

mTOR 高选择性抑制剂 AZD8055 对乳腺癌多西紫杉醇耐药细胞株化疗敏感度的作用

丁木莲 李 峰

摘 要 **目的** 探讨哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)高选择性抑制剂 AZD8055 对乳腺癌多西紫杉醇耐药细胞株化疗敏感度的作用。**方法** 体外培养 MCF-7 细胞株、MCF-7/Doc 细胞株。噻唑蓝比色法检测 AZD8055 作用后 MCF-7/Doc 细胞对多西紫杉醇的半数抑制浓度(IC_{50}),实验分 2 组:MCF-7/Doc 组和 MCF-7/Doc + AZD8055 组。实时荧光定量 PCR 和蛋白印迹法检测 AZD8055 作用后,细胞 MDR1 基因和 P-gp 蛋白的表达,实验分 4 组:MCF-7 组、MCF-7 + AZD8055 组、MCF-7/Doc 组、MCF-7/Doc + AZD8055 组。裸鼠体内荷瘤实验检测 AZD8055 的体内抑瘤率,实验分 3 组:空白对照组、阴性对照组和 AZD8055 组。为排除 MCF-7 和 MCF-7/Doc 细胞特异性对实验结果的影响,研究采用乳腺癌 MDA-MB-231 和 MDA-MB-231/Doc 细胞株重复了上述实验。**结果** 噻唑蓝比色法检测显示,MCF-7/Doc + AZD8055 组细胞对多西紫杉醇的 IC_{50} 为 $5.1 \pm 0.6 \mu\text{mol/L}$,明显低于 MCF-7/Doc 组($P < 0.05$),AZD8055 对多西紫杉醇的耐药逆转倍速为 5.4。实时荧光定量 PCR 检测显示,MCF-7/Doc 组细胞 MDR1 基因表达量为 1.84 ± 0.35 ,明显高于 MCF-7 组($P < 0.05$);而 MCF-7/Doc + AZD8055 组细胞 MDR1 基因表达量为 1.21 ± 0.29 ,明显低于 MCF-7/Doc 组($P < 0.05$)。蛋白印迹法检测显示,MCF-7/Doc 组细胞 P-gp 蛋白表达量分别为 0.93 ± 0.15 ,明显高于 MCF-7 组($P < 0.05$);而 MCF-7/Doc + AZD8055 组细胞 P-gp 蛋白表达量 0.54 ± 0.10 ,明显低于 MCF-7/Doc 组($P < 0.05$)。AZD8055 组肿瘤生长速度明显低于空白对照组和阴性对照组($P < 0.05$),AZD8055 对移植瘤具有显著的抑制作用,抑瘤率为 48.95%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。MDA-MB-231 和 MDA-MB-231/Doc 细胞株重复实验得到了相似结果。**结论** mTOR 高选择性抑制剂 AZD8055 可显著提高乳腺癌细胞株对多西紫杉醇的化疗敏感度,其作用机制可能与抑制 MDR1 和 P-gp 表达有关。

关键词 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 AZD8055 乳腺癌 多西紫杉醇

中图分类号 R737.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.11.042

Effects of mTOR Highly Selective Inhibitor of AZD8055 on Docetaxel-Resistant Breast Cancer Cell Lines. Ding Mulian, Li Feng. *Pharmacy of Pengzhou People's Hospital, Sichuan 611930, China*

