

## 第七章 結論與建議

### 第一節 結論

在本研究中，我們的實驗結果證明柔紅黴素可有效抑制 TPA 所誘發 AP-1 的活性，這似乎意味著柔紅黴素有抑制 TPA 所誘發人類肝細胞轉形的能力。而且，我們也建立了一個以細胞週期分析為基礎的抗癌藥物快速搜尋平台。透過這個搜尋模式，我們由實驗室所選取的包含黃酮類五大類結構的 24 種黃酮類化合物中找到 apigenin 這個可以促使 Chang liver/AP-1 產生 G2-M arrest 的藥物。

在對 apigenin 做進一步的分析後，我們發現 apigenin 除了可以單獨使用，在 50  $\mu$  M 以上的濃度使 Chang liver/AP-1 細胞產生 G2-M arrest；它也可與柔紅黴素發生協同作用，在 50  $\mu$  M 以上的濃度時使 Chang liver/AP-1 細胞的 G2-M 期比例上升，因此可能在接受柔紅黴素治療的病人體內發揮增效的功效。

### 第二節 建議

在本研究中，我們很幸運地找到了 apigenin 這個對柔紅黴素的藥效具有增效功能的藥物，可惜的是並未對 apigenin 造成 G2-M arrest 的分子機轉做進一步的探討。已經有學者發表，apigenin 在人類乳癌細胞中會經由 ERK pathway 抑制 CDK1、cyclin B1 及 Rb 的磷酸化，而且和時間相關 (time-dependent) (Yin *et al.*, 2001); 在人類角質細胞及大腸癌細胞中會抑制 p34<sup>cdc2</sup> kinase 及 cyclin B1 的活性 (Lepley *et al.*, 1996; Wang *et al.*, 2000) 所以，我們可以優先考慮這些分子標的，利用西方墨點分析及細胞動素分析來看看 apigenin 在人類肝細胞中誘發 G2-M arrest 的分子機制與其他細胞是否相同。

Yin 等人曾經在 MCF-7 (具有 wild type p53 及 Rb) 與 MDA-MB-468 (不具 p53 及 Rb) 這兩種不同的乳癌細胞中加入 apigenin，雖然這兩種細胞都會產生細胞生長抑制及 G2-M arrest 的現象，但 apigenin 對它們的作用卻是透過不同

的分子機制，而且有不同的細胞毒殺濃度 (Yin *et al.*, 2001)。由此可知，apigenin 對細胞週期訊息傳導路徑的影響是多層階的 (multiple level)。所以，未來我們也會在 HepG2/AP-1 細胞中加入 apigenin，分析其細胞週期及訊息傳導路徑，並且和利用 Chang liver/AP-1 細胞做實驗所得的數據相比較，看看這中間是否有所不同？

由於 apigenin 是一種非致癌性的天然化合物，而且普遍存在飲食之中，例如蜂膠 (Koo *et al.*, 2002)、紫花苜蓿 (alfalfa) (Stochmal *et al.*, 2001)、甘草 (Jia *et al.*, 1992) 等都可發現它的存在。在其對於柔紅黴素增效的分子機制受到進一步的確認後，便可以儘快展開臨床前期的 *in vivo* 測試，找出 apigenin 在體內與柔紅黴素產生協同作用的最佳使用劑量，投入肝癌治療。另外，我們也應繼續利用此一快速搜尋平台，搜尋其他有潛力的藥物。