

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.03.002

· 基础研究 ·

白藜芦醇通过下调 PRMT5 表达抑制肝胆管癌 SMMC-7721 细胞的增殖、侵袭和细胞周期

沈兴艳, 孙象军(广州中医药大学附属临沂人民医院 普外科, 山东 临沂 276000)

[摘要] **目的:** 探究白藜芦醇(Res)通过调控 PRMT5 表达对肝胆管癌 SMMC-7721 细胞增殖、侵袭、细胞周期的影响及其机制。**方法:** 常规培养正常肝细胞 LO2 和 SMMC-7721 细胞, 用 0、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 的 Res 进行处理, 用 qPCR 法、MTT 法、Transwell 实验、流式细胞术和 WB 法分别检测 Res 处理后 PRMT5 mRNA 在 LO2 和 SMMC-7721 细胞中的表达, Res 对 SMMC-7721 细胞增殖能力、侵袭能力、细胞周期和凋亡, 以及 PRMT5、cyclin D1 和 cyclin E1 蛋白表达的影响。**结果:** PRMT5 在 SMMC-7721 细胞中呈高表达($P < 0.01$); 20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ Res 均能明显抑制 PRMT5 mRNA 和蛋白在 SMMC-7721 细胞中的表达(均 $P < 0.01$), 抑制 SMMC-7721 细胞的增殖能力($P < 0.01$)和侵袭能力($P < 0.05$), 阻滞 SMMC-7721 细胞周期于 G0/G1 期并促进其凋亡($P < 0.01$), 明显抑制 SMMC-7721 细胞中周期蛋白 cyclin D1、cyclin E1 蛋白的表达($P < 0.01$)。**结论:** PRMT5 在 SMMC-7721 细胞中呈高表达, Res 可有效抑制 SMMC-7721 细胞的增殖和侵袭能力并诱导其凋亡, 其机制可能与抑制 PRMT5 表达相关。

[关键词] 白藜芦醇; 肝胆管癌; SMMC-7721 细胞; 蛋白质精氨酸甲基转移酶 5; 增殖; 侵袭; 细胞周期; 凋亡

[中图分类号] R735.8; R730.52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)03-0219-05

Resveratrol inhibits proliferation, invasion and cell cycle of hepatobiliary carcinoma SMMC-7721 cells by downregulating the expression of PRMT5

SHEN Xingyan¹, SUN Xiangjun¹ (Department of General Surgery, Linyi People's Hospital Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Linyi 276000, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of resveratrol (Res) on the proliferation, invasion, and cell cycle of hepatobiliary carcinoma SMMC-7721 cells by regulating protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) expression and its underlying mechanism. **Methods:** Normal hepatocytes LO2 and hepatobiliary carcinoma SMMC-7721 cells were routinely cultured and treated with 20, 40, 80 $\mu\text{mol/L}$ Res. qPCR assay was used to detect the mRNA expression of PRMT5 in LO2 cells, SMMC-7721 cells and Res-treated SMMC-7721 cells, respectively. The effects of Res on the proliferation, invasion, and cell cycle and apoptosis were examined using MTT assay, Transwell assay, and flow cytometry, respectively. WB assay was used to detect the protein expression of PRMT5, cyclin D1 and cyclin E1 in SMMC-7721 cells. **Results:** PRMT5 was highly expressed in SMMC-7721 cells ($P < 0.01$). 20, 40, and 80 $\mu\text{mol/L}$ Res significantly inhibited the mRNA and protein expression of PRMT5 in SMMC-7721 cells (all $P < 0.01$), suppressed the proliferation ($P < 0.01$) and invasion ($P < 0.05$) abilities of SMMC-7721 cells, and blocked SMMC-7721 cell cycle in G2/M phase as well as promoted its apoptosis (all $P < 0.01$); Besides, Res significantly inhibited the protein expression levels of cyclin D1 and cyclin E1 in SMMC-7721 cells (all $P < 0.01$). **Conclusion:** PRMT5 is highly expressed in SMMC-7721 cells. Res can effectively inhibit the proliferation and invasion abilities of SMMC-7721 cells and induce cell apoptosis, and its possible mechanism is related to the inhibition of PRMT5 expression.

