

- [7] 崔天盆,郑承红,陈杰,等. 细胞死亡方式及其清除[J]. 中国免疫学杂志,2014,30(6):843-846.
- [8] ZENT C S, ELLIOTT M R. Maxed out macs: physiologic cell clearance as a function of macrophage phagocytic capacity[J]. FEBS J, 2017, 284(7): 1021-1039.
- [9] GREEN D R, OGUIN T H, MARTINEZ J. The clearance of dying cells: table for two[J]. Cell Death Differ, 2016, 23(6): 915-926.
- [10] SACHET M, LIANG Y Y, OEHLER R. The immune response to secondary necrotic cells[J]. Apoptosis, 2017, 22(10): 1189-1204.
- [11] HENSON P M. Cell Removal: Efferocytosis[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2017, 33: 127-144.
- [12] KUMAR S, CALIANESE D, BIRGE R B. Efferocytosis of dying cells differentially modulate immunological outcomes in tumor microenvironment [J]. Immunol Rev, 2017, 280(1): 149-164.
- [13] MARTINEZ J. Prix Fixe: Efferocytosis as a Four-Course Meal[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2017, 403: 1-36.
- [14] POON I K, HULETT M D, PARISH C R. Molecular mechanisms of late apoptotic/necrotic cell clearance[J]. Cell Death Differ, 2010, 17(3): 381-397.
- [15] HU S, CAI W, YE J, Et al. Influence of medicinal herbs on phagocytosis by bovine neutrophils[J]. Zentralbl Veterinarmed A, 1992, 39(8): 593-599.
- [16] CHENG X Q, LI H, YUE X L, et al. Macrophage immunomodulatory activity of the polysaccharides from the roots of *Bupleurum smithii* var. *parvifolium* [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 130(2): 363-368.
- [17] XU H D, YOU C G, ZHANG R L, et al. Effects of Astragalus polysaccharides and astragalosides on the phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* by macrophages [J]. J Int Med Res, 2007, 35(1): 84-90.
- [18] YEN J H, YANG D J, CHEN M C, et al. Daidzein enhances efferocytosis via transglutaminase 2 and augmentation of Rac1 activity[J]. Mol Immunol, 2014, 60(2): 135-142.
- [19] LAW B Y, MOK S W, WU A G, et al. New potential pharmacological functions of chinese herbal medicines via regulation of autophagy[J]. Molecules, 2016, 21(3): 359.
- [20] MENG L Z, LV G P, HU D J, et al. Effects of polysaccharides from different species of *Dendrobium* (Shihu) on macrophage function[J]. Molecules, 2013, 18(5): 5779-5791.
- [21] 全紫瑶,谢圣高,崔天盆. 警报素既是免疫警报又是疾病警报[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(6): 935-938.
- [22] POUWELS S D, HESSE L, FAIZ A, et al. Susceptibility for cigarette smoke-induced DAMP release and DAMP-induced inflammation in COPD[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 311(5): L881-892.
- [23] WANG Y, LUO G, CHEN J, et al. Cigarette smoke attenuates phagocytic ability of macrophages through down-regulating Milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) expressions[J]. Sci Rep, 2017, 7: 42642.

(收稿日期:2018-05-19 修回日期:2018-07-28)

• 综 述 •

雷公藤甲素抗肺癌的分子机制研究及其进展^{*}

操蓓蓓¹, 巩晓婷²综述, 王伟^{2△}审校

(1. 浙江中医药大学医学技术学院, 浙江杭州 310053; 2. 浙江省立同德医院检验科, 浙江杭州 310012)

摘 要: 肺癌是发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一, 现研究发现多种中药成分具有良好的抗肿瘤效果。雷公藤甲素(TPL)是从中药雷公藤中提取的脂溶性物质, 具有抗氧化、抗炎、免疫抑制等生物活性及药理学作用, 其抗肿瘤活性及作用机制受到了广泛关注。目前发现, TPL 抗肺癌作用的机制可能包括抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、抑制细胞侵袭转移、增强化疗药物敏感性等。本文就 TPL 抗肺癌作用的相关机制进行综述。

关键词: 雷公藤甲素; 肺癌; 分子机制

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 24. 022

文章编号: 1673-4130(2018)24-3081-06

中图法分类号: R285. 5

文献标识码: A

肺癌是当今世界常见的恶性肿瘤之一, 发病率逐年增高。据 2015 年中国癌症统计, 约有 601 200 人死于肺癌^[1]。其中非小细胞型肺癌占 85%, 由于被确诊

已处于中晚期, 5 年生存率低。肺癌的病因很大程度上与吸烟有关, 其次是遗传因素、空气污染等。肺癌常见治疗手段为手术、化疗和放疗, 然而化疗和放疗的

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81774026)。

[△] 通信作者, E-mail: wangweihz8@163. com。

本文引用格式: 操蓓蓓, 巩晓婷, 王伟. 雷公藤甲素抗肺癌的分子机制研究及其进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24): 3081-3086.

