

· 综 述 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2016.12.20

大肠腺瘤发生发展及癌变中相关蛋白指标的研究进展

林巧云¹, 付肖岩²

(¹福建中医药大学 第二临床医学院, 福建 福州 350122;

²福建中医药大学附属第二人民医院 脾胃科, 福建 福州 350003)

关键词: 大肠腺瘤; 大肠癌; 相关性; 进展; 蛋白

中图分类号: R735.3

文献标志码: A

文章编号: 1671-038X(2016)12-0964-03

大肠腺瘤是起源于肠上皮的良性肿瘤,属肠息肉的一种,如不正规处理及复诊,日久易复发甚至癌变。目前认为大肠癌的发生一般经历正常上皮-腺瘤-癌序列过程^[1],而从正常黏膜发展到腺瘤再到癌变一般需要10年左右^[2],且这期间常伴随相关蛋白因子的变化。近年来肠息肉的研究在遗传学、表观遗传学、免疫学和分子生物学发生机制上取得了巨大进展和成就,阐述了多种基因和细胞因子与肠息肉和癌变之间的联系,对大肠腺瘤及早期肠癌诊断、预后判断发挥重要作用,本文就该领域研究新进展作一综述。

1 肿瘤抑制基因蛋白表达异常——P53, PTEN

一般认为腺瘤的形成与基因突变密切相关,人类肿瘤约50%以上与P53基因变化有关,它可以编码分子量为53 kb的核内磷酸化蛋白,防止细胞增生以及保持DNA受损基因组的完整性。wtP53是一种抑癌基因,通过诱导受损细胞凋亡,调节细胞周期,抑制肿瘤过度增殖,但当其突变为mtP53时,则丧失这一功能,反而促进细胞转化和过度增殖,诱发多种癌变。国内外对P53在大肠肿瘤中的表达研究文献颇多,有认为,P53基因突变主要发生在腺瘤-癌序列的晚期,是大肠癌发生的早期事件,与腺瘤及腺癌的组织学类型无关^[3]。王丽华^[4]观察大肠腺瘤不同阶段APC、P53、Ki67的表达情况,发现腺瘤伴低级别上皮内瘤变的患者P53弱表达,伴高级别上皮内瘤变P53强表达,在表达Ki67≥20%患者中P53强表达,Ki67<20%中P53弱表达,得出P53、Ki67与大肠腺瘤内瘤变程度成正相关,联合标记对大肠腺瘤的病期及预后评估有意义。

PTEN继发现于P53基因后,是第2个具有高突变频率的基因,其表达产物PTEN蛋白的N端磷

酸酶区域为主要功能区,与蛋白磷酸酶催化区和细胞骨架蛋白tensin、auxilin具有显著的同源性。平倩等^[5]认为结肠息肉的发生主要与PTEN在肠干细胞中的表达缺失而引起肠干细胞过度增殖、细胞黏附转移能力增强及新生血管增多等有关,PTEN可抑制PI3K激酶的磷酸化,使下游靶分子细胞原凋亡因子BAD、Capase-9磷酸化失活,细胞凋亡异常,从而促进细胞不断增生^[6],同时还可以通过激活磷脂酰肌醇3-激酶信号通路,调控缺氧诱导因子、血管内皮生长因子,抑制肿瘤血管生成。Sood等^[7]发现,20%~49%的大肠癌患者中存在不同程度的PTEN缺失,缺失率与腺瘤及正常黏膜组织比较差异有统计学意义。大肠癌中PTEN随其分化程度改变,分化越差,表达越低。更有研究表明^[8],腺瘤性息肉直径≥1 cm者PTEN表达低于直径<1 cm,绒毛状腺瘤PTEN阳性率低于管状腺瘤,腺瘤伴高级别上皮内瘤变及癌变的组织PTEN阳性率低于早期腺瘤,差异均有统计学意义($P<0.05$),可见PTEN表达缺失对息肉直径及病理类型有一定影响,随直径增大表达呈下降趋势,腺瘤中绒毛含量越多表达也越低,这基本符合目前认为的腺瘤绒毛含量多越容易恶变的观点。

