

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.06.033

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220112.1058.004.html>(2022-01-12)

基质蛋白 CCN1 在食管癌中作用的研究进展*

孟 靖 综述, 党 彤[△] 审校

(内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院消化科, 内蒙古包头 014030)

[摘要] CCN1 是 CCN 家族成员, 为一种细胞基质蛋白, 参与多种细胞应答。CCN1 对细胞增殖、黏附、伤口愈合、肿瘤的发生和发展有多效性作用。近几年食管癌的发病率一直呈上升趋势, 其恶性程度高, 预后差, 严重威胁人类健康。根据试验性临床研究的大量数据, 该文综述了 CCN1, 并总结了其在食管癌中的作用。

[关键词] CCN1; 食管鳞癌; 食管腺癌; 凋亡; 分子生物; 综述

[中图分类号] R735.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)06-1057-03

Advances in the effect of matrix protein CCN1 in esophageal cancer*

MENG Jing, DANG Tong[△]

(Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014030, China)

[Abstract] CCN1 is a member of the CCN family, a cell-matrix protein, participating in a variety of cellular responses. CCN1 has multiple effects on cell proliferation, adhesion, wound healing and tumor occurrence and development. In recent years, the incidence of esophageal cancer has been rising. It has a high degree of malignancy and poor prognosis, which is a serious threat to the health of the people. Based on many extensive data from the experimental clinical studies, this article provides an overview of CCN1 and summarizes the role of CCN1 in esophageal cancer.

[Key words] CCN1; esophageal squamous cancer; esophageal adenocarcinoma; apoptosis; molecular biology; reviews

CCN1 也被称为富半胱氨酸蛋白 61 (cysteine-rich 61, CYR61), 是一种细胞基质蛋白, 功能非常广泛, 但一些功能也相互拮抗。它促进细胞存活, 也触发细胞凋亡; 增强细胞增殖, 也诱导细胞周期阻滞; 促进肿瘤生长, 但在某些情况下也抑制肿瘤发生^[1]。食管癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率在所有癌症里名列第十, 致死率高居第二, 仅次于胰腺癌^[2]。本文检索了近些年 CCN1 与食管癌的相关文献报道, 就 CCN1 在食管癌中的研究进展做一综述, 以期对食管癌的预防及治疗寻找新的分子生物学指标及治疗靶点。

1 CCN1 的结构与功能

CCN1 最早是在小鼠的成纤维细胞中被鉴定为一种血清诱导的即刻早期基因产物, 与其他高度保守的同源物组成 CCN 家族, 此家族在哺乳动物中有 6 个成员, 在斑马鱼中有 9 个成员。CCN 的首字母缩写来

源于该家族的前 3 位成员, 即 CYR61、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)和肾母细胞瘤过表达(nephroblastoma overexpressed, NOV), 该家族的成员根据在哺乳动物发现的顺序被重新命名为 CCN1~6。CCN1 蛋白包括氨基端分泌肽和与之相连的 4 段保守结构域, 分别是胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin like growth factor-binding protein, IGFBP)、血管性血友病因子 C 型结构域(von willebrand factor type C domain, vWC)、血小板反应蛋白 I 型重复模块(thrombospondin type I repeat, TSR)和羧基末端(carboxyl-terminal, CT)结构域^[1]。

CCN1 作为细胞外基质蛋白, 可与细胞表面的不同受体结合而产生不同的生物学功能, 例如细胞存活、增殖、基因转录、黏附、迁移和侵袭等。目前已知的受体包括整合素受体($\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 、 $\alpha M \beta 2$ 和 $\alpha 2 \beta 1$ 等)及硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate pro-

teoglycans, HSPGs)^[3]。在内皮细胞中 CCN1 与 $\alpha v\beta 3$ 相互作用对其血管生成活性至关重要,这是胚胎发育、细胞增殖和肿瘤生长中生物学功能的基础。CCN1 与成纤维细胞中的 $\alpha 6\beta 1$ -HSPG 相互作用诱导细胞凋亡或细胞衰老,并可能在伤口愈合过程中调节炎症反应,控制纤维化并抑制肿瘤发生。因此,CCN1 在肿瘤中是一把双刃剑。首先,CCN1 对血管生成活性至关重要,而血管生成是氧气与营养物质供应所必不可少的,从而滋养了肿瘤细胞。已有证据表明 CCN1 在免疫缺陷小鼠的人胃腺癌细胞中过表达可以促进肿瘤的生长并增加肿瘤的血管生成。此外,CCN1 还可以促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、存活和转移。在乳腺癌、前列腺癌、胶质瘤、胃腺癌等多种癌症中,CCN1 表达与肿瘤分期、肿瘤大小、淋巴结阳性和不良预后明显相关。然而,CCN1 可以诱导细胞凋亡与细胞衰老,这两种机制可以抑制肿瘤生长。在非小细胞肺癌的临床标本中,CCN1 的表达低于正常的肺组织^[1]。此外,过表达 CCN1 可以抑制肝癌细胞、子宫内膜细胞、黑色素瘤细胞的增殖。因此,CCN1 在不同肿瘤中发挥不同的作用,可能与细胞的类型和环境相关。

