

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.02.008

喜树碱-氟尿苷纳米颗粒对口腔鳞癌细胞 Tca-8113 增殖与迁移的影响*

唐明智¹ 沈龙飞² 陈嘉彬¹ 张倩¹ 李国林^{1Δ} 单秋生¹

(1 哈尔滨医科大学附属口腔医院口腔颌面外科 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 重庆三峡医药高等专科学校 重庆 404120)

摘要 目的:探究喜树碱-氟尿苷(CPT-FUDR)纳米颗粒对口腔鳞癌 Tca-8113 细胞增殖与迁移的影响。**方法:**制备喜树碱-氟尿苷纳米颗粒,通过丁达尔现象证明已组装完毕。将制备好的纳米颗粒组和喜树碱(CPT)单药组、氟尿苷(FUDR)单药组以及两种单药混合组(CPT/FUDR)作对比,采用 MTT 实验检测药物对口腔鳞癌细胞 Tca-8113 增殖的抑制作用,通过划痕实验探究 CPT-FUDR 纳米颗粒和 CPT/FUDR 混合药物对细胞迁移能力的影响。**结果:**MTT 结果显示:在药物浓度大于 0.1 μM 时,随着浓度的增加,四组细胞存活率均明显下降($P<0.05$),而 CPT-FUDR 纳米颗粒组 Tca-8113 细胞的存活率明显低于单药 CPT、FUDR 和 CPT/FUDR 混合物组($P<0.05$)。在划痕实验中,培养 48 h 后,CPT/FUDR 混合物组和 CPT-FUDR 纳米颗粒组均显著低于空白组($P<0.05$),且 CPT-FUDR 纳米颗粒组显著低于 CPT/FUDR 混合物组($P<0.05$)。**结论:**在体外,CPT-FUDR 纳米颗粒对口腔鳞癌 Tca-8113 细胞的增殖与迁移有较好的抑制作用,且抑制效果优于 CPT/FUDR 两种单药混合。

关键词: 口腔癌;联合化疗;口腔鳞癌;Tca-8113**中图分类号:** R-33; R739.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)02-230-05

The Influence of Camptothecin-fluorouridine Self-assembled Nanoparticles on the Proliferation and Migration of Oral Squamous Cell Carcinoma Tca-8113 Cells*

TANG Ming-zhi¹, SHEN Long-fei², CHEN Jia-bin¹, ZHANG Qian¹, LI Guo-lin^{1Δ}, SHAN Qiu-sheng¹

(1 Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Affiliated Stomatological Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China; 2 Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing, 404120, China)

ABSTRACT Objective: To explore the influence of camptothecin-fluorouridine (CPT-FUDR) self-assembled nanoparticles on the proliferation and migration of oral squamous cell carcinoma Tca-8113 cells. **Methods:** The camptothecin-fluorouridine self-assembled nanoparticles which could be confirmed by the Tyndall phenomenon were prepared. MTT was used to detect the inhibitory effect of drugs on the proliferation of oral squamous cell carcinoma cell line Tca-8113 by comparing the nanoparticles group, camptothecin prepared (CPT) single drug group, Floxuridine (FUDR) single drug group and two single drug mixed group (CPT/FUDR). Wound scratch assay was used to explore the effect of nanoparticles and CPT/FUDR mixture of drugs on the cell migration of Tca-8113 cells. **Results:** MTT results showed that the cell viability of four groups were dramatically decreased ($P<0.05$) as the increase of drug concentration. when the concentration of drug was higher than 0.1 μM, the viability of Tca-8113 cells in CPT-FUDR nanoparticles group was significantly lower than those of the CPT group, FUDR group and CPT/FUDR mixed group ($P<0.05$). Wound scratch assay showed that the healing rate of CPT/FUDR mixed group and CPT-FUDR nanoparticles group were dramatically lower than that of the control group ($P<0.05$), which was higher in the CPT-FUDR nanoparticles group than that of the CPT/FUDR mixed group ($P<0.05$) after incubating for 48 h. **Conclusion:** In vitro, the CPT-FUDR nanoparticles had inhibitory effect on the proliferation and migration of oral squamous cell carcinoma Tca-8113 cells, which was better than that of CPT/ FUDR mixture.

