

# 一种新型含硒化合物诱导 PC-3 前列腺癌细胞凋亡及其体内抑瘤作用的研究

师长进 曾慧慧 李鸿伟 杨风光 武学清 俞莉章

**【摘要】**目的 探讨新型含硒化合物 BBSKE(1,2-[二(1,2-苯并异硒唑-3(2H)-酮)]乙烷)对 PC-3 前列腺癌细胞的增殖及凋亡的影响,观察其对小鼠前列腺癌的体内抑瘤作用。方法 培养 PC-3 前列腺癌细胞,用 MTT 法检测了不同浓度的 BBSKE 对其增殖的影响,用荧光显微镜、DNA 电泳和流式细胞仪观察 BBSKE 对细胞凋亡的诱导作用,并检测 BBSKE 对 PC-3 细胞 bcl-2 和 bax 蛋白表达水平及半胱氨蛋白酶 3 活性的影响。用 TRAMP-C2 小鼠前列腺癌细胞皮下注射 C57BL/6 小鼠,建立小鼠前列腺癌模型,观察 BBSKE 在小鼠体内的抗前列腺癌作用。结果 BBSKE 可以显著抑制 PC-3 细胞的体外增殖,其 48 h 的  $IC_{50}$  值为  $17.90 \mu\text{mol/L}$ ,而阳性对照组顺铂为  $15.0 \mu\text{mol/L}$ 。同时 BBSKE 可以诱导 PC-3 细胞凋亡,20  $\mu\text{mol/L}$  的 BBSKE 作用 PC-3 细胞 48 h 凋亡发生率达 26.32%,显著高于未经处理的对照组的 1.75% ( $P < 0.01$ )。细胞中 bcl-2 表达减低,bax 表达无明显变化,半胱氨蛋白酶 3 活性显著增高。动物实验也表明其对小鼠体内前列腺癌的生长有抑制作用,抑瘤率达 40%,顺铂对照组为 48%。结论 新型含硒化合物 BBSKE 可以抑制 PC-3 细胞增殖并促进其凋亡,其作用可能是通过降低细胞内的 bcl-2,增加半胱氨蛋白酶 3 活性而实现的;在前列腺癌的动物模型中也有显著的抑瘤作用。

**【关键词】** 前列腺肿瘤; 癌; 脱噬作用

**Induction of apoptosis in prostate cancer cell line PC-3 by BBSKE, a novel organoselenium compound, and its effect in vivo** SHI Chang-jin, ZENG Hui-hui, LI Hong-wei, YANG Feng-guang, WU Xue-qing, YU Li-zhang. Institute of Urology, Peking University, Beijing 100034, China  
Corresponding author: YU Li-zhang

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of BBSKE (1,2-[bis (1,2-benzisoselenazolone-3(2H)-ketone)] ethane), a novel organoselenium compound, on the proliferation and apoptosis of the prostate cancer cell line PC-3, and to study its effect on the growth of prostate cancer in vivo. **Methods** Prostate cancer cells of the cell line PC-3 was cultivated in media with different concentrations of BBSKE and cisplatin. The inhibition of proliferation was measured by colorimetric MTT assay. The morphologic changes were observed by fluorescence microscopy, DNA fragmentation was visualized by agarose gel electrophoresis, and the DNA degradation was determined by flow cytometry. Western blot analysis was used to identify the expression of bcl-2 and bax. The activity of caspase-3 was determined by a micro-ELISA reader. Mouse prostate cancer cells of the TRAMP-C2 line were cultured and then injected subcutaneously into 2 male C57BL/6 mice to establish the animal model. Then the 2 mice were killed to collect the cancer cells. Twenty-four mice were injected intraperitoneally with single cell suspension of TRAMP-C2 cell and then divided into 3 groups of 8 mice undergoing intraperitoneal injection for 7 days: BBSKE group (BBSKE was administered at the dosage of 25mg/kg/day), cisplatin group (cisplatin 2mg/kg/d was injected), and control group (pure solvent was injected). Three weeks after the mice were killed and the tumors were taken out to calculate the inhibition rate. **Results** BBSKE inhibited the growth of the PC-3 cells dosage-dependently with a value of  $IC_{50}$  of  $17.90 \mu\text{mol/L}$  after a 48 h exposure, higher than that in the case of cisplatin ( $15.00 \mu\text{mol/L}$ ). After exposure of PC-3 cells to BBSKE at the dosage of  $20 \mu\text{mol/L}$  for 48 hours the apoptosis rate was 26.32%, significantly higher than that of the control group (1.75%,  $P < 0.01$ ). The expression of bcl-2 was decreased and the expression of bax remained almost unchanged along with the increase of BBSKE concentration. The activity of caspase 3 in the subgroup of

