

· 综 述 ·

# 胃肠道间质瘤诊治进展

石 兵<sup>1</sup>,梅浙川<sup>1</sup>,武鹏宇<sup>2</sup>综述,陈东风<sup>3</sup>审校

(1. 重庆医科大学附属第二医院消化内科 400010; 2. 重庆医科大学附属成都第二临床学院/成都市第三人民医院消化内科 610031; 3. 第三军医大学大坪医院, 重庆 400042)

**关键词:** 胃肠道间质瘤; 流行病学特征; 诊断; 治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.21.037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)21-2157-04

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是消化系最常见的间叶组织来源肿瘤,独立起源于胃肠道间充质干细胞,临床表现缺乏特异性<sup>[1]</sup>。近年来其发病机制逐渐被人们所认识,原癌基因 c-kit 或血小板衍生生长因子受体(PDGFR $\alpha$ )突变是其主要发病机制。免疫组织化学染色 CD117 阳性在其诊断中是一个重要的决定性因素<sup>[2]</sup>。早期手术完整切除仍然是 GIST 的首选治疗,甲磺酸伊马替尼等选择性酪氨酸激酶抑制剂的出现使 GIST 的治疗发生了革命性的进步,为 GIST 患者的治疗带来了新的希望。

## 1 流行病学

GIST 的流行病学特征尚未完全明确。有研究表明,瑞典西南部、冰岛以及荷兰的 GIST 年发病率为 14.5/百万、11.0/百万及 12.7/百万,其中 10% 经由尸检发现,另有 20% 是通过内镜、腹部影像学或者手术诊断<sup>[3-5]</sup>。一项基于全欧洲人口的流行病学调查显示,其每年发病率为(10~20)/百万,并推测总发病率为 129/百万左右<sup>[6]</sup>。国内有资料显示,北京地区 23 家医院 2000~2004 年间胃肠道间质来源肿瘤住院患者 501 例,确诊 GIST 274 例,确诊率 54.7%。不同民族、地区或国家的流行病学数据可能存在差异。在女性中,GIST 的发病率大致相等(54% : 46%)<sup>[7]</sup>,各年龄组均有发病,但 3/4 有症状的 GIST 患者年龄均在 50 岁以上,中位年龄 58 岁,大规模人群的统计数据则提示 GIST 的发病中位年龄在 66~69 岁之间<sup>[4-5]</sup>。

## 2 临床表现

GIST 最常见于胃(50%~65%)及小肠(20%~30%),可发生于胃肠道的任何部位,包括结肠与直肠(5%~10%),食道(5%)<sup>[8]</sup>,肠系膜、大网膜及腹膜组织中也可有 GIST,但相对少见。

GIST 的临床表现与其生长的部位、肿块大小、是否引起梗阻等有关,但无特异性。2/3 的 GIST 患者因为腹部包块或肿瘤破裂产生症状,包括吞咽困难、肠梗阻、消化道出血、腹胀、腹痛、梗阻性黄疸等,大约 20% 的患者不表现临床症状而经由内镜、影像学或外科手术中发现<sup>[2]</sup>。最常见的早期临床症状是出血,腹腔内出血的患者可能因为严重贫血或急腹症入院,而消化道出血则表现为呕血及黑便等<sup>[9]</sup>。

10%~25% 的患者表现为肿瘤转移的症状<sup>[3]</sup>,GIST 通常发生腹腔内转移,包括腹膜、网膜、肠系膜等浆膜组织的转移,肝转移也常见,但腹腔外的转移少见<sup>[10]</sup>。外科手术患者的疤痕组织中甚至细针穿刺径路中都可有 GIST 转移,淋巴转移则鲜见<sup>[11]</sup>。

