

PAF 在肿瘤血管生成及转移中发挥了重要作用,研究 PAF 及 PAF-R 在乳腺癌中的作用有重要意义,通过对 PAF 及 PAF-R 的分布以及量的研究对乳腺癌早期诊断、治疗、预后以及术后愈合都有重要的意义。使我们进一步明确乳腺癌的发生与发展,进一步提高对乳腺癌的预防与诊治,为乳腺癌的治疗提供一条新思路。

参考文献:

- [1] Battler B, Mulle C. Neurotransmitter receptors AMPA and Kainate receptors[J]. Neuropharmacology, 2005, 34(2):123.
- [2] Miyamoto T, Ogino N, Yamamoto S. Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes[J]. Journal of Biological Chemistry, 2006, 215:2629.
- [3] Seuningen IV, Piguy P, Perrais M, et al. Transcriptional regulation of the hsp15 mucin genes, towards new biological tools in human therapy, in inflammatory diseases and cancer[J]. Front Biosci, 2001, 6:1216.
- [4] 王志彬, 张继平. 血小板活化因子研究进展[J]. Pub Health and Prev Med, 2008, 12(1):46.
- [5] Pullian L. Differential modulation of cell death proteins in human brain cells by tumor necrosis factor alpha and platelet activating factor[J]. J Neurosci Res, 2008, 54(4):530.
- [6] Cynthia B, Fanny B, Paula B, et al. Platelet activating factor induced apoptosis is inhibited by ectopic expression of the platelet activating factor G2 protein coupled receptor[J]. Journal of Neurochemistry, 2006, 82:1502.
- [7] Ann G, Sean D, Donevan. Characterization of the AMPA2 Actin2 vated Receptors Present on Motoneurons[J]. Journal of Neurochemistry, 2007, 74(1):179.
- [8] Wang H, Tan MD, Chang H, et al. Regulation of platelet activating factor receptor gene expression in vivo by endotoxin, platelet activating factor and endogenous tumor necrosis factor[J]. Biochem, 2005, 32(2):603.
- [9] Yamagata K, Andreasson KI, Kaufmann WE, et al. Expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons; regulation by synaptic activity and glucocorticoids[J]. Neuron, 2003, 11(2):371.
- [10] Seebury PH, Higuchi M, Sprengel R. RNA editing of brain glutamate receptor channels; mechanism and physiology[J]. Brain Res Rev, 2008, 26(2):217.
- [11] Liu H, Chao W, Olson MS. Regulation of the surface expression of the platelet activating factor receptor in IC-21 everted macrophages[J]. Biol Chem, 2005, 267(29):20811.
- [12] Chao W, Liu H, Olson MS, et al. Regulation of platelet activating factor receptor and PAF receptor mediated arachidonic acid release by protein kinase C activation in rat Kupffer cells[J]. Arch Biochem Biophys, 2005, 282(1):188.
- [13] Benedetta B, Biancone LG, Paola C, et al. PAF produced by human breast cancer cells promotes migration and proliferation of tumor cells and neoangiogenesis[J]. American Journal of Pathology, 2000, 21(11):1713.

(收稿日期:2009-09-23 修回日期:2009-12-23)

• 综 述 •

三阴性乳腺癌的研究进展

杨 渊 综述, 刘胜春 审校

(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科 400016)

关键词:三阴性乳腺癌;生物学特征;新辅助化疗;靶向治疗

中图分类号:R737.9;R730.55

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)07-0823-04

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)以及人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)均为阴性的乳腺癌。TNBC 恶性程度高,侵袭性强、易远处转移、预后差,对内分泌治疗及靶向治疗效果均欠佳。目前,对其生物学特征、临床特征及诊断治疗的研究颇多。本文就对 TNBC 的研究进展作一综述。

1 生物学特征

Perou 等通过 cDNA 微阵列技术分析乳腺癌基因表达特征,将乳腺癌分为 5 个亚型:导管 A 型(luminal A)、导管 B 型(luminal B)、HER-2 过度表达型(HER-2 overexpression)、基底样型(basal-like, BLBC)和正常型(normal-like)。BLBC 最理想的免疫组化指标是 Nielsen 等提出的:ER、PR 和 HER-2 三者均阴性,细胞角蛋白(cytokeratin, CK56)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR 或 HER1)二者均

