

肝癌细胞凋亡机制的研究新进展

秦瑞海 沙如拉 孙雪梅 李鹏福 李文新 (通讯作者)

(1.内蒙古医科大学研究生学院2.内蒙古自治区人民医院 010000)

摘要：细胞凋亡(Apoptosis)是由于细胞内外环境变化或死亡信号触发以及在基因调控下所引起细胞主动死亡的过程,这一过程对于消除机体内老化细胞或具有潜在性异常生长的细胞,以至于保持机体处于稳定状态(Homeostasis)起着重要的作用。由于各种因素导致肝癌的发病率高,在我国肝癌已成为最常见的癌症之一。其具有复发率高、转移率高、恶性程度高的特点。肝癌的发病机制目前尚未明确,一般认为肝癌的发生发展与组织内部细胞增殖和凋亡之间的平衡失调相关。因此对于近几年各种药物在肝癌细胞凋亡过程中信号转导通路机制的研究新进展进行综述。

关键词：肝癌;细胞凋亡;信号通路;综述新进展

0前言

肝癌(HCC)是常见的人类恶性肿瘤,其在亚洲地区的发病率最高。据统计,在我国每年约有40万例患者确诊肝癌,同时有超过34万例肝癌患者死亡,占全球肝癌总发病率和总死亡率50%以上^[1],肝癌早期症状不明显,不少患者被确诊时已为肝癌中晚期,错过了治疗的最佳时间,即使可以得到根治性的治疗,5年内复发率仍比较高。其具有复发率高、转移率高、恶性程度高的特点。肝癌的发病机制目前尚未明确^[2],一般认为肝癌的发生发展与组织内部细胞增殖和凋亡之间的平衡失调相关。因此对于肝癌细胞增殖与凋亡机制的研究显得尤为重要。近年来,细胞凋亡分子机制的研究取得了突破性进展,目前细胞凋亡具有三条信号转导通路:细胞凋亡的线粒体依赖性途径、内质网途径和死亡受体途径。为此本文重点简述各种药物在肝癌细胞凋亡过程中两条主要的信号通路及凋亡的作用机制。

1. 肝癌细胞凋亡的线粒体依赖性途径和死亡受体途径

1.1 肝癌细胞凋亡的线粒体依赖性途径

长期以来,人们对线粒体的研究不够深入,近几年发现在细胞凋亡方面具有作用。因此研究线粒体与细胞凋亡之间的关系成为了生命科学研究的热点问题,为各种抗肿瘤药物的研发提供理论依据,因此对于近几年抗肿瘤药物作用于肝癌细胞后通过线粒体依赖性途径来促进肝癌细胞凋亡进行总结。任艳青^[3]等人研究发现黄连可显著降低线粒体膜电位,说明线粒体功能受损,为细胞早期凋亡的标志;细胞膜通透性显著增高,说明细胞膜完整性遭到破坏,为细胞中期凋亡的特征;细胞核荧光强度显著增强,呈现致密浓染,说明细胞核DNA凝集,为晚期凋亡的指征;抗凋亡蛋白Bcl-2表达水平降低,促凋亡蛋白Bax、Caspase-3表达水平升高,以上参数分析表明黄连血清诱导HepG2细胞凋亡作用与线粒体凋亡通路密切相关。李亚巍^[4]等人发现青蒿素作用于肝癌细胞后,其细胞内Bcl-2蛋白表达下调,Bax蛋白表达上调,Bax/Bcl-2蛋白表达比例升高,Caspase-3、Caspase-9和Cyto C蛋白表达升高,结果表明,青蒿素对HepG2细胞增殖具有抑制作用并能诱发细胞凋亡,其机制可能与线粒体凋亡途径相关,使细胞周期阻滞于G2/M期。以上研究证实,肝癌细胞通过线粒体途径来促进细胞凋亡,为抗肿瘤药物的研发提供理论基础。

1.2 肝癌细胞凋亡的死亡受体途径

死亡受体属于肿瘤坏死因子受体基因超家族成员,可传导由特定的死亡配体引起的凋亡信号,其中,死亡受体途径是外在凋亡途径。迄今为止,已发现的主要死亡受体分别为Fas(又称为细胞凋亡

DR2、APD-1、CD95),TNFR I(又称为DR1、CD120a、p55、p60),DR3,TRAIL-R1,TRAIL-R2(又称DR5、KILLER、TRICK2),DR6,EDAR,神经生长因子受体(NGFR)^[5],虽然死亡受体多,但其凋亡信号的传导通路主要有3条:Fas/FasL、TNFR、TRAIL信号转导通路。因此对于近几年抗肿瘤药物作用于肝癌细胞后通过死亡受体途径来促进肝癌细胞凋亡进行总结。邓远^[6]等人发现柯里拉京也可以激活细胞凋亡的死亡受体途径中的一个重要成员,Caspase-8。最后,柯里拉京还能诱导p53表达的上调和Bcl-2和Survivin表达的下调,这也促进了柯里拉京的抗肿瘤效果。以上研究证实,肝癌细胞通过死亡受体途径来促进细胞凋亡,为抗肿瘤药物的研发提供理论基础。

2. 结语及展望

细胞凋亡是一种复杂的生理性及病理性现象。不同的凋亡信号传导通路间存在着相互联系。实际上,细胞凋亡的线粒体途径与死亡受体途径并不能完全分开,两者可在Caspase-3处会合并通过Caspase-3激活下游底物而呈现凋亡细胞的共同特点,但两条途径的另一个会合点是bcl-2s基因产物。通过研究肝癌细胞凋亡的信号传导通路的机制,为抗肿瘤药物的研发提供理论基础及实验数据,从而为肝癌患者的治疗带来新的曙光。

参考文献:

- [1]刘志勇.可变剪接因子SF3B4在肝细胞肝癌中的功能及其机制研究.中国人民解放军海军军医大学.2019.1-71.
- [2]胡凌波.周仁杰.原发性肝癌患者血清miR-6861-5p水平及临床意义.中国老年学杂志,2019.39(20):4968-4971.
- [3]任艳青,田宇柔,李葆林,高乐,牛丽颖,王鑫国.黄连含药血清联合顺铂对肝癌HepG2细胞增殖与线粒体凋亡途径的影响[J].中药药理与临床,2019,04:107-111.
- [4]李亚巍,张巍,李妍,徐俊杰,张红,吕士杰,朱文赫.青蒿素通过线粒体途径诱导人肝癌细胞HepG2凋亡的分子机制研究[J].毒理学杂志,2018,03:194-198.
- [5]郑玲.运用循证思维指导口腔护理[J].中国实用护理杂志,2007,23(2):32-33.
- [6]邓远.柯里拉京通过线粒体凋亡途径和死亡受体途径诱导肝癌细胞凋亡[A].中国中西医结合学会基础理论专业委员会.第十三届中国中西医结合基础理论学术年会暨县中医药一体化管理基层医生培训班会议资料[C].中国中西医结合学会基础理论专业委员会.;2017:2.