

丙泊酚对肝癌 HepG2 细胞侵袭的影响

李文星^{1,2,3*}, 李锦成^{1,2,3#}(1.天津医科大学肿瘤医院麻醉科,天津 300060;2.国家肿瘤临床医学研究中心,天津 300060;3.天津市肿瘤防治重点实验室,天津 300060)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)07-0899-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.07.11

摘要 目的:研究丙泊酚对肝癌 HepG2 细胞侵袭的影响。方法:以 0(阴性对照)、1、3、10 μg/ml 丙泊酚作用于肝癌 HepG2 细胞 48 h 后,采用 MTT 法检测细胞活力,Transwell 法检测细胞侵袭能力,Western blot 法检测基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、MMP-9、E-钙黏附素(E-cadherin)、锌指转录因子(Snail)的表达及核因子-κB p65(NF-κB p65)磷酸化水平。结果:与阴性对照比较,1、3、10 μg/ml 丙泊酚能降低 HepG2 细胞活力和侵袭能力,下调 NF-κB p65 磷酸化水平和 Snail 表达,上调 E-cadherin 表达($P<0.01$);3、10 μg/ml 丙泊酚能下调 MMP-2、MMP-9 表达($P<0.01$)。上述效果均呈浓度依赖性($P<0.01$)。结论:丙泊酚能抑制肝癌 HepG2 细胞侵袭,其机制可能与抑制 NF-κB/Snail 信号通路有关。
关键词 丙泊酚;肝癌 HepG2 细胞;侵袭;基质金属蛋白酶;E-钙黏蛋白;锌指转录因子;核因子-κB

Effects of Propofol on Hepatoma Carcinoma HepG2 Cell Invasion

LI Wenxing^{1,2,3}, LI Jincheng^{1,2,3} (1.Dept. of Anesthesiology, Tianjin Medical University Cancer Hospital, Tianjin 300060, China; 2.National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; 3.Tianjin Key Lab of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of propofol on invasion of hepatoma carcinoma HepG2 cell. METHODS: MTT method was used to detect the viability of HepG2 cells which were cultured with 0 (negative control), 1, 3 and 10 μg/ml propofol for 48 h. The ability of cell invasion was detect by Transwell method. The phosphorylation level of nuclear factor-κB p65 (NF-κB p65) and the expression of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2), MMP-9, E-cadherin and Snail were detected by Western blot method. RESULTS: Compared with negative control, 1, 3, 10 μg/ml propofol inhibited the cell viability and invasion, down-regulated the expression of Snail and the phosphorylation level of NF-κB p65, and up-regulated the expression of E-cadherin ($P<0.01$). 3, 10 μg/ml propofol down-regulated the expression of MMP-2 and MMP-9 ($P<0.01$). Above effects depended on drug concentration ($P<0.01$). CONCLUSIONS: Propofol can suppress HepG2 invasion, which might be related to the inhibition of NF-κB / Snail signal pathway.
KEYWORDS Propofol; Hepatoma carcinoma HepG2 cells; Invasion; MMP; E-cadherin; Snail; NF-κB

磷酸化水平,能显著抑制前列腺癌细胞的增殖^[6]。
本研究结果表明,12.5、25、50 μmol/L 坦索罗辛能显著抑制 PC-3 细胞活力,25、50 μmol/L 坦索罗辛能显著诱导细胞凋亡,提示一定浓度的坦索罗辛能显著诱导细胞凋亡。通过 Western blot 法检测进一步发现,Akt、mTOR、p70S6K 及 4E-BP1 磷酸化水平都显著降低,说明坦索罗辛可能作为 Akt/mTOR 通路的抑制剂,从而使此通路失活,抑制 PC-3 细胞增殖并诱导细胞凋亡。

参考文献

[1] 王晖,周玉生,郑兴.染料木素防治前列腺癌的研究进展[J].中国药房,2013,24(3):279.
[2] Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates[J]. Clin Epidemiol, 2012, doi:10.2147/CLEP.S16747.
[3] 张盛龙.坦索罗辛在晚期前列腺癌中应用的疗效观察及安全性[J].中国实用医药,2014,9(29):139.
[4] 贾艳菊,李晖. PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路与前列腺癌关系的研究进展[J].药学与临床研究,2015,23(2):160.

