

· 基础研究 ·

前列腺癌PC-3多西紫杉醇耐药细胞株的蛋白组学分析*

马伟明 萧 畔 俎树禄 马天加 周春文 张怀强

摘要 目的:比较前列腺癌PC-3细胞株对多西紫杉醇(docetaxel)耐药前后的蛋白质差异性表达,了解前列腺癌PC-3细胞株耐药性产生机制。**方法:**利用逐渐加量的方式培养前列腺癌PC-3多西紫杉醇耐药细胞株,利用双向荧光差异凝胶电泳(DIGE)定量筛选PC-3细胞敏感株与耐药株的差异蛋白,并用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术(MALDI-TOF/TOF-MS)对差异位点蛋白进行成分鉴定。**结果:**利用DIGE结合MALDI-TOF/TOF-MS质谱技术分析,PC-3细胞耐药株较敏感株成功分离出49种差异表达蛋白质,29种表达上调,20种表达下调。其中ATP synthase、Galectin-1等参与肿瘤血管的生成,Calreticulin、Cathepsin D、Cofilin-1蛋白参与肿瘤的转移;78 kDa glucose-regulated protein(GRP78)、Microtubule-associated protein-6等参与肿瘤的耐药性调节。**结论:**人前列腺癌PC-3细胞株多西紫杉醇耐药前后存在蛋白质的差异性表达,为进一步发现前列腺癌转移及耐药性的分子机制以及晚期激素非依赖性前列腺癌的靶向药物治疗提供实验依据。

关键词 多西紫杉醇 PC-3细胞 耐药性 蛋白质组学

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.21.010

Evaluation of Docetaxel-sensitive and Docetaxel-resistant Proteome in PC-3 Cells

Weiming MA, Pan XIAO, Shulu ZU, Tianjia MA, Chunwen ZHOU, Huaiqiang ZHANG

Correspondence to: Huaiqiang Zhang; E-mail: zhqmlhome@yahoo.com.cn

Department of Urinary Surgery, The Second Hospital of Shandong University, Ji'nan 250033, China

This work was supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (Grant No. Z2007C07)

Abstract Objective: This study aims to evaluate docetaxel-sensitive and docetaxel-resistant proteome in PC-3 prostatic cancer cells, as well as the molecular mechanisms of the docetaxel-resistant PC-3 cells. **Methods:** Docetaxel-resistant PC-3 cells were cultured by a dose escalation of docetaxel. The global profiling of the protein expression was investigated through the docetaxel-sensitivity and drug resistance of PC-3 cells using 2-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis, matrix-assisted laser desorption, or ionization time-of-flight mass spectrometry. **Results:** Compared with docetaxel-sensitive PC-3 cells, 49 more differential proteins were found in the docetaxel-resistant PC-3 cells after performing the DIGE and MALDI-TOF-TOF examinations. The expression of 29 proteins was up-regulated, whereas that of 20 proteins was down-regulated. Among these proteins, ATP synthase and galectin-1 contributed to the formation of tumor vessels, whereas Calreticulin, Cathepsin D, and Cofilin contributed to tumor metastasis. Moreover, the 78 kDa glucose-regulated protein (GRP78) and microtubule-associated protein-6 were involved in the drug-resistance regulation of the tumor. **Conclusion:** A proteomic differential expression was observed between docetaxel-sensitive and docetaxel-resistant PC-3 cells. This finding will be helpful in understanding further the molecular mechanisms of prostate cancer invasion and drug resistance to provide new experimental evidence for the drug therapy of advanced androgen-independent prostate cancer.

