



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.009
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.009
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(3):359-368.

· 基础研究 ·

青藤碱抑制胰腺癌细胞迁移和侵袭及其与NF- κ B信号通路的关系

陈伟毅^{1,2}, 洪炼哲¹, 彭靖², 陈延¹, 唐峰¹, 陈立军²

(1.常德职业技术学院, 湖南 常德 415000; 2.湖南医药学院, 湖南 怀化 418000)

摘要

背景与目的: 胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统肿瘤, 早期转移是导致胰腺癌患者死亡的主要原因。青藤碱是从青风藤及毛青藤的干燥藤茎中提取的一种生物碱, 具有镇痛、抗炎、免疫抑制等药理作用。研究发现NF- κ B信号通路与胰腺癌转移密切相关, 而青藤碱可以抑制NF- κ B信号通路激活。因此, 本研究探讨青藤碱对胰腺癌细胞迁移和侵袭抑制作用及其与NF- κ B信号通路的关系。

方法: 用不同浓度的青藤碱(400、800、1 600 mg/L)处理胰腺癌Capan-1细胞, 以无处理的Capan-1细胞为对照, 分别用划痕愈合实验、Transwell实验检测细胞迁移与侵袭能力的变化, 用Western blot检测细胞NF- κ B蛋白、细胞间黏附分子1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子1(VCAM-1)的表达情况; 随后, 观察NF- κ B通路激动剂TNF- α (20 mg/L)对青藤碱(1 600 mg/L)作用的影响。

结果: 与对照Capan-1细胞比较, 各浓度的青藤碱处理的Capan-1细胞的迁移与侵袭能力均降低、NF- κ B的核转位均减少(胞浆内表达增加, 核内表达减少)、ICAM-1与VCAM-1表达均下调, 且均呈一定的浓度依赖性趋势($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。TNF- α 对Capan-1细胞的作用则与青藤碱相反, 且青藤碱抑制Capan-1细胞迁移、侵袭及下调黏附分子表达的作用被同时添加TNF- α 部分逆转($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

结论: 青藤碱能抑制胰腺癌细胞迁移和侵袭, 其机制可能为其抑制NF- κ B信号通路的活化, 从而下调下游的相关黏附分子表达有关; 青藤碱可能是治疗胰腺癌潜在的有效药物。

关键词

胰腺肿瘤; 青藤碱; 肿瘤浸润; NF- κ B; 细胞黏附分子

中图分类号: R736.7

Sinomenine inhibiting migration and invasion of pancreatic cancer cells and its association with NF- κ B signaling pathway

CHEN Weiyi^{1,2}, HONG Lianzhe¹, PENG Jing², CHEN Yan¹, TANG Feng¹, CHEN Lijun²

(1. Changde Vocational Technical College, Changde, Hunan 415000, China; 2. Hunan University of Medicine, Huaihua, Hunan 418000, China)

Abstract

Background and Aims: Pancreatic cancer is a digestive system tumor with high degree of malignancy. Early metastasis is the main cause for death of pancreatic cancer patients. Sinomenine is an alkaloid extracted from the dried cane of rattan, which has the pharmacological effects such as analgesic, anti-

基金项目: 湖南省教育厅科学研究基金资助项目(19C0244)。

收稿日期: 2021-10-22; **修订日期:** 2022-02-23。

作者简介: 陈伟毅, 常德职业技术学院助教, 主要从事中药抗肿瘤方面的研究。

通信作者: 陈立军, Email: ljchen801@163.com

inflammatory and immunosuppressive properties. Studies have found that the NF- κ B signaling pathway is closely related to the metastasis of pancreatic cancer, and sinomenine can inhibit the activation of the NF- κ B signaling pathway. Therefore, this study was designated to investigate the inhibitory effect of sinomenine on the migration and invasion of pancreatic cancer cells and its association with the NF- κ B signaling pathway.

Methods: The pancreatic cancer Capan-1 cells were treated with different concentrations of sinomenine (400, 800, and 1 600 mg/L), with untreated Capan-1 cells as control, and then, the changes in migration and invasion abilities were detected by scratch healing assay and Transwell assay, and the expressions of NF- κ B protein as well as intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) were determined by Western blot. After that, the influences of the NF- κ B signaling pathway agonist TNF- α (20 mg/L) on the actions exerted by sinomenine (1 600 mg/L) were observed.

Results: In Capan-1 cells after treatment with each concentration of sinomenine compared with control Capan-1 cells, the migration and invasion abilities were all decreased, and the nuclear translocation of NF- κ B pancreatic cancer was subdued (cytoplasmic NF- κ B increased and nuclear NF- κ B decreased), and the expressions of ICAM-1 and VCAM-1 were down-regulated, all of which presented a certain concentration-dependent pattern ($P<0.05$ or $P<0.01$). The effects exerted by TNF- α were totally opposite to those of sinomenine on Capan-1 cells, and the effects of inhibiting migration and invasion as well as down-regulating adhesion molecule expressions exerted by sinomenine on Capan-1 cells were partially reversed by simultaneous addition of TNF- α ($P<0.05$ or $P<0.01$).

Conclusion: Sinomenine can inhibit the migration and invasion of pancreatic cancer cells, and the mechanism may be associated with its suppressing the activation of NF- κ B signaling pathway, and thereby down-regulating the expressions of downstream adhesion molecules. Sinomenine is probably a potential therapeutic drug for pancreatic cancer.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Sinomenine; Neoplasm Invasiveness; NF- κ B; Cell Adhesion Molecules

CLC number: R736.7

胰腺癌是一种常见的恶性程度极高的消化系统肿瘤，起病隐匿，进展迅速，预后很差^[1-2]。据统计^[3-4]，胰腺癌患者5年生存率不超过8%，平均中位生存期短于6个月。化疗是主要治疗方法之一，但胰腺癌化疗耐药性很高，治疗效果很不理想^[5-6]。因此，寻找新的高靶向性药物，提高胰腺癌的化疗效果，是目前治疗胰腺癌的紧迫需要。

