

- 63-76.
- [10] Banham AH, Powrie FM, Suri-Payer E. Foxp3⁺ regulatory T cells: current controversies and future perspectives [J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36(11): 2832-2836.
- [11] Shohei H, Takashi N, Shimon S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 [J]. *Science*, 2003, 299(5609): 1057-1061.
- [12] Aandahl EM, Michalsson J, Moretto WJ, et al. Human CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells control T-cell responses to human immunodeficiency virus and cytomegalovirus antigens [J]. *J Virol*, 2004, 78(5): 2454-2459.
- [13] Coffey PJ, Burgering BM. Forkhead-box transcription factors and their role in the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(11): 889-899.
- [14] 肖亚, 张良甫, 黄赤兵, 等. Foxp3 基因转染小鼠 CD4⁺ CD25⁻ T 细胞对同种 T 细胞增殖反应的影响 [J]. *重庆医学*, 2006, 35(7): 601-603.
- [15] Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, et al. CD127 expression inversely correlates with Foxp3 and suppressive function of human CD4⁺ T reg cells [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7): 1701-1711.
- [16] Stoop JN, van der Molen RG, Baan CC, et al. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *Hepatology*, 2005, 41(4): 771-778.
- [17] Peng G, Li S, Wu W, et al. Circulating CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells correlate with chronic hepatitis B infection [J]. *Immunology*, 2008, 123(1): 57-65.
- [18] Franzese O, Kennedy PT, Gehring AJ, et al. Modulation of the CD8⁺-T-cell response by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in patients with hepatitis B virus infection [J]. *J Virol*, 2005, 79(6): 3322-3328.
- [19] Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses [J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 531-562.
- [20] Sasaki A, Tanaka F, Mimori K, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating Foxp3⁺ regulatory T cells in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(2): 173-179.
- [21] Ju MJ, Qiu SJ, Gao Q, et al. Combination of peritumoral mast cells and T-regulatory cells predicts prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(7): 1267-1274.
- [22] Wang LW, Hui C, Zuo-Jiong G. High mobility group box-1 protein inhibits regulatory T cell immune activity in liver failure in patients with chronic hepatitis B [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9(5): 499-507.
- [23] Demirkiran A, Bosma BM, Kok A, et al. Allosuppressive donor CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells detach from the graft and circulate in recipients after liver transplantation [J]. *J Immunol*, 2007, 178(10): 6066-6072.
- [24] Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, et al. Impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease [J]. *J Hepatol*, 2004, 41(1): 31-37.
- [25] Longhi MS, Hussain MJ, Mitry RR, et al. Functional study of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in health and autoimmune hepatitis [J]. *J Immunol*, 2006, 176(7): 4484-4491.
- [26] Lan RY, Cheng C, Lian ZX, et al. Liver-targeted and peripheral blood alterations of regulatory T cells in primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2006, 43(4): 729-737.
- [27] Park O, Grishina I, Leung PS, et al. Analysis of the Foxp3/scurfin gene in Crohn's disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1051: 218-228.

(收稿日期: 2011-11-05 修回日期: 2011-12-06)

• 综 述 •

肝纤维化的磁共振研究应用进展*

杨 静 综述, 曾 燕[△] 审校

(重庆医科大学第二临床学院/重庆医科大学附属第二医院放射科 400010)

关键词: 肝硬化; 磁共振成像; 治疗应用

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2012. 10. 030

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)10-1006-04

肝纤维化是肝内纤维结缔组织的异常增生与沉积, 是各种慢性肝病向肝硬化发展的必经阶段。目前认为肝纤维化是一个可以逆转的动态变化过程, 因此对肝纤维化程度做出准确的评估有重要的临床意义。它可以监测肝病的进展情况, 更好地指导临床治疗方案的优化。目前习惯采用 Batts-Ludwing 5 分制分类法, 即 F0 期: 无纤维化; F1 期: 汇管区纤维化; F2 期: 汇管区周围纤维化; F3 期: 间隔性纤维化; F4 期: 肝硬化。肝脏活检目前仍然是评估肝纤维化的金标准。然而, 由于其是有创

性操作, 存在取样误差、病理评估的差异及并发症发生的可能, 用肝脏活检对肝病患者进行诊断和分期的应用十分局限, 临床上迫切需要一种无创的方法来评估肝纤维化。近年来随着医学影像技术的发展, 特别是磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 的开发应用, 对肝纤维化的诊断和分期评估的优势越来越明显。本文主要介绍各种 MRI 技术, 特别是功能 MRI (弥散加权成像、波谱成像、弹性成像和灌注成像) 及 MRI 分子成像对肝纤维化研究应用的新进展。

