

文章编号:1005-6947(2007)09-0890-02

· 文献综述 ·

结直肠癌转移相关基因的研究进展

段明松, 苏加庆 综述 周增祥 审校

(解放军第四十二中心医院 外二科, 四川 夹江 614100)

摘要:结直肠癌转移与肿瘤细胞能动性、能动性因子及其受体、转移信号的传导、肿瘤细胞的遗传性缺陷、肿瘤转移相关基因及肿瘤抑制基因等都有密切关系。即转移促进基因的表达可以促进肿瘤转移, 转移抑制基因的表答可以抑制肿瘤转移。笔者就结直肠癌转移相关基因进行综述。

[中国普通外科杂志, 2007, 16(9): 890-891]

关键词: 结直肠肿瘤; 肿瘤转移; 基因表达; 综述文献

中图分类号: R 735.3

文献标识码: A

据国际癌症研究中心(IARC)估计, 结直肠癌发病率在全世界癌症发病率中列第4位, 且以每年2%的速度上升, 是当前发病率上升最快的恶性肿瘤之一。近年来, 关于肿瘤基因异常表达与肿瘤发生、发展、转移的关系已成为肿瘤分子生物学研究热点, 并取得了许多突破性进展。笔者就近年来结直肠癌转移相关基因的研究进展作一简要综述。

1 结直肠癌转移与基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)

与结直肠癌浸润转移关系极为密切的基质金属蛋白酶(MMPs)是MMP-9, 它在IV型胶原降解过程中起作用。研究^[1-2]发现结直肠癌患者血中MMP-9水平高于正常人, 但评估患者外周血MMP-9水平与结直肠癌临床病理变量差异的显著性还未被证明。相对于外周血水平, 门静脉中MMP-9血浆水平的提高与几种病理学因素有相关性: 包括原发肿瘤的侵袭特性, 高级别的Dukes分期, 肝转移和淋巴结转移。提示门静脉血浆中MMP-9水平反映转移特性和结直肠癌转移潜能较之外周血更精确^[2]。研究表明门静脉与外周血MMP-9水平的比率升高也与某些与转移特性

和潜能有关的病理学因素有相关性。对于手术后患者, 比率的提高可作为预测术后肝转移的标志。对两种血中MMP-9的差别的解释: 该比率反映了MMP-9由原发灶经门脉系统转移的倾向, 且与结直肠癌细胞数成正相关, 它们分泌MMP-9进入门脉系统和最终形成肝转移。另一解释是由癌细胞和非恶性细胞产生的MMP-9的量超过了金属蛋白酶1组织抑制物(TIMP-1)并有使之失活的能力。金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP)是MMP的特异性抑制因子, 可抑制几乎所有MMPs的活性。对于结直肠癌MMP及其抑制因子基因表达均增强的现象, 张莉等^[3]认为: 结直肠癌组织TIMP-1基因表达增强可能仅是机体反馈调节的结果, 局部淋巴结受累者其表达水平明显低于淋巴结未受累者。说明TIMP-1可能有阻止结直肠癌扩散的作用。对术后患者门静脉血和外周血MMP-9水平的检测, 有利于评估手术患者预后, 及筛选肝转移高危患者进行术后化疗。

2 结直肠癌转移与nm23

nm23系人的肿瘤转移抑制基因, Nm23家族中有两个密切相关成员, nm23-H1(NME1)和nm23-H2(NME2)。黄照权等^[4]应用免疫组化法研究发现, nm23-H1基因产物表达降低可能是结直肠癌侵袭、转移的重要原因之一。陈子华等^[5]认为, nm23表达下调和血管内皮生长因子(VEGF)过表达与结直肠癌肝转移有密切关系。其研究发现nm23在肝转移灶中阳性表达率明显低于结直肠

癌原发灶及癌旁肠黏膜组织; 有肝转移组的nm23阳性表达明显低于无肝转移组。肿瘤细胞产生及分泌的VEGF经旁分泌方式作用于血管内皮细胞, 诱导肿瘤血管生成, 有利于肿瘤浸润及远处转移^[6]。结直肠癌肝转移中VEGF表达是癌细胞在肝内得以生长、增殖、促进肝转移的重要因素。其高表达可能成为结直肠癌不良预后及预测转移的指标^[7]。侍立志^[8]对结直肠癌组织表皮生长因子(EGF)、表皮生长因子受体(EGFR)和增殖细胞核抗原(PCNA)的研究发现, 它们与癌组织类型、Dukes分期及转移、复发有关, 但与肿瘤大小及部位无关。周坤^[9]发现PCNA≥50%的结直肠癌患者发生血行转移风险大。对结直肠癌nm23, VEGF和EGF等表达的联合检测, 可作为判断结直肠癌预后、预测转移的指标。

