

- ta Physiol (Oxf), 2011, 203(1): 25-35.
- [14] Chrissobolis S, Miller AA, Drummond GR, et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2011, 16(16): 1733-1745.
- [15] Tan XL, Xue YQ, Ma T, et al. Partial eNOS deficiency causes spontaneous thrombotic cerebral infarction, amyloid angiopathy and cognitive impairment[J]. Mol Neurodegener, 2015, 10(1): 1-14.
- [16] Jaynes B, Provias J. Significant negative correlations between capillary expressed eNOS and Alzheimer lesion burden[J]. Neurosci Lett, 2009, 463(3): 244-248.
- [17] Lin AL, Zheng W, Halloran JJ, et al. Chronic rapamycin restores brain vascular integrity and function through NO synthase activation and improves memory in symptomatic mice modeling Alzheimer's disease[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(9): 1412-1421.
- [18] Malinski T. Nitric oxide and nitroxidative stress in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2007, 11(2): 207-218.
- [19] Drechsel DA, Estévez AG, Barbeito L, et al. Nitric oxide-mediated oxidative damage and the progressive demise of motor neurons in ALS[J]. Neurotox Res, 2012, 22(4): 251-264.
- [20] Choi DY, Lee YJ, Hong JT, et al. Antioxidant properties of natural polyphenols and their therapeutic potentials for Alzheimer's disease[J]. Brain Res Bull, 2012, 87(2/3): 144-153.
- [21] Shariatpanahi M, Khodaghali F, Ashabi G, et al. Ameliorating of Memory Impairment and Apoptosis in Amyloid β -Injected Rats Via Inhibition of Nitric Oxide Synthase: Possible Participation of Autophagy [J]. Iran J Pharm Res, 2015, 14(3): 811-824.
- [22] Zhao QF, Yu JT, Tan L. S-Nitrosylation in Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 2015, 51(1): 268-280.
- [23] Haun F, Nakamura T, Shiu AD, et al. S-nitrosylation of dynamin-related protein 1 mediates mutant huntingtin-induced mitochondrial fragmentation and neuronal injury in Huntington's disease[J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 19(11): 1173-1184.
- [24] Chakroborty S, Kim J, Schneider C, et al. Nitric oxide signaling is recruited as a compensatory mechanism for sustaining synaptic plasticity in Alzheimer's disease mice [J]. J Neurosci, 2015, 35(17): 6893-6902.
- [25] Maher A, El-Sayed NS, Breitingner HG, et al. Overexpression of NMDAR2B in an inflammatory model of Alzheimer's disease: modulation by NOS inhibitors [J]. Brain Res Bull, 2014, 109: 109-116.

(收稿日期: 2016-11-22 修回日期: 2017-01-25)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.11.042

线粒体活性氧与肿瘤的研究进展*

谢丽霞 综述, 叶小群[△] 审校

(南昌大学第二附属医院呼吸内科, 南昌 330006)

[关键词] 线粒体活性氧; 肿瘤; 信号通路; 抗氧化剂; 治疗

[中图分类号] R73 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)11-1558-05

线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mROS) 是线粒体电子传输链的有毒副产品, 同时 mROS 可作为一种信号分子促进细胞生长。肿瘤细胞内某些致癌基因激活, 抑癌基因受抑制及缺氧可诱导 mROS 升高, 从而激活与肿瘤细胞生存转移、代谢转变和血管形成相关的信号通路。本文就肿瘤细胞高 mROS 水平产生机制, mROS 在肿瘤细胞内参与调控的主要信号通路, 以及最新的 mROS 介导的靶向疗法研究进展作一综述。

正常生理条件下, 细胞内线粒体产生活性氧即 mROS 的水平被控制在很低的范围, 并在抗菌、消炎和抑制肿瘤等方面具有重要意义。一旦细胞内相关基因突变或缺失、致癌基因激活及肿瘤抑制因子表达减少等因素可促进 mROS 产生, 进而

