

浅蓝菌素对人胰腺癌细胞株 BXPC-3 的影响及机制

许乐乐 许春芳

【摘要】 目的 研究脂肪酸合酶(FAS)抑制剂浅蓝菌素(Cer)对胰腺癌 BXPC-3 细胞体外生长和凋亡的影响,并初步探讨可能的作用机制。方法 采用不同浓度(0、2.5、5、10、20、40 $\mu\text{g/ml}$) Cer 处理 BXPC-3,细胞增殖与毒性检测法(CCK8)检测 OD 值,计算对照组和各实验组的抑制率,并计算 Cer IC50;取 Cer 浓度为 0、5、10、20 $\mu\text{g/ml}$ 处理 BXPC-3 细胞后进行流式细胞术及 Annexin V/PI 早期凋亡检测细胞凋亡率和细胞周期的变化;反转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测 FAS mRNA、Bcl-2 mRNA、Bax mRNA 表达水平的变化;免疫印迹法(Western blot)检测细胞凋亡因子 Bcl-2、Bax 蛋白表达情况。结果 (1) Cer 可明显抑制 BXPC-3 细胞的生长,并随着浓度的增加和作用时间的延长而明显增强($P<0.05$)。(2) BXPC-3 细胞经 Cer 作用 48 h 后,细胞周期 S 期比例上升,G2 期细胞比例下降($P<0.05$)。细胞有明显凋亡,以早期凋亡为主。(3) BXPC-3 细胞经 Cer 作用 48 h 后,FAS mRNA、Bcl-2 mRNA 的表达呈浓度依赖性下降,Bax mRNA 呈浓度依赖性上升,各浓度组与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。(4) Cer 作用于 BXPC-3 细胞 48 h 可使细胞中的 Bcl-2 蛋白表达下降,Bax 蛋白表达升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 Cer 以时间、浓度依赖方式抑制胰腺癌 BXPC-3 细胞的生长,其机制可能与调控细胞凋亡相关基因 Bcl-2、Bax 的表达、阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡有关。

【关键词】 胰腺肿瘤; 变蓝菌素; bcl-2 相关 X 蛋白质; Bcl-2

Effect and mechanism of cerulenin on human pancreatic carcinoma cell line BXPC-3 XU Le-le, XU Chun-fang. Department of ICU, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 215006, China
Corresponding author: XU Chun-fang, Email: xcf601@163.com

【Abstract】 Objective To study the effect of Cerulenin on the growth and apoptosis of human pancreatic cancer cell line BXPC-3 *in vitro* and explore its possible mechanisms. **Methods** The growth of pancreatic cancer cell BXPC-3 treated by different concentrations of Cerulenin(0,2.5,5,10,20,40 $\mu\text{g/ml}$) was evaluated by CCK8 assay and inhibition ratios were calculated in all groups and relative IC50 of Cerulenin were worked out by calculation; Using different concentrations of Cerulenin(0,5,10,20 $\mu\text{g/ml}$) to treat BXPC-3, the apoptosis ratios and cell cycle shift were detected by flow cytometry and Annexin V/PI; and the expression of FAS mRNA, Bcl-2 mRNA and Bax mRNA were detected by RT-PCR; Bcl-2, Bax proteins were detected by Western blot *in vitro*. **Results** (1) Cerulenin could significantly inhibit the growth of the human pancreatic cancer cell line BXPC-3, and the inhibitory effect had dose- and time- dependence ($P<0.05$). (2) The early stage of apoptosis and cyclomorphosis of BXPC-3 cells was detected after they were incubated with cerulenin for 48 hours. With the increase of Cer concentration, the ratio of S phase increased and ratio of G2 phase declined homologously ($P<0.05$). Apparently, the apoptosis rate was positively correlated to Cer concentration. (3) The expression of FAS mRNA and Bcl-2 mRNA were decreased with concentration-dependence after BXPC-3 cells were incubated 48 hours with Cer, but the expression of Bax mRNA was increased. Comparisons of all Cer groups and control group have significant difference ($P<0.05$). (4) The protein level of Bcl-2 was down-regulated and that of Bax was up-regulated significantly after BXPC-3 cells were incubated with Cer for 48 hours ($P<0.05$). **Conclusion** Cerulenin could inhibit the growth of human pancreatic cancer cell line BXPC-3 in a dose-and-time dependent manner, and its mechanisms may directly inhibit tumor cells to proliferate and arrest cell cycle in S stage, and induce early apoptosis.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.19.045

