

丙泊酚通过miR-21/PTEN通路抑制结肠癌

HCT116细胞增殖*

袁婷婷, 阿迪莱·库热西, 闫睿[†]

(新疆医科大学附属肿瘤医院 麻醉科, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要: 结肠癌作为全球高发的恶性肿瘤,其发病率和死亡率均位居癌症前列。麻醉药物丙泊酚在多种癌症中表现出抗肿瘤活性,其作用机制可能与调节miR-21的表达相关。本文重点关注丙泊酚通过调控miR-21-5p/PTEN信号通路对结肠癌细胞增殖和凋亡的影响机制,为结肠癌治疗提供新的潜在靶点。将HCT116细胞分为对照组、丙泊酚组、miR-21-5p NC组、miR-21-5p mimic组、丙泊酚+miR-21-5p NC组、丙泊酚+miR-21-5p mimic组,将miR-21-5p mimic或miR-21-5p NC转染至HCT116细胞后,使用CCK-8法检测细胞增殖,流式细胞仪检测细胞周期,qRT-PCR检测细胞中miR-21-5p和PTEN的基因表达,Western Blot (WB) 检测PTEN、p-AKT等关键蛋白的表达,双荧光素酶报告实验检测miR-21-5p与PTEN的靶向关系。实验结果显示:与对照组相比,丙泊酚处理显著抑制HCT116细胞增殖。在分子机制方面,丙泊酚组miR-21-5p mRNA表达水平较对照组显著下调,同时伴随PTEN mRNA表达水平增加($P<0.05$)。WB分析表明:miR-21-5p过表达可抑制PTEN蛋白表达并激活p-AKT信号,而丙泊酚处理能够逆转这一效应。双荧光素酶报告实验进一步证实,PTEN是miR-21-5p的靶基因。故丙泊酚可能通过抑制miR-21-5p,解除其对PTEN的靶向调控作用,从而影响细胞增殖。

关键词: 结肠癌; 丙泊酚; 微小RNAs; PTEN

DOI: 10.13568/j.cnki.651094.651316.2025.04.20.0002

中图分类号: R735.3+5 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-7675(2025)05-0632-09

引文格式: 袁婷婷, 阿迪莱·库热西, 闫睿. 丙泊酚通过miR-21/PTEN通路抑制结肠癌HCT116细胞增殖[J]. 新疆大学学报(自然科学版中英文), 2025, 42(5): 632-640.

英文引文格式: YUAN Tingting, ADILAI Kurexi, YAN Rui. Propofol inhibits proliferation of colon cancer HCT116 cells through miR-21/PTEN pathway[J]. Journal of Xinjiang University(Natural Science Edition in Chinese and English), 2025, 42(5): 632-640.

Propofol Inhibits Proliferation of Colon Cancer HCT116 Cells through miR-21/PTEN Pathway

YUAN Tingting, ADILAI Kurexi, YAN Rui

(Department of Anesthesiology, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University,
Urumqi Xinjiang 830011, China)

Abstract: As a highly prevalent malignant tumor worldwide, colon cancer ranks among the top cancers in terms of morbidity and mortality. The anesthetic drug propofol exhibits antitumor activity in a variety of cancers, and its mechanism of action may be related to the regulation of miR-21 expression. The paper focuses on the effects of propofol on colon cancer cell proliferation and apoptosis by modulating the miR-21-5p/PTEN signaling pathway, aiming to reveal this molecular mechanism to provide new potential targets for colon cancer therapy. HCT116 cells

* 收稿日期: 2025-04-20

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目“丙泊酚通过miR-21靶向调节PTEN影响结肠癌进展机制的研究”(2022D01C515)。

作者简介: 袁婷婷(1997—),女,硕士,住院医师,从事麻醉与肿瘤的研究, E-mail: 2278215589@qq.com.

[†] 通讯作者: 闫睿(1983—),女,硕士,主任医师,主要从事麻醉与肿瘤及临床麻醉的研究, E-mail: 57804844@qq.com.

are divided into control group, propofol group, miR-21-5p NC group, miR-21-5p mimic group, propofol+miR-21-5p NC group, propofol+miR-21-5p mimic group, and miR-21-5p mimic or miR-21-5p NC are transfected into HCT116 cells, and CCK-8 method is used to detect cell proliferation, flow cytometry is used to detect cell cycle. qRT-PCR is used to detect gene expression of miR-21-5p and PTEN in cells. Western Blot (WB) is used to detect the expression of key proteins such as PTEN and p-AKT. A dual luciferase gene reporter assay is used to detect the targeting relationship between miR-21-5p and PTEN. The experimental results show that propofol treatment significantly inhibites the proliferation of HCT116 cells compared with the control group. In terms of molecular mechanisms, miR-21-5p mRNA expression level is significantly down-regulated in the propofol group compared with the control group, accompanied by an increase in PTEN mRNA expression level ($P<0.05$). WB analysis shows that miR-21-5p overexpression inhibites PTEN protein expression and activates p-AKT signaling, and propofol treatment is able to reverse this effect. Dual luciferase reporter assay further confirms that PTEN is a target gene of miR-21-5p. It is suggested that propofol may affect cell proliferation by inhibiting miR-21-5p and deregulating its targeted regulation of PTEN.