青藤碱 (sinomenine) 是从防己科防己属植物青风藤及毛青藤的干燥藤茎中提取的生物碱单体，具有镇痛、抗炎、免疫抑制等药理作用^[7]。多篇文献^[8-10]报道青藤碱可以抑制肺癌、乳腺癌、胃癌等肿瘤细胞的转移，但对胰腺癌的作用尚未明确。本研究从核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路探讨青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞迁移和侵袭的影响，为青藤碱应用于临床抗胰腺癌治疗提供理论依据，并为研究青藤碱抗肿瘤作用机制提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 药物与试剂 盐酸青藤碱 (湖南正清制药有限公司，纯度>98%)，DMEM、胎牛血清 (美国 Gibco 公司)，Matrigel 基质胶 (美国 BD 公司)，结晶紫染色试剂 (上海碧云天生物技术公司)，Transwell 小室 (美国 Corning 公司)，Histone H3 antibody、NF- κ B p65 antibody、ICAM-1 antibody、VCAM-1 antibody、 β -actin (货号分别为 9715、4764、4915、32653、4970，美国 CST 公司)。

1.1.2 仪器 CB060 型 CO₂ 细胞培养箱 (德国 Binder 公司)，BX63 型荧光显微镜 (日本 Olympus 公司)，AE2000 型光学倒置显微镜 (美国 Motic 公司)，Mini-PROTEAN Tetra 型聚丙烯酰胺垂直电泳系统、ChemiDoc XRS+ 型凝胶成像系统 (美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞及培养 人胰腺癌 Capan-1 细胞购于中科院上海细胞库,用含有 10% 胎牛血清的 DMEM,培养于 37 °C、5% CO₂ 孵箱中,每 48 h 用 0.25% 的胰酶消化传代进行后续实验。

1.2.2 细胞处理 取对数生长期的胰腺癌 Capan-1 细胞,分别用 3 个浓度青藤碱 (400、800、1 600 mg/L) 处理^[7],或用青藤碱 1 600 mg/L+TNF- α 20 mg/L 处理,以无处理的 Capan-1 细胞作为对照。

1.2.3 划痕愈合实验检测细胞迁移率 将对数生长期的 Capan-1 细胞以每孔 5×10^5 /mL, 2 mL/孔接种在 6 孔板中,常规培养细胞达到 80% 融合状态,弃 DMEM, PBS 洗 3 次,用含有 1% 胎牛血清的 DMEM 培养细胞,使细胞饥饿过夜,弃掉 DMEM, PBS 再洗 3 次,用无菌的 10 μ L Tip 头在 6 孔板的底部划一字形痕,根据实验分组加入含有不同浓度的青藤碱、TNF- α 和 1% 胎牛血清的 DMEM,在 37 °C、5% CO₂ 细胞培养箱继续培养,于 0、16 h 拍照,采用 Image J 软件计算细胞迁移率=(0 h 划痕距离-16 h 划痕距离)/0 h 划痕距离 \times 100%。

1.2.4 Transwell 实验检测迁移细胞数和侵袭细胞数 迁移实验:取对数生长期的 Capan-1 细胞,用不含有胎牛血清的 DMEM 配制成浓度为 5×10^5 /mL 的单细胞悬液,取 200 μ L 悬液加入 Transwell 小室上室,下室加入 600 μ L 含 10% 胎牛血清和不同浓度青藤碱、TNF- α 的 DMEM,放入 37 °C、5% CO₂ 细胞培养箱中培养 24 h。取出小室,用 PBS 洗 3 次,晾干,固定染色,采用 Image J 软件计算细胞数。侵袭实验:将 Matrigel 基质胶与无胎牛血清的 DMEM 按 1:8 比例混合,取 100 μ L 平铺于小室上室中,在细胞培养箱中温育 4~5 h,使其凝固成胶

状,后续操作步骤与迁移实验一致。

1.2.5 Western blot 检测蛋白表达 分别提取细胞核蛋白、细胞浆蛋白和细胞总蛋白,采用 BCA 法测量蛋白浓度,每组取 50 μ g 蛋白样品进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,然后将蛋白转移到 NC 膜上,封闭后加入一抗 4 °C 过夜,再加入二抗孵育 2 h,曝光显影,以 β -actin、Histon H3 为内参,检测蛋白相对表达量,采用 Quantity one 软件分析数据。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,实验数据均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 ANOVA 进行统计学检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞迁移的影响

采用划痕愈合实验检测不同浓度青藤碱作用 Capan-1 细胞后细胞迁移率,结果显示,孵育 16 h 后,对照组与低、中、高浓度青藤碱处理组的细胞迁移率分别为 (26.70 \pm 1.34) %、(18.75 \pm 2.05) %、(12.50 \pm 1.23) %、(12.12 \pm 1.08) %,与对照组比较,3 个浓度青藤碱处理组的细胞迁移率均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) (图 1)。采用 Transwell 实验检测不同浓度青藤碱作用 Capan-1 细胞后迁移细胞数,结果显示:孵育 24 h 后,对照组与低、中、高浓度青藤碱处理组的迁移细胞数分别为 (414 \pm 26)、(338 \pm 34)、(286 \pm 20)、(207 \pm 18) 个,与对照组比较,3 个浓度青藤碱处理组的迁移细胞数均明显减少 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) (图 2)。

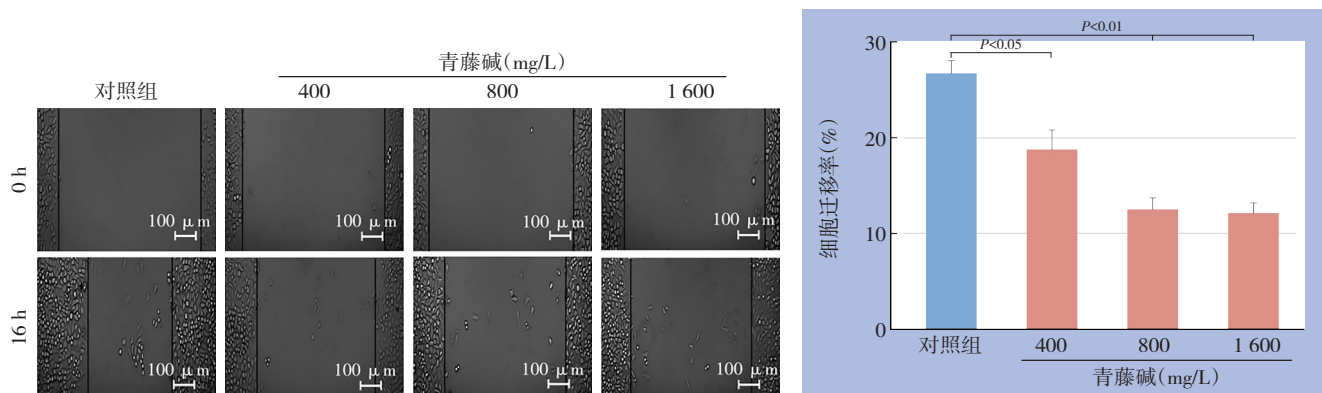


图1 青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞迁移率影响

Figure 1 Influence of sinomenine on migration rate of pancreatic cancer Capan-1 cells

