

- 2011,9(11):1297-1299.
- [7] Sela N, Baruch N, Assali A, et al. The influence of medical art therapy on quality of life and compliance of medical treatment of patients with advanced heart failure [J]. Harefuah, 2011, 150(2):79-83.
- [8] Ferrario CM. Addressing the theoretical and clinical advantages of combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system; anti hypertensive effects and benefits beyond BP control [J]. Life Sci, 2010, 86(9-10):289-299.
- [9] 张莉芳. 醛固酮受体拮抗剂在慢性心力衰竭中的应用 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(11):66-67.
- [10] 王静, 邵志永, 李凤芹. 抗醛固酮类药物治疗严重充血性心力衰竭 48 例 [J]. 中国实用期刊, 2008, 35(10):91.
- [11] 朱秀兰. 醛固酮受体拮抗剂对慢性充血性心力衰竭疗效的影响 [J]. 西部医学, 2012, 24(3):507-511.
- [12] 姜建平. 联用参麦注射液治疗顽固性心衰 68 例疗效观察 [J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(12):125.
- [13] 阚秀莲, 杨海波, 姜华, 等. 黄芪对心力衰竭患者心室重构的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 31(1):104-105.
- [14] 张忠献, 魏秀娟. 川芎嗪对慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP 水平影响的研究 [J]. 临床合理用药, 2012, 5(17):319-320.
- [15] 高建平, 翁童童, 高妍, 等. 鱼腥草素对小鼠心肌细胞肥大及成纤维细胞增殖的影响 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5):47-49.
- [16] Tuunaen H, Knuuti J. Metabolic remodelling in human heart failure [J]. Cardiovasc Res, 2011, 90(2):251-257.
- [17] 梁文武, 马春红, 李华珍. 辛伐他丁联合曲美他嗪治疗 48 例慢性心力衰竭的临床疗效观察 [J]. 重庆医学, 2012, 41(13):1265-1266, 1269.
- [18] El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy, a 24-month study [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2008, 5(4):271-278.
- [19] Serati AR, Motamedi MR, Emami S, et al. L-carnitine treatment in patients with mild diastolic heart failure is associated with improvement in diastolic function and symptoms [J]. Cardiology, 2010, 116(3):178-182.
- [20] 邱晓燕. 血浆 BNP 水平在慢性心衰的诊断、病情及预后评估中的应用价值 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 29(11):1299-1300.
- [21] Witteles RM. Nesiritide, heart failure, and renal dysfunction: inational xuberance or throwing the body out with the bathwater [J]. Cardiorasc Drug Ther, 2009, 23(2):183-186.
- [22] 张春梅. 重组人脑利钠治疗急性心肌梗死并心力衰竭 58 例疗效观察 [J]. 临床医药实践, 2012, 21(5):355-357.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-04-22)

## · 综 述 ·

# AFABP 与 2 型糖尿病相关性的研究进展

王 慧<sup>1</sup>综述, 毛丽梅<sup>2</sup>审校

(1. 南方医科大学第一临床医学院, 广州 510515; 2. 南方医科大学公共卫生学院  
营养与食品卫生学系, 广州 510515)

**关键词:** AFABP; 2 型糖尿病; 治疗靶点

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.24.040

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2013)24-2920-04

随着人们生活水平的提高, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2D) 的发病率明显增加, 严重影响人们的生活质量。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (glucose stimulated insulin secretion, GSIS) 受损是导致 T2D 发展的 2 个主要因素。脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白 (adipocyte fatty acid binding protein, AFABP) 作为小分子量脂肪酸结合蛋白超家族的一员, 不仅调控脂肪细胞的分化, 而且对胰岛素敏感性和糖脂代谢起重要的调节作用, 其在 T2D 等代谢性疾病发病过程中的作用越来越受到人们关注。本文就 AFABP 与 T2D 相关性的研究进展作一简要综述。

