

[文章编号] 1007-385X(2006)06-0404-08

· 专家论坛 ·

肿瘤多药耐药性发生机制及中药逆转作用的研究进展

Mechanism of multidrug resistance in tumor and reversal effect of traditional Chinese medicine: An advancement

徐 珊, 徐昌芬(南京医科大学 基础医学院, 南京 210029)



[作者简介] 徐 珊, 江苏省南京市人, 1994 年获细胞生物学硕士学位, 2006 年获药理学博士学位, 副教授, 硕士生导师, 江苏省普通高等学校“青蓝工程”优秀青年骨干教师。曾任南京医科大学基础医学院生物教研室主任、生物化学与分子生物学系副主任、细胞生物学与医学遗传学系副主任, 现任基础医学院副院长、基础医学实验中心副主任。自 2001 年以来主要从事女性生殖系统肿瘤的耐药机制以及中药用于耐药性肿瘤临床治疗等相关研究, 参加国家自然科学基金项目 1 项、主持及参加省自然科学基金等科研项目 5 项, 发表论文 12 篇, 主编教材 1 部、副主编教材 2 部, 获国家专利 1 项。E-mail: xushan@njmu.edu.cn

肿瘤耐药是指肿瘤细胞对化疗药物不敏感, 常表现为“多药耐药 (multidrug resistance, MDR)”, 即肿瘤细胞接触某种化疗药物后, 不仅对该药物产生耐药性, 而且对另一些未曾接触、与之化学结构和作用机制完全不同的药物也产生交叉耐药, 这是一种独特的广谱耐药现象^[1-2]。

自 Rhoads^[3]在 1946 年首次描述肿瘤 MDR 以来, 肿瘤多药耐药已涉及到临床常用的多种抗癌药物, 如蒽环类抗癌抗生素 (放线菌素 D、多柔比星、柔红霉素等)、生物碱类抗癌药 (长春新碱、三尖杉碱、紫杉醇等)、鬼臼毒素类抗癌药 (依托泊苷、替尼泊苷等) 以及部分合成抗癌药 (米托蒽醌、胺苯吡啶) 等, 都极易发生多药耐药。因此, 多药耐药现象已成为恶性肿瘤化疗过程中的一个棘手问题, 研究耐药产生的相关机制和寻找有效逆转剂或有效逆转方法一直是肿瘤研究的热点领域。

1 肿瘤多药耐药产生的机制

由于化疗药物种类、肿瘤类型、肿瘤分化阶段、药物靶标、给药方式、靶标与药物相互作用等诸多因素的影响, 肿瘤细胞的耐药表型是不尽相同的, 多药耐药的分子机制也是极其复杂的^[4]。目前国内外的研究主要集中在以下几个方面: 细胞对药物的摄入减少, 细胞对药物的外排增加, 细胞凋亡相关通路改变, 药物靶向分子改变, DNA 修复机制增强, 药物代谢酶活性增强等。

1.1 膜转运蛋白介导的肿瘤多药耐药

多种膜转运蛋白能将进入肿瘤细胞内的化疗药物排出胞外, 使胞内药物浓度降低, 从而使细胞产生耐药, 这是目前认为最重要的一类耐药机制。

1.1.1 P-糖蛋白 1976 年文献^[5]最早报道中国仓鼠卵巢细胞膜上存在一种可以调控药物通透的高分子糖蛋白——P-糖蛋白 (permeability glycoprotein, P-gp)。P-gp 由人类 *mdr* 基因家族成员 *mdr1* 编码, *mdr1* 基因位于人类 7 号染色体长臂 2 区 1 带 1 亚带 (7q21.1), 全长 330 kb^[1,6]。P-gp 相对分子质量为 170 000, 又称 P₁₇₀, 是由 1 280 个氨基酸组成的跨膜糖蛋白, 具有能量依赖性药物外输泵的作用, 属于 ATP 结合盒 (ATP binding cassette, ABC) 转运蛋白超家族成员^[7]。P-gp 分子上有 2 个 ATP 结合位点和 2 个跨膜结构域, 它受 ATP 分子能量驱动, 将进入细胞的化疗药物“泵”至胞外, 从而降低胞内药物浓度, 使之达不到杀灭肿瘤细胞的浓度阈值^[8]。

P-gp 介导的肿瘤多药耐药被认为是经典耐药机制, 受 P-gp 外输泵作用的多为天然来源及亲脂疏水性药物, 也包括部分化学合成的药物, 如米托蒽醌 (mitoxantrone) 等。很多肿瘤细胞接触化疗药物之前就存在与 P-gp 相关的多药耐药性, 这种耐药性与 *mdr1* 基因表达正相关。但是在非小细胞肺癌中 *mdr1* mRNA 低表达, 却有高度耐药性; 反之, 急性淋巴细胞白血病对化疗药物较敏感, *mdr1* mRNA 却是高表达, 提示 P-gp 虽然是导致肿瘤多药耐药的经典机制, 但在有些肿瘤中多药耐药的发生是与 P-gp 无关的, 提示一定还存在着其他类型的介导机制, 而在大多数肿瘤中又极可能是多种机制共同作用实现多药耐药的。

1.1.2 多药耐药相关蛋白 1992 年 Cole^[9]首次在

[基金项目] 江苏省自然科学基金 (No. BK2003014); 江苏省高校自然科学基金 (No. 06KJB360067)

《Science》上报道阿霉素选育的人小细胞肺癌 H69AR 耐药细胞系可对多种化疗药物产生耐药, 但并无 P-糖蛋白的高表达, 而是另一种称之为多药耐药相关蛋白 (multidrug resistance-associated protein, MRP) 的跨膜转运糖蛋白表达升高。MRP 相对分子质量为 190 000, 由 1 531 个氨基酸组成^[10], 编码 MRP 的基因位于人类染色体 16p13.1, 长 6.5 kb。

MRP 与 P-gp 同为 ATP 依赖性膜转运蛋白超家族成员, 且有 15% 的氨基酸序列同源, 细胞 MRP 高表达时同样可将进入胞内的药物“泵”至胞外, 导致多药耐药并较大程度地影响肿瘤预后^[11]。MRP 的这种“药泵”作用与 P-gp 无协同关系, 其特异性的转运底物是胞内与还原型谷胱甘肽 (GSH) 共轭结合的化疗药物, 如依托泊苷、柔红霉素、顺铂、米托蒽醌等^[12], 故又称之为“GS-X 泵”^[13-14]。

