

- pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand[J]. Clin Pharmacol Ther, 2004, 76: 628.
- [15] Bussel J, Kuter DJ, George JN, et al. Effect of a thrombopoiesis-stimulating protein (AMG-531) in chronic immune thrombocytopenic purpura [J]. N Engl J Med, 2006, 355: 1.
- [16] Broudy VC, Lin NL. AMG531 stimulates megakaryopoiesis in vitro by binding to Mpl[J]. Cytokine, 2004, 25: 52.
- [17] Kuter DJ, Bussel JB, Senecal FM, et al. Evaluation of AMG 531 in nonsplenectomized patients with chronic immune thrombocytopenic purpura in a randomized placebo-controlled phase 3 study[J]. Blood, 2007, 110: 173a.
- [18] Gersheimer TB, Pullarkat V, Senecal FM, et al. Evaluation of AMG 531 efficacy in splenectomized patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) in a randomized placebo-controlled phase 3 study[J]. Blood, 2007, 110: 8a.
- [19] Bussel JB, Kuter DJ, de Wolf JT, et al. Long-term dosing of AMG 531 in thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenic purpura: 2-year update [J]. Blood, 2007, 110: 174a.

(收稿日期: 2009-02-09 修回日期: 2009-04-14)

· 综 述 ·

胃癌转移机制研究新进展

王肖泽 综述, 王继见[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院普外科 400010)

关键词: 胃癌; 转移; 侵袭

中图分类号: R735.2; R73-37

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)04-0479-03

胃癌是世界上最高发肿瘤之一^[1], 晚期转移是胃癌患者死亡的主要原因, 针对转移的具体机制国内外做了大量研究, 总的来说肿瘤转移及侵袭可定义为恶性肿瘤细胞脱离原发灶, 通过直接蔓延, 血液循环或淋巴系统等播散到其他部位, 形成具有同原发病灶相同特性的新病灶。这是一个复杂过程并涉及多个基因的变化, 包括肿瘤细胞从原发灶脱落, 突破周围基质屏障, 侵入血管或淋巴管, 迁移、黏附于适宜部位, 诱导肿瘤血管形成, 逃避宿主抗肿瘤反应和对抗宿主抗肿瘤免疫, 最终在远处形成转移灶, 并具有原发灶组织细胞的一定特性等。针对各个环节, 近年来学者们做了大量研究, 以期阐明胃癌转移及侵袭的具体机制及相关因素, 以便针对各个环节采取一些相关措施预防及治疗胃癌, 降低胃癌转移及复发率, 提高患者生存率。现将最近大量有关胃癌转移机制的研究进展及成果综述如下。

1 癌细胞突破基底膜的相关因素

1.1 基质金属蛋白酶(MMPs) MMPs 最早由 Jerome Gross 和 Charles Lapiere (1962 年) 在观察蝌蚪尾巴退化过程中三股落选胶原降解时提出, 是一类锌依赖性核酸内切酶, 由前导区、催化区及铰链区三组肽链组成^[2]。MMPs 能降解血管基底膜和上皮细胞外基质, 使上皮细胞从血管壁上脱落, 形成新生血管, 促进肿瘤生长、浸润与转移, 故抑制 MMPs 能抑制肿瘤血管生成。有资料表明 MMPs 与 MMPs 抑制剂的产生与激活失衡是肿瘤侵袭、转移的关键^[3]。

1.2 肝素酶(Hpa) Hpa 最初是在鼠转移性 B16 黑色素瘤细胞中发现的一种能够降解硫酸乙酰肝素(HS)的糖苷内切酶, 并将之命名为 heparanase(HS)。HS 是糖胺聚糖(GAG)家族中的一个成员, 是一种线性多聚糖, 几条 HS 链与核心蛋白共价结合组成 HSPGs。HSPGs 是一类广泛存在于细胞表面、细