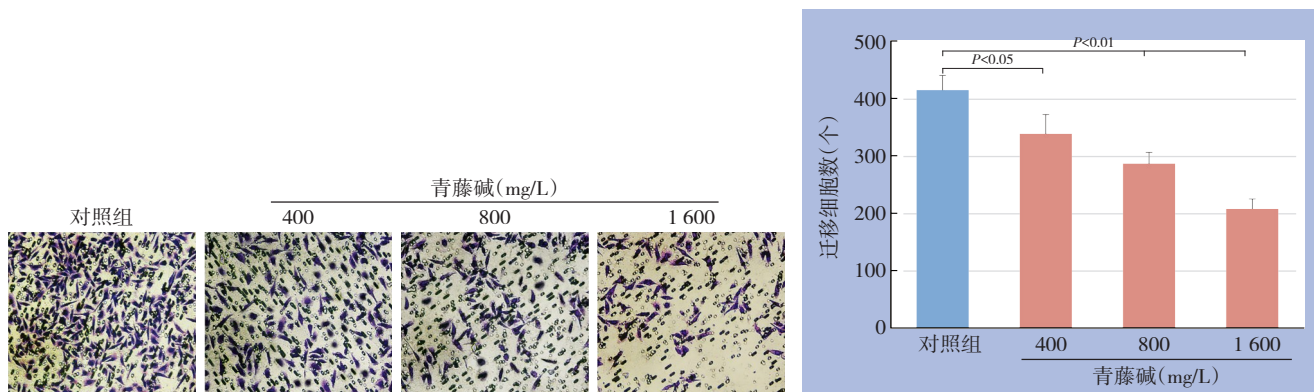


图2 青藤碱对胰腺癌 Capan-1 迁移细胞的影响

Figure 2 Influence of sinomenine on migration number of pancreatic cancer Capan-1 cells

2.2 青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞侵袭的影响

采用 Transwell 实验检测不同浓度青藤碱作用 Capan-1 细胞后侵袭细胞数, 结果显示, 孵育 24 h 后, 对照组与低、中、高浓度青藤碱处理组的侵

袭细胞数分别为 (211 ± 17)、(168 ± 11)、(139 ± 14)、(118 ± 12) 个, 与对照组比较, 3 个浓度青藤碱处理组的侵袭细胞数均明显减少 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) (图 3)。

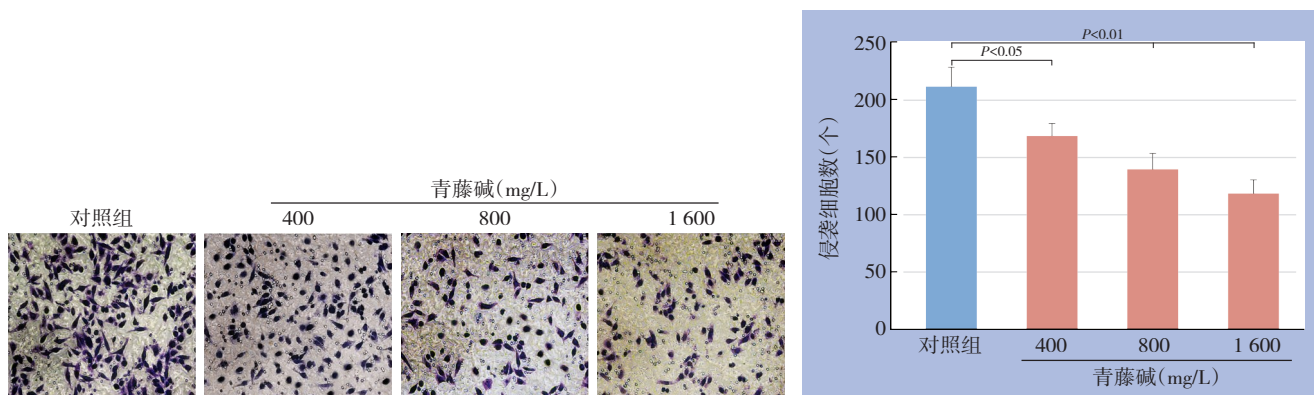


图3 青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞侵袭力的影响

Figure 3 Influence of sinomenine on invasion ability of pancreatic cancer Capan-1 cells

2.3 青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞 NF-κB 信号通路的影响

采用 Western blot 检测不同浓度青藤碱作用 Capan-1 细胞后细胞浆、细胞核 NF-κB 蛋白的表达, 结果显示, 孵育 24 h 后, 对照组与低、中、高浓度青藤碱处理组细胞浆 NF-κB 蛋白表达量分别为 0.54 ± 0.026 、 0.68 ± 0.035 、 0.73 ± 0.048 、 0.76 ± 0.041 ; 细胞核 NF-κB 蛋白表达量分别为 1.46 ± 0.036 、 1.29 ± 0.042 、 1.13 ± 0.029 、 1.02 ± 0.021 , 与对照组比较, 3 个浓度青藤碱处理组细胞浆 NF-κB 蛋白表达量均明显上调, 而细胞核 NF-κB 蛋白表达量均明显下调 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) (图 4)。

2.4 青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞 ICAM-1、VCAM-1 表达的影响

采用 Western blot 检测不同浓度青藤碱作用

Capan-1 细胞后 ICAM-1、VCAM-1 的表达, 结果显示, 孵育 24 h 后, 中、高浓度青藤碱作用 Capan-1 细胞 24 h 后, ICAM-1、VCAM-1 表达明显下降, 与对照组有明显差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) (图 5)。

2.5 TNF-α 逆转青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞迁移的抑制作用

TNF-α 是 NF-κB 信号通路激活剂, 为了明确 NF-κB 信号通路是否介导了青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞迁移的抑制作用, 采用划痕愈合实验检测 TNF-α 和青藤碱作用 Capan-1 细胞后细胞迁移率。结果显示: 青藤碱 1 600 mg/L 组细胞迁移率低于对照组 ($P < 0.01$), 青藤碱 1 600 mg/L+TNF-α 20 mg/L 组细胞迁移率高于青藤碱 1 600 mg/L 组 ($P < 0.05$) (图 6)。为了明确 NF-κB 信号通路是否介导了青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞迁移的抑制作用, 采用

