

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00285

## 香芹酚通过 MAPK 信号通路抗前列腺癌作用机制研究

李 刚,穆中一,黄 炎,付 成\*

辽宁省肿瘤医院泌尿外科,沈阳 110042

**[摘要]** **目的** 观察香芹酚对前列腺癌细胞增殖、凋亡以及侵袭的影响,并从丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路探讨其可能的作用机制。**方法** 采用 80  $\mu\text{mol/L}$  浓度的香芹酚干预前列腺癌 DU145 细胞(香芹酚组)24 h 或者 48 h,同时设置不加香芹酚的阴性对照组。CCK-8 法检测细胞在第 0、1、2、3、4、5 天的生长情况,绘制细胞生长曲线;流式细胞术检测细胞凋亡情况;Transwell 侵袭实验检测细胞侵袭能力;RT-PCR 以及蛋白质印迹分析检测基质金属蛋白酶 9(MMP-9)及其抑制剂 TIMP-1 的表达;蛋白质印迹分析检测聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)、半胱天冬氨酸蛋白酶 9(caspase-9)的表达以及细胞外信号调节激酶(ERK)、p38 信号通路的激活情况。**结果** 与阴性对照组比较,香芹酚作用后前列腺癌细胞 DU145 活性明显受到抑制,作用的第 3 天起细胞增殖能力降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。香芹酚作用后,细胞凋亡率升高( $P<0.05$ ),细胞侵袭能力降低( $P<0.01$ ),细胞 TIMP-1、caspase-9 表达升高,PARP 发生裂解,p38 信号被激活,同时 MMP-2 表达降低,ERK 信号通路受到抑制。**结论** 香芹酚能够抑制前列腺癌细胞的增殖和侵袭,诱导其凋亡,其作用与 MAPK 信号通路有关。

**[关键词]** 香芹酚;前列腺肿瘤;细胞增殖;细胞凋亡;肿瘤浸润;丝裂原活化蛋白激酶类

**[中图分类号]** R 737.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)03-0285-06

### Anti-prostate cancer effect of carvacrol via MAPK signaling pathway

LI Gang, MU Zhong-yi, HUANG Yan, FU Cheng\*

Department of Urinary Surgery, Liaoning Cancer Hospital &amp; Institute, Shenyang 110042, Liaoning, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of carvacrol on proliferation, apoptosis and invasion of human prostate cancer cells *in vitro*, and to explore the role of mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway in the related mechanism. **Methods** Prostate cancer cells DU145 were treated with (carvacrol group) or without (negative control group) 80  $\mu\text{mol/L}$  carvacrol for 24 or 48 hours. CCK-8 assay and cell growth curve were used to detect the proliferation of DU145 cells on day 0, 1, 2, 3, 4 and 5. Cell apoptosis and invasion were assessed by FACS method and transwell assay, respectively. RT-PCR and Western blotting analysis were used to detect the expression of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and its inhibitor TIMP-1. Expressions of poly(ADP)-ribose polymerase (PARP), caspase-9, and activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) and p38 were also detected by Western blotting analysis. **Results** Compared with negative control group, cell viability was inhibited in the carvacrol group and cell proliferation was decreased significantly on the third day of treatment ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). Apoptosis rate of DU145 cells was significantly increased ( $P<0.05$ ) and the invasion capability of DU145 cells was significantly decreased in the carvacrol group ( $P<0.01$ ). Expressions of TIMP-1 and caspase-9 were increased in the carvacrol group, with fragmented PRAP, activated p38 signaling pathway, and inhibited MMP-2 activity of ERK signaling pathway. **Conclusion** Carvacrol can inhibit cell growth, invasion and induce apoptosis of DU145 cells, which involves MAPK signaling pathway.

**[Key words]** carvacrol; prostatic neoplasms; cell proliferation; apoptosis; neoplasm invasiveness; mitogen-activated protein kinases

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(3):285-290]

[收稿日期] 2013-09-05

[接受日期] 2013-10-14

[基金项目] 辽宁省博士科研启动基金(20101060). Supported by Starting Scientific Research Foundation for Doctors of Liaoning Province (20101060).