激活与肿瘤细胞产生、生存转移、代谢转变和血管形成相关的信号通路发生。随后 mROS 可使肿瘤恶性表型增加, 细胞侵袭性变异累积加速。大量研究表明, mROS 水平升高已成为大多数肿瘤和肿瘤细胞系的重要特征之一, 高 mROS 水平联合抗氧化系统缺陷特性共同导致肿瘤对活性氧敏感性增强。因此靶向诱导肿瘤细胞 mROS 水平过度升高或降低促进肿瘤细胞凋亡有望成为肿瘤治疗的新策略。

1 mROS 生成与清除

线粒体为活性氧产生的主要场所, mROS 主要来源于线粒体氧化磷酸化电子漏。活性氧簇由 O_2 获得额外电子产生, 包括超氧阴离子 ($O_2^{\cdot-}$)、过氧化氢 (H_2O_2) 和羟基自由基 ($HO\cdot$), 其中 H_2O_2 是细胞内最重要的活性氧信号分子。蛋

* 基金项目: 江西省自然科学基金资助项目(20143ACB20011)。通信作者, E-mail: 511201663@qq.com。

作者简介: 谢丽霞(1990—), 在读硕士, 主要从事肺癌干细胞与肿瘤耐药

白质半胱氨酸残基常以硫醇盐形式(Cys-S-)存在,而 Cys-S-比 Cys-SH 更易受 ROS 攻击。 H_2O_2 能将 Cys-S-氧化成为半胱氨酸次磺酸(Cys-SOH),导致蛋白质构象改变,激活氧化相关信号通路。而 H_2O_2 水平过高时,Cys-S-能被氧化成 Cys-SO₂H 或 Cys-SO₃H。与 Cys-SOH 不同,这种化学改变不可逆,从而导致蛋白质发生不可逆损伤。由此可见,通过研究肿瘤细胞内 mROS 产生及清除途径,并靶向改变 mROS 水平诱导肿瘤细胞发生不可逆损伤,最终达到清除肿瘤细胞的目的。

mROS 清除主要依赖于 3 种超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)和抗氧化蛋白,其中水平最高为抗氧化酶过氧化物酶(Peroxydase, PRX),而 PRX3 负责降解细胞内大部分 H_2O_2 。有研究表明,PRX1 磷酸化后 H_2O_2 降解减少,导致 H_2O_2 进入细胞质局部蓄积,从而激活生长因子依赖信号通路^[1]。已知大多数癌细胞 mROS 水平升高,而为维持其内氧化平衡,其抗氧化蛋白表达也相应升高。其升高机制可能与 ROS 氧化接头蛋白(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)半胱氨酸残基后失活有关。Keap1 失活后,红系衍生的核因子 2 相关因子 2[nuclear factor(erythroid-derived 2)-like 2,NRF2]趋向稳定化,最终抗氧化蛋白表达增加^[1]。有趣的是,NRF2 基因敲除小鼠细胞内抗氧化系统应答通路阻断,mROS 水平过度升高,抑制肿瘤发生、发展;然而 PRX1 基因缺陷小鼠细胞内 mROS 水平升高,因最终发生溶血性贫血和恶性肿瘤而生存期减短^[2]。换言之,去除抗氧化系统任意部分(非全部)引起 mROS 增加,肿瘤发生风险增加。可推测肿瘤细胞内高 mROS 水平有助于其发生、发展,一旦 mROS 过度改变将导致氧化应激,诱导肿瘤细胞死亡。

2 肿瘤细胞 mROS 生成增加

2.1 致癌突变增加 mROS 产生 目前已证实缺氧、线粒体基因突变、致癌基因激活和抑癌基因减少与肿瘤细胞 mROS 水平增加有关。研究表明,外源性 Myc 基因表达可增加 mROS 生成,诱导不同肿瘤细胞转化或凋亡。这说明 mROS 对细胞的影响还取决于细胞类型,其他突变和致癌基因的表达水平。此外,致癌基因 Ras、Akt 也可致肿瘤细胞 mROS 升高。这一方面与 Ras 下游通路 PI3K/Akt/mTOR 活化,导致线粒体代谢增加致 mROS 产生增加有关。也有人认为,Akt 促 FOXO 磷酸化,而 FOXO 蛋白表达促进抗氧化防御系统,进而损害活性氧清除功能,导致 mROS 增加。然而在一些小鼠癌症模型研究中,K-RasG12D、B-RafV619E 和 MycERT2 突变后 NRF2 转录水平升高,导致 NRF2 相关抗氧化进程活跃,降低 mROS 水平^[3]。

