

## 重组 apo(a) Kringle -10 对纤溶酶原与内皮细胞结合的影响

彭芳芳<sup>\*</sup>, 洪嘉玲, 喻红, 汪炳华, 殷以礼, 李小明

(武汉大学医学院生物化学教研室, 武汉 430071)

**摘要** 通过研究重组 apo(a) Kringle -10(K -10)的赖氨酸结合能力对纤溶酶原与内皮细胞结合的影响,探讨 apo(a)在抑制纤溶过程中的作用,为脂蛋白(a) [lipoprotein(a) ,Lp(a) ]致动脉粥样硬化机理研究提供依据.将含 apo(a)野生型 K -10(wild-type K -10/Trp<sup>72</sup>, wt-K -10/Trp<sup>72</sup>)和突变型 K -10(mutate-type K -10/Trp<sup>72</sup>, mut-K -10/Arg<sup>72</sup>)基因片段重组质粒,分别转化至 *E. coli* DH5 菌株中并表达含这2个重组片段的融合蛋白,通过 Gutathione-Agarose beads 亲和层析柱进行分离和提纯,经 L-Lys-Sepharose 4B 亲和层析柱检测其赖氨酸结合能力.再以异硫氰酸荧光素标记的纤溶酶原为配基,观察这2种基因表达片段对纤溶酶原与人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)结合的影响.结果显示:在 *E. coli* DH5 菌株中表达的野生型谷胱甘肽 S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)-K -10/Trp<sup>72</sup> (GST-wt-K -10/Trp<sup>72</sup>)融合蛋白和突变型谷胱甘肽 S-转移酶(GST-mut-K -10/Arg<sup>72</sup>)融合蛋白在赖氨酸结合能力上存在明显差异.其中 GST-wt-K -10/Trp<sup>72</sup> 能有效地抑制纤溶酶原与人脐静脉内皮细胞的结合;而 GST-mut-K -10/Arg<sup>72</sup> 在任一浓度范围内均无这种抑制作用.结果提示,apo(a) K -10对纤溶的抑制作用与其赖氨酸结合能力密切相关;而 K -10的赖氨酸的结合能力与其赖氨酸结合位点中的 Trp<sup>72</sup>有关.

**关键词** 内皮细胞,纤溶酶原,apo(a) Kringle -10,赖氨酸结合  
**中图分类号** Q503

### The Effects of Recombinant Apolipoprotein (a) Kringle -10 on the Binding of Plasminogen to the Endothelial Cells

PENG Fang-fang<sup>\*</sup>, HONG Jia-ling, YU Hong, WANG Bing-hua, YIN Yi-li, LI Xiao-ming

(Department of Biochemistry, School of Medicine, Wuhan University, Wuhan 430071, China)

**Abstract** In order to elucidate the mechanisms of atherosclerosis which caused by lipoprotein(a) and discuss the inhibition of fibrinolysis by apolipoprotein(a) [apo(a)], the effects of recombinant apo(a) Kringle -10 (K -10) on the binding of plasminogen to endothelial cells by the capacity of lysine binding were studied. The recombinant plasmids designated pGEX-KG/Trp<sup>72</sup> K -10 (wild-type K -10/Trp<sup>72</sup>, wt-K -10/Trp<sup>72</sup>) and pGEX-KG/Arg<sup>72</sup> K -10 (mutate-type K -10/Arg<sup>72</sup>, mut-KIV-10/Arg<sup>72</sup>) of apo(a) were transformed *E. coli* DH5 and expressed as fusion GST-proteins, following with isolation and purification by affinity chromatography on Gutathione-Agarose. The lysine-binding capacities of the GST-K -10 fusion proteins were examined by affinity chromatography on Lys-Sepharose. The effects of these two kinds of GST-K -10 fusion proteins on the binding of plasminogen to human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were studied, using the plasminogen labeled with fluorescein isothiocyanate (FITC). The results indicated that the expressed GST-wt-K -10/Trp<sup>72</sup> fusion proteins bound strongly to Lys-Sepharose, while the expressed GST-mut-K -10/Arg<sup>72</sup> fusion proteins had no affinity to Lys-Sepharose at all. GST-wt-K -10/Trp<sup>72</sup> fusion proteins could effectively inhibit the binding of plasminogen to HUVEC, in contrast, GST-mut-K -10/Arg<sup>72</sup> fusion proteins could not

