

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.001

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.001>

· 论著 ·

七氟醚对乳腺癌细胞侵袭、迁移能力的影响及作用机制

张玉河, 王立力, 王志涛, 许仙华, 赵坤

(延安大学咸阳医院麻醉科, 陕西 咸阳 712000)

[摘要] 目的: 探究七氟醚与乳腺癌MDA-MB-231细胞侵袭、迁移的关系以及作用机制。方法: 采用不同浓度七氟醚处理MDA-MB-231细胞6 h, 分为对照组、1.7%给药组、3.4%给药组、5.1%给药组, 划痕实验和Transwell小室法观察细胞的迁移、侵袭能力, 采用Western印迹法检测基质金属蛋白酶-2(matrix metalloprotease-2, MMP-2)、MMP-9、钙黏蛋白E(E-cadherin)、 β -连环蛋白(β -catenin)的水平。结果: 与对照组相比, 七氟醚处理MDA-MB-231细胞迁移率和侵袭细胞数随着浓度的增加而降低($P < 0.05$)。MDA-MB-231细胞经七氟醚干预后, 细胞中MMP-2, MMP-9, E-cadherin, β -catenin蛋白水平显著降低($P < 0.05$), 且随着浓度的增加逐渐降低; Wnt/ β -catenin信号通路激活剂LiCl作用于5.1%七氟醚干预6 h的细胞, 细胞中 β -catenin和E-cadherin蛋白水平明显增加, 侵袭、迁移能力显著提高。结论: 七氟醚可能是通过调控Wnt/ β -catenin信号通路影响MMP-2, MMP-9蛋白水平, 抑制乳腺癌MDA-MB-231细胞的侵袭、迁移能力。该效应具有浓度依赖性, 为乳腺癌的治疗提供新的理论基础。

[关键词] 乳腺癌; 七氟醚; MDA-MB-231细胞; Wnt/ β -catenin信号通路

Effect of sevoflurane on the metastasis ability of breast cancer cells and its mechanism

ZHANG Yuhe, WANG Lili, WANG Zhitao, XU Xianhua, ZHAO Kun

(Department of Anesthesiology, Xianyang Hospital of Yanan University, Xianyang Shaanxi 712000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the relationship between sevoflurane and invasion, migration of breast cancer MDA-MB-231 cells and its mechanism. **Methods:** MDA-MB-231 cells were treated with different concentrations of sevoflurane for 6 h. The experiment was divided into a control group, a 1.7% administration group, a 3.4% administration group, and a 5.1% administration group. The migration and invasion ability of cells was observed by scratch test and Transwell chamber assay. The protein levels of matrix metalloprotease-2 (MMP-2), MMP-9, E-cadherin and β -catenin were examined by Western blot. **Results:** Compared with the control group, the migration and invasion of MDA-MB-231 cells treated with sevoflurane significantly decreased ($P < 0.05$). The levels of MMP-2, MMP-9, E-cadherin, and β -catenin in MDA-MB-231 cells treated with sevoflurane were significantly decreased with an increase of concentration ($P < 0.05$). The LiCl, a Wnt/ β -catenin signaling pathway activator,

收稿日期 (Date of reception): 2018-09-05

通信作者 (Corresponding author): 王立力, Email: 23707080@qq.com

which interacted with 5.1% sevoflurane for 6 h, and the levels of β -catenin and E-cadherin were significantly increased, and the invasion and migration ability were significantly increased. **Conclusion:** Sevoflurane can inhibit the invasion and migration of breast cancer MDA-MB-231 cells in a concentration-dependent by regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway and MMP-2 and MMP-9 protein levels, providing a new theoretical basis for the treatment of breast cancer.

