

T-cell lymphoma invasion and metastasis 2 (Tiam2), a novel guanine nucleotide exchange factor related to Tiam1[J]. *Genomics*, 1999, 61

(1):66-73

(收稿日期:2000-03-02 修回日期:2000-07-07)

## 人 T 细胞白血病病毒 Tax 基因与宿主细胞的相互作用

王永康<sup>1</sup> 综述 姚 苹<sup>2</sup> 审校

(1. 山东省立医院病理科, 山东 济南 250021;

2. 山东医科大学, 山东 济南 250012)

**摘要:**人 T 淋巴细胞白血病病毒 I (HTLV-I) 可导致成人 T 淋巴细胞白血病(ATL)。临床多以外周血 T 淋巴细胞的恶性增殖为特征, 并伴有 T 淋巴细胞的形态异常。HTLV-I Tax 基因编码的蛋白在 T 淋巴细胞癌变过程中起重要作用。通过病毒基因的构成, 着重介绍 Tax 基因与宿主细胞多种因素的相互作用对肿瘤形成的影响。

**关键词:**人 T 淋巴细胞白血病病毒 I 型; Tax 基因; 肿瘤

**中图分类号:**R733.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8225(2001)-01-0045-04

人 T 淋巴细胞白血病病毒 I 型(HTLV-I)属于逆转录病毒科、肿瘤病毒亚科中的病毒。HTLV-I 感染是全球性的, 日本西南部、加勒比海地区、南非及北非地区为这种病毒的高发区<sup>[1]</sup>。此外以色列、意大利、新几内亚、美国也有 HTLV-I 病例报道, 我国福建省沿海地区曾有 HTLV-I 流行。HTLV-I 可通过输血、分娩、哺乳、性接触等途径传播。虽然在所有感染 HTLV-I 的人群中仅有部分患者最终导致成人 T 淋巴细胞白血病(ATL), 但 HTLV-I 对 T 淋巴细胞的转化作用却引起人们的普遍关注, 并努力寻找克服及阻断肿瘤形成的可能途径。

### 1 人类白血病病毒基因

#### 1.1 HTLV-I 基因排列与长重复序列

HTLV-I 约有 9kb 核苷酸组成基因组, 基因组排列依次为 5'LTR-gag-pro-pol-env-pX-3'LTR<sup>[1,2]</sup>。每一末端的长重复序列(LTR)长为 754 个核苷酸, 其中含有 U3-R-U5 结构的序列, U3、R 和 U5 分别为 353、221 及 183 个核苷酸。5'与 3'两个 LTR 中携带有病毒的启动子和其它调节元件。HTLV-I 启动子位于 LTR U3 区域, 包括 3 个 21bp 不完全重复序列的拷贝, 也称 Tax 响应元件(TRE), 其中位于中间部位的 TRE 对转录活性影响最大。在 LTR 的 U3/R 中含有增强病毒转录的序列<sup>[3,4]</sup>。

#### 1.2 HTLV-I 结构基因与非结构基因

gag 和 env 基因为病毒结构基因, pro pol 和 pX 为病毒的非结构基因区域<sup>[1]</sup>。

gag 基因主要编码 3 种核心蛋白 p19、p24、p15, 组成

病毒的核衣壳; env 编码病毒膜糖蛋白 gp46 和穿膜糖蛋白 p21e, 为病毒胞膜的特异性蛋白。pro 编码病毒的蛋白酶; pol 主要编码病毒的逆转录酶、整合酶、核酸酶 H; pX 区域有 X 基因、Tax 基因和 Rex 基因<sup>[5,6]</sup>。

pX 区主要包含 4 个开放读码框架(ORF), ORF I mRNA 转录 p12 I, ORF II 转录 p13 II, p30 II, ORF III 和 ORF IV mRNA 转录 Tax 蛋白和 Rex 蛋白。X 基因区编码病毒的辅助性蛋白 p12 I、p30 II、p13 II。根据转基因动物实验结果推测 X 基因与 HTLV-I 在体内高感染状态有关。Tax 基因为病毒的转化基因, 编码 p40<sup>tax</sup>, p40<sup>tax</sup> 是病毒转录的反式激活因子。Rex 基因编码 p27<sup>rex</sup> 和 p21<sup>rex</sup>, 是病毒表达转录后的调节因子, 在未拼接和未完成拼接的病毒 RNA 核内运出过程中起重要作用, 具有调节病毒 mRNA 单-双拼接与非拼接之间的平衡的功能<sup>[7,8]</sup>。Rex 基因编码的蛋白还诱导未拼接病毒 RNA 在核内的积聚, 目前还不能肯定未拼接病毒 RNA 在核内的积聚与病毒对 T 淋巴细胞无限增殖具有相关性。