Transwell 实验检测 TNF-α 和青藤碱作用 Capan-1 细胞后迁移细胞数, 结果显示, 青藤碱 1 600 mg/L 组迁移细胞数低于对照组 ($P<0.01$), 青藤碱 1 600 mg/L+

TNF-α 20 mg/L 组迁移细胞数高于青藤碱 1 600 mg/L 组 ($P<0.05$) (图 7)。

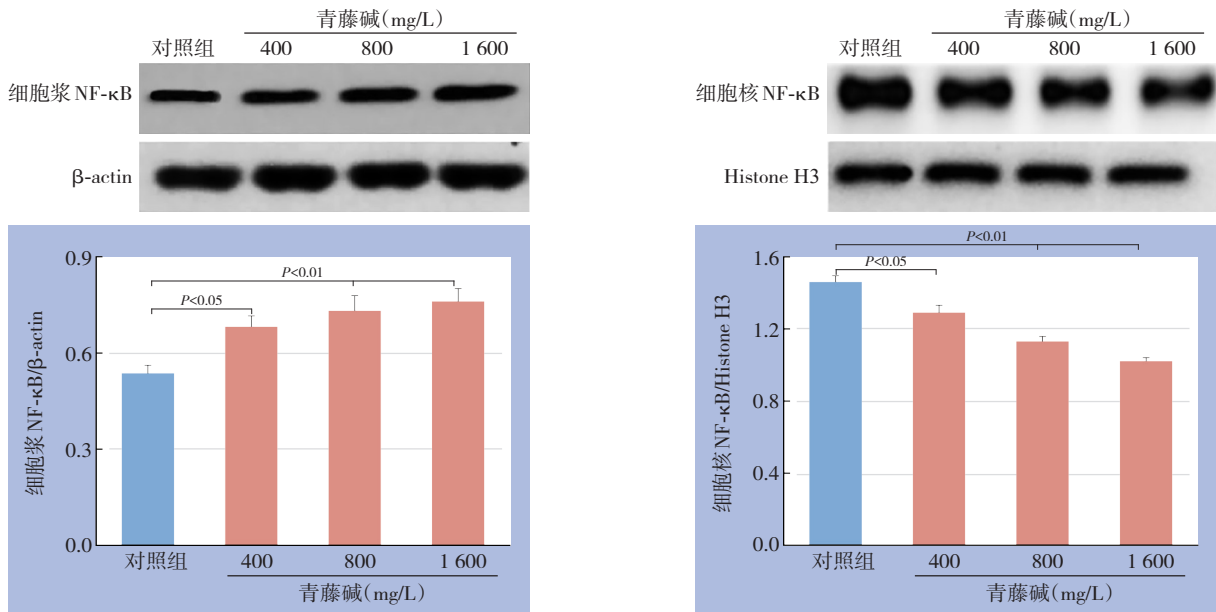


图4 青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞 NF-κB 信号通路的影响

Figure 4 Influence of sinomenine on NF-κB signaling pathway in pancreatic cancer Capan-1 cells

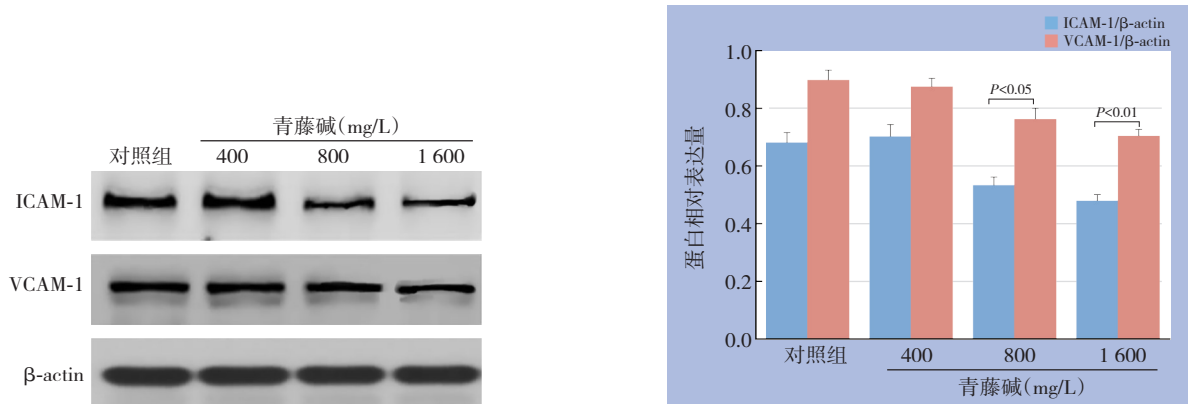


图5 青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞 ICAM-1、VCAM-1 的表达的影响

Figure 5 Influence of sinomenine on expressions of ICAM-1 and VCAM-1 in pancreatic cancer Capan-1 cells

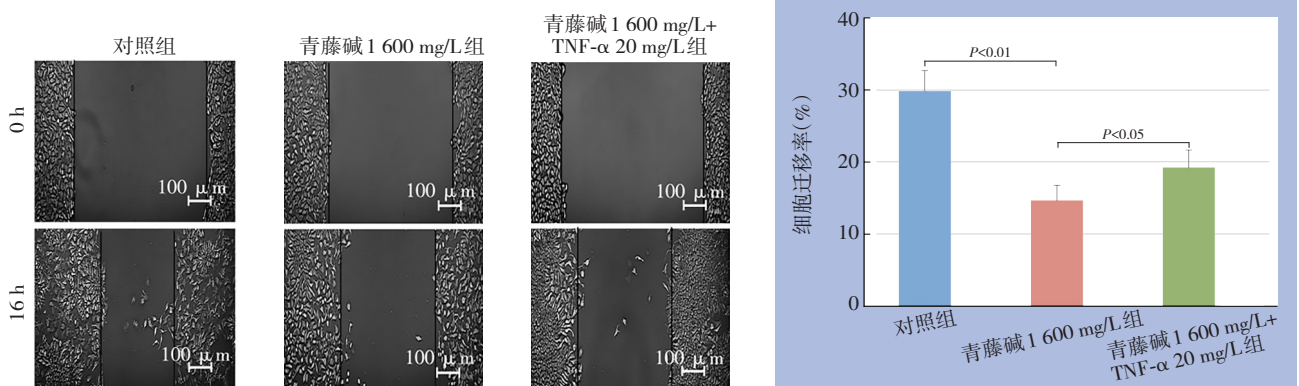


图6 TNF-α 逆转青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞迁移率的降低作用

Figure 6 Migration rate inhibitory action of sinomenine on Capan-1 cells reversed by TNF-α

