

不同浓度丙泊酚抑制宫颈癌 HELA 细胞生长和运动能力的效果及作用机制研究[△]

李利彪^{1*}, 张雨莹¹, 代志慧¹, 杨昊², 赵海平³, 戴晓怡^{4#} (1. 内蒙古医科大学附属医院麻醉科, 呼和浩特 010050; 2. 内蒙古医科大学附属医院放疗科, 呼和浩特 010050; 3. 内蒙古医科大学附属医院肝胆外科, 呼和浩特 010050; 4. 内蒙古医科大学附属医院妇产科, 呼和浩特 010050)

中图分类号 R971⁺.2;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)07-0811-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.011

摘要 目的:探讨不同浓度丙泊酚抑制宫颈癌 HELA 细胞生长和运动能力的效果及作用机制。方法:人宫颈癌 HELA 细胞经体外培养,采用丙泊酚(0、2.5、5 和 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)进行处理,随后对细胞增殖情况进行 CCK8 检测;对细胞凋亡情况进行流式细胞术检测;对细胞运动能力采用 Transwell 检测;血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、Caspase-9、Caspase-3、增殖细胞核抗原(PCNA)和 Ki67 表达水平选择蛋白质印迹法检测。选取 60 只雌性成年 Wistar 大鼠,注射宫颈癌 HELA 细胞悬液,创建宫颈癌移植瘤大鼠模型。将不同浓度的丙泊酚(10、20 和 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)经腹腔注射,同时设置空白对照组(等量 0.9%氯化钠溶液),1 个月后测量肿瘤重量,并对宫颈癌组织 VEGF 和 Ki67 表达进行免疫组化检测。结果:与空白对照组(0 $\mu\text{g}/\text{mL}$)相比,高剂量组(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、中剂量组(5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)和低剂量组(2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)宫颈癌 HELA 细胞经丙泊酚处理 24、48 和 72 h 后,细胞生长能力的差异均无统计学意义($P>0.05$)。96 h 后,与空白对照组相比,高剂量组、中剂量组和低剂量组宫颈癌 HELA 细胞的生长能力明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与空白对照组相比,高剂量组、中剂量组和低剂量组细胞的 Caspase-9、Caspase-3、PCNA、Ki67、Wnt1、 β -catenin、c-Myc、VEGF 和 MMP-9 蛋白表达水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);高剂量组、中剂量组和低剂量组的宫颈癌 HELA 细胞凋亡率明显高于空白对照组,单位面积侵袭细胞数目明显低于空白对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与空白对照组相比,高剂量组、中剂量组和低剂量组大鼠肿瘤重量、VEGF 和 Ki67 阳性细胞数目百分比明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:宫颈癌 HELA 细胞生长和运动能力可被丙泊酚抑制,丙泊酚浓度越高则抑制能力越强。该作用机制可能与抑制 Wnt/ β -catenin 通路有关蛋白表达、抑制细胞迁移和侵袭有关蛋白以及促进凋亡因子 Caspase-9、Caspase-3 表达有关。

关键词 丙泊酚;宫颈癌;HELA 细胞;浓度;Wnt/ β -catenin 通路

Effects and Mechanism of Different Concentrations of Propofol in Inhibiting the Growth and Motor Ability of Cervical Cancer HELA Cells[△]

LI Libiao¹, ZHANG Yuying¹, DAI Zhihui¹, YANG Hao², ZHAO Haiping³, DAI Xiaoyi⁴ (1. Dept. of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; 2. Dept. of Radiotherapy, People's Hospital Affiliated to Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; 3. Dept. of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; 4. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects and mechanism of different concentrations of propofol in inhibiting the growth and motor ability of cervical cancer HELA cells. **METHODS:** Human cervical cancer HELA cells were cultured in vitro and processed with propofol (0, 2.5, 5 and 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$), followed by CCK8 detection for cell proliferation; flow cytometry was used to detect cell apoptosis. Transwell was used to detect cell motor ability. Western blotting was used to detect the expression levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), Caspase-9, Caspase-3, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki67. Totally 60 female adult Wistar rats were selected and injected with cervical cancer HELA cell suspension to establish cervical cancer transplantation tumor rat model. Different concentrations of propofol (10, 20 and 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) were injected intraperitoneally, while the blank control group (equal amount of 0.9% sodium chloride solution) was set up, the tumor weight was measured after 1 month, and the expression of VEGF and Ki67 in cervical cancer tissues was

[△] 基金项目:内蒙古自治区科技计划项目(No. 2019GG039)

