

## • 实验研究 Experimental research •

匹立尼酸对肝癌 TAE 术后癌旁肝组织过氧化物酶体增殖物激活受体- $\alpha$ 、核因子- $\kappa$ B 和基质金属蛋白酶-9 表达的影响

范馨予, 杜伟, 李正亮, 吴春华, 杨培钰, 熊文翠

**【摘要】 目的** 探讨匹立尼酸对肝癌经导管动脉栓塞术(TAE)术后癌旁肝组织中过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)- $\alpha$ 、核因子(NF)- $\kappa$ B 和基质金属蛋白酶(MMP)-9 表达的影响。**方法** 构建 VX2 肝癌兔模型并追踪肿瘤种植和生长情况。造模成功后将 60 只模型兔随机分为 3 组(每组 20 只),对照组不作任何处理,TAE 组仅行 TAE 术,联合治疗组在 TAE 术前 3 d 连续注射匹立尼酸,随后行 TAE 术。化学比色法检测术前术后模型兔外周血中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平。荧光定量聚合酶链反应检测癌旁肝组织中 PPAR- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 和 MMP-9 mRNA 表达。免疫组化法检测术后癌旁肝组织蜡块中 PPAR- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 和 MMP-9 蛋白表达。**结果** 三组模型兔术前 ALT、AST 水平差异无统计学意义;联合治疗组术后 ALT、AST 水平高于对照组,低于 TAE 组,差异均有显著统计学意义。联合治疗组癌旁组织中 PPAR- $\alpha$  mRNA 表达显著高于对照组、TAE 组,差异均有统计学意义;NF- $\kappa$ B mRNA、MMP-9 mRNA 表达显著低于 TAE 组,差异均有统计学意义,但与对照组比较,差异均无统计学意义。联合治疗组癌旁组织中 PPAR- $\alpha$  阳性率(70%)显著高于对照组(30%)、TAE 组(20%);NF- $\kappa$ B(30%)、MMP-9(35%)阳性率低于 TAE 组(65%,75%),但与对照组(20%,25%)差异均无统计学意义。**结论** 匹立尼酸可缓解肝癌 TAE 术后癌旁组织炎症反应和肝功能损伤,这可能与促进 PPAR- $\alpha$  表达、抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路及其下游 MMP-9 表达有关。

**【关键词】** 肝癌;匹立尼酸;过氧化物酶体增殖物激活受体- $\alpha$ ;核因子- $\kappa$ B;基质金属蛋白酶-9

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-11-1110-06

**The effect of pirinixic acid on the expressions of PPAR- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B and MMP-9 in paracancerous liver tissues after transarterial embolization of liver cancer** FAN Xinyu, DU Wei, LI Zhengliang, WU Chunhua, YANG Peiyu, XIONG Wencui. School of Clinical Medicine of Dali University; Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan Province 671000, China

Corresponding author: DU Wei, E-mail: 2393350136@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of pirinixic acid(WY14643) on the expressions of peroxisome proliferators-activated receptor- $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ ), nuclear factor- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) and matrix metalloprotein-9(MMP-9) in paracancerous liver tissues after transarterial embolization(TAE) of liver cancer. **Methods** The rabbit VX2 liver cancer model was established, the implantation and growth of tumor were followed up. A total of 60 successful modeling rabbits were randomly and equally divided into 3 groups with 20 rabbits in each group. The rabbits of control group received no treatment, and the rabbits of TAE group received TAE only. For the rabbits of combination treatment group, continuous injection of WY14643 was adopted for three days which was followed by TAE. The serum levels of ALT and AST in peripheral blood of experimental rabbits were determined by chemical colorimetry before and after treatment. The mRNA expressions of PPAR- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B and MMP-9 in paracancerous liver tissues were tested by fluorescence quantitative polymerase chain reaction. Immunohistochemistry was used to detect the protein expressions of PPAR- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B and MMP-9 in paracancerous liver tissues. **Results** There were no statistically significant differences in preoperative ALT

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2020.11.011

基金项目: 国家自然科学基金地区项目(81660300)

作者单位: 671000 云南 大理大学临床医学院(范馨予、杨培钰、熊文翠);大理大学第一附属医院放射科(杜伟、李正亮、吴春华)