[Key words] resveratrol; hepatobiliary carcinoma; SMMC-7721 cell; protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5); proliferation; invasion; cell cycle; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(3): 219-223. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.03.002]

肝癌是中国常见的恶性肿瘤, 世界上半左右的肝癌发生在中国, 其发病率和病死率一直高居不下^[1]。肝癌治疗手段主要有手术、化疗、放疗、分子靶向治疗和免疫治疗等, 治疗效果都不尽如人意, 寻找新的治疗手段以及解析肝癌发生机制仍然是当今急需解决的问题。白藜芦醇(resveratrol, Res)广泛存在于虎杖、葡萄等自然界植物中, 且有多种药理活性,

包括抗炎、抗肿瘤、保护心血管和神经系统等^[2-3]。TONG 等^[4]发现, Res 可能通过下调 Rab27a 的表达抑

[基金项目] 山东省重点研发计划(No.2108GSF118191); 山东省医药卫生科技发展计划(No.2017WS321)

[作者简介] 沈兴艳(1996—), 女, 硕士生, 主要从事肝胆外科相关疾病的基础与临床研究。E-mail: 2019840794@qq.com

[通信作者] 孙象军, E-mail: sunxjun2004@sina.com

制外泌体的分泌从而抑制肝癌细胞的增殖、迁移等恶性生物学行为。ALKHARASHI等^[5]通过基础实验证明Res能够诱导肝癌HepG2细胞凋亡,是一种有潜力的抗肝癌治疗药物。DELARAM等^[6]研究发现,Res可上调肝癌细胞中hTERT基因的表达,诱导激活SIRT1/Nrf2信号通路,通过该途径增强芪三酚的抗癌作用。以上研究表明,Res对于治疗肝癌具有巨大的潜能,研究其抗肝癌机制对临床应用具有重大意义。蛋白质精氨酸甲基转移酶5 (protein arginine methyltransferase, PRMT5)是PRMT家族成员之一,而PRMT的异常表达参与了多种癌症的发生,是重要的预防和治疗癌症的作用靶点^[7]。PRMT5作为重要的II型精氨酸甲基转移酶,在调控肝癌细胞增殖中发挥着关键的作用。多项研究^[8-9]表明,PRMT5的表达水平与肝癌的发生发展、疗效以及预后有重要的关系,已经成为新的肝癌预后标志以及潜在的治疗靶点。本实验主要探讨Res对于肝胆管癌细胞SMMC-7721增殖、侵袭、细胞周期和凋亡的影响,以及Res通过调控PRMT5的表达影响SMMC-7721细胞恶性生物学行为的可能的分子机制,为肝胆管癌治疗提供新的潜在治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 主要实验材料与试剂

正常人肝细胞LO2、人胆管癌细胞SMMC-7721购自上海富衡生物科技有限公司,RPMI 1640培养基、DMEM高糖培养基、胰酶均购自Gibco公司,胎牛血清购自Hyclone公司,二甲基亚砜(DMSO)、0.5%MTT溶液、RIPA强裂解液、Bradford蛋白定量试剂盒、细胞周期与细胞凋亡检测试剂盒均购自碧云天生物技术研究,Annexin V-FITC/PI双染细胞凋亡检测试剂盒购自贝博生物技术研究,兔抗人PRMT5单克隆抗体、兔抗人cyclin D1抗体、 β -actin兔多克隆抗体、HRP标记山羊抗兔IgG均购自CST公司,Matrigel基质胶以及Transwell小室均购自Corning公司,Res购自索莱宝公司(取2.282 4 mg Res溶于100 μ L DMSO,配制成100 mmol/L的储存液,使用时稀释至所需浓度)。

1.2 细胞培养、Res处理和分组

LO2用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基、SMMC-7721细胞用含10%胎牛血清的DMEM高糖培养基,置于37 $^{\circ}$ C、5% CO₂的培养箱中培养,待细胞汇合度达80%时进行细胞传代。分别用0、20、40、80 μ mol/L的Res处理SMMC-7721细胞24、48、72 h,实验分为Res 0 μ mol/L组(培养基中含0.1% DMSO)、Res 20 μ mol/L组、Res 40 μ mol/L组和Res 80 μ mol/L组。