Abstract Objective To investigate the effects of mammalian target of rapamycin (mTOR) highly selective inhibitor of AZD8055 on docetaxel-resistant breast cancer cell lines. **Methods** MCF-7 cell lines and MCF-7/Doc cell lines were cultured in vitro. The median inhibitory concentration (IC_{50}) of MCF-7/Doc cells on docetaxel in was detected by MTT assay. The experiment was divided into 2 groups, including MCF-7/Doc group and MCF-7/Doc + AZD8055 group. The expressions of MDR1 gene and P-gp protein were detected by real-time quantitative PCR and Western blot. The experiment was divided into 4 groups, including MCF-7 group, MCF-7 + AZD8055 group, MCF-7/Doc group and MCF-7/Doc + AZD8055 group. The tumor inhibitory rate of AZD8055 was detected by tumor bearing test. The experiment was divided into 3 groups: blank control group, negative control group and AZD8055 group. In order to exclude the effects of MCF-7 and MCF-7/Doc cell specificity on the experimental results, this study repeated these experiments using MDA-MB-231 and MDA-MB-231/Doc cell lines of breast cancer. **Results** MTT assay showed that the IC_{50} of MCF-7/Doc + AZD8055 group ($5.1 \pm 0.6 \mu\text{mol/L}$) was significantly lower than the IC_{50} in MCF-7/Doc group ($P < 0.05$), and the reversal fold of AZD8055 was 5.4. Real-time quantitative PCR showed that the expression of MDR1 gene in MCF-7/Doc group (1.84 ± 0.35) was significantly higher than that in MCF-7 group ($P < 0.05$), and the expression of MDR1 gene in MCF-7/Doc + AZD8055 group (1.21 ± 0.29) was significantly lower than that in MCF-7/Doc group ($P < 0.05$). Western blot showed that the expression of P-gp protein in MCF-7/Doc group (0.93 ± 0.15) was significantly higher than that in MCF-7 group ($P < 0.05$), and the expression of P-gp protein in MCF-7/Doc + AZD8055 group (0.54 ± 0.10) was significantly lower than that in MCF-7/Doc group ($P < 0.05$). The tumor inhib-

作者单位:611930 彭州市人民医院(丁木莲);430014 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院(李峰)

通讯作者:李峰,电子信箱:3272742873@qq.com

itory rate in AZD8055 group was significantly lower than the blank control group and negative control group ($P < 0.05$). AZD8055 has significant inhibitory effect on transplanted tumor. The inhibition rate was 48.95%. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Similar results were obtained by repeated experiments of MDA-MB-231 and MDA-MB-231/Doc cell lines. **Conclusion** mTOR highly selective inhibitor of AZD8055 can significantly increase the sensitivity of breast cancer cell lines to docetaxel. Its mechanism may be related to inhibiting the expression of MDR1 and P-gp. Further research is needed to confirm.

Key words Mammalian target of rapamycin; AZD8055; Breast cancer; Docetaxel

乳腺癌发生率已位居我国女性全部恶性肿瘤之首,且呈年轻化趋势,严重威胁女性生命安全^[1,2]。临床上往往采用辅助化疗的方式提高乳腺癌治疗效果,改善患者预后,然而肿瘤细胞的耐药性限制了化疗效果^[3,4]。研究显示磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白($PI_3K/Akt/mTOR$)信号通路激活是肿瘤细胞产生耐药的重要原因之一^[5,6]。AZD8055是一种高选择性mTOR抑制剂,研究显示其可有效抑制肝癌、三阴性乳腺癌、喉癌等多种肿瘤细胞的增殖^[7,8]。本研究通过检测AZD8055作用后MCF-7/Doc和MDA-MB-231/Doc细胞对多西紫杉醇的半数抑制浓度(IC_{50}),明确其对MCF-7/Doc和MDA-MB-231/Doc细胞化疗敏感度的影响;同时检测多药耐药基因(MDR1)及其产物P-糖蛋白(P-gp)的表达,探讨AZD8055调控乳腺癌多西紫杉醇耐药的可能机制,旨在为乳腺癌的临床化疗提供一定的思路。

材料与方法

1. 实验材料:乳腺癌细胞株MCF-7和MDA-MB-231、乳腺癌多西紫杉醇耐药细胞株MCF-7/Doc和MDA-MB-231/Doc,均购自中国科学院上海细胞库;A级BALB/c小鼠,6~8周龄,购自上海斯莱克实验动物中心,实验动物许可证号:SCXK(沪)2012-0005;RPMI1640培养基、胎牛血清、胰蛋白酶,均购自美国Gibco公司;AZD8055购自美国Selleck生物科技有限公司;多西紫杉醇购自日本中外制药株式会社;噻唑蓝购自美国Sigma公司;TRIzol总RNA提取试剂购自美国Invitrogen公司;反转录试剂盒、实时荧光定量PCR试剂盒,均购自美国ABI Applied Biosystems公司;兔抗人P-gp一抗、辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗、ECL显色试剂盒,均购自美国Santa Cruz公司。

