

文章编号:1005-6947(2007)10-1001-03

· 文献综述 ·

胰腺导管癌转移过程相关分子事件的研究进展

姚厚山 综述 胡志前 审校

(第二军医大学附属长征医院 普通外科, 上海 200003)

摘要:笔者就 E-钙黏附素 (E-cadherin), P-钙黏附素 (P-cadherin), N-钙黏附素 (N-cadherin), 整合素 (integrins), 层粘连糖蛋白 (laminin), CD44, 黏蛋白 (MUC), 基质金属蛋白酶类 (MMPs), 尿纤溶酶原激酶 (uPA), 组织蛋白酶 (cathepsin), 肝磷脂酶 (heparanase) 在胰腺癌中的表达及其与肿瘤分期、分级、对化疗的反应及生存期之间的关系作一综述。

[中国普通外科杂志, 2007, 16(10):1001-1003]

关键词: 胰腺肿瘤; 癌, 导管内; 细胞黏附分子; 基质水解酶; 综述文献

中图分类号: R 735.9

文献标识码: A

胰腺导管癌是消化系统中致死率最高的恶性肿瘤之一。该病的手术切除率不到 20%, 术后完全缓解率只有 10%, 平均生存期不到 1 年, 5 年生存率不到 10%。这样的结果主要是由与胰腺癌浸润转移能力强的生物学行为决定的。肿瘤细胞浸润转移需要细胞与细胞之间连接的断裂, 基底膜的浸润和细胞外基质的分解。这些过程主要由细胞黏附分子和基质分解酶类所介导。目前已发现大量黏附分子及基质分解酶类在胰腺癌中存在异常表达, 且与胰腺癌的临床病理学特征及生存期相关。本文就 E-钙黏附素 (E-cadherin), P-钙黏附素 (P-cadherin), N-钙黏附素 (N-cadherin), 整合素 (integrins), 层粘连糖蛋白 (laminin), CD44, 黏蛋白 (MUC), 基质金属蛋白酶类 (MMPs), 尿纤溶酶原激酶 (uPA), 组织蛋白酶 (cathepsin), 肝磷脂酶 (heparanase) 在胰腺癌中的表达及其与肿瘤分期、分级、对化疗的反应及生存期之间的关系作一综述。

收稿日期: 2006-12-09;

修订日期: 2007-04-11。

作者简介: 姚厚山, 男, 安徽霍邱人, 上海第二军医大学附属长征医院住院医师, 主要从事肝胆胰方面的研究。

通讯作者: 姚厚山 E-mail: smlovelk@you.com

1 黏附分子

1.1 钙黏附素家族

目前进入临床研究的钙黏附素家族成员包括 E-cadherin, N-cadherin 和 P-cadherin。E-cadherin 及其细胞内连接物 β -catenin, α -catenin 是细胞紧密连接的主要成分, 而 β -catenin 还是 Wnt 信号通路的下游信号分子, 参与调节 cyclin D1, MMP-7 及 CD44 等众多蛋白的转录, 从而调节细胞增殖、分化、迁移等过程。近年有研究^[1-2]认为, E-cadherin 也可以通过竞争性抑制 beta-catenin/actinin-4 复合体的形成, 从而参与调节 Wnt 信号通路。大量证据^[3-5]表明, E-cadherin 具有抑制肿瘤细胞浸润转移的作用, 其表达的减少和 β -catenin 在细胞核、细胞浆、细胞膜的不规则分配都与胰腺癌转移、局部浸润和肿瘤分期呈正相关, 与生存期呈负相关。E-cadherin 表达的减少可能与肿瘤基质分泌的 I 型胶原^[3]和 E-cadherin 基因过甲基化有关^[5]。N-cadherin 可能参与胰腺癌的发生过程^[6], 而 P-cadherin 过表达可能与胰腺癌的侵袭性生物学行为有关^[7]。