1.3 qPCR法检测Res对SMMC-7721细胞中PRMT5 mRNA表达的影响

TRIzol法提取LO2、SMMC-7721细胞以及Res处理的SMMC-7721细胞中的总RNA,用试剂盒将RNA反转录为cDNA,然后进行qPCR检测,qPCR反应参数:预变性,95 $^{\circ}$ C 10 min,循环次数1;变性,95 $^{\circ}$ C 15 s,循环次数40;退火延伸,60 $^{\circ}$ C 60 s,循环次数40;溶解曲线采集,95 $^{\circ}$ C 15 s,60 $^{\circ}$ C 60 s,循环次数1。以GAPDH为内参基因,用2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法计算PRMT5 mRNA的相对表达量。PRMT5上游引物序列为5'-TGATTGACAACAACCGCTAT-3',下游引物序列为5'-GGG AAGAGGATGGGAAAC-3'; GAPDH上游引物序列为5'-TCAAGAAGGTGGTGAAGCAGG-3',下游引物序列为5'-TCAAAGGTGGAGGAGTGGGT-3'。

1.4 MTT法检测Res对SMMC-7721细胞增殖能力的影响

取对数生长期细胞,消化、离心后制成细胞悬液,计数后稀释悬液,细胞密度为1 \times 10⁵个/mL。铺于96孔板中,每孔含1 \times 10⁴个细胞,细胞贴壁后按1.2中方法用Res处理SMMC-7721细胞,24、48和72 h后在各孔中加入20 μ L的0.5% MTT溶液,继续培养4 h,用酶标仪在490 nm处检测光密度(D)值,以D值代表细胞的增殖能力。细胞存活率=(实验组D值-空白组D值)/(对照组D值-空白组D值) \times 100%。

1.5 Transwell实验检测Res对SMMC-7721细胞侵袭能力的影响

将Matrigel基质胶用基础培养基1:8稀释后,取100 μ L均匀涂抹于Transwell小室上室底,37 $^{\circ}$ C培养箱中放置1 h。用基础培养基重悬对数生长期细胞,调整细胞密度为1 \times 10⁵个/mL,上室每孔加入2 \times 10⁴个细胞,按1.2中方法用Res处理SMMC-7721细胞,在下室加入650 μ L含10%胎牛血清的完全培养基,处理48 h后用0.5%结晶紫染色,清除上室中未侵袭的细胞,于显微镜下观察、拍照和计数。

1.6 流式细胞术检测Res对SMMC-7721细胞周期及凋亡的影响

取对数生长期SMMC-7721细胞接种于60 mm²培养皿中,每皿加入2 \times 10⁴个细胞,按1.2中方法,用Res处理SMMC-7721细胞后,收集细胞,按照细胞周期与细胞凋亡检测试剂盒及Annexin V-FITC/PI双染细胞凋亡检测试剂盒步骤进行细胞染色,于流式细胞仪上检测细胞周期及凋亡情况。

1.7 WB法检测Res对SMMC-7721细胞中PRMT5、cyclin D1蛋白表达的影响

SMMC-7721细胞接种于6孔板,每组设立3个复孔,按1.2中方法用Res处理SMMC-7721细胞后,提

取各组细胞中的总蛋白,使用BCA蛋白浓度检测试剂盒检测蛋白浓度后配平,根据检测蛋白分子量大小配制相应的分离胶及浓缩胶,样品上样量为40 μg ,恒压80 V下进行电泳,待预染蛋白条带到达分离胶处后改用恒压180 V电泳至凝胶底部,以恒流300 mA转膜120 min。1%的BSA室温摇床封闭PVDF膜2 h,加入PRMT5(1:1 000)、cyclin D1(1:1 000)、cyclin E1(1:1 000)、GAPDH(1:1 000)于4 $^{\circ}\text{C}$ 下处理过夜,洗膜后室温下加入二抗处理2 h,洗去二抗后加入ECL显影液显影。用ImageJ软件分析胶片灰度值。

1.8 统计学处理

用SPSS23.0软件对数据进行处理。符合正态分布的计量数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