## 3 诊 断

**3.1 影像学诊断** 传统的 X 线钡剂造影检查由于操作方便,费用相对低廉,仍是 GIST 的常规检查方法。胃肠道钡造影重点显示 GIST 腔内病变范围及黏膜细微结构,但难以定性及

判断腔外侵犯情况<sup>[12]</sup>。CT 可以帮助鉴别肿瘤良恶性的诊断,提高病变的定位、定性、定量,但 CT 表现无特异性<sup>[12]</sup>。MRI 显示瘤内坏死、囊变、出血及周围邻近器官受累情况有一定的价值,尤其对大的 GIST,MR 较 CT 更为优越<sup>[13]</sup>。血管造影主要用于明确 GIST 合并消化道出血的原因、部位,并协助栓塞止血或栓塞化疗的定位。超声内镜有利于判断肿瘤的来源,对诊断 GIST 有较大的意义<sup>[14]</sup>,配合超声内镜引导下的细针穿刺(EUS-FNA)诊断的 GIST 准确性为 91%,并避免了经皮穿刺活检引起腹膜种植的可能<sup>[15]</sup>,多于进行酪氨酸激酶抑制剂的新辅助治疗或姑息治疗需病理结果支持时采用,初发疑似 GIST 及术前需明确性质的,也首选 EUS-FNA<sup>[16-17]</sup>。阳离子发射层析 X 线摄影术(PET)诊断主要用于监测对 GIST 的治疗疗效<sup>[20]</sup>。

**3.2 病理学诊断** GIST 的确诊依赖于病理学诊断,且必须依据大体病理学、组织病理学和免疫组织化学检测的结果共同做出。对免疫组织化学检查难以确诊的病例,还需借助分子生物学方式测定 c-kit 或 PDGFR $\alpha$  基因突变协助诊断。

**3.2.1 大体病理学** GIST 大小从几毫米到 35 cm,多为 5~8 cm<sup>[3-4]</sup>。GIST 多为胃肠道肌层内局限性生长,黏膜层可完好或累及,引起继发性溃疡。有些同时向内、外生长,呈哑铃状。有些仅向外生长,有细蒂与肠壁相连,表现为浆膜下肿块。大多数肿瘤呈膨胀性生长,边界清楚,有假包膜形成,切面多为灰白色、灰红色。可有出血、坏死、囊性变等继发性变化。较大的肿瘤多发生中心缺血性坏死。

**3.2.2 组织病理学** GIST 起源于控制胃肠蠕动的 Cajal 间质细胞,具有向平滑肌、神经分化或不定向分化的多能分化特性。依据细胞形态分为 3 型:梭形细胞为主型、上皮样细胞为主型及混合细胞型。梭形瘤细胞比平滑肌细胞略短,可见核端空泡,胞质略呈嗜酸性或嗜碱性。上皮样瘤细胞圆形、多角形,胞质淡染,甚至胞质内呈现空泡化,核圆形居中或细胞核被推向一侧呈镰刀形,形成印戒样细胞。GIST 瘤细胞排列可呈束状交叉、漩涡状、器官样、栅栏状、巢索状以及假菊形团样。肿瘤细胞表面树突状突起,细胞质致密核心颗粒与间质丝团样纤维是其共同的超微形态学特征。胃的 GIST 多为梭形细胞为主型及上皮样细胞为主型<sup>[9]</sup>。小肠的 GIST 则大多数为梭形细胞型,多包含有特征性的圆形、椭圆形或长形的嗜酸性的细胞和 PAS 染色阳性的沉积在细胞外的胶原纤维<sup>[19]</sup>。小肠发生的 GIST 中有些肿瘤细胞无细胞核,形似神经纤维组织,在胃中这种形态则相对较少见。

**3.2.3 免疫组织化学** CD117 是诊断 GIST 的最重要指标,GIST 中 CD117 阳性率达 95% 以上,并与 GIST 的预后有关。组织学符合典型 GIST,CD117 阳性的病例可做出 GIST 的诊断。CD117 在 GIST 肿瘤细胞的阳性表达应定位在胞膜和

(或)胞质<sup>[17]</sup>。在接受伊马替尼治疗的 GIST 患者中,CD117 的表达下降和丢失则可能与 GIST 的复发有关<sup>[20]</sup>。

