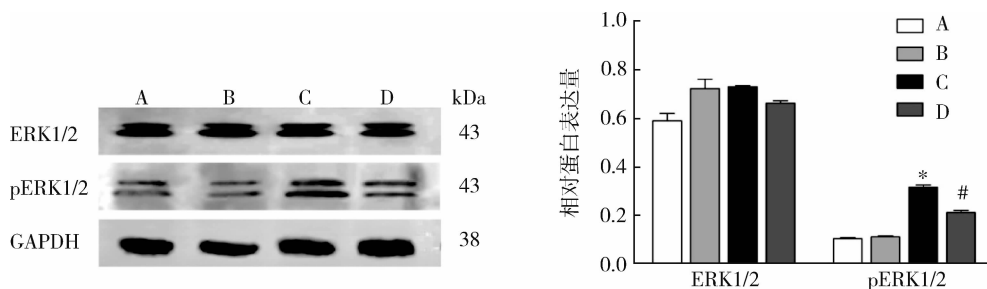


图 5 不同药物对 HT-29 细胞 ERK1/2 和 pERK1/2 蛋白表达的影响

A. 对照组;B. 10nmol/L 普萘洛尔组;C. 10 μ mol/L 去甲肾上腺素组;D. 10 μ mol/L 去甲肾上腺素 + 10nmol/L 普萘洛尔组;
与对照组比较, * $P < 0.01$;与 10 μ mol/L 去甲肾上腺素组比较, # $P < 0.05$

讨 论

由于免疫系统对于调节实体肿瘤生长的不确定性,交感神经系统释放的应激激素能否直接影响到肿瘤细胞的增殖及转移潜能是近年来研究的热点。大量研究发现,在肿瘤进展和转移的各阶段中,机体应激状态下产生增多的神经肽及神经递质能够使肿瘤细胞的生物学行为发生改变^[5]。人体交感神经节后纤维释放的神经递质主要为去甲肾上腺素,通过作用于 α -AR 和 β -AR 而发挥调控作用,研究表明, β -AR 信号通路与肿瘤的发生、发展密切相关^[6]。去甲肾上腺素与肿瘤细胞表面的 β -AR 结合,继而活化

Ga 蛋白介导的腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC),AC 将三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 转化为环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP),cAMP 通过下游效应系统进一步调节细胞活动。由于肿瘤类型和肾上腺素能受体亚型的不同,应激激素在促进肿瘤细胞增殖的同时,也出现抑制的现象。如 β -AR 信号通路激活能促进乳腺癌细胞的增殖^[7,8]。但采用吡布特罗激活 β_2 -AR 信号通路后,由于阻断了 Raf-1/Mek-1/Erk1/2 信号通路,则抑制了乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的增殖,鉴于吡布特罗可以直接阻断 Raf-1/Mek-1/Erk1/2 信号通

路,同时多数研究认为儿茶酚胺类抑制肿瘤增殖的机制大多是通过作用于细胞的 α -AR 或多巴胺转运蛋白^[9,10]。因此,儿茶酚胺类物质对肿瘤细胞增殖的抑制作用是否通过 β -AR 信号通路实现目前仍存在争议。

研究发现,P 物质、多巴胺及去甲肾上腺素能够提高乳腺癌细胞的迁移能力,其中去甲肾上腺素对乳腺癌细胞的移动具有趋化作用,并且能促进肺癌及前列腺癌细胞的迁移,而 β -AR 阻断剂能阻断这种促进作用^[11-14]。本研究首先采用 0、0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的去甲肾上腺素作用于 HT-29 细胞,观察其对细胞体外侵袭能力的影响。随着去甲肾上腺素浓度的提高,HT-29 细胞侵袭能力逐渐增强。根据既往研究提示,儿茶酚胺类物质对肿瘤细胞侵袭能力的促进作用主要是通过激活 β -AR 信号通路来实现的^[6]。进一步采用非选择性 β -AR 阻断剂普萘洛尔对 HT-29 细胞进行预处理后再与去甲肾上腺素共同作用于 HT-29 细胞,观察细胞侵袭能力的变化。普萘洛尔能明显拮抗去甲肾上腺素对 HT-29 细胞体外侵袭能力的促进作用。

研究发现,儿茶酚胺类物质通过上调 MMPs 和 VEGF 的水平,提高口腔、前列腺、胰腺等恶性肿瘤细胞的血管生成及侵袭转移能力^[15-17]。肿瘤细胞分泌的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)作为一类具有降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)活性的酶家族,在肿瘤的浸润转移过程中起着关键的作用。其中,MMP-9 作为家族中分子量最大的成员,通过降解 ECM 和基膜,使肿瘤细胞向周围组织浸润,同时通过促进新生血管的形成,从而加速肿瘤的侵袭转移。VEGF 则是肿瘤新生血管形成的重要调控因子,在肿瘤的生长和转移过程中发挥重要的作用。研究发现,MMP-2 和 MMP-9 能促进卵巢癌细胞株 OVCAR3 和 SKOV3 释放 VEGF,提示 VEGF 和 MMPs 之间的相互作用可能在卵巢癌进展中发挥重要作用。此外,在研究人头颈部肿瘤细胞时发现,MMP-9 与 VEGF 的水平呈正相关,并且与血管生成密切相关。在恶性胶质瘤细胞中同样观察到,VEGF 水平与 MT1-MMP、MMP-2 和 MMP-9 均呈正相关。而 MT1-MMP 是激活 MMP-2 的重要组织因子,因此也提示 MMPs 具有调控 VEGF 的表达及生物学活性的作用。

