

槲皮素对 U937 细胞迁移和侵袭能力及 MMP-2, MMP-9 表达的影响

朱玲玲, 张洋, 窦勤玲, 张云*

(牡丹江医学院附属红旗医院, 黑龙江牡丹江 157011)

[摘要] **目的:**观察槲皮素(quercetin)对人急性髓系白血病(human acute myeloid leukemia) U937 细胞增殖、凋亡、黏附力、迁移和侵袭能力及基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2), 基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)表达的影响。**方法:**体外培养 U937 细胞,分别以 0,10,20,40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 槲皮素处理 24,48,72 h,细胞计数试剂盒(cell counting kit-8,CCK-8)检测槲皮素对 U937 细胞增殖的抑制作用。实验随机分为空白组,槲皮素 10,20,40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组。末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记测定法(TUNEL)检测 U937 细胞凋亡情况;细胞黏附实验检测 U937 细胞黏附力;划痕修复实验检测 U937 细胞迁移能力;transwell 小室体外侵袭实验检测 U937 细胞侵袭能力;蛋白质印迹法(Western blot)检测 U937 细胞 MMP-2, MMP-9 蛋白表达。**结果:**槲皮素可抑制 U937 细胞的增殖。与空白组比较,槲皮素 10,20,40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组明显升高 U937 细胞凋亡指数($P < 0.05, P < 0.01$)。与空白组比较,槲皮素 10,20,40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组明显降低 U937 细胞黏附率,迁移率,侵袭细胞数及 MMP-2, MMP-9 蛋白表达($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论:**槲皮素可显著抑制 U937 细胞迁移和侵袭能力,其机制可能与其抑制 MMP-2 和 MMP-9 表达有关。

[关键词] 槲皮素;急性髓系白血病;迁移;侵袭;基质金属蛋白酶-2;基质金属蛋白酶-9

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R273;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)16-0146-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181524

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180517.1516.003.html>

[网络出版时间] 2018-05-18 14:58

Effect of Quercetin on Migration and Invasion Ability of U937 Cells and Expressions of MMP-2 and MMP-9

ZHU Ling-ling, ZHANG Yang, DOU Qin-ling, ZHANG Yun*

(Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157011, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the Effect of quercetin on proliferation, apoptosis, adhesion, migration and invasion ability of U937 cells and expressions of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). **Method:** U937 cells were cultured *in vitro* and treated with quercetin at various doses (0, 10, 20, 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) for 24, 48, 72 h. The proliferation of U937 cells was measured by cell counting kit-8 (CCK-8). U937 cells were randomly divided into blank group, quercetin 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ group, quercetin 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ group and quercetin 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ group. Apoptotic rates were evaluated by terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) -mediated dUTP nick end labeling (TUNEL). Adhesion of the cells was detected by the cell adhesion assay. Migration ability was evaluated by the wound healing assay. Invasion ability was evaluated by the transwell chamber assay. Expressions of MMP-2 and MMP-9 were detected by Western blot.

[收稿日期] 20180115(001)

[基金项目] 牡丹江市科学技术计划项目(Z2016s0065)

[第一作者] 朱玲玲, 硕士, 主治医师, 从事白血病及难治性血小板减少症诊治的研究, Tel: 0453-6602055, E-mail: zhulingling_ll1981@126.com

[通信作者] *张云, 副主任医师, 从事恶性血液病诊治的研究, Tel: 0453-6224739, E-mail: hxf111hxf222@126.com

Result: The proliferation of U937 cells was inhibited by quercetin. As compared with the blank group, quercetin 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ group, quercetin 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ group and quercetin 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ group significantly increased apoptotic indexes in U937 cells ($P < 0.05$, $P < 0.01$); and significantly decreased adhesion rates, migration rates, numbers of invasive cells, expressions of MMP-2 and MMP-9 in U937 cells ($P < 0.05$, $P < 0.01$).

Conclusion: Quercetin could significantly inhibit the migration and invasion ability of U937 cells, and mechanism may be associated with down-regulating expressions of MMP-2 and MMP-9 in U937 cells.

