

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.002

❖ 基础研究 ❖

异丙酚通过 miR-133a-3p/FTL 轴调控 GADD45A/JNK 通路影响胃癌细胞增殖、迁移及凋亡

韦玲¹, 杨凯², 刘焕², 程栋¹

(1. 武汉市东西湖区人民医院麻醉科, 湖北 武汉 430040; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科, 湖北 武汉 430022)

【摘要】目的: 探讨异丙酚是否通过 miR-133a-3p/FTL 轴调控 GADD45A/JNK 通路影响胃癌细胞的增殖、迁移及凋亡。**方法:** 将胃癌 MKN-28 细胞系分为磷酸盐缓冲液 (PBS) 组、异丙酚组、miR-NC 组、miR-133a-3p mimics 组、anti-miR-NC 组、anti-miR-133a-3p 组、si-NC 组、si-FTL 组、异丙酚 + anti-miR-NC + si-NC 组、PBS + anti-miR-NC + si-NC 组、异丙酚 + anti-miR-133a-3p + si-NC 组、异丙酚 + anti-miR-133a-3p + si-FTL 组。应用 RT-qPCR 检测 miR-133a-3p 和铁蛋白轻链 (FTL) mRNA 的表达水平; 应用 MTT 法与克隆形成实验测细胞增殖; 应用流式细胞术、蛋白质印迹法分别检测细胞凋亡及蛋白表达水平; 应用双荧光素酶报告实验检测 miR-133a-3p 与 FTL 的靶向关系; 应用划痕实验与 Transwell 侵袭实验检测细胞迁移和侵袭。**结果:** 与 PBS 组比较, 异丙酚组细胞活性、划痕愈合率、细胞克隆形成数、迁移、侵袭细胞数均减少 ($P < 0.05$); 细胞凋亡率、p53、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、miR-133a-3p、GADD45A 及 p-JNK 蛋白表达水平均升高 ($P < 0.05$), FTL 表达水平降低 ($P < 0.05$)。双荧光素酶实验结果显示, miR-133a-3p 靶向调控 FTL。敲低 FTL 或过表达 miR-133a-3p 后, 细胞凋亡率升高, 细胞活性、划痕愈合率、细胞克隆形成数、迁移和侵袭细胞数降低; 细胞中 GADD45A、p-JNK、p53、Bax 表达水平升高 ($P < 0.05$)。敲低 FTL 逆转了使用异丙酚及抑制 miR-133a-3p 表达对 GADD45A/JNK 信号通路以及 MKN-28 细胞恶性生物学行为的影响。**结论:** 异丙酚可能通过 miR-133a-3p/FTL 轴调控 GADD45A/JNK 通路继而抑制胃癌细胞增殖、迁移, 并促进细胞凋亡。

【关键词】 异丙酚; miR-133a-3p; FTL; GADD45A/JNK 通路; 胃癌; 增殖; 迁移; 凋亡

【中图分类号】 R735.2 R971

【文献标志码】 A

Propofol regulates the GADD45A/JNK pathway through the miR-133a-3p/FTL axis and then affects the proliferation, migration and apoptosis of gastric cancer cells

WEI Ling¹, YANG Kai², LIU Huan², CHENG Dong¹

(Department of Anesthesiology, 1. Dongxihu District People's Hospital, Wuhan 430040; 2. Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China)

【Abstract】 Objective: To investigate whether propofol affects the proliferation, migration and apoptosis of gastric cancer cells by regulating the GADD45A/JNK pathway through miR-133a-3p/FTL axis. **Methods:** Gastric cancer cells MKN-28 were divided into phosphate buffered saline (PBS) group, propofol group, miR-NC group, miR-133a-3p mimics group, anti-miR-NC group, anti-miR-133a-3p group, si-NC group, si-FTL group, propofol + anti-miR-NC + si-NC group, PBS + anti-miR-NC + si-NC group, propofol + anti-miR-133a-3p + si-NC group, and propofol + anti-miR-133a-3p + si-FTL group. Real-time fluorescent quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect the expressions of miR-133a-3p and ferritin light chain (FTL) mRNA, cell proliferation was measured by MTT assay and clonal formation assay, apoptosis and protein expression were detected by flow cytometry and Western blot, dual luciferase reporter experiment was used to detect the targeting relationship between miR-133a-3p and FTL, Scratch assay and Transwell assay were used to detect cell migration and invasion. **Results:** Compared with PBS group, the cell activity, scratch healing rate, number of cell clone formation, migration and invasion cells in propofol group were decreased ($P < 0.05$), the apoptosis rate, expression levels of p53, Bcl-2 related X protein (Bax), miR-133a-3p, GADD45A and p-JNK were increased ($P < 0.05$), while FTL expression level was decreased ($P < 0.05$). Dual luciferase experiment results showed that miR-133a-3p targeted regulation of FTL. After knockdown of FTL or overexpression of miR-133a-3p, cell apoptosis rate increased, cell activity, scratch healing rate, cell clone formation number, migration and in-

基金项目: 湖北省武汉市医学科研项目 (WX20D18)

作者简介: 韦玲 (1984 -), 女, 主治医师。E-mail: xvt849@163.com

通讯作者: 程栋。E-mail: wco142@163.com

vasion number decreased. The expression levels of GADD45A, p-JNK, p53 and Bax were increased ($P < 0.05$). Knockdown of FTL reversed the effects of propofol and inhibiting the expression of miR-133a-3p on the GADD45A/JNK signaling pathway and the malignant biological behavior of MKN-28 cells. **Conclusion:** Propofol may regulate the GADD45A/JNK pathway through the miR-133a-3p/FTL axis, thereby inhibiting the proliferation and migration of gastric cancer cells, and promoting cell apoptosis.

