

- ferred by single-cell sequencing [J]. *Nature*, 2011, 472 (7341):90-94.
- [2] Clark MJ, Homer N, Connor BD, et al. U87MG decoded: the genomic sequence of a cytogenetically aberrant human cancer cell line[J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(1):e1000832
- [3] Xu X, Hou Y, Yin X, et al. Single-cell exome sequencing reveals single-nucleotide mutation characteristics of a kidney tumor[J]. *Cell*, 2012, 148(5):886-895.
- [4] Hou Y, Song L, Zhu P, et al. Single-cell exome sequencing and monoclonal evolution of a JAK2-negative myeloproliferative neoplasm[J]. *Cell*, 2012, 148(5):873-885.
- [5] Ley TJ, Mardis ER, Ding L, et al. DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome [J]. *Nature*, 2008, 456(7218):66-72.
- [6] Tang F, Barbacioru C, Wang Z, et al. mRNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell[J]. *Nat Methods*, 2009, 6(5):377-382.
- [7] Mayer V, Schoen U, Holinski-Feder E, et al. Single cell analysis of mutations in the APC gene[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2009, 26(3):148-156.
- [8] Pleasance ED, Futreal PA, Campbell PJ, et al. A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure[J]. *Nature*, 2010, 463(7278):184-274.
- [9] Hannemann J, Meyer-Staeckling S, Kemming D, et al. Quantitative high-resolution genomic analysis of single cancer cells[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e26362.
- [10] Bass AJ, Lawrence MS, Brace LE, et al. Genomic sequencing of colorectal adenocarcinomas identifies a recurrent VTI1A-TCF7L2 fusion [J]. *Nat Genet*, 2011, 43 (10): 964-968.
- [11] Ehrlich M, Turner J, Gibbs P, et al. Cytosine methylation profiling of cancer cell lines[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(12):4844-4849.
- [12] Pittet MJ, Grimm J, Berger CR, et al. In vivo imaging of T cell delivery to tumors after adoptive transfer therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(30):12457-12461.
- [13] Ding L, Ellis MJ, Li S, et al. Genome remodelling in a basal-like breast cancer metastasis and xenograft [J]. *Nature*, 2010, 464(7291):989-990.
- [14] Liu TJ, Sun BC, Zhao XL, et al. CD133(+1) cells with cancer stem cell characteristics associates with vasculogenic mimicry in triple-negative breast cancer[J]. *Onco-gene*, 2013, 32(5):544-553.
- [15] Felthaus O, Ettl T, Gosau M, et al. Cancer stem cell-like cells from a single cell of oral squamous carcinoma cell lines[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 407(1): 28-33.
- [16] Navin N, Hicks J. Future medical applications of single cell sequencing in cancer[J]. *Genome Med*, 2011, 3(5): 31.
- [17] Gerlinger M, Swanton C. How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine [J]. *Br J Cancer* 2010, 103(8): 1139-1143.
- [18] Merlo LM, Pepper JW, Reid BJ, et al. Cancer as an evolutionary and ecological process[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(12):924-935.
- [19] Cooke SL, Temple J, Macarthur S, et al. Intra-tumour genetic heterogeneity and poor chemoradiotherapy response in cervical cancer[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(2):361-368.
- [20] Cooke SL, Ng CK, Melnyk N, et al. Genomic analysis of genetic heterogeneity and evolution in high-grade serous ovarian carcinoma [J]. *Oncogene*, 2010, 29 (35): 4905-4913.
- [21] Bidard FC, Mathiot C, Delalogue S, et al. Single circulating tumor cell detection and overall survival in nonmetastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(4):729-733.
- [22] Rao C, Bui T, Connelly M, et al. Circulating melanoma cells and survival in metastatic melanoma[J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(3):755-760.