胞外基质(ECM)和 BM 中的糖蛋白。HSPGs 不仅与维持 BM 和 ECM 的完整性、膜的稳定性和屏障功能有关, 其功能还牵涉到细胞的黏附、转移、分化和增殖。与结构蛋白如纤维连接蛋白、胶原蛋白相互结合, 构成细胞外基质的框架, 维持细胞膜的稳定性和完整性; 其他如细胞因子、脂蛋白、蛋白酶等, 多黏附于细胞表面和 ECM 中, HS 能调节这些分子的生物学活性, 保护其免受蛋白水解酶的裂解和灭活。近年来多名学者对其进行了研究, 发现在胃癌组织中呈高表达, 并充分证实了它与胃癌发生与转移高度关联。

2 胃癌细胞的黏附作用机制

2.1 大量研究表明整合素家族在胃癌的转移中起至关重要的作用。整合素 B1 的表达与胃癌细胞的分化程度、侵袭性以及淋巴转移有关。胃癌细胞中整合素 B1 的表达明显强于邻近正常胃黏膜, 并且分化较差者和穿透浆膜层者分别强于分化较好者和未穿透浆膜层者。首先整合素使胃癌同质性黏附下降。同质性黏附是指同种细胞与细胞之间的黏附, 主要由存在于表面的黏附分子(CAM)所介导。同质性黏附下降促使肿瘤细胞易于从瘤体上脱落。Jin 等^[4]通过实验发现刺激整合素 B1 能降低同质性胃癌细胞上的 ICAM-1 表达, 使同质性胃癌细胞间黏附能力下降, 有利于其进入血流后形成细胞团, 抵御免疫细胞的杀伤。其次整合素使胃癌异质性黏附增强, 异质性黏附是指肿瘤细胞与宿主非肿瘤细胞之间的黏附。整合素分子细胞主要是通过识别并结合 ECM 配体上特殊氨基酸片段来介导细胞与细胞和细胞与基质间的黏附, 从而导致肿瘤与周围组织黏附。有研究显示细胞表面蛋白多糖作为 ECM 的黏附受体参与了这种细胞与基质的相互作用, 而整合素是主要介导者^[5]。

2.2 Tamura 和 Denen^[6]利用细胞株研究了 PTEN 和 FAK 在

[△] 通讯作者, E-mail: wjj1963@163.com。

细胞迁移中的作用和相互关系后发现,一些局部黏附和信号转导分子(如 FAK、p130)的累积,促进了整合素的簇集,这些多分子复合物涉及到局部黏附分子的形成、细胞转移和细胞侵袭,同时潜在影响细胞生长的调节过程。PTEN 直接去磷酸化 FAK,下调了细胞转移侵袭的生长能力,而 PTEN 造成的这种结果又可被 FAK 的过表达所逆转。FAK 的过表达可增强自身的磷酸化,借助于可磷酸化的 FAK 蛋白数量增加的方式,竞争性地抑制 PTEN 的去磷酸化活力。FAK 在有淋巴结转移的胃癌组织中表达率明显高于无转移胃癌组织,提示 FAK 可能在胃癌的淋巴结转移过程中起一定作用。FAK 的过表达可能会抵消 PTEN 对细胞转移的抑制作用。PTEN 很可能在肿瘤转移过程中起抑制作用,而 FAK 则很可能与其相反,检测 PTEN 和 FAK 蛋白,以及研究两者与胃癌转移的关系有助于对胃癌转移潜能进行评价,并对患者预后的估计有所裨益。

2.3 Syndecan-1 是一组跨膜硫酸乙酰肝素多糖蛋白 (heparan sulfate proteoglycans, HSPG),存在于大多数上皮细胞表面,并与钙黏素、整合素共同构成细胞间黏附分子复合体,参与细胞与胞外基质之间的黏附作用^[7]。有研究发现 syndecan-1 表达减少或缺如可促进肿瘤生长、侵袭和转移。乙酰肝素酶基因编码的蛋白质是惟一降解 HSPG 侧链 HS 的核苷酸内切酶,可降解细胞外基质及基底膜,促进肿瘤细胞浸润和转移^[8]。

