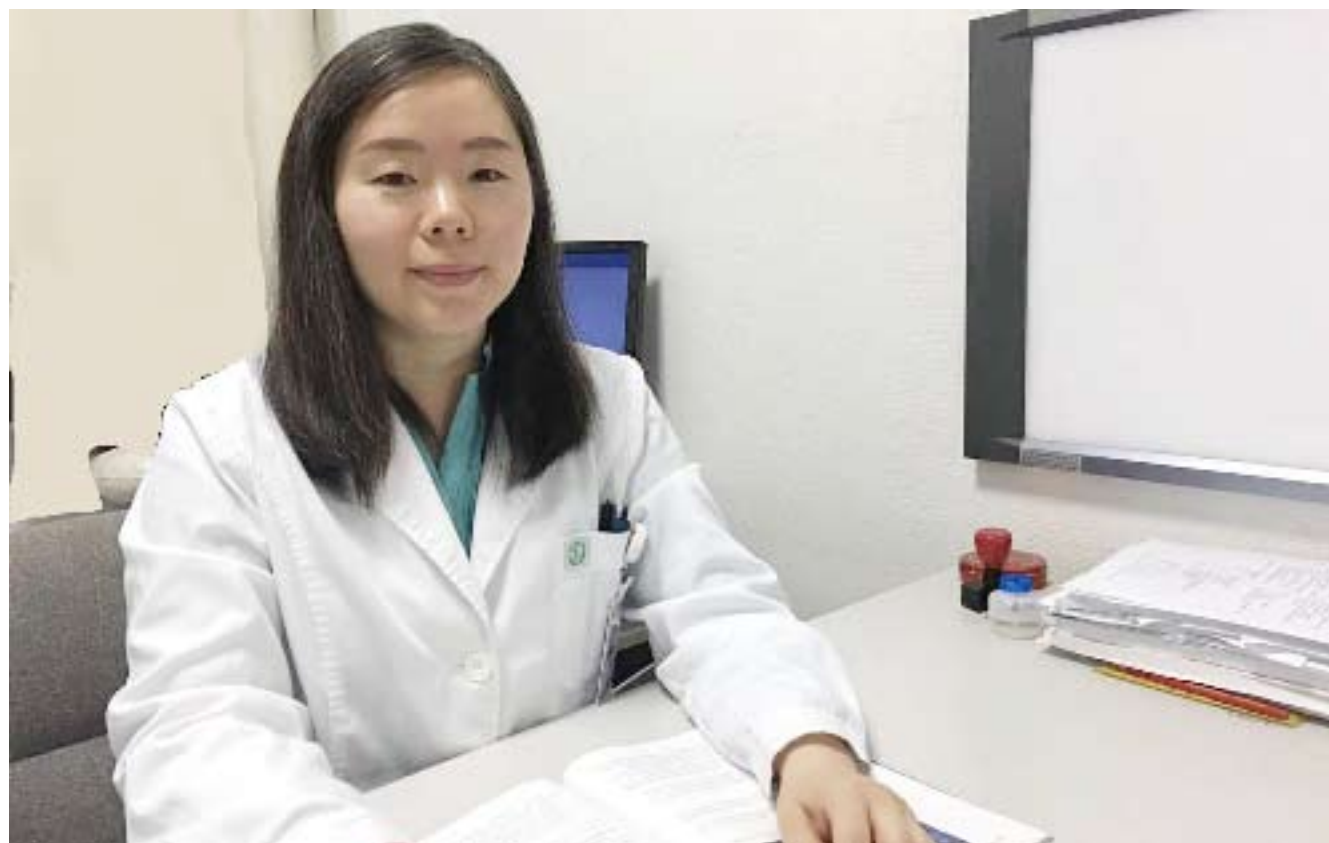


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 4 月 28 日 第 27 卷 第 8 期 (Volume 27 Number 8)



8/2019

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



基础研究

- 477 姜黄素调节miR-133a表达对肝癌细胞迁移和侵袭的影响
袁洪波, 孟佩盈, 戚柳杰
- 485 不同浓度¹³¹I-ELP近距离放射治疗兔VX2肝癌模型的实验研究
李茜, 刘欣培, 王多伟, 申一鸣, 贾强, 刘文天
- 494 miR-181a-5p调控LIF的表达调节胰腺腺泡细胞凋亡的分子机制
龚倩倩, 陈铁江

临床研究

- 503 超声造影在射频消融治疗常规超声不显示原发性肝细胞癌中的临床应用价值
周华玲, 唐潮浪
- 509 根据*H. pylori*培养药敏治疗*H. pylori*感染无效患者危险因素分析
朱德斌, 吴金明

文献综述

- 515 细胞外囊泡在肝纤维化诊治中的研究进展
赵佳伟, 王玉刚, 施敏
- 521 肠神经胶质细胞形态学研究方法进展
许英, 谢明征

会议纪要

- 527 2019年第28届亚太肝病研究学会年会纪要
朱传武

临床实践

- 530 动态三维超声造影评估原发性肝细胞癌射频消融后的近期疗效
张丹, 周华玲, 唐潮浪

病例报告

- 535 ERCP处理Caroli's病合并胆道感染: 1例案例报告和文献综述
梅剑锋, 王征, 张筱凤, 陆磊

消 息

- 484 《世界华人消化杂志》修回稿须知
402 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
508 《世界华人消化杂志》正文要求
514 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
526 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

杨薇, 北京大学肿瘤医院主任医师, 教授. 北京大学医学部博士毕业, 美国哈佛医学院博士后. 以“影像引导射频治疗肝癌的精准治疗方案”为研究主线, 在肝癌的早期诊断, 胸肺肿瘤超声诊断, 射频消融与纳米靶向载药的联合治疗机制及临床转化方面进行系列创新性研究. 发表学术论文145篇, 以第一或责任作者发表SCI论文25篇. 主持国家级及北京市课题9项. 获得北京市科学技术二等奖2项, 北京市高层次创新创业领军人才以及国际学术奖励4项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-04-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