1 MRI 平扫和增强

MRI 图像有良好的组织对比率和分辨率, MRI 平扫是根据肝脏形态变化及 T1 加权成像(T1 weighted image, T1W1)和 T2 加权成像(T2 weighted image, T2W2)来确定肝脏病变, MRI 对肝纤维化患者检测不到异常, 或者只能检测出极其细微的、非典型的异象。因此, 磁共振平扫对肝纤维化分级作用不大^[1]。由于某些病变组织和正常组织的弛豫时间有较大的重叠, 为提高磁共振图像对比度, 可以通过对比剂人为地改变组织的磁共振特征性参数, 即缩短 T1 和 T2 弛豫时间。对比剂的使用可以改善 MRI 在肝纤维化中的应用。现在常用的对比剂有细胞外对比剂及网状内皮系统特异性对比剂。细胞外对比剂, 是以 Gd 元素为基础的对比剂, 如钆酸喷葡胺(Gadolinium Dtpa, Gd-DTPA)可以导致 T1 加权成像中 T1 的缩短和信号的增强, 由于大多数 Gd 元素的造影剂像肝纤维化一样, 聚集在细胞外间隙内, 因此可以很好的加强 T1 加权成像中肝纤维化的信号^[2]。网状内皮系统特异性对比剂是以超顺磁性氧化铁微粒(Super-paramagnetic iron oxide, SPIO)为代表的靶向对比剂。

2 双对比增强磁共振扫描

双对比增强磁共振作为一种研究性技术, 是在静脉注射对比剂 SPIO 和 Gd-DTPA 后进行磁共振扫描。SPIO 通过静脉注射, 氧化铁微粒被肝脏的网状内皮系统的细胞吞噬和聚集, 铁核心的超顺磁性粒子的特性引起血管内微粒周围不均匀分散的磁场, 导致 MRI 中 T2W2 中 T2 的缩短和信号损失^[3]。因此在 SPIO 影响下的 MRI, 肝脏组织呈现低信号强度。相反的, 在肝脏中的纤维化区域, 由于肝脏 KUPPER 细胞的减少, 只能聚集少的氧化铁, 而呈现出高密度的网状结构^[4]。SPIO 能降低肝脏组织的背景信号, 而 Gd-DTPA 能直接增强肝纤维化组织内的水信号, 它们联合应用时可以协同作用, 清晰地显示肝纤维化病灶的能力, 是单独应用一种对比剂所不能比的^[5]。方法是静脉注射 SPIO 微粒 30 min 后, 再静脉推注 Gd-DTPA, SPIO 微粒在肝脏 KUPFFER 细胞聚集, 引起肝实质信号减弱, 之后静脉推注的 Gd 能使肝脏中隔纤维灶桥接处延迟增强, 结果能使肝实质的低信号强度和网状纤维化的高信号强度产生明显的图像对比^[6]。化学脂肪饱和度可以应用来抑制肝脏组织外的脂肪组织, 以提高 MRI 的动态范围。有研究通过对 101 例肝硬化患者进行双对比增强扫描, 结果显示: 双对比增强扫描对中晚期肝纤维化患者诊断的敏感性、特异性和准确性均超过 90%。目前一些地方已经在进行此项技术的临床试验。双对比增强技术的优点是在常规 MRI 设备上进行操作, 而不需要专用的特殊设备, 通过计算机技术可以对异常肝组织进行定性和定量分析, 还可以检测患者的肝纤维化动态演变过程。双对比增强扫描的局限是高昂的费用以及两种对比剂联合应用的不方便性, 运动伪影及腹部呼吸的控制。

3 磁共振弹性成像(MRE)

MRE 是一种非常有前景的磁共振技术, 像在其他脏器器官中一样, 它通过分析机械波在组织中的衰减, 能够无创的评估肝脏硬度^[7]。这项技术评估肝纤维化的原理是: 随着肝纤维化的进展, 肝脏组织的硬度也随之增加。在 MRE 检查中, 机械驱动探头放置在体表接近肝脏的位置, 按照预先设定的频率(通常 40~120 Hz)在体内产生弹性波, 当机械波通过肝脏时, 通过一系列变化的回声获得 MRI。机械波的速度和波长通过肝组织改变取决于组织的硬度(硬度高, 速度和波长增加), 因此, 衰减波的图像能够应用于评估组织硬度^[8]。弹性成像的结

