

inhibition of survivin increases sensitivity of head and neck squamous cell carcinoma cell lines to paclitaxel[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2010, 10(7): 660-669.

- [19] Moreno-Galindo C, Hermsen M, Garcia-Pedrero J M, et al. p27 and BCL2 expression predicts response to chemotherapy in head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(2): 128-134.
- [20] Roh JL, Kim EH, Park JY, et al. Inhibition of Glucosylceramide Synthase Sensitizes Head and Neck Cancer to Cisplatin[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(8): 1907-1915.
- [21] Khan Z, Tiwari R P, Khan N, et al. Induction of apoptosis and sensitization of head and neck squamous carcinoma cells to cisplatin by targeting survivin gene expression [J]. *Curr Gene Ther*, 2012, 12(6): 444-453.
- [22] Zhu H, Liu Z, Tang L, et al. Reversal of P-gp and MRP1-mediated multidrug resistance by H6, a gypenoside agly-

con from *Gynostemma pentaphyllum*, in vincristine-resistant human oral cancer (KB/VCR) cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 696(1/3): 43-53.

- [23] Kumar B, Yadav A, Hideg K, et al. A novel curcumin analog (H-4073) enhances the therapeutic efficacy of cisplatin treatment in head and neck cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93208.
- [24] Viet CT, Dang D, Achdjian S, et al. Decitabine rescues cisplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112880.
- [25] Mouawad F, Gros A, Rysman B, et al. The antitumor drug F14512 enhances cisplatin and ionizing radiation effects in head and neck squamous carcinoma cell lines[J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(2): 113-119.

(收稿日期: 2016-02-20 修回日期: 2016-04-08)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.29.041

单核苷酸多态性与膀胱癌遗传易感性的研究进展*

陈玉锦^{1,2} 综述, 王海峰¹, 王剑松^{1△} 审校

(1. 昆明医科大学第二附属医院泌尿外科/云南省泌尿外科研究所 650101;

2. 云南省楚雄州人民医院新区肾脏内科, 云南楚雄 675000)

[关键词] 单核苷酸多态性; 膀胱肿瘤; 遗传易感性

[中图分类号] R737.14

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)29-4150-04

膀胱癌是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤之一, 在全球男性恶性肿瘤中位居第 6 位, 每年全球有新发病例接近 42.98 万例, 不同地区膀胱癌的发病率可相差 10 倍^[1]。在我国, 膀胱癌发病率与病死率均居泌尿系统肿瘤首位, 男性膀胱癌的发病率为 11.41/10 万, 男女发病比例约为 3.3 : 1.0, 发病率呈现逐年增长趋势, 近 10 年间的年均增长率为 4.60%^[2]。膀胱癌的发生、发展是一个多因素参与的、多阶段的复杂过程, 发病机制目前尚不完全清楚。近年来, 随着分子生物学技术的快速发展, 从基因水平上对膀胱癌发病机制的研究取得了很大进展, 多个与膀胱癌发生、发展相关的基因已经被确定。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)通过改变基因结构或表达量来影响基因对机体的调控作用, 是最常见的基因遗传变异。近年来, 全基因组关联研究(genome wide association study, GWAS)的出现, 为与膀胱癌遗传易感性相关的 SNPs 研究提供了强有力的工具。截至目前, 已确认 13 个与欧美人群膀胱癌易感性相关的 SNPs。由此表明, 个体遗传易感性在膀胱癌的发生发展中起着重要作用, SNPs 与膀胱癌遗传易感性之间的关系已成为当今研究热点之一。现就与膀胱癌遗传易感性相关的 SNPs 的研究进展综述如下。

1 微小 RNA(miRNA)靶位点 SNPs

miRNAs 是一类长度为 18~23 个核苷酸、进化上保守的非编码小 RNA 分子, 参与细胞的发育、增殖、分化、凋亡及肿瘤的发生、发展。Luo 等^[3]研究发现, 位于 miRNA-7 靶位点