巴伊世登出版有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 8 Apr 28, 2019

BASIC RESEARCH

- 477 Curcumin up-regulates miR-133a expression to inhibit hepatocellular carcinoma cell migration and invasion
Yuan HB, Meng PY, Qi LJ
- 485 Brachytherapy using elastin-like polypeptide with different concentration of ^{131}I for treatment of VX2 liver tumor in rabbits
Li Q, Liu XP, Wang DW, Shen YM, Jia Q, Liu WT
- 494 MiR-181a-5p down-regulates LIF expression to inhibit apoptosis of pancreatic acinar cells
Gong QQ, Chen TJ

CLINICAL RESEARCH

- 503 Clinical value of contrast-enhanced ultrasound in radiofrequency ablation for primary hepatocellular carcinoma undetectable by conventional ultrasound
Zhou HL, Tang CL
- 509 Risk factors for treatment ineffectiveness in patients with *H. pylori* infection undergoing eradication treatment according to drug susceptibility testing results
Zhu DB, Wu JM

REVIEW

- 515 Role of extracellular vesicles in diagnosis and treatment of liver fibrosis.
Wang YG, Shi M
- 521 Advances in morphologic study of enteric glial cells
Xu Y, Xie MZ, Liang GG

Conference Summary

- 527 Summary of the 28th annual conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver
Zhu CW

CLINICAL PRACTICE

- 530 Evaluation of short-term efficacy of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma by dynamic three-dimensional contrast-enhanced ultrasound
Zhang D, Zhou HL, Tang CL

CASE REPORT

- 535 ERCP for treatment of Caroli's disease complicated with biliary infection: A case report and review of the literature
Mei JF, Wang Z, Zhang XF, Lu L

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 8 Apr 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei Yang, Chief Physician, Professor of Peking University Cancer Hospital, 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 28, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

姜黄素调节miR-133a表达对肝癌细胞迁移和侵袭的影响

袁洪波, 孟佩盈, 戚柳杰

袁洪波, 孟佩盈, 戚柳杰, 诸暨市中心医院内二科 浙江省诸暨市 311800

袁洪波, 主治医师, 主要从事内科疾病的研究.

作者贡献分布: 由袁洪波与孟佩盈设计; 研究过程由袁洪波、孟佩盈及戚柳杰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由戚柳杰提供; 数据分析由孟佩盈与戚柳杰完成; 本论文写作由袁洪波、孟佩盈及戚柳杰完成.

通讯作者: 袁洪波, 主治医师, 311800, 浙江省诸暨市暨阳街道朱公路98号, 诸暨市中心医院内二科. m13838734866@163.com
电话: 0575-87212422

收稿日期: 2019-01-25

修回日期: 2019-02-27

接受日期: 2019-03-15

在线出版日期: 2019-04-28

Curcumin up-regulates miR-133a expression to inhibit hepatocellular carcinoma cell migration and invasion

Hong-Bo Yuan, Pei-Ying Meng, Liu-Jie Qi

Hong-Bo Yuan, Pei-Ying Meng, Liu-Jie Qi, Second Department of Internal Medicine, Zhuji Central Hospital, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hong-Bo Yuan, Chief Physician, Second Department of Internal Medicine, Zhuji Central Hospital, 98 Zhugong Road, Jiyang Street, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China. m13838734866@163.com

Received: 2019-01-25

Revised: 2019-02-27

Accepted: 2019-03-15

Published online: 2019-04-28

Abstract

BACKGROUND

Curcumin has a good inhibitory effect on the occurrence and development of many kinds of tumors,

including hepatocellular carcinoma, but its anti-hepatocellular carcinoma mechanism is not completely clear. Some studies have found that curcumin can inhibit the proliferation and metastasis of gastric cancer cells by regulating the expression of miR-133a. The low expression of miR-133a in hepatocellular carcinoma has been confirmed by data, but whether curcumin regulated expression of miR-133a plays an anti-hepatocellular carcinoma role is not clear.

AIM

To investigate the effect of curcumin on the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells and explore the underlying mechanism by detecting the expression of miR-133a.

METHODS

After treatment of liver cancer SMMC-7721 cells with curcumin (0, 10, and 20 $\mu\text{mol/L}$) for 48 h, cell viability was detected by MTT assay, cell migration and invasion were measured by transwell assay, and the expression of miR-133a in the cells was detected by RT-PCR. The expression of miR-133a in normal liver LO2 cells and hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells was detected by RT-PCR. After transfection with miR-133a analogue to SMMC-7721 cells, the effect of miR-133a on migration and invasion of cells before and after curcumin treatment was detected by transwell assay.

RESULTS

Curcumin effectively inhibited SMMC-7721 cell viability (10 $\mu\text{mol/L}$ curcumin: 0.71 ± 0.07 vs 1.02 ± 0.09 ; 20 $\mu\text{mol/L}$: 0.45 ± 0.05 vs 1.02 ± 0.09), migration (52.32 ± 5.48 vs 121.43 ± 12.35), and invasion (46.33 ± 5.38 vs 109.25 ± 10.75) and increased miR-133a expression (10 $\mu\text{mol/L}$ curcumin: 1.62 ± 0.11 vs 1.00 ± 0.09 ; 20 $\mu\text{mol/L}$: 2.96 ± 0.25 vs 1.00 ± 0.09). Compared with LO2 cells, the expression level of miR-133a (0.32 ± 0.03 vs 1.03 ± 0.08) in SMMC-7721 cells was

decreased obviously. After increasing the expression of miR-133a, the migration (32.84 ± 3.95 vs 96.35 ± 9.08) and invasion (42.75 ± 5.06 vs 119.32 ± 11.71) of SMCC-7721 cells were significantly decreased, and the inhibitory effect of curcumin on migration (29.6 ± 3.32 vs 134.62 ± 13.41) and invasion (31.86 ± 4.05 vs 129.73 ± 12.74) of SMCC-7721 cells was enhanced.

