

辣椒碱对肝癌 SMMC-7721 细胞迁移和侵袭的影响及机制

肖潺潺¹, 陈茂剑², 梅凡彪¹, 方向¹, 黄天壬¹, 利基林¹, 邓伟^{1*}

(1. 广西壮族自治区肿瘤防治研究所, 南宁 530021; 2. 广西医科大学附属肿瘤医院, 南宁 530021)

[摘要] 目的: 观察辣椒碱(capsaicin)对肝癌 SMMC-7721 细胞迁移和侵袭的影响及可能的分子机制。方法: 设立不同浓度辣椒碱组以及空白组, 采用细胞计数试剂盒-8法(CCK-8)检测辣椒碱(0, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理肝癌 SMMC-7721 细胞 24 h 后的细胞活性; 穿透小室(transwell)检测辣椒碱(0, 50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的肝癌 SMMC-7721 细胞迁移和侵袭能力; 蛋白质免疫印迹法(Western blot)检测辣椒碱(0, 50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理肝癌 SMMC-7721 细胞 24 h 后, 对细胞中的 E-钙黏蛋白(E-cadherin), 波形蛋白(Vimentin), 基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)蛋白表达水平的影响。结果: 与空白组比较, 辣椒碱(25, 50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)作用 24 h 后均对细胞存活率未产生明显影响, 从 150 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 开始, 随着辣椒碱浓度逐渐升高, 细胞存活率逐渐下降($P < 0.01$), 且呈剂量依赖效应; 与空白组比较, 辣椒碱(50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)干预能显著抑制肝癌 SMMC-7721 细胞迁移和侵袭, 且呈浓度依赖效应($P < 0.01$); 与空白组比较, 辣椒碱(50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)干预能明显上调肝癌 SMMC-7721 细胞中 E-cadherin 蛋白表达水平($P < 0.01$), 下调 Vimentin, MMP-2, MMP-9 蛋白的表达水平($P < 0.01$)。结论: 辣椒碱干预对肝癌 SMMC-7721 细胞迁移和侵袭具有抑制作用, 可能与其上调肝癌 SMMC-7721 细胞中 E-cadherin 蛋白的表达, 下调肝癌 SMMC-7721 细胞中 Vimentin, MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达有关。

[关键词] 辣椒碱; SMMC-7721 细胞; 细胞迁移和侵袭; E-钙黏蛋白; 波形蛋白; 基质金属蛋白酶-2(MMP-2); MMP-9

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R285.5; R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)18-0124-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181718

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180613.1202.005.html>

[网络出版时间] 2018-06-14 10:27

Effect and Mechanism of Capsaicin on Migration and Invasion of Hepatoma SMMC-7721 Cells

XIAO Chan-chan¹, CHEN Mao-jian², MEI Fan-biao¹, FANG Xiang¹, HUANG Tian-ren¹,
LI Ji-lin¹, DENG Wei^{1*}

(1. Guangxi Cancer Prevention and Treatment Research Institute, Nanning 530021, China;
2. The Affiliated Tumor Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of capsaicin on the migration and invasion of hepatoma SMMC-7721 cells and explore its possible molecular mechanism. **Method:** Different concentrations of capsaicin groups and blank group were established, and the cell viability was detected by cell counting kit-8 method 24 h after capsaicin (0, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) treatment on hepatoma SMMC-7721 cells. The effect of capsaicin (0, 50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) on cell migration and invasion ability of SMMC-7721 cells

[收稿日期] 20180316(002)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81660561, 81260319); 广西研究生教育创新计划项目(YCSW2017108)

[第一作者] 肖潺潺, 在读硕士, 从事肝癌的流行病学与机制研究, E-mail: xiaoccc616@foxmail.com

[通信作者] * 邓伟, 博士, 主任医师, 从事肝癌的流行病学与机制研究, Tel: 0771-5322502, E-mail: dengwei@gxmu.edu.cn

was detected by transwell. Western blot analysis was used to detect the protein expression levels of E-cadherin, Vimentin, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in cells treated with capsaicin (0, 50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) for 24 h. **Result:** As compared with the blank group, capsaicin (25, 50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) had no significant effect on cell survival rates after 24 h, and starting from 150 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, the cell survival rate was gradually decreased as the concentration of capsaicin was gradually increased ($P < 0.01$), showing a dose-dependent effect. As compared with the blank group, capsaicin (50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) intervention significantly inhibited migration and invasion of hepatoma SMMC-7721 cells in a concentration-dependent manner ($P < 0.01$). As compared with the blank control group, capsaicin (50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) intervention significantly up-regulated the E-cadherin protein expression level in SMMC-7721 cells ($P < 0.01$), down-regulated Vimentin, MMP-2 and MMP-9 protein expression levels ($P < 0.01$). **Conclusion:** Capsaicin can inhibit the migration and invasion of hepatoma SMMC-7721 cells, and the mechanism may be related to up-regulating the expression of E-cadherin and down-regulating the expressions of Vimentin, MMP-2 and MMP-9 in SMMC-7721 cells.

