

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.09.007

· 基础研究 ·

番茄红素通过 SIRT1/NF- κ B 轴抑制肾癌 786-O 细胞增殖且促进其凋亡

刘伟,杨树芹,赵序雯(滕州市中心人民医院 病理科,山东 滕州 277500)

[摘要] **目的:**探讨番茄红素通过沉默信息调节因子1(SIRT1)/核因子- κ B(NF- κ B)轴对肾癌786-O细胞增殖、凋亡的影响。**方法:**常规培养人正常肾细胞HK-2和人肾癌细胞786-O,实验分为对照组(0.1% DMSO)、顺铂组(40 μ g/mL)、番茄红素低质量浓度(2.5 μ g/mL)组、番茄红素高质量浓度(5 μ g/mL)组、番茄红素(5 μ g/mL)+EX527(SIRT1抑制剂)(3 μ mol/L)组。CCK-8法、克隆形成实验检测各组HK-2、786-O细胞的增殖能力,流式细胞术检测各组786-O细胞的凋亡,RH123、DCFH-DA染色分别检测各组786-O细胞的线粒体膜电位(MMP)、活性氧(ROS)水平,WB法检测各组786-O细胞中凋亡相关蛋白BAX、Bcl-2、C-casp3和SIRT1/NF- κ B轴相关蛋白SIRT1、p-NF- κ B蛋白的表达。786-O细胞移植瘤实验检测番茄红素低(5 mg/kg)、高质量浓度(20 mg/kg)、顺铂(2 mg/kg)、番茄红素(20 mg/kg)+EX527(10 mg/kg)对移植瘤生长的影响,TUNEL法检测各组移植瘤组织中的细胞凋亡。**结果:**番茄红素呈剂量依赖性地抑制786-O细胞的增殖活性,番茄红素、顺铂均明显抑制786-O细胞的克隆形成能力且促进其凋亡,细胞中MMP损伤率升高而ROS水平降低,凋亡相关蛋白BAX、C-casp3表达均显著升高(均 $P<0.05$)而Bcl-2表达下调($P<0.05$),SIRT1表达显著升高($P<0.05$)而p-NF- κ B的表达显著降低($P<0.05$),上述作用均可被EX527逆转;番茄红素、顺铂抑制786-O细胞移植瘤的生长且促进其细胞凋亡,其作用也能被EX527逆转。**结论:**番茄红素通过上调SIRT1、抑制NF- κ B通路的激活进而抑制786-O细胞增殖且诱导其凋亡。

[关键词] 肾癌;786-O细胞;番茄红素;沉默信息调节因子1;核因子- κ B;增殖;凋亡

[中图分类号] R737.11;R730.52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)09-0789-08

Lycopene inhibits proliferation and promotes apoptosis of renal cancer 786-O cells through the SIRT1/NF- κ B axis

LIU Wei, YANG Shuqin, ZHAO Xuwen (Department of Pathology, Tengzhou Central People's Hospital, Tengzhou 277500, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of lycopene on the proliferation and apoptosis of renal carcinoma 786-O cells through silent information regulator 1 (SIRT1)/nuclear factor-kappa B (NF- κ B) axis. **Methods:** Normal human kidney HK-2 cells and human renal cancer 786-O cells were conventionally cultured. The experiment included control group (0.1% DMSO), cisplatin group (40 μ g/mL), lycopene low concentration (2.5 μ g/mL) group, lycopene high concentration (5 μ g/mL) group, and lycopene high concentration (5 μ g/mL)+ EX527 (SIRT1 inhibitor) (3 μ mol/L) group. The proliferation capacity of 786-O cells in each treatment group was detected by CCK-8 method and clonal formation assay. The apoptosis of HK-2 and 786-O cells in each treatment group was detected by flow cytometry. The changes of mitochondrial membrane potential and reactive oxygen species (ROS) in 786-O cells in each treatment group were detected by RH123 and DCFH-DA staining, respectively. The expression of apoptosis-related proteins, BAX, Bcl-2, C-casp3 and SIRT1/NF- κ B axis-related proteins SIRT1 and p-NF- κ B, in 786-O cells were detected by WB method. The effects of low concentration lycopene (5 mg/kg), high concentration lycopene (20 mg/kg), cisplatin (2 mg/kg), and lycopene (20 mg/kg) +EX527 (10 mg/kg) on the growth of 786-O cell transplanted tumor were observed. TUNEL method was used to detect the apoptosis in the tissues of transplanted tumors in each group. **Results:** Lycopene inhibited the proliferation activity of 786-O cells in a dose dependent manner. Lycopene and cisplatin significantly inhibited the clonogenesis ability of 786-O cells and promoted their apoptosis; moreover, after lycopene and cisplatin treatment, the MMP level was increased while ROS level was decreased, the expression of apoptosis-related proteins BAX and C-casp3 were significantly increased (all $P<0.05$), while the expression of Bcl-2 was down-regulated ($P<0.05$), the expression of SIRT1 was significantly increased (all $P<0.05$) and the expression of p-NF- κ B was significantly decreased (all $P<0.05$). These effects could be reversed by EX527. Lycopene and cisplatin inhibited the growth of 786-O cell grafts *in vivo* and promoted the apoptosis of tumor cells,

[基金项目] 济宁医学院教师科研项目(No. JYFC2018FKJ053)

[作者简介] 刘伟(1981—),女,学士,主治医师,主要从事肾脏肿瘤病理的研究,E-mail:liuwei1981@163.com

[通信作者] 杨树芹,E-mail: yangshuqin1979@163.com

and their effects could also be reversed by EX527. **Conclusion:** Lycopene may inhibit the activation of NF- κ B pathway through up-regulation of SIRT1, thus inhibiting proliferation of 786-O cells and inducing apoptosis.