阳性,具有 100%的特异性和 76%的敏感性,并且将 PR(-)、ER(-)、HER-2(-)作为 BLBC 的一个基本特征,于是提出 TNBC 这一概念。内分泌治疗及单抗靶向治疗分别对激素受体阳性和 HER-2 阳性的乳腺癌有较好的作用,故 BLBC 的疗效和预后最差。

TNBC 是一种侵袭性强、转移早、易复发的特殊乳腺癌类型。好发于绝经前女性,约占乳腺癌 16.8%。TNBC 的临床分期多为 II~III 期,分期偏晚,Trivers 等^[1]分析了 476 例乳腺癌患者,其中 TNBC 有 135 例,分期为 II 期的有 73 例,约占 54%,该研究表明 TNBC 的发生与种族、初育年龄、近期有生育及肥胖等因素相关,而且 TNBC 更易致肥胖。Rakha 等^[2]对 1 944 例浸润性乳腺癌研究发现其中 TNBC 以 III 期为主。还有研究表明口服避孕药是 TNBC 发生的一个重要危险因素^[3]。

Young 等^[4]筛选出 54 例没有乳腺癌及卵巢癌家族史,且

分化程度高,年龄小于 40 岁的患者,对 BRCA1 和 BRCA2 进行分子扫描寻找突变,在 6 例患者中发现这种有害的突变(占 11%)。该项研究的病例数虽然不多,但和 Lidereau 等的统计结果基本一致。综合多名学者的研究可以看出,TNBC 与 BRCA 基因突变的乳腺癌具有较大的相关性,对于早发型的 TNBC 有必要行 BRCA1 的基因检测,包括那些具有乳腺癌和卵巢癌家族史的患者。Alli 等^[5]认为细胞氧化 DNA 损伤的修复通过碱基切除修复(base-excision repair, BER)来完成,而 BER 的异常将会引起染色体的不稳定且易致癌,这种异常出现在各种类型的乳腺癌细胞,包括 BLBC 和有 BRCA1 缺陷的乳腺癌。研究表明 BLBC 和 BRCA1 突变的乳腺癌细胞中缺乏 BER,因为这种缺陷使细胞对多聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP, DNA 修复酶的一种)非常敏感。这将对乳腺癌的预防、预后评价及治疗均有帮助。Toyama 等^[6]的研究表明 969 例侵袭性乳腺癌中有 110(11.3%)例患者为 TNBC, EGFR 基因的复制数量增加了 21%,而在 ER(-), PR(+), HER-2(-)患者复制数量只增加 2%,且 TNBC 患者中免疫组化提示 EGFR 蛋白(+)占 31%,该研究还表明 TNBC 与肿瘤抑制蛋白 TP53 蛋白积累和肿瘤增殖基因 Ki67 的高表达有关, EGFR 及 BRCA1 将可能成为靶向治疗的靶点,且 BRCA1 将会是 TNBC 在预防、治疗和预后中非常重要的指标,有待进一步的研究。

2 临床特征

Rakha 等对 1 944 例浸润性乳腺癌运用组织微阵列技术长期随访,其中 1 726 例患者行免疫组化发现 TNBC 有 282 例,占 16.8%,具有分期较晚、肿瘤瘤体大、推挤性边缘、较差的 Nottingham 分级、易复发、远处转移、预后不好等特征。Lin 等^[7]对 116 例转移性 TNBC 进行远期复发和临床治疗效果的评价做一研究,平均存活 13.3 个月,起初诊断脑转移的有 16 例(14%),而在死亡前诊断有脑转移的占 46%,确诊脑转移后的平均存活率只有 4.9 个月。袁中玉等^[8]对 305 例 TNBC 患者的临床特征进行研究表明:TNBC 患者复发转移率明显高于非 TNBC 患者(危险比 1.39, 95%可信区间 1.09~1.78, $P=0.011$),但两者的局部复发率差异无统计学意义, TNBC 组远处转移发生率显著高于非 TNBC 组,以肺转移和肝转移较明显,而骨及脑转移的发生率差异无统计学意义。另外, TNBC 同时出现 2 个部位以上的转移较多。TNBC 组发生肺转移的有 58%,是非 TNBC 组的 4.5 倍。因此, TNBC 远处转移可能具有一定的器官倾向性,这种特定的靶器官转移与它的特定基因表达有关。