[Key words] Propofol; miR-133a-3p; FTL; GADD45A/JNK pathway; Gastric cancer; Proliferation; Migration; Apoptosis

手术是治疗肿瘤的重要手段,麻醉可影响肿瘤术后的转移及复发^[1]。研究^[2]发现,以异丙酚为基础的全静脉麻醉可提高胃癌患者生存率,降低复发和转移风险。研究^[3-4]报道异丙酚可降低人胃癌 HGC-27 细胞的侵袭能力,并抑制人胃癌 MKN-45 细胞转移。然而,异丙酚对胃癌细胞恶性生物学行为的调控机制尚未完全明确。

微小 RNA (micro RNA, miRNA) 参与调控胃癌进展,并且可作为异丙酚发挥抗胃癌作用的分子靶点^[5]。miR-133a-3p 是一种肿瘤抑制因子,参与胃癌的调节,可抑制胃癌细胞的增殖和转移^[6-7]。铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 是铁代谢中的关键蛋白,其在胃癌组织中高表达,与肿瘤浸润深度,分化程度相关^[8]。研究^[9]报道,FTL 在胶质母细胞瘤中高表达,FTL 敲低通过生长抑制和 DNA 损伤基因 45 (DNA damage gene 45A, GADD45)/c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun amino-terminal kinase, JNK) 途径抑制胶质母细胞瘤细胞增殖。生物信息学预测显示 FTL 是 miR-133a-3p 的潜在靶基因。然而,miR-133a-3p 是否调控 FTL 及异丙酚是否通过 miR-133a-3p/FTL 轴调控 GADD45A/JNK 通路影响胃癌细胞增殖、迁移及凋亡的生物学行为尚未可知。本研究旨在探讨异丙酚是否通过 miR-133a-3p/FTL 轴调控 GADD45A/JNK 通路影响胃癌细胞的增殖、迁移及凋亡。

1 材料与方 法

1.1 材 料

人胃癌 MKN-28 细胞系 (无锡欣润生物科技有限公司); 异丙酚 (南京北鱼生物科技有限公司); SYBR Premix ExTaq™ 试剂盒 (天根生化科技有限公司); 双荧光素酶报告基因检测试剂盒 (美国 Bio-Assay Systems 公司); 蛋白提取试剂盒 (南京恩晶生物科技有限公司); MTT 试剂盒 (美国 sciencell 公司); 凋亡检测试剂盒 (上海泽叶生物科技有限公司); Transwell 小室 (美国 Corning 公司); GADD45A、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) (美国 Abcam 公司); JNK、p-JNK、p53 (美国 Santa Cruz 公司)。

1.2 方 法

1.2.1 细胞处理与分组 用 20 μmol/L 异丙酚处

理胃癌 MKN-28 细胞系,作为异丙酚组;用等量的磷酸盐缓冲液 (PBS) 处理 MKN-28 细胞,作为 PBS 组。采用脂质体转染法将 miR-NC、miR-133a-3p mimics、anti-miR-NC、anti-miR-133a-3p、si-NC、si-FTL 转染至 MKN-28 细胞中,作为 miR-NC 组、miR-133a-3p mimics 组、anti-miR-NC 组、anti-miR-133a-3p 组、si-NC 组、si-FTL 组;将 anti-miR-NC 与 si-NC 共转染至 MKN-28 细胞后分别用 20 μmol/L 异丙酚及等量 PBS 处理,记为异丙酚 + anti-miR-NC + si-NC 组、PBS + anti-miR-NC + si-NC 组;将 anti-miR-133a-3p 分别与 si-NC、si-FTL 共转染至 MKN-28 细胞后用 20 μmol/L 异丙酚处理,记为异丙酚 + anti-miR-133a-3p + si-NC 组、异丙酚 + anti-miR-133a-3p + si-FTL 组。

1.2.2 RT-qPCR 检测 miR-133a-3p 和 FTL mRNA 表达 Trizol 试剂提取细胞总 RNA,将总 RNA 反转录获得 cDNA,按照 SYBR Premix ExTaq™ 试剂盒说明操作进行扩增,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法检测 miR-133a-3p 和 FTL mRNA 相对表达量。

1.2.3 双荧光素酶实验^[5] 验证 miR-133a-3p 和 FTL 的靶向关系 构建 FTL 野生型 (WT) 和突变型 (MUT) 基因荧光素酶表达载体 WT-FTL、MUT-FTL,将其分别与 miR-NC 和 miR-133a-3p mimics 共转染至 MKN-28 细胞中,检测 48 h 后荧光素酶活性。

1.2.4 Western blot 法^[10] 检测蛋白表达 RIPA 裂解液提取细胞总蛋白,将蛋白样品进行电泳、转膜,再用脱脂奶粉封闭,随后加入一抗 (1:1 000) 4 °C 孵育 12 h,洗膜后,再用二抗 (1:3 000) 37 °C 孵育 1.5 h,显影、成像,以 β-actin 为内参,检测蛋白条带灰度值。