收稿日期:2002-03-14,接受日期:2002-06-07

<sup>\*</sup>联系人:彭芳芳,女,1966年5月生,硕士,讲师. Tel:027-87331907, E-mail: ffpeng66@hotmail.com

Received: March 14, 2002; Accepted: June 7, 2002

<sup>\*</sup>Corresponding author Tel: 027-87331907, E-mail: ffpeng66@hotmail.com

even in higher concentration. The inhibition of fibrinolysis by apo(a) K<sup>-10</sup> is associated with its capacity of lysine binding. The capacity of apo(a) K<sup>-10</sup> is associated with Trp<sup>72</sup> in its lysine binding sites.

**Key words** endothelial cells, plasminogen, apolipoprotein (a) K<sup>-10</sup>, lysine binding

血浆纤溶酶原(plasminogen, PLG)是分子量为 92 kD 的糖蛋白,蛋白部分由 5 个环状的 Kringle 结构及一蛋白酶区组成.因其 Kringle 结构上有赖氨酸结合位点而具赖氨酸结合能力,故纤溶酶原能与一些具暴露赖氨酸残基的纤维蛋白(原)及外周血细胞和血管内皮细胞等结合并被转变成纤溶酶,由此启动纤溶过程.生理条件下,纤溶酶原与内皮细胞的结合量最多,故而在介导纤溶酶原向纤溶酶转变的过程中内皮细胞起着非常重要的作用.一旦纤溶酶原与内皮细胞的结合受到抑制,则将阻断纤溶酶原向纤溶酶的转变,引发纤维蛋白在血管壁沉积致血栓形成,继而启动动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发生与发展.

脂蛋白(a) [lipoprotein(a), Lp(a)]是人血浆中的一种组分,是公认的致 AS 的独立危险因子<sup>[1]</sup>. Lp(a) 由低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)样成分及载脂蛋白(a) [apolipoprotein(a), apo(a)]组成.大量研究表明<sup>[2-4]</sup>, Lp(a) 能竞争性抑制纤溶酶原与纤维蛋白(原)、内皮细胞和单核细胞、血小板等的结合.而在相同的浓度范围内,LDL 无此抑制能力.由于 apo(a) 中的 Kringle 结构与纤溶酶原 Kringle 高度同源<sup>[5]</sup>,推测 Lp(a) 可能通过 apo(a) 的 Kringle 结构中的赖氨酸结合位点(lysine-binding site)来实现其竞争性抑制作用.

## 1 材料与方法

### 1.1 GST-K<sup>-10</sup> 融合蛋白的表达与纯化<sup>[6]</sup>

pGEX-KG K<sup>-10</sup> / Trp<sup>72</sup>、pGEX-KG K<sup>-10</sup>/Arg<sup>72</sup> 重组质粒由美国芝加哥大学医学系 Olga Klezovitch 博士馈赠.诱导表达后的细菌离心,沉淀重悬于冰预冷的细胞裂解液(50 mmol/L Tris-HCl, 1.0 mmol/L EDTA, 0.1 mol/L NaCl, pH 8.0)中,反复冻融后超声波破碎细胞.离心,上清液加入 50% Gutathione-Agarose beads 混匀,室温置 2 min,用冰预冷的 0.1 mmol/L (pH 7.4) 的 PBS 洗涤 3~4 次.重悬 beads 于 50 mmol/L Tris-Cl (pH 8.0)/5 mmol/L GSH 中,室温置 5 min,上柱后用 0.1 mmol/L (pH 7.4) 的 PBS 洗涤,收集洗涤液,于 12% SDS-PAGE 分析洗脱成分.0.22 μm 微孔滤器过滤除菌,4℃ 保存备用.

### 1.2 人血浆纤溶酶原的分离与荧光素标记

1.2.1 人血浆纤溶酶原的分离<sup>[4]</sup> 采用本室首创的磷钨酸镁沉淀法分离纯化人血浆纤溶酶原.12% SDS-PAGE 鉴定纯度后,过滤除菌,4℃ 保存.