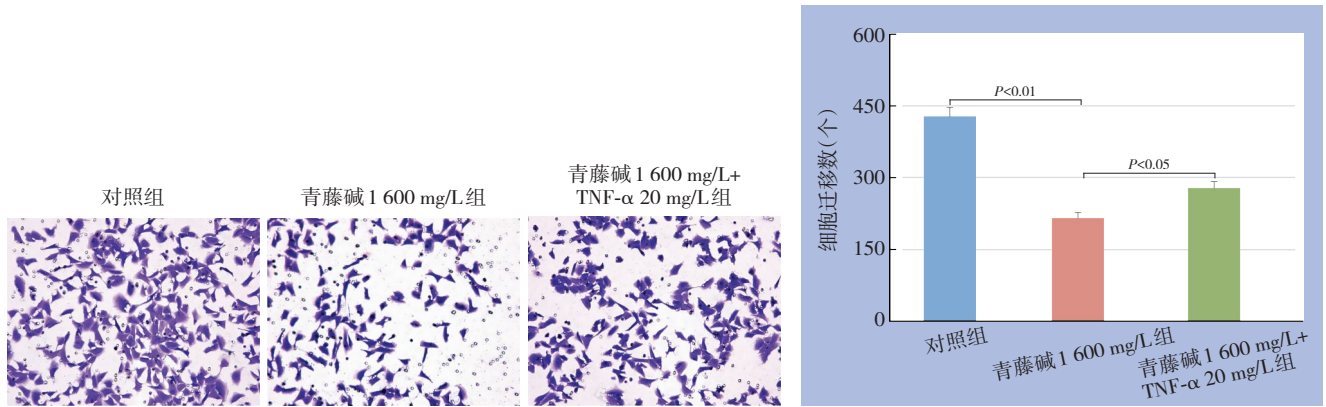


图7 TNF-α 逆转青藤碱对胰腺癌 Capan-1 迁移细胞数的降低作用

Figure 7 Migration number inhibitory action of sinomenine on Capan-1 cells reversed by TNF-α

2.6 TNF-α 逆转青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞侵袭的抑制作用

为了明确 NF-κB 信号通路是否介导了青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞侵袭的抑制作用，采用 Transwell 实验检测 TNF-α 和青藤碱作用 Capan-1 细

胞后侵袭细胞数。结果显示，青藤碱 1 600 mg/L 组侵袭细胞数低于对照组 ($P<0.01$)，青藤碱 1 600 mg/L+TNF-α 20 mg/L 组侵袭细胞数高于青藤碱 1 600 mg/L 组 ($P<0.05$) (图 8)。

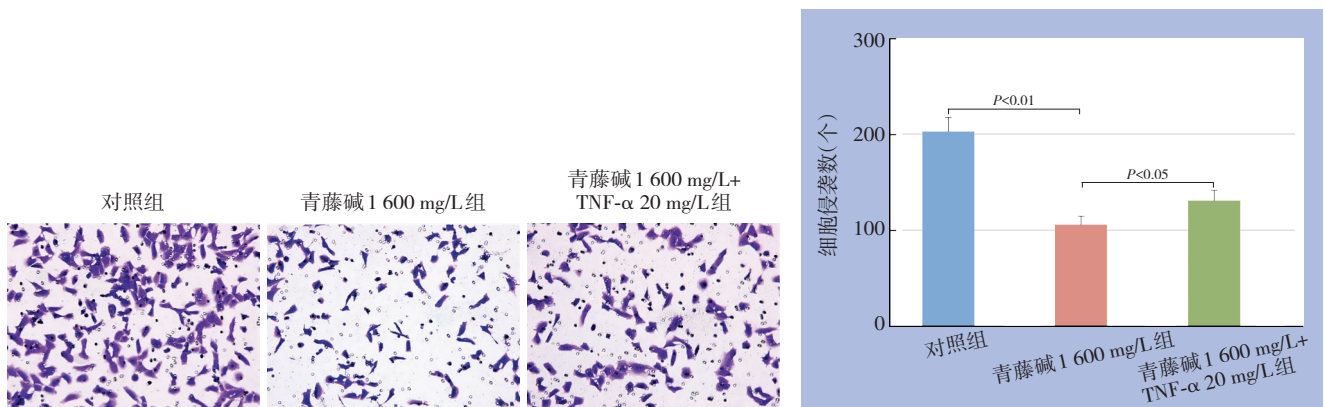


图8 TNF-α 逆转青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞侵袭的抑制作用

Figure 8 Invasion inhibitory action of sinomenine on Capan-1 cells reversed by TNF-α

2.7 TNF-α 逆转青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞 ICAM-1、VCAM-1 表达的下调作用

为了明确 NF-κB 信号通路是否介导了青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞 ICAM-1、VCAM-1 表达的下调作用，采用 Western blot 实验检测 TNF-α 和青藤

碱作用 Capan-1 细胞后 ICAM-1、VCAM-1 的表达。结果显示，青藤碱 1 600 mg/L 组 ICAM-1、VCAM-1 表达低于对照组 ($P<0.01$)，青藤碱 1 600 mg/L+TNF-α 20 mg/L 组 ICAM-1、VCAM-1 表达高于青藤碱 1 600 mg/L 组 (均 $P<0.05$) (图 9)。

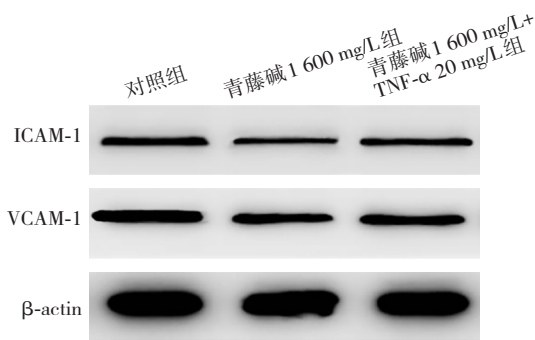
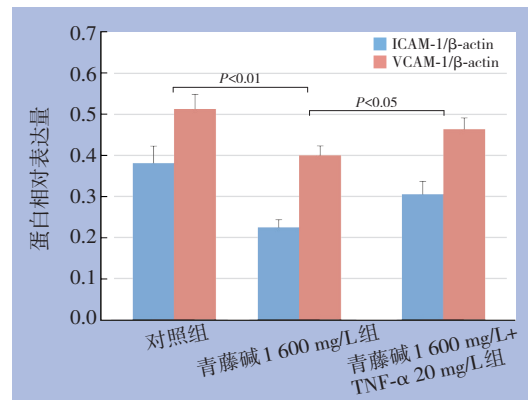