Keywords Docetaxel; PC-3 cells; Drug resistance; Proteomics

前列腺癌是欧美国家男性中最常见的肿瘤,也是男性肿瘤中的第二大致死病因。晚期前列腺癌起初对雄激素去势治疗敏感有效,但通常会进展成为一种激素非依赖的状态。而大部分激素非依赖前列腺癌患者易出现骨转移。2004年,美国食品与药物管理机构(FAD)通过两次Ⅲ期随机试验分析,证实多

西紫杉醇单用或者联合其他化疗药物治疗转移性、激素非依赖性前列腺癌患者有效,能够延长患者的生存时间,特别能够改善骨转移患者的临床症状^[1]。然而,伴随着前列腺癌激素非依赖的产生,多西紫杉醇耐药性也是最常见。为了更加直观的从蛋白质水平上认识多西紫杉醇对前列腺癌细胞的作用机

作者单位:山东大学第二医院泌尿外科(济南市250033)

*本文课题受山东省自然科学基金项目(编号:Z2007C07)资助

通信作者:张怀强 zhqmlhome@yahoo.com.cn

制,本研究培养了前列腺癌激素非依赖PC-3细胞株,诱导其对多西紫杉醇耐药,然后对耐药株细胞蛋白质进行蛋白质组学分析,发现前列腺癌PC-3细胞株中与多西紫杉醇耐药高度相关的蛋白质。

1 材料与方法

1.1 建立PC-3耐药细胞株

前列腺癌PC-3细胞购自中科院上海细胞所细胞库,接种于DMEM高糖培养基,加入10%的胎牛血清。培养条件:37°C、5%CO₂。每隔2~3 d更换培养液。0.25%胰酶消化,传代。通过逐渐增量(dose escalation)的方法建立PC-3耐药细胞株(PC-3R)。

1.2 方法

1.2.1 DIGE技术定量比较Docetaxel敏感株PC-3和耐药株PC-3R蛋白表达谱的差异 常规收集PC-3和PC-3R细胞各 1×10^7 个,裂解液(30mM Tris, 7M Urea, 2M Thiourea, 4%CHAPS)处理细胞提取蛋白,配置Cydye储液和工作液,2 nmol Cydye试剂中分别加入2 μ L DMF溶液,混匀;采用Imagequant试剂盒,对蛋白溶液进行定量;制备各个样品的等量混合液作为内标,取50 μ g内标样品加入1 μ L Cy2工作液,各个样品分别取50 μ g标记Cy3或Cy5。将Cy2、Cy3和Cy5标记的样品混合,加入水化液,在24 cm 3~10NL胶条上按常规2-DE方法进行IEF和SDS-PAGE;电泳完毕后,采用Typhoon trio扫描仪进行激光共聚焦扫描,发射和采集波长分别为488/520, 532/580, 633/

670 nm;采用DeCyder 2D v6.5差异分析软件进行数据分析,定义差异位点;采用考马斯亮蓝R350法对DIGE凝胶进行复染,切取差异位点进行质谱鉴定。

1.2.2 差异位点的质谱鉴定 切取差异位点胶块,水洗脱色后加入10 μ L蛋白测序级胰酶(10 μ L/mL溶于25 mM NH₄HCO₃中,购自Promega公司)进行酶解。采用ABI4700串联飞行质谱进行差异位点的成分鉴定。鉴定采用反射模式进行PMF图谱采集,激光强度4 500 Hz, M/Z范围800~3 500,以Angiotensin I, Glu1-Fibrinopeptide B, ACTH (clip1-17)和ACTH (clip18-39)为标准品进行校正。对PMF质谱的peaklist滤过胰酶峰和角蛋白峰后,采用Mascot软件进行蛋白ID检索。

2 结果

2.1 PC-3耐药细胞株(PC-3R)的建立

PC-3R细胞株的Docetaxel IC₅₀为敏感株PC-3的7倍。

2.2 DIGE技术分析PC-3细胞耐药株和敏感株的蛋白表达谱差异

采用DIGE技术定量比较PC-3耐药株和PC-3敏感株的蛋白表达谱差异。DIGE实验按常规标准,重复两次,并进行荧光交叉标记,表达量(volume ratio)差异大于2倍的位点定义为差异位点。DIGE技术分析结果见图1,2。

