

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.11.001
文章编号: 1005-8982 (2021) 11-0001-06

结直肠癌专题·论著

七氟醚对结直肠癌细胞侵袭迁移的影响及对 microRNA-203的调控作用机制研究

孙飞, 黄用豪

(天津市人民医院 麻醉科, 天津 300121)

摘要: **目的** 观察七氟醚对结直肠癌细胞侵袭迁移的影响及对microRNA-203(miR-203)的调控作用, 探讨其可能作用机制。**方法** 将HCT116细胞分为对照组(5%CO₂培养+未转染)、七氟醚组(4%七氟醚+5%CO₂培养+未转染), miR-203组(5%CO₂培养+转染miR-203 mimics)、miR-203+七氟醚组(4%七氟醚+5%CO₂培养+转染miR-203 mimics), miR-203-NC+七氟醚组(4%七氟醚+5%CO₂培养+转染miR-203 mimics-NC)。CCK-8实验检测细胞增殖能力; qRT-PCR法检测细胞的miR-203表达; 划痕实验检测细胞迁移能力; Transwell实验检测细胞侵袭能力; Western blotting法检测细胞外信号调节激酶(ERK)、p-ERK、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)蛋白水平。**结果** miR-203+七氟醚可抑制细胞增殖, 降低细胞迁移能力, 减少穿膜细胞数, 降低细胞中p-ERK、MMP-9蛋白表达。**结论** 七氟醚可抑制HCT116细胞侵袭、迁移, 可能是通过上调miR-203表达、阻断ERK/MMP-9信号通路发挥作用。

关键词: 结直肠肿瘤; 七氟醚; microRNA-203; HCT116细胞; ERK/MMP-9信号通路
中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A

Effect of sevoflurane on invasion and migration of colorectal cancer cells based on ERK/MMP-9 signaling pathway and its regulatory effect on miR-203

Fei Sun, Yong-hao Huang

(Department of Anesthesiology, Tianjin People's Hospital, 300121, China)

Abstract: Objective To observe the effect of sevoflurane on the invasion and migration of colorectal cancer cells and the regulation of miR-203, and to explore its possible mechanism. **Methods** HCT116 cells were divided into control group (5% CO₂ culture + untransfected), sevoflurane group (4% sevoflurane + 5% CO₂ culture + untransfected), miR-203 group (5% CO₂ culture + transfection with miR-203 mimics), miR-203+ sevoflurane group (4% sevoflurane + 5% CO₂ culture+ transfection with miR-203 mimics), miR-203-NC+ sevoflurane group (4% sevoflurane) Ether + 5% CO₂ culture+ transfection miR-203 mimics-NC). CCK-8 method was used to detect cell proliferation; qRT-PCR was used to detect the expression of miR-203 in cells; scratch test was used to detect cell migration ability; Transwell test was used to detect cell invasion ability; Western blotting method was used to detect extracellular signal-regulated kinase (ERK), p-ERK, and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) protein levels. **Results** MiR-203+ sevoflurane can inhibit cell proliferation and reduce cell migration ability, the number of penetrating cells, and the expression of p-ERK and MMP-9 proteins in cells. **Conclusion** Sevoflurane can inhibit the invasion and migration of HCT116 cells, possibly with up-regulating the expression of miRNA-203 and blocking the ERK/MMP-9 signaling pathway.

