

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.15.042

ADP 核糖基化因子与消化道肿瘤

逯艳艳^{1,2}综述,陈卫昌^{1△}审校

(1. 苏州大学第一附属医院消化科 215006; 2. 青海省人民医院消化科 810000)

[关键词] ADP 核糖基化因子; 消化道肿瘤; 综述

[中图分类号] R735

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)15-2127-03

二磷酸腺苷-核糖基化作用因子(ADP-ribosylation factor, ARF)是广泛存在于真核生物细胞膜上,属于小 G 蛋白 Ras 家族,是大小约 20×10^3 的 GTP 结合蛋白。1982 年 ARF 首次被发现,并根据它能作为霍乱毒素催化 Gs 蛋白 ADP 核糖基化反应的辅助因子而命名^[1]。目前研究认为,ARF 与高尔基复合体相关,在囊泡运输、磷脂代谢、细胞内吞、肌动蛋白的重排和细胞骨架维持中发挥重要作用,在细胞内物质运输与信号转导过程中具有重要生物学功能,且近年来研究发现其表达异常与多种肿瘤的发生密切相关。

1 ARF 的分类

ARF 是一个多基因家族,是在动植物的演化发展中高度保守的 GTP 激酶,该家族包括 6 个 ARF 蛋白和 11 个 ARF 样蛋白。根据氨基酸相似性分为 3 大类,第 1 类包括 ARF1、ARF2、ARF3,它们之间相似度高达 96% 以上,是高尔基复合体相关性 GTP 酶,作用在细胞分泌途径上,调节囊泡的形成,同时在活化脂类修饰酶中也发挥重要作用^[2]; 第 2 类包括 ARF4、ARF5,二者相似度为 90%,它们的功能尚不清楚,部分研究发现 ARF5 在高尔基转运中发挥重要作用,参与高尔基复合体到内质网逆转运^[3]。第 3 类是 ARF6,氨基酸组成相似度 64%~69%,被认为在调节内体质膜的运输和结构重组中发挥重要作用,参与细胞内吞作用和肌动蛋白的重排^[4-5]。此外,还包含另外一类与 ARF 结构上类似的蛋白(ARF-like protein, ARL),其具有 ATP 酶的活性。

2 ARF 的结构

ARF 的 N 末端有 1 个 α 螺旋,且具有 2 个相同的效应结构域(effector domain regions)Switch 1 和 Switch 2,它们之间有 b2 和 b3 折叠结构连接的 interswitch^[6]。当 α 螺旋上的十四烷基插入细胞膜,ARF 被鸟苷交换因子(GEFs)激活,它将 ARF-GDP 转换为 ARF-GTP,从而活化 ARF。同时,interswitch 区域中 2 个氨基酸残基随之移动,进而实现了 ARF 由非活性构象向活性构象的转换^[7]。活化的 ARF 与内质网膜结合,启动外被蛋白的装配。另外 GTP 酶激活蛋白(GAPs)是 ARF 的负调节子,能识别 ARF-GTP,并诱导 GTP 水解产生 ARF-GDP,使 ARF 功能失活。

3 ARF 的功能

3.1 ADP 核糖基化作用 ARF 是在研究霍乱毒素作用机制时发现的。霍乱毒素具有 ADP-核糖转移酶活性,ARF 蛋白与霍乱毒素均作用于细胞内 G 蛋白的 α 亚基,使其核糖基化。

3.2 参与囊泡合成和细胞内物质运输 ARF 参与高尔基体的生理功能,在细胞中控制高尔基体的囊泡形成,且在早期分泌途径中的泡膜转运中发挥重要作用。ARF 主要参与内体融合、核膜装配、被覆网格蛋白囊泡的形成。ARF 参与网格蛋白

和无网格蛋白两种囊泡被膜的形成,ARF 上的 GTP 被 GAP 水解,使这两种囊泡的被膜和膜分离,进而囊泡和目的细胞器的膜最终融合。从而多种细胞内物质被囊泡在内质网和高尔基复合体之间运输^[8]。

