

Ultrasound, 2012, 15(4): 226-231.

- [10] Lindgren S, Glaumann H, Almer S, et al. Transitions between variant forms of primary biliary cirrhosis during long-term follow-up[J]. Eur J Intern Med, 2009, 20(4): 398-402.
- [11] Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes; the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue[J]. Hepatology, 2011, 54(2): 374-385.
- [12] Olsson R, Glaumann H, Almer S, et al. High prevalence of small duct primary sclerosing cholangitis among patients with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis[J]. Eur J Intern Med, 2009, 20(2): 190-196.
- [13] Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical

characteristics[J]. Gut, 2002, 51(2): 259-264.

- [14] Palioura S, Herkel J, Simonovic M, et al. Human Sepsecs or SLA/LP: selenocysteine formation and autoimmune hepatitis[J]. Biol Chem, 2010, 391(7): 771-776.
- [15] Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis [J]. Lancet, 2000, 355 (9214): 1510-1515.
- [16] Czaja AJ. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(8): 2144-2161.
- [17] Wang QY, Jia JD. Advances in the diagnosis and treatment of autoimmune liver diseases[J]. Infect Dis Info, 2011, 24(5): 257-260.

(收稿日期: 2012-10-04 修回日期: 2012-10-28)

1,25 二羟基维生素 D₃ 对肺癌的抑制作用

蒋 普 综述, 蒋迎九 审校(重庆医科大学附属第一医院胸心外科, 重庆 400016)

【关键词】 1,25 二羟基维生素 D₃; 维生素 D 受体; 肺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.08.046 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)08-0998-03

1,25 二羟基维生素 D₃ [1,25(OH)₂D₃] 是维生素 D 的主要活性物质, 有着重要的生理生化活性^[1]。近年的研究发现, 它除对钙磷代谢的有调节作用外, 还具有调节肿瘤细胞增殖和分化、抑制肿瘤细胞生长及诱导其凋亡的作用^[2]。1,25(OH)₂D₃ 的生物学效应是通过维生素 D 受体 (VDR) 介导的, 而人体许多的恶性肿瘤细胞均表达 VDR。临床研究和实验室研究已证实维生素 D 对前列腺癌、胃癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤都有抑制作用。同样, 对于 1,25(OH)₂D₃ 对肺癌的抑制作用的研究也正在不断进行, 本文就 1,25(OH)₂D₃ 对肺癌的抑制作用的研究进展做一综述。

1 维生素 D 的来源及生化代谢

维生素 D 为固醇类衍生物, 属脂溶性维生素, 可以从食物及药物中获取, 也可由相应的维生素 D 的前体经紫外线激活后转变而来。区域紫外线的水平、维生素 D 的摄取、皮肤色素沉着的情况、暴露于阳光下的时间、肥胖等因素都会影响人体内维生素 D 的水平。存在于植物中的麦角固醇, 经紫外线照射后转变为麦角固化醇, 即维生素 D₂; 存在于动物皮肤组织中的 7-脱氢胆固醇, 经紫外线照射后转变为胆固醇, 即维生素 D₃。这两种形式的维生素 D 在人体内均无生物活性, 必须经过两次羟化后才能发挥生物效应。其代谢过程: 首先经循环系统进入肝脏中的维生素 D₃ 在 25-羟化酶作用下生成 25-羟胆固醇 [25(OH)D₃], 从肝脏释放入血, 是维生素 D 在人体循环系统的主要形式; 但其仅有微弱的生物学作用, 必须与 α-球蛋白结合转移至肾, 经肾脏中的 25-羟维生素 D₃ 1-α-羟化酶 (属于细胞色素 P450 酶系统) 作用, 再次羟化变成具有较强生物活性的 1,25(OH)₂D₃, 然后被转运到相应组织中发挥作用。目前的研究证实, 除了肾脏外, 包括肺癌细胞在内的许多组织

