



图3 Noxa表达对肝外胆管癌患者5年生存预后的影响

3 讨论

Noxa 是 Bcl-2 家族成员之一,其含有 1 个 BH3 结构域,通过此结构域活化线粒体途径进而促进细胞的凋亡。人类 Noxa 基因定位于第 18 号染色体长臂 21 区,长 4.301 kb,编码含有 54 个氨基酸的蛋白质,该蛋白质包含 1 个 BH3 结构域和 1 个线粒体定位域。资料显示,恶性肿瘤组织中 Noxa 蛋白的异常表达影响细胞的凋亡。董伟等^[2]研究发现, Noxa 蛋白在胃癌组织中的表达明显低于癌旁组织,其表达与胃癌组织分化程度、临床分期、淋巴结转移和远处转移有关,且 Noxa 蛋白表达阴性的胃癌细胞凋亡指数明显低于表达阳性者。可见, Noxa 蛋白在胃癌组织存在异常表达,其表达水平不利于胃癌的发生、发展。谢奇朋等^[3]通过依托泊苷诱导胃腺癌细胞凋亡的实验发现,胃腺癌细胞中 Noxa 表达明显上调,其表达在 4 h 即开始明显增加, 8 h 达到高峰, 48 h 胃腺癌细胞凋亡达 50%, 这提示依托泊苷诱导胃腺癌细胞发生的凋亡与 Noxa 表达上调有关。也有研究显示,转染 Noxa 基因的乳腺癌 MCF-7 细胞增殖抑制和凋亡明显高于对照组,同时细胞 DNA 合成受到抑制,细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期^[4]。

本实验结果显示, Noxa 蛋白在肝外胆管癌组织中阳性表达明显低于正常组织,这表明在肝外胆管癌组织中 Noxa 的活性被抑制,引起细胞凋亡与抗凋亡之间的平衡被打破,进而为肿瘤的形成提供有利条件。同时,肝外胆管癌组织中 Noxa 蛋白的表达与淋巴结转

移、临床分期有关,而与性别、年龄、肿瘤直径、组织学分化、浸润深度及神经受累无关,因而推测, Noxa 蛋白的低表达有利于癌组织淋巴结的转移,也可为评估患者的临床分期提供参考。研究结果进一步发现,阳性表达 Noxa 蛋白的肝外胆管癌患者 5 年生存率明显低于其阴性表达者,这提示 Noxa 蛋白表达的水平可反映患者 5 年生存率的状态。这也表明,通过改变 Noxa 蛋白表达的水平是有可能改善患者的生存预后。相关研究资料显示,一些抗肿瘤药物在神经外胚层肿瘤、前列腺癌、淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病等^[5-8]疾病中,以依赖 p53 途径或非依赖 p53 途径上调 Noxa 的表达,激活凋亡途径,进而诱导肿瘤细胞的凋亡。因而,未来有必要进一步研究 Noxa 蛋白在肝外胆管癌组织中表达的机制及相对敏感的抗肿瘤药物。

参考文献

- [1] 葛贤秀,李全朋,缪林.胆管癌的治疗现状与进展[J].医学研究生学报,2012,25(5):520-523.
- [2] 董伟,魏志,孙自勤,等.凋亡蛋白 Bad 与 Noxa 在胃癌中表达及其与细胞凋亡的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(7):636-640.
- [3] 谢奇朋,叶艳,郝延璋,等. bcl-2 家族 BH3-only 蛋白在依托泊苷诱导胃腺癌细胞凋亡中的作用[J].肿瘤防治研究,2006,33(7):502-505.
- [4] 赵志,吴爱国,沈三弟. Noxa 基因转染乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖抑制和促凋亡作用[J].肿瘤防治研究,2010,37(10):1104-1108.
- [5] Armstrong JL, Veal GJ, Redfern CP, et al. Role of Noxa in p53-independent fenretinide-induced apoptosis of neuroectodermal tumours [J]. Apoptosis, 2007, 12(3): 613-622.
- [6] Meng Y, Tang W, Dai Y, et al. Natural BH3 mimetic(-)-gossypol chemosensitizes human prostate cancer via Bcl-xL inhibition accompanied by increase of Puma and Noxa [J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(7): 2192-2202.
- [7] Perez-Galan P, Roue G, Villamor N, et al. The BH3-mimetic GX15-070 synergizes with bortezomib in mantle cell lymphoma by enhancing Noxa-mediated activation of Bak [J]. Blood, 2007, 109(10): 4441-4449.
- [8] Inoue S, Riley J, Gant TW, et al. Apoptosis induced by histone deacetylase inhibitors in leukemic cells is mediated by Bim and Noxa [J]. Leukemia, 2007, 21(8): 1773-1782.

(收稿日期:2015-09-07)