

# 紫杉醇抗肿瘤的分子机制<sup>☆</sup>

唐朝晖, 钟德珩

中南大学湘雅二医院普外科 湖南省长沙市 410011  
唐朝晖<sup>☆</sup>, 男, 1967年生, 湖南省永州市人, 汉族, 中南大学湘雅二医院在读博士, 副主任医师, 主要从事消化系统肿瘤方面的研究。  
中图分类号: R735 文献标识码: B 文章编号: 1671-5926(2006)27-0125-03  
收稿日期: 2006-05-09 修回日期: 2006-05-18 (06-50-4-3573/SN·Y)

## Antitumor mechanism of taxinol

Tang Zhao-hui, Zhong De-wu

Department of General Surgery, Xiangya Second Hospital of South China University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Tang Zhao-hui<sup>☆</sup>, Studying for doctorate, Associate chief physician, Department of General Surgery, Xiangya Second Hospital of South China University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Received: 2006-05-09 Accepted: 2006-05-18

## Abstract

**OBJECTIVE:** Recently, many oversea and domestic researchers have carried out the various researches to study the anticancer mechanisms of taxinol extracted from plants, and reveal that taxinol has significant therapeutic effects on many cancer cells, which may conduce to the better application of taxinol in clinical works.

**DATA SOURCES:** We indexed the pertinent literatures in Medline database from January 1979 to February 2006 on compute by the key words of "chemotherapy, tumor, taxinol", and the language was limited to English.

**STUDY SELECTION:** All the related articles about the mechanism and clinical application of taxinol were selected. Inclusion criteria: ① random control study, ② basic or clinical research including parallel control group. Exclusion criteria: reproducible papers or reviews.

**DATA EXTRACTION:** After the first trail, 58 papers referred to taxinol and anticancer mechanism were collected. Twenty papers were random control studies, basic or clinical research including parallel control group, which accorded to the inclusion criteria; Thirty-eight papers, which were reproducibility papers or reviews, were expelled.

**DATA SYNTHESIS:** ① Taxinol, as a broad-spectrum anticancer drug, has satisfactory therapeutic effects for some advanced cancer which are resistant to ordinary anticancer drugs, and has significant curative effects for many clinical malignancies. Recent study results show that taxinol has a significant cytotoxic effect to Carpsa sarcoma, high effects to P388 and P1534 leukemia, and inhibition effect to the growth of W256 sarcoma, S180 and lung cancer. ② Taxinol may suppress tumor through regulating microtubule stabilization, inducing apoptosis and adjusting immunologic mechanism. ③ It is generally thought that the main target of taxinol is microtubule protein/microtubule system. Taxinol can promote the polymerization of microtubule and inhibit their degradation, through which taxinol can block cell division in G2/M stage and induce apoptosis of tumor cells. However, numerous researches have indicated that the effect of taxinol to microtubule and the blockage of cell division in G2/M stage are not the only mechanisms for the apoptosis induced by taxinol. ④ The novelty of taxinol's pharmacological action is that it can induce apoptosis through inhibiting the formation of microtubule and regulating the dynamic balance of microtubule protein dimer.

**CONCLUSION:** ① Taxinol is thought as a broad-spectrum anticancer drug, which can further promote the therapeutic effect if combined with other ordinary anticancer drugs. Therefore taxinol is the other important anticancer drug after cyclophosphamide and adriamycin. ② There are many signal conduction paths and mechanisms that may participate in the apoptosis reduced by taxinol.

Tang ZH, Zhong DW. Antitumor mechanism of taxinol. *Zhongguo Linchuang Kangfu* 2006;10(27):125-7(China)  
唐朝晖, 钟德珩. 紫杉醇抗肿瘤的分子机制[J]. 中国临床康复, 2006, 10(27):125-7 [www.zgckf.com]

## 摘要

目的 近年来, 国内外的研究人员从不同角度对植物提取药紫杉醇的抗癌机制等方面进行了诸多研究, 发现紫杉醇对多种癌细胞具有显著的疗效, 对其机制的认识有助于更好的临床应用。

资料来源 本文应用计算机检索 Medline 数据库 1979-01/2006-2 期间的相关文章, 检索词“Chemotherapy, tumor, taxinol”, 限定文章语言种类为英文。

资料选择 选取紫杉醇机制研究和临床应用相关文献。纳入标准 ① 随机对照研究。② 基础或临床研究包含平行对照组研究。排除标准 重复性研究或综述类文章。

资料提炼 对资料进行初审, 共收集到 58 篇关于紫杉醇与抗肿瘤的机制研究文献。20 篇为随机对照研究, 且基础或临床研究包含平行对照组研究, 符合纳入标准, 排除 38 篇为重复性研究或综述类文章。