[**Key words**] capsaicin; SMMC-7721 cells; cell migration and invasion; E-cadherin; Vimentin; matrix metalloproteinase (MMP) -2; MMP-9

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,其发病率呈逐年上升趋势。在我国全部恶性肿瘤统计中,肝癌的病死率在城市仅次于肺癌,在农村仅次于胃癌,严重威胁人类的健康^[1]。由于肝癌临床症状不典型,起病隐匿,又缺乏早期诊断法,一般发现时已是中晚期,出现侵袭和转移。侵袭和转移是肝癌的基本特征,也是影响肝癌患者延长生命周期的关键因素^[2]。辣椒碱又称辣椒素,是一种辛辣的香草酰胺类生物碱,普遍存在于自然界中的茄科辣椒属植物中,毒副作用小,稳定性高,其主要的活性成分为 8-甲基-N-香草基-6-壬烯。近年来多项报道显示,辣椒碱具有高效且广泛的抑制肿瘤生长的作用。辣椒碱可抑制多种肿瘤细胞迁移、侵袭和转移,如前列腺癌^[3],胆管癌^[4],鼻咽癌^[5],乳腺癌^[6]。而辣椒碱作用于肝癌细胞的迁移和侵袭的机制目前尚不明确。本研究以肝癌 SMMC-7721 细胞为研究对象,用不同浓度辣椒碱作用 24 h 后,检测细胞活性、迁移和侵袭的能力,检测 E-钙黏蛋白 (E-cadherin),波形蛋白 (Vimentin),基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 和基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 蛋白表达水平,从而观察辣椒碱对肝癌 SMMC-7721 细胞迁移和侵袭的影响,并探究其分子生物学机制。

1 材料

1.1 细胞株 人肝癌 SMMC-7721 细胞购自中国科学院上海生命科学研究院细胞库,编号 TCHu52。

1.2 药品及试剂 辣椒碱(美国 MCE 公司,货号 HY-10448,纯度 $\geq 98\%$);胎牛血清(FBS)和 DMEM

培养基(美国 Gibco 公司,批号分别为 10099-141, C11995500BT);青霉素-链霉素溶液,0.25% 胰蛋白酶(美国 Hyclone 公司,批号分别为 SV30010, J140028);细胞增殖检测(CCK-8)试剂盒(日本同仁化学研究所,批号 CK04);transwell 小室(美国 Corning 公司,批号 3422);matrigel 基质胶(美国 BD 公司,批号 356234);E-cadherin, Vimentin, MMP-2, MMP-9 单克隆抗体(沈阳万类生物科技有限公司,批号分别为 WL01482, WL01960, WL1579, WL01580);辣根过氧化物酶标记山羊抗兔免疫球蛋白(Ig)G 二抗(美国 EarthOx 公司,批号 E030120-01);内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体(美国 CST 公司,批号 5174T);结晶紫染色液,RIPA 裂解液,BCA 蛋白浓度测定试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,批号分别为 G1063, R0010, PC0020)。

1.3 仪器 CKX41 型倒置显微镜(日本 Olympus 公司);LB940 型多功能酶标仪(德国 Berthold 公司);Nanodrop 2000 型超微量分光光度计(美国 Thermo 公司);Power/Pac300 型稳压稳流电泳仪,Trans-blot SD 型转膜仪,CelDoc2000 型凝胶电泳成像分析系统(美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 细胞培养 人肝癌 SMMC-7721 细胞用含 10% FBS,100 $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$ 青霉素和 100 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 链霉素的 DMEM 培养液,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 5% CO_2 细胞培养箱中进行常规培养。

2.2 辣椒碱工作液的配制 将辣椒碱溶于 DMSO 配制成 10 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的储备液,分装后于 -20 $^{\circ}\text{C}$