HOXB5-3'-非翻译区的 SNP(1010A/G) G 基因型是膀胱癌发生、发展的危险因素。徐郑等^[4]利用 Massarray 单核苷酸多态性检测技术分析了 283 例膀胱癌患者和正常对照组的基因多态性, 发现位于 miRNA-196a2 上的 rs11614913 和 miRNA-499 上的 rs3746444 与膀胱癌的发病风险以及肿瘤的分化程度相关。众所周知, miRNAs 是通过与靶基因 3'非翻译区结合引起靶基因 mRNA 降解或翻译抑制, 实现对 mRNA 的调控。当 SNPs 位于成熟 miRNAs 上, 可直接影响 miRNAs 对靶基因的调控作用, 从而在肿瘤的发生、发展中发挥着非常重要的作用。

2 染色体易感区域 SNPs

目前经大规模 GWAS 证实与欧美人群膀胱癌易感性相关的染色体易感区域 SNPs 主要位于染色体 8q24、3q28、22q13.1 非基因区、19q12 上的细胞周期蛋白 E1(CCNE1) 基因及 2q37.1 的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A(UGT1A) 基因家族上。近期, Matsuda 等^[5]对日本人群进行大样本回顾性研究后发现, 15q24 区域 rs11543198 位点与膀胱癌发生风险相关, 且对男性吸烟者影响更大, 与性别、环境因素存在交互作用。另外, 还有一些研究发现某些肿瘤染色体易感区域的单核苷酸多态性改变不仅与一种肿瘤的易感性相关联, 而且能显著改变多种肿瘤的发病风险。如 Li 等^[6]分析了包括食管鳞状细胞癌、胃癌、胰腺癌、肾细胞癌、肺癌、乳腺癌、膀胱癌、前列腺癌在内的 8 个 GWAS 研究中 9p21 的 SNPs, 发现该染色体区域的富含亮氨酸重复序列和免疫球蛋白结构域的 Nogo 受体作用

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81260374, 81460384); 云南省教育厅基金资助项目(2014Z072); 云南省科技厅面上基金资助项目(2015FB196); 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金资助项目(2014FA015, 2014FZ031); 云南省卫生厅内设机构基金资助项目(2014NS081)。作者简介: 陈玉锦(1975-), 副主任医师, 在读博士, 主要从事膀胱肿瘤的基础研究, 以及临床肾脏病诊疗和血液净化治疗学研究。

△ 通讯作者, Tel: 13888256716; E-mail: jiansongwangkm@126.com。

蛋白 2(LINGO₂)内含子区 rs12683422 位点与肾细胞癌和膀胱癌发病风险均相关。

3 肿瘤相关基因 SNPs

3.1 癌基因和抑癌基因 SNPs。

3.1.1 鼠双微体基因 2(murine double minute 2 gene, Mdm2)

Mdm2 是一种在自发肿瘤鼠 Balb/c 3T3 成纤维细胞系中鉴定出来的癌基因,其编码的蛋白质可以和 p53 结合并抑制其功能,与多种恶性肿瘤的肿瘤易感性、分期、疗效和预后相关。Hitzenbichler 等^[7]研究发现, Mdm2 启动子区 309T>G 与膀胱癌的肿瘤侵袭性增加相关,但与性别、肿瘤发生风险、早期发生、肿瘤分级等总体肿瘤风险无相关性。

3.1.2 人源性 Harvey 鼠肉瘤病毒 ras 基因(homo sapiens v-ha-ras Harvey rat sarcoma viral oncogene, H-RAS) H-RAS 是一种编码 p21 的原癌基因, T81C 是该基因的一个 SNP 位点。Pandith 等^[8]研究发现 H-RAS 基因 T81C 多态性与膀胱癌发病风险和肿瘤侵袭性增加有关, TC 型和 CC 型大量出现在高级别和进展型膀胱癌中,且 TC 与 CC 型叠加可明显增加 50 岁以上男性吸烟者膀胱癌的患病风险。