3.3 磷脂酶 D(PLD)被 ARF 激活 PLD 是重要的跨膜信号转导因子,也是某些生长因子的效应物。PLD 有水解磷脂酰胆碱(phosphatidyl-choline, PC)的能力,并将 PC 分解成磷脂酸(phatidic acid, PA)和胆碱(choline),还可以水解磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油等物质。人们发现在体外,ARF 参与了 PLD 的活性被 GTP 激活的过程,PLD 的重要性使得 ARF 蛋白与细胞中许多生命过程密切相关。

3.4 影响细胞运动性和在高尔基体中调节 actin 细胞骨架 ARF 介导黏着斑中柱蛋白的募集,增强 RhoA 诱导的肌动蛋白张力纤维的形成,而后的形成需要 PLD 的活化及其产物 PA 的生成^[9]。黏着斑决定着细胞的运动性,且肌动蛋白张力纤维也与细胞的运动性有关。高尔基体的形状和在细胞内的定位依赖于微管和 actin 细胞骨架^[10]。高尔基体的膜运输与细胞骨架具有密切的联系。在高尔基体膜上,ARF 的激活可以促进血影蛋白(spectrin)和 actin 细胞骨架的组装。

3.5 促进磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸即 PI(4,5)P2 的合成 ARF 直接激活磷脂酰肌醇 4 激酶 B 和磷酸磷脂酰肌醇 5 激酶来增加 PI(4,5)P2 的合成^[11]。ARF 还可通过 PLD 生成 PA 来促进 PI(4,5)P2 的合成。ARF 与 GAP 或 PLD 相互作用都要依赖 PI(4,5)P2,且 PI(4,5)P2 在细胞的信号转导、跨膜运输等方面发挥着重要的作用。

3.6 促进极低密度脂蛋白(VLDL)的合成^[12] ARF 是通过激活 PLD 后间接作用于 VLDL 合成的第 2 步。其作用如何尚无研究可以解释。

4 ARF 与消化道肿瘤的关系

ARF 在人体各组织及肿瘤细胞系中都有表达,消化道肿瘤是世界范围内最常见的恶性肿瘤。人类多种消化道肿瘤的发生、发展、预后等病理指标与 ARF 的相关性较高。

4.1 胃癌 在人胃癌细胞中以及经癌基因转化的细胞中均有 PLD 的活性增高。Min 等^[13] 建立了一个稳定高表达 PLD 的细胞系,接种于裸鼠后可诱发未分化肉瘤。PLD 催化产物 PA 在磷脂酶 A2(phospholipase A2, PLA2)的催化下生成溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)。LPA 涉及肿瘤的各个阶段,包括细胞增殖、凋亡、黏附、迁移、侵袭和血管生成^[14-16]。在胃癌组织中 LPA 能激活 RhoA,并且通过 NET1 介导此过程。LPA 能促进 NTE1 的表达,NET1 作为 RhoA 的鸟嘌呤交换因子(GEF)在胃癌组织中的表达上调,并促进胃癌细胞的迁移和恶性转化^[17-18]。以上均提示 PLD 与胃癌的形成有关。故

ARF 作为 PLD 最主要的活化蛋白很可能通过其导致生长因子信号通路的异常,从而引起胃癌细胞生长失控,并促进胃癌形成。

4.2 食管癌 食管癌发生发展是多个癌基因、抑癌基因参与并积累的复杂过程。PLD 在肿瘤的发生、分化、凋亡及转移等过程中扮演重要的角色,有研究表明,肿瘤细胞基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的分泌与 PLD 的活化有关^[19]。食管癌细胞 MMP-9 的大量分泌是癌细胞具有较强侵袭和转移潜能的重要标志,MMP-9 水平越高,恶性程度越高,预后越差。p53 是肿瘤中最常见的突变基因之一,许多研究表明 p53 突变和高表达在食管癌的发生发展中起重要作用^[20]。PLD 的表达增加可以使野生型 p53 蛋白的稳定性降低而抑制 DNA 损伤诱导的凋亡^[21]。PLD 参与食管癌的形成过程,故 ARF 可能促进食管癌形成。

