

## 姜黄素通过 PPAR- $\gamma$ 途径促进人肾癌细胞的调亡

张涛<sup>1</sup>, 周洁<sup>2</sup>, 陈敏<sup>3</sup>, 陈仙<sup>1</sup>, 汪翼<sup>1</sup>, 欧阳新平<sup>4</sup>, 罗志刚<sup>1</sup>

(1. 南华大学附属第二医院泌尿外科, 湖南衡阳 421001; 2. 解放军第 169 医院普通外科, 湖南衡阳 421001; 3. 衡阳市中心血站, 湖南衡阳 421001; 4. 南华大学医学院生理学教研室, 湖南衡阳 421001)

### Apoptosis induced by curcumin through peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$ signaling pathway in human renal cell carcinoma

ZHANG Tao<sup>1</sup>, ZHOU Jie<sup>2</sup>, CHEN Min<sup>3</sup>, CHEN Xian<sup>1</sup>, WANG Yi<sup>1</sup>, OU YANG Xin-ping<sup>2</sup>, LUO Zhi-gang<sup>1</sup>

(1. Department of Urology, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001; 2. Department of General Surgery, the 169th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Hengyang 421001; 3. The Blood Center of Hengyang City, Hengyang 421001; 4. Department of Physiology, Medical College, University of South China, Hengyang 421001, China)

**ABSTRACT:** **Objective** To explore the effect of curcumin on the cell proliferation and apoptosis in human renal cell carcinoma cell line A498 and to investigate the potential mechanism. **Methods** A498 cells were treated with curcumin (10, 50 and 100  $\mu\text{mol/L}$ ) for 12, 24, 48 and 72 h. The cell viability was detected with MTT assay. The rate of tumor inhibition was calculated. The apoptosis of A498 cells was measured with flow cytometry. The mRNA and protein expressions of Bcl-2, Bax and peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) in human renal cell carcinoma cells were measured with Real-time PCR and Western Blot respectively. The specific inhibitor of PPAR- $\gamma$  GW9662 was used in this study. **Results** The proliferations of human renal cell carcinoma cells were significantly inhibited by treatment with curcumin (10, 50 and 100  $\mu\text{mol/L}$ ) for 24, 48 and 72 h in a dose-dependent and time-dependent manner. The rates of apoptosis of A498 cells were significantly increased by treatment with curcumin (10, 50 and 100  $\mu\text{mol/L}$ ) for 48 h in a dose-dependent manner. The expressions of mRNA and protein of Bcl-2 in A498 cells were significantly decreased in a dose-dependent manner by treatment with curcumin (10, 50 and 100  $\mu\text{mol/L}$ ) for 48 h. The expressions mRNA and protein of Bax and PPAR- $\gamma$  in A498 cells were significantly increased in a dose-dependent manner by treatment with curcumin (10, 50 and 100  $\mu\text{mol/L}$ ) for 48 h. GW9662 reversed partly the effect of curcumin on the proliferations and apoptosis of human endometrial carcinoma cells. **Conclusion** Curcumin inhibits the cell proliferation and promotes the cell apoptosis in human renal cell carcinoma cells, in which PPAR- $\gamma$  signaling pathway was involved.

**KEY WORDS:** curcumin; renal cell carcinoma; peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$ ; apoptosis; proliferation

**摘要:** **目的** 观察姜黄素对人肾癌细胞株 A498 细胞增殖和调亡的影响, 并探讨 PPAR- $\gamma$  途径在其中的作用。 **方法** 姜黄素 (10, 50, 100  $\mu\text{mol/L}$ ) 处理 A498 细胞 12, 24, 48 h。采用 MTT 法测定细胞活力, 并计算肿瘤细胞抑制率, 流式细胞术测定细胞调亡。实时定量 PCR 和 Western-Blot 分别检测 Bcl-2, Bax 及 PPAR- $\gamma$  mRNA 和蛋白的表达。观察 PPAR- $\gamma$  阻断剂 GW9662 对姜黄素作用的影响。 **结果** 姜黄素 (10, 50, 100  $\mu\text{mol/L}$ ) 分别处理人肾癌细胞株 A498 细胞 24, 48, 72 h 后, 以浓度和时间依赖的方式抑制细胞增殖促进细胞调亡, 同时以浓度依赖的方式下调了 A498 细胞中 Bcl-2 的表达, 增加了 Bax 和 PPAR- $\gamma$  的表达。GW9662 部分地消除了姜黄素对 A498 细胞增殖和调亡的影响。 **结论** 姜黄素抑制人肾癌细胞增殖促进其调亡, 其机制涉及到 PPAR- $\gamma$  途径。

**关键词:** 姜黄素; 肾细胞癌; 过氧化酶增殖物激活受体- $\gamma$ ; 细胞调亡; 增殖

中图分类号: R737.11

文献标志码: A

收稿日期: 2012-05-20

修回日期: 2012-08-20

基金项目: 衡阳市 2011 年科学技术发展计划基金 (No. 2011KJ49)

