

- [19] 金英顺,洪英礼,崔镇花,等. 血管紧张素及其受体在慢性环孢素 A 肾毒性大鼠肾组织中的表达[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(12): 1286-1290.
- [20] Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(4): 504-516.
- [21] Li LC, Gao J, Li J. Emerging role of HMGB1 in fibrotic diseases[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(12): 2331-2339.
- [22] Ge WS, Wu JX, Fan JG, et al. Inhibition of high-mobility group box 1 expression by siRNA in rat hepatic stellate cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(36): 4090-4098.
- [23] Tu CT, Yao QY, Xu BL, et al. Protective effects of curcumin against hepatic fibrosis induced by Carbon tetrachloride; modulation of high-mobility group box 1, Toll-like receptor 4 and 2 expression[J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(9): 3343-3351.
- [24] Wang FP, Li L, Li J, et al. High mobility group Box-1 promotes the proliferation and migration of hepatic stellate cells via TLR4-Dependent signal pathways of PI3K/Akt and JNK[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64373.
- [25] Zhang Z, Lin CZ, Friedman SL, et al. High mobility group BOX1 activates toll-like receptor 4 signaling in hepatic stellate cells[J]. *Hepatology*, 2010, 52(4S): 1265A.
- [26] Seki E, Park E, Fujimoto J. toll-like receptor signaling in liver regeneration, fibrosis and carcinogenesis[J]. *Hepatology Res*, 2011, 41(7): 597-610.
- [27] Roh YS, Seki E. Toll-like receptors in alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(Suppl 1): 38-42.
- [28] Guicciardi ME, Gores GJ. Apoptosis as a mechanism for liver disease progression[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(4): 402-410.
- [29] Watanabe A, Hashmi A, Gomes DA, et al. Apoptotic hep-
- atocyte DNA inhibits hepatic stellate cell chemotaxis via toll-like receptor 9[J]. *Hepatology*, 2007, 46(5): 1509-1518.
- [30] Göbele E, Mühlbauer M, Dorn C, et al. Role of TLR9 in hepatic stellate cells and experimental liver fibrosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 376(2): 271-276.
- [31] Miura K, Kodama Y, Inokuchi S, et al. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1beta in mice[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(1): 323-334.
- [32] Muhanna N, Abu Tair L, Doron S, et al. Amelioration of hepatic fibrosis by NK cell activation[J]. *Gut*, 2011, 60(1): 90-98.
- [33] Abu-Tair L, Axelrod JH, Doron S, et al. Natural killer Cell-Dependent Anti-Fibrotic pathway in liver injury via Toll-Like receptor-9[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82571.
- [34] Hartmann P, Haimerl M, Mazagova M, et al. Toll-like receptor 2-mediated intestinal injury and enteric tumor necrosis factor receptor I contribute to liver fibrosis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5): 1330-1340.
- [35] Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis[J]. *Nat Med*, 2007, 13(11): 1324-1332.
- [36] Radaeva S, Sun R, Jaruga B, et al. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(2): 435-452.
- [37] Jeong WI, Park O, Suh YG, et al. Suppression of innate immunity (natural killer cell/interferon- γ) in the advanced stages of liver fibrosis in mice[J]. *Hepatology*, 2011, 53(4): 1342-1351.

(收稿日期: 2017-02-22 修回日期: 2017-04-17)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.20.042

DEC1 在肿瘤中的研究进展

王曼华¹综述, 徐 峰²审校

(1. 河南广播电视大学农医学院 450008; 2. 郑州大学第一附属医院消化内科 450052)

[关键词] 分化型胚胎软骨发育基因 1; 肿瘤; 表达

[中图分类号] R730.231

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)20-2856-03

分化型胚胎软骨发育基因 1(Differentiated embryo-ehondrocyte expressed gene 1, DEC1) 又称 Stra13、Bhlhb2、Sharp2 和 Bhlhe40。DEC1 蛋白具有碱性螺旋-环-螺旋(bHLH) 结构域, 属于 bHLH 类转录因子家族成员。DEC1 在人体大多数器官组织中均有不同程度的表达, 在机体各种生理功能中发挥重要作用, 参与细胞分化、细胞周期与昼夜节律调节、缺氧、应激反应等过程^[1-3]。近年来研究发现 DEC1 在很多肿瘤如肺癌、食管癌、胃癌、肝癌等均存在异常表达, 与肿瘤生长与凋亡调控因子有关, 可能参与了肿瘤的发生、发展。本文现对 DEC1 与各类型肿瘤关系的新近研究进展综述如下。

