

舒芬太尼通过调控LncRNA PSMA3-AS1对结肠癌SW1116细胞增殖、迁移及侵袭的影响

陈莹昊¹ 汤建军² 张银辉³ 吴文春^{4*}

(¹锦州医科大学, 锦州 121001; ²襄阳市第一人民医院, 普外科, 襄阳 441000; ³襄阳市万顺骨科医院, 骨科, 襄阳 441000; ⁴襄阳市中医医院, 麻醉科, 襄阳 441000)

摘要 该文旨在探讨舒芬太尼对结肠癌SW1116细胞增殖、迁移及侵袭的影响及其可能作用机制。体外培养人结肠癌细胞SW1116, 并将其随机分组: 对照组、低舒芬太尼组、中舒芬太尼组、高舒芬太尼组、si-NC组、si-LncRNA PSMA3-AS1组、高舒芬太尼+pcDNA组、高舒芬太尼+pcDNA-LncRNA PSMA3-AS1组。CCK-8法和克隆形成实验检测细胞增殖; Transwell检测细胞迁移及侵袭; qRT-PCR法检测LncRNA PSMA3-AS1表达水平; Western blot检测E-cadherin、N-cadherin蛋白表达。低、中、高舒芬太尼处理或下调LncRNA PSMA3-AS1表达后, 结肠癌SW1116细胞存活率、LncRNA PSMA3-AS1表达量和N-cadherin水平降低($P<0.05$), 细胞克隆形成数、迁移、侵袭细胞数减少($P<0.05$), E-cadherin水平升高($P<0.05$); 上调LncRNA PSMA3-AS1表达可导致高舒芬太尼对结肠癌SW1116细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭的影响降低。舒芬太尼可通过下调LncRNA PSMA3-AS1表达而降低结肠癌细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭能力。

关键词 舒芬太尼; 结肠癌; LncRNA PSMA3-AS1; 细胞增殖; 细胞迁移; 细胞侵袭

Effects of Sufentanil on the Proliferation, Migration and Invasion of Colon Cancer SW1116 Cells by Regulating LncRNA PSMA3-AS1

CHEN Yinghao¹, TANG Jianjun², ZHANG Yinwei³, WU Wenchun^{4*}

(¹Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001; ²Department of General Surgery, Xiangyang NO.1 People's Hospital, Xiangyang 441000, China; ³Department of Orthopedics, Wanshun Orthopedic Hospital, Xiangyang 441000, China; ⁴Department of Anesthesiology, Xiangyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiangyang 441000, China)

Abstract This article aims to explore the effect of sufentanil on the proliferation, migration and invasion of colon cancer SW1116 cells and its possible mechanism. Cultured human colon cancer cells SW1116 *in vitro*, randomly divided into groups: control group, low sufentanil group, medium sufentanil group, high sufentanil group, si-NC group, si-LncRNA PSMA3-AS1 group, high sufentanil+pcDNA group, high sufentanil+pcDNA-LncRNA PSMA3-AS1 group. The cell proliferation was detected by CCK-8 method and clonal formation experiment; migration and invasion were detected by Transwell. The expression level of LncRNA PSMA3-AS1 was detected by qRT-PCR. The expressions of E-cadherin and N-cadherin proteins were detected by Western blot. After low, medium and high sufentanil treatment or downregulation of LncRNA PSMA3-AS1 expression, the survival rate of colon cancer SW1116 cells, LncRNA PSMA3-AS1 expression level and the level of N-cadherin were decreased ($P<0.05$), the

收稿日期: 2023-01-06 接受日期: 2023-03-08

襄阳市科技研究与开发项目(批准号: 2020YL24)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13871675007, E-mail: wuchun_1029@163.com

Received: January 6, 2023

Accepted: March 8, 2023

This work was supported by the Xiangyang Science and Technology Research and Development Project (Grant No.2020YL24)

*Corresponding author. Tel: +86-13871675007, E-mail: wuchun_1029@163.com

number of colony formation, migration, and invasion of cells was decreased ($P < 0.05$), and the level of E-cadherin was increased ($P < 0.05$); the up-regulated expression of LncRNA PSMA3-AS1 reduced the effects of cassyfentanil on the proliferation, clonogenesis, migration and invasion of colon cancer SW1116 cells. Sufentanil could reduce the proliferation, clone formation, migration and invasion of colon cancer cells by down-regulating the expression of LncRNA PSMA3-AS1.