3 结直肠癌转移与p53

p53是抑癌基因, 作用广泛。p53基因突变是结直肠癌细胞获得浸润转移功能的重要机制。野生型p53对细胞增殖有控制作用和负调节作用; 突变型p53丧失抑癌作用, 促进细胞向恶性转化。p53mRNA的阳性表达可作为评估结直肠癌转移和生存期限的分子生物学指标之一。钟世顺等^[10]研究发现, 结直肠癌患者癌组织中p53和K-ras基因突变率明显高于癌旁组织, 而正常组织未检出这两个基因突变; 结直肠癌伴有淋巴结转移及远处转移者p53和K-ras基因突变率明显高于无转移者; 这两个基因突变与组织学分型无关。该研究中18例结直肠癌组织、4例癌旁黏

收稿日期: 2006-08-22;

修订日期: 2007-04-09。

作者简介: 段明松, 男, 四川安岳人, 中国人民解放军第四十二中心医院主治医师, 主要从事胃肠外科方面的研究。

通讯作者: 段明松 E-mail: song-69@163.com

膜同时存在 p53 和 K-ras 基因突变。提示结直肠癌的发生、发展可能与 p53 和 K-ras 的协同作用有关。Yamaguchi 等^[11]报道,结肠癌 p53 突变阳性患者易出现肝转移,5 年生存率明显低于 p53 阴性组。故联合检测 p53 和 K-ras 基因突变,也可作为评估结直肠癌转移和生存期限的分子生物学指标。

4 结直肠癌转移与 myc

癌基因 myc 家族表达的产物属于细胞核内 DNA 结合蛋白,并对一系列基因启动子序列的活性具有调节作用。此外,这种蛋白在细胞周期、细胞分化、细胞程序化死亡以及细胞恶性转化过程中都发挥调节作用。范伟等^[12]采用聚合酶链反应(PCR)检测结直肠癌组织及癌旁组织 myc 基因的表达与病理因素的关系,发现结直肠癌的淋巴结转移、肝转移、分化程度及 Dukes 分期,结直肠癌的恶性程度、侵袭性生长和扩散等都与结直肠癌组织的 myc 基因扩增关系密切。故认为 myc 基因过表达可作为监测结直肠癌生物学行为和预后的新标记。

5 结直肠癌转移与 hMLH1

hMLH1 是人类 DNA 错配修复系统中的一种重要基因,起着监视和修复 DNA 损伤的作用。hMLH1 基因突变可影响细胞 hMLH1 的表达,是遗传性非腺瘤性结直肠癌(HNPCC)及部分散发性结直肠癌发病的主要遗传因素之一^[13]。翁阳等^[14]应用 S-P 免疫组化方法对 65 例结直肠癌组织病理切片的分析发现,hMLH1 表达水平与结直肠癌的发生、组织分化、淋巴结转移及临床分期有关。结直肠癌旁正常组织 hMLH1 的表达阳性率明显高于癌组织;高分化腺癌 hMLH1 的表达率远高于低分化腺癌,但高分化与中分化腺癌、中分化与低分化腺癌之间 hMLH1 的表达率差异无显著性($P > 0.05$);伴有淋巴结转移者结直肠癌组织中 hMLH1 表达阳性率低于无淋巴结转移者;Dukes III - IV 期结直肠癌组织中 hMLH1 表达阳性率低于 I - II 期者。故 hMLH1 也可作为结直肠癌生物学行为、患者预后和指导治疗的检测指标。

6 结直肠癌转移与核因子 - κ B

细胞核因子 - κ B (nuclear factor kappa binding, NF- κ B) 是一类细胞转录因子,参与多种细胞增殖、凋亡相

关基因的转录调控,在乳腺癌等恶性肿瘤的发生、转移过程中发挥重要作用^[15]。吴斌等^[16]采用免疫组化 SP 法测定结直肠癌组织中 NF- κ Bp56 及其相关调控基因 c-myc 和 ICAM-1 的表达,发现 NF- κ B, c-myc 和 ICAM-1 与结直肠癌的发生、转移关系密切,且 NF- κ B 调控 c-myc 和 ICAM-1 的转录,故推测 NF- κ B 抑制剂可阻断 c-myc 和 ICAM-1 基因的转录,可能抑制结直肠癌的发生和转移。

7 结直肠癌转移与 PTEN、MEK2/ERK

抑癌基因 PTEN 在结直肠癌浸润转移中的作用也逐渐被认识。郑国宝等^[17]应用免疫印迹和免疫组化等方法研究发现,PTEN 基因表达下调与结直肠癌细胞转移能力具有相关性,过表达 PTEN 的结直肠癌细胞系,其黏附和迁移能力显著降低。PTEN 表达降低或失表达与结直肠癌的转移密切相关。对 PTEN 的进一步研究,有可能从细胞内信号转导方面进一步揭示结直肠癌转移侵袭机制。张辉等^[18]研究丝裂原激活蛋白激酶(MARK)中 MEK2/ERK 信号传导通路在结直肠癌发生发展的作用,发现 MEK2 活化增高与结直肠癌细胞侵袭力有关,阻断 MEK2/ERK 信号传导通路可以抑制结直肠癌细胞的增殖,促进其凋亡。