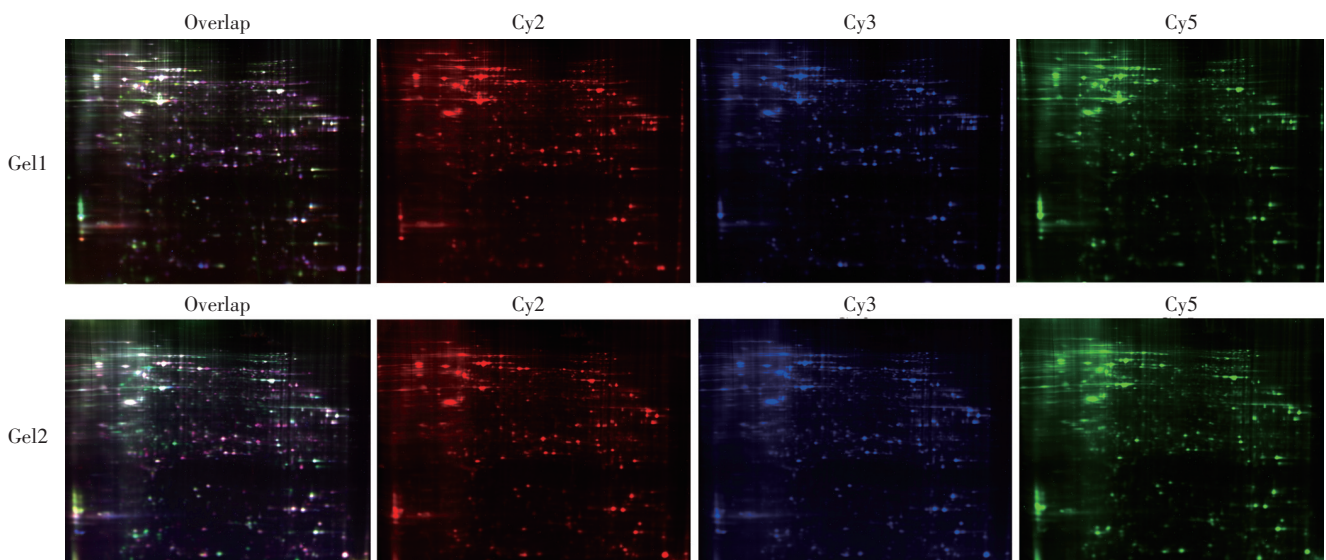


图1 前列腺癌PC-3细胞多西紫杉醇耐药前后差异蛋白质表达荧光标记

Figure 1 Fluorescence profiles of the differentially expressed proteins in docetaxel-sensitive and docetaxel-resistant PC-3 cells of human prostatic cancer cells