1.2 整合素

整合素由 α 链和 β 链构成, 主要参与细胞与细胞外基质的连接, 根据连接细胞外基质或细胞表面分子的

不同可分成很多亚组。近年来有大量研究^[1,8]证实整合素通过与其配体相互作用使 FAK 磷酸化继而激活 PI3K/Akt, 或 Erk 信号通路在胰腺癌细胞增殖、浸润、转移和血管形成等过程中起着重要作用。例如, $\alpha 2\beta 1$ 整合素与 I 型胶原相互作用具有促进胰腺癌细胞增殖、抑制细胞凋亡及促进毛细血管形成等作用^[9]; $\alpha 5\beta 3$ 整合素的表达与胰腺癌淋巴结转移相关^[10]; $\alpha 6\beta 1$ 整合素接受白细胞介素 1 α (IL-1 α) 的调节, 其在胰腺癌增殖、浸润和转移中均起着重要作用, 可作为胰腺癌独立的不良预后因素^[8]; $\alpha 6\beta 4$ 整合素与 CD151 和 CO-029 相互作用可提高胰腺癌细胞的运动性^[11]。Baril 等^[12]研究认为, $\alpha 6\beta 4$ 整合素可作为 periostin 蛋白的受体通过 PI3K 途径促进胰腺癌细胞浸润转移。另外也有研究^[13]认为整合素连接激酶可能与胰腺癌对吉西他滨耐药有关。

1.3 层粘连蛋白和 CD44

层粘连糖蛋白家族成员大部分是基底膜的组成成分, 层粘连蛋白有一个重链 (α 链) 和 2 个轻链 (β 链, γ 链)。研究^[14]表明, 层粘连蛋白可以通过与整合素相互作用增加胰腺癌细胞的运动能力, 并促进其浸润转移。层粘连蛋白 $\gamma 2$ 链在胰腺癌细胞质中的表达与胰腺癌术后发生肝转

移和预后相关^[15],而检测其在血清中的水平可作为胰腺癌术后发生肝脏转移的预测因素^[16]。CD44是位于细胞表面的糖基化蛋白,具有介导细胞外基质与细胞之间粘连等多种功能。目前研究最深入的是CD44v6,大多数实验都显示出其与胰腺癌生存期呈负相关^[1]。

1.4 黏蛋白(MUC)家族成员

MUC是一类存在与体腔上皮细胞及其分泌的黏液中的糖蛋白,有保护和润滑功能,并参与细胞间黏附和信号传导。目前在胰腺癌中研究较多的是MUC-1, MUC-4和MUC-5。Kigure等^[17]认为,MUC1, MUC5AC的表达与胰腺导管内癌进展有关。MUC1可能具有抑制E-cadherin的作用,与胰腺癌淋巴结转移存在相关性。Ohuchida K等^[18]则提出检测胰液中的MUC1和MUC5AC mRNA水平可作为胰腺癌术前诊断的一种方法。Saitou等^[19]的研究发现MUC4的高表达与胰腺癌原发灶大、淋巴转移、远处转移、生存期缩短均呈正相关,可作为胰腺癌独立的不良预后因素。

2 细胞外基质降解酶类

2.1 基质金属蛋白酶类(MMPs)

MMPs属与含锌蛋白分解酶家族,其作用是分解细胞外基质蛋白。依照底物的不同MMPs可分为白明胶酶、明胶酶、基质金属蛋白酶三类。MMP-2和MMP-9是白明胶酶,主要作用与IV型胶原,而IV型胶原又是基底膜的构成成分,大量研究证实,MMP-2, MMP-9的活性与胰腺癌局部浸润、淋巴结转移和肝脏转移显著相关^[1];抑制MMP-2, MMP-9可减少胰腺癌肝脏转移的发生^[20];而组织缺氧^[21]、IL-8^[22]和EGF^[23]均可通过促进MMP-2, MMP-9分泌或增强其活性促使胰腺癌细胞浸润转移。MMP-7在胰腺癌组织中也有过表达,并可作为胰腺癌独立的不良预后因素^[24]。基质金属蛋白酶抑制酶(TIMPs)为MMPs的抑制物,TIMP过表达可降低胰腺癌细胞浸润转移功能,MMPs和TIMPs的比例将决定胰腺癌是否浸润转移。生长抑素受体即可通过影响

MMP2/TIMP2的比例而抑制胰腺癌转移和浸润^[25]。

2.2 尿纤溶酶原激活酶(uPA)

uPA催化纤溶酶原转变为纤溶酶,而纤溶酶除参与降解纤维、VI型胶原及层黏连蛋白外,并可激活MMPs。uPA及其受体在胰腺癌组织中均有高表达,并与胰腺癌远处转移、肿瘤分期呈正相关,与生存期呈负相关^[26]。