[Key words] renal cancer; 786-O cell; lycopene; silent information regulator 1(SIRT1); nuclear factor- κ B (NF- κ B); proliferation; apoptosis
[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(9): 789-796. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.09.007]

肾癌是常见的泌尿生殖系统恶性肿瘤之一,是全球癌症相关死亡的第六大原因^[1]。近年来,肾癌发病率呈上升趋势^[2-3]。手术切除、化疗和放疗是肾癌的主要治疗方法,目前肾癌预后仍不理想^[4]。因此,迫切需要开发新的肾癌治疗方法。番茄红素(lycopene)属于类胡萝卜素家族,具有强大的抗氧化作用。此外,有研究^[5-7]表明番茄红素对多种肿瘤起抑癌作用。有研究^[8]发现,番茄红素摄入量与肾癌风险呈负相关。在肾癌易感的Eker大鼠中,膳食补充番茄红素可抑制肾癌的发生发展^[9]。这些结果表明,番茄红素可能对肾癌有预防作用,但目前番茄红素对人类肾癌发生发展的影响知之甚少。研究^[10-11]显示,癌细胞中的活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平高于正常细胞,高水平ROS通过激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路促进癌细胞增殖、迁移和侵袭,并抑制其凋亡。NF- κ B是细胞存活的关键分子,阻断NF- κ B活性可促进细胞死亡^[12]。因此,NF- κ B是治疗癌症的潜在靶点。沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)是一种NAD⁺依赖性脱乙酰酶,可通过抑制NF- κ B的转录活性,参与调控癌症发生发展^[13]。有研究^[14]显示,SIRT1的过表达可抑制肾癌细胞的增殖、迁移和侵袭并诱导其凋亡;然而,SIRT1在肾癌中的抗癌作用是否与NF- κ B有关仍不明确。此外,SIRT1也是番茄红素发挥抗氧化和抗癌活性的重要靶点^[15]。因此,本研究将采用体外、内实验探讨番茄红素在肾癌细胞中的抗癌作用,并深入分析其抗癌作用与SIRT1/NF- κ B信号通路的潜在关系,为肾癌的临床治疗提供新的实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要细胞、试剂和仪器

正常人肾细胞HK-2和人肾癌细胞786-O购自中国科学院上海细胞库,RPMI-1640培养基购自上海赛默飞世尔科技公司,番茄红素(纯度90%~99%)购自四川恒诚致远生物科技有限公司,顺铂(纯度为99.70%)、SIRT1抑制剂EX527(纯度为99.89%)、细胞增殖检测试剂盒8(CCK-8)、Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒、原位细胞凋亡检测试剂盒均购自默克西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司,Rhodamine 123(RH123)染料、DCFH-DA染料均购自MCE公司,兔抗BAX、Bcl-2、cleaved caspase 3(C-casp3)、SIRT1、NF- κ B、p-NF- κ B和GAPDH抗体均购自Abcam公司,

CO₂培养箱购自北京桑翌实验仪器研究所,倒置荧光显微镜购自苏州阿尔法生物实验器材有限公司,流式细胞仪购自美国BD公司。

1.2 细胞培养、处理与分组

HK-2细胞和786-O细胞在含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中,置于37℃、5% CO₂的培养箱中培养。称适量番茄红素、顺铂和EX527,分别在100% DMSO中溶解,分别配制成10、5 mg/mL和5 mmol/L的母液,-20℃避光保存^[16-18]。实验分成5组:对照组、顺铂组、番茄红素低质量浓度组、番茄红素高质量浓度组、番茄红素+EX527组。番茄红素低、高质量浓度组培养液中分别含2.5、5.0 μ g/mL番茄红素,其质量浓度依据参考文献^[16-17]和前期预实验确定。番茄红素+EX527组培养液中含5 μ g/mL番茄红素和3 μ mol/L SIRT1抑制剂;对照组则加入0.1% DMSO溶液。

1.3 CCK-8法和克隆形成实验检测处理后各组HK-2、786-O细胞的增殖能力

将HK-2细胞和786-O细胞接种于96孔培养板(3 \times 10³个/孔),用0、2.5、5、10、20 μ g/mL的番茄红素处理24、48 h。每孔加入10 μ L CCK-8溶液继续培养2 h。用分光光度计测定在450 nm处的光密度(D)值,计算细胞活力。细胞增殖活力=实验组D值/对照组D值 \times 100%。

将处理后的各组786-O细胞接种(500个/孔)到6孔板中,培养14 d后,用PBS轻轻冲洗细胞,然后用95%乙醇固定细胞,用0.1%结晶紫染色。倒置显微镜下计数各组克隆形成数(>50个细胞为1个克隆)。

1.4 流式细胞术检测处理后各组786-O细胞的凋亡

收集经过1.2处理后各组786-O细胞,用冰冷的PBS洗涤,并用Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒染色。染色后用流式细胞仪检测细胞的凋亡情况。

1.5 处理后各组786-O细胞线粒体功能相关指标的检测

RH123染色法检测786-O细胞的线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP):各组786-O细胞按1.2的分组处理48 h,然后用10 μ mol/L RH123在37℃黑暗中处理30 min。随后,收集染色细胞,用冷PBS洗涤两次。流式细胞仪检测RH123荧光。MMP损失率=(对照组MMP-实验组MMP)/对照组MMP \times 100%。