[Key words] quercetin; acute myeloid leukemia; migration; invasion; matrix metalloproteinase-2 (MMP-2); matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)

急性髓系白血病是一种造血系统的髓系原始细胞恶性克隆性疾病^[1]。在过去 10 年中,我国急性髓系白血病死亡率男女分别居于第 6 位和第 8 位,处于世界中等水平,且有上升趋势,尚没有明确的预防和治疗措施,为卫生机构面临的巨大挑战之一^[2]。急性髓系白血病的研究多集中在临床经验,近几年来,转向针对中药单体或复方研究中医药治疗急性髓系白血病在细胞毒作用^[3]。槲皮素又名栲精、槲皮黄素,属于黄酮类化合物,广泛存在于植物的花、叶和果实(如苹果、葡萄、洋葱、茶叶等)中,还存在于一些中药(如芦丁、三七、罗布麻、槐米等)中,具有抗炎、抗过敏、抗病毒、抗肿瘤和抗氧化等药理作用,尤其是近年来对其抗肿瘤作用的研究取得很大进展^[4-6]。研究表明,槲皮素可诱导人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞,人结肠癌 HT-29 细胞,小鼠膀胱癌 MB49 细胞等细胞凋亡^[7-9]。然而有关于槲皮素对人急性髓系白血病 U937 细胞迁移能力和侵袭能力的影响及可能机制的研究鲜见报道,故此本研究采用体外培养 U937 细胞,观察槲皮素对 U937 细胞迁移能力和侵袭能力及基质金属蛋白酶-2(MMP-2),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达的影响,探讨其可能机制。

1 材料

1.1 细胞株 人急性髓系白血病 U937 细胞株(上海泽叶生物科技有限公司,货号 ZY-H041)。

1.2 试剂 槲皮素(纯度 > 98%),二甲基亚砜(DMSO)(美国 Sigma 公司,货号分别为 Q4951-10G, D5879-100ML);RPMI 1640 培养基,胎牛血清(美国 Gibco 公司,货号分别为 31800022, 16000-044);细胞计数试剂盒(CCK-8,天津百萤生物科技有限公司,批号 35000);末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记测定法(TUNEL)凋亡检测试剂盒(德国 Merck 公司,货号 QIA39);Hoechst33342 染色液(美国 Bio-Rad 公司,货号 1351304);抗 MMP-2 抗体,抗 MMP-9 抗体,甘油醛-3-磷酸脱氢酶

(GAPDH)抗体(美国 Cell Signal 公司,货号分别为 2362S, 11927S, 2325S);辣根过氧化物酶标记山羊抗兔免疫球蛋白(Ig)G II 抗(美国 Abbkine 公司,货号 A-08023);增强化学发光(ECL)试剂盒(美国 National Diagnostics 公司,货号 SGCL-300)。

1.3 仪器 HERAcell 240i 型 CO₂ 培养箱(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);GS-15R 型低温高速离心机(美国 Beckman 公司);RT-6100 型酶标仪(美国 Rayto 公司);BX43 型荧光显微镜(日本 Olympus 公司);TU-1901 型紫外分光光度计(北京普析通用公司);PowerPac HV 型电泳仪,ChemiDoc XRS 型蛋白成像系统(美国 Bio-Rad 公司);VE-186 型转膜仪(上海天能科技有限公司)。

1.4 细胞培养 复苏 U937 细胞,悬浮生长于含有 10% 热灭活胎牛血清的 RPMI 1640 培养基(含青霉素 100 U·mL⁻¹ 和链霉素 100 mg·L⁻¹), 37 °C 5% CO₂ 及饱和湿度下培养。2~3 d 传代 1 次,取对数期生长细胞用于后续实验。

1.5 槲皮素配制 槲皮素溶解于 DMSO(体积分数 < 0.5%)配成 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 储备液, -20 °C 冰箱保存,临用时以 RPMI 1640 培养液稀释到 10, 20, 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2 方法