(收稿日期:2014-08-01 修回日期:2014-09-15)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.32.038

## 肺癌和卵巢癌细胞分子表达的差异及其与远处转移的关系

何松原<sup>1,2</sup>综述,雷开键<sup>2△</sup>审校

(1. 川北医学院,四川南充 637000;2. 四川省宜宾市第二人民医院肿瘤科 644000)

关键词:肺肿瘤;卵巢肿瘤;细胞分子表达

中图分类号:R73-37

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)32-4376-04

远处转移是恶性肿瘤患者病情进展的重要步骤,然而各种起源的恶性肿瘤发生远处转移的概率有明显的差异,脑转移严重影响肿瘤病人预后及生活质量。肺癌发生远处转移非常常见,特别是脑转移,占 10%~80%<sup>[1-2]</sup>。而卵巢癌腹腔盆腔转移常见,肺、骨转移相对较少,脑转移极少见。有报道称,卵巢上皮细胞癌(epithelial ovarian cancer, EOC)脑转移发生率为

0.49%~2.50%<sup>[3-5]</sup>。肺癌与卵巢癌脑转移率不同可能是由于两种癌细胞表面结构存在差异所致。近年来,癌细胞表面不同结构及功能的分子被广泛研究,如 nm-23、E-钙黏素(E-cadherin)抑制转移,CD44v6、表皮生长因子受体(EGFR)、整合素  $\alpha v \beta 3$  促进转移。本文对以上 5 种细胞分子在肺癌、卵巢癌中的表达情况及与远处转移的关系作一综述。

### 1 nm-23 在肺癌、卵巢癌中的表达情况及与远处转移的关系

nm-23 基因是一组转移抑制基因,目前研究发现,nm-23-H1 基因与肿瘤转移关系最密切。在多种恶性肿瘤中,均发现 nm-23-H1 基因表达降低与促进肿瘤转移密切相关,包括肺癌、肝癌、卵巢癌、胃癌及结直肠癌等。有学者在体外细胞实验中发现,nm-23-H1 基因抑制肺癌 A549 细胞株的增殖<sup>[6]</sup>。Ayabe 等<sup>[7]</sup>以角蛋白 19 mRNA 阳性作为淋巴结微转移阳性的标准,结果发现 nm-23-H1 mRNA 的阳性表达率在肺癌淋巴结微转移阴性组高于微转移阳性组,推测 nm-23-H1 基因可能抑制肺癌淋巴结的微转移。nm-23 基因抑制转移的机制目前仍不清楚,但既往许多的研究证实其可以抑制肿瘤远处转移。

Porebska 等<sup>[8]</sup>用免疫组织化学方法检测 30 例肺鳞癌标本 nm-23 蛋白的阳性率为 73.0%。血管癌栓可以形成远处转移,研究中发现 nm-23 蛋白的表达与血管癌栓呈负相关。唐小军等<sup>[9]</sup>采用免疫组织化学方法检测 112 例非小细胞肺癌中 nm-23 蛋白的表达率为 53.0%,肺鳞癌与肺腺癌无明显差别。Tomic 等<sup>[10]</sup>用免疫组织化学方法检测 80 例卵巢癌标本 nm-23 蛋白阳性表达为 75.0%。Arik 等<sup>[11]</sup>采用免疫组织化学检测 28 例卵巢浆液性腺癌中 nm-23 蛋白表达率为 67.9%,但 nm-23 蛋白的表达与是否存在癌性腹腔积液无关。比较发现,nm-23 在肺癌中的表达水平相对低于卵巢癌,这可能是肺癌更容易发生远处转移原因。但 nm-23 不是抑制转移的惟一分子,还有其他细胞分子共同起作用。

### 2 CD44v6 在肺癌、卵巢癌中的表达情况及与远处转移的关系

CD44 基因可以编码标准型 CD44 蛋白(即 CD44s),主要表达在造血源性细胞及间质细胞中,也可以编码一组变异型 CD44 蛋白(即 CD44v),主要表达在肿瘤细胞及上皮源性细胞中。现在已发现的 CD44v 有 10 多种,其中 CD44v6 和恶性肿瘤远处转移的关系最为密切。