果一对比图像, 是由特殊运算产生的硬度量化图, 这种图描述的组织硬度, 是由相应的色阶来对应每一个像素(以 kPa 为单位)的弹性系数。通常把感兴趣区域放在弹性图的合适区域来评估肝脏的组织硬度。近期研究显示通过 MRE 获得的肝纤维化数据随肝纤维化的进展而增加, 早期肝纤维化的硬度差别较小并且存在重叠, 但是这个差别在晚期肝纤维化程度各组中却较大并且重叠较小^[9]。这项研究提示 MRE 未来可能在选择肝穿刺活检的患者中有重要价值, 而且因为硬度测量具有良好的重复性, MRE 也能在患者的检测随访中有重要应用前景。有文献报道: MRE 在肝纤维化分级方面比弥散加权成像(DWI)有更高的敏感性^[10]。

MRE 能够提供超声弹性成像不具有的优势, 比如不受声窗限制而有利于肥胖患者的评估、数据的获得不依赖于操作人员、肝脏每一部分的硬度都能被评估^[11]。尽管非常有应用价值, 但是 MRE 也有一些限制, 最重要一点就是, MRE 测量的是肝纤维化的硬度, 而非肝纤维组织本身。由于肝纤维化程度和其硬度之间非线性关系, 而且预测肝纤维化组织学不同时期仍有争议, 特别在早期肝纤维化患者中。另外, MRE 的结果会受到影响肝组织硬度疾病的干扰, 比如肝炎、脂肪肝变性、肝脏淤血、门脉高压。在以后的研究中, 这些疾病对 MRE 肝纤维化分期的诊断中影响有多大需要进一步的明确^[12-13]。

4 DWI

DWI 是目前唯一能够检测活体组织内水分子运动的无创性方法, 通过检测人体组织中水分子扩散运动受限制的方向和程度等信息, 间接反映组织微观结构的变化。在弥散序列中, 弥散加权的权重主要取决于弥散敏感梯度场的强度、持续时间及两个弥散敏感梯度场的间隔时间等, 用弥散敏感系数 b 值来表示。再根据不同 b 值的 DWI 图像所测得的信号值计算相应组织的表观弥散系数(the apparent diffusion coefficient, ADC)。肝纤维化时肝内纤维组织增生将限制水分子的扩散运动, 组织 ADC 值下降^[14]。减小 b 值可提高图像的信噪比, 但随着 b 值的减小, 弥散权重也逐渐减小, 同时 T2 权重逐渐增多。因此 b 值的选择对于肝脏 DWI 非常重要。Taouli 等、Sandrasegaran 等、Girometti 等^[15-17]均采用不同的 b 值, 计算所得的肝硬化的表观弥散系数均低于正常肝脏的 ADC 值。Taouli 等用肝脏 ADC 值来判断肝纤维化分期, 结果表明其敏感性和特异性分别为 73.7%~88.5% 和 72.7%~73.3%。因此, 他们认为 DWI 是诊断肝纤维化的有效方法, 能用于预测中晚期肝纤维化病变。据研究, 目前倾向于使用的 b 值为 400 s/mm², 认为其对诊断肝纤维化的准确性最高。但是在目前临床病例对照中, 肝脏 DWI 的研究结论也不一致, Soyly 等^[18]通过对 55 例肝硬化患者和 30 例健康志愿者进行最新的检查后发现, 虽然 ADC 值在晚期肝纤维化患者中降低, 但是并没有发现 ADC 值和肝纤维化分期有明确的相关关系, 因此认为 DWI 不能用于肝纤维化分期。

由于灌注因素, 肝脏脂肪性变、肝硬化、肝炎等潜在复杂的因素的影响, ADC 的分析解释是复杂的。更重要的是, ADC 依赖于成像的参数, 如重复时间、回波时间、b 值、b 值的得出方法等都会影响 ADC。

5 磁共振灌注成像(perfusion weighted imaging, PWI)

磁共振-PWI 通过评价组织微循环血流动力学的信息, 来反映组织的活动情况。进行性肝纤维化逐渐侵袭正常肝内血管, 而且随着门静脉高压的发展, 门静脉血供减少, 肝动脉血流增加, 肝内分流形成。PWI 可以发现这种改变。目前对肝脏

