

• 论 著 •

利多卡因对肺癌 A549 细胞增殖、侵袭及 AMPK/mTOR/4EBP1 信号通路的影响*

王 静¹, 杨路宗², 燕 枫³

1. 上海市长宁区天山中医医院麻醉科, 上海 200000; 2. 上海中医药大学附属龙华医院麻醉科, 上海 200000; 3. 上海市松江区九亭医院麻醉科, 上海 201600

摘 要:目的 探讨利多卡因对肺癌 A549 细胞增殖、侵袭及单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/真核细胞翻译起始因子 4E 结合蛋白 1(4EBP1)信号通路的影响。方法 设肺癌 A549 细胞组, 5-氟尿嘧啶组(50 $\mu\text{mol/L}$), 利多卡因低剂量组(100 $\mu\text{mol/L}$)、高剂量组(200 $\mu\text{mol/L}$), 以上各组每组设 6 个平行孔, 培养 72 h。试验结束后, 采用细胞计数试剂盒 8(CCK-8)法测定细胞增殖水平, transwell 小室测定细胞侵袭水平, 实时荧光定量 PCR 及蛋白免疫印迹法测定细胞 AMPK、mTOR、4EBP1 mRNA 和蛋白, 以及磷酸化 mTOR(p-mTOR)、磷酸化 4EBP1(p-4EBP1)蛋白表达水平。结果 与肺癌 A549 细胞组比较, 5-氟尿嘧啶组、利多卡因低剂量组、利多卡因高剂量组吸光度值、存活率及 mTOR、4EBP1 mRNA 和蛋白、p-mTOR 蛋白、p-4EBP1 蛋白表达水平降低, 穿膜数减少($P < 0.05$), AMPK mRNA 和蛋白表达水平升高($P < 0.05$); 与 5-氟尿嘧啶组比较, 利多卡因低、高剂量组吸光度值、存活率及 mTOR、4EBP1 mRNA 和蛋白、p-mTOR 蛋白、p-4EBP1 蛋白表达水平升高, 穿膜数增加($P < 0.05$), AMPK mRNA 和蛋白表达水平降低($P < 0.05$); 与利多卡因低剂量组比较, 利多卡因高剂量组吸光度值、存活率及 mTOR、4EBP1 mRNA 和蛋白、p-mTOR 蛋白、p-4EBP1 蛋白表达水平降低, 穿膜数减少($P < 0.05$), AMPK mRNA 和蛋白表达水平升高($P < 0.05$)。结论 利多卡因对肺癌 A549 细胞增殖、侵袭具有明显抑制作用, 其机制可能与利多卡因通过激活 AMPK 表达进而抑制 mTOR/4EBP1 信号通路的激活有关。

关键词:利多卡因; 肺癌 A549 细胞; 信号通路; 细胞增殖

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.03.005

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2022)03-0275-05

文献标志码:A

Effects of lidocaine on proliferation, invasion and AMPK/mTOR/4EBP1 signaling pathway of lung cancer A549 cells*

WANG Jing¹, YANG Luzong², YAN Feng³

1. Department of Anesthesiology, Tianshan Hospital of Traditional Chinese Medicine of Changning District, Shanghai 200000, China; 2. Department of Anesthesiology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200000, China; 3. Department of Anesthesiology, Jiuting Hospital of Songjiang District, Shanghai 201600, China

Abstract: Objective To investigate the effects of lidocaine on the proliferation and invasion of lung cancer A549 cells and the signaling pathway of adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK)/mammalian target of rapamycin (mTOR)/eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1 (4EBP1). **Methods** Lung cancer A549 cell group, 5-fluorouracil group (50 $\mu\text{mol/L}$), low-and high-dose lidocaine groups (100, 200 $\mu\text{mol/L}$ respectively) were set up. Six parallel samples were set for each group of the above groups and cultured for 72 h. At the end of the experiment, cell counting kit 8 (CCK-8) assay was used to determine cell proliferation, cell invasion was measured by transwell chamber, real time fluorescent quantitative PCR and Western blot were used to determine the mRNA and protein expression levels of AMPK, mTOR and 4EBP1, phosphorylated mTOR (p-mTOR) and phosphorylated 4EBP1 (p-4EBP1) protein. **Results** Compared with the lung cancer A549 cell group, the absorbance value, survival rate, number of transmembrane, mTOR, 4EBP1 mRNA and protein, p-mTOR, p-4EBP1 protein expression levels in the 5-fluorouracil group, low-and