Keywords Sufentanil; colon cancer; LncRNA PSMA3-AS1; cell proliferation; cell migration; cell invasion

结肠癌是常见和最具侵袭性的恶性肿瘤之一, 结肠癌细胞远处侵袭和转移是造成结肠癌死亡率高的主要原因。近年来, 随着生活环境和饮食结构的改变, 我国结肠癌的发病率和死亡率逐年上升^[1]。由于大部分结肠癌患者确诊时已处于中晚期, 患者预后较差且生存率明显降低^[2]。因此, 寻找早期诊断的标志物, 探索参与结肠癌生长和转移的关键分子是当前研究的重点。手术中采用的麻醉药可影响肿瘤生物学行为, 并可抑制结肠癌细胞生长^[3-5]。舒芬太尼属于强效阿片类镇痛药, 具有镇痛作用强且不良反应少等特点, 研究表明舒芬太尼可抑制卵巢癌细胞增殖及促进细胞凋亡^[6]。但关于舒芬太尼与结肠癌相关性研究报道相对较少。长链非编码RNA(LncRNA)的异常表达与许多疾病尤其是恶性肿瘤的发生发展有关。据报道, 在结肠癌中, LncRNA PSMA3-AS1表达上调, 可调控细胞增殖、迁移和侵袭, 其是结直肠癌的潜在治疗靶点^[7]。但LncRNA PSMA3-AS1是否参与舒芬太尼治疗结肠癌这一过程仍不清楚。本研究主要探讨舒芬太尼对结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的作用, 及其是否可调控LncRNA PSMA3-AS1表达。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

舒芬太尼注射液(规格为100 $\mu\text{g}/2\text{ mL}$, 即2 mL注射液中含舒芬太尼100 μg)购自宜昌人福药业有限责任公司; Lipofectamine2000购自美国Invitrogen公司; Trizol试剂、反转录与荧光定量PCR试剂盒购自美国Thermo Fisher公司; CCK-8试剂盒、Transwell小室、Matrigel基质胶购自北京索莱宝科技有限公司; si-NC、si-LncRNA PSMA3-AS1、pcDNA、pcDNA-LncRNA PSMA3-AS1购自广州锐博生物科技有限公司; 人结肠癌细胞SW1116购自上海慧颖生物科技有限公司; 兔抗人N-cadherin、E-cadherin一抗、GAPDH一抗、山羊抗兔IgG二抗购自英国Abcam公司。

1.2 方法

1.2.1 分组 SW1116细胞接种于6孔板(1×10^5 个/孔), 加含舒芬太尼(终浓度为0.5 nmol/L、5 nmol/L、50 nmol/L)的培养基培养24 h^[8], 作为低、中、高舒芬太尼组。正常培养的SW1116细胞作为对照组。用脂质体法将si-NC、si-LncRNA PSMA3-AS1转染至SW1116细胞, 记为si-NC组、si-LncRNA PSMA3-AS1组。用脂质体法将pcDNA、pcDNA-LncRNA PSMA3-AS1转染至SW1116细胞, 加舒芬太尼50 nmol/L培养24 h, 记为高舒芬太尼+pcDNA组、高舒芬太尼+pcDNA-LncRNA PSMA3-AS1组。

1.2.2 CCK-8检测细胞增殖 将SW1116细胞接种于96孔板, 按照1.2.1分组进行处理, 培养24 h后, 每孔加入CCK-8溶液10 μL , 继续培养2 h, 酶标仪检测450 nm处各孔的光密度(D)值。计算细胞存活率, 细胞存活率(%)=(A450经过处理的细胞/A450对照细胞) $\times 100\%$ 。

1.2.3 克隆形成实验 将SW1116细胞以500个/孔的浓度接种于6孔板, 按照1.2.1项下分组进行处理, 培养直至出现肉眼可见的细胞克隆团, 弃培养基, 预冷PBS洗涤, 500 μL 甲醇室温固定20 min, 结晶紫(1%)室温染色15 min, 在显微镜下记录克隆形成数。

1.2.4 Transwell实验 迁移实验, 将1.2.1项下各组SW1116细胞(5×10^5 个细胞/孔)放入无血清培养基并接种到上室, 下室加600 μL 含10%胎牛血清的培养液, 在37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 下孵育48 h后, 取出Transwell小室, 弃去孔中的培养基并用PBS洗涤。然后将细胞在室温下固定(4%多聚甲醛)30 min、室温下染色(1%结晶紫染色液)20 min, 显微镜下记录迁移细胞数。侵袭实验, Matrigel稀释后预先加入上室, 每孔40 μL , 剩余步骤与迁移实验相同。

1.2.5 qRT-PCR检测LncRNA PSMA3-AS1的表达水平 在1.2.1项下向各组SW1116细胞中加入1 mL Trizol试剂, 提取RNA。通过分光光度法在260~280 nm处检测提取的RNA纯度, RNA反转录合成cDNA, 反转录