基金项目: 苏州市社会发展项目(SYS201115)

作者单位: 215006 江苏省, 苏州市立医院本部重症医学科(许乐乐); 苏州大学附属第一医院消化内科(许春芳)

通讯作者: 许春芳, Email: xcf601@163.com

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Cerulenin; bcl-2-Associated X Protein; Bcl-2

胰腺癌是一种预后极差的恶性肿瘤,5年生存率仅为1%~4%,而80%~85%的患者发现时已属晚期,错过手术时机,指南推荐的吉西他滨对提高疗效、改善生活质量有一定优势,但总生存时间约10个月,中位生存时间约6个月。因此,寻找一种高效低毒的化疗药物具有十分重要的意义。研究发现脂肪酸合酶(FAS)抑制剂浅蓝菌素(Cer)能够有效地抑制肿瘤细胞的生长和增殖,诱导肿瘤细胞的凋亡,成为肿瘤防治研究中的热点。经文献调研与检索,国内外对Cer抗肿瘤研究侧重于除胰腺癌以外的肿瘤及Cer与其他抗肿瘤药物协同治疗肿瘤的研究。而Cer对胰腺癌生物学的影响及机制国内外尚未见到相关报道。本实验采用体外干预的方法,观察不同浓度Cer对BXP-3细胞生长抑制及凋亡的影响,并通过相关凋亡蛋白的检测初步探讨Cer可能的作用机制。

材料与方法

一、实验材料

人胰腺癌BXP-3细胞株由第二军医大学附属长海医院馈赠。Cer购于美国Sigma公司(批号C2389),-20℃保存,实验前用二甲基亚砜(DMSO)稀释成50 mg/ml(DMSO浓度<0.1%),含10%胎牛血清的1640培养液稀释成所需要的浓度。RPMI-1640培养基购自美国Gibco公司,4℃冰箱保存。细胞增殖/毒性检测试剂盒CCK8购自日本同仁公司。Annexin V-FITC细胞凋亡试剂盒购自Molecular Probes公司。Trizol液购自Invitrogen公司。随机引物由上海生物工程合成。体外反转录试剂盒购自Fermentas公司。PCR所用试剂均购自TaKaRa。Bcl-2、Bax一抗(兔抗人抗体)购自EPITMICE公司。 β -actin鼠单克隆抗体、二抗(羊抗兔、羊抗鼠)、BCA蛋白浓度测定试剂盒、细胞周期与凋亡检测试剂盒购自碧云天生物技术研究所。ECL发光液购自美国Pierce公司。

二、Cell Counting Kit-8 (CCK-8) 细胞增殖-毒性检测

将BXP-3细胞按每孔 1×10^4 个接种于96孔板中,常规培养24 h细胞完全贴壁后,弃去原培养基,实验组每孔加入不同终浓度(Cer 2.5、5、10、20、Cer 40 μ g/ml)的Cer培养液200 μ l,对照组不加药,加入实验组等体积的培养液,DMSO对照组加入含有0.1% DMSO的培养液200 μ l,每组设3个复孔,培养24、48、72 h后,分别加入10 μ l的CCK8轻轻晃匀,37℃孵育1~4 h,应用BIOLISA酶标仪检测450 nm

处吸光度值(absorbance, A值),计算细胞生存率(survival rate, SR)及抑制率(inhibitory rate, IR), $SR = \text{实验孔 A 值} / \text{对照孔 A 值} \times 100\%$, $IR = (\text{对照孔 A 值} - \text{实验孔 A 值}) / \text{对照孔 A 值} \times 100\%$ 。实验重复3次。