1 肺 癌

Liu 等^[4]通过免疫组织化学法检测 118 例非小细胞肺癌组织中 DEC1 的表达情况, 发现 DEC1 在肺癌组织中表达下调。唐娜等^[5]通过免疫组织化学法对 134 例非小细胞肺癌组织中 DEC1 和 cyclin D1 的表达情况进行检测, 发现 DEC1 在肺癌细胞核中阳性表达率明显低于癌旁正常组织细胞核阳性表达率, 且 DEC1 表达下调或缺失和肿瘤细胞低分化及高 TNM 分期有关, 其表达与 cyclin D1 表达呈负相关。赵思文等^[6]通过 siRNA 敲除肺癌细胞系 A549 内源性 DEC1 的表达, 发现 cyclin D1 表达上调, 肿瘤增殖能力明显增强。同时, 对肺

癌细胞系 BE1 转入 DEC1 过表达质粒上调 DEC1 表达水平,发现 cyclin D1 表达下调,肿瘤增殖能力明显降低。由此推测,DEC1 在肺癌细胞系 A549 和 BE1 中可能通过负向调控细胞周期蛋白 cyclin D1,从而抑制肿瘤细胞增殖。以上研究表明,DEC1 在肺癌细胞中表达下调,可能与肺癌细胞分化程度和增殖能力有关。

2 食管癌

Xu 等^[7]对 241 例食管癌患者的癌灶及周围组织进行免疫组化分析发现,上皮内瘤变细胞中的 DEC1 表达明显增加,而食管癌细胞中的 DEC1 表达则显著下降;体外培养发现,DEC1 过表达可诱导细胞衰老,并抑制 EC9706 细胞系的生长和增殖;5 例食管癌患者的组织标本免疫组化结果显示,DEC1 在衰老细胞中表达更为明显;DEC1 的表达水平与食管癌患者的术后生存率呈正相关,与年龄、肿瘤浸润深度、淋巴结转移情况及 pTNM 分期也有相关性,提示在食管癌前病变组织中过度表达的 DEC1 可通过诱导细胞衰老抑制肿瘤发展,是一种保护机制。DEC1 可能是食管癌患者的潜在预后指标之一。杨纯平等^[8]将已构建好的 DEC1 真核过表达质粒转染至食管癌 ECA109 细胞中发现,过表达 DEC1 基因的食管癌 ECA109 细胞的生长克隆及迁移能力明显下降。Seino 等^[9]对顺铂治疗后的食管癌细胞 TE-5 和 TE-10 中 DEC1 的作用机制研究发现,DEC1 在顺铂治疗后的 TE-5 细胞中表达降低,在 TE-10 细胞中表达上调,经 siRNA 敲除 DEC1 的 TE-10 细胞多聚 ADP-核糖聚合酶水平降低,DEC1 过表达则可促进多聚 ADP-核糖聚合酶水平的升高。这些结果提示 DEC1 对分化良好的 TE-10 细胞具有促凋亡作用。

3 胃癌

Zheng 等^[10]研究发现,与正常组织相比,胃癌组织中 DEC1 mRNA 及 DEC1 蛋白表达均有明显增加,胃癌组织中 DEC1 蛋白表达随肿瘤恶性程度的增加而增加,该结果提示 DEC1 表达与胃癌细胞分化程度有相关性,DEC1 可能在胃癌的发生和进展过程中发挥重要作用。胡瑞等^[11]将胃癌 BGC823 细胞分别在常氧和缺氧环境中培养,发现缺氧条件下 HIF-1 α 和 DEC1 的 mRNA 及蛋白表达水平均明显上升,且升高幅度和趋势一致,呈正相关,推测胃癌中 DEC1 高表达可能与肿瘤的低氧状态相关。