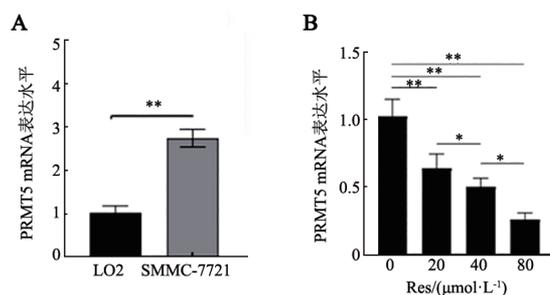
2 结果

2.1 PRMT5在SMMC-7721细胞中呈高表达且Res能明显降低其在细胞中的表达

qPCR法检测结果(图1A)显示,与LO2细胞比较,PRMT5在SMMC-7721细胞中呈高表达($P<0.01$);各Res处理组SMMC-7721细胞中PRMT5 mRNA的表达水平均明显下降(均 $P<0.01$)。

2.2 Res明显抑制SMMC-7721细胞的增殖能力

MTT法检测结果(图2A)显示,与对照组比较,Res处理后各组LO2细胞的存活率均无明显变化(均 $P>0.05$),表明Res对正常肝细胞LO2无明显细胞毒性;与对照组比较,Res处理后各组SMMC-7721细胞存活率均显著下降(图2B,均 $P<0.01$),且存活率呈浓度和时间依赖性趋势。



A: PRMT5 mRNA在LO2和SMMC-7721细胞中的表达; B: 不同浓度Res处理SMMC-7721细胞后PRMT5 mRNA的表达。

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

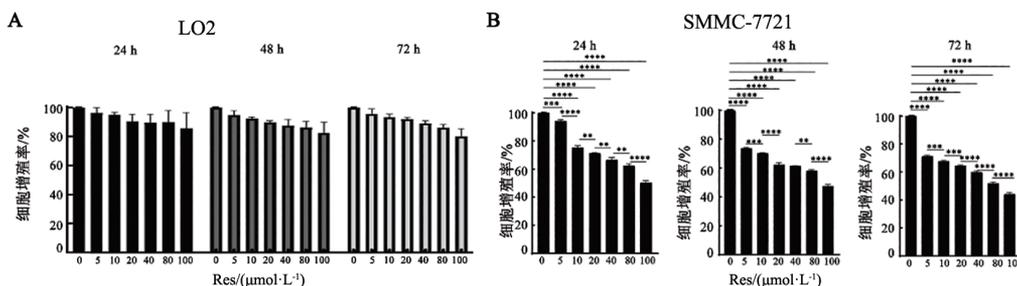
图1 PRMT5在SMMC-7721细胞中呈高表达且Res明显抑制其在SMMC-7721细胞中的表达

2.3 Res可明显抑制SMMC-7721细胞的侵袭能力

Transwell实验检测结果(图3)显示,与对照组(709 \pm 47.30)个比较,Res处理SMMC-7721细胞48 h后,各组的侵袭细胞数[20 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 组(330.67 \pm 47.29)个、40 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 组(111 \pm 11.37)个、80 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 组(80.33 \pm 5.24)个]均明显降低(均 $P<0.05$)。实验结果说明,Res能明显抑制SMMC-7721细胞的侵袭能力。

2.4 Res可阻滞SMMC-7721细胞周期于G2/M期并促进其凋亡

流式细胞术检测结果显示,与对照组比较,Res处理各组SMMC-7721细胞中G0/G1的细胞数量均明显增多(图4A, $P<0.05$);与对照组比较,Res处理各组SMMC-7721细胞的凋亡细胞数均明显增加(图4B, $P<0.05$),实验结果说明,Res可使SMMC-7721细胞阻滞于G0/G1期,且促进其凋亡。



A、B: 不同浓度Res对LO2(A)和SMMC-7721细胞(B)增殖活力的影响。** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$ 。