* 基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(19401901003)。

作者简介:王静,女,主治医师,主要从事麻醉学相关研究。

本文引用格式:王静,杨路宗,燕枫.利多卡因对肺癌 A549 细胞增殖、侵袭及 AMPK/mTOR/4EBP1 信号通路的影响[J].国际检验医学杂志,2022,43(3):275-279.

high-dose lidocaine groups were decreased, AMPK mRNA and protein expression levels were increased ($P < 0.05$). Compared with 5-fluorouracil group, the absorbance value, survival rate, number of transmembrane, mTOR, 4EBP1 mRNA and protein, p-mTOR, p-4EBP1 protein expression levels were increased in the low-and high-dose lidocaine groups, AMPK mRNA and protein expression levels were decreased ($P < 0.05$). Compared with the low-dose lidocaine group, the absorbance value, survival rate, number of transmembrane, mTOR, 4EBP1 mRNA and protein, p-mTOR, p-4EBP1 protein expression levels of the high-dose lidocaine group were decreased, AMPK mRNA and protein expression levels were increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Lidocaine has a significant inhibitory effect on the proliferation and invasion of lung cancer cell line A549, and its mechanism may be related to the inhibition of mTOR/4EBP1 signaling pathway activation by activating AMPK.

Key words: lidocaine; lung cancer A549 cells; signaling pathway; cell proliferation

肺癌患者死亡率较高,每年约有 160 万人死于肺癌^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)是肺癌的两种亚型,NSCLC 包括腺癌、鳞状细胞癌和大细胞癌,约占所有肺癌患者的 85%^[2]。尽管近年来治疗 NSCLC 的技术和策略已有所改善,但该疾病的预后仍然很差。NSCLC 的 5 年生存率仅在 15% 左右^[3]。因此,寻找新的生物标志物并阐明其潜在机制是开发 NSCLC 新疗法的基础。研究表明,肺癌细胞异常增殖与单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/真核细胞翻译起始因子 4E 结合蛋白 1(4EBP1)信号通路有关,其涉及多效性 AMPK 的激活^[4]。AMPK 在调节能量稳态中起着关键作用,并充当“代谢传感器”来调节三磷酸腺苷(ATP)的水平^[5]。它还与细胞生长有关,磷酸化的 AMPK 会抑制哺乳动物 mTOR 信号转导途径的靶标^[6]。mTOR 在调节细胞增殖、生长、分化、迁移和存活中起着核心作用,4EBP1 是 mTOR 下游信号级联的一部分,它可通过 mTOR 的磷酸化被激活^[7]。利多卡因是一种广泛使用的酰胺类局部麻醉药。近年来,许多研究报道了其在体外的抗肿瘤活性,比如在肝癌和宫颈癌中^[8-9],但关于利多卡因对肺癌细胞作用的报道较少。本研究拟探讨利多卡因对肺癌细胞增殖、侵袭及 AMPK/mTOR/4EBP1 信号通路的影响,为肺癌的治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验细胞及药物 人肺癌 A549 细胞系购自美国典型培养物保藏中心,批号 CST-20200613;利多卡因购自武汉贝兰生物科技有限公司,原料药,纯度 99.9%,批号 97958-12-3;5-氟尿嘧啶购自深圳市思美泉生物科技有限公司,原料药,纯度 99.0%,批号 TA10693-7。