通信作者: 杜伟 E-mail: 2393350136@qq.com

and AST levels between each other among the three groups. The postoperative levels of ALT and AST in the combination treatment group were higher than those in the control group, while lower than those in the TAE group, the differences were statistically significant. The expression of PPAR- $\alpha$  mRNA in the paracancerous liver tissues in the combination treatment group was significantly higher than that in the TAE group and in the control group, the difference was statistically significant. The expression levels of NF- $\kappa$ B mRNA and MMP-9 mRNA in the paracancerous liver tissues in the combination treatment group were significantly lower than those in the TAE group, the differences were statistically significant, but when compared with those in the control group the differences were not statistically significant. The positive rate of PPAR- $\alpha$  protein in the paracancerous liver tissues in the combination treatment group was 70%, which was obviously higher than 30% in the control group and than 20% in the TAE group. The positive rates of NF- $\kappa$ B and MMP-9 protein in the combination treatment group were 30% and 35% respectively, which were significantly lower than 65% and 75% respectively in the TAE group but were not significantly different with 20% and 25% respectively in the control group. **Conclusion** Pirinixic acid can alleviate the inflammatory reaction of paracancerous liver tissues and the damage of liver function after TAE, which may be related to its functions of promoting PPAR- $\alpha$  expression and inhibiting NF- $\kappa$ B signaling pathway and downstream MMP-9 expression. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 1110-1115)

**【Key words】** liver cancer; pirinixic acid; peroxisome proliferators-activated receptor- $\alpha$ ; nuclear factor- $\kappa$ B; matrix metalloprotein-9

由于过量饮酒、病毒性肝炎和食品安全问题等多种因素共同作用,我国原发性肝癌发生率较高。肝癌早期基本无临床症状,临床发现时多为中晚期,我国每年约有 40 万患者死于肝癌<sup>[1]</sup>。经导管动脉栓塞术(transarterial embolization,TAE)具有损伤小、全身不良反应少和术后争取传统手术切除病灶可能性等优点,已在临床上推广应用于肝癌治疗<sup>[2]</sup>。但其主要通过切断肿瘤血供抑制肿瘤生长,故不可避免会对癌旁肝组织生理功能造成不同程度损伤,甚至导致肝脏机能损害<sup>[3]</sup>,如何减轻 TAE 术后肝功能损伤便成为急需研究的问题。本中心前期研究发现肝癌 TAE 术后癌旁肝组织中过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR)- $\alpha$  表达下降,核因子(nuclear factor,NF)- $\kappa$ B 表达升高,提示癌旁肝组织功能损伤的原因可能与缺血缺氧导致的氧化应激反应和炎性因子过度激活导致的氧化损伤和炎性损伤有关<sup>[4-5]</sup>。匹立尼酸(pirinixic acid,WY14643)是一种人工合成的新型 PPAR- $\alpha$  激动剂,PPAR- $\alpha$  激活又可与配体结合,活化转录因子,调控下游基因表达。Zhang 等<sup>[6]</sup>研究表明 PPAR- $\alpha$  可抑制 NF- $\kappa$ B 启动子,限制 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白(I $\kappa$ B)表达,降低 NF- $\kappa$ B p50、p65 和 Bcl 2 水平,通过直接靶向 I $\kappa$ B 和 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制细胞增殖、诱导癌细胞凋亡,从而抑制肿瘤生长。Tsai 等<sup>[7]</sup>研究表明 NF- $\kappa$ B 信号通路下游肿瘤进展相关蛋白基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)-9 与肝癌病灶生长、血管生成和转移密切相关,NF- $\kappa$ B

信号通路抑制可显著降低其表达。本研究拟通过观察给药后 VX2 肝癌模型兔肝脏癌旁组织中 PPAR- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 和 MMP-9 mRNA 表达判断匹立尼酸疗效和作用机制,以期优化肝癌 TAE 治疗提供新思路 and 依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验对象

100 只健康新西兰大白兔(昆明楚商科技公司,许可证号 SCXK-滇 K2018-001),体质量 2.5~3.5 kg,雌雄各半。2 只 VX2 荷瘤兔(东南大学附属中大医院惠赠)用于传代。