3.1.3 TP53 基因 TP53 是迄今为止人体内发现的最重要的一个抑癌基因。Pandith 等^[9]采用病例对照研究的方法,观察了来自印度人群的 108 例膀胱癌患者和 138 例对照的 TP53 基因密码子 72 多态性(Arg72Pro),结果提示 Arg72Pro 多态性与膀胱癌发病风险有关;但 Pineda 等^[10]对北欧 1 058 例膀胱癌患者和 1 138 例年龄、性别和地域上匹配的对照组的 18 个基因的 185 个 SNP 靶位点进行的研究,结果发现 Arg72Pro 多态性与膀胱癌发病风险无关。上述研究结果的不一致,提示 TP53 基因 Arg72Pro 多态性与膀胱癌的易感性之间可能存在种族差异。

3.1.4 分泌型卷曲相关蛋白 1(secreted frizzled related protein 1, SFRP1)基因 SFRP1 是近年来新发现的抑癌基因,定位于染色体 8p11.2 上。Rogler 等^[11]对 SFRP1 基因 rs3242 位点和 rs921142 位点与膀胱癌发病风险的相关性进行研究,发现早发型膀胱癌(≤45 岁)可能与 rs3242 位点 T 等位基因频率增加有关。

3.2 DNA 修复基因 SNPs DNA 损伤修复是机体防止 DNA 突变和肿瘤发生的重要机制,人类细胞中已知的 4 条主要 DNA 修复途径分别是:核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER),碱基切除修复(base excision repair, BER),双链断裂修复(double strand break repair, DSBR)和错配修复(mismatch repair, MMR)。目前,研究主要集中在 NER 和 BER 两条途径上,认为 DNA 修复基因 SNPs 可能影响 DNA 修复能力,从而改变个体的肿瘤易感性。

3.2.1 NER 途径相关基因 NER 途径主要修复较大的 DNA 损伤,是机体内修复 DNA 损伤的最主要途径,主要涉及的基因有着色性干皮病基因(xeroderma pigmentosum group, XP)和切除修复交叉互补基因 1(excision repair cross-complementing group 1, ERCC1)。XP 是 NER 途径的核心基因,参与 DNA 损伤识别和核苷酸切除修复的启动,影响个体的肿瘤遗传易感性,但不同 XP 对膀胱癌易感性影响不同。Dai 等^[12]对 MEDLINE, EMBASE 和 CBM 进行检索,纳入 32 篇文献共 10 214 病例和 11 302 例对照进行 Meta 分析,结果显示着色性干皮病基因组 C(XPC)的 PAT +/+ 基因型的膀胱癌患病风险明显增加;Corral 等^[13]对来自洛杉矶和上海两个膀胱癌研究中心的 988 例膀胱癌患者和 1 004 例对照者,进行膀胱癌患病风险和 NER 途径相关基因 SNP 关系的研究,发现着色性干

皮病基因组 A(XPA) rs7853179, XPC(rs26077734, rs2228001, rs2279017)均与膀胱癌易感性增加相关,其中 XPA 与吸烟存在交互作用,而 XPC 增加了男性膀胱癌的发病风险。朱成宾等^[14]研究发现 XPC rs2228000 位点 T 等位基因增加膀胱癌发病风险,且与肿瘤分化程度及远端淋巴结转移相关。

3.2.2 BER 途径相关基因 BER 途径主要修复包括离子放射、氧化应激等内、外环境致癌因子所致的小的 DNA 损伤,参与的基因主要有 X 线交叉互补基因 1(X-ray repair cross complementing group 1, XRCC1)、单链选择性单功能尿嘧啶 DNA 糖苷酶(single-strand selective monofunctional uracil-DNA glycosylase, SMUG1)等。Xie 等^[15]对与膀胱癌发生风险相关的 19 个 BER 途径相关基因的 167 个 SNP 位点进行评估,发现其中 10 个 BER 途径相关基因中的 13 个 SNP 位点与膀胱癌发病风险显著相关且具有叠加效应,尤其 SMUG1 基因 rs2029167 位点的纯合子 GG 基因突变型可增加 1.42 倍膀胱癌发病风险。

