中国医学科学院学报 2005 27 (5): 601-605 ISSN: 1000-503x CN: 11-2237/R

论著

ＮＳ３９８通过环氧合酶－２非依赖途径诱导胰腺癌ＢｘＰＣ-３细胞凋亡

黄东胜, 徐 骁, 郑树森, 陈建峰

浙江大学医学院 附属第一医院肝胆胰外科,杭州310003

收稿日期 2005-3-28 修回日期 网络版发布日期 2006-9-28 接受日期

摘要 摘要：目的 探讨选择性环氧合酶－2(ＣＯＸ-2)抑制剂ＮＳ398对人胰腺癌ＢｘＰＣ-3细胞增殖和凋亡的影响及其分子机制。方法 采用四甲基偶氮唑蓝(ＭＴＴ)比色法观察不同浓度的ＮＳ398对ＢｘＰＣ-3细胞增殖的影响;流式细胞术、悬浮细胞/贴壁细胞比值测定ＢｘＰＣ-3细胞凋亡的改变,并检测Ｃａｓｐａｓｅ-3活化情况;逆转录聚合酶链反应(ＲＴ-ＰＣＲ)法检测不同浓度ＮＳ398作用下ＢｘＰＣ-3细胞ＣＯＸ-1、ＣＯＸ-2ｍＲＮＡ水平的变化,Ｗｅｓｔｅｒｎ ｂｌｏｔ法检测ＣＯＸ-1、ＣＯＸ-2及Ｃａｓｐａｓｅ-3蛋白水平的改变。结果 ＭＴＴ及流式细胞术结果显示,ＮＳ398呈剂量依赖性地抑制ＢｘＰＣ-3细胞增殖,并可诱导其凋亡;随着ＮＳ398处理浓度的增加, 悬浮细胞/贴壁细胞比值显著上升,Ｃａｓｐａｓｅ-3活性上调,在高浓度时尤为明显。ＲＴ-ＰＣＲ和Ｗｅｓｔｅｒｎ ｂｌｏｔ结果显示,ＣＯＸ-1ｍＲＮＡ及蛋白表达不受ＮＳ398药物作用影响,ＣＯＸ-2ｍＲＮＡ及蛋白表达在各浓度组中亦无明显变化,Ｃａｓｐａｓｅ-3蛋白水平在高药物浓度时表达上调。结论 选择性ＣＯＸ-2抑制剂ＮＳ398对胰腺癌ＢｘＰＣ-3细胞有显著的增殖抑制和凋亡诱导作用,这种效应与ＣＯＸ-2表达无明显相关,而与Ｃａｓｐａｓｅ-3的活化密切相关。

关键词 环氧合酶-2 胰腺癌 凋亡 Ｃａｓｐａｓｅ-3

分类号

ＮＳ**398** Ｉｎｄｕｃｅｄ Ａｐｏｐｔｏｓｉｓ ｉｎ Ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ Ｃａｒｃｉｎｏｍａ Ｃｅｌｌ Ｓｔｒａｉｎ ＢｘＰＣ-**3** ｔｈｒｏｕｇｈ ａ ＣＯＸ-**2**-ｉｎ Ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ Ｐａｔｈｗａｙ

Ｈｕａｎｇ Ｄｏｎｇ-ｓｈｅｎｇ, Ｘｕ Ｘｉａｏ, Ｚｈｅｎｇ Ｓｈｕ-ｓｅｎ, Ｃｈｅｎｇ Ｊｉａｎ-ｆｅｎｇ

Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅｐａｔｏｂｉｌｉａｒｙ Ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ Ｓｕｒｇｅｒｙ, ｔｈｅ Ｆｉｒｓｔ Ａｆｆｉｌｉａｔｅｄ Ｈｏｓｐｉｔａｌ ｏｆ Ｃｏｌｌｅｇｅ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ, Ｚｈｅｊｉａｎｇ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ, Ｈａｎｇｚｈｏｕ 310003, Ｃｈｉｎａ