1.2.5 MTT 法^[11] 检测细胞增殖 在各组细胞培养至 0、24、48、72 h 时,按 MTT 试剂盒说明书指示,检测酶标仪 450 nm 处的吸光度 (OD) 值。将细胞接种至 96 孔板上,将 anti-miR-NC 与 si-NC、anti-miR-133a-3p 与 si-NC、anti-miR-133a-3p 与 si-FTL 分别共转染至 MKN-28 细胞,转染结束后,细胞浓度调整为 5×10^4 个/mL,每孔分别加入 100 μL MKN-28 细胞悬液,培养 24 h 后,用 5、10、15、20、40、80、100 μmol/L 的异丙醇分别处理 24 h,然后更换为含 10% MTT 的培养液,继续培养 1 h,检测酶标仪 450 nm 处的 OD 值。细胞存活率 = $(OD_{\text{实验组}} - OD_{\text{空白组}}) / (OD_{\text{对照组}} - OD_{\text{空白组}}) \times 100\%$ 。并通过 SPSS 软件计算其半数抑制浓度 (IC₅₀)。

1.2.6 平板克隆形成实验 取各组细胞按照 1×10^3 个/孔细胞的密度接种于 6 孔板,每隔 2 d 更换一次培养液,培养 14 d 后弃培养基,加入 4% 多聚甲醛固定 15 min,结晶紫染色 5 min,PBS 洗涤后晾干,观察克隆形成细胞数。

1.2.7 划痕实验 各组细胞制备成单细胞悬液接种于 6 孔板 (2×10^5 个/孔),待细胞长满后用无菌移液管 (200 μ L) 在细胞单层划线,用显微镜拍照,并在 24 h 后观察迁移距离,应用 ImageJ 软件检测各组细胞迁移距离。

1.2.8 Transwell 检测细胞迁移和侵袭 迁移实验:于 Transwell 上室及下室分别补充 200 μ L MKN-28 细胞悬液及 600 μ L 培养液,24 h 后用 1% 多聚甲醇固定 30 min,0.5% 结晶紫染色 30 min,显微镜观察并计数。侵袭实验:Matrigel 包被 Transwell 小室,后步骤同细胞迁移实验相同。

1.2.9 流式细胞术检测细胞凋亡 用胰蛋白酶消化各组细胞,制备单细胞悬液 (5×10^5 个/mL),取 1 mL 细胞悬液经 3 000 r/min 转速离心 5 min,收集

细胞沉淀,用预冷 PBS 洗涤,加入 400 μ L 结合缓冲液,再次分别加入 5 μ L Annexin V-FITC 与 5 μ L PI,室温避光孵育 15 min,于 1 h 内用流式细胞仪检测细胞凋亡率 [(早期凋亡细胞数 + 晚期凋亡细胞数)/细胞总数 $\times 100\%$]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组比较行独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 异丙酚对胃癌细胞增殖、迁移、凋亡的影响

与 PBS 组比较,异丙酚组细胞活性、划痕愈合率、细胞克隆形成数、迁移、侵袭细胞数减少 ($P < 0.05$);细胞凋亡率、p53、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 表达水平均升高 ($P < 0.05$)。见图 1。

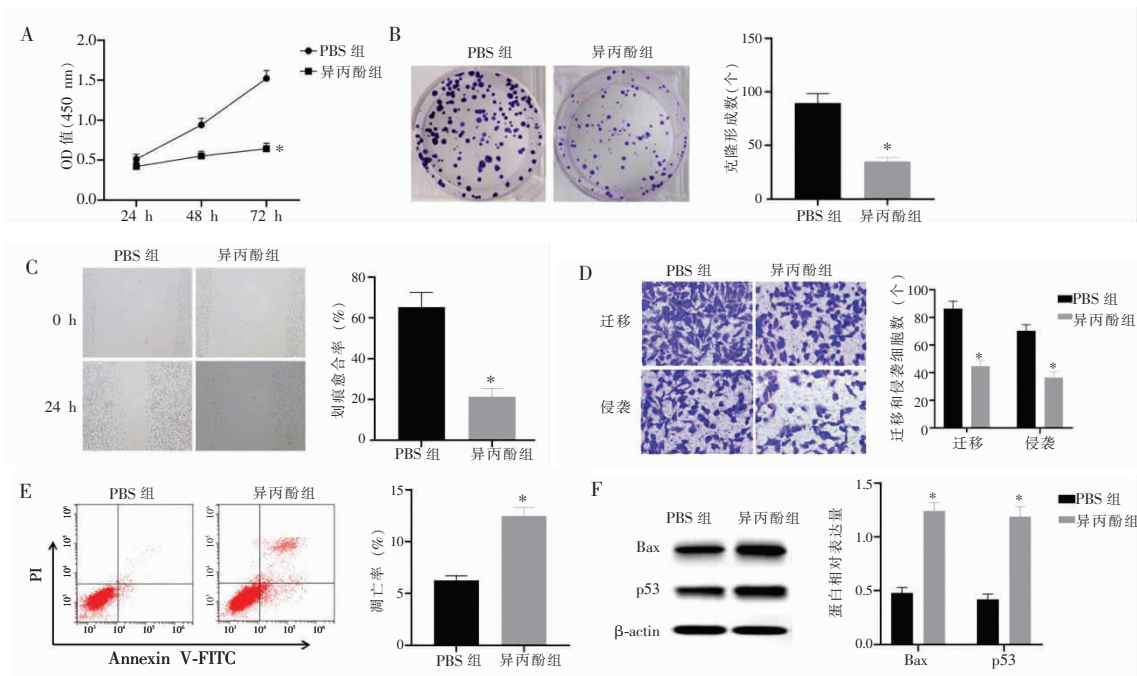


图 1 异丙酚对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响

A. 两组 MKN-28 细胞活性比较;B. 两组 MKN-28 细胞克隆形成比较;C. 两组 MKN-28 细胞划痕愈合情况比较(100 \times);
 D. 两组 MKN-28 细胞迁移和侵袭情况比较(结晶紫染色, 200 \times);E. 两组 MKN-28 细胞凋亡情况比较;F. 两组 MKN-28 细胞中凋亡相关蛋白表达情况比较。* $P < 0.05$,与 PBS 组比较。