CONCLUSION

Curcumin can inhibit the migration and invasion of hepatoma cells by up-regulating the expression of miR-133a.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer; Curcumin; miR-133a; Migration; Invasion

Yuan HB, Meng PY, Qi LJ. Curcumin up-regulates miR-133a expression to inhibit hepatocellular carcinoma cell migration and invasion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(8): 477-484
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i8/477.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i8.477>

摘要

背景

姜黄素对包括肝癌在内的多种肿瘤的发生发展表现出较好的抑制作用,但其抗肝癌的作用机制尚不完全清晰。有研究发现,姜黄素可通过调控miR-133a表达抑制胃癌细胞增殖和转移;miR-133a在肝癌中低表达的结果已有数据证实,但姜黄素是否介导miR-133a表达发挥抗肝癌的作用并不清楚。

目的

探讨姜黄素调节miR-133a表达对肝癌细胞迁移和侵袭的影响。

方法

以姜黄素(0、10、20 $\mu\text{mol/L}$)处理肝癌SMMC-7721细胞48 h后,MTT法检测细胞活力,Transwell小室检测细胞的迁移和侵袭;RT-PCR检测细胞中miR-133a表达。采用RT-PCR检测正常肝LO2细胞和肝癌SMMC-7721细胞中miR-133a表达;将miR-133a模拟物转染至SMMC-7721细胞后,Transwell小室检测miR-133a对姜黄素作用前后细胞迁移和侵袭的影响。

结果

姜黄素能够有效抑制SMMC-7721细胞活力(10 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素存活率: 0.71 ± 0.07 vs 1.02 ± 0.09 ; 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素存活率: 0.45 ± 0.05 vs 1.02 ± 0.09)、迁移(52.32 ± 5.48 vs 121.43 ± 12.35)和侵袭(46.33 ± 5.38 vs 109.25

± 10.75),上调miR-133a表达(10 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素: 1.62 ± 0.11 vs 1.00 ± 0.09 ; 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素: 2.96 ± 0.25 vs 1.00 ± 0.09);与LO2细胞相比,SMCC-7721细胞中miR-133a的表达水平明显降低(0.32 ± 0.03 vs 1.03 ± 0.08);上调miR-133a表达后,SMCC-7721细胞的迁移(32.84 ± 3.95 vs 96.35 ± 9.08)和侵袭(42.75 ± 5.06 vs 119.32 ± 11.71)能力均明显减弱,同时姜黄素对SMCC-7721细胞迁移(29.6 ± 3.32 vs 134.62 ± 13.41)和侵袭(31.86 ± 4.05 vs 129.73 ± 12.74)的抑制作用增强。

结论

姜黄素可通过上调miR-133a表达抑制肝癌细胞的迁移和侵袭。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 姜黄素; miR-133a; 迁移; 侵袭

核心提要: 姜黄素可抑制肝癌SMCC-7721细胞活力、侵袭和迁移,同时上调miR-133a表达;采用脂质体法转染miR-133a模拟物上调miR-133a表达后,SMCC-7721细胞的侵袭和迁移能力明显减弱,并能够与姜黄素协调起到抑制SMCC-7721细胞侵袭和迁移的作用。

袁洪波, 孟佩盈, 戚柳杰. 姜黄素调节miR-133a表达对肝癌细胞迁移和侵袭的影响. *世界华人消化杂志* 2019; 27(8): 477-484

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i8/477.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i8.477>

0 引言

有“癌中之王”之称的肝癌是临床上最为常见的恶性肿瘤,术后的复发和转移是影响肝癌治疗的重要因素,如何抑制肝癌的复发和转移提高患者的生存率是临床上的一大难题。除传统的手术治疗外,放疗和化疗的治疗并不理想,往往会伴有毒副作用的产生,慢慢地安全有效的中药及其成分逐渐进入人们的视野。姜黄素是一种具有抗氧化、抗炎、降血脂和抗肿瘤等活性的多酚类化合物,其抗肿瘤的作用备受学者们的关注。越来越多的研究^[1-3]发现,姜黄素对胃癌、食管癌和乳腺癌等多种肿瘤的发生发展均具有较好的抑制作用。近年来有研究^[4]报道,姜黄素可通过调控miR-133a表达干预胃癌细胞增殖和转移。研究^[5,6]已证实,miR-133a在肝癌中低表达,姜黄素可抑制肝癌细胞生长和转移,但其有无调控miR-133a表达发挥抗肿瘤的作用并不清楚。因此,本研究通过体外细胞实验旨在探讨miR-133a在姜黄素抑制肝癌细胞迁移和侵袭中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 肝癌细胞系SMMC-7721和正常肝细胞系LO2购于中科院上海细胞库。RPMI1640培养基购于美国Gibco公司, 人工基底膜Matrigel、MTT试剂和姜黄素均购于美国Sigma公司, Trizol试剂购于美国LIFE公司, miR-133a模拟物及阴性对照购自上海吉玛公司。逆转录试剂盒购于大连宝生物公司, Transwell小室(孔径8 μm)购于美国Coster公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 采用含100 mL/L胎牛血清、100 U/mL青霉素和0.1 mg/mL链霉素的RPMI1640培养基, 在5%CO₂的37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱内常规培养SMMC-7721和LO2细胞。定期观察, 每3 d换液一次。当细胞汇合度达85%以上时, 加入0.25%胰蛋白酶消化传代。收集对数生长期的细胞进行实验。

1.2.2 RT-PCR检测: 在收集到的SMMC-7721和LO2细胞中加入Trizol试剂提取总RNA, 并采用紫外分光光度计测定总RNA的浓度。以逆转录试剂盒合成cDNA后, 以此为模板配置20 μL 反应体系, 上PCR仪进行扩增。反应条件: 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性5 min, (95 $^{\circ}\text{C}$ 变性30 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 退火30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸30 s) \times 35个循环。其中, miR-133a(上游: 5'-GCCAAGCTGGTAAA-ATGGAA-3'和下游: 5'-TATGGTTTGTGACGACTGTGTGAT-3')和内参U6(上游: 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'和下游: 5'-AACGCTTCACGAATTTGCG-3')引物序列由上海生工生物合成。以 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算SMMC-7721和LO2细胞中miR-133a的相对表达量。