图2 Res对LO2和SMMC-7721细胞增殖能力的影响

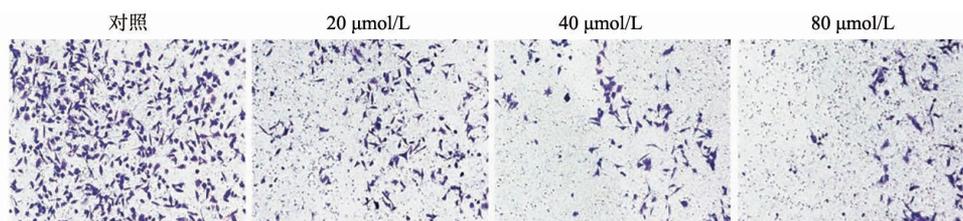
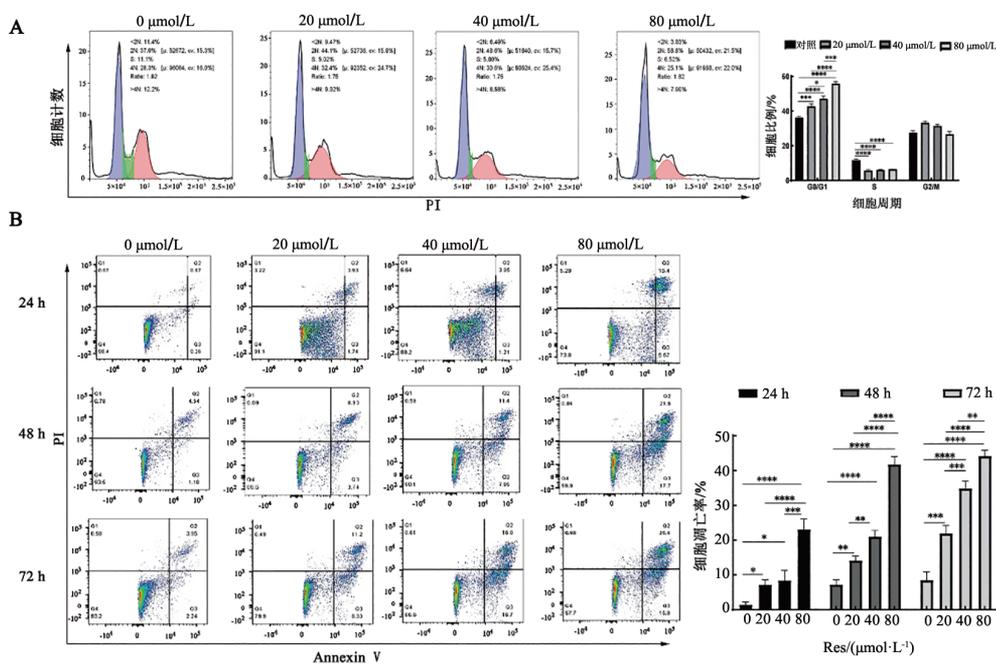


图3 Res对SMMC-7721细胞侵袭能力的影响($\times 200$)



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$.

图4 流式细胞术检测 Res 对 SMMC-7721 细胞周期(A)和凋亡(B)的影响

2.4 Res 明显降低 SMMC-7721 细胞中 PRMT5、cyclin D1、cyclin E1 蛋白的表达水平

WB 法检测结果(图5)显示,与对照组比较,Res 处理 48 h 后各组 SMMC-7721 细胞中 PRMT5、cyclin D1 和 cyclin E1 蛋白表达水平均显著降低(均 $P < 0.01$)。结果说明,Res 可能通过抑制 PRMT5、cyclin D1 和 cyclin E1 蛋白的表达,进而影响 SMMC-7721 细胞的周期。

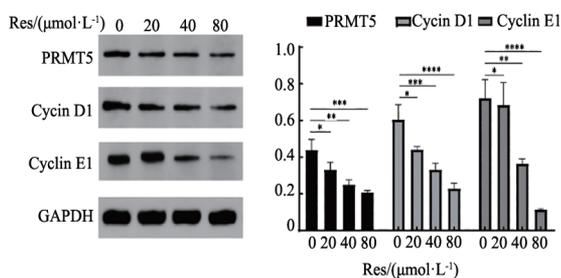


图5 Res 对 SMMC-7721 细胞中 PRMT5、cyclin D1、cyclin E1 蛋白表达的影响

3 讨论

肝癌是常见恶性肿瘤之一,居全球癌症发病数第 6 位,癌症病死数的第 3 位^[10],据统计,全球的新发肝癌病例占总癌症病例的 4.69%,肝癌疾病负担总体仍较严重^[11]。晚期恶性肝癌患者的生存率低,靶向治疗是其治疗的新方法,寻找更多与肝癌相关的特异性靶点对肝癌临床治疗具有重要意义^[12]。研究^[13]发现,PRMT5 参与了肝癌的发生发展过程,与肝癌细胞的增殖、周期、侵袭、凋亡有关。PRMT5 是一种重要的 II 型 PRMT,主

