

[文章编号] 1671-587X(2025)01-0044-07

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250106

五味子乙素对胰腺癌细胞迁移和侵袭的抑制作用及其机制

杨露^{1,2}, 傅家财², 李凤金², 齐玲²

(1. 遵义医科大学药学院, 贵州 遵义 563000; 2. 广州医科大学附属清远医院 广东省清远市人民医院 消化内科, 广东 清远 511500)

[摘要] **目的:** 探讨五味子乙素 (SchB) 对胰腺癌 Pan02 细胞迁移和侵袭的抑制作用, 并阐明其相关作用机制。**方法:** 胰腺癌 Pan02 细胞经不同浓度 (0、0.78、1.56、3.12、6.25、12.50 和 25.00 mg·L⁻¹) SchB 处理 24、48 和 72 h 后, 采用 CCK-8 法检测各组细胞存活率, 确定后续实验 SchB 用药浓度。胰腺癌 Pan02 细胞分为对照组和 2.5、5.0 及 10.0 mg·L⁻¹ SchB 组。细胞划痕实验检测各组胰腺癌 Pan02 细胞划痕愈合率, Transwell 小室实验检测各组胰腺癌 Pan02 细胞迁移和侵袭细胞数, Western blotting 法检测各组胰腺癌 Pan02 细胞中波形蛋白 (Vimentin) 和 N 钙黏蛋白 (N-cadherin) 表达水平。构建胰腺癌 Pan02 细胞小鼠皮下移植瘤模型, 成功建模的 10 只小鼠随机分为对照组和 SchB 组, 每组 5 只; 处理 28 d 后, 测量小鼠肿瘤质量, 计算瘤体积; 采用免疫组织化学法检测各组小鼠肿瘤组织中 Vimentin 和 N-cadherin 蛋白表达情况。**结果:** CCK-8 法, 与对照组比较, 其他浓度 SchB 组胰腺癌 Pan02 细胞存活率降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 细胞划痕实验, 与对照组比较, 2.5、5.0 和 10.0 mg·L⁻¹ SchB 组胰腺癌 Pan02 细胞划痕愈合率降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); Transwell 小室实验, 与对照组比较, 2.5、5.0 和 10.0 mg·L⁻¹ SchB 组胰腺癌 Pan02 细胞迁移和侵袭细胞数减少 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); Western blotting 法, 与对照组比较, 2.5、5.0 和 10.0 mg·L⁻¹ SchB 组胰腺癌 Pan02 细胞中 Vimentin 和 N-cadherin 蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与对照组比较, SchB 组小鼠肿瘤体积和质量均明显降低 ($P < 0.01$)。免疫组织化学染色, 与对照组比较, SchB 组小鼠肿瘤组织中 Vimentin 和 N-cadherin 蛋白阳性表达率明显降低 ($P < 0.01$)。**结论:** SchB 能够抑制胰腺癌 Pan02 细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 其作用机制与降低 Vimentin 和 N-cadherin 蛋白表达有关。

[关键词] 五味子乙素; 胰腺肿瘤; 细胞迁移; 细胞侵袭; N 钙黏蛋白; 波形蛋白

[中图分类号] R735.9 **[文献标志码]** A

Inhibitory effect of schisandrin on migration and invasion of pancreatic cancer cells and its mechanism

YANG Lu^{1,2}, FU Jiakai², LI Fengjin², QI Ling²

(1. School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China; 2. Department of Gastroenterology, People's Hospital, Qingyuan City, Guangdong Province, Affiliated Qingyuan Hospital, Guangzhou Medical University, Qingyuan 511500, China)

[收稿日期] 2024-02-02 **[录用日期]** 2024-04-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (82203351); 广东省中医药局科研项目 (20231412, 20211458); 广东省卫健委医学科学技术研究基金项目 (A2022163)

[作者简介] 杨露 (1997—), 女, 贵州省遵义市人, 在读硕士研究生, 主要从事胰腺炎癌转化机制及防治方面的研究。

[通信作者] 李凤金, 助理研究员 (E-mail: wklifengjin@163.com);

齐玲, 教授, 博士研究生导师 (E-mail: qiling1718@gzhmu.edu.cn)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

