

明长期高糖刺激可诱导 SC 凋亡^[8]。SC 凋亡可使周围神经发生轴索皱缩、有髓神经纤维出现脱髓鞘等改变^[9],由此判断 SC 发生氧化应激反应及其凋亡是导致糖尿病周围神经病变的重要病理机制。本实验结果进一步证实,高糖条件培养对 SC 增殖活力具有显著的抑制性作用,我们推测该抑制性作用与 SC 发生凋亡、坏死相关,对此推测我们将在今后的实验中深入探讨。同时本实验结果也显示糖痛方含药血清对高糖导致的 SC 增殖能力下降具有显著的逆转作用,而该方剂中主药的单体成分川芎嗪和黄芪多糖及其混合物对高糖引起的 SC 增殖能力下降也有不同程度的逆转作用,据此推断,糖痛方对于改善糖尿病周围神经病变的病理状态具有积极的意义,而且中药复方的作用明显优于中药单体。

参考文献

1 李鸣镝,林兰,孙书臣,等.中药糖痛方外洗治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J].中国康复理论与实践,2009,15(6):553-555

- 玉山江,林兰.糖痛方内服外洗合剂可保治疗糖尿病周围血管神经病变临床研究[J].中国中医药信息杂志,2003,10(3):13-15
- 徐叔云,卞如谦,陈修.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,2002:117
- 连小峰,侯铁胜,傅强,等.植块法与酶消化法结合培养原代大鼠施万细胞[J].中国脊柱脊髓杂志,2008,18(9):703-706
- 屈岭,梁晓春,张宏.高糖对体外培养施万细胞影响的研究进展[J].基础医学与临床,2008,12(28):1324-1328
- 李江雁,李青菊.不同糖浓度培养施万细胞对 NGF 及 CGT 基因表达的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(7):16-18
- 石玥,梁晓春,张宏,等.筋脉通含药血清降低高糖培养大鼠施万细胞活性氧水平及 PARP-1 蛋白表达[J].基础医学与临床,2012,9(32):1059-1063
- Vincent AM, Brownlee M, Russell JW. Oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy[J]. Ann NY Acad Sci, 2002,959:368-383
- 王普艳.中药筋脉通对糖尿病大鼠坐骨神经、施万细胞氧化应激及细胞凋亡的影响[D].北京:北京协和医院,2010

(收稿日期:2013-04-06)

(修回日期:2013-04-23)

EGCG 对百草枯致小鼠急性肺损伤的保护作用

江民礼 吕利雄

摘要 目的 研究表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)在百草枯(paraquat, PQ)致小鼠急性肺损伤中的保护作用。**方法** 72 只 C57BL 小鼠随机分为空白对照(NS)组,百草枯对照(PQ)组,EGCG 对照组,EGCG 处理组。空白对照组给予生理盐水 60mg/kg 腹腔注射,百草枯组给予 PQ60mg/kg 腹腔注射。EGCG 对照组和 EGCG 处理组给予 EGCG 4.0mg/kg 腹腔注射。给药后观察各组小鼠肺组织病理改变,酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor - α , TNF - α) 及高迁移率蛋白(high-mobility group box 1, HMGB1)的含量,real-time PCR 法测定肺组织 TNF - α , HMGB1 mRNA 表达水平。并观察 HMGB1 在肺组织中表达的改变。**结果** 百草枯对照组小鼠染毒后 6h 血清及肺组织 TNF - α , HMGB1 水平即明显高于 NS 对照组($P < 0.05$)。经 EGCG 处理组小鼠百草枯中毒第 3 天血清 HMGB1 和 TNF - α 水平低于 PQ 对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与百草枯对照组小鼠相比,EGCG 处理组小鼠百草枯染毒后肺组织炎症改变明显减轻,肺组织 HMGB1 表达也明显减弱。**结论** EGCG 可明显减轻百草枯中毒导致的急性肺损伤。