1.2.3 MTT检测: 取96孔细胞板, 将对数生长期的SMMC-7721细胞以每孔200 μL (细胞浓度为 5×10^5 个/mL)进行接种。置于细胞培养箱中培养过夜, 次日将细胞随机分为三组: 对照组(0 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素)、10 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理组和20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理组。另设无细胞的空白组。按照分组, 分别给药处理。48 h后, 每孔中加入20 μL MTT溶液, 于培养箱内孵育4 h后, 加入二甲基亚砷震荡反应至紫色结晶完全溶解。采用酶标仪选用490 nm检测波长检测各孔的吸光度值, 根据公式: 细胞存活率 = $100\% \times (\text{药物处理组OD值} - \text{空白组OD值}) / (\text{对照组OD值} - \text{空白组OD值})$ 计算SMMC-7721细胞的存活率。并采用RT-PCR检测各组细胞中miR-133a的相对表达水平。

1.2.4 Transwell小室检测: 收集上述对照组和20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理组的细胞, 以胰蛋白酶消化, 加无血清培养基重悬细胞, 调整细胞浓度为 5×10^5 个/mL。细胞迁移实验: 取Transwell小室, 于上室中加入200 μL 制备的对

照组和20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理组细胞悬液, 下室中加入600 μL 含血清的RPMI1640培养基, 置于培养箱内培养24 h后, 取出小室, 以磷酸缓冲液洗涤后, 小心擦去上室的细胞。以甲醛于4 $^{\circ}\text{C}$ 下固定15 min, 磷酸缓冲液洗涤后, 再以结晶紫染色30 min。以磷酸缓冲液洗涤后, 晾干。于倒置显微镜下, 选取5个视野观察细胞的个数即侵袭细胞数, 并拍照, 结果以均值表示。细胞侵袭实验: 首先以Matrigel基质胶包被Transwell小室, 风干成胶后, 以无血清的培养基封闭30 min, 其他操作均与细胞迁移实验相同。实验重复3次。

1.2.5 细胞转染: 取6孔细胞板, 以每孔 2×10^5 个细胞进行接种。置于孵箱中常规培养, 待细胞密度达85%以上时, 进行瞬时转染。实验随机分为阴性对照(miR-NC)组和miR-133a组, 根据LipofectamineTM2000转染试剂说明书步骤分别将miR-NC和miR-133a模拟物转染至SMMC-7721细胞中, 孵育6 h后, 换液继续培养。培养48 h后, 检测各组细胞的迁移和侵袭情况。另取一个6孔细胞板, 以每孔 2×10^5 个细胞进行接种, 置于孵箱中常规培养, 待细胞密度达85%以上时, 进行瞬时转染。将细胞随机分为对照组(未做任何处理)、姜黄素组(以20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理48 h)、姜黄素+阴性对照组(转染miR-NC后, 以20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理48 h)和姜黄素+miR-133a组(转染miR-133a模拟物后, 以20 μM 姜黄素处理48 h)。按照如上分组分别进行转染和姜黄素处理后, 检测各组细胞的迁移和侵袭情况。

统计学处理 数据以mean \pm SD形式表示, 采用SPSS 22.0进行统计学分析, 三组组间数据采用单因素方差分析, 方差齐性采用SNK-q检验, 两组组间采用独立样本t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 姜黄素抑制肝癌SMMC-7721细胞的活力 姜黄素(0、10、20 $\mu\text{mol/L}$)处理48 h, MTT检测细胞活力, 结果见图1。与对照组(0 $\mu\text{mol/L}$)相比, 10、20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理组的细胞存活率均明显降低($P<0.05$), 且在20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素作用下SMMC-7721细胞活力的抑制效果最强。

2.2 姜黄素抑制SMCC-7721细胞的迁移和侵袭 采用Transwell小室分别检测20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理后, SMMC-7721细胞迁移和侵袭能力的变化, 结果见图2。与对照组相比, 姜黄素处理后, SMMC-7721细胞的迁移个数和侵袭个数均明显减少($P<0.05$)。

2.3 姜黄素促进肝癌SMCC-7721细胞中miR-133a的

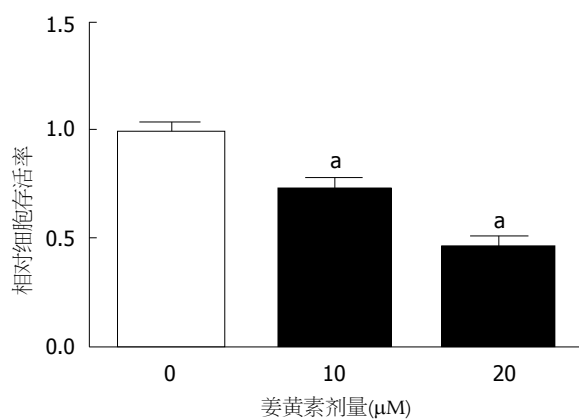


图 1 不同浓度的姜黄素对肝癌SMMC-7721细胞活力的影响. ^a $P<0.05$, 与0 μmol/L组相比.