2.1 CCK-8 检测 U937 细胞增殖 检测过程参照 CCK-8 检测试剂盒操作说明书进行。取对数生长期 U937 细胞,调整细胞密度为 2×10^5 个/mL,接种于 96 孔板,每孔 100 μL 。参照文献[10]及预实验结果,每孔分别加入浓度为 0(空白组,加入 RPMI 1640 培养液 100 μL), 10, 20, 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 槲皮素 100 μL 。37 °C 5% CO₂ 及饱和湿度下分别培养 24, 48, 72 h 后,每孔分别加入 CCK-8 10 μL ,继续培养 3 h。RT-6100 酶标仪于 450 nm 波长处测定吸光度 A,计算增殖抑制率。抑制率 = $(1 - A_{\text{给药组}}/A_{\text{空白组}}) \times 100\%$ 。每个剂量组设 6 个平行孔,取 6 孔平均值。

2.2 TUNEL 检测 U937 细胞凋亡 取对数生长期 U937 细胞,细胞处理及加药同 2.1 项。各组 U937 细胞 37 ℃ 5% CO₂ 及饱和湿度下继续培养 48 h。采用 TUNEL 凋亡检测试剂盒检测 U937 细胞凋亡指数,严格按照试剂盒的说明书进行操作。荧光显微镜下观察 U937 细胞核荧光变化,未凋亡细胞核发出蓝色荧光,凋亡细胞核和(或)细胞碎发出绿色荧光。随机选取 10 个视野(×200),记录每个视野内的绿色荧光及蓝色荧光细胞核数,并计算出凋亡 U937 细胞数和 U937 细胞总数,计算凋亡率。凋亡率 = (视野内凋亡 U937 细胞数/视野内 U937 细胞总数) × 100%。每个浓度组检测 6 次,取 6 次平均值。

2.3 细胞黏附实验检测 U937 细胞黏附力 分组及给药同 2.1 项,37 ℃ 5% CO₂ 及饱和湿度培养 48 h。接种于 24 孔板中(涂有 10 mg·L⁻¹ IV 型胶原 500 μL),37 ℃ 5% CO₂ 及饱和湿度培养 30 min。磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 2 次,0.1% 结晶紫染色,0.2% Triton X-100 固定,紫外分光光度计在 550 nm 处检测各孔 A,计算黏附率。黏附率 = $A_{\text{给药组}} / A_{\text{空白组}} \times 100\%$ 。每个剂量组设 6 个平行孔,取 6 孔平均值。

2.4 划痕修复实验检测 U937 细胞迁移能力 取对数生长期 U937 细胞,调整密度为 2 × 10⁵ 个/mL,接种于 96 孔板,每孔 100 μL,37 ℃ 5% CO₂ 及饱和湿度培养过夜,待细胞单层生长铺满板底时,用无菌移液枪头均匀划 1 条直线,PBS 冲洗以除去划落细胞。分组及给药同 2.1 项。37 ℃ 5% CO₂ 及饱和湿度培养 48 h,测量划痕处细胞迁移面积,计算迁移率。迁移率 = 给药组迁移面积/空白组迁移面积 × 100%。每个剂量组检测 6 次,取 6 次平均值。

2.5 transwell 小室体外侵袭实验检测 U937 细胞侵袭能力 将基质胶置于 4 ℃ 下过夜,待其自然融化,以无胎牛血清 RPMI 1640 培养基稀释(1:3),取 40 μL 均匀铺于 transwell 小室下室,37 ℃ 孵育 1 h,待其胶凝,待用。分组及给药同 2.1 项。37 ℃ 5% CO₂ 及饱和湿度培养 48 h,分别取 200 μL 接种于 transwell 小室上室,并在 transwell 小室下室加入含有 20% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液 600 μL。37 ℃ 5% CO₂ 及饱和湿度孵育 24 h 后,取出 transwell 小室去除未穿膜细胞,收集迁移至滤膜下层的细胞,以甲醇固定,再以 Hoechst33342 染色。荧光显微镜计数滤膜下层侵袭细胞数。每个剂量组随机计数 6 个视野,取平均值。