[5] Fransecky L, Mochmann LH, Baldus CD. Outlook on PI3K/AKT/mTOR inhibition in acute leukemia[J]. Mol Cell Ther, 2015, doi:10.1186/s40591-015-0040-8.
[6] Dai B, Kong YY, Ye DW, et al. Activation of the mammalian target of rapamycin signalling pathway in prostate cancer and its association with patient clinicopathological characteristics[J]. BJU Int, 2009, 104(7):1 009.
[7] Chee KG, Longmate J, Quinn DI, et al. The AKT inhibitor perifosine in biochemically recurrent prostate cancer: a phase II California/Pittsburgh cancer consortium trial[J]. Clin Genitourin Cancer, 2007, 5(7):433.
[8] 陈美霓,郭巍,王爱红.前列腺癌组织中 HIF-1α、Bcl-2、Bax 蛋白表达及意义[J].山东医药,2014,54(36):42.
[9] Lin TH, Chen WC, Wu HC, et al. Induction of apoptosis in human DU145 prostate cancer cells by KHC-4 treatment[J]. Chin J Physiol, 2014, 57(2):99.
[10] Faraj SF, Albadine R, Chaux A, et al. Activation of mammalian target of rapamycin signaling pathway markers in minute adenocarcinoma of the prostate[J]. Urology, 2013, 82(5):1 083.

* 医师,硕士。研究方向:肿瘤患者麻醉。电话:022-23340123-5701。E-mail: mrlitjin@163.com
通信作者:主任医师。研究方向:肿瘤患者麻醉。电话:022-23340123-5701。E-mail: 85303800@qq.com

(收稿日期:2015-08-27 修回日期:2015-10-13)
(编辑:邹丽娟)

肝细胞肝癌(HCC)是原发性肝癌的主要形式,是位居世界第5位的常见实体瘤。接受肝切除术的患者易出现复发现象,且导致患者病死率较高、预后不良,其主要原因在于HCC的侵袭转移^[1]。因此,一定程度上抑制HCC侵袭转移,对有效防治HCC、提高HCC的治疗水平具有重要作用。

丙泊酚,化学名称为2,6-双异丙酚,是一种静脉麻醉药,因起效快、苏醒迅速、平稳、副作用少而被广泛应用于临床上各种恶性肿瘤患者手术的麻醉诱导、麻醉维持以及术后重症加强护理病房(ICU)的镇静。近年来丙泊酚也被逐渐用于肿瘤的防治,主要集中于肝癌、胃癌、前列腺癌、肺腺癌^[2-3]。已有报道,丙泊酚能显著诱导人肝癌SMCC-7721细胞凋亡,并下调血管内皮生长因子(VEGF)及胞间黏附因子1(ICAM-1)的表达^[3];能降低Wistar大鼠肝癌细胞中B淋巴细胞瘤2(Bcl-2)/Bax比值,促进肝癌细胞凋亡,抑制肝癌细胞增殖^[4]。此外也有报道,丙泊酚能显著抑制人肝癌HepG2细胞的克隆形成、迁移及侵袭^[6]。但丙泊酚对于肝癌细胞侵袭能力的影响及其具体机制报道较少,所以本研究将探讨丙泊酚对肝癌HepG2细胞侵袭能力的影响及具体机制。

1 材料

1.1 仪器

Eclipse TS100倒置光学显微镜(日本Nikon公司);Chemidoc™ XRS凝胶成像系统(美国Bio-Rad公司);Multiskan MK3酶标仪;Maxi Mix II 涡旋振荡器(美国Thermo公司)。

1.2 药品与试剂

丙泊酚注射剂(美国AstraZeneca公司,批号:FD834,规格:20 ml:0.2 g);MTT、结晶紫(美国Sigma公司);兔抗基质金属蛋白酶2(MMP-2)、MMP-9、E-钙黏附素(E-cadherin)、锌指转录因子(Snail)、核因子-κB p65(NF-κB p65)、磷酸化NF-κB p65(p-NF-κB p65)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体(美国Epitomics公司);二喹啉甲酸(BCA)试剂盒(碧云天生物技术有限公司,批号:P0010)。