4 肝癌

Shi 等^[12]研究发现,DEC1 在正常肝细胞胞质中呈弥散性阳性表达,并伴有细胞核中不同程度的阳性表达;DEC1 在完整肝小叶的中央静脉周围的肝细胞胞质中呈颗粒性表达,远离中央静脉则这种特征性表达逐渐变弱,在汇管区周围的肝细胞胞质中无该特征性表达。DEC1 不同的表达模式可能和肝小叶特殊的解剖结构以及血供有关;中央静脉周围的特殊环境(如缺氧、低养分和高酸度)可能影响了 DEC1 的表达状态,最终致颗粒性表达;DEC1 弥散性阳性表达可能为非缺氧依赖性的。此外,血管内皮细胞和胆管上皮细胞胞质和胞核中 DEC1 均有不同程度的阳性表达。癌旁正常组织中 DEC1 胞核阳性表达率(27.0%)显著较肝癌组织(57.1%)降低($P=0.001$);正常肝细胞中 DEC1 胞核阳性表达率显著高于癌旁正常组织。癌旁组织中 DEC1 这种低表达状态可能与肿瘤压迫和肝细胞对肿瘤细胞的反应性有关系。高分化肝癌组织中 DEC1 胞核阳性表达率(94.4%)高于中分化(42.4%)和低分化(41.7%)肝癌组织,DEC1 表达水平与肝癌细胞分化程度呈正相关($r=0.376, P=0.024$)。Peng 等^[13]研究发现在人肝癌细胞系 HepG2 中,8-甲氧基补骨脂素(8-methoxypsoralen, 8-MOP)可抑制 DEC1 的表达,而 DEC1 的过表达可以拮抗 8-MOP 的促

凋亡作用,由此推测人肝癌细胞系 HepG2 中 DEC1 低表达可能参与了 8-MOP 诱导的细胞凋亡过程,DEC1 具有抗细胞凋亡作用。Ma 等^[14]研究发现与正常肝细胞相比,肝癌组织中 DEC1 的 mRNA 及蛋白表达均上调,且 HIF-1 α 和 DEC1 表达呈正相关,HIF-1 α 受到抑制可导致 DEC1 水平的明显下降,这提示在肝癌细胞中缺氧诱导的 DEC1 高表达可能与 HIF-1 α 的上调有关,抑制 HIF-1 α 和 DEC1 的表达可能是临床治疗肝癌的新方向。

5 胰腺癌

Wang 等^[15]研究发现,缺氧及血清饥饿法处理胰腺癌细胞株可强烈诱导 DEC1 mRNA 及蛋白的表达,RNAi 沉默的 DEC1 对肿瘤细胞的生长和侵袭无显著影响,但可通过减少凋亡基因 caspase-3 的降解来增加对吉西他滨的凋亡抵抗,且细胞核 DEC1 染色强阳性患者的中位生存期明显高于染色弱/无者,多因素分析显示 DEC1 是否染色是一个独立的预后因素。因此,缺氧诱导的 DEC1 表达是一个新型独立的胰腺癌预后标志物,且表明对吉西他滨的化疗敏感性增加。王维斌等^[16]研究发现胰腺癌细胞 DEC1 表达沉默后,细胞迁徙明显加快,发生凋亡的细胞数显著增加,且 E-cadherin 的表达显著降低,提示 DEC1 与人胰腺癌细胞的迁徙、细胞凋亡及上皮细胞向间皮细胞的转变密切相关。刘洋等^[17]发现胰腺管状腺癌中 DEC1 的表达明显高于正常胰腺组织,且 DEC1 表达与淋巴结转移、TNM 分期及 HIF-1 α 的表达呈负相关,在高 TNM 分期的胰腺管状腺癌中 DEC1 表达缺失与不良预后相关。