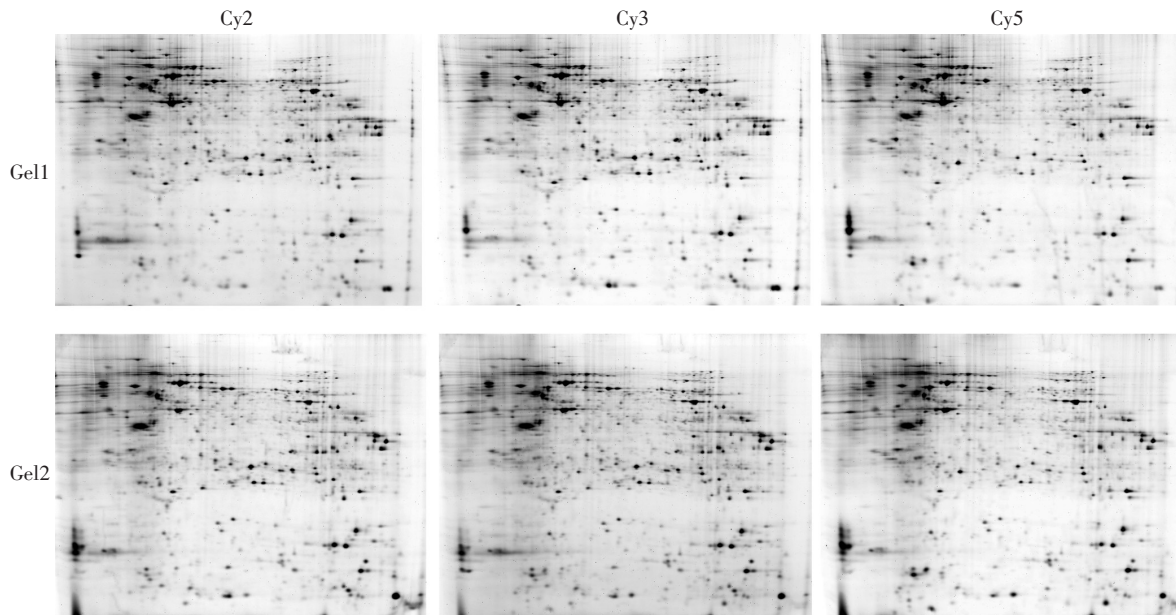


图2 前列腺癌PC-3细胞多西紫杉醇耐药前后差异蛋白质表达的双向凝胶电泳

Figure 2 Two-dimensional gel electrophoresis of the differentially expressed proteins in docetaxel-sensitive and docetaxel-resistant PC-3 cells of human prostatic cancer cells

2.3 经MALDI-TOF/TOF-MS质谱分析鉴定的差异位点

49个差异位点中29个在PC-3耐药株中表达上调,20个在PC-3敏感株中表达下调。差异表达蛋白包括上调和下调蛋白的数据库ID、蛋白名称、分子量、等电点、表达量变化和Mascot得分结果(表1,2)。

2.4 对分析的差异性蛋白进行功能分类

对分离出的49种差异蛋白质进行功能分类。发

现主要参与:细胞之间的黏附、能量代谢、催化活性调节、免疫逃逸与耐药性调节、信号转导、与结构分子活性有关、酶活性的调节与降解、转录活性调节、翻译活性调节;其中ATP synthase、Galectin-1等参与肿瘤血管的生成,Calreticulin、Cathepsin D、Cofilin-1蛋白参与肿瘤的转移;GRP78、Microtubule-associated protein-6等参与肿瘤的耐药性调节。

表1 多西紫杉醇耐药后PC-3细胞表达上调的蛋白质

Table 1 Up-regulated proteins in docetaxel-resistant PC-3 cells

| 数据库ID | 蛋白名称 | 分子量(Da) | 等电点 | 表达差异倍数 | Mascot得分 | 序列覆盖率(%) |
|--------|-----------------|---------|------|--------|----------|----------|
| P05387 | 酸性核糖体蛋白P2 | 11 658 | 4.42 | 6.84 | 74 | 52 |
| P11021 | 葡萄糖调节蛋白78 | 72 402 | 5.07 | 3.86 | 367 | 55 |
| P25705 | ATP合酶 | 59 828 | 9.16 | 2.78 | 146 | 28 |
| P27797 | 钙网蛋白 | 48 283 | 4.29 | 5.88 | 145 | 45 |
| P07339 | 组织蛋白D | 45 037 | 6.10 | 14.11 | 78 | 27 |
| O00299 | 电压-门控氯离子通道蛋白1 | 27 248 | 5.09 | 5.93 | 66 | 28 |
| P23528 | 丝切蛋白 | 18 719 | 8.22 | 3.09 | 100 | 62 |
| Q07021 | 补体结合蛋白 | 31 742 | 4.74 | 5.47 | 84 | 40 |
| P12277 | 肌酸激酶B | 42 902 | 5.34 | 3.74 | 225 | 58 |
| P14625 | 94KD葡萄糖调节蛋白前体蛋白 | 92 696 | 4.76 | 3.41 | 106 | 21 |
| P04075 | 果糖磷酸氢盐醛缩酶A | 39 851 | 8.30 | 2.75 | 136 | 42 |
| P07954 | 线粒体延胡索酸水化酶 | 54 773 | 8.85 | 15.41 | 165 | 51 |
| P09382 | 半乳糖凝集素-1 | 15 048 | 5.34 | 2.28 | 108 | 55 |
| Q15181 | 无机焦磷酸化酶 | 33 095 | 5.54 | 5.21 | 239 | 82 |
| Q96JE9 | 微管相关蛋白-6 | 86 680 | 9.20 | 5.90 | 57 | 9 |
| P30041 | 过氧化物酶还原蛋白-6 | 25 133 | 6.00 | 2.87 | 156 | 51 |