某些肿瘤抑制基因可抑制 mROS 产生,其中以 p53 最为常见。p53 作为细胞内“守护基因组”,在 50%以上癌症中会发生缺失或突变。最新研究表明,若 p53 基因突变后仍表达 p53 蛋白,其细胞周期阻滞、促凋亡或衰老的能力丧失,但仍具有肿瘤抑制作用。有趣的是,上述突变型 p53 仍具有维持体内平衡和抑制 mROS 特性^[4]。另外,利用抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸处理异种移植肿瘤,可抑制 p53 表达缺失的肿瘤生长,但不可抑制有 p53 基因表达的癌细胞生长,这说明 p53 介导的肿瘤抑制可能与其抑制 mROS 能力有关。最近研究显示,p53 抑制 mROS 产生是因为 p53 能够下调胱氨酸/谷氨酸转运蛋白中的关键组成成分 SLC7A11 的表达,抑制细胞对胱氨酸的摄取有

关。而 SLC7A11 却在肿瘤细胞内高表达^[5]。

去乙酰化酶是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸辅酶(NAD⁺)依赖性蛋白家族成员之一,调控细胞代谢和信号传导。线粒体去乙酰化酶 3(NAD-dependent deacetylase sirtuin-3,SIRT3),可通过电子传输链(electron transport chain,ETC)、三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle,TAC)和抗氧化作用对蛋白质脱乙酰化,从而调节线粒体功能^[6]。一项关于人类肿瘤调查显示,SIRT3 在肿瘤中表达显著下降,20%~30%癌症中的 SIRT3 至少缺失一个拷贝。敲除 SIRT3 基因或小发夹 RNA 沉默 SIRT3 后,细胞内 mROS 增加,而 SIRT3 过表达抑制 mROS 产生^[7-8]。SIRT3 导致 mROS 改变直接影响体内肿瘤细胞增殖,而这种改变可被抗氧化剂调节^[9]。

2.2 线粒体突变引起 mROS 增加 线粒体 DNA 突变广泛存在于多种人类肿瘤,这些突变通常发生于总线粒体 DNA 某一小部分,即异质性突变。而肿瘤较正常细胞发生异质突变率高,利于肿瘤发生。复合体 I 异质性突变能增加 mROS 产生,促进软琼脂上集落形成,提高活体的成瘤能力^[10]。进一步研究发现,线粒体 DNA 编码的复合体 I 亚基之一 ND6 异质突变通过增加 mROS 产生和活化缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-sensitive α subunits,HIF1 α)增强肿瘤转移能力。抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl cysteine,NAC)处理这些细胞后这种活动被抑制。在线粒体生物合成功能正常条件下,肿瘤发生随线粒体异质性突变增加而增加。但引发线粒体生物合成能力受损的高水平线粒体 DNA 异质性突变或同质性突变可能不利于代谢而抑制其致肿瘤作用。

研究表明,编码琥珀酸脱氢酶(succinic dehydrogenase,SDH)的核基因片段发生突变,导致副神经节瘤和嗜铬细胞瘤发生^[11]。SDH 是惟一既参与 TCA 又参与 ETC 的酶,在 ETC 中又被称为复合物 II。SDH 复合物是由 4 个亚基,SDHA、SDHB、SDHC 和 SDHD 组成,但癌症很少发生 SDHA 突变。SDHB、SDHC 和 SDHD 缺失后,复合体 II 能接受电子但无法传递电子,导致 mROS 水平升高致瘤性增加^[12-13]。遗传性平滑肌肾癌可能是由于参与 TCA 循环的延胡索酸水合酶(fumarate hydratase,FH)缺失导致延胡索酸代谢产物积累引发。FH 缺陷细胞延胡索酸积累,巯基琥珀酸与谷胱甘肽反应产物增多,清除该产物需要消耗 NADPH,而 NADPH 是细胞内降解 ROS 的主要抗氧化物酶,最终导致 mROS 产生增加。同时发现 FH 基因缺陷肿瘤细胞中 NRF2 高度活化。利用 shRNA 沉默 FH 缺陷细胞 NRF2 表达,进一步增加 mROS 产生,抑制肿瘤细胞增殖,这表明 NRF2 会抑制延胡索酸介导 mROS 产生,利于维持肿瘤细胞增殖环境稳定^[14]。