细胞中也表达有类似的细胞色素 P450, 故不需转运而可以直接在需要时即将维生素 D 转化为活性形式。

2 1,25(OH)₂D₃ 的抗肿瘤作用

2.1 VDR 的生物学特性 VDR 是类固醇激素/甲状腺激素受体超家族成员, 是 1,25(OH)₂D₃ 发挥生物学效应的受体, 分膜受体和核受体两种。作为膜受体主要参与维持钙磷的平衡, 核受体则通过影响基因的表达调控相应蛋白质的合成, 即 VDR 作为核转录因子在维生素 D 反应性细胞中调节基因表达, 进而调控相应蛋白的合成。VDR 可分为多个功能区, 有 2 个主要功能区, DNA 结合区 (DNA-binding domain, DBD) 和配体结合区 (ligand-binding domain, LBD)。DBD 是 VDR 发挥转录因子作用所必需的, 定位于 VDR 的 N-末端, 主要功能为参与 DNA 顺序识别, 也部分参与二聚体的形成, 具有高度保守性; LBD 定位于 VDR 的 C-末端, 其功能较多, 主要在维持 1,25(OH)₂D₃ 强大的亲和力及促进二聚体的形成中发挥重要作用, 此区与 1,25(OH)₂D₃ 相结合, 并与维甲酸 X 受体 (RXR) 发生异二聚作用, 形成的二聚体 VDR-RXR 能增强受体与靶基因上反应元件 (VDRE) 的结合力。VDR 基因长约 75 × 10³ bp, 由 9 个外显子和 8 个内含子组成。与疾病相关的 VDR 基因多态性位于多个酶切位点, 现在已确证有功能的 VDR 多态基因包括: Cdx-2、Fok I、Bsm I、Apa I 和 Taq I 等。

2.2 1,25(OH)₂D₃ 的调节机制 1,25(OH)₂D₃ 被发现是一种在细胞的生长、分裂、分化、凋亡和免疫调节中起着关键作用的固醇类激素, 其通过 VDR 的介导对细胞生长、增殖和分化, 细胞附着、转移和凋亡起作用。VDR 作为一种核受体时存在于大部分组织中, 包括心脏、肺、肌肉、乳腺、消化道、前列腺、脑、肾脏、骨骼和免疫细胞等多种组织细胞中^[3-5]。1,25

(OH)₂D₃ 的调节机制是通过在胞质中与 VDR 结合,再与维生素 X 受体(RXR)形成具有活性的络合物(1,25(OH)₂D₃ * VDR * RXR 异二聚体)。有活性的络合物转移到细胞核中再与维生素 D 反应靶基因启动子区的维生素 D 反应元件相连接,通过在相应启动子中的活动来诱发或抑制不同组织细胞中的基因表达,从而通过调控细胞周期、细胞凋亡和细胞分化发挥其生物学效应。