Key words: Oral cancer; Combined chemotherapy; Oral squamous cell carcinoma; Tca-8113**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R739.8 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2018)02-230-05

前言

口腔癌是头颈部常见的恶性肿瘤,其中舌癌是口腔颌面部最多发的恶性肿瘤。舌癌中 90 %以上为鳞状细胞癌,在全世界

范围内每年将有 40 多万人确诊为口腔鳞癌,且这个数目仍在逐年上升,以手术为主的综合治疗是目前最有效的治疗手段^[1-3]。对于癌症晚期的患者,化疗的疗效尤为重要,而目前化疗药物的疗效却十分有限。研究表明喜树碱(Camptothecin, CPT)对

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81272466)

作者简介:唐明智(1989-),男,硕士研究生,主要研究方向:肿瘤的靶向治疗, E-mail: yougu520@126.com

Δ 通讯作者:李国林(1976-),男,硕士生导师,教授,主要研究方向:肿瘤的靶向治疗, E-mail: liguolin@126.com, 电话: 0451-85555710

(收稿日期:2017-04-07 接受日期:2017-04-30)

口腔鳞癌 Tca-8113 细胞的增殖具有抑制作用^[4]。但由于其具有较大的毒副作用,且难溶于水,应用受到限制。氟尿苷(Floxuridine, FUDR)是一种水溶性非常好的高效抗肿瘤药物,与 5-氟尿嘧啶(5-FU)相比,氟尿苷的细胞毒性更低,在体内也更易于吸收,但其在体内会快速地被血液清除,缺乏选择性^[5]。胡敏曦等^[6]采用一种两亲性自组装药物缀合物的方法构造无载体的联合化疗药物输送系统,通过药物选择将具有协同作用的一种亲水性药物 FUDR 与一种疏水性药物 CPT 作为原料,形成可以自组装的两亲性药物缀合物,组装后对肿瘤具有靶向作用,构造出喜树碱-氟尿苷(CPT-FUDR)两亲性缀合物,其体外实验显示出优异的抗结肠癌 HT-29 肿瘤的作用。为探究口腔鳞癌化学治疗的新方法,本实验主要探讨了 CPT-FUDR 纳米颗粒对 Tca-8113 舌鳞癌细胞的增殖与迁移的影响,以期对口腔鳞癌的临床治疗提供一定的参考。

1 材料与方法

1.1 材料

Tca-8113 舌癌细胞株(哈尔滨工业大学馈赠);喜树碱-氟尿苷(CPT-FUDR)缀合物(上海交通大学馈赠);喜树碱(大连美仑生物技术有限公司),氟尿苷产自(阿拉丁试剂公司),DMEM(美国 Hyclone 公司);胎牛血清(美国 Biowest 公司);MTT, DMSO(美国 Sigma 公司);酶标仪为美国 Biotek 公司产品;超净工作台为上海博迅实业有限公司;倒置相差显微镜购自日本 Olympus 公司。

1.2 方法

1.2.1 CPT-FUDR 纳米颗粒的制备 在室温下,称取 1 mg CPT-FUDR 缀合物溶解在 1 mL 四氢呋喃中,在磁力搅拌器搅拌下,用微量滴注法,滴加到去离子水中。溶液具有丁达尔效应,说明两亲性 CPT-FUDR 纳米颗粒已自组装。滴加完成后把悬浊液转移到(MWCO=1000)透析袋中,并置于去离子水中透析,每四小时更换一次去离子水,透析 24 小时。去除其中有机溶剂。

1.2.2 细胞培养 Tca-8113 细胞采用含有 10% 灭活胎牛血清(FBS)和 1% 双抗(50 U·mL⁻¹ 青霉素和 50 U·mL⁻¹ 链霉素)的 DMEM 培养基培养,培养箱环境为 37 °C, 5% CO₂。