图9 TNF- α 逆转青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞 ICAM-1、VCAM-1 表达的下调作用

Figure 9 Effects of sinomenine down-regulating ICAM-1 and VCAM-1 expressions in Capan-1 cells reversed by TNF- α



3 讨论

本研究发现青藤碱通过抑制 NF- κ B 信号通路激活下调 ICAM-1、VCAM-1 表达,抑制胰腺癌 Capan-1 细胞迁移和侵袭。通过划痕愈合实验和 Transwell 实验首先发现青藤碱抑制胰腺癌 Capan-1 细胞迁移和侵袭。通过 Western blot 实验发现青藤碱抑制胰腺癌 Capan-1 细胞 NF- κ B 信号通路激活,下调 ICAM-1、VCAM-1 表达。为了明确 NF- κ B 信号通路是否介导了青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞的作用,采用 NF- κ B 信号通路激活剂 TNF- α 干预,结果表明 TNF- α 可以逆转青藤碱对胰腺癌 Capan-1 细胞迁移和侵袭的抑制作用,以及对 ICAM-1、VCAM-1 表达的下调作用。因此,笔者认为青藤碱通过抑制 NF- κ B 信号通路下调 ICAM-1、VCAM-1 表达,抑制胰腺癌 Capan-1 细胞迁移和侵袭。

现代药理学研究证明,青藤碱具有镇痛、抗炎、免疫抑制、镇静、抗类风湿性关节炎等药理作用^[11]。目前已有毛青藤碱片、青藤碱缓释片、盐酸青藤碱注射剂、正清风痛宁片等多种制剂应用于临床,在治疗类风湿性关节炎等各种风湿病以及心律失常取得较好的疗效^[12]。Gao 等^[13]发现青藤碱可以通过调节 miR-29/PDCD-4 轴来抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖、迁移和侵袭。Xu 等^[14]发现青藤碱通过降低 miR-23a 表达抑制前列腺癌 P3 细胞增殖、迁移和侵袭。Zhao 等^[15]表明青藤碱通过减少 Smad 蛋白产生减轻 EMT 抑制肾透明细胞癌细胞迁移和侵袭。Li 等^[16]发现青藤碱能以剂量依赖的方式通过调控原癌基因 MCM2 和 Wnt/ β -catenin 信号通路来抑制卵巢癌细胞 IGROV1 和 HeyA8 转移。

本研究表明青藤碱通过抑制 NF- κ B 信号通路激活下调 ICAM-1、VCAM-1 表达,抑制胰腺癌细胞迁移和侵袭。上述证据表明青藤碱具有抗肿瘤活性,可能通过多种途径抑制肿瘤细胞迁移和侵袭,是一种潜在的抗肿瘤药物。

NF- κ B 是一种真核生物中广泛存在的细胞核转录因子,参与调控多种炎症因子的转录。活化的 NF- κ B 能与多种细胞因子基因的启动子或增强子区 NF- κ B 结合位点特异性结合,调控其转录和表达,进一步影响细胞的周期、衰老、自噬、凋亡、免疫应答和炎症反应等病理生理过程^[17]。NF- κ B 信号通路在肿瘤发生发展中起着很重要的作用,Jain 等^[18]发现采用脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 激活 NF- κ B 信号通路后,可以促进前列腺癌细胞转移,Geng 等^[19]表明选用 RNF183 激活 NF- κ B 信号通路后,可以刺激多功能趋化因子 IL-8 的转录,进而促进大肠癌细胞转移,Sun 等^[20]认为抑制 NF- κ B 信号通路激活可以抑制乳腺癌细胞转移,其机制与减轻 EMT 有关,He 等^[21]发现减少 NF- κ B 信号通路激活可以抑制胃癌细胞转移,其原因与下调基质金属蛋白酶 MMP-2、MMP-7、MMP-9 有关。本研究发现抑制 NF- κ B 信号通路激活可以下调 ICAM-1、VCAM-1 表达,抑制胰腺癌细胞转移。上述资料表明 NF- κ B 信号通路可以通过调控多种因子、蛋白表达影响肿瘤转移,是抗肿瘤治疗的一个潜在的重要靶点。

青藤碱可以抑制 NF- κ B 信号通路激活,Yao 等^[22]报道青藤碱可以抑制人成纤维样滑膜细胞 NF- κ B 的表达,减轻炎症反应,Shen 等^[23]表明青藤碱通过抑制人骨肉瘤 MG-63 细胞 NF- κ B 信号通路,

调节儿童踝关节骨折的炎症反应, Xiong 等^[24]研究发现青藤碱可以通过抑制结肠黏膜 NF- κ B 信号通路的激活, 减少结肠黏膜炎症, 治疗实验性结肠炎。而在本研究首先发现青藤碱可以抑制 NF- κ B 信号通路激活, 并同时抑制胰腺癌细胞迁移和侵袭。而采用 TNF- α 激活 NF- κ B 信号通路后, 可以逆转青藤碱对胰腺癌细胞迁移和侵袭的抑制作用。

TNF- α 是一种具有广泛生物学功能的细胞因子, 参与机体多种生理和病理过程^[25]。首先 TNF- α 的表达受 NF- κ B 信号通路的调节, 在 TNF- α 的基因启动子区域有 NF- κ B 结合位点, NF- κ B 进入细胞核后, 可以与 TNF- α 基因启动子结合, 促进 TNF- α 的表达, 引起炎症反应^[26]。同时 TNF- α 是诱导 NF- κ B 活化的重要细胞因子。在 TNF- α 的作用下, 位于细胞质内的 NF- κ B 会与抑制蛋白 (inhibitory protein of NF- κ B, I κ B) 解聚分离, 从而使 NF- κ B 被释放出来, 被释放出来的 NF- κ B 随即从细胞质进入细胞核, 又进一步刺激 TNF- α 等细胞因子的分泌, 参与炎症反应, 同时通过正反馈作用, 进一步激活 NF- κ B, 引起级联反应, 促进和扩大炎症反应。阻断 NF- κ B 信号通路后可以显著抑制 TNF- α 所介导的炎症反应^[27]。因此, TNF- α 和 NF- κ B 二者相互依赖, 相互制约, 共同参与机体对各种刺激因素的反应。