三、流式细胞仪分析细胞周期及 Annexin V-FITC 早期凋亡检测

用0、5、10、20 μ g/ml的Cer作用于BXP-3细胞48 h,收集细胞后70%预冷乙醇固定4℃冰箱过夜,冰PBS清洗后加入碘化丙啶染色液(PI)500 μ l,37℃避光温浴染色30 min,采用BIOLISA流式细胞仪对样品进行检测,激发波长488 nm,用Cell Quest分析细胞周期;用不含EDTA的胰酶消化收集细胞,2000 r/min离心5 min,PBS洗涤2次,加入 $1 \times$ Binding Buffer 500 μ l,加入5 μ l Annexin V-FITC混匀后加入1 μ l PI(100 μ g/ml),混匀,室温、避光、反应5~15 min,于流式细胞仪检测分析细胞凋亡情况。实验重复三次。

四、RT-PCR 检测 FAS mRNA、Bcl-2 mRNA、Bax mRNA 的表达

用0、5、10、20 μ g/ml的Cer作用于BXP-3细胞48 h后,收集 4×10^6 个细胞用Trizol法提取总RNA。以紫外分光光度仪检测所抽提RNA的浓度和纯度,各组吸光度A260/A280均大于1.8,小于2.2。反转录反应总体系为20 μ l,含总RNA 2 μ g,随机引物1 μ l,dNTP 2 μ l,RNase抑制剂1 μ l,M-MuLV反转录酶1 μ l,65℃反应5 min,42℃水浴60 min,70℃水浴5 min灭活反转录酶。PCR总体系为25 μ l,包括上述反转录产物2 μ l,PCRMix 12.5 μ l,目的基因或内参照基因上、下游引物各0.5 μ l。PCR参数:95℃ 5 min;95℃ 30 s,59~61℃ 30 s,72℃ 38 s,30个循环;72℃ 8 min,4℃ Pause(FAS、 β -actin、Bax、Bcl-2退火温度为59℃)。PCR产物经2%琼脂糖凝胶电泳,80 V 30 min后,紫外成像系统观察,拍照。通过凝胶成像系统测定的目的条带与 β -actin的灰度值,将目的条带的灰度值与 β -actin的灰度值相比得到的比值即为相对灰度比。实验重复三次。引物序列见表1。

五、Western blot 检测 Bcl-2、Bax 蛋白表达

取对照组、Cer 5、10、20 μ g/ml组 1×10^6 个细胞,提取总蛋白。测定各组蛋白浓度,取20 μ g蛋白质经聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)、转膜、封闭、孵一抗、二抗[Bcl-2、Bax一抗(兔抗人抗体、浓度1:1000)]。 β -actin鼠单克隆抗体、二抗(羊抗兔、羊抗鼠)浓度1:1000,最后ECL发光,X线曝光、显

表1 引物序列

引物名称	P1 上游	P2 下游	大小(bp)
FAS	5'-GGTCTTGAGAGATGGCTTGC-3'	5'-AATTGGCAAAGCCGTAGTTG-3'	196
Bax	5'-GCGTCCACCAAGAAGCTGA-3'	5'-ACCACCCTGGTCTTGGATCC-3'	312
Bcl-2	5'-CAGCTGCACCTGACGCCCTT-3'	5'-GCCTCCGTTATCCTGGATCC-3'	231
β-actin	5'-AGCGGAAATCGTGCCTG-3'	5'-CAGGGTACATGGTGGTGCC-3'	308

影和定影。通过凝胶成像系统测定目的条带与 β-actin 的灰度值。实验重复三次。

六、统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 统计采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 法; 计数资料、率的比较采用卡方检验。P<0.05 差异有统计学意义。

结 果

1. Cer 对人胰腺癌 BXPC-3 细胞生长的影响: 不同浓度的 Cer 均能抑制 BXPC-3 的生长, 且随 Cer 浓度的增加抑制作用增强, 并且随着作用时间的延长, 细胞抑制作用明显增强(表 2, 图 1)。对照组和 DMSO 组各时间点比较差异均无统计学意义, 各实验组在各时间点与对照组比较差异均有统计学意义 ($F_{24h} = 1032.341, F_{48h} = 62.549, F_{72h} = 502.401, P$ 均<0.05)。各实验组在 72 h 与 48、24 h 比较, 抑制率差异有统计学意义 ($F_{2.5} = 5.966, F_5 = 5.966, F_{10} = 234.995, F_{20} = 265.53, F_{40} = 16.553, P$ 均<0.05)。结果表明在一定浓度和时间内 Cer 对胰腺癌 BXPC-3 细胞生长的影响存在时间-剂量依赖性。根据 IC50 计算软件计算得 48 h 抑制 50% BXPC-3 细胞数 Cer 的最佳浓度约为 10 μg/ml。