ABSTRACT Objective: To discuss the inhibitory effect of schisandrin B (SchB) on the migration and invasion of the pancreatic cancer Pan02 cells, and to clarify its mechanism. **Methods:** The pancreatic cancer Pan02 cells were treated with different concentrations of SchB (0, 0.78, 1.56, 3.12, 6.25, 12.50, and 25.00 mg·L⁻¹) for 24, 48, and 72 h. CCK-8 method was used to detect the survival rates of the cells in various groups, and the concentration of SchB for the subsequent experiments was confirmed. The Pan02 cells were divided into control group, 2.5 mg·L⁻¹ SchB group, 5.0 mg·L⁻¹ SchB group, and 10.0 mg·L⁻¹ SchB group. Wound healing assay was used to detect the wound healing rates of the Pan02 cells in various groups; Transwell chamber assay was used to detect the numbers of migration and invasion Pan02 cells in various groups; Western blotting method was used to detect the expression levels of Vimentin and N-cadherin proteins in the Pan02 cells in various groups. The mouse models of subcutaneous transplanted tumor of pancreatic cancer cells were established. Ten successfully modeling mice were randomly divided into control group and SchB group ($n=5$). After 28 d of treatment, the weights of tumor of the mice were determined; immunohistochemistry method was used to detect the expressions of Vimentin and N-cadherin proteins in tumor tissue of the mice in various groups. **Results:** The CCK-8 results showed that compared with control group, the survival rates of the pancreatic cancer Pan02 cells in different concentrations of SchB groups were decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). The wound healing results showed that compared with control group, the wound healing rates of the cells in 2.5, 5.0, and 10.0 mg·L⁻¹ SchB groups were decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). The Transwell chamber results showed that compared with control group, the numbers of migration and invasion Pan02 cells in 2.5, 5.0, and 10.0 mg·L⁻¹ SchB groups were decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). The Western blotting results showed that compared with control group, the expression levels of Vimentin and N-cadherin proteins in the Pan02 cells in 2.5, 5.0, and 10.0 mg·L⁻¹ SchB groups were decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with control group, the tumor volume and weight of the mice in SchB group were significantly decreased ($P<0.01$). The immunohistochemistry results showed that compared with control group, the positive expression rates of Vimentin and N-cadherin proteins in tumor tissue of the mice in SchB group were significantly decreased ($P<0.01$). **Conclusion:** SchB can inhibit the proliferation, migration, and invasion of the pancreatic cancer Pan02 cells, and its mechanism is related to the reduction of expressions of Vimentin and N-cadherin proteins.

KEYWORDS Schisandrin B; Pancreas neoplasms; Cell migration; Cell invasion; N-cadherin; Vimentin

胰腺癌是最具侵袭性的恶性肿瘤之一,在肿瘤领域素有“癌症之王”的称号^[1]。目前,胰腺癌的治疗方式主要包括手术、化疗、介入治疗和免疫治疗等,手术切除是其中最为有效的治疗方法^[2]。但多数患者接受手术切除后会出现复发和转移。肿瘤细胞的侵袭和转移现已成为威胁患者生命的主要原因^[3]。因此,探索更多能够有效抑制胰腺癌细胞转移和侵袭的药物,可以为治疗提供更多的选择。五味子乙素(Schisandrin B, SchB)是在中药北五味子中含量最高的联苯环辛烯类木脂素^[4]。既往研究^[5-8]表明:SchB具有抗炎和抗氧化的药理作用,同时还具有诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡等明显的抗癌活性以及心脏和肾脏保护活性。本课题组前期研究^[9]发现:SchB具有抑制胰腺癌Pan02细胞增殖的作用,其作用机制与诱导细胞凋亡有关。近年来

研究^[10-12]显示:SchB对多种肿瘤表现出良好的治疗效果,并且具有抑制癌细胞侵袭和转移的作用。然而,目前国内外鲜有关于SchB抑制胰腺癌细胞迁移和侵袭的相关报道。本研究探讨SchB对胰腺癌Pan02细胞迁移和侵袭的抑制作用,并阐明其相关作用机制,为抗胰腺癌新药的研发提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 细胞、实验动物、主要试剂和仪器 小鼠胰腺癌Pan02细胞(上海富衡生物科技有限公司);10只C57BL/6小鼠(广东省医学实验动物中心),5周龄,体质量14~16 g;SchB(上海源叶生物科技有限公司),DMEM高糖培养基和1%青-链霉素(美国Gibco公司),胎牛血清(澳大利亚ExCell Bio公司),CCK-8试剂盒(美国Glpbio公司),BCA蛋