Keywords breast cancer; sevoflurane; MDA-MB-231 cells; Wnt/ β -catenin signaling pathway

乳腺癌是常发生于女性的恶性肿瘤, 近年来的发病率逐年升高, 且患者呈现年轻化, 转移率高、易复发等特点是导致其病死率高居不下的主要原因^[1-3]。MDA-MB-231细胞属于三阴乳腺癌, 是一种乳腺癌细胞系的分型, 对雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)均表现为阴性的乳腺癌。三阴乳腺癌的转移能力很强, 极易发生局部和远端转移、复发, 且患者年龄一般较小, 预后较差, 其治疗方法主要是手术治疗和化疗, 而麻醉管理是乳腺癌围术期的重要成分^[4-5]。因此研究在围术期抑制肿瘤细胞的侵袭、迁移成为目前临床医学研究的重点和热点。既往研究表明, 麻醉药物对恶性肿瘤细胞的侵袭、迁移能力具有一定的影响^[6-7]。其中, 七氟醚是临床麻醉术中常用药物。关于七氟醚对三阴乳腺癌细胞侵袭、迁移影响的相关研究较少。因此本研究通过吸入麻醉药七氟醚作用于MDA-MB-231细胞, 观察细胞侵袭、迁移以及相关蛋白水平的变化。

1 材料与方法

1.1 材料

人乳腺癌细胞系MDA-MB-231购买于美国ATCC公司。七氟醚购自美国Baxter公司, RPMI1640培养基、胎牛血清、青-链霉素、0.25%胰酶购自美国Hyclone公司, 磷酸盐缓冲液(PBS)购自美国Thermo Scientific公司, Transwell小室、细胞培养板购自美国Corning公司, Matrigel胶购自美国BD公司, RIPA细胞裂解液购自上海碧云天生物技术公司, LiCl购自美国Sigma公司, 兔抗人基质金属蛋白酶-2(matrix metalloprotease, MMP-2)单克隆抗体、兔抗人MMP-9单克隆抗体、鼠抗人 β 肌动蛋白(β -actin)单克隆抗体购自美国Abcam公司, 鼠抗人钙黏蛋白E(E-cadherin)单克隆抗体、鼠抗人 β -连环蛋白(β -catenin)购自美国Proteintech公司。细胞恒温培养箱购自德国Thermo Scientific公司, 倒置

显微镜购自德国Leica公司, 七氟醚吸入式动物麻醉剂购自上海瑞曼信息科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞的培养

MDA-MB-231细胞贴壁培养于含10%胎牛血清的RPMI1640培养基, 并加入100 μ g/mL的青-链霉素, 放入37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂细胞培养箱中, 显微镜下观察细胞生长状态, 每隔2 d更换一次培养基。待细胞汇合达到约90%, 加入0.25%胰酶溶液, 显微镜下观察到细胞变圆, 间隙变化, 加入5 mL完全培养基, 1 000 r/min离心5 min, 弃去上清, 加入10 mL完全培养基重悬细胞, 移入2个培养瓶中, 37 $^{\circ}$ C培养箱中培养。

1.2.2 细胞的分组与处理

将MDA-MB-231单细胞悬液接种于培养板中, 37 $^{\circ}$ C培养24 h后, 将细胞培养板置于无菌密闭玻璃箱中, 进气口连接麻醉气体挥发罐, 出气口连接气体分析仪, 混合气体瓶中充入5%CO₂, 21%O₂, 74%N₂(模拟培养箱气体组成), 连接于麻醉机。打开混合气体, 气流调至3 L/min, 预充3 min后, 气流调整至0.5 L/min; 打开麻醉气体挥发罐, 维持麻醉气体的适当浓度, 关闭进气口以及出气口。37 $^{\circ}$ C处理6 h, 取出培养板, 继续培养24 h, 测定细胞的侵袭、迁移能力。

细胞随机分为对照组、1.7%给药组、3.4%给药组、5.1%给药组, 对照组只充入混合气体(5%CO₂, 21%O₂, 74%N₂), 37 $^{\circ}$ C处理6 h; 给药组分别充入含有不同浓度七氟醚的混合气体(5%CO₂, 21%O₂, 74%N₂), 37 $^{\circ}$ C处理6 h。

1.2.3 细胞划痕实验

将MDA-MB-231细胞密度调整为 1×10^5 个/mL, 接种与6孔板上, 细胞培养箱中培养24 h, 将不同浓度七氟醚处理6 h后, 恒温培养箱中培养24 h, 每个样本设置6个平行孔, 待细胞生长浓度至90%, 进行实验。在6孔板背后均匀划横线, 每孔有5条线穿过。更换各组细胞培养液, 加入丝裂霉素, 阻碍细胞分裂。采用无菌枪头垂直