PDGFR $\alpha$  与 CD117 具有相似的信号转导途径。CD117 表达阴性的 GIST 患者中约有 35% 阳性表达 PDGFR $\alpha$ , 主要见于 GIST 而且大多为上皮样细胞型<sup>[19]</sup>。DOG1 是新发现的 GIST 诊断标志之一, 研究表明约 36% CD117 阴性的 GIST DOG1 表达阳性<sup>[21]</sup>。在上皮样胃间质瘤、PDGFR $\alpha$  突变间质瘤、胃肠道外间质瘤、转移性间质瘤及儿科间质瘤中 DOG1 都有较好的敏感性及其特异性<sup>[21-22]</sup>。对于大约 5% 的 CD117 表达阴性但组织形态上可疑的 GIST, 目前推荐使用 DOG1 和/或 Nestin、PDGFR $\alpha$  进行诊断<sup>[17]</sup>。同时, CD34 (阳性率 70%)、SMA (阳性率 40%)、S-100 (阳性率 5%) 和 Desmin (阳性率 2%) 对于 GIST 的辅助诊断也具有较高的价值<sup>[17]</sup>。

表 1 NIH 原发 GIST 切除术后危险度分级(2008 年)

危险度分级	肿瘤大小(cm)	核分裂(/50 HPF)	肿瘤原发部位
极低	<2	≤5	任何部位
低	2.1~5.0	≤5	任何部位
中	2.1~5.0	>5	胃
	<5.0	6~10	任何部位
高	5.1~10.0	≤5	胃
	任何大小	任意	肿瘤破裂
	>10	任意	任何部位
	任何大小	>10	任何部位
	>5.0	>5	任何部位
	2.1~5.0	>5	非胃来源
	5.1~10.0	≤5	非胃来源

**3.2.4 分子生物学** c-kit 原癌基因定位于染色体的 4q11-21, 是 CD117 的编码基因。GIST 中至少存在 c-kit 4 个位点的突变, 频率最高的是第 11 号外显子, 20%~30% 的 GIST 中存在 11 号外显子错配, 胃间质瘤中 11 号外显子可能与较好的预后相关, 突变后则提示预后不良<sup>[9]</sup>。9 号外显子的突变则几乎只在小肠间质瘤中出现, 占总数 5%~13%。13 号外显子(1%~2%)突变可能与 GIST 的恶性程度有关。17 号外显子则大约占突变总数的 1%<sup>[23]</sup>。

PDGFR $\alpha$  是 kit 的同源酪氨酸激酶受体, 在 GIST 中也有表达。20%~25% 的 GIST 中不存在 kit 突变, 其中约有 1/3 存在 PDGFR $\alpha$  突变<sup>[24]</sup>。最常见的 PDGFR $\alpha$  突变位于第 18 号外显子(约 5%), 可为错配或缺失<sup>[25]</sup>, 12 和 14 号外显子突变则少见(≤1%), 包括替换、插入和缺失。有意思的是, GIST 中的 PDGFR $\alpha$  突变在不同上皮形态中对于预后具有不同的影响。胃中锚着的 PDGFR $\alpha$  突变可能提示较好的预后, 但在十二指肠中发现的 GIST 中 PDGFR $\alpha$  则可能提示恶性<sup>[19]</sup>。同时, PDGFR $\alpha$  D842V 可能引起伊马替尼的原发耐药<sup>[24]</sup>。

对于组织学符合典型 GIST 而 CD117 阴性的肿瘤应检测 c-kit 或 PDGFR $\alpha$  基因的突变。检测位点至少应包括 c-kit 基因第 11、9、13 和 17 号外显子以及 PDGFR $\alpha$  基因第 12 和 18 号外显子。同时, 对于所有复发性、转移性和耐药性 GIST; 原发可切除 GIST, 生物学行为呈中-高度危险性, 考虑伊马替尼辅助治疗的病例; 需要用基因突变检测确定或排除 GIST 诊断的病例; 鉴别儿童的、家族性和 NF1 相关的 GIST。推荐进行基因突变分析<sup>[17]</sup>。