要通过以下几种方式参与肿瘤的发生发展:(1)作为甲基化修饰酶通过甲基化修饰影响肿瘤细胞的生物活性或影响相关基因的转录调控;(2)作为转录辅助因子影响下游基因的表达调控;(3)作为剪切因子影响癌细胞全基因组水平的 RNA 剪切图谱^[14]。有研究^[15]发现,在肝癌细胞中,PRMT5 的表达显著上调,在肝癌组织中,PRMT5 表达与患者肿瘤大小呈正相关,与患者生存率呈负相关,与高复发率呈正相关,且 PRMT5 的过表达与肝癌分期高和不良预后有关,提示 PRMT5 可能是肝癌不良预后的肿瘤标志物和潜在的分子治疗的生物靶点。周健等^[16]研究发现,敲低 PRMT5 的表达可以促进肝癌细胞的凋亡。张允历等^[15]研究证明,敲减 PRMT5 的表达能明显抑制肝癌细胞的增殖能力,诱导细胞发生凋亡。相关研究结果^[17-18]显示,PRMT5 在肝癌细胞中高表达与肝癌的恶性程度以及侵袭和发展预后密切相关,PRMT5 在肝癌细胞中高水平表达同样可以作为肝癌预后的潜在风险预测重要指标。LI 等^[19]的研究发现,在 Res 处理后,PRMT5 的抑制或下调进一步降低了 AKT/GSK3 β 磷酸化和下游靶标细胞周期蛋白 cyclin D1 和 cyclin E1 的表达。在本研究中,SMMC-7721 细胞中 PRMT5 表达显著高于正常肝细胞,说明 PRMT5 可能在肝胆管癌的发生发展中发挥作用。Res 处理 SMMC-7721 细胞后,PRMT5 表达显著降低,同时抑制了其下游靶标细胞周期蛋白(cyclin D1 和 cyclin E1)的表达,此时细胞的增殖、周期及侵袭能力受到明显抑制,推测 Res 可通过调控 PRMT5 表达抑制 SMMC-7721 细胞的增殖及侵袭,促进细胞的凋亡。

Res是一种天然的多酚类化合物,其抗肿瘤作用备受关注,Res的抗肿瘤机制可能是促进肿瘤凋亡及抑制肿瘤细胞的侵袭等,以往的研究^[20-21]发现,Res对肺癌、肝癌、肠癌、胃癌、乳腺癌等多种肿瘤具有明显的抑制作用。本研究结果表明,不同浓度的Res作用于SMMC-7721细胞后,均对细胞增殖及侵袭能力表现出明显的抑制作用,而且随着Res浓度增加,抑制细胞的效果显著增加。此外,不同浓度的Res处理SMMC-7721细胞后,使其细胞周期阻滞于G0/G1期,且细胞凋亡率显著增加,发挥了抑制SMMC-7721细胞增殖及促进凋亡的作用,与吴虹杰等^[22]在膀胱癌细胞中进行的研究结果基本一致。另外,本研究结果还显示,不同浓度的Res处理SMMC-7721细胞后,细胞侵袭能力下降。

综上所述,Res可抑制SMMC-7721细胞的增殖、侵袭能力,诱导其凋亡,其作用机制可能与下调PRMT5的表达相关,说明PRMT5可能是治疗肝胆管癌的潜在靶点。

[参考文献]