1.2.3 CPT-FUDR 纳米颗粒的体外抗肿瘤活性检测 采用 MTT 的方法评估不同浓度下的 CPT-FUDR 纳米颗粒、CPT、FUDR、CPT/FUDR 在体外对 Tca-8113 细胞的抑制作用。待培养的 Tca-8113 细胞生长状况良好时,进行细胞计数,以每孔八千个细胞的密度铺到 96 孔板中,每孔 200 μL 培养基,每个孔板需设置空白对照组及阴性对照组,空白对照组无细胞,阴性对照组中不加药。5% CO₂ 和 37 °C 的培养箱内培养 24 小时,换入含有不同浓度的各组药物的新鲜培养基,每个浓度设置 6 个复孔。加药完成后将细胞置于 5% CO₂ 和 37 °C 的培养箱内培养 48 小时,之后在每个孔中加入浓度为 5 mg/mL 的 MTT 溶液 20 μL,继续在 5% CO₂ 和 37 °C 培养箱中孵育 4 小时后。吸去每个孔中的培养基,加入 200 μL 的 DMSO,震荡 10 分钟使甲瓖完全溶解。用酶标仪测其在 490 nm 波长的吸光度值。细胞存活率的计算公式如下:

1.2.4 CPT-FUDR 纳米颗粒对 Tca-8113 细胞迁移的研究 用

记号笔在六孔板背面均匀画线,每隔 0.5 cm 画一条平行线,将生长状况良好的 Tca-8113 细胞以每孔约 5×10^5 个细胞的密度铺入 6 孔板中,每孔 2 mL 培养基。在 5% CO₂ 和 37 °C 培养箱中培养 24 h,待贴壁细胞长满培养瓶底的 90% 以上时,用移液枪将孔内培养基吸去,用 2 μL 枪头垂直于记号笔所画的线划痕。用 PBS 轻柔冲洗三遍,分别加入 CPT、FUDR、CPT/FUDR 混合物、CPT-FUDR 纳米颗粒的无血清培养基 2 mL,根据 MTT 结果,设置每组给药浓度为 0.1 μM。每组 3 个复孔,以不作药物处理的细胞作为对照组。加药完成后将细胞置于 5% CO₂ 和 37 °C 的培养箱内培养分别于 0 h、12 h、24 h、48 h 应用倒置显微镜观察记录(100×),将图片应用 Image pro plus 软件进行分析。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CPT-FUDR 纳米颗粒对 Tca-8113 细胞的体外生长的影响

利用 MTT 法评价 CPT-FUDR 纳米颗粒对 Tca-8113 细胞的体外生长的抑制作用,并与单药 CPT、FUDR 和 CPT/FUDR 混合物进行比较,未经过药物处理的细胞作为对照组。经计算,CPT-FUDR 纳米颗粒对 Tca-8113 细胞半数生长抑制浓度(IC₅₀)为 0.575 μM。CPT、FUDR 和 CPT/FUDR 混合物的 IC₅₀ 分别为 5.792 μM、95.121 μM 和 2.226 μM,可见 CPT-FUDR 纳米颗粒可以高效的抑制 Tca-8113 细胞增殖。不同药物在不同浓度下共培养 Tca-8113 细胞 48 小时后的细胞存活率如图 1 所示,在药物浓度大于 0.1 μM 时,随着浓度的增加,四组细胞存活率均明显下降(P<0.05),而 CPT-FUDR 纳米颗粒组 Tca-8113 细胞的存活率明显低于单药 CPT、FUDR 和 CPT/FUDR 混合物组(P<0.05),具有统计学意义如表 1 所示。

2.2 CPT-FUDR 纳米颗粒对 Tca-8113 细胞迁移的影响

细胞划痕培养 12 h 后,空白组愈合率为(9.4±3)%,CPT/FUDR 组愈合率为(5.5±2)%,CPT-FUDR 纳米颗粒组愈合率为(2.2±1)%,CPT 组愈合率为(4.9±3)%,FUDR 组愈合率为(5.0±3)%。各组间差异无统计学意义。细胞划痕培养 24

