

· 综 述 ·

## 膀胱癌相关易感基因 PSCA 的研究现状\*

解 昆 综述, 余闰宏<sup>△</sup>, 肖民辉 审核

(云南省第一人民医院泌尿外科, 昆明 650032)

关键词: 膀胱肿瘤; 前列腺干细胞抗原; 综述

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.26.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)26-3178-03

目前,膀胱癌在全球恶性肿瘤中已位居第 9 位<sup>[1]</sup>,据最新的调查显示,美国膀胱癌 2012 年新发病例数为 73 510 例,其中,已有 14 880 例死于该病<sup>[2]</sup>。其 10 年生存率为 70%,而复发性则为 50%~70%。在中国,膀胱癌是泌尿系统病死率最高的肿瘤,其早期诊断及复发进展监测仍以有创的膀胱镜和尿脱落细胞学为重要方法,术后易于复发及进展是导致其预后不佳的重要因素<sup>[3]</sup>,一旦进展为浸润性膀胱癌,其 5 年生存率低(54.5%~68%)。膀胱癌已成为严重影响人类健康的常见恶性疾病,其发病机制未明,吸烟及化学致癌物的职业暴露是膀胱癌最主要的危险因素<sup>[4]</sup>,而以往在基因水平上的研究也局限于环境因素和 DNA 修复等,或者集中于癌基因突变,抑癌基因失活等方面的研究<sup>[5-6]</sup>。近年来,随着全基因组相关性研究(genome-wide association study, GWAS)的发展,膀胱癌新的易感位点的发现,逐渐成为了目前国际上的研究热点和主导研究方向<sup>[7-8]</sup>,膀胱癌的基因水平研究得到了明显推进。

GWAS 是基于基因芯片技术,以单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)的基因遗传变异为基础,开展大规模的复杂性疾病的全基因组扫描<sup>[9-10]</sup>。目前,膀胱癌的 GWAS 研究已经明确找到了 3 个易感位点:前列腺干细胞抗原(prostate stem cell antigen, PSCA)、8q24、TP63<sup>[11]</sup>。而 PSCA 基因也成为了膀胱癌研究的热点之一,虽然膀胱癌的发病机制与该易感位点的具体关系尚不完全明确,但对其增加膀胱癌患病风险的相关研究已经逐渐拉开帷幕。本文将对 PSCA 基因的研究现状进行综述,展望其能为膀胱癌基因诊断及治疗理论与实践的新突破。

## 1 PSCA 基因的研究历史

PSCA 基因是一种属于糖基化磷脂酰肌醇(GPI)锚定蛋白,它一直被作为一种 Ly-6/Thy-1 家族的细胞表面抗原基因<sup>[12]</sup>,它在正常前列腺组织中高表达,在前列腺癌组织中呈过度表达,同时也表达于其他癌如膀胱癌、胰腺癌、弥漫型胃癌、肾透明细胞癌等<sup>[13-16]</sup>。PSCA 基因是一个与干扰素 2 有 30%同源性的前列腺特异基因,它编码一个氨基末端信号序列和羧基端磷脂锚泊序列以及多种的 N-糖基化位点的 123-氨基酸的蛋白质。PSCA mRNA 在正常前列腺组织中的表达具有特异性,最初确定为前列腺特异性的细胞表面标记,在前列腺癌中过度表达,并随着肿瘤的分期分级而增加<sup>[17]</sup>。它高度调控雄激素依赖及非雄激素依赖的前列腺肿瘤,通过流式细胞仪分析认为:PSCA 的表达主要在细胞表面,是由磷脂的联系为基础,即通过 GPI 锚定;通过 mRNA 原位分析表明 PSCA 在前列腺癌样本(包括高级别前列腺上皮内瘤、雄激素依赖及非雄激素依赖的前列腺肿瘤)中为高表达(88%,126 例样本中有 111