毒副作用较大,且肿瘤缓解率有限。随着临床研究的深入,靶向药物在临床应用中显现出良好的治疗效果,如厄罗替尼、阿法替尼、吉非替尼等。然而,这些靶向药物容易出现耐药现象^[2-3]。因此,寻找新的药物和靶标对肺癌治疗非常必要。

雷公藤甲素(TPL)是从中药植物雷公藤中提取的二萜类化合物,难溶于水,其化学结构式见图 1。TPL 通常在临床中作为抗炎药物和免疫抑制剂,在治疗类风湿性关节炎、慢性肾病、系统性红斑狼疮等疾病有较好的疗效。更为重要的是,自 1972 年 KUPCHAN 等^[4]发现 TPL 具有抗癌活性以来,陆续有研究证明 TPL 对多种肿瘤具有抑制作用,如胰腺癌^[5]、乳腺癌^[6]、肺癌^[7]等。TPL 广谱的抗癌效应主要表现在多种分子和信号通路参与的诱导肿瘤细胞凋亡、抑制其增值和转移^[8]。本文对近年来在肺癌中,TPL 的抗肿瘤作用及分子机制进行了总结,以期 TPL 在治疗肺癌的临床应用中提供理论依据。

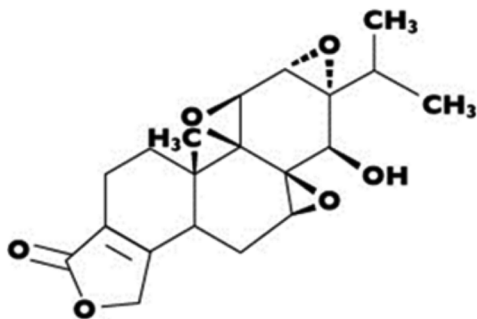


图 1 TPL 化学结构式

1 TPL 抑制肺癌细胞增殖

肿瘤细胞的最大特征是增殖失控,体内外实验均证实 TPL 可抑制肺癌细胞的增殖。TPL 抑制肿瘤细胞增殖的原因可能与炎症反应、透明质酸(HA)-CD44/RHAMM 受体、表皮生长因子受体、RNA 聚合酶转录等有关。

1.1 阻断肺癌细胞慢性炎症反应 炎症是机体受到创伤(包括物理、化学、辐射等)或病原体感染等产生的一种生理反应,若刺激持续存在,则可发展成为慢性炎症。此时,局部微环境的炎性细胞通过产生和释放大量的炎性细胞因子和炎症介质,如活性氧、环氧合酶、肿瘤坏死因子 α 、IL(白细胞介素)-1 和 IL-6 等,促进细胞增殖、DNA 损伤诱导的基因突变、抑癌基因失活和原癌基因异常表达,最终导致细胞恶化^[9-10]。NF- κ B 是调控炎症反应的主要转录因子之一,炎症刺激导致 NF- κ B 的活化,而肿瘤抑制因子 p53 则负向调控 NF- κ B 信号通路^[11]。ZHENG 等^[12]研究发现,用 TPL 培养肺癌细胞后,p38 α 和细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)被激活,从而磷酸化并稳定 p53。p53 与 I κ B α 竞争结合底物 IKK β ,抑制 I κ B α 磷酸化,继而阻断 NF- κ B 活化及其介导的增殖和生存基因的表达。这项研究提示 TPL 通过磷酸化 p53,阻断慢性炎症介

导的 NF- κ B 生存信号通路,抑制肺癌细胞的生长。此外,有研究显示,炎性介质 COX-2 在肺癌、结肠癌、乳腺良中度分化癌细胞中表达上调^[13],环氧化酶(COX-2)有促进肿瘤增殖、侵袭、血管生成和抗凋亡功能。SUN 等^[14]发现在肺癌细胞中,TPL 通过抑制 COX-2 mRNA 的稳定性和转录后调控,降低肿瘤坏死因子- α 诱导的 COX-2 表达。提示 TPL 能降低 COX-2 的表达,抑制肺癌细胞的增殖。