1.2.2 异硫氰酸荧光素 (fluorescein isothiocyanate, FITC) 标记纤溶酶原 将盛纤溶酶原的透析袋置大烧杯中,加入含 0.1 mg/ml FITC 的碳酸盐 (pH 9.4) 缓冲液中,4℃ 避光结合 24 h,0.1 mmol/L (pH 7.4) PBS 避光透析 7 d 后离心 20 min.上清液即是 FITC 标记的纤溶酶原 (FITC-PLG).在激发光波长 495 nm,发射光波长 520 nm,狭缝宽度 10 nm 的条件下绘制 FITC-PLG 荧光强度标准曲线.

### 1.3 人脐静脉内皮细胞传代培养

人脐静脉内皮细胞购自武大菌种保藏中心,生长汇合后,0.25%胰蛋白酶,37℃ 消化 3 min,弃消化液,加含 10% 小牛血清的 DMEM 培养基,吹打内皮细胞至细胞完全分散,1:4 传代,37℃,5% CO<sub>2</sub> 培养箱培养.

### 1.4 纤溶酶原与人脐静脉内皮细胞结合量的测定

参照 Hajjar<sup>[7]</sup> 的方法并加以改进.人脐静脉内皮细胞于 12 孔板无血清 DMEM 培养基培养 24 h 后,于各孔中分别加入不同浓度的 FITC-PLG 溶液,37℃ 保温结合 30 min 后,弃上清,0.1 mmol/L (pH 7.4) 羟乙基哌嗪乙磺酸缓冲液 (N-2-hydroxyethyl piperzaine-N-ethane-sulfonic acid buffer, HBS) 洗 2 次.然后于各孔中各加含 50 mmol/L -氨基己酸 (-aminocaproic acid, EACA) 的 HBS,37℃ 保温结合 60 min.用该 HBS 洗 2 次 (1 ml/次),合并上清,测其荧光光度值.根据荧光强度值查 FITC-PLG 标准曲线,即得人脐静脉内皮细胞结合的纤溶酶原量.

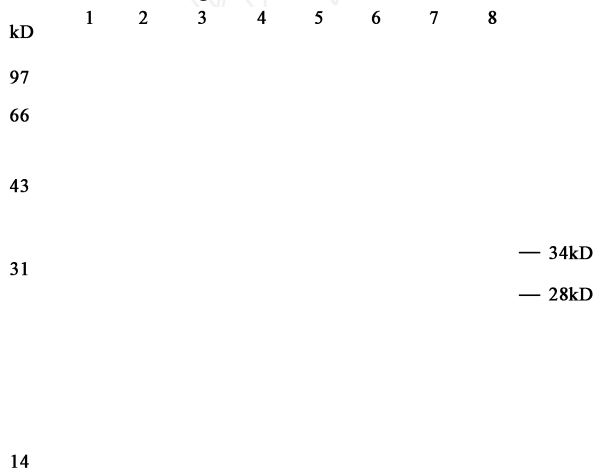
### 1.5 GST-K<sup>-10</sup> 融合蛋白对纤溶酶原与人脐静脉内皮细胞结合的影响

无血清 DMEM 培养基培养 24 h 后的 12 孔板人脐静脉内皮细胞中,加入一定浓度的 FITC-PLG (终浓度 0.56 μmol/L) 及不同浓度的 GST-wt-K<sup>-10</sup>/Trp<sup>72</sup> 或 GST-mut-K<sup>-10</sup>/Arg<sup>72</sup> 融合蛋白,37℃ 保温结合 60 min 后,弃上清,HBS 洗 2 次.然后于各孔中各加 1 ml 含 50 mmol/L EACA 的 HBS,37℃ 保温结合 60 min,用该 HBS 洗 2 次 (1 ml/次),合并上清液,测其荧光强度值.