3 诊断

目前,诊断 TNBC 主要依据免疫组化。有研究表明 MRI 与 TNBC 的诊断有密切关系, Uematsu 等^[9]对 176 例已经诊断 TNBC 的患者行 MRI 检查,检测肿瘤的形态、边缘、大小、内部强化及肿瘤信号密度在 T1、T2 像的强弱比较。研究表明通过 MRI 来判断的肿瘤组织学分级、边缘强化及光滑程度、肿瘤坏死类型、持续强化类型及 T2 像的高信号与肿瘤中央区的坏死,差异具有统计学意义,而在判断单个病灶的一致性上特异性较差。由此可见, MRI 在诊断小病灶的 TNBC 意义不大,而在诊断病灶比较大的 TNBC 具有相当的可靠性。

4 治疗

4.1 手术治疗 TNBC 的治疗在内分泌治疗以及目前的靶向治疗均效果欠佳,大量的研究在寻找有效的化疗方案及新的靶

向治疗位点,然而,手术治疗也是一个有效的治疗措施。Freedman 等^[10]把 753 例保乳手术后加放疗的 T1~T2 的乳腺癌患者分成 3 组:(1)ER 或 PR(+); (2)ER 和 PR(-), HER-2(+); (3)TNBC。通过分析 3 组患者术后 5 年局部复发率及初期远处转移率的比较,了解对 TNBC 施行保乳手术后肿瘤 5 年局部复发率是否相对有所增加。研究表明 3 组患者的 5 年局部复发率差异无统计学意义,初期远处转移率在激素受体(HR)阴性的患者和 HR 阳性的患者之间差异具有统计学意义, HR(-)初期远处转移率较高。Solin 等^[11]对 519 例早期浸润性乳腺癌行保乳手术,并给予术后放疗,其中 TNBC 有 90 例(17%),术后随访 3.9 年,结果显示 TNBC 与非 TNBC 两组患者在早期局部破坏、总生存率及对侧乳腺癌发生率差异无统计学意义。虽然 TNBC 组患者的局部破坏率高于非 TNBC 组,但没有统计学差异,由此可见 Solin 与 Freedman 观点是一致的,保乳手术在早期 TNBC 患者是可行的。术后加以放疗可降低肿瘤局部复发和远处转移,然而由于 TNBC 大多为较晚期的乳腺癌,有些患者发现时已失去手术机会,故寻找有效的新辅助化疗方案及新的靶向治疗位点是研究的重点。

4.2 非手术治疗

4.2.1 新辅助化疗 新辅助化疗可使肿瘤达到完全病理缓解,缩小肿瘤大小,提高手术机会,指导化疗方案制定。Liedtke 等^[12]对 1 118 例乳腺癌患者行新辅助化疗,结果显示 TNBC 可以达到更高的完全病理缓解率,而且 TNBC 患者一旦达到完全病理缓解,其无病生存率较好,而若没有达到完全病理缓解,则生存率明显低于非 TNBC,由此可见,选择有效的新辅助化疗是相当必要的。Wang 等^[13]对 153 例乳腺癌患者(TNBC 占 13.7%)使用紫杉醇和蒽环类药物新辅助化疗的研究也支持这一论点。Chae 等^[14]研究表明 p53(+)的 TNBC 患者对蒽环类为基础的化疗预后欠佳,生存率不高, p53(-)的 TNBC 患者效果较好,因此,可以根据 p53 的表达状态来决定是否用蒽环类药物进行新辅助化疗。Dawood 等^[15]对进行新辅助化疗的 100 例黑人患者和 371 例白人及其他种族人进行随访,平均随访 24.5 个月,结果显示在总生存率、无复发生存率及完全病理缓解率差异均无统计学意义,由此可见新辅助化疗对不同种族的疗效没有明显差异。

4.2.2 靶向治疗 Oliveras-Ferraros 等^[16]研究表明抗 EGFR 的单克隆抗体-西妥昔单抗(cetuximab)联合顺铂作用于耐吉非替尼的 TNBC 细胞系 MDA-MB-468 有效,该细胞系没有 BRCA1 基因的突变,是一种依赖 EGFR/MEK/ERK 传导信号的 TNBC 细胞, EGFR 抑制剂和 DNA 交叉耦合制剂共同产生的细胞毒素作用将对其有效。目前尚未见有关西妥昔单抗联合铂类药物治疗 TNBC 的临床报道,相关研究正在临床试验当中。