背后横线划线, PBS液清洗划下的细胞, 加入无血清培养基, 置于37 °C培养箱中, 光镜下观察0, 24 h细胞的划痕距离, 每样品随机选取5个视野, 计算细胞的迁移率。细胞的迁移率=(1-24 h划痕距离/0 h划痕距离)×100%。

1.2.4 Transwell法检测细胞的侵袭能力

将MDA-MB-231细胞密度调整为 1×10^5 个/mL, 接种于24孔板上, 细胞培养箱中培养24 h, 将不同浓度七氟醚处理6 h后, 恒温培养箱中培养24 h, 每个样本设置6个平行孔。吸取50 μ L Matrigel溶液至Transwell小室上下间的微孔膜中, 37 °C聚合30 min, 吸取100 μ L和600 μ L不含血清培养基分别加入上、下室中, 37 °C平衡12 h。下室每孔加入500 μ L含10%胎牛血清的培养基。将处理后的各组细胞漂洗, 消化, 重悬, 加入100 μ L至上室, 37 °C培养24 h, 甲醛固定15 min, 0.5%结晶紫染色10 min, 棉签擦去残留Matrigel胶和细胞, 拍照, 计数侵袭细胞数, 实验重复3次, 取平均值。细胞的迁移实验过程中不添加Matrigel溶液, 其余均同侵袭实验。

1.2.5 Western印迹法检测细胞中MMP-2, MMP-9, E-cadherin, β -catenin蛋白的表达量

弃去培养基, 加入预冷的PBS洗涤细胞2次, 采用细胞刮刮下细胞, 细胞碎片移至无菌的离心管中, 离心, 加入提前配置的裂解液, 冰上裂解30 min, 离心, 取上清, 保存于-20 °C。配置12%的分离胶和4%浓缩胶, 固定于电泳装置上, 加入电泳缓冲液, 每孔泳道加入40 μ g蛋白, 80 V电泳一段时间, 调整至120 V电泳至溴酚蓝到达凝胶底侧。剪取聚丙烯酰胺凝胶大小的NC膜和滤纸, 按照顺序组装转膜装置: 阴极-海绵-2张滤纸-凝胶-NC膜-2张滤纸-海绵-阳极, 接通电源, 300 mA转膜90 min。TBST冲洗NC膜3次, 每次5 min, 加入5%脱脂奶粉溶液, 室温封闭2 h。TBST洗膜

3次, 每次5 min, 加入单克隆抗体, 4 °C过夜, TBST洗膜3次, 每次15 min, 加入二抗, 室温孵育90 min, TBST洗膜4次, 每次15 min, 化学发光分析仪分析蛋白质含量。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析, 实验结果以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间差异使用LSD-*t*检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 七氟醚对MDA-MB-231细胞迁移力的影响

与对照组相比, 不同浓度(1.7%, 3.4%, 5.1%)七氟醚处理细胞后, 细胞的迁移率显著降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 同时, 与1.7%给药组相比, 细胞的迁移率随着七氟醚浓度的增加逐渐降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$; 表1, 图1)。

表1 七氟醚对MDA-MB-231细胞迁移力的影响($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of sevoflurane on cell migration in MDA-MB-231 cell scratch test ($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

组别	细胞迁移率/%
对照组	36.254 \pm 3.487
1.7%给药组	23.745 \pm 2.158*
3.4%给药组	16.847 \pm 1.752* ^{&}
5.1%给药组	8.452 \pm 1.206* ^{&#}

与对照组相比, * $P < 0.05$; 与1.7%给药组相比, [&] $P < 0.05$; 与3.4%给药组相比, [#] $P < 0.05$ 。

Compared with the control group, * $P < 0.05$; compared with the 1.7% group, [&] $P < 0.05$; compared with the 3.4% group, [#] $P < 0.05$.