**3.2.5 临床危险度分级** 既往采用 Fletcher 等 2002 年提出

的 GIST 恶性潜能分级标准, 以肿瘤直径及镜下核分裂相作为判断标准, 以危险度代替良恶性, 该标准共分为极低危(直径小于或等于 2 cm, 核分裂小于 5/50 HPF); 低危(直径 2~5 cm, 核分裂小于 5/50 HPF); 中危(直径小于 5 cm, 核分裂 5~10/50 HPF 或直径 5~10 cm, 核分裂小于 5/50 HPF); 高危(直径大于 5 cm, 核分裂小于 5/50 HPF; 直径大于 10 cm, 任何核分裂或核分裂大于 10/50 HPF, 任何大小)。

2008 年, 美国 NIH 重新讨论了原发 GIST 切除后的风险分级, 并形成共识(表 1)。加入了原发肿瘤部位和肿瘤破裂 2 项预后评估指标<sup>[34]</sup>。

## 4 治疗

**4.1 手术切除** 对原发 GIST 未转移者, 手术是首选的治疗方法。对于肿瘤病变局限和最大径线大于或等于 2 cm 者, 原则上应手术行完整切除。孤立性复发或转移病变, 估计手术能完整切除且不严重影响相关脏器功能者, 可以直接手术; 原难以完全切除的 GIST, 可经新辅助靶向治疗, 待肿瘤缩小后切除。而对于大部分的原发性 GIST 均不推荐术前活检或术中冷冻活检<sup>[17]</sup>。

手术中应完整切除肉眼可见及显微镜下病灶, 同时手术中确保肿瘤完整切除及避免肿瘤破裂较肿瘤广泛切除更有意义。由于 GIST 很少发生淋巴结转移, 除非有明确淋巴结转移迹象, 否则不必常规清扫<sup>[17]</sup>。

不同部位 GIST 的手术原则亦有不同。胃 GIST 中大部分患者适用局部切除, 切缘离病灶 2 cm 一般能够满足要求; 应尽量避免全胃切除, 单灶性病变估计需全胃切除者可以先行新辅助治疗; 多灶性巨大 GIST 或同时性多原发肿瘤(如 GIST+胃癌)可行全胃切除; 近端胃切除适用于胃上部 GIST 切除缝合后可能引起胃入口狭窄者。十二指肠局部切除适用于外生型 GIST, 肠壁局部侵犯, 切除缝合后梗阻机会不大者。肠段(含肿瘤)切除适用于位于十二指肠水平段的 GIST, 其侵犯肠壁周径不超过 1/2 圈、肠管长轴侵犯小于 3 cm。胰头十二指肠切除则适用于不符合上述条件、肿瘤侵犯肠壁较广的其他 GIST<sup>[17]</sup>。空肠及回肠 GIST 切缘应距肿瘤 10 cm 以上<sup>[15]</sup>。直肠间质瘤距肛门 5 cm 以上者可以切除, 需保证切缘 1 cm; 距肛门 5 cm 以下肿瘤小于 2 cm 可行局部切除, 大于 2 cm 原则上应尽量行保肛治疗, 但病理冷冻切片常不能给予确切诊断<sup>[27]</sup>。

