

辣椒碱对肝癌 SMMC-7721 细胞增殖及 HMGB1, IL-6 表达的影响

肖潺潺, 陈茂剑, 梅凡彪, 任冠桦, 黄天壬, 利基林, 邓伟*

(广西医科大学 附属肿瘤医院, 南宁 530021)

[摘要] 目的:观察辣椒碱对肝癌 SMMC-7721 细胞增殖的影响,并探讨其作用的分子机制。方法:设立辣椒碱(50,100,150,200,250,300 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)组以及空白组,采用细胞计数试剂盒-8(CCK-8)法检测辣椒碱(50,100,150,200,250,300 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)作用 SMMC-7721 细胞 24,48,72 h 后的细胞活性;采用光学倒置显微镜观察辣椒碱(150,200,250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)作用 SMMC-7721 细胞形态的变化;实时荧光定量 PCR(Real-time PCR)检测辣椒碱(150,200,250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)作用 SMMC-7721 细胞 24 h 后细胞中高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)和白细胞介素-6(IL-6)mRNA 表达水平;采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测辣椒碱(150,200,250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)作用 SMMC-7721 细胞 24 h 后细胞培养上清中 HMGB1 和 IL-6 的水平。结果:与空白组比较,辣椒碱 50,100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组作用 24,48,72 h 差异均无统计学意义;其余辣椒碱(150,200,250,300 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)作用不同时间点,增殖抑制率均明显升高($P < 0.05$),且具有明显的浓度和时间依赖效应;与空白组比较,辣椒碱(150,200,250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)组 SMMC-7721 细胞均出现不同程度地形态学改变,表现为细胞变圆、皱缩,贴壁差,脱落增多,给药浓度越高,效果就越明显;与空白组比较,辣椒碱(150,200,250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)组 SMMC-7721 细胞中 HMGB1, IL-6 mRNA 表达明显下调($P < 0.05$),上清中 HMGB1 和 IL-6 分泌明显降低($P < 0.05$)。结论:辣椒碱对肝癌 SMMC-7721 细胞增殖具有抑制作用,潜在机制可能与其抑制细胞 HMGB1 和 IL-6 的表达与分泌有关。

[关键词] 辣椒碱; SMMC-7721 细胞; 增殖; 高迁移率族蛋白 B1(HMGB1); 白细胞介素-6(IL-6)

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)07-0089-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190721

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181218.1619.004.html>

[网络出版时间] 2018-12-20 15:55

Effect of Capsaicin on Proliferation and HMGB1 and IL-6 Expressions in Hepatoma SMMC-7721 Cells

XIAO Chan-chan, CHEN Mao-jian, MEI Fan-biao, REN Guan-hua, HUANG Tian-ren, LI Ji-lin, DENG Wei*
(Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of capsaicin on proliferation in human hepatoma SMMC-7721 cells and its possible molecular mechanism. **Method:** Capsaicin (50, 100, 150, 200, 250, 300 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) groups and blank group were set up. The cell viability was detected by cell counting kit-8 (CCK-8) assay after SMMC-7721 cells were treated with capsaicin (50, 100, 150, 200, 250, 300 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) for 24, 48, 72 h. The morphological changes were observed under an inverted microscope after SMMC-7721 cells were treated with capsaicin (150, 200, 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) for 24 h. The mRNA expression levels of high mobility group box 1 (HMGB1) and interleukin-6 (IL-6) were measured by Real-time PCR after SMMC-7721 cells were treated with capsaicin (150, 200, 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) for 24 h. The levels of HMGB1 and IL-6 in cell culture supernatant were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) after SMMC-7721 cells were treated

[收稿日期] 20181012(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,住院医师,从事肝癌的流行病学与机制研究,E-mail: xiaocc616@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,E-mail: dengwei@gxmu.edu.cn

with capsaicin (150, 200, 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) for 24 h. **Result:** Compared with the blank group, there was no significant difference between 50 and 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ capsaicin groups treated for 24, 48, 72 h; after treated with the other concentrations of capsaicin (150, 200, 250, 300 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) at different time points, the proliferation inhibition rate was statistically significant ($P < 0.05$), with significant concentration and time-dependent effect; compared with the blank group, capsaicin (150, 200, 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) groups showed different degrees of morphological changes in SMMC-7721 cells, which became round and wrinkled, with a poor attachment and more exfoliation; compared with the blank group, the mRNA expressions of HMGB1 and IL-6 in SMMC-7721 cells of capsaicin (150, 200, 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) groups were significantly down-regulated ($P < 0.05$), and the secretions of HMGB1 and IL-6 were significantly decreased in the supernatant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Capsaicin inhibits cell proliferation of SMMC-7721 cells, and the possible mechanism may be related to the down-regulation of HMGB1 and IL-6 at the mRNA and protein levels.