3.3 致癌物代谢酶基因 SNPs

3.3.1 N-乙酰基转移酶 2(N-acetyltransferase 2, NAT2)基因 外源性致癌物质经肝脏 N-乙酰化被排除体外,此过程主要受 NAT2 调控。NAT2 慢基因可降低肝脏对芳香胺类物质的解毒能力。国内陈亮亮等^[16]对亚洲人群 NAT2 基因多态性与膀胱癌的易感性进行 Meta 分析,结果显示 NAT2 慢基因与膀胱癌易感性相关,但存在种族差异,在中国、日本、韩国及印度人群中 OR 值分别是 1.67、2.19、0.78 和 1.41。

3.3.2 谷胱甘肽 S 转移酶 P1(glutathione S-transferase Pi-1, GSTP1)基因 GSTP1 是谷胱甘肽转移酶超基因家族中 π 家族的成员之一,对芳香胺类物质具有较高降解性,与多种肿瘤的易感性和预后相关。Pandith 等^[17]采用病例对照研究的方法,分析了 180 例膀胱癌患者和来自同一个地区、性别年龄匹配的 210 例非肿瘤对照人群的 GSTP1A>G 基因型的分布情况,结果显示 GSTP1A>G 基因型与膀胱癌总患病风险无关,但携带 AG+GG 等位基因的男性吸烟者膀胱癌易感性增加,提示该基因型与性别、吸烟存在交互作用。

3.4 免疫相关基因 SNPs

3.4.1 细胞毒 T 淋巴细胞抗原 4(CTLA4) CTLA4 是一种潜在的免疫调节因子,通过下调 T 细胞活性,抑制抗肿瘤效应,从而增加肿瘤易感性。Jaiswal 等^[18]在北印度人群中对 CTLA4 单核苷酸多态性+49A/G、CT60A/G 和-318C/T 与膀胱癌的相关性进行研究,结果发现 CTLA4+49A/G 型增加 3.7 倍膀胱癌患病风险,CT60A/G 基因型增加 1.36 倍的膀胱癌患病风险,而 G 等位基因则能明显降低膀胱癌发病风险。

3.4.2 白细胞介素 10(IL-10) IL-10 是促进 Th2 类细胞(调节性 T 细胞的一种)分化的主要细胞因子之一,已证实与多种肿瘤发生、发展,以及对治疗反应不佳或预后不良相关。目前研究发现,IL-10 基因启动子区域-1082G/A 位点单核苷酸多态性与膀胱癌易感性相关,但与膀胱癌的临床分期无关^[19]。

3.4.3 Toll 样受体 2(toll like receptor 2, TLR2) TLR2 作为固有免疫受体家族的重要成员,参与机体免疫系统抵御体内及体外危险因素的攻击,以及癌症、自身免疫及心脑血管等多种疾病的发生和进展。Singh 等^[20]研究了 TLR2 I/D 基因多态性与膀胱癌的关系,发现 ID 型增加了 3 倍膀胱癌患病风险, ID+DD 型增加了 5 倍膀胱癌患病风险。

3.5 其他相关基因 SNPs

3.5.1 前列腺干细胞抗原基因(prostate stem cell antigen, PSCA) PSCA 是位于常染色体 8q24 上的一个肿瘤相关抗

原,目前,多个研究发现 PSCA 基因多态性与膀胱癌发病风险高度相关。继 2009 年通过 GWAS 证实 PSCA 基因 8q24.3 上的 SNP 位点 rs2294008 是膀胱癌的易感基因后,Fu 等^[21]发现位于该位点上游 10 kb 处的 rs2978974 也增加了膀胱癌的易感性,并且与 rs2294008 具有复合交互效应。

3.5.2 生存素基因 又称为 survivin 基因,是近年来被广泛研究的一类凋亡抑制基因,定位于染色体 17q25 上,与膀胱癌、结肠癌、乳腺癌和淋巴瘤等多种肿瘤的发生密切相关,但生存素基因多态性在不同肿瘤中的基因易感性不同。Zhu 等^[22]对生存素基因多态性与多种肿瘤易感性的关系进行了 Meta 分析后发现,生存素基因 rs9904341、rs8073069 和 rs2071214 位点增加了亚洲人群胃癌、结肠直肠癌、膀胱癌等多种肿瘤的易感性;而 rs17878467 位点 T 等位基因可降低亚洲人群膀胱癌的发病风险。

