

原发性肝癌细胞凋亡的研究进展

秦瑞海¹ 沙如拉² 王雪青¹ 孙雪梅³ 李文新² 通讯作者

(1. 内蒙古医科大学研究生学院 内蒙古 赤峰 010000)

(2. 内蒙古自治区人民医院 内蒙古 赤峰 010000)

(3. 内蒙古赤峰市肿瘤医院 内蒙古 赤峰 010000)

【摘要】 肿瘤的生物学特性和细胞凋亡之间有着密切关联性,这也间接推动了关于肝癌的研究进展。细胞凋亡和原发性肝癌的关联性研究不断深入的同时,多种不同的受体介导的细胞信号传导参与性的原发性肝癌细胞凋亡的启动,多种基因可以直接参与原发性肝癌的细胞凋亡过程。对此,本文简要分析原发性肝癌细胞凋亡的研究进展,希望可以为相关从业者提供理论帮助。

【关键词】 原发性肝癌; 细胞凋亡; 研究进展

【中图分类号】 R735.7 **【文献标识码】** A

0. 引言

原发性肝癌属于我国高发恶性肿瘤疾病,我国原发性肝癌患者在世界上的占比超过 50%。关于肝癌的治疗方式主要是以根治性切除手术为主,但是因为肝癌本身的发病隐匿、发病速度快以及转移风险高等特征,属于临床中的难治性疾病。细胞凋亡属于细胞死亡的一种表现,其主要是以多种主动耗能、基因参与调控的细胞自我变化过程为主。细胞本身的凋亡过程会直接参与胚胎的形成以及组织的重构等过程,同时和肿瘤等疾病的发生也有着密切关联性。近些年有许多研究发现,细胞凋亡与肿瘤有着直接关系。对此,探讨原发性肝癌细胞凋亡的相关研究进展拥有较高的实践性价值。

1. 原发性肝癌与细胞凋亡的关系

虽然细胞凋亡在原发性肝癌的疾病发生与发展过程中的机制并不是非常明确,但是细胞凋亡和原发性肝癌的关系是必然存在的,细胞凋亡对于原发性肝癌的发生存在一定的影响。肿瘤发生的期间细胞增多主要表现在细胞死亡的减少以及细胞过多的增生,目前已经明确肿瘤的发生和基因控制、癌基因以及抑癌基因密切相关^[1]。临床试验当中也明确了,促癌因子和非基因毒性的因子的配合也会直接促使肝细胞发生凋亡变化,进而在癌前发生肝细胞聚集与加速癌变的影响^[2]。国外某研究发现,肝癌之前的病灶与原发性肝癌病灶当中均可以发现细胞凋亡的异常表现,肝细胞有明显的增多,同时还发现了关于增值细胞的增加,所以凋亡细胞也会间接性的增加^[3]。另外,还有研究发现,在肝细胞肝癌当中发现了细胞增殖与凋亡、坏死等复合指征,这一指征相对于单一性标准可以更好的展现肿瘤的预后,肿瘤组织当中的细胞增殖旺盛所导致的坏死、凋亡不明显的患者在临床中的预后效果都会比较差。由此可见,原发性肝癌与细胞凋亡的关系密切。

2. 原发性肝癌细胞凋亡的基因调控

因为基因调控可以直接用于区别细胞凋亡与细胞坏死,所以凋亡的基因调控的具体过程涉及到细胞凋亡的促进和抑制等过程中。对于原发性肝癌的细胞凋亡也是如此,其可以通过多种基因的调控而出现改变。从近些年的研究来看,对于原发性肝癌的细胞凋亡研究仍然集中在信号启动与凋亡基因的调控两个方面的,研究的内容也局限在肝细胞肝癌方面。目前来看,关于原发性肝癌细胞凋亡的基因调控研究主要涉及到下面几点。