反应体系含有 1 μ L RT Enzyme Mix I、1 μ L Random 6 mers、4 μ L 5 \times PrimeScript Buffer、1 μ L Oligo dT Primer和RNase-free H₂O。以cDNA为模板应用美国ABI StepOnePlus实时荧光定量PCR仪检测Ct值,反应系统(20 μ L): 10 μ L SYBR[®] Premix Ex TaqTM(2 \times)、0.8 μ L PCR正向引物、0.8 μ L PCR反向引物、2 μ L cDNA(200 ng/ μ L)和6.4 μ L ddH₂O。反应条件: 95 $^{\circ}$ C初始变性10 min; 然后在92 $^{\circ}$ C变性15 s, 60 $^{\circ}$ C退火30 s, 72 $^{\circ}$ C延伸1 min, 40个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算LncRNA PSMA3-AS1表达量。相对表达标准化为GAPDH, 引物序列如下, PSMA3-AS1: 正向5'-AAC AGA CCA TCA GAA GAG AAC A-3'和反向5'-GAA CAG AAA CCA GAG CCA TAC A-3'; GAPDH: 正向5'-AAG GTG AAG GTC GGA GTC AA-3'和反向5'-GGA AGA TGG TGA TGG GAT TT-3'。

1.2.6 Western blot检测E-cadherin、N-cadherin蛋白表达 使用RIPA裂解液提取1.2.1项下各组SW1116细胞总蛋白,将裂解物在4 $^{\circ}$ C条件下离心(12 000 \times g, 5 min)后,将上清转移至新的试管中,通过BCA法测定蛋白浓度。取蛋白样品,通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,然后将其转移到聚偏二氟乙烯膜上。用5%脱脂牛奶37 $^{\circ}$ C封闭2 h后,将膜与E-cadherin(1:800)、N-cadherin(1:800)一抗、GAPDH抗体(1:2 000)在4 $^{\circ}$ C下孵育24 h,次日,洗去一抗,加二

抗(1:3 000)在37 $^{\circ}$ C下孵育1 h,在Tanon 5200化学发光凝胶成像系统(上海天能)上用化学发光法检测蛋白质条带。利用ImageJ软件分析各目的条带灰度值。

1.3 统计学分析

计量资料符合正态分布以($\bar{x}\pm s$)表示,采用SPSS 21.0软件分析数据,两组间采用独立样本 t 检验进行差异比较,多组间采用单因素方差分析和LSD- t 进行差异比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

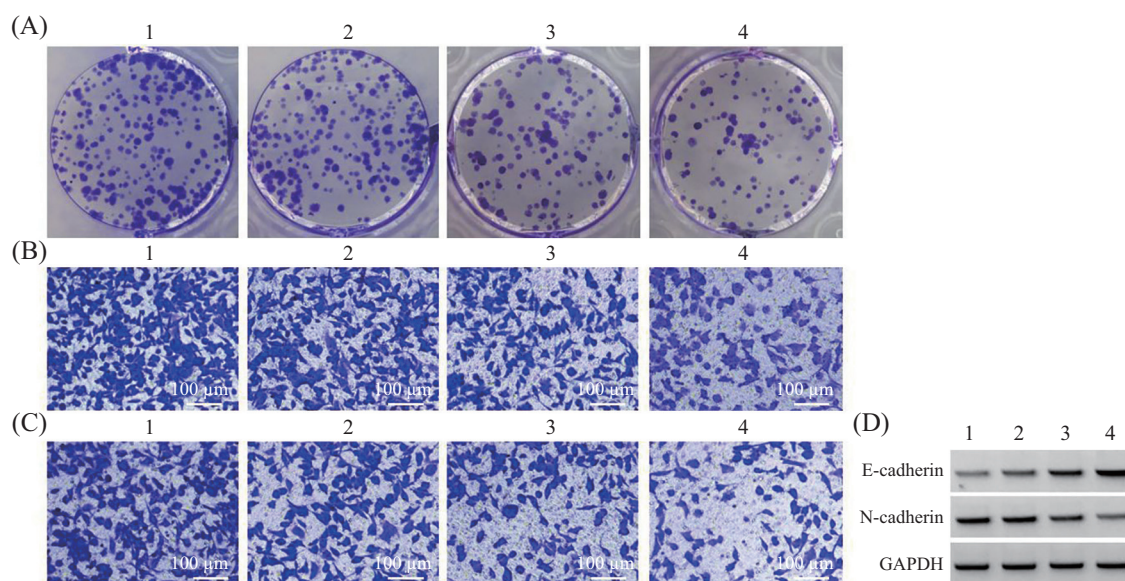
2 结果

2.1 舒芬太尼对SW1116细胞增殖、迁移、侵袭的影响

与对照组相比,低、中、高舒芬太尼组细胞克隆形成数(分别降低了18.04%、37.82%、55.03%)、迁移细胞数(分别降低了20.06%、36.02%、54.90%)、侵袭细胞数(分别降低了15.77%、34.26%、56.42%)、存活率(分别降低了18.08%、29.18%、36.05%)、N-cadherin蛋白水平(分别降低了25.81%、56.45%、77.42%)均降低($P<0.05$),E-cadherin水平增高,分别升高至1.63倍、2.63倍、3.79倍($P<0.05$),且呈剂量依赖性(图1和表1)。