2.2 异丙酚对细胞中 miR-133a-3p 和 FTL 表达及 GADD45A/JNK 通路的影响

与 PBS 组相比,异丙酚组 MKN-28 细胞中 miR-133a-3p 和 GADD45A、p-JNK 表达水平均升高,FTL 表达水平降低 ($P < 0.05$)。见图 2。

2.3 miR-133a-3p 靶向调控 FTL 的表达

StarBase 数据库 (<https://starbase.sysu.edu.cn/>

index.php) 预测显示 FTL 序列中有 miR-133a-3p 结合的核苷酸序列。MKN-28 细胞的荧光素酶活性在 WT-FTL 与 miR-133a-3p mimics 共转染时低于 WT-FTL 与 miR-NC 共转染 ($P < 0.05$)。与 miR-NC 组比较,miR-133a-3p mimics 组 miR-133a-3p 表达水平升高,FTL 表达水平降低 ($P < 0.05$);与 anti-miR-NC 组比较,anti-miR-133a-3p 组 miR-133a-3p 表达水平

降低,FTL 表达水平升高($P < 0.05$)。见图 3。

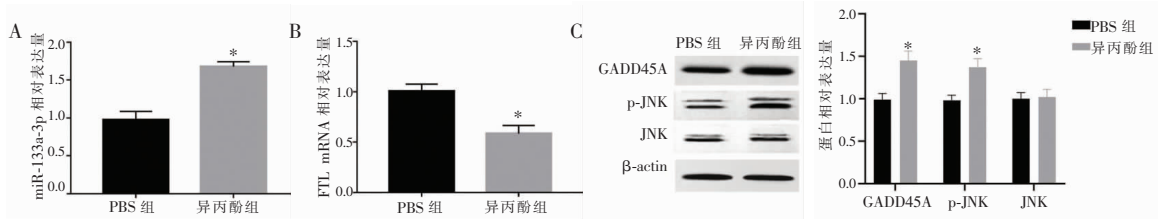


图 2 异丙酚对 MKN-28 细胞中 miR-133a-3p 和 FTL 表达及 GADD45A/JNK 通路的影响

A. 异丙酚对细胞中 miR-133a-3p 表达水平的影响;B. 异丙酚对细胞中 FTL mRNA 表达水平的影响;C. 异丙酚对 GADD45A/JNK 通路的影响。 $*P < 0.05$,与 PBS 组比较。

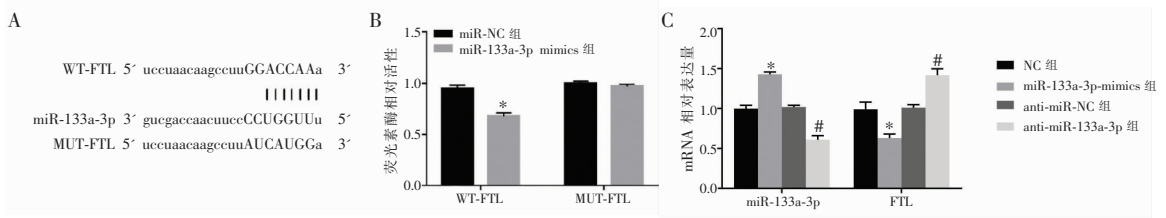


图 3 miR-133a-3p 靶向调控 FTL 的表达

A. FTL 序列中有 miR-133a-3p 结合的核苷酸序列;B. 双荧光素酶报告实验检测 miR-133a-3p 和 FTL 的靶向关系;
C. miR-133a-3p 与 FTL mRNA 的相对表达量。 $*P < 0.05$,与 miR-NC 组比较;# $P < 0.05$,与 anti-miR-NC 组比较。

2.4 FTL 和 miR-133a-3p 对胃癌细胞增殖、迁移、凋亡及 GADD45A/JNK 通路的影响

与 si-NC 组比较,si-FTL 组 FTL mRNA 水平、细胞活性、划痕愈合率、细胞克隆形成数、迁移、侵袭细胞数均降低($P < 0.05$),细胞凋亡率、p53、Bax、GADD45A、p-JNK 表达水平均升高($P < 0.05$)。与

miR-NC 组比较,miR-133a-3p mimics 组 FTL 表达水平、细胞活性和划痕愈合率均降低($P < 0.05$),细胞克隆形成数、迁移、侵袭细胞数、细胞凋亡率、miR-133a-3p mRNA 水平、p53、Bax、GADD45A、p-JNK 蛋白表达水平均提高($P < 0.05$)。见图 4-图 6。