1.3 细胞株

HepG2细胞购于中国科学院上海细胞库;培养于含10%胎牛血清的DMEM培养基中。

1.4 其他

Transwell 细胞培养小室(美国Corning公司,批号:3422)。

2 方法

2.1 MTT 法检测细胞活力

将处于生长对数期的HepG2细胞消化,并调整细胞密度为 $6 \times 10^3 \text{ ml}^{-1}$,取200 μl接种于96孔板,于37℃、5% CO₂培养箱中培养48 h。以0(阴性对照)、1、3、10 μg/ml丙泊酚作用于细胞48 h后,每孔加MTT(5 mg/ml)20 μl,4 h后,弃上清,并每孔加入二甲基亚砜(DMSO)150 μl,10 min后,用酶标仪于570 nm波长处测定光密度(OD)。每组试验重复3次。

2.2 Traswell 法检测细胞侵袭能力

将Matrigel胶均匀平铺于Transwell小室的微膜(8 μm)上,制成凝胶备用。将处于生长对数期的HepG2细胞消化,并调整细胞密度为 $6 \times 10^3 \text{ ml}^{-1}$,取1 ml接种于6孔板,于37℃、5% CO₂培养箱中培养48 h。以0(阴性对照)、1、3、10 μg/ml丙泊酚作用于细胞48 h,常规消化细胞,加入至Transwell上室,下室加入含5%胎牛血清的DMEM培养基,继续培养24 h。

取出Transwell小室,洗涤,多聚甲醛固定,结晶紫染色。被染色的细胞浆呈紫色,倒置光学显微镜下计数5个视野穿膜细胞(穿膜的细胞显紫色,是活细胞)个数,计算平均每个视野的细胞数,即表示细胞的侵袭能力。每组试验重复3次。

2.3 Western blot 法检测细胞中 NF-κB p65 磷酸化水平及 MMP-2、MMP-9、E-cadherin、Snail 蛋白表达

将处于生长对数期的HepG2细胞消化,并调整细胞密度为 $6 \times 10^3 \text{ ml}^{-1}$,取1 ml接种于6孔板,于37℃、5% CO₂培养箱中培养48 h。以0(阴性对照)、1、3、10 μg/ml丙泊酚作用于细胞48 h后,刮下细胞,以离心半径为15 cm(下同)、10 000 r/min离心10 min,收集沉淀加入适量的RIPA裂解液,每隔10 min置于涡旋振荡器中振荡30 s,40 min后,于4℃下10 000 r/min离心10 min,小心吸取上清,即可获得总蛋白。根据BCA试剂盒对蛋白浓度进行测定。蛋白上样,进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,湿法转膜。将膜浸入一抗(兔抗MMP-2、MMP-9、E-cadherin、Snail、NF-κB p65、p-NF-κB p65、GADPH,稀释比例1:100)溶液孵育,4℃过夜;漂洗后,浸入二抗溶液[辣根过氧化物酶标记山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)(H+L),稀释比例1:500]中室温孵育1~2 h。将膜取出漂洗,在膜上滴加增强化学发光液,在凝胶成像系统中曝光。用Quantity One软件对各抗体条带灰度值进行统计,每组试验重复3次。以MMP-2、MMP-9、E-cadherin、Snail与GADPH灰度值的比值表示相应蛋白的相对表达量。以p-NF-κB p65及NF-κB p65灰度值的比值表示NF-κB p65的磷酸化水平。

2.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用t检验,多组间用单因素方差分析(One-way ANOVA)。P<0.05为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 细胞活力

与阴性对照比较,1、3、10 μg/ml的丙泊酚作用后HepG2细胞活力降低(P<0.01);与1 μg/ml丙泊酚比较,3、10 μg/ml的丙泊酚作用后HepG2细胞活力降低(P<0.01);与3 μg/ml丙泊酚比较,10 μg/ml的丙泊酚作用后HepG2细胞活力降低(P<0.01)。不同质量浓度丙泊酚作用后HepG2细胞活力检测结果见表1。

