

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.003

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.003

## 番泻苷B抑制STAT3和ERK1/2活化对鼻咽癌CNE-2细胞生长、侵袭及裸鼠成瘤的影响

魏璐璐<sup>1</sup>, 吉文伟<sup>2</sup>, 黄维平<sup>1</sup>

(河南省南阳市中心医院 1. 耳鼻喉一病区; 2. 胆道普外科, 河南 南阳 473000)

**[摘要]** 目的: 以鼻咽癌CNE-2细胞及其移植瘤小鼠模型为研究对象, 探讨番泻苷B(Sennoside B)对鼻咽癌CNE-2细胞生长、侵袭及裸鼠成瘤的影响及其作用机制。方法: 以5, 10, 20  $\mu\text{mol/L}$ 处理CNE-2细胞后, 采用BrdU染色法检测细胞增殖, Hoechst染色法检测细胞凋亡, Transwell检测细胞侵袭, 划痕试验检测细胞迁移, 蛋白质印迹法检测Ki-67、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)、caspase-9、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、E-钙黏蛋白(E-cadherin)和N-钙黏蛋白(N-cadherin)的表达情况及信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)和细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)的磷酸化情况; 最后, 建立荷瘤小鼠模型, 分别腹腔注射25, 50, 100 mg/kg番泻苷B, 30 d后检测肿瘤重量, 并用免疫组织化学检测肿瘤组织中Ki-67和VEGF的表达。结果: 体外实验示番泻苷B能剂量依赖性地降低BrdU阳性细胞率( $P < 0.05$ ), 抑制增殖蛋白Ki-67, PCNA表达( $P < 0.05$ ), 增加细胞凋亡率( $P < 0.05$ ), 上调凋亡蛋白caspase-3, caspase-9表达( $P < 0.05$ ), 抑制细胞侵袭和迁移能力( $P < 0.05$ ), 调节细胞上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)相关蛋白VEGF, E-cadherin和N-cadherin表达( $P < 0.05$ ), 并降低信号通路蛋白STAT3, ERK1/2的磷酸化水平( $P < 0.05$ )。体内实验示番泻苷B能明显减轻肿瘤重量( $P < 0.05$ ), 并下调肿瘤组织中Ki-67, VEGF的表达水平( $P < 0.05$ )。结论: 番泻苷B通过抑制STAT3, ERK1/2的磷酸化激活, 对鼻咽癌CNE-2细胞的生长、侵袭及裸鼠成瘤产生抑制作用。

**[关键词]** 鼻咽癌; 番泻苷B; 信号转导与转录激活因子3; 细胞外调节蛋白激酶

## Effects of sennoside B on growth, invasion and tumorigenesis of nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells via inhibiting STAT3 and ERK1/2 activation

WEI Lulu<sup>1</sup>, JI Wenwei<sup>2</sup>, HUANG Weiping<sup>1</sup>

(1. Ward 1 of Ear, Nose and Throat; 2. Department of General Biliary Surgery, Nanyang Central Hospital, Nanyang Henan 473000, China)

**Abstract Objective:** To investigate the effects of sennoside B on the growth, invasion and tumorigenesis of nasopharyngeal

收稿日期 (Date of reception): 2019-05-07

通信作者 (Corresponding author): 魏璐璐, Email: nvtig0@sina.com

基金项目 (Foundation item): 河南省科技厅科技攻关项目 (112102310173)。This work was supported by the Key Technological Research Projects of Henan Provincial Science and Technology Department, China (112102310173).

carcinoma CNE-2 cells. **Methods:** CNE-2 cells were treated with 5, 10, 20  $\mu\text{mol/L}$ ; BrdU staining was used to detect cell proliferation; Hoechst staining was used to detect cell apoptosis; Transwell staining was used to detect cell invasion; Scratch test was used to detect cell migration; Western blot was used to detect the protein expression of Ki-67, PCNA, caspase-3, caspase-9, VEGF, E-cadherin and N-cadherin and the phosphorylation of STAT3 and ERK1/2. Finally, after establishing the tumor-bearing mice model, rats were respectively intraperitoneal injected 25, 50 and 100 mg/kg sennoside B. The weight of tumors was measured at the day 30, and the expressions of Ki-67 and VEGF in tumors were detected by immunohistochemistry. **Results:** In vitro experiment: sennoside B could reduce BrdU positive cell rate in a dose-dependent manner ( $P<0.05$ ), inhibit the expression of Ki-67 and PCNA ( $P<0.05$ ), increase apoptotic rate ( $P<0.05$ ), up-regulate the expression of caspase-3 and caspase-9 ( $P<0.05$ ), inhibit cell invasion and migration ( $P<0.05$ ), regulate the expression of EMT related protein VEGF, E-cadherin and N-cadherin ( $P<0.05$ ), and reduce the phosphorylation of STAT3, ERK1/2 ( $P<0.05$ ). In vivo experiments: sennoside B could significantly reduce the weight of tumors ( $P<0.05$ ), and down-regulate the expression of Ki-67 and VEGF in tumors ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Sennoside B inhibits the growth, invasion and tumorigenesis of nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells by inhibiting the activation of STAT3 and ERK1/2.