[作者简介] 李 刚,博士,副主任医师. E-mail: litgang@163.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 13840219900, E-mail: fu\_cheng9900@163.com

前列腺癌已成为世界男性第二大恶性肿瘤,在我国的发病率仅次于膀胱癌和肾癌,高居泌尿系统恶性肿瘤的第3位,其发病年龄具有年轻化趋势<sup>[1]</sup>,严重危害着男性的健康。香芹酚(carvacrol)是一种单萜酚,普遍存在于多种天然植物的挥发油中<sup>[2-3]</sup>。近年来有研究表明香芹酚能够抑制肺癌细胞<sup>[4]</sup>、肝癌细胞<sup>[5]</sup>、乳腺癌细胞<sup>[6]</sup>、宫颈癌细胞<sup>[7]</sup>等肿瘤细胞的增殖并诱导其凋亡,但其作用机制仍未被清晰阐明,迄今为止尚未见其对前列腺癌作用的报道。因此,本研究将香芹酚作用于前列腺癌细胞,观察其对前列腺癌的影响,并从丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路探讨其可能的作用机制,以期为前列腺癌的治疗提供新的思路。

## 1 材料和方法

1.1 材料与试剂 香芹酚(纯度98%)购自Sigma公司;人前列腺癌细胞株DU145购自ATCC;胎牛血清购自HyClone公司;RPMI 1640培养基购自Gibco公司;CCK-8试剂盒购自碧云天生物技术研究有限公司;细胞凋亡检测试剂盒购自南京凯基生物科技发展有限公司;Transwell孔板购自Corning公司;基质胶购自BD公司;基质金属蛋白酶9(MMP-9)抗体、细胞外信号调节激酶(ERK)抗体、p-ERK抗体、p38抗体、p-p38抗体均购自Santa Cruz公司;TIMP-1(MMP-9抑制剂)抗体、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抗体、半胱天冬氨酸蛋白酶9(caspase-9)抗体购自北京博奥森生物技术有限公司;总RNA提取试剂盒、cDNA第一链合成试剂盒、 $2\times Taq$  PCR Master Mix购自北京天根生化科技有限公司,其他药品为国产分析纯。

1.2 细胞培养与分组 DU145细胞接种于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液中,置于37℃、5%CO<sub>2</sub>的细胞培养箱中培养,每2~3d消化传代一次,选择处于对数生长期的细胞进行实验。实验分为香芹酚组(待细胞贴壁后加入80 μmol/L的香芹酚作用细胞)和阴性对照组(不加香芹酚的细胞)。

1.3 CCK-8法检测细胞增殖 调整细胞密度,按照每孔 $3\times 10^4$ 个细胞接种于96孔板,每组5个复孔。

结束细胞培养前加入10 μL CCK-8试剂培养4h,于细胞培养的0、1、2、3、4、5d收集细胞,测定每孔在450 nm处的光密度值(D值),绘制细胞生长曲线。

1.4 流式细胞术检测细胞凋亡 调整细胞密度,按照每孔 $2\times 10^5$ 个细胞接种于6孔板,待细胞贴壁后加入浓度为80 μmol/L的香芹酚,分别于24h和48h收集细胞,加入预冷的PBS洗涤2次,用195 μL Annexin V-FITC结合液重悬细胞后加入5 μL Annexin V-FITC,轻轻混匀,室温避光孵育10 min。离心收集细胞,用190 μL Annexin V-FITC结合液重悬细胞,加入10 μL碘化丙啶染色液,轻轻混匀后冰浴避光孵育10 min,随即上流式细胞仪(美国BD公司)检测。