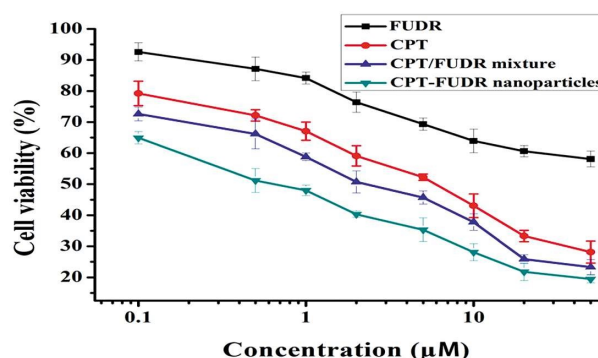


图 1 CPT、FUDR、CPT/FUDR 混合物以及 CPT-FUDR 纳米颗粒对 Tca-8113 细胞生长存活率的影响

Fig.1 Effect CPT, FUDR, CPT/FUDR mixture, and CPT-FUDR nanoparticles on the viability of Tca-8113 cells

表 1 各组药物在不同浓度下作用于 Tca-8113 细胞抑制率

Table 1 The viability of Tca-8113 cells in different concentration groups

Concentration(μ M)	FUDR Group(%)	CPT Group(%)	CPT/FUDR mixture Group (%)	CPT-FUDR nanoparticles Group(%)
0.1	92.582 $\pm$ 2.892**	79.218 $\pm$ 2.912**	72.591 $\pm$ 2.212*	64.925 $\pm$ 2.008
0.5	87.126 $\pm$ 2.789**	72.173 $\pm$ 1.809**	66.169 $\pm$ 4.786*	51.191 $\pm$ 3.814
1.0	84.170 $\pm$ 1.883**	67.063 $\pm$ 2.923**	58.812 $\pm$ 1.232**	48.015 $\pm$ 1.723
2.0	76.384 $\pm$ 3.213**	59.130 $\pm$ 3.263**	50.715 $\pm$ 3.550*	40.310 $\pm$ 1.009
5.0	69.315 $\pm$ 2.001**	52.261 $\pm$ 1.009**	45.696 $\pm$ 2.121**	35.311 $\pm$ 2.314
10	63.916 $\pm$ 2.723**	43.046 $\pm$ 2.814**	37.785 $\pm$ 2.659*	28.106 $\pm$ 2.723
20	60.623 $\pm$ 1.737**	33.308 $\pm$ 1.826**	25.895 $\pm$ 1.384*	21.784 $\pm$ 1.786
50	58.098 $\pm$ 2.493**	28.153 $\pm$ 2.543*	23.325 $\pm$ 1.432*	19.461 $\pm$ 1.232

Note: **P<0.01 compared to CPT/FUDR mixture of drugs group, *P<0.05 compared to CPT/FUDR mixture of drugs group.

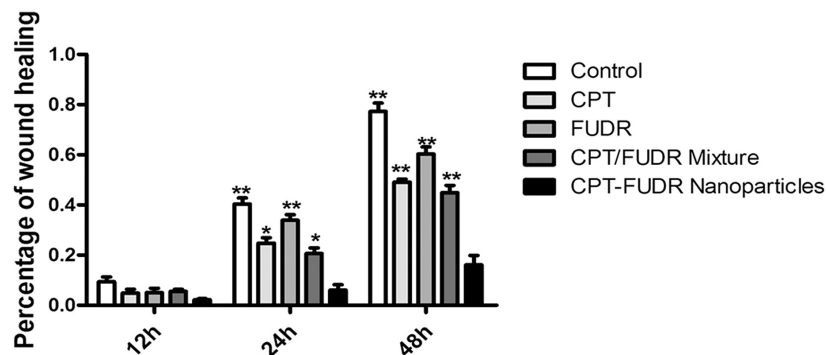


图 2 CPT、FUDR、CPT/FUDR 混合物、CPT-FUDR 纳米颗粒对口腔鳞癌细胞 Tca-8113 迁移的影响

** 代表与 CPT-FUDR 纳米颗粒组比较 P<0.01, * 代表与 CPT-FUDR 纳米颗粒组比较 P<0.05

Fig.2 The effect of CPT, FUDR, nanoparticles and CPT/FUDR mixture of drugs on the cell migration respectively through the Tca-8113 Wound scratch assay