1.2 抑制 HA-CD44/RHAMM 信号通路 HA 是一种酸性黏多糖,在正常组织中表达水平较低,但在肿瘤组织中大幅升高,对肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移起促进作用^[15]。HA 在癌细胞表面的受体主要为 CD44 和 HA 介导的细胞游走受体(RHAMM)。在肺鳞癌和腺癌细胞中,RHAMM 的 mRNA 表达水平高于正常组织 10~12 倍^[16]。SONG 等^[7]在肺癌的体内外实验中均证实,TPL 通过阻断 HA-CD44/RHAMM 信号通路,降低非小细胞肺癌的增殖和自我更新能力,从而抑制肺癌的发生与发展。

1.3 减弱表皮生长因子受体功能 表皮生长因子受体(EGFR)能够介导细胞增殖及信号传导,EGFR 过表达或突变常会引发肿瘤^[17]。TPL 可作用于 EGFR 蛋白,抑制携带野生型 EGRF 的 H2347 肺癌细胞的增殖^[18]。

1.4 限制 RNA 聚合酶 I 和 II 依赖性转录 研究人员对 TPL 作用的肺癌 A549 细胞 RNA 合成进行检测分析,发现 TPL 抑制 RNA 聚合酶 I 和 II 的活性,间接影响转录功能,导致短寿命 mRNA 的快速消耗,包括转录因子、细胞周期调节因子如 CDC25A、以及致癌基因 MYC 和 Src,最终阻断了肺癌细胞的增殖^[19]。

2 TPL 诱导肺癌细胞凋亡

细胞凋亡是指为维持内环境稳定,由基因控制的细胞自主有序的死亡。细胞凋亡过程涉及多种基因的激活和表达,如 Caspase 家族蛋白基因、PTEN 基因、APAF-1 基因等,TPL 可以通过多种途径诱导肺癌细胞凋亡。

2.1 调控 MAPKs 信号通路 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是真核细胞内重要的信号传递通路,将细胞表面信号传递到细胞核内部。主要形式有 MKKK, MKK 和 MPKA,当这些分子被逐一激活时,共同调节细胞生长、分化、对环境的应激反应、炎症等重要的细胞生理和病理过程。MAPK 调节肿瘤生长的机制较为复杂,p38 MAPK^[20]、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)^[21]、细胞外信号调节激酶(ERK)^[22]等在细胞凋亡中均起到了重要的作用。有学者发现在 TPL 作用的紫杉醇耐药肺腺癌 A549 细胞中,p38、ERK 磷酸化水平增高,而 JNK 磷酸化水平下降^[23];在 TPL 和羟基喜树碱联合治疗 A549 细胞时,通过 PP2A 介导活化 ERK、p38、MAPK 信号通路^[24];在 TPL 和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(ApO₂L/TRAIL)协同作

用的肺癌细胞中,细胞凋亡依赖于 ERK2 活化^[25]。以上研究提示 TPL 通过 MAPKs 信号通路来诱导肺癌细胞凋亡。

2.2 抑制 NF- κ B 信号通路 TPL 可通过阻断炎症诱导的 NF- κ B 介导的增殖基因转录来抑制肿瘤细胞生长,不仅如此,NF- κ B 信号通路还与肿瘤抗凋亡相关,它在肺癌中的激活机制包括外源性致癌物、癌基因的突变,以及 NF- κ B 与 PI3K/Akt 信号通路的相互作用等^[26]。近年来,已有文献报道 TPL 通过抑制 NF- κ B 信号通路阻止肺癌的进展。JIANG 等^[27]证明 TPL 可通过减弱 NF- κ B 信号通路及其介导的基因转录来诱导紫杉醇耐药的 A549 细胞凋亡。在非小细胞肺癌细胞株和小鼠模型中,TPL 抑制 NF- κ B 的活化,并上调促凋亡基因 APAF-1 的表达^[28]。此外,TPL 通过阻断 p65 的转录,减弱 NF- κ B 活化,增强肺癌细胞对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)的敏感性^[29]。

2.3 削弱线粒体的功能 正常细胞通过一系列氧化磷酸化反应,在线粒体中获取能量,然而快速生长的恶性细胞则通过糖酵解途径获取能量,避免了过度氧化磷酸化产生的活性氧簇(ROS)导致的细胞毒性。组蛋白去乙酰化酶 3 参与线粒体的脱乙酰作用,调节活性氧产生,防止细胞发生氧化损伤^[30]。p53 抑癌基因在线粒体能量代谢中起重要的调节作用,调控氧化磷酸化和糖酵解^[31]。KUMAR 等^[32]发现,用 TPL 培养非小细胞肺癌后,胞内 ROS 生成增多,发生氧化应激,诱导细胞凋亡。此现象是由 TPL 通过调节 p53,减少线粒体中 SIRT3 表达,损伤线粒体能量转换功能所致。