消化道肿瘤 MRP 表达结果还表明, 分化良好的食道鳞癌, MRP 表达率显著高于适度或低度分化的胃腺癌及结直肠癌, 认为 MRP 表达与肿瘤分化程度正相关, 而与肿瘤发展阶段无关^[15]。相似的结果还出现在非小细胞肺癌、子宫内膜癌中。

1.1.3 肺耐药相关蛋白 肺耐药相关蛋白 (lung resistance-related protein, LRP) 是在 P-gp 阴性表达的人非小细胞肺癌多药耐药细胞系 SW-1573/2R120 中发现并由此而命名的^[16]。LRP 基因位于染色体 16p11.2, 与 MRP 基因非常靠近, 只相差 27 cM (centimorgan, 厘摩), 基因全长 2.8 kb。编码产物 LRP 的相对分子质量为 110 000, 为非糖蛋白, 由 896 个氨基酸组成, 其中 70% 以上的氨基酸序列与主穹隆蛋白同源, 故又称 MVP (major vault protein, MVP)^[17]。近期大量研究都证实在结直肠癌、肾母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌及多种化疗耐受性肿瘤细胞系中都有 LRP/MVP 高表达。LRP/MVP 与肿瘤多药耐药性的发生、化疗敏感度、肿瘤分期以及肿瘤预后有关, 其产生耐药性的机制与 P-糖蛋白、MRP 有所不同。分布在胞质及核膜的 LRP 与进入胞质或核周的化疗药物结合, 从核周转运到胞质或直接从胞质通过胞吐作用将药物转运出胞, 造成胞内药物浓度降低而产生耐药。与这种耐药机制有关的是一些非 P-gp 和 MRP 介导耐药的化疗药物, 如卡铂、烷化剂等。

1.1.4 乳腺癌耐药蛋白 1998 年 Doyle 等^[18]用 RNA 指纹法从 P-糖蛋白和 MRP 均为阴性表达的人乳腺癌耐药细胞系 MCF-7/AdrVP 中克隆到一段高表达的 2.4 kb mRNA, 其编码产物为 655 个氨基酸

组成、相对分子质量为 72 600 的蛋白质, 与 MCF-7/AdrVP 细胞的多药耐药性有关, 称为乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP)。BCRP 基因位于染色体 4q22-23, 与 P-gp 和 MRP 一样也属于 ATP 依赖性膜转运蛋白超家族, 可对蒽环类抗肿瘤药、柔红霉素、多柔比星、拓扑替康、依托泊苷、喜树碱等产生交叉耐药, 但是对顺铂、长春新碱、紫杉醇等则无交叉耐药性。BCRP 蛋白分子上有 6 个跨膜区和 1 个 ATP 结合位点, 同样以“药泵”形式减少胞内 ATP 依赖性药物积蓄而达到耐药^[19]。研究发现, 不仅乳腺癌, 在肺癌、绒毛膜癌、卵巢癌、宫颈癌等耐药性肿瘤或细胞系中都有 BCRP 高表达^[20]。

1.2 酶系统介导的肿瘤多药耐药

1.2.1 拓扑异构酶 II 拓扑异构酶 II (topoisomerase II, Topo II) 是活细胞增殖的重要核酶, 在细胞核内发挥作用, 可断开 DNA 双链, 与 DNA 空间构型、DNA 复制及基因表达直接相关。Topo II 是依托泊苷、替尼泊苷、多柔比星及蒽环类抗肿瘤药物等多种化疗药物的靶酶, 胞内 Topo II 表达量降低或酶活性减弱时, 使得化疗药物的作用靶点减少, DNA 断裂也相应减少, 从而导致肿瘤细胞耐药性产生。这种耐药往往并不伴随 P-糖蛋白或 MRP 的高表达, 因此又称为非典型耐药^[21]。

1.2.2 谷胱甘肽转移酶 谷胱甘肽转移酶 (glutathione transferase, GST) 属于谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 依赖型细胞解毒酶系统, 是由多种同工酶组成的酶家族, 通过催化抗癌药物与 GSH 结合, 促进药物的转化、代谢, 减少药物对细胞的毒性作用从而产生耐药。多种耐药性肿瘤细胞中均可检测到 GST 高表达, 烷化剂、顺铂等化疗药物可通过这种途径被解毒, 使细胞对它们产生抗性^[22]。

1.2.3 蛋白激酶 C 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 是 Ca^{2+} 和磷脂依赖型蛋白激酶, 属于细胞生长和分化信号转导通路中的重要基因家族, 有多种同工酶, 与肿瘤的发生和发展密切相关, 目前已成为肿瘤药物治疗的靶点之一。多项研究已证实 PKC 的激活与肿瘤多药耐药发生有关, 其主要机制是 PKC 通过磷酸化作用激活 P-糖蛋白, 或诱导 *mdr1* 基因 mRNA 的表达, 增加 P-糖蛋白产物量。抑制 PKC 活性可提高肿瘤细胞对抗癌药物的敏感性^[23]。

1.3 凋亡调控基因介导的肿瘤多药耐药

诱导细胞凋亡是众多化疗药物杀伤肿瘤细胞的共同通路^[24], 从这个意义上说, 凋亡受抑或凋亡逃逸可能是肿瘤细胞产生耐药的机制之一。目前, 细

胞凋亡调控基因与肿瘤多药耐药的关系已被许多学者所证实。研究表明细胞凋亡途径上的有关因子或基因,如 *Bcl-2* 基因、肿瘤坏死因子 TNF、核转录因子 NF- κ B、突变 *p53* 基因等都参与了肿瘤细胞耐药。

Bcl-2 基因家族是目前研究较深入的细胞凋亡相关基因,包括 *Bcl-2*、*Bcl-Xs*、*Bax*、*Bak*、*Bad*、*Bid* 等。其中 *Bcl-2* 是最重要的凋亡抑制基因,与肿瘤细胞耐药密切相关,位于人类染色体 18q21,其编码产物常定位于核膜、线粒体膜及内质网膜上。该基因又称“长寿”基因,因其产物可以稳定细胞生存,抑制多种因素,包括化疗药物诱导的细胞凋亡,使细胞产生耐药^[25]。与这类耐药机制有关的化疗药物主要有甲氨蝶呤、依托泊苷、顺铂及氟尿嘧啶等。