表1 不同质量浓度丙泊酚作用后 HepG2 细胞活力、侵袭能力的检测结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 1 Determination results of HepG2 cell viability, invasion after treated with different concentrations of propofol($\bar{x} \pm s, n=3$)

丙泊酚质量浓度, μg/ml	细胞活力(OD值)	细胞侵袭能力(细胞个数)
0(阴性对照)	0.735±0.073	129.7±9.3
1	0.665±0.034*	110.4±8.0*
3	0.542±0.032**	85.5±7.6**
10	0.357±0.021***	58.9±5.8***

注:与阴性对照比较,*P<0.01;与1 μg/ml丙泊酚比较,*P<0.01;与3 μg/ml丙泊酚比较,*P<0.01

Note: vs. negative control, *P<0.01; vs. 1 μg/ml propofol, *P<0.01; vs. 3 μg/ml propofol, *P<0.01

3.2 细胞侵袭能力

与阴性对照比较,1、3、10 μg/ml的丙泊酚作用后HepG2细

胞侵袭数目减少($P<0.01$);与1 $\mu\text{g/ml}$ 丙泊酚比较,3、10 $\mu\text{g/ml}$ 的丙泊酚作用后 HepG2 细胞侵袭数目减少($P<0.01$);与3 $\mu\text{g/ml}$ 丙泊酚比较,10 $\mu\text{g/ml}$ 的丙泊酚作用后细胞 HepG2 细胞侵袭数目减少($P<0.01$)。不同质量浓度丙泊酚作用后 HepG2 细胞侵袭情况的显微镜图见图1,检测结果表1。

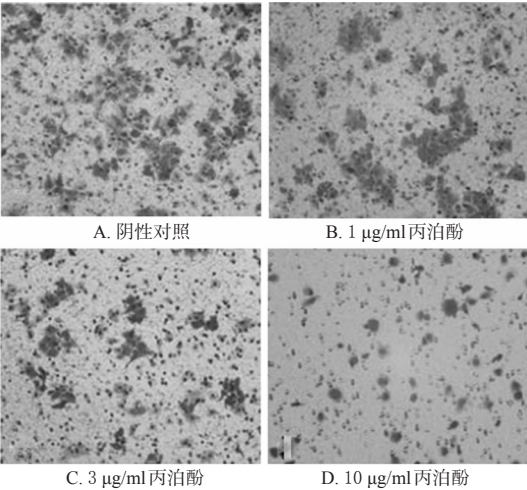


图1 不同质量浓度丙泊酚作用后 HepG2 细胞侵袭情况的显微镜图($\times 200$)

Fig 1 Micrograms of HepG2 cell invasion after treated with different concentrations of propofol($\times 200$)

3.3 细胞中 MMP-2、MMP-9 蛋白表达

与阴性对照和1 $\mu\text{g/ml}$ 丙泊酚比较,3、10 $\mu\text{g/ml}$ 丙泊酚作用后 HepG2 细胞中 MMP-2、MMP-9 蛋白表达降低($P<0.01$);与3 $\mu\text{g/ml}$ 丙泊酚比较,10 $\mu\text{g/ml}$ 丙泊酚作用后 HepG2 细胞中 MMP-2 蛋白表达降低($P<0.01$)。不同质量浓度丙泊酚作用后 HepG2 细胞中 MMP-2、MMP-9 蛋白表达的电泳图见图2,检测结果表2。

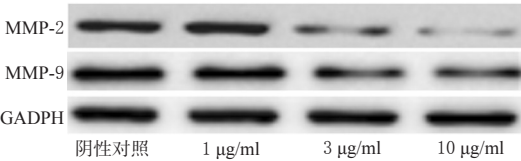


图2 不同质量浓度丙泊酚作用后 HepG2 细胞中 MMP-2、MMP-9 蛋白表达的电泳图

Fig 2 Electrophoretograms of the expression of MMP-2 and MMP-9 protein in HepG2 cells after treated with different concentrations of propofol