DCFH-DA染色法测定786-O细胞ROS水平:各

组786-O细胞按1.2的分组处理48 h后,用10 μmol/L DCFH-DA染料在37 °C下处理30 min。染色后的细胞用冷PBS洗涤两次,流式细胞仪检测并分析。相对ROS水平=(实验组荧光强度-对照组荧光强度)/对照组荧光强度。

1.6 WB法检测处理后各组786-O细胞中凋亡、SIRT1/NF-κB通路相关蛋白的表达

用500 μL细胞裂解液从各组处理后786-O细胞提取总蛋白。随后样品超声处理2 min,离心收集上清液,用于蛋白质分析。蛋白样本经SDS-PAGE分离,转移到硝酸纤维素膜上,用5%脱脂牛奶在室温下封闭1 h,抗BAX(1:1 000)、抗Bcl-2(1:1 000)、抗C-casp3(1:500)、抗SIRT1(1:1 000)、抗NF-κB(1:500)、抗p-NF-κB(1:500)和抗GAPDH抗体(1:2 000)4 °C下处理过夜,洗涤后加入1:5 000稀释的辣根过氧化物酶标记二抗室温下处理1 h,最后用增强化学发光分析试剂进行显影。以GAPDH为参照,分析各个蛋白表达水平。

1.7 移植瘤实验检测各种处理条件下移植瘤生长的情况

动物实验方案经本院动物护理与使用委员会批准(No. H20200621)。本研究选用6周龄雌性BALB/c裸鼠[北京迈德康纳生物技术有限公司,许可证号:SYXK(京)2020-0050,质量合格证号:110433312100512358]进行实验。BALB/c裸鼠在SPF环境中饲养。将786-O细胞(每只裸鼠 1×10^6 个)皮下注射到裸鼠背侧面。1周后,按随机数字表法将荷瘤裸鼠分为5组(每组5只):对照组、顺铂组、番茄红素低质量浓度组、番茄红素高质量浓度组、番茄红素+EX527组,在无特定病原体条件下,饲养在隔离设施中,提供鼠粮和水。番茄红素低、高质量浓度组裸鼠灌胃不同浓度的番茄红素(5、20 mg/kg),顺铂组腹腔注射2 mg/kg顺铂^[9],番茄红素+EX527组裸鼠灌胃20 mg/kg番茄红素,并腹腔注射10 mg/kg EX527^[20],番茄红素每天给

药1次,顺铂和EX527每2 d给药1次,连续3周,对照组裸鼠给予等量的无菌生理盐水灌胃和腹腔注射。治疗期间每7 d测定裸鼠肿瘤体积。肿瘤体积按下公式计算:肿瘤体积(mm^3)=长径(mm)×短径(mm)²/2。所有裸鼠在治疗28 d后实施安乐死,切除肿瘤结节并称其质量。

1.8 TUNEL法检测移植瘤组织中的细胞凋亡

用10%中性甲醛固定移植瘤组织、石蜡包埋、切片,切片厚为5 μm。切片脱蜡复水后,将切片在3% H₂O₂-甲醇中室温下处理30 min,然后用原位细胞凋亡检测试剂盒中的标记混合物在37 °C下标记1 h, PBS冲洗后,DAPI液染色5 min。在荧光显微镜下观察、拍照。

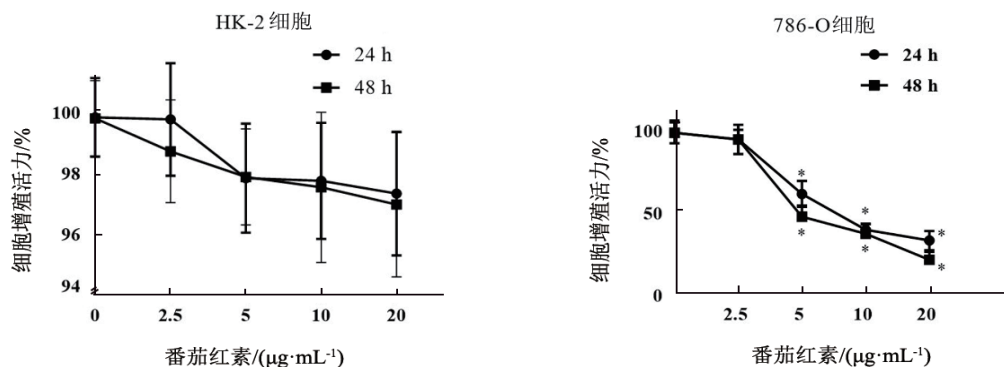
1.9 统计学处理

实验数据用统计学软件SPSS16.0进行统计分析。以上实验均独立重复3次。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析进行统计学差异分析,用SNK-*q*检验进行组间两两比较。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 番茄红素明显抑制786-O细胞的增殖活性但不影响HK-2细胞的增殖活性

用不同质量浓度的番茄红素分别处理HK-2、786-O细胞24或48 h后,CCK-8法检测结果(图1)显示,对HK-2细胞的增殖活性未见明显影响($P > 0.05$);但786-O细胞增殖活性均被显著抑制(均 $P < 0.05$)。番茄红素在24 h的半数抑制浓度(IC₅₀)值为(9.43±0.35) μg/mL,在48 h的IC₅₀值为(4.95±0.16) μg/mL。实验结果表明,番茄红素能有效抑制786-O细胞的增殖活性。基于上述结果,后续采用2.5和5.0 μg/mL的番茄红素作为低、高浓度进行功能实验,作用时间选择24 h。



