

文章编号:1673-2995(2007)02-0113-02

· 综述 ·

紫杉醇治疗乳腺癌的机制

The mechanisms of paclitaxol in treating breast cancer

方芳综述,马爱新审校 (吉林医药学院病原微生物教研室,吉林 吉林 132013)

摘要:紫杉醇是一种有效的植物抗癌药,它可以抑制多种肿瘤细胞的生长,如乳腺癌、肺癌和卵巢癌等。紫杉醇治疗乳腺癌的机制主要是通过抑制肿瘤细胞的迁移,诱导细胞抗凋亡分子失活,抑癌基因的表达,激活免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤,调控微管动力学稳定等,对乳腺癌细胞进行杀伤。

关键词:紫杉醇;乳腺癌;抗癌药

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A

1971年,Wani等^[1]从短叶红豆杉的树皮中分离提取分离出来的一种二萜类生物碱成分——紫杉醇,它是一种有效的植物抗癌药。紫杉醇具有独特的抗癌机制,对多种肿瘤,尤其对转移性乳腺癌有突出疗效,目前已成为临床常用的一线肿瘤化疗。本文对紫杉醇在治疗乳腺癌中的分子机制进行讨论。

1 抑制肿瘤迁移

侵袭行为是恶性肿瘤的关键特征之一,是导致肿瘤转移的内在因素。如何穿越生物学屏障是肿瘤细胞侵袭和转移动态过程的关键步骤。在此过程中,癌细胞与基底膜或细胞外基质粘附,然后释放和激活多种蛋白水解酶,降解基底膜和细胞外基质,在趋化剂、自分泌以及旁分泌生长因子等作用下定向迁移,到达靶组织,克隆增殖从而形成转移灶。阻断肿瘤细胞粘附、侵袭和迁移过程的各环节均有可能抑制肿瘤的转移。周龙恩研究发现^[2],在浓度为0.01~0.1 mg/L时,紫杉醇作用1.5 h,即可明显抑制人乳腺癌高转移株MDA-MB-435细胞与细胞外基质成分纤维粘连蛋白或层粘连蛋白的粘附,并呈一定的剂量效应关系。基底膜是癌细胞侵袭、迁移的天然屏障,IV型胶原是其主要成分。紫杉醇0.01、0.03 mg/L作用24 h,对MDA-MB-435细胞的侵袭人工基底膜有较强的抑制作用。至于这一作用是否与抑制IV型胶原酶

活性有关,还有待进一步实验的证明。紫杉醇可明显抑制MDA-MB-435细胞的迁移。由于紫杉醇是细胞微管蛋白聚集剂,并阻止微管蛋白解聚,推测紫杉醇抑制细胞迁移作用可能与其影响微管蛋白聚集有关。

2 紫杉醇诱导乳腺癌细胞凋亡分子表达

2.1 Bcl-2 家族

Bcl-2基因家族是一组能够调节多种刺激所引起的细胞凋亡的基因,其成员包括抑凋亡基因,如bcl-2和bcl-XL,以及促凋亡基因,如bax和bak等。许多研究发现bcl-2基因家族与紫杉醇诱导乳腺癌细胞凋亡密切相关。Silvestrini等^[3]发现大约70%的乳腺癌有bcl-2的过度表达。Blagosklonny等^[4]用同位素标记法以及免疫凝集法在人类乳腺癌细胞株MCF-7中发现,紫杉醇可以诱导bcl-2磷酸化并使其失去正常的抗凋亡功能。进一步的研究发现紫杉醇诱导的bcl-2磷酸化发生在细胞周期的G2/M期。所以紫杉醇不能杀死静止的癌细胞,即使它表达大量bcl-2,而对分裂指数较高而且有bcl-2表达的癌细胞,紫杉醇可以发挥有效的杀灭作用。因此提示紫杉醇对微管的作用可能通过一个bcl-2磷酸化介导的途径引起乳腺癌细胞凋亡,而这亦可能是细胞在生理情况下清除有丝分裂遭破坏细胞的一个重要途径。

2.2 caspase3 蛋白和 PARP 的降解

caspase3蛋白属于IL-1 β 转化酶/ced3(ICE/ced3)家族中的半胱氨酸蛋白酶。以往的研究表明半

作者简介:方芳(1973-),女(汉族),讲师,硕士。

胱氨酸蛋白的活化是导致细胞凋亡的一连串蛋白激酶反应的一部分^[5]。Srivastava 等^[6]用能使 caspase3 失活的 cowpox 病毒基因转染人类乳腺癌 MD-AMB-231 细胞株,发现可以有效地阻断紫杉醇诱导 PARP (ADP-核苷酸多聚酶)降解和细胞凋亡。这就提示活化的 caspase3 蛋白可能导致 PARP 的降解,并参与紫杉醇诱导的细胞凋亡过程。