综上所述,结直肠癌转移呈现多机制、多基因的特点。肿瘤在转移的各个不同阶段,其生物行为都受到基因调控。在结直肠癌的转移过程中可出现肿瘤转移促进基因如 MMP c-myc 及 c-met 等表达的增强和肿瘤转移抑制基因如 nm23 p53 和 PTEN 等表达活性下调和缺失。上述基因单独或共同发生改变而调控结直肠癌转移的生物学行为。故从肿瘤转移相关基因入手,可以了解肿瘤转移的分子生物学机制,探索与转移有关的肿瘤标志物,促进肿瘤转移的特异性诊断技术开发与应用,并有助于在基因层面上研发抗肿瘤转移的生物制剂,为肿瘤治疗提供新途径。

参考文献:

[1] Zshida H, Murata N, Tada M, et al. Determining the levels matrix metalloproteinase-9 in portal and peripheral blood is useful for predicting liver metastasis of colorectal cancer [J]. Jpn J Clin Oncol, 2003, 33 (4): 186 - 191.

[2] Zucker S, Lysik RM, Dimassimo

BI, et al. Plasma assay of gelatinase B: tissue inhibitor of metalloproteina complexes in cancer [J]. Cancer, 1995, 76 (4): 700 - 708.

- [3] 张莉,秦北宁,张志明,等. 大肠癌金属蛋白酶组织抑制因子-1 基因表达的研究 [J]. 胃肠病学和肝脏病学杂志, 2003, 12 (3): 279 - 281.
- [4] 黄照权,黄培林,朱立健,等. 大肠癌中 nm23 基因产物的表达和其侵袭转移的关系 [J]. 广西医科大学学报, 2003, 20 (3): 339 - 341.
- [5] 陈子华,冯斌. NM23, VEGF 蛋白表达与大肠癌肝转移的关系及其意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13 (11): 20 - 22.
- [6] 高鹏,吴爱国,王宇,等. 大肠癌组织微血管密度和管腔内皮生长因子的研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2000, 17 (4): 306 - 307.
- [7] Lee JC, Chow NM, Wang ST, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in colorectal cancer patients [J]. Eur J Cancer, 2000, 36 (6): 748 - 753.
- [8] 侍立志,王兆春. EGF, EGFR 和 PCNA 表达与大肠癌临床病理学特征及关系 [J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13 (4): 253 - 256.
- [9] 周坤,葛海燕. 腹腔镜结直肠癌根治术对肿瘤细胞微转移影响的研究 [J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14 (12): 896 - 899.
- [10] 钟世顺,张振书,邓海军,等. 大肠癌 p53, K-ras 基因突变研究 [J]. 现代消化及介入诊疗杂志, 2002, 7 (2): 30 - 32.
- [11] Yamaguchi A, Nakagawara G, Kuro-saka Y, et al. p53 immunoreaction in endoscopic biopsy specimens of colorectal cancer, and its prognostic significance [J]. Br J Cancer, 1993, 68 (2): 399 - 402.
- [12] 范伟,薛敏,卢丽艳,等. 大肠癌中 myc 基因表达的研究 [J]. 中华医学全科杂志, 2003, 12 (2): 18 - 19.
- [13] Nystrom Lahti M, Wu Y, Moisoio AL. DNA mismatch repair gene mutation in 55 kindreds with verified or putative hereditary non-polyposis colorectal cancer [J]. Hum Mol Genet, 1996, 5 (6): 763 - 769.
- [14] 翁阳,王小英,蔡望伟,等. 大肠癌组织中 hMLH1 的表达及其临床意义 [J]. 海南医学, 2003, 14 (9): 3 - 4.
- [15] Baldwin AS Jr. The NF- κ B, I κ B proteins new discoveries and insights [J]. Annu Rev Immunol, 1996, 14 (2): 649 - 683.
- [16] 吴斌,王元正,魏仁志,等. 核因子-B 及其相关调控基因的表达与大肠癌临床病理指标的关系 [J]. 中国癌症杂志, 2003, 13 (3): 225 - 228.
- [17] 郑国宝,王元和,高春芳,等. 抑癌基因 PTEN 与人大肠癌转移的相关研究 [J]. 中华实验外科学杂志, 2003, 20 (10): 871 - 873.
- [18] 张辉,张有成,王杉,等. 结直肠癌中 MEK2/ERK 信号传导通路的研究 [J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13 (4): 257 - 260.