白浓度测定试剂盒(北京索莱宝科技有限公司), 12% 预制胶(南京艾思易生物科技有限公司), 快速转膜液 20×(广州佑佰生物制品有限公司), Super ECL Plus 超敏发光液(北京普利莱基因技术有限公司), RIPA Lysis Buffer(康为世纪生物科技有限公司), 波形蛋白(Vimentin)、N 钙黏蛋白(N-cadherin)、 β -actin、山羊抗兔 IgG 耦联 HRP 抗体和马抗小鼠 Ig 耦联 HRP 抗体(美国 Cell Signaling 公司); CO₂ 恒温培养箱(型号: CLM-170B-8-CN) 购于新加坡 ESCO 公司, 光学显微镜(型号: 徕卡 DMi1) 购于德国徕卡公司, 酶标仪(型号: Infinite 200pro) 购于德国 BMG 公司, 离心机(型号: Sorvall ST16R) 购于美国 Thermo 公司, 电泳系统(型号: PowerPac HC) 购于美国 Bio-Rad 公司, 水浴锅(型号: BWS-27) 购于上海-恒科学仪器有限公司。

1.2 细胞培养、分组和 SchB 溶液配制 小鼠胰腺癌细胞系 Pan02 细胞在 DMEM 培养基(含 10% 胎牛血清和 1% 青-链霉素双抗) 中培养, 置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中。取对数生长期 Pan02 细胞分为对照组和不同质量浓度(2.5、5.0 和 10.0 mg·L⁻¹) SchB 组。SchB 溶解于二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO) 中, 初始浓度为 10 g·L⁻¹。

1.3 CCK-8 法检测各组胰腺癌 Pan02 细胞存活率 取对数生长期 Pan02 细胞, 以每孔 1×10⁵ 个细胞的密度接种于 96 孔细胞培养板中, 24 h 后向各组加入 0、0.78、1.56、3.12、6.25、12.50 和 25.00 mg·L⁻¹ SchB, 每组设 3 个复孔, 0 mg·L⁻¹ SchB 组为对照组, 孵育 24、48 和 72 h 后, 每孔加入 10 μ L CCK-8 溶液, 继续孵育 1 h, 酶标仪测定波长 450 nm 处的吸光度(A) 值, 计算各组细胞存活率。细胞存活率=(实验组 A 值-空白组 A 值)/(对照组 A 值-空白组 A 值)×100%。

1.4 细胞划痕实验检测各组胰腺癌 Pan02 细胞划痕愈合率 细胞分组见“1.2”。取对数生长期胰腺癌 Pan02 细胞, 以每孔 1×10⁵ 个细胞的密度接种于 6 孔细胞培养板中, 确保第 2 天细胞密度达 90% 以上, 200 μ L 无菌枪头竖直划痕, 磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS) 轻轻洗除划痕细胞, 加入无血清培养基继续培养, 0、24 和 48 h 时显微镜下观察拍照, 测量各组不同时间段的划痕宽度, 计算细胞划痕愈合率。细胞划痕愈合率=(0 h 划痕宽度-24 或 48 h 划痕宽度)/0 h 划痕宽

度×100%。

1.5 Transwell 小室实验检测各组胰腺癌 Pan02 细胞中迁移和侵袭细胞数 细胞分组见“1.2”。将消化后的胰腺癌 Pan02 细胞无血清培养基重悬, 于 Transwell 小室上室加入 4×10⁴ 个悬浮于 200 μ L 无血清培养基的细胞, 在下室添加 500 μ L 完全培养基。侵袭实验提前将小室上室铺好 Matrigel 基质胶, 于 Transwell 小室上室加入 4×10⁴ 个悬浮于 200 μ L 无血清培养基的细胞, 在下室添加 500 μ L 完全培养基。继续培养 24 h 后, PBS 缓冲液清洗小室, 4% 多聚甲醛固定细胞并用结晶紫溶液染色, 棉签轻柔擦去小室上层细胞后, 显微镜下观察并拍照计数。随机选取 3 个视野, 计数各组细胞中迁移和侵袭细胞数。

1.6 Western blotting 法检测各组胰腺癌 Pan02 细胞中 Vimentin 和 N-cadherin 蛋白表达水平 细胞分组见“1.2”。于冰上收集各组细胞, 采用预冷的 PBS 缓冲液漂洗细胞, 每组加入蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液 100 μ L, 细胞刮刀收集细胞, 12 000 r·min⁻¹ 离心 15 min, 得到含有细胞蛋白的上清液, 加入 1/4 的 5×蛋白上样缓冲液, 金属浴 100℃、10 min 变性。进行 SDS-PAGE 电泳时, 凝胶浓度为 4%~12%, 每孔上样量为 30 μ g, 电泳条件为 160 V、40 min; PVDF 膜转膜, 转膜条件为 400 mA、35 min。5% 脱脂奶粉封闭 2 h, TBST 洗膜 3×5 min, 分别加入 N-cadherin、Vimentin 和 β -actin 抗体, 按照说明书比例稀释, 4℃冰箱孵育过夜; 次日回收一抗, TBST 洗膜 3×5 min, 二抗孵育 2 h, ECL 化学发光显色, 凝胶成像系统记录目的蛋白条带。采用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值, 计算目的蛋白表达水平。目的蛋白表达水平=目的蛋白条带灰度值/内参 β -actin 蛋白条带灰度值。