Bax 是凋亡促进基因的代表,*Bax* 过度表达可诱导多种肿瘤细胞产生凋亡,反之则产生耐药。

p53 基因为肿瘤抑制基因,编码相对分子质量为 53 000 的磷酸化蛋白质,具有诱导 DNA 损伤而促使细胞凋亡的功能。当该基因发生突变时,对细胞凋亡的调控作用受阻,导致肿瘤细胞对化疗药物产生耐受性。已有文献报道^[26],多药耐药性卵巢癌患者中 75% 有突变型 *p53* 基因的表达,并且与 MRP 的表达相伴随。

1.4 DNA 修复机制介导的肿瘤多药耐药

研究表明,DNA 已成为众多抗癌药物的靶分子,尤其是烷化剂和铂类化疗药物。DNA 损伤后直接影响其复制与转录功能,抑制细胞增殖,达到杀灭肿瘤的作用。细胞内存在 DNA 损伤修复机制,由核酸内切酶、DNA 聚合酶、DNA 连接酶等参与完成,当肿瘤细胞中这些酶蛋白合成增加时,使 DNA 修复机制加强,一定程度上削弱了抗癌药物的作用,甚至使细胞产生耐药。DNA 修复增强的可能机制还包括:错配修复、核苷酸切除修复、O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶修复等^[27]。

除了以上阐述的各种肿瘤多药耐药机制外,机体微环境改变、微量元素水平、激素水平、神经酰胺信号系统等均与肿瘤耐药有关。在肿瘤多药耐药发生过程中,可能是多因素、多机制协同完成的。

2 肿瘤多药耐药的逆转及中药逆转剂的应用

所谓肿瘤多药耐药的逆转是指全部或部分恢复肿瘤细胞对抗癌药物的敏感性。目前,寻求肿瘤多药耐药逆转剂或逆转方法已成为国内外的研究热点。西药方面主要集中在以下几类逆转剂:(1)钙通道阻滞剂(维拉帕米及其衍生物);(2)钙调蛋白

拮抗剂(甲哌氟丙嗪等噻吩嗪类化合物);(3)环孢素类(环孢菌素 A 及其衍生物);(4)激素类(他莫昔芬、氯米芬、黄体酮、甲地孕酮);(5)抗疟药(米帕林、奎宁);(6)心血管药(奎尼丁、双嘧达莫);(7)抗生素类(链佐星、阿非迪霉素);(8)蛋白激酶抑制剂(*calphostin C*);(9)谷胱甘肽/谷胱甘肽转移酶抑制剂(利尿酸、丁硫氨酸亚砷胺)。此外,以单克隆抗体、免疫毒素为代表的免疫逆转剂,以反义 RNA 技术、反义寡核苷酸技术、核酶技术以及基因敲除术为主导的基因逆转研究已开展得如火如荼,并取得了一定的进展^[28-29]。纵观上述各种肿瘤多药耐药逆转剂和逆转方法,或因大剂量造成明显的毒副作用,或因高成本、高技术难度,使它们在临床应用上受到限制。

作为我国国粹的中草药,治疗肿瘤的历史源远流长,因其具备“成本低、组织毒性小、安全范围大、广谱性强、作用靶点多”等作为耐药肿瘤逆转剂的诸多优势,加之很多中草药复方或单体本身就有一定的抗肿瘤作用,所以在耐药性肿瘤逆转剂的研究中,正受到越来越广泛的关注。

2.1 中药逆转肿瘤多药耐药性的可能途径

2.1.1 钙通道阻滞作用 钙通道阻滞剂可抑制 *mdr1* 基因表达,减少 P-糖蛋白合成,保持化疗药物在肿瘤细胞内的浓度,从而达到逆转肿瘤耐药的目的。基于这样的认识,已从钙离子通道相关中药中寻找肿瘤多药耐药逆转剂:川芎(*chuanxiong*)、丹参(*danshen*)、人参(*ginseng*)、大黄(*rhubarb*)、桃仁(*peach seed*)、红花(*carthamus*)、当归(*angelica*)、赤芍(*paeoniae radix*)等活血化瘀中药组成的方药具有钙通道阻断作用,可逆转肿瘤多药耐药;汉防己甲素(*tetrandrine*, TTD)、补骨脂提取物(*psoraleae extract*)、川芎嗪(*tetramethylpyrazine*, TMP)、人参皂甙(*ginsenoside*)、小蘗碱(*berberine*)等也具有此功能。

2.1.2 影响 *mdr1* 或 *MRP* 基因的表达 有些中药,如川芎、莪术(*zedoaria*)、鸡血藤(*caulis spatholobi*)组成的活血化瘀方剂提取液具有抑制肿瘤细胞增殖的作用,可减少耐药细胞 P-gp 的表达量,使胞内药物浓度得以维持,从而克服肿瘤细胞对化疗药物的耐受; β -榄香烯乳剂(β -*elemenum emulsion*)、马蔺子素(*iridis chinensis amoxicillin*)可降低耐药细胞谷胱甘肽水平及谷胱甘肽转移酶表达,影响 MRP 合成,对耐药肿瘤产生逆转作用。

2.1.3 对 P-糖蛋白的调控作用 川芎嗪、汉防己甲素、蝙蝠葛碱(*dauricine*, DRC)等中药成分能与

化疗药物竞争 P-糖蛋白上的结合位点,抑制 P-糖蛋白将化疗药物外排,提高胞内药物浓度而逆转耐药。此作用类似钙离子拮抗剂。

2.1.4 对耐药性肿瘤细胞的凋亡促进作用 很多中药复方或单体对肿瘤细胞具有促进凋亡的作用,在多药耐药性肿瘤细胞中也直接发挥着诱导凋亡的功能。姜黄素(curcumine)、天花粉(radix trichosanthis)等都是通过诱导凋亡对耐药性肿瘤细胞产生逆转作用的。