(续表1)

| 数据库ID | 蛋白名称 | 分子量(Da) | 等电点 | 表达差异倍数 | Mascot得分 | 序列覆盖率(%) |
|--------|-------------------|---------|------|--------|----------|----------|
| P30086 | 磷脂酰乙醇胺结合蛋白-1 | 21 158 | 7.01 | 2.22 | 146 | 74 |
| P18669 | 磷酸甘油酸变位酶-1 | 28 900 | 6.67 | 3.82 | 139 | 55 |
| P07737 | 前纤维蛋白-1 | 15 216 | 8.44 | 3.32 | 86 | 50 |
| P35232 | PHB蛋白 | 29 843 | 5.57 | 3.88 | 199 | 65 |
| Q99497 | DJ-1蛋白 | 20 050 | 6.33 | 3.53 | 178 | 78 |
| P31949 | S100-A11蛋白(钙结合蛋白) | 11 847 | 6.56 | 2.41 | 57 | 43 |
| Q5TCZ1 | SH3和二苯基含蛋白2A | 125 897 | 9.01 | 2.10 | 56 | 8 |
| Q9NR45 | 唾液酸合成酶 | 40 738 | 6.29 | 11.96 | 64 | 19 |
| P13693 | TCTP蛋白(翻译控制的肿瘤蛋白) | 19 697 | 4.84 | 9.49 | 60 | 30 |
| Q9Y224 | UPf蛋白 | 28 165 | 6.19 | 3.53 | 144 | 56 |
| P08670 | 波形蛋白 | 53 676 | 5.06 | 3.83 | 194 | 45 |
| P21796 | 电压依赖性阴离子选择性通道蛋白1 | 30 868 | 8.62 | 3.61 | 232 | 43 |
| P45880 | 电压依赖性阴离子选择性通道蛋白2 | 32 060 | 7.49 | 2.79 | 164 | 57 |

表2 多西紫杉醇耐药后PC-3细胞表达下调的蛋白质

Table 2 Down-regulated proteins in docetaxel-resistant PC-3 cells

| 数据库ID | 蛋白名称 | 分子量(Da) | 等电点 | 表达差异倍数 | Mascot得分 | 序列覆盖率(%) |
|--------|-------------------|---------|------|--------|----------|----------|
| P10809 | 热休克蛋白60 | 61 187 | 5.70 | -3.87 | 98 | 32 |
| Q8NFV4 | Abhydrolase域含蛋白11 | 34 725 | 9.50 | -6.93 | 88 | 26 |
| O75608 | 酰蛋白硫脂酶1 | 24 996 | 6.29 | -2.21 | 91 | 44 |
| P14927 | 细胞色素b-c1亚基7 | 13 522 | 8.73 | -3.53 | 112 | 73 |
| P24534 | β 1延伸因子 | 24 919 | 4.50 | -3.55 | 64 | 37 |
| P30040 | 内质网蛋白ERP29 | 29 032 | 6.77 | -2.33 | 93 | 40 |
| Q9HAV7 | GRPE同源基因蛋白1 | 24 492 | 8.24 | -2.64 | 83 | 32 |
| P11142 | 热休克蛋白71 | 71 082 | 5.37 | -3.23 | 149 | 28 |
| P09651 | 异质核糖核蛋白A1 | 38 837 | 9.17 | -3.08 | 104 | 38 |
| P50213 | 异柠檬酸脱氢酶[NAD] | 40 022 | 8.21 | -2.49 | 187 | 41 |
| P13645 | I型角蛋白,细胞骨架蛋白10 | 59 020 | 5.13 | -7.04 | 67 | 20 |
| Q03252 | 核纤成蛋白-B2 | 67 762 | 5.29 | -3.24 | 181 | 38 |
| P40925 | 苹果酸脱氢酶 | 35 937 | 8.92 | -19.03 | 95 | 50 |
| Q06830 | 过氧化酶-1 | 22 324 | 8.27 | -14.90 | 205 | 67 |
| P30101 | 二硫键异构酶A3 | 57 146 | 5.98 | -2.79 | 150 | 35 |
| P43487 | GTP酶激活蛋白 | 23 467 | 5.19 | -2.54 | 68 | 39 |
| P52565 | GDP解离抑制酶1 | 23 250 | 5.02 | -2.90 | 111 | 43 |
| P55072 | 过渡性内质网ATP酶 | 89 950 | 5.14 | -2.40 | 314 | 57 |
| P07437 | β -微管蛋白 | 50 095 | 4.78 | -2.39 | 223 | 40 |
| P38646 | 应激蛋白70 | 73 920 | 5.87 | -2.04 | 390 | 60 |