随着研究深入, β -AR 信号通路被发现在儿茶酚胺类物质促进肿瘤细胞侵袭转移的过程中扮演着

桥梁作用^[18,19]。本研究中 qRT-PCR 及 Western blot 法检测结果均证实,去甲肾上腺素作用于 HT-29 细胞 48h 后,MMP-2、MMP-9 及 VEGF 的表达均有显著上调。将普萘洛尔阻断 β -AR 信号通路后能逆转去甲肾上腺素上调 HT-29 细胞 MMP-9 及 VEGF 表达作用。本实验同时检测了去甲肾上腺素对 ERK1/2 信号通路的作用,结果发现去甲肾上腺素作用于 HT-29 细胞后,与对照组比较 p-ERK1/2 蛋白表达显著增高,而普萘洛尔能拮抗去甲肾上腺素的作用,减弱其对 ERK1/2 活性的影响。细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)作为丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族成员之一,以非磷酸化和磷酸化两种形态存在于细胞中。其中,磷酸化 ERK(phospho-ERK, p-ERK)在肿瘤侵袭转移过程中扮演重要的角色。p-ERK 进入细胞核内,作用于核因子- κB 、Ets、Sp1 等转录因子,进而促进 MMPs 的转录与活化 and 肿瘤新生血管的形成,提高肿瘤细胞的增殖和侵袭能力^[20,21]。本研究内容较为基础,后续将进一步通过动物实验或临床实验予以完善。

综上所述,本研究提示去甲肾上腺素通过 β -AR 信号通路,上调肿瘤转移相关因子的表达及 ERK1/2 的活性,进而提高 HT-29 细胞的体外侵袭能力。

参考文献

- 1 Wang W, Cao X. Beta-adrenergic signaling in tumor immunology and immunotherapy[J]. Crit Rev Immunol, 2019, 39(2): 93-103
- 2 Dickerson EB, Bryan BA. Beta adrenergic signaling: a targetable regulator of angiosarcoma hemangiosarcoma[J]. Vet Sci, 2015, 2(3): 270-292
- 3 Xu Z, Shioda S, Masahisa J, et al. Role of the autonomic nervous system in the tumor micro-environment and its therapeutic potential[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(11): 1687-1692
- 4 Schmittgen TD, Akrajsek BA, Mills AG, et al. Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction to study mRNA decay: comparison of endpoint and real-time methods[J]. Anal Biochem, 2000, 285(2): 194-204
- 5 Zhang X, Zhang Y, He Z, et al. Chronic stress promotes gastric cancer progression and metastasis: an essential role for ADRB2[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(11): 788
- 6 Quốc Lu'o'ng KV, Hoàng Nguyên LT. The role of beta-adrenergic receptors in tumorigenesis and the possible use of beta-adrenergic blockers for cancer treatment: possible genetic and cell-signaling mechanism[J]. Cancer Manag Res, 2012, 4: 431-445
- 7 Montoya A, Varela-Ramirez A, Dickerson E, et al. The beta ad-

renergic receptor antagonist propranolol alters mitogenic and apoptotic signaling in late stage breast cancer[J]. Biomed J, 2019, 42(3): 155 – 165

8 Montoya A, Varela – Ramirez A, Dickerson E, *et al.* The beta adrenergic receptor antagonist propranolol alters mitogenic and apoptotic signaling in late stage breast cancer[J]. Biomed J, 2019, 42(3): 155 – 165

9 Scarpato AC, Sumida DH, Patrão MT, *et al.* Catecholamine effects on human melanoma cells evoked by α 1 – adrenoceptors [J]. Arch Dermatol Res, 2004, 296(3): 112 – 119

10 Pifl C, Zezula J, Spittler A, *et al.* Antiproliferative action of dopamine and norepinephrine in neuroblastoma cells expressing the human dopamine transporter[J]. FASEB J, 2001, 15(9): 1607 – 1609

11 Nilsson MB, Le X, Heymach JV. β – adrenergic signaling in lung cancer: a potential role for beta – blockers[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2020, 15(1): 27 – 36

12 Braadland PR, Ramberg H, Grytli HH, *et al.* The β 2 – adrenergic receptor is a molecular switch for neuroendocrine transdifferentiation of prostate cancer cells[J]. Mol Cancer Res, 2019, 17(11): 2154 – 2168

