

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.23.008
文章编号: 1005-8982 (2022) 23-0039-06

实验研究·论著

异丙酚通过下调ERK-VEGF/MMP-9信号通路 对肝癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响 及机制研究*

许思贵¹, 莫怀忠¹, 向梅², 王德莉¹

(1. 贵州医科大学 麻醉学院, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属肿瘤医院 麻醉科, 贵州 贵阳 550000)

摘要: **目的** 探讨异丙酚对人肝癌HepG2细胞增殖、迁移及侵袭多种生物学行为的影响及相关机制。**方法** 用浓度递增的异丙酚(0 $\mu\text{g/mL}$ 、5 $\mu\text{g/mL}$ 、10 $\mu\text{g/mL}$ 、20 $\mu\text{g/mL}$)和二甲基亚砜(DMSO)处理HepG2细胞, 然后采用体外细胞实验(CCK-8实验、划痕实验、Transwell侵袭实验)检测异丙酚对细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响。Western blotting检测HepG2细胞中血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、细胞外信号调节激酶(ERK)及p-ERK蛋白相对表达量。**结果** CCK-8实验结果发现, 与空白对照组比较, 5 $\mu\text{g/mL}$ 组、10 $\mu\text{g/mL}$ 组及20 $\mu\text{g/mL}$ 组HepG2细胞存活率逐渐降低($P < 0.05$)。划痕实验结果发现, 异丙酚可以有效抑制HepG2细胞的迁移, 且随着药物浓度增加细胞迁移能力逐渐减弱($P < 0.05$)。Transwell侵袭实验结果发现, 异丙酚以一种浓度依赖的方式抑制HepG2细胞的侵袭能力($P < 0.05$)。Western blotting结果发现, 异丙酚刺激可降低HepG2细胞中的VEGF、MMP-9及p-ERK/ERK蛋白相对表达量($P < 0.05$)。**结论** 异丙酚在体外抑制人肝癌HepG2细胞的增殖、迁移及侵袭, 可能与其下调ERK-VEGF/MMP-9信号通路有关。

关键词: 肝癌; 异丙酚; 增殖; 迁移; 侵袭

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

Propofol inhibits the proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells with down-regulating ERK-VEGF/ MMP-9 signaling pathway*

Si-gui Xu¹, Huai-zhong Mo¹, Mei Xiang², De-li Wang¹

(1. School of Anesthesiology, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China;
2. Department of Anesthesiology, Affiliated Cancer Hospital of Guizhou Medical University,
Guiyang, Guizhou 550000, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of propofol on various biological behaviors such as proliferation, migration, and invasion of HepG2 cells in human liver cancer and related mechanisms. **Methods** Propofol with increasing concentration (0 $\mu\text{g/mL}$, 5 $\mu\text{g/mL}$, 10 $\mu\text{g/mL}$, and 20 $\mu\text{g/mL}$) and dimethyl sulfoxide (DMSO) treatment of human liver cancer HepG2 cells, and then in vitro cell assay (CCK-8 assay, Transwell invasion assay, and scratch assay) was used to detect the influence of propofol on cell proliferation, invasion and migration. The protein expressions of vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9),

收稿日期: 2022-05-13

* 基金项目: 贵州省卫生健康委科学技术基金项目(No: 2021XMSB00032352)

[通信作者] 莫怀忠, E-mail: 1982629307@qq.com

extracellular signal regulated kinase (ERK), and p-ERK in hepatocellular carcinoma cells were detected with Western blotting. **Results** The results of CCK-8 found that the viability of HepG2 cells in the 5 $\mu\text{g/mL}$, 10 $\mu\text{g/mL}$, and 20 $\mu\text{g/mL}$ groups was gradually reduced compared with the control group ($P < 0.05$). The results of scratch test showed that propofol could effectively inhibit the migration of HepG2 cells, and the cell migration ability decreased with the increase of drug concentration ($P < 0.05$). Transwell invasion test found that propofol inhibited the invasion of HepG2 cells in a dose-dependent manner ($P < 0.05$). Western blotting found that propofol stimulation reduced protein expression of VEGF, MMP-9, and p-ERK/ERK in cells ($P < 0.05$). **Conclusion** Propofol inhibits the proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cell line HepG2 in vitro, which may be related to the down regulation of the ERK-VEGF/MMP-9 signaling pathway.