Miyoshi 等<sup>[12]</sup>用 RT-PCR 法检测 61 例非小细胞肺癌中 CD44v6 的表达率为 59.0%,用免疫组织化学方法检测 30 例非小细胞肺癌 CD44v6 的表达率为 76.7%,正常肺组织中几乎不表达或弱表达。Shi 等<sup>[13]</sup>用 PCR 法检测卵巢癌标本中 CD44v6 mRNA 的表达,复发的卵巢癌标本中 CD44v6 mRNA 的表达水平远远高于原发的卵巢癌。腹腔转移灶表达的 CD44v6 及 CD44v6 mRNA 都高于盆腔转移灶和原发灶。说明 CD44v6 表达越高,癌细胞可能越容易转移,转移的距离越远。卵巢癌的腹盆腔转移与 CD44v6 密切相关。此外,该学者用免疫组织化学方法测得卵巢癌 I、II、III 期(FIGO 分期)CD44v6 阳性表达率分别为 42.12%、83.33%、85.00%。胡雪梅等<sup>[14]</sup>应用免疫组织化学 SP 法检测 35 例卵巢癌中 CD44v6 的阳性表达率为 88.60%。对比以上数据,CD44v6 在卵巢癌和肺癌中的表达未观察到明显不同,这可能是检测方法不同等原因造成的,也可能与病例数较少有关。

### 3 E-cadherin 在肺癌、卵巢癌中的表达情况及与远处转移的关系

E-cadherin 是一种介导细胞与细胞间黏附和维持上皮细胞形态的细胞黏附分子,与肿瘤远处转移关系密切。它可能是通过促进同种细胞间的识别、黏附,使癌细胞不易脱离原发灶,减少癌细胞向远处转移。E-cadherin 的抑制肿瘤转移作用已得到证实。多种癌细胞表现出 E-cadherin 减少,例如乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌等多种肿瘤细胞 E-cadherin 表达明显减少或缺失,发生远处转移的概率明显增加。

有研究发现,在卵巢癌中 E-cadherin 的表达情况随肿瘤的发生、发展而变化<sup>[15-16]</sup>。在卵巢癌早期,高表达的 E-cadherin 可能有促进正常的卵巢上皮细胞向恶性转化的作用;细胞癌变后,E-cadherin 的表达水平又逐渐降低,癌细胞间黏附能力减弱,导致癌细胞脱离原发灶向远处转移;癌细胞到达转移器官后,E-cadherin 的表达水平又逐渐升高。有学者用免疫组化方法测得 50 例非小细胞肺癌标本 E-cadherin 的阳性表达率为 48.0%,与肿瘤分期呈负相关<sup>[17]</sup>。该学者又用 PCR 法检测 50 例非小细胞肺癌标本中有淋巴结转移组 E-cadherin mRNA 水平低于无淋巴结转移组。Zheng 等<sup>[18]</sup>发现,56.8%的非小细胞肺癌组织中的 E-cadherin mRNA 比正常组织减少,主要与 E-cadherin 基因启动序列甲基化有关。国内学者采用免疫组织化学检测 112 例非小细胞肺癌中 E-cadherin 的阳性表达率为 53.1%<sup>[9]</sup>。Faleiro-Rodrigues 等<sup>[19]</sup>检测 104 例卵巢癌标本中 E-cadherin 的阳性表达率高达 93%。Imai 等<sup>[20]</sup>采用免疫组织化学检测 76 例卵巢癌标本中 E-cadherin 的表达率为 74%,且肿瘤分期越晚 E-cadherin 的表达越低。根据上述文献,E-cadherin 在卵巢癌中的表达水平高于肺癌,说明卵巢癌的远处转移能力可能低于肺癌。

