

- minogen to the platelets. *Basic Med Sci Clin* , 1999 , 2 : 68 ~ 74
- 5 Mclean J W , Tomlinson J E , Kuang W J , Eaton DL , Chen E Y , Fless GM , Scanu A M , Lawn R M . cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature* , 1987 , 330 (6144) : 132 ~ 137
 - 6 喻红,汪炳华,洪嘉玲,武军驻,王韵,李小明. 脂蛋白(a)的赖氨酸结合异质性对人动脉 SMC 增殖的影响. 中国生物化学与分子生物学报 (Yu Hong, Wang Bing-hua, Hong Jia-ling, Wu Jun-zhu, Wang Yun, Li Xiao-ming. The effects of lysine-binding heterogeneity of Lp(a) on the proliferation of human arterial smooth muscle cells. *Chin J Biochem Mol Biol* , 2000 , 16 (5) : 665 ~ 668
 - 7 Hajjar KA , Harpel P C , Jaffe E A , Nachman R L . Binding of plasminogen to cultured human endothelial cells. *J Biol Chem* , 1986 , 261 (25) : 11656 ~ 11662
 - 8 Sangrar W , Gabel B R , Boffa M B , Walker J B , Hancock M A , Marcovina S M , Hrbvoets A J , Nesheim M E , Koschinsky M L . The solution phase interaction between apolipoprotein(a) and plasminogen inhibits the binding of plasminogen to a plasmin-modified fibrinogen surface. *Biochemistry* , 1997 , 36 (34) : 10353 ~ 10363
 - 9 Scanu A M , Pfaffinger D , Lee J C , Hinman J . A single point mutation (Trp 72 Arg 72) in human apo(a) Kringle 4-37 associated with a lysine binding defect in Lp(a) . *Biochim Biophys Acta* , 1994 , 1227 (1-2) : 41 ~ 45
 - 10 Scanu A M , Miles L A , Fless GM , Pfaffinger D , Eisenbart J , Jackson E , Hoover-Plow J L , Bruack T , Plow E F . Rhesus monkey lipoprotein (a) bind to lysine Sepharose and U937 monocytoid cells less efficiently than human lipoprotein(a) . Evidence for the dominant role of Kringle 4 (37) . *J Clin Invest* , 1993 , 91 (1) : 283 ~ 291
 - 11 Klezovitch O , Scanu A M . Lys and fibrinogen binding of wild-type (Trp⁷²) and mutant (Arg72) human apo(a) kringle IV-10 expressed in E coli and CHO cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* , 1996 , 16 (3) : 392 ~ 398

制止急性髓细胞样白血病的 4 种药物

有 4 种药物抑制一种突变型酶来制止小鼠的死亡性白血病. 这种突变型酶能诱导骨髓细胞失去控制地增殖. 其中 3 种药物现正在急性髓细胞样白血病患者中进行试验, 急性髓细胞样白血病是一种致命的血癌. 现计划开始进行第 4 种药物的试验. 在急性髓细胞样白血病中, 骨髓干细胞失去控制地增殖, 而且不能形成成熟的红细胞或其他血液成份. 该病预后不良——只有 14 % 的病人可存活 5 年. 粗略估计该病患者中的 2/5 的人, 其编码一个称为 FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT3) 的酶的基因发生了突变. 该 FLT3 酶在细胞生长周期中起着作用. 在正常的骨髓细胞中, 该基因编码的 FLT3 启动或关闭细胞的成熟. 突变的 FLT3 基因保留活性, 其编码产生的 FLT3 酶加快一个导致细胞异常增殖的链反应. 一位分子生物学家指出, 不成熟的血细胞排挤健康的血细胞, 并在骨髓中蓄积起来, 在肝脏与脾脏中也是如此. 从而造成贫血、器官损伤以及其他并发症. 所有这 4 种新药都靠其与 FLT3 相结合而抑制 FLT3 的生长诱导作用来使该链反应离开原定进程. 仅在 10 年以前还几乎无人相信抑制一个单个的酶就能抑制癌. 但是这种想法得到了改变, 因为有科学家证明在动物与人中, 能抑制另一个突变型酪氨酸激酶的药物, 如 imatinib mesylate 或是 Gleevec 都能抑制慢性髓性白血病. imatinib mesylate 抑癌的成功使很多人对激酶失活产生了极大的兴趣. 研究者在 2002 年 6 月的 *Cancer Cell* 上发表二项研究时报道, 称为 PKC 412 以及 CT 53518 的药物在实验室试验中与小鼠实验中都跟踪着 FLT3 这个目标. 注射了含有突变的 FLT3 的细胞发生类似白血病的疾病. 用这 2 种药物中的任何一种药物治疗患有这种白血病的小鼠比不用这 2 种药物中的任何一种药物治疗的小鼠更能消除异常细胞并能大大地延长动物的存活期. 有一位儿科肿瘤学家在 2002 年 6 月 1 日的 *Blood* 上报了类似的实验结果. 他们用称为 CEP-701 的药物治疗了小鼠白血病, 并正在试验治疗人的白血病. 第 4 种药物 SU 11248 现正在进行临床试验. 所有这 4 种药物都是口服, 极少产生副作用并增加小鼠骨髓中健康细胞部份, 减少脾脏中细胞的蓄积. 这些药物仅抑制一种单个的酶, 而且这些药物仅能制止急性髓细胞样白血病, 而对其他白血病无效. 幸运的是急性髓细胞样白血病是一种最常见的白血病. 在美国, 每年约有 10 000 个新的急性髓细胞样白血病被诊断出来. 而急性髓细胞样白血病在美国占全部成年人白血病的 90 %. 每年有 7 200 人因该病而死亡. 全球每年约有 30 000 人死于该病.

(李潇 摘译自 N. Seppa : *Science News* , Vol. 161 , June 15 , 2002 , p371)