资料综合 ① 紫杉醇作为广谱抗癌药, 对普通抗癌药物耐药的某些晚期肿瘤有良好的疗效, 并且对于多种临床恶性肿瘤疗效显著而用于临床。近年的实验结果表明, 紫杉醇对卡肉瘤细胞有显著的细胞毒作用, 对 P388、P1534 白血病有很高的活性, 能抑制 W256 肉瘤、S180 和肺癌的生长。② 紫杉醇抗肿瘤可能通过调控微管动力学稳定机制, 诱导细胞凋亡机制, 调控免疫机制起作用。③ 一般认为紫杉醇的主要靶位点是微管蛋白/微管系统, 它能促进微管聚合, 抑制微管降解, 使细胞分裂阻滞在 G2/M 期, 能够诱导多种癌细胞的凋亡, 而大量研究表明紫杉醇对微管系统的作用及对 G2/M 期的阻滞并不是诱导细胞凋亡的唯一机制。④ 紫杉醇其药理作用新颖在于通过抑制微管蛋白和组成微管的微管蛋白二聚体动态平衡来诱导肿瘤细胞凋亡。

结论 ① 紫杉醇被认为是一种广谱抗癌药物, 联合其他常用抗肿瘤药物, 疗效可进一步提高, 成为继环磷酰胺、阿霉素之后又一重要抗肿瘤药物。② 可能有许多信号传导通路和机制参与紫杉醇诱导肿瘤细胞的凋亡。

主题词 紫杉醇/药理学; 抗肿瘤药/药理学; 紫杉醇/治疗应用; 细胞凋亡

## 0 引言

化疗是肿瘤综合治疗的重要组成部分, 抗肿瘤药物的研发依旧是当前研究的热点。紫杉醇以其独特的药理作用成为抗癌新药。近年来, 国内外的研究人员从不同角度对紫杉醇抗癌机制、临床应用等方面进行研究, 发现紫杉醇对多种癌细胞具有显著的疗效。现应用计算机检索 Medline 数据库 1979-01/2006-2 期间的相关文章, 对紫杉醇的抗肿瘤分子机制的研究进展做一综述。

## 1 紫杉醇的特性

Wani 等<sup>[1]</sup>1971 年从短叶红豆杉的树皮中分离得到而命名为紫杉醇。短叶红豆杉主要分布于美国西北部和加拿大西南部, 是一种矮小且生长缓慢的植物。从它的树皮中提取分离出来的一种二萜类生物碱成分——紫杉醇, 是一种有效的植物抗癌药。由于具有独特结构的二萜类成分, 难溶于水及许多药用溶媒。在 pH 4~8 范围内紫杉醇比较稳定, 碱性条件下很快分解, 在甲醇钠溶液中发生剧烈反应。

## 2 紫杉醇的临床应用

紫杉醇作为广谱抗癌药, 对普通抗癌药物耐药的

某些晚期肿瘤有良好的疗效,并且对于多种临床恶性肿瘤疗效显著而用于临床<sup>[2]</sup>。广泛用于肺鳞癌、肺腺癌、乳腺癌、睾丸胚胎癌、卵巢癌、恶性胸腺癌、胆囊癌、食道癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、膀胱癌、生殖细胞癌、头颈癌等肿瘤的治疗,特别是晚期卵巢癌的治疗<sup>[3]</sup>。近年的实验结果表明,紫杉醇对卡伯肉瘤细胞有显著的细胞毒作用,对 P388、P1534 白血病有很高的活性,能抑制 W256 肉瘤、S180 和肺癌的生长;一项比较多西紫杉醇+顺铂+5-氟尿嘧啶与顺铂+5-氟尿嘧啶两种方案治疗晚期胃癌的 III 期临床试验中期结果显示:含多西紫杉醇方案在有效率、中位的疾病进展时间及延长生存期方面均优于不含多西紫杉醇的方案,且有统计学意义<sup>[4-5]</sup>。