* 主任医师。研究方向:麻醉与妇科肿瘤。E-mail:l265_1@yeah.net

通信作者:主任医师。研究方向:妇科肿瘤治疗。E-mail:xf1258h@163.com

detected by immunohistochemistry. RESULTS: Compared with the blank control group (0 $\mu\text{g}/\text{mL}$), there were no statistically significant differences in the growth ability of cervical cancer HELA cells among high-dose group (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$), medium-dose group (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and low-dose group (2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) after processed with propofol for 24, 48 and 72 h ($P>0.05$). After 96 h, compared with the blank control group, the growth ability of cervical cancer HELA cells in the high-dose group, medium-dose group and low-dose group were significantly reduced, with statistically significant differences ($P<0.05$). Compared with the blank control group, the expression levels of Caspase-9, Caspase-3, PCNA, Ki67, Wnt1, β -catenin, c-Myc, VEGF and MMP-9 proteins were significantly lower in the high-dose, medium-dose and low-dose groups, with statistically significant differences ($P<0.05$); the cell apoptosis rate of HELA cells in the high-dose, medium-dose and low-dose group was significantly higher than that in the blank control group, and the number of invasive cells per unit area was significantly lower than that in the blank control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Compared with the blank control group, the tumor weight, the percentage of VEGF and Ki67 positive cells were significantly lower in the high-dose, medium-dose and low-dose group, with statistically significant differences ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The growth and motor ability of cervical cancer HELA cells can be inhibited by propofol, and the higher the concentration of propofol, the stronger the inhibiting ability. This mechanism may be related to the inhibition of Wnt/ β -catenin pathway-related protein expression, the inhibition of cell migration and invasion-related proteins, and the promotion of apoptosis factors Caspase-9 and Caspase-3 expression.

KEYWORDS Propofol; Cervical cancer; HELA cells; Concentration; Wnt/ β -catenin pathway

宫颈癌是一种特发于女性的恶性肿瘤,在所有女性恶性肿瘤中该病的发病率居第2位,近年来该病的发病率明显升高,且发病逐渐呈年轻化^[1]。随着宫颈癌诊疗水平的提高,病死率有所降低,但在我国该病仍是威胁女性健康的主要恶性肿瘤之一^[2]。宫颈癌的常用治疗手段为手术,但是复发率较高。研究结果显示,宫颈癌复发的主要因素之一为恶性肿瘤细胞转移,在手术操作中减少恶性肿瘤细胞转移对降低术后复发率也有一定优势^[3,4]。有研究结果发现,Notch、转化生长因子- β (TGF- β)和Wnt等信号通路参与上皮间质转化,其中最重要的通路为Wnt信号通路^[5]。该信号通路可对宫颈癌细胞的转移与侵袭进行调节。丙泊酚是临床术前使用率较高的麻醉药。临床研究结果表明,丙泊酚、吗啡等麻醉药会对恶性肿瘤的进展造成一定的影响。较多研究结果发现,丙泊酚主要通过抑制Wnt/ β -catenin通路而发挥抑制肿瘤发展的作用。故本研究对不同浓度丙泊酚抑制宫颈癌HELA细胞生长和运动能力的效果以及作用机制进行了研究,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验细胞:宫颈癌HELA细胞(中国科学院细胞库)。

1.1.2 实验动物:60只普通级雌性成年Wistar大鼠,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,平均饲养于12个笼子内,饲养环境条件为温度15~18 $^{\circ}\text{C}$,湿度35%~40%。

1.1.3 仪器:Attune CytPix成像型流式细胞仪[赛默飞世尔科技(中国)有限公司];970CRT型荧光分光光度计(上海仪电分析仪器有限公司);U-CTR30-2型倒置光学显微镜(日本Olympus公司);5415R型低温高速离心机(德国Eppendorf公司)。

1.1.4 药品与试剂:血管内皮生长因子(VEGF,上海信乎生物科技有限公司,批号为0810H2020);基质金属蛋白酶-9(MMP-9,深圳子科生物科技有限公司,批号为201308);

Annexin V-FITC(广州博翔生物科技有限公司,批号为69060010);增殖细胞核抗原(PCNA,深圳子科生物科技有限公司,批号为201308);Ki67(杭州百替生物技术有限公司,批号为A20191210);Caspase-9和Caspase-3(北京索莱宝科技有限公司,批号为20181029和20150623);丙泊酚乳状注射液(西安力邦制药有限公司,批准文号为国药准字H20163040);CCK试剂盒(上海抚生实业有限公司);DMEM高糖培养基(上海博升生物科技有限公司);磷酸盐缓冲液(PBS,上海烜雅生物科技有限公司);凋亡检测试剂盒(杭州四季青生物工程材料有限公司);Binding Buffer(江苏凯基生物技术股份有限公司);碘化丙啶[PI,范德(北京)生物科技有限责任公司]。