Keywords: hepatocellular carcinoma; propofol; proliferation; migration; invasion

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第二致死性恶性肿瘤^[1]。目前, 肝癌的临床治疗方案主要包括常规化疗、手术切除、肝移植、射频消融、经导管动脉化疗栓塞等^[2]。尽管近年来肝癌的诊断和治疗有了较大的进步, 但由于肝癌患者术后复发率和转移率均较高, 其远期预后和生存率仍然不理想^[3]。异丙酚作为癌症手术最常用的麻醉药物之一, 其可通过下调 ERK-VEGF/MMP-9 信号通路抑制直肠癌、食管癌等消化系统肿瘤的进展^[4-5]。研究^[6]报道, 异丙酚还可通过调节 PI3K/Akt 通路抑制肝癌细胞的发生发展。此外, 也有研究^[7]报道, 异丙酚抑制肝癌细胞的进展过程可能与其调控 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。然而, 异丙酚是否还通过其他通路对肝癌细胞的生长和转移产生影响还有待进一步研究。研究表明, VEGF 和 MMP-9 的表达与肝癌细胞血管生成和侵袭能力的关系十分密切^[8-9]。故本研究通过检测 ERK-VEGF/MMP-9 信号通路关键蛋白的表达, 进一步深入探讨异丙酚对肝癌细胞增殖、侵袭及迁移能力的影响, 为异丙酚麻醉下肝癌手术治疗的劣势提供新的见解。

1 材料与方法

1.1 实验材料

人肝癌 HepG2 细胞 (上海富衡细胞库), DMEM 高糖培养基、0.25% 胰酶 (北京赛澳美细胞技术有限公司), 异丙酚 (英国阿斯利康制药有限公司), 二甲基亚砜 (DMSO) (北京索莱宝科技有限公司), CCK-8 溶液 (美国 Apexbio 公司), 胎牛血清 (上海吉泰依科赛生物科技有限公司), Transwell 小室、Matrigel 胶 (美国康宁公司), Western blotting 所用的一抗、ECL 试剂 (江苏亲科生物研究中心有限公司),

二抗 (美国 EarthOx 公司)。

1.2 细胞培养与分组

将含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基 6 mL 加入培养皿中, 然后将人肝癌 HepG2 细胞以适当的密度接种于皿中, 在湿度合适、37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% 培养箱中培养。当单层培养融合超过 90% 时, 通过胰酶适度消化, 然后进行细胞传代培养。将异丙酚溶解于 DMSO 中, 用不含血清的 DMEM 培养基稀释异丙酚, 以不同浓度 (0 $\mu\text{g/mL}$ 、5 $\mu\text{g/mL}$ 、10 $\mu\text{g/mL}$ 和 20 $\mu\text{g/mL}$) 异丙酚处理 HepG2 细胞 48 h, 并以相同浓度的 DMSO 处理 HepG2 细胞作为阴性对照组 (DMSO 组), 以 DMEM 培养基和 CCK-8 溶液处理 HepG2 细胞作为空白对照组。

1.3 CCK-8 实验检测异丙酚处理后的 HepG2 细胞活性

将细胞以每孔 2×10^3 个/mL 的密度接种于 96 孔板中过夜后, 用 DMSO 及 0 $\mu\text{g/mL}$ 、5 $\mu\text{g/mL}$ 、10 $\mu\text{g/mL}$ 、20 $\mu\text{g/mL}$ 异丙酚处理 48 h 后, 首先用纯培养基将 CCK-8 溶液配成 10% 的溶液, 弃去旧培养基, 然后在孔板中加入 10% 的 CCK-8 溶液, 100 μL /孔, 避光培养 1~2 h, 测定细胞在 450 nm 波长处的光密度 (OD)。增殖率 (%) = $(\text{OD}_{\text{药物组}} - \text{OD}_{\text{空白对照组}}) / (\text{OD}_{\text{阴性对照组}} - \text{OD}_{\text{空白对照组}}) \times 100\%$ 。