基金项目:北京市自然科学基金重点资助项目(7021001)

作者单位:100034 北京大学第一医院泌尿外科,北京大学泌尿外科研究所(师长进、李鸿伟、杨风光、武学清、俞莉章);北京大学药学院(曾慧慧)

通讯作者:俞莉章,100034 北京大学泌尿外科研究所

BBSKE of the concentration of 5  $\mu\text{mol/L}$  remained almost unchanged, and was increased to 3.65  $\pm$  0.57 and 4.39  $\pm$  1.01 respectively in the BBSKE 10  $\mu\text{mol/L}$  and 20  $\mu\text{mol/L}$  subgroups, both significantly higher than that of the control group (both  $P < 0.05$ ). In the in vivo experiment, the growth of tumor was significantly inhibited by BBSKE with an inhibition rate of 40% and the inhibition rate of the cisplatin group was 48%. **Conclusion** The novel organoselenium BBSKE inhibits the proliferation of PC-3 cell and promote its apoptosis, probably through downregulating the expression of bcl-2 and the activity of caspase-3. BBSKE also inhibits the growth of prostate cancer in vivo.

**【Key words】** Prostate neoplasms; Carcinoma; Apoptosis

硒是人体内一种重要的微量元素,发挥着重要的生理功能。不仅如此,许多流行病学研究都提示低血清硒浓度与肿瘤发病率增高之间具有相关性<sup>[1-3]</sup>;而一些合成的含硒化合物极有希望成为对某些肿瘤(如结肠癌、乳腺癌和肺癌等)的化学抑制剂<sup>[4,5]</sup>。北京大学药学院以依布西林为母核,设计合成了一类新型含硒化合物(1,2-[二(1,2-苯并异噻唑-3(2H)-酮)]乙烷,简称 BBSKE),初步体外实验研究表明,可对多种肿瘤细胞,如肺癌 A549、乳腺癌 MCF-7、肝癌 Bel-7402、宫颈癌 HeLa 和白血病 HL60 细胞等的生长产生抑制作用<sup>[6]</sup>。本研究旨在探讨其对 PC-3 雄激素非依赖性前列腺癌细胞的作用,并观察其对小鼠前列腺癌动物模型的体内抑瘤作用。

### 材料与方法

1. 试剂:含硒化合物 BBSKE 由北京大学药学院设计合成,经质谱分析其纯度达 99.1%,溶于 DMSO 中,DMSO 终浓度小于 0.1%;MTT 为美国 Sigma 公司产品;RPMI1640 购于美国 GIBCO 公司;胎牛血清为 TBD 生物技术发展中心产品。

2. 细胞培养:PC-3 前列腺癌细胞由北京大学泌尿外科研究所提供,培养基为含 10%胎牛血清的 RPMI1640,其中加入青霉素 100 KU/L,链霉素 100 mg/L,在 37 $^{\circ}\text{C}$ ,饱和湿度 5%  $\text{CO}_2$  的培养箱中传代培养。