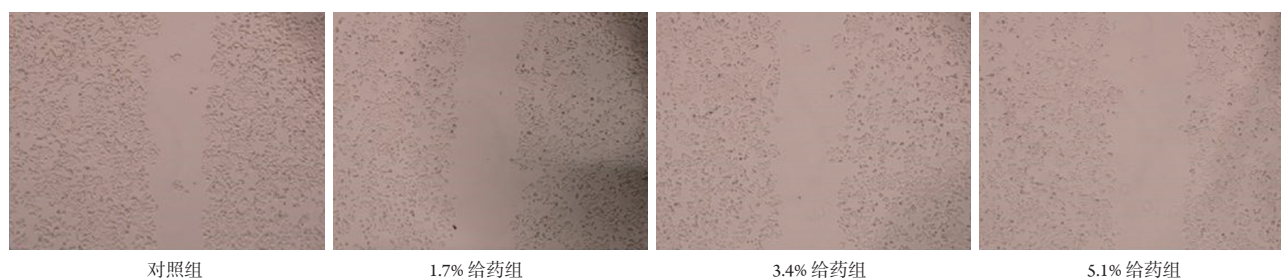


图1 七氟醚对MDA-MB-231细胞划痕实验检测细胞迁移力的影响

Figure 1 Effect of sevoflurane on cell migration in MDA-MB-231 cell scratch test

2.2 七氟醚对MDA-MB-231细胞侵袭力的影响

与对照组相比, 不同浓度(1.7%, 3.4%, 5.1%)七氟醚处理细胞后, 细胞的侵袭数显著降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 同时, 与1.7%给药组相比, 细胞的侵袭数随着七氟醚浓度的增加逐渐降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$; 表2, 图2)。

2.3 七氟醚对MDA-MB-231细胞中MMP-2和MMP-9蛋白水平的影响

与对照组相比, 浓度分别为1.7%, 3.4%, 5.1%七氟醚处理细胞后, 细胞中MMP-2和MMP-9蛋白水平明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 与1.7%给药组相比, 细胞中MMP-2和MMP-9蛋白水平随着七氟醚浓度的增加逐渐降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$; 表3, 图3)。

表2 七氟醚对MDA-MB-231细胞侵袭力的影响($n=3, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of sevoflurane on invasiveness of MDA-MB-231 cells ($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	侵袭细胞数
对照组	159.358 ± 21.045
1.7%给药组	124.156 ± 18.369*
3.4%给药组	89.367 ± 12.420* ^{&}
5.1%给药组	63.578 ± 8.967* ^{&#}

与对照组相比, * $P < 0.05$; 与1.7%给药组相比, [&] $P < 0.05$; 与3.4%给药组相比, [#] $P < 0.05$ 。

Compared with the control group, * $P < 0.05$; compared with the 1.7% group, [&] $P < 0.05$; compared with the 3.4% group, [#] $P < 0.05$.

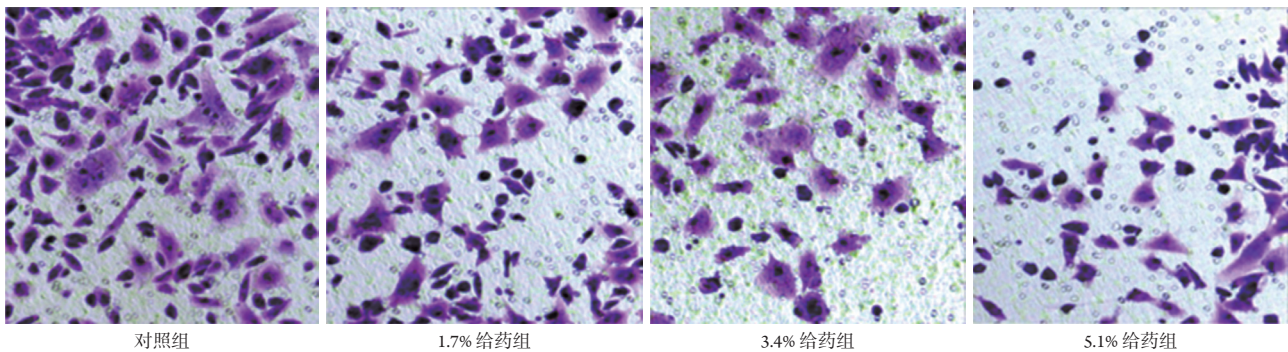


图2 七氟醚对MDA-MB-231细胞侵袭力的影响($\times 200$)

Figure 2 Effect of sevoflurane on invasiveness of MDA-MB-231 cells ($\times 200$)