关键词 EGCG 百草枯 高迁移率蛋白 急性肺损伤

Protective Effect of EGCG Against Paraquat Induced Acute Lung Injury in Mice. Jiang Minli, Lv Lixiong. Department of Emergency, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Abstract Objective To study the protective effect of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) against PQ induced acute lung injury. **Methods** Seventy-two C57BL mice were randomly divided into four groups: normal saline group, control group of paraquat (60mg/kg), EGCG group, and paraquat plus EGCG group. The drug was intraperitoneally injected, and EGCG (4.0mg/kg) was intraperitoneally injected at 2, 12 and 24h post paraquat intoxication. They were sacrificed to measure the content of serum tumor necrosis factor - α (TNF - α), and high-mobility group box 1 (HMGB1), and determine the lung tissue HMGB1 mRNA and TNF - α mRNA expression

基金项目:上海市公共卫生优秀学科带头人培养计划基金资助项目(08GWD16)

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属仁济医院急诊与危重病学科

通讯作者:吕利雄,电子信箱:renjileo@163.com

level with R - T PCR method. The pathologic changing of lung tissue was observed and lung HMGB1 expression was assessed by immunohistochemistry. **Results** The serum and the lung level of TNF - α , HMGB1 in the control group of paraquat were obviously increased in the sixth hour. Compared with control group of paraquat, mice treated with EGCG had significantly lower level of TNF - α and HMGB1. The infiltration of inflammatory cells and structural damage of lung tissue were reduced in the treatment group of EGCG. Lung immunohistochemical staining of HMGB1 showed that lung HMGB1 expression was also significantly reduced. **Conclusion** Our results suggest that treatment with EGCG could significantly reduce paraquat induced acute lung injury.

Key words EGCG; Paraquat; HMGB1; Acute lung injury

百草枯 (paraquat, PQ) 是有机杂环类除草剂, 效果优良, 价格低廉, 但由于许多人误服或用 20% PQ 自杀后, 病死率极高 (50% ~ 90%)^[1]。

摄入市场流通的 20% 浓度 PQ 对人有剧毒, 肠道吸收后 1 ~ 4 天内会导致肺、肝、肾、胰脏等器官急性功能衰竭而使患者迅速死亡^[1~3]。目前, 百草枯中毒机制仍不明确, 尚无特效解药。

HMGB1 作为重要的危险信号分子和促炎因子, 在脓毒症和急性肺损伤中发挥调节作用^[4]。在细胞死亡或炎性小体活化过程中释放^[5]。EGCG 是绿茶中的主要活性多酚, 它除了具有公认的抗氧化能力和自由基清除能力, 并且能发挥有效的抗炎作用^[6]。本实验探讨了表没食子儿茶素没食子酸酯在急性百草枯中毒致小鼠急性肺损伤中的保护作用。

材料与方法

1. 实验动物: 清洁级 C57BL/6 小鼠, 体重 25 ± 5 g, 购自上海斯莱克实验动物有限公司。采用标准颗粒饲料及标准饮用水按常规饲养。

2. 实验试剂: 百草枯、表没食子儿茶素没食子酸酯购自 Sigma - Aldrich 公司, RNA 提取试剂 Trizol Reagent 购自美国 Invitrogen 公司。HMGB1ELISA 试剂盒购自美国 Chondrex 公司, TNF - α ELISA 试剂盒购自美国 RayBiotech 公司。RNA 提取试剂 Trizol Reagent 购自美国 Invitrogen 公司。反转录试剂盒、定量 PCR 试剂盒购自日本 Takara 公司, 引物由上海生物工程技术服务有限公司提供。HMGB1 一抗购自 CST 公司, 兔抗鼠二抗及 DAB 显色剂购自 DAKO 公司。

3. 动物分组及标本处理: 72 只 C57BL 小鼠随机分为 4 组, 分别为空白对照组 (NS 组, $n = 18$)、百草枯对照组 (PQ 组, $n = 18$)、EGCG 对照组 ($n = 18$)、EGCG 处理组 ($n = 18$)。PQ 组给予百草枯 60mg/kg 腹腔注射, NS 组给予等体积生理盐水腹腔注射, EGCG 对照组 EGCG 4.0mg/kg 腹腔注射, EGCG 处理组在腹腔注射 PQ 后 2、12、24h 给予 EGCG 4.0mg/kg 腹腔注射。