## 2 结果

### 2.1 经诱导表达的 GST-K<sup>-10</sup> 融合蛋白的鉴定

GST-K<sup>-10</sup> 融合蛋白为可溶蛋白质,分子量约为 34 kD. 扩增大肠杆菌并经异丙基硫代-*D*-半乳糖苷 (isopropylthio-*D*-galactoside, IPTG) 诱导 GST-K<sup>-10</sup> 融合蛋白的表达. Fig. 1 可见,经 IPTG 诱导后成功表达了 GST 融合蛋白(28 kD, C 泳道中箭头所指部位)及 GST-K<sup>-10</sup> 融合蛋白(D、E 泳道箭头所指部位). 超声波破碎菌体细胞,离心取上清,然后经 Glutathione-Agarose beads 亲和层析一步法分离纯化诱导表达的 GST-K<sup>-10</sup> 融合蛋白,12% SDS-PAGE 仅见一条区带(Fig. 1 G、H 泳道).

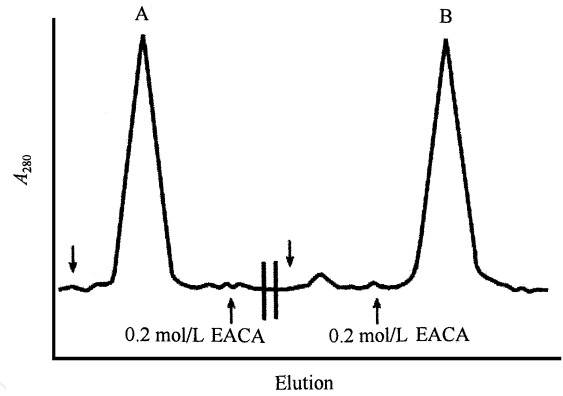


**Fig. 1** SDS-PAGE of affinity-purified GST-K<sup>-10</sup> fusion proteins  
1: protein molecular weight markers; 2: *E. coli* DH5; 3: GST in *E. coli* DH5; 4: GST-wt-K<sup>-10</sup> (3 hours after induction); 5: GST-mut-K<sup>-10</sup> (2 hours after induction); 6: purified GST; 7: purified GST-wt-K<sup>-10</sup>; 8: purified GST-mut-K<sup>-10</sup>

### 2.2 GST-K<sup>-10</sup> 融合蛋白赖氨酸结合能力分析

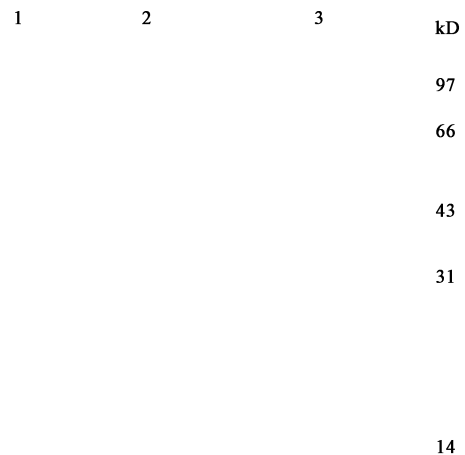
纯化的 GST-wt-K<sup>-10</sup>/Tip<sup>72</sup>、GST-mut-K<sup>-10</sup>/Arg<sup>72</sup> 融合蛋白(2.5 mg/ml)各 2 ml,分别上 L-Lys-Sepharose 4B 亲和层析柱,室温保留 1 h,0.1 mmol/L (pH 7.4) PBS 洗脱 A<sub>280</sub> 峰值至基线.再用含 0.2 mol/L EACA 的 PBS 洗脱 A<sub>280</sub> 峰值至基线.结果显示:GST-wt-K<sup>-10</sup>/Tip<sup>72</sup> 融合蛋白约 95% 以上与 L-Lys-Sepharose 4B 结合,用含 0.2 mol/L EACA 的 PBS 洗脱特异性结合蛋白出现洗脱峰(Fig. 2 B 峰);而 GST-mut-K<sup>-10</sup>/Arg<sup>72</sup> 融合蛋白在用含 0.2 mol/L EACA 的 PBS 洗脱之前即已被洗脱下来(Fig. 2 A 峰).

### 2.3 人血浆纤溶酶原的分离与鉴定



**Fig. 2** Binding of GST-mut-K<sup>-10</sup>(A) and GST-wt-K<sup>-10</sup>(B) fusion protein to L-Lys-Sepharose 4B

L-Lys-Sepharose 4B 分离的人血浆纤溶酶原经 12% SDS-PAGE,仅见一条区带(Fig. 3).其分子量大小与理论值接近,表明所分离的纤溶酶原为纯品.