## 1 AFABP 的生物学特性

脂肪酸结合蛋白家族 (fatty acid binding proteins, FABPs) 是一组协调脂质运输和反应的细胞内蛋白质, 相对分子质量为 14~15 kDa<sup>[1]</sup>。迄今为止, 至少 9 种脂肪酸结合蛋白已被发现, 根据其组织的特异性, 可分为肝型 (liver-type fatty acid binding protein, LFABP/FABP1)、小肠型 (intestinal-type fatty

acid binding protein, IFABP/FABP2)、心型 (heart-type fatty acid binding protein, HFABP/FABP3)、脂肪细胞型 (adipocyte fatty acid binding protein, AFABP/FABP4/aP2)、表皮细胞型 (epidermal cell-type fatty acid binding protein, EFABP/FABP5/mal1)、回肠型 (ileal-type fatty acid binding protein, IL-FABP/FABP6)、脑型 (brain-type fatty acid binding protein, BFABP/FABP7)、髓磷脂型 (myelin-type fatty acid binding protein, MFABP/FABP8) 和睾丸型 (testis-type fatty acid binding protein, TFABP/FABP9) 等多种类型。

AFABP 是脂肪酸结合蛋白家族中最具特点的成员之一。人类 AFABP 基因定位于 8 号染色体 q21 区域, 含 4 个外显子和 3 个内含子, 包括 3 个顺向和 1 个反向 FSE1 元件 (fat-specific elements 1)、1 个 FSE2 元件 (fat-specific elements 2) 及 1 个甘油-3-磷酸脱氢酶基因, 共编码了 132 个氨基酸, 相对分子质量为 14 588 D。其蛋白质的基本结构是由 10 个反向平行的  $\beta$  链和 2 个短  $\alpha$  螺旋形成的  $\beta$ -折叠桶, 并且以螺旋-卷曲-螺旋

的结构域作为帽子覆盖于顶部,形成了一个配体结合口袋<sup>[2]</sup>,可与长链脂肪酸等配体结合,对构象形成和配体转移具有重要作用。

AFABP 在脂肪细胞和巨噬细胞中高度表达,但在脂肪细胞中的含量比在巨噬细胞中高出约 1 000 倍<sup>[3]</sup>。高度表达于分化脂肪细胞中的 AFABP,可受脂肪酸、氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 激动剂、地塞米松和胰岛素等调节。AFABP 也可在内皮细胞中高度表达,是血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的靶基因,可以调控内皮细胞的增殖<sup>[4]</sup>。同时,受损的内皮细胞在再生过程中也可诱导 AFABP 表达<sup>[5]</sup>。也有研究发现阿托伐他汀和二甲基胍可以使 AFABP 表达减少<sup>[6-7]</sup>。

AFABP 作为一种膜周边蛋白,主要参与饱和与长链多不饱和脂肪酸的代谢。其分子中心具有高亲和力的结合位点,以非共价键结合长链脂肪酸,保持其可溶性,并携其穿梭于细胞膜、细胞器和其他蛋白之间,影响脂肪酸的摄取、运载、酯化和  $\beta$  氧化等环节,从而对脂肪酸的氧化功能及磷脂、三酰甘油的代谢起到调节作用<sup>[8]</sup>。此外,AFABP 可与脂肪细胞中的激素敏感脂肪酶 (hormone sensitive lipase, HSL) 连接并将其激活,从而调节脂肪细胞的脂解作用<sup>[9]</sup>。AFABP 还可与蛋白络氨酸激酶 2 (just another kinase 2, JAK2) 结合而减弱其信号,促进细胞内的脂质代谢<sup>[10]</sup>。