[**Key words**] capsaicin; SMMC-7721 cells; proliferation; high mobility group box 1 (HMGB1); interleukin-6 (IL-6)

肝癌是世界范围内常见的恶性肿瘤之一。近年来,其发病率呈持续上升趋势,严重威胁着人类的健康^[1]。因此,探讨更有效的预防与临床治疗策略已成为肝癌研究的热点。辣椒碱又称辣椒素,是从茄科辣椒属植物中分离出来的一种活性成分,其化学名称是(反式)8-甲基-*N*-香草基-6-壬烯酰胺^[2]。近年来的研究显示辣椒碱具有镇痛、止痒、抗炎和抗氧化的等多种药理活性,还有很强的抗肿瘤的作用^[3]。辣椒碱在体内和体外对多种肿瘤如乳腺癌、前列腺癌、鼻咽癌、肝癌和黑色素瘤等具有杀伤或抑制作用^[4-5]。有研究报道辣椒碱可以诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡^[6],本课题组前期研究也发现辣椒碱可抑制肝癌 SMMC-7721 细胞迁移和侵袭^[7]。但辣椒碱抑制肝癌细胞的具体作用机制尚不明确。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是存在于真核细胞核内的非组蛋白染色体结合蛋白,在核内具有稳定细胞核、协助基因转录及调节甾体受体的活性,促进 DNA 修复的功能^[8-9]。白细胞介素-6(IL-6)是趋化因子家族的一种细胞因子,具有促进炎症反应的作用,在炎症和肿瘤发生过程中发挥重要作用。IL-6 主要由上皮细胞、单核-巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞及多种肿瘤细胞分泌^[10-12]。IL-6 的高表达和异常的信号通路可促进肿瘤的发生和发展^[13]。为进一步探讨辣椒碱对肝癌细胞的作用及分子生物学机制,本实验以人肝癌 SMMC-7721 细胞为体外模型,用不同浓度辣椒碱干预后,检测细胞增殖,观察细胞形态学变化,并检测炎症因子 HMGB1 和 IL-6 mRNA 表达以及分泌水平,从而研究辣椒碱对肝癌细胞增殖的影响,并初步探讨其分子生物学机制,期为肝癌的治疗提供新的理论依据。

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,批号 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);细胞计数试剂盒-8(CCK-8,日本同仁化学研究所,批号 CK04);trizol(美国 Ambion 公司,批号 15596026);逆转录和实时荧光定量 PCR(Real-time PCR)试剂盒(日本 Takara 公司,批号分别为 RR047A,RR820A);引物由广州艾基生物技术有限公司合成, HMGB1(163 bp):上游 5'-TGTGC AAAGTGTCTCGGGAG-3',下游 5'-TCTTTCATAACGG GCCTTGTC-3'; IL-6(149 bp):上游 5'-ACTCACC TCTTCAGAACGAATTG-3',下游 5'-CCATCTTTGGAA GGTTCAGGTTG-3';甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH, 258 bp):上游 5'-AGAAGGCTGGGGCTCATTTG-3',下游 5'-AGGGGCCATCCACAGTCTTC-3'; HMGB1, IL-6 酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技有限公司,批号分别为 E-EL-H1554c, E-EL-H0102c)。

1.3 仪器 BB15 型 CO₂ 培养箱(德国 Heraeus 公司);CKX41 型倒置显微镜(日本 Olympus 公司);Nanodrop 2000 型超微量分光光度计(美国 Thermo 公司);Mx3000P 型 Real-time PCR 仪(美国 Agilent 公司);LB940 型多功能酶标仪(德国 Berthold 公司)。

2 方法

2.1 细胞培养 人肝癌 SMMC-7721 细胞用含

10% FBS, 100 U·mL⁻¹青霉素和 100 mg·L⁻¹链霉素的 DMEM 完全培养液, 置于 37 °C 5% CO₂ 细胞培养箱中进行培养。

2.2 辣椒碱配制 辣椒碱储存液的溶解以及工作液的配制参考本研究组前期研究^[7], 工作液的终浓度为 50, 100, 150, 200, 250, 300 μmol·L⁻¹, DMSO 终体积分数为 0.1%, 空白组使用含有 0.1% DMSO 的完全培养液。