PWI 的研究甚少, Hagiwara 等^[19] 在研究中发现, 随着肝纤维化的发展, 患者肝动脉灌注、分布容积和平均通过时间均增加, 而门静脉灌注减少。曾燕和赵建农^[20] 通过家兔肝纤维化模型的磁共振-PWI 发现, 随着肝纤维化程度的加重, 门静脉和肝实质的峰值时刻均显著升高, 认为 PWI 能够对肝纤维化程度进行量化评估。然而, 肝脏的磁共振灌注操作技术复杂, 所得的灌注图像质量目前不是很理想。Miyazaki 等^[21] 用双重灌注动力学模型进行肝纤维化患者的无创性评估, 这种动力学模型假设通过肝动脉和门静脉入肝的血流是相同组织成分。通过这种方法发现晚期肝纤维化的分布容积参数有 77% 敏感性和 79% 特异性。然而, 肝脏的磁共振灌注操作技术复杂, 目前应用的 MRI 扫描技术不能准确计算对比剂浓度和信号强度之间的关系, 而且许多因素能影响灌注参数和肝纤维化的相关性, 包括心功能状态、禁食状态、肝充血、肝损害和门静脉血流。导致所得的灌注图像质量目前不是很理想。

6 磁共振波谱 (magnetic resonance spectroscopy, MRS)

MRS 是目前能够进行活体组织内化学物质无创性检测的唯一方法。由于没有附加梯度磁场, 所激励的质子只是接受局部化学环境的影响, 因此, 磁共振波谱可以提供质子的化学结合状态和兴趣区内不同化合物分布的信息。人体正常组织和异常组织代谢物具有不同的共振频率, 可以通过波谱的峰值大小来确定不同化合物其分布量。化学位移成像可以测定兴趣区整个体素矩阵内所有不同体素的波谱, 由于采集了每个体素的信息, 因此可以做出体素矩阵内各种不同代谢物质的分布图, 并将其显示在相应参照层面的磁共振图像上, 即磁共振波谱成像。磁共振波谱可以对多种原子核进行分析, 临床常用的为氢质子 H、磷原子 P。肝脏发生纤维化时, 代谢会发生变化, 表现为肝细胞合成代谢增加、分解代谢减少和肝细胞成分减少, 肝纤维化的损伤修复过程要消耗大量的三磷酸腺苷 (Adenosine triphosphate, ATP), 导致肝细胞内 ATP 含量降低。³¹P-MRS 可以检测到的指标有 β -ATP、 α -ATP、 γ -ATP、磷酸双酯、磷酸单酯和磷酸肌酸, 磷酸单酯/磷酸双酯是肝纤维化诊断的敏感指标, 其比值增加代表合成代谢增加, 减少代表分解代谢增加。Noren 等^[22] 用 ³¹P-MRS 与肝纤维化分期作了相关性研究, 发现 F0、F1 和 F4 期肝纤维化之间磷酸双酯浓度存在显著性差异, 因此, 他们认为可以用磷酸双酯这个指标来区分早期和晚期肝纤维化。

7 MRI 分子影像成像

分子影像学是指活体状态在细胞和分子水平上应用影像学方法对生物过程进行定性和定量研究的一门学科, 可以探查疾病过程中基本的分子异常^[23]。其原理是应用特异性分子探针与生物靶结构结合, 通过快速的成像技术, 特异性在体标记出靶结构, 以求与背景结构形成良好对比, 协助病灶的检出、定性及定量诊断。分子影像学是在真实、完整的生理环境中通过图像直接监视细胞和分子通路, 对生物活动的发生、发展过程进行实时成像。它是着眼于生物过程的基础变化, 探测构成疾病基础的分子异常, 即从生理、生化水平认识疾病, 阐明病变组织生物过程的变化, 显示病变细胞基因表达的程度和代谢活性的高低, 对病变细胞是否存活、细胞内生物活动及细胞内生物活动的状态进行判断, 为疾病发生机制的研究和早期诊断、治疗提供基因、分子水平信息^[24]。分子探针是一种能与活体细胞内某一目标特异性结合, 可以检测其结构、性质并能产生信号, 在原位及体内实时被特定的设备监测的一种分子结构。分子探针具有扩增能力, 能够在一定程度上将需要探测的信号进