表3 七氟醚对MDA-MB-231细胞中MMP-2和MMP-9蛋白水平的影响($n=3, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of sevoflurane on MMP-2 and MMP-9 protein levels in MDA-MB-231 cells ($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	MMP-2 蛋白水平	MMP-9 蛋白水平
对照组	0.622 ± 0.057	0.963 ± 0.097
1.7% 给药组	0.435 ± 0.045*	0.748 ± 0.079*
3.4% 给药组	0.258 ± 0.023* ^{&}	0.489 ± 0.054* ^{&}
5.1% 给药组	0.147 ± 0.018* ^{&#}	0.225 ± 0.026* ^{&#}

与对照组相比, * $P < 0.05$; 与1.7%给药组相比, [&] $P < 0.05$; 与3.4%给药组相比, [#] $P < 0.05$ 。

Compared with the control group, * $P < 0.05$; compared with the 1.7% group, [&] $P < 0.05$; compared with the 3.4% group, [#] $P < 0.05$.

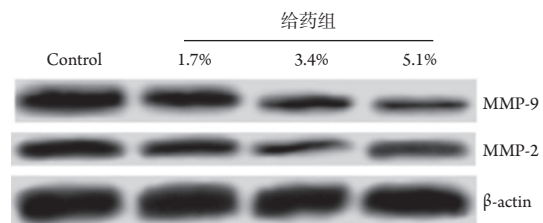


图3 七氟醚对MDA-MB-231细胞中MMP-2和MMP-9蛋白水平的影响

Figure 3 Effect of sevoflurane on MMP-2 and MMP-9 protein levels in MDA-MB-231 cells

2.4 七氟醚对MDA-MB-231细胞中Wnt/ β -catenin蛋白水平的影响

与对照组相比, 浓度分别为1.7%, 3.4%, 5.1%七氟醚干预细胞6 h后, 细胞中 β -catenin和

E-cadherin蛋白水平明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 与1.7%给药组相比, 细胞中 β -catenin和E-cadherin蛋白水平随着七氟醚浓度的增加逐渐降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$; 表4, 图4)。

表4 七氟醚对MDA-MB-231细胞中 β -catenin和E-cadherin蛋白水平的影响($n=3, \bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of sevoflurane on the level of β -catenin and E-cadherin protein in MDA-MB-231 cells ($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	β -catenin蛋白水平	E-cadherin蛋白水平
对照组	0.586 ± 0.053	0.638 ± 0.072
1.7%给药组	0.452 ± 0.047*	0.511 ± 0.059*
3.4%给药组	0.312 ± 0.036* ^{&}	0.386 ± 0.042* ^{&}
5.1%给药组	0.185 ± 0.021* ^{&#}	0.235 ± 0.027* ^{&#}

与对照组相比, * $P < 0.05$; 与1.7%给药组相比, [&] $P < 0.05$; 与3.4%给药组相比, [#] $P < 0.05$ 。

Compared with the control group, * $P < 0.05$; compared with the 1.7% group, [&] $P < 0.05$; compared with the 3.4% group, [#] $P < 0.05$ 。

2.5 激活Wnt/ β -catenin信号通路对七氟醚诱导的细胞侵袭、迁移的影响

Wnt/ β -catenin信号通路激活剂LiCl作用与5.1%七氟醚干预6 h的细胞, 细胞中 β -catenin和E-cadherin蛋白水平明显增加, 细胞侵袭、迁移能力显著提高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$; 图5)。

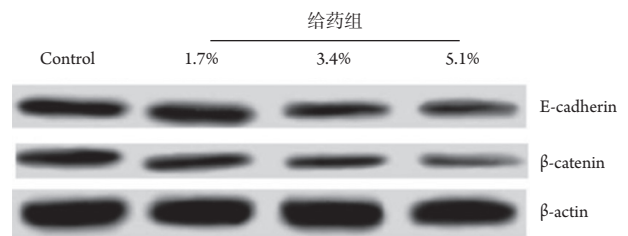


图4 七氟醚对MDA-MB-231细胞中 β -catenin和E-cadherin蛋白水平的影响

Figure 4 Effect of sevoflurane on the level of β -catenin and E-cadherin protein in MDA-MB-231 cells