2.3 CCK-8 法检测细胞增殖 取对数生长期的 SMMC-7721 细胞, 制成密度为 2 × 10⁴ 个/mL 的单细胞悬液, 以每孔 100 μL 接种于 96 孔板, 于 37 °C 5% CO₂ 细胞培养箱中培养。24 h 后吸弃原培养液, 各孔分别加入含有不同浓度辣椒碱的完全培养液 (50, 100, 150, 200, 250, 300 μmol·L⁻¹) 100 μL, 每组设 6 个复孔, 同时设空白孔和溶剂孔, 置于 37 °C 5% CO₂ 细胞培养箱中分别培养 24, 48, 72 h。每孔加入 CCK-8 试剂 10 μL, 37 °C 培养 1 h 后, 用酶标仪检测各孔 450 nm 波长吸光度 A。细胞抑制率 = [(A_{溶剂孔} - A_{加药孔}) / (A_{溶剂孔} - A_{空白孔})] × 100%。

2.4 细胞形态学观察 取对数生长期 SMMC-7721 细胞, 以 5 × 10⁵ 个/孔接种于 6 孔板中, 置于 37 °C 5% CO₂ 细胞培养箱中培养, 待细胞融合至 70% ~ 80% 时, 更换为含 0, 150, 200, 250 μmol·L⁻¹ 的辣椒碱继续培养。培养 24 h 后采用光学倒置显微镜观察细胞形态的变化并拍照。

2.5 Real-time PCR 检测相关 mRNA 水平 对数生长期 SMMC-7721 细胞, 以 5 × 10⁵ 个/孔接种于 6 孔板中, 置于 37 °C 5% CO₂ 细胞培养箱中培养, 待细胞融合至 70% ~ 80% 时, 加入终浓度为 0, 150, 200, 250 μmol·L⁻¹ 辣椒碱培养 24 h 后, 收集细胞, 用 trizol 法提取各组细胞总 RNA, 并测定浓度。进行逆转录和 PCR 反应。PCR 反应条件为 95 °C 30 s, 95 °C 5 s, 60 °C 30 s, 72 °C 30 s; 40 个循环。以 GAPDH 作为内参, 用 2^{-ΔΔC_t} 法计算目的 mRNA 的相对表达量。

2.6 ELISA 检测上清中 HMGB1, IL-6 水平 细胞加药及培养同 2.5 项, 收集各组细胞培养上清, 严格按照试剂盒说明书操作, ELISA 检测 HMGB1 和 IL-6 水平。

2.7 统计学处理 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, 组间比较采用单因素方差分析, 数据间两两比较采用 LSD 检验, 实验进行 3 次重复, P < 0.05 为差异具有统计学意义。

3 结果

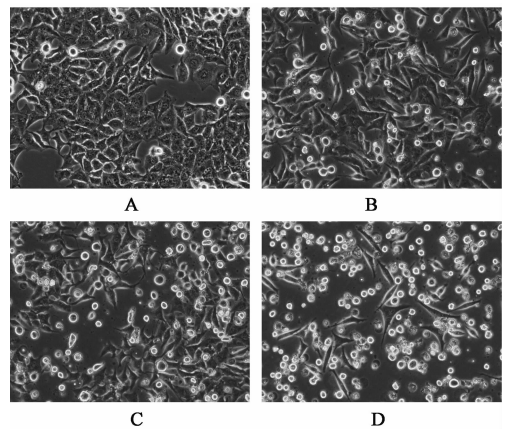
3.1 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞增殖的影响 与空白组比较, 辣椒碱 50, 100 μmol·L⁻¹ 组作用 24, 48, 72 h 差异均无统计学意义。其余各浓度辣椒碱作用不同时间点, 对细胞抑制率明显升高 (P < 0.05), 见表 1。依据 CCK-8 实验结果, 选取辣椒碱 150, 200, 250 μmol·L⁻¹ 进行后续实验。

表 1 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞增殖抑制率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)
Table 1 Effect of capsaicin on SMMC-7721 cell proliferation inhibition rate ($\bar{x} \pm s, n = 6$) %