### 4 EGFR 在肺癌、卵巢癌中的表达情况及与远处转移的关系

EGFR 与各种生长信号分子结合后可以刺激细胞生长和增殖。已有研究表明,人体许多肿瘤细胞表达的 EGFR 发生异常,包括 EGFR 结构性突变和 EGFR 过表达。EGFR 基因突变通常表现为缺失性突变,Weiss 等<sup>[21]</sup>研究发现 3 例肺鳞癌发生胃肠道转移患者的肿瘤细胞中 EGFR 外显子 19 缺失。Shin 等<sup>[22]</sup>研究发现,EGFR 外显子 19 缺失最常见,占 57.2%。除此之外还存在 21 号外显子 L858R 基因突变和 18 号外显子 G719X 基因突变。正常情况下,每个细胞表达 EGFR 量较恒定,而许多上皮来源的肿瘤,如肺癌、乳腺癌、鼻咽癌、卵巢癌和结直肠癌都存在 EGFR 高表达。EGFR 过表达则促进肿瘤发生远处转移,Lu 等<sup>[23]</sup>发现,在有淋巴结转移的结直肠癌中 EGFR 的表达显著上调,高于无淋巴结转移的结直肠癌,并且与肿瘤分期呈正相关。在既往的体外实验中,研究者发现通过激活食管癌细胞的 EGFR 表达,可以减少细胞间的黏附,可能与促进远处转移有关<sup>[24]</sup>。阻断肺癌细胞株 EGFR 的激活可以上调 E-cadherin 的表达,减少癌细胞远处转移<sup>[25]</sup>。EGFR 促进远处转移的分子机制可能与此有关。

有文献报道,采用 PCR 及免疫组织化学方法检测 132 例恶性卵巢肿瘤中 EGFR 阳性表达率为 62.9%到 78.7%之间。另有相关研究,采用免疫组织化学 SP 法检测 156 例肺癌组织中 EGFR 阳性表达率为 44.8%到 68.8%<sup>[26-29]</sup>。比较以上数据,似乎未发现 EGFR 在肺癌和卵巢癌中的表达明显不同。

### 5 整合素 $\alpha v \beta 3$ 在肺癌、卵巢癌中的表达情况及与远处转移的关系

整合素家族是一类由  $\alpha$  亚单位和  $\beta$  亚单位组成的异二聚体跨膜糖蛋白,其中整合素  $\alpha v \beta 3$  与肿瘤远处转移密切相关,它在正常细胞表达低或检测不到,但在一些肿瘤细胞表达上调。整合素  $\alpha v \beta 3$  促进肿瘤细胞远处转移可能与其增强肿瘤细胞与细胞外基质的黏附能力和影响肿瘤信号传导机制有关。

Jin 等<sup>[30]</sup>用免疫组织化学方法检测 208 例非小细胞肺癌组织中整合素  $\alpha v \beta 3$  的阳性表达率为 76.0%,而 208 例癌旁正常组织中的整合素  $\alpha v \beta 3$  的阳性表达率为 24.0%。有远处转移的非小细胞肺癌组织中整合素  $\alpha v \beta 3$  的阳性表达率高达 90%,而无远处转移的非小细胞肺癌相对较低。胡春燕等<sup>[31]</sup>应用免

疫组织化学检测 52 例非小细胞肺癌整合素  $\alpha v\beta 3$  蛋白的阳性率为 80.8%。采用 PCR 检测整合素  $\alpha v\beta 3$  mRNA 在非小细胞肺癌组织中的阳性率为 92.0%。姜学勤等<sup>[32]</sup>用免疫组织化学法检测 50 例卵巢上皮细胞癌中整合素  $\alpha v\beta 3$  的阳性率为 64.0%，20 例卵巢良性肿瘤组织整合素  $\alpha v\beta 3$  的阳性率为 5.0%，而癌旁正常组织无整合素  $\alpha v\beta 3$  表达。对比以上数据，非小细胞肺癌表达整合素  $\alpha v\beta 3$  似乎高于卵巢癌。