表2 Cer 对 BXPC-3 细胞的抑制率 (% , $\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	24 h 抑制率	48 h 抑制率	72 h 抑制率
对照组	—	—	—
DMSO	0.58±1.24	0.16±0.39	0.38±0.65
Cer 2.5 μg/ml	16.50±1.94 ^a	21.04±1.18 ^a	33.59±0.37 ^{afg}
Cer 5 μg/ml	25.67±1.37 ^{ab}	29.16±0.64 ^a	55.53±1.64 ^{abfg}
Cer 10 μg/ml	33.43±0.29 ^{abc}	59.87±1.25 ^{abcf}	80.01±0.75 ^{abcfg}
Cer 20 μg/ml	59.61±0.65 ^{abcd}	70.85±0.68 ^{abcf}	93.11±0.12 ^{abcdfg}
Cer 40 μg/ml	72.71±1.04 ^{abcde}	78.69±0.31 ^{abcd}	94.62±0.76 ^{abcdfg}

注: 与对照组相比, ^aP<0.05; 与 Cer 2.5 μg/ml 组相比, ^bP<0.05; 与 Cer 5 μg/ml 组相比, ^cP<0.05; 与 Cer 10 μg/ml 组相比, ^dP<0.05; 与 Cer 20 μg/ml 组相比, ^eP<0.05; 与 24 h 相比, ^fP<0.05; 与 48 h 相比, ^gP<0.05

2. 流式细胞仪分析细胞周期结果: 与对照组比较, 随 Cer 浓度升高, BXPC-3 细胞周期分布发生明显改变, 表现为 S 期细胞增多, 阻滞 S 期细胞进入 G2 期, 各组与对照组比较差异有统计学意义 ($F_{G2} = 340.69,$

$F_S = 1233.202, P$ 均<0.05) (表 3, 图 2)。

表3 不同浓度浅蓝菌素对 BXPC-3 细胞周期的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	G1 期	G2 期	S 期
对照组	56.51±2.86	40.06±0.76	4.07±1.21
Cer 5 μg/ml	54.39±1.66	30.05±0.83 ^a	15.89±0.71 ^a
Cer 10 μg/ml	50.61±0.77	23.67±1.89 ^{ab}	26.78±0.88 ^{ab}
Cer 20 μg/ml	49.53±1.56	12.17±0.57 ^{abc}	38.79±0.97 ^{abc}

注: 与对照组相比, ^aP<0.05; 与 Cer 5 μg/ml 组相比, ^bP<0.05, 与 Cer 10 μg/ml 组相比, ^cP<0.05

3. Annexin V /PI 早期凋亡检测结果: Cer 处理 BXPC-3 细胞 48 h, 早期自然凋亡率为 (0.4±0.72)%, 在 5 μg/ml 浓度下为 (13.6±2.04)%, 10 μg/ml 浓度下为 (27.1±3.57)%, 20 μg/ml 浓度下为 (41.9±1.61)%, 各浓度组与对照组之间以及各不同浓度组间比较差异有统计学意义 ($F = 1772.819, P < 0.05$) (图 3)。

4. FAS mRNA、Bcl-2 mRNA、Bax mRNA 基因表达的变化: Cer 作用于 BXPC-3 细胞 48 h 后, FAS mRNA、Bcl-2 mRNA 表达下调, Bax mRNA 基因表达上调, 并呈浓度依赖性(表 4, 图 4), 不同浓度的 Cer 组与正常对照组表达差异有统计学意义 ($F_{FAS} = 371.117, P < 0.01; F_{Bcl-2} = 169.887, P < 0.01; F_{Bax} = 1376.025, P < 0.01; F_{Bcl-2/Bax} = 4291.665, P < 0.01$)。