Key words: colon cancer; propofol; miRNAs; PTEN

0 引言

结肠癌是我国新发癌症的第二常见癌种^[1],手术是其最有效的治疗方式^[2].作为结肠癌手术中最常用的静脉麻醉药物之一,丙泊酚的抗肿瘤效应日益受到关注^[3].微小RNAs (microRNA, miRNAs)与结肠癌的代谢、增殖和化疗耐药相关,通过靶向信号通路的组成部分调节其转录^[4].研究发现,丙泊酚在多种恶性肿瘤(如非小细胞肺癌^[5]、乳腺癌^[6]和胰腺癌^[7])中靶向微小RNA-21 (microRNA-21, miR-21)抑制其表达,进而抑制肿瘤进展.值得注意的是,Zheng等^[5]通过双荧光素酶报告基因实验证实了miR-21-5p与PTEN 3'UTR的特异性结合.虽然已有研究表明miR-21/PTEN轴在非小细胞肺癌^[8]和子宫内膜癌^[9]中影响肿瘤进展,但其在结肠癌中的作用机制尚未完全阐明.鉴于miR-21是结肠癌进展的重要调节因子^[10],以及丙泊酚在结肠癌手术中的广泛应用,本文旨在探讨丙泊酚是否通过调控miR-21-5p/PTEN信号通路抑制结肠癌HCT116细胞增殖,为优化结肠癌治疗的麻醉方案提供参考.

1 材料与方法

1.1 细胞、试剂和仪器

丙泊酚购自德国Sigma公司,PTEN WT报告质粒、PTEN MUT报告质粒、miR-21-5p mimic、mimic NC购自中国北京通用生物公司,McCoy's 5A基础培养基、10 000 U/mL青霉素-链霉素混合抗生素溶液以及0.25%胰蛋白酶-EDTA消化液购自美国Gibco公司;细胞增殖与毒性检测试剂盒购自中国全式金生物技术有限公司(北京);酶标仪购自美国Bio-Rad公司,流式细胞仪购自中国广西优利特公司,荧光酶标仪购自美国ThermoFisher公司.

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养及分组

根据CCK-8实验结果,选用20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 丙泊酚用于后续实验.将细胞进行分组,每组3个重复:(1)对照组,HCT116细胞正常培养48 h;(2)丙泊酚组,HCT116细胞使用20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 丙泊酚干预48 h;(3)miR-21-5p NC组,HCT116细胞按最适转染条件转染mimic NC 48 h;(4)miR-21-5p mimic组,HCT116细胞按最适转染条件转染miR-21-5p mimic 48 h;(5)丙泊酚+miR-21-5p NC组,HCT116细胞按最适转染条件转染mimic NC 12 h后,使用20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 丙泊酚干预48 h;(6)丙泊酚+miR-21-5p mimic组,HCT116细胞按最适转染条件转染miR-21-5p mimic 12 h后,使用20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 丙泊酚干预48 h.

1.2.2 HCT116细胞转染

按实验分组进行转染.收集处于对数生长期且汇合度达到90%的HCT116细胞,使用0.25%胰蛋白酶溶液进行消化处理,随后用无抗生素培养基调整细胞浓度至 5×10^4 个/毫升.将制备好的细胞悬液以每孔500 μL 的体积接种于24孔板,置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 恒温培养箱中培养24 h.待细胞贴壁后,每孔加入50 μL 转染复合物,轻柔混匀后继续培养.将培养板置于标准培养条件下培养,分别于转染后24 h和48 h通过荧光显微镜观察,以优化转染效率并确定最佳转染条件.

1.2.3 CCK-8法检测细胞增殖活性

按实验分组进行相应处理后,吸弃上清,每孔加入100 μL 含10% CCK-8的新鲜培养基,于37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中避光孵育60 min. 随后使用酶标仪在450 nm处检测各孔OD值.

1.2.4 流式细胞仪检测细胞周期

HCT116细胞按实验分组干预后,收集各组细胞至15 mL离心管中,经PBS洗涤1次,用500 μL 预冷PBS重悬,缓慢加入3.5 mL预冷80%乙醇中,4 $^{\circ}\text{C}$ 固定12 h. 2 000 r/min离心5 min,弃上清. 细胞经预冷PBS洗涤2次,2 000 r/min离心5 min,弃上清. 随后加入500 μL PI/RNase染色缓冲液重悬细胞,通过200目尼龙细胞滤网制备单细胞悬液,4 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育30 min. 使用流式细胞仪进行检测,设置488 nm激发波长,采集PI红色荧光信号及光散射信号. 基于FlowJo软件对细胞周期分布及散射光特征进行分析.

1.2.5 qRT-PCR检测miR-21-5p和PTEN的mRNA表达

收集HCT116细胞并提取总RNA,使用紫外分光光度计检测总RNA的纯度和含量,采用等量RNA样本进行反转录,具体操作严格参照逆转录试剂盒说明书进行. 随后使用实时荧光定量聚合酶链式反应(quantitative Real-time reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, qRT-PCR)试剂盒进行扩增,通过qRT-PCR仪检测并分析各实验组目的基因表达水平.

1.2.6 WB检测蛋白表达水平

采用蛋白免疫印迹(Western Blot, WB)检测PTEN、蛋白激酶B(Protein Kinase B, AKT)、磷酸化蛋白激酶B(phosphorylated Protein Kinase B, pAKT)的表达情况.