2.3 1,25(OH)₂D₃ 抗肿瘤作用的机制 现已证实,1,25(OH)₂D₃ 几乎对所有类型的肿瘤均有抑制作用,从而能抑制、治疗或预防体内多种肿瘤。其抗肿瘤作用的机制是:(1)1,25(OH)₂D₃ 的抗肿瘤效应主要表现在诱导肿瘤细胞的分化和成熟^[6]。其机制是通过上调周期素依赖性激酶抑制因子(CDKI) p16、p21 和 p27,抑制 cyclin-CDK 复合物的活性使视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)磷酸化减少,抑制 E2F 的转录活性,阻止肿瘤细胞进入 S 期,从而调节肿瘤细胞的增殖和分化。(2)1,25(OH)₂D₃ 通过增加胰岛素样生长因子 β(IGF-β)的生成,改变细胞对表皮生长因子受体(EG-FR)的敏感性,抑制肿瘤细胞的生长;而抑制肿瘤细胞生长的实现还涉及癌基因 c-myc 和 e-jun 表达下调,前列腺素和转化生长因子 B2(TGF β2)表达上调等。(3)动物模型中显示,1,25(OH)₂D₃ 可以使肿瘤细胞数量减少,瘤体体积缩小,提示 1,25(OH)₂D₃ 可以通过介导肿瘤细胞的凋亡而对肿瘤有一定的治疗作用^[7]。其机制是通过上调胰岛素生长因子结合蛋白(IGFBP)的表达,降低胰岛素样生长因子(IGF)的活性,阻断 IGF-1 的有丝分裂作用,从而诱导肿瘤细胞凋亡^[8]。(4)1,25(OH)₂D₃ 还通过诱导细胞黏附分子上皮细胞钙黏蛋白的表达来改变癌细胞的形态,使其更具有黏合性,更接近于正常细胞的表现型,从而抑制肿瘤的转移;(5)1,25(OH)₂D₃ 是肿瘤血管形成强有力的抑制剂,其机制是通过降低肿瘤细胞的金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9、血管上皮生长因子和甲状旁腺激素相关蛋白的表达及抑制纤维生长因子对血管形成的诱导作用,从而抑制肿瘤的生长;(6)1,25(OH)₂D₃ 还能降低丝氨酸蛋白酶和金属硫蛋白表达,并抑制其活性,从而减少癌细胞浸润所需要的蛋白水解酶;同时减少癌细胞层黏连蛋白受体和胶原酶的表达,减弱其侵袭性^[9]。

3 1,25(OH)₂D₃ 对肺癌的抑制作用

3.1 临床研究 临床研究发现能促进维持维生素 D 高水平的因素及提高 VDR 活性的多态性基因型有益于肺癌患者预后的改善和健康人患肺癌风险的降低。

Heist 等^[10]通过研究 456 例早期非小细胞肺癌患者手术季节和维生素 D 摄入量与患者无复发生存率和总生存率之间的关系,发现在夏季接受手术并且通过食物及药物维生素 D 摄入量高的患者比在冬季接受手术且维生素 D 摄入量低的患者有更高的生存率,并推断足够的维生素 D 可能对早期肺癌患者的预后改善有益。Mohr 等^[11]对 111 个国家的肺癌年龄调整后发病率及美国国家航空及太空总署对相应国家的实测 B 型紫外线(UVB)数值的研究,在排除吸烟、肥胖等其他影响因素后,发现太阳紫外线照射量与肺癌的发病率有关,即更低水平的 UVB 与更高的肺癌发病率有独立的联系。来自芬兰的研究显示,女性和青年人血清维生素 D 含量较高,而这两类人群患肺癌的风险相对较低^[12]。

Heist 等^[13]对 VDR 基因多态性与肺癌的发生及预后之间

的关系进行分析,他们就 Cdx-2、Fok I、Bsm I 这 3 个多态性基因与 294 例进展期肺癌患者(TNM III-IV)的生存率之间的关系进行了研究,发现能提高 VDR 活性的 Fok I 的 C/C 基因型进展期肺癌患者有更高的生存率,而会降低 VDR 活性的 G-T-C(Cdx-2-Fok I-Bsm I)单倍型与更差的预后有关。且 Zhou 等^[14]也曾就上述 3 个多态性基因在 373 例早期非小细胞肺癌患者(TNM I ~ II)总生存率与无复发生存率的差别进行了研究,研究证实 VDR 多态性基因型对早期肺鳞癌患者生存率的改善有关。Dogan 等^[15]也对 VDR 的 Taq I、Bsm I 和 Apa I 这 3 个多态性基因与肺癌发病风险之间的关系进行了研究,发现会降低 VDR 活性的 Taq I 多态性基因可能是患肺癌的危险因素之一,而年龄、性别、吸烟可能加重这一因素的影响。

3.2 实验室研究 体内和体外实验均充分证实,1,25(OH)₂D₃ 可抑制肺癌细胞生长、增殖和转移,并促进其分化、凋亡。Güzey 等^[16]是最早研究维生素 D 对小细胞肺癌细胞系体外抑制实验的,通过比较高浓度维生素 D 条件下与普通条件下 2 种小细胞肺癌细胞系生长和增殖的区别,提示维生素 D 对这 2 种细胞系具有明显的抑制作用。