1.5 Transwell侵袭实验检测细胞侵袭能力 4℃解冻基质胶,加入细胞培养液20 μL进行稀释并包被于Transwell上室内膜上。用无血清细胞培养液调整DU145细胞密度,按照每孔 $2\times 10^5$ 个细胞接种至上室,同时加入终浓度为80 μmol/L的香芹酚,下室加入含有10%胎牛血清的RPMI 1640培养液,置于细胞培养箱中培养。分别于24h和48h后取出上室,于40 mL/L的甲醛中固定15 min,晾干后于苏木精染液中染色3 min,蒸馏水冲洗。倒置显微镜下计数侵袭细胞个数。

1.6 RT-PCR检测MMP-9、TIMP-1 mRNA的表达 用总RNA提取试剂盒提取两组细胞RNA,按照cDNA第一链合成试剂盒说明书反转录成cDNA。MMP-9引物序列:上游5'-GCT ACG TGA CCT ATG ACA TCC T-3',下游5'-TCC TCC AGA ACA GAA TAC CAG T-3',扩增片段长度144 bp。TIMP-1引物序列:上游5'-CCT GTT GTT GCT GTG GCT GAT-3',下游5'-ATC CCC TAA GGC TTG GAA CC-3',扩增片段长度199 bp。β-actin引物序列:上游5'-CTT AGT TGC GTT ACA CCC TTT CTT G-3',下游5'-CTG TCA CCT TCA CCG TTC CAG TTT-3',扩增片段长度156 bp。PCR反应体系20 μL,其中cDNA 1 μL、上下游引物各1 μL、 $2\times Taq$  PCR Master Mix 10 μL、ddH<sub>2</sub>O 7 μL。PCR反应程序:95℃ 5 min;95℃ 20 s、58℃ 20 s、72℃ 30 s,30个循环;72℃ 5 min结束反应。反应产

物于 1% 琼脂糖凝胶上进行电泳。

1.7 蛋白质印迹分析检测相关蛋白的表达 收集两组细胞,加入 RIPA 裂解液提取总蛋白,BCA 法进行蛋白定量并调平。取各组总蛋白 40  $\mu\text{g}$  进行 SDS-PAGE,电泳结束后电转印至 PVDF 膜上。加入 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h,加入稀释的一抗[MMP-9 (1 : 500)、TIMP-1 (1 : 500)、PARP (1 : 400)、caspase-9(1 : 800)、ERK (1 : 400)、p-ERK (1 : 400)、p38(1 : 400)、p-p38(1 : 400)],4 $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜。加入 1 : 5 000 稀释的二抗,37 $^{\circ}\text{C}$  孵育 1 h,ECL 法进行底物发光,曝光成像后扫描入电脑进行灰度分析。

1.8 统计学处理 应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 香芹酚对前列腺癌细胞增殖的抑制作用 CCK-8法检测结果(图 1)显示,经 80  $\mu\text{mol/L}$  香芹酚作用后前列腺癌细胞 DU145 增殖明显受到抑制,自香芹酚作用的第 3 天开始细胞增殖能力低于阴性对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。

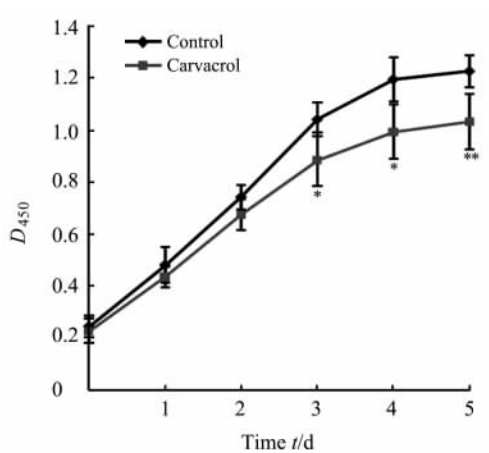


图 1 香芹酚(80  $\mu\text{mol/L}$ )对前列腺癌 DU145 细胞增殖的抑制作用

Fig 1 Inhibitory effect of 80  $\mu\text{mol/L}$  carvacrol on proliferation of prostate cancer cells DU145