2.1 P53 基因

野生型的 P53 基因主要是借助缺乏或者是以点方式突出在肝细胞肝癌的内在多种肿瘤发生当中,并且其中作用非常突出。在外界因素的影响之下,野生型或者是突变型的 P53 对于细胞凋亡并不具备直接影响,但是仍然会导致细胞 DNA 出现损伤,并且其中野生型的 P53 基因会表现出明显的增强,这也会促使细胞在 G1 期捕获期间, DNA 表现出修复细胞凋亡的改变^[4]。对于突变型的 P53 基因一般是丢失野生型 P53 基因生长捕获和凋亡作用的基因类型,这一点在肝细胞系中的相关研究已经得到了证实。近些年的研究中发现,对于 Hep3B 肝细胞的研究当中明确,野生型与突变型的 P53 对于凋亡的影响以及对 SV40 等启动性调控的关系密切相关。

2.2rb 基因

RB 基因的失活与多种类型的肿瘤有着密切关联性, RB 蛋白可以直接作用在细胞生长与转化的过程中,近些年的研究当中已经明确, RB 单基因可以直接影响细胞的凋亡过程。有研究显示,在 HuH-7 肝细胞结构体系当中,磷酸化的 Prb 会直接导致 TGF- β 1 的表达遭受改变,从而实现对细胞的抑制性影响^[5]。但是野生型的 rb 在超表达时会导致 TGF- β 1 出现诱导性抑制,此时会导致 HuH-7 细胞逐渐凋亡。同时在该研究中还发现,对于 Prb 可调控的活性转录因子中, E2F-1 的超表达可以实现对明星细胞凋亡,所以认为 Prb 对于 HuH-7 细胞凋亡的调控和磷酸化状态有直接关系。

2.3bc1-2 基因

Bcl-2 属于最为重要的凋亡基因之一, Bcl-2 的产物和家族其他成员比较类似,例如 Bax、Bad、Bak 等,这一些成员的构成对于凋亡影响主要是表现为网络式的调控。在对动物转基因进行研究后明确,对于表达 Bcl-2 的肝细胞研究中发现可以有效免于抗 Fas 抗体介导的肝细胞凋亡改变^[6]。但是,另外以研究中的应用流式细胞仪方式进行研究,明确发现 Bcl-2 的肝细胞肝癌与正常的肝组织以及慢性肝炎等组织当中的表现并没有明显的差异,所以也认为肝细胞当中 Bcl-2 的凋亡影响并不是非常突出。

3. 总结

综上所述,细胞凋亡的诱导性对于肿瘤的临床治疗具备显著的影响。放射治疗与化疗、热疗等都是传统的肿瘤治疗方式,都是以凋亡细胞的干预实现对肿瘤疾病的质量。伴随着细胞凋亡分子的调控认知不断深入,借助激发肿瘤细胞凋亡的启动方式,可以促使肿瘤凋亡因素或抗凋亡因素的控制,从而实现肿瘤细胞的快速凋亡,进一步提升肿瘤疾病的整体治疗效果,同时也可以为肿瘤治疗提供更多的思路方向。

参考文献:

- [1] 张凯秀, 王雪梅, 赵建民. 放射性核素显像探针在细胞凋亡中的研究进展 [J]. 国际放射医学核医学杂志, 2018, 42(6): 559-560.
- [2] 舒希, 佟晓永. SERCA 调控细胞凋亡的研究进展 [J]. 生命科学仪器, 2018, 16(3): 9-15.
- [3] 孙琳, 李侠. 环境因素经 MAPK 信号通路介导细胞凋亡的研究进展 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2018, 36(10): 796-800.
- [4] 来慧丽, 吴文如, 陈侠, et al. 岭南中药广藿香活性成分诱导肿瘤细胞凋亡的研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 14(16): 233-234.
- [5] 魏忠宝. 土槿皮乙酸诱导人肝癌细胞周期延迟及凋亡的机制研究 [D]. 2018.
- [6] 贺昱霖, 孟忠吉, 田子昕, et al. 双硫仑通过 Caspase 信号通路诱导人肝癌 Huh7 细胞凋亡 [C]// 第十届全国疑难及重症肝病大会. 0.