### 3 紫杉醇抗肿瘤的分子作用机制

**3.1 调控微管动力学稳定机制** 细胞内的微管网在机体的许多生理活动中发挥着重要作用。而微管的动力学重组则是细胞的生命周期和分裂活动所必需的。Schiff 等<sup>[5]</sup>证实紫杉醇具有独特的抗癌机制,和目前常用的化疗药作用机制不同,它以被动扩散通过细胞膜直接作用于细胞微管网,通过与微管蛋白 N 端第 31 位氨基酸和第 217~231 位氨基酸结合,诱导和稳定微管蛋白聚合,抑制其解聚,使维管束不能与微管组织中心相互连接,将细胞周期阻断于 G<sub>2</sub>/M 期,导致有丝分裂异常或停止,使癌细胞无法继续分裂而死亡<sup>[6]</sup>。但不影响 DNA、RNA 和蛋白质的合成。紫杉醇诱导和促进微管的装配,在体外可降低微管蛋白聚合的临界浓度,增加微管聚合的速度和产量,形成的微管对 Ca<sup>2+</sup>和低温的解聚作用很稳定,在缺乏微管相关蛋白、GTP 或低温等条件下仍能产生聚合。致使快速分裂的肿瘤细胞在有丝分裂阶段被固定,使癌细胞复制受阻断而死亡。

紫杉醇对微管的结合具有依赖性、可逆性和浓度依赖性。动态平衡向着微管装配的方向移动,增加聚合的速率与产量。紫杉醇诱导形成的微管较短,不用紫杉醇时正常形成的微管屈回性约大 10 倍<sup>[7]</sup>。高浓度下,紫杉醇通过增加微管二聚体的数量和聚合速度,促进微管束的形成,从而阻断细胞的有丝分裂和增殖;而低浓度下紫杉醇则可抑制胞质微管的解聚,增加其动力学稳定性,微管聚合物的量并不发生改变<sup>[8]</sup>。通常认为,有丝分裂过程中需要胞质微管的解聚以形成纺锤体微管,染色体在纺锤体微管的牵引下方能向两级移动。紫杉醇抑制了胞质微管的解聚,由此抑制纺锤体的正常形成,达到抗有丝分裂的目的。实验表明,0.5 μmol/L 浓度即可抑制 70% 的微管动力学重组,甚至当紫杉醇微管蛋白最低达到 1:150 时亦可增加微管的动力学稳定性,表明低浓度紫杉醇的作用与抑制微管网的动力

学重组密切相关。但低浓度紫杉醇是否能有效抑制肿瘤细胞增殖,甚至杀灭癌细胞,将是一项极有意义的研究工作,为在临床上保证疗效的同时,减少紫杉醇的用量以降低其毒副作用提供依据。

**3.2 诱导细胞凋亡机制** Raf-1/Bcl-2 磷酸化是一个独特的抗微管药物诱导的细胞凋亡信号传导通路。紫杉醇诱导的细胞凋亡往往伴随着 Bcl-2 蛋白的磷酸化<sup>[9]</sup>。Haldar 等<sup>[10]</sup>发现紫杉醇能诱导前列腺癌细胞的 Bcl-2 磷酸化及细胞凋亡,但不能诱导 Bcl-2 缺陷株细胞的凋亡。Bcl-2 能与 Bax 形成异源二聚体导致细胞凋亡,但 Bax 的含量并没有因紫杉醇的处理而发生变化,推测稳定微管和 Bcl-2 磷酸化机制可能是紫杉醇和同一靶位点相作用的结果。Haldar 等<sup>[11]</sup>认为丝氨酸 270 是紫杉醇诱导 Bcl-2 磷酸化的一个重要作用位点,因为该位点被丙氨酸取代后,Bcl-2 的磷酸化可被显著抑制。Bcl-xL 与 Bcl-2 属同一家族,且 Bcl-xL 的过度表达也能抑制细胞生长,促进紫杉醇诱导的细胞凋亡,但却不能与紫杉醇结合。

Raf-1/Bcl-2 的磷酸化是细胞微管损伤导致死亡的一个重要步骤。有研究表明,Raf-1 是紫杉醇诱导细胞凋亡的重要介质,Raf-1 是细胞增殖和生长信号转换的一个重要介质,与上游酪氨酸激酶和下游的丝氨酸/苏氨酸激酶相联系,目前还不清楚 Raf-1 的活化是不是由于紫杉醇破坏了微管系统的正常结构而引起的。另外,紫杉醇激活 Raf-1 提示紫杉醇可能激活 Ras/Raf 信号传导途径<sup>[12]</sup>。当细胞被作用于 DNA 的抗肿瘤药物处理后,p53 的含量会迅速上升,p53 含量的上升往往能激活一系列基因的表达从而导致细胞凋亡,癌细胞野生型 p53 往往对许多抗肿瘤药物的敏感性要高。紫杉醇不能直接作用于 DNA,但能诱导某些细胞的 p53 表达,这主要是因为紫杉醇诱导了 Raf-1 的级联反应。Wahl 等<sup>[13]</sup>报道,野生型 p53 的表达能降低紫杉醇对细胞的毒性,这可能是由于经紫杉醇处理后产生了一个依赖于 p53 的 G<sub>1</sub> 期阻滞,而阻止细胞进入紫杉醇发挥作用的 G<sub>2</sub>/M 期。研究表明紫杉醇对微管系统的作用及对 G<sub>2</sub>/M 期的阻滞并不是诱导细胞凋亡的唯一机制,可能有许多其他的信号传导通路和机制参与紫杉醇诱导的细胞凋亡。