储存。使用时用无或有血清 DMEM 培养液将储备液稀释为 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的工作液, DMSO 终体积分数为 0.1%, 空白组使用含有 0.1% DMSO 的细胞培养液。

2.3 CCK-8 检测细胞活性 取对数生长期的 SMMC-7721 细胞, 接种于 96 孔板, 其中每孔接种约 2×10^3 个细胞。待 24 h 细胞贴壁后, 各孔分别加入含有 0, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 辣椒碱的完全培养液 100 μL , 每组设 6 个复孔。培养 24 h 后, 每孔加入 CCK-8 试剂 10 μL , 用 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱培养 2 h 后, 测各孔 450 nm 波长吸光度 A 。细胞存活率 = $(A_{\text{加药孔}} - A_{\text{调零孔}}) / (A_{\text{空白孔}} - A_{\text{调零孔}}) \times 100\%$ 。

2.4 transwell 迁移实验检测细胞迁移 对数生长期 SMMC-7721 细胞用无血清培养液饥饿培养 24 h, 胰酶消化细胞, 用辣椒碱终浓度为 0, 50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的无血清培养液重悬细胞, 调整细胞密度为 2×10^5 个/mL, 以每孔 100 μL 接种于 transwell 小室上室中, 在 24 孔板中加入含 0, 50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 辣椒碱的完全培养液 600 μL 。24 h 后擦除上室内的细胞, 用甲醇和 0.1% 结晶紫分别固定 20 min, 染色 10 min, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗涤 2 次。光学倒置显微镜下拍照计数。迁移率 = 药物组迁移细胞数/空白组迁移细胞数 $\times 100\%$ 。

2.5 transwell 侵袭实验检测细胞侵袭 提前将 matrigel 基质胶用无血清培养基按 1:6 稀释, 取 50 μL 均匀铺到 transwell 小室上室内, 将小室放入 24 孔板中, 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温孵育 4 h 使其成凝胶状。取对数生长期 SMMC-7721 细胞用无血清培养液饥饿培养 24 h, 胰酶消化细胞, 用辣椒碱终浓度为 0, 50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的无血清培养液重悬细胞, 调整细胞密度为 2×10^5 个/mL, 以每孔 100 μL 接种于 transwell 小室上室中, 在 24 孔板中加入含 0, 50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 辣椒碱的完全培养液 600 μL 。24 h 后擦除上室内的细胞和基质胶, 用甲醇和 0.1% 结晶紫分别固定 20 min, 染色 10 min, PBS 洗涤 2 次。光学倒置显微镜下拍照计数。侵袭率 = 实验组侵袭细胞数/空白组侵袭细胞数 $\times 100\%$ 。

2.6 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测蛋白的表达 收集经 0, 50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 辣椒碱作用 24 h 后的各组细胞, 充分裂解后提取总蛋白, 用 BCA 法测定蛋白浓度后, 取蛋白样品 25 μg , 经 SDS-PAGE 电泳分离后转移至 PVDF 膜, 用封闭液 (5% BSA/TBST) 封闭 1 h, 加入抗 E-cadherin, Vimentin,

MMP-2, MMP-9 (1:500) 和 GAPDH (1:1 000) 一抗, 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, TBST 洗膜 3 次, 加入二抗 (1:10 000) 室温下孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次, ECL 系统显影。以 GAPDH 作为内参, Image J 软件采集条带灰度值, 取目的条带灰度值与内参条带灰度值比值作为目的蛋白相对表达量。

2.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析, 各项检测结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析, 实验进行 3 次重复, $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞活性的影响 与空白组比较, 辣椒碱 (25, 50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 组作用 24 h 后均未对细胞存活率产生明显影响, 差异无统计学意义, 辣椒碱 (150, 200, 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 组作用 24 h 后细胞存活率逐渐下降, 且呈浓度依赖效应 ($P < 0.01$), 见表 1。依据 CCK-8 实验结果, 为排除细胞凋亡和增殖的影响, 选取 50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 辣椒碱进行后续迁移和侵袭实验。

表 1 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Effect of capsaicin on SMMC-7721 cells viability ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	细胞存活率/%
空白	-	100.00
辣椒碱	25	99.67 \pm 4.26
	50	98.71 \pm 2.42
	75	96.72 \pm 1.33
	100	95.35 \pm 1.81
	150	80.34 \pm 2.62 ¹⁾
	200	64.63 \pm 1.45 ¹⁾
	250	49.68 \pm 2.81 ¹⁾