通讯作者: 罗志刚, 男 (汉族), 博士, 主任医师。E-mail: luozhigang855@126.com

作者简介: 张涛 (1978-), 男 (汉族), 硕士, 主治医师。研究方向: 泌尿系统肿瘤的防治。E-mail: zhangtao538@126.com

肾细胞癌是人类最常见的肾脏恶性肿瘤,已成为危害中老年人健康和生命的疾病之一<sup>[1-2]</sup>。近年来,PPAR- $\gamma$ 与肿瘤的关系倍受人们的关注,研究显示PPAR- $\gamma$ 在肿瘤组织中的表达上调,PPAR- $\gamma$ 的特异性激动剂能诱导人乳腺癌、前列腺癌、结肠癌和肺癌等多种肿瘤细胞的凋亡,抑制其增殖<sup>[3-4]</sup>。姜黄素是从姜黄中提取的一种植物多酚,对多种肿瘤细胞均具有抑制作用<sup>[5-6]</sup>,能增加PPAR- $\gamma$ 的表达和转录活性,具有PPAR- $\gamma$ 激动剂的作用<sup>[7-8]</sup>,但目前还不清楚,姜黄素是否通过PPAR- $\gamma$ 途径促进肾癌细胞的凋亡抑制其增殖?因此本研究旨在探讨姜黄素对人肾癌细胞株A498细胞增殖和凋亡的影响,并探讨PPAR- $\gamma$ 信号通路在其中的作用。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

**1.1.1 药物及主要化学试剂** DMEM培养基购自美国Invitrogen公司。小牛血清为杭州四季青产品。四甲基偶氮唑盐(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)、胰蛋白酶和姜黄素等为美国Sigma公司产品。MMLV第一链cDNA合成试剂盒和Hot Star Taq Master Mix试剂盒为美国Invitrogen公司产品。兔抗人Bcl-2、Bax和PPAR- $\gamma$ 和磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde phosphate dehydrogenase, GAPDH)单克隆抗体以及辣根过氧化物酶标记二抗均由美国Santa Cruz公司提供,引物由上海生物工程技术服务有限公司提供。

**1.1.2 实验仪器** CO<sub>2</sub>培养箱为德国Heracus公司产品。酶标仪由美国宝特公司提供。流式细胞仪为美国贝克曼库尔特公司产品。ABI7500荧光定量PCR仪及分析软件为美国ABI公司产品。GOS7500型凝胶成像分析系统为美国UVP公司产品。垂直电泳仪与转膜系统由美国BioRad公司提供。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 细胞培养** 人肾癌细胞株A498细胞由上海艾研生物科技有限公司提供。细胞培养于含10%小牛血清(体积分数)的DMEM培养液中。在37℃下5%CO<sub>2</sub>(体积分数)饱和湿度培养箱内培养,待细胞长至培养箱约60%~70%融合时,胰蛋白酶消化传代,每2~3d传代1次,取对数生长期的细胞用于实验。

**1.2.2 实验分组** 实验分为以下组:①A498细胞组(对照);②不同剂量的姜黄素(10、50、100  $\mu$ mol/L)处理12、24、48、72 h组;③PPAR- $\gamma$ 特异性阻断剂GW9662处理48 h组;④100  $\mu$ mol/L姜黄素和

GW9662共同处理48 h组。

**1.2.3 MTT法测定细胞增殖** 对数生长期的A498细胞,胰蛋白酶消化后轻轻吹打成 $1 \times 10^5$ /mL的细胞悬液,以每孔 $1 \times 10^4$ 个细胞接种于96孔培养板,置于37℃、5%CO<sub>2</sub>温箱中培养。12 h后更换为含姜黄素的培养液,使姜黄素的终浓度分别为0、5、10、50、100  $\mu$ mol/L。分别培养12、24、48、72 h,每一个浓度设6个重复孔。培养结束后每孔加入5 mg/mL的MTT试剂20  $\mu$ L,继续培养4 h。吸去上清液,每孔加入200  $\mu$ L DMSO,低速摇床10 min,使MTT还原产物完全溶解,用酶标仪在490 nm处测定吸光度A值。以0  $\mu$ mol/L组或处理0 h组作为对照,其细胞存活率记为100%,各组A值与空白调零组对照校正。各组肿瘤细胞的抑制率按公式进行计算:肿瘤细胞抑制率=(1-实验孔平均A值)/对照孔平均A值 $\times 100\%$ 。

**1.2.4 流式细胞术测定细胞凋亡** 取对数生长期的A498细胞,调整细胞浓度为 $2 \times 10^6$ /mL,接种于50 mL培养瓶内。A498细胞经不同浓度的姜黄素处理48 h后,胰蛋白酶消化,1 000 r/min离心5 min收集细胞,用4℃预冷PBS液洗涤2次。70%乙醇溶液(体积分数)固定后,PBS清洗3次,加入50  $\mu$ g/mL碘化丙啶,10  $\mu$ g/mL核糖核酸酶和Triton 100 $\times(10\%)$ 染液200  $\mu$ L,室温下避光染色15 min后,流式细胞仪进行检测,并计算细胞凋亡率。