2. 细胞培养:MCF-7细胞株、MCF-7/Doc细胞株接种于RPMI1640培养基(10%胎牛血清+100U/ml青霉素+100U/ml链霉素);置于37℃,5%CO₂培养箱中培养,隔天更换培养液。细胞生长至80%

融合时,0.25%胰蛋白酶消化、传代。

3. 噻唑蓝比色法检测AZD8055作用后MCF-7/Doc细胞对多西紫杉醇的敏感度:实验分为2组:MCF-7/Doc组、MCF-7/Doc+AZD8055组。取生长对数期MCF-7/Doc细胞接种于96孔板,MCF-7/Doc+AZD8055组加入1.0μmol/L的AZD8055预处理,MCF-7/Doc组不做处理。孵育24h后2组分别加入不同浓度(0、0.125、0.25、0.5、1.0、2.0μmol/L)多西紫杉醇,每组设置6个重复孔。孵育48h后,每孔加入20μl噻唑蓝(5mg/ml),继续孵育4h,吸弃上清液,每孔加入150μl二甲亚砜,室温振荡15min,充分溶解结晶,酶标仪测定各组A(570nm)值。抑制率(%)=[1-(实验组A值-空白对照组A值)/(空白对照组A值-调零孔A值)]×100%。采用SPSS 20.0线性回归法求得细胞对多西紫杉醇的 IC_{50} 。

4. 实时荧光定量PCR检测AZD8055作用后细胞中MDR1基因的表达:实验分为4组:MCF-7组、MCF-7+AZD8055组、MCF-7/Doc组、MCF-7/Doc+AZD8055组。取生长对数期细胞接种于6孔板,孵育24h后,MCF-7+AZD8055组和MCF-7/Doc+AZD8055组加入1.0μmol/L的AZD8055处理,MCF-7组和MCF-7/Doc组不做处理。AZD8055作用48h后收集各组细胞,TRIzol法提取总RNA,反转录合成cDNA。以cDNA为模板进行PCR扩增,引物委托上海吉玛公司设计合成。MDR1上游引物:5'-TGTTTCAGGTGGCTCTGGAT-3',下游引物:5'-CTGTAGACA AACGATGAGCTATCACA-3'。β-actin上游引物:5'-CTGTGCCCCATCTATGAGGGTTACG-3',下游引物:5'-CATAGAGGTCTTTACGGATGTCAACG-3'。扩增条件:95℃ 5min,95℃ 30s,55℃ 30s,72℃ 30s,共40个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算目的基因相对含量(RQ), $RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ 。

5. 蛋白印迹法检测AZD8055作用后细胞中P-gp蛋白的表达:AZD8055作用48h后收集各组细胞总蛋白,等量总蛋白上样,经SDS-PAGE电泳分离,

转至 PVDF 膜。TBS-T 漂洗,5% 脱脂奶粉室温封闭 1h,加入兔抗人 P-gp 一抗工作液,4℃ 孵育过夜。TBS-T 漂洗,加入辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗工作液,37℃ 孵育 1h。TBS-T 漂洗,暗室内 ECL 显色、曝光,Bio-Rad 扫描分析。目的蛋白表达量 = 目的蛋白灰度值/ β -actin 灰度值。

6. 裸鼠体内荷瘤实验:30 只 BALB/c 小鼠随机分为空白对照组、阴性对照组和 AZD8055 组,每组 10 只。3 组小鼠均接受 MCF-7/Doc 细胞背部皮下注射,同时阴性对照组小鼠腹腔注射生理盐水(3mg/kg),AZD8055 组小鼠腹腔注射等量 AZD8055,空白对照组不做任何处理。1 天后开始给每组小鼠多西紫杉醇(3mg/kg)灌胃。每 5 天观察移植瘤的生长情况,并测量瘤体体积。30 天后处死各组大鼠,计算抑瘤率。肿瘤体积 = (长 $\times$ 短²)/2,抑瘤率(%) = (空白对照组肿瘤体积 - 阴性对照或 AZD8055 组肿瘤体积)/空白对照组肿瘤体积 $\times$ 100%。

7. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对所有数据进行统计分析,所有实验数据均取 5 次实验结果平均值,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用 *LSD-t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. AZD8055 作用后 MCF-7/Doc 细胞对多西紫杉醇的敏感度:噻唑蓝比色法检测显示,MCF-7/Doc 组、MCF-7/Doc + AZD8055 组细胞对多西紫杉醇的 IC₅₀ 值分别为 27.5 $\pm$ 1.4 μ mol/L 和 5.1 $\pm$ 0.6 μ mol/L,差异有统计学意义(*P* < 0.05),AZD8055 对多西紫杉醇的耐药逆转倍速为 5.4。MDA-MB-231/Doc、MDA-MB-231/Doc + AZD8055 细胞对多西紫杉醇的 IC₅₀ 值分别为 43.4 $\pm$ 2.1 μ mol/L 和 6.6 $\pm$ 0.9 μ mol/L,差异有统计学意义(*P* < 0.05),耐药逆转倍速为 6.5。

2. AZD8055 作用后细胞 MDR1 基因和 P-gp 蛋白的表达:实时荧光定量 PCR 检测显示,MCF-7/Doc 组 MDR1 基因表达量显著高于 MCF-7 组(*P* < 0.05)。MCF-7/Doc + AZD8055 组 MDR1 基因表达量较 MCF-7/Doc 组显著降低(*P* < 0.05),详见表 1。蛋白印迹法检测显示,MCF-7/Doc 组 P-gp 蛋白表达量显著高于 MCF-7 组(*P* < 0.05)。MCF-7/Doc + AZD8055 组 P-gp 蛋白表达量较 MCF-7/Doc 组显著降低(*P* < 0.05),详见表 1 和图 1。为排除

MCF-7 和 MCF-7/Doc 细胞特异性对实验结果的影响,本研究采用乳腺癌 MDA-MB-231 和 MDA-MB-231/Doc 细胞株重复了上述实验,得到相似结果,详见表 2 和图 2。

表 1 AZD8055 作用后 MCF-7 细胞 MDR1 基因和 P-gp 蛋白的表达 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MDR1 基因	P-gp 蛋白
MCF-7 组	5	1.01 $\pm$ 0.21	0.17 $\pm$ 0.06
MCF-7 + AZD8055 组	5	0.90 $\pm$ 0.23	0.14 $\pm$ 0.04
MCF-7/Doc 组	5	1.84 $\pm$ 0.35	0.93 $\pm$ 0.15
MCF-7/Doc + AZD8055 组	5	1.21 $\pm$ 0.29	0.54 $\pm$ 0.10
<i>F</i>	-	11.625	73.015
<i>P</i>	-	0.000	0.000

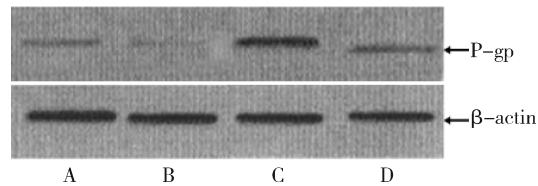


图 1 蛋白印迹法检测 AZD8055 作用后 MCF-7 细胞 P-gp 蛋白表达
A. MCF-7 组;B. MCF-7 + AZD8055 组;C. MCF-7/Doc 组;
D. MCF-7/Doc + AZD8055 组

表 2 AZD8055 作用后 MDA-MB-231 细胞 MDR1 基因和 P-gp 蛋白的表达 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MDR1 基因	P-gp 蛋白
MDA-MB-231 组	5	1.12 $\pm$ 0.24	0.21 $\pm$ 0.09
MDA-MB-231 + AZD8055 组	5	0.88 $\pm$ 0.19	0.12 $\pm$ 0.06
MDA-MB-231/Doc 组	5	1.96 $\pm$ 0.32	1.03 $\pm$ 0.21
MDA-MB-231/Doc + AZD8055 组	5	1.24 $\pm$ 0.52	0.61 $\pm$ 0.11
<i>F</i>	-	13.475	55.486
<i>P</i>	-	0.000	0.000