1.7 小鼠皮下移植瘤模型建立 取对数生长期的胰腺癌 Pan02 细胞, 胰蛋白酶消化后, 用预冷的 PBS 缓冲液调节细胞密度为每毫升 5×10⁶ 个。选取 10 只小鼠, 每只小鼠皮下注射 200 μ L 细胞悬液到小鼠左侧腋下区域。

1.8 小鼠皮下移植瘤分组及给药 10 只小鼠随机分为对照组和 SchB 组, 每组 5 只。对照组小鼠作为空白对照给予等体积溶剂, SchB 组灌胃给予 100 mg·kg⁻¹ 的 SchB 悬浊液, 每天给药 1 次, 连续给药 4 周, 记录小鼠体质量。给药 4 周后, 无菌条件下取出肿瘤组织, 称量肿瘤质量, 测量肿瘤体

积,肿瘤体积计算公式为:体积(mm^3)= $1/2 \times$ 长径(mm) \times 短径(mm^2)。

1.9 免疫组织化学染色检测各组小鼠皮下瘤组织中 Vimentin 和 N-cadherin 蛋白表达情况 收集肿瘤标本,常规采用4%甲醛溶液固定,经脱水、浸蜡包埋、切片后,脱蜡、水化,进行免疫组织化学染色。使用柠檬酸钠缓冲液进行高温抗原修复15 min,0.5% Triton X-100 处理15 min,3% H_2O_2 处理25 min,使用10%山羊血清封闭30 min,4℃温育一抗过夜;次日用PBS缓冲液清洗3次,室温孵育二抗1 h,PBS缓冲液清洗3次。滴加过氧化物酶溶液,室温孵育30 min,PBS缓冲液清洗3次,滴加DAB显色液,当显微镜下可见染色区域发黄即可使用蒸馏水冲洗,苏木素复染1 min。使用梯度乙醇进行脱水处理,二甲苯浸泡,最后滴加中性树胶,盖玻片封片,于光学显微镜下观察肿瘤染色强度。Vimentin 和 N-cadherin 蛋白阳性表达率=Vimentin 和 N-cadherin 阳性细胞数/总细胞数 $\times 100\%$ 。

1.10 统计学分析 采用 Graphpad Prism 9.5.0 统计软件进行统计学分析并绘制图像。不同浓度 SchB 作用下胰腺癌 Pan02 细胞增殖活性、细胞划痕愈合率、迁移细胞数和侵袭细胞数,小鼠肿瘤体积和质量,各组胰腺癌 Pan02 细胞中 Vimentin 和 N-cadherin 蛋白表达水平符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间样本均数比较采用单因素方差分析,组间样本均数两两比较采用 Dunnett's *t* 检验,2组间样本均数比较采用两独立样本 *t* 检验,同组指标实验前后比较采用配对样本 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组胰腺癌 Pan02 细胞存活率 不同浓度(0、0.78、1.56、3.12、6.25、12.50 和 25.00 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$) SchB 分别作用于胰腺癌 Pan02 细胞 24、48 和 72 h 后,随着 SchB 浓度升高,各组胰腺癌 Pan02 细胞存活率明显降低($P < 0.01$)。根据以上结果, Pan02 细胞分为对照组、2.5、5.0 和 10.0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ SchB 组。见表1。

2.2 各组胰腺癌 Pan02 细胞划痕愈合率 与对照组($52.85\% \pm 0.75\%$ 和 $84.87\% \pm 0.60\%$) 比较,2.5、5.0 和 10.0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ SchB 组胰腺癌 Pan02 细胞 24 h 划痕愈合率($41.13\% \pm 0.54\%$ 、 $36.84\% \pm 0.44\%$ 和 $23.48\% \pm 1.04\%$) 和 48 h 划痕愈合率

表1 各组胰腺癌 Pan02 细胞存活率
Tab.1 Survival rates of cells in various groups

($n=3, \bar{x} \pm s, \eta/\%$)

Group	Survival rate		
	(t/h) 24	48	72
Control	89.6 \pm 3.0	86.9 \pm 1.0	108.0 \pm 4.0
SchB			
0.78 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	86.9 \pm 1.2	83.2 \pm 2.5	103.5 \pm 1.2
1.56 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	76.8 \pm 2.1	79.8 \pm 2.0	86.4 \pm 4.1**
3.12 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	67.9 \pm 2.5**	77.9 \pm 2.5**	63.0 \pm 2.5**
6.25 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	60.1 \pm 1.1**	58.4 \pm 3.2**	54.9 \pm 3.5**
12.50 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	59.9 \pm 0.9*	55.8 \pm 2.7**	30.4 \pm 3.5**
25.00 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	55.6 \pm 2.3**	48.4 \pm 1.5**	21.7 \pm 0.2**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group.