Keywords: colorectal neoplasms; sevoflurane; microRNA-203; HCT116 cells; the ERK/MMP-9 signaling pathway

收稿日期: 2020-12-02

结直肠癌是消化道最常见恶性肿瘤之一,具有发病率高、恶性程度高、预后不良等特点,严重危害人类生命健康^[1-2]。结直肠癌细胞持续性无限增殖、浸润及转移是导致患者死亡的主要原因。七氟醚是临床常用的吸入性麻醉药物,广泛应用于多种手术,与恶性肿瘤关系密切,参与胶质瘤、骨肉瘤、乳腺癌等肿瘤细胞生物学行为变化过程^[3-5]。microRNA(miRNA)是一类非编码RNA,参与细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移等生理过程,microRNA-203(miR-203)是miRNA家族中重要一员,是抑癌非编码小分子RNA之一,其表达水平与肿瘤发生发展过程密切相关^[6]。既往研究发现,七氟醚可以通过调控miR-203表达影响肿瘤细胞生物学行为,但其在结直肠癌方面报道较少^[7]。本研究通过体外实验观察七氟醚对人结直肠癌HCT116细胞侵袭、迁移的影响以及对miR-203的调控作用,探讨其可能作用机制,为临床诊治结直肠癌提供理论参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞系 人结直肠癌细胞株HCT116购于中国科学院上海细胞库。

1.1.2 药物、主要试剂和仪器 七氟醚(美国Baxter公司),DMEM培养基、胎牛血清(FBS)(美国Gibco公司),Transwell细胞培养小室(美国Corning公司),900型麻醉机(美国欧美达公司),miR-203过表达质粒及相应空载体质粒(上海吉凯基因化学技术有限公司),兔抗人细胞外信号调节激酶(ERK)多抗、p-ERK多抗和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)多抗(美国CST公司),山羊抗兔IgG-HRP(美国Abcam公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 人结直肠癌HCT116细胞接种于DMEM培养基(质量分数10%FBS+100 u/ml青霉素+100 μg/ml链霉素),置于体积分数5%二氧化碳CO₂培养箱内37℃培养,2~3 d传代1次,取对数增殖期细胞用于后续实验。

1.2.2 细胞分组及干预 转染前1 d,将HCT116细胞按2×10⁵个/孔接种于6孔板中,置于体积分数5%二氧化碳CO₂培养箱内37℃培养,待细胞贴壁后,参

照Lipofectamine™2000转染试剂说明书分别将miR-203 mimics和miR-203 mimics-NC转染至HCT116细胞,转染后培养24 h。根据转染和培养条件分组:对照组(5% CO₂培养+未转染)、七氟醚组(4%七氟醚+5% CO₂培养+未转染)、miR-203组(5% CO₂培养+转染miR-203 mimics)、miR-203+七氟醚组(4%七氟醚+5% CO₂培养+转染miR-203 mimics)、miR-203-NC+七氟醚组(4%七氟醚+5% CO₂培养+转染miR-203 mimics-NC)。转染后24 h后,置于荧光显微镜下观察,发出绿色荧光的为阳性细胞,随机选取20个视野计数,计算转染效率。转染效率=阳性细胞数/细胞总数×100%。

1.2.3 CCK-8实验检测细胞抑制率 采用CCK-8实验检测细胞的增殖能力。各组细胞分别培养24 h、48 h、72 h,各个时间点结束前4 h,每孔加入10 μl CCK-8溶液,每组设置5个复孔,继续培养4 h后,加入DMSO 150 μl/孔,充分振荡10 min后,用酶标仪在波长450 nm处测定各孔光密度(OD)值,实验重复3次,计算细胞抑制率。抑制率(%)=(1-实验组OD值/对照组OD值)×100%。

1.2.4 qRT-PCR法检测miRNA-203表达 胰酶消化收集各组细胞,采用Trizol试剂提取总RNA,分光光度仪检测所提RNA的浓度和纯度,按照逆转录试剂盒逆转录cDNA,按照Real-time定量PCR试剂盒说明书进行qRT-PCR扩增。反应体系包括:正反向引物各1 μl,cDNA模板1 μl,2×SYBR Green qPCR Master Mix 10 μl,加ddH₂O至总体积20 μl。反应条件:95℃预变性10 min,95℃变性30 s,57℃退火30 s,70℃延伸30 s,循环40次,分析熔解曲线,反应结束后计算Ct值,实验重复3次,取平均值。引物由上海吉玛公司设计合成,以U6为内参,采用2^{-ΔΔCt}法计算miR-203相对表达量。引物序列见表1。