**1.2.5 实时定量PCR检测Bcl-2、Bax和PPAR- $\gamma$ mRNA的表达** 取对数生长期的A498细胞,分别加入姜黄素使其终浓度为0、10、50、100  $\mu$ mol/L作用不同处理时间。胰蛋白酶消化,1 000 r/min离心5 min收集细胞。按照Trizol试剂盒操作说明提取细胞的总RNA。按照MMLV第一链cDNA合成试剂盒说明,以提取的总RNA为模板进行逆转录反应,合成cDNA第一链后,选取适量的cDNA样品10倍梯度稀释后,分别进行实时定量PCR反应,反应总体积为25  $\mu$ L,其中包含cDNA 4  $\mu$ L,上下游引物(10  $\mu$ mol/L)各0.5  $\mu$ L,Hot Star Taq Master Mix(2 $\times$ )12.5  $\mu$ L,加灭菌去离子水补足到25  $\mu$ L。PCR扩增条件为:94℃15 min激活Hot Star Taq DNA合成酶,扩增循环94℃60 s,62℃85 s,共进行50个循环。Bcl-2引物:上游,5'-GAACTGGGGGAG-GATTGTGG-3',下游,5'-CCGTTTCAGGTACT-CAGTCA-3'。Bax引物:上游,5'-GATGATTGC-CGCCGTGGAC-3'下游,5'-GGGTGAGGAGGCTT-GAGGAG-3'。PPAR- $\gamma$ 引物:上游,5'-TTCCTGT-CAAGATCGCCCTCG-3'下游,5'-TGGGGAT-

GTCTCATAATGCCA-3'。同时扩增 GAPDH 基因作为内对照,GAPDH 引物:上游,5'-CATGTTTCGT-CATGGGTGTGA-3',下游,5'-GGTGCTAAG-CAGTTGGTGGT-3'。采用 2- $\Delta\Delta$ CT 法处理荧光定量 PCR 数据,结果以对照组为 100%对目的基因 mRNA 的表达进行分析。

**1.2.6 Western Blot 检测 Bcl-2、Bax 和 PPAR- $\gamma$  蛋白质的表达** 不同浓度的姜黄素于不同时间处理 A498 细胞后,离心收集细胞。加入蛋白裂解液 RIPA300  $\mu$ L 裂解细胞 40 min,15 000 r/min 离心 20 min,收集上清,即提取细胞的总蛋白。BAC 法进行蛋白定量,-80  $^{\circ}$ C 保存备用。取 100  $\mu$ L 蛋白质样本加入到 2 $\times$ SDS 凝胶缓冲液中,煮沸使蛋白质充分变性。6%SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳 2 h 分离蛋白质,电压为 100 mV。将分离的蛋白质用半干转膜仪转移至聚偏氟乙稀膜上,丽春红染色观察转移效果,并确定蛋白质分子量标准的位置。10%脱脂牛奶室温下封闭 2 h,加入兔抗人 Bcl-2(1:200)、Bax(1:200)、PPAR- $\gamma$ (1:200)和 GAPDH(1:150)抗体,4  $^{\circ}$ C 下过夜。三羟甲基氨基甲烷缓冲液洗膜 3 次,每次 10 min。然后加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗,4  $^{\circ}$ C 下孵育 4 h,三羟甲基氨基甲烷缓冲液洗膜 3 次。蛋白质印迹荧光检测试剂盒显示于 X 光片,经显影和定影后,凝胶图像分析系统对胶片进行扫描和半定量分析。

**1.2.7 统计学方法** 所有实验数据用  $\bar{x}\pm s$  表示,每个实验设 6 个复孔( $n=6$ ),组间差异采用单因素方差分析;两两比较采用  $q$  检验;用 SPSS 16.0 统计软件系统进行数据分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 姜黄素对人肾癌细胞株 A498 细胞增殖的抑制作用** 同一时间不同药物浓度(10、50、100  $\mu$ mol/L)处理之间的细胞抑制率有显著性差异( $P<0.05$ ),呈

现剂量依赖性;相同浓度的姜黄素不同作用时间之间细胞抑制率有显著性差异( $P<0.05$ ),呈现时间依赖性(图 1)。

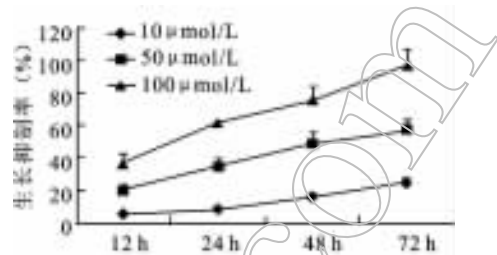


图 1 姜黄素对人肾癌细胞株 A498 细胞增殖的影响

**2.2 姜黄素对人肾癌细胞株 A498 细胞凋亡率的影响** 姜黄素(10、50、100  $\mu$ mol/L)处理人肾癌细胞株 A498 细胞 48 h 后,与对照组相比,用姜黄素组凋亡率显著性增加,且细胞凋亡率随药物浓度的增加而增加,呈现剂量依赖性(均  $P<0.05$ ,图 2)。