($72.78\% \pm 1.36\%$ 、 $58.55\% \pm 1.96\%$ 和 $51.45\% \pm 2.57\%$) 降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见图1。

2.3 各组胰腺癌 Pan02 细胞中迁移和侵袭细胞数

与对照组(201.00 个 \pm 8.60 个和 189.67 个 \pm 14.38 个)比较,2.5、5.0 和 10.0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ SchB 组胰腺癌 Pan02 细胞中迁移细胞数(156.00 个 \pm 11.43 个、104.00 个 \pm 9.42 个和 22.67 个 \pm 5.56 个)及侵袭细胞数(83.00 个 \pm 5.10 个、25.33 个 \pm 4.11 个和 6.67 个 \pm 1.25 个)减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见图2。

2.4 各组胰腺癌 Pan02 细胞中 Vimentin 和 N-cadherin 蛋白表达水平

与对照组比较,2.5、5.0 和 10.0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ SchB 组胰腺癌 Pan02 细胞中 Vimentin 及 N-cadherin 蛋白表达水平明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见图3。

2.5 2组小鼠移植瘤的体积和质量

与对照组比较,SchB 组小鼠肿瘤体积和质量均明显降低($P < 0.01$)。见图4和表2。但2组小鼠体质量无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.6 2组小鼠移植瘤组织中 Vimentin 和 N-cadherin 蛋白阳性表达率

与对照组($51.25\% \pm 2.35\%$ 和 $76.35\% \pm 3.06\%$)比较,SchB 组小鼠肿瘤组织中 Vimentin 和 N-cadherin 蛋白阳性表达率($18.52\% \pm 5.55\%$ 和 $27.58\% \pm 4.98\%$)明显降低($P < 0.01$)。见图5。

3 讨论

胰腺癌是一种致命的恶性肿瘤,在疾病发展到晚期之前几乎没有症状^[13],以至于多数胰腺癌患者在初次确诊时已发生远处转移^[14],其5年生存率

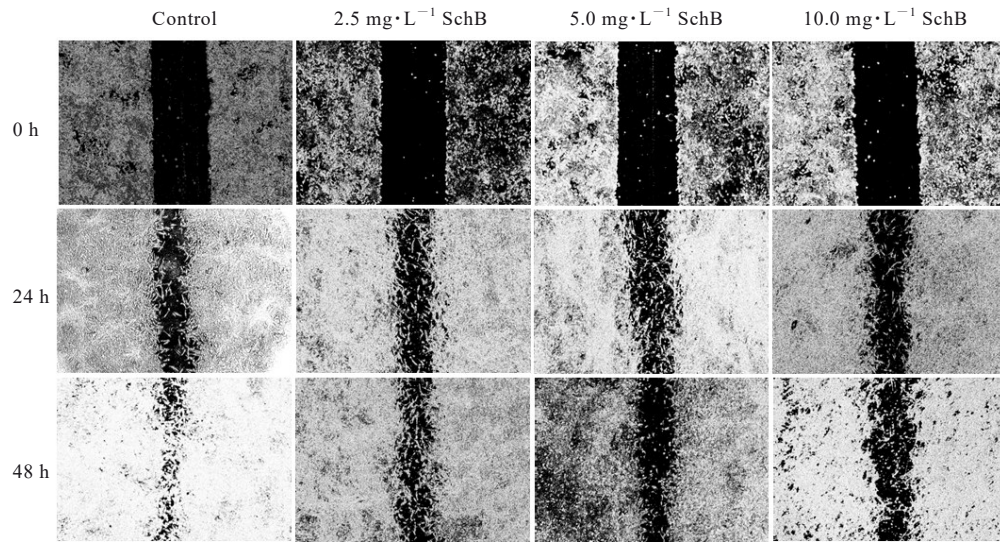


图1 细胞划痕实验检测各组胰腺癌 Pan02 细胞划痕愈合情况($\times 100$)

Fig. 1 Scratch healing of pancreatic cancer Pan02 cells in various groups detected by cell scratch assay($\times 100$)