**P<0.01 compared to CPT/FUDR mixture of drugs group, *P<0.05 compared to CPT/FUDR mixture of drugs group

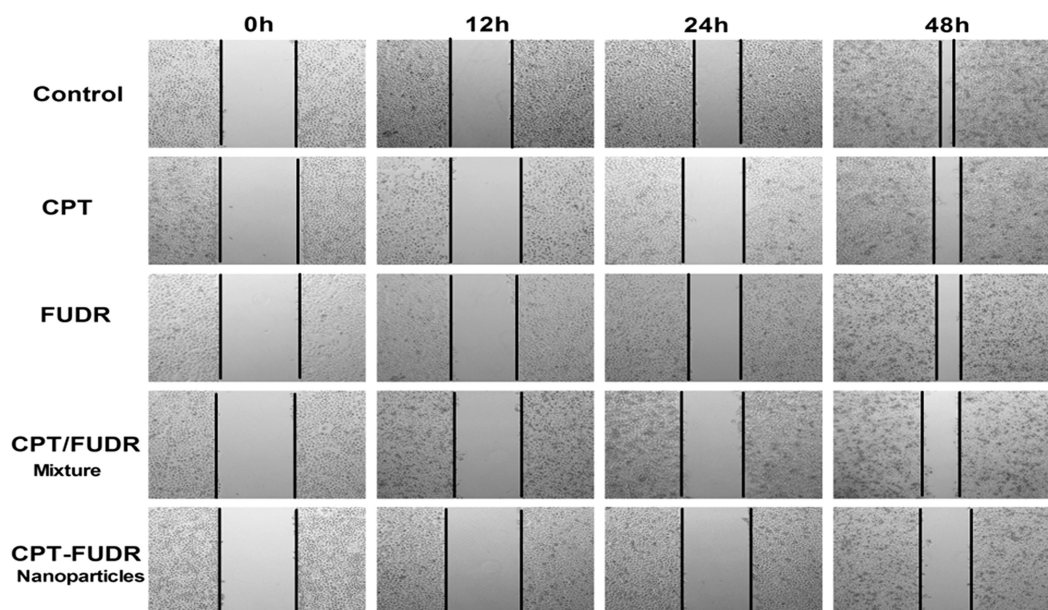
图 3 划痕实验的划痕愈合情况($\times 100$)

Fig.3 The light microscope photos of the scratch wound healing .(original magnification $\times 100$)

h 后,空白组愈合率为 $(40.4 \pm 4)\%$,CPT 组愈合率为 $(24.8 \pm 4)\%$,FUDR 组愈合率为 $(33.9 \pm 4)\%$,CPT/FUDR 混合物组愈合率为 $(20.6 \pm 4)\%$,CPT-FUDR 纳米颗粒组愈合率为 $(6.0 \pm 4)\%$,CPT/FUDR 混合物组和 CPT-FUDR 纳米颗粒组均显著低于空白组($P < 0.05$),且 CPT-FUDR 纳米颗粒组显著低于 CPT/FUDR 混合物组($P < 0.05$)。细胞划痕培养 48 h 后,空白组愈合率为 $(77.3 \pm 6)\%$,CPT 组愈合率为 $(49.1 \pm 2)\%$,FUDR 组愈合率为 $(60.3 \pm 5)\%$,CPT/FUDR 混合物组愈合率为 $(44.9 \pm 5)\%$,CPT-FUDR 纳米颗粒组愈合率为 $(16.1 \pm 6)\%$,CPT/FUDR 混合物组和 CPT-FUDR 纳米颗粒组均显著低于空白组($P < 0.05$),且 CPT-FUDR 纳米颗粒组显著低于 CPT/FUDR 混合物组($P < 0.05$)。如图 2、图 3 所示。