百草枯对照组、EGCG 处理组在染毒后第 6、24、72h 每个时间点分别取 6 只小鼠, 空白对照组、EGCG 对照组在给药后第 6、24、72h 每个时间点分别取 6 只小鼠, 腹腔注射 1% 戊巴比妥钠麻醉小鼠后, 摘眼球取血入离心管, 室温中血液自然凝固 10 ~ 20min 后, 3000r/min 离心 15min, 收集上清分管置于 -70℃ 低温冰箱保存待进行细胞因子检测; 迅速开胸, 取双

肺, 在冰生理盐水中漂洗去血液, 切除部分肺组织 (约 1 个肺叶) 放入 4% 多聚甲醛溶液中浸泡, 将剩余肺组织放入已标记好的离心管中, 放入 -70℃ 低温冰箱保存待提取 RNA。

4. 观察指标及检测方法: (1) 血清细胞因子测定: 应用 ELISA 方法检测小鼠血清中的 TNF - α 及 HMGB1 的含量, 按试剂盒说明书进行操作。(2) 肺组织 TNF - α 、HMGB1 mRNA 表达: 采用 Trizol 试剂盒提取肺组织总 RNA, 紫外分光光度计检测 RNA 的质量及浓度。取总 RNA 进行反转录反应, 步骤按操作说明书进行, 反转录的 cDNA 使用 ABI7900HT Fast real - time PCR 系统进行荧光定量 PCR。反应体系: SYBR® Premix Ex Taq™ ($2 \times$) 5 μ l, 上、下游引物 (10 μ mol/L) 各 0.2 μ l, ROX Reference Dye 0.2 μ l, DNA 模板 1 μ l, 超纯水至终体积 10 μ l。反应条件: 95℃ 预变性 15s; 95℃ 5s, 60℃ 30s, 40 个循环。以 β - actin 作为内参基因, 计算 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 值。引物序列如下: TNF - α : 上游引物: 5' - AGTGT-CAGAAGCTCCTGTGGC - 3', 下游引物: 5' - TGAGGCAGTAT-TCAAGCCTCC - 3'; HMGB1: 上游引物: 5' - GCGGACAAGGC-CCGTTA - 3', 下游引物: 5' - AGAGGAAGAAGGCCGAAGGA - 3'; β - actin: 上游引物 5' - GTACGACCAGAGGCATACAGG - 3', 下游引物: 5' - GATGACGATATCGCTGC GCTG - 3'。(3) 肺组织病理学形态变化: 肺组织石蜡切片进行 HE 染色, 在光学显微镜下观察肺组织病理学改变。(4) 免疫组化法检测肺组织 HMGB1 蛋白表达: 4% 多聚甲醛固定过的组织切片经过烤片、脱蜡、水化后, 在 pH 值 6.0 的柠檬酸修复液中进行加热 (微波中火 6min $\times$ 4 次), 修复抗原, 5% 正常羊血清封闭切片 30min。3% H₂O₂ 甲醇溶液孵育 10min 以阻断内源性过氧化物酶。滴加一抗 4℃ 过夜后, 使用 DAKO 即用型二抗孵育 1h, 应用 DAB 溶液显色, PBS 水冲洗、复染、脱水、透明、封片。

5. 统计学方法: 计量数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行分析, 空白对照组、百草枯对照组、EGCG 对照组、EGCG 处理组各时点之间的各项指标的比较采用单因素方差分析和 t 检验, 并进行方差齐性检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. TNF - α 水平的变化: PQ 对照组小鼠 PQ 染毒 6h 血清 TNF - α 水平和肺组织 TNF - α mRNA 水平即明显升高, 第 24h 和第 3 天继续升高, 各时间点 TNF - α 水平都明显高于 NS 组 ($P < 0.01$); EGCG 处理组小鼠 PQ 染毒第 3 天血清和肺组织 TNF - α 水平

均较 PQ 对照组小鼠低,差异有统计学意义($P < 0.05$),EGCG 处理组小鼠各时间点血清和肺组织 $\text{TNF}-\alpha$ 水平高于 NS 对照组($P < 0.01$),EGCG 对照组与 NS 对照组各时间点 $\text{TNF}-\alpha$ 水平无统计学差异($P > 0.05$),详见图 1。