## 2 AFABP 与 T2D 发生、发展的关系

AFABP 对脂肪分解和胰岛素分泌具有调节作用,其缺乏可以抑制高胰岛素血症和胰岛素抵抗的形成,从而降低 T2D 发生、发展的可能性。相反,AFABP 血浆浓度升高,可使非糖尿病个体发展成 T2D 的风险随之增加。因此,AFABP 与 T2D 的发生、发展关系密切。Uysal 等<sup>[11]</sup> 研究发现,在肥胖小鼠中,AFABP 基因缺乏不仅可以改善外周胰岛素抵抗,还具有保护胰岛  $\beta$  细胞的功能。肥胖 AFABP<sup>-/-</sup> 小鼠的体质量和脂肪垫大小与对照的肥胖小鼠相比明显增加,但是其血糖和胰岛素水平显著降低,胰岛素和葡萄糖耐量测试表现更好,具有更强的胰岛素敏感性。在对 544 例非糖尿病患者进行为期 10 年的前瞻性研究中,Tso 等<sup>[12]</sup> 发现,与 286 例正常糖耐量 (normal glucose tolerance, NGT) 受试者相比,258 例糖耐量减低 (impaired glucose tolerance, IGT) 或空腹高血糖 (impaired fasting glucose, IFG) 及有心脏病危险因素个体的血清 AFABP 水平显著增高。其中有 96 例受试者 (17.6%) 发展为 T2D。血清 AFABP 水平高于人均水平的个体发展为 T2D 的风险是低于人均水平的个体的 2.25 倍。由此推断,AFABP 高水平可能作为 T2D 发生、发展的一个预测因子。AFABP 基因 5' 端启动子区 87 位点发生 T-C 突变 (T-87C) 可以使脂肪组织中 AFABP mRNA 的表达减少。Tuncman 等<sup>[13]</sup> 在对 7 899 名参与者进行遗传学研究时发现,携带 T-87C 突变基因的个体血浆三酰甘油水平降低,发展为 T2D 和心血管疾病的风险也显著降低,提示 AFABP 在 T2D 的发生、发展中具有一定的作用。

## 3 血浆 AFABP 与 T2D 伴发病变的关系

AFABP 不但与 T2D 发生、发展密切相关,还可能成为 T2D 伴发病变发生、发展的预测因子。

T2D 患者出现早期代谢失调、早期肾功能损伤或早期糖尿病肾病时,血浆 AFABP 水平均显著升高,因此 AFABP 有潜力成为 T2D 一些伴发病变的早期预测因子。Cabré 等<sup>[14]</sup> 研究发现,当早期伴有代谢综合征、炎症反应和氧化标志物出现时,

与非糖尿病患者相比,T2D 患者 AFABP 血浆浓度明显增加。动脉粥样硬化性血脂异常症多表现为低密度脂蛋白血浆 (very low density lipoprotein, VLDL) 浓度升高和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 血浆浓度降低。Cabré 等<sup>[15]</sup> 还发现,AFABP 与 T2D 患者脂质代谢紊乱有关,其与血浆三酰甘油、载脂蛋白 C-III (apolipoprotein C-III, apoC-III) 及所有富含脂蛋白的成分 (包括 VLDL-三酰甘油、VLDL-胆固醇和 VLDL apoB 等) 呈正相关,与 apoA-I、HDL 胆固醇及 HDL apoA-I 呈负相关。上述发现提示 AFABP 的血浆浓度可被看做是 T2D 引起动脉粥样硬化性血脂异常症等代谢失调的早期标志物。Cabré 等<sup>[16]</sup> 研究发现,在 T2D 患者中 AFABP 的血浆浓度与血浆肌酸酐浓度呈正相关,与肾小球滤过率呈负相关,但健康人群 AFABP 的血浆浓度与肌酸酐和肾小球滤过率没有明显相关性。在研究 87 例 T2D 患者体内 AFABP 和视黄醇结合蛋白 4 (retinol binding protein 4, RBP4) 的血浆水平以及它们与早期糖尿病肾病的关系时,Toruner 等<sup>[17]</sup> 发现有糖尿病肾病的患者血浆 AFABP 水平明显高于没有糖尿病肾病的患者。由此推测 AFABP 的血浆浓度可预测 T2D 患者早期肾功能损伤或早期糖尿病肾病的发生、发展。