### 2 Tax 基因与宿主细胞间的相互作用

Tax 基因不是癌基因, 它通过其编码的蛋白反式激活宿主细胞的相关基因, 并引起宿主细胞的转化, 导致宿主细胞的无限增殖。Tax 基因编码蛋白 p40<sup>tax</sup>, 其分子量为 42kD, 属核磷酸蛋白。Tax 蛋白可与位于病毒 LTR U3 区域的 Tax 响应元件 TRE-1 和 TRE-2 相互作用, 在病毒和细胞基因的表达过程中发挥反式激活的效应, Tax 基因对细胞的转化活性便依赖于基因产物对细胞生长调节基因的反式激活<sup>[1,9]</sup>。

Tax 基因编码的蛋白通过 cAMP 响应元件结合蛋白或(和)激活转录因子(ATF/CREB)途径活化病毒基因的表达, 也可通过对转录因子 NF- $\kappa$ B 的活化, 引发许多细

**作者简介:**王永康(1956-), 男, 北京人, 副主任医师。研究方向为分子病理学与肿瘤早期诊断。

胞基因的表达。另外,还可通过 SRF 激活宿主的早期促分裂原基因的表达。

### 2.1 Tax 基因编码蛋白与 cAMP 响应元件结合蛋白的相互作用

Tax 基因编码的蛋白在与位于 LTR U3 区域的 Tax 响应元件 TRE-1 和 TRE-2 相互作用中,并不与 TRE-1 和 TRE-2 直接结合,而是通过激活其它与 TRE 结合的转录因子,如 CREB/ATF 家族的一些成员,这些细胞因子能与 TRE-1 相互作用。另外其它转录因子,如 Sp1、TIF-1、Ets1、myb 还可以同 TRE-2 结构位点结合。

CREB 和 cAMP 响应元件调控蛋白(CREM)可以与 Tax 蛋白直接结合形成 CREB-Tax 和 CREM-Tax 复合物,然后再与 TRE-1 结合。Tax 蛋白与 CREB 或 CREM 结合可诱导 CREB 及 CREM 的活化。

Tax 基因突变株 M22 和 M47 分别缺失经 NF- $\kappa$ B 和 CREB/ATF 途径激活转录活性,实验结果显示 M47 突变的克隆株保留了 T 淋巴细胞无限增殖的活性,但 M22 突变株则失去了这种特性。提示由 Tax 蛋白激活的 CREB/ATF 路径在 HTLV-I 感染导致的 T 细胞恶性增殖中并不是必需的,但 NF- $\kappa$ B 途径的激活对细胞的增殖则可能非常重要<sup>[10]</sup>。观察在 IL-2 依赖的 T 细胞系 CTLL-2 细胞生长过程中 Tax 基因活性的作用时发现,从 IL-2 依赖性到非依赖性 CTLL-2 细胞转化生长过程中 Tax 基因均有稳定表达。在 IL-2 依赖性和非依赖性 T 细胞转化中 Tax 基因编码的蛋白均起重要作用<sup>[11]</sup>。

### 2.2 Tax 基因编码蛋白与 NF- $\kappa$ B 路径细胞因子的相互作用

Tax 基因编码的蛋白除了通过与 CREB/ATF 的相互作用,还可以通过 NF- $\kappa$ B 蛋白发挥其反式激活作用<sup>[12~14]</sup>。实验表明 NF- $\kappa$ B 1 组(p50、p65/RelA、C-Rel、V-Rel、RelB)和 NF- $\kappa$ B 2 组(NF- $\kappa$ B2/p53)与 IL-2、IL-2 $\alpha$  链、GM-CSF、c-myc、TGF- $\beta$  效应相关。Tax 蛋白能与几种 NF- $\kappa$ B 蛋白直接结合,这种相互作用可能替代由磷酸化作用引起的 NF- $\kappa$ B 活化。