1.2 仪器与试剂 RPMI-1640 培养基、Matrigel 基质胶均购自美国 Gibco 公司,批号分别为 QW74869、QW1659;胎牛血清购自美国 Hyclone 公司,批号 XD458-32;细胞计数试剂盒 8(CCK-8)测定试剂盒、结晶紫染料、TRIzol 试剂、RIPA 缓冲液均购自江苏弘麒麟生物科技有限公司,批号分别为 198043、195017、193016、200411;mRNA 反转录试剂盒、实时荧光定量

PCR(RT-PCR)试剂盒($2 \times$ SYBR Green qPCR Master Mix)、聚偏二氟乙烯(PVDF)膜、ECL 化学发光试剂盒均购自上海冠泰生物科技有限公司,批号分别为 A2020A109、A2020B117、A2020B207、A2020A105;AMPK、mTOR、4EBP1、磷酸化 mTOR(p-mTOR)、磷酸化 4EBP1(p-4EBP1)、GAPDH 单克隆抗体、鼠抗人二抗均购自美国 Santa Cruz Biotechnology 公司,批号分别为 sc-3930、sc-7480、sc-5091、sc-7482、sc-5092、sc-1006、sc-1013;MPJ-250S 型二氧化碳培养箱购自浙江纳德科学仪器有限公司;Labserve K3 型酶标仪购自上海沃元科技有限公司;E100 型显微镜购自日本尼康公司;3420 型 transwell 小室购自北京优尼康生物科技有限公司;TL988-II 型 RT-PCR 仪购自西安天隆科技有限公司;DYCZ-24EN 型凝胶电泳仪购自北京六一生物科技有限公司;JY02G 型凝胶成像仪购自北京君意东方电泳设备有限公司。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养及分组 将肺癌 A549 细胞加入到 RPMI-1640 培养基中,该培养基中添加了 10% 的胎牛血清并在 37 °C、5% CO₂、2% O₂、93% N₂ 环境中培养。设以下分组,肺癌 A549 细胞组,细胞浓度为每毫升 5×10^6 个肺癌 A549 细胞,并置于含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基中培养;5-氟尿嘧啶组,肺癌 A549 细胞培养方法同肺癌 A549 细胞组,加入 5-氟尿嘧啶,使 5-氟尿嘧啶浓度为 50 $\mu\text{mol/L}$ ^[10];利多卡因低、高剂量组,肺癌 A549 细胞培养方法同肺癌 A549 细胞组,各组分别加入利多卡因^[11],使利多卡因浓度分别为 100、200 $\mu\text{mol/L}$ 。以上各组每组设 6 个平行孔,培养 72 h。

1.3.2 细胞增殖测定 各组细胞培养结束后,收集细胞,重悬,并将细胞种植到 96 孔板中,24 h 后将 10 μL CCK-8 试剂加入每个孔中,并在 37 °C 培养箱中孵育 2 h 后,用酶标仪在 450 nm 处测量吸光度(A)值,同时设置空白组(含有培养液、CCK-8),计算细胞存活率,存活率=(实验组 A 值-空白组 A 值)/(对照组 A 值-空白组 A 值) $\times 100\%$ 。

1.3.3 细胞侵袭水平测定 transwell 小室用于评估细胞的侵袭程度,操作如下:在无血清 RPMI-1640 培

培养基中,将 100 mL Matrigel 基质胶包被在 24 孔细胞培养板中,将 2×10^4 个 A549 细胞悬浮于 150 μ L 无血清培养基中,进入上腔室,将 700 μ L 含 20% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基置于下腔室中,温育 48 h 后,用棉签轻轻地去除内层上的细胞,并将外层细胞在 4%多聚甲醛中固定 15 min,并用 0.1%结晶紫染料染色 20 min,在 5 个随机选择的视野中对细胞进行计数,取平均值。