2 细胞黏附因子过表达——MMPs

金属蛋白酶系(MMPs)是一组以细胞外基质为主要底物的蛋白水解酶,MMP-9是MMPs家族中分子量最大的酶,主要功能是降解细胞外基质中的IV型胶原,进行肿瘤的浸润与转移,还能释放VEGF来促进肿瘤新生血管的形成^[9],与多种肿瘤侵袭及转移的发生有关,为最早参与肿瘤的浸润及转移的一种酶类。袁禧先等^[9]研究发现MMP-9在正常组的表达与腺瘤组比较差异有统计学意义($P<0.05$),而腺瘤组与肠癌组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。同时也有报道,MMP-2在结肠腺瘤型息肉和正常结肠黏膜组织的表达差异无统计学意义,在结肠腺瘤型息肉中,重度不典型增生明显比较

收稿日期:2016-04-13

作者简介:林巧云,女,硕士在读,研究方向:消化系统疾病的临床研究

通讯作者:付肖岩,E-mail:1420700787@qq.com

中度不典型增生高^[10]。

3 细胞增殖、凋亡异常——Ki67, caspase-3

胃肠道黏膜结构的完整性主要由黏膜上皮细胞增殖、凋亡的平衡维持,失衡可引起胃肠道疾病发生。而细胞增殖和凋亡又是肿瘤发生发展过程中的一对矛盾,两者的调控失常增殖活跃和凋亡减弱是肿瘤发生发展的重要原因^[11]。林煜光等^[12]研究发现在大肠腺瘤演化与癌变过程中细胞凋亡能力逐渐减弱,腺瘤细胞凋亡的紊乱可能是细胞癌变的关键。Ki67 是一种增殖细胞核抗原,定位于第十号染色体,参与细胞有丝分裂,被认为是灵敏、特异的增殖期细胞标志物之一,其表达的高低反映了细胞增殖指数^[13],与肿瘤的发生发展、转移及预后息息相关^[14]。Caspase 全称为半胱氨酸天门冬氨酸蛋白酶,参与真核细胞凋亡过程^[15]。Caspase3 是该家族中最重要的细胞凋亡执行者之一,合成后的 Caspase3 主要以无活性的酶原形式存在于细胞中,可被凋亡信号刺激激活,降解多种蛋白底物,在细胞凋亡中发挥作用^[16-17]。毕大明等^[18]用免疫组化方法研究 100 例大肠癌和 100 例大肠腺瘤得出大肠癌组织中 Caspase 3、P53 以及 Ki67 阳性率分别为 45%、77%、68%,腺瘤组织中分别为 83%、49%、26%,差异有统计学意义($P < 0.05$),可见 Caspase 3 在大肠癌组织中低表达,在腺瘤组织高表达,P53 和 Ki67 在癌变组织高表达,在腺瘤组织中低表达。

4 生长因子与受体表达异常——EGFR, bFGF, VEGF

新生血管的形成是肿瘤发生发展的形态学基础,有作者认为血管生成在肿瘤形成之前即可识别,在肿瘤的进展过程中必不可缺,且增生的大肠黏膜获得显著的血管生成能力后癌变的危险性明显增加,血管生成可作为息肉恶变倾向的评价指标^[19-21]。bFGF(碱性成纤维细胞生长因子)是一种细胞有丝分裂原和促血管生成因子,体内分布极为广泛,参与肿瘤细胞的发生与发展,对血管内皮细胞有明显的促增殖作用,在肿瘤发生及浸润转移过程中起重要作用,国内外研究表明,bFGF 单克隆抗体能抑制肿瘤血管的新生和肿瘤的生长。bFGF 在恶性肿瘤中强表达,表达程度与结肠癌的临床分期,分化程度和转移有关($P < 0.05$),而与其病理类型、性别无关($P > 0.05$)^[22]。也有研究显示 bFGF 在大肠腺瘤中表达达 56%,与大肠癌表达无差异($P > 0.05$),考虑可能与腺瘤为癌前病变有关,但具体机制仍需进一步研究^[23]。