腹腔镜手术容易引起肿瘤破裂导致腹腔种植, 不推荐常规应用。较大的肿瘤除了进行临床研究入组的病例外, 原则上不推荐进行腹腔镜手术<sup>[17]</sup>。

## 4.2 分子靶向治疗

**4.2.1 伊马替尼** 伊马替尼是选择性酪氨酸激酶受体抑制剂, 能抑制包括 Kit、PDGFR、BCR-ABL、ABL、ARG 和 C-TMS 等酪氨酸激酶磷酸化, 阻断肿瘤细胞信号传导, 诱导其凋亡。甲磺酸伊马替尼被广泛运用于 GIST 的新辅助治疗和术后辅助治疗, 2008 年国内 GIST 诊治共识认为应在新辅助治疗 6 个月内施行手术, 中高危 GIST 患者也是辅助治疗的适应人群<sup>[17]</sup>。对于转移、复发和不可切除的 GIST, 伊马替尼是标准的一线治疗药物。发生于 11 号外显子的 c-kit 突变型 GIST 经伊马替尼治疗后的生存时间优于其他位点发生 c-kit 基因突变者<sup>[28]</sup>。对于转移、复发和不可切除的 GIST, 甲磺酸伊马替尼治疗是有效的, 应持续用药直至疾病进展或因毒性反应不能耐受。中断甲磺酸伊马替尼治疗, 将导致疾病加速进展<sup>[29]</sup>。不到 20% 的患者会发生伊马替尼原发性耐药, 还有部分患者在

接受 STI571 治疗最初有效后 2 年相继出现继发性耐药。Kit、PDGFR $\alpha$  的突变类型与耐药密切相关, c-kit 的 9 号外显子和 PDGFR $\alpha$  的 D842V 部位发生突变的患者应用伊马替尼的早期疗效较好, 而后期的耐药主要见于 c-kit 基因 11 号外显子突变<sup>[30]</sup>。甲磺酸伊马替尼可发生水肿、胃肠道反应、白细胞减少、皮疹、贫血、转氨酶升高、肿瘤出血和流泪等不良反应。除非肿瘤进展、无法耐受毒性反应以及患者拒绝, 不应停药。对于耐药的患者, 提高伊马替尼的剂量, 部分患者可以再次获益, 而仅有贫血和乏力的不良反应增加<sup>[31]</sup>。

**4.2.2 舒尼替尼** 2006 年 1 月, 苹果酸舒尼替尼已被美国 FDA 批准用于治疗甲磺酸伊马替尼治疗耐药或不耐受的 GIST, 2008 年 3 月这一适应证也已获得国家食品药品监督管理局(SFDA)的批准。舒尼替尼是新型抗新生血管形成的药物, 能干扰肿瘤细胞发展形成新生血管的能力, 在分子水平上抑制酪氨酸激酶的活性, 阻止新生血管的生长<sup>[17,30]</sup>。

## 5 预 后

GIST 完全切除术后 5 年生存率为 32%~63%, 3 年生存率为 75%; 不完全切除者 5 年生存率为 9%; 转移性 GIST 的中位生存时间为 20 个月; 局部复发的中位生存期为 9~12 个月<sup>[32]</sup>, 分子靶向药物的应用提高了患者的生存率, 转移复发 GIST 患者接受甲磺酸伊马替尼治疗后, 中位总生存时间达到 57 个月<sup>[33]</sup>。Pfetin、FAK、Ki-67、p53、p16、CD44、Bcl-2 等指标也对 GIST 的预后具有参考价值<sup>[34]</sup>。

## 6 结 语

随着近年来 GIST 的发病机制、诊断和治疗研究的深入。伊马替尼等酪氨酸激酶抑制剂的使用对 GIST 的治疗产生了重大的影响。结合新辅助化疗及辅助化疗, GIST 患者的预后得到了极大的改善, 分子生物学及分子遗传学的发展已逐步阐明其耐药机制, GIST 的治疗将有十分光明的前景。

## 参考文献:

- [1] Dow N, Giblen G. Gastrointestinal stromal tumors: differential diagnosis[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2006, 23:111-119.
- [2] Demetri GD, Benjamin RS. NCCN task force report; management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)—update of the NCCN clinical practice guidelines [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2007, 5(Suppl 2):S1-S29.
- [3] Nilsson BP, Bummig P. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era[J]. *Cancer*, 2005, 103:821-829.
- [4] Tryggvason G, Gislason HG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study [J]. *Int J Cancer*, 2005, 117:289-293.
- [5] Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: Results of a nation-wide study [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41:2868-2872.
- [6] Mucciarini C, Rossi G. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study [J]. *BMC Cancer*, 2007, 7:230-239.
- [7] 北京医学会普通外科专业委员会. 北京市 23 所医院 2000 年至 2004 年间胃肠道间质瘤临床诊治情况的调查和回

顾性分析[J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(1):47-49.