例)<sup>[17]</sup>。随着 GWAS 技术的问世,PSCA 基因的研究逐渐深入。PSCA 基因在肿瘤中的作用较为复杂,在不同的环境下它既有致癌作用又有抑癌作用<sup>[18]</sup>。在先前前列腺癌研究中看似为癌基因的 PSCA 已逐渐被认识为其他肿瘤的抑癌基因,并被视为恶性肿瘤的易感位点。这一矛盾也许与 PSCA 在不同组织中的作用机制及表达位置不同有关系。如在胃癌的研究中发现 PSCA 在胃上皮细胞中表达,并可以抑制细胞增殖及使其沉默,它被视为抑癌基因<sup>[19]</sup>。同样,在膀胱癌的研究中,PSCA 基因也扮演着一个抑癌基因的角色,并逐渐成为 GWAS 研究领域的热点。

## 2 PSCA 基因在膀胱癌中的表达及作用

PSCA 基因在膀胱肿瘤中属于一种抑癌基因,它能抑制癌细胞增殖或诱导细胞凋亡的活性增加,并与细胞黏附有关,同时在 GWAS 的研究<sup>[11]</sup>中发现 PSCA 基因是膀胱癌 3 个易感位点之一,它含有 3 个外显子并由 123 个氨基酸的糖蛋白编码的小基因;在多种癌症中 PSCA 基因位于 8q24.3 位点,具有 12.5Mb 端粒<sup>[20]</sup>。PSCA 基因之所以成为易感基因,是因为其 SNPs 发生变异,rs2294008 就是一个位于 PSCA 基因一区外显子上的错义的 SNPs,它可调节 PSCA 基因启动子的转录活性。而 rs2294008 因为 PSCA 基因的转录起始密码不同而形成多态性,转录起始密码为 ATG,形成 PSCArs2294008T;转录起始密码为 ACG,形成 PSCArs2294008C,二者之间相差 9 个氨基酸序列,该位点的改变导致 PSCA 翻译的产物从 N-端信号序列中截断 9 个氨基酸长度,即 PSCArs2294008T 表达产物为含 123 个氨基酸的蛋白质,而 PSCArs2294008C 表达产物为含 114 个氨基酸的蛋白质,两者在基因序列方面是相同的,但在蛋白折叠、修复、运输等方面存在差异,即为多态性,这可能与 rs2294008T 降低 PSCA 基因启动子的活性有关<sup>[18,21]</sup>。Wu 等<sup>[22]</sup>研究发现 rs2294008T 使 PSCA 基因转录活性降低而使膀胱癌患病风险增加,即 PSCA rs2294008T 患膀胱癌风险明显高于 PSCA rs2294008C。Wang 等<sup>[22]</sup>研究也得出相同的结论,并且作者还对 16 例正常的前列腺组织进行研究发现,PSCA rs2294008T 的 PSCA mRNA 表达明显低于 PSCA rs2294008C。Wu 等<sup>[23]</sup>发现 rs2294008 与浸润性膀胱癌有着相关性,具体原因仍有待进一步研究证实。近期 Fu 等<sup>[24]</sup>在膀胱癌的 GWAS 研究中发现,除了 SNPrs2294008 与膀胱癌的易感性相关外,SNPrs2978974(尤其是 PSCA rs2978974A)也同样可增加膀胱癌的易感性,这也许和 ELK1 或 ETS 蛋白的缺失有关。然而,在胃癌的研究中也有相似之处,Sakamoto<sup>[19]</sup>研究证明:在胃癌的 GWAS 研究中,PSCArs2294008T 可增加胃癌的患病风险,它的 PSCA mRNA 表达与 PSCA rs2294008C

\* 基金项目:国家自然科学基金地区基金项目(81260375)。 作者简介:解昆(1980~),住院医师,硕士,主要从事泌尿系肿瘤的研究。

△ 通讯作者, Tel:13708400849; E-mail:yyhkmyns@sina.com。

相比明显减少。Zeng 等<sup>[25]</sup>发现:在胃癌研究中,rs2294008 可调节 PSCA 基因的表达,从而影响肿瘤的侵袭和转移。Wang<sup>[26]</sup>发现 PSCA rs2294008 可作为胃癌生存率及临床治疗的指标,尤其是弥漫性胃癌。这也为 PSCA 在膀胱癌 GWAS 研究中是否具有特异性提出了疑问,有待将来进一步研究证实。

