

群失调发生、发展具有十分重要的意义。

参考文献

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016,315(8):801-810
- Yebenes JC, Ruiz-Rodriguez JC, Ferrer R, *et al.* Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting[J]. *Ann Intensive Care*, 2017,7(1):19
- 刘杰, 费蕾, 柳梅. 糖皮质激素对脓毒症休克大鼠肠道功能的保护作用[J]. *内科急危重症杂志*, 2016,22(1):72-73
- Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017,2(2):135-143
- 刘绍泽. 广谱抗生素压力下脓毒症大鼠肠道菌群变化及耐药基因播散的实验研究[D]. 上海:第二军医大学, 2010
- Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2013,31(4):334-342
- 马炳强. 脓毒症时肠道细菌易位发生部位的研究[J]. *肠外与肠内营养*, 2010,17(3):156-159
- Chang R, Wen L, Chang J, *et al.* Repair of damaged intestinal mucosa in a mouse model of sepsis[J]. *World J Emergency Med*, 2013,4(3):223-228
- 李红梅, 邢云, 唐翔翎, 等. 小檗碱抑制脓毒症诱导的肠上皮细胞凋亡[J]. *中国病理生理杂志*, 2016,32(9):1660-1665
- Fan J, Li G, Wu L, *et al.* Parenteral glutamine supplementation in combination with enteral nutrition improves intestinal immunity in septic rats[J]. *Nutrition*, 2015,31(5):766-774
- Leliefeld PHC, Wessels CM, Leenen LPH, *et al.* The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation[J]. *Crit Care*, 2016,20(1):1-9
- Cabrera-perez J, Badovinac VP, Griffith TS. Enteric immunity, the gut microbiome, and sepsis: rethinking the germ theory of disease [J]. *Exp Biol Med*, 2017,242(2):127
- Ozturk E, Surucu M, Karaman A, *et al.* Protective effect of leflunomide against oxidative intestinal injury in a rodent model of sepsis[J]. *J Surg Res*, 2014,187(2):610-615
- 张红涛. 氢气对重度脓毒症小鼠肠道屏障功能障碍的保护作用及机制研究[D]. 天津:天津医科大学, 2016
- Miao B, Zhang S, Wang H, *et al.* Magnolol pretreatment prevents sepsis-induced intestinal dysmotility by maintaining functional interstitial cells of cajal[J]. *Inflammation*, 2013,36(4):897-906
- Gonzalo S, Grasa L, MP á, *et al.* Lipopolysaccharide-induced intestinal motility disturbances are mediated by c-Jun NH2-terminal kinases[J]. *Digestive & Liver Disease*, 2011,43(4):277
- Schmidt C, Lautenschläger C, Petzold B, *et al.* Confocal laser endomicroscopy reliably detects sepsis-related and treatment-associated changes in intestinal mucosal microcirculation[J]. *Br J Anaesth*, 2013,111(6):996
- Dickson RP. The microbiome and critical illness[J]. *Lancet Resp Med*, 2016,4(1):59-72
- Price R, MacLennan G, Glen J. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2014,348:g2197
- Wei Y, Yang J, Wang J, *et al.* Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis[J]. *Crit Care*, 2016,20(1):332
- Hu D, Liu Y, Xu H. Effect of recovery and protection on the function of vascular endothelial cells of early intensive insulin therapy in sepsis patients[J]. *Chin J Pharmacoepidemiol*, 2017,26(1):7-9
- 周凯, 胡迎春. 壳聚糖介导 HMGB1 的 siRNA 对脓毒症大鼠肝肺中细胞因子的影响研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2015,35(1):77-80

(收稿日期:2017-10-29)

(修回日期:2017-11-21)

基于 FBXW7 及其下游底物的恶性肿瘤相关机制研究

邵芳斐 杨 洋 包晓燕 袁 强

摘 要 FBXW7 是一种肿瘤抑制因子,控制细胞的增殖、分化、细胞周期进程、凋亡、癌变等多种细胞生物学过程。现已在广泛的人类癌症组织中发现了 FBXW7 的缺失和突变,这表明异常的 FBXW7 可能是多种人类癌症的重要特征。FBXW7 基因的改变可直接调控其下游底物,与肿瘤的发生、发展和转移密切相关。本文将重点讨论 FBXW7 基因的下游底物与恶性肿瘤之间关系的研究进展。