2.2 中药逆转剂

中药作为肿瘤多药耐药逆转剂的研究是多层面的,主要集中在中药单体成分的研究,其次是中药复方,此外还有有效部位、提取复合物等。

2.2.1 中药单体 很多实验提示,在双苄基异喹啉生物碱中筛选毒副作用小、特异性高且作用强的肿瘤耐药逆转剂是大有希望的,汉防己甲素(TTD)和蝙蝠葛碱(DRC)就是这类生物碱的代表。潘启超等^[30]选取了 11 种中药单体研究它们对天然耐受长春新碱的人肝癌细胞系 BEL-7402 和获得性耐受阿霉素的人乳腺癌细胞系 MCF-7/ADR 的逆转作用,发现汉防己甲素和蝙蝠葛碱具有类似维拉帕米(verapamil, VRP)的钙通道拮抗剂作用,对这两种肿瘤细胞均具有较强的逆转作用,在低毒和无毒浓度下对耐药细胞的逆转倍数为 3.0~8.6。陈宝安等^[31]应用蛋白质芯片检测汉防己甲素对白血病多药耐药细胞 K562/A02 的逆转作用,表明 TTD 作用 48 h 后耐药细胞中 P-gp 表达下降,但未见 MRP 和 BCRP 表达降低;TDD 与屈洛昔芬(droloxifene)配伍使用时,这种作用更加明显,初步判定 TTD 逆转白血病多药耐药的机制与调控 P-糖蛋白有关。

胡凯文等^[32]发现浙贝母碱(peimine, 贝母素)对 2 种不同耐药机制的耐阿霉素细胞株 562/A02 (P-gp 相关耐药机制)和 HL60/ADR (MRP 相关耐药机制)均具有增敏作用,且这种作用在阿霉素敏感的亲本细胞中不显著。分析其逆转耐药的机制,认为是浙贝母碱增加了阿霉素在耐药细胞内的蓄积,从而使细胞耐药性得到纠正。这是首次发现能逆转肿瘤细胞多药耐药性的异甾类生物碱。李伟等^[33]还报告,浙贝母散剂在临床安全剂量下,与常规化疗方案合用,可逆转 P-糖蛋白的高表达,提高急性白血病患者临床治疗完全缓解率,有望成为一种安全有效的多药耐药逆转剂。

苦参碱(matrine)是一种四环喹啉生物碱,具有体外抗肿瘤作用,可抑制肿瘤细胞增殖和转移,促

进凋亡、诱导肿瘤细胞分化,并能降低 *mdr1* 基因的 mRNA 表达水平,使细胞膜上 P-gp 合成减少,从而减少药物外排^[34]。李旭芬等^[35]在苦参碱对 K562 及其多药耐药细胞 K562/Vin 的生物学作用研究中发现苦参碱可显著逆转 K562/Vin 细胞对长春新碱的耐受性。此外,苦参碱对抑制 K562 和 K562/Vin 细胞生长、诱导耐药细胞凋亡以及抑制端粒酶逆转录酶(hTERT)mRNA 表达方面也有明显作用^[36]。张金廷等^[37]研究发现苦参碱对体外培养的口腔上皮癌细胞 KB 及其多药耐药细胞 KBv200 均具有抑制增殖和诱导凋亡的作用,提示苦参碱可克服肿瘤多药耐药,有可能成为一种理想的中药抗肿瘤制剂。

人参是一味副作用较小的中药,已证实体外能抑制部分肿瘤细胞系增殖。人参的药理作用主要取决于人参皂甙(panaxoside),人参皂甙以细胞膜受体、离子通道、核受体为作用靶点,药理作用相当广泛^[38]。人参皂甙单体 Rg3 是新近从人参中分离提纯的一种单体成分,高船舟等^[39]在研究其逆转 K562/ADM 细胞多药耐药时发现,Rg3 单体能显著提高耐药细胞内阿霉素的浓度,提高细胞对化疗药物的敏感性,同时还能抑制耐药细胞生长、诱导耐药细胞凋亡。张伟等^[40]研究发现人参皂甙 Rg3 对耐顺铂人肺癌细胞系 A549^{DDP}具有剂量依赖及时间依赖性逆转作用,主要机制是下调 *mdr1* 及 *MRP* 基因表达。人参皂甙 Rb1 是从人参中分离提取的另一种单体成分,有类似钙离子通道拮抗剂的作用。史曦凯等^[41]采用 MTT 法观察其对白血病多药耐药细胞系 K562/HHT 的耐药逆转作用,逆转倍数在无毒与低毒浓度时分别为 44 和 79 倍。Sadava 等^[42]也发现人参皂甙 Rb1 体外对天然耐受长春新碱的 BEL-7402 细胞有增敏作用及类似 VRP 的逆转作用。立彦等^[43]的研究则从 P-糖蛋白功能受抑的角度阐明人参皂甙 Rb1 对耐长春新碱的急性早幼粒白血病 HL60/VCR 细胞具有多药耐药逆转作用。

榄香烯(elemene)从中药莪术中提取,其主要成分为 β -榄香烯,可以阻止肿瘤细胞从 S 期进入 G₂ 及 M 期,影响细胞增殖能力,并诱导肿瘤细胞凋亡。胡军等^[44]在体外实验中证实 β -榄香烯乳剂可逆转乳腺癌耐药细胞系 MCF-7/ADM 对化疗药物的耐受性,增加胞内药物浓度。进一步的实验还证实, β -榄香烯作用后,MCF-7/ADM 细胞中 *Bcl-2* 的表达由 90.2% 降至 70.0%,说明这种逆转作用还伴随着对耐药细胞的凋亡促进作用^[45]。王利等^[46]研究证明榄香烯通过降低 MRP 和 P-gp 蛋白的表达量,逆

转耐药胃癌细胞系 SGC7901/VCR 的多药耐药性。

大黄素(emodin)是中药大黄的主要有效单体,属蒽醌类化合物,具有多种药理作用,也有抑制肿瘤生长或促进肿瘤细胞凋亡的作用^[47]。研究^[48-49]表明,大黄素能增加罗丹明(Rh123)在耐药细胞 MCF-7/ADR 内的蓄积,减少外排,长时间作用后可见 P-gp 表达减少,对耐药细胞产生逆转。