2. HMGB1 水平的变化:PQ 对照组小鼠 6h、24h、3

天血清和肺组织 HMGB1 水平持续升高,各时间点 HMGB1 水平都高于 NS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。EGCG 处理组小鼠 PQ 染毒第 24h 和第 3 天的血清 HMGB1 水平明显低于 PQ 对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。EGCG 对照组与 NS 对照组各时间点 HMGB1 水平无明显差异($P > 0.05$),详见图 1。

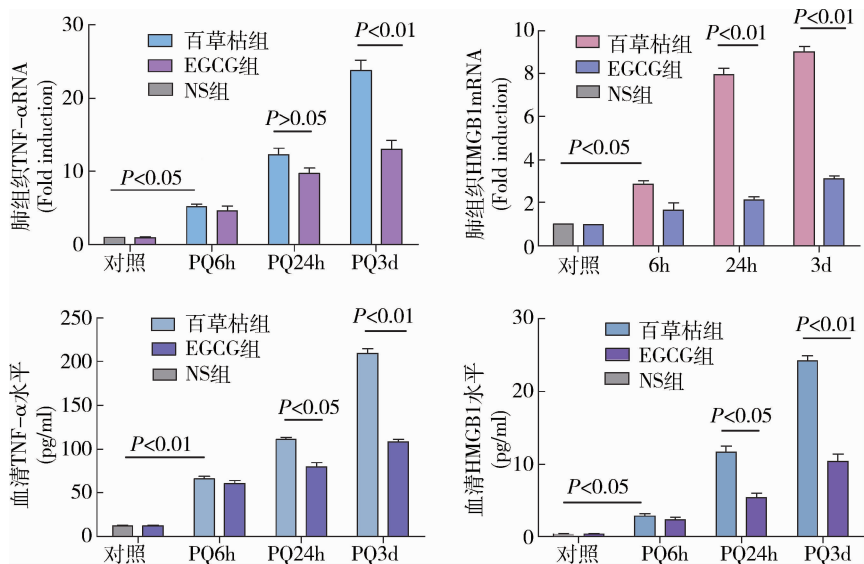


图 1 各组小鼠 $\text{TNF}-\alpha$ 及 HMGB1 水平变化
图示对照为给药后第 3 天

3. HE 病理变化:NS 对照组小鼠肺组织光镜下未见明显结构异常。PQ 对照组小鼠第 1 天肺间质少量炎症细胞聚集、部分肺泡间隔断裂外,基本结构正常。至第 3 天时,肺泡腔塌陷、闭塞,肺泡间隔内大量红细胞及炎症细胞浸润,EGCG 处理组小鼠第 3 天肺泡间

隔内可见少量红细胞及炎症细胞浸润,部分肺泡结构仍完整,详见图 2。

4. 肺组织 HMGB1 表达变化:NS 对照组肺泡结构正常,部分肺泡上皮细胞和肺间质细胞核表达,呈弱阳性。PQ 对照组小鼠 24h,肺泡上皮细胞和肺间

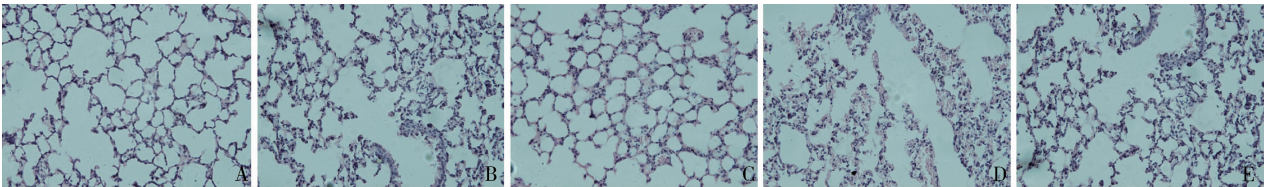


图 2 各组小鼠肺组织病理学改变($\times 200$)
A. NS 组,3 天;B. PQ 组,24h;C. EGCG 处理组,24h;D. PQ 组,3 天;E. EGCG 处理组,3 天