2.6 蛋白质印迹法(Western blot)检测 MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达 分组及给药同 2.1 项,37 ℃ 5% CO₂ 及饱和湿度培养 48 h。加入 RIPA 裂解液匀浆后,4 ℃,12 000 r·min⁻¹,弃沉渣,收集上清液,BCA 法测定总蛋白浓度。取蛋白 50 μg 上样后进行 10% SDS-PAGE 凝胶电泳分离,电转膜仪转膜至 0.45 μm PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉封闭 2 h。与抗 MMP-2 抗体(1:500),抗 MMP-9 抗体(1:500)4 ℃ 孵育过夜,TBS-T 洗膜后加辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 II 抗孵育 2 h。以 GAPDH(1:1 000)单克隆抗体质量复上述实验过程,作为内参对照。ECL 化学发光试剂显色。ChemiDoc XRS 蛋白成像系统对各组条带灰度值进行统计分析。

2.7 统计学分析 采用 SPSS 13.0 软件处理分析实验数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组数据符合正态分布,方差齐时,采用单因素方差分析,组间两两比较,采用 LSD 检验;方差不齐时采用 Games-Howell 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 槲皮素对 U937 细胞增殖的影响 与空白组比较,U937 细胞经 10,20,40 μmol·L⁻¹ 槲皮素处理 24,48,72 h 后,U937 细胞抑制率显著升高($P < 0.01$)。见表 1。因 48 h 槲皮素抑制 U937 细胞增殖最为有效,而 72 h 会过度抑制 U937 细胞增殖,故此后续实验采用 48 h 作为槲皮素处理时间。

表 1 槲皮素对 U937 细胞增殖抑制率的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

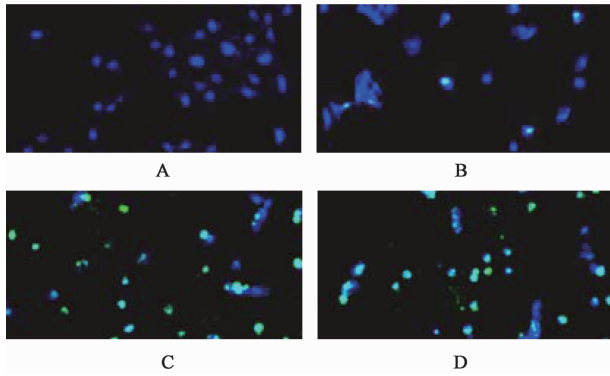
Table 1 Effect of quercetin on proliferation inhibition rates of U937 cells($\bar{x} \pm s, n = 6$) %

组别	浓度 / μmol·L ⁻¹	24 h	48 h	72 h
槲皮素	10	3.45 ± 0.37 ¹⁾	10.62 ± 1.19 ¹⁾	15.93 ± 1.78 ¹⁾
	20	12.49 ± 1.38 ¹⁾	19.88 ± 2.25 ¹⁾	23.85 ± 2.68 ¹⁾
	40	25.16 ± 2.87 ¹⁾	46.44 ± 5.27 ¹⁾	67.59 ± 7.17 ¹⁾

注:空白组各时段增殖抑制率为 0;与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$ (表 6 同)。

3.2 槲皮素对 U937 细胞凋亡的影响 TUNEL 结果显示,与空白组比较,槲皮素 10,20,40 μmol·L⁻¹ 组 U937 细胞凋亡指数明显升高($P < 0.05, P < 0.01$)。见图 1,表 2。

3.3 槲皮素对 U937 细胞黏附力的影响 细胞-基质黏附实验结果显示,与空白组比较,槲皮素 10,20,40 μmol·L⁻¹ 组 U937 细胞黏附率明显降低($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。



A. 空白组; B. 槲皮素 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组; C. 槲皮素 $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组; D. 槲皮素 $40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组(图 2~4 同)

图 1 槲皮素对 U937 细胞凋亡的影响(TUNEL 染色, $\times 200$)