### 3 PSCA 基因下游通路的相关研究

关于 PSCA 基因的下游通路的相关研究目前还不是很多,Marra 等<sup>[27]</sup>在膀胱癌的研究中提出 PSCA 表达的下调与 IFN $\alpha/\beta$  信号转导通路激活存在相关性,可能因为 PSCA 是一种 GPI 锚蛋白“脂筏”,IFN $\alpha/\beta$  受体被带入该“脂筏”内与其配体结合后相互作用<sup>[28]</sup>,PSCA 抵消了它在细胞内的外露信号,IFN $\alpha/\beta$  信号转导通路受抑制,使其对抗自然免疫应答。CD59 同属 Ly6 家族,是 PSCA 的同源物质,它在肿瘤细胞中表达,作为免疫调节蛋白,发挥着躲避抗癌免疫应答的作用<sup>[29]</sup>。然而该理论又与 PSCA 基因在膀胱癌作为抑癌基因相矛盾,也许恰恰是 IFN $\alpha/\beta$  受体被带入“脂筏”内与其配体结合后相互作用反而使得 IFN $\alpha/\beta$  信号转导通路被激活而发挥抗癌作用;而 CD59 与 PSCA 基因同源,也许正因为如此 PSCA 基因与 CD59 竞争受体而使得 CD59 识别受到干扰而抑制其抗癌免疫应答的作用。目前,还尚需大量的研究来进一步探索 PSCA 基因的下游信号通路。Moore 等<sup>[30]</sup>通过敲除小鼠的 PSCA 基因,同时给予  $\gamma$  照射 2~6 个月后,发现 PSCA 基因的缺失增加了前列腺癌的转移,但对原发肿瘤的形成没有影响,这也许是因为原发肿瘤形成和肿瘤转移的发展有着不同的步骤,它有别于癌基因的转化功能致使正常细胞恶化,这需要进一步研究 PSCA 的下游调控机制,来寻求它对膀胱癌发生、发展及转移的作用,为今后基因靶向诊断及治疗提供依据。

### 4 结论与展望

综上所述,由于 rs2294008 及其他 SNPs 的变异等原因,使得 PSCA 基因成为膀胱癌的易感基因,尽管 PSCA 基因在肿瘤的研究中究竟发挥抑癌还是致癌的作用目前还存在争议,但众多膀胱癌的研究表明,PSCA 基因抑癌的作用占有主导地位,因此,对 PSCA 基因的研究还需更全面更广泛的进一步展开,可望能为膀胱癌基因诊断及治疗方面提出重要的理论依据并取得突破。

### 参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(1): 69-90.
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1): 10-29.
- [3] Palou J, Algaba F, Vera I, et al. Protein expression patterns of ezrin are predictors of progression in T1G3 bladder tumours treated with nonmaintenance bacillus Calmette-Guerin [J]. *Eur Urol*, 2009, 56(5): 829-836.
- [4] 那彦群, 孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 17-48.
- [5] Lin T, Huang J, Lou J, et al. Micro-RNA-125b suppresses the development of bladder cancer by targeting E2F3 [J]. *Int J Cancer* 2011, 128(8): 1758-1769.
- [6] Lin T, Dong W, Huang J, et al. Micro-RNA-143 as a tumor suppressor for bladder [J]. *J Urol*, 2009, 181(3): 1372-1380.
- [7] Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, et al. A

multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(11): 978-984.