**Keywords** nasopharyngeal carcinoma; sennoside B; signal transducer and activator of transcription 3; extracellular regulated protein kinase 1/2

鼻咽癌起源于鼻咽部上皮细胞, 是常见的耳鼻喉科恶性肿瘤, 在我国, 鼻咽癌高发于南方地区, 是我国重点防治的肿瘤之一<sup>[1-2]</sup>。目前, 鼻咽癌的治疗仍以药物和/或放射治疗为主, 尽管近年来诊疗技术不断发展, 但因其病程发展快, 患者预后通常不良<sup>[3-6]</sup>。另外, 因鼻咽癌发生位置的隐蔽性, 发现时多处于中晚期。因此, 寻找针对鼻咽癌更有效、不良反应更小的药物是鼻咽癌临床治疗亟待解决的问题。近年来, 很多具有抗肿瘤活性的潜在药物开始用来作为癌症的辅助用药。番泻苷B属于二蒽酮苷类化合物, 天然存在于豆科植物番泻的荚和蓼科植物掌叶大黄的根茎中, 广泛用作刺激性泻药为肠道手术做准备, 其安全性和有效性已得到证实<sup>[7-8]</sup>。值得注意的是, 番泻苷B与骨肉瘤细胞的增殖、转移和生长有关<sup>[9-10]</sup>。然而, 关于番泻苷B对鼻咽癌细胞的作用研究尚无报道。本文以鼻咽癌CNE-2细胞及其移植瘤小鼠为研究对象, 旨在探讨番泻苷B对CNE-2细胞生长、侵袭及裸鼠成瘤的影响及其可能的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂

RPMI-1640和RIPA裂解液购自美国Sigma公司; 二甲基亚砜(DMSO)购自上海生工生物工程

有限公司; 胎牛血清、0.25%胰酶购自美国Gibco公司; 番泻苷B(纯度 $\geq 98\%$ )购自上海纯优生物科技有限公司; BrdU试剂盒购自江苏凯基生物技术股份有限公司; BCA试剂盒购自碧云天生物科技公司; 兔源Ki-67(货号: ab16667)、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)(货号: ab92552)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)(货号: ab197202)、caspase-9(货号: ab219590)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)(货号: ab184784)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)(货号: ab202030)、E-钙黏蛋白(E-cadherin)(货号: ab40772)、信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)(货号: ab68153)、p-STAT3(货号: ab76315)、细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)(货号: ab184699)、p-ERK1/2(货号: ab223500)、GAPDH(货号: ab181602)单克隆抗体购自美国Abcam公司; 辣根过氧化物酶标记二抗均购自美国Santa Cruze公司; 免疫组织化学检测试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞培养

鼻咽癌细胞株CNE-2购自中国科学院细胞库,

用含有10%胎牛血清和1%青链霉素的RPMI-1640培养基, 置于37 ℃, 5% CO<sub>2</sub>的恒温培养箱中培养。当细胞融合率达到70%~80%时, 可用胰蛋白酶消化传代, 取对数生长期细胞进行后续实验。

#### 1.2.2 BrdU 染色检测细胞增殖

取CNE-2细胞悬液以 $2 \times 10^6$ 个/mL接种于6孔板内(1 mL/孔), 待细胞贴壁后, 用含0.4% FBS的培养液同步化孵育72 h, 每组设3个重复孔。将细胞随机分为4组: Control组、Sennoside B (5 μmol/L)组、Sennoside B (10 μmol/L)组和Sennoside B (20 μmol/L)组。培养24 h后, 加入终浓度为0.03 μg/mL的BrdU, 继续孵育40 min。弃培养液, 以PBS洗涤3次, 多聚甲醛固定10 min后, 严格按照说明书进行细胞增殖检测。在显微镜下选取5个视野, 在400倍镜下计数每个视野下BrdU阳性细胞数, 取平均值。

#### 1.2.3 Hoechst 染色检测细胞凋亡

取CNE-2细胞悬液以 $2 \times 10^6$ 个/mL接种于6孔板内(1 mL/孔), 培养24 h。弃去培养液, 用4%多聚甲醛固定细胞10 min, 以PBS清洗3遍后加入Hoechst, 常温避光染色5 min, 最后再用PBS清洗2遍。在显微镜下选取5个视野, 在400倍镜下观察并计算细胞凋亡率, 取平均值。

#### 1.2.4 划痕试验

将CNE-2细胞以 $1 \times 10^5$ 个/mL接种于上述12孔板中。细胞贴壁后, 用灭菌后的10 μL枪头制作划痕, 用PBS清洗3次, 加入10 μg/mL丝裂霉素C以抑制细胞增殖<sup>[11]</sup>, 同时各组用对应浓度的Sennoside B处理细胞24 h。随机选取5个视野, 检测细胞迁移情况。

#### 1.2.5 Transwell 试验

将CNE-2细胞以 $1 \times 10^5$ 个/mL接种于提前用matrigel基质胶包被的Transwell小室。上层用不含胎牛血清的培养液培养, 下层用正常细胞培养液。培养24 h后, 用无菌棉签拭去小室上层细胞, PBS洗涤后用4%多聚甲醛固定, 再用结晶紫染色, 流水冲洗并晾干。显微镜下每组随机选取5个视野对染色细胞进行基数统计。实验至少重复3次, 每组6个复孔。

#### 1.2.6 蛋白质印迹

将CNE-2细胞以 $2 \times 10^6$ 个/mL接种于6孔板中(1 mL/孔), 分别用0, 5, 10, 20 μmol/L番泻苷

B作用24 h后收集细胞。冰上操作提取总蛋白, 4 ℃离心收集上清, 用BCA法进行蛋白质定量。取等量蛋白质用12% SDS-PAGE分离蛋白后转膜。用5%脱脂奶粉在室温下封闭蛋白质2 h, 加入一抗(1:200), 4 ℃下孵育过夜。弃去一抗, 加入辣根过氧化物酶标记的对应二抗, 室温孵育1 h。滴加电化学发光(electrochemical luminescence, ECL)显色液于暗室曝光显影。以GAPDH作为内参。