1.2.7 双荧光素酶活性检测

构建包含PTEN基因3'-UTR野生型(PTEN-WT)及突变型(PTEN-MUT)序列的双荧光素酶报告基因载体. 将HCT116细胞接种于24孔板,每孔 2×10^4 个细胞,标准培养条件下孵育过夜. 实验设置4个处理组: PTEN-WT+miR-21-5p NC、PTEN-WT+miR-21-5p、PTEN-MUT+miR-21-5p NC及PTEN-MUT+miR-21-5p. 转染48 h后,将细胞培养板置于室温平衡. 弃上清,每孔加入75 μL Dual-Glo[®] Luciferase检测试剂,室温避光孵育30 min促进细胞裂解. 将细胞裂解液充分混匀后,取75 μL 转移至96孔荧光检测板中. 使用荧光酶标仪在2 h内测定萤火虫荧光素酶的相对荧光强度. 随后每孔加入等体积Dual-Glo[®] Stop&Glo[®]试剂,室温孵育5 min后检测海肾荧光素酶活性. 荧光素酶报告基因活性为萤火虫荧光素酶与海肾荧光素酶活性的比值.

1.2.8 数据统计

所有数据以“均值 \pm 标准差”($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS 19.0软件进行统计分析,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量设计的方差分析. $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义. 数据可视化通过GraphPad Prism 5.0软件完成.

2 实验结果

2.1 丙泊酚抑制HCT116细胞增殖

为探究丙泊酚对HCT116细胞增殖活力的影响,本文先以2、5、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 丙泊酚分别处理HCT116细胞12、24、48 h,随后采用CCK-8法检测细胞增殖活力,结果显示各处理组间细胞增殖活力差异不显著. 鉴于此,进一步开展补充实验,使用20、30、40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 丙泊酚分别处理HCT116细胞24、48、72 h,并通过CCK-8法检测细胞增殖活力,结果显示随着药物浓度的增加和作用时间的延长,丙泊酚对细胞增殖的抑制效果逐渐增强,显示出明确的剂量依赖性和时间依赖性. 基于以上实验结果,本文选取20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的丙泊酚干预48 h作为最佳干预条件,见图1.

CCK-8实验结果显示,与对照组相比,丙泊酚组处理HCT116细胞48 h后,细胞存活率为(75.324 \pm 7.930)%, miR-21-5p mimic组细胞存活率为(121.573 \pm 7.249)%,丙泊酚+miR-21-5p mimic组细胞存活率为(90.423 \pm 1.642)%. 与对照组相比,丙泊酚处理后HCT116细胞的增殖能力受到抑制($P < 0.05$);与miR-21-5p NC组相比,miR-21-5p mimic组的细胞增殖能力增强,而丙泊酚处理后细胞增殖能力明显降低($P < 0.05$),见图2、表1.

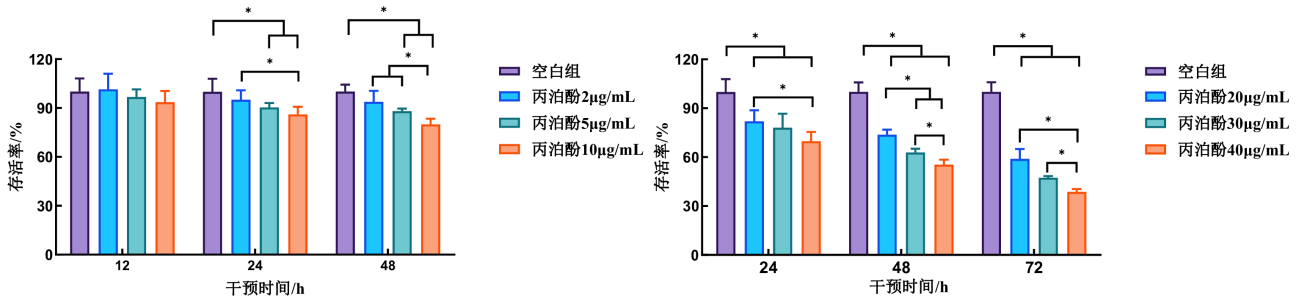


图 1 不同浓度丙泊酚对HCT116细胞增殖活力的影响

注: *表示 $P < 0.05$, 下同

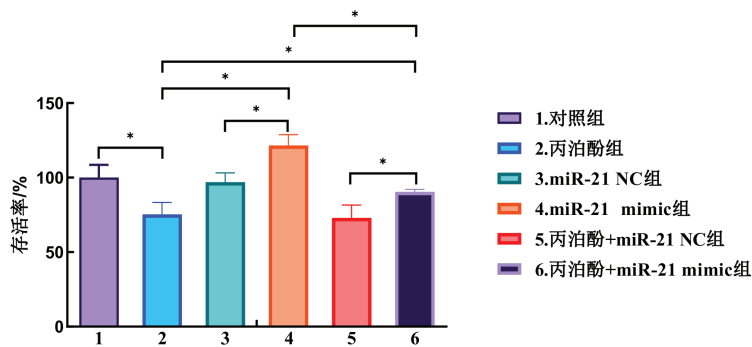


图 2 CCK-8法检测各组细胞增殖活力

表 1 HCT116细胞增殖检测结果 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

实验分组	存活率/%
对照组	100.000 ± 8.566
丙泊酚组	75.324 ± 7.930 [△]
miR-21-5p NC组	96.995 ± 6.171 [▲]
miR-21-5p mimic组	121.573 ± 7.249 ^{△▲▽}
丙泊酚+miR-21-5p NC组	72.954 ± 8.601 ^{△▽▼}
丙泊酚+miR-21-5p mimic组	90.423 ± 1.642 ^{△▲▼*}
<i>F</i>	31.665
<i>P</i>	<0.001

注: [△]表示与对照组相比 $P < 0.05$; [▲]表示与丙泊酚组相比 $P < 0.05$; [▽]表示与miR-21-5p NC组相比 $P < 0.05$; [▼]表示与miR-21-5p mimic组相比 $P < 0.05$; *表示与丙泊酚+miR-21-5p NC组相比 $P < 0.05$

2.2 丙泊酚阻滞HCT116细胞周期

通过流式细胞仪检测各组细胞的周期变化. 丙泊酚组G0/G1期细胞显著高于对照组 ($P < 0.05$), S期和G2/M期显著低于对照组 ($P < 0.05$). miR-21-5p mimic组G0/G1期细胞显著低于miR-21-5p NC组 ($P < 0.05$), S期和G2/M期显著高于miR-21-5p NC组 ($P < 0.05$), 见图3.