川芎嗪(TMP)是中药川芎的主要有效成分,属酰胺类生物碱,可扩张冠脉,降低心肌耗氧量,保护心肌缺血损伤,改善外周血液循环,抑制血小板聚集和抗血栓形成,临床主要用于心脑血管疾病等。由于它还具有钙通道阻滞活性^[50],因此常被作为多药耐药肿瘤的逆转剂。梅英等^[51]体外研究川芎嗪对人肝癌多药耐药细胞系 Hep/G₂/ADM 的逆转效应以及对 P-gp 表达的影响时发现,川芎嗪可使细胞 *mdr1* 基因表达水平降低,膜表面 P-gp 减少,胞内 Rh123 的浓度增加,同时增加阿霉素对 Hep/G₂/ADM 的细胞毒性,逆转其多药耐药性。郝立宏等^[52]以非细胞毒性浓度的川芎嗪作用于耐药细胞 K562/ADM,结果获得 2.03 倍的耐药逆转倍数,与榄香烯合用后逆转倍数上升至 4.65 倍,认为主要逆转机制是两药联合应用升高了细胞内 ADM 的浓度并诱导耐药细胞凋亡。

2.2.2 中药复方 中药复方拮新康(jiexinkang)主要成分为莲子心、黄芪等。谢兆霞课题组^[53]采用拮新康联合化疗法治疗了 36 例白血病患者,临床观察无不良反应,在 25 例难治与复发患者中完全缓解及部分缓解率达 60%。拮新康能抑制白血病耐药细胞 K562/A02 增殖,降低 *mdr-1*/P-gp 的表达,增加多柔比星在细胞内的积聚浓度,从而逆转 K562/A02 细胞耐药^[54]。

张旋波等^[55]研究多药耐药逆转剂 Fw13-te₄₁ 在体内的药效学,将其用于人白血病 K562/ADR 裸鼠移植瘤逆转试验,结果该药物可将化疗药物长春新碱对耐药移植瘤的抑瘤率提高 3.38 倍,提示该中药制剂对肿瘤多药耐药具有较强的逆转作用。

实验证明一些具有活血、化瘀、益气、解毒等功效的中药复方制剂也能部分逆转肿瘤多药耐药性。复方 R1 是由川芎、莪术、鸡血藤等活血化瘀药组成的复方提取液,张文卿等^[56]报道该复方能增加多柔比星对人乳腺癌耐药细胞 MCF-7/ADR 的细胞毒作用并增加细胞内多柔比星含量及滞留周期,延缓药物外排,克服细胞对多柔比星的耐药性。曹勇等^[57]研究证明由肉桂、补骨脂、莪术、大黄等组成的补肾

化瘀解毒方能提高肺癌耐药细胞 A549/DDP 内顺铂的浓度,认为与该方剂抑制多药耐药蛋白表达及药物外排有关。

复方藤梨根制剂(FFTLG)由藤梨根、水杨梅根、虎杖根、党参、白术等组成,郭勇等^[58]研究发现 10 和 20 mg/ml 的 FFTLG 对 K562/ADR 及 K562/VCR 耐药细胞的逆转倍数在 6.18 倍以上,主要是通过增加细胞内 ADR 的积聚量,同时减少 ADR 的外排而实现对化疗的增敏作用。

茯苓、白术、黄芪、茵陈是临床实践中最常用到的、具有确切抗肝癌疗效的四味中药。李起等^[59]将这 4 种药物制成肝癌-1 号复方制剂,研究发现肝癌-1 号可通过抑制 Hep/G₂/ADM 细胞中 P-gp 的合成及 *mdr1* mRNA 表达而部分逆转 Hep/G₂/ADM 的耐药性,其对多柔比星、来柔比星、氟尿嘧啶的逆转倍数分别为 3.94、1.72 和 1.67 倍。

复方三根制剂是以扶正祛邪为主的中药复方,由虎杖根、藤梨根、水杨梅根等组成,临床能降低消化道肿瘤患者根治术后的复发及转移,减轻化疗药物所致的毒性反应,在体外还有逆转 K562/ADR 及 K562/VCR 细胞耐药性的作用,冯正权等^[60]认为该逆转机制可能是在转录水平上下调了 *mdr1* mRNA,从而降低多药耐药细胞 P-gp 的表达。

由熟地黄、当归、川芎和白芍组成的四物合剂是常见的活血化瘀中药复方,夏蕾等^[61]证明四物合剂与多柔比星合用,对 K562/ADM 细胞耐药性的逆转倍数及细胞内 ADM 蓄积量比多柔比星单用时明显提高,并认为其逆转作用可能与降低 P-gp 药物外排、增加细胞内药物浓度有关;进一步研究还得出四物合剂逆转 K562/ADM 多药耐药作用的药效活性组分为熟地黄粗多糖^[62]。

2.2.3 中药提取物 根据中药用于肿瘤临床治疗的经验,选取有潜在多药耐药逆转作用的中药,用其适当的提取物进行体外实验,已发现一些作用较强的肿瘤耐药逆转剂,如鸦胆子油乳(bruceolic oil emulsion, BOE)、补骨脂提取物、薏苡仁提取物(coix seed extract)康莱特注射液等。

鸦胆子油乳是以鸦胆子石油醚提取物为原料,以精制大豆磷脂为乳化剂制成的水包油型乳剂,在临床上主要应用于肺癌、肺癌脑转移和消化道恶性肿瘤的治疗。鸦胆子油乳的主要活性成分为油酸和亚油酸,与细胞膜有特异性亲和力,是近年临床应用较为普遍的抗肿瘤中药。汤涛等^[63]研究鸦胆子油乳浓度为 0.025 g/L 时能一定程度逆转 K562/A02、

MCF-7/ADM 和 KB/VCR 等耐药细胞的耐药性,其逆转机制是抑制 Topo II 酶活性;鹅胆子油乳浓度为 2.5 g/L 时 Topo II 酶活性被完全抑制。

补骨脂是补益药中少有的钙离子通道拮抗剂,具有补肾益精的功效,在协同化疗治疗肿瘤中,常被选为中药增敏剂应用于临床。刘叙仪等^[64]发现补骨脂提取物(中药 R₃)在无细胞毒浓度下使耐阿霉素的人乳腺癌耐药细胞 MCF-7/ADR 对阿霉素的敏感性增加 10.4 ~ 730.0 倍,并可增加耐药细胞内 Rh123 的含量,以时间依赖效应递减 P-gp 的表达,作用 24 h 后 P-gp 表达完全消失,从而证明补骨脂提取物是通过抑制 P-gp 表达,增加胞内药物浓度而达到逆转耐药作用的。蔡宇等^[65]从细胞凋亡角度证实补骨脂的主要成分补骨脂素在非细胞毒性剂量下能使 MCF-7/ADR 细胞 *Bcl-2* 的表达降低,并呈剂量依赖性。