1.3.4 细胞 AMPK、mTOR、4EBP1 mRNA 水平测定 使用 TRIzol 试剂从细胞中提取总 RNA,通过 mRNA 反转录试剂盒进行 cDNA 的合成,使用 $2\times$ SYBR Green qPCR Master Mix 在 PCR 仪上进行 RT-PCR 分析。 β -actin 是标准化 AMPK、mTOR、4EBP1 的内参。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 的方法计算 AMPK、mTOR、4EBP1 mRNA 的相对表达水平。引物由上海冠泰生物科技有限公司合成,引物序列如下: AMPK 正向 5'-GCACACATTGAAGAGGA-CAGAC-3'和反向 5'-TATTGAAGGGGTCTGTGGA-3'; mTOR 正向 5'-CCTAGTTTGGGAG-GAGCAGA-3'和反向 5'-GGCATGACACACAACA-CACT-3'; 4EBP1 正向 5'-GACTCATGACCA-CAGTCCATGC-3'和反向 5'-AGAGGCAGGGAT-GATGTTCTGA-3'; β -actin 正向 5'-GCTTCG-GCAGCACATATACTAAAAT-3'和反向 5'-CGCT-TCACGAATTTGCGTGTCATCG-3'。RT-PCR 总反应体系(10 μ L)为: $2\times$ SYBR Green qPCR Master Mix 4 μ L,cDNA 模板 1 μ L,正向引物 0.5 μ L,反向引物 0.5 μ L,去离子水 4 μ L。参数设置为 95 $^{\circ}$ C 48 s, 57 $^{\circ}$ C 40 s,70 $^{\circ}$ C 40 s,循环 40 次,78 $^{\circ}$ C 1 min。

1.3.5 细胞 AMPK、mTOR、4EBP1、p-mTOR、p-4EBP1 蛋白表达水平测定 使用 RIPA 缓冲液制备细胞裂解物,并检测蛋白质表达水平,通过 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离每种蛋白质样品(50 μ g),然后

转移至 PVDF 膜上,将膜与 AMPK、mTOR、4EBP1、p-mTOR、p-4EBP1、GAPDH 一抗(均为 1 : 500 稀释)置于 4 $^{\circ}$ C 冰箱中孵育过夜,然后加入鼠抗人二抗(1 : 3 000 稀释)孵育 2 h,并用 ECL 化学发光试剂盒显色,使用 Image J 软件定量蛋白质印迹上的蛋白条带强度,并将其标准化。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件对数据进行处理和分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,随后两两比较采用 SNK-*q* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

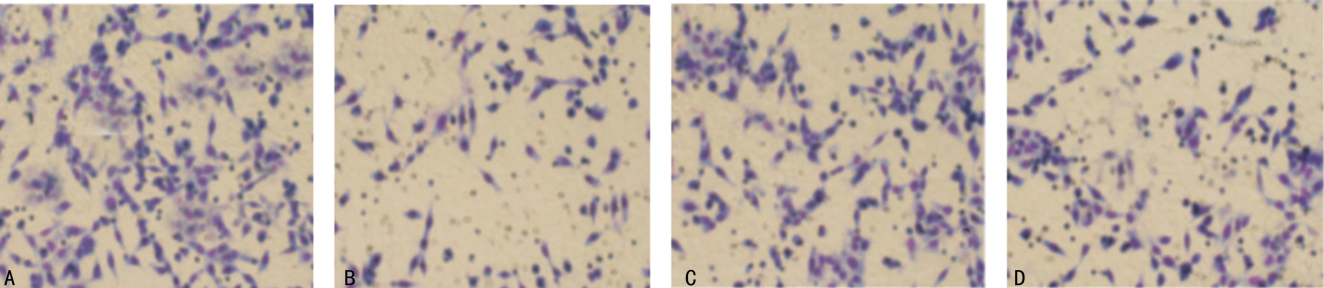
2.1 各组肺癌 A549 细胞 A 值、存活率比较 与肺癌 A549 细胞组比较,5-氟尿嘧啶组、利多卡因低剂量组、利多卡因高剂量组 A 值、存活率降低($P<0.05$);与 5-氟尿嘧啶组比较,利多卡因低、高剂量组 A 值、存活率升高($P<0.05$);与利多卡因低剂量组比较,利多卡因高剂量组 A 值、存活率降低($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组肺癌 A549 细胞 A 值、存活率、侵袭能力比较($\bar{x}\pm s$)