**Fig. 3** SDS-PAGE of human plasma plasminogen  
1, 2: human plasma plasminogen  
3: protein molecular weight markers

### 2.4 纤溶酶原与人脐静脉内皮细胞的结合

不同浓度的 FITC-PLG 与人脐静脉内皮细胞于 37 培养,测定其与人脐静脉内皮细胞特异性结合 FITC-PLG 量.结果如 Fig. 4 所示,可见 FITC-PLG 与人脐静脉内皮细胞的结合具可饱和性,Scatchard 分析得其  $k_d$  为 370 nmol/L,  $B_{max}$  约为 20 nmol/L (每孔).

### 2.5 GST-K<sup>-10</sup> 融合蛋白对纤溶酶原与人脐静脉内皮细胞结合的影响

一定量的 FITC-PLG 与人脐静脉内皮细胞结合后,加入不同浓度的 GST-wt-K<sup>-10</sup>/Tip<sup>72</sup> 融合蛋白或 GST-mut-K<sup>-10</sup>/Arg<sup>72</sup> 融合蛋白,37 保温 60 min,测定人脐静脉内皮细胞特异性结合的 FITC-PLG 量.结果显示:随着 GST-wt-K<sup>-10</sup>/Tip<sup>72</sup> 融合蛋白浓度逐渐

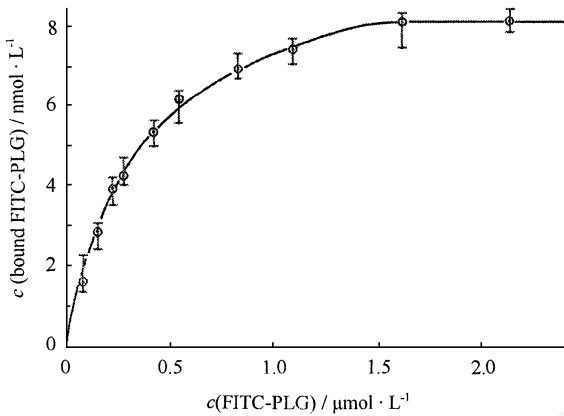


Fig. 4 Binding of FITC-PLG to HUVEC

增加,人脐静脉内皮细胞特异性结合的 FITC-PLG 量逐渐减少,而 GST-mut-K<sup>-10</sup>/Arg<sup>72</sup> 融合蛋白浓度变化不影响 FITC-PLG 与人脐静脉内皮细胞特异性结合.表明 GST-wt-K<sup>-10</sup>/Tip<sup>72</sup> 融合蛋白能有效地抑制纤溶酶原与人脐静脉内皮细胞的结合;而 GST-mut-K<sup>-10</sup>/Arg<sup>72</sup> 融合蛋白在任一浓度范围内,对 FITC-PLG 与人脐静脉内皮细胞特异性结合均无明显的抑制作用 (Fig. 5).

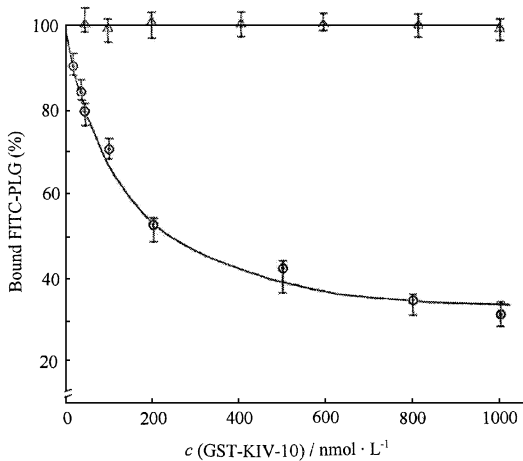


Fig. 5 The effects of recombinant apo(a) GST-K<sup>-10</sup> on the binding of PLG to HUVEC

— — GST-wt-K<sup>-10</sup>; - - - GST-mut-K<sup>-10</sup>

### 3 讨论

血液循环系统中,纤溶与凝血是两个对立而又相互联系的系统.在正常生理条件下,它们保持平衡以维持血液的正常流通.若纤溶酶原向纤溶酶的转变受到抑制,则纤溶系统失调,导致纤维蛋白在血管内壁沉积而致动脉狭窄.Lp(a)能抑制这一转变过程,但其组分之一的 LDL 无此抑制作用,推测其抑制作用可能由其另一组分 apo(a)引起.