表1 引物序列

基因	引物序列	引物长度/bp
miR-203	正向: 5'-AATCGAATTCGCTGAGTCAGA-3'	19
	反向: 5'-CATAAGGCGTCGAGTGCAACC-3'	22
U6	正向: 5'-ACTGCATGCCATTGCACTC-3'	18
	反向: 5'-ACCGTGAACCTGCCTGCAA-3'	23

1.2.5 细胞迁移能力检测 将各组细胞以 5×10^6 个/ml 密度接种于 6 孔板, 当细胞融合达 90% 时, 用无菌移液枪头在细胞表面垂直划线, 弃去培养基, PBS 洗涤 3 次后在划痕处拍照 (0 h), 更换培养基后放入培养箱继续培养, 分别于 12 h 和 24 h 拍照, 测量划痕间距, 计算细胞迁移率。迁移率 (%) = (0 h 划痕距离 - 各时间划痕距离) / 0 h 划痕距离 \times 100%。

1.2.6 细胞侵袭能力检测 以 1:2 稀释的 Matrigel 基质胶铺于 Transwell 小室上室, 加入不含 FBS 的 DMEM 培养基, 于培养箱中静置 1 h。对细胞进行饥饿处理, 密度调整为 2×10^5 个/ml, 取 200 μ l 细胞悬液接种于 Transwell 小室上室, 下室加入 500 μ l 含 10% FBS 的 DMEM 培养基, 置于体积分数 5% 二氧化碳 CO₂ 培养箱 37 $^{\circ}$ C 培养 24 h, 用棉签擦去上室多余细胞, 每孔加入 1 ml 多聚甲醛进行固定, 固定 30 min 后, 用 0.1% 结晶紫染色 30 min, 吸去染色液, PBS 洗涤 3 次, 晾干后于显微镜下计数穿膜细胞量, 以穿膜细胞数作为细胞侵袭力评价指标, 每孔随机选取 5 个视野, 取平均数。

1.2.7 各组细胞 ERK、p-ERK、MMP-9 蛋白相对表达量的检测 收集各组细胞, 加入 Ripa 裂解液, 冰上裂解, 离心后收集上清, 用 BCA 法检测蛋白浓度并定量, 蛋白样品与上样缓冲液混合, 沸水浴加热使蛋白变性, 配制 10% 聚丙烯酰胺凝胶, 进行 SDS-PAGE, 转至 PVDF 膜上, 5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h, 分别加入稀释 1:500 的 EPK、p-EPK、MMP-9、 β -actin 一抗, 4 $^{\circ}$ C 摇床孵育过夜, PBS 洗涤 3 次, 加入 1:2 000 稀释的辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温孵育 2 h, PBS 洗涤 3 次, 加入 ECL 化学发光试剂, 显影、定影, 以 β -actin 为内参, 采用 Image J 图像分析软件分析条带灰度值, 目的蛋白相对表达量以目的蛋白条带灰度值/ β -actin 条带灰度值表示。每组均设 5 个复孔。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用单因素方差分析或重复测量设计的方差分析, 进一步两两比较用 LSD-*t* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞转染率

转染 miR-203 mimics 和 miR-203 mimics-NC 均有荧光表达, 转染率 $\geq 85\%$, 可用于后续实验。见图 1。

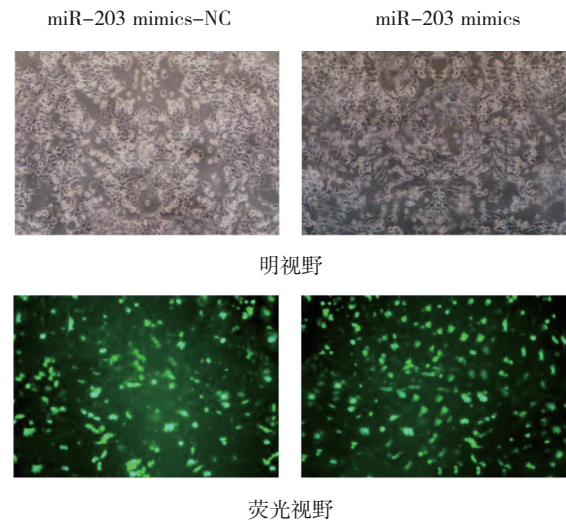


图 1 细胞转染效果 ($\times 200$)

