

· 实验研究 ·

右美托咪定对胃腺癌 SGC-7901 细胞生长和转移的影响

童建华 姬宁宁 段满林 周志强 夏明 徐建国

【摘要】目的 观察不同浓度右美托咪定对胃腺癌 SGC-7901 细胞增殖、迁移和侵袭的影响。**方法** 人胃腺癌 SGC-7901 细胞接种于培养板培养 24 h, 随机分为五组: 对照组(C 组)、右美托咪定 312.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 组(D1 组)、右美托咪定 625 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 组(D2 组)、右美托咪定 1 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 组(D3 组)和右美托咪定 2 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 组(D4 组)。分别用不同浓度右美托咪定处理胃癌 SGC-7901 细胞 48 h 后, 采用 CCK-8 法、Transwell 法检测细胞增殖、侵袭和迁移。**结果** 与 C 组比较, D1、D2、D3 和 D4 组 SGC-7901 细胞活力差异无统计学意义。D1、D2、D3 和 D4 组 SGC-7901 细胞迁移能力明显高于 C 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且呈剂量依赖性; D1、D2、D3 和 D4 组 SGC-7901 细胞侵袭能力明显高于 C 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且呈剂量依赖性。**结论** 右美托咪定可促进人胃癌细胞 SGC-7901 侵袭和迁移, 对其增殖无明显影响。

【关键词】 右美托咪定; 胃癌; 增殖; 迁移; 侵袭

Effect of dexmedetomidine on proliferation, migration and invasion of human gastric cancer SGC-7901 cells TONG Jianhua, JI Ningning, DUAN Manlin, ZHOU Zhiqiang, XIA Ming, XU Jianguo. Department of Anesthesiology, Zhongda Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China

Corresponding author: XIA Ming, Email: xiaming1980@zshmu.edu.cn

【Abstract】Objective To observe different behavior of proliferation, migration and invasion of SGC-7901 cells when exposed to dexmedetomidine of different concentrations. **Methods** Human gastric cancer cells SGC-7901 were inoculated on culture plate for 24 h, then were randomly divided into 5 groups: control group (group C), dexmedetomidine 312.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ group (group D1), dexmedetomidine 625 $\mu\text{g}/\text{ml}$ group (group D2), dexmedetomidine 1 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ group (group D3), dexmedetomidine 2 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ group (group D4). Each group was medicated and incubated for 48 h, then the cell proliferation, migration and invasion immediately were detected by CCK-8 and Transwell. **Results** SGC-7901 cell viability of groups D1, D2, D3 和 D4 had no significant difference compared with that of group C. The invasion ability and migration ability of SGC-7901 cells in groups D1, D2, D3 and D4 were significantly higher than those in group C ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Dexmedetomidine can promote migration and invasion of SGC-7901 cells.

【Key words】 Dexmedetomidine; Gastric cancer; Proliferation; Migration; Invasion

右美托咪定是 α_2 肾上腺素受体激动药, 已广泛应用于无痛胃肠镜操作的辅助镇静镇痛^[1], 其用于潜在恶性消化道肿瘤的安全性逐渐引起了麻醉学者的关注。胃癌是国内高发的消化道恶性肿瘤之一, 胃癌的复发和转移仍然是胃癌患者死亡的主要原因。本实验拟通过离体细胞实验观察不同浓度右美托咪定对胃癌 SGC-7901 细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 为临床提供参考。

材料与方 法

实验材料与试剂 细胞株 SCG-7901 细胞株购自中科院上海细胞库; RPMI1640 细胞培养基、小牛血清、胰蛋白酶; CCK-8; 人工重建基底膜材料 Matrigel; 孔径为 0.8 μm 的 Transwell 小室; 结晶紫。右美托咪定注射液(批号: 13110132)。

细胞培养与分组 人胃癌 SGC-7901 细胞接种于培养板(每组 3 孔), 培养 24 h 后, 随机分为五组: 生理盐水对照组(C 组)、右美托咪定 312.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 组(D1 组)、右美托咪定 625 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 组(D2 组)、右美托咪定 1 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 组(D3 组)和右美托咪定

作者单位: 210009 南京市, 东南大学附属中大医院麻醉科(童建华); 徐州医科大学江苏省麻醉学重点实验室 徐州医科大学附属医院麻醉科(姬宁宁、夏明); 解放军南京总医院麻醉科(段满林、周志强、徐建国)

