·综 述·

甲羟戊酸途径抗肿瘤机制的研究进展

王　芳[1]，蔡　璐[2]，蔡丰丰[2]*，余自成[1]*
（同济大学附属杨浦医院 1. 药学部；2. 乳腺外科，上海 200090）

摘要：甲羟戊酸途径是一个高度保守的代谢途径，能够合成对细胞生长至关重要的异戊二烯类化合物，如焦磷酸盐类等。现在越来越多的研究认为这条代谢途径与肿瘤细胞的过度活跃相关，是肿瘤治疗的重要靶点，而该途径上游产物的累积和下游产物的缺失也对肿瘤的形成有着重要作用。因此，通过免疫监控，甲羟戊酸途径能直接或间接的影响肿瘤的生物学。本文综述他汀类和二膦酸盐类药物通过阻断甲羟戊酸途径影响肿瘤生物学的作用机制。

关键词：甲羟戊酸途径；抗肿瘤；他汀类药物；二膦酸盐类
中图分类号：R972+.6；R73　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188(2018)01-0059-03
DOI：10.13683/j.wph.2018.01.012

Research progress on the anti-tumor mechanism of mevalonate pathway

WANG Fang[1], CAI Lu[2], CAI Feng- feng[2]*, YU Zi-cheng[1]*
(*1. Department of Pharmacy; 2. Department of Breast Surgery, Yangpu Hospital, Tongji University, Shanghai 200090, China*)

Abstract: The mevalonate pathway is a highly conserved metabolic approach, which provides vital isoprenoid building blocks for cell growth, such as prenyl pyrophosphates. Now increasing researchers believe that mevalonate pathway is associated with the hyperactivity of tumor cells, which is one of the important targets for cancer therapy. The upstream accumulation of intermediate and its downstream depletion in cells mevalonate pathway can lead to some cancers. Therefore, by immune surveillances, the mevalonate pathway can directly or indirectly influence tumor biology. This paper summarizes the anti-tumor mechanism of statins and bisphosphonates by blocking mevalonate pathway.

Key words: mevalonate pathway; anti-tumor; statins; bisphosphonates

二十世纪五十年代，在哺乳动物和酵母中首次发现了甲羟戊酸途径，其主要以 3 分子乙酰辅酶 A 为原料，合成 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A（HMG-CoA），然后在 HMG-CoA 还原酶的作用下产生甲羟戊酸，经甲羟戊酸激酶，一系列磷酸化等作用，合成异戊二烯焦磷酸（IPP）[1]。除了合成非甾体类物质外，IPP 还合成了大量甾体类物质如法尼酯焦磷酸（FPP）、牻牛儿基牻牛儿基焦磷酸（GGPP）、单萜、泛醌、双萜、胡萝卜素等生物活性物质[2]。如今，甲羟戊酸途径的失衡是现代高发疾病，如心血管疾病、肿瘤等的主要原因[3]。他汀类药物即 HMG-CoA 还原酶抑制剂被广泛应用于治疗高脂血症[4]；二膦酸盐类药物也在临床上广泛用于治疗骨质疏松症等[5]。除此之外，他汀类药物和二膦酸盐类药物用于治疗肿瘤已开始被关注，并且近年来发现，他汀类药物和二膦酸盐类药物通过阻断甲羟戊酸途径从而影响了肿瘤的生物学特性，包括肿瘤细胞的增

收稿日期：2017-09-05；**修回日期**：2017-12-05
作者简介：王　芳，硕士，临床药师。研究方向：肿瘤化疗的个体化用药与药物治疗管理。
通信作者：余自成，博士，主任药师，硕士生导师，研究方向：临床药学和临床药理学。
蔡丰丰，博士，副主任医师，硕士生导师，研究方向：乳腺肿瘤临床及基础转化研究。
基金项目：上海市自然科学基金项目（编号：12ZR1429500）；教育部留学回国人员科研启动基金资助项目（编号：2015311）；上海青年医师培养资助计划基金项目（编号：2014118）；上海市杨浦区卫计委好医师计划基金项目（编号：201742）；上海市杨浦区科委、卫计委科研课题（委级）（编号：YP15M01）；同济大学附属杨浦医院晨光计划（编号：Ye1201613）；同济大学附属杨浦医院院级课题（编号：Se1201612）。