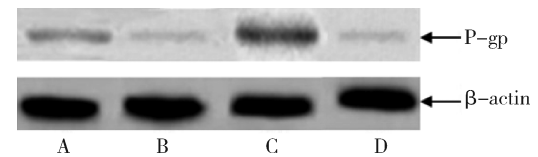


图 2 蛋白印迹法检测 AZD8055 作用后 MDA-MB-231 细胞 P-gp 蛋白表达
A. MDA-MB-231 组;B. MDA-MB-231 + AZD8055 组;
C. MDA-MB-231/Doc 组;D. MDA-MB-231/Doc + AZD8055 组

3. 裸鼠体内荷瘤实验:肿瘤生长曲线显示,空白对照组和阴性对照组肿瘤生长速度比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),AZD8055 组肿瘤生长速度明显低

于空白对照组和阴性对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见图 3。30 天时,空白对照组、阴性对照组和 AZD8055 组肿瘤体积分别为 $493.39 \pm 13.09 \text{ mm}^3$ 、 $489.56 \pm 12.59 \text{ mm}^3$ 和 $251.88 \pm 6.74 \text{ mm}^3$, AZD8055 对移植瘤具有显著的抑制作用,抑瘤率为 48.95%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。采用乳腺癌 MDA-MB-231 和 MDA-MB-231/Doc 细胞株重复实验结果发现,空白对照组、阴性对照组和 AZD8055 组肿瘤体积分别为 $553.41 \pm 17.83 \text{ mm}^3$ 、 $561.43 \pm 18.90 \text{ mm}^3$ 和 $304.75 \pm 8.91 \text{ mm}^3$, AZD8055 对移植瘤具有显著的抑制作用,抑瘤率为 54.97%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

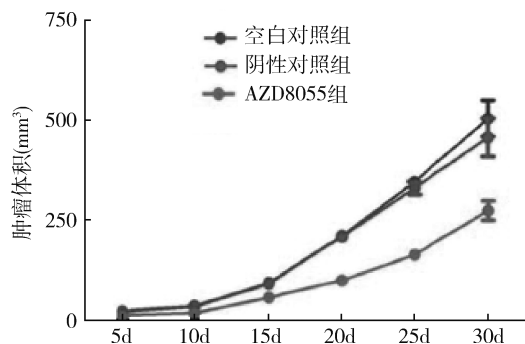


图 3 裸鼠体内肿瘤生长曲线

讨 论

化疗增加了乳腺癌患者接受手术的机会,这对于提高女性保乳率具有重要意义,然而研究显示 20% 的乳腺癌患者无法从化疗中获益^[9]。预防和逆转肿瘤细胞耐药是提高乳腺癌化疗效果和提高保乳率的重要手段,也是众多学者所关注和研究的热点。

PI₃K/Akt/mTOR 信号通路激活是肿瘤细胞产生耐药的重要原因之一。AZD8055 是一种新型的 ATP 竞争性、高选择性 mTOR 抑制剂,能够高效抑制 mTORC1 和 mTORC2 的生物活性。李科等^[10]研究发现 AZD8055 能够有效抑制体外培养人宫颈癌 HeLa 细胞的增殖,并诱导细胞凋亡。李鹏等^[11]研究发现 AZD8055 可以有效抑制体外培养人肝癌 Huh7 细胞的增殖和克隆形成能力。以上研究说明 AZD8055 在抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞凋亡方面发挥重要作用。然而有关 AZD8055 对于肿瘤细胞化疗敏感度方面的研究,尚未见明确报道。为此本研究通过检测 AZD8055 作用后 MCF-7/Doc 细胞对多西紫杉醇 IC₅₀ 的变化,明确其对肿瘤细胞化疗敏感度的影响。本研究结果发现, MCF-7/Doc + AZD8055 组细胞对

多西紫杉醇的 IC₅₀ 明显低于 MCF-7/Doc 组, AZD8055 对多西紫杉醇的耐药逆转倍速为 5.4。说明 mTOR 抑制剂 AZD8055 能够显著提高 MCF-7/Doc 细胞株对多西紫杉醇的敏感度,从而有利于提高化疗效果。