3 mROS 在肿瘤细胞内参与介导的信号通路

3.1 mROS 上调磷脂酰肌醇三磷酸激酶信号通路 当生长因子与相应受体结合后,活化磷脂酰肌醇三磷酸激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)催化亚基 p110,而后 p110 磷酸化磷酸肌醇(phosphorylates phosphoinositides,PI)产生 PI(3,4,5)P3(PIP3),导致 Akt 激活从而诱导肿瘤细胞增殖增多,凋亡减少。10 号染色体上缺失与张力蛋白同源的磷酸酶基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten,PTEN)是一个肿瘤抑制基因,可负性调节 PI3K 下游 Akt 信号通路的活性。mROS 可氧化 PTEN 半胱氨酸残基,使其

Cys124 和 Cys71 巯基结合形成二硫键,导致 PTEN 失活,进而活化 PI3K 通路。mROS 也能抑制其他磷酸酶如蛋白质磷酸酶 2A 和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B,使 Akt 去磷酸化减少,Akt 活性增加进而促进肿瘤细胞增殖^[15-16]。最新研究显示,Akt 对 mROS 敏感性较 PTEN 和蛋白质磷酸酶 2B 高,mROS 可能直接氧化 Akt 硫醇基促进下游蛋白表达^[17]。此外,PI3K 通路还可通过上调肿瘤细胞内蛋白激酶 B 水平,使 c-fos 和 c-jun 表达增加,从而活化 AP-1 促进肿瘤增殖^[18]。

3.2 mROS 激活缺氧诱导因子途径 众所周知,大多数肿瘤都处于缺氧微环境下,而缺氧反应通路是细胞内 mROS 参与调控最具特征性的通路之一。缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIFs)包括 HIF α 亚基(HIF1 α 、HIF2 α 和 HIF3 α)和 HIF β 亚基(HIF1 β 和 HIF2 β)。常氧下 HIF α 被脯氨酸羟化酶 2(prolyl hydroxylase 2, PHD2)羟化后经一系列酶作用降解^[19]。有研究表明,缺氧促进复合体 III 产生超氧阴离子释放入线粒体膜间隙^[20]。而复合体 III 释放超氧阴离子自由基增多能够抑制 PHD2,其机制可能与 mROS 氧化 PHD2 功能辅因子-亚铁离子有关,PHD2 降解 HIF α 受抑制,HIF α 蓄积与稳定的 HIF1 β 结合形成异源二聚体转移入核,并与助活化剂 p300 和 CBP 相互作用,刺激缺氧反应元件转录,从而激活与肿瘤生长、凋亡、血管生成、侵袭转移和化疗耐药等特性的基因表达^[21]。有趣的是,抗氧化剂靶向作用于线粒体,有利于缺氧状态下 HIF α 降解^[22]。以上结果表明,肿瘤的缺氧微环境下 mROS 产生增加可能作为活化 HIF α 的要素之一,促进肿瘤发生与转移。

3.3 mROS 改变细胞新陈代谢 ROS 与细胞代谢联系紧密。细胞新陈代谢活动所产生的 ROS,其中线粒体生成的 ROS 含量最高。因此,为维持 mROS 平衡,需密切控制细胞代谢量。最新研究发现,癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)下调异柠檬酸脱氢酶 3 α ,减少有效 α -酮戊二酸水平,从而抑制 PHD2 和促 HIF-1 α 稳定化,最后诱导糖酵解蛋白和转运蛋白水平升高而增加糖酵解量。在肿瘤细胞中,HIF-1 α 也上调 NDUFA4L2 灭活复合体 I 活性,抑制氧化磷酸化和 mROS 生成^[23]。而 mROS 却可通过激活 NRF2 引起代谢改变,增加代谢合成酶合成,并通过还原型辅酶 II 产生和嘌呤生物合成增加,促进肿瘤生长^[24]。此外,丙酮酸激酶 M2(glycolytic enzyme pyruvate kinase M2, PKM2)是一种糖酵解酶,体内试验证明抑制 PKM2 活性与肿瘤发生密切相关^[25]。mROS 能氧化肿瘤细胞 PKM2 半胱氨酸残基抑制其活性,导致戊糖磷酸途径流量增加,直接改变其细胞代谢,增强缺氧条件下肿瘤细胞的生存和增殖能力^[26]。