2.4 其他的促凋亡通路 miRNA 是一种非编码 RNA,通过组装成核糖核蛋白复合物,与目标基因的序列互补,导致靶向 mRNA 的降解、抑制翻译,减少靶向基因在细胞中的表达。已有研究证明 miR-21 在肝癌细胞^[33]、乳腺癌^[34]、肺癌^[35]等多种肿瘤细胞中呈高表达。PTEN 是一种抑癌基因,调控细胞生长、凋亡,参与肿瘤的发生和发展^[36]。TPL 作用人肺腺癌 PC-9 细胞后,细胞凋亡增多,Caspase-3、Caspase-9 活性升高,miR-21 表达水平下调,PTEN 表达水平升高;相反,过表达 miR-21 后,TPL 诱导的细胞凋亡及 PTEN 表达水平均下降^[37]。提示 TPL 通过下调 miR-21 增强 PTEN 的表达,从而诱导肺癌细胞凋亡。

3 TPL 抑制肺癌细胞转移

肿瘤转移是癌症患者死亡和治疗失败的主要原因,肿瘤细胞迁移涉及多种基因表达改变,包括细胞外基质蛋白、黏着斑、细胞骨架蛋白、Wnt 基因等。

3.1 抑制 FAK 信号通路 细胞在迁移过程中首先发生极化,极化的细胞在前缘形成含肌动蛋白的突起,由黏着斑(FA)复合体锚定于细胞外基质(ECM)。FA 主要包括整合素受体和黏着斑蛋白,如黏着斑激

酶(FAK)。细胞迁移时,黏着斑发生活化而解离,细胞去黏附,并进一步重复以上过程。黏着斑异常活化是肿瘤细胞发生转移的重要因素之一^[38]。RENO 等^[39]研究发现,TPL 可通过抑制 FAK 及下游信号通路的活化,阻止肺癌细胞的侵袭和迁移。

3.2 下调 Wnt 活化 Wnt 信号通路通过控制细胞的迁移、增殖和分化,在胚胎发育中起重要作用。Wnt 异常活化促进了肿瘤的发生。WIF1 是一种 Wnt 抑制剂,通过与 Wnt 配体结合抑制 Wnt 信号的激活,可作为肺癌发展以及患者预后的标志分子^[40]。RENO 等^[41]证明 TPL 的衍生物 MRx102 可以增强肺癌细胞中 WIF1 的表达,降低 Wnt 信号通路的活化。MAO 等^[42]也证明了 TLP 逆转肺癌细胞 WIF1 的高甲基化,增强 WIF1 基因对肺癌细胞的抑制作用,从而诱导癌细胞凋亡。

4 TPL 与其他抗肿瘤药物的协同作用

近年来,肺癌细胞多重耐药(MDR)已成为临床治疗的主要障碍。研究表明,MDR 肿瘤细胞通过上调生存相关信号通路来抵抗抗癌药物介导的细胞凋亡,其中包括磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)和细胞外信号调节激酶(ERK)^[43]等,或下调抗细胞增殖的信号转导通路,包括 p38 丝裂原活化蛋白激酶^[44]等。NF- κ B 信号通路改变是 MDR 发生的重要基础^[45],其介导多种生存相关基因的表达,上调 Bcl-2 和下调 Bax 凋亡相关蛋白与化疗药物的耐药密切相关;Caspase 的抑制剂,FLICE 样抑制蛋白和 X 连锁凋亡抑制蛋白,可能直接参与化疗药物敏感性的调控^[46]。XIE 等^[23]证明 TPL 作用于紫杉醇耐药的 A549 细胞株后,通过上调 Bax、caspase-3 和 caspase-9 的剪切体,以及下调 bcl-2、p-AKT、p-JNK,促进细胞凋亡、抑制增殖。TPL 还可抑制紫杉醇耐药的肺腺癌细胞中 NF- κ B 信号通路及其介导的耐药基因的表达^[27]。此外,TPL 通过抑制 caspase-3/caspase-9 级联激活,增强吉非替尼介导的肺腺癌细胞凋亡^[47]。另有研究显示,TPL 与羟基喜树碱协同作用,通过 PP2A 调节 ERK、p38 和 Akt 活化,诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡^[24]。