2.3 p53 基因

已知在许多肿瘤中,抑癌基因 p53 参与破坏 DNA 的化疗药物所诱导的细胞凋亡过程,Blagosklonny 等^[7]发现紫杉醇所致的 MCF-7 细胞野生型 p53 表达增强似乎主要通过增强 p53 蛋白的稳定性实现的。但是关于 p53 是否参与紫杉醇引起的乳腺癌细胞凋亡,目前还有不同的看法:Srivastava 等^[3]发现经损伤微管的药物(包括紫杉醇)处理后的 MCF-7 细胞,其 p53 的表达并没有增加;Fan 等^[8]也发现,破坏 MCF-7 细胞的 p53 的功能不影响紫杉醇抑制细胞增殖的功能。这方面的争论有待进一步的实验核实。

3 调控免疫机制

研究发现,紫杉醇可通过作用于巨噬细胞,导致肿瘤坏死因子 α 受体的减少及肿瘤坏死因子 α 的释放,促进白细胞介素 I 及干扰素 α 、 β 的释放,对癌细胞起杀伤或抑制作用^[9]。紫杉醇具有明显的细胞周期非依赖性作用微管,可能不是紫杉醇作用的唯一靶点,与细菌脂多糖一样,可激活鼠巨噬细胞杀灭肿瘤细胞提供“第二”信号。一般认为,巨噬细胞转化为抗肿瘤表现型需要双重信号诱发:原发信号由干扰素促发产生,使巨噬细胞由静息态转变为激活态;触发信号则使激活态巨噬细胞获得杀灭癌细胞的作用,二者的同步性至关重要^[10]。实验中,单用紫杉醇产生微弱的杀伤作用,且该作用并非由原发信号干扰素诱导产生;而紫杉醇与干扰素、脂多糖合用将协同激活巨噬细胞以溶解肿瘤细胞。但紫杉醇不能诱导经干扰素处理过的脂多糖低反应性巨噬细胞杀灭肿瘤细胞。表明紫杉醇对巨噬细胞的激活需要一个完整的脂多糖通道,或者说二者存在同一信号通道。巨噬细胞对癌细胞的杀灭作用是由巨噬细胞分泌的一氧化氮所介导,它能灭活对癌细胞存活起关键作用的酶。紫杉醇可使一氧化氮合酶(NOS)低水平表达^[11]。

4 调控微管动力学稳定机制

细胞内的微管网在机体的许多生理活动中发挥着重要作用。而微管的动力学重组则是细胞的生命周期和分裂活动所必需的。Schiff 等^[12]证实紫杉醇具有独特的抗癌机制,它以被动扩散通过细胞膜直接作用于细胞微管网,通过与微管蛋白 N 端第 31 位氨基酸和第 217 ~ 231 位氨基酸结合,诱导和稳定微管蛋白聚合,抑制其解聚,使微管束不能与微管组织中心相互连接,将细胞周期阻断于 G2/M 期,导致有丝分裂异常或停止,使癌细胞无法继续分裂而死亡,但不影响 DNA、RNA 和蛋白质的合成。紫杉醇诱导和促进微管的装配,在体外可降低微管蛋白聚合的临界浓度,增加微管聚合的速度和产量,形成的微管对 Ca^{2+} 和低温的解聚作用很稳定。

参考文献:

- [1] Wani M C, Taylor H L, Wall M E, *et al.* Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel anti-leukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia* [J]. *J Am Chem Soc*, 1971, 93(9): 2325-2327.
- [2] 周龙恩, 刘红岩, 徐少锋, 等. 紫杉醇对 MDA2MB2435 人乳腺癌高转移细胞粘附, 侵袭及迁移能力的影响 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2001, 15(1): 51-55.
- [3] Silvestrini R, Venereoni S, Daidone M G, *et al.* The Bcl-2 protein: a prognostic indicator strongly related to p53 protein in lymph node-negative breast cancer patients [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1994, 86(7): 499-504.
- [4] Blagosklonny M V, Schulte T, Nguyen P, *et al.* Taxol-induced apoptosis and phosphorylation of Bcl-2 protein involves c-Raf-1 and represents a novel c-Raf-1 signal transduction pathway [J]. *Cancer Res*, 1996, 56(8): 1851-1854.
- [5] Bhalla K, Ibrado A M, Tourkina E, *et al.* Taxol induces internucleosomal DNA fragmentation associated with programmed cell death in human myeloid leukemia cells [J]. *Leukemia*, 1993, 7(4): 563-568.
- [6] Srivastava R K, Srivastava A R, Korsmeyer S J, *et al.* Involvement of microtubules in the regulation of Bcl-2 phosphorylation and apoptosis through cyclic AMP-dependent protein kinase [J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(6): 3509-3517.
- [7] Blagosklonny M V, Schulte T W, Nguyen P, *et al.* Taxol induction of p21WAF1 and p53 requires c-raf-1 [J]. *Cancer*