2.3 丙泊酚抑制HCT116细胞中miR-21-5p表达、促进PTEN表达

与对照组相比, 丙泊酚处理后HCT116细胞中的miR-21-5p mRNA表达下降 ($P < 0.05$), 同时PTEN mRNA表达升高 ($P < 0.05$); 与丙泊酚单独处理组相比, 丙泊酚+miR-21-5p mimic组的miR-21-5p mRNA表达升高 ($P < 0.05$) 而PTEN mRNA表达下降 ($P < 0.05$). 结合双荧光素酶报告基因实验证实miR-21-5p可直接靶向PTEN的结果, 这些发现表明丙泊酚可能通过下调miR-21-5p解除其对PTEN的抑制作用, 而miR-21-5p过表达可逆转丙泊酚对PTEN mRNA的上调作用. 这些结果提示丙泊酚可能通过调控miR-21-5p/PTEN轴发挥作用, 见图4.

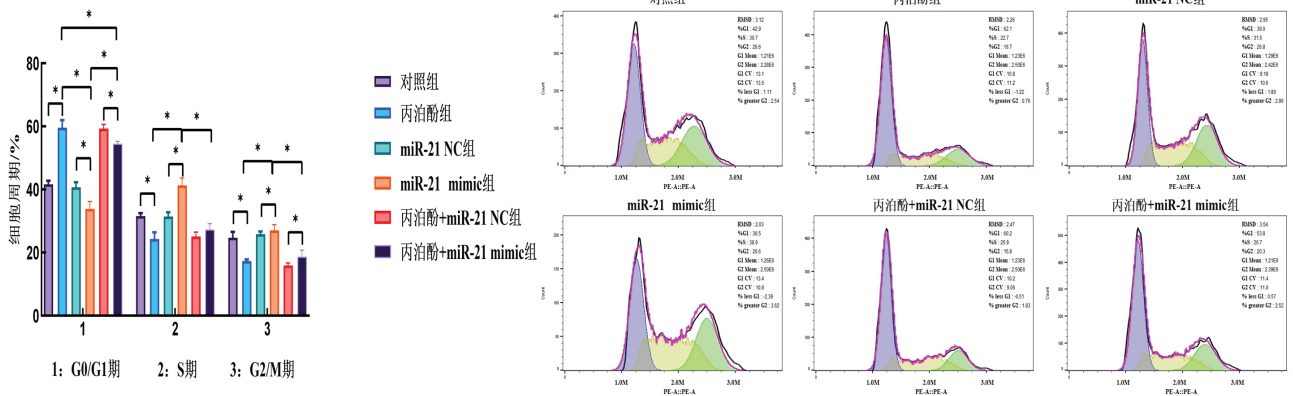


图3 流式细胞仪检测各组细胞的周期变化

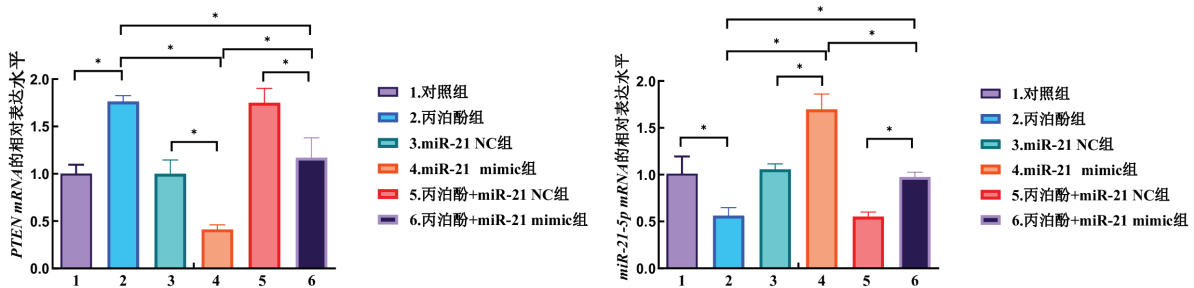


图4 qRT-PCR检测各组细胞中miR-21-5p mRNA及PTEN mRNA的表达

2.4 丙泊酚对HCT116细胞miR-21-5p/PTEN通路的影响

WB实验结果显示,与对照组相比,丙泊酚组中PTEN蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$), p-AKT蛋白表达水平下降 ($P < 0.05$)。miR-21-5p mimic组中PTEN蛋白表达水平下降而p-AKT蛋白表达水平升高 ($P < 0.05$)。丙泊酚+miR-21-5p mimic组中PTEN蛋白表达水平升高而p-AKT蛋白表达水平下降 ($P < 0.05$),表明丙泊酚处理可能逆转了miR-21-5p对PTEN信号通路的抑制,见图5。