行放大以增加敏感性从而有利于成像^[25]。MRI 分子影像学的优势在于它的高分辨率 (已达到 μm 级), 同时可获得解剖及生理信息。这些正是核医学、光子成像的弱点。传统的 MRI 是经物理、生理特性作为成像对比的依据。分子水平的 MRI 是建立在上述传统成像技术基础上, 以特殊分子作为成像依据, 其根本宗旨是将非特异性物理成像转为特异性分子成像, 因而其评价疾病的指标更完善, 更具有特异性。肝纤维化的 MRI 分子影像学研究目前尚处于探索阶段, 假设能设计出特异性 MRI 分子探针, 进行针对肝纤维化中肝星状细胞的靶向性分子研究, 将对肝纤维化的诊断产生重要的潜在临床价值。

总之, 用于评价肝纤维化的 MRI 技术有常规增强扫描、双对比增强扫描、功能性磁共振成像技术及 MRI 分子影像。目前功能磁共振成像技术的发展越来越成熟, 特别是在肝纤维化早期分级方面, MRE 和 DWI 显示出了一定的优势。MRI 分子影像学的研究尚处于起步阶段, 但是在临床医学等领域有着极其巨大的应用和开发前景。相信随着高场强 MRI 的装备, MRI 扫描速度的进一步增快, 腹部影像质量的提高, MRI 将在肝纤维化的诊治中发挥更重要作用。

参考文献:

- [1] Wallace K, Burt AD, Wright MC. Liver fibrosis[J]. *Biochem J*, 2008, 411(1): 1-18.
- [2] Balci NC, Semelka RC. Contrast agents for mr imaging of the liver[J]. *Radiol Clin North Am*, 2005, 43(5): 887-898.
- [3] Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, et al. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications[J]. *Hepatology*, 2008, 47(1): 332-342.
- [4] Lucidarme O, Baleson F, Cadi M, et al. Non-invasive detection of liver fibrosis: is superparamagnetic iron oxide particle-enhanced MR imaging a contributive technique[J]. *Eur Radiol*, 2003, 13(3): 467-474.
- [5] Ward J, Robinson PJ. Combined use of MR contrast agents for evaluating liver disease[J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2001, 9(4): 767-802.
- [6] Hughes-Cassidy F, Chavez AD, Schlang A, et al. Superparamagnetic iron oxides and low molecular weight gadolinium chelates are synergistic for direct visualization of advanced liver fibrosis[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 26(3): 728-737.
- [7] Manduca A, Oliphant TE, Dresner MA, et al. Magnetic resonance elastography: non-invasive mapping of tissue elasticity[J]. *Med Image Anal*, 2001, 5(4): 237-254.
- [8] Faria SC, Ganesan K, Mwangi I, et al. MR imaging of liver fibrosis: current state of the art[J]. *Radiographics*, 2009, 29(6): 1615-1635.
- [9] Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, et al. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications[J]. *Hepatology*, 2008, 47(1): 332-342.
- [10] Wang Y, Ganger DR, Levitsky J, et al. Assessment of chronic hepatitis and fibrosis: comparison of MR elastography and diffusion-weighted imaging[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(3): 553-561.
- [11] Bensamoun SF, Wang L, Robert L, et al. Measurement of liv-

- er stiffness with two imaging techniques: magnetic resonance elastography and ultrasound elastometry [J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 28(5): 1287-1292.
- [12] Rouvière O, Yin M, Dresner MA, et al. MR elastography of the liver: preliminary results [J]. Radiology, 2006, 240(2): 440-448.
- [13] Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(10): 1207-1213.
- [14] Sandrasegaran K, Akisik FM, Lin C, et al. Value of diffusion-weighted MRI for assessing liver fibrosis and cirrhosis [J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 193(6): 1556-1560.
- [15] Taouli B, Tolia AJ, Losada M, et al. Diffusion-weighted MRI for quantification of liver fibrosis: preliminary experience [J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 189(4): 799-806.
- [16] Sandrasegaran K, Akisik FM, Lin C, et al. Value of diffusion-weighted MRI for assessing liver fibrosis and cirrhosis [J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 193(6): 1556-1560.
- [17] Girometti R, Furlan A, Bazzocchi M, et al. Diffusion-weighted MRI in evaluating liver fibrosis: a feasibility study in cirrhotic patients [J]. Radiol Med, 2007, 112(3): 394-408.
- [18] Soyul A, Kilikesmez O, Poturolu S, et al. Utility of diffusion-weighted MRI for assessing liver fibrosis in patients with chronic active hepatitis [J]. Diagn Interv Radiol, 2010, 16(3): 204-208.
- [19] Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS, et al. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging-initial experience [J]. Radiology, 2008, 246(3): 926-934.
- [20] 曾燕, 赵建农. 家兔肝纤维化模型的建立及三维全肝动态磁共振灌注成像对肝纤维化分期的量化价值 [J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(5): 350-352.
- [21] Margolis DJ, Hoffman JM, Herfkens RJ, et al. Molecular imaging techniques in body imaging [J]. Radiology, 2007, 245(2): 333-356.
- [22] Noren B, Dahlqvist O, Lundberg P, et al. Separation of advanced from mild fibrosis in diffuse liver disease using 31P magnetic resonance spectroscopy [J]. Eur Radiol, 2008, 66(2): 313-320.
- [23] Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging [J]. Radiology, 2001, 219(2): 316-333.
- [24] Nichol C, Kim EE. Molecular imaging and gene therapy [J]. J Nucl Med, 2001, 42(9): 1368-1374.
- [25] Boerman OC, Oyen WJ. Multimodality probes: amphibian cars for molecular imaging [J]. J Nucl Med, 2008, 49(8): 1213-1214.

