

- ological response in HCV[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9(9):490
- 7 Lin CC, Yin M C. Vitamins B depletion, lower iron status and decreased antioxidative defense in patients with chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alfa and ribavirin[J]. Clin Nutr, 2009, 28(1):34-38
 - 8 Reda R, Abbas AA, Mohammed M, *et al.* The Interplay between zinc, vitamin D and, IL-17 in patients with chronic hepatitis C liver disease[J]. J Immunol Res, 2015, 2015:846348
 - 9 Gerova DI, Galunska BT, Ivanova II, *et al.* Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in Bulgarian patients with chronic hepatitis C viral infection[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2014, 74(8):665-672
 - 10 Amanzada A, Goralczyk A D, Moriconi F, *et al.* Vitamin D status and serum ferritin concentration in chronic hepatitis C virus type 1 infection[J]. J Med Virol, 2013, 85(9):1534-1541
 - 11 Ladero JM, Torrejon MJ, Sanchez-Pobre P, *et al.* Vitamin D deficiency and vitamin D therapy in chronic hepatitis C[J]. Ann Hepatol, 2013, 12(2):199-204
 - 12 Garcia-Alvarez M, Pineda-Tenor D, Jimenez-Sousa MA, *et al.* Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: a meta-analysis[J]. Hepatology, 2014, 60(5):1541-1550
 - 13 Luo YQ, Wu XX, Ling ZX, *et al.* Association between serum vitamin D and severity of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a systematic Meta-analysis[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2014, 15(10):900-906
 - 14 Wu M, Yue M, Huang P, *et al.* Vitamin D level and vitamin D receptor genetic variations contribute to HCV infection susceptibility and chronicity in a Chinese population[J]. Infect Genet Evol, 2016, 41:146-152
 - 15 Nimer A, Mouch A. Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naive patients[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(8):800-805
 - 16 Esmat G, El RM, Elsharkawy A, *et al.* Impact of vitamin D supplementation on sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 4 patients treated by pegylated interferon/ribavirin[J]. J Interferon Cytokine Res, 2015, 35(1):49-54
 - 17 Eltayeb AA, Abdou MA, Abdel-aal AM, *et al.* Vitamin D status and viral response to therapy in hepatitis C infected children[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(4):1284-1291
 - 18 Matsumura T, Kato T, Sugiyama N, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D3 suppresses hepatitis C virus production[J]. Hepatology, 2012, 56(4):1231-1239
 - 19 Coppola N, Pisaturo M, Sagnelli C, *et al.* Role of genetic polymorphisms in hepatitis C virus chronic infection[J]. World J Clin Cases, 2015, 3(9):807-822
 - 20 Kitson MT, Sarrazin C, Toniutto P, *et al.* Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Hepatol, 2014, 61(6):1247-1252
 - 21 Yamane D, McGivern DR, Wauthier E, *et al.* Regulation of the hepatitis C virus RNA replicase by endogenous lipid peroxidation[J]. Nat Med, 2014, 20(8):927-935
 - 22 Saeed M, Andreo U, Chung HY, *et al.* SEC14L2 enables pan-genotype HCV replication in cell culture[J]. Nature, 2015, 524(7566):471-475
 - 23 Bunchorntavakul C, Wootthanant T, Atsawarungrangkit A. Effects of vitamin E on chronic hepatitis C genotype 3: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Med Assoc Thai, 2014, 97(Suppl 11):S31-S40
 - 24 Duan L, Yan Y, Liu J, *et al.* Target delivery of small interfering RNAs with vitamin E-coupled nanoparticles for treating hepatitis C[J]. Sci Rep, 2016, 6:24867
 - 25 Hou W, Tian Q, Zheng J, *et al.* Zinc mesoporphyrin induces rapid proteasomal degradation of hepatitis C nonstructural 5A protein in human hepatoma cells[J]. Gastroenterology, 2010, 138(5):1909-1919