1.2 方法

1.2.1 分组与给药:(1)取丙泊酚(质量浓度分别为0、2.5、5和10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)对宫颈癌HELA细胞进行处理,分为高剂量组(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、中剂量组(5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、低剂量组(2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)和空白对照组(0 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。(2)取丙泊酚(质量浓度分别为0、10、20和50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)对60只普通级雌性成年Wistar大鼠进行腹腔注射,并对其分组,即高剂量组(50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、中剂量组(20 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、低剂量组(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)和空白对照组(0 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

1.2.2 细胞培养:于DMEM高糖培养基(10%FBS)内培养宫颈癌HELA细胞,置于5% CO_2 、37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中完成,细胞传代培养,选择对数生长期细胞进行实验。

1.2.3 模型建立:使用0.25%胰酶消化宫颈癌HELA细胞,用含体积分数为0.10%的小牛血清终止培养基消化,以1200 r/min的转速离心处理5 min(离心半径为10 cm),上层清液去除后悬浮沉淀,记数,最后定容。将细胞悬液(2.5 $\times 10^8$ g/L)经大鼠尾静脉注射,注射后第3日观察大鼠肿瘤生长情况。发现肿瘤后10周内每周对瘤体短径和长径以超声诊断仪测量,

从3周开始,检查是否出现腋窝淋巴结转移。记录生存时间,待其自然死亡后进行解剖,取新鲜瘤体组织进行相应检测。

1.2.4 CCK8 检测细胞增殖:对宫颈癌 HELA 细胞进行常规培养,有 80% 以上的细胞生长融合度后,进行胰蛋白酶消化,离心处理后进行 PBS 溶液洗涤,对细胞进行培养基重悬,对细胞浓度进行调整,调至为 1×10^4 个/mL。选择 96 孔板,将 90 μ L 细胞悬液置入每孔,4 孔为 1 组。将不同浓度丙泊酚 (0、2.5、5 和 10 μ g/mL) 置入。将 CCK8 试剂 (10 μ L) 加入各孔内,混匀并进行 3 h 的培养,再对吸光度 (波长位置 450 nm) 进行检测,细胞增殖计算根据 CCK 试剂盒说明书进行。

1.2.5 流式细胞术检测细胞凋亡:选择恒温离心机,温度控制为 4 $^{\circ}$ C,以 1 000 r/min 的转速离心处理 5 min (离心半径为 10 cm),将 Binding Buffer 重悬细胞 (100 μ L) 加入收集细胞内,并置入 PI (5 μ L) 和 Annexin V-FITC (5 μ L),混合均匀。在室温 (25 $^{\circ}$ C) 下,进行 15 min 避光孵育,再将 Binding Buffer (400 μ L) 置入,开展流式细胞仪检验。

1.2.6 Transwell 检测细胞运动能力:对细胞进行 24 h 培养,完成无 FBS 悬浮液的制作,在恒温 (37 $^{\circ}$ C) 条件下培养 1 d,之后用显微镜选择任意视野,对细胞形态进行观察,并记录细胞数量。

1.2.7 大鼠模型试验:60 只大鼠完成移植瘤模型建立后腹腔注射不同浓度丙泊酚 (10、20 和 50 μ g/mL);同时设置空白对照组,选择等量 0.9% 氯化钠溶液注入。1 个月后进行肿瘤进行称重。

1.2.8 蛋白质印迹法检测蛋白表达水平:采用蛋白质印迹法,选择扫描仪对蛋白质条带进行扫描,对 VEGF、MMP-9、Caspase-9、Caspase-3、PCNA 和 Ki67 蛋白质条带灰使用 Imagaquent 5.1 软件进行处理分析。蛋白相对表达水平=目的蛋白条带/GAPDH 灰度。

1.2.9 免疫组化观察:通过 PV 法染色,石蜡切片后进行脱蜡,浸泡于过氧化氢甲醇溶液 (3%) 内,15 min 后通过 4% 胃蛋白消化,消化 15 min 后将效价 1:50 的一抗 VEGF 和 Ki67 滴入,放入湿盒内,储存恒温冰箱 12 h,以 PBS (0.01 mol/L) 进行清洗,之后将二抗葡聚糖-酶复合物滴入,在 37 $^{\circ}$ C 条件下,孵育 1 h,再进行 1 次 PBS (0.01 mol/L) 清洗,显色,再通过苏木精复染 60 s,脱水、封片。