3 讨论

口腔鳞癌是口腔颌面部最常见的恶性肿瘤之一,目前以综合治疗为主,尤其对于晚期患者,常发生远处转移,化疗是目前最常用的治疗手段之一。传统的化疗药物的耐药性及副作用一直是难以攻克的难题^[7]。由于单一化疗药具有药效减弱反应,严重的副作用和治疗效果不佳的局限性。从上世纪 60 年代开始,人们开始逐渐开始对联合化疗广泛研究^[8]。联合化疗的基本原理是使用多种具有不同作用机理的药物到达各自的最大耐受剂量^[9-11]。由于现在联合化疗各种具有不同药代动力学的化疗药物在体内分布不协调,其无法同时作用于肿瘤组织^[12,13]。传统的治疗策略,例如手术和放化疗,在过去的一些年里有所改善,可是,他们仍然远远不能达到最佳效果,而纳米药物输送系统的发展为癌症的治疗提供了一种新可能^[14]。它可将具有不同药代动力学的化疗药物同时输送到肿瘤组织中去,且因它对实体瘤的高通透性和滞留效应为大家所重视^[15-21]。基于纳米技术的各种有效载体系统被广泛地应用,这使它在癌症的治疗方面具有巨大潜力^[22]。为探究口腔鳞癌化学治疗的新方法,我们选用具有两亲性的 CPT-FUDR 纳米颗粒进行研究,在体外通过 MTT 实验及划痕实验证实这种纳米颗粒可以有效的抑制 Tca-8113 细胞的增殖及迁移。

喜树碱-氟尿嘧啶纳米颗粒对 Tca-8113 细胞的体外生长抑制情况的结果显示当 CPT/FUDR 混合物与 CPT-FUDR 纳米颗粒含有相同的药物剂量时,CPT-FUDR 纳米颗粒具有更好的抑制 Tca-8113 细胞增殖的作用。与混合物的自由扩散不同的是,纳米颗粒可通过细胞内吞作用摄入纳米颗粒,一定时间后,细胞内药物浓度相对更高,药效更明显。胡等人^[6]此前在体外实验发现合成的纳米颗粒 CPT-FUDR 对结肠癌 HT-29 细胞具有增殖抑制作用。HT-29 细胞与 Tca-8113 细胞均属于鳞癌,这说明 CPT-FUDR 纳米颗粒对鳞癌细胞的增殖具有一定体外抑制作用。此次实验中,我们发现纳米颗粒 CPT-FUDR 对 Tca-8113 细胞作用的 IC₅₀ 大于此前实验对 HT-29 细胞的 IC₅₀,提示此种纳米颗粒或许对 HT-29 细胞的药效较好。胡等人在相同浓度下的 CPT、FUDR、CPT/FUDR 混合物以及 CPT-FUDR 纳米颗粒对 Caspase-3 酶表达影响的研究中发现纳米颗粒可以明显激发 Caspase-3 酶表达,引起细胞凋亡,我们推测 Caspase-3 上调可能是 CPT-FUDR 纳米颗粒抑制 Tca-8113 细胞增殖的机制之一。

肿瘤转移是患者死亡的主要原因,而转移本质是癌细胞的转移和扩散。肿瘤细胞入侵到机体内其他组织器官形成转移性肿瘤^[23],而细胞迁移在肿瘤转移中起着重要作用,迁移的物质基础有微丝、微管和中间丝。细胞迁移的平衡正是由这些结构与各种辅助蛋白在一起共同维系的。其中,许多信号分子如 Rho GTPases 家族、MAPK 家族的激酶和 FAK 激酶等都参与调节这个复杂的过程,调控着细胞迁移的信号网络^[24]。因此,研究药物对肿瘤细胞迁移的影响是一个重要的评价指标。由于胡等人通过实验验证了 CPT 与 FUDR 具有协同作用,因此这种联合用药的效果优于单药,而喜树碱类抗癌药物与 5-氟尿嘧啶的联合用药早在十九世纪便是治疗大肠癌的一线用药方式,尤其是晚期结肠直肠癌^[25]。我们重点比较 CPT/FUDR 混合物和 CPT-FUDR 纳米颗粒之间的差异。在划痕实验中我们观察了 48 小时内 CPT 单药组、FUDR 单药组、CPT/FUDR 混合物和 CPT-FUDR 纳米颗粒对 Tca-8113 细胞迁移能力的影响,结果显示 CPT/FUDR 的愈合率最低,表明了其对 Tca-8113 迁移能力的抑制作用最明显。12 h 时可见 CPT-FUDR 纳米颗粒对 Tca-8113 细胞迁移的抑制具有优于 CPT/FUDR 混合物的趋势,但不具有统计学意义。此时以自由扩散为主的混合药物可以更早的进入肿瘤接触发挥药效,纳米颗粒的内吞作用并不占有优势。24 h 时可见 CPT-FUDR 纳米颗粒对 Tca-8113 细胞迁移的抑制明显优于 CPT/FUDR 混合物,且数据具有显著差异。原因是随着时间的延长,药物通过内吞作用进入肿瘤细胞的效率逐渐高于自由扩散,纳米颗粒分解时,可以释放一定比例具有协同作用的药物,这也可可是药效增强的原因之一。