### 1.2 实验分组和处理方法

通过传代和瘤粒注射方式构建肝癌兔模型<sup>[4-5]</sup>,共成功建立 65 只经典 VX2 肝癌兔模型。根据随机数字表法,从 65 只模型兔中选出 60 只,随机分为对照组、TAE 组、联合治疗组,每组 20 只。对照组:不做任何处理;TAE 组:只行 TAE 术;联合治疗组:TAE 术前 3 d 连续耳缘静脉注射匹立尼酸(美国 Sigma 公司)(3 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),随后行 TAE 术。

### 1.3 TAE 术

模型兔麻醉后固定于改良操作台上,备皮、消毒右腹股沟附近 10 cm 区域;于股动脉处切开皮肤,18 G 穿刺针穿刺股动脉,送入 3 F 微导管,通过导丝选至腹腔干,再超选至肝总动脉,造影明确肿瘤供血动脉位置;行超选择性肝左动脉造影,由 3 F 微导管推入碘化油[剂量=肿瘤直径(cm)×0.2 mL],

直至肿瘤内血流缓慢停滞;术毕拔管、结扎股动脉近端并缝合切口。确认模型兔术后苏醒并存活 3 d,将其处死取肝组织,经液氮速冻后存于-80℃冰箱备用。

#### 1.4 模型兔肝功能检测

术前 3 d 及模型兔处死前分别抽取外周血,分离血清,分装进 Eppendorf 管(EP)做好标记,部分用于检测丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平,部分存于-20℃备用。检测器械为 BS-600 型全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子公司)、ALT 和 AST 试剂盒(上海博耀生物科技公司),通过化学比色法得出 ALT、AST 活力值。

#### 1.5 RNA 提取和实时荧光定量聚合酶链反应分析

取各组模型兔癌旁适量组织(与癌组织距离>2 cm 肝组织),0.9%氯化钠溶液漂洗并做好标记,严格按照动物总 RNA 快速提取试剂盒(上海捷瑞生物工程公司,货号 GK3016)操作说明,通过 TRIzol 法提取总 RNA,测定其光密度(OD)值;根据 OD 值在 1.8~2.0 对 mRNA 浓度进行统一调整后,按照 RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit 试剂盒(美国 Thermo 公司,货号 K1622)和 FastStart Universal SYBR Master 试剂盒(瑞士 Roche 公司,货号 04913 850001)的要求进行逆转录和扩增。引物序列见表 1。逆转录反应条件:42℃孵育 50 min,85℃孵育 5 min,反应结束后短暂离心,置于冰上冷却备用。扩增条件:①95℃、10 min;②95℃、15 s,60℃、20s,72℃、25 s,40 个循环;③72℃、10 min。采用相对定量法( $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法),通过 CFX96 型实时荧光定量聚合酶链反应分析仪(美国 Bio-Rad Laboratories 公司)分析结果。

#### 1.6 免疫组化检测

癌旁组织固定后用石蜡包埋并切片,脱蜡、水化,加入柠檬酸钠缓冲液修复抗原,用 3% $H_2O_2$ 阻断内源性过氧化物酶,5%羊血清封闭非特异性位点 15 min,滴加一抗 4℃孵育过夜;磷酸缓冲液(PBS)冲洗,加入二抗 37℃孵育 30 min;PBS 冲洗,二氨基

表 1 引物序列

基因	引物序列
PPAR- $\alpha$	5'-CAGATGGCTCCGTGATCACAG-3'
	5'-ACCAGCTTTAGCCGAATCGTTC-3'
NF- $\kappa$ B	5'-ACTTCCTGGCGCATCTAGTG-3'
	5'-CATGTCCTTGGGTCCAGCAT-3'
MMP-9	5'-GGGTATCCTTTCCGACGGCAA-3'
	5'-GGCGTTTCCAAAGTACGTGG-3'
GAPDH	5'-GCTGCTTTTAACTCTGGCAAAGT-3'
	5'-TGATGGCCTTCCCGTTGATG-3'

联苯胺(DAB)反应染色,显微镜下观察显色情况,流水冲洗结束显色;苏木素复染 5 min,流水冲洗,自来水浸洗 5 min 返蓝,脱水至透明;中性树胶封片,拍照存档。