表4 Cer 干预 BXPC-3 细胞 48 h 后基因表达的变化 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

基因/β-actin	Cer 0 μg/ml	Cer 5 μg/ml	Cer 10 μg/ml	Cer 20 μg/ml
FAS/β-actin	0.83±0.02	0.78±0.006 ^a	0.63±0.01 ^{ab}	0.48±0.08 ^{abc}
Bcl-2/β-actin	0.51±0.02	0.45±0.01 ^a	0.39±0.01 ^{ab}	0.31±0.18 ^{abc}
Bax/β-actin	0.14±0.01	0.22±0.004 ^a	0.29±0.01 ^{ab}	0.47±0.01 ^{abc}
Bcl-2/Bax	3.59±0.05	2.08±0.02 ^a	1.34±0.01 ^{ab}	0.65±0.04 ^{abc}

注: 与 Cer 0 μg/ml 组相比, ^aP<0.05; 与 Cer 5 μg/ml 组相比, ^bP<0.05; 与 Cer 10 μg/ml 组相比, ^cP<0.05

5. Cer 对 BXPC-3 细胞 Bcl-2/Bax 蛋白表达的变化: BXPC-3 细胞经各种浓度 Cer 药物干预, 随药物浓度增加, 各剂量组 Bcl-2 蛋白强度逐渐减弱, 各蛋白组与 β-actin 相对灰度比与对照组比较, 差异有统计学意义 ($F = 112.131, P < 0.01$); 而 Bax 蛋白表达逐渐增强, 各蛋白组与 β-actin 相对灰度比与对照组比较, 差异有统计学意义 ($F = 746.337, P < 0.01$); Bcl-2/Bax