组别	A 值	存活率(%)	穿膜数(个)
肺癌 A549 细胞组	0.93 $\pm$ 0.05	98.85 $\pm$ 0.36	584.52 $\pm$ 32.41
5-氟尿嘧啶组	0.32 $\pm$ 0.07 ^a	28.69 $\pm$ 0.34 ^a	145.63 $\pm$ 35.63 ^a
利多卡因低剂量组	0.70 $\pm$ 0.06 ^{ab}	63.39 $\pm$ 0.40 ^{ab}	408.41 $\pm$ 34.44 ^{ab}
利多卡因高剂量组	0.45 $\pm$ 0.04 ^{abc}	41.47 $\pm$ 0.35 ^{abc}	249.85 $\pm$ 30.25 ^{abc}

注:与肺癌 A549 细胞组比较,^a $P<0.05$;与 5-氟尿嘧啶组比较,^b $P<0.05$;与利多卡因低剂量组比较,^c $P<0.05$ 。

2.2 各组肺癌 A549 细胞侵袭能力的比较 与肺癌 A549 细胞组比较,5-氟尿嘧啶组、利多卡因低剂量组、利多卡因高剂量组穿膜数减少($P<0.05$);与 5-氟尿嘧啶组比较,利多卡因低、高剂量组穿膜数增加($P<0.05$);与利多卡因低剂量组比较,利多卡因高剂量组穿膜数减少($P<0.05$)。见表 1、图 1。



注:A 为肺癌 A549 细胞组;B 为 5-氟尿嘧啶组;C 为利多卡因低剂量组;D 为利多卡因高剂量组。

图 1 各组肺癌 A549 细胞穿膜数比较(结晶紫染色, $\times 200$)

2.3 各组肺癌 A549 细胞 AMPK、mTOR、4EBP1 mRNA 表达水平比较 与肺癌 A549 细胞组比较,5-氟尿嘧啶组、利多卡因低剂量组、利多卡因高剂量组 AMPK mRNA 相对表达水平升高,mTOR、4EBP1 mRNA 相对表达水平降低($P<0.05$);与 5-氟尿嘧啶

组比较,利多卡因低、高剂量组 AMPK mRNA 相对表达水平降低,mTOR、4EBP1 mRNA 相对表达水平升高($P<0.05$);与利多卡因低剂量组比较,利多卡因高剂量组 AMPK mRNA 相对表达水平升高,mTOR、4EBP1 mRNA 相对表达水平降低($P<$

0.05)。见表 2。

2.4 各组肺癌 A549 细胞 AMPK、mTOR、4EBP1、p-mTOR、p-4EBP1 蛋白表达水平比较 与肺癌 A549 细胞组比较,5-氟尿嘧啶组、利多卡因低剂量组、利多卡因高剂量组 AMPK 蛋白表达水平升高,mTOR、4EBP1、p-mTOR、p-4EBP1 蛋白表达水平降低($P<0.05$);与 5-氟尿嘧啶组比较,利多卡因低、高剂量组 AMPK 蛋白表达水平降低,mTOR、4EBP1、p-mTOR、p-4EBP1 蛋白表达水平升高($P<0.05$);与利多卡因低剂量组比较,利多卡因高剂量组 AMPK 蛋白表达水平升高,mTOR、4EBP1、p-mTOR、p-4EBP1

蛋白表达水平降低($P<0.05$)。见表 3、图 2。

表 2 各组肺癌 A549 细胞 AMPK、mTOR、4EBP1 mRNA 相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