3 胃癌及转移病灶的营养供应

大量研究表明恶性肿瘤包括胃癌的生长、侵袭和转移都需要新生血管的形成。新生血管的形成需要通过内皮细胞的激活增殖、基底膜的降解、内皮细胞呈索状向前延伸、分化形成血管网络,继而塑型形成新生毛细血管网。有研究表明,有 20 余种细胞因子及多种酶类蛋白参与了微血管生成过程,其中最常见的包括血管内皮生成因子(VEGF)、肝细胞生长因子(HGF/SF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、转化生长因子- α (TGF- α)、表皮生长因子(EGF)等,这些因子刺激内皮细胞增殖、迁移,促进血管基底膜降解,诱导宿主毛细血管新生,增加毛细血管通透性。目前大量研究通过抑制新生血管形成切断肿瘤的营养供应,进而抑制其持续生长、扩散和转移取得了许多突破性进展。

3.1 VEGF 在新生血管形成中起重要的作用,其中 VEGF-C、VEGF-D 作用最为显著,VEGF-C、VEGF-D 通过与内皮细胞上的 VEGFR-2、VEGFR-3 结合并使之激活,产生脉管系统的增生,既可促进肿瘤细胞的血道转移,又可促进肿瘤细胞的淋巴道转移;并且,由于淋巴液又可通过胸导管最终进入血管系统,从而使得肿瘤的血道转移与淋巴道转移相互关联,而不是两条平行不相关的播散途径^[9]。另外体外实验发现,肝素为高度硫酸化的蛋白多糖,可抑制 VEGF 和成纤维细胞生长因子刺激的血管内皮细胞增殖和血管生成^[10]。动物实验发现肝素可抑制实验性肿瘤的转移^[11],Naggi 等^[12]研究表明,N-乙酰肝素等修饰肝素较未修饰肝素具有更强的抗血管生成和抗转移作用。

3.2 EGF 及表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)对于调控胃肠道肿瘤内的细胞增殖、黏附、浸润和血管新生起着非常重要的作用。EGFR 的过表达,造成细胞增殖和抑制凋亡^[12],后者会进一步促进 EGFR 的过表达和其他生长因子(如 VEGF)的表达,进而促进血管内皮细胞的增殖,新生血管的形成,为肿瘤提供营养物质。目前已有多种靶

向 EGFR 的药物用于实体瘤的治疗。一类是作用于受体胞外区的单克隆抗体(MAb);另一类是作用于受体胞内区的小分子酪氨酸激酶抑制剂^[13]。

4 胃癌转移相关基因及其蛋白产物相关研究

胃癌的发生发展是一个多基因参与的复杂过程,有癌基因的突变或过度表达、抑癌基因的失活、DNA 错配修复功能的异常等多种复杂病理过程,胃癌主要出现的基因突变多为细胞增殖和凋亡(如 p53)、血管新生(如 VEGF)、信号转导(如 K-ras)、细胞黏附(如 CDH-1, p-catenin)和染色体分离(如 APC)等^[14]。

4.1 p53 基因是一种抑癌基因,p53 基因作为一种细胞增殖的负调节因子,在调节细胞的生长和分化,维持基因组的 DNA 稳定中具有重要作用。野生型 p53 蛋白能诱导产生一系列细胞周期依赖性激酶(CDK)阻滞剂,使细胞停滞于 G 期,从而抑制细胞的生长和增殖。p53 基因产物是细胞内检测 DNA 损伤并加以修复系统中的主要调控因子。突变的 p53 基因失去对细胞周期的调控功能,允许 DNA 受损突变细胞进入周期增殖和恶性转化,其突变率在肠上皮化生中为 38%。在不典型增生中为 58%,而在胃癌中则上升至 71%。因此 p53 基因可能在胃癌发生的早期起着非常重要的作用。