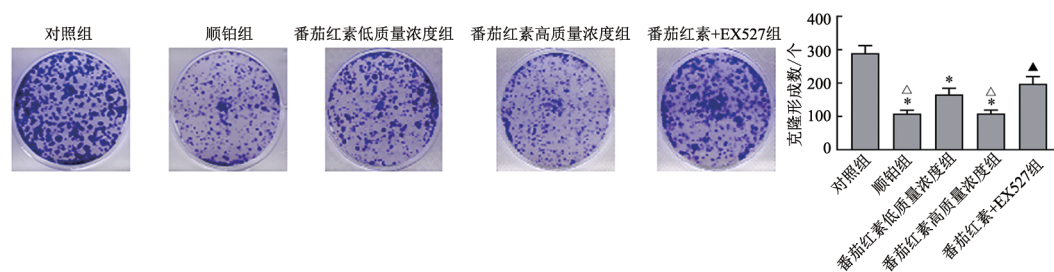
与0 μg/mL处理组比较,* $P < 0.05$ 。

图1 番茄红素对HK-2、786-O细胞增殖活性的影响

2.2 番茄红素、顺铂明显抑制 786-O 细胞的克隆形成能力

克隆形成实验检测结果(图2)显示,与对照组相比,顺铂组和番茄红素低、高质量浓度组克隆形成数

均显著减少(均 $P < 0.05$);与番茄红素高质量浓度组相比,番茄红素+EX527组克隆形成数明显增多 ($P < 0.05$);与顺铂组比较,番茄红素高质量浓度组克隆形成数的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。



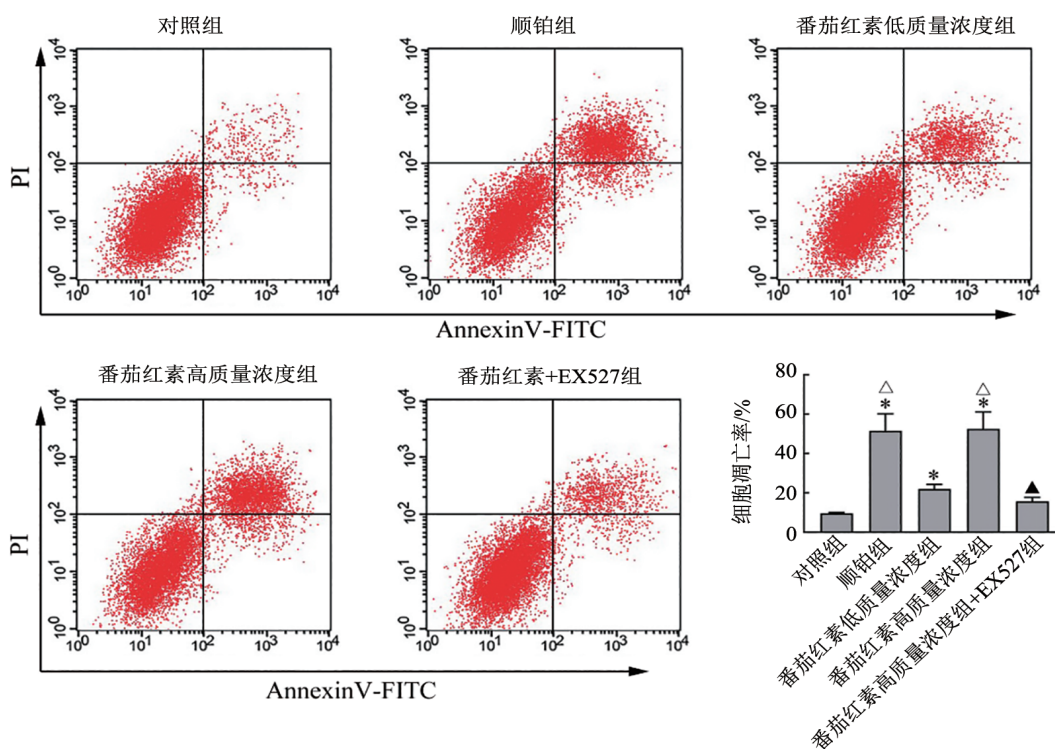
与对照组比较, * $P < 0.05$; 与番茄红素低质量浓度组比较, [△] $P < 0.05$; 与番茄红素高质量浓度组比较, [▲] $P < 0.05$ 。

图2 番茄红素、顺铂对肾癌细胞增殖的影响

2.3 番茄红素、顺铂明显促进 786-O 细胞的凋亡

流式细胞术检测结果(图3)显示,与对照组相比,顺铂组和番茄红素低、高质量浓度组细胞凋亡率均显著升高(均 $P < 0.05$);与番茄红素高质量浓度组

相比,番茄红素+EX527组的细胞凋亡率显著降低 ($P < 0.05$);与顺铂组比较,番茄红素高质量浓度组细胞凋亡率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。



与对照组比较, * $P < 0.05$; 与番茄红素低质量浓度组比较, [△] $P < 0.05$; 与番茄红素高质量浓度组比较, [▲] $P < 0.05$ 。

图3 番茄红素对肾癌细胞凋亡的影响

2.4 番茄红素、顺铂对 786-O 细胞中线粒体功能的影响

RH123 染色、DCFH-DA 染色检测结果(图4)显示,与对照组相比,番茄红素低、高质量浓度组 MMP 的损失率增加,而 ROS 相对水平明显降低(均 $P < 0.05$);与番茄红素高质量浓度组相比,番茄红素高质量浓度+EX527