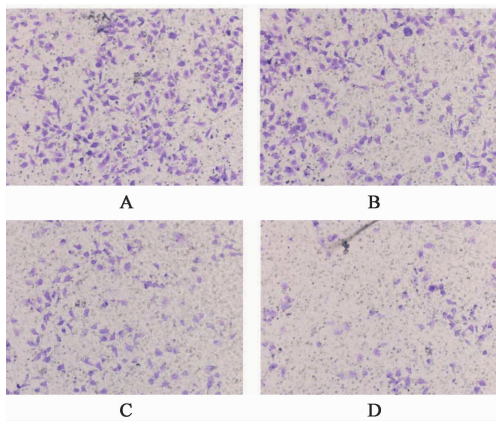
注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

3.2 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞迁移的影响 与空白组比较, 辣椒碱 (50, 75, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 组细胞迁移率逐渐降低, 且呈浓度依赖效应 ($P < 0.01$), 见图 1, 表 2。

表 2 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞迁移的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Effect of capsaicin on SMMC-7721 cells migration ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	细胞迁移率/%
空白	-	100.00
辣椒碱	50	84.34 \pm 3.12 ¹⁾
	75	55.56 \pm 1.86 ¹⁾
	100	31.35 \pm 2.81 ¹⁾



A. 空白组; B~D. 辣椒碱(50, 70, 100 μmol·L⁻¹)组(图 2, 3 同)

图 1 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞迁移的影响(结晶紫染色, ×100)
Fig. 1 Effect of capsaicin on SMMC-7721 cells migration (crystal violet, ×100)

3.3 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞侵袭的影响 与空白组比较, 辣椒碱(50, 75, 100 μmol·L⁻¹)组细胞侵袭率逐渐降低, 且呈浓度依赖效应($P < 0.01$), 见图 2, 表 3。

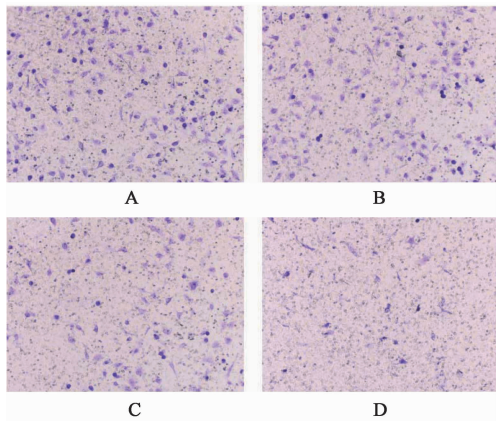


图 2 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞侵袭的影响(结晶紫染色, ×100)

Fig. 2 Effect of capsaicin on SMMC-7721 cells invasion (crystal violet, ×100)

表 4 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞 E-cadherin, vimentin, MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 4 Effect of capsaicin on protein expressions of E-cadherin, Vimentin, MMP-2 and MMP-9 in SMMC-7721 cells($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	浓度/μmol·L ⁻¹	E-cadherin/GAPDH	Vimentin/GAPDH	MMP-2/GAPDH	MMP-9/GAPDH
空白	-	0.39 ± 0.02	1.37 ± 0.15	0.96 ± 0.08	1.39 ± 0.13
辣椒碱	50	0.56 ± 0.05 ¹⁾	1.17 ± 0.10 ¹⁾	0.75 ± 0.07 ¹⁾	1.09 ± 0.08 ¹⁾
	75	0.72 ± 0.03 ¹⁾	0.98 ± 0.05 ¹⁾	0.47 ± 0.04 ¹⁾	0.54 ± 0.02 ¹⁾
	100	0.98 ± 0.11 ¹⁾	0.55 ± 0.04 ¹⁾	0.28 ± 0.02 ¹⁾	0.35 ± 0.03 ¹⁾

和控制血压等多种药理作用。近年来研究发现, 辣椒碱能够抑制前列腺癌、胆管癌、鼻咽癌等多种肿瘤细胞的分裂增殖, 并且通过多种途径促进其凋亡, 进一步抑制肿瘤细胞迁移及侵袭^[6]。但其对肝癌细

表 3 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞侵袭的影响($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Effect of capsaicin on SMMC-7721 cells invasion ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	浓度/μmol·L ⁻¹	细胞侵袭率/%
空白	-	100.00
辣椒碱	50	79.65 ± 2.38 ¹⁾
	75	51.67 ± 1.89 ¹⁾
	100	21.24 ± 1.31 ¹⁾