4.2 APC 基因表达异常在胃黏膜从高度不典型增生转变为癌的过程中起着非常重要的作用^[15]。APC 基因产物可以阻断 B-catenin 形成 B-catenin/lymphoid enhancing factor,在家族腺瘤息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)患者中,60%~80%会发生 APC 基因突变^[15]。APC 基因的甲基化可能是胃癌发生的早期事件。APC 基因甲基化并非肿瘤特异性,而很可能是年龄相关性改变。

4.3 Kail 基因最早是作为前列腺癌的特异性转移抑制基因被认识的,1995 年由 Zwick 等^[16]从人类第 11 号染色体中分离得到。是 TM4SF 成员之一,经过多年研究已发现其在许多肿瘤中均有抑制肿瘤转移的作用,其抑制肿瘤细胞转移的功能可能与阻断肿瘤细胞黏附有关。胃癌中 Kail 基因在无淋巴结和远处转移组的阳性表达率高于有淋巴结和远处转移组。提示 Kail 基因的表达下降或缺失的胃癌细胞具有更强的转移潜能,Kail 基因的正常表达可能有抑制胃癌细胞转移的作用^[17]。

4.4 C-met 基因位于人类第 7q31,编码分子量为 190×10^3 的跨膜蛋白(hepatocyte growth factor, HGF),具有酪氨酸激酶活性,可导致多种底物蛋白的酪氨酸磷酸化而对多种细胞的增殖、分化、形态的发生和浸润运动有调节作用^[18]。目前已证实 C-met 基因在正常肝细胞,成纤维细胞,造血细胞,肺、肾、消化道上皮有少量表达,而 HGF 则在间充质细胞表达,C-met 基因重排或扩增参与肿瘤的发生发展^[19]。随着胃黏膜病变的不断演变而 C-met 基因的表达逐渐升高,胃黏膜细胞的增殖状态与 C-met 基因的表达呈同步发展,在非典型增生阶段上皮细胞内已出现分子改变,一旦有附加因素,细胞将会癌变,这可能与 C-met 基因在致癌因素作用下被激活而重排或基因扩增有关。此外 C-met 基因的激活可促进细胞外基质的降解。有实验表明伴淋巴结转移者 C-met 基因阳性表达率明显高于未转移者,这一结果与国外报道相符,提示 C-met 基因受体在肿瘤细胞中高表达可能赋予肿瘤细胞一种生长优势,正常细胞有能力通过减少 C-met 基因的表达控制其对 HGF 的反应,而恶性肿瘤细胞 C-met 基因过度表达可导致 HGF 的敏感性增高,其通过改

变肿瘤基质间接或直接地促进肿瘤生长,并通过刺激新生血管的形成,诱导整合素激活及促进细胞外基质降解,致使肿瘤细胞间黏附力减弱,迁移和侵袭力增强,形成转移灶。有随访研究证实 C-met 基因高表达胃癌患者 3 年生存率低于低表达者,说明 C-met 基因高表达在判断胃癌转移和预后上有重要参考价值^[20]。

5 展 望

胃癌转移是肿瘤最重要的恶性特征,也是导致肿瘤患者死亡的最主要原因。如何控制胃癌转移是当今胃癌治疗研究热点。胃癌的黏附、侵袭与转移中各种相关的因素正在逐渐被认识,这为胃癌转移的机制研究及胃癌的治疗提供了新思路。找到特异性作用途径来抑制转移,或者切断其作用机制中的某个环节,将有可能有效阻止并控制肿瘤的侵袭和转移,因此,从不同的方面深入认识胃癌转移的分子机制将有助于对胃癌的转移做出早期诊断并指导临床治疗,对提高患者的生存率、改善预后具有重要的意义。

参考文献:

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2005, 55(2):74.
- [2] Naylor MS, Stamp GW, Davies BD. Expression and activity of MMPs and their regulators in ovarian cancer[J]. International Journal of Cancer, 2006, 58(18):50.
- [3] Shim KN, Jung SA, Joo YH, et al. Clinical significance of tissue levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in gastric cancer[J]. J Gastroenterol, 2007, 42(2):120.
- [4] Jin JK, Qin SS, Zhi QL. Expression of E-selectin integrin pl and immunoglobulin superfamily member in human gastric carcinoma cells and its clinicopathologic significance[J]. World J Gastroenterology, 2006, 12(22):3609.
- [5] Eddy AA. Expression of genes that promote renal interstitial fibrosis in rats with proteinuria[J]. Kidney Int, 1996, 49(54):549.
- [6] Tamura M, Danen EH. PTNE interactions with focal adhesion kinase and suppression of the extracellular matrix-dependent phosphatidylinositol 3-kinase/Akt cell survival pathway[J]. Biol Chem, 1999, 274(29):20693.
- [7] Day RM, Hao X, Ilyas M, et al. Changes in the expression of syndecan-1 in t11e colorectal adenoma-carcinoma sequence[J]. Vimhows Arch, 1999, 434:121.
- [8] Chu YQ, Ye ZY, Tao HQ, et al. Relationship between cell adhesion molecules expression and the biological behavior of gastric carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2008, 4(13):1990.
- [9] Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME, et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics[J]. Nat Med, 2001, 7(2):186.
- [10] Kodama M, Kitadai Y, Tanaka M, et al. Vascular endothelial growth factor C stimulates progression of human gastric cancer via both autocrine and paracrine mechanisms[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(22):7205.
- [11] Tovari J, Bereczky B, Gilly R, et al. Heparin inhibits metastatization of experimental melanoma[J]. Magy Onkol, 2004, 48:235.
- [12] Naggi A, Casu B, Perez M, et al. Modulation of the heparanase-inhibiting activity of heparin through selective desulfation, graded N-acetylation, and glycol splitting[J]. J Biol Chem, 2005, 280:12103.
- [13] Takemura S, Yashiro M, Sunami T, et al. Novel models for human scirrhus gastric carcinoma in vivo[J]. Cancer Sci, 2004, 95(11):893.
- [14] Lima MA, Ferreira MV, Barros MA, et al. Relationship between EBV infection and expression of cellular proteins c-Myc, Bcl-2 and Bax in gastric carcinomas[J]. Diagn Mol Pathol, 2008, 17(2):82.
- [15] Cao C, Lu S, Sowa A. Priming with EGFR tyrosine kinase inhibitor and EGF sensitizes ovarian cancer cells to respond to chemotherapeutic drugs [J]. Cancer Lett, 2008, 266(2):249.
- [16] Zwick A, Munir M, Ryan CK, et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic glands polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli[J]. Gastroenterology, 1997, 113:659.
- [17] Dong JT, Lamb PW, Rinker Schaeffer CW, et al. KAIL a metastasis suppressor gene for prostate cancer on human chromosome 11p11. 2[J]. Science, 1995, 8:884.
- [18] Drebber U, Baldus SE, Nolden B, et al. The overexpression of c-met as a prognostic indicator for gastric carcinoma compared to p53 and p21 nuclear accumulation[J]. Oncol Rep, 2008, 9(6):1477.
- [19] Athauda G, Giubellino A, Coleman JA. c-Met ectodomain shedding rate correlates with malignant potential[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(14 Pt 1):4154.
- [20] Lee DS, Kang SB, Baek JT. Immunohistochemical expression of bcl-2, bcl-xL, bax, p53 proteins in gastric adenoma and adenocarcinoma[J]. Korean J Gastroenterol, 2005, 45(6):394.

(收稿日期:2009-11-14)

《重庆医学》——中文生物医学期刊文献数据库收录期刊, 欢迎投稿, 欢迎订阅!