殖、迁移、凋亡，以及细胞周期的调控等，因此甲羟戊酸途径被认为是一个重要的治疗癌症的标靶[6]。本文主要综述两类药物影响肿瘤生物学特性的主要机制。

1 他汀类药物的抗肿瘤机制

他汀类药物在二十世纪八十年代被发现并最早用于治疗家族性高脂血症[7]，主要分成天然化合物和完全人工合成化合物。前者如普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀，后者如罗伐他汀、氟伐他汀和阿尔伐他汀等[8]。各类他汀化合物的药效主要取决于与HMG-CoA还原酶的亲和力，从而竞争性抑制HMG-CoA还原酶活性，阻止下游产物生成，影响细胞周期调控、信号传导，从而引起细胞凋亡[9]。大量研究证明，他汀类药物对直肠癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌等具有抗肿瘤作用。

1.1 影响细胞周期调控

他汀类药物对肿瘤细胞的抑制作用，其机制可能是通过影响细胞周期调控，将大量细胞阻滞在G1/S期，这种作用与细胞周期素和细胞周期素依赖蛋白激酶（CDK）表达降低密不可分[10]。细胞DNA损失使*P53*被激活并大量表达，其作用于下游的P21蛋白，后者作为依赖细胞周期素的蛋白激酶抑制剂，与细胞周期素-CDK复合物结合，抑制相应蛋白激酶活性，使磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白（Rb）堆积，从而使E2F转录因子不能活化，引起G1期阻滞[11]。研究发现，洛伐他汀可使肿瘤细胞中的E2F转录因子表达下降，阻滞细胞周期，抑制肿瘤细胞增殖[12]。研究证明，50%以上的人类恶性肿瘤中会出现*P53*突变，而他汀类药物能降低某些恶性肿瘤的风险，从而间接证明了甲羟戊酸途径在肿瘤发生发展中的作用[13]。

1.2 抑制Rho蛋白表达

Rho家族蛋白是一组三磷酸鸟苷（GTP）结合蛋白，具有GTP酶活性。近年研究发现，Rho GTP酶在恶性肿瘤中高表达，且与恶性肿瘤发生、侵袭和转移密切相关[14]。只有经翻译后修饰的Rho GTP酶才具有活性并与细胞膜上适宜的脂质分子结合，而Rho GTP酶的修饰需甲羟戊酸途径中异戊二烯基的催化。活化后Rho GTP酶参与体内多条信号通路的转导，作为分子开关在胞内信号转导中发挥重要的桥梁作用。研究证明，他汀类药物通过阻断甲羟戊酸途径，从而抑制Rho GTP酶的修饰及表达而影响肿瘤细胞的增殖、转移和凋亡。

1.3 影响信号传导通路

甲羟戊酸途径可通过改变Rho GTP酶的表达影响肿瘤细胞的增殖等，而丝裂原活化酶蛋白激酶（MAPK）信号通路正是参与调控细胞增殖和分化的重要信号通路。研究证明，他汀类药物通过调节细胞外信号来调节细胞外调节蛋白激酶（ERK）、P38蛋白的活性，并通过MAPK信号通路将信号传递给胞内，诱导相关细胞因子表达来调节细胞的生长[15]。Rho家族的GTP结合蛋白也可通过一组称为P21激活蛋白激酶（PAK）的丝氨酸/苏氨酸激酶来发挥激活P38的作用。

1.4 诱导细胞凋亡

细胞凋亡是由细胞内特定信号活化诱导的程序性细胞死亡。凋亡过程包括线粒体介导的一系列分子事件，最终细胞被巨噬细胞吞噬[16]。目前研究表明，在很多细胞，如平滑肌细胞、心肌细胞、胰腺癌细胞等肿瘤细胞中，抑制甲羟戊酸途径可导致细胞凋亡[17]。多种他汀类药物都可诱导细胞凋亡，通过线粒体介导，经caspase-3活化，使B淋巴细胞瘤（Bcl）-2家族启动细胞凋亡[18]。在多种肿瘤细胞的体外试验中发现，这些凋亡反应都可以通过补救甲羟戊酸来阻断，说明细胞凋亡是通过甲羟戊酸途径。研究发现，对洛伐他汀敏感的结肠癌细胞中Bcl-2信使RNA和蛋白水平表达下降，此外辛伐他汀可诱导乳腺癌细胞凋亡[19-20]。

2 二膦酸盐类药物的抗肿瘤机制

法尼基焦磷酸合酶（FPPs）是甲羟戊酸途径中的一种关键酶，二膦酸盐类药物（FPPs抑制剂）能够与之竞争结合IPP，阻断甲羟戊酸途径，从而使上游中间体（如IPP）堆积和下游产物FPP和GGPP的减少，从而影响细胞的生理功能。临床上常用的二膦酸盐类药物主要有帕米膦酸二钠、阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠和唑来膦酸钠[21]。其用于治疗变形性骨