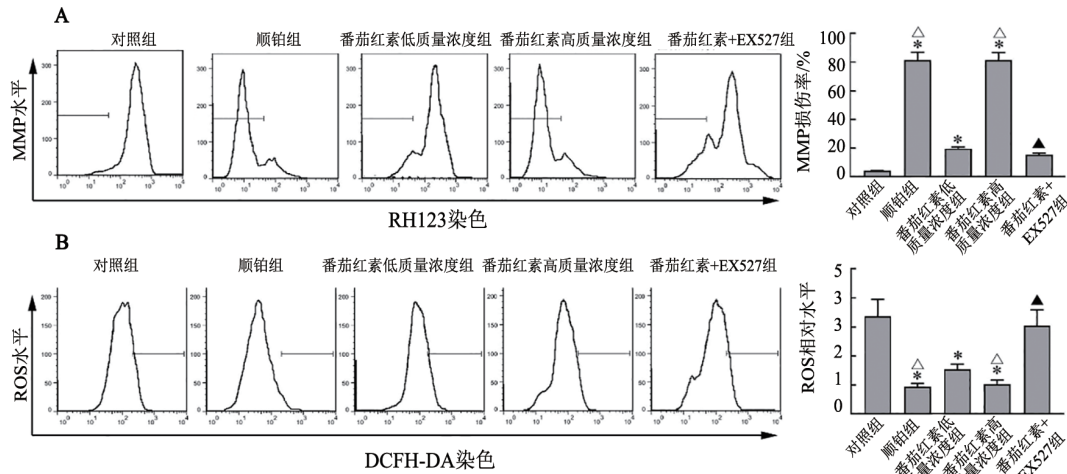
组 MMP 的损失率减少,而相对 ROS 水平升高(均 $P < 0.05$);与顺铂组比较,番茄红素高质量浓度组 MMP 的损失和相对 ROS 水平的差异无统计学意义。

2.5 番茄红素、顺铂调控 786-O 细胞中凋亡、SIRT1/NF- κ B 通路相关蛋白的表达

WB 法检测结果(图5)显示,与对照组比较,顺铂

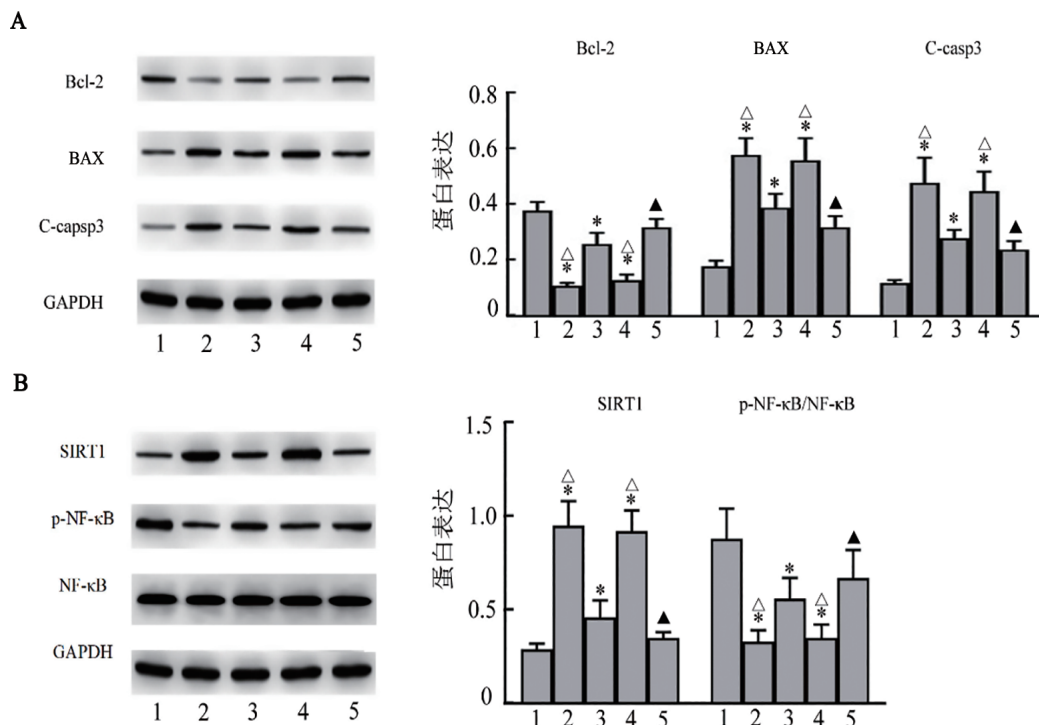
组和番茄红素低、高质量浓度组 SIRT1、BAX、C-casp3 表达均显著升高(均 $P < 0.05$), Bcl-2、p-NF- κ B/NF- κ B 表达均显著降低(均 $P < 0.05$); 与番茄红素高质量浓度组比较, 番茄红素高质量浓度+EX527 组 SIRT1、BAX、C-casp3 表达均显著降低, p-NF- κ B/NF-

κ B、Bcl-2 表达均显著升高(均 $P < 0.05$); 与顺铂组比较, 番茄红素高质量浓度组 SIRT1、p-NF- κ B/NF- κ B、Bcl-2、BAX、C-casp3 的表达差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。



与对照组比较, * $P < 0.05$; 与番茄红素低质量浓度组比较, $\Delta P < 0.05$; 与番茄红素高质量浓度组比较, $\blacktriangle P < 0.05$ 。

图4 流式细胞仪检测MMP及ROS水平



1: 对照组; 2: 顺铂组; 3: 番茄红素低质量浓度组; 4: 番茄红素高质量浓度组; 5: 番茄红素+EX527组。

A: 番茄红素、顺铂对 786-O 细胞中细胞凋亡相关蛋白表达的影响; B: 番茄红素、顺铂对 786-O 细胞中 SIRT1/NF- κ B 通路相关蛋白表达的影响。与对照组比较, * $P < 0.05$; 与番茄红素低浓度组比较, $\Delta P < 0.05$; 与番茄红素高浓度组比较, $\blacktriangle P < 0.05$ 。