2.2 各组细胞抑制率比较

七氟醚组、miR-203 组、miR-203+七氟醚组、miR-203-NC+七氟醚组细胞 24 h、48 h、72 h 抑制率比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点细胞抑制率有差异 ($F=49.586$, $P=0.000$); ②各组细胞抑制率有差异 ($F=43.267$, $P=0.000$); ③各组细胞抑制率变化趋势有差异 ($F=41.258$, $P=0.000$)。见表 2。

表 2 各组细胞抑制率的比较 ($n=5$, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	24 h	48 h	72 h
七氟醚组	20.13 \pm 2.21	36.48 \pm 3.89	45.61 \pm 4.87
miR-203 组	22.36 \pm 2.48	37.59 \pm 3.91	48.17 \pm 5.02
miR-203+七氟醚组	36.49 \pm 3.78	50.81 \pm 5.15	63.59 \pm 6.58
miR-203-NC+七氟醚组	23.84 \pm 2.67	35.48 \pm 3.75	47.26 \pm 4.93

2.3 各组细胞的 miRNA-203 表达水平比较

对照组、七氟醚组、miR-203 组、miR-203+七氟醚组、miR-203-NC+七氟醚组细胞的 miRNA-203 相对表达量分别为: (0.52 \pm 0.07)、(1.75 \pm 0.18)、(1.78 \pm 0.18)、(2.35 \pm 0.25) 和 (1.71 \pm 0.17), 经单因

素方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 65.702, P = 0.000$)。七氟醚组、miR-203 组、miR-203+七氟醚组、miR-203-NC+七氟醚组细胞的 miR-203 相对表达量较对照组升高, 且以 miR-203+七氟醚组最高 ($P < 0.05$); 七氟醚组、miR-203 组、miR-203-NC+七氟醚组细胞的 miR-203 相对表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 各组细胞迁移率比较

各组细胞 12 h 和 24 h 迁移率比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点细胞迁移率有差异 ($F = 86.523, P = 0.000$); ②各组细胞迁移率有差异 ($F = 64.158, P = 0.000$); ③各组细胞迁移率变化趋势有差异 ($F = 102.557, P = 0.000$)。见表 3 和图 2。

表 3 各组细胞迁移率比较 ($n=5, \%, \bar{x} \pm s$)

组别	12 h	24 h
对照组	50.12 ± 4.86	81.15 ± 8.53
七氟醚组	20.36 ± 3.01	37.53 ± 6.71
miR-203 组	22.81 ± 2.52	44.67 ± 6.85
miR-203+七氟醚组	12.59 ± 1.85	20.37 ± 3.21
miR-203-NC+七氟醚组	19.58 ± 3.14	40.67 ± 6.54

2.5 各组细胞穿膜数量比较

对照组、七氟醚组、miR-203 组、miR-203+七氟醚组、miR-203-NC+七氟醚组穿膜细胞数分别为 (146.20 ± 15.16) 个、(82.40 ± 10.01) 个、(80.6 ± 10.21) 个、(35.20 ± 4.13) 个、(85.80 ± 10.06) 个, 经单因素方差分析, 各组穿膜细胞数量有差异 ($F = 71.226, P = 0.000$)。七氟醚组、miR-203 组、miR-203+七氟醚组、miR-203-NC+七氟醚组穿膜细胞数量均较对照组减少, 且 miR-203+七氟醚组穿膜细胞最