为了进一步探讨 AZD8055 调控 MCF-7/Doc 细胞多西紫杉醇化疗敏感度的可能机制,本研究进一步检测了与肿瘤细胞耐药相关基因蛋白的表达。Aldonza 等^[12]研究发现三萜类化合物 21 α -methylmelanodiol 能够通过调控 PI₃K/Akt/mTOR 信号转导通路抑制 MDR1 和 P-gp 表达,从而提高紫杉醇耐药 A549 肺癌细胞的敏感度。这说明 PI₃K/Akt/mTOR 信号转导通路在调控 MDR1 和 P-gp 表达中扮演重要角色。故而推测,作为高选择性 mTOR 抑制剂, AZD8055 很可能通过抑制 MDR1 和 P-gp 表达而逆转肿瘤细胞耐药。

MDR1 是经典的耐药基因之一, P-gp 是具有药物泵活性的膜蛋白,通过将化疗药物从肿瘤细胞内泵出,降低细胞内化疗药物浓度而诱导耐药的产生^[13]。Shen 等^[14]研究显示,抑制卵巢上皮性癌紫杉醇耐药细胞株中 MDR1 的表达可增强细胞对紫杉醇的敏感度并诱导细胞凋亡,逆转细胞对紫杉醇的耐药性。文坤明等^[15]研究显示,抑制人结直肠癌奥沙利铂耐药细胞株中 MDR1 和 P-gp 的表达可明显增加细胞凋亡率。以上结果说明 MDR1 和 P-gp 在肿瘤细胞化疗耐药中扮演重要角色。本研究结果发现, MCF-7/Doc 组 MDR1 基因和 P-gp 蛋白表达量显著高于 MCF-7 组,而 MCF-7/Doc + AZD8055 组 MDR1 基因和 P-gp 蛋白表达量较 MCF-7/Doc 组显著降低。说明 AZD8055 处理可显著下调 MDR1 基因和 P-gp 蛋白表达。

本研究中 MCF-7/Doc 组细胞 MDR1 和 P-gp 的高表达是限制其化疗疗效的重要原因,而 MCF-7/Doc + AZD8055 组细胞 MDR1 和 P-gp 表达明显降低,所以其对多西紫杉醇的 IC₅₀ 也显著降低。体内荷瘤实验显示, AZD8055 组肿瘤生长速度明显低于空白对照组和阴性对照组, AZD8055 对移植瘤具有显著的抑制作用,抑瘤率为 48.95%。此外,为了排除 MCF-7 和 MCF-7/Doc 细胞特异性对实验结果的影响,本研究还选取了乳腺癌 MDA-MB-231 细胞株和 MDA-MB-231/Doc 耐药细胞株重复了上述实验,实验结果同样显示 AZD8055 可显著提高 MDA-MB-231/Doc 耐药细胞株对多西紫杉醇的化

疗敏感度,且 MDR1 和 P-gp 表达的变化亦与本研究结果相似。

综上所述,mTOR 高选择性抑制剂 AZD8055 可显著提高乳腺癌 MCF-7/Doc 细胞株对多西紫杉醇的化疗敏感度,其作用机制可能与抑制 MDR1 和 P-gp 表达有关。尚需进一步研究证实。

参考文献

- 1 郑艳敏,沈月平,刘银梅. 中国女性乳腺癌危险因素 Meta 分析[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(12): 1645-1648
- 2 令狐锐霞,司文,李莹,等. 3846 例乳腺癌流行病学及临床病理学分析[J]. 解放军医学院学报, 2015, 36(10): 1017-1021
- 3 曹志宇,何建苗,杨波. 局部晚期乳腺癌新辅助化疗联合保乳手术的临床疗效观察:附 81 例报告[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(6): 488-491
- 4 徐强音,陈翔,陈燕玉. 新辅助化疗联合保乳术治疗 II、III 期乳腺癌的疗效[J]. 广东医学, 2013, 34(4): 611-613
- 5 代从新,刘小海,孙博文,等. PI₃K/AKT/mTOR 信号通路在垂体腺瘤中的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(9): 717-718
- 6 刘俐伶,植枝福,庞丽红. PI₃K/Akt/mTOR 信号通路在常见妇科疾病中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(9): 59-62
- 7 南希艳,武芸,张礼和,等. 联合 mTOR1/2 抑制剂 AZD8055 和 MEK1/2 抑制剂 PD0325901 抑制三阴乳腺癌细胞研究[J]. 药