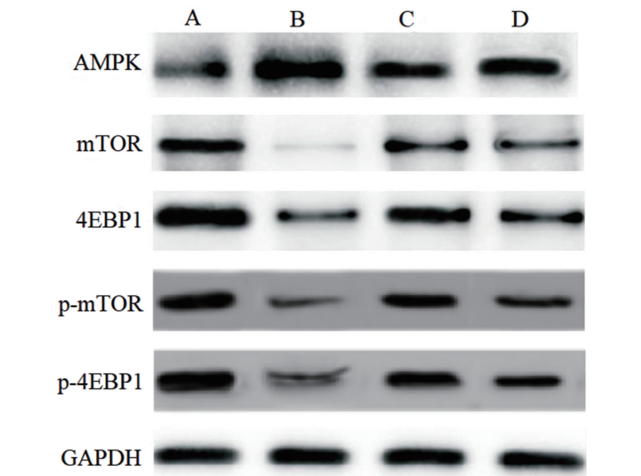
组别	AMPK mRNA	mTOR mRNA	4EBP1 mRNA
肺癌 A549 细胞组	0.85±0.11	6.53±0.35	5.80±0.67
5-氟尿嘧啶组	3.98±0.58 ^a	1.86±0.21 ^a	1.97±0.24 ^a
利多卡因低剂量组	1.58±0.20 ^{ab}	4.86±0.30 ^{ab}	4.83±0.41 ^{ab}
利多卡因高剂量组	2.73±0.39 ^{abc}	2.93±0.26 ^{abc}	2.95±0.32 ^{abc}

注:与肺癌 A549 细胞组比较,^a $P<0.05$;与 5-氟尿嘧啶组比较,^b $P<0.05$;与利多卡因低剂量组比较,^c $P<0.05$ 。

表 3 各组肺癌 A549 细胞 AMPK、mTOR、4EBP1、p-mTOR、p-4EBP1 蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	AMPK	mTOR	4EBP1	p-mTOR	p-4EBP1
肺癌 A549 细胞组	0.53±0.23	0.98±0.08	1.32±0.13	1.07±0.14	1.30±0.19
5-氟尿嘧啶组	1.98±0.18 ^a	0.16±0.03 ^a	0.45±0.10 ^a	0.21±0.05 ^a	0.31±0.09 ^a
利多卡因低剂量组	0.79±0.25 ^{ab}	0.56±0.07 ^{ab}	0.98±0.10 ^{ab}	0.79±0.11 ^{ab}	0.88±0.16 ^{ab}
利多卡因高剂量组	1.06±0.23 ^{abc}	0.32±0.05 ^{abc}	0.74±0.13 ^{abc}	0.46±0.09 ^{abc}	0.61±0.12 ^{abc}

注:与肺癌 A549 细胞组比较,^a $P<0.05$;与 5-氟尿嘧啶组比较,^b $P<0.05$;与利多卡因低剂量组比较,^c $P<0.05$ 。



注:A 为肺癌 A549 细胞组;B 为 5-氟尿嘧啶组;C 为利多卡因低剂量组;D 为利多卡因高剂量组。

图 2 各组肺癌 A549 细胞 AMPK、mTOR、4EBP1、p-mTOR、p-4EBP1 蛋白印迹图

3 讨论

局部麻醉在预防癌症转移和复发中起着重要的作用,这可能归因于其抑制了外科手术的应激反应。局部麻醉药不仅可达到神经阻滞、控制疼痛、抗心律失常和消炎的目的,而且还可引起神经元细胞和其他类型细胞的死亡^[12],推测局部麻醉药的细胞毒性可能起抗肿瘤作用。研究发现,利多卡因可能是乳腺癌手术的理想浸润麻醉剂,因为它们可以在临床相关浓度下诱导人乳腺癌细胞凋亡,证明了局部麻醉剂的潜在益处^[13];随后,在研究利多卡因对胃癌细胞的治疗后发现,高剂量的利多卡因治疗可导致细胞活力和集落形成呈剂量依赖性降低,利多卡因可能通过有丝分裂原激活的蛋白激酶途径诱导癌细胞凋亡^[14]。本研究