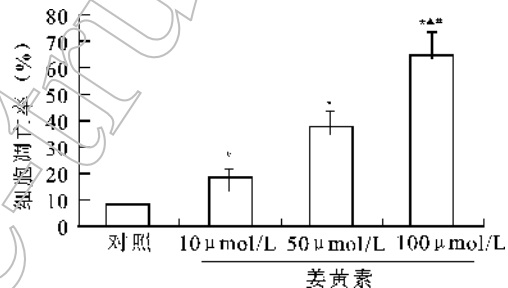


图 2 不同浓度的姜黄素对人肾癌细胞株 A498 细胞细胞凋亡率的影响

\* 与对照比较, $P<0.05$ ;▲ 与 10  $\mu$ mol/L 姜黄素组比较, $P<0.05$ ;# 与 50  $\mu$ mol/L 姜黄素组比较, $P<0.05$ 。

**2.3 姜黄素对人肾癌细胞株 A498 细胞中 Bcl-2、Bax mRNA 和蛋白表达的影响** 姜黄素以浓度依赖的方式降低了人肾癌细胞株 A498 细胞中 Bcl-2 mRNA 和蛋白的表达(均  $P<0.05$ );同时以浓度依赖的方式增加了人肾癌细胞株 A498 细胞中 Bax mRNA 和蛋白的表达(图 3、图 4)。

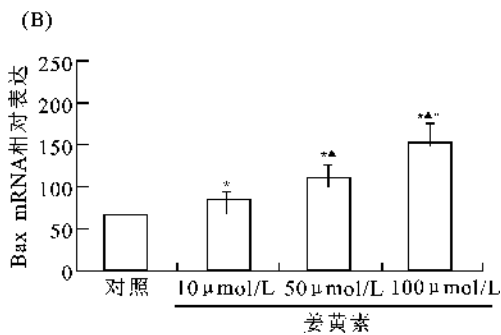
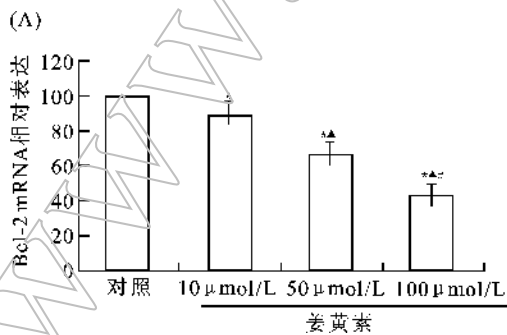


图 3 姜黄素处理人肾癌细胞株 A498(48 h 后)细胞中 Bcl-2(A)和 Bax mRNA(B)的表达

A: Bcl-2 mRNA 相对表达水平;B: Bax mRNA 相对表达水平。\* 与对照组比较, $P<0.05$ ;▲ 与 10  $\mu$ mol/L 姜黄素组比较, $P<0.05$ ;# 与 50  $\mu$ mol/L 姜黄素组比较, $P<0.05$ 。

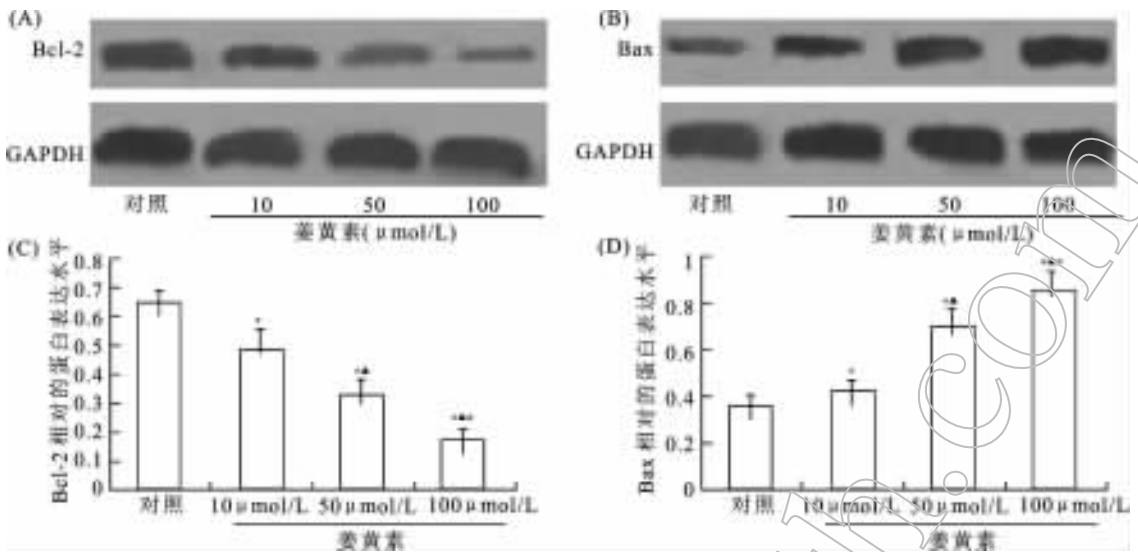


图 4 姜黄素处理人肾癌细胞株 A498(48 h 后)细胞中 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达