Fig. 1 Effects of quercetin on apoptosis in U937 cells (TUNEL staining, $\times 200$)

表 2 槲皮素对 U937 细胞凋亡指数的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Effect of quercetin on apoptotic indexes of U937 cells ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	凋亡指数/%
空白	-	8.29 ± 0.46
槲皮素	10	$21.43 \pm 1.18^{1)}$
	20	$68.20 \pm 3.83^{2)}$
	40	$70.08 \pm 3.90^{2)}$

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 3~6 同)。

表 3 槲皮素对 U937 细胞黏附率的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Effect of quercetin on adhesion rates of U937 cells ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	黏附率/%
空白	-	100.00
槲皮素	10	$78.14 \pm 4.86^{1)}$
	20	$53.32 \pm 2.95^{2)}$
	40	$48.51 \pm 2.50^{2)}$

3.4 槲皮素对 U937 细胞迁移能力的影响 划痕修复实验结果显示,与空白组比较,槲皮素 $10, 20, 40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组 U937 细胞迁移率明显降低($P < 0.05, P < 0.01$)。见图 2,表 4。

3.5 槲皮素对 U937 细胞侵袭能力的影响

transwell 小室体外侵袭实验结果显示,与空白组比较,槲皮素 $10, 20, 40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组 U937 细胞侵袭细胞数明显降低($P < 0.05, P < 0.01$)。见图 3,表 5。

3.6 槲皮素对 U937 细胞 MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达的影响 与空白组比较,槲皮素 $10, 20, 40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组 U937 细胞 MMP-2 和 MMP-9 蛋白表

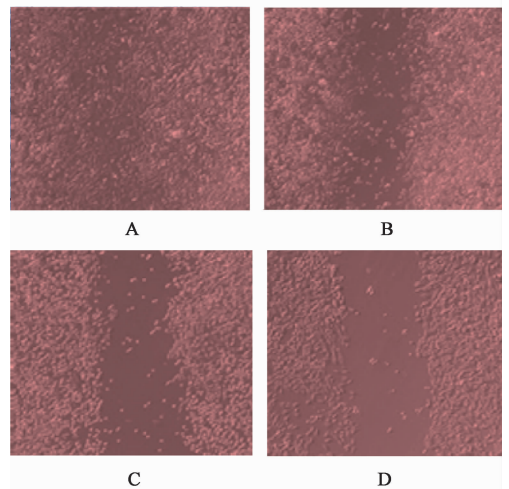


图 2 槲皮素对 U937 细胞迁移能力的影响(倒置显微镜, $\times 50$)

Fig. 2 Effect of quercetin on migration ability of U937 cells *in vitro* (inverted microscope, $\times 50$)

表 4 槲皮素对 U937 细胞迁移率的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Effect of quercetin on migration rates of U937 cells ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	迁移率/%
空白	-	100.00
槲皮素	10	$51.59 \pm 2.43^{1)}$
	20	$28.72 \pm 1.64^{2)}$
	40	$17.13 \pm 0.97^{2)}$

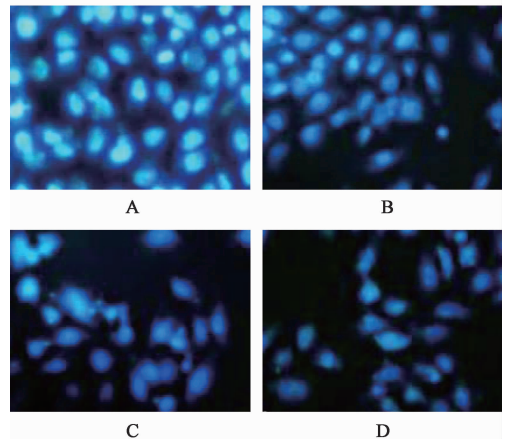


图 3 槲皮素对 U937 细胞体外侵袭能力的影响(transwell, $\times 200$)

Fig. 3 Effect of quercetin on invasion ability of U937 cells *in vitro* (transwell, $\times 200$)