1.4 划痕实验

将细胞接种于 6 孔板中, 每孔 5×10^5 个细胞, 培养至细胞单层融合, 用 200 μL 枪头尖端沿着直尺垂直于板中央划一条直线, 沿着孔壁加入磷酸盐缓冲液 (PBS), 洗涤 2 遍, 加入相应浓度的异丙酚, 培养 48 h 后用倒置显微镜观察 3 个视野下划痕面积。在 0 h、48 h 采集图像, 使用 Image J 软件计算划痕面积。细胞迁移率 (%) = $(\text{初始划痕面积} - 48 \text{ h 划痕面积}) / \text{初始划痕面积} \times 100\%$ 。

1.5 Transwell 侵袭实验评估 HepG2 细胞的侵袭能力

首先将 Matrigel 基质稀释到合适浓度后铺于小室,置于培养箱保存 2 h,待其凝固,将不同浓度的异丙酚处理的 HepG2 细胞(2×10^5 个/mL)接种到 Transwell 小室,下室加入含 10% 胎牛血清的培养基 600 μ L,在 37℃ 细胞培养箱中培养 48 h 后,用棉签蘸去上室内侧面贴壁细胞,将侵袭穿过的细胞小室置于 24 孔板内,加入 4% 多聚甲醛,放入 37℃ 培养箱中固定 30 min,再将小室置于盛有 0.1% 结晶紫染液的孔内,放入 37℃ 培养箱中染色 20 min, PBS 洗 3 遍,显微镜下随机取 5 个视野,计数穿膜细胞数。

1.6 Western blotting 检测 MMP-9、VEGF、ERK 及 p-ERK 蛋白相对表达量

HepG2 细胞在裂解前分别用 DMSO、0 μ g/mL、5 μ g/mL、10 μ g/mL、20 μ g/mL 的异丙酚处理 48 h。加入 RIPA 裂解液,提取总蛋白,BCA 标准蛋白定量测定蛋白浓度。然后进行 SDS-PAGE (10%) 凝胶电泳,转膜,脱脂奶粉 (5%, 1 h) 封闭后,分别将膜与 GAPDH (1:5 000)、MMP-9 (1:1 000)、VEGF (1:1 000)、ERK (1:3 000) 及 p-ERK (1:1 000) 一抗溶液混合均匀,置于 4℃ 冰箱里面的摇床上晃动孵育过夜, TBST 洗膜,用 HRP 标记的二抗 (1:20 000) 孵育 1 h, TBST 洗膜,使用 ECL 试剂对条带显影,以 GAPDH 为内参,采用 Image J 软件分析条带。

1.7 统计学方法

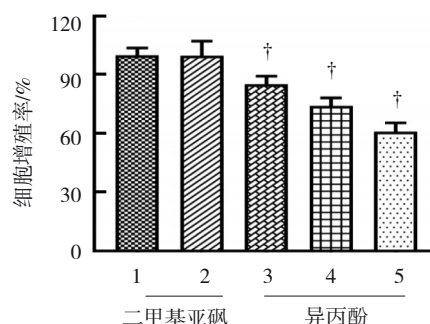
数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用方差分析,进一步两两比较用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 异丙酚抑制 HepG2 细胞增殖

CKK-8 实验结果显示,空白对照组、DMSO 组、5 μ g/mL 组、10 μ g/mL 组、20 μ g/mL 组细胞增殖率分别为 (100.00 ± 3.79)%、(99.70 ± 7.75)%、(84.76 ± 4.24)%、(73.34 ± 4.29)% 和 (59.80 ± 4.79)%,空白对照组、5 μ g/mL 组、10 μ g/mL 组和 20 μ g/mL 组增殖率比较,差异有统计学意义 ($F = 56.096, P = 0.000$),5 μ g/mL 组、10 μ g/mL 组、20 μ g/mL 组细胞增殖率较

空白对照组降低 ($P < 0.05$),且随着异丙酚浓度升高, HepG2 细胞增殖能力降低,呈现浓度依赖性。DMSO 组细胞增殖率与空白对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 1。



1:空白对照组; 2:DMSO 组; 3:5 μ g/mL 组; 4:10 μ g/mL 组; 5:20 μ g/mL 组。† 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