评估了 100、200 $\mu\text{mol/L}$ 的利多卡因的细胞毒性,发现 5-氟尿嘧啶组、利多卡因低剂量组、利多卡因高剂量组 A 值、存活率低于肺癌 A549 细胞组,且穿膜数少于肺癌 A549 细胞组($P<0.05$);利多卡因高剂量组 A 值、存活率、穿膜数低于利多卡因低剂量组,且穿膜数少于利多卡因低剂量组($P<0.05$)。这说明,利多卡因对肺癌 A549 细胞增殖、侵袭具有明显的抑制作用。

AMPK 信号传导是癌症中最常见的调控途径之一,AMPK 的主要下游靶标是蛋白激酶 B(Akt),Akt 首先被鉴定为由反转录病毒转导的致癌基因,可诱导胸腺淋巴瘤。Akt 在人实体瘤和血液系统恶性肿瘤中经常被过度激活^[15]。mTOR 是 Akt 信号通路的关键下游转导因子,通过关键翻译成分的磷酸化将上游营养物质的利用与细胞生长、蛋白质合成的控制联系起来^[16]。mTOR 与雷帕霉素哺乳动物靶调控相关蛋白或雷帕霉素哺乳动物靶调控敏感蛋白组装在一起,分别产生 2 个功能不同的复合物,即 mTOR 复合物 1 和 2(mTORC1、mTORC2)。由 mTORC1 激活的 2 个最突出且特征最充分的翻译调节因子是真核细胞翻译起始因子 4E(eIF4E)和 4EBP1。4EBP1 是 eIF4E 的已知结合伴侣,eIF4E 是帽依赖翻译的关键速率限制起始因子,可使 4EBP1 磷酸化导致其与 eIF4E 分离,并允许 4EBP1 在 mRNA 的 5'端形成活性起始复合物。4EBP1 对肿瘤的形成极为重要,已被确定为许多类型肿瘤恶性转化的关键转录因子^[17-18]。有研究表明,脂联素可通过调节 AMPK/mTOR/4EBP1 信号通路抑制子宫内膜癌细胞侵袭和迁移^[19],灯盏花素可抑制 mTOR/4EBP1 信号通路激活

从而促进肺腺癌细胞凋亡^[20]。本研究中,5-氟尿嘧啶组,利多卡因低剂量组、利多卡因高剂量组 AMPK mRNA 和蛋白表达水平高于肺癌 A549 细胞组($P < 0.05$),mTOR、4EBP1 mRNA 和蛋白及 p-mTOR、p-4EBP1 蛋白表达水平低于肺癌 A549 细胞组($P < 0.05$);利多卡因高剂量组 AMPK mRNA 和蛋白表达水平高于利多卡因低剂量组($P < 0.05$),mTOR、4EBP1 mRNA 和蛋白及 p-mTOR、p-4EBP1 蛋白表达水平低于利多卡因低剂量组($P < 0.05$),这表明利多卡因促进 AMPK mRNA 和蛋白表达,进而抑制 mTOR、4EBP1 mRNA 和蛋白及 p-mTOR、p-4EBP1 蛋白表达。同时说明,在肺癌 A549 细胞中,利多卡因通过激活 AMPK 的表达进而抑制 mTOR/4EBP1 信号通路的激活。

综上所述,利多卡因对肺癌 A549 细胞增殖、侵袭具有明显抑制作用,其机制可能与利多卡因通过激活 AMPK 的表达进而抑制 mTOR/4EBP1 信号通路的激活有关。