组别	浓度 / μmol·L ⁻¹	24 h	48 h	72 h
空白	-	0	0	0
辣椒碱	50	0.98 ± 0.20	2.17 ± 0.45	3.64 ± 0.64
	100	3.54 ± 0.77	5.33 ± 1.06	6.09 ± 1.01
	150	18.36 ± 4.31 ¹⁾	22.72 ± 2.04 ¹⁾	27.32 ± 3.52 ¹⁾
	200	33.41 ± 5.34 ¹⁾	39.64 ± 3.23 ¹⁾	47.68 ± 4.07 ¹⁾
	250	50.72 ± 3.81 ¹⁾	61.43 ± 5.77 ¹⁾	70.85 ± 3.32 ¹⁾
	300	68.15 ± 3.97 ¹⁾	80.93 ± 5.03 ¹⁾	90.91 ± 5.15 ¹⁾

注: 与空白组同时时间点比较¹⁾ P < 0.05。

3.2 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞形态的影响 空白组细胞排列紧密, 呈梭形, 形态饱满, 边界清晰, 贴壁良好; 辣椒碱 (150, 200, 250 μmol·L⁻¹) 组随着药物浓度的增大, 细胞形态逐渐变圆, 皱缩, 贴壁差, 细胞脱落增多, 尤以 250 μmol·L⁻¹ 组明显, 见图 1。



A. 空白组; B ~ D. 辣椒碱 (150, 200, 250 μmol·L⁻¹) 组
图 1 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞形态的影响 (倒置显微镜, ×200)
Fig. 1 Effect of capsaicin on morphological changes of SMMC-7721 cells (inverted microscope, ×200)

3.3 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞 HMGB1, IL-6 mRNA 表达水平的影响 与空白组比较, 辣椒碱 (150, 200, 250 μmol·L⁻¹) 组细胞中 HMGB1, IL-6 mRNA 表达均明显下调 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞 HMGB1, IL-6 mRNA 表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Effect of capsaicin on mRNA expressions of HMGB1 and IL-6 in SMMC-7721 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HMGB1	IL-6
空白	-	1.00	1.00
辣椒碱	150	0.79 \pm 0.11 ¹⁾	0.84 \pm 0.09 ¹⁾
	200	0.63 \pm 0.05 ¹⁾	0.71 \pm 0.10 ¹⁾
	250	0.42 \pm 0.09 ¹⁾	0.49 \pm 0.09 ¹⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

3.4 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞培养上清 HMGB1, IL-6 水平的影响 与空白组比较,辣椒碱(150, 200, 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)组细胞培养上清中 HMGB1 和 IL-6 水平明显降低($P < 0.05$),见表 3。

表 3 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞培养上清 HMGB1, IL-6 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Effect of capsaicin on levels of HMGB1 and IL-6 in culture supernatant of SMMC-7721 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HMGB1	IL-6
空白	-	616.43 \pm 11.97	517.70
辣椒碱	150	483.34 \pm 17.47 ¹⁾	463.94 \pm 26.63 ¹⁾
	200	394.38 \pm 10.51 ¹⁾	401.31 \pm 13.89 ¹⁾
	250	267.55 \pm 9.64 ¹⁾	345.33 \pm 8.15 ¹⁾

4 讨论

辣椒碱是一种天然存在于茄科植物辣椒的成熟果实中的香草酰胺类植物碱,成本低,毒副作用小,开发应用前景良好。研究证实辣椒碱不仅具有镇痛、止痒、抗炎、抗氧化和调节血压等多种药理作用,而且对多种肿瘤如乳腺癌、前列腺癌、鼻咽癌、膀胱癌和黑色素瘤等具有抑制作用^[2-3, 14],可关于辣椒碱抗肝癌活性的作用及其具体机制,目前鲜有报道。本课题组前期研究发现,低浓度的辣椒碱对肝癌 SMMC-7721 细胞迁移和侵袭具有抑制作用^[7]。本实验采用更高浓度的辣椒碱作用于肝癌 SMMC-7721 细胞,发现其能明显抑制 SMMC-7721 细胞的体外增殖,其抑制作用呈一定的时间和剂量依赖效应。形态学上的观察结果显示,肝癌 SMMC-7721 细胞在不同浓度辣椒碱作用后,细胞形态发生了明显变化,细胞变圆、皱缩,贴壁差,脱落增多,给药浓度越高,效果就越明显,这进一步说明辣椒碱具有有效抑制肝癌 SMMC-7721 细胞增殖的作用。