Corkery 等^[17]对 3 组 TNBC 细胞系(BT20, HCC1937, MDA-MB-231)及两组 HER-2 高表达的细胞系(BT474, SKBR3)进行研究,发现 EGFR 在 TNBC 细胞中的高表达,相当于 HER-2(+)细胞中高表达的 EGFR2, TNBC 细胞中 EGF 的刺激引起 EGFR 的磷酸化,而抗 EGFR 的药物吉非替尼治疗将阻止这种磷酸化,吉非替尼起作用与降低促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、Akt 的磷酸化和阻止 G1 的诱导有关。吉非替尼还可以增强卡铂和多西他赛对 TNBC 的反应,故吉非替尼联合卡铂和多西他赛可以提高化疗的效果。

舒尼替尼(Sunitinib)是一种多靶点的络氨酸激酶抑制剂,其针对的靶点包括血管表皮生长因子受体 VEGFR(VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3),血小板源性生长因子受体 PDGFR(PDGFR- α 和 PDGFR- β),干细胞因子受体 KIT 和集落刺激因子-1 受体(colony-stimulating factor-1 receptor)。Burstein 等^[18]联合多中心对该药物在治疗转移性乳腺癌进行第Ⅱ期临床试验,有 64 例转移性乳腺癌患者加入试验,主要以淋巴结、肝脏、肺及骨转移为主,其中 TNBC 有 20 例,结果显示 16% 患者有明显效果,其中 11% 的患者达到了病理缓解,在 TNBC 患者当中有效率 15%。目前抗 VEGF 单克隆抗体-贝伐单抗(bevacizumab)作为治疗晚期肿瘤的一线药物,但用于 TNBC 治疗的临床报道较少。

Guler 等^[19]研究显示 TNBC 细胞中降低脆性组氨酸三联体蛋白、包含氧化还原酶的 WW 域、激活蛋白 $\gamma 2$ 的表达水平,这种病理变化将影响 DNA 的修复,导致 DNA 的损伤,常发生在 BRCA1 缺陷的肿瘤。该研究还显示 DNA 损伤反应的关卡蛋白将是治疗的新靶点。目前 TNBC 的靶向治疗正在不断的研究当中,虽然对抗 HER-2 单克隆抗体 herceptin 的治疗缺少 HER-2 靶点,但随着研究的深入,TNBC 的靶向治疗会给患者带来福音。

5 预后与展望

Rakha 等^[2]对 1 944 例浸润性乳腺癌进行评价预后指标的分析,根据淋巴结是否转移及肿瘤大小将 TNBC 分成高危组和低危组,研究表明淋巴结的状态和肿瘤大小是影响其预后的重要指标。Nofech-Mozes 等^[20]对 958 例乳腺癌患者做免疫组化,其中 132 例患者为 TNBC,他们根据 CK5/6 及 EGFR 的表达将 TNBC 分为基底样细胞乳腺癌和正常型乳腺癌,前者 CK5/6 或者 EGFR 阳性。随访其肿瘤复发情况,研究表明正常型乳腺癌的预后可能要高于基底样细胞乳腺癌。这说明不同亚型的 TNBC 预后不一样,可指导治疗方案的制定,因此,对 TNBC 进行亚分类,是相当有意义的。目前,研究人员将工作重点放在寻找检测 TNBC 预后的指标上,Liu 等^[21]对 112 例 TNBC 患者用免疫组化的方法分析 CK5/6、CK17 的表达与 TNBC 预后的关系。研究表明 CK5/6、CK17 阳性的患者具有较差的预后,高分化且腋窝淋巴结转移。Nogi 等^[22]的一项回顾性研究表明 EGFR 的表达可能是影响 TNBC 预后的一个重要指标,并且可能为选择治疗方案提供有力的帮助。