A、B: Western Blot 技术显示图; C、D: 灰度扫描结果图。\* 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; ▲ 与 10 μmol/L 姜黄素组比较,  $P < 0.05$ ; # 与 50 μmol/L 姜黄素组比较,  $P < 0.05$ 。

2.4 姜黄素对人肾癌细胞株 A498 细胞中 PPAR-γ mRNA 和蛋白表达的影响 姜黄素以浓度和时间依

赖的方式增加了人肾癌细胞株 A498 细胞中 PPAR-γ mRNA 和蛋白的表达(均  $P < 0.05$ , 图 5、图 6)。

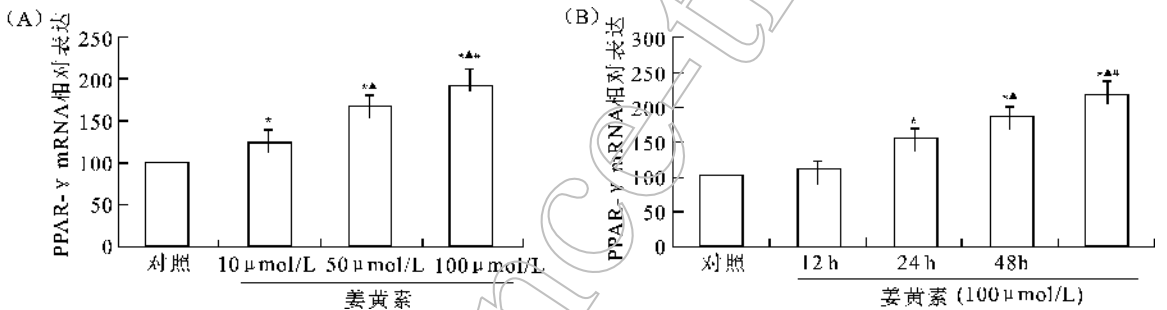


图 5 姜黄素对人肾癌细胞株 A498 细胞中 PPAR-γ mRNA 表达的影响

用 10、50 和 100 μmol/L 姜黄素处理 A498 细胞 48 h (A) 或 100 μmol/L 姜黄素处理 A498 细胞 0、12、24、48、72 h (B) 后, 采用实时定量 PCR 检测 PPAR-γ mRNA 水平。\* 与对照比较,  $P < 0.05$ ; ▲ 与 10 μmol/L 姜黄素或 24 h 组比较,  $P < 0.05$ ; # 与 50 μmol/L 姜黄素或 48 h 组比较,  $P < 0.05$ 。