3 讨论

为了能够提高前列腺癌的筛查率,了解抗雄激素治疗后期前列腺癌激素非依赖阶段的基因、膜蛋白质变化,蛋白质组学分析以及相关基因测定开始应用于前列腺癌研究,并且获得了一些有价值的临床指标^[2]。前列腺癌PC-3细胞株具有激素非依赖性及高度转移的特性,在细胞分化、增殖、黏附、迁移、蛋白水解以及细胞免疫监视、逃避等方面影响着前列腺癌的发展和预

后,而临床试验证实,以多西紫杉醇为代表的紫杉醇类药物能够有效的改善晚期前列腺癌患者的临床症状并能延长其生存时间,但是经过18~24个月的药物治疗后,易进展为多西紫杉醇耐药状态,从而使前列腺癌的治疗陷入困境^[3]。为了能从蛋白质水平了解晚期前列腺癌的耐药性形成机制,本研究在体外培养同一源系的前列腺癌PC-3细胞株,通过逐渐增加多西紫杉醇剂量,培养出多西紫杉醇耐药PC-3细胞株,利用双向荧光差

异凝胶电泳(difference gel electrophoresis, DIGE)联合基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱分析(matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight-mass spectrometer, MALDI-TOF-MS)对其进行蛋白质组学分析,并成功分离出差异倍数>2倍的差异蛋白质49种,找到了一些与前列腺癌PC-3多西紫杉醇耐药株特性高度相关的功能蛋白。

葡萄糖调节蛋白78(78 kDa glucose-regulated protein, GRP78)又称免疫球蛋白重链结合蛋白,属于热休克蛋白家族70中的一员,是内质网上重要的分子伴侣^[4]。Daneshmand等^[5]研究发现GRP78阳性表达率明显高于正常组织,并且经过化疗后,GRP78强阳性表达的死亡率明显高于弱阳性表达者。文献报道pAKT信号通路参与多种肿瘤的耐药性形成,而在肿瘤组织中AKT/PKB的高活性水平可能是由其上游信号通路调节异常造成的^[6]。GRP78已证实是PI3K的上游调控蛋白之一,GRP78的表达变化,经过PI3K/PKB信号通路影响AKT/PKB的表达,从而导致肿瘤细胞对化疗药物敏感性的改变^[7]。本研究前列腺癌PC-3耐药细胞株中GRP78表达上调,其可能参与了前列腺癌耐药的形成。

临床证实,紫杉醇类化疗药物主要是通过影响癌细胞中微管蛋白的解聚,进而破坏癌细胞的正常有丝分裂,促进细胞凋亡。 β 微管蛋白同型表达的改变可引起紫杉醇的耐药性形成,并在前列腺癌细胞中也得到了证实,微管蛋白及微管相关蛋白的高表达可引起肿瘤细胞药敏性的降低^[8], Microtubule-associated protein-6的高表达,可能参与了前列腺癌对紫杉醇类化疗药物耐药性的形成。