(收稿日期:2016-06-23)

(修回日期:2016-07-02)

PLK1 在非霍奇金淋巴瘤中的研究进展

朱娟 唐运莲

摘要 Polo样激酶1(Polo-like kinase1, PLK1)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,是真核生物细胞分裂的关键的调节因子。PLK1在有丝分裂期增殖的细胞中正常表达,但在人类不同类型的肿瘤中过表达,其中包括非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81272182);湖南省教育厅创新平台开放基金资助项目(16K077)

作者单位:421001 衡阳,南华大学肿瘤所、肿瘤细胞与分子病理学湖南省普通高等学校重点实验室(南华大学)(朱娟);南华大学病理学教研室(唐运莲)

通讯作者:唐运莲,副教授,硕士生导师,电子信箱:tangyunlian@163.com

phoma, NHL) 等。PLK1 的基因和蛋白表达水平作为很多肿瘤新的预后标志物, 是肿瘤治疗潜在的靶点。非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 是一种造血系统的恶性肿瘤, 根据不同的淋巴细胞起源, 可以分为 B 细胞、T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤。本文主要探讨了 PLK1 在非霍奇金淋巴瘤发生、发展中的作用, 也总结了关于 PLK1 抑制剂的在非霍奇金淋巴瘤中的最新发展。

关键词 Polo 样激酶 淋巴瘤 非霍奇金淋巴瘤 霍奇金淋巴瘤

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.02.044

一、PLKs 家族

自 1988 年发现了 Polo 样激酶 (PLK) 以来, 人类对细胞周期和肿瘤的形成有了新的理解。在人类, 发现了 5 种 PLK 激酶 (PLK1~5), 其中 PLK(1~4) 都有 N 端激酶域和 C 端 Polo 盒结构域 (Polo-Box domain, PBD), 而 PLK5 缺乏 N 端催化反应激酶域, 并且也没有激酶活性。这些激酶在细胞周期中有不同的功能, 同时在组织中的分布也不同^[1]。PLK1 和 PLK4 在 M 期大量增殖, 特别是 PLK1, 它的蛋白水平从在 G₁ 期的非常低的水平到 G₂/M 期至少有 10 倍增长的变化。而 PLK3 或者 PLK2 分别在 G₁ 期和 S 期增殖。PLK5 在衰老的细胞中积累, 但是, 与其他的 Polo 激酶相反的是, 它在增殖的细胞中不表达^[2]。

1. PLK1 的生物学功能: 在 5 个 Polo 样激酶中, PLK1 的研究是最广泛的, 比如在 Cdc2 的活化、纺锤体集合、中心体成熟、姐妹染色体分离、胞质分裂等中发挥着重要的作用^[3]。PLK1 的表达和活性在有丝分裂期达到高峰, 且 PLK1 蛋白的定位转换也引人注目。G₂ 期, PLK1 定位在中心体。胞质分裂的前中期和中期转移到着丝粒及纺锤体极。在胞质分裂的后期、末期定位到纺锤体的中心。PLK1 的多种定位与其在有丝分裂中不同的功能相一致, 是被多种底物的磷酸化作用调节^[4]。

2. PLK1 表达与肿瘤的关系: 细胞内过表达 PLK1 会引起细胞增殖, 促使肿瘤发生。干扰内源性的 PLK1 可以诱导细胞周期在有丝分裂的多个检验点发生停滞以及诱发细胞凋亡。PLK1 已经被观察到在不同来源的肿瘤中过表达, 且其表达上调与很多类型肿瘤的形成、转移、预后及整体存活率相关, 其中包括乳腺癌、卵巢癌、甲状腺癌、直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、肾癌、白血病、淋巴瘤^[5~14] 等。近年来, PLK1 已经被确认为大多数肿瘤的一种预后标志物^[15]。

二、PLK1 与非霍奇金淋巴瘤的关系

淋巴瘤根据瘤细胞分为非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 和霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma, HL) 两类。NHL 发生率远高于 HL, 是具有很强异质性的一组独立疾