(收稿日期: 2011-11-24 修回日期: 2011-12-20)

· 综 述 ·

BCAR1/P130CAS 与肿瘤相关机制研究进展*

黄 伟, 邓 波 综述, 王如文, 蒋耀光 审核

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所/全军胸外科中心肺外科, 重庆 400042)

关键词: BCAR1/P130cas; CAS; 凋亡/失巢凋亡; 侵袭转移

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2012. 10. 031

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)10-1009-03

CAS(Crk-associated substrate)蛋白家族作为细胞信号网络连接位点之一, 过去 10 多年被相继发现, 目前明确的有乳腺癌抗雌激素药物耐药蛋白(breast cancer anti-estrogen resistance 1, BCAR1), 神经元细胞表达发育下调基因 9(NEDD9), 胚胎 FYN 相关底物(EFS), CAS 蛋白 4(CASS4)^[1], 其中研究最广泛的是 BCAR1。BCAR1 又名 P130CAS。最初由 Reynolds 等^[2]在 v-Crk 和 v-Src 转化鸡胚胎细胞中发现, 其具有酪氨酸激酶活性, 分子量为 130×10^3 蛋白, 因此命名为 P130CAS。1994 年 Sakai 等^[3]在老鼠 3Y1 细胞中通过 cDNA 克隆出 P130 基因, 并且证明 P130CAS 是 v-Src 和 v-Crk 连接位点。2000 年, Brinkman 等^[4]通过将 P130CAS 转染到人乳腺癌雌激素依赖细胞 ZR-75-1 中, 使其对雌激素产生抵抗, 并对他莫昔芬产生耐药。此外, 通过基因组分析证明 BCAR1 由 7 个外显子组成, 位于 16q22-q23 染色体; 并且 BCAR1 由 870 氨基酸所构成, 与鼠 P130CAS 高度同源。

1 BCAR1/P130CAS 结构特点

结构分析 BCAR1/P130CAS 蛋白主要由 4 个部分组成:

氨基末端结构域、底物结合区(substrate domain, SD)、4 螺旋束区(BCAR1 结构之一)、羧基末端结构域。氨基末端结构域包含 SH3 结构域, 能与富含脯氨酸的黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、鸟苷酸释放因子(Crk SH3-domain-binding guanine-nucleotide-releasing factor, C3G)、蛋白酪氨酸磷酸酶 PEST(proline-, glutamic acid-, serine- and threonine-rich family of protein tyrosine phosphatases, PTP-PEST)等蛋白结合^[5]; 底物结合区紧靠 SH3 结构域包含了大量的 YxxP 序列, 当 BCAR1/P130CAS 被 Src 家族激酶磷酸化后, 底物结合区将提供与 Crk、Crk-L 等有 SH2 结构域蛋白的连接位点^[3]; 4 螺旋束区(4HB)位于底物结合区与羧基末端结构域之间, 包含了大量的丝氨酸, 能为 CAS 蛋白家族的伴侣蛋白如生长因子结合蛋白 2(growth factor receptor-bound protein 2, GRB2)等提供连接的位点^[6]; 羧基末端结构域包含一个 YDYVHL 序列, 是 Src 家族激酶连接的位点^[7]。

2 BCAR1/P130CAS 磷酸化和去磷酸化调控

BCAR1/P130CAS 的磷酸化主要由整合素信号途径调控,

* 基金项目: 重庆市自然科学基金资助项目(CSCT, 2011BB5020); 第三军医大学青年人才创新基金资助项目(2010XQN36)。