I $\kappa$ B 激酶  $\alpha$ (IKK $\alpha$ )和 I $\kappa$ B 激酶  $\beta$ (IKK $\beta$ )是细胞活素诱导的两种激酶,是分子量为 700kD 激酶复合物的组成部分,这种激酶复合物可对 I $\kappa$ B 产生特异性的磷酸化,在酶的作用下 I $\kappa$ B 逐步降解,形成 NF- $\kappa$ B 在核内的转运。HTLV-I Tax 蛋白可刺激 IKK 的活性,构成 NF- $\kappa$ B 基本的核内水平。为了观察 Tax 基因产物介导的 NF- $\kappa$ B 途径的主要活性,用色谱分离的方法分析从 T 淋巴细胞提取的 IKK 蛋白,其中包括 T 淋巴细胞缺乏 Tax 基因的细胞株。在 IKK 复合物中 IKK 的活性及分布具有特征性,在具有 Tax 基因细胞的提取物中,700kD 激酶复合物中的 IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$  的活性均增高,令人惊奇的是

表达 Tax 基因的细胞系也包含一个额外的 IKK $\beta$  峰,但没有 IKK $\alpha$  的活性,分子量比 700kD 小,为 300kD。在含有 Tax 基因细胞的提取物中 I $\kappa$ B $\beta$  含量极低,但 I $\kappa$ B $\alpha$  含量变化不大,并且主要包含 MAP3K MEKK1 的一种剪切体。结果提示 Tax 蛋白可能以构成 NF- $\kappa$ B 路径的几种物质为靶目标,导致这种细胞基因表达的重要调节因子的活化。

HTLV-I Tax 基因产物能激活 IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$ ,I $\kappa$ B $\alpha$  N 末端正常的磷酸化可调节丝氨酸对 TNF- $\alpha$  和 IL-1 刺激的反应性。Tax 基因表达可引起 I $\kappa$ B $\alpha$  N 末端的磷酸化和降解。把 IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$  缺失的突变株转染到人的 Jurkat T 细胞或 293 细胞中,也能抑制由 Tax 蛋白介导的 NF- $\kappa$ B 依赖性报道基因的表达。与此相似,NF- $\kappa$ B 诱导酶(NF- $\kappa$ B-inducing kinase, NIK)是由 TNF- $\alpha$  和 IL-1 信号途径引导 IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$  激活的上游酶,这种酶缺失的突变株可使 Tax 蛋白诱导 NF- $\kappa$ B 的过程受阻。然而,在这些前炎性细胞因子路径上的浆膜近端元件似乎并不影响 Tax 蛋白对 NF- $\kappa$ B 的诱导作用,由此推测,HTLV-I Tax 基因产物利用前炎性细胞因子路径上远端部分引导诱发 NF- $\kappa$ B 的活化。这种途径的病理性改变可能在 HTLV-I 介导的人 T 细胞的转化过程中起重要作用。

### 2.3 Tax 基因表达对 p53 功能的影响

在 HTLV-I 感染的 T 细胞中 p53 通常不发生突变,但其半衰期延长,功能也受到损伤。在 p53 和 Tax 基因短暂的联合表达中可导致 p53 转录活性的抑制,阻碍由 p53 引起的细胞凋亡。Tax 基因突变株 M22 对 CREB/ATF 路径有选择性,在 p53 的功能中发挥相同的生物学作用。与此相反,具有 NF- $\kappa$ B 活性 Tax 基因突变株 M47 在这一系统对 p53 活性不产生任何影响。在 HTLV-I 转染的 T 细胞系中未观察到 p53 响应启动子的活性, Tax 基因表达也不干扰 p53 与 DNA 的结合,但 Tax 基因的表达能抑制细胞中 p53 的反式激活功能,而这种抑制作用需要 Tax 蛋白介导的 CREB/ATF 的活性,与 NF- $\kappa$ B 路径无关<sup>[1,15]</sup>。

### 2.4 Tax 基因表达对增生细胞核内抗原表达的影响

增生细胞核内抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的基因产物可调节 DNA 的复制和修复路径,由于 PCNA 启动子中含有 Tax 响应元件(TRE1), Tax 基因编码的蛋白能激活 PCNA 启动子的转录并使内源性 PCNA 表达增加,使易感细胞内受损 DNA 积累并加速 HTLV-I 对宿主细胞的转化<sup>[16,17]</sup>。