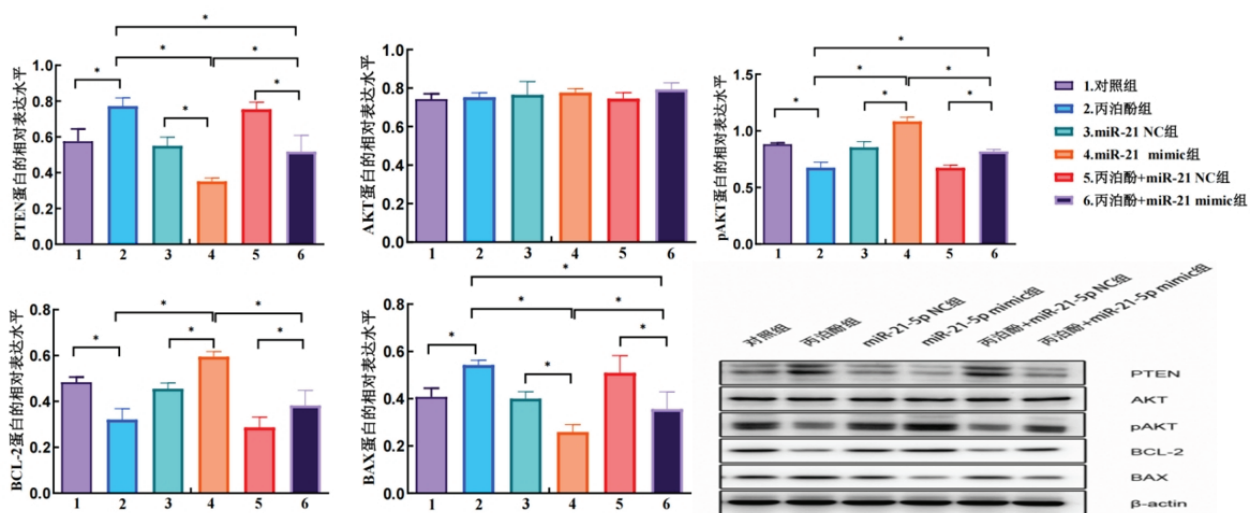


图5 各组HCT116细胞中PTEN、AKT、p-AKT蛋白表达水平

2.5 miR-21-5p与PTEN的靶向关系

荧光素酶报告基因检测结果显示,与miR-21-5p NC组相比,miR-21-5p mimic与PTEN-WT共转染组的荧光素酶活性显著降低 ($P < 0.05$)。而在PTEN-MUT组中,miR-21-5p mimic处理并未引起荧光素酶活性的改变 ($P < 0.05$),见图6。

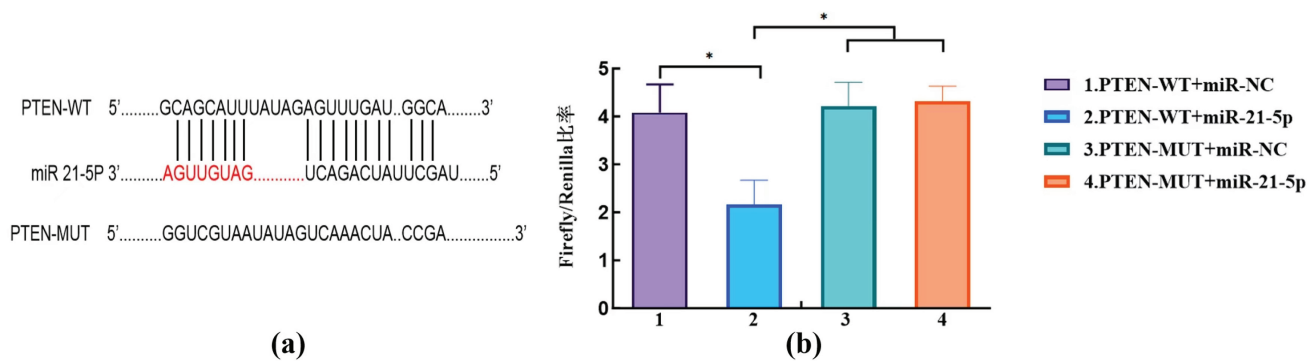


图6 miR-21-5p与PTEN靶向关系的验证结果

注:(a)为miR-21-5p与PTEN-WT的假定结合位点;(b)为荧光素酶活性实验检测miR-21-5p与PTEN的靶向关系

3 讨论

围术期麻醉管理对肿瘤患者术后预后至关重要,麻醉技术和药物可能影响肿瘤的复发和转移,从而影响预后^[11].丙泊酚因镇静催眠作用常用于全身麻醉的诱导和维持^[12].研究表明,丙泊酚不仅能发挥镇静作用,还能改变肿瘤的生物特性^[13-15].