关键词 FBXW7 肿瘤 下游底物

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.08.044

基金项目:浙江省新苗基金资助项目(2016R410004)

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学第二临床医学院(邵芳斐、杨洋、包晓燕);浙江中医药大学学生处(袁强)

通讯作者:袁强,教授,电子信箱:1659398630@qq.com

FBXW7 基因(也称为 CDC4、FBW7 和 hCDC4),是一种抑癌基因,该基因缺陷会导致染色体不稳定,在细胞增殖、分化、细胞周期进程、损伤应答、凋亡、癌变等多种细胞生物学过程中起关键的负调节作用^[1,2]。FBXW7 能通过介导泛素蛋白酶体途径降解 Cyclin E、c-Jun、c-Myc、Notch、mTOR、Aurora-A、KLFS 等多种癌蛋白来参与肿瘤的发生、发展,同时也为肿瘤的诊断和治疗提供了新的靶点^[2,3]。本文将重点讨论 FBXW7 的下游底物与恶性肿瘤之间关系的研究进展。

一、FBXW7 基因的结构及功能特点

FBXW7 基因位于染色体 4q32,由 1 个特异性的外显子和 10 个共有的外显子组成,有 3 个亚型:FBXW7 α 、FBXW7 β 和 FBXW7 γ 。其中,FBXW7 α 的表达最高且最稳定,调节 Cyclin E、c-Myc 和 SREBP1。FBXW7 α 和 FBXW7 γ 的失活均能导致 FBXW7 β mRNA 的升高。FBXW7 γ 调控 c-Myc 在细胞核中的积聚。FBXW7 含有 3 个保守结构域:F-box,WD40 重复序列和 D 结构域。F-box 结构域可与 SKP1 相互作用。WD40 重复序列是蛋白间相互作用域,为亚基结合提供连接点。WD40 重复序列可以识别底物蛋白上发生磷酸化修饰的保守氨基酸序列 CPD。D 结构域能促进 FBXW7 二聚化,FBXW7 通过形成同源二聚体或异源二聚体复合物来调节底物结合,并使之泛素化及降解。

二、FBXW7 的经典下游底物

1. Cyclin E: Cyclin E 是 FBXW7 最经典的底物之一,含两个 CPD 序列,包括 N-端的 T62 位点和 C-端的 T380、S384 位点。当 T380 和 S384 被磷酸化, Cyclin E 可被 FBXW7 识别而降解,但当 S384 未被磷酸化时, Cyclin E 的降解就需要 T380 和 T62 同时磷酸化以及二聚体 FBXW7。当 Cyclin E 过表达时,细胞 G₁/S 期过渡被缩短,中心体复制被影响,最终导致基因组的不稳定。FBXW7 和 Cyclin E 之间的相互作用,也与其他抑癌基因有关。Plk2、Plk3 为肿瘤抑制基因,在肿瘤组织中 Plk2 高表达,是结直肠癌患者预后的独立预测因素。研究显示 FBXW7 和 Cyclin E 的表达与大肠癌组织 Plk2 蛋白水平显著相关^[4]。Plk2 代表一个独立的预后指标,通过 FBXW7/Cyclin E 通路靶向调节肿瘤的生长和凋亡。

2. c-Myc: c-Myc 是原癌基因蛋白,也能促使细胞在 G₁/S 期过渡,且对于细胞周期再进入是至关重要的。c-MYC mRNA 水平在静止细胞中低表达,但