\*  $P < 0.05, ** P < 0.01$  vs negative control group.  $n = 5, \bar{x} \pm s$

2.2 香芹酚对前列腺癌细胞凋亡的影响 流式细胞术检测细胞凋亡结果(图 2)显示,80  $\mu\text{mol/L}$  香芹酚作用 DU145 细胞 24 h 和 48 h,细胞凋亡率分别为 (24.98  $\pm$  2.41)%、(64.20  $\pm$  2.11)%,均高于阴性对照组 [24 h: (8.59  $\pm$  0.95)%; 48 h: (12.18  $\pm$  1.50)%],差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

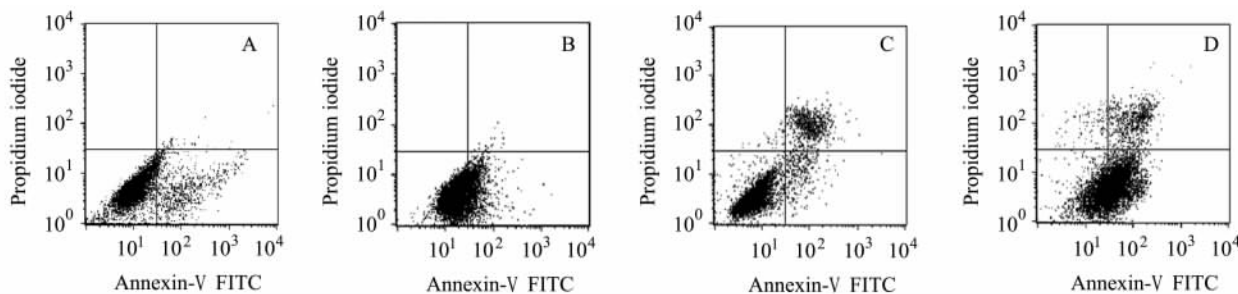


图 2 香芹酚(80  $\mu\text{mol/L}$ )对前列腺癌 DU145 细胞凋亡的影响

Fig 2 Effect of 80  $\mu\text{mol/L}$  carvacrol on apoptosis of prostate cancer cells DU145

A: Negative control group (24 h); B: Carvacrol group (24 h); C: Negative control group (48 h); D: Carvacrol group (48 h)

2.3 香芹酚对前列腺癌细胞侵袭的影响 Transwell 细胞侵袭实验结果见图 3。由计数结果可知,80  $\mu\text{mol/L}$  香芹酚作用 DU145 细胞 24 h 和 48 h 后,侵袭细胞数分别为(36.00  $\pm$  3.61)个、(19.67  $\pm$  1.53)个,均低于阴性对照组[24 h: (88.33  $\pm$  2.52)个;48 h: (106.33  $\pm$  4.73)个],差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.4 香芹酚对前列腺癌细胞 MMP-9、TIMP-1 表

达的影响 RT-PCR 以及蛋白质印迹分析检测 MMP-9、TIMP-1 的 mRNA 以及蛋白表达结果见图 4。经 80  $\mu\text{mol/L}$  香芹酚作用 DU145 细胞 24 h 和 48 h 后,MMP-9 的表达明显降低,而 TIMP-1 的表达明显升高。

2.5 香芹酚对前列腺癌细胞 PARP、caspase-9 表达的影响 蛋白质印迹分析(图 5)结果显示,经 80  $\mu\text{mol/L}$  香芹酚作用 DU145 细胞 24 h 和 48 h 后,细