综上所述，恶性肿瘤发生远处转移是多基因、多因子共同作用的结果。从目前较少资料来看，抑制转移的 nm-23、E-cadherin 在卵巢癌的表达似乎高于肺癌；促进转移的整合素  $\alpha v\beta 3$  在卵巢癌的表达似乎低于肺癌；CD44v6 和 EGFR 在肺癌和卵巢癌上的表达未见明显不同。这可能是卵巢癌较少发生远处转移，特别是不易脑转移的机制，可能还有更多的转移相关分子有待进一步研究。

#### 参考文献：

- [1] Barlesi F, Khobta N, Tallet A, et al. Management of brain metastases for lung cancer patients[J]. *Bull Cancer*, 2013, 100(3):303-308.
- [2] Rades D, Dziggel L, Segedin B, et al. A new survival score for patients with brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. *Strahlenther Onkol*, 2013, 189(9):777-781.
- [3] Pectasides D, Pectasides M, Economopoulos T. Brain metastases from epithelial ovarian cancer; a review of the literature[J]. *Oncologist*, 2006, 11(3):252-260.
- [4] Sehoul J, Pietzner K, Harter P, et al. Prognostic role of platinum sensitivity in patients with brain metastases from ovarian cancer; results of a German multicenter study[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(11):2201-2205.
- [5] Pietzner K, Oskay-Oezcelik GE, Khalfaoui K, et al. Brain metastases from epithelial ovarian cancer; overview and optimal management[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(7):2793-2798.
- [6] 刘秋英, 吴志聪, 胡红梅, 等. nm23-H1 基因对人肺腺癌 A549 细胞增殖和侵袭的抑制作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2006, 22(7):1335-1339.
- [7] Ayabe T, Tomita M, Matsuzaki Y, et al. Micrometastasis and expression of nm23 messenger RNA of lymph nodes from lung and the postoperative clinical outcome[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 10(3):152-159.
- [8] Porebska I, Kosacka M, Wyrodek E, et al. Expression of p53, bcl-2 and nm23 proteins in squamous cell lung cancer[J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2009, 77(2):131-137.
- [9] 唐小军, 周清华, 张尚福, 等. nm23、上皮型钙粘素和  $\beta$ -连环素在非小细胞肺癌中的表达及其与转移和预后的关系[J]. *癌症*, 2005, 24(5):616-621.
- [10] Tomic S, Ilic Forko J, Babic D, et al. c-erbB-2, p53, and nm23 proteins as prognostic factors in patients with epithelial ovarian carcinoma[J]. *Croat Med J*, 2003, 44(4):429-434.
- [11] Arik D, Kulacoqlu S. p53, bcl-2, and nm23 expressions in serous ovarian tumors; correlation with the clinical and histopathological parameters [J]. *Turk Patoloji Derg*, 2011, 27(1):38-45.
- [12] Miyoshi T, Kondo K, Hino N, et al. The expression of the CD44 variant exon 6 is associated with lymph node metastasis in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 3(8):1289-1297.
- [13] Shi J, Zhou Z, Di W, et al. Correlation of CD44v6 expression with ovarian cancer progression and recurrence[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13:182.
- [14] 胡雪梅, 郭钰珍. 埃兹蛋白及 CD44v6 参与卵巢癌侵袭转移的机制[J]. *中国妇幼保健*, 2008, 23(15):2124-2126.
- [15] Gallo D, Ferlini C, Scambia G. The epithelial-mesenchymal transition and the estrogen - signaling in ovarian cancer[J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(4):474-481.
- [16] Kuwabara Y, Yamada T, Yamazaki K, et al. Establishment of an ovarian metastasis model and possible involvement of E-cadherin down-regulation in the metastasis [J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(10):1933-1939.
- [17] Shiwu W, Lan Y, Wenqing S, et al. Expression and clinical significance of CD82/KAL1 and E-cadherin in non-small cell lung cancer[J]. *Arch Iran Med*, 2012, 15(11):1707-1712.
- [18] Zheng SY, Hou JY, Zhao J, et al. Clinical outcomes of downregulation of E-cadherin gene expression in non-small cell lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(4):1557-1561.
- [19] Faleiro-Rodrigues C, Macedo-Pinto I, Pereira D, et al. Prognostic value of E-cadherin immunoexpression in patients with primary ovarian carcinomas[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(10):1535-1542.
- [20] Imai T, Horiuchi A, Wang C, et al. Hypoxia attenuates the expression of E-cadherin via up-regulation of SNAIL in ovarian carcinoma cells[J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(4):1437-1447.
- [21] Weiss CJ, Liman AK, Allen J, et al. Squamous cell carcinoma of the lung with metastasis to the GI tract associated with EGFR exon 19 deletion[J]. *Case Rep Med*, 2013, 2013:874836.
- [22] Shin DY, Na II, Kim CH, et al. EGFR mutation and brain metastasis in pulmonary adenocarcinomas[J]. *J Thoracic Oncol*, 2014, 9(2):195-199.
- [23] Lu Y, Jingyan G, Baorong S, et al. Expression of EGFR, Her2 predict lymph node metastasis (LNM)-associated metastasis in colorectal cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2012, 11(5):219-226.
- [24] Shiozaki H, Kadowaki T, Doki Y, et al. Effect of epidermal growth factor on cadherin-mediated adhesion in a human oesophageal cancer cell line[J]. *Br J Cancer*, 1995, 71(2):250-258.
- [25] al Moustafa AE, Alaoui-Jamali M, Paterson J, et al. Expression of P185erbB-2, P160erbB-3, P180erbB-4 and heregulin alpha in human normal bronchial epithelial and lung cancer cell lines[J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(1A):481-486.
- [26] Tomov S, Popovska S, Veselinova T, et al. Immunohisto-