肿瘤的生长与转移依赖于肿瘤血管营养供给,本研究中许多促进肿瘤血管生成的蛋白质表达上调,可能是PC-3耐药后肿瘤生长与转移的重要因素,或是参与前列腺癌耐药形成过程中的“对抗力量”。ATP synthase定位于线粒体膜上,还广泛存在于新生血管内皮细胞、脂肪细胞及肿瘤细胞的膜上,而在正常细胞中不存在。血管生成抑制素(angiostatin)通过作用于ATP合酶的F亚单位 β 亚基而抑制ATP酶活性,从而介导抗血管形成,研究发现LNcap、PC-3、DU145癌细胞表面ATP酶的含量不同,预示其在不同肿瘤细胞类型中的作用可能不同^[9]。本研究中ATP synthase在耐药PC-3癌细胞株中表达上调。Galeet-in-1是第一个被报道的哺乳动物半乳糖凝集素,最近研究报道^[10],Galeet-in-1在肿瘤细胞的血管生长中起基础性作用。另有文献报道,其还参与肿瘤细胞的免疫逃逸^[11]和肿瘤转移^[12]。选择多西紫杉醇联合抗血管生成药物或许能更好的抑制肿瘤的生长与转移。

Calreticulin、Cathepsin D、Cofilin-1等蛋白在本研究中表达上调,与相关文献报道在肿瘤中的转移作用相符^[13-15],除了与PC-3细胞株本身的高转移特性相一致外,PC-3耐药性是否又间接促进了这些蛋白质的表达仍还需深入研究。

前列腺肿瘤耐药性的蛋白质组学研究虽取得很好的成就,但是前列腺癌的激素非依赖性耐药性机制研究仍需继续完善,基于实验的研究条件及局限性,本文仅监测了前列腺癌PC-3细胞株耐药前后的差异性蛋白质表达,并选取了其中一些蛋白质进行了总结。通过本研究,应用多西紫杉醇联合某些蛋白质抑制剂阻断耐药相关信号通路,是否可以提高多西紫杉醇的杀细胞作用或延长肿瘤细胞的药物敏感治疗周期,以及把与耐药性形成高度相关的蛋白质进行基因敲除,提高紫杉醇类药物的化疗作用,从而为晚期前列腺癌的治疗提供更多的药物靶点等,仍需继续研究论证。

参考文献

- Osanto S, Van PH. Emerging novel therapies for advanced prostate cancer[J]. Ther Adv Urol, 2012, 4(1):3-12.
- Fredolini C, Liotta LA, Petricoin EF. Application of proteomic technologies for prostate cancer detection, prognosis, and tailored therapy[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2010, 47(3):125-138.
- Beer TM, Pierce WC, Lowe BA, et al. Phase II study of weekly docetaxel in symptomatic androgen-independent prostate cancer[J]. Ann Oncol, 2001, 12(9):1273-1279.
- Zheng HC, Takahashi H, Li XH, et al. Overexpression of GRP78 and GRP94 are markers for aggressive behavior and poor prognosis in gastric carcinomas[J]. Hum Pathol, 2008, 39(7): 1042-1049.
- Daneshmand S, Quek ML, Lin E, et al. Glucose-regulated protein GRP78 is up-regulated in prostate cancer and correlates with recurrence and survival[J]. Hum Pathol, 2007, 38(10):1547-1552.
- Li SS, Yang S, Wang S, et al. Latent membrane protein1 mediates the resistance of nasopharyngeal carcinoma cells to TRAIL induced apoptosis by activation of the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2011, 26(6):1573-1579.
- Fu Y, Wey S, Wang M, et al. Pten null prostate tumorigenesis and AKT activation are blocked by targeted knockout of ER chaperone GRP78/BIP in prostate epithelium[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(49):19444-19449.
- O'Neill AJ, Prencipe M, Dowling C, et al. Characterisation and manipulation of docetaxel resistant prostate cancer cell lines[J]. Molecular cancer, 2011, 10(7):126.
- Komi Y, Ohno O, Suzuki Y, et al. Inhibition of tumor angiogenesis by targeting endothelial surface ATP synthase with sangivamycin[J]. Jpn J Clin Oncol, 2007, 37(11):867-873.
- Thijssen VL. Galectin-1 is essential in tumor angiogenesis and is a target for antiangiogenesis therapy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(43): 15975-15980.
- Rubinstein N, Alvarez M, Zwirner NW, et al. Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results in heightened T