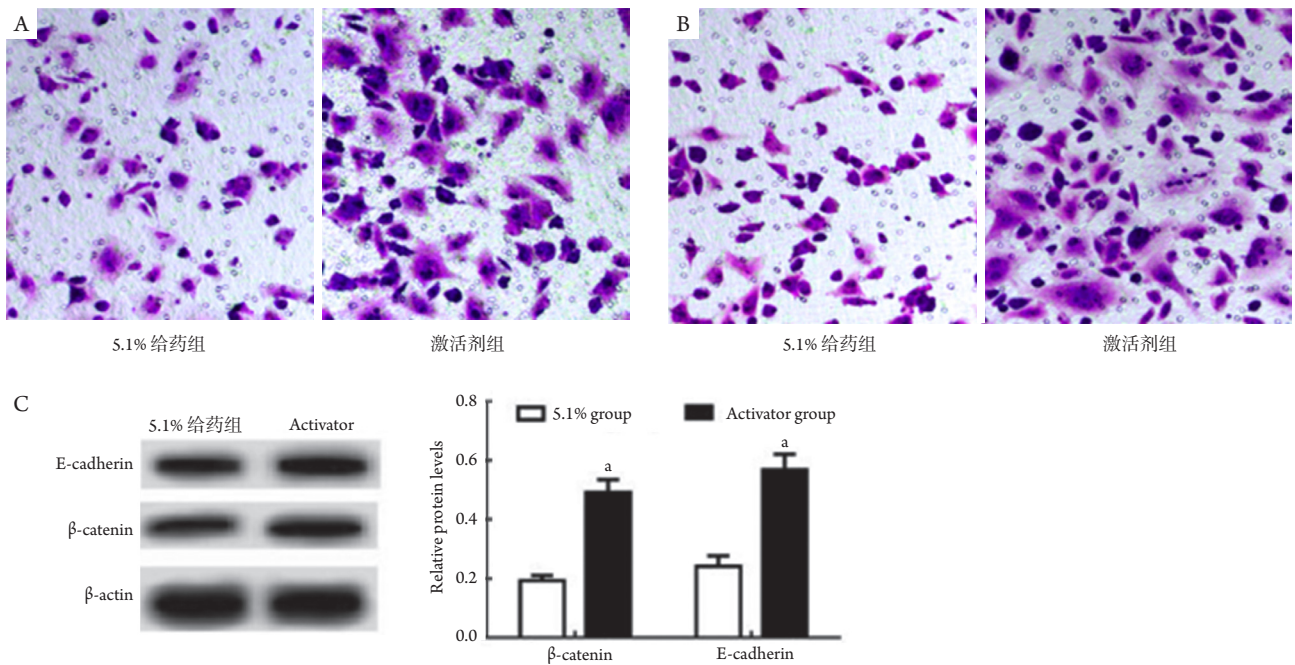


图5 激活Wnt/ β -catenin信号通路对七氟醚诱导的细胞侵袭、迁移的影响

Figure 5 Effect of activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway on sevoflurane induced cell invasion and migration

(A) Transwell法检测细胞的迁移数($\times 200$); (B) Transwell法检测细胞的侵袭数($\times 200$); (C) Western印迹法检测细胞中 β -catenin和E-cadherin蛋白水平。与5.1%给药组相比, * $P < 0.05$ 。

(A) Transwell method was used to detect the number of cell migration($\times 200$); (B) Transwell method was used to detect the number of cell invasion ($\times 200$); (C) Western blot was used to detect the levels of β -catenin and E-cadherin protein in cells. Compared with the 5.1% group, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

乳腺癌是一种严重威胁女性健康的恶性肿瘤, 其病死率居世界恶性肿瘤的第2位, 肿瘤组织的转移以及术后复发是导致其病死率高的主要原因。目前, 关于麻醉药物对恶性肿瘤转移的影响越来越受到人们的关注。研究^[8-9]表明: 异丙酚对体外培养的乳腺癌细胞、食管鳞癌细胞的侵袭能力具有抑制作用, 其可能的作用机制是降低细胞中MMP-2和MMP-9蛋白的含量, 表明异丙酚对恶性肿瘤的生长转移具有抑制作用。采用不同浓度的七氟醚作用于肺癌细胞, 发现七氟醚具有抑制肺癌细胞侵袭、迁移的作用, 且呈现一定的浓度依赖性, 主要通过调控MAPK信号通路抑制基质金属蛋白酶的表达^[10]。七氟醚是临床上应用的麻醉药, 研究^[11-13]发现七氟醚对乳腺癌细胞侵袭、迁移能力具有显著相关性, 但其具体的作用机制尚不完全清楚, 因此本实验结果显示: 七氟醚具有抑制乳腺癌MDA-MB-231细胞侵袭、迁移的作用, 且随着浓度的增加抑制作用逐渐增加, 提示麻醉药七氟醚抑制体外培养的乳腺癌MDA-MB-231细胞侵袭、迁移, 且具有浓度依赖性。