黏附分子是细胞在炎症反应过程中所释放的一类糖蛋白分子, 包括 ICAM-1、VCAM-1 等。ICAM-1 是人体内广泛分布的一种细胞间黏附分子, 它可以介导细胞和细胞、细胞外基质与细胞的结合和黏附^[28]。VCAM-1 广泛表达于成纤维细胞、活化内皮细胞、骨髓基质细胞等细胞表面, 参与调节炎症反应、细胞和组织的分化、发育、免疫应答等^[29]。ICAM-1 和 VCAM-1 在介导肿瘤的转移和侵袭中起着重要作用, 有研究^[30]表明 ICAM-1 通过与其受体的特异度结合, 使肿瘤细胞之间的黏附力降低, 促使肿瘤细胞与血管内皮细胞发生黏附并向血管外基质迁移, 介导肿瘤细胞的侵袭和转移。也有研究^[31]发现 VCAM-1 通过与 VLA-4 相互结合, 促进肿瘤细胞与内皮细胞黏附从而增强肿瘤细胞的转移。本研究发现采用青藤碱抑制 NF- κ B 信号通路激活后, 可以下调 ICAM-1、VCAM-1 表达, 从而抑制胰腺癌细胞转移, 提示青藤碱可能通过调控 NF- κ B/ICAM-1、VCAM-1 通路, 增强肿瘤细胞与细胞之间的黏附, 减少肿瘤细胞与细胞外基质之

间的黏附, 从而减少肿瘤细胞的转移。

综上所述, 本研究发现青藤碱通过调控 NF- κ B 信号通路下调 ICAM-1、VCAM-1 表达抑制胰腺癌 Capan-1 细胞迁移和侵袭, 为胰腺癌的治疗找到一种潜在有效药物, 并从 NF- κ B 信号通路探讨了青藤碱的抗肿瘤作用, 为研究青藤碱抗肿瘤机制提供了新的思路。由于青藤碱是一种中草药, 来源广泛、价格低廉、毒副作用少, 因此具有良好的开发前景^[32]。但本研究只进行了细胞实验而未进行动物实验, 青藤碱除了抑制胰腺癌 Capan-1 细胞外, 是否抑制其他胰腺癌细胞系尚未明确, 除了通过 NF- κ B 信号通路抑制胰腺癌细胞迁移和侵袭外, 是否还有其他通路, 还需进一步研究。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 张帆, 李泽东, 彭禹, 等. 基于血清 miRNA 表达数据的胰腺癌诊断决策树构建[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(2):211-218. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.02.010.
Zhang F, Li ZD, Peng Y, et al. Construction of decision tree for diagnosis of pancreatic cancer based on serum miRNA expression data[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(2):211-218. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.02.010.
- [2] 周发权, 陈师, 孙红玉, 等. 系统免疫炎症指数与胰腺癌患者预后关系的系统评价和 Meta 分析[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(9):1076-1083. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.007.
Zhou FQ, Chen S, Sun HY, et al. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in patients with pancreatic cancer: a systematic review and Meta-analysis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(9):1076-1083. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.007.
- [3] Gupta R, Amanam I, Chunmg V. Current and future therapies for advanced pancreatic cancer[J]. J Surg Oncol, 2017, 116(1):25-34. doi: 10.1002/jso.24623.
- [4] 涂广平, 孙吉春, 聂晚频, 等. 机器人辅助与腹腔镜胰十二指肠切除术治疗胰腺癌的效果与安全性比较[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(3):268-275. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.003.
Tu GP, Sun JC, Nie WP, et al. Comparison of efficacy and safety of robotic-assisted versus laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(3):268-275. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.003.
- [5] Grasso C, Jansen G, Giovannetti E. Drug resistance in pancreatic cancer: Impact of altered energy metabolism[J]. Crit Rev Oncol