少 ($P < 0.05$)。七氟醚组、miR-203 组、miR-203-NC+七氟醚组穿膜细胞数量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 3。

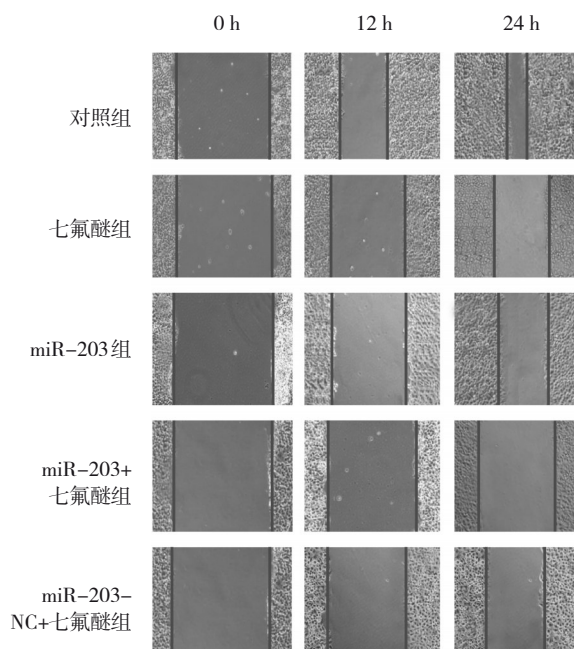


图 2 各组细胞迁移距离比较 ($\times 100$)

2.6 各组细胞 ERK、p-ERK、MMP-9 蛋白相对表达量比较

各组细胞 p-ERK、MMP-9 蛋白相对表达量有差异 ($F = 80.679$ 和 83.729 , 均 $P = 0.000$)。七氟醚组、miR-203 组、miR-203+七氟醚组、miR-203-NC+七氟醚组细胞 p-ERK、MMP-9 蛋白相对表达量较对照组降低, 且以 miR-203+七氟醚组最低 ($P < 0.05$)。七氟醚组、miR-203 组、miR-203-NC+七氟醚组细胞 p-ERK、MMP-9 蛋白相对表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组 ERK 蛋白相对表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4 和图 4。

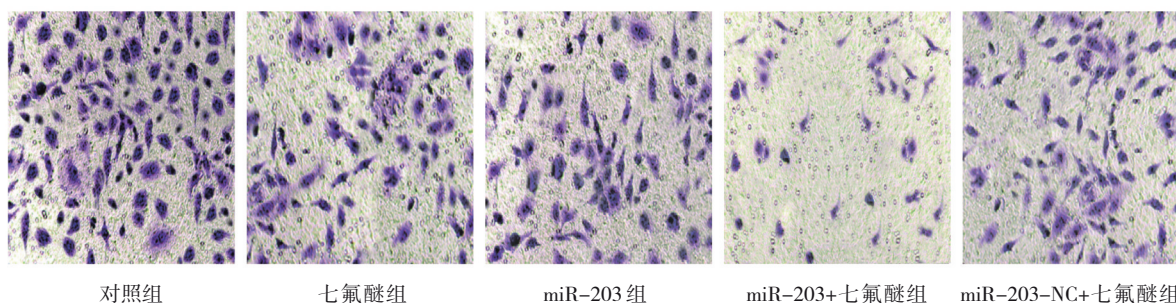
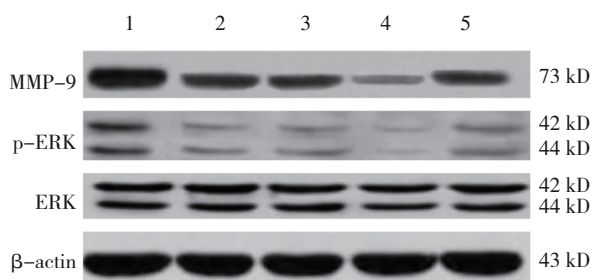