通信作者: 夏明, Email: xiaming1980@zshmu.edu.cn

2 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 组(D4 组)。SCG7901 细胞置于含有 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基中,于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的培养箱中培养,常规消化传代。取对数生长期细胞以 $5 \times 10^4/\text{ml}$ 浓度接种于 96 孔板,每孔 100 μl ,分别用右美托咪定 312.5、625、1 250、2 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 处理 48 h。

细胞活力的检测 取对数生长期的 SCG7901 细胞,以 $5 \times 10^4/\text{ml}$ 浓度接种于 96 孔板,每孔 100 μl ,右美托咪定处理 48 h 后,加入 10 μl CCK-8,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 4 h 后,酶标仪 460 nm 条件下检测 OD 值。

Transwell 迁移和侵袭实验 用 Matrigel 胶 50 μg 包被 Transwell 小室底部膜的内表面,送入细胞培养箱成胶 1 h(迁移实验不需 Matrigel 胶)。取 100 μl 细胞悬液于 Transwell 小室的上室,下室加入 600 μl 含 20% 胎牛血清的培养基。每组 3 个复空,37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养 24 h。取出小室,4% 甲醛固定 10 min;PBS 洗涤两次,每次 3 min;结晶紫染色 10 min;PBS 洗涤两次,每次 3 min;显微镜下观察,拍照;33% 乙酸洗脱结晶紫,酶标仪 570 nm 条件下检测 OD 值。

统计分析 采用 SPSS 12.0 统计软件进行分析,正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

五组 SGC-7901 细胞活力差异无统计学意义(图 1)。

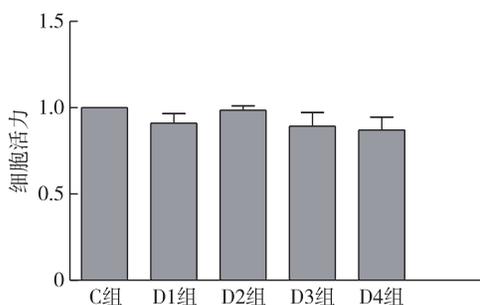
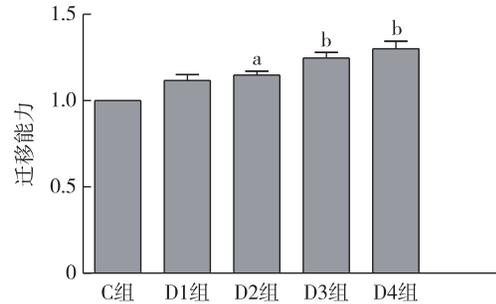


图 1 五组 SGC-7901 细胞活力的比较

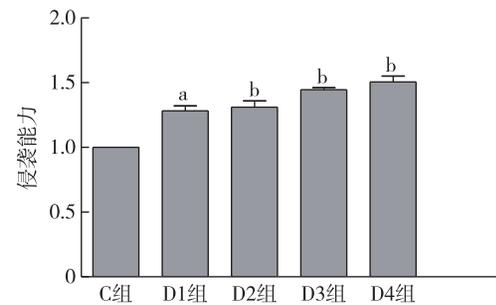
D₁、D₂、D₃ 和 D₄ 组迁移能力明显强于 C 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且呈剂量依赖性(图 2)。

D₁、D₂、D₃ 和 D₄ 组侵袭能力明显强于 C 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且呈剂量依赖性(图 3)。



注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

图 2 五组 SGC-7901 细胞迁移能力的比较



注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

图 3 五组 SGC-7901 细胞侵袭能力的比较

讨 论

麻醉药物与肿瘤细胞的直接作用对肿瘤细胞生长和转移的影响近年来颇受重视。本实验使用临床相关剂量的右美托咪定对胃癌细胞 SGC-7901 的增殖、迁移和侵袭的影响进行研究。

右美托咪定选择性强, $\alpha_1 : \alpha_2$ 受体兴奋比值为 1 : 1 600,有镇静、镇痛、抗焦虑、抑制交感神经活性等药理作用且具有无呼吸抑制、稳定围术期血流动力学等特点。本课题组前期研究表明右美托咪定鞘内注射用于晚期癌痛治疗具有良好效果^[2]。既往实验研究表明右美托咪定对肿瘤细胞生长和转移的影响不尽相同。曾焱等^[3]报道 1 000、100、10、1、0.1 ng/ml 右美托咪定对乳腺癌细胞的增殖、凋亡和迁移均无明显影响,但其选择的浓度与临床相关作用浓度有较大差距。阿根廷学者最早发现 α 受体激动药可促进 α 受体高表达的乳腺癌细胞株的生长和转移^[4]。本课题组也在前期研究中发现 0.01、0.1 和 1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的右美托咪定可以剂量依赖性地促进三阴性乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 的生长和转移,其机制为激活乳腺癌细胞 MDA-MB-231 表面高表达的 α_2 受体介导的 ERK 通路^[5]。这些研究提示,