- Hematol, 2017, 114: 139–152. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.026.
- [6] 邹蔡峰, 傅德良. 胰腺癌的新辅助治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(3):260–267. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.002.
- Zou CF, Fu DL. Neoadjuvant therapy for pancreatic carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(3): 260–267. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.002.
- [7] 刘激激, 朱尧, 汪悦. 青风藤生物碱的活性成分及药理作用研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(8):1765–1769. doi:10.13192/j.issn.1000-1719.2016.08.069.
- Liu WW, Zhu Y, Wang Y. Advance on Active Ingredients and Pharmacological Effects of Caulis Sinomenii Alkaloi[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2016, 43(8): 1765–1769. doi:10.13192/j.issn.1000-1719.2016.08.069.
- [8] Jiang S, Gao Y, Hou W, et al. Sinomenine inhibits A549 human lung cancer cell invasion by mediating the STAT3 signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2016, 12(2): 1380–1386. doi: 10.3892/ol.2016.4768.
- [9] Li X, Li P, Liu C, et al. Sinomenine hydrochloride inhibits breast cancer metastasis by attenuating inflammation-related epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness[J]. Oncotarget, 2017, 8(8):13560–13574. doi: 10.18632/oncotarget.14593.
- [10] 陈伟毅, 秦春宏. 青藤碱对人胃癌MGC803细胞增殖的抑制作用及机制研究[J]. 中国药师, 2019, 22(1): 65–68. doi: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.01.016.
- Chen WY, Qin CH. Study on Inhibitory Effect of Sinomenine on Proliferation of Human Gastric Cancer MGC-803 Cells and its Mechanism[J]. China Pharmacist, 2019, 22(1):65–68. doi:10.3969/j.issn.1008-049X.2019.01.016.
- [11] 尚喜雨, 吴刚, 孙少珍, 等. 青藤碱对梗阻性黄疸大鼠急性肾损伤的保护作用[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(8):1077–1081. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.08.013.
- Shang XY, Wu G, Sun SZ, et al. Protective effect of sinomenine against renal damage caused by obstructive jaundice in rats[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(8):1077–1081. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.08.013.
- [12] 鹿尘, 曾华金, 杨冉, 等. 流动注射化学发光法测定药品中青藤碱[J]. 现代预防医学, 2010, 37(15):2883–2884.
- Lu C, Zeng HJ, Yang R, et al. Determination of sinomenine in drug by flow-injection chemiluminescence [J]. Modern Preventive Medicine, 2010, 37(15):2883–2884.
- [13] Gao G, Liang X, Ma W. Sinomenine restrains breast cancer cells proliferation, migration and invasion via modulation of miR-29/PDCD-4 axis[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 3839–3846. doi: 10.1080/21691401.2019.1666861.
- [14] Xu F, Li Q, Wang Z, et al. Sinomenine inhibits proliferation, migration, invasion and promotes apoptosis of prostate cancer cells by regulation of miR-23a[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108592. doi: 10.1016/j.biopha.2019.01.053.
- [15] Zhao B, Liu L, Mao J, et al. Sinomenine hydrochloride attenuates the proliferation, migration, invasiveness, angiogenesis and epithelial-mesenchymal transition of clear-cell renal cell carcinoma cells via targeting Smad, in vitro[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96:1036–1044. doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.123.
- [16] Li H, Lin Z, Bai Y, et al. Sinomenine inhibits ovarian cancer cell growth and metastasis by mediating the Wnt/ β -catenin pathway via targeting MCM2[J]. RSC Adv, 2017, 7:50017–50026.
- [17] Mitchell JP, Carmody RJ. NF- κ B and the Transcriptional Control of Inflammation[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2018, 335: 41–84. doi: 10.1016/bs.ircmb.2017.07.007.
- [18] Jain S, Dash P, Minz AP, et al. Lipopolysaccharide (LPS) enhances prostate cancer metastasis potentially through NF- κ B activation and recurrent dexamethasone administration fails to suppress it in vivo[J]. Prostate, 2019, 79(2):168–182. doi:10.1002/pros.23722.
- [19] Geng R, Tan X, Wu J, et al. RNF183 promotes proliferation and metastasis of colorectal cancer cells via activation of NF- κ B-IL-8 axis[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(8): e2994. doi: 10.1038/cddis.2017.400.
- [20] Sun X, Chang X, Wang Y, et al. Oroxylin A Suppresses the Cell Proliferation, Migration, and EMT via NF-B Signaling Pathway in Human Breast Cancer Cells[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 9241769. doi: 10.1155/2019/9241769.
- [21] He Y, Cao X, Kong Y, et al. Apoptosis-promoting and migration-suppressing effect of alantolactone on gastric cancer cell lines BGC-823 and SGC-7901 via regulating p38MAPK and NF- κ B pathways[J]. Hum Exp Toxicol, 2019, 38(10): 1132–1144. doi: 10.1177/0960327119855128.
- [22] Yao RB, Zhao ZM, Zhao LJ, et al. Sinomenine inhibits the inflammatory responses of human fibroblast-like synoviocytes via the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in rheumatoid arthritis[J]. Pharmazie, 2017, 72(6): 355–360. doi: 10.1691/ph.2017.6946.
- [23] Shen J, Yao R, Jing M, et al. Sinomenine regulates inflammatory response and oxidative stress via nuclear factor kappa B (NF- κ B) and NF-E2-Related factor 2 (Nrf2) signaling pathways in ankle fractures in Children[J]. Med Sci Monit, 2018, 24:6649–6655. doi: 10.12659/MSM.910740.
- [24] Xiong H, Tian L, Zhao Z, et al. The sinomenine enteric-coated microspheres suppressed the TLR/NF- κ B signaling in DSS-induced experimental colitis[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 50:251–262. doi: 10.1016/j.intimp.2017.06.033.
- [25] 李克跃, 石承先, 汤可立, 等. TNF- α 对兔胆管成纤维细胞P311/

- TGF- β 1/ α -SMA 通路的影响及川芎嗪的干预作用[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(2): 172-178. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.02.007.
- Li KY, Shi CX, Tang KL, et al. Influence of TNF- α on activity of P311/TGF- β 1/ α -SMA signaling pathway in rabbit bile duct fibroblasts and the interventional effect of tetramethylpyrazine[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(2): 172-178. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.02.007.
- [26] Balzano T, Arenas YM, Dadsetan S, et al. Sustained hyperammonemia induces TNF- α IN Purkinje neurons by activating the TNFR1-NF- κ B pathway[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1):70. doi: 10.1186/s12974-020-01746-z.
- [27] Montfort A, Dufau C, Colacios C, et al. Anti-TNF, a magic bullet in cancer immunotherapy?[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1):303. doi: 10.1186/s40425-019-0802-y.
- [28] Bui TM, Wiesolek HL, Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis[J]. J Leukoc Biol, 2020, 108(3): 787-799. doi: 10.1002/JLB.2MR0220-549R.
- [29] Kong DH, Kim YK, Kim MR, et al. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4): 1057. doi: 10.3390/ijms19041057.
- [30] Reina M, Espel E. Role of LFA-1 and ICAM-1 in Cancer[J]. Cancers (Basel), 2017, 9(11):153. doi: 10.3390/cancers9110153.
- [31] 李生军, 李向茸, 冯若飞. VCAM-1 与 VLA-4 相互作用与肿瘤关系的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(11):1639-1643.
- Li SJ, Li CR, Feng RF. Advances in research on the relationship between VCAM-1 and VLA-4 interactions and tumors[J]. Basic & Clinical Medicine, 2019, 39(11):1639-1643.
- [32] 王玺, 张智勇, 仇萍, 等. 青藤碱、青藤碱及其相关制剂的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(2):85-93.
- Wang X, Zhang ZY, Qiu P, et al. Research Progress on Caulis Sinomenii, Sinomenine and Related Preparations[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2021, 56(2):85-93.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 陈伟毅, 洪炼哲, 彭靖, 等. 青藤碱抑制胰腺癌细胞迁移和侵袭及其与 NF- κ B 信号通路的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(3):359-368. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.009

Cite this article as: Chen WY, Hong LZ, Peng J, et al. Sinomenine inhibiting migration and invasion of pancreatic cancer cells and its association with NF- κ B signaling pathway[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(3):359-368. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.009

本刊 2022 年各期重点内容安排

本刊 2022 年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

- | | | | |
|-------|--------------|--------|-----------------|
| 第 1 期 | 肝脏肿瘤基础与临床研究 | 第 7 期 | 肝脏外科临床与实验研究 |
| 第 2 期 | 胆道肿瘤基础与临床研究 | 第 8 期 | 胆道外科临床与实验研究 |
| 第 3 期 | 胰腺肿瘤基础与临床研究 | 第 9 期 | 胰腺外科临床与实验研究 |
| 第 4 期 | 胃肠肿瘤基础与临床研究 | 第 10 期 | 胃肠外科临床与实验研究 |
| 第 5 期 | 甲状腺肿瘤基础与临床研究 | 第 11 期 | 乳腺、甲状腺外科临床与实验研究 |
| 第 6 期 | 主动脉疾病基础与临床研究 | 第 12 期 | 血管外科临床与实验研究 |

中国普通外科杂志编辑部