

# 单用丝裂霉素或表柔比星对肝癌细胞株的抑制作用

Inhibitory effect of chemodrugs mitomycin and epirubicin on hepatocarcinoma cell lines when they are used separately

段纪成, 杨家和\*, 刘 凯, 吴孟超

(第二军医大学东方肝胆外科医院综合三科, 上海 200438)

**[摘要]** **目的:** 研究单用丝裂霉素或表柔比星对肝癌细胞株的抑制作用。**方法:** 用含不同浓度化疗药物丝裂霉素(mitomycin, MMC)或表柔比星(epirubicin, EPI)的培养液培养肝癌细胞株(BEL-7404、PLC/PRF5、SMMC77221、HepaG2、BEL-7402、QGY7703), 采用四甲基偶氮唑盐(methylthiazolyl tetrazolium assay, MTT)法观察单用化疗药物 MMC 或 EPI 对肝癌细胞株的抑制率。**结果:** 对任意一种肝癌细胞而言, 随着药物浓度的增加, 其细胞抑制率也相应增加, 在相同药物浓度下 EPI 的细胞抑制率明显高于 MMC( $P < 0.05$ )。**结论:** 化疗药物 EPI 对于肝癌细胞株的抑制作用明显优于 MMC, 为临床应用提供了实验依据。

**[关键词]** 肝肿瘤; 药物疗法; 丝裂霉素; 表柔比星

**[中图分类号]** R 735.7 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2007)04-0456-02

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 居肿瘤死因的第 2 位, 且有逐年上升趋势。目前肝癌治疗的总体疗效仍不理想, 外科手术切除仍是提高生存率的主要有效手段<sup>[1]</sup>。本院常规在患者手术切除肿瘤后, 从大网膜静脉内注射丝裂霉素(MMC)10 mg 进行术中化疗, 最近统计 300 余例相关患者资料发现常规自大网膜静脉内注射 MMC 10 mg 组与未注射组相比, 虽然近期复发率稍有下降, 但长期生存率无明显差别(具体资料整理中)。最近有相关文献报道<sup>[2]</sup>, 表柔比星(EPI)对肝癌细胞有很好的抑制作用, 为了寻找新的术中应用化疗药, 我们进行了本次研究, 以期为临床应用提供实验依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌细胞株 BEL-7404、BEL-7402、QGY7703 购自中国科学院上海细胞生物研究所, 人肝癌细胞株 PLC/PRF5、HepaG2 购自美国 ATCC 公司, 人肝癌细胞株 SMMC77221 由本实验室冻存; 化疗药 MMC 和 EPI 由本院药房惠赠。

1.2 化疗药物对肝癌细胞增殖的影响 取对数生长期的肝癌细胞株(BEL-7404、PLC/PRF5、SMMC77221、HepaG2、BEL-7402、QGY7703)接种于 1 板 96 孔细胞培养板(约  $1 \times 10^4$  个细胞/孔), 培养 24 h, 分为 2 组: 单用 MMC 组和单用 EPI 组, 分别加入含不同浓度(0.312、0.625、1.25、2.5、5、10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) MMC 或 EPI 的培养基。每个浓度设 4 个复孔, 置于 5%  $\text{CO}_2$  培养箱培养 72 h, 弃去培养液, 加入无血清培养液 100  $\mu\text{l}$ /孔, 加 MTT 10  $\mu\text{l}$ /孔, 轻拍 96 孔板边缘 5 min, 置于 37 $^\circ\text{C}$  5%  $\text{CO}_2$  孵箱内 4~6 h; 加 10% SDS+0.01 mol/L HCl 100  $\mu\text{l}$ /孔, 轻拍 96 孔板边缘 5 min, 置于 37 $^\circ\text{C}$  5%  $\text{CO}_2$  孵箱内, 过夜; 酶联免疫检测仪测定 570 nm 波长光密度值。以上实验均重复 3 次。

1.3 统计学处理 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 细胞抑制率 = (对照孔 D 值 - 实验孔 D 值) / 对照孔 D 值  $\times 100\%$ , 统计分析采用

率的  $t$  检验分析。

## 2 结果

随着化疗药物浓度的增高, 其细胞抑制率也相应增加(图 1); 但对任一肝癌细胞株(BEL-7404、PLC/PRF5、SMMC77221、HepaG2、BEL-7402、QGY7703)而言在相同药物浓度, EPI 的细胞抑制率明显高于 MMC, 有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明化疗药物 EPI 对于肝癌细胞株的抑制作用明显优于化疗药物 MMC。