4 针对肿瘤内 mROS 的靶向治疗

4.1 减少 mROS 抑制肿瘤细胞增殖 肿瘤细胞活性氧和抗氧化水平均较正常细胞高,故肿瘤细胞易受 ROS 水平影响。当活性氧浓度不足时无法通过激活信号转导通路诱导肿瘤细胞增殖,可抑制肿瘤生长。其中降低肿瘤细胞内 mROS 产生可能是方法之一。但 mROS 产生减少,ETC 也会相应受到抑制,这就可能增加正常细胞内在毒性的产生。最新研究显示,降糖药二甲双胍能够抑制 ETC 酶复合物 I 活性,却降低癌症发病率和病死率^[27]。同时还发现缺氧时二甲双胍抑制 HIF-1 α 活化,从而降低 mROS 产生。但这是否为二甲双胍抗肿瘤

的机制仍需进一步研究。抑制 NADPH 氧化酶也能通过抑制 BCR-ABL 信号通路活化,降低 mROS 产生抑制肿瘤细胞增殖和血管形成^[28-29]。

目前研究证实,抗氧化剂维生素(A、C、E 和 β 胡萝卜素)和 NAC 对肿瘤治疗意义不大,相反可能促进肿瘤生长^[30-31]。上述抗氧化剂治疗癌症失败的可能与治疗缺乏特异性有关。采用普通的抗氧化剂治疗可能影响患者体内许多与癌症发生有关的生理进程,如免疫系统,因为免疫系统对 ROS 改变十分敏感^[32]。但是体内外实验均显示靶向线粒体内抗氧化剂能抑制肿瘤细胞生长。因此,进一步的研究需要考虑靶向特异性抗氧化剂是否是治疗癌症一种可行的方法。

4.2 上调 mROS 水平选择性杀死肿瘤细胞 当肿瘤细胞内 mROS 升高至高于正常而低于其抗氧化系统最大适应水平,即 mROS 轻中度升高(纳摩尔数量水平)时可促进肿瘤发生、发展。而肿瘤细胞内 mROS 过度升高时,可氧化 TRX1 两个半胱氨酸残基,与 TRX1 还原态结合的 Ask1 活化,进而激活下游 JNK、p38MAPK 通路,下调抗凋亡因子促细胞凋亡。既然 mROS 过量时对肿瘤细胞具有杀伤作用,也就是说通过诱导肿瘤细胞内生成过量的 mROS 导致肿瘤细胞死亡是可行的。最近有研究表明,活性小分子化合物 SMIP004 和萜萜酰胺能够降低还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽,升高 mROS 水平进而抑制肿瘤生长和转移。这些小分子物质上述细胞效应可被 NAC 等抗氧化剂逆转^[33-34]。利用小分子 ATN-224 抑制抗氧化系统中 SOD1 可引起肿瘤细胞凋亡,以及降低 K-Ras 诱导活体内肺癌种植瘤发展^[35]。但最近也有研究显示,小分子物质 BRD5459、BRD56491 和 BRD9092 能升高肿瘤细胞内 mROS 水平,但无法杀死肿瘤细胞,说明肿瘤细胞的活性氧毒性阈较过去预想要更高^[36]。但通过诱导线粒体内活性氧过度升高抑制肿瘤生长,仍不失为一种前景广阔的癌症疗法。

活性氧在肿瘤生物学中的重要作用与日俱增。缺氧、线粒体基因突变、致癌基因激活和抑癌基因减少均与肿瘤细胞 mROS 生成增加密切相关。靶向降低 mROS 水平抑制其相关信号转导通路激活,或通过降低抗氧化能力诱导肿瘤细胞内的活性氧负荷过载,诱导肿瘤细胞凋亡,这在癌症治疗具有广阔的应用前景。但应注意两个问题,诱导 mROS 过量治疗时,如活性氧升高不足可能会进一步活化 PI3K 和 HIF 等促进肿瘤细胞进展。进一步研究应围绕哪些 ROS 来源和抗氧化组分是肿瘤细胞氧还平衡所必需,从而设计出特异性靶向针对肿瘤细胞的新型疗法。