#### 1.2.7 荷瘤小鼠模型制备

SPF级5周龄雄性裸鼠购自北京维通利华实验动物公司, 动物质量合格证号: SCXK(京)2014-0001。适应性饲养7 d后, 于小鼠右侧腋下接种CNE-2细胞悬液0.2 mL ( $2 \times 10^6$ 个/mL)。待成瘤后将各小鼠随机分为对照组和低、中、高剂量组, 每组6只。剂量组根据体重分别腹腔注射25, 50, 100 mg/kg番泻苷B, 1次/d, 连续给药14 d。自首次给药开始计算, 于第30天处死小鼠摘取肿瘤组织并称重。

#### 1.2.8 免疫组织化学法检测 Ki-67 和 VEGF 的表达

取肿瘤组织石蜡切片, 严格按照试剂盒说明书进行免疫组织化学染色, DAB显色试剂盒显色, 苏木精复染, 盐酸乙醇分色, 镜下( $\times 400$ )观察Ki-67, VEGF的表达情况, 随机选取5个不同视野, 计算阳性率=阳性细胞/总细胞数 $\times 100\%$ , 取平均数。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件对实验数据进行统计分析, 组间差异采用 $t$ 或 $t'$ 检验或单因素方差分析。数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

## 2 结果

### 2.1 番泻苷 B 对体外培养 CNE-2 细胞增殖和凋亡的影响

以BrdU染色检测番泻苷B对CNE-2细胞增殖的影响, 结果显示: 与Control组相比, 番泻苷B各剂量组阳性细胞数量明显减少, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且呈剂量依赖性。Hoechst染色检测番泻苷B对CNE-2细胞凋亡的影响, 结果显示: 与Control组相比, 番泻苷B剂量组CNE-2细胞凋亡

率明显增加, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且呈剂量依赖性; 以蛋白质印迹检测番泻苷B对CNE-2细胞增殖和凋亡关键蛋白的影响, 结果显示: 与Control组相比, 番泻苷B各剂量组增殖蛋白Ki-67和PCNA表达明显下调, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 凋亡关键蛋白caspase-3和caspase-9表达明显上调, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且呈剂量依赖性(图1)。

## 2.2 番泻苷 B 对体外培养 CNE-2 细胞侵袭和迁移能力的影响

与Control组相比, 番泻苷B剂量组侵袭细胞数明显减少, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且呈剂量依赖性; 与Control组相比, 番泻苷B剂量组细胞划痕汇合率明显下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且呈剂量依赖性(图2)。