3. 细胞增殖分析:用 MTT 法分析 BBSKE 对 PC-3 细胞增殖活性的影响,以顺铂(山东齐鲁制药厂)为对照。PC-3 细胞接种于 96 孔板,细胞数为  $4 \times 10^3$ /孔。待细胞贴壁后吸去上清,分别更换含不同浓度 BBSKE 和顺铂的细胞培养液继续培养 24~72 h。培养结束前每孔加入 20  $\mu\text{l}$  浓度为 5mg/ml 的 MTT,继续培养 3 h,弃去培养基后每孔加入 200  $\mu\text{l}$  浓度为 0.04 mol/L 的酸化异丙醇,充分溶解结晶后用 BIO-RAD 3550 型酶标仪于 595 nm 下读取每孔的吸光度。

4. 凋亡细胞形态观察:PC-3 细胞经 20  $\mu\text{mol/L}$

的 BBSKE 处理 48 h 后,常规收集细胞加入 Hoechst33342 至终浓度 2  $\mu\text{g/ml}$ ,37 $^{\circ}\text{C}$  孵育染色 15 min,滴片,荧光显微镜下观察拍照。

5. DNA 片段分析:PC-3 细胞经 20  $\mu\text{mol/L}$  的 BBSKE 处理 48 h 后,细胞内形成的 DNA 片段用凝胶电泳检测。细胞被裂解后用酚、氯仿抽提,获得细胞总 DNA,配制 1.8%的琼脂糖凝胶,于 2 V/cm 电泳 2 h 后紫外灯下观察拍照。

6. 流式细胞仪检测:细胞凋亡率的变化用流式细胞仪进行定量分析。亚 G1 峰的形成代表细胞凋亡的出现和凋亡细胞的数量。细胞经 BBSKE 处理后用 70%的乙醇于 4 $^{\circ}\text{C}$  固定 24 h。加入 RNA 酶至终浓度 100 mg/L,加入磷脂酰肌醇(PI)至 50 mg/L 及 0.1%的 NP40,于 4 $^{\circ}\text{C}$  避光染色 30 min,用 Coulter 公司生产的 EPICS XL 流式细胞仪进行检测。

7. 细胞 bcl-2 和 bax 蛋白表达水平检测:收集经不同浓度 BBSKE 处理后的 PC-3 细胞,裂解细胞提取细胞蛋白质,以牛血清白蛋白为标准蛋白,标本的蛋白浓度用 BCA 法定量测定。配制 15%的聚丙烯酰胺凝胶,上样孔中加入等量的蛋白样品,电泳后将凝胶中的蛋白电转移入硝酸纤维素膜。采用 ECL 化学发光蛋白检测试剂盒(美国 Amersham 公司)检测目的蛋白的表达,按说明书操作,鼠抗 bcl-2 和 bax 的抗体(美国 Santa Cruz 公司)按 1500 稀释。

8. 半胱氨蛋白水解酶 3(caspase-3)活性检测:PC-3 细胞经不同浓度的 BBSKE 处理后,用美国 Promega 公司的 caspase-3 活性检测试剂盒测定细胞内的半胱氨蛋白水解酶 3 活性。细胞接种于 96 孔板,经不同浓度的 BBSKE 处理后加入细胞裂解液和荧光底物,室温作用 6 h 后用 Cary Eclipse 荧光分光光度计于 530 nm 波长下检测各孔的荧光强度。

9. 动物实验:培养小鼠转基因前列腺癌细胞株 TRAMP-C2<sup>[7]</sup>(美国西北大学病理学系李钟教授惠赠),收集对数生长期细胞制备 TRAMP-C2 单细胞悬液。选取 2 只雄性 C57BL/6 小鼠(中国医学科学院实验动物中心提供),6~8 周龄,体重 18~20 g,