在有丝分裂原刺激后 1~3h 内增加。c-MYC 的强制表达诱导静止细胞的细胞周期重新进入,但是 c-MYC 的下调或失活导致损伤的细胞周期进展^[5]。现已发现 FBXW7 对 c-Myc 蛋白的调节受到多种因素影响。首先, GSK3 对 c-Myc 蛋白 CPD 序列上 T58 的磷酸化修饰是必须的。CPD 序列上 S62 突变或者 T58、S62 同时突变,可以抑制 FBXW7 介导的 c-Myc 降解。由于 S62 磷酸化是 T58 磷酸化的前提,故而不能确定该现象的发生机制^[2]。其次, FBXW7 对 c-Myc 蛋白的调节受到去泛素化酶 USP28 的影响。USP28 可与 FBXW7 结合,抑制后者对 c-Myc 的泛素化修饰。另外,最新研究发现胰腺癌与异常 Wnt/ β -catenin 信号通路活化相关,而 FBXW7 的靶蛋白 c-Myc,也受 FBXW7/ β -catenin 轴转录调控^[6]。正常情况下 FBXW7 能破坏 Wnt/ β -catenin 信号通路,抑制胰腺癌细胞增殖。在胰腺癌细胞中, FBXW7 发生突变,造成 Wnt/ β -catenin 信号通路活化的异常活化并影响 c-Myc 的表达水平。由此可见, FBXW7 对 c-Myc 蛋白的调节方式是多种多样的。已有研究表明某些药物是可以稳定 FBXW7 蛋白的 c-MYC 蛋白降解作用于肿瘤细胞。Xi 等^[5]研究了从云南藤黄中提取分离得到的 PPAPs 类化合物 GUTK 对人静止期前列腺癌细胞重新激活的影响,发现 GUTK 在 c-MYC 蛋白水平降低之前快速增加 FBXW7 α 和 β 水平, GUTK 诱导的 c-MYC 蛋白质稳定性的降低可能是 FBXW7 依赖性的。因此, GUTK 可能经刺激通过稳定 FBXW7 蛋白的 c-MYC 蛋白降解来阻止重启细胞周期进程。

3. Notch: Notch 蛋白是一个配体活化的单次跨膜异二聚体转录因子,有 4 种 Notch 受体(Notch-1、-2、-3、-4)和 5 种典型配体——Dll-1、Dll-3、Dll-4、Serrate 样配体(Jagged-1 和 Jagged-2)。Notch 配体与受体结合后激活信号,通过金属蛋白酶、肿瘤坏死因子 α 转换酶和 γ 分泌复合体(早老素、Pen-2 和 Aph-1),引发一系列蛋白水解。Jagged-1 胞内结构域可与 Notch-1 的胞内结构域相互作用,通过 FBXW7 促进 Notch-1 的降解, FBXW7 的 R465 和 R479 突变可减少其与 Notch-1 的结合。FBXW7 合并的 Notch-1 突变全部位于 HD 结构域,未见于 PEST 结构域,故而推测 FBXW7 突变与 NOTCH1 的 PEST 结构域突变通常不会同时存在^[6-8]。研究发现 FBXW7 能以一个非细胞自发性方式通过调控 FBXW7/Notch/CCL2 轴抑制肿瘤的转移, FBXW7 在

BMSCs 的缺失时会导致 NICD1 的堆积和 CCL2 分泌增加,从而促进单核 MDSCs 和巨噬细胞的招募,促进肺癌生长^[9]。

4. mTOR: mTOR 是 FBXW7 泛素化降解的底物之一,有促进细胞生长、增殖和生存的作用。在多种肿瘤中都存在着 mTOR 蛋白的过表达。Mcl-1 蛋白是一种抗凋亡的 Bcl-2 家族蛋白,能被 GSK3/FBXW7 介导泛素化和降解。mTORes 通过促进 GSK3 依赖性磷酸化和 FBXW7 介导降解 Mcl-1 蛋白。另外,在癌细胞中,抑制 mTORC2 可提高 Mcl-1 降解^[9]。研究表明 mTOR 能够在 FBXW7 表达缺失时促进胆管癌上皮-间质转化的发生,增强癌转移^[2]。在 FBXW7 沉默的细胞中,上皮-间质转化转录调控因子 ZEB 1、Snail 及 Slug mRNA 及蛋白表达水平均明显升高。由此可推测 FBXW7 可通过 mTOR/ZEB 1 信号通路调控胆管癌 EMT、转移和浸润。