- [8] Garcia-Closas M, Ye Y, Rothman N, et al. A genome-wide association study of bladder cancer identifies a new susceptibility locus within SLC14A1, a urea transporter gene on chromosome 18q12.3 [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(21): 4282-4289.
- [9] Yoshida T, Ono H, Kuchiba A, et al. Genome-wide germline analyses on cancer susceptibility and GeMDBJ database: Gastric cancer as an example [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(7): 1582-1589.
- [10] Ioannidis JP, Castaldi P, Evangelou E. A compendium of genome-wide associations for cancer: critical synopsis and reappraisal [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(12): 846-858.
- [11] Wu X, Hidebrandt MA, Chang DW. Genome-wide association studies of bladder cancer risk: a field synopsis of progress and potential applications [J]. *Cancer Metastasis Rev*. 2009, 28(3-4): 269-280.
- [12] Xiao L, Joo KI, Lim, et al. Dendritic Cell-Directed Vaccination with a Lentivector encoding PSCA for Prostate Cancer in Mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e48866.
- [13] Ono H, Yanaqihara K, Sakamoto H, et al. Prostate stem cell antigen gene is expressed in islets of pancreas [J]. *Anat Cell Biol*, 2012, 45(3): 149-154.
- [14] Zhang T, Chen YN, Wang Z, et al. Effect of PSCA gene polymorphisms on gastric cancer risk and survival prediction: A meta-analysis [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4(1): 158-164.
- [15] Smith C, Lochhead P, Basavaraju U, et al. Lack of association between the rs2294008 polymorphism in the prostate stem cell antigen gene and colorectal neoplasia: a case-control and immunohistochemical study [J]. *BMC Res Notes*, 2012, 5: 371.
- [16] Tang S, Mishra M, Frazier DP, et al. Positive and negative regulation of prostate stem cell antigen expression by Yin Yang 1 in prostate epithelial cell lines [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35570.
- [17] Zhigang Z, Wenlu S. Prostate stem cell antigen (PSCA) mRNA expression in prostatic intraepithelial neoplasia: implications for the development of prostate cancer [J]. *Prostate*, 2007, 67(11): 1143-1151.
- [18] Saeki N, Gu J, Yoshida T, et al. Prostate stem cell antigen: a Jekyll and Hyde molecule [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(14): 3533-3538.
- [19] Sakamoto H, Yoshimura K, Saeki N, et al. Genetic variation in PSCA is associated with susceptibility to diffuse-type gastric cancer [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(6): 730-740.
- [20] Chung CC, Chanock SJ. Current status of genome-wide association studies in cancer [J]. *Hum Genet*, 2011, 130(1): 59-78.
- [21] Wu X, Ye Y, Kiemeny LA, et al. Genetic variation in the prostate stem cell antigen gene PSCA confers suscep-

- tibility to urinary bladder cancer [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(9):991-995.
- [22] Wang S, Tang J, Wang M, et al. Genetic variation in PSCA and bladder cancer susceptibility in a Chinese population [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(4):621-624.
- [23] Wu XR. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(9):713-725.
- [24] Fu YP, Kohaar I, Rothman N, et al. Common genetic variants in the PSCA gene influence gene expression and bladder cancer risk [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(13):4974-4979.
- [25] Zeng Z, Wu X, Chen F, et al. Polymorphisms in Prostate Stem Cell Antigen Gene rs2294008 Increase Gastric Cancer Risk in Chinese [J]. *Mol Carcinog*, 2011, 50(5):353-358.
- [26] Wang M, Bai J, Tan Y, et al. Genetic variant in PSCA predicts survival of diffuse-type gastric cancer in a Chinese population [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(5):1207-1213.
- [27] Marra E, Uva P, Viti V, et al. Growth delay of human bladder cancer cells by Prostate Stem Cell Antigen down-regulation is associated with activation of immune signaling pathways [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:129.
- [28] Claudinon J, Monier MN, Lamaze C. Interfering with interferon receptor sorting and trafficking: impact on signaling [J]. *Biochimie*, 2007, 89(6-7):735-743.
- [29] Hu W, Ge X, You T, et al. Human CD59 Inhibitor Sensitizes Rituximab-Resistant Lymphoma Cells to Complement-Mediated Cytolysis [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(6):2298-2307.
- [30] Moore ML, Teitell MA, Kim Y, et al. Deletion of PSCA increases metastasis of TRAMP-induced prostate tumors without altering primary tumor formation [J]. *Prostate*, 2008, 68(2):139-151.