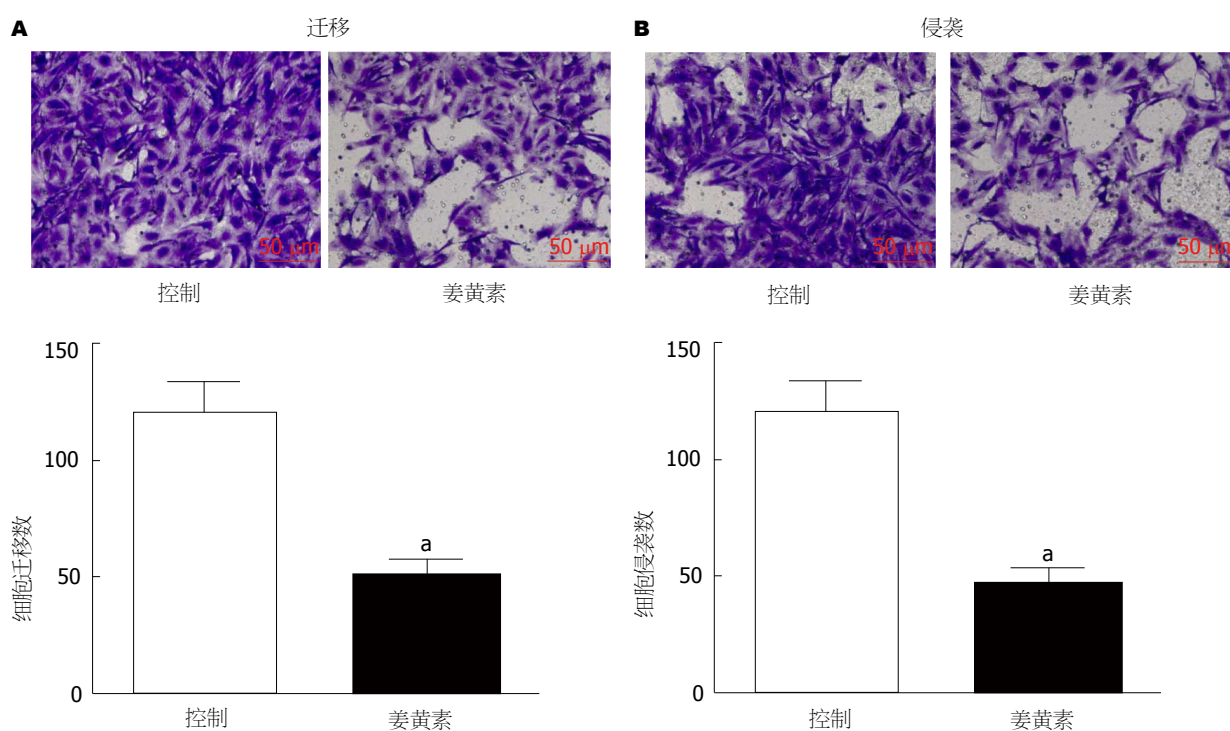


图 2 姜黄素对SMCC-7721细胞迁移和侵袭的影响. A: 细胞迁移结果; B: 细胞侵袭结果. ^a $P<0.05$, 与对照组相比. 放大倍数: 200 ×.

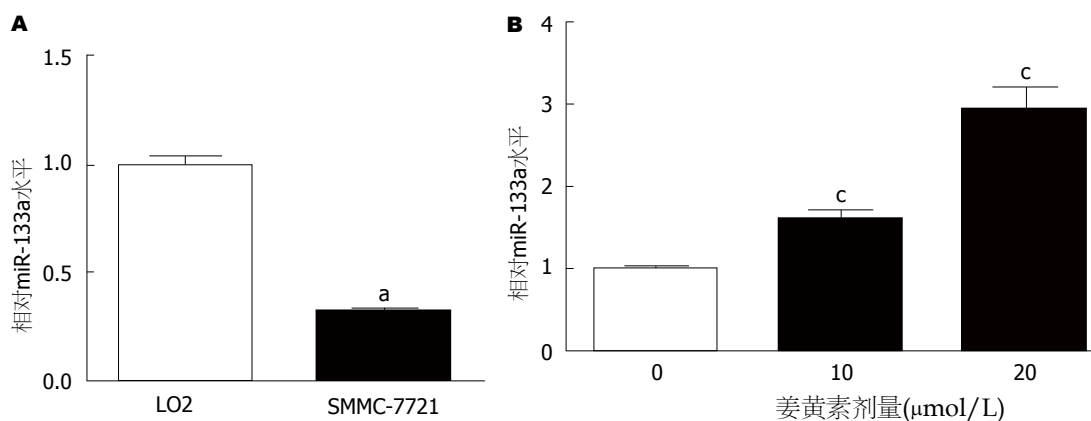


图 3 姜黄素对SMCC-7721细胞中miR-133a表达的影响. A: 正常肝LO2细胞和肝癌SMCC-7721细胞中miR-133a表达, ^a $P<0.05$, 与LO2细胞相比; B: 姜黄素处理后, SMCC-7721细胞中miR-133a表达, ^c $P<0.05$, 与0 μmol/L组相比.