病的总和, 根据 NHL 的自然病程, 可以归为 3 种临床类型, 即高度侵袭性、侵袭性和惰性淋巴瘤。根据不同的淋巴细胞起源, 可以分为 B 细胞、T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤。临床大多数 NHL 为 B 细胞型, 占总数 70%~85%。虽然 NHL 在病理学分型、临床表现与治疗个体化分层上都比较复杂, 但它是一种有可能治愈的肿瘤。

1. PLK1 与非霍奇金淋巴瘤: 非霍奇金淋巴瘤是一种临床表现多样化的疾病, 在美国每年估计有 66360 例新发病例和 19320 例死亡病例。尽管, 近年来这种疾病的治疗有所改进, 但侵袭性 NHL 患者的预后仍然很差, 例如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL), 套细胞淋巴瘤和边缘性 T 细胞淋巴瘤等。有复发性或难治性 NHL 患者的治疗, 当前是以联合化疗法为基础, 采用患者自体干细胞移植等方法。由于 NHLs 预后仍然不明确, 并且为了提高对淋巴瘤潜在的分子病理学机制的理解, 一些以生物学为基础的预后指标已经被提出, 例如国际预后指数 (international prognostic index, IPI)。然而, 尚未有某种指标被证明是完全有效的。因此新的预后指标是迫切需要的, 并且这种预后指标有更好的表现 NHLs 恶性潜能的特征^[16]。

PLK1 在有丝分裂期的增殖的细胞中正常表达, 并且在人类不同类型的肿瘤中过表达, 其中包括 NHL。与具有高侵袭性的肿瘤 (如弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤和 T 细胞淋巴瘤) 相比, PLK1 在一些低侵袭性和惰性肿瘤 (小淋巴细胞性淋巴瘤和边缘区域的 B 细胞性淋巴瘤) 中表达率更低。PLK1 的过表达与患者年龄, 肿瘤分期, 全身症状, LDH 水平增高和不良预后相关。预临床研究表明^[17], 在体外的人类肿瘤细胞系中, 用 siRNA 技术敲除 PLK1, 抑制了细胞增殖且促进了细胞周期阻滞和细胞凋亡。因此 PLK1 的抑制成为了一种有吸引力的抗癌药物和治疗干预的靶点。

PLK1 与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤: 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 是一种侵袭性的肿瘤, 是非霍奇金淋巴瘤中最常见的一种类型。它的临床类型多样

化,有相同诊断的患者可能被标记有不同的临床结果。这种疾病在全世界中大约占非霍奇金淋巴瘤的1/3。它是以出现与组织细胞体积相同,或是出现比组织细胞体积更大而且是正常B淋巴细胞体积两倍的大淋巴细胞来命名的。形态学上,DLBCL可能出现中心母细胞型、免疫母细胞型、浆母细胞型、间变性大B细胞或者Alk即间变性大细胞阳性等类型。

Liu等^[18]研究了PLK1和survivin在DLBCL中的表达情况,结果表明在DLBCL患者中survivin(80%)和PLK1(67%)过表达。然而当他们把这些表达数据与患者的临床结果联系在一起时,发现只有PLK1与患者不良预后相关。由于DLBCLs的广泛异质性,一般的预后因子很难被确立。除了PLK1、Survivin及IPI等预后指标外,还有 β 微球蛋白联合乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)也可以作为预后指标。但通过多变量分析表明,只有PLK1的表达和IPI指数被认为是重要预后指标。同时他们也增加了其他的一些证据,表明PLK1成为定向治疗肿瘤的靶点,原因如下:①PLK1不仅在DLBCL中,同时也在不同病理学来源的多种其他肿瘤中高表达,包括乳腺、卵巢、直肠、胰腺、肺、前列腺以及淋巴造血系统等部位来源的肿瘤;②在肿瘤细胞中用RNA干扰技术或者小分子抑制剂靶向干扰PLK1的表达,出现了有丝分裂期阻滞和细胞死亡。