结肠癌中,丙泊酚影响癌细胞的细胞生物学行为,促进癌细胞凋亡,具有抗癌活性.本文中,丙泊酚处理后结肠癌HCT116细胞的增殖能力下降,细胞存活率为(75.324±7.930)%,与对照组相比,丙泊酚处理后HCT116细胞的增殖能力受到抑制($P<0.05$);并且细胞周期停滞在G0/G1期,丙泊酚组G0/G1期细胞显著高于对照组($P<0.05$),表明丙泊酚抑制结肠癌细胞增殖.梁伟华等发现丙泊酚通过促进miR-34a转录表达,对肠癌细胞的增殖和侵袭能力具有显著的抑制作用^[16].李娜等发现丙泊酚可抑制结直肠癌细胞的恶性增殖,同时下调白细胞介素-1 β 及肿瘤坏死因子- α 的表达,抑制炎症反应^[17].然而,张博通过动物模型发现丙泊酚通过上调核因子E2相关因子2表达,进而抑制循环肿瘤细胞发生铁死亡,最终促进肿瘤细胞发生远处转移^[18].这些差异可能由多种因素导致.首先,不同癌症的遗传背景和信号通路存在显著差异.例如,miR-34a在结肠癌中通常作为抑癌因子,其高表达可抑制细胞增殖并促进凋亡;而在某些侵袭性肿瘤中,Nrf2的过度激活可能增强抗氧化防御,促进癌细胞存活.其次,某些肿瘤可能依赖特定的促生存信号,而丙泊酚对这些通路的调控可能因肿瘤类型而异.此外,体外细胞实验与动物模型或临床数据之间可能存在差异.例如,体外研究可能无法完全模拟肿瘤微环境的复杂性,而动物模型中免疫系统的参与可能改变丙泊酚的最终效应.丙泊酚在结肠癌中的作用复杂而多面,其生物学效应可能依赖药物浓度、作用时间及肿瘤微环境等关键因素.本文中,CCK-8实验表明随着药物浓度的增加和作用时间的延长,丙泊酚对细胞增殖的抑制效果逐渐增强,显示出明确的剂量依赖性和时间依赖性特征.在HCT116细胞中,丙泊酚通过调控miR-21-5p/PTEN信号通路显著抑制肿瘤细胞增殖.未来研究需要结合多组学分析和临床验证,系统阐明丙泊酚在不同分子背景和给药方式下的精确作用机制,为其在结肠癌治疗中的应用提供更全面的参考.

基因表达异常是结肠癌发展的核心病理生理机制,这种改变导致关键信号通路和细胞代谢过程的功能障碍^[19].miR-21是一种致癌基因,促进多种肿瘤的癌细胞生长并抑制细胞凋亡,miR-21上调往往与肿瘤的不良预后相关^[20].本文中,丙泊酚组细胞存活率为(75.324±7.930)%,miR-21-5p mimic组细胞存活率为(121.573±7.249)%,丙泊酚+miR-21-5p mimic组细胞存活率为(90.423±1.642)%,表明miR-21-5p过表达后显著促进结肠癌细胞增殖,丙泊酚处理后细胞存活率显著下降;与对照组相比,miR-21-5p过表达逆转了丙泊酚诱导的细胞增殖作用.CCK-8结果表明,miR-21-5p在丙泊酚抑制HCT116细胞增殖中起重要作用.在乳腺癌中,丙泊酚可通过下调miR-21的表达来抑制MCF-7细胞的增殖和上皮-间充质转化^[6].本文结果表明,丙泊酚对结肠癌细胞增殖的抑制作用与miR-21-5p的表达调控密切相关.在HCT116细胞中,miR-21-5p过表达显著促进细胞增殖,而丙泊酚处理不仅直接降低细胞存活率,还能部分逆转miR-21-5p的促增殖作用.这一发现与乳腺癌的研究结果具有一致性,即丙泊酚通过调控miR-21表达来抑制肿瘤细胞增殖.虽然miR-21在不同肿瘤中的作用机制可能存在细微差异,但本文证实了在结肠癌中丙泊酚的抗肿瘤作用涉及对miR-21-5p通路的调控.这些结果表明miR-21是丙泊酚抗肿

瘤作用的关键靶点之一,提示调控miR-21表达可能是丙泊酚发挥抗肿瘤效应的机制之一.未来研究可进一步探索丙泊酚调控miR-21表达的具体分子机制,以及这一通路在更多肿瘤类型中的作用,为开发基于丙泊酚的抗肿瘤治疗策略提供更全面的参考.

PTEN是一种抑癌基因,其低表达与癌症的发生发展有关^[21].结肠癌组织中miR-21过表达会明显降低PTEN表达水平,导致结肠癌的浸润转移^[22].本文通过WB分析,发现丙泊酚处理可显著上调HCT116细胞中PTEN蛋白表达,同时抑制AKT磷酸化(p-AKT)水平.本文还发现丙泊酚处理可逆转miR-21-5p mimic对PTEN/AKT信号通路的抑制作用.为寻找miR-21在丙泊酚影响结肠癌增殖中的作用机制,我们在过表达miR-21-5p的同时检测了PTEN mRNA的表达.结果表明丙泊酚组HCT116细胞中miR-21-5p mRNA表达下降,而PTEN mRNA表达升高($P<0.05$),miR-21-5p mimic组中PTEN mRNA呈低表达($P<0.05$),丙泊酚+miR-21-5p mimic组中miR-21-5p mRNA表达显著下降,而PTEN mRNA的表达升高($P<0.05$),表明miR-21-5p可能靶向PTEN并改变其在HCT116细胞中的表达,而丙泊酚处理抑制了miR-21-5p的表达从而影响PTEN的表达.以往研究表明PTEN/AKT信号通路是调控细胞生存的主要通路,AKT磷酸化可以促进下游一系列调控细胞增殖和凋亡蛋白的功能活化,进而实现促进细胞增殖和抑制细胞凋亡的作用^[23].本文提示丙泊酚可能通过调控miR-21-5p/PTEN/AKT信号轴抑制结肠癌细胞增殖.实验结果表明,丙泊酚处理不仅显著下调miR-21-5p表达,同时上调PTEN表达并抑制AKT磷酸化水平,这一系列变化共同构成了丙泊酚抗肿瘤作用的分子基础.并且丙泊酚能够有效逆转miR-21-5p过表达对PTEN的抑制作用,证实miR-21-5p通过靶向PTEN进而调控AKT信号通路.这些发现与以往研究报道中PTEN/AKT通路在调控细胞增殖和凋亡中的作用一致,进一步阐明了丙泊酚抗肿瘤效应的具体信号转导途径.