3.4 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞 E-cadherin, Vimentin, MMP-2, MMP-9 蛋白表达的影响 与空白组比较, 辣椒碱(50, 75, 100 μmol·L⁻¹)组细胞中 E-cadherin 蛋白表达显著增加, Vimentin, MMP-2, MMP-9 蛋白表达显著降低, 且浓度依赖效应($P < 0.01$), 见图 3, 表 4。

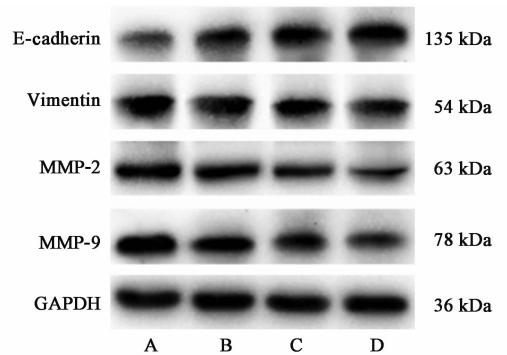


图 3 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞 E-cadherin, Vimentin, MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达的影响

Fig. 3 Effect of capsaicin on protein expressions of E-cadherin, Vimentin, MMP-2 and MMP-9 in SMMC-7721 cells

4 讨论

辣椒碱是一种天然存在于自然界中的茄科植物辣椒香草酰胺类植物碱, 可以治疗骨关节炎和类风湿性关节炎引起疼痛, 还具有抗炎、止痒、燃烧脂肪

胞迁移和侵袭能力的影响以及作用机制尚未阐明。为排除药物导致细胞凋亡和增殖抑制作用对实验结果的影响, 本研究首先通过 CCK-8 实验发现 50, 75, 100 μmol·L⁻¹ 的辣椒碱对肝癌 SMMC-7721 细胞

活性未见明显影响,因此选取此浓度观察其对肝癌 SMMC-7721 细胞的迁移和侵袭能力的影响,并探究可能的分子机制。通过 transwell 小室迁移和侵袭实验,发现辣椒碱可以抑制肝癌 SMMC-7721 细胞迁移以及侵袭能力,这一结果初步说明辣椒碱可能具有抑制肝癌细胞运动和侵袭能力的作用。

上皮间质转化(EMT)是指上皮细胞在特定的内环境下转化为间质细胞的过程,并参与多种肿瘤(如肝癌、乳腺癌等)的侵袭和转移,在上皮源性肿瘤的发生,发展过程中起重要作用^[7]。在此过程中主要改变包括上皮细胞标志物(E-cadherin, E-cadherin/ β -catenin, cytokeratins 等)表达下调和间质细胞标志物(Vimentin, N-cadherin, Fibronectin 等)表达上调^[8]。细胞表面跨膜糖蛋白 E-cadherin 是上皮细胞间连接的重要成分,其高表达可以抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[9]。Vimentin 是间质细胞来源的中间丝蛋白,是细胞内一种相对稳定的骨架成分,其高表达可促进肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[10]。Onder 等^[11]研究发现,在 EMT 调节下, E-cadherin 蛋白的高表达和 Vimentin 蛋白的低表达均能抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。LIU 等^[12]研究发现在高表达的 Vimentin 促进乳腺癌细胞侵袭及转移。魏军成等^[13]研究发现 Vimentin 高表达可通过促进前列腺癌细胞侵袭和转移。在本研究中,辣椒碱可上调 E-cadherin 表达,下调 Vimentin 蛋白表达,进而能够发挥抑制肝癌 SMMC-7721 细胞迁移侵袭的作用。

肿瘤细胞还可通过旁分泌或者自分泌各种 MMPs,能够有效的破坏细胞外基质和基底膜,从而侵犯周边毛细血管和组织。目前大量证据表明,在恶性肿瘤形成的过程中, MMPs 与肿瘤的血道、淋巴转移息息相关,尤其是 MMP-2 和 MMP-9^[6]。MMP-2 能够进一步有效的促进血管内皮细胞增殖和迁移,在肿瘤发生发展过程中可释放血管内皮生长因子(VEGF),激活血管系统,使其形成新的血管。同时 MMP-9 也已被证实可打破内环境的平衡,促进具有活性的 VEGF 的释放^[14]。通过下调 MMP-2 和 MMP-9 蛋白水平表达可有效抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖,并进一步阻碍该细胞的迁移和侵袭^[15]。YANG 等^[16]研究报道中显示在胃癌的发生发展中,通过抑制酪氨酸蛋白激酶的激活可阻碍胃癌 BGC-823 细胞的增殖,并有效抑制该细胞的迁移和侵袭,同时使 MMP-2 和 MMP-9 蛋白水平表达降低。此外,电离辐射提前处理过的蛋白酶体抑制剂