图 1 不同浓度异丙酚对 HepG2 细胞增殖的影响

2.2 异丙酚抑制 HepG2 细胞迁移

划痕实验结果显示,空白对照组、DMSO 组、5 μ g/mL 组、10 μ g/mL 组、20 μ g/mL 组细胞迁移率分别为 (25.43 ± 0.88)%、(24.91 ± 1.72)%、(19.48 ± 1.58)%、(12.57 ± 1.26)% 和 (6.53 ± 1.32)%,空白对照组、5 μ g/mL 组、10 μ g/mL 组、20 μ g/mL 组细胞迁移率比较,差异有统计学意义 ($F = 104.239, P = 0.000$),5 μ g/mL 组、10 μ g/mL 组、20 μ g/mL 组细胞迁移率较空白对照组降低 ($P < 0.05$),且随着异丙酚浓度升高, HepG2 细胞迁移率降低,呈现浓度依赖性。DMSO 组细胞迁移率与空白对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 2。

2.3 异丙酚抑制 HepG2 细胞侵袭

Transwell 侵袭实验结果显示,空白对照组、DMSO 组、5 μ g/mL 组、10 μ g/mL 组、20 μ g/mL 组穿膜细胞数分别为 (168.20 ± 13.99) 个、(162.40 ± 14.15) 个、(134.80 ± 7.29) 个、(92.00 ± 11.87) 个和 (75.00 ± 6.71) 个,空白对照组、5 μ g/mL 组、10 μ g/mL 组、20 μ g/mL 组穿膜细胞数比较,差异有统计学意义 ($F = 68.277, P = 0.000$),5 μ g/mL 组、10 μ g/mL 组、20 μ g/mL 组穿膜细胞数较空白对照组减少 ($P < 0.05$),且随着异丙酚浓度升高, HepG2 细胞穿膜细胞数减少,呈现浓度依赖性。DMSO 组穿膜细胞数与空白对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 3。

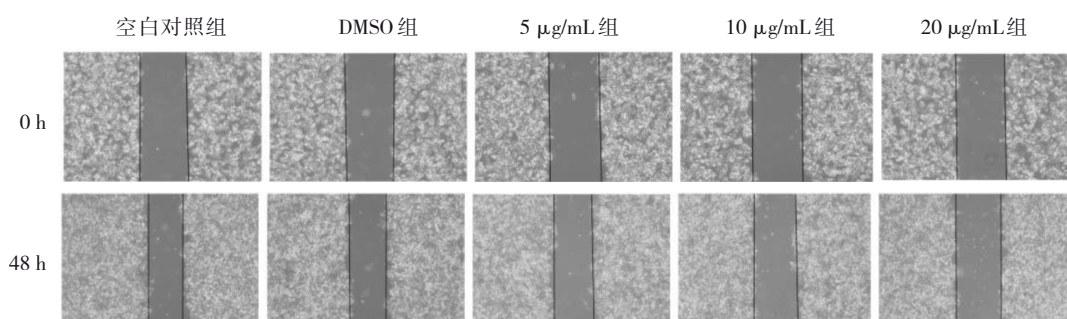


图2 不同浓度异丙酚对 HepG2 细胞迁移的影响 (×100)

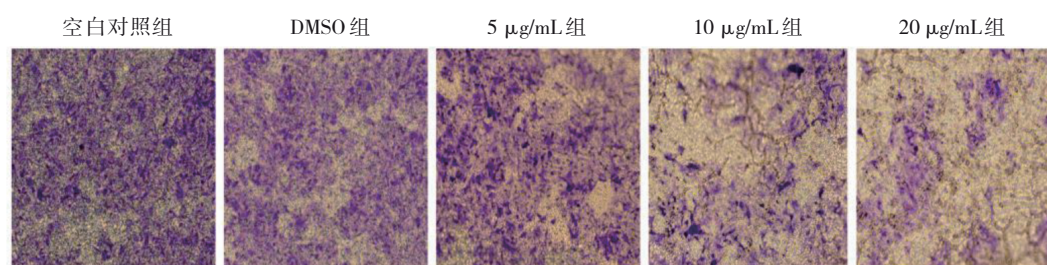


图3 不同浓度异丙酚对 HepG2 细胞侵袭的影响 (×100)