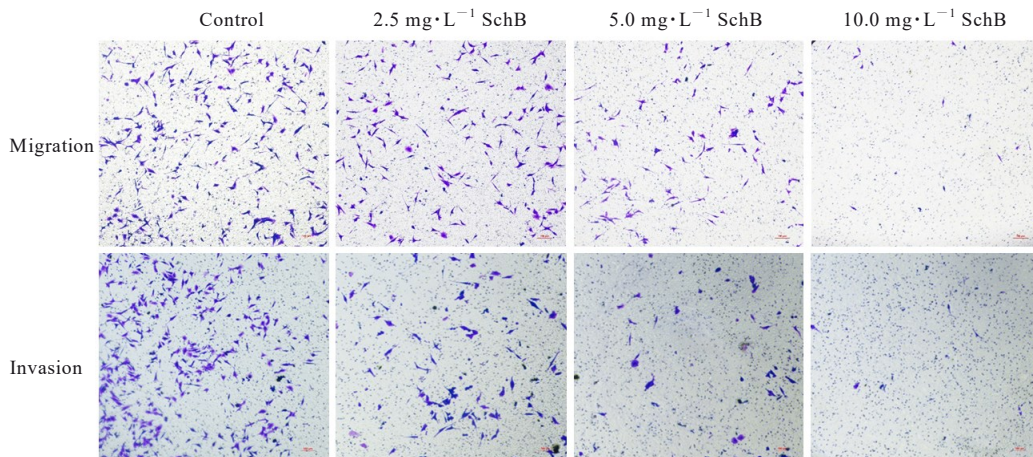


图2 Transwell小室实验检测各组胰腺癌 Pan02 细胞迁移和侵袭情况(结晶紫, $\times 200$)

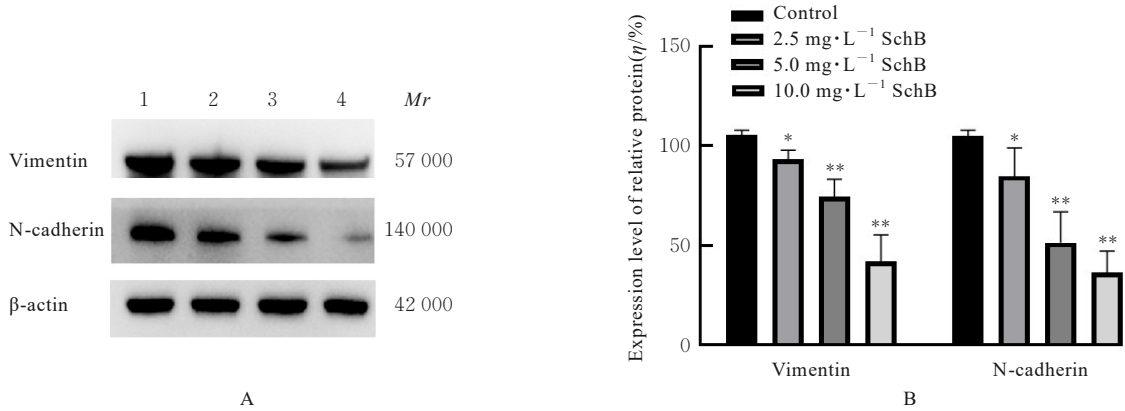
Fig. 2 Migration and invasion of pancreatic cancer Pan02 cells in various groups detected by Transwell chamber assay(Crystal violet, $\times 200$)

约为10%^[15]。肿瘤转移使得手术和化疗等治疗策略效果差,是造成胰腺癌患者死亡的主要因素^[16]。因此,迫切需要开发新的有效药物作为辅助治疗药物用于预防胰腺癌转移。

本实验采用CCK-8法检测SchB对胰腺癌Pan02细胞活性的影响。结果显示:不同质量浓度的SchB作用于Pan02细胞24、48和72 h后,SchB能够显著抑制胰腺癌Pan02细胞活性,并具有浓度时间依赖性。Transwell小室实验检测结果显示:与对照组比较,随着SchB浓度的升高,胰腺癌Pan02细胞的迁移细胞数和侵袭细胞数均明显减少,表明SchB能够降低胰腺癌Pan02细胞的迁移

和侵袭能力。

N-cadherin蛋白的异常表达与肿瘤侵袭和转移存在密切关联,是上皮-间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)中的间充质标志物^[17]。N-cadherin蛋白的表达促进了肿瘤细胞的原位脱落,克服了E-cadherin对肿瘤的抑制作用^[18]。研究表明:N-cadherin蛋白表达增加使体外多种癌症上皮细胞类型的迁移和侵袭能力增强^[19]。同时,N-cadherin蛋白通过包裹内皮细胞和壁细胞稳定微血管,从而促进血管生成并维持血管的完整^[20]。在致癌K-ras(G12D)模型中,N-cadherin蛋白的缺失导致胰腺上皮内瘤变和肿瘤发生率升高,表明



Lane 1: Control group; Lane 2: 2.5 mg·L⁻¹ SchB group; Lane 3: 5.0 mg·L⁻¹ SchB group; Lane 4: 10.0 mg·L⁻¹ SchB group. *P<0.05, **P<0.01 compared with control group.