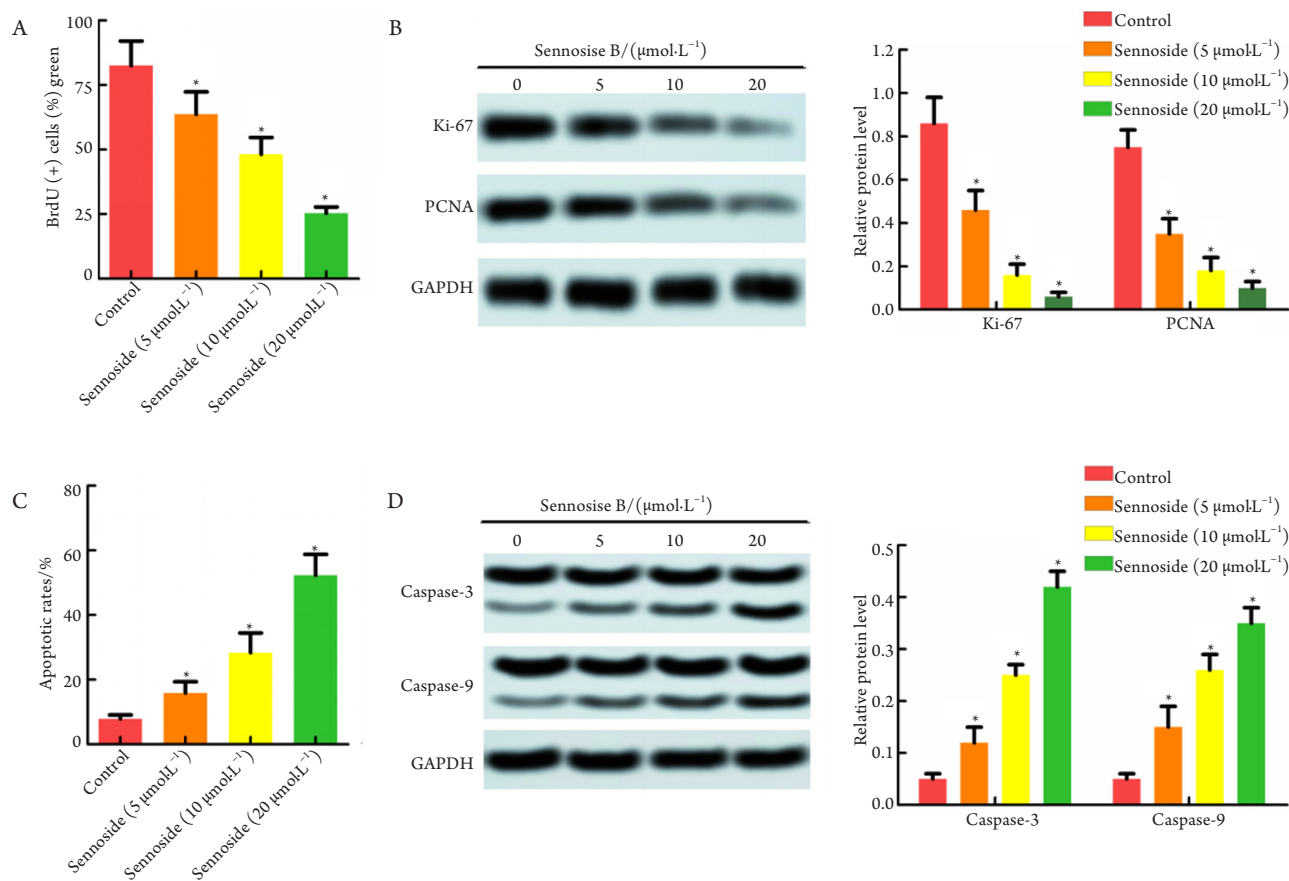


图1 番泻苷 B 对 CNE-2 细胞增殖和凋亡的影响

### Figure 1 Effect of sennoside B on cell proliferation and apoptosis of CNE-2 cells

(A) 番泻苷 B 处理细胞 24 h 后细胞增殖情况; (B) CNE-2 细胞中 Ki-67 和 PCNA 蛋白质表达水平; (C) CNE-2 细胞凋亡水平; (D) CNE-2 细胞中 caspase-3 和 caspase-9 蛋白质表达水平。与 Control 组相比,  $*P < 0.05$ 。

(A) Cell proliferation of CNE-2 cells after Sennoside B treatment for 24h; (B) Protein expression of Ki-67 and PCNA in CNE-2 cells; (C) Apoptosis of CNE-2 cells; (D) Protein expression of caspase-3 and caspase-9 in CNE-2 cells. Compared with the control group,  $*P < 0.05$ .



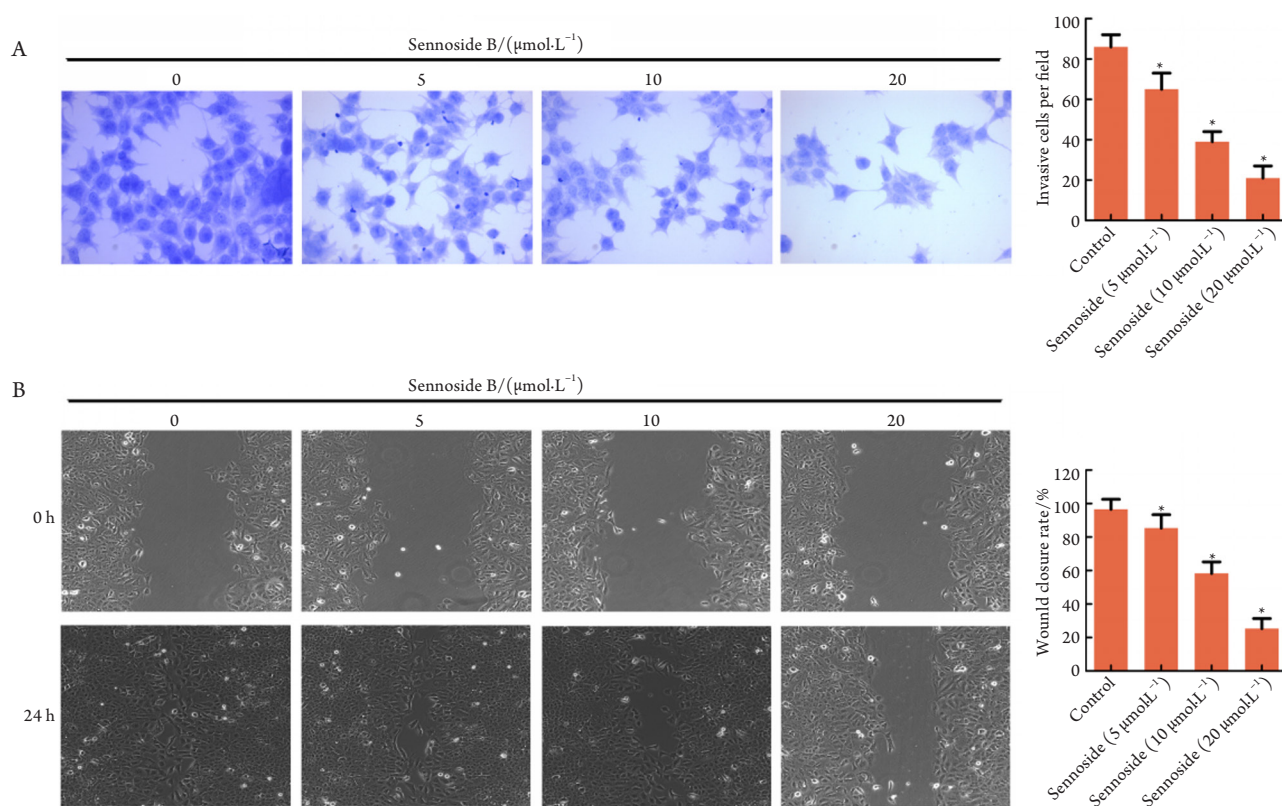


图2 番泻苷B对CNE-2细胞侵袭和迁移能力的影响

Figure 2 Effects of sennoside B on invasion and migration ability of CNE-2 cells

(A)CNE-2细胞侵袭情况( $\times 400$ ); (B)CNE-2细胞迁移情况( $\times 200$ )。与Control组相比,  $*P<0.05$ 。

(A) Cell invasion ( $\times 400$ ); (B) Cell migration ( $\times 200$ ). Compared with the control group,  $*P<0.05$ .