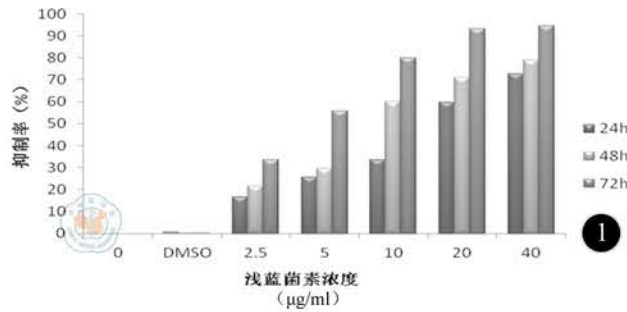


图1 各不同浓度组对BXPC-3细胞生长增殖抑制作用

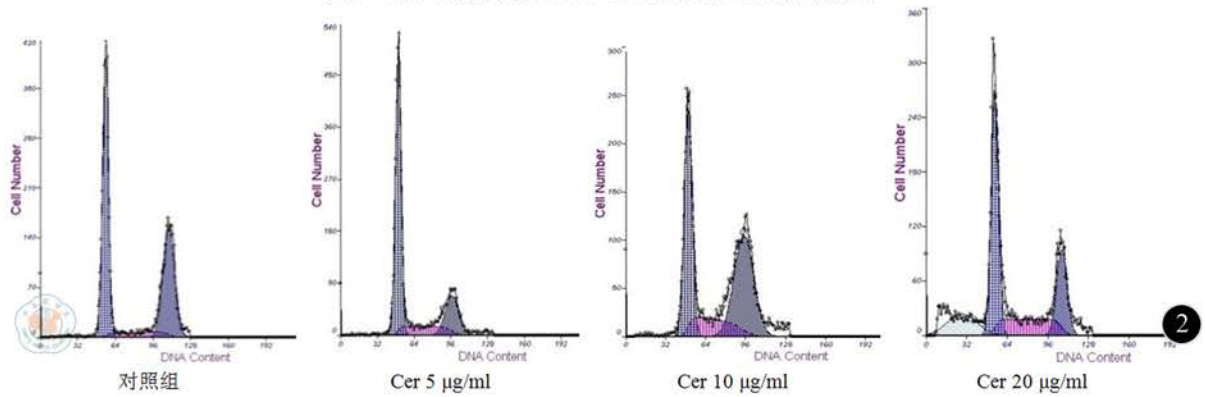


图2 各组BXPC-3细胞周期流式细胞仪检测图

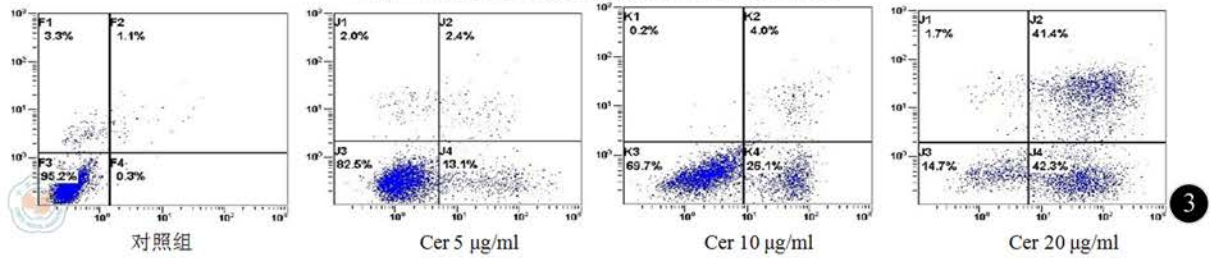


图3 各组BXPC-3细胞的凋亡流式细胞仪检测图。左上象限：许可范围内的检测误差；右上象限：死亡细胞和晚期凋亡细胞；左下象限：正常细胞；右下象限：早期凋亡细胞

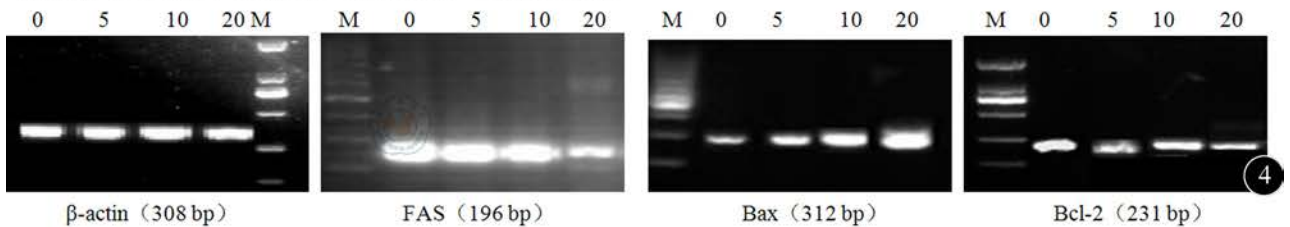


图4 Cer作用48 h后BXPC-3细胞部分基因的表达；DNA Maker为DL2000，0、5、10、20为Cer浓度 (µg/ml)

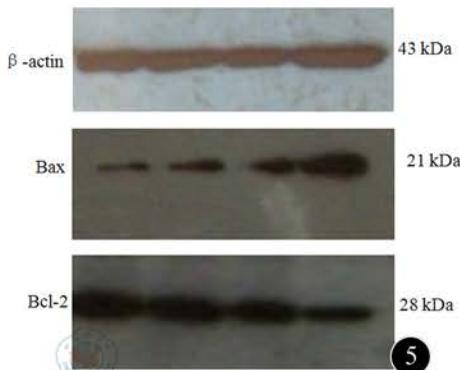


图5 Cer对BXPC-3细胞 Bcl-2、Bax的影响

灰度比值逐渐变小, 各不同浓度组之间差异具有统计学意义 ($F=1161.062$, $P<0.01$) (图5, 表5)。

表5 Cer对BXPC-3细胞Bcl-2、Bax表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	Bcl-2/ β -actin	Bax/ β -actin	Bcl-2/Bax
对照组	0.77 \pm 0.01	0.18 \pm 0.06	4.29 \pm 0.15
Cer 5 μ g/ml	0.60 \pm 0.04 ^a	0.33 \pm 0.01 ^a	1.82 \pm 0.02 ^a
Cer 10 μ g/ml	0.51 \pm 0.04 ^{ab}	0.50 \pm 0.02 ^{ab}	1.01 \pm 0.08 ^{ab}
Cer 20 μ g/ml	0.33 \pm 0.01 ^{abc}	0.86 \pm 0.01 ^{abc}	0.38 \pm 0.05 ^{abc}