- [1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, *et al.* Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J*, 2021, 134(7): 783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [2] 陈旭, 李凤录, 邢晓艺, 等. 白藜芦醇的药理活性研究进展[J]. *药学研究*, 2020, 39(5): 284-288. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2020.05.009.
- [3] 高凯霞, 吴福玲. 白藜芦醇在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. *国际医药卫生导报*, 2021, 27(24): 3798-3801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2021.24.012.
- [4] TONG K, WANG P, LI Y, *et al.* Resveratrol inhibits hepatocellular carcinoma progression through regulating exosome secretion[J]. *Cur Med Chem*, 2024, 31(15): 2107-2118. DOI: 10.2174/0929867331666230914090053.
- [5] ALKHARASHI N A. Efficacy of resveratrol against breast cancer and hepatocellular carcinoma cell lines[J]. *Saudi Med J*, 2023, 44(3): 246-252. DOI: 10.15537/smj.2023.44.3.20220768.
- [6] MOGHADAM D, ZAREI R, VAKILI S, *et al.* The effect of natural polyphenols Resveratrol, Gallic acid, and Kuromanin chloride on human telomerase reverse transcriptase (hTERT) expression in HepG2 hepatocellular carcinoma: role of SIRT1/Nrf2 signaling pathway and oxidative stress[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 50(1): 77-84. DOI: 10.1007/s11033-022-08031-7.
- [7] 沈昊, 张玲, 刘修恒. PRMTs在肿瘤发生、发展中的作用及机制[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(1): 45-51. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.01.009.
- [8] 何伶俐, 邹成, 贺琴菊, 等. PRMT5在癌症中的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2021, 43(3): 662-674. DOI: 10.11844/cjcb.2021.03.0021.
- [9] KIM H, RONAI ZA. PRMT5 function and targeting in cancer[J]. *Cell Stress*, 2020, 4(8): 199-215. DOI: 10.15698/cst2020.08.228.
- [10] 王瑞华, 胡明, 杨之雨, 等. 2000—2020年全球肝癌发病和死亡状况和未来流行趋势: GLOBOCAN数据分析[J]. *中华肝病杂志*, 2023, 31(3): 271-280. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221127-00579.
- [11] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 等. 全球肝癌2020年流行病学现状[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(5): 322-328. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2022.05.03.
- [12] 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中华外科杂志*, 2022, 60(4): 273-309. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-2022-02-17-00068.
- [13] 刘小军, 陈金晖, 张岚. 精氨酸甲基转移酶抑制剂1通过下调蛋白质精氨酸甲基转移酶5表达抑制肝细胞癌生长[J]. *中国药师*, 2019, 22(3): 434-438. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.03.011.
- [14] 张允历, 葛璐, 陆瑛, 等. PRMT5对肝癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. *中国细胞生物学学报*, 2015, 37(12): 1639-1645. DOI: 10.11844/cjcb.2015.12.0301.
- [15] SHIMIZU D, KANDA M, SUGIMOTO H, *et al.* The protein arginine methyltransferase 5 promotes malignant phenotype of hepatocellular carcinoma cells and is associated with adverse patient outcomes after curative hepatectomy[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2): 381-386. DOI: 10.3892/ijo.2017.3833.
- [16] 周健, 陈雪健, 王伟, 等. 沉默PRMT5基因对人肝癌细胞生物学行为的影响[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2020, 34(3): 208-213. DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2020.03.004.
- [17] 朱凯, 战昊, 代智, 等. 蛋白质精氨酸甲基化转移酶5在肝细胞肝癌中的表达及其临床意义[J]. *中国临床医学*, 2018, 25(5): 710-715. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180473.
- [18] ZHANG B L, DONG S H, LI Z X, *et al.* Targeting protein arginine methyltransferase 5 inhibits human hepatocellular carcinoma growth via the downregulation of beta-catenin[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 349[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541651/>. DOI: 10.1186/s12967-015-0721-8.
- [19] CHATTERJEE B, GHOSH K, KANADE S R. Resveratrol modulates epigenetic regulators of promoter histone methylation and acetylation that restores BRCA1, p53, p21^{CIP1} in human breast cancer cell lines[J]. *BioFactors*, 2019, 45(5): 818-829. DOI: 10.1002/biof.1544.
- [20] YAN Y, ZHOU C C, LI J, *et al.* Resveratrol inhibits hepatocellular carcinoma progression driven by hepatic stellate cells by targeting Gli-1[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 434(1/2): 17-24. DOI: 10.1007/s11010-017-3031-z.
- [21] 张栋, 杨小杰, 雒启东, 等. 白藜芦醇抑制膀胱癌细胞体外侵袭能力的研究[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2019, 24(10): 855-858. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2019.10.016.
- [22] 吴虹杰, 卓亚, 周艳彩, 等. circ LARP4对肝癌细胞增殖、周期和侵袭的影响及其机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2022, 39(8): 1504-1507. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20220105-01004.

[收稿日期] 2023-12-05

[修回日期] 2024-02-15

[本文编辑] 向正华