2.4 异丙酚对肝癌细胞中 MMP-9、VEGF、p-ERK/ERK 蛋白表达的影响

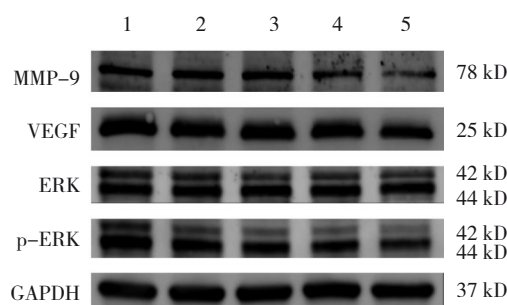
Western blotting 结果显示,空白对照组、DMSO 组、5 $\mu\text{g/mL}$ 组、10 $\mu\text{g/mL}$ 组、20 $\mu\text{g/mL}$ 组的 MMP-9、VEGF、p-ERK/ERK 蛋白相对表达量比较,经方差

分析,差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 5 $\mu\text{g/mL}$ 组、10 $\mu\text{g/mL}$ 组、20 $\mu\text{g/mL}$ 组的 MMP-9、VEGF、p-ERK/ERK 的蛋白相对表达量较空白对照组降低 ($P < 0.05$)。而 DMSO 组与空白对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1 和图 4。

表 1 各组细胞中 p-ERK/ERK、VEGF、MMP-9 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-9 蛋白	VEGF 蛋白	p-ERK/ERK 蛋白
空白对照组	0.95 ± 0.04	1.04 ± 0.03	1.16 ± 0.12
DMSO 组	0.91 ± 0.04	1.01 ± 0.03	1.03 ± 0.04
5 $\mu\text{g/mL}$ 组	0.84 ± 0.04 ^①	0.96 ± 0.01 ^①	0.85 ± 0.10 ^①
10 $\mu\text{g/mL}$ 组	0.66 ± 0.03 ^{①②}	0.80 ± 0.01 ^{①②}	0.84 ± 0.13 ^①
20 $\mu\text{g/mL}$ 组	0.58 ± 0.04 ^{①②③}	0.68 ± 0.01 ^{①②③}	0.67 ± 0.08 ^①
F 值	49.900	146.255	11.188
P 值	0.000	0.000	0.001

注: ①与空白对照组比较, $P < 0.05$; ②与 5 $\mu\text{g/mL}$ 组比较, $P < 0.05$; ③与 10 $\mu\text{g/mL}$ 组比较, $P < 0.05$ 。



1: 空白对照组; 2: DMSO 组; 3: 5 $\mu\text{g/mL}$ 组; 4: 10 $\mu\text{g/mL}$ 组; 5: 20 $\mu\text{g/mL}$ 组。

图4 各组细胞中 VEGF、MMP-9、p-ERK/ERK 蛋白相对表达量

3 讨论

肝癌是一种预后不良的侵袭性疾病,其发病率和病死率都很高,且发病率仍然呈上升的趋势。2020 年的全球新发病例数约 90.6 万,死亡病例数约 83 万^[10]。尽管生存率变化趋势有所改善,但肝癌的

预后仍然不理想^[11]。异丙酚是目前用于外科手术中最常使用的全身静脉麻醉药物之一,在全身麻醉诱导、术中麻醉维持及重症监护室的辅助镇静中被大量使用^[12]。近年来,异丙酚的非麻醉作用也已被广泛研究,比如其抗癌作用。

基质金属蛋白酶(MMPs)是一类细胞外基质降

解酶家族,与肿瘤细胞的侵袭关系十分密切,MMP-9是该家族中最重要的降解酶之一^[13]。VEGF是最强的血管活性因子之一,可使肿瘤周围血管生成增加,最终促进肿瘤进一步恶化^[8]。

研究表明,ERK信号通路不仅参与了肝癌的发生发展,而且参与了肝癌细胞凋亡、增殖、细胞因子的表达及MMPs和VEGF的产生^[14]。相关研究^[8-9]显示,VEGF和MMP-9与肝癌的发生发展关系十分密切,其表达增加可使肝癌细胞周围的血管生成增加及侵袭能力增强。因此,下调VEGF、MMP-9的表达对抑制肝癌的进展变得至关重要。

