的表达,发现结肠癌组织中 PDK1 的表达十分明显;同时我们还检测了分化程度不同的 4 种结肠癌细胞,同样为阳性表达。有关临床研究发现结肠癌中糖酵解十分活跃[12]。PDK1 的高表达可能是引起结肠癌糖酵解活跃的原因之一。

DCA(肝乐)是 PDK 特异性阻断剂,它能与 ADP 协同作用于 PDK,从而对 PDK 产生抑制作用,目前作用机制尚不明确[13]。DCA 抑制 PDK 后影响 PDH 使糖代谢朝着有氧氧化的方向进行,减少了体内乳酸的形成,因此 DCA 以往主要是用来治疗乳酸堆积症等疾病[14]。目前的研究证实 DCA 在肺癌、乳腺癌子宫内膜癌等中能抑制肿瘤细胞的增殖,对正常组织没有副作用,具有肿瘤特异性[9,15]。我们在实验中也发现 DCA 能抑制不同分化程度的结肠癌细胞的增殖活性,而且这一作用是随着药物浓度的增加而增大的。

PDK1 在癌旁组织中表达很少,抑制 PDK1 能明显控制结肠癌细胞的活性,这可能是 DCA 抑制结肠癌细胞的增殖引起的,这为目前疗效较差的结肠癌治疗提供了一个新的靶点,也提供了一个值得探索的方向。

参考文献:

[1] Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. Science, 1956, 123(3191): 309-314.

[2] Chen Z, Lu W, Garcia-Prieto C, *et al*. The Warburg effect and its cancer therapeutic implications[J]. J Bioenerg Biomembr, 2007, 39(3): 267-274.

[3] Kim J W, Dang C V. Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect[J]. Cancer Res , 2006, 66(18): 8927-8930.

[4] 营记涌, 张勇, 朱大海. 丙酮酸脱氢酶激酶的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2008, 28(11): 1212-1215.

[5] Michelakis E D, Webster L, Mackey J R. Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer[J]. Br J Cancer, 2008, 99(7): 989-994.

[6] Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, *et al*. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 350(23): 2343-2351.

[7] Pelicano H, Martin D S, Xu R H, *et al*. Glycolysis inhibition for anticancer treatment[J]. Oncogene, 2006, 25(34): 4633-4646.

[8] Chen Z, Lu W, Garcia-Prieto C, *et al*. The Warburg effect and its cancer therapeutic implications[J]. J Bioenerg Biomembr, 2007, 39(3): 267-274.

[9] Bonnet S, Archer S L, Allalunis-Turner J, *et al*. A mitochondria-K^+ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth[J]. Cancer Cell, 2007, 11(1): 37-51.

[10] Lu C W, Lin S C, Chen K F, *et al*. Induction of pyruvate dehydrogenase kinase-3 by hypoxia-inducible factor-1 promotes metabolic switch and drug resistance[J]. J Biol Chem, 2008, 283(42): 28106-28114.

[11] Kim J W, Tchernyshyov I, Semenza G L, *et al*. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia[J]. Cell Metab, 2006, 3(3): 177-185.

[12] Altenberg B, Greulich K O. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes[J]. Genomics, 2004, 84(6): 1014-1020.

[13] Kato M, Li J, Chuang J L, *et al*. Distinct structural mechanisms for inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase isoforms by AZD7545, dichloroacetate, and radicicol[J]. Structure, 2007, 15(8): 992-1004.

[14] Stacpoole P W, Nagaraja N V, Hutson A D. Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug[J]. J Clin Pharmacol, 2003, 43(7): 683-691.

[15] Wong J Y, Huggins G S, Debidda M, *et al*. Dichloroacetate induces apoptosis in endometrial cancer cells[J]. Gynecol Oncol, 2008, 109(3): 394-402.

(**收稿**:2009-07-10;**修回**:2009-10-28)

(编辑 吴培红)

欢迎订阅《局解手术学杂志》

由重庆市科学技术协会主管,重庆市解剖学会和第三军医大学主办,第三军医大学局部解剖手术学教研室承办的《局解手术学杂志》是全国唯一的局部解剖学与临床外科手术学相结合的杂志,1992 年 10 月创刊,ISSN 1672-5042、CN 50-1162/R,双月刊。本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、《万方数据-数字化期刊群》收录期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,中国期刊全文数据库全文收录期刊,中国学术期刊(光盘版)入编期刊。

主要刊登人体解剖学、局部解剖学、应用解剖学、断层解剖学、外科手术学、外科基础理论、外科实验研究及临床研究的科研论著、文献综述、高教研究、新科技进展等。主要栏目:专家述评、科研论著、教学研究、经验交流、综述与讲座、短篇与个案等。本刊稿件刊出周期短,大 16 开,72 页,彩色铜版纸印刷,每逢双月的 25 日出版,每册定价 12.00 元,全年 72.00 元(含邮资费)。

地 址:重庆市沙坪坝区高滩岩正街 30 号第三军医大学《局解手术学杂志》编辑部 **邮 编**:400038

联系人:左艳芳 **电 话**:(023)68752649,68752251

网 址:www.JRAOS.com.cn **电子邮件**:jjssxzz@yahoo.com.cn;guogjin@yahoo.com.cn