三、其他经典底物

FBXW7 的经典底物繁多,还有 Aurora-A、c-Jun、SRC-3、c-Myb 等,它们都与肿瘤的发生、发展关系密切。Aurora-A、c-Jun 参与着细胞有丝分裂和减数分裂过程。SRC-3,在乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌等激素敏感的肿瘤中高表达,并且在非激素敏感的肿瘤中也高表达。c-Myb 参与着调控造血干细胞的增殖、分化和凋亡。FBXW7 对它们的作用都具有一定的相似性,FBXW7 对 Aurora-A、c-Jun、SRC-3、SREBPs 的泛素化都依赖于 GSK3 β ,底物的结合位点先通过 GSK3 β 发生磷酸化,随后被 FBXW7 识别并降解。不同的是每个底物的 GSK3 β 结合位点不同。Aurora-A 中有两个同等重要的 GSK3 β 结合位点,T217/E221 是结合 FBXW7 的两个关键氨基酸残基,但无 CPD;c-Jun 存在两个 CPD,一个为 S243,另一个由 v-Jun 反转录病毒致癌基因突变而成。另外,FBXW7 还通过 JNK 依赖的方式使 c-Jun 表达下调;对于 SRC-3,FBXW7 则通过 AKT/PKB-GSK3 β 信号途径使 S505 位点磷酸化,此外,FBXW7 还可通过非蛋白水解功能控制 SRC-3 激活和失活(在 SRC 家族成员中,FBXW7 只作用于 SRC-3)。

四、FBXW7 的新型底物

1. G-CSFR: G-CSFR 在许多肿瘤的发生、发展过程中起关键作用^[10,11]。例如 G-CSF/G-CSFR,能通过自分泌和旁分泌机制促进膀胱癌细胞发生与发展;在人结直肠癌中,G-CSFR 表达上调与肿瘤的分化有关。泛素蛋白酶系统调控着 G-CSFR 的

表达水平,并且 G-CSFR 介导的细胞增殖必须存在着泛素化过程。G-CSFR 突变可以破坏其泛素化,稳定性增强在体内发生集聚,导致异常受体信号。研究显示,FBXW7 可通过降解 G-CSFR 负调控粒细胞的分化^[12]。FBXW7 和 GSK3 β 是降解 G-CSFR 所必需的物质。FBXW7 介导的 G-CSFR 降解,抑制了 STAT3 的磷酸化和激活,与此一致的是,FBXW7 的抑制会恢复 G-CSFR 信号,导致 STAT3 转录活性增加。故而推测 G-CSFR 可能是 FBXW7 的底物,G-CSFR 异常上调会促进急性髓细胞白血病的发展。

2. KLFS: KLFs 家族是一类高度保守的含锌指结构的蛋白质,目前已经发现 17 个家族成员。KLFS 能促进脂肪细胞的分化、自我更新,在肿瘤发生中具有关键作用^[13,14]。KLF2 能促进 T 淋巴细胞的迁移,抑制脂肪细胞的分化,调节胚胎干细胞的自我更新。缺失 KLF2、KLF4 及 KLF5,会使胚胎干细胞的全能性和自我更新的能力丧失。FBXW7 与 KLFS 之间能通过磷酸化依赖途径相互作用。KLFS 蛋白通过上调 FGF-BP、Cyclin D1 和 Cyclin B1 蛋白的表达水平,加速细胞周期 G₁~S 和 G₂~M 期转换。FBXW7 抑制 KLFS 的促进基因转录的功能,导致肿瘤细胞内 KLFS 蛋白的积聚。在乳腺癌中,当发生 GSK3 β 对 KLF5 的 S303 位点磷酸化修饰后,FBXW7 与 KLF5 结合并对其进行降解,从而抑制 FGF-BP 的表达,抑制乳腺癌细胞增殖。KLF5 中存在 3 个 CPD 位点,这些位点的同时突变可破坏 FBXW7 与 KLF5 的结合,而 FBXW7 的缺陷可显著延迟 KLF5 蛋白降解。另外有研究证明 KLF2 也是 FBXW7 的底物,KLF2 上有两个 CPD 位点,FBXW7 过表达能降低 KLF2 表达水平并缩短其半衰期^[15]。

3. NF- κ B2: NF- κ B 家族主要由 RelA、RelB、c-Rel、NF- κ B1 和 NF- κ B2 5 类蛋白组成,具有调节癌细胞的增殖、分化、凋亡、转移、侵袭等过程的致癌作用^[16]。3 个独立研究组发现 NF- κ B2/P100 是 FBXW7 的底物,FBXW7 能识别 P100 上的 CPD 序列,通过依赖 GSK3 磷酸化的方式促进 P100 降解^[17-19]。研究发现 FBXW7 过表达使 NF- κ B2 活性增强,FBXW7 基因失活上调 P100 表达。P100 前体抑制 NF- κ B1 的转录活性,抑制 NF- κ B1 信号。FBXW7 α 亚型控制 P100 的降解,在多发性骨髓瘤细胞和异种器官移植中,FBXW7 α 沉默导致 P100 表达增高使部分细胞凋亡。这些研究共同证明了 FBXW7 是通过抑制 NF- κ B2/p100 来调控 NF- κ B 信号通路的。