2.3 组织蛋白酶

组织蛋白酶是细胞内酶,主要作用是降解蛋白,包括丝氨酸,半胱氨酸和天门氨酸组织蛋白酶。目前研究较多的是半胱氨酸组织蛋白酶。体外胰腺癌小鼠动物模型显示半胱氨酸组织蛋白酶B与胰腺癌细胞增殖、浸润、转移和血管形成均有关;半胱氨酸组织蛋白酶S具有促进胰腺癌细胞增殖和血管形成的作用;半胱氨酸组织蛋白酶L亦与胰腺癌细胞增殖和浸润相关。E-cadherin可能是半胱氨酸组织蛋白酶B, L, S的作用靶点。就目前的研究来看,半胱氨酸组织蛋白酶B, L的表达可作为胰腺癌术后独立的不良预后因素^[27]。

2.4 肝磷脂酶

肝磷脂酶的主要作用是降解细胞外基质的肝磷脂硫酸盐多糖,可能还具有刺激VEGF分泌、促进肿瘤血管形成等作用。大多数体外实验^[28-29]表明,肝磷脂酶的活性及表达水平随着胰腺癌细胞恶性程度的增加而增加,与胰腺癌早期转移及侵袭性生物学行为相关。Quiros等^[30]认为,血清中肝磷脂酶活性的提高程度与胰腺癌患者生存期缩短相关。

细胞黏附分子除参与形成细胞连接之外,还可作为信号分子传递细胞外信号,调节胰腺癌细胞的增殖、凋亡、侵袭和肿瘤的血管形成等。大多数研究证实细胞之间黏附分子的表达减少或细胞与细胞外基质之间黏附分子的表达增加均与胰腺癌浸润转移存在相关性,甚至还与胰腺癌患者生存期相关。到目前为止,大多数研究已证实细胞外基质分解酶类的表达或活性增加与胰腺癌淋巴结转移或肝脏转移存在相关性,而部分酶

类的表达还可作为术后发生肝脏转移的预测因素。研究还在继续,如何选择有效的治疗靶点进行有效的分子治疗,从而抑制胰腺癌的浸润转移是今后研究所需要解决的问题。

参考文献:

- [1] Garcea G, Neal CP, Pattenden B, et al. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: A systematic review [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(15): 2213-2236.
- [2] Hayashida Y, Honda K, Idogawa M, et al. E-cadherin regulates the association between beta-catenin and actinin-4 [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(19): 8836-8845.
- [3] Menke A, Philippi C, Vogelmann R, et al. Down-regulation of E-cadherin gene expression by collagen type I and type III in pancreatic cancer cell lines [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(8): 3508-3517.
- [4] Qiao Q, Ramadani M, Gansauge S, et al. Reduced membranous and ectopic cytoplasmic expression of beta-catenin correlate with cyclin D1 overexpression and poor prognosis in pancreatic cancer [J]. *Int J Cancer*, 2001, 95(3): 194-197.
- [5] Shimizu K, Hanaoka M, Kato A, et al. Reduced expression of the E-cadherin gene and its aberrant DNA methylation in hamster pancreatic tumors [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 336(1): 49-53.
- [6] Deramautd TB, Takaoka M, Upadhyay R, et al. N-cadherin and keratino-cyte growth factor receptor mediate the functional interplay between Ki-RASG12V and p53V143A in promoting pancreatic cell migration, invasion, and tissue architecture disruption [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(11): 4185-4200.
- [7] Taniuchi K, Nakagawa H, Hosokawa M, et al. Overexpressed P-cadherin/CDH3 promotes motility of pancreatic cancer cells by interacting with p120ctn and activating rho-family GTPases [J]. *Cancer Res*,