综上所述,CPT-FUDR 纳米颗粒对 Tca-8113 细胞具有抑制增殖和迁移的作用,并优于 CPT/FUDR 混合物。目前,对 CPT-FUDR 纳米颗粒的研究尚停留在体外实验,由于体内环境复杂多变,我们下一步应进行体内相关研究,以更加明确纳米颗粒的作用机制及其适用范围以及体内毒性作用。CPT-FUDR 纳米颗粒合成步骤少,可以降低合成成本,且体外实验效果较好,未来具有较好的研究价值和发展前景。

参考文献(References)

- [1] Guminski A D. cancer of the Head and neck [J]. Head and Neck Cancer: Treatment, Rehabilitation, and Outcomes, 2014: 1
- [2] Warnakulasuriya S. Living with oral cancer: Epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival[J]. Oral Oncol, 2010, 46(6): 407-410
- [3] Howard J, Masterson L, Dwivedi R C, et al. Minimally invasive surgery versus radiotherapy/chemoradiotherapy for small volume primary oropharyngeal carcinoma [J]. The Cochrane database of systematic reviews, 2016, 12: CD010963
- [4] 王红梅,刘晓明,包永明,等. 喜树碱抑制舌鳞癌 Tca8113 细胞增殖和诱导凋亡的作用 [J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2004, 01: 3-7
Wang Hong-mei, Liu Xiao-ming, Bao Yong-ming, et al. Inhibition of Proliferation and Induction Apoptosis Human Tongue Cancer Cells by Camptothecin [J]. Chinese Journal of Dermatovenereology of Integrated Traditional and Western Medicine, 2004, 01: 3-7
- [5] Satomura H, Nakajima M, Sasaki K, et al. Phase I Dose-Escalation Study of Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil Combination