(收稿日期:2013-04-15 修回日期:2013-05-22)

· 综 述 ·

## 放化疗性口腔黏膜炎评估方法的研究进展

顾艳荃<sup>1,2</sup>, 龚丽俐<sup>1</sup>综述, 胡雁<sup>2△</sup>审校

(1. 南通大学附属医院护理部 226001; 2. 复旦大学护理学院, 上海 220032)

**关键词:** 口炎; 放射疗法; 综述

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.26.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)26-3180-03

放疗和(或)化疗所致口腔黏膜炎(oral mucositis, OM)是指癌症患者口腔黏膜组织对化疗或者放疗的一种炎症反应,特指肿瘤放化疗所诱发的严重口腔黏膜损伤,包括标准剂量化疗、放疗和造血干细胞移植预处理等3种类型所导致的OM,这种炎症反应会导致口腔黏膜变薄、破损<sup>[1]</sup>。OM的发生率高,影响着癌症患者的疾病治疗、身心健康及生活质量。Judith等<sup>[2]</sup>提出护士经常对患者OM情况进行评估有利于尽早采取有效的干预措施,然而如何规范、正确、及时评估放化疗性OM的研究文献较为罕见。评估OM的工具比较多,如何选择和使用这些工具是非常重要的。作者现就目前放化疗所致的OM评估进展综述如下,旨在为临床预防和治疗工作提供借鉴。

### 1 OM评估对肿瘤患者的重要性

头颈部癌症放疗患者中OM的发生率为85%~100%<sup>[3]</sup>。单纯性化疗OM的发生率为15%~40%<sup>[4]</sup>,大剂量化疗患者中其发生率为90%~100%,造血干细胞移植的恶性血液病患者OM的发生率高达90%~100%<sup>[5-6]</sup>。对于癌症放化疗患者来说,并发OM会伴随着一系列痛苦,如口咽部的疼痛、饮食困难和受限、黏膜出血等,影响癌症患者的进食,使患者的营养摄入不能得到保证,甚至影响到疾病的治疗进程。OM本身也会导致感染、脱水、败血症等<sup>[7]</sup>。除此之外,有研究表明放化疗并发OM还会加重患者恐惧、焦虑、抑郁的心理<sup>[2]</sup>。由此可见,OM会加重患者经济负担、降低其生活质量<sup>[4,8-9]</sup>。基于OM的高发病率及严重性对患者疾病治疗及生活质量的影响,

在临床工作中正确评估OM的情况对OM的预防、治疗和护理是非常重要的环节<sup>[2]</sup>。正确评估OM是防治OM的前提条件,不仅可以早期准确鉴别OM的症状和体征,尽早实施个性化干预措施,从而减少如败血症、疼痛、出血等继发性问题,而且可以降低OM的发生率、减轻OM的持续时间,提高放化疗患者的生活质量,降低患者的经济负担<sup>[10]</sup>。

### 2 OM的评估工具

国内外对于癌症放化疗患者OM的评估主要是依据各种量表进行。国外对OM的评估方法除了量表外,也有通过问卷或者患者自评进行评估,但国内的评估几乎都是仅采用评估量表。文献回顾表明使用最多的OM评估量表是世界卫生组织(WHO)OM评估量表,其次为北美放射治疗肿瘤学组织量表(RTOG)<sup>[11-12]</sup>。也有文献指出口腔评估指南(OAG)的使用频率仅次于WHO OM评估量表<sup>[13]</sup>。依据OM评估量表的使用情况,对这3个使用频率较高的评估量表介绍如下。

#### 2.1 OM评估量表

**2.1.1 WHO OM评估量表** WHO评估量表是癌症放化疗患者OM的专用量表。该量表将黏膜炎的严重程度分为5级。0级:口腔黏膜无异常。I级:口腔黏膜有红斑,疼痛。II级:口腔黏膜有红斑,溃疡,可进干食。III级:口腔黏膜有溃疡,仅能进流质。IV级:不能进食<sup>[14]</sup>。由于该量表条目简单,使用方便,所以,在临床上被广泛使用。但是该量表用于经口气管插管、昏迷、婴幼儿等患者时,存在一定的局限性。

**2.1.2 北美放射治疗肿瘤学组织量表(RTOG) RTOG量表**

作者简介:顾艳荃(1969~),主任护师,副教授,博士在读,主要从事临床管理和教学工作。△ 通讯作者, Tel: 13651860058, E-mail: huyan