核苷酸剪切修复(NER)是原核生物和真核生物修复 DNA 损伤的重要途径。多种化疗药物通过破坏肿瘤细胞 DNA 抑制肿瘤生长,如顺铂等。然而,癌细胞可通过 NER 途径修复 DNA 损伤,减少药物对细胞的毒性作用。在多种肺癌细胞系中,低浓度的 TPL 能大幅度提高顺铂诱导的 Caspase-3 活性,利用 pDsRed2-C1 荧光质粒系统研究发现,肺癌细胞可自我修复顺铂诱导的 pDsRed2-C1 质粒损伤,而 TPL 能抑制此修复作用^[48]。这表明 TPL 通过抑制肺癌细胞 NER 功能,增强顺铂诱导的细胞凋亡。另有研究表明,在人源性肿瘤异种移植模型中,TPL 的水溶性物质-PG490-88 与拓扑异构酶 I 抑制剂(DNA 损伤化疗药)发挥协同作用,抑制肺癌的生长^[49]。

5 小 结

目前临床前实验证明, TPL 通过多种机制抑制肺癌的进展, 包括诱导凋亡、抑制生长和侵袭转移。肺癌是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 其发病机制涉及多个基因和信号通路的变化, 现针对特异性基因或信号通路改变已研发出多种抗癌药物, 如靶向药物吉非替尼等。然而, 这些靶向药物或化疗药物容易出现耐药性, MDR 已成为临床治疗的一大障碍。TPL 可以抑制耐药基因^[23-24, 27, 46-47]的表达以及 NER 活性^[48], 显著提高化疗药物的敏感性, 并且逆转耐药。

TPL 通过经典的线粒体途径与非线粒体途径, 抑制肺癌细胞生长并诱导细胞凋亡。前者由细胞色素 C 氧化酶激活 caspases 蛋白酶系统, 改变细胞膜的通透性, 导致细胞溶解死亡, TPL 还通过损伤线粒体功能诱导肺癌细胞氧化应激损伤。后者包括内质网途径、NF- κ B 等途径。TPL 促进凋亡蛋白的表达, 激活相关信号通路, 最终上调促凋亡基因 Bax、PTEN、APAF-1 等的表达或活化, 下调抑癌基因 Bcl-2、MAPK、ERK 等的表达或活化。TPL 还直接参与了基因表达和翻译的调控, 如降低 miR-21 表达水平, 抑制 NER 活性, 阻止 RNA 聚合酶的激活。

虽然 TPL 具有广谱的抗肿瘤作用, 并能干扰肿瘤细胞的转录和翻译, 但这些机制并没有达成共识。近十年来, 学者们对 TPL 作用于肺癌的机制的研究还不够充分, 仍停留在临床前实验阶段。加之其毒性, TPL 治疗癌症还未应用于临床。全基因组微阵列分析证明 TPL 诱导的类似潜在的毒理学机制与药理作用相^[50]。为寻求更高的药效与更低的毒性, 与其他药物联合应用或者进行分子修饰, 还需进一步研究。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] LIU S, YANG H, GE X, et al. Drug resistance analysis of gefitinib-targeted therapy in non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2016, 12(5): 3941-3943.
- [3] MARTIN M J, EBERLEIN C, TAYLOR M, et al. Inhibition of oxidative phosphorylation suppresses the development of osimertinib resistance in a preclinical model of EGFR-driven lung adenocarcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(52): 86313-86325.
- [4] KUPCHAN S M, COURT W A, DAILEY R G, et al. Triptolide and triptolide, novel antileukemic diterpenoid triepoxides from Tripterygium wilfordii[J]. J Am Chem Soc, 1972, 94(20): 7194-7195.
- [5] MCGINN O, GUPTA V K, DAUER P, et al. Inhibition of hypoxic response decreases stemness and reduces tumorigenic signaling due to impaired assembly of HIF1 transcription complex in pancreatic cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7