对于 T2D 患者伴发的非酒精性脂肪肝和內皮功能障碍等病变,AFABP 还可能成为其独立预测因子。Koh 等<sup>[18]</sup> 研究发现血浆 AFABP 与 T2D 患者伴发的非酒精性脂肪肝密切相关。排除体质量指数 (body mass index, BMI)、腰围、三酰甘油、高密度胆固醇和稳态模型-胰岛素抵抗等因素的影响,血浆 AFABP 水平处于上三分位受试者患非酒精性脂肪肝是血浆 AFABP 水平处于下三分位受试者的 8 倍,提示 AFABP 可独立预测 T2D 中非酒精性脂肪肝的发生、发展。在对 T2D 患者循环 AFABP 水平与內皮功能的关系进行研究时,Aragonès 等<sup>[19]</sup> 发现 AFABP 与反应性充血指数呈负相关,即与內皮功能呈负相关。在以年龄、性别、BMI、总胆固醇、三酰甘油、葡萄糖、C 反应蛋白等作为独立变量的多元线性回归模型中,血浆 AFABP 是该研究中 T2D 患者內皮功能障碍的惟一决定因素,表明 AFABP 对血管功能具有直接作用。

## 4 AFABP 与 T2D 的治疗

AFABP 与 T2D 的发生、发展及其伴发病变关系密切,可能成为治疗 T2D 的重要靶点,对 T2D 的治疗具有重要意义。Yang 等<sup>[20]</sup> 研究发现,饮食诱导肥胖的 AFABP 基因缺乏小鼠体质量和脂肪量明显增加,但其血浆糖脂平衡并未改变,胰岛素抵抗也没有增强,说明 AFABP 基因缺乏可以抵抗肥胖导致的胰岛素抵抗,提示 AFABP 可能成为 T2D 的治疗靶点。此外,Furuhashi 等<sup>[21]</sup> 通过动物和细胞实验发现,BMS309403 作为一种口服有效的选择性 AFABP 抑制剂,可使葡萄糖代谢和机体对胰岛素敏感性增强,从而对抗 T2D。Xu 等<sup>[22]</sup> 合成 38 种噻唑和吡啶衍生物,其中 12b 是 AFABP 的亲体和配体,比 BMS309403 对 AFABP 具有更好的抑制作用。口服 50 mg/kg 剂量的 12b 可以有效降低高脂饮食诱导肥胖小鼠血浆葡萄糖、三酰甘油、胰岛素、总胆固醇和丙氨酸转氨酶的浓度,提示 12b 是一个很有效的抗糖尿病药物。上述发现有力地证明以 AFABP 抑制剂作为 T2D 的治疗药物具有其可行性。

既然 AFABP 抑制剂可能成为 T2D 的治疗药物,其设计与合成也成为至关重要的研究工作。Cai 等<sup>[23]</sup> 运用虚拟筛选技术发现 10 种对人类 AFABP 有抑制作用的小分子化合物,并应用分子动力学模拟和突变技术探究 AFABP 抑制剂与 AFABP 结合口袋的结合模式。Liu 等<sup>[24]</sup> 成功设计并合成一系

列芳香取代吡唑,可以与 AFABP 的疏水结合口袋紧密结合,是新的人类 AFABP 抑制剂,这为 T2D 治疗药物的药物设计提供了进一步指导。

## 5 展 望

AFABP 对糖脂代谢及胰岛素敏感性的调节起重要作用,血清 AFABP 水平可能成为 T2D 发生、发展及其伴发病变的预测因子,有助于 T2D 及其伴发病变的早期诊断。但是,AFABP 导致 T2D 发生、发展的机制还未完全明确,其生物学作用及与 T2D 的关系还需作进一步深入研究。AFABP 抑制剂治疗 T2D 在动物实验已初步成功,提示 AFABP 可能成为预防和治疗 T2D 的潜在靶点,为 T2D 的治疗提供了新思路。有实验已经发现多种人类 AFABP 的小分子抑制物,也有研究人员设计并合成了人类 AFABP 抑制剂。这为 AFABP 抑制剂应用于 T2D 的临床治疗提供了可能。下一步可能要专注于 AFABP 抑制剂不良反应的动物实验研究,再逐步过渡到临床实验研究,最终将 AFABP 抑制剂运用到 T2D 的临床治疗中。