4.3 肝癌 ARF6 与恶性肿瘤的关系已经成为目前研究的热点。吴晓峰等^[21]采用组织芯片检测发现,肝癌组织中 ARF6 的表达与预后密切相关,ARF6 可作为肝癌预后不良的判断指标。另有研究表明,MMPs 与调节肝癌细胞的生长、肝癌的血管形成、调节肝癌细胞的侵袭和转移密切相关^[22]。LPA 主要通过 Rho 信号转导增强肝癌细胞的体外侵袭转移能力^[23]。

4.4 大肠癌 大肠侧向发育型肿瘤(CLST)可在 3 年内发展为进展期大肠癌。马文敏等^[24]研究显示,ARF1 在 CLST 表达水平较高,提示其可能介导与 CLST 特性有关的生物学功能。PLD 参与肿瘤的形成,而 PLD 活性却依赖 ARF 的调节,CLST 的高恶变也可能与 ARF 上调表达密切相关。另有报道显示,p53、MMP 均与大肠癌发生、发展密切相关,而 p53、MMP 的分泌均与 PLD 活化有关,故考虑 ARF 与大肠癌的形成有关。

4.5 胰腺癌 ARF 激活 PLD,其催化产物 PA 在磷脂酶 A2 的催化下生成 LPA,LPA 能促进基质金属蛋白酶和肿瘤血管生成因子的分泌,与肿瘤的局部侵袭转移有关^[25]。陶晨洁等^[26]研究显示,LPA 通过内皮分化基因受体 Edg/LPA 介导信号转导在人胰腺癌的发生发展中的起重要作用。且近年来许多实验提示基质金属蛋白酶、血管内皮生长因子与胰腺癌发生转移有密切关系。故 ARF 与胰腺癌的发生、发展有关。

综上所述,ARF 在消化道肿瘤形成、发展中发挥了重要作用,如食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌等。并与肿瘤恶性程度、侵袭及预后等有关,如何通过 ARF 全面系统地调控靶基因表达,从而调节消化道肿瘤的生长,还需进一步研究。了解 ARF 在消化道肿瘤中的作用可进一步加深人们对肿瘤发生机制的认识。相信随着对 ARF 研究的深入必将为消化道肿瘤的诊治提供新观点、新方法及新的依据。

参考文献

[1] Weiss O, Holden J, Rulka C, et al. Nucleotide binding and cofactor activities of purified bovine brain and bacterially expressed ADP-ribosylation factor[J]. *J Biol Chem*, 1989, 264(35):21066-21072.

[2] Robinson MS. Adaptable adaptors for coated vesicles[J]. *Trends Cell Biol*, 2004, 14(4):167-174.

[3] Nie Z, Randazzo PA. Arf GAPs and membrane traffic[J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(7):1203-1211.

[4] D' Souza-Schorey C, Chavrier P. Arf proteins: roles in membrane traffic and beyond[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,

2006, 7(5):347-358.

[5] Kahn RA, Cherfils J, Elias M, et al. Nomenclature for the human Arf family of GTP-binding proteins; Arf, ARL, and SAR proteins[J]. *J Cell Biol*, 2006, 172(5):645-650.

[6] Amor JC, Harrison DH, Kahn RA, et al. Structure of the human adp-ribosylation factor 1 complexed with gdp[J]. *Nature*, 1994, 372(657):704-708.

[7] Pasqualato S, Menetrey J, Franco M, et al. The structural Gdp/Gtp cycle of human Arf6[J]. *EMBO Rep*, 2001, 2(3):234-238.

[8] 马文敏. ADP-核糖基化因子 1 的功能及其与肿瘤相关性的研究进展[J]. *医学研究生报*, 2005, 18(6):554-558.

[9] Gommel DU, Meanon AR, Heiss A, et al. Recruitment to Golgi membranes of ADP-ribosylation factor 1 is mediated by the cytoplasmic domain of p23[J]. *EMBOJ*, 2001, 20(23):6751-6560.

[10] Fucini RV, Chen JL, Sharma C, et al. Golgi vesicle proteins are linked to the assembly of an actin complex defined by mAbp[J]. *Mol Biol Cell*, 2002, 13(2):621-631.