2 食管癌现状

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一,对人民健康造成了极大的危害。2018 年全球肿瘤流行病学数据统计,我国的食管癌发病率及病死率均占全球 50% 以上^[4]。2015 年我国恶性肿瘤流行分布情况显示食管癌的发病率和病死率分别是 17.90/10 万(第 6 位)和 13.68/10 万(第 4 位)^[5]。常见的食管癌有两种,鳞癌和腺癌,目前以鳞癌居多,大约占总数的 90%,其主要病因为过度饮酒与吸烟。但根据美国癌症协会的年度报告,患有食管腺癌的人数正以每年 6 倍以上的速度增长,其增长幅度超过任何其他癌症^[6],主要原因是肥胖人口比例的上升。肥胖会引起频繁的胃食管反流,从而造成食管炎。久而久之,食管上皮由鳞状上皮向柱状上皮转化,形成 Barrett 食管。研究显示,Barrett 食管患者发展成食管腺癌的概率是正常人的 400 倍。最近的一项调查显示我国胃食管反流病的患者高达总人口的 2.5%^[7]。

3 CCN1 与食管癌

3.1 CCN1 与食管鳞癌

CCN1 在不同的肿瘤中表达不同,其在食管鳞癌中表达升高。XIE 等^[8]用 SiRNA 技术沉默了人食管鳞癌 EC109 细胞中的 CCN1 基因,发现敲低 CCN1 抑制了细胞生长,降低了细胞的侵袭性及黏附性,表明 CCN1 可能是食管鳞癌中的一种肿瘤蛋白,扮演促癌的角色。类似的是,有报道显示在食管鳞癌细胞中,CCN1 是转化生长因子(TGF)通路的转录靶基因,可

促进肿瘤的侵袭、存活和转移。SHIGEOKA 等^[9]发现在食管鳞癌的微环境中,不仅癌细胞表达 CCN1,肿瘤相关巨噬细胞也表达 CCN1,CCN1 通过食管鳞癌微环境中肿瘤相关巨噬细胞中的 MEK/ERK 途径促进细胞迁移。同样有研究从 β -catenin 的角度证明 CCN1 在食管鳞癌中有促癌作用, β -catenin 是细胞内的一种多功能蛋白,其最初作为黏附分子被发现^[10],是 Wnt 信号传导的关键参与者,其易位可有助于癌症的发展。CHAI 等^[11]研究发现食管鳞癌中 β -catenin 的上调和转运需要高水平的 CCN1,整合素 $\alpha 11$ 介导了此过程,敲低 CCN1 可以降低 β -catenin 的水平。CCN1 恰好是 Wnt 信号靶点之一,这两个分子可以形成一个 CCN1- β -catenin-CCN1 环来放大信号,从而促进肿瘤发生^[11]。与此同时,XIE 等^[12]通过对 372 例食管鳞癌临床标本统计学分析发现 CCN1 的表达与食管鳞癌患者总体生存率下降相关。在此之前,有学者通过对 77 例食管鳞癌临床标本进行统计学分析后发现,CCN1 mRNA 下调与患者较低的生存率相关。CCN1 蛋白与 mRNA 得出不同结论的原因尚不清楚。有学者认为在蛋白水平上的研究可能更精确,因为它直接针对癌细胞中 CCN1 的蛋白表达^[12]。