1.3 统计学方法

选择统计软件 SPSS 24.0 处理相关数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

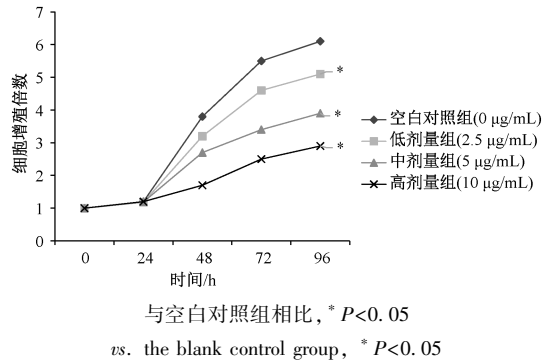
2 结果

2.1 丙泊酚高、中及低剂量组与空白对照组宫颈癌 HELA 细胞生长比较

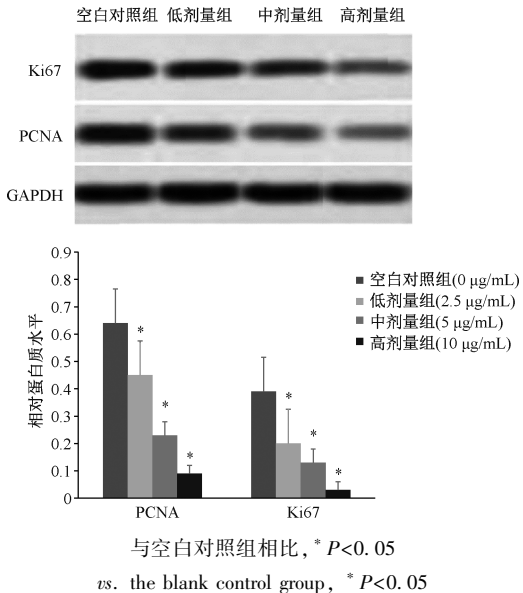
(1) 高剂量组、中剂量组、低剂量组与空白对照组 (丙泊酚 0 μ g/mL) 宫颈癌 HELA 细胞经丙泊酚处理 24、48 和 72 h 后,细胞生长能力的组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$);96 h 后,空白对照组宫颈癌 HELA 细胞生长能力明显高于高剂量组、中剂量组和低剂量组,低剂量组宫颈癌 HELA 细胞生长能力

高于中剂量组、高剂量组,中剂量组宫颈癌 HELA 细胞生长能力高于高剂量组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 1。

(2) 高剂量组、中剂量组和低剂量组细胞的 PCNA、Ki67 蛋白表达水平明显低于空白对照组,中剂量组、低剂量组细胞的 PCNA、Ki67 蛋白表达水平高于高剂量组,低剂量组细胞的 PCNA、Ki67 蛋白表达水平高于中剂量组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 2。



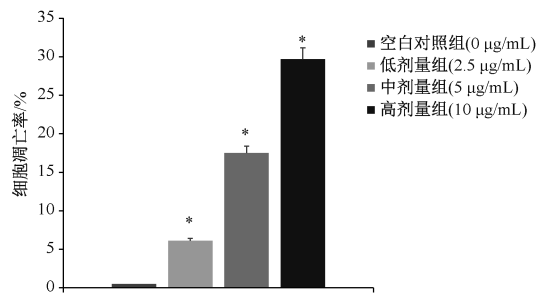
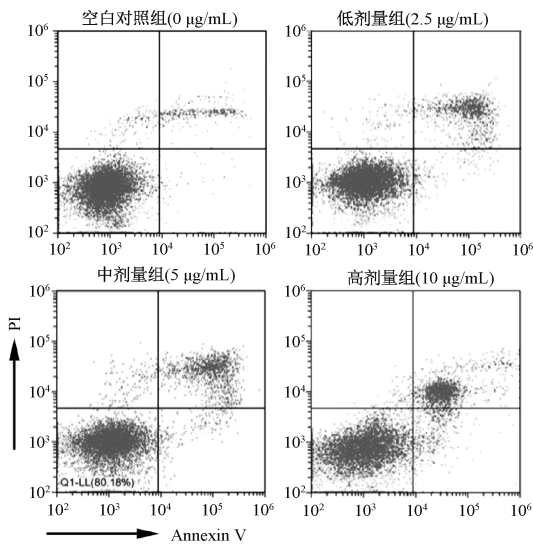
与空白对照组相比, * $P < 0.05$
vs. the blank control group, * $P < 0.05$
图 1 四组宫颈癌 HELA 细胞增殖指数比较
Fig 1 Comparison of the proliferation fold among four groups of cervical cancer HELA cells



与空白对照组相比, * $P < 0.05$
vs. the blank control group, * $P < 0.05$
图 2 四组细胞的 PCNA、Ki67 蛋白表达水平比较
Fig 2 Comparison of the expression levels of PCNA and Ki67 protein among four groups of cells