胞均出现相对分子质量为 85 000 的 PARP 裂解片段,而阴性对照组仅检测到相对分子质量为 116 000

的 PARP 蛋白;与阴性对照组相比,80 μmol/L 香芹酚组 caspase-9 的表达升高。

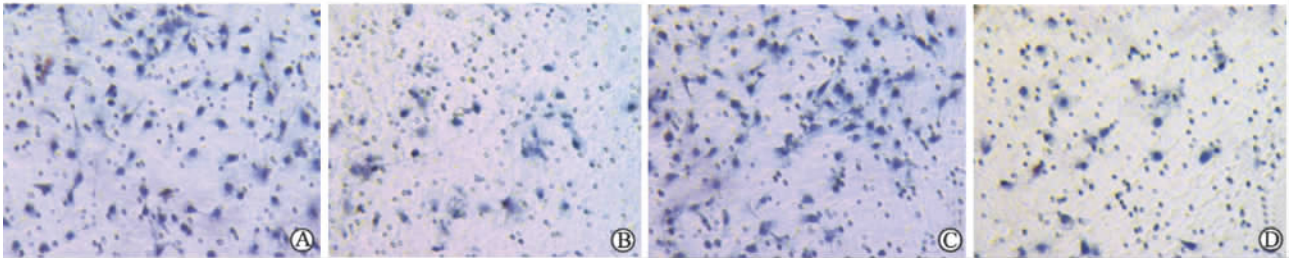


图 3 香芹酚(80 μmol/L)对前列腺癌 DU145 细胞侵袭能力的影响

Fig 3 Effect of 80 μmol/L carvacrol on invasion ability of prostate cancer cells DU145

A: Negative control group (24 h); B: Carvacrol group (24 h); C: Negative control group (48 h); D: Carvacrol group (48 h).

Original magnification: ×100

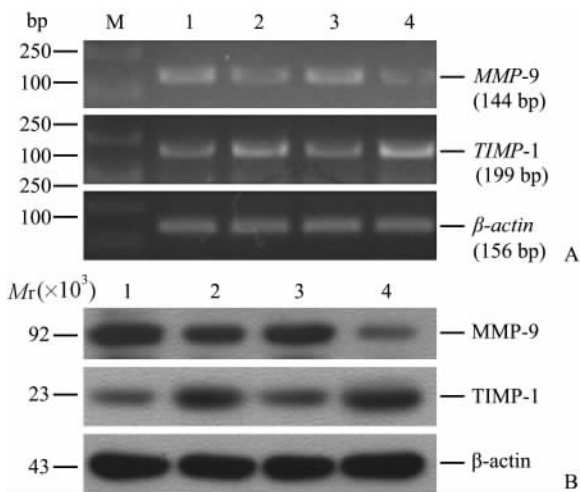


图 4 香芹酚(80 μmol/L)对前列腺癌 DU145 细胞 MMP-9、TIMP-1 表达的影响

Fig 4 Effect of 80 μmol/L carvacrol on expression of MMP-9 and TIMP-1 in prostate cancer cells DU145

A: mRNA expression; B: Protein expression. 1: Negative control group (24 h); 2: Carvacrol group (24 h); 3: Negative control group (48 h); 4: Carvacrol group (48 h)

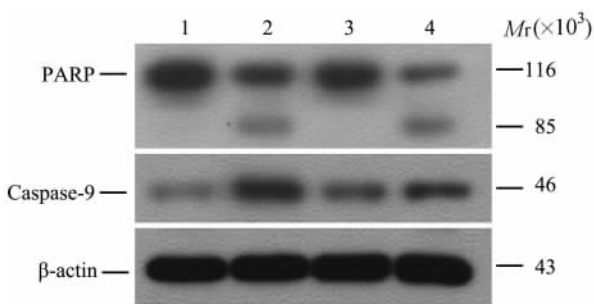


图 5 香芹酚(80 μmol/L)对前列腺癌 DU145 细胞 PARP、caspase-9 蛋白表达的影响

Fig 5 Effect of 80 μmol/L carvacrol on protein expression of PARP and caspase-9 in prostate cancer cells DU145

1: Negative control group (24 h); 2: Carvacrol group (24 h); 3: Negative control group (48 h); 4: Carvacrol group (48 h)