13 Braadland PR, Ramberg H, Grytli HH, *et al.* β – Adrenergic receptor signaling in prostate cancer[J]. Front Oncol, 2015, 4: 375

14 Huang Q, Tan Q, Mao K, *et al.* The role of adrenergic receptors in lung cancer[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(11): 2227 – 2237

(上接第 115 页)

7 Liu RY, Zhu YH, Zhou L, *et al.* Adenovirus – mediated delivery of interferon – γ gene inhibits the growth of nasopharyngeal carcinoma [J]. J Transl Med, 2012, 10: 256

8 Candeias SM, Gaip US. The immune system in cancer prevention, development and therapy[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2016, 16(1): 101 – 107

9 张加芬, 李新宇, 宋莎莎, 等. 贝壳杉烷型二萜类化合物 PV006 对 THP – 1 源性巨噬细胞 M1 型极化的调节作用[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(5): 64 – 69

10 Kim ES, Choi YE, Hwang SJ, *et al.* IL – 4, a direct target of mir – 340/429, is involved in radiation – induced aggressive tumor behavior in human carcinoma cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(52): 86836 – 86856

11 Liu B, Jia Y, Ma J, *et al.* Tumor – associated macrophage – derived CCL20 enhances the growth and metastasis of pancreatic cancer[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2016, 48(12): 1067 – 1074

12 Gaggiani M, Turdo A, Chinnici A, *et al.* IL4 primes the dynamics of breast cancer progression via dusp4 inhibition[J]. Cancer Res, 2017, 77(12): 3268 – 3279

13 Traub B, Sun L, Ma Y, *et al.* Endogenously expressed IL – 4R α promotes the malignant phenotype of human pancreatic cancer in vitro and in vivo[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(4): 716

14 Guo JL, Gu SQ, Li Y, *et al.* Evaluation of clinical significance of en-

15 Xie H, Li C, He Y, *et al.* Chronic stress promotes oral cancer growth and angiogenesis with increased circulating catecholamine and glucocorticoid levels in a mouse model[J]. Oral Oncol, 2015, 51(11): 991 – 997

16 Barbieri A, Bimonte S, Palma G, *et al.* The stress hormone norepinephrine increases migration of prostate cancer cells in vitro and in vivo[J]. Int J Oncol, 2015, 47(2): 527 – 534

17 Shan T, Ma J, Ma Q, *et al.* β 2 – AR – HIF – 1 α : a novel regulatory axis for stress – induced pancreatic tumor growth and angiogenesis [J]. Curr Mol Med, 2013, 13(6): 1023 – 1034

18 Sasaki M, North PE, Elsej J, *et al.* Propranolol exhibits activity against hemangiomas independent of beta blockade[J]. NPJ Precis Oncol, 2019, 3: 27

19 Bae GE, Kim HS, Won KY, *et al.* Lower sympathetic nervous system density and β – adrenoreceptor expression are involved in gastric cancer progression[J]. Anticancer Res, 2019, 39(1): 231 – 236

20 Labib PL, Goodchild G, Pereira SP. Molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 185

21 Xiao MB, Jin DD, Jiao YJ, *et al.* β 2 – AR regulates the expression of AKR1B1 in human pancreatic cancer cells and promotes their proliferation via the ERK1/2 pathway[J]. Mol Biol Rep, 2018, 45(6): 1863 – 1871

(收稿日期: 2020 – 04 – 23)

(修回日期: 2020 – 05 – 25)

doglin expression during breast cancer and its correlation with ER and PCNA[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(23): 5402 – 5407

15 Gu L, Lingeman R, Yakushijin F, *et al.* The anticancer activity of a first – in – class small – molecule targeting PCNA [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(23): 6053 – 6065

16 Chen Z, Zhang W, Yun Z, *et al.* Ubiquitin – like protein FAT10 regulates DNA damage repair via modification of proliferating cell nuclear antigen[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(6): 7487 – 7496

17 Wieder T, Brenner E, Braumüller H, *et al.* Cytokine – induced senescence for cancer surveillance[J]. Cancer Metastasis Rev, 2017, 36(2): 357 – 365

18 Bahrambeigi V, Ahmadi N, Moisyadi S, *et al.* PhiC31/PiggyBac modified stromal stem cells: effect of interferon γ and/or tumor necrosis factor (TNF) – related apoptosis – inducing ligand (TRAIL) on murine melanoma[J]. Mol Cancer, 2014, 13: 255

19 Niu XL, Wang Y, Yao Z, *et al.* Autocrine interferon – γ may affect malignant behavior and sensitivity to tamoxifen of MCF – 7 via estrogen receptor β subtype[J]. Oncol Rep, 2015, 34(6): 3120 – 3130

20 Li J, Yan K, Yang Y, *et al.* Interleukin – 17 promotes mouse hepatoma cell proliferation by antagonizing interferon – γ [J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2019, 39(1): 1 – 5

(收稿日期: 2020 – 06 – 09)

(修回日期: 2020 – 06 – 17)