- Chemotherapy in Patients With Advanced Esophageal Carcinoma[J]. International surgery, 2015, 100(6): 1153-1158
- [6] Hu M, Huang P, Wang Y, et al. Synergistic Combination Chemotherapy of Camptothecin and Floxuridine through Self-Assembly of Amphiphilic Drug-Drug Conjugate[J]. Bioconjugate chemistry, 2015, 26(12): 2497-2506
- [7] Fung C, Grandis JR. Emerging drugs to treat squamous cell carcinomas of the head and neck[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2010, 15(3): 355-373
- [8] Fang R H, Zhang L. Combinatorial nanotherapeutics: rewiring, then killing, cancer cells[J]. Sci. Signal, 2014, 7: 325
- [9] van der Werf A, Blauwhoff-Buskermolen S, Langius J A E, et al. The effect of individualized NUTritional counseling on muscle mass and treatment outcome in patients with metastatic COLOrectal cancer undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial protocol[J]. BMC cancer, 2015, 15(1): 1
- [10] Lu B, Bao L B, Sun Z, et al. Efficacy and safety of capecitabine as maintenance therapy after capecitabine-based combination chemotherapy for patients with advanced esophagogastric junction adenocarcinoma[J]. European review for medical and pharmacological sciences, 2015, 19(19): 3605-3612
- [11] Kim Y H, Shin S W, Kim B S, et al. Paclitaxel, 5-fluorouracil, and cisplatin combination chemotherapy for the treatment of advanced gastric carcinoma[J]. Cancer, 1999, 85(2): 295-301
- [12] Hu C-M J, Zhang L. Nanoparticle-based combination therapy toward overcoming drug resistance in cancer[J]. Biochemical Pharmacology, 2012, 83(8): 1104-1111
- [13] Chiu G N, Wong M-Y, Ling L-U, et al. Lipid-based nanoparticulate systems for the delivery of anti-cancer drug cocktails: implications on pharmacokinetics and drug toxicities [J]. Current Drug Metabolism, 2009, 10(8): 861-874
- [14] Calixto G, Bernegossi J, Fonseca-Santos B, et al. Nanotechnology-based drug delivery systems for treatment of oral cancer: a review[J]. International journal of nanomedicine, 2014, 9: 3719-3735
- [15] Liu Y, Fang J, Kim YJ, et al. Codelivery of Doxorubicin and Paclitaxel by Cross-Linked Multilamellar Liposome Enables Synergistic Antitumor Activity [J]. Molecular Pharmaceutics, 2014, 11(5): 1651-1661
- [16] Wang D, Tu C, Su Y, et al. Supramolecularly engineered phospholipids constructed by nucleobase molecular recognition: upgraded generation of phospholipids for drug delivery [J]. Chemical Science, 2015, 6(5): 3775-3787
- [17] Joung Y K, Jang J Y, Choi J H, et al. Heparin-conjugated pluronic nanogels as multi-drug nanocarriers for combination chemotherapy [J]. Molecular Pharmaceutics, 2012, 10(2): 685-693
- [18] Wang W, Despanie J, Shi P, et al. Lacritin-mediated regeneration of the corneal epithelia by protein polymer nanoparticles [J]. Journal of Materials Chemistry B, 2014, 2(46): 8131-8141
- [19] Han K, Chen S, Chen W-H, et al. Synergistic gene and drug tumor therapy using a chimeric peptide [J]. Biomaterials, 2013, 34(19): 4680-4689
- [20] Cheetham A G, Ou YC, Zhang P, et al. Linker-determined drug release mechanism of free camptothecin from self-assembling drug amphiphiles[J]. Chemical Communications, 2014, 50(45): 6039-6042
- [21] Li Z-Y, Liu Y, Wang X-Q, et al. One-Pot Construction of Functional Mesoporous Silica Nanoparticles for the Tumor-Acidity-Activated Synergistic Chemotherapy of Glioblastoma [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2013, 5(16): 7995-8001
- [22] Gharat S A, Momin M, Bhavsar C. Oral Squamous Cell Carcinoma: Current Treatment Strategies and Nanotechnology-Based Approaches for Prevention and Therapy [J]. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 2016, 33(4): 95-403
- [23] Han T, Kang D, Ji D, et al. How does cancer cell metabolism affect tumor migration and invasion?[J]. Cell adhesion & migration, 2013, 7(5): 395-403
- [24] 秦伟,王婷.细胞骨架与细胞迁移研究进展[J].中国民族民间医药, 2014, (23): 24-25
- Qin Wei, Wang Ting. Research progress of cytoskeleton and cell migration [J]. Chinese journal of ethnomedicine and ethnopharmacy, 2014, (23):24-25
- [25] 陈梦涵,杨鸣华,孔令义. 喜树碱类药物的研究与开发[J].世界科学技术 - 中医药现代化, 2016, 18(05): 724-730
- Chen Meng-han, Yang Ming-hua, Kong Ling-yi, et al. Research and development of Camptothecin [J]. World Science and Technology/ Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, 2016, 18(05): 724-730

(上接第 218 页)

- [23] Talmadge JE, Fidler IJ. AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective[J]. Cancer Res, 2010, 70(14): 5649-5669
- [24] Carr BI, Guerra V. HCC and its microenvironment [J]. Hepatogastroenterology, 2013, 60(126): 1433-1437
- [25] Sun W, Zhang Z, Wang J, et al. MicroRNA-150 suppresses cell proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma by inhibiting the GAB1-ERK axis[J]. Oncotarget, 2016, 7(10): 11595-11608
- [26] OuYang HY, Xu J, Luo J, et al. MEPIA contributes to tumor progression and predicts poor clinical outcome in human hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2016, 63(4): 1227-1239
- [27] Jiang L, Yan Q, Fang S, et al. Calcium binding protein 39 promotes hepatocellular carcinoma growth and metastasis by activating ERK signaling pathway[J]. Hepatology, 2017[Epub ahead of print]
- [28] Li H, Zhang J, Lee MJ, et al. OIP5, a target of miR-15b-5p, regulates hepatocellular carcinoma growth and metastasis through the AKT/mTORC1 and beta-catenin signaling pathways [J]. Oncotarget, 2017, 8(11): 18129-18144