2.6 香芹酚对前列腺癌细胞 MAPK 信号通路的影响 蛋白质印迹分析结果(图 6)显示,两组细胞总 ERK 以及总 p38 的表达无明显变化,80 μmol/L 香芹酚作用后 p-ERK 表达有所降低,而 p-p38 的表达有所升高,表明香芹酚抑制了 ERK 的激活,同时促进了 p38 的激活。

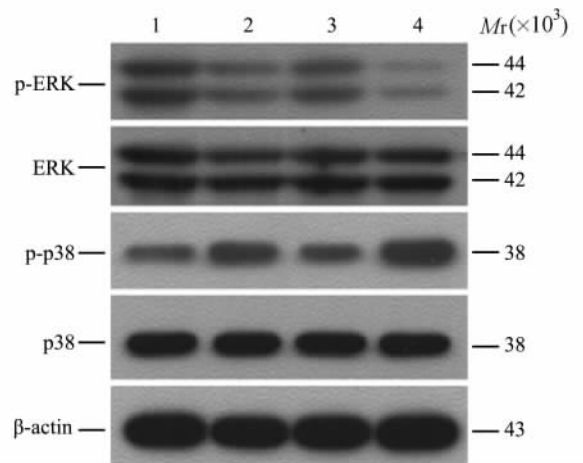


图 6 香芹酚(80 μmol/L)对 MAPK 信号通路蛋白表达的影响

Fig 6 Effect of 80 μmol/L carvacrol on expression of proteins related to MAPK signaling pathway in prostate cancer cells DU145

MAPK: Mitogen-activated protein kinase. 1: Negative control group (24 h); 2: Carvacrol group (24 h); 3: Negative control group (48 h); 4: Carvacrol group (48 h)

### 3 讨论

香芹酚化学名称 5-异丙基-2-甲基苯酚,又名异麝香草酚,是牛至油以及百里香油的主要成分,是一

种安全的食品添加剂,常应用于糖果、饮料和口香糖的生产中<sup>[8]</sup>。研究表明,香芹酚有着广泛的生物活性,包括抗炎<sup>[9]</sup>、抗氧化<sup>[10]</sup>以及抗肿瘤<sup>[4-7]</sup>等。Mehdi 等<sup>[7]</sup>将香芹酚作用于宫颈癌 HeLa 细胞和 SiHa 细胞,结果显示细胞增殖能力呈剂量依赖性降低,同时 DNA 断裂,出现细胞凋亡,证明香芹酚在宫颈癌细胞中的细胞毒性作用。Yin 等<sup>[5]</sup>将不同浓度的香芹酚作用于肝癌细胞株 HepG2,同样检测到细胞增殖的抑制以及凋亡的增加。本实验室前期采用不同浓度的香芹酚作用于 DU145 细胞,MTT 法确定了其最适用浓度为 80  $\mu\text{mol/L}$ 。本研究采用最适浓度的香芹酚作用于前列腺癌细胞,结果显示细胞活性明显受到抑制,自作用的第 3 天起细胞增殖能力显著低于阴性对照组,同时在其作用的 24 h 即检测到细胞凋亡的增加,表明香芹酚也具有一定的抗前列腺癌作用。

细胞内的一系列凋亡级联反应中均有半胱天冬酶 caspase 的参与,其中 caspase-9 为下游重要的效应酶。PRAP 在维持 DNA 完整性上发挥着重要作用并被作为细胞凋亡的标志。若 PRAP 发生降解则失去对 DNA 完整性的保护作用,使核酸内切酶活性增高,裂解核小体间的 DNA,从而引发细胞凋亡<sup>[11]</sup>。本研究中香芹酚作用后前列腺癌细胞中 PRAP 出现了相对分子质量为 85 000 的片段,同时 caspase-9 表达升高,而阴性对照组未发生明显变化,进一步表明香芹酚具有诱导肿瘤细胞凋亡的作用。