2.2 舒芬太尼对SW1116细胞中LncRNA PSMA3-AS1表达的影响

与对照组(1.00 \pm 0.00)比较,低、中、高舒芬太



A: 细胞克隆检测结果; B: 细胞迁移检测结果; C: 细胞侵袭检测结果; D: SW1116细胞中E-cadherin、N-cadherin蛋白表达; 1: 对照组; 2: 低舒芬太尼组; 3: 中舒芬太尼组; 4: 高舒芬太尼组。

A: cell cloning test results; B: cell migration test results; C: cell invasion detection results; D: E-cadherin and N-cadherin proteins were expressed in SW1116 cells; 1: control group; 2: low sufentanil group; 3: moderate sufentanil group; 4: high sufentanil group.

图1 舒芬太尼对SW1116细胞克隆、迁移、侵袭及相关蛋白表达的影响

Fig.1 Effects of sufentanil on the cloning, migration, invasion and expression of related proteins of SW1116 cells

表1 舒芬太尼对SW1116细胞增殖、迁移、侵袭的影响

Table 1 Effects of sufentanil on proliferation, migration and invasion of SW1116 cells

分组 Groups	存活率/% Survival rate /%	克隆形成数 Number of clones	迁移细胞数 Number of migrated cells	侵袭细胞数 Number of invasive cells	E-cadherin	N-cadherin
Control	100.00±0.00	121.33±4.22	187.22±7.69	151.44±5.81	0.19±0.02	0.62±0.05
Low sufentanil	81.92±3.61*	99.44±4.14*	149.67±5.27*	127.56±3.62*	0.31±0.03*	0.46±0.05*
Moderate sufentanil	70.82±3.66*#	75.44±2.50*#	119.78±4.34*#	99.56±3.83*#	0.50±0.04*#	0.27±0.03*#
High sufentanil	63.95±1.93*# [△]	54.56±2.01*# [△]	84.44±2.36*# [△]	66.00±2.54*# [△]	0.72±0.04*# [△]	0.14±0.02*# [△]
<i>F</i>	294.963	667.766	617.688	717.628	429.333	254.238
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

$\bar{x}\pm s$; $n=9$; * $P<0.05$, 与对照组相比; # $P<0.05$, 与低舒芬太尼组相比; $\Delta P<0.05$, 与中舒芬太尼组相比。

$\bar{x}\pm s$; $n=9$; * $P<0.05$ compared with the control group; # $P<0.05$ compared with the low sufentanil group; $\Delta P<0.05$ compared with the moderate sufentanil group.

尼组 LncRNA PSMA3-AS1 的表达量 [(0.71±0.05)、(0.39±0.04)、(0.17±0.02)] 降低, 分别降低了 29%、61%、83% ($F=1035.326$, $P<0.05$), 且呈剂量依赖性。

2.3 LncRNA PSMA3-AS1 处理后转染效率的检测

与 si-NC 组 (1.00±0.00) 比较, si-LncRNA PSMA3-AS1 组 LncRNA PSMA3-AS1 的表达量 (0.27±0.04) 降低, 降低了 73% ($t=54.750$, $P<0.05$); 与 pcDNA 组 (1.00±0.00) 比较, pcDNA-LncRNA PSMA3-AS1 组 LncRNA PSMA3-AS1 的表达量 (4.19±0.19) 升高, 升高了 4.19 倍 ($t=50.368$, $P<0.05$)。

2.4 抑制 LncRNA PSMA3-AS1 对 SW1116 细胞增殖、迁移、侵袭的影响

与 si-NC 组比较, si-LncRNA PSMA3-AS1 组细胞存活率、克隆形成数、迁移细胞数、侵袭细胞数、N-cadherin 表达水平均降低, 分别降低了 32.48%、49.82%、45.77%、49.08%、70.00% ($P<0.05$), E-cadherin 表达水平升高, 升高至 3.22 倍 ($P<0.05$) (图 2 和表 2)。

2.5 LncRNA PSMA3-AS1 对舒芬太尼处理的 SW1116 细胞增殖、迁移、侵袭的影响

与高舒芬太尼 + pcDNA 组比较, 高舒芬太尼 + pcDNA-LncRNA PSMA3-AS1 组细胞存活率、克隆形成数、迁移细胞数、侵袭细胞数、N-cadherin 表达水平均升高, 分别升高至 1.23 倍、1.65 倍、1.66 倍、1.69 倍、3.00 倍 ($P<0.05$), E-cadherin 表达降低, 降低了 52.05% ($P<0.05$) (图 3 和表 3)。