图 3 各组细胞穿膜数量比较 ($\times 200$)

表 4 各组细胞 ERK、p-ERK、MMP-9 蛋白相对表达量比较 ($n=5, \bar{x} \pm s$)

组别	ERK	p-ERK	MMP-9
对照组	1.03 ± 0.11	0.95 ± 0.10	1.08 ± 0.11
七氟醚组	1.10 ± 0.12	0.46 ± 0.05	0.51 ± 0.05
miR-203 组	1.05 ± 0.11	0.45 ± 0.05	0.53 ± 0.06
miR-203+七氟醚组	1.07 ± 0.12	0.28 ± 0.03	0.34 ± 0.04
miR-203-NC+七氟醚组	1.11 ± 0.12	0.49 ± 0.06	0.55 ± 0.06



1: 对照组; 2: 七氟醚组; 3: miR-203 组; 4: miR-203+七氟醚组; 5: miR-203-NC+七氟醚组。

图 4 各组细胞 ERK、p-ERK、MMP-9 蛋白表达电泳图

3 讨论

手术是结直肠癌的主要治疗方法, 但术后易转移、易复发、预后差, 因此, 研究探讨结直肠癌发生、发展机制对其诊断、治疗及预后有重要意义。七氟醚是临床肿瘤切除术中常用麻醉药, 其对患者认知功能损害小, 可有效改善患者术后血液流变学指标, 降低手术引起的免疫抑制, 降低血液黏稠度, 减少血栓发生率^[8-9]。基于七氟醚在结直肠癌中的生物学作用, 本研究通过探讨七氟醚对结直肠癌侵袭、迁移机制的影响, 以期对结直肠癌诊断、治疗及预后提供新途径, 为提高患者生存率提供新的理论参考^[10]。

侵袭和转移是肿瘤细胞显著的恶性生物学特征, 是导致预后不良的主要因素, 也是临床抗肿瘤治疗失败和导致患者死亡的主要原因。恶性肿瘤侵袭和转移是多种因素及多个基因相互调控的复杂过程, 抑制肿瘤细胞侵袭和转移对提高患者生存质量具有重要意义^[11]。既往研究证实, 七氟醚可抑制肿瘤细胞增殖及转移, 在抗肿瘤方面显示独特作用, 对患者生存率产生一定影响^[12]。DING 等^[13]研究发现, 七氟醚通过靶向 Ras 蛋白和靶向 RhoA 蛋白抑制宫颈癌细胞增殖和迁移。KANG 等^[14]研究显示, 七氟醚通过调节 JNK 和 p38 MAPK 信号通路影响卵巢癌

细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移。本研究七氟醚组细胞迁移率显著降低, 穿膜细胞数量显著减少, 表明七氟醚能抑制 HCT116 细胞侵袭和迁移。

CHI 等^[15]研究显示, miR-203 可通过靶向下游相关基因抑制肺小细胞癌增殖和迁移。ZHANG 等^[16]研究发现, miR-203 可通过调控 RGS17 抑制前列腺癌细胞增殖、侵袭和迁移。本研究 miR-203 组穿膜细胞显著减少、细胞迁移率显著下降, 表明过表达 miR-203 可抑制 HCT116 细胞侵袭和迁移。研究发现, miR-203 在结直肠癌组织及细胞中的表达较正常结直肠组织、细胞异常降低, 在结直肠癌发病过程中发挥重要调控作用, 影响结直肠癌细胞增殖、侵袭和迁移^[17]。本研究对照组 miR-203 低表达, 与以上研究结果一致, 同时 miR-203 组、miR-203+七氟醚组、miR-203-NC+七氟醚组 miR-203 表达显著升高, 其中 miR-203+七氟醚组 miR-203 表达更高, 提示七氟醚可能对 miR-203 有调控作用。CHEN 等^[18]研究表明, 七氟醚可通过调节 miR-203 表达抑制人骨肉瘤细胞的增殖和侵袭。LIU 等^[19]研究发现, 七氟醚可通过调节 miR-203 表达抑制乳腺癌细胞增殖、侵袭和迁移。由此表明, 七氟醚能抑制 HCT116 细胞侵袭和迁移, 可能是通过调控 miR-203 表达发挥抑制作用。