2.2 丙泊酚高、中及低剂量组与空白对照组宫颈癌 HELA 细胞凋亡比较

(1) 空白对照组宫颈癌 HELA 细胞凋亡率低于高剂量组、中剂量组及低剂量组,低剂量组宫颈癌 HELA 细胞凋亡率低于高剂量组、中剂量组,中剂量组宫颈癌 HELA 细胞凋亡率低于高剂量组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 3。(2) 空白对照组 Caspase-9、Caspase-3 水平高于高剂量组、中剂量组及低剂量组,低剂量组 Caspase-9、Caspase-3 水平低于高剂量组、中剂量组,中剂量组 Caspase-9、Caspase-3 水平低于高剂量



与空白对照组相比, * $P < 0.05$

vs. the blank control group, * $P < 0.05$

图3 四组宫颈癌 HELA 细胞凋亡率比较

Fig 3 Comparison of the apoptosis rates among four groups of cervical cancer HELA cells

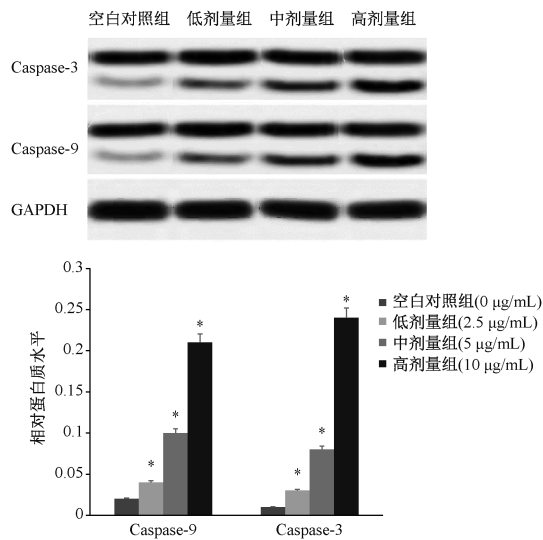
组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 4。

2.3 丙泊酚高、中及低剂量组与空白对照组宫颈癌 HELA 细胞运动比较

(1) 空白对照组单位面积侵袭细胞数目高于高剂量组、中剂量组及低剂量组, 低剂量组单位面积侵袭细胞数目高于高剂量组、中剂量组, 中剂量组单位面积侵袭细胞数目高于高剂量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 5。(2) 空白对照组细胞的 VEGF、MMP-9 蛋白表达水平高于高剂量组、中剂量组及低剂量组, 低剂量组细胞的 VEGF、MMP-9 蛋白表达水平高于高剂量组、中剂量组, 中剂量组细胞的 VEGF、MMP-9 蛋白表达水平高于高剂量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 6。

2.4 丙泊酚高、中及低剂量组与空白对照组宫颈癌 HELA 细胞 Wnt1/β-catenin 通路比较

空白对照组细胞的 Wnt1、β-catenin 和 c-Myc 蛋白表达水平高于高剂量组、中剂量组及低剂量组, 低剂量组细胞的 Wnt1、β-catenin 和 c-Myc 蛋白表达水平高于高剂量组、中剂量组, 中剂量组细胞的 Wnt1、β-catenin 和 c-Myc 蛋白表达水平高于高剂量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 7。

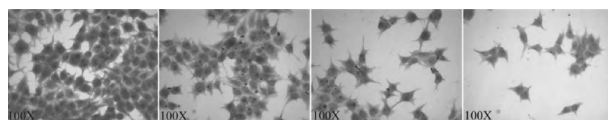


与空白对照组相比, * $P < 0.05$

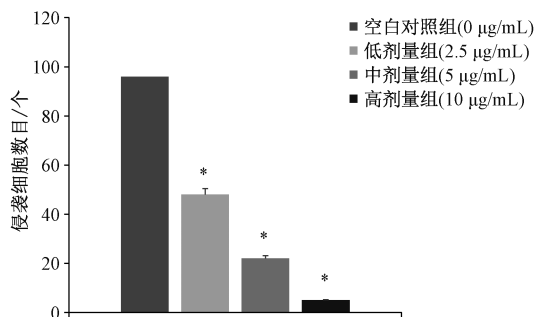
vs. the blank control group, * $P < 0.05$