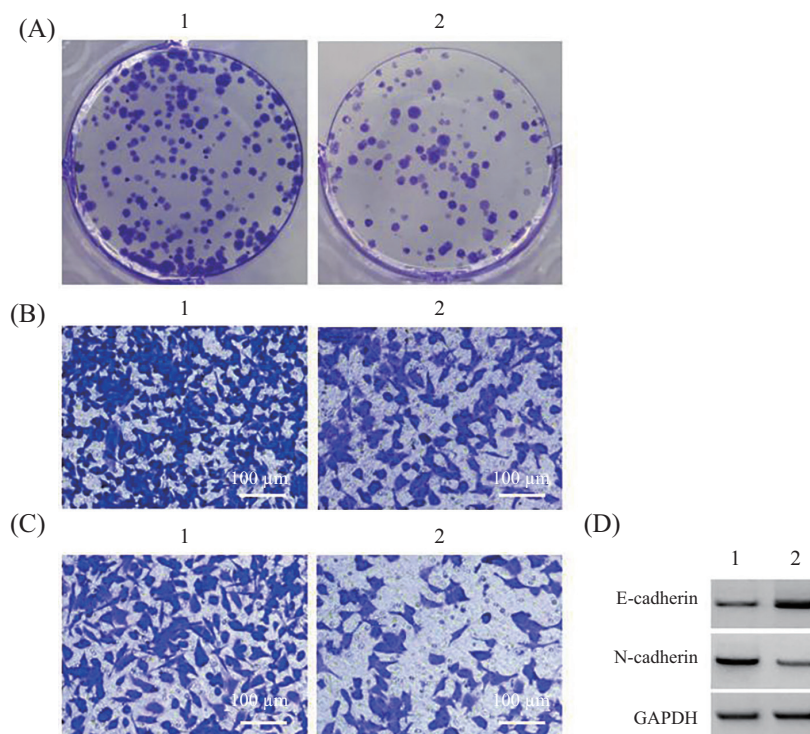
3 讨论

目前临床主要采用根治性手术治疗结肠癌, 麻醉技术与麻醉药品可改善患者预后及生存率, 麻醉药

物对结肠癌患者复发及转移具有重要影响^[9-10]。LncRNA 在结肠癌中表达异常, 并可充当 miRNA 竞争性结合 RNA (ceRNA) 而调控结肠癌细胞恶性生物学行为^[11-12]。近年来, 许多基因药理学研究表明, 一些非编码 RNA (LncRNA/miRNA/circRNA) 表达的改变可影响机体对药物的反应, 进而产生药物治疗效果的差异。例如, 黄芩苷可通过下调结肠癌细胞中 miR-217 的表达发挥抗癌作用^[13]; 异丙酚可通过下调 LncRNA HOXA11-AS 表达促进结直肠癌细胞凋亡^[14]; 这提示 LncRNA 可作为麻醉药治疗结肠癌的潜在靶点。

舒芬太尼是一种强效阿片类镇痛药, 广泛应用于结肠癌的手术镇痛。研究表明, 舒芬太尼对肝癌细胞增殖、迁移及侵袭有抑制作用, 可诱导凋亡, 可能与上调 miR-495 表达相关^[15]。舒芬太尼可抑制肺癌细胞迁移^[16]。右美托咪定联合舒芬太尼可增强结肠癌患者免疫功能^[17]。与上述研究结果一致, 本研究发现, 舒芬太尼可降低结肠癌细胞存活率, 克隆形成能力降低。上皮-间质转化 (epithelial-interstitial transformation, EMT) 是肿瘤侵袭和转移的起始原因, 在 EMT 过程中, 上皮细胞黏附连接蛋白 E-cadherin 下调, N-cadherin 上调, 这可导致细胞分离和运动性增强, 从而诱导细胞转移^[18]。在本研究中, 结肠癌细胞经舒芬太尼处理后, 迁移及侵袭能力均降低, E-cadherin 表达水平升高, N-cadherin 表达水平降低, 提示舒芬太尼可抑制结肠癌细胞迁移、侵袭和 EMT。表明舒芬太尼在结肠癌中具有抗癌作用。

据报道, 舒芬太尼可通过调控 LncRNA 表达发挥药效学作用。例如, 舒芬太尼预处理能抑制 LncRNA-MALAT1 表达, 减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤^[19]; 在



A: 细胞克隆检测结果; B: 细胞迁移检测结果; C: 细胞侵袭检测结果; D: SW1116细胞中E-cadherin、N-cadherin蛋白表达; 1: si-NC组; 2: si-LncRNA PSMA3-AS1组。

A: cell cloning test results; B: cell migration test results; C: cell invasion detection results; D: E-cadherin and N-cadherin proteins were expressed in SW1116 cells; 1: si-NC group; 2: si-LncRNA PSMA3-AS1 group.