无菌条件下每只小鼠右颈背部皮下注射细胞悬液 0.2 ml (细胞量为  $5.0 \times 10^6$ ), 建立小鼠前列腺癌动物模型。小鼠成瘤后, 将小鼠拉颈处死, 立即于无菌条件下摘取小鼠皮下肿瘤, 研磨瘤组织, 生理盐水洗涤制备单细胞悬液。另取 24 只雄性 C57BL/6 小鼠, 同法皮下注射单细胞悬液, 建立前列腺癌动物模型。次日将小鼠随机分为 3 组: 对照组、顺铂组和 BBSKE 治疗组, 每组 8 只。用灭菌的 0.5% 羧甲基纤维素钠溶解 BBSKE, BBSKE 治疗组小鼠以  $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  剂量腹腔注射 BBSKE; 顺铂组为  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  腹腔注射<sup>[8]</sup>; 对照组注射同体积的 0.5% 羧甲基纤维素钠, 连续注射 7d 后停药。继续观察小鼠的成瘤情况, 用卡尺测量肿瘤的大小并计算肿瘤体积, 体积 = 长度 × 宽度 × 高度 × 0.5236<sup>[9]</sup>。肿瘤接种 3 周后拉颈处死小鼠, 取出肿瘤, 称重计算抑瘤率, 抑瘤率 = (对照组平均瘤重 - 实验组平均瘤重) / 对照组平均瘤重 × 100%。

10. 统计学处理: 实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 统计学处理采用 *t* 检验和 Wilcoxon 非参数检验。

### 结 果

#### 一、BBSKE 对 PC-3 细胞的增殖抑制作用

MTT 实验结果显示, BBSKE 对 PC-3 细胞的增殖表现明显的抑制作用 (表 1)。我们检测了不同浓度的 BBSKE (5 ~ 80  $\mu\text{mol/L}$ ) 作用 PC-3 细胞 24 h, 48 h 和 72 h 后细胞的增殖活性, 其抑制作用呈剂量依赖性。48 h 的  $\text{IC}_{50}$  值为  $17.90 \mu\text{mol/L}$ 。对顺铂对照组的数值分析表明其对 PC-3 细胞的增殖抑制作用也呈剂量依赖性, 48 h 的  $\text{IC}_{50}$  值为  $15.0 \mu\text{mol/L}$ 。

表 1 MTT 分析 BBSKE 对 PC-3 细胞的增殖抑制作用

浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	$A_{595\text{nm}}$			
	24 h	48 h	72 h	
BBSKE	5	$0.37 \pm 0.03$	$0.48 \pm 0.10$	$0.53 \pm 0.07^*$
	10	$0.35 \pm 0.05$	$0.39 \pm 0.08^*$	$0.34 \pm 0.07$
	20	$0.30 \pm 0.04^*$	$0.23 \pm 0.03$	$0.20 \pm 0.06$
	40	$0.21 \pm 0.06^*$	$0.13 \pm 0.05$	$0.08 \pm 0.02$
	80	$0.15 \pm 0.05$	$0.09 \pm 0.02$	$0.14 \pm 0.03$
顺铂对照	5	$0.32 \pm 0.05$	$0.38 \pm 0.05^*$	$0.36 \pm 0.08$
	10	$0.28 \pm 0.04^*$	$0.32 \pm 0.04$	$0.30 \pm 0.06$
	20	$0.22 \pm 0.03^*$	$0.21 \pm 0.03$	$0.21 \pm 0.03$
	40	$0.18 \pm 0.03$	$0.16 \pm 0.03$	$0.12 \pm 0.02$
	80	$0.16 \pm 0.04$	$0.12 \pm 0.03$	$0.13 \pm 0.02$
溶剂对照	$0.37 \pm 0.04$	$0.53 \pm 0.08$	$0.78 \pm 0.11$	

注: 与溶剂对照组比较 \*  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$

#### 二、BBSKE 诱导 PC-3 细胞凋亡

Hoechst33342 染色结果显示, PC-3 细胞经 20  $\mu\text{mol/L}$  的 BBSKE 处理 48 h 后, 与对照组相比细胞形态缩小, 细胞核固缩或碎裂形成凋亡小体 (图 1)。