Sato 等^[17]进行维生素 D 对肺癌的体内抑制实验研究证实,维生素 D 对于肺癌转移的抑制作用。但随着分子生物学技术的发展,Nakagawa 等^[18]通过 VDR 基因敲除(VDR^{-/-})的小鼠模型进一步证实,维生素 D 对肺癌生长及转移的抑制作用,其优势在于该实验运用了能表达绿色荧光蛋白的 Lewis 肺癌细胞系(LLC-GFP)。它是 Lewis 肺癌细胞系(LLC)与水母的绿色荧光蛋白(GFP)基因相结合形成的,只要测定 GFP mRNA 在小鼠肺中的表达的多寡就能了解其转移程度,且这种动物模型充分排除了维生素 D 对宿主血钙和其他代谢调节间接引起肿瘤抑制作用的可能。同时 Nakagawa 等^[19]证实维生素 D 除对肺癌转移的抑制作用外,还通过体外实验证实 1,25(OH)₂D₃ 和 22-Oxa-1,25(OH)₂D₃ 通过降低基质中 LLC-GFP 细胞的金属蛋白酶 MMP-2 和 MMP-9、血管上皮生长因子和甲状旁腺激素相关蛋白的表达,使肺癌的血管形成受到抑制,抑制肺癌的生长。

姜淑娟等^[20]研究证实 1,25(OH)₂D₃ 对肺腺癌 A549 细胞株有较明显的促进其分化、凋亡的作用。其机制是通过上调周期素依赖性激酶抑制因子(CDKI) p16、p21 和 p27,抑制 cyclin-CDK 复合物的活性使视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)磷酸化减少,抑制 E2F 的转录活性,阻止肿瘤细胞进入 S 期,从而诱导肿瘤细胞的分化和成熟。另外 1,25(OH)₂D₃ 还可通过上调胰岛素生长因子结合蛋白(IGFBP)的表达,降低胰岛素样生长因子(IGF)的活性,阻断 IGF-1 的有丝分裂作用,从而诱导肿瘤细胞凋亡或是通过下调抗凋亡基因 bcl-2 的表达,解除 bcl-2 抑制细胞凋亡的作用,增加肿瘤细胞的凋亡。

4 结 语

现在已从临床研究及实验室研究等许多方面证实了 1,25(OH)₂D₃ 对肺癌的抑制作用,但由于 1,25(OH)₂D₃ 所引起的高钙血症以及大剂量时的心脏毒性、肾结石等不良反应限制了它在抗肿瘤中的应用,而现有的实验室研究还未提出既能有效抑制肺癌又有较少不良反应的 1,25(OH)₂D₃ 浓度水平;而且 1,25(OH)₂D₃ 浓度水平对于不同病理类型肺癌作用的区别一直未予阐释。因此,未来的研究重点在于通过进一步的实验室

研究找到合适的抑制肺癌的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 浓度水平或是进一步寻找一种高活性、低不良反应的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 类似物来作为新的抗癌药物,以及通过进一步的临床研究以期找到更多直接、充分、恒定的证据来证实 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对不同病理类型肺癌抑制作用的区别。