PLK1与皮肤T细胞性淋巴瘤:皮肤T细胞淋巴瘤(cutaneous T cell lymphoma,CTCL)是非霍奇金淋巴瘤中的一种罕见的类型,也是一种以血液中T细胞增长不受控制为特点的疾病。在早期诊断为CTCL的患者中,5年生存率是97%,但是当患者进入晚期后,其生存率降到了41%。不同的治疗方法已经应用于临床,但治疗效果有限,其中包括化学疗法和电磁辐射等。新的诊断标志物和靶向治疗方法是迫切需要的。

PLK1是细胞周期相关事件中的一个关键调节因子。Nihal等^[19]用免疫组织化学的方法,观察到在多种CTCL细胞系中PLK1蛋白及转录水平均增加,这些细胞系包括HH、Hut78、MyLa、SeAX和SZ4等。同时Nihal等也评估了PLK1抑制剂在这些CTCL细胞系中对细胞活力,细胞生长和增殖方面的影响。他们发现,通过RNAi技术敲除PLK1基因或者用GW843682X(一种PLK1的小分子抑制剂)作用于这些CTCL细胞系,显著减少了CTCL的细胞活力,使细胞生长减慢并且导致了细胞增长抑制。此外,他们还

证明了PLK1抑制剂在这些细胞系中导致了G₂/M细胞周期阻滞,这与PLK1在细胞周期进入中发挥关键作用是一致的。同时,在PLK1被抑制的CTCL细胞系中观察到了有丝分裂异常,也就是单极纺锤体的形成。因此,PLK1在CTCL细胞中的这些表现,可以为PLK1在CTCL细胞中减少细胞活力,减慢细胞生长速度和抑制细胞增殖提供有效的依据。

总之,PLK1抑制剂在CTCL细胞中的作用可以导致:①增加G₂/M期细胞周期阻滞;②改变有丝分裂过程中的关键蛋白;③细胞凋亡;④错误的有丝分裂。这个开创性的工作表明PLK1在CTCLs中的过表达可能使PLK1成为一种新的预后标志物。

PLK1与鼻NK/T细胞淋巴瘤:鼻NK/T细胞淋巴瘤(nasal NK/T cell lymphoma)是一种以坏死、血管破坏和肿瘤细胞浸润为特点的疾病。尽管最初定位在鼻和鼻窦,这种疾病迅速扩散到不同的部位,而且这种疾病的预后很差。Imai等^[20]用一种已确认的特异性PLK1抗体,研究了PLK1在16例滤泡型淋巴瘤,42例弥漫性大B细胞淋巴瘤和10例鼻NK/T细胞淋巴瘤中的表达情况,发现PLK1在这些疾病中均高表达。在DLBCL中PLK1阳性细胞的比例是在6%~20%,平均为12.9%;滤泡型淋巴瘤中,PLK1阳性细胞的比例最多不超过7%;在鼻NK/T细胞淋巴瘤中PLK1阳性细胞的比例(4.7%~14.1%,平均9.2%)比滤泡型淋巴瘤明显要高($P=0.000$),而比在DLBCL中要低($P=0.05$)。他们用免疫组织化学等方法还检测了PLK1、Ki-67、PCNA、Phospho-Ser10 histone H3在这3种淋巴瘤中的表达情况,结果发现假设规定PLK1作为一种细胞增生标志物,则PLK1在鼻NK/T淋巴瘤中阳性细胞的比例相对于其他的增殖标志物来说特别低。因此,这个研究表明,虽然PLK1的表达不是肿瘤特有的,但至少在一些典型的淋巴瘤如FL和DLBCL中,反应了细胞的增殖状态。