图4 四组细胞的 Caspase-9、Caspase-3 水平比较

Fig 4 Comparison of Caspase-9 and Caspase-3 levels among four groups of cells



空白对照组 低剂量组 中剂量组 高剂量组



与空白对照组相比, * $P < 0.05$

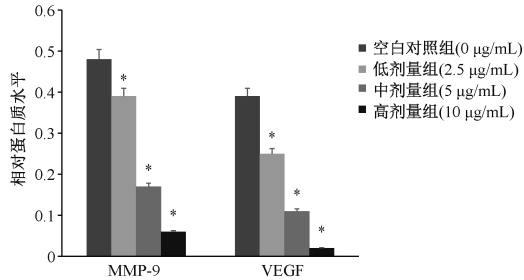
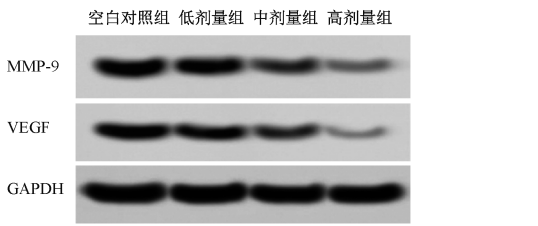
vs. the blank control group, * $P < 0.05$

图5 四组单位面积侵袭细胞数目比较

Fig 5 Comparison of the number of invasive cells per unit area among four groups

2.5 丙泊酚高、中及低剂量组与空白对照组大鼠体内肿瘤情况比较

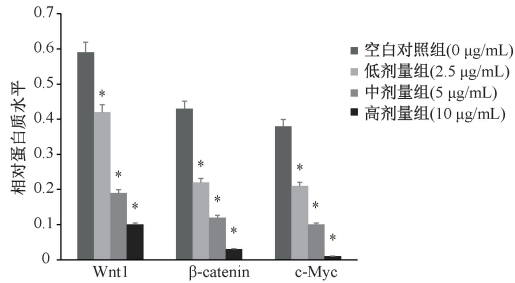
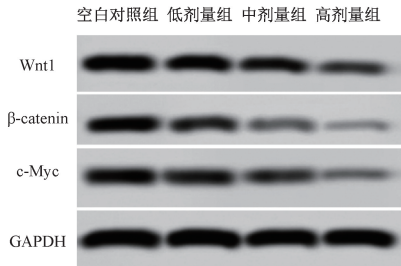
(1) 空白对照组大鼠肿瘤重量高于高剂量组、中剂量组及低剂量组, 低剂量组大鼠肿瘤重量高于高剂量组、中剂量组, 中剂量组大鼠肿瘤重量高于高剂量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 8。(2) 免疫组化染色显示, 空白对照组的 VEGF 和 Ki67 为淡黄色, 代表阳性; 丙泊酚处理染色显示, VEGF 和 Ki67 为蓝色, 丙泊酚浓度越低, 其显色越轻, 见图 9。(3) 空白对照组大鼠 VEGF、Ki67 阳性细胞数目百分比高于高



与空白对照组相比, * $P < 0.05$

vs. the blank control group, * $P < 0.05$

图 6 四组细胞的 VEGF、MMP-9 蛋白表达水平比较
Fig 6 Comparison of the expression levels of VEGF and MMP-9 protein among four groups of cells



与空白对照组相比, * $P < 0.05$

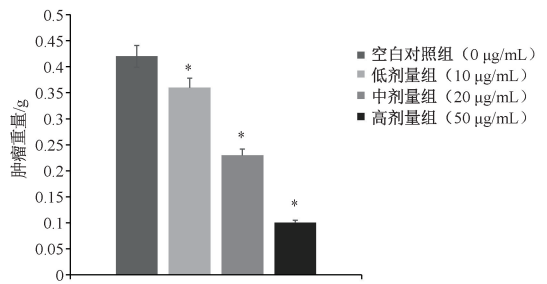
vs. the blank control group, * $P < 0.05$

图 7 四组宫颈癌 HELA 细胞 Wnt1/β-catenin 通路蛋白表达比较
Fig 7 Comparison of expressions of Wnt1/β-catenin pathway protein among four groups of cervical cancer HELA cells

剂量组、中剂量组及低剂量组,低剂量组大鼠 VEGF、Ki67 阳性细胞数目百分比高于高剂量组、中剂量组,中剂量组大鼠 VEGF、Ki67 阳性细胞数目百分比高于高剂量组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 10。