参考文献

- [1] Hector FD, Margherita TD. Its role and uses in immunology[J]. FASEB, 2001, 15(12): 2579-2585.
- [2] Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands[J]. Endocr Rev, 2005, 26(5): 662-687.
- [3] Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis [J]. Am J Clin Nutr, 2004, 79(3): 362-371.
- [4] Demay MB. Mechanism of vitamin D receptor action[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1068: 204-213.
- [5] Holick MF. Evolutionary biology and pathology of vitamin D[Z], 1992.
- [6] Reddy CD, Patti R, Guttapalli A, et al. Anticancer effects of the novel $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 hybrid analog QW1624F2-2 in human neuroblastoma [J]. J Cell Biochem, 2006, 97(1): 198-206.
- [7] van den Bemd GJ, Pols HA, van leeuwen JP. Anti-tumor effects of $1,25$ -dihydroxyvitamin D_3 and vitamin D analogs[J]. Endocrinology, 2000, 141(1): 10-17.
- [8] Pirianov G, Colston KW. Interaction of vitamin D analogs with signaling pathways leading to active cell death in breast Cancer cells[J]. Steroids, 2001, 66(3-5): 309-318.
- [9] Koli K, Keski-Oja J. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 and its analogues down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells[J]. Cell Growth Differ, 2000, 11(4): 221-229.
- [10] Zhou W, Suk R, Liu G, et al. Vitamin D is associated with improved survival in early-stage non-small cell lung Cancer patients[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(10): 2303-2309.
- [11] Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, et al. Could ultraviolet B irradiance and vitamin D be associated with lower in-

cidence rates of lung cancer[J]. J Epidemiol Community Health, 2008, 62(1): 69-74.

- [12] Kilkinen A, Knekt P, Helivaara M, et al. Vitamin D status and the risk of lung Cancer: a cohort study in Finland [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(11): 3274-3278.
- [13] Heist RS, Zhou W, Wang Z, et al. Circulating 25 -hydroxyvitamin D, VDR polymorphisms, and survival in advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(34): 5596-5602.
- [14] Zhou W, Heist RS, Liu G, et al. Polymorphisms of vitamin D receptor and survival in early-stage non-small cell lung Cancer patients [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(11): 2239-2245.
- [15] Dogan I, Onen HI, Yurdakul AS, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of lung Cancer [Z], 2009: 15.
- [16] Güzey M, Sattler C, Deluca HF. Combinational effects of vitamin D_3 and retinoic acid (all trans and 9 cis) on proliferation, differentiation, and programmed cell death in two small cell lung carcinoma cell lines [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 249(3): 735-744.
- [17] Sato T, Takusagawa K, Asoo N, et al. Antitumor effect of 1α -hydroxyvitamin D_3 [J]. Tohoku J Exp Med, 1982, 138(4): 445-446.
- [18] Nakagawa K, Kawaura A, Kato S, et al. Metastatic growth of lung cancer cells is extremely reduced in vitamin D receptor knockout mice [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2004, 89-90(1-5): 545-547.
- [19] Nakagawa K, Sasaki Y, Kato S, et al. 22 -Oxa- $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 inhibits metastasis and angiogenesis in lung Cancer [J]. Carcinogenesis, 2005, 26(6): 1044-1054.
- [20] 姜淑娟, 王英田, 白雪丽, 等. $1,25$ -二羟基维生素 D_3 对肺癌细胞株生长及凋亡的影响 [J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(20): 1542-1545.

(收稿日期: 2012-10-04 修回日期: 2012-12-28)

水通道蛋白 9 与消化系统疾病

冉 吕 综述, 梅浙川 审校 (重庆医科大学附属第二医院消化内科, 重庆 400010)

【关键词】 水通道蛋白 9; 消化道; 消化系统疾病;

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.08.047 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)08-1000-03

水通道蛋白是一组对水有高选择性的跨膜转运蛋白, 广泛分布在机体各组织, 在水的分泌吸收、细胞内外水平衡等过程中起着重要作用。水通道蛋白 9 (AQP9) 是水通道蛋白家族成员之一, 是 1998 年发现的一种新的水通道蛋白亚型, 现就 AQP9 的基本特点, 在消化道的分布、表达, 与疾病的关系作一

综述。

1 AQP9 的发现

水通道蛋白是 20 世纪 90 年代初发现的一类介导自由水被动跨生物膜转运的小分子膜蛋白, 是存在于哺乳动物和植物细胞膜上的特异孔道, 一般认为该孔道只通透水, 对甘油和尿