PLK1与滤泡性淋巴瘤:滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma,FL)在全世界占非霍奇金淋巴瘤的22%,是对化疗和放疗最有效的恶性肿瘤之一。Ito等^[21]用免疫组织化学方法研究,发现在正常的滤泡细胞中是PLK1表达缺失,但在滤泡性淋巴瘤的瘤细胞中表达。PLK1在肿瘤中的表达上调,其中包括FL,且其表达水平与FL差的预后相关。阴阳因子-1(Yin Yang 1,YY1)是一种与增殖和凋亡相关的转录因子,也是肿瘤患者中一种重要的预后因子,其中包括FL。

PLK1 在 YY1 的激活域,磷酸化 YY1 39 位点的苏氨酸。在 G₂/M 期检验点,导致 YY1 的活化,使细胞周期从 G₂ 期进入有丝分裂期,促进细胞增殖。Sandison 等^[22] 调查了 YY1 和 PLK1 在 FL 中的表达,用 Duolink 邻位连接技术 (proximity ligation assay, PLA) 的方法来定量 YY1/PLK1 的相互作用。结果证实了 YY1 和 PLK1 的高表达与 FL 差的预后相关,而且还显示了它们在细胞中心体中有共同表达。YY1/PLK1 的相互作用在肿瘤的进展中是有意义的,因此 YY1 和 PLK1 可能成为肿瘤治疗的靶点。

2. PLK1 抑制剂在非霍奇金淋巴瘤中的治疗作用:在不同肿瘤中,因为 PLK1 过表达与其预后相关,所以寻找 PLK1 的靶向抑制剂已经成为研究的主要领域。一些化合物已经被提出有抑制 PLK1 的功能。这些抑制剂大部分作用于 PLK1 激酶活性区域^[23]。以下是 PLK1 的小分子抑制剂,是已经被提出来的特定的 PLK1 激酶活性的靶向抑制剂。

BI-2536:BI-2536 是第一种特定的、对 PLK1 有高度选择性的抑制剂,其半抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 约为 0.8nmol/L。Vose 等^[24] 对 BI-2536 在难治性或易复发的非霍奇金淋巴瘤患者中进行了一阶段的,非盲的,单剂量递增的研究。这个一阶段的研究决定了 BI-2536 的最大耐受剂量 (maximum tolerated dose, MTD),通过对自体干细胞移植后复发 (患者例数, $n=17$) 和未进行自体干细胞移植复发或者难治的 ($n=24$) 非霍奇金淋巴瘤的患者,每隔 3 个星期静脉给药 1h 的方法来进行观察。两种患者的中值治疗周期分别是 2 和 1.5 个周期。MTD 在两种患者中都是 175mg,剂量限制毒性 (dose-limiting toxicities, DLT) 是第 4 个等级的血小板减少症和嗜中性白细胞减少症。两种患者大部分治疗相关的不良反应是 1 级或 2 级;而药物相关的不良反应是 3 级或 4 级,包括血小板减少症和嗜中性白血球减少症。4 例移植后复发的患者获得了反应 (3 例患者有全身反应和 1 例患者有部分反应在药物剂量 $\geq 150\text{mg}$ 时),这 4 例患者的总体反应率为 9.8%。BI-2536 在这些被实验的患者中显示出的安全性,为 PLK1 抑制剂作为肿瘤治疗药物提供了依据。

MLN0905:Shi 等^[25] 已经发现了另一种有效的,有选择性的 PLK1 的小分子抑制剂 MLN0905,这种抑制剂可抑制人类很多肿瘤细胞的增殖,其中包括 DLBCL 来源的细胞系。在这个实验中,他们用不同剂量