- Res, 1995, 55(20):4623-4626.
- [8] Fan S, Cherney B, Reinhold W, *et al.* Disruption of p53 function in immortalized human cells does not affect survival or apoptosis after taxol or vincristine treatment [J]. Clin Cancer Res, 1998, 4(4):1047-1054.
- [9] Sunter A, Madureira P A, Pomeranz K M, *et al.* Paclitaxel-induced nuclear translocation of Foxo3a in breast cancer is mediated by c-Jun NH2-terminal kinase and Akt [J]. Cancer Res, 2006, 66(1):212-220.
- [10] Huang Y, Fang Y, Dziadyk J M, *et al.* The possible correlation between activation of NF-kappaB/IkappaB pathway and the susceptibility of tumor cells to paclitaxel-induced apoptosis [J]. Oncol Res, 2002, 13(2):113-122.
- [11] Huang Y, Fang Y, Wu J, *et al.* Regulation of vinca alkaloid-induced apoptosis by NF-kappaB/IkappaB pathway in human tumor cells [J]. Mol Cancer Ther, 2004, 3(3):271-277.
- [12] Schiff P B, Fant J, Horwitz S B. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol [J]. Nature, 1979, 277(5698):665-667.

(收稿日期: 2006-11-15)

文章编号: 1673-2995(2007)02-0123-02

· 教学研究 ·

留学生药理学实验教学探讨

吕莉, 孔维西, 徐红, 戴淑芳, 周琴 (大连医科大学, 辽宁大连 116027)

摘要: 为提高留学生药理学实验课教学的质量, 应该在认识留学生特点、课前准备、教学过程、课后反馈方面进行改进, 使留学生药理学实验课教学的质量有所提高。

关键词: 药理学; 留学生教学; 实验教学

中图分类号: G624 **文献标识码:** A

随着我国与国外在教育事业方面交流的不断深入, 越来越多的外籍学生进入我国接受医学教育, 留学生教学日益成为各医学高等院校的重要教学任务。留学生教育不同于我们传统的教学方式, 其教学模式、教学方法及教学手段等问题都具有极大探索价值。药理学是一门理论性、实验性很强, 联系基础医学与临床医学的桥梁科学, 实验教学是搞好药理学教学非常重要的环节。从2005年至今, 我教研室承担并完成了3届留学生全英文药理学教学任务, 在理论和实验教学中积累了一些经验, 现就实验教学过程中的体会总结如下。

1 充分认识留学生的特点

我校招收的留学生为临床医学专业五年制本科生, 生源大部分来源于印度、巴基斯坦和尼泊尔, 英语为其国家的官方语言。故这些留学生英语水平高

而汉语基础很差, 我们只能采用全英文教学。但是因为地域的原因他们的口语很不标准, 对师生之间的交流造成很大障碍。

大多数留学生信仰伊斯兰教, 他们的生活及学习深受该文化背景影响, 尊重他们的民族文化、宗教信仰是取得学生信任和加强师生沟通的重要途径。因此, 我们应熟悉他们国家的国体、政体、民族、宗教和文化等特点。

由于受来华学习不需入学考试等因素的影响, 留学生之间知识水平和个人素质差异很大。较优秀的学生接受能力强, 并有一定医学基础, 善于思考, 动手能力强, 并积极主动探讨与实验相关的问题; 而有些学生接受水平低, 学习被动, 动手能力差。这就需要我们因材施教, 让每个学生都能在药理学实验课中有所收获。

自私、自律性差是大多数留学生的共有的缺点。课堂气氛自由, 上课迟到, 旷课现象严重; 取送动物不积极主动, 实验操作过程中缺少协作精神, 实验结束时没有清洗实验器材和打扫实验室卫生的意识; 对成绩斤斤计较等。我们必须采取相应措施严格约束他

作者简介: 吕莉(1972-), 女(汉族), 讲师, 硕士, 从事药理学教学及科研工作。