由 2 名病理医师独立评估结果,取平均值。每张切片于 400 倍镜下选取,观察 10 个视野,依据细胞阳性表达比例和蛋白表达部位阳性信号强度进行综合评分。细胞阳性表达比例计分:阳性细胞比例<5%为 0 分,5%~25%为 1 分,>25%~50%为 2 分,>50%为 3 分;阳性信号强度计分:细胞无染色为 0 分,淡黄色为 1 分,黄棕色为 2 分,深棕色为 3 分。将细胞阳性评分和阳性信号强度评分之和,作为判定结果的标准:<2 分为阴性(-),2~3 分为弱阳性(+),4~5 分为阳性(++),6~7 分为强阳性(+++),见图 1、2。

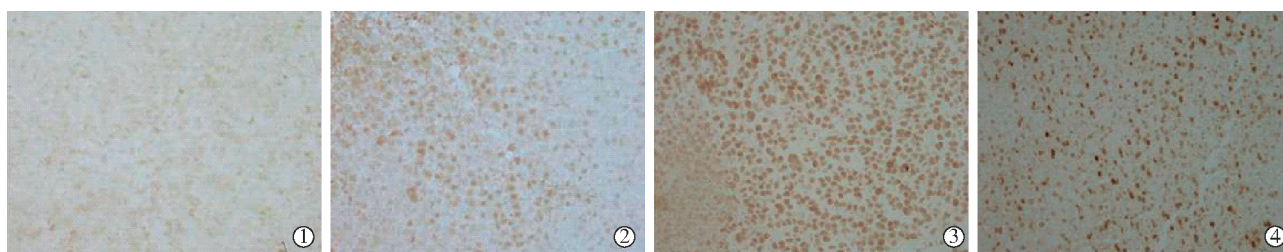
#### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,通过方差齐性检验后行单因素方差分析,并两两比较;计数资料以百分率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

## 2 结果

### 2.1 模型兔术前术后肝功能检测

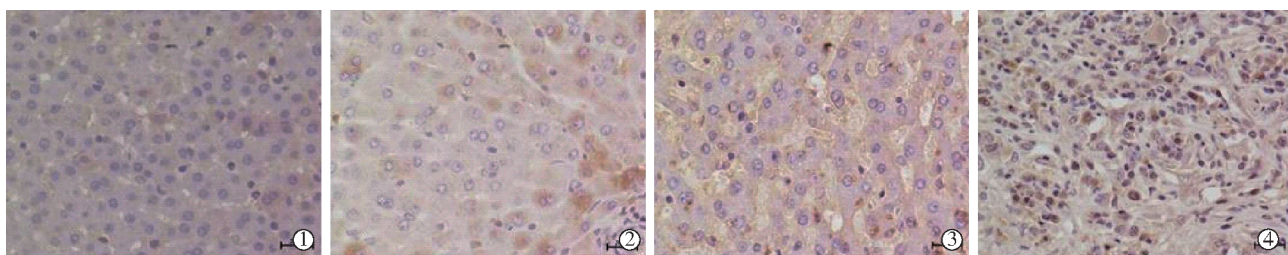
三组模型兔术前外周血 ALT、AST 水平,差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后联合治疗组 ALT、AST 水平高于对照组,低于 TAE 组,差异均有显著统计学意义( $P<0.001$ ),见表 2。



深染主要分布在细胞核:①阴性;②弱阳性(+);③阳性(++);④强阳性(+++)

图 1 PPAR- $\alpha$  免疫组化信号强度评估图





深染主要分布在细胞质:①阴性;②弱阳性(+);③阳性(++);④强阳性(+++)

图2 NF-κB 和 MMP-9 免疫组化信号强度评估图

表2 模型兔术前术后肝功能检测比较

组别	ALT/(U/L)		AST/(U/L)	
	术前	术后	术前	术后
对照组(n=20)	34.43±2.76	35.29±2.55	38.20±2.96	39.33±2.62
TAE 组(n=20)	33.88±2.57	175.85±15.18*	38.20±3.12	219.77±17.64*
联合治疗组(n=20)	34.23±2.61	91.90±9.50**	38.35±2.95	104.61±5.98**