## 参考文献:

- [1] Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(6): 489-496.
- [2] Gillilan RE, Ayers SD, Noy N. Structural basis for activation of fatty acid-binding protein 4[J]. *J Mol Biol*, 2007, 372(5): 1246-1260.
- [3] Shum BOV, Mackay CR, Gorgun CZ, et al. The adipocyte fatty acid-binding protein aP2 is required in allergic airway inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(8): 2183-2192.
- [4] Elmasri H, Karaaslan C, Teper Y. Fatty acid binding protein 4 is a target of VEGF and a regulator of cell proliferation in endothelial cells[J]. *FASEB J*, 2009, 23(11): 3865-3873.
- [5] Lee MYK, Tse HF, Siu CW, et al. Genomic changes in regenerated porcine coronary arterial endothelial cells[J]. *Arterioscler Thrombos Vasc Biol*, 2007, 27(11): 2443-2449.
- [6] Llaverias G, Noé V, Peñuelas S, et al. Atorvastatin reduces CD68, FABP4, and HBP expression in oxLDL-treated human macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 318(1): 265-274.
- [7] Song J, Ren P, Zhang L, et al. Metformin reduces lipid accumulation in macrophages by inhibiting FOXO1-mediated transcription of fatty acid-binding protein 4[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393(1): 89-94.
- [8] Chmurzyńska A. The multigene family of fatty acid binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism[J]. *Appl Genet*, 2006, 47(1): 39-48.
- [9] Smith AJ, Thompson BR, Sanders MA, et al. Interaction of the adipocyte fatty acid-binding protein with the hormone-sensitive lipase: regulation by fatty acids and phosphorylation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(44): 32424-32432.
- [10] Thompson BR, Mazurkiewicz-Muñoz AM, Suttles J, et al. Interaction of adipocyte fatty acid-binding protein (AFABP) and JAK2: AFABP/aP2 as a regulator of JAK2 signaling[J]. *J Biological Chemistry*, 2009, 284(20): 13473-13480.
- [11] Uysal KT, Schejda L, Wiesbrock SM, et al. Improved glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking aP2[J]. *Endocrinology*, 2000, 141(9): 3388-3396.
- [12] Tso AW, Xu A, Sham PC, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(10): 2667-2672.
- [13] Tuncman G, Erbay E, Hom X, et al. A genetic variant at the fatty acid-binding protein aP2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(18): 6970-6975.
- [14] Cabré A, Lázaro I, Girona J, et al. Fatty acid binding protein 4 is increased in metabolic syndrome and with thiazolidinedione treatment in diabetic patients[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(1): e150-158.
- [15] Cabré A, Lázaro I, Girona J, et al. Plasma fatty acid binding protein 4 is associated with atherogenic dyslipidemia in diabetes[J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(8): 1746-1751.
- [16] Cabré A, Lázaro I, Girona J, et al. Plasma fatty acid-binding protein 4 increases with renal dysfunction in type 2 diabetic patients without microalbuminuria[J]. *Clin Chem*, 2008, 54(1): 181-187.
- [17] Toruner F, Altinova AE, Akturk M, et al. The relationship between adipocyte fatty acid binding protein-4, retinol binding protein-4 levels and early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 91(2): 203-207.
- [18] Koh JH, Shin YG, Nam SM, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels are associated with nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 147-152.
- [19] Aragonès G, Ferré R, Lázaro I, et al. Fatty acid-binding protein 4 is associated with endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(1): 329-331.
- [20] Yang R, Castriota G, Chen Y, et al. RNAi-mediated germline knockdown of FABP4 increases body weight but does not improve the deranged nutrient metabolism of diet-induced obese mice[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2011, 35(2): 217-225.
- [21] Furuhashi M, Tuncman G, Görgün CZ, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2[J]. *Nature*, 2007, 447(7147): 959-965.
- [22] Xu QY, Huang L, Liu J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of thiazole- and indole-based derivatives for the treatment of type II diabetes[J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 52: 70-81.
- [23] Cai H, Yan G, Zhang X, et al. Discovery of highly selective inhibitors of human fatty acid binding protein 4 (FABP4) by virtual screening[J]. *Bioorganic Medicinal*