### 2.5 Tax 基因表达与 FasL 及 Fas 系统

Fas 抗原(Apo-1/CD95)是细胞的一种表面受体,可传导细胞凋亡信号,作为细胞毒 T 细胞的效应器。许多

哺乳细胞可表达 Fas 抗原。当活化 T 细胞的 Fas 配体 (fas ligand, FasL) 与 Fas 受体结合后, 导致携带 Fas 抗原的细胞发生细胞凋亡。如果 Fas/FasL 系统活化受到干扰或阻碍, 便可导致宿主细胞恶性转化。ATL 肿瘤细胞表达 Fas 抗原, 在用抗 Fas 单克隆抗体处理后出现凋亡。实验用 ATL 细胞系 KOB 对 Fas 介导的凋亡有抵抗, 并发现 KOB 能表达两种形式的 Fas mRNA, 这种剪切的转录副本在一个读码框架上的第 9 外显子缺乏 20 个碱基对, 并在第 239 氨基酸位点上出现一个过早的终止密码。在原代腹水细胞和外周血细胞中也发现同样的突变。虽然淋巴结细胞与所有 ATL 原代细胞具有相同的克隆来源, 但在淋巴结细胞中却没有观察到这种突变。结果提示 ATL 亚克隆需要淋巴结中出现 Fas 突变, 使得这种亚克隆从 Fas/FasL 系统介导的凋亡中逃逸并在宿主体内增殖, Fas 基因的突变可能是 ATL 致病机理之一<sup>[18]</sup>。也有实验用细胞流式仪检测 ATL 细胞表面 Fas 抗原的表达, 发现在 ATL 患者中 Fas 抗原表达明显降低或缺少 Fas 抗原表达, 在 Fas 阴性细胞中用 RT-PCR 检测 Fas 基因序列时发现两种异常的转录体, 其中一个在第 2 外显子缺失 5 个碱基对并有 1 个碱基对的插入, 而另外一个缺失第 4 个外显子。这些突变导致等位基因转录提前终止, 结果失去表面 Fas 抗原的表达<sup>[19]</sup>。用 Jurkat 细胞系 JPX-9 研究发现, Tax 基因编码的蛋白与 Fas 配体 (FasL) 基因显著上行调节有关<sup>[20]</sup>, 当 Fas/FasL 路径被白细胞介素  $\beta$  转化酶 ICE 样蛋白酶 YVAD-cmk 阻断时, Tax 蛋白介导的细胞凋亡也被抑制, 结果支持在 Tax 蛋白介导的细胞凋亡中内源性 FasL 作用的假设。用报告基因表达检测时发现, 当与 Tax 基因表达质粒共同转染, FasL 启动子的转录活性在 Jurkat 细胞中明显被上调。

## 2.6 Tax 基因表达与 bcl 系统

Tax 基因表达可使小鼠 T 细胞系 CTLL-2 抵抗由 IL-2 缺失诱导的细胞凋亡, bcl-x1 表达与表达 Tax 的 CTLL-2 细胞在缺乏 IL-2 后对凋亡的抗性有关。bcl-x 启动子可由野生型 Tax 蛋白反式激活, 通过 NF- $\kappa$ B 途径在保留反式激活活性的 Tax 突变株中可观察到相似的作用。在 bcl-x 启动子缺失或替换可能的 NF- $\kappa$ B 结合位点可明显地降低由 Tax 介导的反式激活作用。这个 NF- $\kappa$ B 样元件能在体外与 NF- $\kappa$ B 家族蛋白形成复合体。此外也可因为 I $\kappa$ B 的突变而降低由 Tax 蛋白介导的 bcl-x 启动子反式激活作用, 通过 NF- $\kappa$ B 途径由 Tax 蛋白诱导的 bcl-x(L) 表达, 在缺乏 IL-2 后可导致小鼠 T 细胞 CTLL-2 细胞系凋亡受阻<sup>[21]</sup>。

此外, Tax 基因编码的蛋白还可以正向反式激活一些细胞原癌基因, 在细胞增殖和凋亡中可能具有不同的

作用<sup>[22]</sup>。有实验用 4 种 HTLV-I Tax 转基因小鼠观察 HTLV-I Tax 基因在体内细胞凋亡和转化中的作用, 这些转基因小鼠在 CD3 $\epsilon$  启动子-增强子序列调控之下传代, 并出现不同的表型, 如同质肿瘤、唾液腺和乳腺癌。原位 DNA 片段标记和免疫细胞化学分析显示肿瘤的凋亡增加, 其与 Myc、Fos、Jun 蛋白表达增加有关。此外, 双免疫荧光标记显示 Tax 基因表达和凋亡局限在同一部位, 提示体内 Tax 基因表达和凋亡也具有密切的关系。