双荧光素酶报告基因的验证实验进一步证实,miR-21-5p可特异性靶向调控PTEN基因的3'-UTR.这与Zheng等在非小细胞肺癌的研究中发现PTEN是miR-21靶基因的结果吻合^[5].本文通过转染miR-21-5p mimic成功上调miR-21-5p表达后进一步检测发现,miR-21-5p过表达可逆转丙泊酚对HCT116细胞增殖的抑制作用和PTEN蛋白表达的促进作用,说明丙泊酚可通过下调miR-21-5p进而促进其靶基因PTEN的表达,发挥抑制HCT116细胞增殖的作用,为临床研究结肠癌提供了实验基础.

不同麻醉方式可能引起血液动力学参数和凝血机制的差异,进而诱发术后并发症,为优化结肠癌手术患者的术后康复,选择合适的麻醉策略尤为关键.田进发现与七氟烷吸入相比,丙泊酚静脉麻醉对患者凝血功能影响更小^[24].林惠娟等研究发现,丙泊酚与七氟烷对结肠癌患者围术期血液流变学参数的影响程度相当,而与七氟烷相比,丙泊酚对患者凝血功能和免疫功能的抑制作用更为轻微^[25],这可能与其在促进术后恢复、降低并发症发生率方面的优势相关.本文发现丙泊酚能够显著抑制结肠癌HCT116细胞的增殖活性,这一作用可能与miR-21-5p/PTEN信号通路密切相关,未来有待进一步的动物移植瘤实验验证,并转化为临床研究,探究丙泊酚抑制miR-21表达对结肠癌患者预后的影响.

本文对miR-21-5p/PTEN调控通路的验证主要基于表达水平相关性和靶向关系确认,完整的信号通路验证将是后续研究的重点方向.虽然观察到丙泊酚处理与miR-21-5p/PTEN表达存在相关性,但要完全证实丙泊酚通过miR-21-5p直接影响PTEN的表达,未来仍需进一步通过miR-21-5p抑制剂实验验证,并检测下游AKT信号通路活性.本文还发现PTEN/AKT通路是介导丙泊酚抑癌作用的关键途径,但不排除存在其他并行机制,后续将通过miR-21-5p靶基因预测以及转录组测序筛选丙泊酚调控的其他关键基因,进一步揭示其多靶点调控网络.

参考文献:

- [1] 苏国强,周鑫,吕游. 2023年美国结肠癌、直肠癌统计数据解读及中国预防管理现状[J]. 中国医院统计, 2024, 31(3): 230-235. SU G Q, ZHOU X, LYU Y. Interpretation of colon cancer and rectal cancer statistics in the United States in 2023 and current status of preventive management in China[J]. Chinese Journal of Hospital Statistics, 2024, 31(3): 230-235. (in Chinese)
- [2] BAGHERI R, GHORBAN M, GHORBAN S. Tumor circulating biomarkers in colorectal cancer[J]. Cancer Treatment and Research Communications, 2024, 38: 100787.
- [3] 周磊,李钢. 结肠癌靶向治疗研究进展[J]. 吉林医学, 2024, 45(7): 1709-1712. ZHOU L, LI G. Research progress of targeted therapy for colon cancer[J]. Jilin Medical Journal, 2024, 45(7): 1709-1712. (in Chinese)