4. 其他新型底物:除了以上所详细论述的 FBXW7 靶蛋白,仍然发现了许多新的下游底物。譬如 FBXW7 可以通过调节 Mediator 活性来影响细胞转录。Mediator 复合体是 RNA 聚合酶 II 转录的必需物质, MED13 是 CDK8 亚单位依赖性抑制的关键基因^[20]。FBXW7 可以调节 CDK8,使 MED13L 和 MED13 在 T326 位点磷酸化后被泛素蛋白酶体降解。而詹盼盼等发现 FBXW7 能负调控 ENO1,使之发生泛素化降解。ENO1 具有致癌活性,在多种肿瘤中高表达,并在糖酵解过程中发挥关键作用。FBXW7 能抑制 ENO1 诱导基因表达,产生乳酸,细胞增殖和转移。此外有两独立研究小组发现,在黑色素瘤细胞中, HSF1、SOX10 和 MIA 都是 FBXW7 α 的底物^[21]。FBXW7 缺失可导致核 HSF1 缺陷,增加异常 HSF1,从而延长热休克反应,防止应激的细胞毒性。由此可见,目前仍有许多 FBXW7 的靶蛋白有待人们的研究。

五、展 望

FBXW7 基因是人类重要的抑癌基因,它与肿瘤的发生、发展有着密切的联系,FBXW7 的缺失与肿瘤化疗过程中的抵抗也有一定关系^[22]。根据在人类组织癌症中常发现 FBXW7 的缺失和突变的这一特性,FBXW7 可能成为恶性肿瘤的分子标志物。FBXW7 基因通过对下游底物的影响导致肿瘤的发生,故恢复其肿瘤抑制功能也是设计治疗癌症患者的新思路。此外,新的证据证明 FBXW7 的肿瘤抑制功能可以由多个监管机构、突变、剪接以及上游的细胞信号通路所调控,包括多种 miRNA 和非 microRNA (miRNA),如 miR-25、miR-32、miR-27、miR-92、miR-155 以及 p53、Pin1、ERK、lncRNA-MI 等等^[23-26]。FBXW7 的上游因子和 FBXW7 基因之间的反馈回路能对诸多下游底物进行精细控制,抑制有氧糖酵解和肿瘤的发生。目前对 FBXW7 的亚型在靶蛋白识别与泛素化中的作用差异、FBXW7 的全面调控网络等亟待解决的问题仍不明确,这也许是未来研究关于 FBXW7 的新热点。有理由相信关于 F-box 家族蛋白调控肿瘤细胞的功能研究将在不久之后会有新进展。

参考文献

- 1 滕牧洲,陈利娜,马文丽. FBXW7 过表达可抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和迁移并促进细胞凋亡[J]. 肿瘤, 2016, 36(4):388-395
- 2 黎晖. FBXW7 通过 RhoA 信号通路调控胃癌细胞凋亡、生长抑制及上皮间质转化的分子机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2016
- 3 杨辉. FBXW7 抑制胆管癌上皮-间质转化、干细胞特性及转移的