[11] Jones DH, Morris JB, Morgan CP, et al. Type I phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase directly interacts with ADP-ribosylation factor 1 and is responsible for phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate synthesis in the golgi compartment[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(18):13962-13966.

[12] Asp L, Clsson C, Boren J, et al. ADP-ribosylation factor 1 and its activation of phospholipase D are important for the assembly of very low density lipoproteins[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(34):26285-26292.

[13] Min DS, Kwon TK, Park W S, et al. Neoplastic transformation and tumorigenesis is associated with overexpression of phospholipase D isozymes in cultured murine fibroblasts[J]. *Carcinogenesis*, 2001, 22(10):1641-1647.

[14] Mills GB, Moolenaar WH. The emerging role of lysophosphatidic acid in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(8):582-591.

[15] Xu Y. Sphingosylphosphorylcholine and lysophosphatidylcholine: G protein-coupled receptors and receptor-mediated signal transduction[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1582(1/3):81-88.

[16] Mills GB, Fang X, Lu Y, et al. Specific keynotes: molecular therapeutics in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 88(1/2):88-92.

[17] Bennett Q, Sadlier D, Doran PP, et al. A functional and transcriptomic analysis of NET1 bioactivity in gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2011(11):50.

[18] Murray D, Horgan G, Macmathuna P, et al. NET 1-mediated RhoA activation facilitates lysophosphatidic acid-induced cell migration and invasion in gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(8):1322-1329.

[19] 王亚雄, 朱玲. 磷脂酶 D 与肿瘤的关系[J]. *国际免疫学杂志*, 2006, 29(2):89-92.

[20] 李超霞, 吴名耀. 食管癌癌基因研究进展[J]. *汕头大学医学院学报*, 2003, 16(4):248-251.

- [21] 吴晓峰,王科,武正山. 组织芯片检测肝细胞肝癌中 ARF6 蛋白的表达及临床意义[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2012,32(12):1696-1699.
- [22] 邱伟,周钢桥,贺福初. 基质金属蛋白酶及其基因多态性与肝癌的发生发展[J]. 医学分子生物学杂志,2007,4(4):324-327.
- [23] 王德胜,窦科峰,李开宗,等. 溶血磷脂酸通过 Rho 信号转导途径增强肝癌细胞的侵袭转移[J]. 中华医学杂志,2006,86(6):399-402.
- [24] 马文敏,姜泊,赖卓胜,等. 大肠侧向发育型肿瘤细胞株 ADP-核糖基化因子 1 的表达及其意义[J]. 癌症,2005,249(6):690-694.
- [25] Xu X, Prestwich GD. Inhibition of tumor growth and angiogenesis by a lysophosphatidic and antagonist in an engineered three dimensional lung cancer xenograft model [J]. Cancer,2010,116(7):1739-1750.
- [26] 陶晨洁,吕广梅,龚涌灵. 内皮分化基因受体介导溶血磷脂酸在人胰腺癌的作用及其机制[J]. 中华胰腺病杂志,2012,12(3):216-218.
- (收稿日期:2014-11-15 修回日期:2015-02-17)
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.15.043

精神心理因素与功能性消化不良的相关性研究进展

杨昌妮 综述,刘纯伦[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院消化内科 400016)

[关键词] 功能性消化不良;精神心理因素;心理干预

[中图分类号] R572

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)15-2129-03

功能性消化不良(functional dyspepsia,FD)是一种最常见的功能性胃肠疾病。欧美发达国家成年人发病率 19%~41%,我国消化不良患者约占普通内科门诊的 10%,占消化内科门诊的 50%^[1]。随着社会经济的快速发展,中国 FD 的发病率呈上升趋势。目前治疗 FD 的常用药物(如抑酸剂、促动力药物)及治疗方法可一定程度上缓解 FD 患者症状,但总的治疗效果不尽人意,其主要原因是 FD 的发病机制尚不完全清楚。越来越多的资料表明:FD 的发生除了与胃肠动力障碍、内脏高敏感性、幽门螺杆菌感染和脑-肠轴等因素有关外,精神心理因素与 FD 的发生、发展密切相关。近年来,精神心理因素与 FD 相关性研究取得了较大的进展,本文就此作一综述。