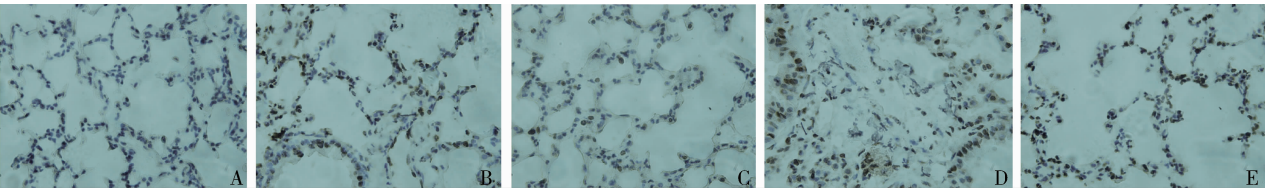


图 3 HMGB1 在小鼠肺组织中的表达($\times 400$)
A. NS 组,3 天;B. PQ 组,24h;C. EGCG 处理组,24h;D. PQ 组,3 天;E. EGCG 处理组,3 天

质炎性细胞核表达呈强阳性,可见部分细胞胞质、胞外呈阳性。第3天肺泡结构破坏、塌陷,上皮细胞和肺炎性细胞核表达呈强阳性,胞质、胞外亦有较高表达。EGCG处理组小鼠肺组织至给药第3天可见部分细胞核 HMGB1 表达呈阳性,胞外表达较弱,肺泡结构仍保持较好的完整性,详见图3。

讨 论

肺是 PQ 毒性的主要靶器官,百草枯在肺的表现有两种类型,较大剂量时数小时至数天发生急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征^[1-3,7-9],如本研究所见,百草枯引起急性肺损伤以弥漫性肺泡损伤为特征表现,引起肺泡壁破损,大量炎性细胞浸润、渗出水肿、出血和炎性介质的释放。但其发病机制尚未阐明,推测认为氧自由基是其细胞损伤基础^[2]。

EGCG 是绿茶中的主要活性多酚,许多研究显示其强大抗氧化能力和有效的抗炎作用,其抗炎作用部分是由于其对核因子 NF- κ B 介导的炎症通路的抑制^[6,10,11],本研究结果显示,在小鼠模型中,给予 EGCG 处理急性 PQ 中毒后,EGCG 对血清炎性因子 TNF- α 、肺组织 TNF- α mRNA 水平明显抑制,减轻 PQ 中毒后肺组织炎症反应,明显改善了 PQ 对肺组织的病理损伤,这提示 EGCG 对 PQ 中毒后的急性肺损伤具有一定的脏器保护作用,可望成为临床有效治疗手段。EGCG 的这些抗炎效应机制是否与其抗氧化能力有关目前仍不明确。有研究显示,EGCG 通过对活性氧的清除作用,抑制炎性小体活化后引起的胞内炎性通路,提示 EGCG 的抗炎作用可能与其抗氧化能力有一定的关联^[12,13]。

HMGB1 作为重要的晚期炎症分子,目前认为是引起多器官功能障碍综合征的主要炎症介质。已有研究证实, HMGB1 参与了多器官功能障碍综合征时急性肺损伤的病理过程,小鼠体内注射 HMGB1 后 24h 可出现明显肺部炎症反应。EGCG 在小鼠对脓毒症模型中有明显的抵御作用和较好的器官保护作用,其部分效应是通过抑制 HMGB1 的释放发挥作用^[14]。另外,给予 HMGB1 中和性抗体,可减轻内毒素导致肺水肿和炎性细胞浸润。本研究中通过肺组织免疫组化发现,在 PQ 导致的小鼠急性肺损伤病理过程中, HMGB1 蛋白随着肺组织病理改变加重,其表达含量明显增多,提示 HMGB1 与百草枯所致多器官功能障碍综合征有重要关系。小鼠在给予 EGCG 治疗后,血清中和肺组织表达的 HMGB1 量明显减低,急性肺损伤得到明显改善,由此可见, HMGB1 可能是参与

PQ 导致的小鼠急性肺损伤的重要炎性因子。EGCG 对致炎因子 HMGB1 的释放的抑制分子机制尚不明确,有研究认为 EGCG 通过活化细胞自噬体的活性,从而抑制细胞内的 HMGB1 水平^[2]。