chemical analysis of epidermal growth factor receptors expression in malignant ovarian tumors [J]. *Akush Ginekol*, 2005, 44(2): 42-47.

[27] 张婷婷, 姚玉霜, 张娇, 等. EGFR 及其信号通路分子在上皮性卵巢癌中的表达及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2011, 18(1): 84-88.

[28] 赵俊, 胡向阳. EGFR 和 K-ras 在肺癌中的表达及其临床意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(7): 824-827.

[29] 邓荣辉, 许健斌, 全开明. 非小细胞肺癌组织中 EGFR 与 Ki-67 的表达及意义[J]. *实用肿瘤杂志*, 2012, 27(2): 204-205.

[30] Jin Y, Tong DY, Chen JN, et al. Overexpression of os-

teopontin,  $\alpha\text{v}\beta 3$  and Pim-1 associated with prognostically important clinicopathologic variables in non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e48575.

[31] 胡春燕, 周建华, 邓征浩, 等. ADAM23,  $\alpha\text{v}\beta 3$  在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2010, 24(6): 433-441.

[32] 姜雪勤, 孔繁斗, 董慧玲, 等. 卵巢癌中 OPN、 $\alpha\text{v}\beta 3$  和 VEGF 的表达与侵袭转移的关系[J]. *中国妇幼健康研究*, 2011, 12(4): 428-431.

(收稿日期: 2014-07-15 修回日期: 2014-08-20)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.32.039