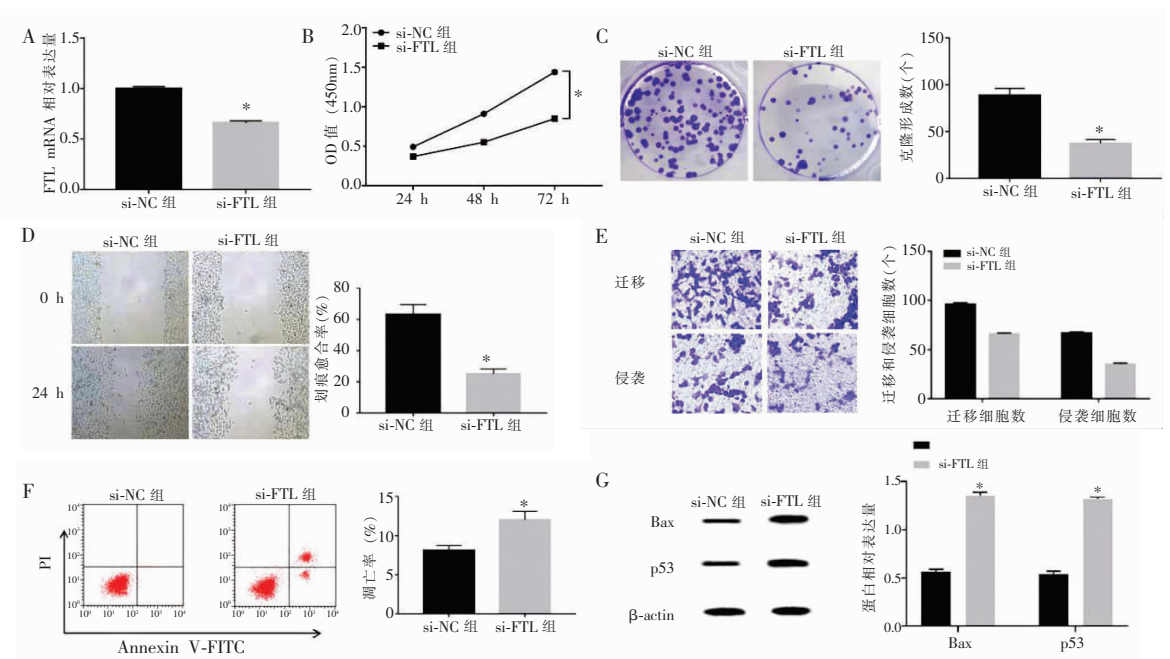


图 4 FTL 的敲低对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响

A. 两组细胞 FTL mRNA 相对表达量比较;B. 两组细胞活性比较;C. 两组细胞克隆形成比较;D. 两组细胞划痕愈合情况比较(100 \times);E. 两组细胞迁移和侵袭情况比较(结晶紫染色,200 \times);F. 两组细胞凋亡情况比较;G. 两组细胞凋亡相关蛋白表达情况比较。 $*P < 0.05$,与 si-NC 组比较。

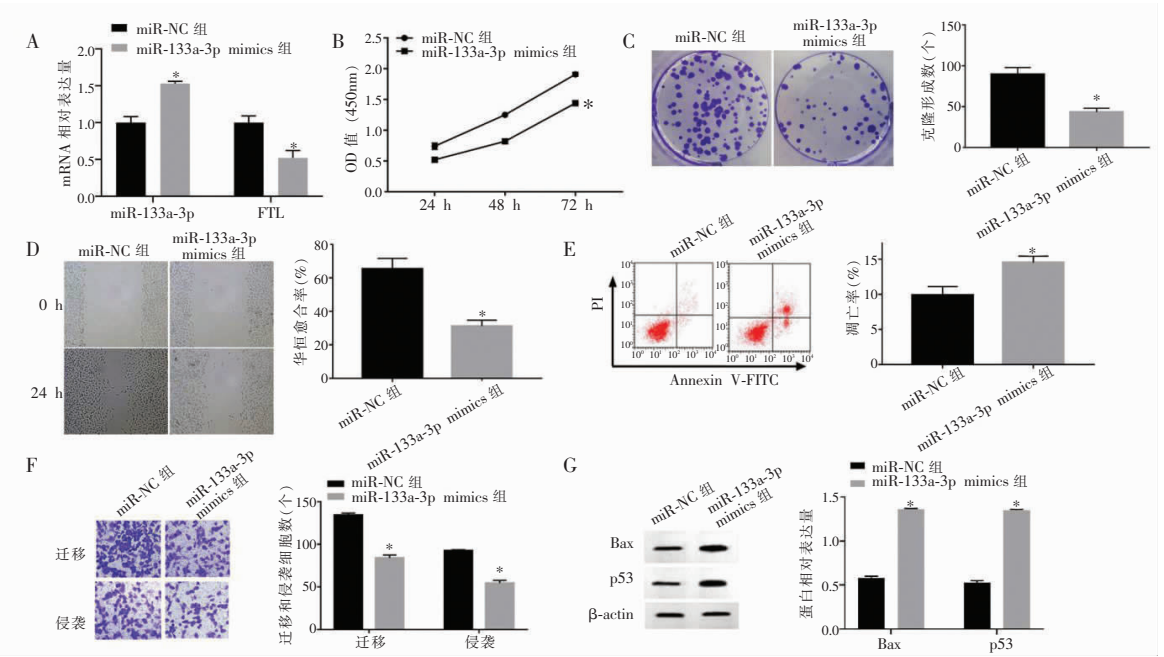


图5 miR-133a-3p 过表达对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响

A. 两组细胞 miR-133a-3p 及 FTL mRNA 比较;B. 两组细胞活性比较;C. 两组细胞克隆形成比较;D. 两组细胞划痕愈合情况比较(100×);E. 两组细胞迁移和侵袭情况比较(结晶紫染色,200×);F. 两组细胞凋亡情况比较;G. 两组细胞中凋亡相关蛋白表达情况比较。* $P < 0.05$,与 miR-NC 组比较。