图5 番茄红素、顺铂和 EX527 对 786-O 细胞凋亡、SIRT1/NF- κ B 通路相关蛋白表达的影响

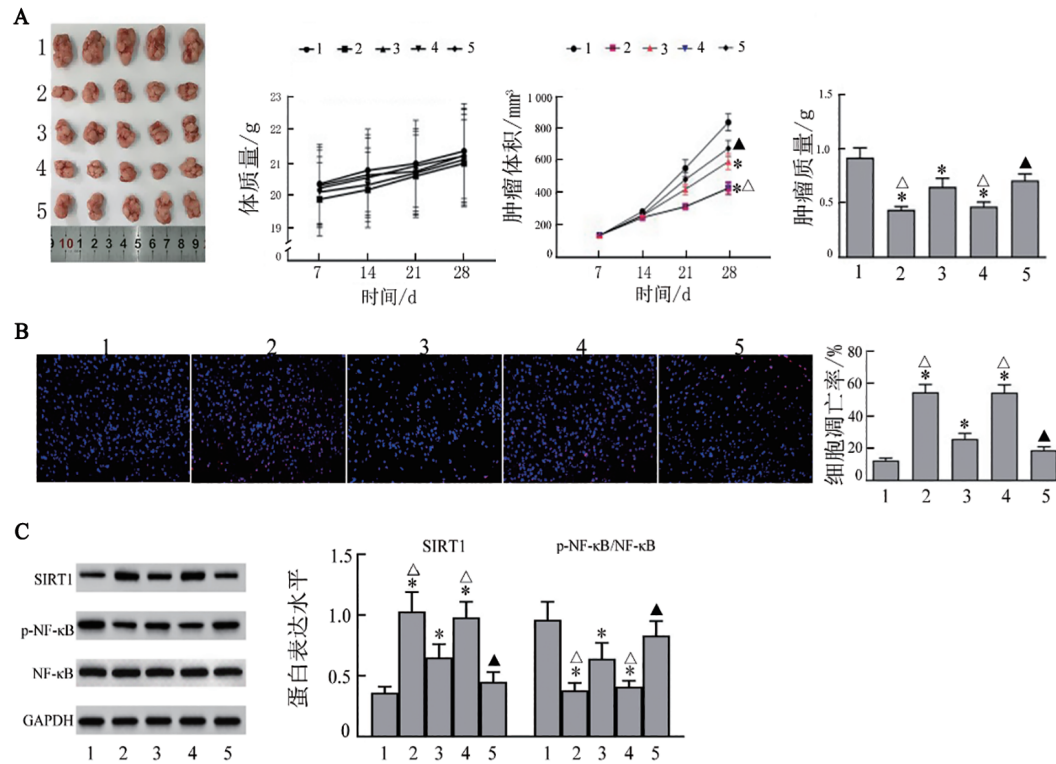
2.6 番茄红素、顺铂抑制 786-O 细胞体内移植瘤的生长

786-O 细胞移植瘤实验结果(图 6)显示, 与对照

组比较, 顺铂组和番茄红素低、高质量浓度组的肿瘤体积(14、21、28 d)和质量均明显降低(均 $P < 0.05$), 凋亡指数明显增高($P < 0.05$), SIRT1 表达显著升高($P < 0.05$),

p-NF-κB/NF-κB 表达显著降低 ($P < 0.05$)；与番茄红素高质量浓度组比较, 番茄红素+EX527 组肿瘤体积 (14、21、28 d) 和质量均明显增高 (均 $P < 0.05$), 凋亡指数明显降低 ($P < 0.05$), SIRT1 表达显著下降 ($P < 0.05$), p-NF-κB/NF-κB 表达显著增高 ($P < 0.05$)；与顺铂组比

较, 番茄红素高质量浓度组肿瘤体积、肿瘤质量、细胞凋亡指数和 SIRT1、p-NF-κB/NF-κB 表达的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 且 5 组裸鼠的体质量变化均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。



1: 对照组; 2: 顺铂组; 3: 番茄红素低质量浓度组; 4: 番茄红素高质量浓度组; 5: 番茄红素+EX527 组。

A: 各实验组小鼠移植瘤的实物图, 在实验过程中小鼠体质量、移植瘤体积变化以及实验结束时移植瘤质量; B: TUNEL 法检测各实验组小鼠移植瘤组织中的细胞凋亡情况 ($\times 100$); C: WB 法检测各实验组移植瘤组织中 SIRT1/p-NF-κB/NF-κB 通路相关蛋白表达情况。与对照组比较, $P < 0.05$; 与番茄红素低质量浓度组比较, $\Delta P < 0.05$; 与番茄红素高质量浓度组比较, $\blacktriangle P < 0.05$ 。

图 6 番茄红素、顺铂对 786-O 细胞移植瘤体内生长、细胞凋亡以及 SIRT1/NF-κB 通路相关蛋白表达的影响

3 讨论

越来越多的证据表明, 番茄红素对多种类型的癌细胞具有细胞毒性^[5-7]。CHENG 等研究^[21]表明, 番茄红素可抑制吸烟诱导的氧化应激, 进而抑制肺癌。AKTEPE 等研究^[22]发现, 番茄红素处理能够显著提高宫颈癌细胞中 BAX 表达, 降低 Bcl-2 表达, 提高宫颈癌细胞对顺铂的敏感性。张亚楼等^[23]研究表明, 番茄红素可抑制人肾癌细胞生长, 但其具体机制尚不清楚。本研究在体内外实验中评估了番茄红素对人肾癌细胞的抑制作用。结果显示, 番茄红素对正常人肾细胞没有明显的毒性, 但对肾癌细胞均具有明显的毒性和抑制作用, 且高质量浓度番茄红素的效果更好, 与阳性对照药顺铂一致。流式细胞术检测结果显示, 低、高浓度番茄红素和顺铂均能促进肾癌细胞凋亡; 为进一步验证番茄红素诱导肾癌细胞凋亡,