3 讨论

细胞增殖分化中,PCNA 起着重要作用,细胞分裂增殖



与空白对照组相比, * $P < 0.05$

vs. the blank control group, * $P < 0.05$

图 8 四组大鼠肿瘤重量比较

Fig 8 Comparison of the tumor weights of rats among four groups of rats

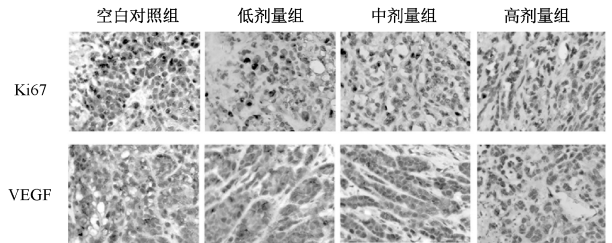
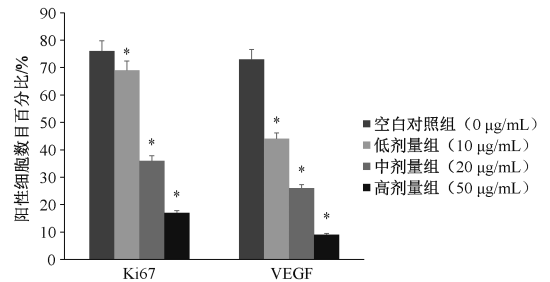


图 9 四组大鼠肿瘤免疫组化染色情况比较

Fig 9 Comparison of tumor immunohistochemical staining among four groups rats



与空白对照组相比, * $P < 0.05$

vs. the blank control group, * $P < 0.05$

图 10 四组大鼠 VEGF、Ki67 阳性细胞数目百分比比较
Fig 10 Comparison of the percentage of VEGF and Ki67 positive cells among four groups of rats

速度随着其指数升高而加快,当其持续升高,会更改细胞结构机能和形态,进而提升细胞增殖能力^[6]。Ki67 是一种细胞核内蛋白抗原,与细胞分裂增殖密切相关,当 Ki67 表达水平升高,细胞增殖能力也会随之升高^[7-8]。有研究结果显示,细胞增殖与 Ki67 表达水平具有相关性,Ki67 可用于细胞周期的调节^[9]。本研究结果发现,丙泊酚处理宫颈癌 HELA 细胞后,其 PCNA 和 Ki67 蛋白表达明显降低,丙泊酚浓度越高则降低越明显。由此可见,丙泊酚可有效抑制、降低 PCNA 和 Ki67 蛋白表达水平,减弱宫颈癌 HELA 细胞的增殖能力。

细胞凋亡的重点是 Caspase,该家族的凋亡因子包含

Caspase-9 和 Caspase-3。有研究结果发现,凋亡启动因子之一为 Caspase-9, Caspase-3 主要执行凋亡^[10-11]。Caspase-3 可经 Caspase-9 裂解形成, Caspase 底物经剪切可产生级联反应,最后引起移植瘤死亡,以发挥肿瘤细胞凋亡控制作用^[12]。本研究结果显示,丙泊酚处理宫颈癌 HELA 细胞后,其 Caspase-9 和 Caspase-3 水平提高,可见丙泊酚能够抑制恶性肿瘤细胞的生长和增殖,最终引起细胞凋亡;此外,丙泊酚浓度越高, Caspase-9 和 Caspase-3 水平越高,说明丙泊酚能够影响宫颈癌 HELA 细胞增殖,促进其凋亡。

MMP 是蛋白水解酶之一,具有降解细胞外基质作用,与恶性肿瘤细胞的血管生成、运动、迁移和浸润具有相关性^[13]。有研究结果提示,恶性肿瘤细胞转移和侵袭的前提是将细胞外基质(ECM)降解,并将其基底膜破坏。ECM 降解最主要的蛋白酶类为 MMP-9。激活 MMP 会产生 MMP-9,对肿瘤表面进行降解和破坏,导致肿瘤细胞侵袭周边组织,引起肿瘤细胞转移与侵袭^[14-15]。本研究结果显示,丙泊酚处理宫颈癌 HELA 细胞后,其 MMP-9 表达水平明显降低,表明丙泊酚能够对肿瘤的迁移与侵袭起到一定的抑制作用。

研究结果显示, Wnt/ β -catenin 信号通路被激活与细胞生长、分化相关,而抑制肿瘤细胞增殖可通过抑制 Wnt1 信号通路实现,同时还可以诱导肿瘤细胞凋亡^[16-17]。研究结果发现,宫颈癌细胞中的 β -catenin 和 Wnt1 表达水平明显区别于健康正常宫颈细胞,其水平明显更高,且随着疾病的进展而升高^[18-20]。本研究结果显示,宫颈癌 HELA 细胞经丙泊酚处理后, β -catenin、Wnt1 以及 c-Myc 水平降低,说明丙泊酚能够对 Wnt/ β -catenin 信号通路进行抑制,丙泊酚浓度升高,该信号通路有关蛋白表达水平降低。

综上所述,丙泊酚能够抑制宫颈癌 HELA 细胞的生长和运动能力,浓度越高则抑制能力越强。该作用机制可能与抑制 Wnt/ β -catenin 通路有关蛋白表达、抑制细胞迁移和侵袭有关蛋白以及促进凋亡因子 Caspase-9、Caspase-3 表达有关。

参考文献

[1] 胡尚英,赵雪莲,张勇,等.《预防宫颈癌:WHO 宫颈癌前病变筛查和治疗指南(第二版)》解读[J].中华医学杂志,2021,101(34):2653-2657.