活化的 c-Jun 氨基端激酶(JNK)/应激活化蛋白激酶(SAPK)能够磷酸化多种转录因子,参与多种类型的癌细胞凋亡。Wang 等报道作用于微管的抗癌药物如紫杉醇能通过 Ras 和抗链激酶 1(ASK1)的信号传导激活多种癌细胞 JNK/SAPK,从而导致细胞凋亡。用紫杉醇处理 BR 卵巢癌细胞 2~4 h 后 JNK/SAPK 的活化即达到高峰,而此时细胞凋亡还十分微弱,说明 JNK/SAPK 的活化不是紫杉醇诱导细胞凋亡的次

级反应,抑制 JNK/SAPK 信号级联能抑制紫杉醇诱导的细胞凋亡,提示 JNK/SAPK 活化是由于微管系统的失效而引起的<sup>[14]</sup>。JNK/SAPK 亦参与活化细胞凋亡所必需的 caspases,抑制 JNK/SAPK 级联能抑制经紫杉醇处理后细胞胱蛋白酶 3(caspases-3)的活化、PARP 的降解及 DNA 的片段化,提示 JNK/SAPK 是 caspases 活化的上游步骤。抑制 JNK/SAPK 的活化不能影响紫杉醇诱导的 G2/M 阻滞及 Bcl-2 的磷酸化,而且 Bcl-2 磷酸化只发生在 G2/M 阻滞期,说明 JNK/SAPK 的活化和 Bcl-2 磷酸化属于不同的相独立的途径。以上研究提示紫杉醇诱导的细胞凋亡在早期依赖于 JNK/SAPK 的活化,而后期不依赖于 JNK/SAPK 的活性<sup>[15]</sup>。

**3.3 调控免疫机制** 研究发现,紫杉醇可以通过作用于巨噬细胞,导致癌坏死因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  受体的减少以及肿瘤坏死因子  $\alpha$  的释放,促进白细胞介素 1 等及干扰素  $\alpha$ 、干扰素  $\beta$  的释放,对癌细胞起杀伤或抑制作用<sup>[16]</sup>。紫杉醇可通过激活核转录因子  $\kappa$ B 而诱导细胞凋亡,并通过对紫杉醇耐药的 MCF-7 乳腺癌细胞株、大鼠前列腺癌 R3227 细胞研究,表明核转录因子  $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  信号转导途径决定着肿瘤细胞对紫杉醇的敏感性<sup>[17,18]</sup>。

紫杉醇具有明显的细胞周期非依赖性作用微管,可能不是紫杉醇作用的唯一靶点,与细菌脂多糖一样,可激活鼠巨噬细胞杀灭肿瘤细胞提供“第二”信号。一般认为,巨噬细胞转化为抗肿瘤表现型需要双重信号诱发:原发信号,由干扰素 C 促发产生,使巨噬细胞由静息态转变为激活态;触发信号,则使激活态巨噬细胞获得杀灭癌细胞的作用。二者的同步性至关重要<sup>[19]</sup>。实验中,单用紫杉醇产生微弱的杀伤作用,且该作用并非由原发信号干扰素 C 诱导产生;而紫杉醇与 INF-C 或 LPS 与 INF-C 合用均将协同激活巨噬细胞以溶解肿瘤细胞。但紫杉醇不能诱导经 IFN-C 处理过的 LPS 低反应性巨噬细胞杀灭肿瘤细胞。表明紫杉醇对巨噬细胞的激活需要一个完整的 LPS 通道,或者说二者存在同一信号通道。巨噬细胞对癌细胞的杀灭作用是由巨噬细胞分泌的一氧化氮所介导,它能灭活对癌细胞存活起关键作用的酶。紫杉醇可使一氧化氮合酶(NOS)低水平表达<sup>[20]</sup>。上述研究表明,Taxol 除稳定微管、阻滞分裂及促进细胞凋亡外,还可激活宿主细胞的免疫系统,杀灭癌细胞。