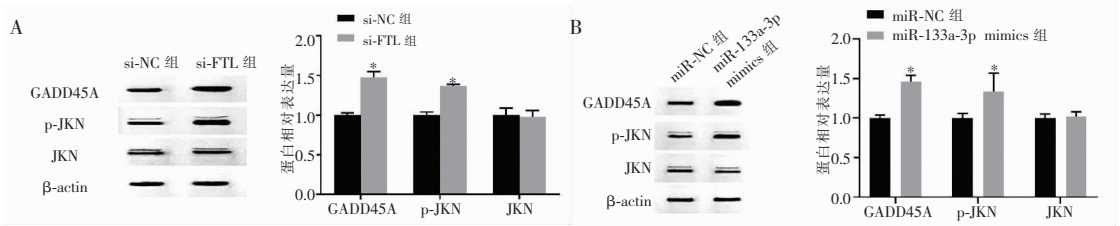


图6 FTL 敲低和 miR-133a-3p 过表达对胃癌细胞 GADD45A/JNK 通路的影响

A. FTL 的敲低对 GADD45A/JNK 通路的影响,* $P < 0.05$,与 si-NC 组比较;B. miR-133a-3p 的过表达对 GADD45A/JNK 通路的影响;* $P < 0.05$,与 miR-NC 组比较。

2.5 各组胃癌细胞 IC₅₀ 值比较

与异丙酚组或异丙酚 + anti-miR-NC + si-NC 组比较,异丙酚 + anti-miR-133a-3p + si-NC 组细胞存活率、IC₅₀ 值均升高 ($P < 0.05$);与异丙酚 + anti-miR-133a-3p + si-NC 组比较,异丙酚 + anti-miR-133a-3p + si-FTL 组细胞存活率、IC₅₀ 值均降低 ($P < 0.05$)。见图 7。

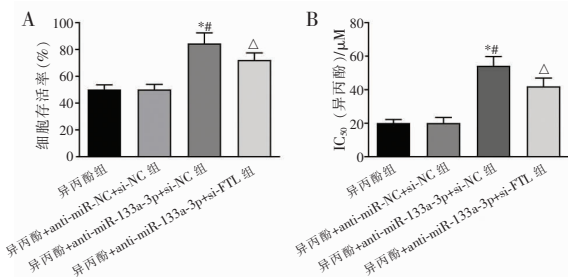


图7 各组细胞存活率和 IC₅₀ 值比较

A. 各组细胞存活率比较;B. 各组细胞 IC₅₀ 值比较。* $P < 0.05$,与异丙酚组比较;# $P < 0.05$,与异丙酚+anti-miR-NC+si-NC 组比较;△ $P < 0.05$,与异丙酚+anti-miR-133a-3p+si-NC 组比较。

2.6 敲低 FTL 逆转了使用异丙酚及降低 miR-133a-3p 表达对细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡及 GADD45A/JNK 通路的影响

与 PBS + anti-miR-NC + si-NC 组比较,异丙酚 + anti-miR-NC + si-NC 组细胞活性、划痕愈合率、细胞克隆形成数、迁移、侵袭数均降低 ($P < 0.05$);细胞凋亡率、p53、Bax、GADD45A 及 p-JNK 蛋白表达水平均升高 ($P < 0.05$)。与异丙酚 + anti-miR-NC + si-NC 组比较,异丙酚 + anti-miR-133a-3p + si-NC 组细胞活性、划痕愈合率、细胞克隆形成数、迁移、侵袭数均升高 ($P < 0.05$);细胞凋亡率、p53、Bax、GADD45A 及 p-JNK 蛋白表达水平均降低 ($P < 0.05$)。与异丙酚 + anti-miR-133a-3p + si-NC 组比较,异丙酚 + anti-miR-133a-3p + si-FTL 组细胞活性、划痕愈合率、细胞克隆形成数、迁移、侵袭数均降低 ($P < 0.05$);细胞凋亡率、p53、Bax、GADD45A、p-JNK 蛋白表达水平升高 ($P < 0.05$)。见图 8。