- cell-mediated T ejection: A potential mechanism of tumor immune privilege[J]. *Cancer Cell*, 2004, 5(3):241-251.
- 12 van den Brùle F, Califice S, Castronovo V. Expression of galectins in cancer: A critical review[J]. *Glycoconj J*, 2004, 19(7-9):537-542.
- 13 Alur M, Nguyen MM, Eggener SE, et al. Suppressive Role of Calreticulin in prostate cancer growth and Metastasis[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(2):882-890.
- 14 Yogesh T, Narayan T, Shreedhar B, et al. The expression of E-cadherin and cathepsin-D in normal oral mucosa, oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma: A comparative analysis be-

- tween immunohistochemistry and routine histopathology[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2011, 15(3):288-294.
- 15 Nowak D, Mazur AJ, Popow-Woniak A. et al. Subcellular distribution and expression of cofilin and ezrin in human colon adenocarcinoma cell lines with different metastatic potential[J]. *Eur J Histochem*, 2010, 54(2):e14.

(2012-07-15 收稿)

(2012-08-24 修回)

(本文编辑:贾树明)

· 病例报告与分析 ·

索拉菲尼治疗晚期肝癌完全缓解1例

金洁 李明省 陈振 刘朝 管生

关键词 肝细胞癌 索拉菲尼 甲胎蛋白

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.21.030

患者男,54岁,2010年9月体检。CT检查提示肝右叶病变,病灶最大直径约8cm,门脉右支癌栓形成,AFP>1 210 ng/mL(图1)。根据AASLD(美国肝病研究学会)诊断标准^[1],临床诊断为HCC。入院后行TACE及门脉支架置入术,2010年10月开始口服索拉菲尼(400 mg/次,2次/d)治疗,截至目前患者AFP水平持续下降,影像学评估显示病灶稳定(图2)。

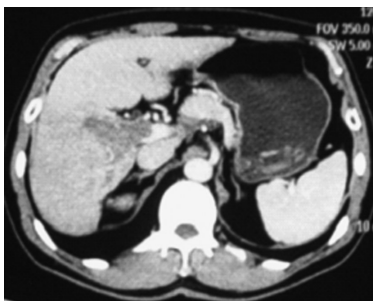


图1 肝右叶肿块

Figure 1 Tumor in the right hepatic lobe



图2 CT显示病灶碘油沉积良好

Figure 2 Ongoing stable radiological result

小结 肝癌的发生是多步骤的复杂过程,索拉菲尼主要通过Raf-1/B-Raf,血管内皮生长因子受体(VEGFR-2/VEGFR-3),血小板衍生生长因子受体 β 酪氨酸激酶(PDGFR- β)抑制肿瘤细胞增殖与血管再生^[2]。目前还不能完全从肿瘤发生的分子机制解释索拉菲尼未能使绝大多数晚期患者达到部分或完全缓解的原因。病因学、肝脏持续损伤时间等因素都将影响其治疗反应,因此大多数患者需要行综合治疗^[3]。自索拉菲尼开始用于治疗晚期肝癌患者,完全缓解病例报道甚少。根据RECIST评估标准,部分患者在治疗几个月后可使其病灶稳定(特别是血供完全阻断),减量治疗(200 mg/次,2次/d)亦可使疾病进展时间延长,说明索拉菲尼多通道起效的机制,因此针对不同患者其作用机制的鉴别及其疗效评估是未来靶向治疗的主要挑战。

AFP作为晚期肝癌系统化疗反应的预测已50年之久,但这个方法很少用于索拉菲尼的疗效评估。本例患者口服索拉菲尼后19个月持续影像及临床缓解,并且AFP水平持续下降,证实小部分肝癌患者应用索拉菲尼治疗后可能达到完全缓解,AFP的连续监测可能为其疗效反应提供指导。

参考文献

- Llovet JM, Brù C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification[J]. *Semin Liver Dis*, 1999, 19(3): 329-338.
- Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19):7099-7109.
- Wörns MA, Galle PR. Novel inhibitors in development for hepatocellular carcinoma[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2010, 19(5): 615-629.

(2012-08-07 收稿)(2012-09-19 修回)

(本文编辑:张佷)

作者单位:郑州大学第一附属医院放射介入科(郑州市450052)

通信作者:管生 gsradio@126.com