作用及机制研究[D]. 济南:山东大学,2016

- 4 Ou B, Zhao J, Guan S, *et al.* Plk2 promotes tumor growth and inhibits apoptosis by targeting Fbxw7/Cyclin E in colorectal cancer. [J]. Cancer Lett, 2016, 380(2):457-466
- 5 Xi Z, Yao M, Li Y, *et al.* Guttiferone K impedes cell cycle re-entry of quiescent prostate cancer cells via stabilization of FBXW7 and subsequent c-MYC degradation[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(6):e2252
- 6 Wu WJ, Shi J, Hu G, *et al.* Wnt/ β -catenin signaling inhibits FBXW7 expression by upregulation of microRNA-770 in hepatocellular carcinoma[J]. Tumour Biol, 2016, 37(5):6045-6051
- 7 郭星,张闰,葛峥,等. FBXW7 在成人 T 细胞性急性淋巴细胞白血病中的突变研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 3:612-618
- 8 Yumimoto K, Akiyoshi S, Ueo H, *et al.* F-box protein FBXW7 inhibits cancer metastasis in a non-cell-autonomous manner[J]. J Clin Invest, 2015, 125(2):621-635
- 9 Koo J, Yue P, Deng X, *et al.* mTOR complex 2 stabilizes Mcl-1 protein by suppressing its glycogen synthase kinase 3-dependent and SCF-FBXW7-mediated degradation[J]. Mol Cell Biol, 2015, 35(13):2344-2355
- 10 Kumar J, Fraser FW, Riley C, *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor receptor signalling via Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 in ovarian cancer[J]. Br J Cancer, 2014, 110(1):133-145
- 11 Morris KT, Khan H, Ahmad A, *et al.* G-CSF and G-CSFR are highly expressed in human gastric and colon cancers and promote carcinoma cell proliferation and migration[J]. Br J Cancer, 2014, 110(5):1211-1220
- 12 Lochab S, Pal P, Kapoor I, *et al.* E3 ubiquitin ligase Fbw7 negatively regulates granulocytic differentiation by targeting G-CSFR for degradation[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833(12):2639-2652
- 13 Tetreault MP, Yang Y, Katz JP. Kruppel-like factors in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(10):701-713
- 14 Limame R, Op de Beeck K, Lardon F, *et al.* Kruppel-like factors in cancer progression: three fingers on the steering wheel[J]. Oncotarget, 2014, 5(1):29-48
- 15 Wang R, Wang Y, Liu N, *et al.* FBW7 regulates endothelial functions by targeting KLF2 for ubiquitination and degradation[J]. Cell Res, 2013, 23(6):803-819
- 16 Perkins ND. The diverse and complex roles of NF-kappaB subunits in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(2):121-132
- 17 Fukushima H, Matsumoto A, Inuzuka H, *et al.* SCF(Fbw7) modulates the NFkB signaling pathway by targeting NF-kB2 for ubiquitination and destruction[J]. Cell Rep, 2012, 1(5):434-443
- 18 Busino L, Millman SE, Scotto L, *et al.* FBXW7 α - and GSK3-mediated degradation of p100 is a pro-survival mechanism in multiple myeloma[J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(4):375-385
- 19 Lochab S, Pal P, Kapoor I, *et al.* E3 ubiquitin ligase Fbw7 negatively regulates granulocytic differentiation by targeting G-CSFR for degradation[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833(12):2639-2652

(转第 153 页)

肌瘤发生率显著降低 (OR = 0.85, 95% CI: 0.83 ~ 0.87)。进一步分析发现他汀类药物能降低子宫肌瘤患者月经过多的发生 (OR = 0.88, 95% CI: 0.84 ~ 0.91)、贫血的发生 (OR = 0.84, 95% CI: 0.79 ~ 0.88)、及慢性盆腔痛的发生 (OR = 0.85, 95% CI: 0.81 ~ 0.91)^[7]。本研究选取了子宫肌瘤合并高脂血症同时服用阿托伐他汀的患者为用药组,子宫肌瘤合并高脂血症及血脂正常患者为对照组,高脂组 1 年后肌瘤体积之差大于用药组 1 年后肌瘤体积之差,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。高脂组、正常血脂组 2 年后肌瘤体积之差均大于用药组 2 年后肌瘤体积之差,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),明确阿托伐他汀在控制血脂的同时能抑制子宫肌瘤的发展。但其具体作用机制有待于进一步研究。

阿托伐他汀能有效地阻断雌、孕激素前体物质胆固醇的合成,但本研究未检测患者月经周期雌、孕激素等变化,阿托伐他汀是否通过抑制雌、孕激素的合成进而抑制子宫肌瘤的生长尚待进一步研究。同时本研究观察的是临床上常规剂量的阿托伐他汀对子宫肌瘤的影响,阿托伐他汀抑制子宫肌瘤生长的最佳浓度和作用时间亦需进一步验证。本研究只观察了子宫肌瘤合并高脂服用阿托伐他汀患者的子宫肌瘤变化,而阿托伐他汀对血脂正常育龄期女性子宫肌瘤的影响及效果有待于进一步开展前瞻性临床研究予以验证。