### 2.3 番泻苷B对体外培养CNE-2细胞上皮-间充质转化的影响

与Control组相比, 番泻苷B各剂量组VEGF(迁移相关蛋白)和N-cadherin(间质标志蛋白)表达水平明显降低( $P<0.05$ ), 而E-cadherin(上皮标志蛋白)表达水平明显上调( $P<0.05$ ), 且均呈剂量依赖性(图3)。

### 2.4 番泻苷B对体外培养CNE-2细胞STAT3和ERK1/2磷酸化的影响

与Control组相比, 番泻苷B剂量组STAT3和

ERK1/2的磷酸化水平均明显下调, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 且呈剂量依赖性(图4)。

### 2.5 番泻苷B对移植瘤肿瘤重量及肿瘤组织中Ki-67和VEGF表达的影响

与Control组相比, 连续14 d腹腔给予25, 50和100 mg/kg番泻苷B后, 剂量组移植瘤小鼠肿瘤重量明显降低( $P<0.05$ ), 且呈剂量依赖性。与Control组相比, 剂量组移植瘤小鼠肿瘤组织中Ki-67和VEGF表达水平均呈剂量依赖性地明显降低( $P<0.05$ , 图5)。

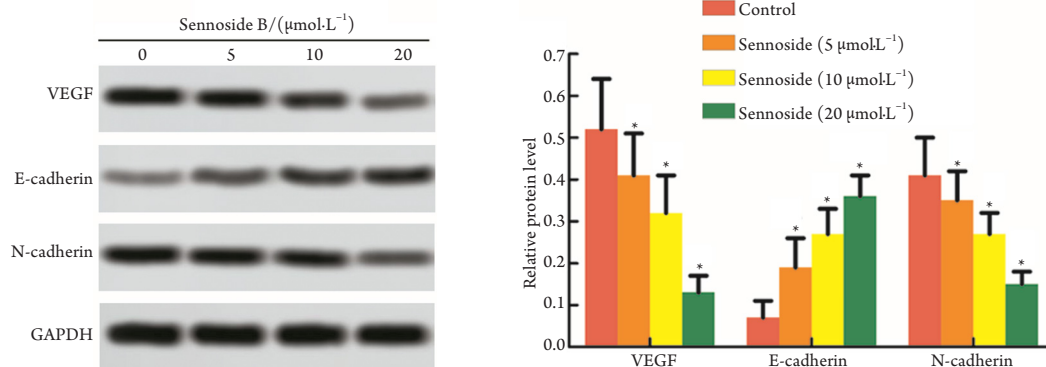


图3 番泻苷B对CNE-2细胞EMT的影响

Figure 3 Effects of sennoside B on EMT of CNE-2 cells

与Control组相比, \* $P < 0.05$ 。

Compared with the control group, \* $P < 0.05$ .