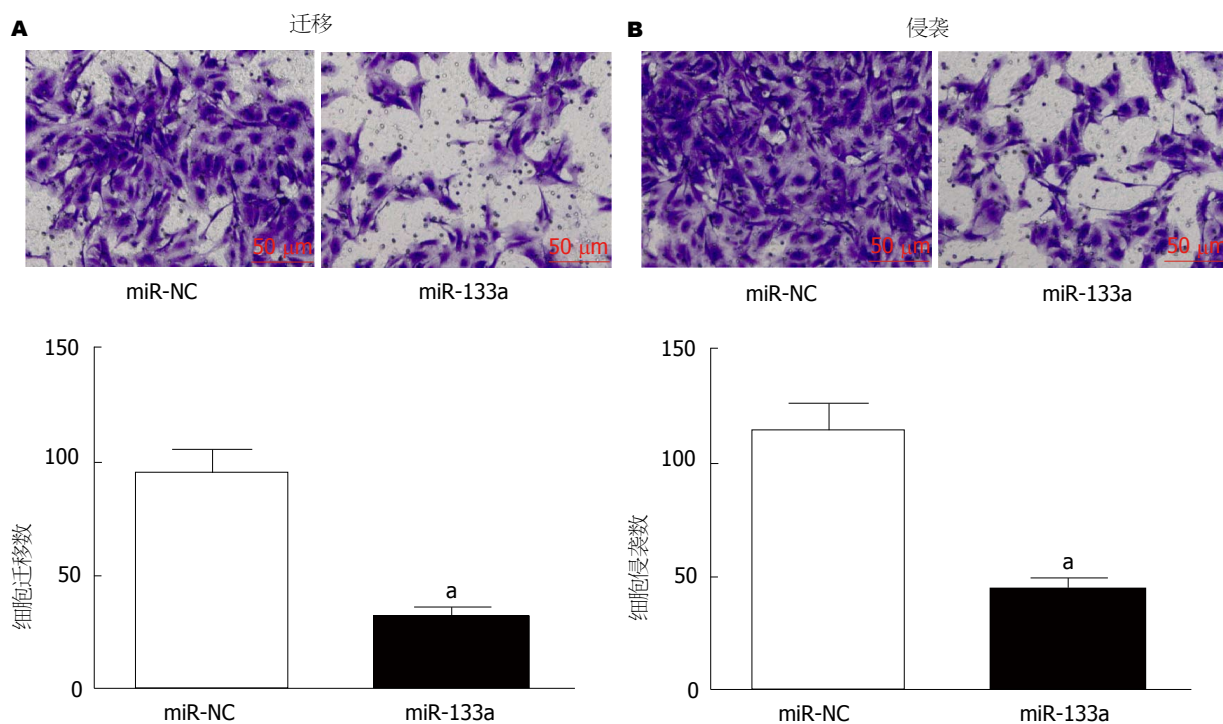


图4 miR-133a过表达对SMCC-7721细胞迁移和侵袭能力的影响. A: 细胞迁移结果; B: 细胞侵袭结果. ^a $P < 0.05$, 与阴性对照组相比. 放大倍数: 200 ×.

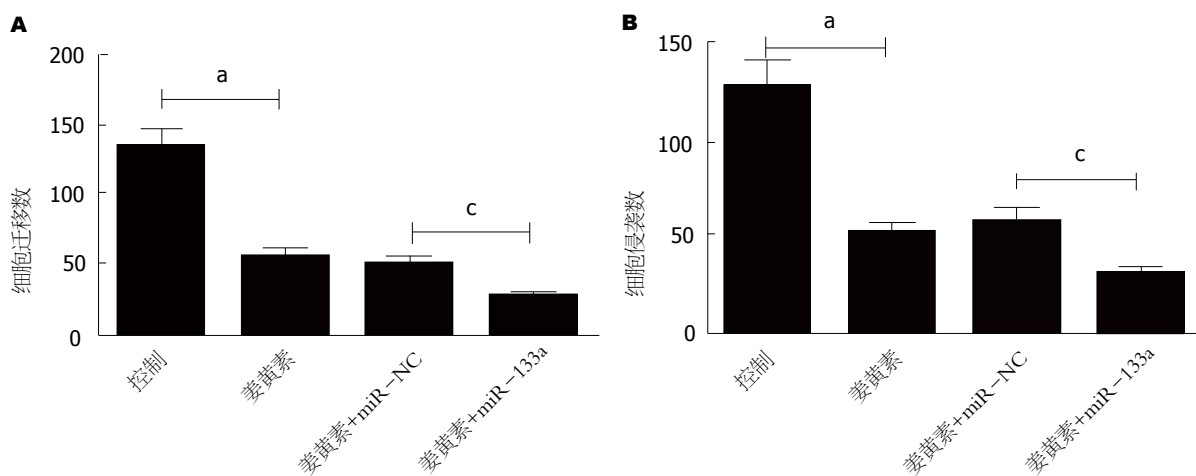


图5 miR-133a过表达对姜黄素作用下SMCC-7721细胞迁移和侵袭的影响. A: 细胞迁移结果; B: 细胞侵袭结果. ^a $P < 0.05$, 与姜黄素组相比; ^c $P < 0.05$, 与姜黄素+阴性对照组相比.

表达 RT-PCR检测发现, 肝癌SMCC-7721细胞中miR-133a的表达水平较正常肝LO2细胞明显降低($P < 0.05$), 见图3A. 然而, 以10、20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理48 h后, SMCC-7721细胞中miR-133a的表达水平呈浓度依赖性升高($P < 0.05$), 见图3B.

2.4 miR-133a过表达抑制SMCC-7721的迁移和侵袭 采用Lipofectamine™ 2000转染miR-NC和miR-133a模拟物48 h后, 以Transwell小室检测SMCC-7721细胞的迁移和侵袭能力, 结果见图4. 与阴性对照组相比, miR-133a

组细胞的迁移个数和侵袭个数均明显减弱($P < 0.05$).

2.5 miR-133a过表达增强姜黄素对SMCC-7721细胞迁移侵袭的抑制作用 采用Transwell小室进一步检测miR-133a过表达对姜黄素作用下SMCC-7721细胞迁移和侵袭的影响, 结果见图5. 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理后, SMCC-7721细胞的迁移和侵袭能力均明显减弱, 转染miR-NC未能影响姜黄素对SMCC-7721细胞的作用($P > 0.05$), 但转染miR-133a模拟物后, 姜黄素对SMCC-7721细胞迁移和侵袭的抑制作用明显增强

($P<0.05$).

3 讨论

肝癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤, 严重威胁着人们的身体健康和生活质量. 目前, 肝癌的治疗仍以手术治疗、放疗和化疗为主. 随着医学领域的不断发展, 肝癌患者的总生存率虽有所提高, 但肝癌的治疗并未得到根本改善, 肝癌患者术后的复发率仍较高^[7,8]. 如何安全有效的防治肿瘤细胞的转移对肝癌患者的治疗尤为重要. 因中药具有毒性小、效率高和价格低等优势, 中药抗肿瘤逐渐成为研究的热点. 姜黄素是从中药姜黄根茎中提取的一种活性成分, 已被证实在前列腺癌、胰腺癌和结肠癌中具有可喜的抗肿瘤细胞转移的作用^[9-11]. 目前, 关于姜黄素抗肝癌细胞转移的作用已有报道. 例如: Zhang等^[12]研究指出, 姜黄素能够增强二甲双胍对肝癌细胞增殖、侵袭、转移和血管生成的抑制作用; 邱伟等^[13]报道证实, 姜黄素可通过下调MMP-2/9和COX-2的表达抑制肝癌细胞的增殖及侵袭. 但是, 姜黄素应用于临床治疗肝癌的理论依据还不够充分. 因此, 探讨姜黄素抗肝癌细胞转移的分子机制对姜黄素临床治疗肝癌具有重要意义.