- 学报, 2016, 51(10): 1551-1557
- 8 刘欢,张阳德,李坚. mTOR 抑制剂 AZD8055 的抗肝癌机制探讨[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(12): 47-49
- 9 高砚春,吴诚义. 乳腺癌新辅助化疗的研究进展[J]. 东南大学学报:医学版, 2013, 15(06): 1011-1016
- 10 李科,周军,李坚,等. AZD8055 对宫颈癌细胞增殖和糖酵解的抑制作用[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(34): 25-29
- 11 李鹏,王亚红,杨拉维,等. AZD8055 抑制肝癌 huh7 细胞增殖和促细胞凋亡[J]. 基础医学与临床, 2014, 34(6): 771-775
- 12 Aldonza MB, Hong JY, Bae SY. Suppression of MAPK signaling and reversal of mTOR-Dependent MDR1-associated multidrug resistance by 21 α -methylmelanodiol in lung cancer cells [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0127841
- 13 彭荷玲,李卫,刘宏涌. 多药耐药基因 1 与肿瘤关系的研究进展[J]. 重庆医学, 2014, 43(6): 748-751
- 14 Shen Y, Zhang XY, Chen X, *et al.* Octreotide reverses the resistance of A2780/Paclitaxel ovarian cancer cell line to paclitaxel chemotherapy in vitro[J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(2): 657-662
- 15 文坤明,冷敏,程家平,等. 姜黄素通过抑制 STAT3 通路调控人结肠癌耐奥沙利铂细胞株的耐药性[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(8): 1056-1059

(收稿日期:2017-12-25)

(修回日期:2018-03-09)

IgA 患者肾组织 IL-37 水平变化的研究

陈 志 刘云启 潘立平 金 林

摘 要 **目的** 通过检测 IgA 肾病不同程度肾纤维化患者肾组织 IL-37、STAT3 的表达,初步探讨 IL-37 在肾组织的表达情况及其与肾间质纤维化程度以及临床特征之间的相关关系。**方法** 根据肾纤维化的程度将 37 例 IgA 肾病患者分为实验组,5 例肾脏良性肿瘤切除后远离肿瘤部位的肾组织作为对照组。实时定量 PCR 检测各组肾组织 IL-37 以及 STAT3 基因的表达,免疫组化检测各组肾组织 IL-37 及 STAT3 蛋白的表达,各组间进行比较,同时进行相关性分析。**结果** 正常肾组织 IL-37 存在初始表达,与对照组比较,实验组肾组织 IL-37 表达明显升高($P < 0.05$),但随着病变程度的加重,IL-37 的表达反而下降。免疫组化检测结果显示,与对照组比较,实验组 STAT3 表达明显增加,且组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。IgA 肾病患者肾组织 IL-37 表达量与肾间质纤维化程度呈负相关($r = -0.433, P = 0.007$);STAT3 的表达量与肾间质纤维化程度呈正相关($r = 0.499, P = 0.001$);实验组 IL-37 的表达量与 STAT3 呈负相关($r = -0.348, P = 0.035$);IL-37 的表达水平与患者 24h 尿蛋白定量呈负相关($P < 0.05$),而与性别、年龄、血肌酐、尿素氮、血浆白蛋白、炎细胞浸润以及临床分期无关($P > 0.05$)。**结论** IgA 肾病患者,随着肾脏病变程度的加重,炎性因子的释放刺激 IL-37 的表达增加,可能参与抑制过度的炎性反应,保护肾组织,本研究提示这种抗炎作用并不是无限制的。IL-37 作为一种炎性保护因子,其变化的水平在一定程度上可提示肾脏病变的严重程度,或可成为肾脏纤维化治疗的新靶点。

关键词 IgA 肾病 IL-37 STAT3

中图分类号 R692

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.11.043

Exploratory Study on the IL-37 Changes in the Nephridial Tissue of IgA Nephrosis Chen Zhi, Liu Yunqi, Pan Liping, *et al.* The Affilia-

作者单位:256600 滨州医学院附属医院肾内科

通讯作者:刘云启,教授,硕士生导师,电子信箱:liuyunqi@medmail.com.cn