对于高表达 α 受体的肿瘤细胞,右美托咪定可能会促进肿瘤细胞的生长和转移,因此在此类肿瘤患者中的使用理论上应该受到限制。

本实验选择了临床常见的中分化胃腺癌细胞株 SGC-7901,发现右美托咪定对其侵袭和迁移均有显著的促进作用,尽管目前尚无文献报道 SGC-7901 细胞表面高表达 α_2 受体,但本实验提示右美托咪定对此类型的胃癌患者的使用具有潜在的风险,而曾涟等^[6]发现 1 000、100、10、1、0.1 ng/ml 右美托咪定对高分化胃腺癌 MGC-803 细胞株的增殖无显著影响,这可能与其浓度未达到临床相关浓度有关。既往对乳腺癌细胞的研究表明同一麻醉药对于同一组织类型肿瘤不同病理分型和不同分化程度的细胞株的影响亦不相同,而对于在无痛胃肠镜及超声内镜检查中可能遇到的肠癌、胰腺癌等常见消化道肿瘤,右美托咪定的安全性也有待进一步研究。在肿瘤患者的临床麻醉与镇痛的实践中,麻醉药物和麻醉方法的选择仍需探索。

综上所述,右美托咪定可促进人胃癌 SGC-7901 细胞侵袭和迁移,对细胞增殖能力无明显影

响,其是否通过 α_2 受体机制产生作用有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 梅莉,赵国栋.右美托咪定复合丙泊酚用于老年患者胃镜检查术麻醉的效果.中华麻醉学杂志,2013,33(6):680-682.
- [2] Liu HJ, Gao XZ, Liu XM, et al. Effects of intrathecal dexmedetomidine on spinal morphine analgesia in refractory cancer pain patients. J Palliat Med, 2014, 17(7): 837-840.
- [3] 曾涟,阳丽云,莫浪平,等.右美托咪定对 MCF-7 乳腺癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响.临床麻醉学杂志,2014,30(1):74-76.
- [4] Bruzzone A, Pinero CP, Castillo LF, et al. Alpha2-Adrenoceptor action on cell proliferation and mammary tumour growth in mice. Br J Pharmacol, 2008, 155(4): 494-504.
- [5] Xia M, Ji NN, Duan ML, et al. Dexmedetomidine regulate the malignancy of breast cancer cells by activating α_2 -adrenoceptor/Erk signaling pathway. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(16): 3500-3506.
- [6] 曾涟,阳丽云.体外右美托咪定对 MGC-803 胃癌细胞增殖的影响.中国医学创新,2015,12(36):1-4.

(收稿日期:2016-12-28)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》中英文摘要撰写规范

论著文章须有中、英文摘要,内容必须包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusion)四个部分,目的主要是回答为什么进行此项研究,说明提出问题的理由,表明研究的范围和重要性。方法中应简要说明研究课题的基本设计,所用的原理,条件,对象,材料,设备,如何分组对照,研究范围精确度,观察的指标等。结果部分应写出本研究的主要数据,被确定的关系,观察结果,得到的效果,有何新发现。结论是结果内容的升华,是由结果推论而出,是结果的分析,研究的比较,评价,应用,假设,启发,建议及预测等。摘要应具有独立性,即不阅读全文就能获得必要的信息,采用第三人称撰写,不用“本文”、“作者”等主语,不加评论和解释,摘要中首次出现的缩略语、代号等,非公认公知者,须注明全称。考虑篇幅的限制,中文摘要可简略些,一般 300~500 字左右,英文摘要与中文摘要原则上相对应,考虑到国外读者的需要,可更详细,一般 500 个实词左右。英文摘要尚应包括文题(仅第一个字母大写)、所有作者姓名(姓在前,名在后;姓全大写,名字仅首字母大写)、第一作者单位名称和科室、所在城市名、邮政编码及国名。