- [8] Agaimy A, Wunsch PH. Microscopic gastrointestinal stromal tumors in esophageal and intestinal surgical resection specimens: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 19 lesions [J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(6):867-873.
- [9] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinico-pathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up [J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29:52-61.
- [10] Tran T, Davila JA. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000 [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100:162-168.
- [11] Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(S2):X280-X286.
- [12] 郑育聪, 李健丁, 张瑞平. 胃肠道间质瘤的影像学研究进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(1):49-53.
- [13] Unalp HR, Derici H. Gastrointestinal stromal tumor: outcomes of surgical management and analysis of prognostic variables [J]. *Can J Surg*, 2009, 52:31-38.
- [14] Fusaroli P, Caletti G. Endoscopic ultrasonography: current clinical role [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 17(3):293-301.
- [15] 何裕隆. 胃肠间质瘤外科治疗的选择 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2006, 9(4):15-16.
- [16] Ha CY, Shah R. Diagnosis and management of GI stromal tumors by EUS-FNA: a survey of opinions and practices of endosonographers [J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69:1039-1044.
- [17] 中国胃肠道间质瘤专家组. 中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识(2008 年版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(8):746-754.
- [18] 杨柳青, 秦叔逵. GIST 分子靶向药物疗效评价的新标准 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(10):942-947.
- [19] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130:1466-1478.
- [20] Mearadji A, Bakker MA. Decrease of CD117 expression as possible prognostic marker for recurrence in the resected specimen after imatinib treatment in patients with initially unresectable gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological analysis [J]. *Anticancer Drugs*, 2008, 19:607-612.
- [21] Liegl B, Hornick JL. Monoclonal antibody DOG1. 1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes [J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33:437-446.
- [22] Miettinen M, Wang ZF. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1 840 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33:1401-1408.
- [23] Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a u-

- biquitous feature of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(22): 8118-8121.
- [24] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Science*, 2003, 299(5607): 708-710.
- [25] Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: resequencing, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(23): 5357-5364.
- [26] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(10): 1411-1419.
- [27] 师英强, 杜春燕. 胃肠道间质瘤的外科治疗问题[J]. *肿瘤研究与临床*, 2006, 18(5): 518-520.
- [28] Gajiwala KS, Wu JC. KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 1542-1547.
- [29] Rios M, Lecesne A. Interruption of imatinib (IM) in GIST patients with advanced disease after one year of treatment: Updated results of the prospective French Sat'coma
- Group randomized phase III trial on long term survival. *ASCO Annual Meetings Proceedings Part I*[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 10016-10023.
- [30] 李宇, 孙晓滨. 胃肠道间质瘤研究进展[J]. *新医学*, 2008, 39(9): 623-625.
- [31] Zalberg JR, Verweij J, Casali PG. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(12): 1751-1757.
- [32] 王全红, 王金桃. 胃肠道间质瘤影像诊断[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 2-78.
- [33] Blanke CD, Demetri GD. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(4): 620-625.
- [34] 梁建芳, 郑绘霞. 胃肠道间质瘤病理诊断新进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(1): 58-64.