3.2 CCN1 与食管腺癌

既往一项研究证实:酸在胃食管反流病中只是一个诱发炎症反应的角色,而胆汁是介导细胞转化、导致肿瘤的因素。当食管受到胃酸侵袭时,食管上皮细胞中 CCN1 会升高,以愈合受伤的组织,且过表达的 CCN1 可增加细胞对胆汁诱导的食管化生的抵抗,但当炎症变得不可控制或变为慢性炎症时,CCN1 被迫抑制,使食管上皮细胞有机会转化为肠上皮的表型,形成 Barrett 食管^[13],一旦食管腺癌出现,恶性组织中几乎检测不到 CCN1^[14]。因此,有研究结果支持使用 CCN1 作为早期生物学标志物来区分哪些 Barrett 食管患者发展为癌症的风险增加^[15]。另有一研究提示 CCN1 mRNA 水平可能是癌症风险的良好指标。与此同时,DANG 等^[14]进一步研究发现在食管腺癌中强制表达 CCN1 会导致细胞凋亡,因为 CCN1 可以通过上调死亡受体和下调诱饵受体使食管腺癌细胞对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)介导的细胞凋亡的敏感性增强。生存素是一种凋亡抑制因子,CCN1 可以通过激活抑癌基因 p53,使生存素下调,从而介导食管腺癌细胞凋亡^[16]。另一方面,在正常的食管上皮细胞中,CCN1 可以通过抑制 CD40-NF- κ B2-CDX2 通路减弱胆汁反流诱导的食管化生^[13],因此,在胃食管反流患者中,CCN1 可用来抑制上皮转化,从而有助于预防 Barrett 食管及食管腺癌。

综上所述,CCN1 在食管腺癌中扮演一个抑癌的角色,这为食管腺癌提供了新的治疗方向。

4 总结与展望

CCN1 是近些年来逐渐受到关注的分泌型基质蛋白,目前越来越多的研究证实其为多效性的基质蛋白,广泛参与胚胎发育、炎症转归和肿瘤生成等病理生理过程。就食管癌而言,一方面,CCN1 可以促进食管鳞癌的发生、发展;另一方面,其可以预防食管腺癌的发生及诱导食管腺癌细胞凋亡。但 CCN1 在食管癌增殖和转移方面的研究仅仅是很小的一个方面,其可能在肿瘤发生的不同阶段发挥不同的作用,并不能简单地认为它是癌基因或抑癌基因,在食管癌中的具体作用还有待于更多的实验验证。深入研究 CCN1 将拓宽在基质蛋白参与肿瘤发生、发展方面的理解。同时,其也有可能成为潜在的治疗靶点,有助于改善食管癌患者的预后。

参考文献

- [1] LAU L F. CCN1/CYR61: the very model of a modern matricellular protein[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(19): 3149-3163.
- [2] DANG T, CHAI J. Molecular dynamics in esophageal adenocarcinoma: who's in control? [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2020, 20(10): 789-801.
- [3] 董年, 宋晨剑, 裘丹萍, 等. 基质蛋白 CCN1 与肺部疾病的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(1): 188-192.
- [4] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [5] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19-28.
- [6] RYERSON A B, EHEMAN C R, ALTEKRUSE S F, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer[J]. *Cancer*, 2016, 122(9): 1312-1337.
- [7] MILIVOJEVIC V, MILOSAVLJEVIC T. Burden of gastroduodenal diseases from the global perspective[J]. *Curr Treat Options Gastroen-*
- [8] XIE J J, XU L Y, XIE Y M, et al. Involvement of Cyr61 in the growth, invasiveness and adhesion of esophageal squamous cell carcinoma cells[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(3): 429-434.
- [9] SHIGEOKA M, URAKAWA N, NISHIO M, et al. Cyr61 promotes CD204 expression and the migration of macrophages via MEK/ERK pathway in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2015, 4(3): 437-446.
- [10] 吴雪莲, 胥润. β -catenin 参与乳腺癌的可能机制[J]. *医学综述*, 2020, 26(14): 2785-2791.
- [11] CHAI J, MODAK C, OUYANG Y, et al. CCN1 induces β -catenin translocation in esophageal squamous cell carcinoma through integrin $\alpha 11$ [J]. *ISRN Gastroenterol*, 2012, 2012: 207235.
- [12] XIE J J, XU L Y, WU Z Y, et al. Expression of cysteine-rich 61 is correlated with poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(8): 669-674.
- [13] DANG T, MENG X, MODAK C, et al. Overexpression of CCN1 in Het1A cells attenuates bile-induced esophageal metaplasia through suppressing non-canonical NF κ B activation[J]. *Cytokine*, 2019, 116: 61-69.
- [14] DANG T, MODAK C, MENG X, et al. CCN1 sensitizes esophageal cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 361(1): 163-169.
- [15] CARDOSO J, MESQUITA M, DIAS P A, et al. CYR61 and TAZ upregulation and focal epithelial to mesenchymal transition may be early predictors of Barrett's esophagus malignant progression[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0161967.
- [16] DANG T, MODAK C, MENG X, et al. CCN1 induces apoptosis in esophageal adenocarcinoma through p53-dependent downregulation of survivin[J]. *J Cellular Biochem*, 2019, 120(2): 2070-2077.

(收稿日期: 2021-03-08 修回日期: 2021-12-24)