参考文献

- [1] KASTNER J, HOSSAIN R, WHITE C S. Epidemiology of lung cancer[J]. Semin Roentgenol, 2020, 55(1): 23-40.
- [2] BADE B C, DELA CRUZ C S. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1): 1-24.
- [3] 乔天运,熊延路,冯杨波,等.非小细胞肺癌中肿瘤微环境细胞的表达特点及其与临床生存概率的相关性[J].现代肿瘤医学,2021,29(5):777-781.
- [4] LI C, DONG Y, WANG L, et al. Ginsenoside metabolite compound K induces apoptosis and autophagy in non-small cell lung cancer cells via AMPK-mTOR and JNK pathways[J]. Biochem Cell Biol, 2019, 97(4): 406-414.
- [5] JEONG L H, JIYOUNG M, INHYEOK C, et al. ATP synthase inhibitory factor 1 (IF1), a novel myokine, regulates glucose metabolism by AMPK and Akt dual pathways[J]. FASEB J, 2019, 33(12): 14825-14840.
- [6] YANG Y, WANG Q, SONG D, et al. Lysosomal dysfunction and autophagy blockade contribute to autophagy-related cancer suppressing peptide-induced cytotoxic death of cervical cancer cells through the AMPK/mTOR pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 1-18.
- [7] SHI Y, ZHOU C, LU H, et al. Ceramide synthase 6 predicts poor prognosis and activates the AKT/mTOR/4EBP1 pathway in high-grade serous ovarian cancer[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(9): 5924-5939.
- [8] 赵铤,赵全丰,丁汉琳.利多卡因调控 miR-15a-5p 对肝癌细胞生物学功能的影响及其机制[J].西部医学,2020,32

- (7): 980-985.
- [9] ZHU J, HAN S. Lidocaine inhibits cervical cancer cell proliferation and induces cell apoptosis by modulating the lncRNA-MEG3/miR-421/BTG1 pathway [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(9): 5404-5416.
- [10] 薛淑一,李明春,苗青,等.白头翁皂苷 B4 对肝癌细胞 Huh-7 及其荷瘤裸鼠肿瘤的抑制作用及机制研究[J].中国药房,2019,30(5):601-607.
- [11] 周勤,黄建新,谢敏,等.利多卡因抑制乳腺癌和前列腺癌细胞侵袭的作用和机制研究[J].现代预防医学,2019,46(1):132-138.
- [12] XUE Y, WANG A Z. DJ-1 plays a neuroprotective role in SH-SY5Y cells by modulating NRF2 signaling in response to lidocaine-mediated oxidative stress and apoptosis[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(8): 630-639.
- [13] 陈菲,王忠慧,陈亮.静注利多卡因对行乳腺癌根治术患者术后镇痛的干预效果[J].昆明医科大学学报,2020,41(1):84-86.
- [14] YANG W, CAI J, ZHANG H, et al. Effects of lidocaine and ropivacaine on gastric cancer cells through down-regulation of ERK1/2 phosphorylation in vitro[J]. Anticancer Res, 2018, 38(12): 6729-6735.
- [15] VARA-CIRUELOS D, DANDAPANI M, RUSSELL F M, et al. Phenformin, but not metformin, delays development of T cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma via cell-autonomous AMPK activation[J]. Cell Rep, 2019, 27(3): 690-698.
- [16] HAGA Y, HIGASHISAKA K, YANG L, et al. Inhibition of Akt/mTOR pathway overcomes intrinsic resistance to dasatinib in triple-negative breast cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 533(4): 672-678.
- [17] WANG H, LIU Y, DING J, et al. Targeting mTOR suppressed colon cancer growth through 4EBP1/eIF4E/PU-MA pathway[J]. Cancer Gene Ther, 2020, 27(6): 448-460.
- [18] XIA Y, LIU X, ZOU C, et al. Garcinone C exerts antitumor activity by modulating the expression of ATR/Stat3/4E-BP1 in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Oncol Rep, 2018, 39(3): 1485-1493.
- [19] 隆曜先,王毛毛,蔡志福,等.脂联素通过 AMPK/mTOR/4EBP1 通路对子宫内膜癌细胞迁移及侵袭的影响[J].中国癌症杂志,2020,30(1):25-31.
- [20] CAO P, LIU B, DU F, et al. Scutellarin suppresses proliferation and promotes apoptosis in A549 lung adenocarcinoma cells via AKT/mTOR/4EBP1 and STAT3 pathways[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(3): 492-500.

(收稿日期:2021-04-10 修回日期:2021-11-20)