早在 1880 年“美国心理学之父”William James 和丹麦生理-心理学家 Carl Lange 发现情绪变化与疾病的关系,并提出:自主的情绪反应可诱发躯体的变化,而躯体的这些变化可以反馈到大脑^[2]。1884 年 Stiller 发现 60%~70%的胃不适患者可能存在“神经/心因性消化不良”,并提出“心因性消化不良”概念^[3]。1909 年 Walter 提出“舒适的感觉和内心的平静是正常的消化基础,而不适和心理冲突可能会干扰消化”^[4]。1930 年心理卫生医师开始制订心理卫生量表,对心理情绪作了量化,发现在精神心理疾病的患者中也存在消化不良症状;在之后的几十年中,社会心理学、病理生理学及分子生物学等学科的迅速发展,促进了人们对精神心理因素在疾病发生发展中作用的认识,人们越来越多地关注社会心理因素与躯体疾病之间的相关性^[5]。1977 年 Engel 提出生物-心理-社会医学模式,他强调对疾病的诊断及治疗应从单纯的生物因素扩大到人的社会和心理因素。2002 年世界胃肠病学大会提出“心因性动力病”,从神经胃肠病学角度阐述了身心疾病(焦虑、抑郁、疑病症和应激诱发的疾病等)相关的情感综合征可能引起胃肠动力障碍的理论。2006 年 Rome III FD 诊断标准的发布进一步推动了 FD 的相关研究,并在精神心理因素与 FD 的发病机制相关性及其治疗方面取得了较大进展。

1 精神心理因素与 FD 的发病机制

近年来研究表明,精神心理因素通过自主神经系统、脑-肠轴及神经内分泌系统影响胃肠道感觉及运动功能,导致 FD 相关症状的发生。

1.1 精神心理因素与自主神经系统调节 自主神经系统的平衡不仅在正常消化和胃肠动力的调节中具有重要的作用,也参与胃肠道对精神心理因素刺激的反应。一些间接的证据表明:精神心理因素尤其是心理应激会通过自主神经功能影响胃肠道功能,导致 FD。如抑郁和焦虑使迷走神经张力降低导致胃肠道蠕动减慢。抑郁、恐惧及应激等情绪状态下,胃肠道排空时间显著延长,使患者产生上腹饱胀感等。其机制是:精神心理障碍破坏了大脑边缘系统与下丘脑之间的平衡,导致自主神经功能紊乱,使迷走神经张力及环形肌收缩力降低,胃收缩频率和传导速度减慢,导致胃排空障碍或胃运动减弱。此外,长期过度的精神紧张、劳累等使迷走神经反射性亢进,胃酸分泌增加,导致酸相关症状,如空腹时上腹部不适或疼痛、进食后减轻^[6]。这可能是迷走神经的过度激活增加胃肠的蠕动,促进消化道腺体的分泌,并且对消化道的黏膜病变形成和黏膜保护作用产生影响。这可能是精神心理障碍患者使用抑酸剂后胃肠道不适症状缓解的原因之一。

1.2 精神心理因素与胃感觉高敏感性 近年来的研究结果显示:胃感觉高敏感性消化不良的患者内脏痛觉阈值降低,导致患者产生餐后上腹部饱胀或疼痛、早饱及嗝气等症状。精神心理因素和胃感觉(内脏敏感性)与 FD 的症状密切相关。有报道,FD 中存在胃膨胀高敏感性的患者在西方国家和韩国分别是 34%和 37.5%。Van 等^[7]调查发现:FD 患者中焦虑水平与胃灵敏度阈值和胃高敏感性存在负相关性,性虐待和躯体化分别与胃不适阈值降低和增加有关(即超敏感性和低敏感性)。焦虑和抑郁情绪还可以降低患者内脏痛觉的阈值,使患者对正常的生理运动感知为异常的症状。当躯体化和精神心理因素被控制后,可以缓解 30%的胃不适症状。目前有关中国 FD 患者内