MAPK 信号通路主要包括 ERK、p38 以及 JNK 3 条通路,在细胞增殖、凋亡以及分化过程中发挥着重要作用<sup>[12-13]</sup>。研究表明,肿瘤组织中 ERK 通路常处于异常的激活状态<sup>[14-15]</sup>,p38 信号则参与多种细胞凋亡途径,p38 的激活能够诱导 c-Myc、p53 以及 Fas/FasL 等多种凋亡相关蛋白的表达,从而诱导凋亡<sup>[16-17]</sup>。ERK 通路的激活能够抑制细胞的凋亡,而抑制 ERK 信号通路能够诱导细胞凋亡。有学者将香芹酚作用于肝癌细胞,检测到 p-ERK 的表达显著降低,同时 p-p38 显著升高,而 JNK 未发生明显变化<sup>[5]</sup>。本研究中香芹酚作用后同样检测到 ERK 活性的降低,p38 活性的升高,表明香芹酚诱导前列腺癌细胞凋亡的过程可能与 ERK 以及 p38 信号通路密切相关。

前列腺癌极易发生转移且目前尚无有效的治疗

手段。肿瘤细胞侵袭转移为一个多步骤的生物学过程,其中细胞外基质和基底膜的降解是肿瘤转移的重要环节,基质金属蛋白酶(MMPs)及其抑制剂(TIMPs)在此过程中发挥着关键作用<sup>[18-19]</sup>。本研究将香芹酚作用于侵袭能力较强的雄激素非依赖性前列腺癌细胞株 DU145,结果香芹酚组细胞侵袭能力显著降低,同时 MMP-9 表达受到抑制而 TIMP-1 表达升高,提示香芹酚在抑制前列腺癌细胞侵袭的过程中也发挥着一定的作用。ERK 信号转导通路参与 MMPs 表达的调节,抑制 ERK 的激活能够阻碍肿瘤的侵袭<sup>[20]</sup>,据此推测香芹酚抑制前列腺癌侵袭的作用可能与 ERK 通路的抑制有关,但此过程是否还有其他通路的参与及其详细的作用机制还有待于进一步研究。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center M M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011,61:69-90.
- [2] Kisk G, Roller S. Carvacrol and p-cymene inactivate *Escherichia coli* O157:H7 in apple juice[J]. BMC Microbiol, 2005,5:36.
- [3] Baser K H. Biological and pharmacological activities of carvacrol and carvacrol bearing essential oils[J]. Curr Pharm Des, 2008,14:3106-3119.
- [4] Koparal A T, Zeytinoglu M. Effects of carvacrol on a human non-small cell lung cancer (NSCLC) cell line, A549[J]. Cytotechnology, 2003,43(1-3):149-154.
- [5] Yin Q H, Yan F X, Zu X Y, Wu Y H, Wu X P, Liao M C, et al. Anti-proliferative and pro-apoptotic effect of carvacrol on human hepatocellular carcinoma cell line HepG-2[J]. Cytotechnology, 2012,64:43-51.
- [6] Arunasree K M. Anti-proliferative effects of carvacrol on a human metastatic breast cancer cell line, MDA-MB 231[J]. Phytomedicine, 2010,17:581-588.
- [7] Mehdi S J, Ahmad A, Irshad M, Manzoor N, Rizvi M M A. Cytotoxic effect of carvacrol on human cervical cancer cells[J]. Biol Med, 2011,3:307-312.
- [8] Lampronti I, Saab A M, Gambari R. Antiproliferative activity of essential oils derived from plants belonging