(收稿日期: 2010-10-27 修回日期: 2011-03-15)

· 综 述 ·

## 单酰基甘油酯酶促进肿瘤生长及侵袭研究进展

秦 易<sup>1</sup>综述, 王晓波<sup>2</sup>, 龚建平<sup>1</sup>审校

(1. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010; 2. 重庆市涪陵中心医院肝胆外科 408000)

**关键词:** 单酰基甘油酯酶; 2-花生四烯酸甘油酯; 游离脂肪酸; 肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.21.038

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)21-2160-03

单酰基甘油酯酶(MAGL)是丝氨酸水解酶超家族成员之一,与激素敏感性脂解酶一起将脂肪细胞和其他细胞内储存的三酰甘油分解为甘油和脂肪酸。此外,它还能够作用于内源性大麻素系统。但目前其生物学功能尚未完全了解。近年来部分学者开始关注其在癌症中的作用。本文通过对MAGL生理生化作用的描述,简要介绍其研究现状。

### 1 MAGL的三维结构特征

MAGL是MALL基因编码的蛋白,位于人类染色体3q21.3,相对分子质量为 $33 \times 10^3$ ,广泛存在于真核生物和哺乳动物之中。MAGL是由1222个不对称的空间结构组成的二聚体。MAGL呈现出 $\alpha/\beta$ 水解酶的结构特征,其二级结构特征是 $\alpha/\beta$ 水解酶折叠。此折叠包含中心的由7个平行链和1个反平行链构成的 $\beta$ 平面( $\beta$ -sheet)和外周的6个 $\alpha$ 螺旋。覆盖在结构保守的 $\beta$ 平面和活性部位之上的帽状结构域(cap domain)大概由20个残基构成,其形态学改变是MAGL活性改变的关键部位。帽状结构域处于开放状态时MAGL则具有水解活性。帽状结构域内的活性部位即催化三聚体(catalytic triad),它紧密地重叠在其他的水解酶和氟哌啶醇氧化酶(haloperoxidases)之上,并由Ser丝氨酸(Ser122)、Asp天冬氨酸(Asp239)和His组氨酸(His269)三个残基构成。这种立体构象,对催化三聚体结构特征提供了直接理论依据。Ser122位于GXSGX丝氨酸水解酶共有序列中,在 $\alpha 3$ 螺旋和 $\beta 5$ 链之间,在“亲核肘”(nucleophilic elbow)转弯处能够找到这一超家

族。帽状结构域的开放与酶活性部位的暴露形成了氧离子洞。氧离子洞由Ala丙氨酸(Ala51)和Met蛋氨酸(Met123)构成NH氮氢(NH)骨架,并在水解过程中能够起固化阴离子四面体的作用<sup>[1]</sup>。

### 2 MAGL的生理作用

**2.1 参与三酰甘油分解** 作为丝氨酸水解酶超家族成员之一的MAGL,参与三酰甘油的代谢,其代谢场所主要为肝脏。MAGL是分解三酰甘油(TG)最后一步的关键酶。TG在脂肪三酰甘油脂肪酶/激素敏感脂肪酶作用下生成sn2,3-二酰甘油,激素敏感脂肪酶再将sn2,3-二酰甘油分解为单链2-MAG,2-MAG在MAGL作用下生成游离脂肪酸(FFA)和甘油。FFA可参与 $\beta$ 氧化和TG再生。甘油则被分泌出细胞,而在某些细胞,被分泌的甘油能够被再利用参与TG合成<sup>[2]</sup>。

**2.2 MAGL与内源性大麻素系统** 内源性大麻素系统是一个复杂的系统,包括大麻素、大麻素受体以及相关合成和分解蛋白。MAGL在降解内源性大麻素2-花生四烯酸甘油酯(2-AG)过程中起关键作用<sup>[3]</sup>。它能够将2-AG降解为花生四烯酸和甘油。花生四烯酸在环氧化酶作用下生成前列腺素。2-AG是内源性大麻受体CB1、CB2的主要激动剂,其信号传导主要受MAGL调控<sup>[4]</sup>。大麻素受体属于G蛋白耦联受体,2-AG与其结合后拥有广泛的药理学特性,从调节神经递质释放到抑制神经炎症,再从调节癌细胞生长到诱发痛觉消失等。MAGL作为2-AG的主要水解酶,其水解作用占到85%<sup>[5]</sup>。