\* 与对照组比较,  $P<0.05$ ; \*\* 与 TAE 组比较,  $P<0.05$

## 2.2 癌旁组织中各基因 mRNA 表达

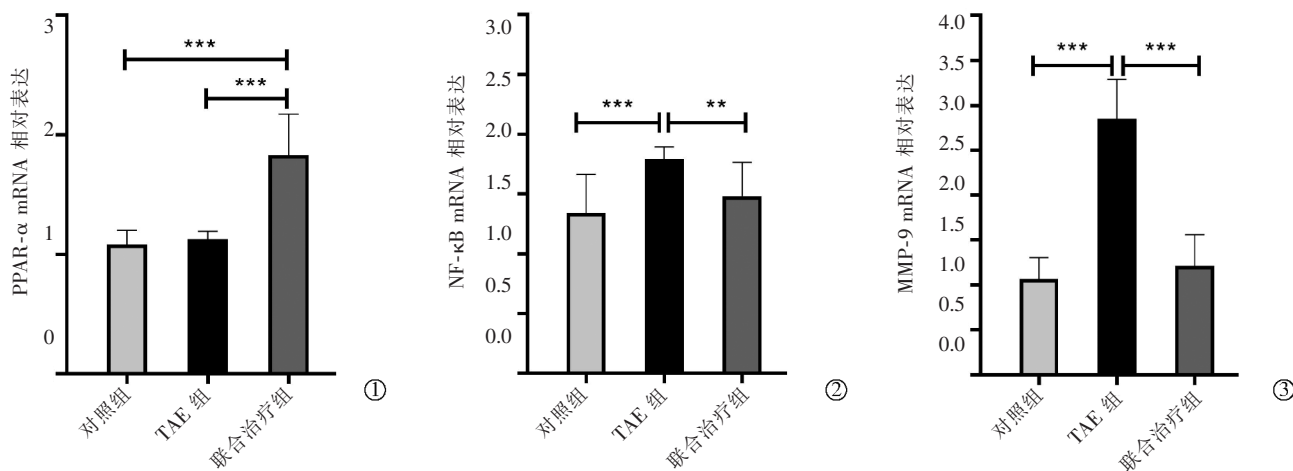
PPAR- $\alpha$  mRNA 在联合治疗组癌旁组织表达水平( $1.83\pm0.35$ )显著高于对照组( $1.08\pm0.12$ )、TAE 组( $1.13\pm0.07$ ), 差异均有统计学意义(图 3①); NF- $\kappa$ B mRNA 在联合治疗组癌旁组织表达水平( $1.48\pm0.28$ )显著低于 TAE 组( $1.79\pm0.10$ ), 差异有统计学意义, 但与对照组( $1.34\pm0.33$ )比较, 差异无统计学意义(图 3②); MMP-9 mRNA 在联合治疗组癌旁组织表达水平( $1.21\pm0.36$ )显著低于 TAE 组( $2.85\pm0.44$ ), 差异有统计学意义, 但与对照组( $1.07\pm0.24$ )比较, 差异无统计学意义(图 3③)。

## 2.3 癌旁组织病理学改变和蛋白免疫组化阳性率

40 倍光镜下苏木精-伊红染色切片显示, 对照组肝细胞大小一致, 排列整齐, 围绕肝小叶中央静脉呈放射状分布, 肝细胞肝索结构完整; TAE 组肝

小叶结构破坏, 肝细胞弥漫大片坏死、崩解, 并伴有大量中性粒细胞浸润; 联合治疗组肝小叶结构部分破坏, 部分肝细胞坏死、崩解, 并伴少量中性粒细胞浸润, 见图 4。