薏苡仁提取物康莱特注射液(KLT)是从传统中药薏苡仁中提取天然有效抗癌活性物质薏苡仁油,附加天然乳化剂制备而成。研究证实 KLT 对体内多种肿瘤细胞具有较强的杀伤和抑制效果,长期大剂量使用未见明显毒副反应;其主要抗癌活性成分为三酰甘油,为我国自行开发研制的中药二类抗肿瘤新药。毕小利等^[66]采用流式细胞术检测到 KLT 能有效减少非小细胞肺癌 P-gp 的含量,其主要途径是降低患者肿瘤细胞中 *mdr1* 基因的表达。董庆华等^[67]研究发现,KLT 能明显增强人白血病多药耐药细胞 K562/ADR 和 K562/VCR 对化疗药物紫杉醇、紫杉特尔(taxotere)、卡铂(carboplatin)和乐沙定(eloxatin)的敏感性,其逆转作用呈剂量依赖效应,进一步的机制研究表明 KLT 诱导了耐药细胞凋亡,但并未降低耐药细胞 P-gp 的表达。

3 结 语

肿瘤多药耐药形成机制异常复杂,与 P-gp、MRP、LRP、BCRP、Topo II、GST、PKC、细胞凋亡、DNA 损伤修复及机体微环境、激素水平等众多因素有关。某一肿瘤细胞的多药耐药性可能是由多种机制共同介导的,不同肿瘤细胞对同一种药物也可能产生不同的耐药机制,而化学逆转剂往往只针对其中的一种机制,加之耐药可能涉及全身多系统多组织,因而达不到理想的逆转效率。中药具有多靶点、多阶段性作用特点,可以针对肿瘤多药耐药的多种机制进行有效的逆转。此外,多数中药单体或复方,其自身就具有抗癌作用,而毒副作用又较小,因此,

中药逆转肿瘤多药耐药性、增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性研究已受到人们越来越强烈的关注。从中医学整体辨证思维出发,深入开展相关中医药研究已成当务之急。相信随着更多高效、低毒、多靶点中药逆转剂的开发和应用,肿瘤治疗一定能够取得突破性进展。

[关键词] 肿瘤;多药耐药;逆转作用;中药

[中图分类号] R730 [文献标识码] A

[参 考 文 献]

- [1] Takara K, Sakaeda T, Okumura K. An update on overcoming MDR1-mediated multidrug resistance in cancer chemotherapy[J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(3): 273-286.
- [2] Beck WT. The cell biology of multiple drug resistance[J]. *Biochem Pharmacol*, 1987, 36(18): 2879-2887.
- [3] Rhoads CD. Nitrogen mustards in treatment of neoplastic disease[J]. *JAMA*, 1946, 21: 656-677.
- [4] Tsuruo T, Naito M, Tomida A, et al. Molecular targeting therapy of cancer: Drug resistance, apoptosis and survival signal[J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(1): 15-21.
- [5] Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1976, 455(1): 152-162.
- [6] Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, et al. P-glycoprotein: from genomics to mechanism[J]. *Oncogene*, 2003, 22(47): 7468-7485.
- [7] Kuwano M, Toh S, Uchiyama T, et al. Multidrug resistance-associated protein subfamily transporters and drug resistance[J]. *Anticancer Drug Des*, 1999, 4(2): 123-131.
- [8] Loo TW, Clarke DM. Location of the rhodamine-binding site in the human multidrug resistance P-glycoprotein[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(46): 44332-44338.
- [9] Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH, et al. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line[J]. *Science*, 1992, 258(5088): 1650-1654.
- [10] Cole SP, Deeley RG. Multidrug resistance-associated protein: Sequence correction[J]. *Science*, 1993, 260(5110): 879.
- [11] Conseil G, Deeley RG, Cole SP. Polymorphisms of MRP1 (ABCC1) and related ATP-dependent drug transporters[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, 15(8): 523-533.
- [12] Morrow CS, Pecklak-Scott C, Bishwokarma B, et al. Multidrug resistance protein 1 (MRP1, ABCC1) mediates resistance to mitoxantrone via glutathione-dependent drug efflux[J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 69(4): 1499-1505.
- [13] Loe DW, Deeley RG, Cole SP. Biology of the multidrug resistance-associated protein, MRP[J]. *Eur J Cancer*, 1996, 32A(6): 945-957.
- [14] van Zanden JJ, Geraets L, Wortelboer HM, et al. Structural requirements for the flavonoid-mediated modulation of glutathione S-transferase P1-1 and GS-X pump activity in MCF7 breast cancer

- cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 67(8): 1607-1617.
- [15] Takebayashi Y, Akiyama S, Natsugoe S, *et al.* The expression of multidrug resistance protein in human gastrointestinal tract carcinomas[J]. *Cancer*, 1998, 82(4): 661-666.
- [16] Scheper RJ, Broxterman HJ, Scheffer GL, *et al.* Overexpression of a Mr 110 000 vesicular protein in non-P-glycoprotein-mediated multidrug resistance[J]. *Cancer Res*, 1993, 53(7): 1475-1479.
- [17] Slovak ML, Ho JP, Cole SP, *et al.* The LRP gene encoding a major vault protein associated with drug resistance maps proximal to MRP on chromosome 16: Evidence that chromosome breakage plays a key role in MRP or LRP gene amplification[J]. *Cancer Res*, 1995, 55(19): 4214-4219.
- [18] Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, *et al.* A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(26): 15665-15670.
- [19] Doyle LA, Ross DD. Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) [J]. *Oncogene*, 2003, 22(47): 7340-7358.
- [20] Jia P, Wu S, Li F, *et al.* Breast cancer resistance protein-mediated topotecan resistance in ovarian cancer cells[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(6): 1042-1048.
- [21] Godlewska J, Luniewski W, Zagrodzki B, *et al.* Biological evaluation of omega-(dialkylamino)alkyl derivatives of 6H-indolo[2,3-b]quinoline-novel cytotoxic DNA topoisomerase II inhibitors[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(4): 2857-2868.
- [22] Depeille P, Cuq P, Passagne I, *et al.* Combined effects of GSTP1 and MRP1 in melanoma drug resistance[J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(2): 216-223.
- [23] Utz I, Gekeler V, Ise W, *et al.* Protein kinase C isoenzymes, p53, accumulation of rhodamine 123, glutathione-S-transferase, topoisomerase II and MRP in multidrug resistant cell lines[J]. *Anticancer Res*, 1996, 16(1): 289-296.
- [24] Kuo PL, Hsu YL, Kuo YC, *et al.* The anti-proliferative inhibition of ellipticine in human breast mda-mb-231 cancer cells is through cell cycle arrest and apoptosis induction[J]. *Anticancer Drugs*, 2005, 16(7): 789-795.
- [25] Pommier Y, Sordet O, Antony S, *et al.* Apoptosis defects and chemotherapy resistance: molecular interaction maps and networks [J]. *Oncogene*, 2004, 23(16): 2934-2949.
- [26] Yakirevich E, Sabo E, Naroditsky I, *et al.* Multidrug resistance-related phenotype and apoptosis-related protein expression in ovarian serous carcinomas[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 100(1): 152-159.
- [27] Karran P. Mechanisms of tolerance to DNA damaging therapeutic drugs[J]. *Carcinogenesis*, 2001, 22(12): 1931-1937.
- [28] Zhu HJ, Wang JS, Guo QL, *et al.* Reversal of P-glycoprotein mediated multidrug resistance in K562 cell line by a novel synthetic calmodulin inhibitor, E6[J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(10): 1974-1978.
- [29] Zhou J, Liu M, Aneja R, *et al.* Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in cancer cells by the c-Jun NH2-terminal kinase[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(1): 445-452.
- [30] 潘启超, 田 晖. 多种中药单体逆转肿瘤多药耐药性[J]. *科学通报*, 1995, 40(20): 1901-1904.
- [31] 陈宝安, 杜 鹏, 张春秀, 等. 应用蛋白质芯片对汉防己甲素单用及与屈洛昔芬伍用逆转白血病细胞耐药机理的研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2005, 13(6): 999-1003.
- [32] 胡凯文, 郑洪霞, 齐 静, 等. 浙贝母碱逆转白血病细胞多药耐药的研究[J]. *中华血液学杂志*, 1999, 20(12): 650-651.
- [33] 李 伟, 胡凯文, 苏 伟, 等. 浙贝母散剂逆转急性白血病多药耐药的临床研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2004, 27(1): 63-65.
- [34] Zhang LP, Jiang JK, Tam JW. Effects of Matrine on proliferation and differentiation in K-562 cells[J]. *Leuk Res*, 2001, 25(9): 793-800.
- [35] 李旭芬, 张苏展, 郑 树. 苦参碱对 K562 及其多药耐药细胞 K562/Vin 的细胞生物学影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2002, 18(10): 1233-1237.
- [36] 李旭芬, 张苏展, 郑 树, 等. 苦参碱对 K562 及其多药耐药细胞 K562/Vin、K562/dox 的诱导凋亡作用[J]. *实用癌症杂志*, 2000, 15(6): 566-568, 609.
- [37] 张金廷, 崔慧先, 李庆星, 等. 苦参碱对 KB 及其多药耐药细胞 KBv200 增殖与凋亡影响的对比研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2005, 32(9): 520-523.
- [38] Attele AS, Wu JA, Yuan CS. Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions[J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58(11): 1685-1693.
- [39] 高船舟, 杨佩满, 吕广艳, 等. 20(R)-人参皂甙 Rg3 逆转 K562/ADM 细胞 MDR 及诱导其凋亡的研究[J]. *解剖科学进展*, 2002, 8(1): 31-35.
- [40] 张 伟, 刘叙仪, 王 洁, 等. 人参皂甙 Rg3 对耐顺铂人肺腺癌细胞系 A549^{DDP} 逆转作用及其机理的研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2002, 1(2): 100-103.
- [41] 史曦凯, 张翼军, 赵春景. 人参皂甙单体 Rb1 对多药耐药细胞系 K562/HHT 的耐药逆转作用[J]. *第三军医大学学报*, 1999, 21(11): 825-827.
- [42] Sadava D, Ahn J, Zhan M, *et al.* Effects of four Chinese herbal extracts on drug-sensitive and multidrug-resistant small-cell lung carcinoma cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2002, 49(4): 261-266.
- [43] 立 彦, 王自正, 俞腾飞. 人参皂甙 Rb1 对耐长春新碱的急性早幼粒白血病(HL60 /VCR) 细胞多药耐药逆转的实验研究 [J]. *放射免疫学杂志*, 2005, 18(5): 362-365.
- [44] 胡 军, 赵瑾瑶, 杨佩满. β -榄香烯乳剂逆转多药耐药细胞株 MCF-7/ADM 对阿霉素耐药性研究[J]. *中国微生物学杂志*, 2002, 14(4): 214-215.
- [45] 胡 军, 金 伟, 杨佩满. β -榄香烯逆转人乳腺癌 MCF-7/ADM 细胞对阿霉素耐药性的研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26(5): 268-270.
- [46] 王 利, 魏品康, 秦志丰, 等. 榄香烯对耐药胃癌细胞的逆转实验研究[J]. *成都中医药大学学报*, 2005, 28(2): 51-53.
- [47] Lee HZ, Hsu SL, Liu MC, *et al.* Effects and mechanisms of aloemodin on cell death in human lung squamous cell carcinoma[J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 431(3): 287-295.