图2 抑制LncRNA PSMA3-AS1对SW1116细胞增殖、迁移、侵袭的影响

Fig.2 Effect of inhibiting LncRNA PSMA3-AS1 on proliferation, migration and invasion of SW1116 cells

表2 抑制LncRNA PSMA3-AS1对SW1116细胞增殖、迁移、侵袭的影响

Table 2 Effect of inhibiting LncRNA PSMA3-AS1 on proliferation, migration and invasion of SW1116 cells

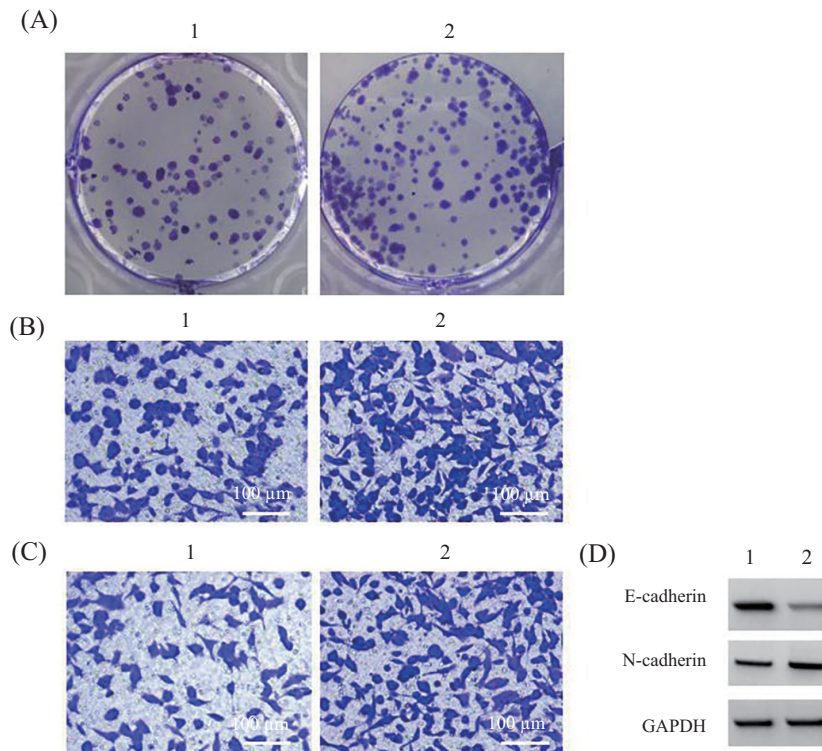
分组 Groups	存活率/% Survival rate /%	克隆形成数 Number of clones	迁移细胞数 Number of migrated cells	侵袭细胞数 Number of invasive cells	E-cadherin	N-cadherin
si-NC	100.00±0.00	121.56±6.62	186.78±8.52	150.56±8.50	0.18±0.02	0.60±0.06
si-LncRNA PSMA3-AS1	67.52±2.02*	61.00±4.16*	101.22±7.05*	76.67±5.42*	0.58±0.04*	0.18±0.02*
<i>t</i>	48.238	23.237	23.211	21.989	26.833	19.922
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

$\bar{x} \pm s$; $n=9$; * $P<0.05$, 与si-NC组相比。

$\bar{x} \pm s$; $n=9$; * $P<0.05$ compared with the si-NC group.

卵巢癌中, 舒芬太尼可通过下调LncRNA DN3OS表达抑制卵巢癌细胞的迁移、侵袭和EMT^[20]。LncRNA PSMA3-AS1作为一种致癌LncRNA, 在多种癌症中呈高表达, LI等^[21]发现, LncRNA PSMA3-AS1对肺癌细胞生长、侵袭有明显的促进作用。LncRNA PSMA3-AS1在食管癌细胞中呈高表达, 并可充当miR-101的ceRNA分子而促进EZH2表达从而促进食管癌细胞增殖及转移^[22]。最近的一项研究显示, LncRNA PSMA3-AS1在结肠癌组织和细胞中表

达上调, 可加速结肠癌进展, 其可作为结肠癌患者的潜在治疗靶点^[7]。本研究结果显示, 抑制LncRNA PSMA3-AS1表达可降低结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭能力, 而舒芬太尼能够以浓度依赖性方式降低LncRNA PSMA3-AS1的表达量, 推测舒芬太尼在结肠癌中的抗癌机制可能与下调LncRNA PSMA3-AS1表达有关。为了验证此推测, 本研究在舒芬太尼处理的基础上, 采用质粒转染技术来上调LncRNA PSMA3-AS1表达, 结果显示, 上调LncRNA PSMA3-