本研究还分析了凋亡相关蛋白表达, 结果表明, 番茄红素处理后, 肾癌细胞中 BAX 和 C-casp3 表达增强, 而 Bcl-2 表达减弱, 与流式细胞术的结果一致; 以上结果提示番茄红素可诱导肾癌细胞凋亡。此外, 番茄红素尤其是高质量浓度番茄红素被发现在体内能抑制肿瘤生长, 加速肿瘤细胞凋亡, 这与体外结果一致。结果提示, 番茄红素在体内外均对肾癌细胞有抑杀作用。

线粒体是细胞凋亡的调控中心。线粒体膜电位的改变是引起细胞凋亡的重要环节, 线粒体内穿膜电位的降低, 是细胞凋亡级联反应过程中最早发生的事件, 它可引起线粒体膜发生一连串的生物化学变化, 导致细胞凋亡的一系列级联反应。此外, 线粒体的完整性直接影响细胞内 ROS 的平衡, 癌细胞中 ROS 增加的原因可能是线粒体功能障碍^[24]。为进一步探讨番茄红素诱导肾癌细胞凋亡的机制, 本研究

还分析了 ROS 水平和 MMP, 结果显示, 番茄红素处理后, 肾癌细胞中 MMP 的损失率增加, 相对 ROS 水平降低。以上结果提示, 番茄红素可能通过线粒体介导的凋亡途径诱导肾癌细胞凋亡。

ROS 水平升高在癌细胞中的抗细胞凋亡作用, 主要是由转录因子 NF- κ B 的激活引起的^[11-13]。SIRT1 作为一种去乙酰化酶在机体生命活动中发挥重要作用, 被认为是肾癌中的潜在肿瘤抑制因子^[14]。有研究^[15, 25]显示, SIRT1 可抑制 NF- κ B 的转录活性。番茄红素的抗增殖和促细胞凋亡作用可由 SIRT1 通路介导。此外, SIRT1 是线粒体功能的重要调节剂, 可清除细胞中的 ROS。有研究^[26-27]报道增强 SIRT1 的表达可以激活线粒体功能, 减少 ROS 的产生。本研究发现在肾癌细胞及其裸鼠移植瘤模型中番茄红素和顺铂均能够上调 SIRT1 表达, 抑制 NF- κ B 信号通路的激活, 且高浓度番茄红素与顺铂对该通路的作用一致。此外, 本研究还发现抑制 SIRT1 表达后, 番茄红素对肾癌细胞增殖的抑制作用和凋亡的诱导作用均被减弱, 提示番茄红素在肾癌细胞中可能通过上调 SIRT1、抑制 NF- κ B 激活发挥抗癌作用。

综上所述, 番茄红素可诱导 786-O 细胞发生线粒体依赖性细胞凋亡, 抑制其增殖, 其作用机制可能与上调 SIRT1 表达、减少细胞内 ROS 生成和抑制 NF- κ B 通路激活有关。本研究结果表明番茄红素可能是一种潜在的抗肾癌药物。然而, 本研究还有一些不足之处, 如番茄红素的抗肾癌作用是否有其他通路参与尚不清楚。未来番茄红素治疗肾癌的临床剂量和疗效也有待深入研究。此外, 后期还需要通过不同肾癌细胞来验证本研究的结论, 并在动物实验中验证番茄红素的不良反应, 为番茄红素的临床应用提供更多的依据。

[参 考 文 献]

[1] ZHANG X, REN J C, YAN L, *et al.* Cytoplasmic expression of pontin in renal cell carcinoma correlates with tumor invasion, metastasis and patients' survival[J/OL]. PLoS One, 2015, 10(3): e0118659[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25751257/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0118659.

[2] LARKIN J, GOH X Y, VETTER M, *et al.* Epigenetic regulation in RCC: opportunities for therapeutic intervention?[J]. Nat Rev Urol, 2012, 9(3): 147-155. DOI: 10.1038/nrurol.2011.236.

[3] TSURUDA M, YOSHINO H, OKAMURA S, *et al.* Oncogenic effects of RAB27B through exosome independent function in renal cell carcinoma including sunitinib-resistant[J/OL]. PLoS One, 2020, 15(5): e0232545[2023-105-10]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232545>. DOI: 10.1371/journal.pone.0232545.

[4] JIANG Z Y, LIU X, CHANG K, *et al.* Allyl isothiocyanate inhibits the proliferation of renal carcinoma cell line GRC-1 by inducing an

imbalance between Bcl2 and bax[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 4283-4288. DOI: 10.12659/msm.897315.

[5] KIM J H, LEE J, CHOI I J, *et al.* Dietary carotenoids intake and the risk of gastric cancer: a case-control study in Korea[J/OL]. Nutrients, 2018, 10(8): 1031[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30087311/>. DOI: 10.3390/nu10081031.

[6] PENG S J, LI J, ZHOU Y, *et al.* *In vitro* effects and mechanisms of lycopene in MCF-7 human breast cancer cells[J/OL]. Genet Mol Res, 2017, 16(2) [2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28407181/>. DOI: 10.4238/gmr16029434.