- 2005,65(8):3092-3099.
- [8] Sawai H, Okada Y, Funahashi H, *et al.* Interleukin-1alpha enhances the aggressive behavior of pancreatic cancer cells by regulating the alpha6beta1-integrin and urokinase plasminogen activator receptor expression [J]. *BMC Cell Biol*, 2006, 7(1):8-18.
- [9] Grzesiak JJ, Bouvet M. The alpha2beta1 integrin mediates the malignant phenotype on type I collagen in pancreatic cancer cell lines [J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(9):1311-1319.
- [10] Hosotani R, Kawaguchi M, Masui T, *et al.* Expression of integrin alphaVbeta3 in pancreatic carcinoma: relation to MMP-2 activation and lymph node metastasis [J]. *Pancreas*, 2002, 25(2):130-135.
- [11] Gesierich S, Paret C, Hildebrand D, *et al.* Colocalization of the tetraspanins, CO-029 and CD151, with integrins in human pancreatic adenocarcinoma: impact on cell motility [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(8):2840-2852.
- [12] Baril P, Gangeswaran R, Mahon PC, *et al.* Periostin promotes invasiveness and resistance of pancreatic cancer cells to hypoxia-induced cell death: role of the beta(4) integrin and the PI3k pathway [J]. *Oncogene*, 2007, 26(14):2082-2094.
- [13] Duxbury MS, Ito H, Benoit E, *et al.* RNA interference demonstrates a novel role for integrin-linked kinase as a determinant of pancreatic adenocarcinoma cell gemcitabine chemoresistance [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(9):3433-3438.
- [14] Li X, Ma Z, Zhu J, *et al.* Laminin-5 promotes cell motility by regulating the function of the integrin alpha6beta1 in pancreatic cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(11):2283-2290.
- [15] Takahashi S, Hasebe T, Oda T, *et al.* Cytoplasmic expression of laminin gamma2 chain correlates with postoperative hepatic metastasis and poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer*, 2002, 94(6):1894-1901.
- [16] Katayama M, Funakoshi A, Sumii T, *et al.* Laminin gamma2-chain fragment circulating level increases in patients with metastatic pancreatic ductal cell adenocarcinomas [J]. *Cancer Lett*, 2005, 225(1):167-176.
- [17] Kigure S. Immunohistochemical study of the association between the progression of pancreatic ductal lesions and the expression of MUC1, MUC2, MUC5AC, and E-cadherin [J]. *Rinsho Byori*, 2006, 54(5):447-452.
- [18] Ohuchida K, Mizumoto K, Yamada D, *et al.* Quantitative analysis of MUC1 and MUC5AC mRNA in pancreatic juice for preoperative diagnosis of pancreatic cancer [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(2):405-411.
- [19] Saitou M, Goto M, Horinouchi M, *et al.* MUC4 expression is a novel prognostic factor in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas [J]. *J Clin Pathol*, 2005, 58(8):845-852.
- [20] Kilian M, Gregor JJ, Heukamp I, *et al.* Matrix metalloproteinase inhibitor RO 28-2653 decreases liver metastasis by reduction of MMP-2 and MMP-9 concentration in BOP-induced ductal pancreatic cancer in Syrian Hamsters: Inhibition of matrix metalloproteinases in pancreatic cancer [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2006, 75(6):429-434.
- [21] Ridgway PF, Ziprin P, Alkhamisi N, *et al.* Hypoxia augments gelatinase activity in a variety of adenocarcinomas in vitro [J]. *J Surg Res*, 2005, 124(2):180-186.
- [22] Kuwada Y, Sasaki T, Morinaka K, *et al.* Potential involvement of IL-8 and its receptors in the invasiveness of pancreatic cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2003, 22(4):765-771.
- [23] Zhang H, Ma G, Dong M, *et al.* Epidermal growth factor promotes invasiveness of pancreatic cancer cells through NF-kappaB-mediated proteinase productions [J]. *Pancreas*, 2006, 32(1):101-109.
- [24] Jones LE, Humphreys MJ, Campbell F, *et al.* Comprehensive analysis of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor expression in pancreatic cancer: increased expression of matrix metalloproteinase-7 predicts poor survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(8):2832-2845.
- [25] Feng Y, Huang T, Gao J, *et al.* Inhibition of metastatic progression of SSTR2 gene transfection mediated by adenovirus in human pancreatic carcinoma cells [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2006, 26(1):68-71.
- [26] Shin SJ, Kim KO, Kim MK, *et al.* Expression of E-cadherin and uPA and their association with the prognosis of pancreatic cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2005, 35(6):342-345.
- [27] Gocheva V, Zeng W, Ke D, *et al.* Distinct roles for cysteine cathepsin genes in multistage tumorigenesis [J]. *Genes Dev*, 2006, 20(5):543-556.
- [28] Joyce JA, Freeman C, Meyer-Morse N, *et al.* A functional heparan sulfate mimetic implicates both heparanase and heparan sulfate in tumor angiogenesis and invasion in a mouse model of multistage cancer [J]. *Oncogene*, 2005, 24(25):4037-4051.
- [29] Rohloff J, Zinke J, Schoppmeyer K, *et al.* Heparanase expression is a prognostic indicator for postoperative survival in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2002, 86(8):1270-1275.
- [30] Quiros RM, Rao G, Plate J, *et al.* Elevated serum heparanase-1 levels in patients with pancreatic carcinoma are associated with poor survival [J]. *Cancer*, 2006, 106(3):532-540.