紫杉醇其药理作用新颖在于通过抑制微管蛋白和组成微管的微管蛋白二聚体动态平衡来诱导肿瘤细胞凋亡。使之成为继环磷酰胺、阿霉素之后又一重要抗肿瘤药物,被认为是一种广谱抗癌药物,联合其他常用抗肿瘤药物,疗效可进一步提高。随着紫杉醇抗癌分子机制的进一步明了,为更科学地制定临床治疗方案提供更可靠的指导,有利于发挥其最佳疗效。

#### 4 参考文献

- 1 Wani MC,Taylor HL,Wall ME,et al.Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971; 93(9):2325-7
- 2 Stone R. Surprise! A fungus factory for taxol? *Science* 1993; 260 (5150): 154-5
- 3 Markman M,Hall J,Spitz DW,et al.Phase II Trial of Weekly Single-Agent Paclitaxel in Platinum/Paclitaxel-Refractory Ovarian Cancer.*J Clin Oncol* 2002; 20(9):2365-9
- 4 Mitachi Y,Sakata Y,Ohtsu A,et al.Docetaxel and cisplatin in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a multicenter phase I/II study.*Gastric Cancer* 2002;5(3):160-7
- 5 Haller DG,Misset JL,Docetaxel in advanced gastric cancer.*Anticancer Drugs* 2002;13(5):451-60
- 6 Schiff P B,Fant J,Horwitz SB.Promotion of microtubule assembly *in vitro* by taxol.*Nature* 1979 ;277(5698):665-7
- 7 Horowitz SB.Mechanism of action of taxol.*Trends Pharmacol Sci* 1992 ;13(4): 134-6
- 8 Jordan MA,Toso RJ,Thrower D,et al.Mechanism of mitoticblock and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentration.*Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90 (10):9552-7
- 9 Brognard J,Dennis PA.Variable apoptotic response of NSCLC cells to inhibition of the MEK/ERK pathway by small molecules or dominant negative mutants. *Cell Death Differ* 2002;9(9):893-904
- 10 Bergstrahl DT,Ting JP.Microtubule stabilizing agents: Their molecular signaling consequences and the potential for enhancement by drug combination.*Cancer Treat Rev* 2006;7(6):1123-34
- 11 Scatena,CD,Stewart ZA,Mays D.Mitotic phosphorylation of Bcl-2 during normal cell cycle progression and Paclitaxel-induced growth arrest.*J Biol Chem* 1998; 273 (46): 30777-84
- 12 Halder S,Basu A,and Croce CM.Serine-70 is one of the critical sites for drug-induced Bcl2 phosphorylation in cancer cells.*Cancer Res* 1998;58(8): 1609-15
- 13 Fang G,Chang BS,Kim CN,et al." Loop " domain is necessary for taxol-induced inhibiting taxol-induced cytosolic accumulation of cytochrome c and apoptosis. *Cancer Res* 1998;58(15):3202-08
- 14 Blagosklonny MV,Schulte T,Nguyen P,et al.Taxol-induced apoptosis and phosphorylation of Bcl-2 protein involves c-Raf-1 and represents a novel c-Raf-1 signal transduction pathway.*Cancer Res* 1996;56(8):1851-4
- 15 Shi Y,Liu X,Han EK,et al.Optimal classes of chemotherapeutic agents sensitized by specific small-molecule inhibitors of akt *in vitro* and *in vivo*. *Neoplasia* 2005;7(11):992-1000
- 16 Sunters A,Madureira PA,Pomeranz KM,et al.Paclitaxel-induced nuclear translocation of FOXO3a in breast cancer cells is mediated by c-Jun NH2-terminal kinase and Akt.*Cancer Res* 2006;66(1):212-20
- 17 Fan S,Cherney B,Reinhold W,et al.Disruption of p53 function in immortalized human cells does not affect survival or apoptosis after taxol or vincristine treatment.*Clin Cancer Res* 1998;4(4): 1047-54
- 18 Huang Y,Fan W.I kappa B kinase activation is involved in regulation of paclitaxel-induced apoptosis in human tumor cells lines.*Mol Pharmacol* 2002; 61(1):105-13
- 19 Huang Y,Fang Y,Dziadyk JM,et al.The possible correlation between activation of NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  pathway and the susceptibility of tumor cell to paclitaxel-induced apoptosis. *Oncol Res* 2002;13(2):113-22
- 20 Huang Y,Johnson KR,Norris JS,et al.Regulation of Vinca alkaloid-induced apoptosis by NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  pathway in human tumor cells.*Mol Cancer Ther* 2004;3(3):271-7