ERK 参与肿瘤增殖、凋亡、侵袭及迁移过程, 是 MAPK 信号通路之一, p-ERK 是衡量 ERK 信号通路的活性指标, 持续活化的 ERK 通路有助于正常细胞向肿瘤表型转化。MMP-9 是重要蛋白水解酶, 在多种肿瘤中表达, 通过降解细胞外基质, 增强细胞侵袭力和转移力, 促进肿瘤细胞侵袭和迁移。ERK 活化可激活下游 MMP-9, 提高肿瘤细胞侵袭转移能力。研究发现, 阻断 ERK 信号通路可以降低人骨肉瘤细胞活力, 抑制其增殖、迁移、侵袭^[20]。另有研究显示, 荜苳苳可以通过阻断 ERK 信号通路下调 MMP-9 表达来抑制乳腺癌细胞侵袭和迁移^[21]。本研究七氟醚组、miR-203 组、miR-203+七氟醚组、miR-203-NC+七氟醚组 p-ERK、MMP-9 蛋白水平显著下降, 表明 ERK 信号通路被阻断, 从而影响 HCT116 细胞侵袭和迁移。研究表明, miR-203 可以通过破坏 ERK/MMP-9 信号轴抑制神经胶质瘤细胞迁移^[22]。另有研究显示, 在乳腺癌细胞中, 小干扰 RNA 通过升高 miR-203 表达, 下调 MMP-9 表达抑制

肿瘤细胞侵袭和迁移^[23]。本研究 miR-203+七氟醚组 p-ERK、MMP-9 蛋白水平下降最显著,表明七氟醚对 HCT116 细胞的抑制作用可能是通过上调 miR-203 表达,阻断 ERK/MMP-9 通路,从而发挥抑制细胞侵袭和迁移作用。

综上所述,七氟醚有显著抑制人结直肠癌 HCT116 细胞侵袭和迁移作用,其作用机制可能是通过上调 miR-203 表达、阻断 ERK/MMP-9 通路发挥调控作用,为临床诊治结直肠癌提供理论参考。

参 考 文 献 :