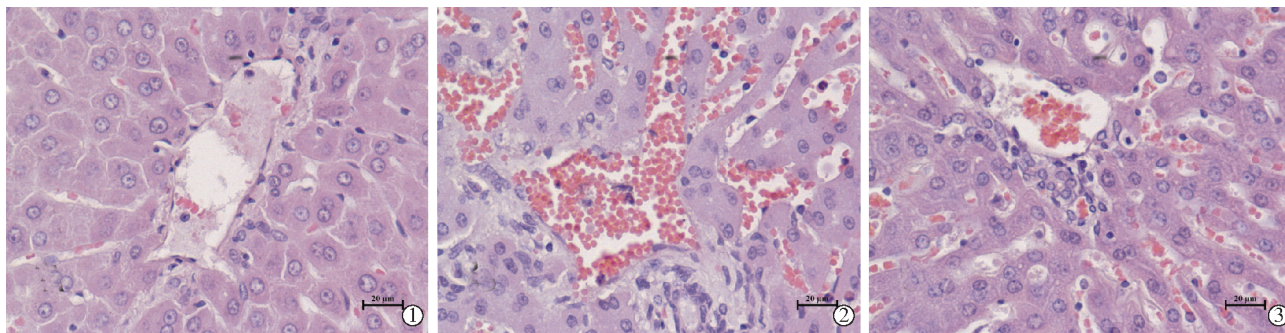
PPAR- $\alpha$  在联合治疗组癌旁组织中阳性率(70%)显著高于对照组(30%,  $\chi^2=6.400$ ,  $P=0.011$ )、TAE 组(20%, 校正  $\chi^2=8.182$ ,  $P=0.004$ ), 差异均有统计学意义; NF- $\kappa$ B 在联合治疗组癌旁组织中阳性率(30%)显著低于 TAE 组(65%,  $\chi^2=4.912$ ,  $P=0.027$ ), 差异有统计学意义, 但与对照组(20%, 校正  $\chi^2=0.133$ ,  $P=0.715$ )差异无统计学意义; MMP-9 在联合治疗组癌旁组织中阳性率(35%)显著低于 TAE 组(75%,  $\chi^2=6.465$ ,  $P=0.011$ ), 差异有统计学意义, 但与对照组(25%,  $\chi^2=0.476$ ,  $P=0.490$ )差异无统计学意义, 见表 3。



\*\*\* $P<0.01$ ; \*\* $P<0.05$

① PPAR- $\alpha$  mRNA 相对表达; ② NF- $\kappa$ B mRNA 相对表达; ③ MMP-9 mRNA 相对表达

图3 癌旁组织中各基因 mRNA 表达



①对照组;②TAE组;③联合治疗组

图4 癌旁组织病理学改变

表3 癌旁组织中各蛋白免疫组化阳性结果

蛋白	对照组(n=20)	TAE组(n=20)	联合治疗组(n=20)
<b>PPAR-<math>\alpha</math></b>			
阴性	13	16	6
弱阳性(+)	2	1	3
阳性(++)	2	2	6
强阳性(+++)	2	1	5
阳性率	30%(6/20)	20%(4/20)	70%(14/20)
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>			
阴性	16	7	14
弱阳性(+)	2	3	2
阳性(++)	1	5	3
强阳性(+++)	1	5	1
阳性率	20%(4/20)	65%(13/20)	30%(6/20)
<b>MMP-9</b>			
阴性	15	5	13
弱阳性(+)	12	2	2
阳性(++)	2	6	3
强阳性(+++)	1	7	2
阳性率	25%(5/20)	75%(15/20)	35%(7/20)

### 3 讨论

TAE 术中最重要步骤是向肿瘤动脉内注射栓塞剂,碘化油栓塞剂可在肝癌病灶内沉积,存留 2~6 个月。由于肝脏内侧支循环丰富,栓塞剂也会通过侧支循环扩散至癌旁正常肝组织并沉积,大约 2 周后才能被清除,因此栓塞剂可能会导致癌旁正常肝组织缺血缺氧,出现不同程度的炎症反应和细胞损伤。NF- $\kappa$ B 和 MMP-9 又与炎症因子释放密切相关,术后癌旁肝组织中的含量会升高<sup>[8]</sup>。机体发生炎症反应时,NF- $\kappa$ B 可调控其信号通路下游炎症因子肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  和白细胞介素(IL)-10 合成和表达,打破促炎、抗炎平衡,引起靶细胞坏死和组织损伤<sup>[9]</sup>。MMP-9 除了可增强 IL-8 中性粒细胞趋化活性,其表达量还与肿瘤恶性程度密切相关<sup>[10-11]</sup>。MMP-9 可增强肿瘤细胞黏附性、加速正常细胞外基质降解、配合其他酶类损伤癌旁正常组织血管,还可与磷脂酰肌醇蛋白聚糖(glypican, GPC)-3 结合,