3.5.3 G 蛋白信号调控因子(RGS) RGS 是 G 蛋白介导的信号转导通路的一个重要组成部分,参与多种由 G 蛋白信号调节的细胞功能。Lee 等^[23]分析了 17 个 RGS 基因的 95 个单核苷酸多态性位点与非肌层浸润性膀胱癌总患病风险的关系,发现有 5 个 SNP 位点增加了膀胱癌的患病风险,并且具有叠加效应($OR=4.13$);而 RGS4 基因 rs10759 位点可减少 0.77 倍膀胱癌总患病风险。

3.5.4 β -羟类固醇脱氢酶(3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase, HSD3B) HSD3B2 是类固醇激素合成过程中至关重要的酶,可影响肿瘤的易感性。Andrew 等^[24]对美国新罕布什尔州 563 例膀胱尿路上皮细胞癌病例和 863 例对照者进行病例对照研究,发现 HSD3B2-3'-非翻译区侧翼变异型增加了膀胱癌发病风险,且男性风险($OR=2.13$)高于女性($OR=1.56$),基因-性别交互作用 P 值为 0.048,提示激素调节紊乱可增加膀胱癌的易感性。

3.5.5 Kidd 血型基因(SLC14A1) 该基因位于染色体 18q11~q12 区,编码尿素通道蛋白 B(urea transporter B, UT-B),对维持肾髓质的尿素浓度梯度和肾脏浓缩尿素的能力具有重要意义。有研究发现,位于 SLC14A 基因内含子 3 上的 SNP 位点 SLC14A1C/T rs17674580 可通过对尿液中尿素浓度的影响来间接增加膀胱癌易感性^[25]。

4 展 望

综上所述,单核苷酸多态性有助于从分子水平解释不同种族、群体和个体对膀胱癌易感性的差异,有利于分析肿瘤易感性发生的病因及分子机制。目前在大规模人群中验证的与膀胱癌发病风险相关的 SNP 位点多与 TP63、PSCA、成纤维细胞生长因子受体 3(FGFR3)、NAT2、载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽样蛋白 3A(APOBEC3A)和 UGT1A 等基因紧邻,OR 值大多低于 1.5,不能完全解释膀胱癌的遗传风险,提示更多的 OR 值小于 1.1 的 SNP 位点间的联合作用与肿瘤发生、发展及预后显著相关,且可存在明显的环境-基因、基因-基因交互作用。因此,随着 SNP 高通量筛选技术的发展,高密度、高分辨率的 SNP 图谱的成功绘制,除了不断发现新的膀胱癌易感基因外,进一步研究不同种族和群体的膀胱癌易感性以及基因与基因、基因与环境交互作用也非常重要,最终为膀胱癌的早期筛查、治疗效果及预后的预测提供新的分子标记物,为肿瘤的靶向治疗提供新思路。

参考文献

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.

[2] 韩苏军,张思维,陈万青,等.中国膀胱癌发病现状及流行趋势分析[J].癌症进展,2013,11(1):89-95.

[3] Luo J, Cai Q, Wang W, et al. A microRNA-7 binding site polymorphism in HOXB5 leads to differential gene expression in bladder cancer[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e40127.

[4] 徐郑, 窦全亮, 贾瑞鹏, 等. miRNA-196a2 及 miRNA-499 基因多态性与膀胱癌的相关性研究[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(3): 286-289.

[5] Matsuda K, Takahashi A, Middlebrooks CD, et al. Genome-wide association study identified SNP on 15q24 associated with bladder cancer risk in Japanese population[J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(4): 1177-1184.

[6] Li WQ, Pfeiffer RM, Hyland PL, et al. Genetic polymorphisms in the 9p21 region associated with risk of multiple cancers[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(12): 2698-2705.