大量研究^[14-18]显示, miRNAs与肝癌的发生发展关系密切, 在肿瘤细胞的增殖、转移和凋亡等生物学过程中发挥着重要的调控作用. 如: miR-23b-3p在肝癌细胞中低表达, 与肝癌进展和复发时间关系密切^[17]; miR-1260b在肝癌组织中高表达, miR-1260b的过度表达增加了肝癌细胞的迁移和侵袭^[18]. miR-133a作为miRNAs家族成员, 在乳腺癌、胃癌和非小细胞肺癌等肿瘤中异常低表达, 与临床分期、淋巴结转移及生存时间密切相关, 上调其表达可抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[19-21]. 有研究^[4]报道, 姜黄素可通过调控miR-133a表达干预胃癌细胞增殖和转移. 已有研究^[22,23]证实, miR-133a在肝癌中低表达, 姜黄素可抑制肝癌细胞生长和转移, 但其有无通过调控miR-133a表达来发挥作用并不清楚. 本研究以姜黄素处理肝癌SMMC-7721细胞, 结果发现, 细胞活力、迁移和侵袭能力均明显受到抑制, 这之前研究^[23]的研究结果相吻合. 进一步观察姜黄素对肝癌细胞中miR-133a表达的影响发现, miR-133a表达呈浓度依赖性升高. 提示, 姜黄素可能通过上调miR-133a参与抗肝癌细胞转移的调控过程. 为了验证这一猜想, 本研究通过转染miR-133a模拟物上调SMMC-7721细胞中miR-133a表达后, 检测发现SMMC-7721细胞的迁移和侵袭能力均显著减弱. 该结果与miR-133a在胃癌和非小细胞肺癌中的抑癌作用相吻合^[20,21]. 这提示, miR-133a在肝癌

细胞的迁移和侵袭过程中发挥着重要的抑制作用. 同时发现, 上调miR-133a表达还能增强姜黄素对SMCC-7721细胞迁移和侵袭的抑制作用. 结果表明, 姜黄素可通过上调miR-133a表达抑制肝癌细胞的迁移和侵袭.

总之, miR-133a表达上调是姜黄素抗肝癌细胞转移的一个重要机制, 为姜黄素介导miRNAs发挥抗肿瘤作用提供了实验依据. 后期我们会进一步探讨姜黄素是如何通过上调miR-133a表达调控下游相关基因参与其抗肝癌转移的调控, 以期姜黄素临床治疗肝癌提供新的参考依据.

文章亮点

实验背景

姜黄素对包括肝癌在内的多种肿瘤的发生发展表现出较好的抑制作用, 但其抗肝癌的作用机制尚不完全清晰. 有研究发现, 姜黄素可通过调控miR-133a表达抑制胃癌细胞增殖和转移; miR-133a在肝癌中低表达的结果已有数据证实, 但姜黄素是否介导miR-133a表达发挥抗肝癌的作用并不清楚.

实验动机

本研究旨在探讨miR-133a在姜黄素抑制肝癌细胞迁移和侵袭中的作用, 以期姜黄素抗肝癌细胞转移提供新的实验依据.

实验目标

探讨姜黄素调节miR-133a表达对肝癌细胞迁移和侵袭的影响, 以期姜黄素抗肝癌细胞的机制提供新线索.

实验方法

以10、20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理肝癌SMMC-7721细胞48 h后, 采用MTT法检测细胞活力, Transwell小室检测细胞的迁移和侵袭; RT-PCR检测细胞中miR-133a表达. 采用RT-PCR检测正常肝LO2细胞和肝癌SMMC-7721细胞中miR-133a表达; 采用脂质体法将miR-133a模拟物转染至SMMC-7721细胞后, Transwell小室检测姜黄素作用前后细胞迁移和侵袭.

实验结果

姜黄素可抑制SMMC-7721细胞活力、迁移和侵袭, 上调miR-133a表达. miR-133a在SMCC-7721细胞中的表达水平较LO2细胞明显降低. 上调miR-133a表达后, SMCC-7721细胞的迁移和侵袭能力均明显减弱, 同时可增强姜黄素对SMCC-7721细胞迁移和侵袭的抑制作用.

实验结论

姜黄素可上调miR-133a表达抑制肝癌细胞的迁移和侵袭。这一结果进一步揭示了姜黄素抗肝癌细胞转移的分子机制, 也为姜黄素抗肝癌的发生发展提供了新的实验依据。

展望前景

本研究仅仅发现miR-133a表达上调是姜黄素抗肝癌细胞转移的一个重要机制, 但miR-133a是如何调控下游相关基因参与姜黄素抗肝癌转移的还有待深入探讨, 后期我们将继续致力于这方面的研究, 以期姜黄素临床治疗肝癌提供新依据。