- (1): 7872-7882.
- [6] XIONG J, SU T, QU Z, et al. Triptolide has anticancer and chemosensitization effects by down-regulating Akt activation through the MDM2/REST pathway in human breast cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(17): 23933-23946.
- [7] SONG J M, MOLLA K, ANANDHARAJ A, et al. Triptolide suppresses the in vitro and in vivo growth of lung cancer cells by targeting hyaluronan-CD44/RHAMM signaling[J]. Oncotarget, 2017, 8(16): 26927-26940.
- [8] YAN P, SUN X. Triptolide: A new star for treating human malignancies[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(Supplement): S271-S275.
- [9] VIKTOR R, JONAS H, CHRISTIAN M, et al. Chemical Tools for Targeted Amplification of Reactive Oxygen Species in Neutrophils[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1827-1836.
- [10] FATEMEH S, ALIREAZ F, MAJID M, et al. Calprotectin (S100A8/S100A9): a key protein between inflammation and cancer[J]. Inflamm Res, 2018, 67(10): 801-812.
- [11] MARKOPOULOS G S, ROUPAKIAA E, TOKAMANI M, et al. Roles of NF-kappaB signaling in the regulation of miRNAs impacting on inflammation in cancer[J]. Bio-medicines, 2018, 6(2): E40.
- [12] ZHENG L, JIA J, DAI H, et al. Triptolide-Assisted phosphorylation of p53 suppresses Inflammation-Induced NF- κ B survival pathways in cancer cells[J]. Mol Cell Biol, 2017, 37(15): pii: e00149-e00166.
- [13] YU T, LAO X, ZHENG H. Influencing COX-2 activity by COX related pathways in inflammation and cancer[J]. Mini RevMed Chem, 2016, 16(15): 1230-1243.
- [14] SUN L, ZHANG S, JIANG Z, et al. Triptolide inhibits COX-2 expression by regulating mRNA stability in TNF- α -treated A549 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 416(1/2): 99-105.
- [15] GATTI V, FIERRO C, COMPAGNONE M, et al. DeltaNp63 regulates the expression of hyaluronic acid-related genes in breast cancer cells[J]. Oncogenesis, 2018, 7(8): 65-73.
- [16] WANG D, NARULA N, AZZOPARDI S, et al. Expression of the receptor for hyaluronic acid mediated motility (RHAMM) is associated with poor prognosis and metastasis in non-small cell lung carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(26): 39957-39969.
- [17] MOUNTZIOS G. Making progress in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutant non-small cell lung cancer by surpassing resistance: third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) [J]. Ann Transl Med, 2018, 6(8): 140-145.
- [18] ZHAO G F, HUANG Z A, DU X K, et al. Molecular docking studies of Traditional Chinese Medicinal compounds against known protein targets to treat non-small cell lung carcinomas[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(2): 1132-1138.
- [19] VISPÉ S, DEVRIES L, CRÉANCIER L, et al. Triptolide is an inhibitor of RNA polymerase I and II-dependent