3.4 细胞中 E-cadherin、Snail 蛋白表达

与阴性对照比较,1、3、10 $\mu\text{g/ml}$ 的丙泊酚作用后 HepG2 细胞中 E-cadherin 蛋白表达增强,Snail 蛋白表达减弱($P<0.01$);与1 $\mu\text{g/ml}$ 丙泊酚比较,3、10 $\mu\text{g/ml}$ 的丙泊酚作用后 HepG2 细胞中 E-cadherin 蛋白表达增强,10 $\mu\text{g/ml}$ 的丙泊酚作用后 HepG2 细胞中 Snail 蛋白表达减弱($P<0.01$);与3 $\mu\text{g/ml}$ 丙泊酚比较,10 $\mu\text{g/ml}$ 的丙泊酚作用后 HepG2 细胞中 E-cadherin 蛋白表达增强,Snail 蛋白表达减弱($P<0.01$)。不同质量浓度丙泊酚作用后 HepG2 细胞中 E-cadherin、Snail 蛋白表达的电泳图见图3,检测结果表3。

3.5 细胞中 NF- κ B p65 磷酸化水平

与阴性对照比较,1、3、10 $\mu\text{g/ml}$ 的丙泊酚作用后 HepG2 细

表2 不同质量浓度丙泊酚作用后 HepG2 细胞中 MMP-2、MMP-9 蛋白表达的检测结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 2 The expression of MMP-2 and MMP-9 protein in HepG2 cells after treated with different concentrations of propofol($\bar{x} \pm s, n=3$)

丙泊酚质量浓度, $\mu\text{g/ml}$	MMP-2/GADPH	MMP-9/GADPH
0(阴性对照)	0.987 ± 0.011	1.032 ± 0.118
1	0.989 ± 0.021	1.005 ± 0.079
3	$0.350 \pm 0.034^{**}$	$0.495 \pm 0.043^{**}$
10	$0.208 \pm 0.016^{**\Delta}$	$0.478 \pm 0.015^{**}$

注:与阴性对照比较, $^{*}P<0.01$;与1 $\mu\text{g/ml}$ 丙泊酚比较, $^{*}P<0.01$;与3 $\mu\text{g/ml}$ 丙泊酚比较, $^{\Delta}P<0.01$

Note: vs. negative control, $^{*}P<0.01$; vs. 1 $\mu\text{g/ml}$ propofol, $^{*}P<0.01$; vs. 3 $\mu\text{g/ml}$ propofol, $^{\Delta}P<0.01$

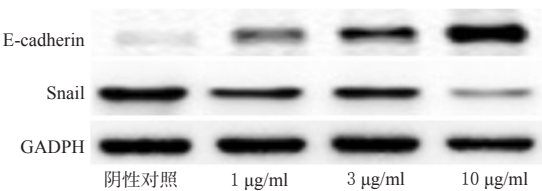


图3 不同质量浓度丙泊酚作用后 HepG2 细胞中 E-cadherin、Snail 蛋白表达的电泳图

Fig 3 Electrophoretograms of the expressions of E-cadherin and Snail protein in HepG2 cells after treated with different concentrations of propofol

表3 不同质量浓度丙泊酚作用后 HepG2 细胞中 E-cadherin、Snail 蛋白表达及 NF- κ B p65 磷酸化水平的检测结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 3 The expression of E-cadherin, Snail protein and the phosphorylation level of NF- κ B p65 in HepG2 cell after treated with different concentrations of propofol($\bar{x} \pm s, n=3$)

丙泊酚质量浓度, $\mu\text{g/ml}$	E-cadherin/GADPH	Snail/GADPH	p-NF- κ B p65/NF- κ B p65
0(阴性对照)	0.213 ± 0.020	0.999 ± 0.081	1.385 ± 0.112
1	$0.334 \pm 0.021^{*}$	$0.491 \pm 0.043^{*}$	$1.097 \pm 0.085^{*}$
3	$0.528 \pm 0.054^{**}$	$0.495 \pm 0.035^{*}$	$0.345 \pm 0.030^{**}$
10	$1.238 \pm 0.117^{**\Delta}$	$0.287 \pm 0.019^{**\Delta}$	$0.332 \pm 0.025^{**}$