促进癌细胞生长,在肿瘤增殖、侵袭和转移过程中具有重要作用<sup>[12-13]</sup>。有研究表明,跨膜糖蛋白 CD147 在肝细胞癌中高表达,参与了癌细胞代谢,可通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路抑制脂肪酸的  $\beta$ -氧化,从而下调 PPAR- $\alpha$ ,而 PPAR- $\alpha$  下调加速癌细胞增殖和转移<sup>[14]</sup>。因此,检测癌旁组织中 PPAR- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 和 MMP-9 表达,可反映手术治疗效果,评估癌旁组织损伤、肿瘤发生侵袭和转移风险。

本研究结果显示 TAE 组、联合治疗组模型兔 ALT、AST 水平显著高于对照组,提示 TAE 术确实会对肝功能造成一定程度的影响,这与以往研究结果相似;而应用了匹立尼酸的联合治疗组 ALT、AST 水平又低于 TAE 组,提示匹立尼酸一定程度上减轻了 TAE 术对肝脏的损伤,起到保护肝功能的作用。

同时,实时荧光定量聚合酶链反应分析结果显示,联合治疗组癌旁组织中 PPAR- $\alpha$  mRNA 表达水平和免疫组化细胞阳性率均显著高于对照组和 TAE 组,提示注射匹立尼酸确实可有效地上调肝脏癌旁组织中 PPAR- $\alpha$  表达,这与 Brocker 等<sup>[15]</sup>在小鼠模型中研究结果类似,说明匹立尼酸确实可上调肝脏中 PPAR- $\alpha$  表达;联合治疗组癌旁组织中 NF- $\kappa$ B mRNA 表达水平和免疫组化细胞阳性率显著低于 TAE 组,但与对照组无差异,提示 PPAR- $\alpha$  表达上调可抑制癌旁组织中 NF- $\kappa$ B 表达,这与 Fang 等<sup>[16]</sup>在小鼠模型中研究结果相似;联合治疗组癌旁组织中 MMP-9 mRNA 表达水平和免疫组化细胞阳性率显著低于 TAE 组,但与对照组无差异,提示 NF- $\kappa$ B 表达下调可抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路下游 MMP-9 表达,这与 Zhu 等<sup>[17]</sup>、Jiang 等<sup>[18]</sup>研究结果相符。Stomatin 样蛋白-2 是近年新发现的肿瘤相关线粒体内膜蛋白,其在肝癌组织中高表达,沉默其对应基因时可显著降低 NF- $\kappa$ B 和 MMP-9 表达,抑制

肝癌细胞活力,降低其迁移能力和侵袭能力<sup>[17]</sup>。近期有研究表明二甲双胍和氟西汀作为临床常用药物还具有抑制肝癌细胞 MMP-9 表达的作用,二甲双胍可阻断 NF- $\kappa$ B 核易位及其下游基因 MMP-9 与 uPA 启动子结合,氟西汀可通过抑制 ERK/NF- $\kappa$ B 表达,降低肝癌细胞抗凋亡能力和侵袭力;此外,二甲双胍还可增强索拉非尼抗转移作用,因此联合应用二甲双胍、氟西汀等临床常用药物是否可增强匹立尼酸抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路及其下游 MMP-9 表达,可作为今后肝癌 TAE 术治疗用药方案的研究方向<sup>[19-20]</sup>。

综上所述,本实验在 VX2 肝癌兔模型上验证了 PPAR- $\alpha$  激动剂匹立尼酸缓解肝癌 TAE 术后癌旁组织炎症反应和肝功能损伤的有效性,其机制可能是匹立尼酸可促进 PPAR- $\alpha$  表达,抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路及其下游 MMP-9 表达。本实验为肝癌 TAE 术后减轻肝损伤、保护肝功能提供了新方案和新思路,为改善肝癌患者 TAE 术后生存质量提供了新的理论依据。