MLN0905 作用于由雌性非肥胖型糖尿病或者有严重联合免疫缺陷 (nonobese diabetic/severe combined immunodeficient, NOD/SCID) 小鼠构建的人类 DLBCL 异种移植模型,从而探究其抗肿瘤性能。MLN0905 的抗肿瘤活性在 3 种人类皮下的 DLBCL 异种移植模型中被评估,这 3 种 DLBCL 细胞株分别是 OCILY-10、OCILY-19、and PHTX-22L (主要的淋巴瘤)。在每一种模型中,不管是连续 (即每日) 还是间断给药,强调给药的灵活性,MLN0905 都发挥着重要的抗肿瘤活性。MLN0905 的抗肿瘤活性还在具有侵袭性的异种移植模型 (OCILY-19) 模型中被评估,这种移植模型能更好的模拟人类的 DLBCL。在这种侵袭性的模型中,MLN0905 显示了一种重要的生存优势。而且,在侵袭性的 OCILY-19 异种移植模型中,MLN0905 联合利妥昔单抗后,两种药物发挥了协同的抗肿瘤作用及生存优势。因此,PLK1 抑制剂在多种 DLBCL 模型中有重要的抗肿瘤活性,在临床上可以评估 PLK1 抑制剂作为抗 DLBCL 的药物。

三、展 望

近年来,大多数工作是集中开发关于 PLK1 抑制剂,来使 PLK1 成为肿瘤治疗的靶点。因为 PLK1 在 DNA 损伤修复中有关键的作用,很多研究者对 PLK1 作为一种在肿瘤中对放射敏感的预期标志物感兴趣。尽管如此,PLK1 表达水平升高在肿瘤的形成中是原因还是结果尚不清楚。虽然 PLK1 的上调与突变无关,但上游蛋白间的相互作用即与 PLK1 启动子间的相互作用是 PLK1 表达下调的潜在的原因。然而,这些上游蛋白的中大多数是肿瘤相关通路的效应蛋白,比如 p53 和 pRb。此外,PLK1 基因中的表观遗传学的改变可能也有助于 PLK1 的下调,并且这些改变可能为 PLK1 在肿瘤形成中的作用及 PLK1 成为肿瘤治疗的靶点提供新的理解。尽管 PLK1 在淋巴瘤中的作用机制尚不明确,但以上对 PLK1 的研究为淋巴瘤的治疗提供了依据。

参考文献

- 1 Zitouni S, Nabais C, Jana SC, et al. Polo-like kinases: structural variations lead to multiple functions[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(7): 433-424
- 2 Yim H, Erikson RL. Plk1-targeted therapies in TP53- or RAS-mutated cancer[J]. Mutat Res Rev Mutat Res, 2014, 761: 31-39
- 3 Archambault V, Lépine G, Kachaner D. Understanding the Polo kinase machine[J]. Oncogene, 2015, 34(37): 4799-4807
- 4 Barr FA, Silljé HH, Nigg EA. Polo-like kinases and the orchestration of cell division[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2004, 5(6): 429-440