注:与阴性对照比较, $^{*}P<0.01$;与1 $\mu\text{g/ml}$ 丙泊酚比较, $^{*}P<0.01$;与3 $\mu\text{g/ml}$ 丙泊酚比较, $^{\Delta}P<0.01$

Note: vs. negative control, $^{*}P<0.01$; vs. 1 $\mu\text{g/ml}$ propofol, $^{*}P<0.01$; vs. 3 $\mu\text{g/ml}$ propofol, $^{\Delta}P<0.01$

胞中 NF- κ B p65 磷酸化水平降低($P<0.01$);与1 $\mu\text{g/ml}$ 丙泊酚比较,3、10 $\mu\text{g/ml}$ 的丙泊酚作用后 HepG2 细胞中 NF- κ B p65 磷酸化水平降低($P<0.01$)。不同质量浓度丙泊酚作用后 HepG2 细胞中 NF- κ B p65 磷酸化水平的电泳图见图4,检测结果见表3。

4 讨论

众多因素会导致恶性肿瘤的术后不良及复发,麻醉可能是其中一种。丙泊酚是一种快效的静脉麻醉药,主要通过肝脏代谢,形成醌醇结合物后迅速从尿中排出,被广泛地应用于各种肿瘤手术的麻醉中。已有报道,血浆中3~8 $\mu\text{g/ml}$ 的丙泊酚能够显著抑制人肿瘤细胞的侵袭^[5]。MMPs是降解细胞外基质的最重要的蛋白水解酶,在细胞肿瘤侵袭和转移中发挥重

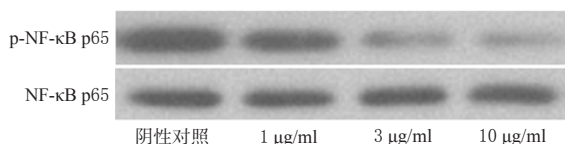


图4 不同质量浓度丙泊酚作用后 HepG2 细胞中 NF-κB p65 磷酸化水平的电泳图

Fig 4 Electrophoretograms of the phosphorylation level of NF-κB p65 in HepG2 cell after treated with different concentrations of propofol

要作用。MMP-2 不仅可以降解细胞外基质中的明胶Ⅳ型胶原等,有利于肿瘤细胞沿着受损的基底膜向周围浸润,还可以通过新生毛细血管促进肿瘤的侵袭及转移,是恶性肿瘤浸润和侵袭的标志。MMP-9 是由多种细胞分泌的一种蛋白水解酶,是 MMPs 中分子质量最大的酶,能够降解细胞外基质和基底膜,从而增加细胞的运动能力,促进肿瘤的扩散和转移。因此,下调 MMP-2 及 MMP-9 的表达,能显著抑制 HepG2 细胞的侵袭能力。Miao Y 等^[6]发现用丙泊酚处理结肠癌细胞株 LOVO,可通过下调 MMP-2 及 MMP-9 的表达,从而抑制 LOVO 的侵袭能力。Zhang J 等^[7-8]证实丙泊酚既可抑制肝癌 HepG2 细胞中含半胱氨酸氨基蛋白酶 8 (Caspase-8) 及 Caspase-9 活性,从而抑制肿瘤生长并诱导肝癌细胞凋亡,又可通过 miR-199 抑制肝癌 HepG2 细胞中 MMP-9 蛋白的表达,从而降低肿瘤的侵袭能力。这提示丙泊酚能通过下调 MMP-2 及 MMP-9 表达,来抑制肝癌 HepG2 细胞的侵袭能力。本研究结果也正好证实了此推测,3、10 μg/ml 的丙泊酚能显著降低 MMP-2 及 MMP-9 的表达量,从而抑制 HepG2 的侵袭。