A: 细胞克隆检测结果; B: 细胞迁移检测结果; C: 细胞侵袭检测结果; D: SW1116细胞中E-cadherin、N-cadherin蛋白表达; 1: 高舒芬太尼+pcDNA组; 2: 高舒芬太尼+pcDNA-LncRNA PSMA3-AS1组。

A: cell cloning test results; B: cell migration test results; C: cell invasion detection results; D: E-cadherin and N-cadherin proteins were expressed in SW1116 cells; 1: high sufentanil+pcDNA group; 2: high sufentanil+pcDNA-LncRNA PSMA3-AS1 group.

图3 LncRNA PSMA3-AS1对舒芬太尼处理的SW1116细胞克隆迁移侵袭及相关蛋白表达的影响
Fig.3 Effect of LncRNA PSMA3-AS1 on migration and invasion of SW1116 cells treated with sufentanil and expression of related proteins

表3 LncRNA PSMA3-AS1对舒芬太尼处理的SW1116细胞增殖、迁移、侵袭的影响

Table 3 Effect of LncRNA PSMA3-AS1 on proliferation, migration and invasion of SW1116 cells treated with sufentanil

分组 Groups	LncRNA PSMA3-AS1	存活率/% Survival rate /%	克隆形成数 Number of clones	迁移细胞数 Number of migrated cells	侵袭细胞数 Number of invasive cells	E-cadherin	N-cadherin
High sufentanil+pcDNA PSMA3-AS1	1.00±0.00	63.80±2.72	54.11±2.60	82.00±3.89	66.89±3.70	0.73±0.06	0.13±0.02
High sufentanil+pcDNA- LncRNA PSMA3- AS1	4.23±0.14*	78.58±3.13*	89.11±4.51*	136.00±6.29*	113.22±4.26*	0.35±0.03*	0.39±0.04*
<i>t</i>	69.214	10.693	20.170	21.905	24.633	16.994	17.441
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

$\bar{x} \pm s$; $n=9$; * $P<0.05$, 与高舒芬太尼+pcDNA组相比。

$\bar{x} \pm s$; $n=9$; * $P<0.05$ compared with the high sufentanil+pcDNA group.

AS1可减弱舒芬太尼对结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的抑制作用,提示舒芬太尼对结肠癌细胞生长及转移的阻碍作用可能与抑制LncRNA PSMA3-AS1表达有关。

综上所述,舒芬太尼可能通过下调LncRNA

PSMA3-AS1抑制结肠癌细胞增殖、迁移、侵袭,LncRNA PSMA3-AS1可能作为舒芬太尼减缓结肠癌发展进程的潜在靶点,但关于其具体作用机制仍需进一步探究。此外,在本研究中,舒芬太尼的抗癌活性呈剂量依赖性,在后续的研究中将结合体内实

验对其最佳给药剂量进行探索,为促进其临床前研究和实现临床转化奠定基础。

参考文献 (References)