- to the Magnoliophyta division[J]. *Int J Oncol*, 2006, 29: 989-995.
- [9] Guimarães A G, Xavier M A, de Santana M T, Camargo E A, Santos C A, Brito F A, et al. Carvacrol attenuates mechanical hypernociception and inflammatory response [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2012, 385: 253-263.
- [10] Yu W, Liu Q, Zhu S. Carvacrol protects against acute myocardial infarction of rats via anti-oxidative and anti-apoptotic pathways[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36: 579-584.
- [11] Kuranaga E. Beyond apoptosis: caspase regulatory mechanisms and functions *in vivo* [J]. *Genes Cells*, 2012, 17: 83-97.
- [12] Fecher L A, Amaravadi R K, Flaherty K T. The MAPK pathway in melanoma[J]. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20: 183-189.
- [13] Junttila M R, Li S P, Westermarck J. Phosphatase-mediated crosstalk between MAPK signaling pathways in the regulation of cell survival[J]. *FASEB J*, 2008, 22: 954-965.
- [14] Boucher M J, Morisset J, Vachon P H, Reed J C, Lain J, Rivard N. MEK/ERK signaling pathway regulates the expression of Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub>, and Mcl-1 and promotes survival of human pancreatic cancer cells[J]. *J Cell Biochem*, 2000, 79: 355-369.
- [15] Kohno M, Pouyssegur J. Targeting the ERK signaling pathway in cancer therapy[J]. *Ann Med*, 2006, 38: 200-211.
- [16] Gan L, Wang J, Xu H, Yang X. Resistance to docetaxel-induced apoptosis in prostate cancer cells by p38/p53/p21 signaling[J]. *Prostate*, 2011, 71: 1158-1166.
- [17] Wang W Z, Li L, Liu M Y, Jin X B, Mao J W, Pu Q H, et al. Curcumin induces FasL-related apoptosis through p38 activation in human hepatocellular carcinoma Huh7 cells[J]. *Life Sci*, 2013, 92(6-7): 352-358.
- [18] Aalinkeel R, Nair B B, Reynolds J L, Sykes D E, Mahajan S D, Chadha K C, et al. Overexpression of MMP-9 contributes to invasiveness of prostate cancer cell line LNCaP[J]. *Immunol Invest*, 2011, 40: 447-464.
- [19] Jayasooriya R G, Lee Y G, Kang C H, Lee K T, Choi Y H, Park S Y, et al. Piceatannol inhibits MMP-9-dependent invasion of tumor necrosis factor- $\alpha$ -stimulated DU145 cells by suppressing the Akt-mediated nuclear factor- $\kappa$ B pathway[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5: 341-347.
- [20] Kinkade C W, Castillo-Martin M, Puzio-Kuter A, Yan J, Foster T H, Gao H, et al. Targeting AKT/mTOR and ERK MAPK signaling inhibits hormone-refractory prostate cancer in a preclinical mouse model[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118: 3051-3064.

[本文编辑] 商素芳

· 消息 ·

## 我校长海医院戴生明课题组发现大麻素 II 型受体可能成为类风湿关节炎治疗的新靶点

近日,第二军医大学长海医院风湿免疫科戴生明教授领衔的课题组在类风湿关节炎研究领域获得新的突破,发现大麻素 II 型受体可能成为类风湿关节炎的一个潜在治疗靶点。这一研究结果于 2014 年 1 月 17 日被 *Rheumatology*(Oxford)在线预发表,立即引起国际同行高度关注,并被 *Nature* 子刊 *Nature Review Rheumatology* 作为研究亮点进行推介。

该课题受到国家自然科学基金资助,课题组发现类风湿关节炎患者的滑膜组织和成纤维样滑膜细胞表达大麻素 II 型受体。在炎症环境下,体外培养的类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞大麻素 II 型受体的表达水平升高,该受体的选择性激动剂可抑制炎症环境下成纤维样滑膜细胞增殖,并抑制其产生致炎因子和基质金属蛋白酶。

尽管大麻具有成瘾性,但近年研究发现大麻的成瘾性由 I 型受体介导,而 II 型受体没有精神作用。因此,选择性 II 型受体激动剂在发挥治疗作用时不会产生成瘾性。该课题组的研究结果为大麻素 II 型受体作为类风湿关节炎的治疗靶点提供了证据。

相关文献信息:

Gui H, Liu X, Wang Z W, He D Y, Su D F, Dai S M. Expression of cannabinoid receptor 2 and its inhibitory effects on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014 Jan 17.

Ray K. Rheumatoid arthritis: clue to role of cannabinoid receptors in RA[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10: 128.