6 乳腺癌

Wu 等^[18]发现经过紫杉醇治疗的 MCF-7 乳腺癌细胞株中 DEC1 及 DEC2 表达均增加,免疫荧光染色结果显示经紫杉醇治疗后,细胞核中的 DEC1 水平增加,细胞核及细胞质中的 DEC2 水平均增加。这些结果提示,对于经紫杉醇处理的乳腺癌细胞 MCF-7,DEC1 具有促凋亡作用,而 DEC2 具有抗凋亡作用。Liu 等^[19]发现 DEC1 表达水平与乳腺癌恶性程度及侵袭性有关,DEC1 在乳腺浸润性导管癌中表达增加,且与肿瘤分级呈正相关,与 claudin-1 水平呈负相关;在 MCF-7 和 MDA-MB-231 乳腺癌细胞株中,若敲除 DEC1 基因,claudin-1 mRNA 转录及蛋白表达均明显升高,且细胞的侵袭能力降低。由此推测,过度表达的 DEC1 可能通过降低 claudin-1 表达使乳腺癌细胞的侵袭性增加。吴雪琼等^[20]发现 DEC1 在乳腺癌中的表达明显上调,并与乳腺癌的高分级相关。由此可见,DEC1 可能成为乳腺癌诊断的免疫标记物,并有可能成为潜在的治疗靶点。Bi 等^[21]发现在乳腺癌细胞 MCF-7 和 T47D 中,DEC1 可通过抑制乳腺癌细胞的独立转录活性来抑制细胞周期进程,还可调节细胞周期蛋白 Cyclin E 水平从而影响细胞周期,在小鼠异种移植模型中发现 DEC1 可延长 S 期,抑制乳腺癌细胞的生长。

7 其他

You 等^[22]采用 real-time PCR 技术检测 56 例原发性口腔鳞癌和 20 例正常口腔黏膜组织中 DEC1 的表达水平,发现口腔鳞癌组织中 DEC1 的表达水平明显高于正常口腔黏膜组织,1 年内复发的口腔鳞癌组织中 DEC1 表达水平最高,3 年未复发的口腔鳞癌组织中 DEC1 表达水平最低。由此可见,DEC1 表达与口腔鳞癌的发生有关,DEC1 表达水平与口腔鳞癌预后呈负相关。李晓明^[23]研究发现 DEC1 在脑胶质瘤患者中高表达,其高表达不但与预后不良显著相关,而且能够提示患者对替莫唑胺化疗的反应性。在接受替莫唑胺化疗的高级别脑胶质瘤患者中,DEC1 高表达的无进展生存期和总生存期均显著低于 DEC1 低表达。同时,体外及体内的研究中对脑胶质瘤

胞凋亡的检测结果表明 DEC1 高表达能够显著抑制烷化剂替莫唑胺诱导的肿瘤细胞凋亡。Asanoma 等^[24]发现,DEC1 可通过抑制 EMT 过程达到抑制子宫内癌肿瘤细胞的侵袭。DEC1 在口腔鳞癌^[25]、脑胶质瘤、子宫内癌均存在表达异常,可能是潜在的肿瘤标志物。

8 小 结

DEC1 为 bHLH 类转录调控因子,近年来研究发现其与肿瘤的发生、发展密切相关。目前研究已发现,DEC1 在肺癌、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、乳腺癌等多种肿瘤组织中均存在异常表达,可能参与调控肿瘤生长和凋亡因子如 HIF-1 α 等的表达,与肿瘤分化程度、TNM 分期及淋巴结转移等具有相关性,并可在一定程度上反映肿瘤患者的预后。然而,DEC1 的表达调控机制及其在肿瘤发生、发展中的具体作用机制还未阐明,有待更深入的研究证实。期望关于 DEC1 与肿瘤关系的进一步研究能为肿瘤的预防、诊断及治疗提供新的参考价值。