#### [参 考 文 献]

- [1] Wu J, Yang S, Xu K, et al. Patterns and trends of liver cancer incidence rates in Eastern and Southeastern Asian Countries (1983-2007) and Predictions to 2030[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154:1719-1728.
- [2] Zhong JH, Tan JT, Li LQ, et al. Transarterial embolization with or without chemotherapy: what should be the indication for patients with hepatocellular carcinoma?[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 257-258.
- [3] Tu J, Jia Z, Ying X, et al. The incidence and outcome of major complication following conventional TAE/TACE for hepatocellular carcinoma[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2016, 95: e5606.
- [4] 王贝然,杜伟,余义俊,等. 核因子- $\kappa$ B 和炎症反应因子对经导管动脉栓塞术后肝细胞损伤的作用探讨[J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27:760-764.
- [5] 李娟娟,杜伟,郭伟莲,等. 肝癌 TAE 后正常肝组织中 PPAR- $\alpha$  和氧化应激指标的表达[J]. *广东医学*, 2019, 40:488-492.
- [6] Zhang N, Chu ES, Zhang J, et al. Peroxisome proliferator activated receptor  $\alpha$  inhibits hepatocarcinogenesis through mediating NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2014, 5: 8330-8340.
- [7] Tsai JJ, Chen JH, Chen CH, et al. Apoptosis induction and ERK/NF -  $\kappa$ B inactivation are associated with magnolol - inhibited tumor progression in hepatocellular carcinoma in vivo[J]. *Environ Toxicol*, 2020, 35: 167-175.
- [8] Yang YM, Kim SY, Seki E. Inflammation and liver cancer: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. *Semin Liver Dis*, 2019, 39: 26-42.
- [9] Cao W, Hu C, Wu L, et al. Rosmarinic acid inhibits inflammation and angiogenesis of hepatocellular carcinoma by suppression of NF- $\kappa$ B signaling in H22 tumor-bearing mice[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 132: 131-137.
- [10] Huang CF, Teng YH, Lu FJ, et al.  $\beta$  - mangostin suppresses human hepatocellular carcinoma cell invasion through inhibition of MMP-2 and MMP-9 expression and activating the ERK and JNK pathways[J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32: 2360-2370.
- [11] Chen Z, Shao X, Dou X, et al. Role of the mycoplasma pneumoniae/interleukin - 8/neutrophil axis in the pathogenesis of pneumonia[J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0146377.
- [12] Tang Y, Lü P, Sun Z, et al. 14-3-3 $\beta$  promotes migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells by modulating expression of MMP2 and MMP9 through PI3K/Akt/NF -  $\kappa$ B pathway[J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0146070.
- [13] Liu Y, Zheng D, Liu M, et al. Downregulation of glypican - 3 expression increases migration, invasion, and tumorigenicity of human ovarian cancer cells[J]. *Tumor Biology*, 2015, 36: 7997-8006.
- [14] Li J, Huang Q, Long X, et al. CD147 reprograms fatty acid metabolism in hepatocellular carcinoma cells through Akt/mTOR/SREBP1c and P38/PPAR $\alpha$  pathways[J]. *J Hepatol*, 2015, 63: 1378-1389.
- [15] Brocker CN, Yue J, Kim D, et al. Hepatocyte-specific PPARA expression exclusively promotes agonist-induced cell proliferation without influence from nonparenchymal cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312: G283-G299.
- [16] Fang ZZ, Tanaka N, Lu D, et al. Role of the lipid - regulated NF -  $\kappa$ B/IL - 6/STAT3 axis in  $\alpha$  - naphthyl isothiocyanate - induced liver injury[J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91: 2235-2244.
- [17] Zhu W, Li W, Geng Q, et al. Silence of stomatin-like protein 2 represses migration and invasion ability of human liver cancer cells via inhibiting the nuclear factor kappa B(NF- $\kappa$ B) pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:7625-7632.
- [18] Jiang Q, Yang M, Qu Z, et al. Resveratrol enhances anticancer effects of paclitaxel in HepG2 human liver cancer cells[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17:477.
- [19] Hsieh SC, Tsai JP, Yang SF, et al. Metformin inhibits the invasion of human hepatocellular carcinoma cells and enhances the chemosensitivity to sorafenib through a downregulation of the ERK/JNK - mediated NF -  $\kappa$ B - dependent pathway that reduces uPA and MMP-9 expression[J]. *Amino Acids*, 2014, 46: 2809-2822.
- [20] Chen WT, Hsu FT, Liu YC, et al. Fluoxetine induces apoptosis through extrinsic/intrinsic pathways and inhibits ERK/NF -  $\kappa$ B - modulated anti-apoptotic and invasive potential in hepatocellular carcinoma cells in vitro[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 757.

(收稿日期:2019-12-07)

(本文编辑:边 倩)