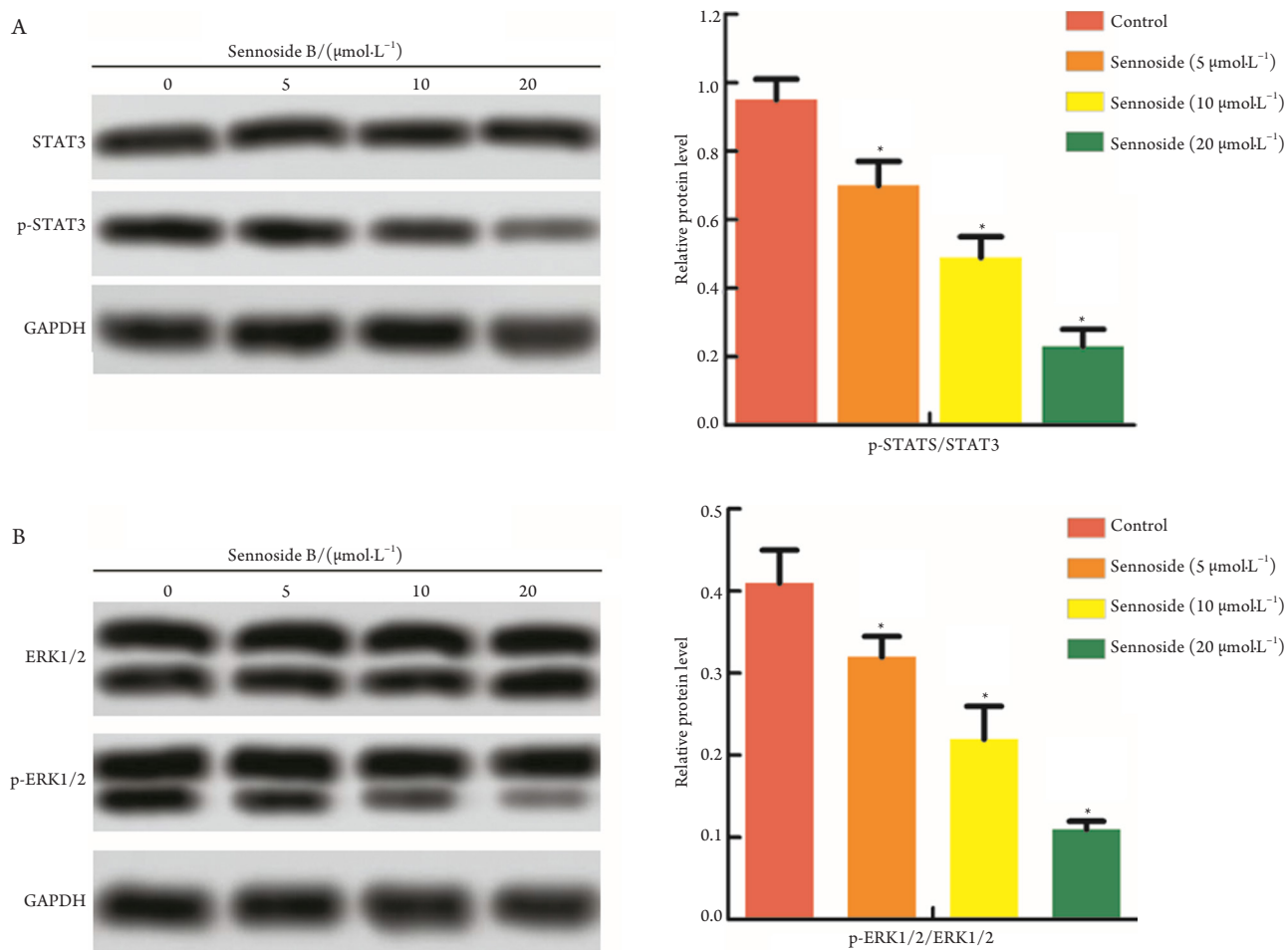


图4 番泻苷B对CNE-2细胞STAT3和ERK1/2磷酸化的影响

Figure 4 Effects of Sennoside B on phosphorylation of STAT3 and ERK1/2 in CNE-2 cells

(A) CNE-2细胞中p-STAT3和STAT3蛋白质表达水平; (B) CNE-2细胞中p-ERK1/2和ERK1/2蛋白质表达水平。与Control组相比, \* $P < 0.05$ 。

(A) p-STAT3 and STAT3 protein expression in CNE-2 cells; (B) p-ERK1/2 and ERK1/2 protein expression in CNE-2 cells. Compared with the control group, \* $P < 0.05$ .

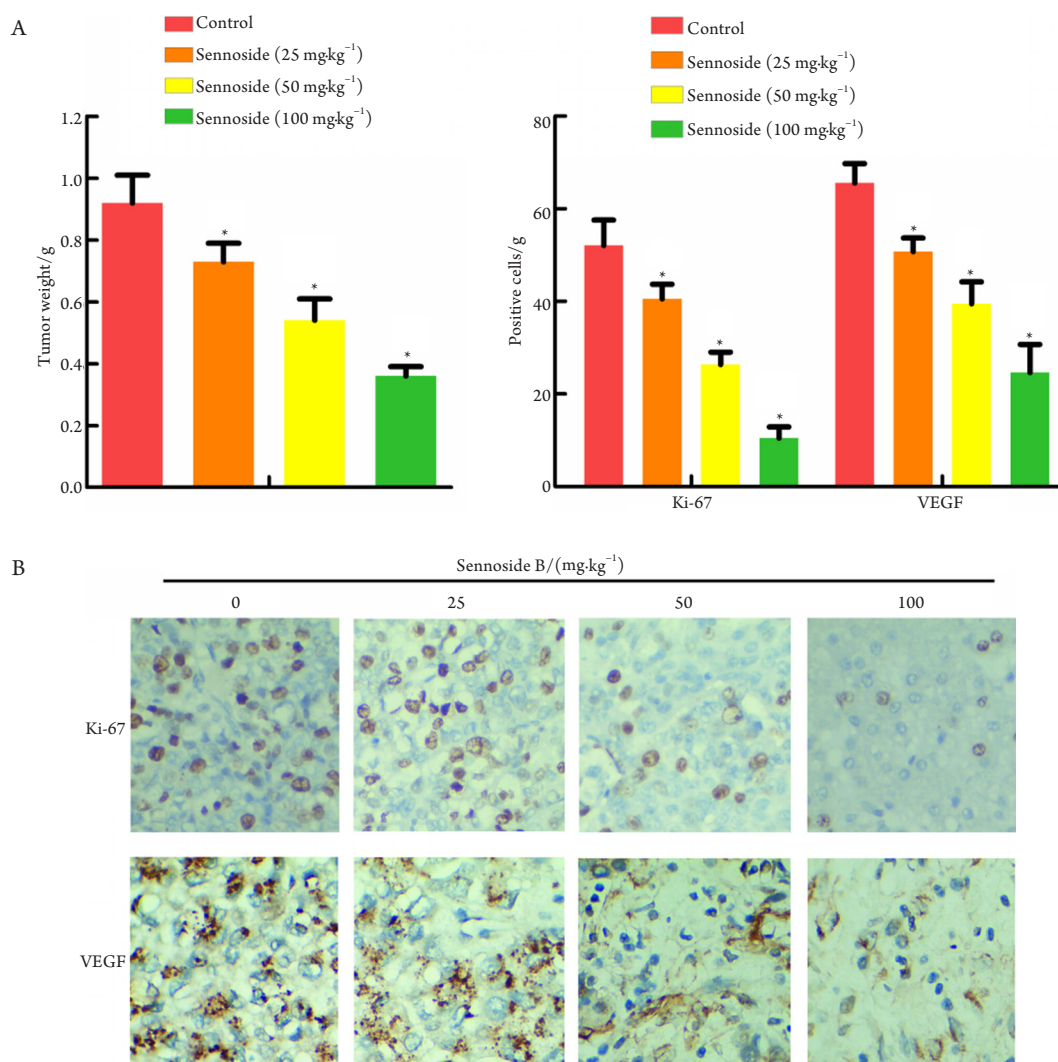


图5 番泻苷B对肿瘤重量及肿瘤组织中Ki-67和VEGF表达的影响

Figure 5 Effects of sennoside B on tumor weight, expression of Ki-67 and VEGF

(A)第30天肿瘤重量; (B)免疫组织化学检测肿瘤组织中Ki-67和VEGF的表达(×400)。与Control组相比, \*P<0.05。

(A) Tumor weight at day 30; (B) Expression of Ki-67 and VEGF tested by immunohistochemistry (×400). Compared with the control group, \*P<0.05.