注: 与对照组相比, ^a $P<0.05$; 与 Cer 5 μ g/ml 组相比, ^b $P<0.05$; 与 Cer 10 μ g/ml 组相比, ^c $P<0.05$ 。

讨 论

胰腺癌发病率和病死率位居全部恶性肿瘤的前十位。目前治疗以手术为主, 但由于其发病隐匿, 有手术机会的患者仅 10%, 大部分患者仍要靠化疗来延长生存期, 吉西他滨是目前临床用于胰腺癌的主要化疗药物, 对提高疗效、改善生活质量有一定优势, 但生存期的延长及总生存率的升高并不显著^[1]。因此, 优化胰腺癌的化疗方案, 有效提高胰腺癌的治疗效果, 具有十分重要的意义。

本实验发现在胰腺癌细胞株中 FAS 高表达, FAS 是脂肪酸生物合成过程中将小分子碳单位聚合成链脂肪酸的关键酶。研究发现: FAS 在肿瘤组织中高表达而在正常组织中不表达或低表达, 在人体组织中除肝脏、子宫内膜、乳腺组织中 FAS 含量较高外, 其他组织中的含量均较低, 而在许多肿瘤如乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌、大肠癌、卵巢癌、黑色素瘤、眼癌、多发性骨髓瘤、神经性鞘瘤^[2-7]中都发现 FAS 的高度表达。Witkiewicz 等^[8]发现: 在胰腺癌组织中 FAS 水平也显著升高, 并与胰腺癌的预后成负相关, 这与本实验是相符的。

大量体外实验显示, Cer 对多种良恶性肿瘤细胞(如乳腺癌 MCF-7 细胞株、恶性黑色素瘤细胞株、前列腺癌、肺癌等)有显著的抑制作用, 其作用具有浓度、时间依赖性。一些体内试验表明单独使用药理浓度的 Cer 可以加速荷瘤鼠胃肿瘤细胞的凋亡, 提高存活率^[9]。本实验结果表明: Cer 对肿瘤细胞的增殖抑制率随着剂量的增加依次递增, 且随作用时间的延长, 其抑制作用也进一步增强, 提示在上述浓度下 Cer 对 BXPC-3 细胞在体外具有明显的抑制作用, 呈时间-剂量依赖性。

细胞周期是指细胞从前一次分裂结束到下一次分裂结束为止的活动过程, 分为间期与分裂期两个阶段。间期包括 G1、S、G2 期, 根据流式细胞仪分析, Cer

作用于体外培养的胰腺癌细胞 48 h 后, 可将肿瘤细胞周期明显阻滞于 S 期, 且随着浓度的升高, S 期细胞比例逐渐增多, 呈剂量依赖性。国内王炜琴等^[10]用 Cer 20 μ g/ml 处理人多发性骨髓瘤细胞, DNA 合成阻滞在 S 期, 并可促进 U266 细胞早期凋亡, 这与本实验是相吻合的。

细胞凋亡与恶性肿瘤的发生发展有着密切关系, 诱导细胞凋亡有望影响肿瘤细胞生物学行为和控制肿瘤生长。本实验结果显示 Cer 作用 BXPC-3 细胞后, 细胞早期凋亡率增加, 提示 Cer 抑制细胞增殖可能与细胞凋亡有关, 这也与 Zhou 等研究证实的 Cer 可诱导肿瘤细胞凋亡抑制肿瘤细胞生长相一致。