作用于非小细胞肺癌细胞株,能够显著抑制细胞迁移和侵袭的能力,同时能够降低 MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达^[17]。本研究结果显示,辣椒碱可通过下调 MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达来抑制肝癌 SMMC-7721 细胞迁移和侵袭。

综上所述,辣椒碱可有效抑制肝癌 SMMC-7721 细胞迁移和侵袭,其机制可能与上调 E-cadherin 和下调 Vimentin, MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达相关。但是本研究也有一些不足,只探讨辣椒碱对肝癌细胞迁移和侵袭的抑制作用,通过何种通路进行调控还有待于进一步研究,而且只进行了体外细胞实验,目前还没有进行动物体内实验验证。因肿瘤的发生发展受体内综合环境的影响,应进一步进行动物体内实验验证并深入研究辣椒碱抑制肝癌细胞迁移和侵袭的可能机制。

[参考文献]

- [1] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 26(1): 1-14.
- [2] LIU T, SHANG S, LI W, et al. Assessment of hepatocellular carcinoma metastasis glycomarkers using advanced quantitative N-glycoproteome analysis [J]. Front Physiol, 2017, 12(3): 455-472.
- [3] Venier N A, Yamamoto T, Sugar L M, et al. Capsaicin reduces the metastatic burden in the transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model [J]. Prostate, 2015, 75(12): 1300-1311.
- [4] Wutka A, Palagani V, Barat S, et al. Correction: capsaicin treatment attenuates cholangiocarcinoma carcinogenesis[J]. PLoS One, 2016, 11(9): 662-673.
- [5] LIN Y T, WANG H C, Hsu Y C, et al. Capsaicin induces autophagy and apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma cells by downregulating the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7): 100-122.
- [6] 李伯和,袁磊. 辣椒碱对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞迁移和侵袭的抑制作用及其机制[J]. 生理学报, 2017, 69(2): 183-188.
- [7] 李洁玘,秦垠,邹玺,等. 桂皮醛通过 PI3K/Akt 信号通路抑制 TGF- β_1 诱导的结肠癌细胞 LoVo 上皮间质转化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(18): 105-111.
- [8] Byles V, ZHU L, Lovaas J D, et al. SIRT1 induces EMT by cooperating with EMT transcription factors and enhances prostate cancer cell migration and metastasis [J]. Oncogene, 2012, 31(43): 4619-4629.

- [9] Korpál M, Lee E S, HU G, et al. The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2 [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(22) : 14910-14914.
- [10] 卓少元, 谢金玲. 健脾益气方含药血清通过 Caspase-3/Vimentin 促进人肝癌 MHCC-97H 细胞凋亡 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(24) : 161-166.
- [11] Onder T T, Gupta P B, Mani S A, et al. Loss of E-cadherin promotes metastasis via multiple downstream transcriptional pathways [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(10) : 3645-3654.
- [12] LIU T, ZHANG X, SHANG M, et al. Dysregulated expression of Slug, vimentin, and E-cadherin correlates with poor clinical outcome in patients with basal-like breast cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(2) : 188-194.
- [13] 魏军成, 吴明富, 张永涛, 等. 波形蛋白对前列腺癌细胞侵袭与转移的影响 [J]. *癌症*, 2008, 17(1) : 30-34.
- [14] 孙怡, 顾君. 槲皮素抑制乳腺癌细胞迁移侵袭及分子机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(6) : 1144-1150.
- [15] PEI S, YANG X, WANG H, et al. Plantamajoside, a potential anti-tumor herbal medicine inhibits breast cancer growth and pulmonary metastasis by decreasing the activity of matrix metalloproteinase-9 and -2 [J]. *BMC Cancer*, 2015, 94(3) : 956-965.
- [16] YANG Y, BAI Z G, YIN J, et al. Role of c-Src activity in the regulation of gastric cancer cell migration [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(1) : 45-49.
- [17] LIU J, SHEN W, TANG Y, et al. Proteasome inhibitor MG132 enhances the antigrowth and antimetastasis effects of radiation in human nonsmall cell lung cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8) : 7531-7539.

[责任编辑 张丰丰]