### 3 讨论

随着人们生活方式的改变、影像学的进步以及放射治疗的发展,鼻咽癌的发病率和病死率正在逐渐下降,但在华南和香港地区,其发病率仍有25/100 000~50/100 000,10年生存率为30%~40%<sup>[12]</sup>。近年来,许多植物提取物因具有广泛的生物活性而备受关注,在肿瘤治疗中的应用也越来越多。番泻苷B是一种具有抗癌作用的二蒽酮苷类化合物,在抑制肿瘤细胞增殖、转移和生长方面表现出生物活性<sup>[9-10]</sup>。而大量研究<sup>[13-16]</sup>表明:调节信号通路STAT3或ERK1/2能对多种肿瘤

细胞的生长产生明显抑制作用,包括乳腺癌、结肠直肠癌、骨肉瘤和急性淋巴细胞白血病等。本研究结果表明:不同浓度的番泻苷B均能抑制鼻咽癌CNE-2细胞生长,减少其侵袭转移,且呈剂量依赖性,可用于鼻咽癌的临床治疗。

鼻咽癌的发生和发展机制复杂,与多个病理过程和基因有关<sup>[17-19]</sup>。本研究结果表明:番泻苷B在体外培养的鼻咽癌CNE-2细胞中,能剂量依赖性降低其增殖倍数,增加细胞凋亡率;同时,还能抑制肿瘤细胞在移植瘤小鼠体内的生长,增加凋亡水平。蛋白质印迹法结果进一步证明其抑制肿瘤细胞增殖的机制与调节增殖蛋白Ki-67和PCNA、凋亡蛋

白caspase-3和caspase-9的表达有关。

抑制肿瘤细胞侵袭和迁移能力是抗癌药物发挥药效的重要方面。研究<sup>[20]</sup>表明：与番泻苷B同源的番泻苷A能降低胰腺癌细胞在体内和体外的运动性和侵袭性，该抑制作用与增加肌动蛋白素(cofilin)的磷酸化导致细胞肌动蛋白动力学受损有关。另外，研究<sup>[21-24]</sup>表明：抑制肿瘤细胞VEGF表达有助于抑制黑色素瘤细胞的增殖和转移，且VEGF家族及其受体可能是恶性肿瘤新的预后标志物。调节N-cadherin, Vimentin和E-cadherin蛋白质表达能有效抑制肺癌A549和H1299细胞的迁移和EMT作用<sup>[25]</sup>。本研究通过Transwell试验、划痕试验同样证明：番泻苷B能抑制鼻咽癌CNE-2细胞的侵袭和迁移能力；蛋白质印迹试验进一步证明：番泻苷B能降低体外培养的鼻咽癌CNE-2细胞侵袭和迁移能力，且此抑制作用呈剂量依赖性，其机制则可能与调节EMT相关蛋白VEGF, N-cadherin和E-cadherin的蛋白质表达水平有关。

STAT3是信号转导与转录激活因子家族的重要组成部分，与肿瘤进程密切相关，其持续激活被认为可能与肿瘤治疗的耐药发生有关，因此可能是肿瘤治疗的重要作用靶点<sup>[26-27]</sup>。ERK分为ERK1和ERK2，统称ERK1/2，其磷酸化激活由胞质转位到核内，介导多种信号转录，参与细胞增殖、分化、凋亡和恶变等生物学反应。本研究通过蛋白质印迹试验发现：番泻苷B下调STAT3和ERK1/2的磷酸化激活水平，从而对鼻咽癌CNE-2细胞生长和侵袭产生抑制作用。

综上，本研究以鼻咽癌CNE-2细胞及其移植瘤小鼠为研究对象，初步探讨了番泻苷B在体内体外实验中对肿瘤细胞生长、侵袭及裸鼠成瘤的影响及其机制，结果表明：番泻苷B能抑制STAT3和ERK1/2信号通路活化，从而影响鼻咽癌CNE-2细胞的生长、侵袭及裸鼠成瘤。本研究初步阐明了番泻苷B抗鼻咽癌的机制，为其在临床治疗上的应用提供了一些参考。

## 参考文献

1. Bruce JP, Hui AB, Shi W, et al. Identification of a microRNA signature associated with risk of distant metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6): 4537-4550.
2. Lu S, Wei J, Sun F, et al. Late sequelae of childhood and adolescent

