

肺塵埃沉着病補償基金研究總結報告 二零二二年二月（繁體版本）

課題名稱：利用二氯乙酸鹽和氯硝柳胺的組合抑制華寶效應從而治療惡性胸膜間皮瘤

研究者及單位：

主要研究者：林詩鈞博士，哲學博士，專職研究員，香港大學內科學系

合作研究者：

晏晟博士，哲學博士，博士後，香港大學內科學系

何重文醫生，醫學博士，英國倫敦皇家內科醫學院榮授院士，臨床副教授，香港大學內科學系

課題開始日期：二零二零年一月十五日

研究期限：兩年

吸入石棉纖維是惡性胸膜間皮瘤的主要成因之一，它在香港的發生率預計不會下降，因此，有迫切需要開發新型治療方法。

最近，有一些臨床前研究證明了二氯乙酸鹽或氯硝柳胺在不同癌症類型中的獨立抗癌作用。然而，尚未研究二氯乙酸鹽或氯硝柳胺在間皮瘤中的抗癌作用。本研究旨在揭示此組合在間皮瘤模型中的作用。

我們利用間皮瘤細胞和異種移植裸鼠模型證實二氯乙酸鹽 (DCA) 和氯硝柳胺 (Nic) 的抗腫瘤作用。

透過膜聯蛋白-V 結合試驗和 JC-1 染色證明藥物 (DCA、Nic 和/或 DCA/Nic) 會導致細胞凋亡，其機制包括下調 Bcl-2、survivin 和 XIAP。

在細胞群落形成試驗中，藥物能降低 PARP、PCNA 和 Akt 的表達，從而強烈抑制其增殖。

藥物能抑制 CDK2、4 和 7 以及 cyclin D2 和 H 的表達並引致 G2/M 停滯。

透過遷移試驗，藥物下調 N-cadherin 和 β -catenin 並降低了遷移能力。

藥物同時改變了能量代謝。Nic 提高了糖酵解水平，這意味著增強了華寶效應。有趣的是，Nic 同時增強了 H28 和 H226 細胞中的耗氧量（氧化磷酸化）。結果表明糖酵解和/或氧化磷酸化的增強均可能會誘導細胞死亡。同時，糖原、琥珀酸鹽和檸檬酸鹽的水平均下調。

通過 211H 和 H226 異種移植模型證實了藥物的腫瘤抑製作用。DCA 或 DCA/Nic 均能增加了存活率。這些藥物增加了 211H 中的糖酵解，卻減少了 H226 異種移植物中的糖酵解。此外，這些藥物還引致細胞凋亡、G2/M 停滯和抑制增殖。

肺尘埃沉着病补偿基金研究总结报告 二零二二年二月（简体版本）

课题名称：利用二氯乙酸盐和氯硝柳胺的组合抑制华宝效应从而治疗恶性胸膜间皮瘤

研究者及单位：

主要研究者：林诗钧博士，哲学博士，专职研究员，香港大学内科学系

合作研究者：

晏晟博士，哲学博士，博士后，香港大学内科学系

何重文医生，医学博士，英国伦敦皇家内科医学院荣授院士，临床副教授，香港大学内科学系

课题开始日期：二零二零年一月十五日

研究期限：两年

吸入石棉纤维是恶性胸膜间皮瘤的主要成因之一，它在香港的发生率预计不会下降，因此，有迫切需要开发新型治疗方法。

最近，有一些临床前研究证明了二氯乙酸盐或氯硝柳胺在不同癌症类型中的独立抗癌作用。然而，尚未研究二氯乙酸盐或氯硝柳胺在间皮瘤中的抗癌作用。本研究旨在揭示此组合在间皮瘤模型中的作用。

我们利用间皮瘤细胞和异种移植裸鼠模型证实二氯乙酸盐 (DCA) 和氯硝柳胺 (Nic) 的抗肿瘤作用。

透过膜联蛋白-V 结合试验和 JC-1 染色证明药物 (DCA、Nic 和/或 DCA/Nic) 会导致细胞凋亡，其机制包括下调 Bcl-2、survivin 和 XIAP。

在细胞群落形成试验中，药物能降低 PARP、PCNA 和 Akt 的表达，从而强烈抑制其增殖。

药物能抑制 CDK2、4 和 7 以及 cyclin D2 和 H 的表达并引致 G2/M 停滞。

透过迁移试验，药物下调 N-cadherin 和 β -catenin 并降低了迁移能力。

药物同时改变了能量代谢。Nic 提高了糖酵解水平，这意味着增强了华宝效应。有趣的是，Nic 同时增强了 H28 和 H226 细胞中的耗氧量（氧化磷酸化）。结果表明糖酵解和/或氧化磷酸化的增强均可能会诱导细胞死亡。同时，糖原、琥珀酸盐和柠檬酸盐的水平均下调。

通过 211H 和 H226 异种移植模型证实了药物的肿瘤抑制作用。DCA 或 DCA/Nic 均能增加了存活率。这些药物增加了 211H 中的糖酵解，却减少了 H226 异种移植物中的糖酵解。此外，这些药物还引致细胞凋亡、G2/M 停滞和抑制增殖。