参考文献

- [1] Bhawal UK, Sato F, Arakawa Y, et al. Basic helix-loop-helix transcription factor DEC1 negatively regulates cyclin D1[J]. *J Pathol*, 2011, 224(3): 420-429.
- [2] Kato Y, Kawamoto T, Fujimoto K, et al. DEC1/STRA13/SHARP2 and DEC2/SHARP1 coordinate physiological processes, including circadian rhythms in response to environmental stimuli[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2014, 110: 339-372.
- [3] Miyazaki K, Miyazaki M, Guo Y, et al. The role of the basic Helix-Loop-Helix transcription factor Dec1 in the regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2010, 185(12): 7330-7339.
- [4] Liu Y, Wang L, Lin XY, et al. The transcription factor DEC1(BHLHE40/STRA13/SHARP-2) is negatively associated with TNM stage in non-small-cell lung cancer and inhibits the proliferation through cyclin D1 in A549 and BE1 cells[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(3): 1641-1650.
- [5] 唐娜, 范倩岩, 马骥, 等. 非小细胞肺癌中 DEC1 与 cyclin D1 的表达及其临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(2): 306-309.
- [6] 赵思文, 吴雪琼, 范倩岩, 等. DEC1 通过调控 cyclinD1 抑制肺癌细胞系 A549 和 BE1 的增殖[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(11): 2515-2518.
- [7] Xu Q, Ma P, Hu C, et al. Overexpression of the DEC1 protein induces senescence in vitro and is related to better survival in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41862.
- [8] 杨纯平, 王华川, 温剑虎. DEC1 基因过表达对人食管癌 ECA109 细胞增殖及侵袭能力的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(4): 620-624.
- [9] Seino H, Wu YY, Morohashi S, et al. Basic helix-loop-helix transcription factor DEC1 regulates the cisplatin-induced apoptotic pathway of human esophageal cancer cells[J]. *Biom Res*, 2015, 36(2): 89-96.
- [10] Zheng Y, Jia YF, Wang YS, et al. The Hypoxia-Regulated transcription factor DEC1 (Stra13, SHARP-2) and its expression in gastric cancer[J]. *OMICS*, 2009, 13(4): 301-306.
- [11] 胡瑞, 郑雁飞, 郑燕, 等. 缺氧对人胃癌细胞 HIF-1 α 及 DEC1 表达的影响[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2014, 52(4): 35-38.
- [12] Shi XH, Zheng Y, Sun Q, et al. DEC1 nuclear expression: A marker of differentiation grade in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(15): 2037-2043.
- [13] Peng Y, Liu W, Xiong J, et al. Down regulation of differentiated embryonic chondrocytes 1 (DEC1) is involved in 8-methoxypsoralen-induced apoptosis in HepG2 cells[J]. *Toxicology*, 2012, 301(1/2/3): 58-65.
- [14] Ma WS, Shi XH, Lu SM, et al. Hypoxia-induced overexpression of DEC1 is regulated by HIF-1 alpha in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(6): 2957-2962.
- [15] Wang WB, Reiser-Erkan C, Michalski CW, et al. Hypoxia inducible BHLHB2 is a novel and Independent prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 401(3): 422-428.
- [16] 王维斌, 赵玉沛, 廖泉, 等. BHLHB2 参与人胰腺癌细胞的迁徙、凋亡及 EMT[J]. *基础医学与临床*, 2012, 32(3): 300-304.
- [17] 刘洋, 刘楠, 于涓瀚, 等. 胰腺癌中 DEC1 的表达及其临床意义[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(3): 1089-1092.
- [18] Wu YY, Sato F, Bhawal UK, et al. Basic helix-loop-helix transcription factors DEC1 and DEC2 regulate the paclitaxel-induced apoptotic pathway of MCF-7 human breast cancer cells[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(4): 491-495.
- [19] Liu Y, Miao Y, Wang J, et al. DEC1 is positively associated with the malignant phenotype of invasive breast cancers and negatively correlated with the expression of claudin-1[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(4): 855-860.
- [20] 吴雪琼, 赵思文, 范倩岩, 等. 乳腺癌中 DEC1 与 claudin-1 的表达及其临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(9): 2078-2081.
- [21] Bi H, Li S, Qu X, et al. DEC1 regulates breast cancer cell proliferation by stabilizing cyclin E protein and delays the progression of cell cycle S phase[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(9): e1891.
- [22] You JM, Lin L, Liu Q, et al. The correlation between the expression of differentiated embryo-chondrocyte expressed gene 1 and oral squamous cell carcinoma[J]. *Eur J Med Res*, 2014, 19(1): 21.
- [23] 李晓明. Dec1 在人脑胶质瘤中的表达及其对烷化剂替莫唑胺化疗敏感性的影响[D]. 西安: 第四军医大学, 2013.
- [24] Asanoma K, Liu G, Yamane T, et al. Regulation of the mechanism of TWIST1 transcription by BHLHE40 and BHLHE41 in cancer cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(24): 4096-4109.
- [25] 游镜民. DEC1、TIAM1 基因与口腔鳞癌复发的相关性研究[D]. 长沙: 中南大学, 2013.