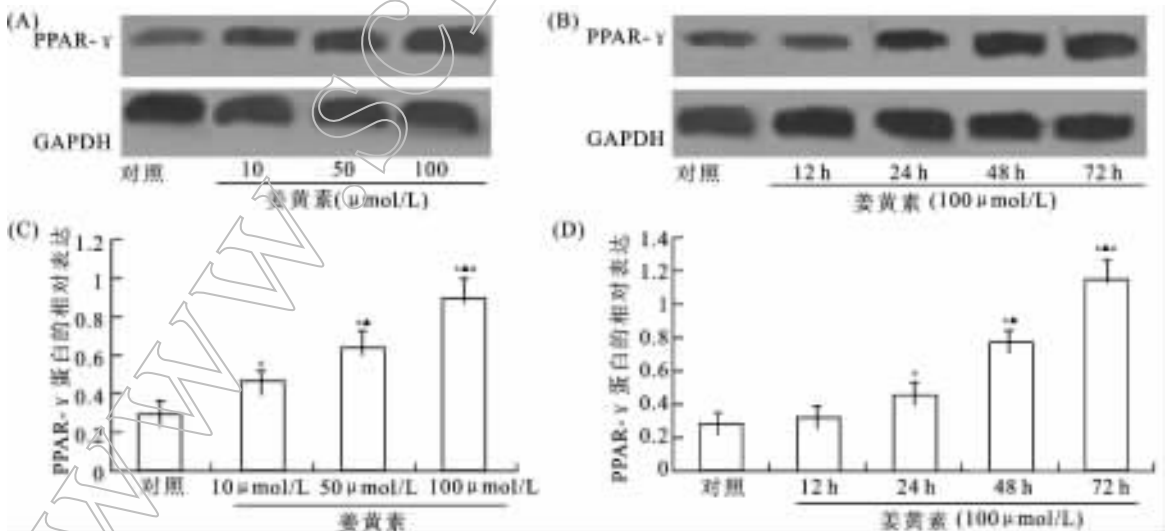


图 6 姜黄素对人肾癌细胞株 A498 细胞中 PPAR-γ 蛋白表达的影响

A、B: Western Blot 技术显示图; C、D: 灰度扫描结果图。用 10、50 和 100 μmol/L 姜黄素处理 A498 细胞 48 h 或 100 μmol/L 姜黄素处理 A498 细胞 0、12、24、48、72 h (D) 后, 采用 Western Blot 检测 PPAR-γ 蛋白水平。\* 与对照比较,  $P < 0.05$ ; ▲ 与 10 μmol/L 姜黄素或 24 h 组比较,  $P < 0.05$ ; # 与 50 μmol/L 姜黄素或 48 h 组比较,  $P < 0.05$ 。

## 2.5 PPAR- $\gamma$ 特异性阻断剂 GW9662 对姜黄素作用的影响

用 100  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素和 PPAR $\gamma$  特异性阻断剂 GW9662 处理 A498 细胞 48 h 后,进行细胞生长抑制

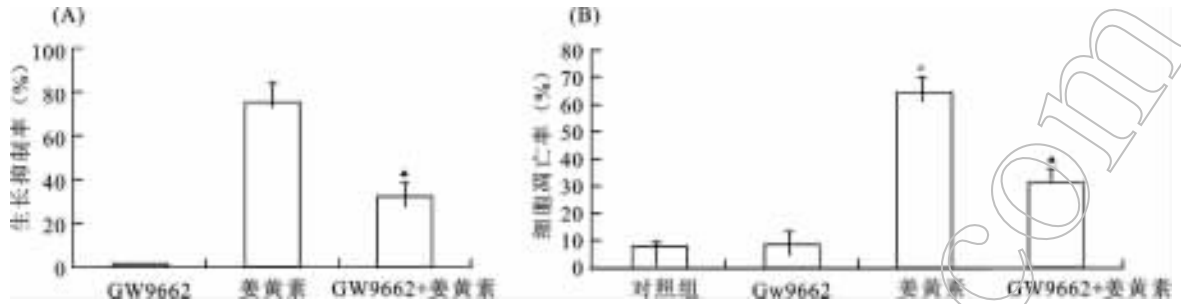


图7 PPAR $\gamma$  特异性阻断剂 GW9662 对姜黄素诱导人肾癌细胞株 A498 细胞凋亡的影响

\* 与对照比较,  $P < 0.05$ ; ▲ 与姜黄素组比较,  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

肾细胞癌是常见的恶性肿瘤之一,约占成年人全部恶性肿瘤的 2%~3%,占肾脏肿瘤的 90%~95%,其发病率在泌尿系统肿瘤中仅次于膀胱癌而位居第 2 位<sup>[9]</sup>。肾细胞癌的恶性程度高,早期难以发现,50% 的患者在临床出现症状时已经失去了手术时机,而且肾细胞癌对常规的放疗化疗均不敏感,晚期或转移性肾癌 IFN- $\alpha$  和 IL-2 治疗的有效率仅为 15%~20%<sup>[10]</sup>。因此寻求新的有效的肾细胞癌治疗方法显得十分重要。

姜黄素是从中药姜黄的根茎中提取出来的一种脂溶性酚类色素,是姜黄的主要活性成分。研究发现姜黄素具有广泛的药理作用,包括抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化、保护肝脏和肾脏等作用<sup>[11-12]</sup>。近年来姜黄素的抗肿瘤作用备受关注。研究显示姜黄素能抑制多种肿瘤细胞的生长,并且可以诱导部分肿瘤细胞分化、凋亡,提高患者免疫力,是一种有开发前景的天然抗肿瘤新药,美国国立癌症所已将其列为第三代癌化学预防药<sup>[10,13]</sup>。

研究显示姜黄素抑制人肾癌 ACHN 细胞的增殖,诱导人肾癌 ACHN 细胞的凋亡<sup>[10]</sup>。姜黄素还可以抑制人肾癌 786-O 细胞增殖,促进人肾癌 786-O 细胞凋亡<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,姜黄素以浓度和时间依赖的方式抑制人肾癌细胞株 A498 细胞增殖,同时以浓度依赖的方式促进肾癌细胞的凋亡,这些结果与以往的研究结果一致,然而其详细的机制还不清楚。

抗凋亡基因 Bcl-2 和促凋亡基因 Bax 是 Bcl-2 家族成员中重要的凋亡调控基因。Bcl-2 和 Bax 表达水平的高低与细胞凋亡调控密切相关,可以反映肿瘤细胞的凋亡敏感性<sup>[15]</sup>。研究显示在肾癌细胞中 Bcl-2 的表达降低,而 Bax 的表达水平升高。研究表明姜黄素可通过上调 ACHN 细胞中 I $\kappa$ B 和下调 NF- $\kappa$ B