## 3 讨论

近年来相关文献<sup>[2]</sup>报道表柔比星对肝癌细胞有明显的抑制作用, 如汤其云等<sup>[3]</sup>认为肝癌患者肝移植术前、术后联用希罗达+表柔比星化疗是可行的, 不良反应可以耐受, 可延长患者的存活时间。表柔比星的作用机制与其能与 DNA 结合有关, 表柔比星可迅速透入细胞内, 进入细胞核与 DNA 结合从而抑制核酸的合成和有丝分裂。丝裂霉素作用机制为与肿瘤细胞的 DNA 结合, 形成双链 DNA 交联, 以抑制 DNA 复制, 从而显示抗肿瘤效果。

我们通过本次试验表明, 随着药物浓度的不断提高, 无论是表柔比星还是丝裂霉素对肝癌细胞株的杀伤效果均明显提高, 同时我们也发现在相同药物浓度下, 表柔比星对肝癌细胞的杀伤效果优于丝裂霉素, 两者之间有统计学意义( $P < 0.05$ )。为了观察在相同药物浓度下表柔比星对肝癌的治疗效果是否优于丝裂霉素, 我科自 2006 年 1 月至今在肝癌切除术后自大网膜静脉内注入 10 mg 表柔比星, 同期观察自大网膜静脉内注入丝裂霉素 10 mg 组, 两组共观察患者 300 余例, 初步结果显示表柔比星组效果明显优于丝裂霉素(具体资料整理中), 二者均可诱导肝癌细胞凋亡。初步考虑

**[作者简介]** 段纪成, 硕士。

\* Corresponding author. E-mail: ehbhjhyang@163.com.cn

其机制可能与表柔比星的高效性有关, 具体机制有待进一步 探讨。

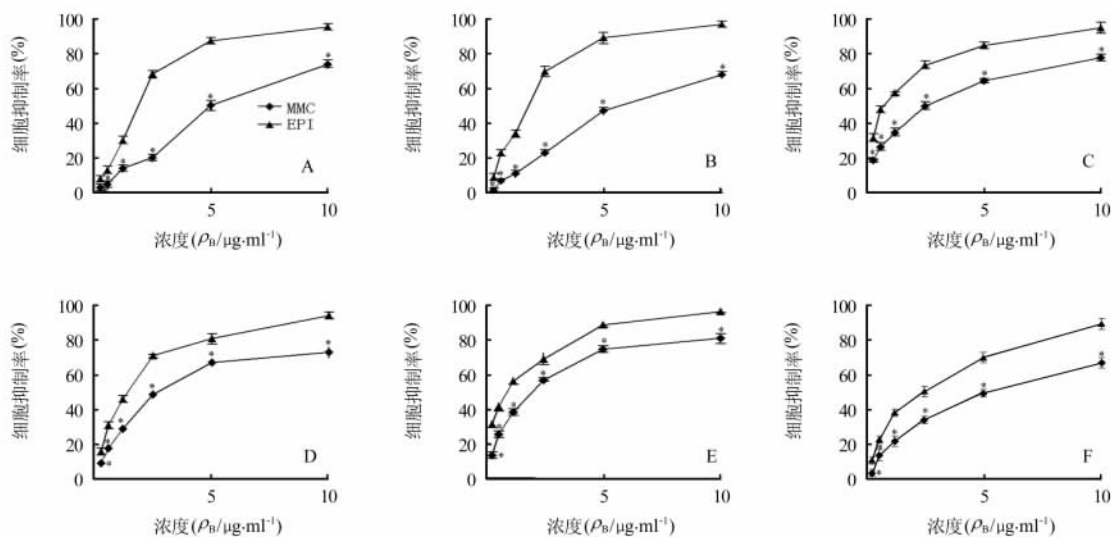


图 1 MMC 和 EPI 对肝癌细胞株的抑制作用

A: BEL-7404; B: PLC/PRF5; C: SMMC77221; D: HepaG2; E: BEL-7402; F: QGY7703. \*  $P < 0.05$  vs EPI group;  $n = 3, \bar{x} \pm s$

[参考文献]

[1] 王 阁. 原发性肝癌化疗的挑战与机遇[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14: 537-539.

[2] 马祖胜, 冯英明, 姬统理, 等. 表阿霉素和阿霉素诱导人肝癌细

胞凋亡[J]. 第四军医大学学报, 2001, 22: 1759-1762.

[3] 汤琪云, 王学浩. 肝癌患者肝移植术前、术后化疗 16 例分析 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2006, 26: 291-293.

[收稿日期] 2007-01-29 [修回日期] 2007-03-30

[本文编辑] 孙 岩