值得注意的是,本研究在予以较大剂量的 PQ 腹腔注射后,在急性 PQ 中毒的早期阶段,除了炎性因子 TNF- α 水平出现升高外,血清 HMGB1 水平在第 6h 即开始上升,至第 3 天血清和肺组织 HMGB1 水平仍持续升高。PQ 作为人工合成的化合物,机体是如何识别并启动炎症反应的,目前尚无研究涉及。而化合物引起的无菌性炎症通路是目前固有免疫研究的热点,作为一个新近识别的内源性损伤相关分子模式 (damage associated molecular pattern, DAMP), HMGB1 会否还是急性 PQ 中毒的 DAMP 呢? 本研究提出了一个新的问题。

参考文献

- 1 吕利雄,陈怡,归茜,等. 急性百草枯中毒: 挑战与对策[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2009, 27(4): 247-248
- 2 Weng CH, Hu CC, Lin JL, *et al.* Sequential organ failure assessment score can predict mortality in patients with paraquat intoxication[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51743
- 3 史晶,高渝峰,黄澎,等. 急性百草枯中毒致多器官功能障碍综合征的临床分析[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2011, 29(7): 519-521
- 4 Wang H, Bloom O, Zhang M, *et al.* HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice[J]. Science, 1999, 285: 248-251
- 5 Lamkanfi M, Sarkar A, Vande Walle L, *et al.* Inflammasome-dependent release of the alarmin HMGB1 in endotoxemia[J]. Immunol, 2010, 185: 4385-4392
- 6 Singh R, Akhtar N, Haqqi TM. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate: inflammation and arthritis[J]. Life Sci, 2010, 86(25-26): 907-918
- 7 Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, *et al.* Mechanisms of lung toxicity, clinical features and treatment[J]. Crit Rev Toxicol, 2008, 38: 13-71
- 8 Eisenman A, Armali Z, Raikhlin-Eisenkraft B, *et al.* Nitric oxide inhalation for paraquat-induced lung injury[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1998, 36(6): 575-584
- 9 Sun S, Wang H, Zhao G, *et al.* Complement inhibition alleviates paraquat-induced acute lung injury[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(4): 834-842
- 10 Xiao J, Ho CT, Liong EC, *et al.* Epigallocatechin gallate attenuates fibrosis, oxidative stress, and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease rat model through TGF/SMAD, PI₃K/Akt/FoxO1, and NF- κ B pathways[J]. Eur J Nutr, 2013 Mar 21[Epub ahead of print]
- 11 Melgarejo E, Medina MA, Sánchez-Jiménez F, *et al.* Targeting of histamine producing cells by EGCG: a green dart against inflammation[J]. J Physiol Biochem, 2010, 66(3): 265-270
- 12 Li W, Zhu S, Li J, *et al.* EGCG stimulates autophagy and reduces

- cytoplasmic HMGB1 levels in endotoxin - stimulated macrophages [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81(9): 1152 - 1163
- 13 Ellis LZ, Liu W, Luo Y, *et al.* Green tea polyphenol epigallocatechin - 3 - gallate suppresses melanoma growth by inhibiting inflammasome and IL - 1 β secretion[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 414

- (3): 551 - 556
- 14 Yang H, Tracey KJ. Targeting HMGB1 in inflammation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1799(1 - 2): 149 - 156
- (收稿日期: 2013 - 03 - 30)
- (修回日期: 2013 - 05 - 02)

SIAH1 可通过上调 Bim 表达诱导乳腺癌细胞失巢凋亡

温媛媛 杨志强 邓 涛 李春生

摘 要 **目的** 研究 SIAH1 对乳腺癌细胞失巢凋亡的影响及其相关机制。**方法** 采用脂质体介导法将 SIAH1 表达质粒 pcDNA3 - myc - SIAH1、对照质粒 pcDNA3 - myc、Bim 干扰片段 BimsiRNA 和对照片段 control siRNA 转染入乳腺癌细胞系 MCF - 7, 利用 Western blot 法检测 SIAH1 和 Bim 的表达, 并应用 Annexin V - FITC/PI 试剂盒及流式细胞仪技术分析各组细胞在悬浮和贴壁生长状态下细胞的凋亡情况。**结果** 与未处理组及转染对照质粒组相比, 转染 SIAH1 表达质粒后, SIAH1 ($P < 0.05$) 和 Bim ($P < 0.05$) 表达均明显上调, 且失巢凋亡率明显增加, 分别为 7.36%、8.02% 及 38.4%。另外, 与单独转染 SIAH1 表达质粒 pcDNA3 - myc - SIAH1 相比, 共转染 pcDNA3 - myc - SIAH1 与 Bim siRNA 后, Bim 表达显著降低 ($P < 0.05$), 同时细胞失巢凋亡率明显降低 ($P < 0.05$), 分别为 36.8% 与 8.16%。**结论** 过表达 SIAH1 可通过上调 Bim 表达来诱导乳腺癌细胞失巢凋亡。