大量研究集中于异丙酚对肿瘤细胞的影响。在胃癌细胞中,异丙酚通过上调miR-195,可以显著抑制胃癌细胞的进一步恶化^[15]。在肺癌细胞中,异丙酚通过调节miR-1284变化从而对肺癌细胞的生长和转移潜能产生抑制作用^[16]。在肝癌细胞中,异丙酚可通过下调miR-374a从而有效抑制肝癌细胞发生发展^[17]。本研究通过CCK-8实验、Transwell侵袭实验及划痕实验进一步证明了异丙酚对HepG2细胞的增殖、侵袭及迁移能力具有抑制作用,与上述研究一致。本研究结果显示,与空白对照组比较,5 $\mu\text{g/mL}$ 组、10 $\mu\text{g/mL}$ 组及20 $\mu\text{g/mL}$ 组细胞增殖率、迁移率降低,穿膜细胞数减少,且随着异丙酚浓度升高,HepG2细胞增殖率、迁移率降低,穿膜细胞数减少,呈剂量依赖性。这些结果提示,异丙酚呈剂量依赖性地抑制HepG2细胞的增殖、侵袭及迁移能力。

据报道^[5],异丙酚可通过调控ERK-VEGF/MMP-9信号通路,对食管癌细胞的活性及转移潜能具有抑制作用^[5]。然而,在肝癌中,是否存在ERK-VEGF/MMP-9这样一条信号通路,且异丙酚是否可通过调节该通路抑制肝癌的进展,目前尚不清楚。因此,本研究使用不同浓度的异丙酚处理肝癌细胞,并检测异丙酚处理细胞后与侵袭、迁移及血管生成相关蛋白质的变化。结果发现,异丙酚处理的肝癌细胞中VEGF和MMP-9蛋白相对表达量降低,表明异丙酚通过下调MMP-9、VEGF的表达对肝癌细胞的侵袭及迁移潜能具有抑制作用。

研究表明,异丙酚可通过下调ERK信号通路抑制增殖相关蛋白Cyclin D1及MMP-9的表达,从而抑制乳腺癌细胞的进展^[18]。另一项研究报道,异丙酚

抑制胰腺癌的生长和转移,可能与下调ERK/MMPs信号通路有关^[19]。此外,异丙酚一方面通过抑制肿瘤细胞多种促血管生成因子的表达和分泌。另一方面,异丙酚还通过下调VEGF/VEGFR通路,产生抗血管生成作用,最终阻止肿瘤进一步恶化,体现了异丙酚的抗癌特性^[20]。与上述研究结果一致,本研究结果发现,异丙酚处理HepG2细胞48 h后,细胞中ERK总蛋白水平无显著变化,但p-ERK/ERK表达下调,即ERK磷酸化水平被异丙酚抑制。同时,经异丙酚处理后,VEGF和MMP-9表达水平降低。提示异丙酚可能通过抑制ERK发生磷酸化,从而降低VEGF和MMP-9的表达。研究发现,ERK信号通路的激活可通过上调其下游MMP-9的表达来增加肿瘤细胞的侵袭和转移,而抑制该信号通路可以减少肿瘤的侵袭和转移^[21-22]。此外,先前的研究^[23]表明,VEGF的表达上调依赖于ERK的激活,当ERK信号通路被激活时,可通过上调VEGF的表达,从而促进肿瘤血管生成。提示VEGF是ERK信号通路的下游。因此,推测丙泊酚可使ERK信号通路失活,降低ERK磷酸化水平,从而降低下游靶蛋白VEGF和MMP-9的表达,最终抑制肝癌细胞的增殖、迁移及侵袭。

综上所述,本研究进一步验证了异丙酚对肝癌的抗癌活性。异丙酚抑制肝癌细胞株HepG2的增殖、侵袭及迁移,可能与异丙酚下调ERK-VEGF/MMP-9信号通路有关。但本研究仅在细胞水平验证异丙酚对肝癌细胞的影响,异丙酚在动物模型上是否存在同样的信号通路,有待进一步深入研究。

参 考 文 献:

- [1] CRAIG A J, von FELDEN J, GARCIA-LEZANA T, et al. Tumour evolution in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(3): 139-152.
- [2] PINTER M, PECK-RADOSAVLJEVIC M. Review article: systemic treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48(6): 598-609.
- [3] UDUMYAN R, MONTGOMERY S, DUBERG A S, et al. Beta-adrenergic receptor blockers and liver cancer mortality in a national cohort of hepatocellular carcinoma patients[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(5): 597-605.
- [4] 陈政,徐大勇,杨科. ERK-VEGF/MMP-9信号通路与直肠癌细胞增殖和血管新生的关联[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(12): 5828-5835.