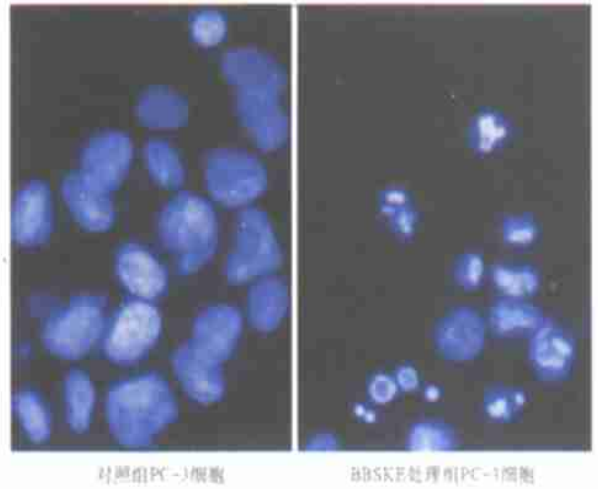
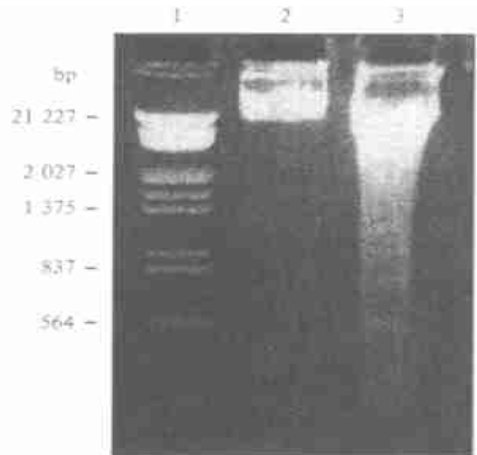


图 1 PC-3 细胞荧光显微镜照片 ( $\times 400$ )。细胞用 Hoechst33342 染色后在荧光显微镜下拍片, 可见 BBSKE 处理组细胞较对照组细胞形态缩小, 细胞核固缩或碎裂形成凋亡小体

分别提取 20  $\mu\text{mol/L}$  的 BBSKE 处理 48 h 后的 PC-3 细胞及对照组细胞 DNA, 经 1.8% 的琼脂糖凝胶电泳后, BBSKE 处理组可见有典型的 DNA “梯” 条带出现 (图 2), 提示有细胞凋亡发生。

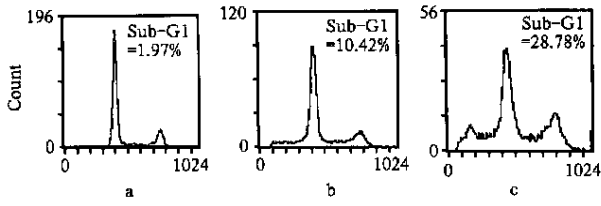
PC-3 细胞经 10  $\mu\text{mol/L}$  和 20  $\mu\text{mol/L}$  的 BBSKE 处理 48 h 后, 与对照组细胞分别进行流式细胞仪检测。用 Sub-G1 峰对凋亡细胞进行定量分析, 结果对照组、10  $\mu\text{mol/L}$  组和 20  $\mu\text{mol/L}$  组凋亡细胞量分别为  $1.75\% \pm 0.56\%$ 、 $11.24\% \pm 1.12\%$  和  $26.32\% \pm 2.16\%$ , 与对照组比较 BBSKE 使 PC-3 细



1 为 DNA 参照物, 2 为对照, 3 为 20  $\mu\text{mol/L}$  BBSKE 处理 48 h 后的 PC-3 细胞

图 2 PC-3 细胞 DNA 凝胶电泳图

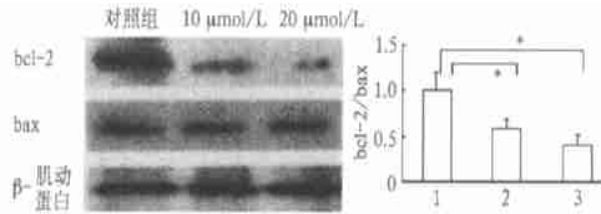
胞的凋亡率显著性增加 ( $P < 0.01$ ), 此作用表现出剂量依赖性(图 3)。



a、b、c 分别为对照组、10  $\mu\text{mol/L}$  组和 20  $\mu\text{mol/L}$  组  
图 3 亚 G1 峰的流式细胞仪分析凋亡细胞的数量