率(A)、细胞凋亡率(B)的比较。结果显示 PPAR- $\gamma$  特异性阻断剂 GW9662 部分逆转了姜黄素抑制人肾癌细胞株 A498 细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用(图 7)。

活性,调控凋亡相关基因 Bcl-2/Bax 的表达<sup>[10]</sup>。刘波等<sup>[16]</sup>研究发现姜黄素调节凋亡相关蛋白 Survivin、Bcl-2 和 Bax 的转录水平抑制多发性骨髓瘤细胞 RPM I8226 增殖并诱导凋亡。这些表明凋亡相关基因 Bcl-2/Bax 可能是姜黄素的作用靶点。本研究的结果显示姜黄素以浓度依赖的方式降低了人肾癌细胞株 A498 细胞中 Bcl-2 的表达,增加了细胞中 Bax 的表达,这可能是姜黄素诱导肾癌细胞凋亡、发挥抗肾癌作用的机制。

过氧化物酶体增殖物激活受体属于核受体超家族成员,有  $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$  三种亚型。PPAR 和 9-顺式视黄酸受体(RXR)结合形成异二聚体。异二聚体与过氧化物酶体增殖物反应元件结合而发挥调控基因转录的作用。Bcl-2 和 Bax 是 PPAR- $\gamma$  的下游重要靶基因<sup>[17]</sup>。研究发现 PPAR- $\gamma$  在多种肿瘤中呈现高表达包括、乳腺癌、肾癌、前列腺癌、肺癌、子宫颈癌、胃癌等,PPAR- $\gamma$  的激动剂能抑制这些肿瘤的生长<sup>[18-19]</sup>。杨风光等研究发现 PPAR- $\gamma$  的激动剂曲格列酮能诱导肾癌细胞株 786-O 和 A498 细胞的凋亡。而研究表明姜黄素具有 PPAR- $\gamma$  激动作用<sup>[20-21]</sup>。本研究结果显示姜黄素以浓度和时间依赖的方式上调了人肾癌细胞株 A498 细胞中 PPAR- $\gamma$  的表达水平,PPAR- $\gamma$  特异性阻断剂 GW9662 部分逆转了姜黄素抑制人肾癌细胞株 A498 细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用。这些结果表明姜黄素抑制人肾癌细胞增殖促进其凋亡可能涉及到 PPAR- $\gamma$  信号通路。

总之,本研究表明姜黄素抑制人肾癌细胞增殖促进其凋亡,其机制涉及到 PPAR- $\gamma$  途径。

## 参考文献:

- [1] HUANG CC, PAN CC, LIN CC, et al. XP11.2 translocation renal cell carcinoma: clinical experience of Taipei Veterans General Hospital [J]. J Chin Med Assoc, 2011, 74(11): 500-504.
- [2] SAUK SC, HSU MS, MARGOLIS DJ, et al. Clear cell renal

- cell carcinoma: multiphasic multidetector CT imaging features help predict genetic karyotypes [J]. *Radiology*, 2011, 261(3): 854-862.
- [3] CATALANO S, MAURO L, BONOFILIO D, et al. In vivo and in vitro evidence that PPAR $\gamma$  ligands are antagonists of leptin signaling in breast cancer [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(2): 1030-1040.
- [4] LI H, SORENSON AL, POCZOBUTT J, et al. Activation of PPAR $\gamma$  in myeloid cells promotes lung cancer progression and metastasis [J]. *Plos One*, 2011, 6(12):28133.
- [5] YE MX, LI Y, YIN H, et al. Curcumin: updated molecular mechanisms and intervention targets in human lung cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(3):3959-3978.
- [6] HOSSAIN DM, BHATTACHARYYA S, DAS T, et al. Curcumin: the multi-targeted therapy for cancer regression [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2012, 4(1):335-355.
- [7] DONG SZ, ZHAO SP, WU ZH, et al. Curcumin promotes cholesterol efflux from adipocytes related to PPAR $\gamma$ -LXR $\alpha$ -ABCA1 passway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 358(1-2): 281-285.
- [8] 平键, 成扬, 徐列明. 姜黄素通过激活过氧化物酶体增殖子活化受体- $\gamma$  诱导肝星状细胞凋亡 [J]. *中国药理学通报*, 2007, 23(10): 1295-1299.
- [9] PAL SK, FIGLIN RA. Unraveling the role of hypoxia-inducible factor in renal cell carcinoma: a biological and therapeutic perspective [J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(3):198-199.
- [10] 李刚, 种铁, 王子明. 姜黄素抑制肾癌 ACHN 细胞增殖及促凋亡的实验研究 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2010, 15(1):10-13.
- [11] WILKEN R, VEENA MS, WANG MB, et al. Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 12.
- [12] JURENKA JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of curcuma longa: a review of preclinical and clinical