- transcription leading predominantly to down-regulation of short-lived mRNA[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(10): 2780-2790.
- [20] LIU F, YANG X, GENG M, et al. Targeting ERK, an Achilles' Heel of the MAPK pathway, in cancer therapy[J]. *Acta pharmaceutica Sinica B*, 2018, 8(4): 552-62.
- [21] DHANASEKARAN D N, REDDY E P. JNK-signaling: A multiplexing hub in programmed cell death. [J] *Genes Cancer*, 2017, 8(9-10): 682-694.
- [22] HE C, WU T, HAO Y. Anlotinib induces hepatocellular carcinoma apoptosis and inhibits proliferation via Erk and Akt pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 8(23): 98-104.
- [23] XIE C Q, ZHOU P, ZUO J, et al. Triptolide exerts pro-apoptotic and cell cycle arrest activity on drug-resistant human lung cancer A549/Taxol cells via modulation of MAPK and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5): 3586-3590.
- [24] MENG G, WANG W, CHAI K, et al. Combination treatment with triptolide and hydroxycamptothecin synergistically enhances apoptosis in A549 lung adenocarcinoma cells through PP2A-regulated ERK, p38 MAPKs and Akt signaling pathways[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(3): 1007-1017.
- [25] FRESE S, PIRNIA F, MIESCHER D, et al. PG490-mediated sensitization of lung cancer cells to ApO₂L/TRAIL-induced apoptosis requires activation of ERK2[J]. *Oncogene*, 2003, 22(35): 5427-5435.
- [26] JIANG J, XU Y, REN H, et al. MKRN2 inhibits migration and invasion of non-small-cell lung cancer by negatively regulating the PI3K/Akt pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res* 2018, 37(1): 189-201.
- [27] JIANG N, DONG X P, ZHANG S L, et al. Triptolide reverses the Taxol resistance of lung adenocarcinoma by inhibiting the NF- κ B signaling pathway and the expression of NF- κ B-regulated drug-resistant genes [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 153-159.
- [28] ROUSALOVA I, BANERJEE S, SANGWAN V, et al. Minnelide; a novel therapeutic that promotes apoptosis in non-small cell lung carcinoma in vivo [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77411-e77424.
- [29] LEE K Y, PARK J S, JEE Y K, et al. Triptolide sensitizes lung cancer cells to TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis by inhibition of NF-kappaB activation[J]. *Exp Mol Med*, 2002, 34(6): 462-468.
- [30] KIM A, LEE W, YUN J M. Luteolin and fisetin suppress oxidative stress by modulating sirtuins and forkhead box O3a expression under in vitro diabetic conditions[J]. *Nutr Res Pract*, 2017, 11(5): 430-434.
- [31] NAGANO H, HASHIMOTO N, NAKAYAMA A, et al. p53-inducible DPYSL4 associates with mitochondrial supercomplexes and regulates energy metabolism in adipocytes and cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(33): 8370-8375.
- [32] KUMAR A, COREY C, SCOTT I, et al. Minnelide/trip-tolide impairs mitochondrial function by regulating SIRT3 in P53-Dependent manner in Non-Small cell lung cancer [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160783-e0160806.
- [33] PU C, HUANG H, WANG Z, et al. Extracellular Vesicle-Associated mir-21 and mir-144 Are Markedly Elevated in Serum of Patients With Hepatocellular Carcinoma [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 930-937.
- [34] YANWIRASTI, A W H, ARISANTY D. Evaluation of MiR-21 and MiR-10b Expression of Human Breast Cancer in West Sumatera[J]. *Pak J Biol Sci*, 2017, 20(4): 189-196.
- [35] YUAN Y, XU X Y, ZHENG H G, et al. Elevated miR-21 is associated with poor prognosis in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(13): 4166-4180.
- [36] CHEN C, CHEN J, HE L, et al. PTEN: Tumor Suppressor and Metabolic Regulator[J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 338-349.
- [37] LI X, ZANG A, JIA Y, et al. Triptolide reduces proliferation and enhances apoptosis of human non-small cell lung cancer cells through PTEN by targeting miR-21[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3): 2763-2768.
- [38] LEE J J, VAN R D V, ZAGANJOR E, et al. Inhibition of epithelial cell migration and Src/FAK signaling by SIRT3 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(27): 7057-7062.
- [39] RENO T A, KIM J Y, RAZ D J. Triptolide inhibits lung cancer cell migration, invasion, and metastasis [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(5): 1817-1824; discussion 1824-5.
- [40] LUO X, YE S, JIANG Q, et al. Wnt inhibitory factor-1-mediated autophagy inhibits Wnt/beta-catenin signaling by downregulating dishevelled-2 expression in non-small cell lung cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(2): 904-914.
- [41] RENO T A, TONG S W, WU J, et al. The triptolide derivative MRx102 inhibits Wnt pathway activation and has potent anti-tumor effects in lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 439-448.
- [42] MAO X L, TONG J C, WANG Y, et al. Triptolide exhibits antitumor effects by reversing hypermethylation of WIF-1 in lung cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 3041-3049.
- [43] WU G, QIN X Q, GUO J J, et al. AKT/ERK activation is associated with gastric cancer cell resistance to paclitaxel [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(4): 1449-1458.
- [44] ZHOU X W, XIA Y Z, ZHANG Y L, et al. Tomentodione M sensitizes multidrug resistant cancer cells by decreasing P-glycoprotein via inhibition of p38 MAPK signaling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101965-101983.
- [45] WANG Y, CHEN K, CAI Y H, et al. Annexin A2 could enhance multidrug resistance by regulating NF-kappaB signaling pathway in pediatric neuroblastoma[J]. *J Exp*

Clin Cancer Res, 2017, 36(1):111-126.

[46] LI H, HUI L L, XU W L, et al. Triptolide modulates the sensitivity of K562/A02 cells to adriamycin by regulating miR-21 expression[J]. Pharm Biol, 2012, 50(10):1233-1240.

[47] 张鑫宇, 刘皈阳, 刘浩, 等. 雷公藤甲素与吉非替尼序贯应用对人肺腺癌细胞 H1975 存活及凋亡通路的影响[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(10):599-609.

[48] WANG G, WANG X, XU X X. Triptolide potentiates lung cancer cells to cisplatin-induced apoptosis by selectively inhibiting the NER activity[J]. Biomark Res, 2015, 9(3):17-26.