## 过氧化物酶 1 在肿瘤中的研究进展

翁宏庆, 蒋立, 唐永永 综述, 唐伟<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

关键词: 过氧化物酶 1; 肿瘤; 研究进展

中图分类号: R691

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)32-4379-03

过氧化物酶(peroxidase, PRX)是一类具有多种生物学功能的抗氧化酶,原核生物和真核生物中广泛存在该过氧化物。在正常生理条件下,通过催化  $\text{H}_2\text{O}_2$  和脂质过氧化物的还原反应,避免细胞受到进一步氧化损伤。哺乳动物的 6 种 PRX 蛋白家族可分为 3 个亚类:PRX1~4 属于典型的 2-Cys Prxs, PRX 5、Prx6 分别属于非典型的 2-Cys Prx 和 1-Cys Prx。虽然他们都能够通过相似的细胞信号途径来平衡细胞内  $\text{H}_2\text{O}_2$  水平,但各自在作用靶点及抗氧化保护机制中存在差别。PRX1 是该家族中细胞分布最为广泛的成员。在细胞内不仅能起到抗氧化和调节  $\text{H}_2\text{O}_2$  介导的信号转导作用,同时还能发挥分子伴侣的功能,参与体内多种生理病理过程。最近,越来越多的研究发现该蛋白在肿瘤的发生、发展以及治疗中起着重要作用。现就 PRX1 在肿瘤中的研究进展作一综述。

### 1 PRX1 蛋白结构、生物特性以及功能

PRX1 蛋白大小约  $23 \times 10^3$ , 由 199 个氨基酸残基组成。该蛋白的空间结构则呈的“三明治”样,一侧为 4 个  $\alpha$  螺旋,中间夹着 7 条  $\beta$  片层,另一侧为 1 个  $\beta$  发卡结构和 2 个  $\alpha$  螺旋构成<sup>[1]</sup>。该蛋白氨基末端含有氧化性的 Cys52 而羧基末端含有还原性的 Cys173,这两个位点的半胱氨酸具有高度保守性,也是与其他 PRX 结构、功能差异的主要原因。在催化过氧化物还原过程中, Cys52 攻击过氧化底物(ROOH),自身则被氧化为半胱氨酸次磺酸(Cys-SOH),然后与另一 PRX1 分子羧基末端的 Cys173 以分子间二硫键连接构成同型二聚体。此时,在硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)、硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TrxR)和 NADPH 电子转运系统的作用下重新被还原,从而,高效地催化过氧化物还原。可见, PRX1 在氧化应激过程中发挥重要作用<sup>[2-3]</sup>。

近期有研究证实,在生物体内 PRX1 不仅以同型二聚体的形式存在,还可以通过二聚体与二聚体之间 Cys83-Cys83 二硫键相连的方式构成一种高分子量复合物的形式存在,常常由 5 个同型二聚体组成十聚体充当分子伴侣的角色<sup>[4]</sup>。PRX1 的氧化还原状态变化则是决定聚合状态上的变化的主要因素<sup>[1]</sup>。当生物体内活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)水平处于较低浓度时, PRX1 主要以二聚体结构形式发挥过氧化物酶的作用来清除过量的 ROS,维持氧化还原的稳态。一旦机体内 ROS 异常增加时, PRX1 被氧化失活,同时迅速发生结构上的改变,转变为高相对分子质量的十聚体结构,进而传递过氧化物信号、稳定关键蛋白复合物、保护蛋白避免降解等,起到分子伴侣的功能<sup>[5-6]</sup>。这种分子结构的多样性,不仅使 PRX1 具有功能的多样性,还使 PRX1 成为细胞信号传导通路中重要的调节因子。

### 2 PRX1 在肿瘤中的研究进展

**2.1 PRX1 促进肿瘤细胞的发生、发展** 雄激素受体(Androgen receptor, AR)为配体依赖的转录因子,属于核受体超家族。该受体在与雄激素结合、入核后激活一系列雄激素相关基因的表达。这其中包括调节前列腺细胞生长周期的基因以及与前列腺肿瘤密切相关的癌基因。因此,在前列腺癌的发生、发展中 AR 信号通路扮演着重要角色<sup>[7]</sup>。Park 等<sup>[8]</sup>发现,在前列腺淋巴结癌(lymph node carcinoma of prostate, LNCap)中 PRX1 呈高水平表达并且 AR 与雄激素反应元件(androgen response elements, ARE)结合明显增多,沉默 PRX1 的表达后 AR 与 ARE 结合量明显减少,因此他们推断 PRX1 有助于 AR 的信号转导并且保证 AR 在低雄激素水平的条件下能够充分表达。Chhipa 等<sup>[9]</sup>研究发现, PRX1 低表达时,即使在较高浓