- [1] LEE H E, ZAITSU M, KIM E A, et al. Cancer incidence by occupation in Korea: longitudinal analysis of a nationwide cohort[J]. *Saf Health Work*, 2020, 11(1): 41-49.
- [2] 郭天安,谢丽,赵江,等. 中国结直肠癌 1988—2009 年发病率和死亡率趋势分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(1): 33-40.
- [3] ZHANG L, WANG J, FU Z J, et al. Sevoflurane suppresses migration and invasion of glioma cells by regulating miR-146b-5p and MMP-16[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3306-3314.
- [4] 姜虹宇,徐远志,赵耀东,等. 七氟醚与丙泊酚麻醉患者含药血清对人胶质瘤细胞生物学行为的影响及其机制[J]. *山东医药*, 2018, 58(44): 38-41.
- [5] CATA J P, FORGET P. Paravertebral block with propofol anaesthesia does not improve survival compared with sevoflurane anaesthesia for breast cancer surgery: independent discussion of a randomised controlled trial[J]. *Br J Anaesth*, 2020, 124(1): 19-24.
- [6] SHEN J, ZHANG J H, XIAO M H, et al. miR-203 Suppresses bladder cancer cell growth and targets twist1[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(8): 1155-1165.
- [7] FAN L H, WU Y N, WANG J Q, et al. Sevoflurane inhibits the migration and invasion of colorectal cancer cells through regulating ERK/MMP-9 pathway by up-regulating miR-203[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 850: 43-52.
- [8] GUO L, LIN F, DAI H J, et al. Impact of sevoflurane versus propofol anesthesia on post-operative cognitive dysfunction in elderly cancer patients: A double-blinded randomized controlled trial[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e919293.
- [9] 陈吕富,余云明,高德胜,等. 不同麻醉药物配伍对行腹腔镜下肿瘤切除手术的老年患者血流动力学及术后认知功能的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2017(2): 320-323.
- [10] 安波,王庆锋,刘峥嵘. 微 RNA-203 在七氟醚抑制肺癌 A549 细胞侵袭和迁移中的作用及其机制[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2019, 25(2): 166-171.
- [11] LI H, YANG F, CHAI L, et al. CCAAT/Enhancer binding protein β -Mediated MMP-3 upregulation promotes esophageal squamous cell cancer invasion in vitro and is associated with metastasis in human patients[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2019, 23(5): 304-309.
- [12] LIM J A, OH C S, YOON T G, et al. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: an in vitro analysis[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 159.
- [13] DING J, ZHANG L X, ZENG S, et al. Clinically relevant concentration of sevoflurane suppresses cervical cancer growth and migration through targeting multiple oncogenic pathways[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(4): 1179-1184.
- [14] KANG K, WANG Y. Sevoflurane Inhibits Proliferation and invasion of human ovarian cancer cells by regulating JNK and p38 MAPK signaling pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 4451-4460.
- [15] CHI Y B, JIN Q Q, LIU X H, et al. miR-203 inhibits cell proliferation, invasion, and migration of non-small-cell lung cancer by downregulating RGS17[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(12): 2366-2372.
- [16] ZHANG L S, MA H G, SUN F H, et al. MiR-203 inhibits the malignant behavior of prostate cancer cells by targeting RGS17[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(13): 5667-5674.
- [17] 韩蕊蕊. 丁酸钠上调 miR-203 抑制结直肠癌细胞增殖[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [18] CHEN M X, ZHOU L S, LIAO Z X, et al. Sevoflurane inhibited osteosarcoma cell proliferation and invasion Via targeting miR-203/WNT2B/Wnt β -catenin axis[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 9505-9515.
- [19] LIU J Y, YANG L Q, GUO X, et al. Sevoflurane suppresses proliferation by upregulating microRNA-203 in breast cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 455-460.
- [20] LIN H, HAO Y, WAN X Q, et al. Baicalein inhibits cell development, metastasis and EMT and induces apoptosis by regulating ERK signaling pathway in osteosarcoma[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2020, 40(1): 49-57.
- [21] KIM S J, PHAM T H, BAK Y, et al. Orientin inhibits invasion by suppressing MMP-9 and IL-8 expression via the PKC α / ERK/ AP-1/STAT3-mediated signaling pathways in TPA-treated MCF-7 breast cancer cells[J]. *Phytomedicine*, 2018, 50: 35-42.
- [22] DONTULA R, DINASARAPU A, CHETTY C, et al. MicroRNA 203 modulates glioma cell migration via Robo1/ERK/MMP-9 signaling[J]. *Genes Cancer*, 2013, 4(7/8): 285-296.
- [23] MOHAMMADZADEH R, SAEID HAROUYAN M, ALE TAHA S M. Silencing of bach1 gene by small interfering RNA-mediation regulates invasive and expression level of miR-203, miR-145, matrix metalloproteinase-9, and CXCR4 receptor in MDA-MB-468 breast cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(3): DOI: 10.1177/1010428317695925.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 孙飞,黄用豪. 七氟醚对结直肠癌细胞侵袭迁移的影响及对 microRNA-203 的调控作用机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(11): 1-6.

Cite this article as: SUN F, HUANG Y H. Effect of sevoflurane on invasion and migration of colorectal cancer cells based on ERK/MMP-9 signaling pathway and its regulatory effect on miR-203[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(11): 1-6.