参考文献

- [1] Woo HA, Yim SH, Shin DH, et al. Inactivation of peroxiredoxin I by phosphorylation allows localized H(2)O(2) accumulation for cell signaling[J]. Cell, 2010, 140(4): 517-528.
- [2] Sporn MB, Liby KT. NRF2 and cancer: the good, the bad and the importance of context[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(8): 564-571.
- [3] Neumann CA, Krause DS, Carman CV, et al. Essential role for the peroxiredoxin Prdx1 in erythrocyte antioxidant defence and tumour suppression[J]. Nature, 2003,

- 424(6948):561-565.
- [4] Denicola GM, Karreth FA, Humpton TJ, et al. Oncogene-induced Nrf2 transcription promotes ROS detoxification and tumorigenesis[J]. *Nature*, 2011, 475(7354):106-109.
- [5] Li T, Kon N, Jiang L, et al. Tumor suppression in the absence of p53-mediated cell-cycle arrest, apoptosis, and senescence[J]. *Cell*, 2012, 149(6):1269-1283.
- [6] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. *Nature*, 2015, 520(7545):57-62.
- [7] Bell EL, Guarente L. The SirT3 divining rod points to oxidative stress[J]. *Mol Cell*, 2011, 42(5):561-568.
- [8] Finley LW, Carracedo A, Lee J, et al. SIRT3 opposes reprogramming of cancer cell metabolism through HIF1 α destabilization[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(3):416-428.
- [9] Bell EL, Emerling BM, Ricoult SJ, et al. SirT3 suppresses hypoxia inducible factor 1 α and tumor growth by inhibiting mitochondrial ROS production[J]. *Oncogene*, 2011, 30(26):2986-2996.
- [10] Park SJ, Sharma LK, Li H, et al. A heteroplasmic, not homoplasmic, mitochondrial DNA mutation promotes tumorigenesis via alteration in reactive Oxygen species Generation and apoptosis[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(9):1578-1589.
- [11] Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(2):108-119.
- [12] Guzy DR, Sharma B, Bell E, et al. Loss of the SdhB, but not the SdhA, subunit of complex II triggers reactive Oxygen species-dependent hypoxia-inducible factor activation and tumorigenesis[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(2):718-731.
- [13] Ishii T, Yasuda K, Akatsuka A, et al. A mutation in the SDHC gene of complex II increases oxidative stress, resulting in apoptosis and tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(1):203-209.
- [14] Sullivan LB, Martinez-Garcia E, Nguyen H, et al. The proto-oncometabolite fumarate binds glutathione to amplify ROS-dependent signaling [J]. *Mol Cell*, 2013, 51(2):236-248.
- [15] Ostman A, Frijhoff J, Sandin A, et al. Regulation of protein tyrosine phosphatases by reversible oxidation[J]. *J Biochem*, 2011, 150(4):345-356.
- [16] Rao RK, Clayton LW. Regulation of protein phosphatase 2A by Hydrogen peroxide and glutathionylation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 293(1):610-616.
- [17] Tan PL, Shavhlakadze T, Grounds MD, et al. Differential thiol oxidation of the signaling proteins Akt, PTEN or PP2A determines whether Akt phosphorylation is enhanced or inhibited by oxidative stress in C2C12 myotubes derived from skeletal muscle[J]. *Int J Bioc Cell Biol*, 2015, 62:72-79.
- [18] Liu SL, Lin X, Shi DY, et al. Reactive Oxygen species stimulated human hepatoma cell proliferation via cross-talk between PI3-K/PKB and JNK signaling pathways [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2002, 406(2):173-182.
- [19] Semenza GL. Hypoxia-Inducible factors in physiology and medicine[J]. *Cell*, 2012, 148(3):399-408.
- [20] Bell EL, Klimova TA, Eisenbart J, et al. The Qo site of the mitochondrial complex III is required for the transduction of hypoxic signaling via reactive Oxygen species production[J]. *J Cell Biol*, 2007, 177(6):1029-1036.
- [21] Philip B, Ito K, Moreno-Sánchez R, et al. HIF expression and the role of hypoxic microenvironments within primary tumours as protective sites driving cancer stem cell renewal and metastatic progression [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(8):1699-1707.
- [22] Sanjuán-Pla A, Cervera AM, Apostolova N, et al. A targeted antioxidant reveals the importance of mitochondrial reactive Oxygen species in the hypoxic signaling of HIF-1 α [J]. *Febs Letters*, 2005, 579(12):2669-2674.
- [23] Zhang D, Wang Y, Shi Z, et al. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts by IDH3 α downregulation [J]. *Cell Rep*, 2015, 10(8):1335-1348.
- [24] Mitsuishi Y, Taguchi K, Kawatani Y, et al. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(1):66-79.
- [25] Israelsen WJ, Dayton TL, Davidson SM, et al. PKM2 isoform-specific deletion reveals a differential requirement for pyruvate kinase in tumor cells[J]. *Cell*, 2013, 155(2):397-409.
- [26] Anastasiou D, Poulogiannis G, Asara JM, et al. Inhibition of pyruvate kinase M2 by reactive Oxygen species contributes to cellular antioxidant responses [J]. *Science*, 2011, 334(660):1278-1283.
- [27] Noto H, Goto A, Tsujimoto T, et al. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):e33411.
- [28] Sánchezsánchez B, Gutiérrezherrero S, Lópezruano G, et al. NADPH oxidases as therapeutic targets in chronic myelogenous leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(15):4014-4025.
- [29] Harrison IP, Selemidis S. Understanding the biology of reactive Oxygen species and their Link to cancer: NADPH oxidases as novel pharmacological targets [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, 41(8):533-542.
- [30] Martínez EE, Anderson PD, Logan M, et al. Antioxidant treatment promotes prostate epithelial proliferation in Nkx3. 1 mutant mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46792.
- [31] Sayin VI, Ibrahim MX, Larsson E, et al. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(221):221ra15.