参考文献

- 1 Vilos GA, Allaire C, Leyland N, *et al.* The management of uterine leiomyomas[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2015,37(2):157-178
- 2 Ciavattini A, Delli Carpini G, Clemente N, *et al.* Hypovitaminosis D and "small burden" uterine fibroids: opportunity for a vitamin D supplementation[J]. Medicine, 2016,95(52):e5698
- 3 Shen Q, Shu L, Zhu X, *et al.* The use of mifepristone in abortion associated with an increased risk of uterine leiomyomas[J]. Medicine,

- 2017,96(17):e6680
- 4 Liu C, Lu Q, Zhang Z, *et al.* Different dosages of mifepristone versus enantone to treat uterine fibroids: a multicenter randomized controlled trial[J]. Medicine, 2017,96(7):e6124
- 5 Borahay MA, Kilic GS, Boehning D, *et al.* Simvastatin potentially induces calcium-dependent apoptosis of human leiomyoma cells[J]. J Biol Chem, 2014,289(51):35075-35086
- 6 Borahay MA, Vincent K, Boehning D, *et al.* Novel effects of simvastatin on uterine fibroid tumors: in vitro and patient-derived xenograft mouse model study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015,213(2):196
- 7 Borahay MA, Fang X, Kuo YF, *et al.* Statin use and uterine fibroid risk in hyperlipidemia patients: a nested case-control study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016,215(6):750
- 8 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版) [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 31(10): 833-853
- 9 Sant'Anna GD, Brum IS, Corleta HVE, *et al.* Ovarian steroid hormones modulate the expression of progesterone receptors and histone acetylation patterns in uterine leiomyoma cells[J]. Gynecol Endocrinol, 2017,16:1-5
- 10 Forrester JS, Libby P. The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy[J]. Am J Cardiol, 2007,99(5):732-738
- 11 Deedwania PC, Shepherd J, DeMicco DA, *et al.* Effect of high-dose atorvastatin on the cardiovascular risk associated with individual components of metabolic syndrome: a subanalysis of the Treating to New Targets (TNT) study[J]. Diabetes Obes Metab, 2016,18(1):56-63
- 12 沈昭君, 胡晓丽, 朱雪琼. 他汀类药物在妇科肿瘤中的应用研究进展[J]. 温州医科大学学报, 2016, 46(10): 776-781
- 13 Greenaway JB, Virtanen C, Petrik J, *et al.* Ovarian tumour growth is characterized by mevalonate pathway gene signature in an orthotopic, syngeneic model of epithelial ovarian cancer[J]. Oncotarget, 2016,7(30):47343-47365
- 14 Feldt M, Bjarnadottir O, Borgquist S, *et al.* Statin-induced anti-proliferative effects via cyclin D1 and p27 in a window-of-opportunity breast cancer trial[J]. J Transl Med, 2015,13(1):133
(收稿日期:2017-09-18)
(修回日期:2017-11-03)
- [J]. Cancer Sci, 2016, 107(10):1399-1405
- 24 Wu XZ, Wang KP, Song HJ, *et al.* MiR-27a-3p promotes esophageal cancer cell proliferation via F-box and WD repeat domain-containing 7 (FBXW7) suppression[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9):15556-15562
- 25 Yin XF, Shuai WU, Yang YQ, *et al.* c-MYC-regulated miRNA-92b inhibits expression of the E₃ ligase FBXW7 in colorectal cancer [J]. Prog Biochem Biophys, 2016, 43(7):673-683
- 26 Cao S, Wang Y, Li J, *et al.* Tumor-suppressive function of long noncoding RNA MALAT1 in glioma cells by suppressing miR-155 expression and activating FBXW7 function[J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(11):2561
(收稿日期:2017-08-26)
(修回日期:2017-09-23)

(接第 190 页)

- 20 Schiano C, Casamassimi A, Rienzo M, *et al.* Involvement of mediator complex in malignancy[J]. Biochim Biophys Acta, 2014,1845(1):66-83
- 21 Lü XB, Wu W, Tang X, *et al.* Regulation of SOX10 stability via ubiquitination-mediated degradation by FBXW7 α modulates melanoma cell migration[J]. Oncotarget, 2015,6(34):36370-36382
- 22 Federica L, Roya BJ, Jonathan S, *et al.* Fbxw7-associated drug resistance is reversed by induction of terminal differentiation in murine intestinal organoid culture[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2016, 3:16024
- 23 Kitade S, Onoyama I, Kobayashi H, *et al.* FBXW7 is involved in the acquisition of the malignant phenotype in epithelial ovarian tumors