达明显降低($P < 0.01$)。见图 4,表 6。

4 讨论

U937 细胞是目前运用较多的急性髓系白血病细胞模型。本研究 CCK-8 结果发现,槲皮素对 U937 细胞增殖具有明显的抑制作用,且呈时间-浓度依赖性。同时本研究 TUNEL 结果也发现,槲皮素亦能

表 5 槲皮素对 U937 细胞侵袭细胞数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Effect of quercetin on numbers of invasive cells of U937 cells ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	侵袭细胞数/%
空白	-	149.2 ± 10.1
槲皮素	10	96.8 ± 5.4 ¹⁾
	20	74.1 ± 4.5 ²⁾
	40	70.6 ± 4.2 ²⁾

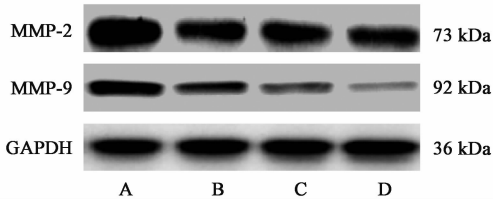


图 4 槲皮素对 U937 细胞 MMP-2 和 MMP-9 表达电泳

Fig. 4 Electrophoresis of quercetin on expressions of MMP-2 and MMP-9 of U937 cells

表 6 槲皮素对 U937 细胞 MMP-2 和 MMP-9 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 6 Effect of quercetin on expressions of MMP-2 and MMP-9 of U937 cells ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	MMP-2/GAPDH	MMP-9/GAPDH
空白	-	2.546 ± 0.332	1.296 ± 0.174
槲皮素	10	0.848 ± 0.120 ¹⁾	0.498 ± 0.058 ¹⁾
	20	0.790 ± 0.113 ¹⁾	0.358 ± 0.049 ¹⁾
	40	0.627 ± 0.089 ¹⁾	0.234 ± 0.033 ¹⁾

诱导 U937 细胞凋亡, 凋亡率显著升高。以上结果提示, 槲皮素可能对 U937 细胞生长具有抑制作用, 可作为潜在的临床选择性药物。

急性髓系白血病的发病机制与细胞迁移和侵袭密切相关, 导致大部分患者不能彻底治疗^[11]。因此如何降低急性髓系白血病细胞迁移和侵袭能力是提高其治愈率, 降低复发率的主要挑战。急性髓系白血病侵袭和转移是一个复杂的过程, 细胞的黏附力、迁移能力、侵袭能力是其迁移和侵袭的重要因素^[12]。急性髓系白血病是造血系统的恶性肿瘤, 虽然其迁移和侵袭过程和实体肿瘤略有差别, 但是大体过程相似, 也包括细胞黏附、基质降解、侵袭以及转移灶形成等过程。因此, 急性髓系白血病细胞的黏附力、迁移能力、侵袭能力是评价其迁移和侵袭的主要指标。本研究通过细胞黏附实验、划痕修复实验和 transwell 小室体外侵袭实验观察槲皮素对 U937 细胞黏附率、迁移率和侵袭细胞数的影响。结

果发现, 槲皮素显著抑制 U937 细胞黏附率、迁移率和侵袭细胞数。以上结果提示, 槲皮素可明显抑制 U937 细胞的迁移和侵袭能力。为探讨槲皮素抑制 U937 细胞的迁移和侵袭能力的可能机制, 本研究对 MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达进行了分析。

MMP-2, MMP-9 是肿瘤迁移相关因子, 参与肿瘤的迁移和侵袭^[13]。MMPs 是调节细胞间基质 (ECM) 代谢的主要限速酶, 因需要 Ca^{2+} , Zn^{2+} 等金属离子作为辅助因子而得名, 能够特异性降解 ECM, 参与多种生理和病理生理过程, 为一个大家族。其中 MMP-2, MMP-9 能够降解明胶、层黏连蛋白和 IV 型胶原等, 在多种恶性肿瘤的侵袭转移过程中发挥至关重要的作^[14-15]。研究发现, MMP-2, MMP-9 在急性髓系白血病中的表达显著升高^[16]。本研究中, 空白组 U937 细胞 MMP-2, MMP-9 蛋白呈高表达, 与以往研究相一致。同时, 本研究 Western blot 分析结果显示, 槲皮素显著降低 MMP-2, MMP-9 蛋白表达。以上结果提示, 槲皮素可抑制 U937 细胞的迁移和侵袭能力, 其机制可能与其抑制 MMP-2, MMP-9 表达有关。