Chemistry Letters, 2010, 20(12): 3675-3679.

(10): 2949-2952.

[24] Liu X, Huang X, Lin W, et al. New aromatic substituted pyrazoles as selective inhibitors of human adipocyte fatty acid-binding protein[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2011, 21

(收稿日期: 2013-03-08 修回日期: 2013-04-19)

· 综 述 ·

## Smad4 在结直肠肿瘤中的研究进展

姚紫州 综述, 陈嘉勇<sup>△</sup>, 梁道明 审校

(昆明医科大学第二附属医院急诊科, 昆明 650101)

关键词: Smad4; 抑癌基因; 结直肠肿瘤; 转化生长因子- $\beta$ 

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.24.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)24-2923-03

Hahn 等<sup>[1]</sup>在 1996 年研究胰腺癌患者中发现了一种新的抑癌基因 DPC4 (deleted in pancreatic carcinoma locus 4)。因 DPC4 蛋白与果蝇的 MAD (mother against decapentaplegic) 蛋白及线虫的 Sma2、Sma3 和 Sma4 蛋白同源, 这类蛋白统称为 Smads, 故 DPC4 也被称为 Smad4 (similar to mothers against decapentaplegic homologue-4)。大量研究表明, Smad4 基因的突变或缺失与结直肠肿瘤的发生、发展、生物学行为及其预后有着密切关系。因此, 进一步研究 Smad4 基因在结直肠肿瘤中的作用机制可能对结直肠肿瘤的诊断、治疗及预后具有重要意义。本文就 Smad4 在结直肠肿瘤中的研究进展作一综述。

### 1 Smad4 的结构功能及作用机制

Smad4 是定位于 18q21.1 染色体上的抑癌基因, 含有 11 个外显子, 10 个内含子, cDNA 全长为 1 556 个碱基, 其核苷酸序列保存在 GenBank 的 U44378 中; 其转录子长 2 680 bp, 该转录子编码 552 个氨基酸残基组成的蛋白质, 其大小为 60.4 kDa。Smad4 基因编码的蛋白是一种信号转导蛋白, 主要作用是参与转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 超家族的信号在细胞内的传导, 是信号转导蛋白 Smads 的功能活动中心<sup>[2]</sup>。Smad 蛋白根据结构和功能可以分 3 个亚型: 受体活化型 Smad (receptor-activated smads, R-Smads)、共享型 Smad (common-mediator smads, Co-Smad)、抑制型 Smad (inhibitory smads, I-Smads), 其中, Co-Smad 为 Smad4。Smad4 蛋白含有 2 个高度保守的功能区, 即氨基端的 MH1 区 (mad homology domain 1) 和羧基端的 MH2 区 (mad homology domain 2), 两者之间为非保守的连接区。Smad4 作为 TGF- $\beta$  信号通路细胞内信使, 能够激活 TGF- $\beta$  I 型受体 (TGF- $\beta$  type I receptor, T $\beta$ R I), 从而调节细胞的生长、分化和细胞周期<sup>[3-4]</sup>。TGF- $\beta$  I 型受体活化导致 Smad2、Smad3 的激活和磷酸化, 进而与 Smad4 形成复合物聚集在细胞核内, 并通过与 DNA 结合蛋白相互作用, 从而正向或负向调节靶基因的转录。TGF- $\beta$  是一种多功能细胞因子, 对细胞的生长、增殖、分化及凋亡具有调节作用, TGF- $\beta$  能抑制大多数正常细胞和肿瘤细胞的生长。Smad4 蛋白的表达异常会导致 TGF- $\beta$  信号通路传递中断, 使肿瘤细胞逃脱了 TGF- $\beta$  的抑制作用<sup>[4-6]</sup>。突变使 Smad4 蛋白调节靶基因转录的功能受损, 可能与以下 4 个原因有关: (1) MH1 区突变使其不能与 DNA 的 SBE (smad binding elements, SBEs) 结合; (2) MH2 区的突变阻止 Smad4 的核移位, 造成