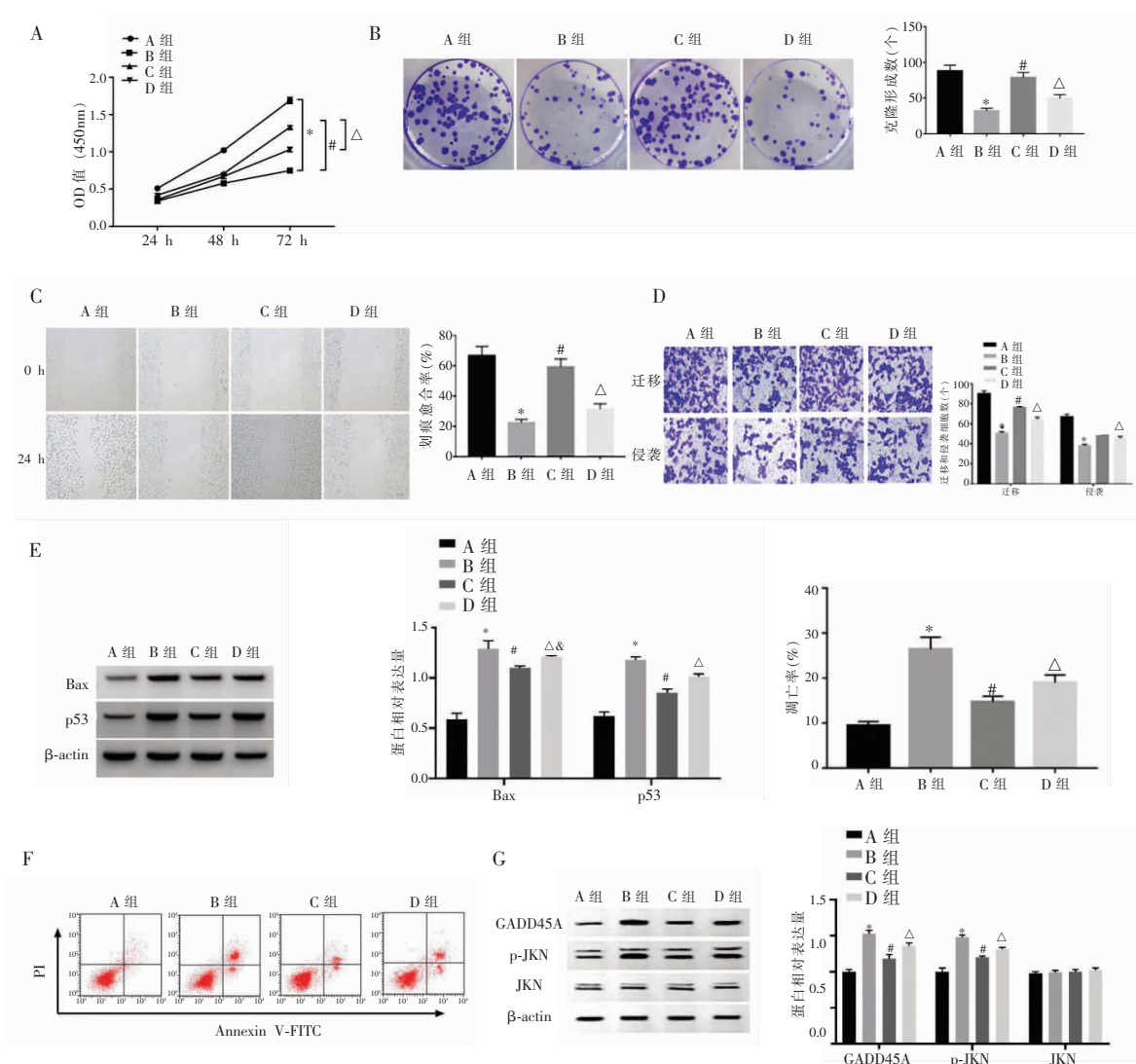


图 8 FTL 敲低逆转异丙酚和沉默 miR-133a-3p 对细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡以及 GADD45A/JNK 通路的影响
A. 各组细胞活性比较; B. 各组细胞克隆形成比较; C. 各组细胞划痕愈合情况比较(100×); D. 各组细胞迁移和侵袭情况比较(结晶紫染色, 200×); E. 各组细胞中凋亡相关蛋白表达情况比较; F. 各组细胞凋亡情况比较; G. 各组细胞中 GADD45A/JNK 通路相关蛋白表达情况比较。* $P < 0.05$, 与 A 组比较; # $P < 0.05$, 与 B 组比较; $\Delta P < 0.05$, 与 C 组比较。A 组: PBS+anti-miR-NC+si-NC 组; B 组: 异丙酚+anti-miR-NC+si-NC 组; C 组: 异丙酚+anti-miR-133a-3p+si-NC 组; D 组: 异丙酚+anti-miR-133a-3p+si-FTL 组。

3 讨论

异丙酚是一种反应快、作用时间短、安全有效的麻醉剂, 在肿瘤发展中具有重要作用。已有研究^[12-14]表明, 异丙酚可通过上调 miR-195 或生长抑制因子 3 抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。本研究发现, 异丙酚处理后, 胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力均降低, 细胞凋亡率升高, 这与以往的研究结果一致, 表明异丙酚具有抗胃癌作用。此外, 在本研究中, 异丙酚处理后胃癌细胞中 miR-133a-3p 表达升高。此前研究^[15]报道 miR-133a-3p 可降低胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 本研究发现过表达 miR-133a-3p 后, 胃癌 MKN-28 细胞活性、迁移、侵袭能力均被抑制, 凋亡率、p53、Bax 表达均升高, 与此前报道一致。表明 miR-133a-3p 对胃癌细胞增殖迁

移、侵袭具有抑制作用, 且能加速细胞凋亡。基于以上结果推测, 异丙酚可能通过调节 miR-133a-3p 水平发挥抗胃癌功能。

生物信息学预测发现 miR-133a-3p 与 FTL 具有结合位点, 且双荧光素酶实验证实 miR-133a-3p 可靶向调控 FTL。FTL 已被报道在多种癌症中呈高表达, 发挥致癌作用。FTL 在结直肠癌组织和细胞系中上调与患者的存活率呈负相关; 且 FTL 可增强结直肠癌细胞对 5-氟尿嘧啶的抗性^[16]。敲低 FTL 可减少胶质瘤细胞迁移和侵袭^[17]。在胃癌中, FTL 呈高表达, 是一种致癌因子^[8]。本研究中, 敲低 FTL 可抑制胃癌 MKN-28 细胞增殖、迁移、侵袭, 且促进细胞凋亡, 进一步说明 FTL 在胃癌细胞中发挥致癌功能。此外, 敲低 FTL 逆转了异丙酚及抑制 miR-133a-3p 表达对 MKN-28 细胞恶性生物学行为的影