肿瘤组织的转移和浸润是一个复杂的过程, 降解细胞外基质、破坏血管基底膜是其重要的过程。基质金属蛋白酶是一种能够降解血管基底膜和细胞外基质的蛋白内切酶^[14]。肿瘤细胞的侵袭、迁移能力与基质金属蛋白酶的水平正相关^[15]。MMP-2和MMP-9蛋白是基质金属蛋白酶家族中的重要成员。研究^[16]显示: MDA-MB-231细胞中MMP-2和MMP-9蛋白高表达, 与细胞的侵袭、迁移能力密切相关。本研究发现: 与对照组相比, 不同浓度的七氟醚处理MDA-MB-231细胞后, MMP-2和MMP-9蛋白的水平随着浓度的增加逐渐降低, 提示七氟醚抑制MDA-MB-231细胞侵袭、迁移能力的作用与MMP-2和MMP-9蛋白水平有关。

Wnt/ β -catenin是一种公认的Wnt途径中最经典的信号转导通路, 与多种恶性肿瘤的发生、发展、转移密切相关^[17-18]。近年来, 国内外学者^[19-20]从多方面研究了干预该信号通路的调控策略。在机体正常情况下, β -catenin在细胞质中由泛素蛋白酶体参与而降解, 从而维持在低水平状态; 而E-cadherin主要通过 β -catenin相连接形成复合体, 影响细胞的黏附力, 发挥抑癌作用; 同时E-cadherin竞争性地结合于 β -catenin蛋白, 降低细胞中游离 β -catenin蛋白的水平, 从而抑制Wnt信号通路以及相应靶基因的激活。本实验经

不同浓度处理的MDA-MB-231细胞中的 β -catenin和E-cadherin蛋白较对照组显著下降, 且具有浓度依赖性; Wnt/ β -catenin信号通路激活剂LiCl作用于5.1%七氟醚干预6 h的细胞, 显著增加细胞中 β -catenin和E-cadherin蛋白水平以及侵袭、迁移能力, 表明七氟醚抑制MDA-MB-231细胞侵袭、迁移能力, 其作用机制可能通过影响Wnt/ β -catenin信号通路中重要蛋白因子的表达量有关。

综上所述, 七氟醚可能是通过调控Wnt/ β -catenin信号通路, 影响MMP-2和MMP-9蛋白水平, 减弱乳腺癌MDA-MB-231细胞的侵袭能力。该效应具有浓度依赖性, 但其具体的作用机制尚需进一步的研究。

参考文献

1. Harper KL, Sosa MS, Entenberg D, et al. Mechanism of early dissemination and metastasis in Her2+ mammary cancer[J]. *Nature*, 2016, 540(7634): 588-592.
2. 骆成玉. 乳腺癌治疗从标准到精准微创[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(3): 331-335.
LUO Chengyu. Treatment of breast cancer from standard to precise minimally invasive surgery[J]. *Journal of Capital Medical University*, 2016, 37(3): 331-335.
3. Leonel C, Borin TF, de Carvalho Ferreira L, et al. Inhibition of epithelial-mesenchymal transition and metastasis by combined TGFbeta knockdown and metformin treatment in a canine mammary cancer xenograft model[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2017, 22(1): 27-41.
4. Clémence D, Robin D, Pierre D, et al. Development and cytotoxic response of two proliferative MDA-MB-231 and non-proliferative SUM1315 three-dimensional cell culture models of triple-negative basal-like breast cancer cell lines[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(56): 95316-95331.
5. Yu J, Shen W, Gao B, et al. MicroRNA-182 targets FOXF2 to promote the development of triple-negative breast cancer[J]. *Neoplasia*, 2017, 64(2): 209-215.
6. 王国武, 李超, 胡啸玲. 不同浓度七氟醚对人前列腺癌细胞增殖与侵袭能力的影响[J]. *天津医药*, 2016, 44(2): 159-161.
WANG Guowu, LI Chao, HU Xiaoling. Effects of different concentrations of sevoflurane on proliferation and invasion of human prostate cancer cells[J]. *Tianjin Medical Journal*, 2016, 44(2): 159-161.
7. 童建华, 谭远辉, 姬宁宁, 等. 吗啡对肺腺癌细胞A549侵袭与迁移的影响及机制研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(10): 870-874.