- [4] XIONG B, HUANG Q Y, ZHENG H D, et al. Recent advances microRNAs and metabolic reprogramming in colorectal cancer research[J]. *Frontiers in Oncology*, 2023, 13: 1165862.
- [5] ZHENG X Y, DONG L L, ZHAO S, et al. Propofol affects non-small-cell lung cancer cell biology by regulating the miR-21/PTEN/AKT pathway in vitro and in vivo[J]. *Anesthesia & Analgesia*, 2020, 131(4): 1270-1280.
- [6] DU Q, ZHANG X Z, ZHANG X, et al. Propofol inhibits proliferation and epithelial-mesenchymal transition of MCF-7 cells by suppressing miR-21 expression[J]. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2019, 47(1): 1265-1271.
- [7] LIU Z M, ZHANG J, HONG G C, et al. Propofol inhibits growth and invasion of pancreatic cancer cells through regulation of the miR-21/Slug signaling pathway[J]. *American Journal of Translational Research*, 2016, 8(10): 4120-4133.
- [8] 杨生辉, 黄琰菁, 莫紫薇, 等. 山奈酚通过调控miR21抑制非小细胞肺癌A549细胞增殖的研究[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(13): 1557-1562.
- YANG S H, HUANG Y J, MO A W, et al. Effect of kaempferol on the proliferation of non-small cell lung cancer A549 cells by regulating miR21[J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2020, 37(13): 1557-1562. (in Chinese)
- [9] 田春花, 陈冲, 吴阳, 等. LncRNA-NBAT1介导miR-21/PTEN轴调控子宫内膜癌细胞侵袭转移的机制研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2022, 44(8): 676-679.
- TIAN C H, CHEN C, WU Y, et al. The regulation mechanism of LncRNA-NBAT1 mediated miR-21/PTEN axis in the invasion and metastasis of endometrial cancer cells[J]. *Ningxia Medical Journal*, 2022, 44(8): 676-679. (in Chinese)
- [10] 于伟华. miR-21-5p靶向CHL1促进结肠腺癌发生发展及作用机制的研究[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- YU W H. The role and mechanism of miR-21-5p in the development of colon adenocarcinoma through targeting CHL1[D]. Jinan: Shandong University, 2019. (in Chinese)
- [11] PONFERRADA A R, MOLINA S R, RUIZ J C M, et al. Anesthesia and cancer: Something more than avoiding stress response[J]. *Current Gene Therapy*, 2023, 23(4): 261-275.
- [12] FENG C S, QIAN D, CHEN C L. A meta-analysis and systematic review of propofol on liver ischemia-reperfusion injury protection during hepatocellular carcinoma anesthesia surgery[J]. *Annals of Palliative Medicine*, 2021, 10(6): 6726-6735.
- [13] EDEN C, ESSES G, KATZ D, et al. Effects of anesthetic interventions on breast cancer behavior, cancer-related patient outcomes, and postoperative recovery[J]. *Surgical Oncology*, 2018, 27(2): 266-274.
- [14] 韩俊, 赵静, 张立群. 丙泊酚调控miR-133a/SOX4表达对结直肠癌HCT116细胞增殖凋亡的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2019, 11(3): 238-244.
- HAN J, ZHAO J, ZHANG L Q. Propofol inhibits the HCT116 cell proliferation and promotes apoptosis of HCT116 cells by regulating the expression of microRNA-133a/SOX4[J]. *Journal of Molecular Diagnostics and Therapy*, 2019, 11(3): 238-244. (in Chinese)
- [15] YAO L X, ZHAI W, JIANG Z M, et al. The inhibitory effects of propofol on colorectal cancer progression through the NF- κ B/HIF-1 α signaling pathway[J]. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2024, 24(11): 878-888.
- [16] 梁伟华, 蒋森. 丙泊酚减低EZH2对miR-34a抑制效应与肠癌细胞增殖侵袭能力变化的研究[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(10): 1191-1195.
- LIANG W H, JIANG M. Relationship between propofol reducing inhibitory effect of EZH2 on miR-34a and proliferation, invasion of colorectal cancer cells[J]. *Shaanxi Medical Journal*, 2022, 51(10): 1191-1195. (in Chinese)
- [17] 李娜, 齐庆岭, 史绍鼎. 丙泊酚对结直肠癌细胞恶性表型的影响及其炎症机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(5): 544-546.
- LI N, QI Q L, SHI S N. Effect of propofol on malignant phenotype of colorectal cancer cells and its inflammation mechanism[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2020, 36(5): 544-546. (in Chinese)
- [18] 张博. 麻醉药物丙泊酚通过铁死亡促进肿瘤远处转移的机制探究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- ZHANG B. The mechanism of anesthetic propofol promoting distant cancer metastasis through ferroptosis[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2023. (in Chinese)
- [19] IONESCU V A, GHEORGHE G, BACALBASA N, et al. Colorectal cancer: From risk factors to oncogenesis[J]. *Medicina*, 2023, 59(9): 1646.
- [20] SABARIMURUGAN S, MADHAV M R, KUMARASAMY C, et al. Prognostic value of microRNAs in stage II colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 2020, 24: 15-30.
- [21] 曾芳, 黎运呈, 杨祥康, 等. 干扰miR-21靶向调控PCDC4、PTEN和TPM1抑制肝癌细胞增殖和侵袭能力[J]. *中国卫生检验*

杂志, 2019, 29(19): 2316-2320.

ZENG F, LI Y C, YANG X K, et al. Inhibition of miR-21 inhibits proliferation and invasion of liver cancer cells by targeting PDCD4, PTEN and TPM1[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2019, 29(19): 2316-2320. (in Chinese)

- [22] 刘洁, 彭微, 刘怀, 等. miR-21作用于PTEN与结肠癌化疗疗效关系[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(7): 1040-1042.

LIU J, PENG W, LIU H, et al. The relationship between the effect of microRNA-21 on PTEN and the efficacy of chemotherapy in colon cancer[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2020, 33(7): 1040-1042. (in Chinese)

- [23] QIAN X, LI X J, SHI Z M, et al. PTEN suppresses glycolysis by dephosphorylating and inhibiting autophosphorylated PGK1[J]. Molecular Cell, 2019, 76(3): 516-527.

- [24] 田进. 丙泊酚静脉麻醉及七氟烷吸入在结肠癌根治术患者中的应用效果和对APTT的影响研究[J]. 中外医疗, 2023(34): 119-122.

TIAN J. Study on the effect of application of propofol intravenous anesthesia and sevoflurane inhalation in patients undergoing radical colon cancer surgery and the impact on APTT[J]. China & Foreign Medical Treatment, 2023(34): 119-122. (in Chinese)

- [25] 林惠娟, 刘建东, 陈秋霞, 等. 丙泊酚静脉麻醉与七氟烷吸入对结肠癌根治术患者凝血功能及免疫功能的影响[J]. 西部医学, 2023, 35(11): 1657-1661.

LIN H J, LIU J D, CHEN Q X, et al. Effects of propofol intravenous anesthesia and sevoflurane inhalation on coagulation and immune function in patients undergoing radical resection of colon cancer[J]. Medical Journal of West China, 2023, 35(11): 1657-1661. (in Chinese)

责任编辑: 张自强