[7] MIRAHMADI M, AZIMI-HASHEMI S, SABURI E, *et al.* Potential inhibitory effect of lycopene on prostate cancer[J/OL]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110459[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32768949/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110459.

[8] HO W J, SIMON M S, YILDIZ V O, *et al.* Antioxidant micronutrients and the risk of renal cell carcinoma in the Women's Health Initiative cohort[J]. Cancer, 2015, 121(4): 580-588. DOI: 10.1002/ncr.29091.

[9] SAHIN K, CROSS B, SAHIN N, *et al.* Lycopene in the prevention of renal cell cancer in the TSC2 mutant Eker rat model[J]. Arch Biochem Biophys, 2015, 572: 36-39. DOI: 10.1016/j.abb.2015.01.006.

[10] NOGUEIRA V, HAY N. Molecular pathways: reactive oxygen species homeostasis in cancer cells and implications for cancer therapy[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(16): 4309-4314. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1424.

[11] ZHANG T, GUO S, ZHU X Y, *et al.* Alpinetin inhibits breast cancer growth by ROS/NF- κ B/HIF-1 α axis[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(15): 8430-8440. DOI: 10.1111/jcmm.15371.

[12] LIU X, JIANG M, PANG C G, *et al.* Sodium selenite inhibits proliferation and metastasis through ROS-mediated NF- κ B signaling in renal cell carcinoma[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 1-14. DOI: 10.1186/s12885-022-09965-8.

[13] ZHENG Z D, BIAN Y, ZHANG Y, *et al.* Metformin activates AMPK/SIRT1/NF- κ B pathway and induces mitochondrial dysfunction to drive caspase3/GSDME-mediated cancer cell pyroptosis[J]. Cell Cycle, 2020, 19(10): 1089-1104. DOI: 10.1080/15384101.2020.1743911.

[14] WANG X, LU Y L, TUO Z T, *et al.* Role of SIRT1/AMPK signaling in the proliferation, migration and invasion of renal cell carcinoma cells[J/OL]. Oncol Rep, 2021, 45(6): 109[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33907836/>. DOI: 10.3892/or.2021.8060.

[15] LIM J Y, WANG X D. Mechanistic understanding of β -cryptoxanthin and lycopene in cancer prevention in animal models[J/OL]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Biol Lipids, 2020, 1865(11): 158652 [2023-05-10]. DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158652.

[16] 赵孟雷. 番茄红素对人肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 实用肿瘤学杂志, 2017, 31(3): 211-216. DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2017.03.004.

[17] 赵文昭, 王英杰, 张冠医, 等. 番茄红素对人肺癌 A549 细胞凋亡及细胞周期的影响[J]. 西部中医药, 2019, 32(7): 29-33. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2019.07.008.

[18] 王晓彤, 袁关利, 王正, 等. PM2.5 对 AECOPD 和 ACO 患者血清作用的肺泡巨噬细胞炎症的影响及其机制[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(12): 2258-2263. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2021.12.019.

[19] 王贵刚, 董跃华, 杨燕君. 番茄红素对体外肺癌细胞及荷肺癌裸小鼠移植瘤生长的影响[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(18): 1367-1372. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.18.002.

- [20] WEN X, LING S B, WU W Q, *et al.* Ubiquitin-specific protease 22/silent information regulator 1 axis plays a pivotal role in the prognosis and 5-fluorouracil resistance in hepatocellular carcinoma [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(4): 1064-1073. DOI: 10.1007/s10620-019-05844-8.
- [21] CHENG J R, MILLER B, BALBUENA E, *et al.* Lycopene protects against smoking-induced lung cancer by inducing base excision repair[J/OL]. *Antioxidants*, 2020, 9(7): 643[2023-05-10]. <https://doi.org/10.3390/antiox9070643>. DOI: 10.3390/antiox9070643.
- [22] AKTEPE O H, ŞAHİN T K, GÜNER G, *et al.* Lycopene sensitizes the cervical cancer cells to cisplatin *via* targeting nuclear factor-kappa B (NF- κ B) pathway[J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(1): 368-374. DOI: 10.3906/sag-2005-413.
- [23] 张亚楼, 陈晓, 张月明, 等. 番茄红素体外抗肿瘤作用实验研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2004, 27(1): 27-29. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2004.01.009
- [24] ZAIB S, HAYYAT A, ALI N B, *et al.* Role of mitochondrial membrane potential and lactate dehydrogenase A in apoptosis[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, 22(11): 2048-2062. DOI: 10.2174/1871520621666211126090906.
- [25] KHALEEL E F, BADI R M, SATTI H H, *et al.* Exendin-4 exhibits a tumour suppressor effect in SKOVR-3 and OVACR-3 ovarian cancer cells lines by the activation of SIRT1 and inhibition of NF- κ B[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(6): 1092-1102. DOI: 10.1111/1440-1681.13288.
- [26] GABR S A, ELSAED W M, ELADL M A, *et al.* Curcumin modulates oxidative stress, fibrosis, and apoptosis in drug-resistant cancer cell lines[J/OL]. *Life*, 2022, 12(9): 1427[2023-05-10]. <https://doi.org/10.3390/life12091427>. DOI: 10.3390/life12091427.
- [27] ZHANG Y, LI T, PAN M X, *et al.* SIRT1 prevents cigarette smoking-induced lung fibroblasts activation by regulating mitochondrial oxidative stress and lipid metabolism[J/OL]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 222[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35568871/>. DOI: 10.1186/s12967-022-03408-5.

[收稿日期] 2023-05-15

[修回日期] 2023-07-25

[本文编辑] 向正华, 沈志超