## 参考文献

- [1] Franchini G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection[J]. *Blood*, 1995, 86(10): 3619-3639.
- [2] Attal J, Theron MC, Kann G. The stimulation of gene expression by the R region from HTLV-1 and BLV[J]. *J Biotechnol*, 2000, 77(2-3): 179-189.
- [3] Barnhart MK, Connor LM, Marriott SJ. Function of the human T-cell leukemia virus type 1 21-base-pair repeats in basal transcription[J]. *J Virol*, 1997, 71(1): 337-344.
- [4] Andrews JM, Newbound GC, Oglesbee M, et al. The cellular stress response enhances human T-cell lymphotropic virus type 1 basal gene expression through the core promoter region of the long terminal repeat [J]. *J Virol*, 1997, 71(1): 741-745.
- [5] Bartoe JT, Albrecht B, Collins ND, et al. Functional role of pX open reading frame II of human T-lymphotropic virus type 1 in maintenance of viral loads in vivo[J]. *J Virol*, 2000, 74(3): 1094-1100.
- [6] Robek MD, Wong FH, Ratner L, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 pX-I and pX-II open reading frames are dispensable for the immortalization of primary lymphocytes[J]. *J Virol*, 1998, 72(5): 4458-4462.
- [7] Heger P, Rosorius O, Hauber J, et al. Titration of cellular export factors, but not heteromultimerization, is the molecular mechanism of trans-dominant HTLV-1 rex mutants[J]. *Oncogene*, 1999, 18(28): 4080-4090.
- [8] Heger P, Rosorius O, Koch C, et al. Multimer formation is not essential for nuclear export of human T-cell leukemia virus type 1 Rex trans-activator protein[J]. *J Virol*, 1998, 72(11): 8659-8668.
- [9] Li XH, Gaynor RB. Regulation of NF- $\kappa$ B by the HTLV-1 Tax protein [J]. *Gene Expr*, 1999, 7(4-6): 233-245.
- [10] Robek MD, Ratner L. Immortalization of CD4(+) and CD8(+) T lymphocytes by human T-cell leukemia virus type 1 Tax mutants expressed in a functional molecular clone[J]. *J Virol*, 1999, 73(6): 4856-4865.
- [11] Iwanaga Y, Tsukahara T, Ohashi T, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 tax protein abrogates interleukin-2 dependence in a mouse T-cell line[J]. *J Virol*, 1999, 73(2): 1271-1277.
- [12] Li XH, Murphy KM, Palka KT, et al. The human T-cell leukemia virus type-1 Tax protein regulates the activity of the I $\kappa$ B kinase complex[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(48): 34417-34424.
- [13] Gelezianus R, Ferrell S, Lin X, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 Tax induction of NF- $\kappa$ B involves activation of the I $\kappa$ B kinase  $\alpha$  (IKK $\alpha$ ) and IKK $\beta$  cellular kinases[J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(9): 5157-5165.

- [14] Petropoulos L, Hiscott J. Association between HTLV-1 Tax and I kappa B  $\alpha$  is dependent on the I kappa B  $\alpha$  phosphorylation state[J]. *Virology*, 1998, 252(1): 189-199.
- [15] Mulloy JC, Kislyakova T, Cereseto A, *et al.* Human T-cell lymphotropic/leukemia virus type 1 Tax abrogates p53-induced cell cycle arrest and apoptosis through its CREB/ATF functional domain[J]. *J Virol*, 1998, 72(11): 8852-8860.
- [16] Kao SY, Marriott SJ. Disruption of nucleotide excision repair by the human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein[J]. *J Virol*, 1999, 73(5): 4299-4304.
- [17] Ressler S, Morris GF, Marriott SJ. Human T-cell leukemia virus type 1 Tax transactivates the human proliferating cell nuclear antigen promoter [J]. *J Virol*, 1997, 71(2): 1181-1190.
- [18] Maeda T, Yamada Y, Moriuchi R, *et al.* Fas gene mutation in the progression of adult T cell leukemia[J]. *J Exp Med*, 1999, 189(7): 1063-1071.
- [19] Tamura S, Etoh K, Suzushima H, *et al.* Mutation of CD95 (Fas/Apo-1) gene in adult T-cell leukemia cells[J]. *Blood*, 1998, 91(10): 3935-3942.
- [20] Chen X, Zachar V, Zdravkovic M, *et al.* Role of the Fas/Fas ligand pathway in apoptotic cell death induced by the human T cell lymphotropic virus type I Tax transactivator[J]. *J Gen Virol*, 1997, 78 ( Pt 12): 3277-3285.
- [21] Tsukahara T, Kannagi M, Ohashi T, *et al.* Induction of Bcl-x(L) expression by human T-cell leukemia virus type 1 Tax through NF- $\kappa$ B in apoptosis-resistant T-cell transfectants with Tax[J]. *J Virol*, 1999, 73(10): 7981-7987.
- [22] Hall AP, Irvine J, Blyth K, *et al.* Tumours derived from HTLV-1 tax transgenic mice are characterized by enhanced levels of apoptosis and oncogene expression[J]. *J Pathol*, 1998, 186(2): 209-214.