众多研究亦证实上皮细胞-间充质转化(EMT)对肿瘤发生、浸润、转移及扩散起着重要作用,并认为在恶性肿瘤细胞发生 EMT 时,是浸润转移的开始。EMT 的分子标志性特征为 E-cadherin 的表达下调和一系列间充质标记物 N-cadherin、Snail 的表达上调。Snail 可通过与 E-cadherin 启动子区的 E-box 序列结合,抑制 E-cadherin 的表达。将 Snail-1 shRNA 及阴性对照转入骨肉瘤细胞 SaOS2 中,发现瘤细胞中 E-cadherin 表达量升高,且细胞迁移及侵袭能力下降;而当 Snail-1 过表达后,瘤细胞中 E-cadherin 表达量下降,且细胞迁移侵袭能力提高,这说明 Snail 能通抑制 E-cadherin 表达来诱导骨肉瘤细胞的迁移侵袭能力^[9]。而 Snail 的表达受 NF-κB 信号通路调控,NF-κB 可通过与人类 Snail 启动子区结合来加强 Snail 的转录。NF-κB 是细胞核转录因子,与肿瘤细胞凋亡、侵袭和转移等关系密切。当受到细胞外界刺激时,可与 IκB 蛋白分离,转入核内,并与靶基因结合,发挥转录调控作用,促进一系列有关肿瘤增殖转移的分子机制的发生,从而增强癌细胞的运动性和侵袭性。并且已有研究证实,通过抑制 EMT 发生及 NF-κB/Snail 信号通路激活,能显著抑制胃腺癌细胞 SGC-7901 的侵袭转移^[10]。因此本研究继续探讨丙泊酚对 NF-κB/Snail 信号通路的影响,结果证实,1、3、10 μg/ml 丙泊酚能显著上调 HepG2 细胞中 E-

cadherin 表达,下调 Snail 表达,并降低 NF-κB p65 磷酸化水平,这说明丙泊酚亦能通过抑制 NF-κB/Snail 信号通路激活,从而抑制 EMT 的形成,最终导致肝癌细胞侵袭能力的抑制。

综上所述,丙泊酚能显著下调 MMP-2 及 MMP-9 的表达,上调 E-cadherin 表达,并通过使 NF-κB/Snail 信号通路失活,最终抑制肝癌细胞 HepG2 的侵袭能力。

参考文献

- [1] Klasser GD, Echandi L, Shannon M. Hepatocellular carcinoma metastasis to the condyle: a case report and review of the literature[J]. *J Am Dent Assoc*, 2014, 145(10): 1 063.
- [2] Wu KC, Yang ST, Hsia TC, *et al*. Suppression of cell invasion and migration by propofol are involved in down-regulating matrix metalloproteinase-2 and p38 MAPK signaling in A549 human lung adenocarcinoma epithelial cells[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(11): 4 833.
- [3] 张斌,黄翔,杨承祥,等.丙泊酚对肝癌细胞株 SMMC-7721 细胞凋亡及 VEGF 和 ICAM-1 表达的影响[J]. *广东医学*, 2012, 33(20): 3 051.
- [4] 连梓敏,曹定睿,王泓源,等.丙泊酚对 Wistar 大鼠肝癌模型中 Bax 与 Bcl-2 表达的影响[J]. *中国医学创新*, 2014, 11(12): 28.
- [5] 刘叶,阮林,刘华.丙泊酚对肝癌细胞 HepG2 生物学行为的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(5): 491.
- [6] Miao Y, Zhang Y, Wan H, *et al*. GABA-receptor agonist, propofol inhibits invasion of colon carcinoma cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2010, 64(9): 583.
- [7] Zhang J, Zhang D, Wu GQ, *et al*. Propofol inhibits the adhesion of hepatocellular carcinoma cells by upregulating microRNA-199a and downregulating MMP-9 expression[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2013, 12(3): 305.
- [8] Zhang J, Wu GQ, Zhang Y, *et al*. Propofol induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by upregulation of microRNA-199a expression[J]. *Cell Biol Int*, 2013, 37(3): 227.
- [9] Yang H, Zhang Y, Zhou Z, *et al*. Transcription factor Snail-1 induces osteosarcoma invasion and metastasis by inhibiting E-cadherin expression[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(1): 193.
- [10] Zhu Y, Liu Y, Qian Y, *et al*. Antimetastatic effects of celastrol on human gastric adenocarcinoma by inhibiting epithelial-mesenchymal transition and NF-κB/p38/snail signaling pathway[J]. *Integr Cancer Ther*, 2015, 14(3): 271.

(收稿日期:2015-09-28 修回日期:2015-12-14)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