- 5 Watanabe G, Ishida T, Furuta A, *et al.* Combined immunohistochemistry of PLK1, p21, and p53 for predicting TP53 status: an independent prognostic factor of breast cancer[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(8): 1026–1034
- 6 Zhang R, Shi H, Ren F, *et al.* Misregulation of polo-like protein kinase 1, P53 and P21WAF1 in epithelial ovarian cancer suggests poor prognosis[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(3): 1235–1242
- 7 Russo MA, Kang KS, Di CA. The PLK1 inhibitor GSK461364A is effective in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma cells, independent of the nature of their driver mutations[J]. *Thyroid*, 2013, 23(10): 1284–1293
- 8 Tut TG, Lim SH, Dissanayake IU, *et al.* Upregulated Polo-like kinase 1 expression correlates with inferior survival outcomes in rectal cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129313
- 9 Zhang Z, Chen L, Wang H, *et al.* Inhibition of Plk1 represses androgen signaling pathway in castration-resistant prostate cancer[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(13): 2142–2148
- 10 Mao Y, Xi L, Li Q, *et al.* Regulation of cell apoptosis and proliferation in pancreatic cancer through PI₃K/Akt pathway via Polo-like kinase 1[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36: 49–56
- 11 Xu C, Li S, Chen T, *et al.* miR-296-5p suppresses cell viability by directly targeting PLK1 in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 497–503
- 12 Zhang G, Zhang Z, Liu Z. Polo-like kinase 1 is overexpressed in renal cancer and participates in the proliferation and invasion of renal cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(3): 1887–1894
- 13 Brandwein JM. Targeting polo-like kinase 1 in acute myeloid leukemia[J]. *Ther Adv Hematol*, 2015, 6(2): 80–87
- 14 Mito K, Kashima K, Kikuchi H, *et al.* Expression of Polo-like kinase (PLK1) in non-Hodgkin's lymphomas[J]. *Leuk Lymphoma*, 2005, 46(2): 225–231
- 15 Cheng L, Wang C, Jing J. Polo-like kinase 1 as a potential therapeutic target for osteosarcoma[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(10): 1347–1350
- 16 Siegel R, Ward E, Brawley O, *et al.* Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. *Cancer J Clin*, 2011, 61(4): 212–236
- 17 Weng NWT, Shin JS, Roberts TL, *et al.* Lee CS. Molecular interactions of polo-like kinase 1 in human cancers[J]. *J Clin Pathol*, 2016, 69(7): 1–6
- 18 Liu L, Zhang M, Zou P. Expression of PLK1 and survivin in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48(11): 2179–2183
- 19 Nihal M, Stutz N, Schmit T, *et al.* Polo-like kinase 1 (Plk1) is expressed by cutaneous T-cell lymphomas (CTCLs), and its downregulation promotes cell cycle arrest and apoptosis[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(8): 1303–1311
- 20 Imai H, Sugimoto K, Isobe Y, *et al.* Absence of tumor-specific over-expression of Polo-like kinase 1 (Plk1) in major non-Hodgkin lymphoma and relatively low expression of Plk1 in nasal NK/T cell lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2009, 89(5): 673–678
- 21 Ito Y, Yoshida H, Matsuzuka F, *et al.* Polo-like kinase 1 (PLK1) expression is associated with cell proliferative activity and cdc2 expression in malignant lymphoma of the thyroid[J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(1): 259–263
- 22 Sandison HE, Usher S, Karimiani EG, *et al.* PLK1 and YY1 interaction in follicular lymphoma is associated with unfavourable outcome[J]. *J Clin Pathol*, 2013, 66(9): 764–767
- 23 Palmisiano ND, Kasner MT. Polo-like kinase and its inhibitors: ready for the match to start[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(11): 1071–1076
- 24 Vose JM, Friedberg JW, Waller EK, *et al.* The Plk1 inhibitor BI 2536 in patients with refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase I, open-label, single dose-escalation study[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(4): 708–713
- 25 Shi JQ, Lasky K, Shinde V, *et al.* MLN0905, a small-molecule plk1 inhibitor, induces antitumor responses in human models of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(9): 2045–2053

(收稿日期:2016-06-20)

(修回日期:2016-07-05)

肠道菌群对胰岛素敏感度的影响

兰海云 韩炳星 雷浪伟 赵伟 陈斌

摘要 肥胖引发的胰岛素抵抗(insulin resistance)是发生代谢综合征的主要决定因素。发生胰岛素抵抗的确切原因变化多样,诸如机体慢性炎症、脂代谢异常以及肠道菌群的失调等,且目前仍处于机制性研究之中。越来越多的研究证实,肠道菌群对机体的代谢有重要影响,并可能在肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病等代谢性疾病的发生、发展过程中发挥着相当重要的作用。本文主要论述肠道菌群变化对胰岛素敏感度的影响及菌群在胰岛素抵抗发生过程中可能发挥的作用。

基金项目:国家高技术研究发展计划项目(2014AA022209)

作者单位:100094 北京,中国航天员科研训练中心航天营养与食品工程重点实验室