- [1] LI N, LU B, LUO C, et al. Incidence, mortality, survival, risk factor and screening of colorectal cancer: a comparison among China, Europe, and northern America [J]. *Cancer Lett*, 2021, 522(1): 255-68.
- [2] ZHANG Y F, LI C S, ZHOU Y, et al. Effects of propofol on colon cancer metastasis through STAT3/HOTAIR axis by activating WIF-1 and suppressing Wnt pathway [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(5): 1842-54.
- [3] 王硕, 杨其贤, 殷旭薇, 等. RasGRF1在结直肠癌细胞中的表达及其对癌细胞生物学行为的影响[J]. *中国现代医学杂志* (WANG S, YANG Q X, YIN X W, et al. Expression of RasGRF1 in colorectal cancer cells and its effect on biological behavior of cancer cells [J]. *Chinese Journal of Modern Medicine*), 2022, 32(6): 44-8.
- [4] WANG Z, CAO B, JI P, et al. Propofol inhibits tumor angiogenesis through targeting VEGF/VEGFR and mTOR/eIF4E signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 555(1): 13-8.
- [5] SUN S, WANG P, REN L, et al. Sevoflurane suppresses colon cancer cell malignancy by regulating circ-PI4KA [J]. *Oncotargets Ther*, 2021, 14(1): 3319-33.
- [6] 王亚娟, 宫伟, 黄珊. 舒芬太尼调控LINC00668对卵巢癌细胞增殖与凋亡的影响[J]. *西部医学* (WANG Y J, GONG W, HUANG S. Effects of Sufentanil on the proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells [J]. *Western Medicine*), 2021, 33(2): 205-10.
- [7] PENG P, WANG Y, WANG B L, et al. LncRNA PSMA3-AS1 promotes colorectal cancer cell migration and invasion via regulating miR-4429 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(22): 11594-601.
- [8] 赵铤, 赵全丰. 舒芬太尼通过miR-365-3p/AKT1抑制胃癌细胞迁移, 侵袭的研究[J]. *中国药师* (ZHAO D, ZHAO Q F. Study on sufentanil inhibiting the migration and invasion of gastric cancer cells through miR-365-3p/AKT1 [J]. *China Pharm*), 2021, 24(8): 450-6.
- [9] HE J, ZHAO H, LIU X, et al. Sevoflurane suppresses cell viability and invasion and promotes cell apoptosis in colon cancer by modulating exosome-mediated circ-HMGCS1 via the miR-34a-5p/SGPP1 axis [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(6): 2429-42.
- [10] 宁素梅. 右美托咪定辅助麻醉对老年结肠癌根治术患者血流动力学及术后认知功能的影响研究[J]. *中国现代医生* (NING S M. Effects of dexmedetomidine assisted anesthesia on hemodynamics and postoperative cognitive function in elderly patients with colon cancer undergoing radical operation [J]. *Modern Chinese doctor*), 2022, 60(11):140-3.
- [11] WU Q, MENG W Y, JIE Y, et al. LncRNA MALAT1 induces colon cancer development by regulating miR-129-5p/HMGB1 axis [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6750-7.
- [12] CHENG B, RONG A, ZHOU Q, et al. LncRNA LINC00662 promotes colon cancer tumor growth and metastasis by competitively binding with miR-340-5p to regulate CLDN8/IL22 co-expression and activating ERK signaling pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 5-15.
- [13] 刘霖. 黄芩苷对结肠癌细胞凋亡的影响及作用机制[J]. *基因组学与应用生物学* (LIU L. Effects of baicalin on apoptosis of colon cancer cells and its mechanism of action [J]. *Genomics and Applied Biology*), 2020, 39(5): 2259-65.
- [14] REN Y L, ZHANG W. Propofol promotes apoptosis of colorectal cancer cells via alleviating the suppression of LncRNA HOXA11-AS on miRNA let-7i [J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(2): 90-8.
- [15] 韩威利, 王凯, 李明勇, 等. 舒芬太尼调控微小RNA-495影响肝癌细胞的增殖、侵袭迁移和凋亡[J]. *中华实验外科杂志* (HAN W L, WANG K, LI M Y, et al. Sufentanil regulates micromiRNA-495 and affects the proliferation, invasion, migration and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*), 2020, 37(4): 658-62.
- [16] JIANG H, WANG H, ZOU W, et al. Sufentanil impairs autophagic degradation and inhibits cell migration in NCI-H460 *in vitro* [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(6): 6829-35.
- [17] ZHAO L, LI Y. Application of dexmedetomidine combined with sufentanil in colon cancer resection and its effect on immune and coagulation function of patients [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2): 1288-94.
- [18] HONG W, YING H, LIN F, et al. LncRNA LINC00460 silencing represses EMT in colon cancer through downregulation of ANXA2 via upregulating miR-433-3p [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19(1): 1209-18.
- [19] 赵智慧, 白香花, 何金玲, 等. LncRNA-MALAT1/miRNA-145在舒芬太尼预处理减轻大鼠心肌缺血-再灌注损伤中的作用[J]. *临床麻醉学杂志* (ZHAO Z H, BAI X H, HE J L, et al. Effects of LncRNA-MALAT1/miRNA-145 on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats pretreated with sufentanil [J]. *Journal of Clinical Anesthesiology*), 2020, 36(4): 387-91.
- [20] 高继奎, 刘璐, 王迎春. 舒芬太尼通过下调LncRNA DN3M3OS表达抑制卵巢癌细胞的迁移、侵袭和EMT分子机制[J]. *中国优生与遗传杂志* (GAO J K, LIU L, WANG Y C. Sufentanil inhibits the migration, invasion and EMT of ovarian cancer cells by down-regulating the expression of LncRNA DN3M3OS [J]. *Chinese Journal of Eugenics and Genetics*), 2021, 29(7): 905-9.
- [21] LI F, YU L, ZHU J. LncRNA PSMA3-AS1 promotes lung cancer growth and invasion via sponging miR-4504 [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12(1): 5277-83.
- [22] QIU B Q, LIN X H, YE X D, et al. Long non-coding RNA PSMA3-AS1 promotes malignant phenotypes of esophageal cancer by modulating the miR-101/EZH2 axis as a ceRNA [J]. *Aging*, 2020, 12(2): 1843-56.