- research [J]. *Altern Med Rev*, 2009, 14(2): 141-153.
- [13] BAO B, ALI S, BANERJEE, et al. Curcumin analogue CDF inhibits pancreatic tumor growth by switching on suppressor microRNAs and attenuating EZH2 expression [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(1): 335-345.
- [14] 刘岩, 张春阳, 姜华茂. 姜黄素抑制人肾癌 786-细胞增殖及对细胞周期影响的研究 [J]. *辽宁医学院学报*, 2007, 28(2):4-5.
- [15] AJILI F, KAABI B, DAROUICHE A, et al. Prognostic value of Bcl-2 and Bax tumor cell expression in patients with non muscle-invasive bladder cancer receiving bacillus Calmette-Guerin immunotherapy [J]. *Ultrastruct Pathol*, 2012, 36(1):31-39.
- [16] 刘波, 白庆成, 陈协群, 等. 姜黄素对人多发性骨髓瘤细胞表达 Survivin, Bcl-2, Bax 的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2007, 15(4):762-766.
- [17] MIGLIO G, ROSA AC, RATTAZZI L, et al. The subtypes of peroxisome proliferator-activated receptors expressed by human podocytes and their role in decreasing podocyte injury [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(1):111-125.
- [18] ROBBINS GT, NIE D. PPAR gamma, bioactive lipids, and cancer progression [J]. *Front Biosci*, 2012, 17(1):1816-1834.
- [19] NUNEZ-ANITA RE, CAJERO-JUAREZ M, ACEVES C. Peroxisome proliferator-activated receptors: role of isoform gamma in the antineoplastic effect of iodine in mammary cancer [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2011, 11(7):775-786.
- [20] 杨彩虹, 吴正祥, 吴强, 等. 姜黄素通过过氧化物酶体增殖子活化受体- $\gamma$  在大鼠实验性结肠炎中发挥抗炎作用 [J]. *胃肠病学*, 2008, 13(3):149-153.
- [21] RINWA P, KAUR B, JAGGI AS, et al. Involvement of PPAR-gamma in curcumin-mediated beneficial effects in experimental dementia [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2010, 381(6): 529-539.

(编辑 何宏烈)

· 短篇与个案 · 文章编号:1009-8291(2013)01-0018-01

## 异位肾并输尿管囊肿 1 例

程应生, 张志炎, 郑攀丰

(湖北省公安县人民医院泌尿外科, 湖北公安 434300)

关键词: 异位肾; 输尿管囊肿

中图分类号: R692.1 文献标志码: C

### 1 病例报告

患者, 男性, 24 岁。“左下腹隐痛不适 3 d”入院。查体未发现异常。腹部平片和静脉尿路造影 (intravenous urography, IVU) 示左肾缺如, 膀胱内囊性病变 (图 1), 右肾正常。CT 示左肾缺如, 膀胱内囊性病变。膀胱镜下见膀胱三角区左侧见 6.0 cm  $\times$  4.0 cm 隆起, 表面黏膜完整, 未窥清左输尿管口, 右输尿管口喷尿正常。硬膜外醉下剖腹探查, 进入腹腔, 膀胱左侧底部有长径 10.0 cm 的囊性包块, 左侧腹膜



图 1 静脉尿路造影

后于左髂总血管处有长径 5.0 cm 囊性包块, 2 包块有 1 管道相连, 为输尿管, 髂总血管处包块为异位肾, 肾动脉来自髂总动脉血管。切除异位肾, 打开膀胱, 左输尿管口处有 10.0 cm  $\times$  6.0 cm  $\times$  4.0 cm 囊性包块, 打开囊壁, 囊液为黑色, 切除囊肿, 修补膀胱, 放置膀胱造瘘管、尿管、腹腔及耻骨后引流管, 术后恢复顺利。术后病检: 输尿管囊肿, 异位肾并积水, 慢性输尿管炎并积水。术后 20 d 痊愈出院。

### 2 讨论

输尿管囊肿指输尿管末端呈囊性膀胱内膨出, 膨出的外层为膀胱黏膜, 中间为薄层肌肉胶原组织, 内层为输尿管黏膜。诊断主要依靠 B 超、IVU 及膀胱镜检查, 三者结合可提高诊断率。治疗原则是解除梗阻, 防止返流, 处理并发症及保护肾功能。对囊肿较小、无明显症状者, 可不予处理, 严密观察。对于需手术患者, 应根据患侧肾功能、积水程度、有无返流及囊肿大小等情况决定术式。伴有异位或重复输尿管畸形的输尿管囊肿以及直径  $>$  3.0 cm 的输尿管囊肿, 宜行开放手术。内镜下治疗输尿管囊肿疗效显著, 治疗有效率 80%  $\sim$  91%。在有电切镜的条件下, 腔内治疗应成为首选的治疗方法。本病例术前 CT 检查膀胱后的囊性病变形如肾脏轮廓, 考虑为异位积水肾, 本病例如此巨大的输尿管囊肿临床少见, 造成误诊。

(编辑 王 玮)