炎、骨质疏松症和骨痛症等。除能治疗骨相关疾病外，二膦酸盐类药物的抗肿瘤活性也受到人们的广泛关注。

2.1 影响细胞生长、转移和凋亡

作为骨吸收抑制剂，二膦酸盐类药物在临床上可用于肿瘤引起的溶骨性病变。研究发现，二膦酸盐类能直接或间接抑制乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌等细胞增殖、转移和凋亡[22]。唑来膦酸抑制肿瘤细胞生长具有剂量依赖性，可直接通过干扰细胞周期来控制细胞生长[23]；帕米膦酸二钠可通过促进细胞分泌白介素 -6、血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶等细胞因子，影响细胞的转移[24]；阿仑膦酸钠可则作用于 P53，诱导下游的 capase 家族，启动细胞凋亡程序[25]。

2.2 影响小 G 蛋白的生理功能

二膦酸盐类药物通过阻断甲羟戊酸途径，导致 FPP 和 GGPP 减少，而 FPP 和 GGPP 参与了小 G 蛋白的翻译后修饰的活化，因此阻断此通路也将影响小 G 蛋白的生理功能。小 G 蛋白家族包括 Ras 蛋白（主要参与细胞增殖和信号传导）、Rab 蛋白（调节细胞骨架网络形成）、Rho 家族（参与淋巴细胞极化和抗原的提呈）。因此，影响小 G 蛋白的生理功能，也就间接影响了肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡等[26]。

3 总结

研究已证明，甲羟戊酸途径生成的代谢物与肿瘤细胞的增殖、转移、分化及凋亡等密切相关，而甲羟戊酸途径的抑制剂作为抗肿瘤药物引起人们的关注，相信随着科学的发展和医疗事业进步，他汀类药物和二膦酸盐类药物可以作为抗肿瘤药物为患者带来福音。

参考文献：

[1] Rauthan M, Pilon M. The mevalonate pathway in *C. elegans*[J]. Lipids Health Dis, 2011, 10(1): 243-243.

[2] Sun S, McKenna CE. Farnesyl pyrophosphate synthase modulators: a patent review (2006 - 2010)[J]. Expert Opin Ther Pat, 2011, 21(9): 1433-1451.

[3] Garcia-Ruiz C, Morales A, Fernandez-Checa JC. Statins and protein prenylation in cancer cell biology and therapy[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2012, 12(4): 303-315.

[4] Fried LF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease[J]. Kidney Int, 2008, 74(5): 571-576.

[5] 严鹏霄, 崔维顶, 胡继坤. 阿仑膦酸钠、辛伐他汀对体外成骨细胞和破骨细胞的作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2009, 29(12): 1690-1693.

[6] Clark EM, Durup D. Inflammatory eye reactions with bisphosphonates and other osteoporosis medications: what are the risks?[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2015, 7(1): 11-16.

[7] 阎姝. 他汀类降脂药的临床研究现状及降脂作用外的临床应用[J]. 天津药学, 2003, 15(3): 73-74.

[8] Laufs U. Lipid lowering by rosuvastatin: how do statins differ?[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2015, 140(5): 313-313.

[9] Neuhaus O, Wiendl H, Kieseier BC, *et al*. Cholesterol-reducing medications-a new therapeutic option for multiple sclerosis? Statins as immunomodulators[J]. Nervenarzt, 2003, 74(8): 704-707.

[10] Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, *et al*. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2015, 14(2): 130-146.

[11] King H, Nicholas NS, Wells CM. Role of p-21-activated kinases in cancer progression[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2014, 309: 347-387.

[12] 田兴松, 周文红. 乳腺癌细胞中 p16, p53, CDK4/cyclinD1 的表达和预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(4): 260-264.

[13] Marcel V, Catez F, Diaz JJ. p53, a translational regulator: contribution to its tumour-suppressor activity[J]. Oncogene, 2015, 34(44): 5513-5523.

[14] Kawano Y, Kaneko-Kawano T, Shimamoto K. Rho family GTPase-dependent immunity in plants and animals[J]. Front Plant Sci, 2014, 5: 522-522.

[15] Okada T, Sinha S, Esposito I, *et al*. The Rho GTPase Rnd1 suppresses mammary tumorigenesis and EMT by restraining Ras-MAPK signalling[J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(1): 81-94.

[16] Lalaoui N, Lindqvist LM, Sandow JJ, *et al*. The molecular relationships between apoptosis, autophagy and necroptosis[J]. Semin Cell Dev Biol, 2015, 39(3): 63-69.

[17] Ghavami S, Sharma P, Yeganeh B, *et al*. Airway mesenchymal cell death by mevalonate cascade inhibition: integration of autophagy, unfolded protein response and apoptosis focusing on Bcl2 family proteins[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1843(7): 1259-1271.