TGF- $\beta$  信号传递中断; (3) MH2 区的断裂突变削弱其转录调节功能; (4) 突变型 Smad4 蛋白经 E3 泛素连接酶 (E3 ubiquitin ligase) 介导的降解作用较野生型 Smad4 迅速增多<sup>[7]</sup>。

### 2 Smad4 在结直肠肿瘤中的研究进展

**2.1 Smad4 在结直肠癌前病变发生、发展中的研究** 幼年性息肉病 (juvenile polyposis syndrome, JPS) 是一常染色体显性遗传疾病, 其表现为胃肠道在幼年时期易发生错构瘤性息肉, 这些息肉会增加患结直肠癌的风险<sup>[8]</sup>。50%~60% JPS 患者存在 Smad4 胚系突变 (germline mutations)<sup>[9-10]</sup>。Langeveld 等<sup>[11]</sup>应用免疫组织化学及 qPCR 检测并分析 JPS 息肉组织中 Smad4 蛋白表达与 Smad4 基因状态的关系, 发现 20 例 Smad4 胚系突变标本中有 9 例出现上皮细胞 Smad4 的表达缺失, 5 例出现 Smad4 杂合性缺失, 2 例无 Smad4 杂合性缺失的息肉出现了一个体细胞终止密码子突变, 约 50% 的 JPS 患者存在 Smad4 胚系突变, 表现为上皮细胞核内 Smad4 表达的缺失或点突变, 9 例 Smad4 异常表达息肉标本中有 7 例存在野生型 Smad4 等位基因二次打击 (second hit)。这说明免疫组织化学检测 Smad4 反映了 JPS 息肉中 Smad4 的表达情况并可成为 JPS 分子诊断的一个辅助指标; 同时他们也发现, 66% 发育不良的息肉中 Smad4 表达正常, 说明 Smad4 的失活并不一定与息肉发育异常并存, JPS 的癌变伴随着 Smad4 胚系突变并不需要野生型 Smad4 基因的失活而启动<sup>[11]</sup>。一些研究表明, 存在 Smad4 胚系突变的结直肠幼年性息肉通常具有较强增殖能力, 息肉中基质较少, 上皮细胞较多, 具有较强的癌变倾向<sup>[12]</sup>。Calva-Cerqueira 等<sup>[13]</sup>研究也表明 Smad4 突变在 JPS 患者中常见, 并增加患结直肠癌的风险。

**2.2 Smad4 在结直肠癌发生、发展中的研究** 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 的发生、发展是一个涉及多种基因改变和多阶段致癌的复杂过程。染色体不稳定性 (chromosome instability, CIN) 和微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 是 2 条影响结直肠癌进展的主要通路, 其中前者主要指 APC (adenomatous polyposis coli, APC)、p53 和 DCC (deleted in colorectal carcinoma, DCC)/Smad4 等的缺失。Smad4 基因作为抑癌基因在结直肠癌中的作用不可忽视, 很多研究表明它在肿瘤早期起抑制作用, 在结直肠癌中 Smad4 的突变或缺失为 30% 左右<sup>[14]</sup>。因此, 探索 Smad4 在结直肠癌发生、发展中的作用对结直肠癌的诊断治疗具有重要意义。Kitamura 等<sup>[15]</sup>