肿瘤的发生和发展是一个多阶段、多因素调控的过程,其中慢性感染和炎症被认为是极为重要的原因之一。HMGB1 是一类在真核细胞中含量丰富、

高度保守的 DNA 结合蛋白。HMGB1 可由活化的免疫细胞(包括单核/巨噬细胞、树突状细胞等)主动分泌,或由坏死或受损细胞被动释放至细胞外,释放至细胞外的 HMGB1 具有促进细胞分化、触发及调节炎症等作用,是一种重要的晚期炎症介质和致炎细胞因子,在脓毒症、关节炎、缺血再灌注损伤和肿瘤等的发病机制中扮演重要角色^[10, 15]。在肿瘤微环境中,细胞外 HMGB1 介导的慢性炎症可促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭,是肿瘤发展与演进的重要原因^[11]。HMGB1 高表达的肝癌患者的预后明显差于 HMGB1 低表达的肝癌患者,特别是对于肿瘤 > 5 cm 的患者^[16]。贺新春等^[17]研究发现, HMGB1 参与肝癌 HepG2 细胞增殖,外源性 HMGB1 能促进 HepG2 细胞增殖,抗 HMGB1 抗体则具有抑制增殖作用,而且 HMGB1 抗体对肝细胞癌可能有治疗作用。有研究发现,在不同肝癌细胞系中, HMGB1 的表达要明显高于正常肝脏细胞系,应用 HMGB1 特异性拮抗剂丙酮酸乙酯阻断 HMGB1 及其受体通路后发现不同肝癌细胞系的增殖能力及细胞周期明显受到抑制,相关细胞周期蛋白及信号通路关键因子的表达也出现明显抑制^[18-19]。与此相似的是,本研究结果显示,经辣椒碱作用后, SMMC-7721 细胞中 HMGB1 mRNA 表达明显下调, HMGB1 的释放受到抑制,提示辣椒碱可能通过抑制 HMGB1 的表达与释放,从而抑制细胞增殖。

炎性细胞因子,特别是 IL-6 在机体的免疫调节、炎症反应和肿瘤的发生和发展中均发挥重要作用^[20]。IL-6 是一种具有多种生物学功能的促炎细胞因子,可增加肿瘤细胞的增殖性、黏附性、趋化性及总侵袭力,被认为是衔接炎症与肿瘤的核心炎症因子^[21]。研究发现,在乙型肝炎、丙型肝炎、酒精性肝炎、脂肪肝等慢性肝脏炎症的血清中检测出高浓度 IL-6,并且高浓度 IL-6 可导致肝癌的发生^[22]。另有动物实验研究表明,当肝脏存在损伤或感染时, IL-6 的产生促进周围细胞的增殖,而肝细胞的炎性坏死和再生将加速细胞遗传变异的积累,最终导致肝癌的形成^[23-24]。沈丰等^[25]研究发现,在二乙基亚硝胺诱导的小鼠肝癌模型中,小鼠血清 IL-6 水平明显增高,而薏苡仁提取物能有效地降低血清 IL-6 水平,并且显著抑制成瘤率及肿瘤的生长。与此一致的是,有报道显示叶下珠复方 II 号对二乙基亚硝胺诱导的大鼠肝癌形成具有明显的抑制作用,其作用机制与抑制 IL-6 的表达和 IL-6/信号传导及转录激活因子 3 (STAT3)信号通路活化有关^[26]。本研究结果显示,

经辣椒碱作用后, SMMC-7721 细胞中 IL-6 mRNA 表达明显下调, 分泌减少, 提示辣椒碱可能通过抑制 IL-6 的表达与分泌, 从而抑制细胞增殖。

综上所述, 辣椒碱对 SMMC-7721 细胞增殖具有抑制作用, 可能与其抑制细胞 HMGB1 和 IL-6 的表达与分泌有关。通过辣椒碱干预 HMGB1, IL-6 的表达与分泌可能成为肝癌等肿瘤疾病治疗的新策略。

[参考文献]

[1] Gerbes A, Zoulim F, Tilg H, et al. Gut roundtable meeting paper: selected recent advances in hepatocellular carcinoma [J]. *Gut*, 2018, 67(2): 380-388.

[2] El-Kott A F, Bin-Meferij M M. Suppressive effects of capsaicin against *N*-nitrosomethylurea-induced mammary tumorigenesis in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 673-679.