（下转第 72 页）

者第四次就诊，夜寐安，偶有腰膝酸软、乏力等症状，根据患者的证情，仍需继续进行补益肝肾及益气健脾的治疗。虽然抗病毒治疗并不是中医中药的优势，但部分患者经长期治疗能达到指南的防治目标。需要特别指出的一点为，虽然慢性乙型病毒性肝炎诊疗指南当中，具体论述了抗病毒治疗，然而，在中医中药疾病诊疗的过程中并不需要严格遵循，抗病毒成效和 ALT 的水平不存在关联。

5 结论

慢性肝病病程缠绵、迁延难愈，“久病必瘀”，瘀血往往伴随整个病程。在辨证论治的基础上，结合使用活血化瘀药物。根据瘀血程度不同、疾病发展的不同阶段，选择适当的活血化瘀药。轻者可选用当归、桃仁、红花、赤芍、川芎、丹参、三七等较为平和的药物，重者需使用水蛭、地龙、三棱、莪术、鳖甲、乳香、没药等破积血化坚瘕的药物，加强软坚散结之力。活血化瘀中药复方能改善血液循环及血管通透性，保护肝细胞，促进炎症病灶的消退及增生性病变的软化和吸收，改善机体免疫功能[9-10]。在慢性肝病的治疗过程中，活血化瘀是一种重要的方法，灵活运用可提高临床疗效。

参考文献：

[1] 刘平. 现代中医肝脏病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 24-24.
[2] 张玮. 关于“血瘀证”客观化研究的思考[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(2): 117-119.
[3] 王俐琼, 张玮. APRI 与肝硬化食管静脉曲张相关性研究[J]. 肝脏, 2010, 15(5): 323-325.
[4] 张玮, 邢练军, 王育群. 活血化瘀为主治疗病毒性肝炎的临床应用[J]. 上海中医药大学学报, 1994, 8(1): 17-20.
[5] 万斌, 商洪涛. 健脾疏肝活血方治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效观察[J]. 陕西中医, 2016, 37(2): 135-138.
[6] 凌嫚芝. 自拟化痰活血汤治疗痰瘀互结型脂肪肝临床观察[J]. 四川中医, 2013, 31(6): 103-105.
[7] 何裕民, 张挹芳. 中医藏象学[M]. 北京: 中国协和医科大学版社, 2004: 2-2.
[8] 张玮, 季光, 王育群, 等. 调免Ⅰ号治疗自身免疫性肝炎的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2002, 36(10): 13-15.
[9] 王春丽. 中药抗肝纤维化的实验研究概况[J]. 中医杂志, 2005, 46(3): 228-230.
[10] 程书权, 郭长海. 中草药活性成分在慢性肝病中的现代研究[J]. 世界临床药物, 2005, 26(2): 117-123.

（责任编辑：赵绪韬）

（上接第 61 页）

[18] Elkholi R, Renault TT, Serasinghe MN, *et al*. Putting the pieces together: how is the mitochondrial pathway of apoptosis regulated in cancer and chemotherapy?[J]. Cancer Metab, 2014, 2(1): 16-16.
[19] 杨晓领. 洛伐他汀抑制人结肠癌 HCT-116 细胞生长及其机制的实验研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2009.
[20] Ahern TP, Lash TL, Damkier P, *et al*. Statins and breast cancer prognosis: evidence and opportunities[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(10): e461-e468.
[21] Lozano-Calderon SA, Colman MW, Raskin KA, *et al*. Use of bisphosphonates in orthopedic surgery: pearls and pitfalls[J]. Orthop Clin North Am, 2014, 45(3): 403-416.
[22] 梁秀艳, 徐兴华, 李辉勤. 二膦酸盐抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国医药导刊, 2008, 10(7): 1062-1064.
[23] Tsang WP, Ho FY, Fung KP, *et al*. p53-R175H mutant gains new function in regulation of doxorubicin-inducec apoptosis[J]. Int J Cancer, 2005, 114(3): 331-336.
[24] Mariani S, Muraro M, Pantaleoni F, *et al*. Meffector gammadelta T cells and tumor cells as immune targets of zoledronic acid in multiple mynloma[J]. Leulemia, 2005, 19(4): 664-670.
[25] Ashton JA, Farese JP, Milner RJ, *et al*. Investigation of the effect of pamidronate disodium on the *in vitro* viability of osteosarcoma cells from dogs[J]. Am J Vel Res, 2005, 66(5): 885-891.
[26] 石佰丽, 吕梦燕, 赵秋雁. 小 GTPase 蛋白家族的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2012, 40(5): 2566-2569.

（责任编辑：赵绪韬）