Sangrar<sup>[8]</sup>等通过体外重组了多个 apo(a) 片段发现, Kringle 5~8 型赖氨酸结合位点的赖氨酸结合能力极弱,仅在 apo(a) 形成 Lp(a) 颗粒的过程中起作用,而 Kringle -10 型则具有赖氨酸结合功能极强的赖氨酸结合位点.同时, apo(a) 的 K<sup>-10</sup> 的赖氨酸结合位点中 Tip<sup>72</sup> 在赖氨酸结合能力中起着关键的作用,如果发生 Tip<sup>72</sup> Arg<sup>72</sup> 的突变,则将导致 K<sup>-10</sup> 中赖氨酸结合位点的赖氨酸结合能力的完全丧失<sup>[9~11]</sup>.那么 apo(a) 的 K<sup>-10</sup> 的赖氨酸结合能力是否竞争性地抑制了纤溶酶原与具赖氨酸残基的纤维蛋白(原)及外周血细胞和血管内皮细胞等结合,从而阻断纤溶酶原向纤溶酶的转变?

我们在实验中表达并纯化了 GST-wt-K<sup>-10</sup>/Tip<sup>72</sup> 及 GST-mut-K<sup>-10</sup>/Arg<sup>72</sup> 融合蛋白,同时通过 L-Lys-Sepharose 4B 亲和层析柱检测了它们的赖氨酸结合能力,结果证实 apo(a) K<sup>-10</sup> 的赖氨酸结合能力有赖于 Tip<sup>72</sup> 的存在,若 Tip<sup>72</sup> 突变成 Arg<sup>72</sup>,则可导致其赖氨酸结合能力完全丧失,也即 Tip<sup>72</sup> 在 apo(a) K<sup>-10</sup> 赖氨酸结合能力上确实起着关键性的作用.我们进一步对这两种融合蛋白对纤溶酶原与人脐静脉内皮细胞结合的影响进行了研究,结果表明 GST-wt-K<sup>-10</sup>/Tip<sup>72</sup> 融合蛋白能显著地竞争性地抑制纤溶酶原与人脐静脉内皮细胞的结合,而且这种竞争作用具特异性、可逆性、可饱和性及赖氨酸结合位点的依赖性,而 GST-mut-K<sup>-10</sup>/Arg<sup>72</sup> 融合蛋白未见此作用.推测 apo(a) 的 wt-K<sup>-10</sup>/Tip<sup>72</sup> 在 Lp(a) 的抗纤溶过程中有重要的作用.其可能的机制是: apo(a) 的 wt-K<sup>-10</sup>/Tip<sup>72</sup> 通过其赖氨酸结合位点抑制纤溶酶原与纤维蛋白(原)及细胞膜表面受体的结合,导致纤溶酶产量减少,纤维蛋白在血管内膜大量沉积致血栓形成,并进一步引发 AS 的发生与发展.

### 参考文献 (References)

- Höfle G, Harmoncourt F, Paschke E, Mirtl W, Pfeiffer KH, Kostner GM. Lipoprotein Lp(a). A risk factor for myocardial infarction. *Arteriosclerosis*, 1988, 8(4):398~401
- Hapel P C, Gordon B R, Parker T S. Plasmin catalyzes binding of lipoprotein(a) to immobilized fibrinogen and fibrin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(10):3847~3851
- Hajjar K A, Gavish D, Breslow J L, Nachman R L. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature*, 1989, 339:303~305
- 汪炳华,洪嘉玲,陈丽达,武栋成.脂蛋白(a)的赖氨酸结合异质性及其对纤溶酶原与血小板结合的影响.基础医学与临床 (Wang Bing-hua, Hong Jia-ling, Chen Li-da, Wu Dong-cheng. The effects of lysine-binding heterogeneity of Lp(a) on the binding of plas-

- 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 MB , Walker J B , Hancock MA , Marcovina SM , Horevoets AJ , Nesheim ME , Koschinsky ML . 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 (Trp<sup>72</sup>) 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)