### 三、BBSKE 对 PC-3 细胞 bcl-2 和 bax 蛋白表达水平的影响

PC-3 细胞经 10  $\mu\text{mol/L}$  和 20  $\mu\text{mol/L}$  的 BBSKE 处理 48 h 后, 裂解细胞提取蛋白进行 15% 的 SDS-PAGE 胶电泳, Western 印迹检测细胞 bcl-2 和 bax 表达的水平。结果如图 4 所示, bcl-2 表达水平随 BBSKE 的浓度增加而减少, bax 表达水平则无明显变化。



PC-3 细胞经 10、20  $\mu\text{mol/L}$  的 BBSKE 处理 48 h 后 bcl-2 表达减少, 而 bax 无明显变化。右图为 Western 印迹光密度扫描结果, 1: 对照组, 2: 10  $\mu\text{mol/L}$  组, 3: 20  $\mu\text{mol/L}$  组, Bcl-2/Bax 比率与对照组相比均

显著性降低 ( $P < 0.05$ )

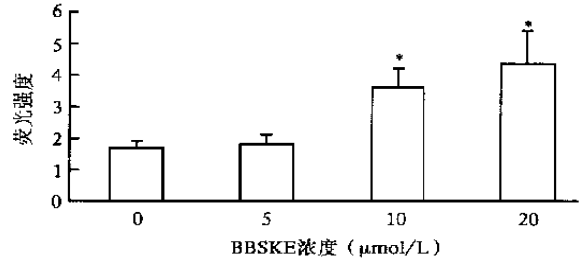
图 4 Western 印迹分析 BBSKE 对 PC-3 细胞表达 bcl-2 和 bax 的影响

### 四、BBSKE 对 PC-3 细胞半胱氨蛋白酶 3 活性的影响

采用 3 种不同浓度的 BBSKE 作用 PC-3 细胞 48 h 后检测半胱氨蛋白酶 3 活性, 结果如图 5 所示, BBSKE 5  $\mu\text{mol/L}$  组较对照组半胱氨蛋白酶 3 活性无明显变化, 其活性分别为  $1.67 \pm 0.24$ ,  $1.77 \pm 0.32$ , 而 10  $\mu\text{mol/L}$  组和 20  $\mu\text{mol/L}$  组其半胱氨蛋白酶 3 活性分别为  $3.65 \pm 0.57$  和  $4.39 \pm 1.01$ , 显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。

### 五、BBSKE 抑制 TRAMP-C2 小鼠体内成瘤

C57BL/6 小鼠皮下注射 TRAMP-C2 前列腺癌细胞, 建立小鼠前列腺癌动物模型, BBSKE 和顺铂分别经腹腔注射给药后观察小鼠体内肿瘤的生长。



10  $\mu\text{mol/L}$  组和 20  $\mu\text{mol/L}$  组其半胱氨蛋白酶 3 活性显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )

图 5 BBSKE 对 PC-3 细胞半胱氨蛋白酶 3 活性的影响

3 组小鼠各有一只死于腹腔注射意外, 其余 21 只小鼠于肿瘤接种 3 周后于接种部位均出现大小不一的瘤结节。观察并记录肿瘤在小鼠体内的生长情况, 绘制肿瘤生长曲线(图 6), 经 Wilcoxon 非参数检验, BBSKE 组和顺铂组小鼠的肿瘤生长均显著慢于对照组 ( $P < 0.01$ ), BBSKE 组和顺铂组比较差异无显著意义 ( $P > 0.05$ )。处死小鼠后取出肿瘤, 称重并计算抑瘤率。对照组肿瘤平均质量为  $0.46 \text{ g} \pm 0.14 \text{ g}$ , BBSKE 组为  $0.28 \text{ g} \pm 0.12 \text{ g}$ , 顺铂组为  $0.24 \text{ g} \pm 0.12 \text{ g}$ , 两组肿瘤的平均质量均显著低对照组 ( $P < 0.05$ ), BBSKE 组和顺铂组抑瘤率分别为 40% 和 48%。