[2] 苏雅婷,吕杰,牛雯娟,等. PD-L1、B7-H3 及 B7-H4 在宫颈癌免疫治疗中的研究进展[J].国际妇产科学杂志,2021,48(4):457-461.

[3] 王朋谋,陈静,李晨星,等.腹腔镜下根治性子官切除术治疗宫颈癌的效果[J].中国计划生育学杂志,2020,28(4):593-595,600.

[4] 吴学明,陈燕娥,陈绵.腹腔镜下 C1 型子宫切除术治疗宫颈癌

的临床价值[J].局解手术学杂志,2021,30(9):787-791.

[5] 谢韬,曾薇薇,陆齐天,等.信号通路调控子宫内异位症的研究进展[J].国际妇产科学杂志,2021,48(1):1-4,40.

[6] 官世红.宫颈癌组织中 HMGB-1、PCNA 的表达变化及临床意义研究[J].大医生,2020,5(15):116-118.

[7] 罗君花,张华东,丁琪.不同年龄宫颈癌患者 Ki67 表达及病理特征比较[J].实用癌症杂志,2021,36(1):43-45,56.

[8] 邓平,王晓瑜.宫颈癌中 p16、p53 和 Ki67 的表达及其临床意义[J].深圳中西医结合杂志,2021,31(8):19-20.

[9] 曹清丽.血清 VEGF、PD-L1、Ki67 在宫颈癌患者中的表达及对预后的评估价值[J].中国卫生工程学,2021,20(2):256-258.

[10] 谢长丽,李雪,张波. hrHPV 感染与宫颈癌组织 Fas、Caspase-3 及 Caspase-8 蛋白表达的关系[J].热带医学杂志,2021,21(6):717-721,668.

[11] 杨艳,常福厚,王敏杰,等.2-苯基-3,4-噻二唑[3,2- α]并噻啉-7-酮对宫颈癌 HeLa 细胞增殖、凋亡及相关因子表达的影响[J].中国新药与临床杂志,2020,39(2):97-102.

[12] 托鲁尼·阿依·吐尔逊,万迎香,夏日瓦娜·阿巴斯.七叶皂苷钠对宫颈癌模型大鼠癌细胞凋亡的影响及作用机制研究[J].河北医药,2020,42(20):3060-3063.

[13] 尹端端,王小玉,王真真,等.宫颈癌放疗化疗效果与 MMP-2 基因多态性的关系分析[J].临床和实验医学杂志,2020,19(10):1077-1081.

[14] 李侠,肖维.多层螺旋 CT 联合血清 MMP-2、MMP-9 在宫颈癌淋巴结转移诊断中的价值分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2021,19(9):108-110.

[15] 杨晓光,邵俊秋,孟令敏.血清炎症因子、肿瘤标志物、VEGF 及 MMP-9 在宫颈癌中的诊断价值[J].临床医学工程,2020,27(1):47-48.

[16] 张若,张鸾. lncRNA BRE-AS1 调控 Wnt/ β -catenin 信号通路影响宫颈癌 SiHa 细胞增殖、侵袭和凋亡的实验研究[J].中国免疫学杂志,2021,37(5):577-581,586.

[17] 王乾印,祁青玲,王爱敏,等.长链非编码 RNA H19 通过靶向 miR-18b 调控 Wnt/ β -catenin 信号通路对宫颈癌细胞顺铂耐药性的影响[J].中国优生与遗传杂志,2022,30(4):570-575.

[18] 谷特,尹文秀,王丹丹,等.宫颈癌 HeLa 细胞外泌体对细胞迁移和侵袭的影响及 Wnt 或 β -catenin 信号通路机制研究[J].中国肿瘤临床与康复,2021,28(1):30-32.

[19] 许晓燕,冯群,夏婧. Wnt/ β -catenin 信号通路在宫颈癌发生发展中的研究进展[J].医学信息,2021,34(5):1-5.

[20] 吴琳,张科,祖珍玉,等. SFRP1/Wnt/ β -catenin 通路在宫颈癌干细胞中的作用[J].实用医学杂志,2021,37(11):1403-1408,1413.

(收稿日期:2021-11-23 修回日期:2021-12-28)

欢迎关注《中国医院用药评价与分析》微信公众号!
通过在线投稿系统投稿的作者可进入微信公众号
查询稿件状态。