- [48] 姜晓峰, 甄永苏. 大黄素逆转肿瘤多药抗药性的作用[J]. 药理学学报, 1999, 34(3): 164-167.
- [49] 陆长虹, 李 杰, 郭伟剑, 等. 大黄素对乳腺癌多药耐药细胞株 MCF-7/ Adr 的耐药逆转作用[J]. 临床肿瘤学杂志, 2004, 9(4): 340-343.
- [50] Moskatelo D, Benjak A, Laketa V, *et al.* Cytotoxic effects of di-azenes on tumor cells *in vitro*[J]. *Chemotherapy*, 2002, 48(1): 36-41.
- [51] 梅 英, 石毓君, 左国庆, 等. 川芎嗪逆转 HepG2/ ADM 细胞多药耐药性的体外研究[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(10): 970-973.
- [52] 郝立宏, 赵瑾瑶, 杨佩满. 川芎嗪与 β -榄香烯联合应用诱导 K562/ADM 细胞凋亡及逆转其 MDR 的实验研究[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(1): 25-28, 33.
- [53] 谢兆霞, 谭达人, 贺艳娟, 等. 拮新康治疗白血病 36 例临床初步观察[J]. 中国现代医学杂志, 1997, 17(2): 17-18.
- [54] 秦 群, 谢兆霞, 黄程辉, 等. 中药拮新康对 K562/A02 细胞内阿霉素积聚浓度的影响[J]. 湖南中医学院学报, 2005, 25(5): 18-20.
- [55] 张旋波, 白绍槐, 屈 艺, 等. 中药制剂 Fw13-te_{a1} 逆转裸鼠移植瘤多药耐药性的初步研究[J]. 华西医科大学学报, 1999, 30(4): 360-362.
- [56] 张文卿, 刘叙仪, 韩复生, 等. 中药方剂 R₁ 对耐阿霉素人乳腺癌细胞 P 糖蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床, 1996, 12(1): 18-22.
- [57] 曹 勇, 张 丹, 郑广娟, 等. 血清药理学研究补肾化痰解毒方对肺癌耐药细胞内药物浓度的作用[J]. 中药材, 2003, 26(4): 263-265.
- [58] 郭 勇, 谢长生, 冯正权. 复方藤梨根制剂体外对 MDR 细胞株 K562/ ADR 和 K562/ VCR 细胞积聚和外排阿霉素(ADR) 的影响研究[J]. 中国现代应用药学杂志, 2002, 19(4): 268-272.
- [59] 李 起, 刘作金, 张 俊, 等. 中药复方肝癌-1 号逆转肝癌多药耐药的实验研究[J]. 消化外科, 2006, 5(1): 70-73.
- [60] 冯正权, 郭 勇, 朱宁希, 等. 复方三根制剂逆转多药耐药的实验研究[J]. 中国肿瘤, 2003, 12(6): 370-371.
- [61] 夏 蕾, 沈 朋. 四物合剂对人红白血病细胞株 K562/ADM 多药耐药性的逆转作用研究[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(8): 792-795.
- [62] 沈 朋, 夏 蕾, 张海江. 逆转肿瘤细胞多药耐药性的四物合剂有效组分[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(7): 520-523.
- [63] 汤 涛, 蒙凌华, 陈陵际, 等. 鸦胆子油乳具有多药耐药逆转和拓扑异构酶 II 抑制作用[J]. 中国药理学通报, 2001, 17(5): 534-539.
- [64] 刘叙仪, 孟松娘, 杨敬贤, 等. 中药 R₃(补骨脂抽提剂) 对耐阿霉素人乳腺癌细胞 MCF₇^{adr} 多药耐药的逆转[J]. 中国肿瘤临床, 1997, 24(5): 325-330.
- [65] 蔡 宇, 杨燕霞, 梁少玲, 等. 补骨脂素对乳腺癌多药耐药细胞株 Bcl-2 基因蛋白表达的影响[J]. 中药材, 2004, 27(11): 855-856.
- [66] 毕小利, 张 炜, 余小平, 等. 薏苡仁提取物注射液对非小细胞肺癌多药耐药基因影响的研究[J]. 肿瘤防治杂志, 2000, 17(6): 662-664.
- [67] 董庆华, 郑 树, 吕庆华. 康莱特注射液对多药耐药人白血病细胞株作用的实验研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2002, 17(1): 24-26.
- [收稿日期] 2006 - 07 - 09 [修回日期] 2006 - 10 - 18
[本文编辑] 韩 丹

· 科技动态 ·

Toll 样受体通过调节锌离子的稳态影响树突状细胞的功能

锌离子是维持很多酶和转录因子功能所必需的微量元素。锌离子缺乏会导致固有免疫和获得性免疫缺陷。与钙离子相似, 锌离子是一种非氧化还原态离子, 对细胞的生长、发育和分化起至关重要的作用。锌离子主要是作为细胞蛋白、核酸、碳水化合物和脂类的共因子存在。超过 300 种蛋白含有锌离子作用区域, 如锌指基序、RING 指样或 LIM 区, 从而通过调节锌离子影响细胞反应。锌离子稳态主要通过两种锌离子转运体表达的平衡以及锌离子结合金属蛋白 6 来维持。人类基因组测序显示, 锌离子转运体的 Zip 家族(由 Slc39 基因编码) 有 14 个成员组成, 主要是锌离子输入的功能, 而 Znt 家族(由 Slc30 基因编码) 有 9 个成员组成, 主要是锌离子输出的功能。在对斑马鱼的研究中, Zip6 被发现其对细胞的运动和原肠胚的内皮细胞 - 间充质细胞的转化起关键的作用。

锌离子缺乏会引起生长迟缓和认知障碍, 并易遭细菌或病毒感染, 从而提示我们, 锌离子可能在体内对免疫系统起重要的作用。与这一假设相一致, 锌离子缺乏的患者表现为细胞免疫缺陷、淋巴细胞减少症和造血细胞异常, 包括 T 细胞、NK 细胞和单核细胞。但是, 目前关于锌离子在免疫细胞中的作用机制, 人们知之甚少。该实验发现 Toll 样受体 4 的激动剂 LPS 能够改变树突状细胞内锌离子转运体(包括输入转运体和输出转运体) 的表达, 从而降低了胞内游离锌离子水平。此外, 成熟信号能够诱导细胞内含有 MHC II 分子小体的运输, 而从细胞表面胞吞入 MHC II 分子, 也会影响活化后树突状细胞的 MHC II 分子的表达水平。一种锌离子的螯合剂能够模拟 LPS 的作用, 而加入锌离子或过表达编码 Zip6 基因(一种锌离子转运体, LPS 能够减低其表达) 能够抑制 LPS 所诱导的树突状细胞的主要组织相容性复合体 II 和共刺激分子的上调(对提呈抗原活化 T 细胞有重要作用)。这些结果建立起了 Toll 样受体和锌离子稳态之间的联系, 阐明了锌离子稳态至少参与了某些树突状细胞的成熟过程, 并能够进一步影响适应性免疫反应的强度。

[钱 程 摘译, 于益芝 审阅 Kitamura H, Morikawa H, Kamon H, *et al.* *Nat Immunol*, 2006, 7(9): 971-977]