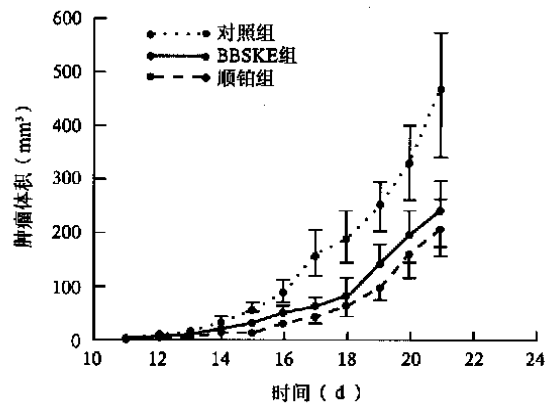


图 6 BBSKE 和顺铂对 C57BL/6 小鼠 TRAMP-C2 前列腺癌体内生长的影响

## 讨 论

以往流行病学研究调查了指甲中硒的含量与前列腺癌发病的关系, 结果表明指甲中的高硒含量与前列腺癌的低发病率及癌的低进展速度之间有相关性<sup>[10]</sup>。因此, 研究开发新的含硒化合物用于预防和治疗肿瘤成为近年来一个新热点。

本研究应用 MTT 法观察了 BBSKE 对 PC-3 细胞的抗增殖作用, 结果表明 BBSKE 可显著抑制 PC-

3 细胞的体外增殖, 48 h  $IC_{50}$  为  $17.90 \mu\text{mol/L}$ , 而顺铂的  $IC_{50}$  为  $15.00 \mu\text{mol/L}$ , 这说明两者的体外抑瘤作用相当。作用机制研究表明, 经 BBSKE 处理后的细胞 DNA 凝胶电泳呈现出典型的“梯”图形, 说明了 BBSKE 对 PC-3 前列腺癌细胞的凋亡有一定的诱导作用; 流式细胞仪分析显示经 BBSKE 处理后的细胞其凋亡率明显增加, 且 BBSKE  $20 \mu\text{mol/L}$  组较  $10 \mu\text{mol/L}$  组凋亡率增加。上述结果表明 BBSKE 可以促进 PC-3 前列腺癌细胞的凋亡发生, 这可能是 BBSKE 抑制 PC-3 前列腺癌细胞增殖的机制之一。已知 bcl-2 和 Caspase 家族是细胞凋亡发生和调控机制的两个重要因素, bcl-2 和 bax 是 bcl-2 家族的主要成员, Caspase 家族中又以半胱氨蛋白水解酶 3 为最重要的凋亡执行分子。bcl-2 是抗凋亡分子而 Bax 则是促凋亡分子, 在细胞中 bcl-2 与 bax 的比率在决定细胞的存活与凋亡中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。本研究发现 BBSKE 可使 PC-3 细胞的 bcl-2 减少, 而对 bax 的表达无明显影响, 促使 PC-3 细胞由自稳态转向凋亡。bcl-2 家族对凋亡的调节与 Caspase 家族的活化有关, bcl-2 在线粒体膜上控制线粒体膜的通透性, 抑制细胞色素 C 的释放, 细胞色素 C 的释放将活化 Caspase 家族, 半胱氨蛋白水解酶 3 可以激活凋亡特异性核酸酶<sup>[12]</sup>, 降解细胞骨架蛋白等。BBSKE 处理的 PC-3 细胞半胱氨蛋白水解酶 3 活性明显增加, 说明 BBSKE 活化了细胞内的凋亡信号通路, 使 PC-3 细胞走向凋亡。