关键词 乳腺癌 SIAH1 Bim 细胞失巢凋亡

SIAH1 Induces Anoikis through Up - regulating the Expression of Bim in Breast Carcinoma Cells. Wen Yuanyuan, Yang Zhiqiang, Deng Tao, Li Chunsheng. *Zhoushan Hospital, Zhejiang 316000, China*

Abstract Objective To investigate the effect and mechanisms of SIAH1 on the induction of anoikis of breast carcinoma. **Methods** MCF - 7 cells were transfected with pcDNA3 - myc - SIAH1, pcDNA3 - myc, Bim siRNA or control siRNA using Lipofectamine 2000. The expression of SIAH1 and Bim were detected by Western blot. Annexin V - FITC/PI reagent kit and Flow cytometry assay were used to analyze apoptosis in adherent and nor adherent cells. **Results** Compared with the control and the cells transfected with the pcDNA3 - myc, the level of SIAH1 and Bim were increased in the cells transfected with the pcDNA3 - myc - SIAH1. And the anoikis percentage was 7.36%, 8.02% and 38.4%, respectively. Further, MCF - 7 cells co - transfected pcDNA3 - myc - SIAH1 and Bim siRNA showed lower level of Bim ($P < 0.05$) and apoptosis rate (8.16% and 36.8%, respectively) than cells transfected with pcDNA3 - myc - SIAH1 only. **Conclusion** Overexpression of SIAH1 induced anoikis of breast carcinoma by upregulating the level of Bim.

Key words Breast carcinoma; SIAH1; Bim; Anoikis

SIAH (seven in absentia homolog) 家族蛋白是果蝇属 SINA 蛋白的同系物, 人类有两个高度保守的同源 SINA; SIAH1 和 SIAH2, siah1 定位于 16q12 号染色体, 编码 282 个氨基酸, 与果蝇属 sina 有 76% 的氨基酸相似, siah2 定位于 3q25 号染色体, 编码了 324 个氨基酸, 与果蝇属 sina 有 68% 的同一性, 与 siah1 有 77% 的同一性。然而 SIAH1 和 SIAH2 蛋白在 N 端有显著差别^[1,2]。Bim (Bcl - 2 interacting mediator of cell

death) 是 Bcl - 2 家族中 BH3 - only 亚家族的成员, 是一种重要的凋亡调节蛋白。现已明确, Bim 分子在一定的凋亡刺激下被激活, 活化的 Bim 分子即可通过与 Bcl - 2/Bax 的相互作用激活 Bax, 引起线粒体途径的细胞凋亡^[3], 又可诱导细胞失巢凋亡 (anoikis)。细胞凋亡是机体生长、分化、发育和病理过程中, 由基因编码调控的细胞自发死亡过程, 又称程序性死亡。失巢凋亡 (anoikis) 是一种特殊形式的细胞凋亡, 由于细胞与细胞外基质和其他细胞失去接触而诱导的一种程序化死亡形式, 发生在肿瘤细胞转移的起始阶段, 是抑制肿瘤细胞转移的人体重要防御机制之一^[4,5]。失去与细胞外基质的黏附是肿瘤细胞发生转移必须经历的过程, 即能够抵抗失巢凋亡的肿瘤细

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (青年科学基金项目) (81201853); 浙江省自然科学基金资助项目 (Y2110620, Y2111209)

作者单位: 316000 浙江省舟山医院 (温媛媛、杨志强、邓涛、李春生); 310018 杭州师范大学临床医学院 (温媛媛、杨志强)

通讯作者: 杨志强, 电子信箱: zqyang703@yahoo.com.cn