图3 Western blotting 法检测各组胰腺癌 Pan02 细胞中 Vimentin 和 N-cadherin 蛋白表达电泳图(A)及直条图(B)
Fig. 3 Electrophoregram(A) and histogram(B) of expressions of Vimentin and N-cadherin proteins in pancreatic cancer Pan02 cells in various groups detected by Western blotting method

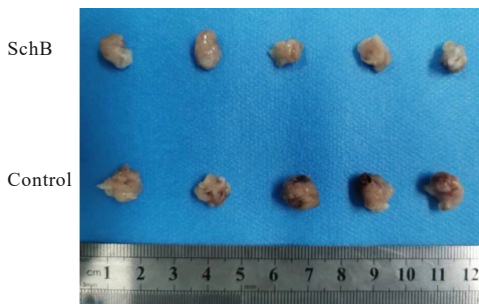


图4 2组小鼠移植瘤形态表现
Fig. 4 Morphology of transplantation tumor of mice in various groups

表2 2组小鼠移植瘤体积和质量
Tab. 2 Volumes and weights of transplanted tumor of mice in various groups (n=5, $\bar{x} \pm s$)

Group	Tumor volume(V/mm ³)	Tumor weight(m/mg)
Control	434.12±84.97	410.60±102.80
SchB	240.59±38.17*	235.00±32.07*

*P<0.01 compared with control group.

表3 2组小鼠实验前后小鼠体质量
Tab. 3 Body weights of mice in various groups before and after experiment (n=5, $\bar{x} \pm s$, m/mg)

Group	Body weight	
	Before treatment	After treatment
Control	26.66±1.55	26.24±2.12
SchB	25.80±2.19	25.58±2.20

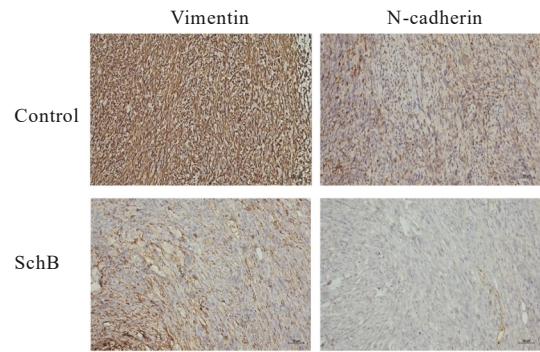


图5 各组小鼠移植瘤组织中 Vimentin 和 N-cadherin 蛋白表达情况(免疫组织化学, ×200)
Fig. 5 Expressions of Vimentin and N-cadherin proteins in transplanted tumor tissue of mice in various groups(Immunohistochemistry, ×200)

其可以作为生长抑制剂发挥作用^[21]。Vimentin是EMT过程中过表达的典型标志物, 通过与细胞表面受体相互作用来促进癌细胞迁移和侵袭^[22]。Vimentin在各种上皮癌中, 包括前列腺癌、胃肠道肿瘤、中枢神经系统肿瘤、乳腺癌、肺癌和其他类型的癌症中的表达水平均升高^[23]。Vimentin蛋白在肿瘤中过表达与肿瘤生长、侵袭和预后不良存在密切相关^[24]。因此, Vimentin和N-cadherin蛋白是抑制胰腺癌侵袭和转移的关键靶点。

综上所述, 本研究结果显示: SchB可以显著降低胰腺癌细胞以及皮下瘤组织中 Vimentin 和 N-cadherin 蛋白的表达。SchB能够抑制胰腺癌增殖、迁移和侵袭能力, 作用机制与降低 Vimentin 和 N-cadherin 蛋白的表达有关。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

杨露参与实验设计、实验操作、数据收集、数据分析、统计学分析和论文撰写,傅家财参与实验操作、数据收集、数据分析和统计学分析,李凤金和齐玲参与论文选题、实验设计和论文修改。

[参考文献]