[7] Hitzenbichler F, Stoehr CG, Rogenhofer M, et al. Mdm2 SNP309 G-variant is associated with invasive growth of human urinary bladder cancer[J]. Pathobiology, 2014, 81(2): 53-59.

[8] Pandith AA, Shah ZA, Khan NP, et al. HRAS T81C polymorphism modulates risk of urinary bladder cancer and predicts advanced tumors in ethnic Kashmiri population[J]. Urol Oncol, 2013, 31(4): 487-492.

[9] Pandith AA, Shah ZA, Khan NP, et al. Role of TP53 Arg72Pro polymorphism in urinary bladder cancer predisposition and predictive impact of proline related genotype in advanced tumors in an ethnic Kashmiri population[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2010, 203(2): 263-268.

[10] Pineda S, Milne RL, Calle ML, et al. Genetic variation in the TP53 pathway and bladder cancer risk: a comprehensive analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e89952.

[11] Rogler A, Hoja S, Socher E, et al. Role of two single nucleotide polymorphisms in secreted frizzled related protein 1 and bladder cancer risk[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(10): 1984-1998.

[12] Dai QS, Hua RX, Zhang R, et al. Poly (AT) deletion/insertion polymorphism of the XPC gene contributes to urinary system cancer susceptibility: a meta-analysis[J]. Gene, 2013, 528(2): 335-342.

[13] Corral R, Lewinger JP, Van Den Berg D, et al. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai[J]. Int J Cancer, 2014, 135(2): 335-347.

[14] 朱成宾, 邓齐文, 徐郑, 等. XPC, XPD, XPG 基因多态与膀胱癌及其病理参数的相关性研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2014, 34(10): 1355-1359, 1370.

[15] Xie H, Gong Y, Dai J, et al. Genetic variations in base excision repair pathway and risk of bladder cancer: a case-control study in the United States[J]. Mol Carcinog, 2015, 54(1): 50-57.

[16] 陈亮亮, 胡文豪, 刘魁, 等. N-乙酰基转移酶 2 基因多态性与膀胱癌的易感性在亚洲人群中的 Meta 分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2014, 29(2): 118-124.

[17] Pandith AA, Lateef A, Shah Nawaz S, et al. GSTP1 gene

- Ile105Val polymorphism causes an elevated risk for bladder carcinogenesis in smokers[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(11):6375-6378.
- [18] Jaiswal PK, Singh V, Mittal RD. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA4) gene polymorphism with bladder cancer risk in North Indian population[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(2):799-807.
- [19] 陈占国,何杰,周武,等. 白细胞介素 10-1082G/A 位点单核苷酸多态性与膀胱癌的相关性[J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(07):32-36.
- [20] Singh V, Srivastava N, Kapoor R, et al. Single-nucleotide polymorphisms in genes encoding toll-like receptor -2, -3, -4, and -9 in a case-control study with bladder cancer susceptibility in a North Indian population[J]. *Arch Med Res*, 2013, 44(1):54-61.
- [21] 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.
- [22] Zhu Y, Li Y, Zhu S, et al. Association of survivin polymorphisms with tumor susceptibility: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e74778.
- [23] Lee EK, Ye Y, Kamat AM, et al. Genetic variations in regulator of G-protein signaling (RGS) confer risk of bladder cancer[J]. *Cancer*, 2013, 119(9):1643-1651.
- [24] Andrew AS, Hu T, Gu J, et al. HSD3B and gene-gene interactions in a pathway-based analysis of genetic susceptibility to bladder cancer [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e51301.
- [25] Singh V, Jaiswal PK, Mittal RD. Replicative study of GWAS TP63C/T, TERTC/T, and SLC14A1C/T with susceptibility to bladder cancer in North Indians[J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(8):1209-1214.
- (收稿日期:2016-02-21 修回日期:2016-04-09)
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.29.042

周细胞在血管生成及抗肿瘤治疗中的价值*

陈卓¹综述,许新华^{2△}审校

(1. 三峡大学第一临床医学院肿瘤科,湖北宜昌 443003; 2. 三峡大学肿瘤研究所\宜昌市中心人民医院肿瘤科 443003)