[3] Friedman J R, Nolan N A, Miles S L, et al. Anti-cancer activity of natural and synthetic capsaicin analogs [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 364(3): 462-473.

[4] 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.

[5] Diaz-Laviada I, Rodriguez-Henche N. The potential antitumor effects of capsaicin [J]. *Prog Drug Res*, 2014, 68: 181-208.

[6] 谢智钦, 李弘夏, 唐才喜, 等. 辣椒素通过氧化应激诱导 HepG2 肝癌细胞凋亡的研究 [J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(6): 470-475.

[7] 肖潺潺, 陈茂剑, 梅凡彪, 等. 辣椒碱对肝癌 SMMC-7721 细胞迁移和侵袭的影响及机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(18): 124-129.

[8] Goodwin G H, Sanders C, Johns E W. A new group of chromatin-associated proteins with a high content of acidic and basic amino acids [J]. *Eur J Biochem*, 1973, 38(1): 14-19.

[9] KANG R, XIE Y, ZHANG Q, et al. Intracellular HMGB1 as a novel tumor suppressor of pancreatic cancer [J]. *Cell Res*, 2017, 27(7): 916-932.

[10] CHEN M, HUANG W, WANG C, et al. High-mobility group box 1 exacerbates CCl₄-induced acute liver injury in mice [J]. *Clin Immunol*, 2014, 153(1): 56-63.

[11] ZHAO X L, LIN Y, JIANG J, et al. High-mobility group box 1 released by autophagic cancer-associated fibroblasts maintains the stemness of luminal breast cancer cells [J]. *J Pathol*, 2017, 243(3): 376-389.

[12] 冯越, 鲍秀琦. 关于 TNF- α 和 IL-6 在肝癌患者血清中表达情况的研究 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(2): 140.

[13] Jones S A, Jenkins B J. Recent insights into targeting

the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 773-789.

[14] Surh Y J, Lee S S. Capsaicin, a double-edged sword: toxicity, metabolism, and chemopreventive potential [J]. *Life Sci*, 1995, 56(22): 1845-1855.

[15] Shimizu S, Kouzaki H, Kato T, et al. HMGB1-TLR4 signaling contributes to the secretion of interleukin 6 and interleukin 8 by nasal epithelial cells [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2016, 30(3): 167-172.

[16] LIU F, ZHANG Y, PENG Z, et al. High expression of high mobility group box 1 (hmgb1) predicts poor prognosis for hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy [J]. *J Transl Med*, 2012, 10(1): 135.

[17] 贺新春, 范学工, 周蓉蓉. HMGB1 对人肝癌细胞株 HepG2 体外增殖的影响 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2010, 35(5): 451-457.

[18] CHENG P, DAI W, WANG F, et al. Ethyl pyruvate inhibits proliferation and induces apoptosis of hepatocellular carcinoma via regulation of the HMGB1-RAGE and Akt pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(4): 1162-1168.

[19] Yaser A M, HUANG Y, ZHOU R R, et al. The role of receptor for advanced glycation end products (RAGE) in the proliferation of hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(12): 5982-5997.

[20] FAN H, JIANG C, ZHONG B, et al. Matrine ameliorates colorectal cancer in rats via inhibition of HMGB1 signaling and downregulation of IL-6, TNF- α , and HMGB1 [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 5408324.

[21] Kumari N, Dwarakanath B S, Das A, et al. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 11553-11572.

[22] Berasain C, Castillo J, Perugorria M J, et al. Inflammation and liver cancer: new molecular links [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1155: 206-221.

[23] Ogata H, Kobayashi T, Chinen T, et al. Deletion of the SOCS3 gene in liver parenchymal cells promotes hepatitis-induced hepatocarcinogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(1): 179-193.

[24] Lanton T, Shriki A, Nechemia-Arbely Y, et al. Interleukin 6-dependent genomic instability heralds accelerated carcinogenesis following liver regeneration on a background of chronic hepatitis [J]. *Hepatology*, 2017, 65(5): 1600-1611.

[25] 沈丰, 孙少华, 吴红伟, 等. 薏苡仁提取物对 C57 小鼠肝癌模型 IL-6 抑制作用的实验研究 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(1): 38-41.

[26] 罗来育, 陈斯泰, 李常青, 等. 叶下珠复方 II 号对二乙基亚硝胺诱导大鼠肝癌形成的抑制作用及机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(8): 126-132.

[责任编辑 张丰丰]