4 参考文献

- 1 Fu H, Wang C, Yang D, Wei Z, Xu J, Hu Z, Zhang Y, Wang W, Yan R, Cai Q. Curcumin regulates proliferation, autophagy, and apoptosis in gastric cancer cells by affecting PI3K and P53 signaling. *J Cell Physiol* 2018; 233: 4634-4642 [PMID: 28926094 DOI: 10.1002/jcp.26190]
- 2 Zheng BZ, Liu TD, Chen G, Zhang JX, Kang X. The effect of curcumin on cell adhesion of human esophageal cancer cell. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 551-560 [PMID: 29424917 DOI: 10.26355/eurrev_201801_14209]
- 3 Wang R, Li J, Zhao Y, Li Y, Yin L. Investigating the therapeutic potential and mechanism of curcumin in breast cancer based on RNA sequencing and bioinformatics analysis. *Breast Cancer* 2018; 25: 206-212 [PMID: 29139094 DOI: 10.1007/s12282-017-0816-6]
- 4 邵娟. 姜黄素调节miR-133a-3p靶向MMP15干预胃癌增殖、转移的作用及机制研究. 扬州大学, 2017
- 5 Liang HW, Yang X, Wen DY, Gao L, Zhang XY, Ye ZH, Luo J, Li ZY, He Y, Pang YY, Chen G. Utility of miR-133a-3p as a diagnostic indicator for hepatocellular carcinoma: An investigation combined with GEO, TCGA, meta-analysis and bioinformatics. *Mol Med Rep* 2018; 17: 1469-1484 [PMID: 29138825 DOI: 10.3892/mmr.2017.8040]
- 6 Kim HJ, Park SY, Park OJ, Kim YM. Curcumin suppresses migration and proliferation of Hep3B hepatocarcinoma cells through inhibition of the Wnt signaling pathway. *Mol Med Rep* 2013; 8: 282-286 [PMID: 23723038 DOI: 10.3892/mmr.2013.1497]
- 7 Warzyszyńska K, Jonas M, Wasiak D, Kosieradzki M, Małkowski P. Accelerated hepatocellular carcinoma recurrence rate after postoperative direct-acting antivirals treatment - preliminary report. *Clin Exp Hepatol* 2017; 3: 194-197 [PMID: 29255807 DOI: 10.5114/ceh.2017.71483]
- 8 Zhou YM, Zhang XF, Li B, Sui CJ, Yang JM. Postoperative complications affect early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *BMC Cancer* 2015; 15: 689 [PMID: 26466573 DOI: 10.1186/s12885-015-1720-0]
- 9 Yang J, Wang C, Zhang Z, Chen X, Jia Y, Wang B, Kong T. Curcumin inhibits the survival and metastasis of prostate cancer cells via the Notch-1 signaling pathway. *APMIS* 2017; 125: 134-140 [PMID: 28120490 DOI: 10.1111/apm.12650]
- 10 Cao L, Xiao X, Lei J, Duan W, Ma Q, Li W. Curcumin inhibits hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells via suppression of the hedgehog signaling pathway. *Oncol Rep* 2016; 35: 3728-3734 [PMID: 27035865 DOI: 10.3892/or.2016.4709]
- 11 Tong W, Wang Q, Sun D, Suo J. Curcumin suppresses colon cancer cell invasion via AMPK-induced inhibition of NF- κ B, uPA activator and MMP9. *Oncol Lett* 2016; 12: 4139-4146 [PMID: 27895783 DOI: 10.3892/ol.2016.5148]
- 12 Zhang HH, Zhang Y, Cheng YN, Gong FL, Cao ZQ, Yu LG, Guo XL. Metformin in combination with curcumin inhibits the growth, metastasis, and angiogenesis of hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Mol Carcinog* 2018; 57: 44-56 [PMID: 28833603 DOI: 10.1002/mc.22718]
- 13 邱伟, 刘阳, 曹卫, 徐军. 姜黄素抑制肝癌细胞系 HepG2的增殖、侵袭及其机制. 现代肿瘤医学 2015; 23: 3221-3225 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.22.004]
- 14 Wu HJ, Zhuo Y, Zhou YC, Wang XW, Wang YP, Si CY, Wang XH. miR-29a promotes hepatitis B virus replication and expression by targeting SMARCE1 in hepatoma carcinoma. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 4569-4578 [PMID: 28740345 DOI: 10.3748/wjg.v23.i25.4569]
- 15 Wang X, Liao Z, Bai Z, He Y, Duan J, Wei L. MiR-93-5p Promotes Cell Proliferation through Down-Regulating PPARGC1A in Hepatocellular Carcinoma Cells by Bioinformatics Analysis and Experimental Verification. *Genes (Basel)* 2018; 9: [PMID: 29361788 DOI: 10.3390/genes9010051]
- 16 周艳华, 茅慧, 张鹏飞, 戴广海. miR-451对肝癌细胞增殖、糖酵解及相关基因表达的影响. 现代中西医结合杂志 2018; 27: 934-937 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2018.09.006]
- 17 He RQ, Wu PR, Xiang XL, Yang X, Liang HW, Qiu XH, Yang LH, Peng ZG, Chen G. Downregulated miR-23b-3p expression acts as a predictor of hepatocellular carcinoma progression: A study based on public data and RT-qPCR verification. *Int J Mol Med* 2018; 41: 2813-2831 [PMID: 29484429 DOI: 10.3892/ijmm.2018.3513]
- 18 Li X, Song H, Liu Z, Bi Y. miR-1260b promotes cell migration and invasion of hepatocellular carcinoma by targeting the regulator of G-protein signaling 22. *Biotechnol Lett* 2018; 40: 57-62 [PMID: 29038925 DOI: 10.1007/s10529-017-2455-6]
- 19 Sui Y, Zhang X, Yang H, Wei W, Wang M. MicroRNA-133a acts as a tumour suppressor in breast cancer through targeting LASP1. *Oncol Rep* 2018; 39: 473-482 [PMID: 29207145 DOI: 10.3892/or.2017.6114]
- 20 Qiu T, Zhou X, Wang J, Du Y, Xu J, Huang Z, Zhu W, Shu Y, Liu P. MiR-145, miR-133a and miR-133b inhibit proliferation, migration, invasion and cell cycle progression via targeting transcription factor Sp1 in gastric cancer. *FEBS Lett* 2014; 588: 1168-1177 [PMID: 24613927 DOI: 10.1016/j.febslet.2014.02.054]
- 21 Wang Y, Li J, Chen H, Mo Y, Ye H, Luo Y, Guo K, Mai Z, Zhang Y, Chen B, Zhou Y, Yang Z. Down-regulation of miR-133a as a poor prognosticator in non-small cell lung cancer. *Gene* 2016; 591: 333-337 [PMID: 27282282 DOI: 10.1016/j.gene.2016.06.001]
- 22 Zhang W, Liu K, Liu S, Ji B, Wang Y, Liu Y. MicroRNA-133a functions as a tumor suppressor by targeting IGF-1R in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 9779-9788 [PMID: 26156803 DOI: 10.1007/s13277-015-3749-8]
- 23 Cao MT, Liu HF, Liu ZG, Xiao P, Chen JJ, Tan Y, Jiang XX, Jiang ZC, Qiu Y, Huang HJ, Zhang QG, Jiang GM. Curcumin

downregulates the expression of Snail via suppressing Smad2 pathway to inhibit TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal

transitions in hepatoma cells. *Oncotarget* 2017; 8: 108498-108508 [PMID: 29312546 DOI: 10.18632/oncotarget.22590]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、荷兰《医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