TRAMP-C2 是一个转基因小鼠前列腺癌细胞株<sup>[7]</sup>, 可在 C57BL/7 小鼠体内成瘤, 并能发生淋巴结、骨、肺等转移, 此模型是研究人前列腺癌的理想动物模型。因此, 我们采用这一动物模型研究 BBSKE 的体内抗前列腺癌活性, 实验结果表明, BBSKE ( $25 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 明显抑制小鼠体内前列腺癌的生长, 与顺铂 ( $2 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 的作用无明显差别, 虽然顺铂与 BBSKE 的用量不同, 但顺铂的急毒实验  $LD_{50}$  为  $10 \text{mg/kg}$ <sup>[8]</sup>, 而 BBSKE 的  $LD_{50}$  为  $500 \text{mg/kg}$ , 因此, BBSKE 尚有更大的安全范围。

细胞凋亡是近年来生命科学的研究热点, 肿瘤的大多数非手术疗法都是通过诱导肿瘤细胞的凋亡而发挥作用。目前, 对雄激素非依赖性前列腺癌的治疗效果不佳, 为了提高晚期前列腺癌患者的生存率, 探索一种促使雄激素非依赖性前列腺癌细胞发

生凋亡的方法具有十分重要的意义。本研究发现新型含硒化合物 BBSKE 可以抑制 PC-3 前列腺癌细胞的体外增殖并诱导其凋亡, 动物实验也证明了其体内抗肿瘤活性, 因此 BBSKE 有望成为治疗晚期前列腺癌的新方法, 但尚需进一步深入研究其抗肿瘤的机制及其在体内的详细药理作用。

## 参 考 文 献

- Vogt TM, Ziegler RG, Graubard BI, et al. Serum selenium and risk of prostate cancer in U. S. blacks and whites. *Int J Cancer*, 2003, 103:664-670.
- Nomura AM, Lee J, Stemmermann GN, et al. Serum selenium and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9:883-887.
- Clark LC, Cantor KP, Allaway WH. Selenium in forage crops and cancer mortality in U. S. counties. *Arch Environ Health*, 1991, 46:37-42.
- El-Bayoumy K, Upadhyaya P, Chae YH, et al. Chemoprevention of cancer by organoselenium compounds. *J Cell Biochem*, 1995, 22 (Suppl):92-100.
- Nayini JR, Sugie S, el-Bayoumy K, et al. Effect of dietary benzylselenocyanate on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Nutr Cancer*, 1991, 15:129-139.
- 邓声菊, 况斌, 周鑫, 等. 1,2-[二(1,2-苯并异硒唑-3(2H)-酮)]乙烷的体外抗肿瘤活性. *北京大学学报(医学版)*, 2003, 35:108-109.
- Deng SJ, Kuang B, Zhou X, et al. BBSKE, 1,2-[bis(1,2-benziselenazolone-3(2H)-ketone)] ethane, induced cell death in tumor cells. *J. Peking University (Health Sciences)*, 2003, 35:108-109.
- Foster BA, Gingrich JR, Kwon ED, et al. Characterization of prostatic epithelial cell lines derived from transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate (TRAMP) model. *Cancer Res*, 1997, 57:3325-3330.
- 周金煦, 陈瑞婷. 动物移植性肿瘤实验法. 见: 徐叔云, 卞如濂, 陈修, 主编. 药理实验方法学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1991. 1423-1436.
- Zhou JX, Chen RT. Experimental methods for transplanted tumors in animals. In: Xu SY, Bian RL, Chen X, eds. *Experimental methodology in pharmacology*. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1991. 1423-1436.
- Kubota T, Koshizuka K, Williamson EA, et al. Ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (troglitazone) has potent antitumor effect against human prostate cancer both in vitro and in vivo. *Cancer Res*, 1998, 58:3344-3352.
- Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90:1219-1224.
- Sedlak TW, Oltvai ZN, Yang E, et al. Multiple Bcl-2 family members demonstrate selective dimerizations with Bax. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92:7834-7838.
- Enari M, Sakahira H, Yokoyama H, et al. A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature*, 1998, 391:43-50.

(收稿日期:2003-07-24)

(本文编辑:陈新石)