[关键词] 周细胞;肿瘤;血管生成

[中图分类号] R730.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)29-4153-03

周细胞广泛分布于全身毛细血管和微血管管壁,紧贴于血管内皮细胞外。周细胞与血管平滑肌细胞相延续,与内皮细胞一起构成成熟的血管结构。同时,周细胞还参与血管的新生,研究发现周细胞在维护血管稳定、协调内皮细胞功能、调节血管直径及血流量、合成并释放基底膜和细胞外基质的结构物质、调节免疫活动等多种生理活动中发挥重要作用,周细胞及其相关信号将是抗血管治疗的重要靶点^[1]。现将周细胞在血管生成及抗肿瘤治疗中的作用综述如下。

1 周细胞募集的信号调节

在血管生成过程中,由内皮细胞形成的新血管腔需要募集周细胞和平滑肌细胞从而为血管提供一个理化环境的支持。周细胞对血管的成熟稳定起着至关重要的作用,但是许多因素可影响周细胞的募集与覆盖。已有研究显示,下列信号分子或通路在周细胞募集过程中发挥着重要作用。

1.1 血小板衍生生长因子(PDGF)/PDGFR- β PDGF/PDGFR- β 是一种参与调节细胞扩散、迁移、生存及 VEGF 表达的重要信号分子,在周细胞募集中发挥着不可替代的作用。研究证实,PDGF 或 PDGFR- β 表达的缺乏可致血管外周细胞的缺失^[2]。PDGF 常常由活化的血管内皮细胞释放,PDGF 可与周细胞上的 PDGFR- β 结合继而诱导周细胞的增殖和迁移^[3]。然而,PDGF/PDGFR- β 调节周细胞募集的具体机制仍不十分明确。Hamdan 等^[4]发现肿瘤诱导的 PDGF-BB 可诱发内皮细胞

SDF-1 α 的表达,而 SDF-1 α 参与周细胞的迁移和分化,进一步研究发现,SDF-1 α /趋化因子 CXC 亚家族受体(CXCR)4 信号对 PDGF-BB 诱导的周细胞募集有促进作用。肿瘤细胞分泌的 PDGF-B 也可通过 NRP-1 信号加强间充质干细胞-周细胞转换及细胞募集^[5]。

1.2 血管生成素(Ang)-1、Ang-2 及其受体 Tie2 Ang-1 作为重要的血管调控因子,可由血管平滑肌细胞和周细胞产生。Ang-1 可绑定于 Tie2 受体,而 Tie2 可在血管内皮表达,通过 Ang-1/Tie2 信号参与维护新生血管的成熟和稳定。研究发现 Ang-1 可促进一些内皮细胞依赖的生长因子的释放,如转化生长因子 β (TGF- β)、PDGF-B 从而参与周细胞的募集^[6]。同时,作为调节周细胞运动性的调控因子,肝细胞生长因子(HGF)被发现可通过 Ang-1/Tie2 信号上调其表达进而调节周细胞的运动^[7]。Ang-1/Tie2 可作为周细胞募集的重要辅助信号。此外,内皮细胞可产生 Ang-2,它通过竞争性结合 Tie2 拮抗 Ang-1 的作用。研究证实 Ang-2/Tie2 可诱导内皮细胞与周细胞之间的连接疏松,降低周细胞的覆盖^[8]。

1.3 TGF- β TGF- β 是血管发展中不可缺少的调控因子,TGF- β 活性的缺失将导致血管系统的异常,包括周细胞覆盖的缺乏、血管的扭曲和血管易出血。研究发现 TGF- β 的释放与周细胞标记分子肌动蛋白 α (α -SMA)的表达密切相关, α -SMA 与 NG2/desmin 表达转换的调控依赖于 TGF- β 的水平^[9]。

* 基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2011CDB330,2014CFB312);湖北省卫生厅科研基金资助项目(JX4B52)。 作者简介:陈卓(1989-),在读硕士,主要从事鼻咽肿瘤基础与临床研究。 △ 通讯作者, Tel:(0717)6487360;E-mail: xuxinhua@medmail.com.cn。