Abstract Ａｂｓｔｒａｃｔ: Ｏｂｊｅｃｔｉｖｅ To ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｅ ｔｈｅ ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ｔｈｅ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｃｙｃｌｏｏｘｙｇｅｎａｓｅ-2(ＣＯＸ-2) ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ NS398 ｏｎ ｔｈｅ ｇｒｏｗｔｈ ｏｆ ｈｕｍａｎ ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ ｔｕｍｏｒ ＢｘＰＣ-3 ｃｅｌｌ ｓｔｒａｉｎ ａｎｄ ｉｔｓ ｐｏｓｓｉｂｌｅ ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ. Ｍｅｔｈｏｄｓ The ｅｆｆｅｃｔ ｏｆ NS398 ｏｎ ｃｅｌｌ ｇｒｏｗｔｈ ｗａｓ ａｓｓｅｓｓｅｄ ｂｙ 3-(4,5-ｄｉｍｅｔｈｙｌｔｈｉａｚｏｌ-2-ｙｌ)-2, 5-ｄｉｐｈｅｎｙｌ ｔｈｉａｚｏｌｙｌ ｂｌｕｅ(ＭＴＴ) ａｓｓａｙ. Ａｐｏｐｔｏｓｉｓ ｗａｓ ｄｅｔｅｒｍｉｎｅｄ ｂｙ ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ-ａｃｔｉｖａｔｅｄ ｃｅｌｌ ｓｃａｎｎｉｎｇ(ＦＡＣＳ) ａｎａｌｙｓｉｓ ａｎｄ ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ ｔｈｅ ｆｌｏａｔｉｎｇ ｃｅｌｌ/ａｔｔａｃｈｅｄ ｃｅｌｌ ｒａｔｉｏ. Ｃａｓｐａｓｅ-3 ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｗａｓ ｅｖａｌｕａｔｅｄ ｂｙ Ａｃｔｉｖｅ Ｃａｓｐａｓｅ-3 Ａｐｏｐｔｏｓｉｓ Ｋｉｔ ｗｉｔｈ ｆｌｏｗ ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ. Ｒｅｖｅｒｓｅ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔａｓｅ-ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ ｃｈａｉｎ ｒｅａｃｔｉｏｎ ａｎａｌｙｓｉｓ(ＲＴ-ＰＣＲ) ａｎｄ Ｗｅｓｔｅｒｎ ｂｌｏｔ ｗｅｒｅ ｕｓｅｄ ｔｏ ｄｅｍｏｎｓｔｒａｔｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｌｅｖｅｌｓ ｏｆ ＣＯＸ-1, ＣＯＸ-2 ｍＲＮＡ, ａｎｄ ｐｒｏｔｅｉｎ, ａｓ ｗｅｌｌ ａｓ Ｃａｓｐａｓｅ-3 ｐｒｏｔｅｉｎ ｉｎ ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ ｔｕｍｏｒ ＢｘＰＣ-3 ｃｅｌｌ ｓｔｒａｉｎ. Ｒｅｓｕｌｔｓ Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ＣＯＸ-2 ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ NS398 ｓｉｇｎｉｆｉｃａｎｔｌｙ ｄｅｃｒｅａｓｅｄ ｃｅｌｌ ｖｉａｂｉｌｉｔｙ ａｎｄ ｉｎｄｕｃｅｄ ａｐｏｐｔｏｓｉｓ ｉｎ ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ ｔｕｍｏｒ ＢｘＰＣ-3 ｃｅｌｌ ｓｔｒａｉｎ. Ｔｈｅ

protein expression of Caspase-3 was induced by high-concentration NS398. Caspase-3 activity was strongly activated by NS398. Conclusions Selective COX-2 inhibitor NS398 has antiproliferative and proapoptotic potential in pancreatic tumor BxPC-3 cells. Such effect is independent of COX-2, but correlates with Caspase-3 activation.

Key words cyclooxygenase-2 pancreatic tumor apoptosis caspase-3

DOI:

通讯作者 黄东胜 dshuang@mail.hz.zj.cn