响。提示异丙酚可能通过 miR-133a-3p/FTL 轴影响胃癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡。

GADD45A 是一种抑癌基因,在细胞周期控制、DNA 修复和细胞存活中发挥关键作用。研究^[18]表明,GADD45A 可激活下游 JNK 信号蛋白,诱导细胞凋亡。Su 等^[19]的研究显示,上调 GADD45A 可抑制胃癌细胞的功能。本研究结果显示,敲低 FTL 或过表达 miR-133a-3p 后,MKN-28 细胞中 GADD45A、p-JNK 表达水平升高,这与异丙酚处理后胃癌细胞中 GADD45A、p-JNK 表达水平升高的结果一致;敲低 FTL 逆转了使用异丙酚及降低 miR-133a-3p 表达对 GADD45A/JNK 信号通路的影响。提示异丙酚可能通过调节 miR-133a-3p/FTL 轴影响 GADD45A/JNK 通路活化,进而在胃癌中发挥抑癌作用。

综上,异丙酚可能通过 miR-133a-3p/FTL 轴调控 GADD45A/JNK 通路继而抑制胃癌细胞增殖、迁移,并促进细胞凋亡。

参考文献

- [1] 夏明,徐建国. 麻醉药物与肿瘤转移[J]. 临床麻醉学杂志, 2019,35(5):515-517.
- [2] Huang NC, Lee MS, Lai HC, et al. Propofol-based total intravenous anesthesia improves survival compared to desflurane anesthesia in gastric cancer surgery: a retrospective analysis [J]. *Medicine*, 2020,99(25):e20714.
- [3] 马浩文,夏中元,赵博,等. 异丙酚对胃癌 HGC-27 细胞侵袭能力的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(6): 623-625.
- [4] 赖晓红,梁桦,刘洪珍,等. Fascin、HPA 蛋白在丙泊酚抑制人胃癌 MKN-45 细胞转移中的作用[J]. 重庆医学, 2019, 48(16): 2734-2736, 2742.
- [5] Liu YP, Qiu ZZ, Li XH, et al. Propofol induces ferroptosis and inhibits malignant phenotypes of gastric cancer cells by regulating miR-125b-5p/STAT3 axis [J]. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2021,13(12):2114-2128.
- [6] 周欣亮,吴昊,李丹,等. miR-133a-3p 在胃癌组织和血浆中的表达及其对胃癌细胞增殖的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(6): 613-619.
- [7] Zhang X, Li Z, Xuan Z, et al. Novel role of miR-133a-3p in repressing gastric cancer growth and metastasis via blocking autophagy-mediated glutaminolysis [J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*; CR, 2018, 37(1):320.
- [8] Zhang L, Chen Z, Xu A. FTL: a novel predictor in gastric cancer [J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2017, 10(7):7865-7872.
- [9] Wu T, Li Y, Liu B, et al. Expression of ferritin light chain (FTL) is elevated in glioblastoma, and FTL silencing inhibits glioblastoma cell proliferation via the GADD45/JNK pathway [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0149361.
- [10] 甄华,李振莲. 胃复春胶囊通过调节 Bcl-2/Bax 号通路诱导胃癌细胞凋亡[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(14): 145-147.
- [11] 刘奕明,孙银平,钟平玉,等. siRNA 靶向干扰 circ_0055625 表达对胃癌细胞增殖及转移的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(21):2617-2622.
- [12] 黎真真,陈飞任,吴红发,等. 异丙酚对心肌缺血再灌注损伤大鼠模型 Toll 样受体 4 及高迁移率族蛋白 1 表达的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(3):13-18.
- [13] Zhang W, Wang Y, Zhu Z, et al. Propofol inhibits proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by up-regulating microRNA-195 [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 120(Pt A):975-984.
- [14] Yang C, Gao J, Yan N, et al. Propofol inhibits the growth and survival of gastric cancer cells in vitro through the upregulation of ING3 [J]. *Oncology Reports*, 2017, 37(1):587-593.
- [15] 邵娟,张蕾,王继军,等. miR-133a-3p 抑制人胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭研究[J]. 扬州大学学报(农业与生命科学版), 2017, 38(1):30-34.
- [16] Li Z, Liu J, Chen H, et al. Ferritin Light Chain (FTL) competes with long noncoding RNA Linc00467 for miR-133b binding site to regulate chemoresistance and metastasis of colorectal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(4):467-477.
- [17] Liu J, Gao L, Zhan N, et al. Hypoxia induced ferritin light chain (FTL) promoted epithelia mesenchymal transition and chemoresistance of glioma [J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*; CR, 2020, 39(1):137.
- [18] Wang M, Tian B, Shen J, et al. Bavachin induces apoptosis in colorectal cancer cells through Gadd45a via the MAPK signaling pathway [J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2023, 21(1):36-46.
- [19] Su LY, Xin HY, Liu YL, et al. Anticancer bioactive peptide (ACBP) inhibits gastric cancer cells by upregulating growth arrest and DNA damage-inducible gene 45A (GADD45A) [J]. *Tumor Biology*, 2014, 35(10):10051-10056.

(收稿日期:2022-09-23

修回日期:2022-12-19)