- TONG Jianhua, TAN Yuanhui, JI Ningning, et al. Effects and mechanism of morphine on invasion and migration of human lung adenocarcinoma cell line A549[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 20(10): 870-874.
8. Lei Z, Xi H, Gong BT, et al. Propofol inhibits breast cancer cells proliferation and migration by down-regulating TGF β 1/Smad2/MMP-9 signal[J]. *J Anesth Perioper Med*, 2016, 3(5): 193-199.
9. Zhou CL, Li JJ, Ji P. Propofol suppresses esophageal squamous cell carcinoma cell migration and invasion by down-regulation of sex-determining region Y-box 4 (SOX4)[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 419-427.
10. Yang Y, Hu R, Yan J, et al. Sevoflurane inhibits the malignant potential of head and neck squamous cell carcinoma via activating the hypoxia-inducible factor-1 α signaling pathway in vitro[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2): 995-1002.
11. Ecimovic P, Mchugh B, Murray D, et al. Effects of sevoflurane on breast cancer cell function in vitro[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(10): 4255-4260.
12. 徐红萌, 张艳红, 邱东洁, 等. 异丙酚和七氟醚对人乳腺癌细胞转移能力的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(10): 1248-1250.
- XU Hongmeng, ZHANG Yanhong, QIU Dongjie, et al. Effects of propofol and sevoflurane on the metastasis ability of human breast cancer cells[J]. *Chinese Journal of Anesthesiology*, 2015, 35(10): 1248-1250.
13. 李超, 胡啸玲, 旷昕, 等. 七氟醚抑制人乳腺癌细胞株MCF-7黏附的机制研究[J]. *重庆医学*, 2014, 43(15): 1884-1885.
- LI Chao, HU Xiaoling, KUANG Xin, et al. Effects of different concentrations of sevoflurane on adhesion and expression of CD 44 in human breast cancer cell line MCF-7[J]. *Chongqing Medical Journal*, 2014, 43(15): 1884-1885.
14. Che YL, Luo SJ, Li G, et al. The C3G/Rap1 pathway promotes secretion of MMP-2 and MMP-9 and is involved in serous ovarian cancer metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2015, 359(2): 241-249.
15. Aroui S, Najlaoui F, Chtourou Y, et al. Naringin inhibits the invasion and migration of human glioblastoma cell via downregulation of MMP-2 and MMP-9 expression and inactivation of p38 signaling pathway[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3831-3839.
16. 欧小波, 周密. ADAM15、MMP-2和MMP-9在不同转移能力乳腺癌细胞系中的表达差异[J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(2): 227-231.
- OU Xiaobo, ZHOU Mi. Differential expression of ADAM15, MMP-2 and MMP-9 in breast cancer cell lines with different metastatic potentials[J]. *Basic Medicine and Clinical Medicine*, 2016, 36(2): 227-231.
17. Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985-999.
18. Huang H, Chen Z, Ni X. Tissue transglutaminase-1 promotes stemness and chemoresistance in gastric cancer cells by regulating Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Exp Biol Med*, 2017, 242(2): 194-202.
19. Zhang X, Yang M, Shi H, et al. Reduced E-cadherin facilitates renal cell carcinoma progression by WNT/ β -catenin signaling activation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19566-19576.
20. Ghahhari NM, Babashah S. Interplay between microRNAs and WNT/ β -catenin signalling pathway regulates epithelial-mesenchymal transition in cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(12): 1638-1649.

本文引用: 张玉河, 王立力, 王志涛, 许仙华, 赵坤. 七氟醚对乳腺癌细胞侵袭、迁移能力的影响及作用机制[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(2): 231-237. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.001

Cite this article as: ZHANG Yuhe, WANG Lili, WANG Zhitao, XU Xianhua, ZHAO Kun. Effect of sevoflurane on the metastasis ability of breast cancer cells and its mechanism[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(2): 231-237. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.001