综上, 槲皮素可能对 U937 细胞生长具有抑制作用。另外槲皮素亦可抑制 U937 细胞 MMP-2, MMP-9 表达, 进而抑制肿瘤细胞的侵袭与转移, 为槲皮素在临床上应用于急性髓系白血病的治疗提供实验依据。

[参考文献]

[1] 马晓茹, 周维维, 张闪闪, 等. Nrf2/ARE 途径在紫草素诱导 U937 细胞分化中的作用 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(2): 488-492.

[2] 杨念念, 严亚琼, 李卫平, 等. 中国 2004 ~ 2005 年白血病死亡分布特征分析 [J]. 中国肿瘤, 2010, 19(12): 807-810.

[3] 张树森, 徐瑞荣, 王兆华, 等. 益气养阴方及其拆方对急性髓系白血病细胞细胞凋亡及 Cyt-C, Apaf-1, Smac/Diablo, AIF 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 95-100.

[4] 孙阳, 车艳新, 吴勃岩. 槲皮素抗肿瘤药理作用及剂型研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2016, 32(20): 3142-3144.

[5] 骆明旭, 罗丹, 赵万红. 槲皮素药理作用研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2014, 23(17): 12-14.

[6] 王惠丽, 胡子有, 苑召虎, 等. 槲皮素抗肿瘤机制的研究进展 [J]. 热带医学杂志, 2013, 13(1): 126-128, 130.

[7] Nguyen L T, Lee Y H, Sharma A R, et al. Quercetin

- induces apoptosis and cell cycle arrest in triple-negative breast cancer cells through modulation of Foxo3a activity [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2017, 21 (2): 205-213.
- [8] YANG L, LIU Y, WANG M, et al. Quercetin-induced apoptosis of HT-29 colon cancer cells via inhibition of the Akt-CSN6-Myc signaling axis [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14 (5): 4559-4566.
- [9] SU Q, PENG M, ZHANG Y, et al. Quercetin induces bladder cancer cells apoptosis by activation of AMPK signaling pathway [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6 (2): 498-508.
- [10] CHEN X, DONG X S, GAO H Y, et al. Suppression of HSP27 increases the anti-tumor effects of quercetin in human leukemia U937 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13 (1): 689-696.
- [11] YE Q D, LIAO X J, FU P, et al. Portulacerebroside a inhibits adhesion, migration, and invasion of human leukemia HL60 cells and U937 cells through the regulation of p38/JNK signaling pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9 : 6953-6963.
- [12] 张伟, 戴碧涛, 汪明宇, 等. 川芎嗪对白血病细胞 Jurkat 粘附、运动和侵袭的影响 [J]. *重庆医科大学学报*, 2008, 33 (4): 403-406.
- [13] Giganti M G, Tresoldi I, Sorge R, et al. Physical exercise modulates the level of serum MMP-2 and MMP-9 in patients with breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12 (3): 2119-2126.
- [14] 吕珊珊, 候莉莉. 黄芩素对绒毛滋养细胞侵袭的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22 (21): 127-131.
- [15] 马晓懿, 杨新惠, 郑秋生. 甘草查尔酮 A 对小鼠黑色素瘤 B16F10 细胞体外迁移能力的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21 (18): 111-114.
- [16] Chaudhary A K, Chaudhary S, Ghosh K, et al. Secretion and expression of matrix metalloproteinase-2 and 9 from bone marrow mononuclear cells in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17 (3): 1519-1529.

[责任编辑 张丰丰]