[49] FIDLER JM, LI K, CHUNG C, et al. PG490-88, a derivative of triptolide, causes tumor regression and sensitizes tumors to chemotherapy[J]. Mol Cancer Ther, 2003, 2(9):855-862.

[50] LI X J, JIANG Z Z, ZHANG L Y. Triptolide: progress on research in pharmacodynamics and toxicology[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(1):67-79.

(收稿日期:2018-05-17 修回日期:2018-08-02)

• 综 述 •

髓过氧化物酶在慢性肾病患者中的研究进展^{*}

席 可, 吴 嘉 综述, 汪俊军[△] 审校

(中国人民解放军南京总医院临床检验科, 江苏南京 210002)

摘 要:慢性肾病(CKD)是全球性公共健康问题。终末期肾病(ESRD)指各种 CKD 的终末阶段, 具有较高的心血管并发症和死亡风险, 且无论透析或是肾移植, 其经济成本均较高。CKD 患者由于代谢紊乱、免疫缺陷、炎症反应等原因, 机体内伴随进展性氧化应激的风险大大增加。氧化应激是指体内氧化和抗氧化系统的失衡, 可导致多组织器官的氧化损害和功能障碍。髓过氧化物酶(MPO)主要存在于髓系细胞嗜苯胺蓝颗粒中, 是反应中性粒细胞和巨噬细胞活化的特异性指标。MPO 及其衍生氧化物可通过对多种生物分子的氧化修饰作用, 促进了 CKD 及其并发症的发生、发展。

关键词:慢性肾脏疾病; 髓过氧化物酶; 氧化应激; 脂质过氧化; 心血管疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.24.023 **中图法分类号:**R692

文章编号:1673-4130(2018)24-3086-04 **文献标识码:**A

慢性肾病(CKD)是全球性公共健康问题。终末期肾病(ESRD)指各种 CKD 的终末阶段, 具有较高的心血管并发症和死亡风险, 且无论透析或是肾移植其经济成本均较高。CKD 患者由于代谢紊乱、免疫缺陷、炎症反应等原因, 机体内伴随进展性氧化应激的风险大大增加^[1]。氧化应激是指体内氧化和抗氧化系统的失衡, 可导致多组织器官的氧化损害和功能障碍。髓过氧化物酶(MPO)主要存在于髓系细胞嗜苯胺蓝颗粒中, 是反应中性粒细胞和巨噬细胞活化的特异性指标。MPO 及其衍生氧化物可通过对多种生物分子的氧化修饰作用, 促进了 CKD 及其并发症的发生、发展。

1 CKD 中的氧化应激反应

CKD 患者由于营养不良、抗氧化防御系统能力下降, 再加上药物和透析的不良反应, 导致促氧化毒素和强氧化产物的逐步累积, 体内氧化还原稳态被破坏, 进而诱发全身性氧化应激损伤。活性氧在 CKD 的发生、发展过程中起着重要作用。研究表明, CKD

患者体内多种氧化损伤标志物水平明显增加; 其中研究较多的有蛋白类的 3-硝基酪氨酸和羧甲基赖氨酸、脂质类的丙二醛、4-羟基壬烯醛、脂氢过氧化物、羟胆固醇、F₂-异前列腺素和氧化低密度脂蛋白, 以及核酸类的 DNA 和 RNA 氧化等^[2]。虽然透析给 ESRD 患者保证了一定的生活质量, 但长期透析治疗也可引起多种并发症, 这可能与透析过程中活性氧的生成和清除不平衡有关。透析可导致亲水性抗氧化物质的丢失、脂溶性抗氧化物质的消耗、辅酶和抗氧化酶功能障碍, 进一步减弱机体的抗氧化能力^[3]。

CKD 患者还普遍存在系统性炎症反应, 其机制可能与免疫缺陷、免疫细胞活化、促炎细胞因子和氯化氧化物生成等有关。在慢性肾功能不全队列研究(CRIC)中, 肾小球滤过率(GFR)与多种炎症标志物呈负相关; CKD 患者高水平的急性时相反应蛋白与促炎因子可预测其心血管疾病的发生率和死亡率。同样, 透析也可促进全身性的炎症反应^[4]。由于血液与透析膜的生物相容性反应, 中性粒细胞、单核细胞被

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81572074); 南京军区南京总医院院管课题资助项目(2015054)。

[△] 通信作者, E-mail: wangjj9202@163.com。

本文引用格式: 席可, 吴嘉, 汪俊军. 髓过氧化物酶在慢性肾病患者中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24): 3086-3089.