VEGF 是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,可在体内诱导血管内皮细胞增殖,促进新生血

管的形成,参与息肉的形成和发展,与肿瘤的生长、浸润和转移密切相关,并能通过表达于肿瘤细胞上的 KDR 受体而刺激肿瘤细胞增殖或迁移。大量研究表明,VEGF 在许多恶性肿瘤组织中有高水平的表达,在调节和诱导肿瘤血管形成中起关键性作用^[23]。王金穗等^[24]用免疫组化方法检测 36 例大肠腺瘤和 36 例非肿瘤性息肉,发现 VEGF 在大肠腺瘤组高表达,而在非肿瘤性息肉组表达较低,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。另有报道在比较 VEGF 在大肠腺瘤与大肠癌、正常黏膜组织中的表达差异,发现大肠腺瘤中的表达明显高于正常黏膜组织,基本符合付肖岩等^[25]的研究。VEGF 在大肠腺瘤中着色部位位于癌细胞的胞浆,VEGF 的表达与患者年龄、性别及分型无差异,而与大肠腺瘤增生程度差异有统计学意义^[26],但目前 VEGF 在上皮内瘤变中的表达研究较少,是否呈正相关,临床上是否可以用于评估腺瘤风险,尚需要加大样本量进一步研究,且 VEGF 的升高是原发性还是受其他因素诱导也需要进一步研究。

EGFR 是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白受体,是原癌基因 ErbB1 的表达产物,在多种上皮来源的恶性肿瘤中过表达。有报道 EGFR 在大肠腺瘤性息肉与大肠癌组的阳性表达率相接近,EGFR、K-rab 高表达的大肠腺瘤性息肉存在潜在恶变风险^[27],与目前大肠腺瘤被视为大肠癌癌前病变的观点相符合。

除上述外,还有 NF- κ B、NALP3、bcl-2、TGF- β 1、COX-2、CDX-2、CD44、CyclinD、EMA、Sunivin、ETS-1、C-Myb、MIR-126 细胞骨架蛋白等均有相关文献报道其在大肠腺瘤中有一定表达,且在正常黏膜及癌变组织中表达有所差异,但在比较大肠腺瘤及大肠癌中的表达差异性仍持有不同结论,可能与研究样本量少、内容单一、代表性小、存在低水平重复有关,还可能与病理标本诊断标准差异、实验中有脱落及退出病例等有关。

综上所述,相关文献均证实大肠腺瘤演化及癌变过程中有多种蛋白参与细胞凋亡、增殖及血管生成等,且指标的异常表达具一定预警作用。目前常用的用于评估大肠腺瘤增生程度、恶性转化预警指标有 P53、Ki67,特异性较高,运用较成熟,但上述其余指标临床运用较少,基本停留在科研方面,可能与指标的敏感性、特异性不理想有关,因此选择联合检测是提高诊断价值及预后判断的重要方法。鉴于大肠腺瘤属癌前疾病,容易向恶性转化,我们应积极寻找最新具意义的生物分子学指标,结合基因检测、流式细胞仪、图像分析仪等高新检测技术继续深入研