(收稿日期:2000-03-22 修回日期:2000-07-07)

## 电化学治疗肿瘤研究进展

李大强综述 胡丽娜,刘维超审校

(重庆医科大学附属第二医院,重庆 400010)

**摘要:**综述电化学抗癌机制、方法、动物实验及临床试验、优缺点、安全性等。实验证明电化学疗法是一种疗效高、安全性大、设备简单、易于操作的综合抗肿瘤方法之一。

**关键词:**电化学疗法;抗肿瘤;抗癌药物

**中图分类号:**R730.5

**文献标识码:**A

**文章编号:**1000-8225(2001)-01-0048-04

电化学疗法(electrochemotherapy, ECT)是近年发展起来的新技术,对体内或表浅肿瘤破坏性强,且破坏范围易于控制,选择性杀伤肿瘤细胞而不会损伤正常组织。国内外学者在大量的动物实验及 I、II 期临床试验中取得了显著效果,在肿瘤的局部治疗中展现了广阔的应用前景。

### 1 电化学抗癌机制

#### 1.1 肿瘤生存环境的改变

肿瘤细胞对生存环境的改变比正常细胞更为敏感,这是放疗、化疗、电疗等方法的理论基础。Norderstrom 等认为,人体内存在尚未完全认识的生物闭合电路(BCEC)及血管-间质闭合电路(VICC)系统,激活人体各种组织和器官代谢所致电势差,肿瘤组织视为受损组织。它与健康组织存在电势差,直流电(direct current, DC)及电流脉冲(electric pulses, EP)可激活 VICC 系统而使肿瘤局部产生一系列电化学反应,同时使质膜的通透性增加,使肿瘤细胞的生存环境发生剧变, DNA、酶及蛋白质构

象发生变化,功能丧失,最终导致肿瘤细胞死亡。

#### 1.2 电穿孔及化疗药物

膜的静息电位约为 70mv 左右,在脉宽为  $\mu$ s~ms、强度达 kV/cm 的电脉冲(EP)作用下,阳性区发生超极化,阴极区发生去极化<sup>[1]</sup>。当跨膜电位(TP)达到 1V 左右时,细胞内产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),导致脂质双分子层过氧化,膜上蛋白质、酶活性基团受到影响,膜流动性降低而变得僵化,膜上出现亲水性的微孔即电穿孔(electroporation)<sup>[2]</sup>,这些微孔使细胞膜的通透性增加,所以又叫电通透作用(electropermeabilization),化疗药物如博来霉素(BLM)是多效应的、细胞周期非特异性药物,它不易扩散通过脂质双分子层膜,且与膜上的蛋白质发生特异性结合,使得 BLM 的抗癌效应受到细胞膜和核膜的限制而影响其临床效果。Mir 等报道电穿孔与 BLM 结合,能使 BLM 的细胞毒性增加 650 000 倍。Cemazar 等<sup>[3]</sup>在 A/J 鼠 SA-1 肿瘤实验中发现 ECT 能增加肿瘤细胞内的含量以及顺铂(DDP)与核内 DNA 结合形成加合物的量,ECT 结合 DDP 治疗肿瘤时 DDP 的细胞毒性比单用时增加 20 倍。Sauer 等<sup>[2]</sup>在前列腺癌试验

**作者简介:**李大强(1974-),男,四川省宣汉人,博士生,主要研究方向为肿瘤的综合治疗。