- [1] PARK W, CHAWLA A, O'REILLY E M. Pancreatic cancer: a review[J]. JAMA, 2021, 326(9): 851-862.
- [2] STOFFEL E M, BRAND R E, GOGGINS M. Pancreatic cancer: changing epidemiology and new approaches to risk assessment, early detection, and prevention[J]. Gastroenterology, 2023, 164(5): 752-765.
- [3] SCHIZAS D, CHARALAMPAKIS N, KOLE C, et al. Immunotherapy for pancreatic cancer: a 2020 update[J]. Cancer Treat Rev, 2020, 86: 102016.
- [4] 马骏池, 赵晋彤, 高世勇, 等. 五味子乙素提纯工艺及药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2022, 24(3): 533-541.
- [5] LUO W, LIN K, HUA J Y, et al. Schisandrin B attenuates diabetic cardiomyopathy by targeting MyD88 and inhibiting MyD88-dependent inflammation [J]. Adv Sci, 2022, 9(31): e2202590.
- [6] ZHANG Q, LIU J, DUAN H, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: an important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis *via* the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress [J]. J Adv Res, 2021, 34: 43-63.
- [7] LI Z M, ZHAO L J, XIA Y S, et al. Schisandrin B attenuates hepatic stellate cell activation and promotes apoptosis to protect against liver fibrosis [J]. Molecules, 2021, 26(22): 6882.
- [8] XU C H, DENG Y, MAN J W, et al. Unveiling the renoprotective mechanisms of schisandrin B in ischemia-reperfusion injury through transcriptomic and pharmacological analysis [J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 4241-4256.
- [9] 傅家财, 秦玲莎, 杨露, 等. 五味子乙素对胰腺癌Pan02细胞增殖的抑制作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(3): 638-646.
- [10] 向玲宝, 朱奕, 左玲, 等. 五味子乙素通过Wnt/ β -catenin信号通路抑制膀胱癌增殖、迁移和侵袭[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(8): 568-574, 580.
- [11] 王吉维, 郝文伟, 李盛涛, 等. 五味子乙素通过Wnt/ β -catenin信号通路调节人胰腺癌细胞增殖、凋亡和侵袭[J]. 解剖科学进展, 2021, 27(1): 58-60.
- [12] 吴赛男. 五味子乙素对人宫颈癌SiHa细胞增殖和迁移的影响及机制研究[D]. 吉林: 北华大学, 2021.
- [13] ACHARI A, CHATTERJEE S, DEY S, et al. Catecholase-catalyzed synthesis of wedelolactone, a natural coumestan and its analogs [J]. Org Biomol Chem, 2022, 21(1): 89-92.
- [14] RODRÍGUEZ GIL Y, JIMÉNEZ SÁNCHEZ P, MUÑOZ VELASCO R, et al. Molecular alterations in pancreatic cancer: transfer to the clinic [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2077.
- [15] KLEIN A P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(7): 493-502.
- [16] 徐彪铭, 左朝晖. 外泌体作为药物载体在胰腺癌化学治疗中的作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(2): 268-274.
- [17] SKARKOVA V, VITOVCOVA B, MATOUSKOVA P, et al. Role of N-cadherin in epithelial-to-mesenchymal transition and chemosensitivity of colon carcinoma cells [J]. Cancers, 2022, 14(20): 5146.
- [18] LOH C Y, CHAI J Y, TANG T F, et al. The E-cadherin and N-cadherin switch in epithelial-to-mesenchymal transition: signaling, therapeutic implications, and challenges [J]. Cells, 2019, 8(10): 1118.
- [19] CAO Z Q, WANG Z, LENG P. Aberrant N-cadherin expression in cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109320.
- [20] BLASCHUK O W. N-cadherin antagonists as oncology therapeutics [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2015, 370(1661): 20140039.
- [21] SU Y, LI J, SHI C, et al. N-cadherin functions as a growth suppressor in a model of K-ras-induced PanIN [J]. Oncogene, 2016, 35(25): 3335-3341.
- [22] ZHANG H, WU X S, XIAO Y Z, et al. Coexpression of FOXK1 and vimentin promotes EMT, migration, and invasion in gastric cancer cells [J]. J Mol Med, 2019, 97(2): 163-176.
- [23] SATELLI A, LI S L. Vimentin in cancer and its potential as a molecular target for cancer therapy [J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(18): 3033-3046.
- [24] PARVANIAN S, COELHO-RATO L S, PATTESON A E, et al. Vimentin takes a hike—Emerging roles of extracellular vimentin in cancer and wound healing [J]. Curr Opin Cell Biol, 2023, 85: 102246.