Bcl-2 是最主要的细胞凋亡抑制基因, 它是通过抵抗多种形式的细胞死亡, 延长细胞寿命, 使细胞数目累积增多促进肿瘤的形成^[11]。Bax 是最主要的细胞凋亡促进基因^[12], 主要是通过对抗 Bcl-2 抑制细胞凋亡的作用。已知许多化疗药物的敏感性与细胞凋亡相关基因 Bcl-2 及线粒体的功能状态有关, 化疗药物可通过调节 Bcl-2/Bax 的比值、细胞氧化还原状态、胞质 Ca^{2+} 水平等来改变线粒体膜的完整性, 诱发线粒体的膜通道开放, 膜完整性丧失, 细胞色素 C、核酸内切酶释放入胞浆, 活化的半胱天冬酶触发酶级联反应, 最后激活其效应器酶(通常为 Caspase3), 最终引起染色体的断裂、细胞凋亡。本实验研究采用 RT-PCR 和 Western blot 分析 Bcl-2 及 Bax mRNA 和蛋白, 其结果发现: 对照组 Bcl-2 蛋白为强阳性表达, Bax 蛋白仅微弱表达, 细胞经 Cer 干预后, Bcl-2 mRNA 和蛋白表达强度依次明显降低, 条带逐渐变淡; 而 Bax mRNA 及蛋白表达明显增强, 条带逐渐加深。各组 mRNA 及蛋白与对照组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。说明 Cer 可使 BXPC-3 细胞中 Bcl-2 蛋白表达下调, Bax 蛋白表达上调, 通过影响 Bcl-2/Bax 的比值来促进肿瘤细胞凋亡, 从而阻止肿瘤细胞的发生、发展。

综上所述, Cer 能抑制肿瘤细胞 BXPC-3 生长、增殖, 同时通过凋亡相关因子 Bax、Bcl-2 参与其凋亡的调节, 诱导肿瘤细胞的凋亡, 但具体的机制仍有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Brennan MF, Murray T, Xu J. Adjuvant therapy following resection for pancreatic adenocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*, 2004, 13: 555-566.
- [2] Ookhtens M, Kannan R, Lyon I, et al. Liver and adipose tissue contributions to newly formed fatty acids in an ascites tumor. *Am J Physiol*, 1984, 247: 146-153.
- [3] Uddin S, Jehan Z, Ahmed M, et al. Overexpression of fatty acid synthase in Middle Eastern epithelial ovarian carcinoma activates AKT and Its inhibition potentiates cisplatin-induced apoptosis. *Mol Med*, 2011, 17: 635-645.

- [4] Lawrence DS, Zilfou JT, Smith CD, et al. Structure-activity studies of cerulenin analogues as protein palmitoylation inhibitors. *J Med Chem*, 1999, 42: 4932-4941.
- [5] Orita H, Coulter J, Lemmon C, et al. Selective inhibition of fatty acid synthase for lung cancer treatment. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 7139-7145.
- [6] Orita H, Coulter J, Tully E, et al. Inhibiting fatty acid synthase for chemoprevention of chemically induced lung tumors. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 2458-2464.
- [7] Okawa Y, Hideshima T, Ikeda H, et al. Fatty acid synthase is a novel therapeutic target in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 2008, 141: 659-671.
- [8] Witkiewicz AK, Nguyen KH, Dasgupta A, et al. Co-expression of fatty acid synthase and caveolin-1 in pancreatic ductal adenocarcinoma: implications for tumor progression and clinical outcome. *Cell Cycle*, 2008, 7: 3021-3025.
- [9] Dowling S, Cox J, Cenedella RJ. Inhibition of fatty acid synthase by orlistat accelerates gastric tumor cell apoptosis in culture and increases survival rates in gastric tumor bearing mice in vivo. *Lipids*, 2009, 44: 489-498.
- [10] 王炜琴, 赵小英, 徐根波, 等. 脂肪酸合成酶抑制剂抑制人多发性骨髓瘤细胞增殖及诱导其凋亡的研究. *中华血液学杂志*, 2006, 27: 675-677.
- [11] 刘苗, 董春燕, 李兆申, 等. S100PmRNA 在胰腺癌中的表达及其意义. *胰腺病学*, 2006, 6: 230-232.
- [12] Wang WQ, Zhao XY, Brody JR, et al. Increased fatty acid synthase as a potential therapeutic target in multiple myeloma. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2008, 9: 441-447.

(收稿日期: 2013-08-12)
(本文编辑: 戚红丹)

许乐乐, 许春芳. 浅蓝菌素对人胰腺癌细胞株 BXPc-3 的影响及机制 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (19): 8739-8744.