TNBC 的预后差,是因为它独特的生物学特性和临床特征,且目前的治疗主要有内分泌治疗以及争对 HER-2 的靶向治疗,而它对这 2 种治疗均不敏感。新的靶向治疗靶点的发现,并对其亚型的分类,更有针对性的对其不同亚型给予相应的方案,TNBC 的预后会随着研究的进展而改善。

参考文献:

- [1] Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer[J], including race, 2009, 20(7):1071.
- [2] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer [J]. Cancer, 2007, 109(1):25.
- [3] Dolle JM, Daling JR, White E, et al. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(4):1157.
- [4] Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer[J]. BMC Cancer, 2009, 9(1):86.
- [5] Alli E, Sharma VB, Sunderesakumar P, et al. Defective repair of oxidative DNA damage in triple-negative breast cancer confers sensitivity to inhibition of Poly(ADP-Ribose) polymerase[J]. Cancer Res, 2009, 69(8):3589.
- [6] Toyama T, Yamashita H, Kondo N, et al. Frequently increased epidermal growth factor receptor (EGFR) copy numbers and decreased BRCA1 mRNA expression in Japanese triple-negative breast cancers[J]. BMC Cancer, 2008, 8(3):309.
- [7] Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases[J]. Cancer, 2008, 113(10):2638.
- [8] 袁中玉, 王树森, 高岩, 等. 305 名三阴乳腺癌临床特征及预后因素分析[J]. 癌症, 2008, 27(6):561.
- [9] Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings[J]. Radiology, 2009, 250(3):638.
- [10] Freedman GM, Anderson PR, Li T, et al. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation[J]. Cancer, 2009, 115(5):946.
- [11] Solin LJ, Hwang WT, Vapiwala N, et al. Outcome after breast conservation treatment with radiation for women with triple-negative early-stage invasive breast carcinoma [J]. Clin Breast Cancer, 2009, 9(2):96.
- [12] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(8):1275.
- [13] Wang S, Yang H, Tong F, et al. Response to neoadjuvant therapy and disease free survival in patients with triple-negative breast cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2009, 36(2):255.
- [14] Chae BJ, Bae JS, Lee A, et al. p53 as a specific prognostic factor in triple-negative breast cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2009, 39(4):217.
- [15] Dawood S, Broglio K, Kau SW, et al. Triple receptor-negative breast cancer: the effect of race on response to primary systemic treatment and survival outcomes[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(2):220.
- [16] Oliveras-Ferraro C, Vazquez-Martin A, López-Bonet E, et al. Growth and molecular interactions of the anti-EGFR antibody cetuximab and the DNA cross-linking agent cisplatin in gefitinib-resistant MDA-MB-468 cells: new prospects in the treatment of triple-negative/basal-like

- breast cancer[J]. *Int J Oncol*, 2008, 33(6):1165.
- [17] Corkery B, Crown J, Clynes M, et al. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(7):862.
- [18] Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(11):1810.
- [19] Guler G, Huebner K, Himmetoglu C, et al. Fragile histidine triad protein, WW domain-containing oxidoreductase protein Wwox, and activator protein 2gamma expression levels correlate with basal phenotype in breast cancer[J]. *Cancer*, 2009, 115(4):899.
- [20] Nofech-Mozes S, Trudeau M, Kahn HK, et al. Patterns of recurrence in the basal and non-basal subtypes of triple-negative breast cancers[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 118(1):131.
- [21] Liu ZB, Wu J, Ping B, et al. Expression of CK5/6 and CK17 and its correlation with prognosis of triple-negative breast cancer patients[J]. *中华肿瘤杂志*, 2008, 30(8):610.
- [22] Nogi H, Kobayashi T, Suzuki M, et al. EGFR as paradoxical predictor of chemosensitivity and outcome among triple-negative breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(2):413.