- nasopharyngeal carcinoma survivors after radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103(1): 45-51.
3. Liu F, Tang F, Lan J, et al. Stable knockdown of ZBTB7A promotes cell proliferation and progression in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Tumori*, 2018, 104(1): 37-42.
4. Wang F, Jiang C, Ye Z, et al. Efficacy and safety of nimotuzumab plus radiotherapy with or without cisplatin-based chemotherapy in an elderly patient subgroup (aged 60 and older) with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(2): 338-345.
5. Gao Q, Tang L, Wu L, et al. LASP1 promotes nasopharyngeal carcinoma progression through negatively regulation of the tumor suppressor PTEN[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 393.
6. He S, Yang S, Niu M, et al. HMG-box transcription factor 1: a positive regulator of the G1/S transition through the Cyclin-CDK-CDKI molecular network in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 100.
7. Ishibashi K, Kumamoto K, Kuwabara K, et al. Usefulness of sennoside as an agent for mechanical bowel preparation prior to elective colon cancer surgery[J]. *Asian J Surg*, 2012, 35(2): 81-87.
8. Tajima Y, Ishida H, Yamamoto A, et al. Comparison of the risk of surgical site infection and feasibility of surgery between sennoside versus polyethylene glycol as a mechanical bowel preparation of elective colon cancer surgery: a randomized controlled trial[J]. *Surg Today*, 2016, 46(6): 735-740.
9. Xu W, Xu J, Wang T, et al. Ellagic acid and Sennoside B inhibit osteosarcoma cell migration, invasion and growth by repressing the expression of c-Jun[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 898-904.
10. Chen YC, Chang CN, Hsu HC, et al. Sennoside B inhibits PDGF receptor signaling and cell proliferation induced by PDGF-BB in human osteosarcoma cells[J]. *Life Sci*, 2009, 84(25/26): 915-922.
11. Milovic V, Teller IC, Murphy GM, et al. Deoxycholic acid stimulates migration in colon cancer cells[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13(8): 945-949.
12. Kamran SC, Riaz N, Lee N. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2015, 24(3): 547-561.
13. Jafari SM, Joshaghani HR, Panjehpour M, et al. A2B adenosine receptor agonist induces cell cycle arrest and apoptosis in breast cancer stem cells via ERK1/2 phosphorylation[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2018, 41(1): 61-72.
14. Lu T, Dang S, Zhu R, et al. Adamts18 deficiency promotes colon carcinogenesis by enhancing  $\beta$ -catenin and p38MAPK/ERK1/2 signaling in the mouse model of AOM/DSS-induced colitis-associated colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 18979-18990.
15. Mao M, Zhang T, Wang Z, et al. Glucocalyxin A-induced oxidative stress inhibits the activation of STAT3 signaling pathway and suppresses osteosarcoma progression in vitro and in vivo[J]. *Biochim Biophys*



- Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(6): 1214-1225.
16. Kuang X, Xiong J, Wang W, et al. PIM inhibitor SMI-4a induces cell apoptosis in B-cell acute lymphocytic leukemia cells via the HO-1-mediated JAK2/STAT3 pathway[J]. Life Sci, 2019, 219(2): 248-256.
  17. Ban EZ, Lye MS, Chong PP, et al. Haplotype CGC from XPD, hOGG1 and ITGA2 polymorphisms increases the risk of nasopharyngeal carcinoma in Malaysia[J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0187200.
  18. Liu W, Liu X, Wang L, et al. PLCD3, a flotillin2-interacting protein, is involved in proliferation, migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Oncol Rep, 2018, 39(1): 45-52.
  19. Chen G, Hao H, Ai JW. Regulatory role of CDX2 and NOX4 expression associated with recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(2): 450-455.
  20. Lee SY, Kim W, Lee YG, et al. Identification of sennoside A as a novel inhibitor of the slingshot (SSH) family proteins related to cancer metastasis[J]. Pharmacol Res, 2017, 119: 422-430.
  21. Seyed Jafari SM, Wiedmer C, Cazzaniga S, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor subtypes and their receptors with melanoma progression: a next-generation tissue microarray (ngTMA) automated analysis[J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0207019.
  22. Liu W, Xu J, Wang M, et al. Tumor-derived vascular endothelial growth factor (VEGF)-a facilitates tumor metastasis through the VEGF-VEGFR1 signaling pathway[J]. Int J Oncol, 2011, 39(5): 1213-1220.
  23. Agostino NM, Saraceni C, Kincaid H, et al. A prospective evaluation of the role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the immune system in stage III/IV melanoma[J]. Springerplus, 2015, 4(1): 186.
  24. Felcht M, Thomas M. Angiogenesis in malignant melanoma[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2015, 13(2): 125-136.
  25. Song J, Feng L, Zhong R, et al. Icariside II inhibits the EMT of NSCLC cells in inflammatory microenvironment via down-regulation of Akt/NF-κB signaling pathway[J]. Mol Carcinog, 2017, 56(1): 36-48.
  26. Li K, Bao H, Zhang P, et al. Inhibitory effect of AG490 on STAT3 signal transduction pathway in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2017, 27(11): 699-702.
  27. 张锦锦, 唐慧. JAK/STAT3信号通路调控肿瘤及其相关生物功能的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(10): 1456-1460.
- ZHANG Jinjin, TANG Hui. Progress in research on JAK/STAT3 signaling pathway regulating tumor and related biological functions[J]. Basic Clinical Medicine, 2017, 37(10): 1456-1460.

**本文引用:** 魏璐璐, 吉文伟, 黄维平. 番泻苷B抑制STAT3和ERK1/2活化对鼻咽癌CNE-2细胞生长、侵袭及裸鼠成瘤的影响[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(3): 547-555. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.003

**Cite this article as:** WEI Lulu, JI Wenwei, HUANG Weiping. Effects of sennoside B on growth, invasion and tumorigenesis of nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells via inhibiting STAT3 and ERK1/2 activation[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(3): 547-555. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.003