- [5] XU Y B, DU Q H, ZHANG M Y, et al. Propofol suppresses proliferation, invasion and angiogenesis by down-regulating ERK-VEGF/MMP-9 signaling in Eca-109 esophageal squamous cell carcinoma cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(18): 2486-2494.
- [6] 周桥灵, 刘洪珍, 杨敏清, 等. PI3K/Akt 信号通路在异丙酚抑制人肝癌细胞侵袭中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2018, 38(1): 110-113.
- [7] OU W, LV J, ZOU X H, et al. Propofol inhibits hepatocellular carcinoma growth and invasion through the HMGA2-mediated Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(5): 2501-2506.
- [8] PAN Z R, ZHUANG J M, JI C H, et al. Curcumin inhibits hepatocellular carcinoma growth by targeting VEGF expression[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4821-4826.
- [9] SCHEAU C, BADARAU I A, COSTACHE R, et al. The role of matrix metalloproteinases in the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2019, 2019: 9423907.
- [10] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [11] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000 – 14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [12] CATTAI A, PILLA T, CAGNARDI P, et al. Evaluation and optimisation of propofol pharmacokinetic parameters in cats for target-controlled infusion[J]. *Vet Rec*, 2016, 178(20): 503.
- [13] COUSSENS L M, WERB Z. Matrix metalloproteinases and the development of cancer[J]. *Chem Biol*, 1996, 3(11): 895-904.
- [14] CHIANG I T, LIU Y C, WANG W H, et al. Sorafenib inhibits TPA-induced MMP-9 and VEGF expression via suppression of ERK/NF- κ B pathway in hepatocellular carcinoma cells[J]. *In Vivo*, 2012, 26(4): 671-681.
- [15] ZHANG W Y, WANG Y, ZHU Z H, et al. Propofol inhibits proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by up-regulating microRNA-195[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120 (Pt A): 975-984.
- [16] LIU W Z, LIU N. Propofol inhibits lung cancer a549 cell growth and epithelial-mesenchymal transition process by upregulation of microRNA-1284[J]. *Oncol Res*, 2018, 27(1): 1-8.
- [17] SUN Y, SUN H. Propofol exerts anticancer activity on hepatocellular carcinoma cells by raising lncRNA DGCR5[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2963-2972.
- [18] 许亚梅. 丙泊酚下调 ERK 信号通路对乳腺癌细胞增殖和转移能力的影响[J]. *解放军预防医学杂志*, 2018, 36(8): 1032-1035.
- [19] YU X D, SHI J S, WANG X, et al. Propofol affects the growth and metastasis of pancreatic cancer via ADAM8[J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(2): 418-426.
- [20] WANG Z B, CAO B, JI P, et al. Propofol inhibits tumor angiogenesis through targeting VEGF/VEGFR and mTOR/eIF4E signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 555: 13-18.
- [21] BRAICU C, BUSE M, BUSUIOC C, et al. A comprehensive review on MAPK: a promising therapeutic target in cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10): 1618.
- [22] GAO J, WANG Y, YANG J, et al. RNF128 promotes invasion and metastasis via the EGFR/MAPK/MMP-2 pathway in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6): 840.
- [23] MU X M, ZHAO T, XU C, et al. Oncometabolite succinate promotes angiogenesis by upregulating VEGF expression through GPR91-mediated STAT3 and ERK activation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13174-13185.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 许思贵, 莫怀忠, 向梅, 等. 异丙酚通过下调 ERK-VEGF/MMP-9 信号通路对肝癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响及机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(23): 39-44.

Cite this article as: XU S G, MO H Z, XIANG M, et al. Propofol inhibits the proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells with down-regulating ERK-VEGF/ MMP-9 signaling pathway[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(23): 39-44.