(收稿日期:2009-08-25 修回日期:2009-09-27)

· 综 述 ·

基质金属蛋白酶及其抑制剂在胰腺癌中的研究进展

赵晓亮 综述, 孙治君 审核

(重庆医科大学附属第二医院乳腺甲状腺胰腺外科 400010)

关键词: 基质金属蛋白酶; 基质金属蛋白酶组织抑制剂; 胰腺癌

中图分类号: R735.9

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)07-0826-03

胰腺癌(pancreas carcinoma)是胰腺恶性肿瘤中恶性程度较高的肿瘤。在美国恶性肿瘤死亡人数中,胰腺癌占第4位^[1],而且其发病率呈上升趋势。胰腺癌是预后较差的恶性肿瘤之一,5年生存率不足5%,其主要因素在于胰腺癌是一种相对缺乏血供的无包膜实体肿瘤,以浸润方式向周围扩展,并具有周围血管性浸润和嗜神经生长,且早期诊断率较低并易于转移,约半数的患者确诊时已有转移发生。胰腺癌具有高度侵袭性,尤其是神经浸润,其发生比例高达53.5%~100%。为改善胰腺癌的预后,探讨其发生发展机制非常重要。研究表明胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)不仅可以产生细胞外基质(extracellular matrix, ECM),还可以通过分泌基质金属蛋白酶(MMPs)和基质金属蛋白酶抑制物(TIMPs)来调节ECM的降解,ECM和基底膜的降解被认为是肿瘤侵袭转移的首要步骤,而MMPs通过降解、改建ECM和改变肿瘤细胞微环境,增加肿瘤细胞侵袭能力来发挥作用。所以,通过研究MMPs和TIMPs两者在胰腺癌中的分泌及功能,提高对胰腺癌的诊断、治疗及预后有重要意义。本文对MMPs、TIMPs在胰腺癌中近年来的研究综述如下。

1 MMPs 的结构及生物作用

1.1 MMPs 的结构 基质金属蛋白酶是一个大家族,因其需要 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 等金属离子作为辅助因子而得名,其家族成员具有相似的结构,一般由5个功能不同的结构域组成:(1)疏水信号肽序列。(2)前肽区,主要作用是保持酶原的稳定。当该区域被外源性酶切断后,MMPs酶原被激活。(3)催化活性区,有锌离子结合位点,对酶催化作用的发挥至关重要。(4)富含脯氨酸的铰链区。(5)羧基末端区,与酶的底物特异性有关。其中酶催化活性区和前肽区具有高度保守性。MMPs成员在上述结构的基础上各有特点。各种MMP间具有一定的底物特异性,但又不是绝对的。同一种MMP可降解多种细胞外基

质成分,而某一种细胞外基质成分又可被多种MMP降解,但不同酶的降解效率可不同。根据其对底物的特异性和原始结构分为5大类:间质胶原酶(collogenases)、明胶酶(gelatinase)、基质溶解素(stromelysins)、膜性MMPs(membrane typeMMPs, MT. MMPs)和其他MMPs。由发现的先后顺序对MMP编号,目前已明确的人类MMP有23种^[2]。MMP成员根据其在细胞中表达部位的不同,可分为胞质型和膜型两大类,前者分布在胞质中,后者表达在膜上。MMPs在结构上虽然大小各异,底物也不完全相同,但均含有信号肽、前肽和催化区3个结构域。并且酶催化区和前肽区两个结构域具有高度保守性。

1.2 MMPs 主要生物作用 MMPs主要生物作用是特异性的降解细胞外基质成分,但研究发现,MMPs在肿瘤组织中都是以无活性的酶原形式表达和分泌,因此,发挥其生物学效应前必须进行活化,活化过程主要是在激活基的作用下,使酶原形式的MMP脱去前肽,而具有酶活性。大多数MMP成员的活化过程需要外源性酶的参与,而膜型MMP则以活性酶的形式分泌,免疫组化和原位杂交的实验结果表明,MMP在肿瘤组织中表达具有组织特异性并受多种基因调控。一种肿瘤组织可以表达并分泌多种MMP,有些成员是由肿瘤细胞分泌的,有些是由基质分泌,还有一些成员则由肿瘤细胞和基质细胞共同分泌。MMPs在癌症的侵袭、生长、转移等生物学行为中起着至关重要的作用,如肿瘤的发生、肿瘤血管的生成等等。

2 TIMPs 的结构及生物作用

2.1 TIMPs 的结构 TIMPs是金属蛋白酶的特异性抑制剂,在调控MMP的活性方面起着重要作用,MMPs的抑制剂可分为天然抑制剂和人工化学合成抑制剂两大类。天然抑制剂有金属蛋白酶组织抑制因子和 α -巨球蛋白TIMP,人工合成的抑制剂因其可批量生产并有较好的抑制肿瘤侵袭和转移作用