- [32] Sena LA, Li S, Jairaman A, et al. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive Oxygen species signaling[J]. *Immunity*, 2013, 38(2): 225-236.
- [33] Raj L, Ide T, Gurkar AU, et al. Selective killing of cancer cells by a small molecule targeting the stress response to ROS[J]. *Nature*, 2011, 475(7355): 231-234.
- [34] Ricobautista E, Zhu W, Kitada S, et al. Small molecule-induced mitochondrial disruption directs prostate cancer inhibition via unfolded protein response signaling[J]. *Oncology*, 2013, 4(8): 1212-1229.
- [35] Glasauer A, Sena LA, Diebold LP, et al. Targeting SOD1 reduces experimental non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(1): 117-128.
- [36] Adams DJ, Boskovic ZV, Theriault JR, et al. Discovery of small-molecule enhancers of reactive Oxygen species that are nontoxic or cause genotype-selective cell death[J]. *ACS Chem Biol*, 2013, 8(5): 923-929.
- (收稿日期: 2016-10-18 修回日期: 2016-12-06)
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.11.043

心理应激对复发性流产患者母儿的影响及作用机制探讨

张 红 综述, 张规宇[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

[关键词] 流产, 习惯性; 心理应激; 妊娠; 胎儿

[中图分类号] R714

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)11-1562-03

复发性流产(RSA)是指与同一配偶发生连续 2 次或 2 次以上的自然流产, 发生率一般约占育龄期妇女 1%~5%, 且有逐年增长的趋势, 是威胁育龄期女性生殖健康的常见疾病之一^[1]。RSA 病因复杂, 除染色体、生殖道解剖结构异常、内分泌因素、生殖道感染外, 约 50% 的 RSA 患者为不明原因性复发性流产(URSA)。近年来有学者提出心理精神因素与 RSA 可能互为因果关系, 有临床报道约 50% 的患者自然流产后会出现严重的心理创伤, 包括悲伤、抑郁、焦虑等负性情绪, 10%~50% 女性流产后出现抑郁, 负性情绪可能持续至流产后 6 个月到 1 年^[2]。RSA 患者反复流产引起的这些负性情绪作为应激原, 通过神经-内分泌-免疫(NED)系统之间的相互作用, 激活体内多个神经内分泌轴、免疫-炎症反应及氧化应激损伤反应, 影响孕妇身心健康和胎儿发育, 严重者导致并发症或不良妊娠结局, 如妊娠期高血压疾病(HDCP)、产后抑郁症、创伤后应激障碍(PTSD)、早产儿等。本文就心理应激对 RSA 患者母体及子代发生近远期不利影响及作用机制综述如下。