究,提高对结直肠息肉病理特征的认识,积极预防及降低其癌变。

参考文献

- [1] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer [J]. *Nature*, 2012, 487:330—337.
- [2] 张永,徐敏,朱艺艺.结肠镜在结直肠早癌防治中的作用[J]. *医学信息*, 2014, 27(10):246.
- [3] 陈奇,曾照芳. P53 基因突变与消化系统恶性肿瘤的关联[J]. *激光杂志*, 2012, 33(2):79—80.
- [4] 王丽华. 探讨大肠腺瘤 APC、P53、Ki67 对大肠腺瘤诊断的意义[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(28):27—28.
- [5] 平倩,张涛,陈玉,等. PTEN 缺失在诱导大肠腺瘤样息肉产生及恶性演变机制中的作用[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(19):3123—3125.
- [6] ZHU X, QIN X, FEI M, et al. Combined phosphatase and tensin homolog(PTEN)loss and fatty acid synthase (FAS) overexpression worsens the prognosis of Chinese patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13:9980—9991.
- [7] SOOD A, MCCLAIN D, MAITRA R, et al. PTEN gene expression and mutations in the PIK3 CA gene as predictors of clinical benefit to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2012, 11:143—150.
- [8] 陈俊榕,陈圳荣. 结直肠腺瘤及癌变组织 PTEN 和 COX-2 的表达及意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(10):791—794.
- [9] 袁禧先,张丹,王凤荣,等. 基质金属蛋白酶-9 与抑癌基因 PTEN 在大肠腺瘤、大肠癌组织中的表达及意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(10):1132—1136.
- [10] 路亮,姚矾,谢本俊. 生长抑素受体 2 和金属蛋白酶 2 在大肠癌中的表达及意义[J]. *临床医药实践*, 2014, 23(3):175—178.
- [11] LEISZTER K, GALAMB O, SIPOS F, et al. Sporadic colorectal cancer development shows rejuvenescence regarding epithelial proliferation and apoptosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8:74140.
- [12] 林煜光,吴慧华,吴子刚. 细胞凋亡与大肠腺瘤演化及癌变过程相关性的研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(9):719—721.
- [13] 林春华,唐蜜,陈明,等. ER、PR、Ki-67 和 p53 在子宫内膜癌的表达及其临床意义[J]. *医学临床研究*, 2011, 28(2):204—206.
- [14] 田琦,吕胜军. Survivin、Ki-67 核抗原在宫颈癌及宫颈上皮内瘤变中的表达意义[J]. *中国实验诊断学*, 2011, 15(12):2067—2069.
- [15] 王雨,刘春英. 补中益气汤对 A549 荷瘤小鼠脾脏上 Caspase-3 蛋白表达影响研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 1(34):19—21.
- [16] HERAVI R E, HADIZADEH F, SANKIAN M, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition by novel Bisaryl imidazolyl imidazole derivatives increases Bax/Bcl-2 ratio and up-regulates Caspase-3 gene expression in Caco-2 colorectal cancer cell line[J]. *Genes & Genomics*, 2012, 34:199—204.
- [17] 张超,卢学仁. Caspase-3 和 E-cadherin 在肾透明细胞瘤中的表达及其临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(4):613—615.
- [18] 毕大明,董艳玲,吴金朋. 大肠癌、大肠腺瘤组织中 Caspase3、P53 及 Ki-67 表达的变化[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(3):510—514.
- [19] KONDO Y, ARII S, FURUTANI M. Implication of vascular endothelial growth factor and p53 status for angiogenesis in noninvasive colorectal carcinoma[J]. *Cancer*, 2000, 88:1820—1827.
- [20] 朱萍,宋雯. 大肠息肉中医病证与 VEGF、KDR、MVD 表达的相关性[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2013, 21(5):229—233.
- [21] 秦先锋,史成章,王红建,等. PTTG、bFGF 和 endostatin 在大肠癌中的表达[J]. *现代肿瘤医学*, 2007, 15(10):1444—1447.
- [22] 林瑶光,韦良宏. 大肠癌和大肠腺瘤 COX-2 和 bFGF 表达的意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(22):2199—2202.
- [23] ZHOU R H, YAO M, LEE T S, et al. Vascular endothelial growth factor activation of Sterol regulatory element-binding protein a potential role in angiogenesis[J]. *Circ Res*, 2004, 95:471—478.
- [24] 王金穗,成琼,张艾莉. 大肠腺瘤与非肿瘤性息肉中 VEGF 的表达差异及其与血管形成关系的研究[J]. *西北国防医学杂志*, 2006, 27(6):405—407.
- [25] 付肖岩,许大鹏,林平. 结肠腺瘤中医证型与血管内皮生长因子关系的研究[J]. *福建中医药*, 2012, 43(6):12—13.
- [26] 张茂,李明章,胡江. VEGF 及 KDR 在大肠腺瘤及腺癌中的表达及意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(3):543—547.
- [27] 刘淑娟,刘丽娜. EGFR 和 K-ras 蛋白在大肠息肉中的表达及临床意义[J]. *大连医科大学学报*, 2015, 37(1):30—33.