1 心理应激对 RSA 患者的影响

国内外大量研究表明, 有 RSA 病史的妇女大多遭受流产后身体及心理的影响, 而社会效应暴露增加的家庭问题和婚姻问题更是增加了 RSA 女性的心理压力, 容易出现心理应激。RSA 患者至少经历 2 次流产, 病程时间相对较长, 过度的心理应激影响其身心健康。过度应激状态下, 机体处于异常亢进状态, 激活体内 NEI 系统, 释放多种激素、活性物质, 通过各种放大调节机制, 机体内稳态失衡, 进而可导致妊娠期疾病及孕产期并发症的发生。Fichna 等^[3]研究表明流产、早产、HDCP 等妊娠期相关疾病与情绪反应有关, 孕期焦虑、紧张等负性情绪可引起交感-肾上腺髓质系统亢进, 导致全身小动脉痉挛, 引起血管内皮细胞损伤, 易发生 HDCP, 也会引起胎盘缺血缺氧, 诱发流产、早产等。临床发现焦虑紧张的孕妇孕期更容易出现妊娠剧吐, 而心理干预后症状有一定缓解。国内研究表明, 孕妇

分娩前焦虑、紧张的心理因素是造成非医学指征剖宫产增加的主要原因, 远期母儿的并发症也相对增多。国外研究显示, 孕期心理应激可能导致先兆子痫和胎儿窘迫、宫缩乏力、产程延长、产后出血量增加、非意愿剖宫产率升高等并发症^[4]。大量动物和人类研究表明, 应激过强能增加机体对感染性疾病的易感性和疾病发展的严重程度。妊娠期女性激素敏感, 心理应激状态易引起孕妇激素异常变化, 阴道的酸性环境随之发生改变, 加上妊娠本身的免疫抑制作用, 阴道微生态平衡易被打破, 妊娠期易发生生殖道感染, 如阴道炎、绒毛膜羊膜炎等, 增加了胎儿宫内感染的风险, 且感染是诱发胎膜早破、流产、早产、新生儿疾病等并发症的高危因素之一^[5]。

妊娠期是女性的心理敏感期, 尤其是 RSA 女性, 孕期更易出现抑郁、焦虑症状, 部分患者出现 PTSD、人际关系敏感、睡眠障碍等躯体症状, 甚至发展为产后抑郁症, 很多研究表明进行健康宣教或心理干预治疗的患者, 治疗效果显著, 值得临床借鉴。

2 心理应激对子代的影响

妊娠期女性经历社会心理和情感上的适应性变化, 心理脆弱, 孕期焦虑、抑郁等不良心理状态直接影响孕妇的躯体功能及社会功能, 间接影响宫内环境, 对胎儿的生长发育及远期生命健康也会造成永久性的影响。

2.1 对妊娠结局的影响 孕期母胎关系密切, 胎儿所需氧气及营养成分, 均需母体通过胎盘传递胎儿, 孕母在不同时期发生的焦虑、抑郁等不良应激都可能影响母体子宫动脉血流灌注及营养物质摄入, 间接影响胎儿生长发育, 可能造成胎儿宫内缺氧、胎儿宫内生长受限(FGR)、流产、早产、胎儿宫内死亡等不良妊娠结局。研究发现临床孕期情绪波动较大的孕妇, 如 RSA 患者, 孕早期容易出现流产或胚胎停育, 孕中晚期出现早产、低体质量儿、FGR、胎儿畸形等情况较正常育龄期女性常见^[6]。Carmichael 等^[7]研究发现, 孕妇长期处于紧张状态会增