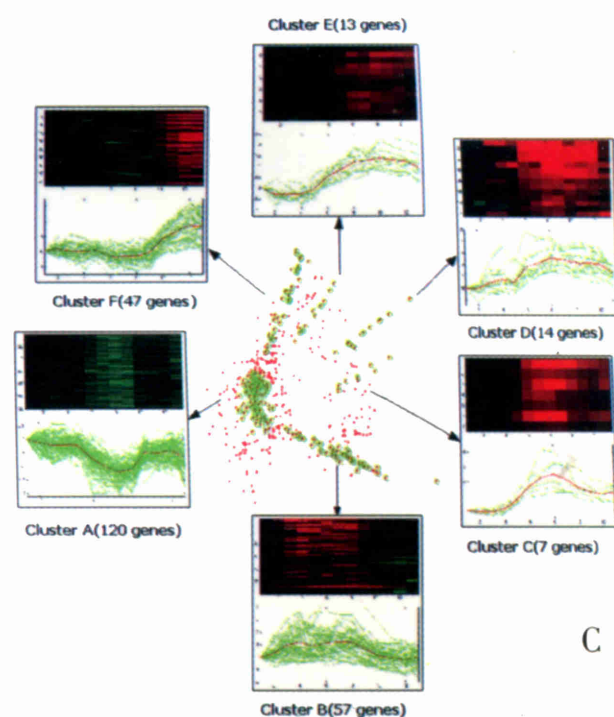
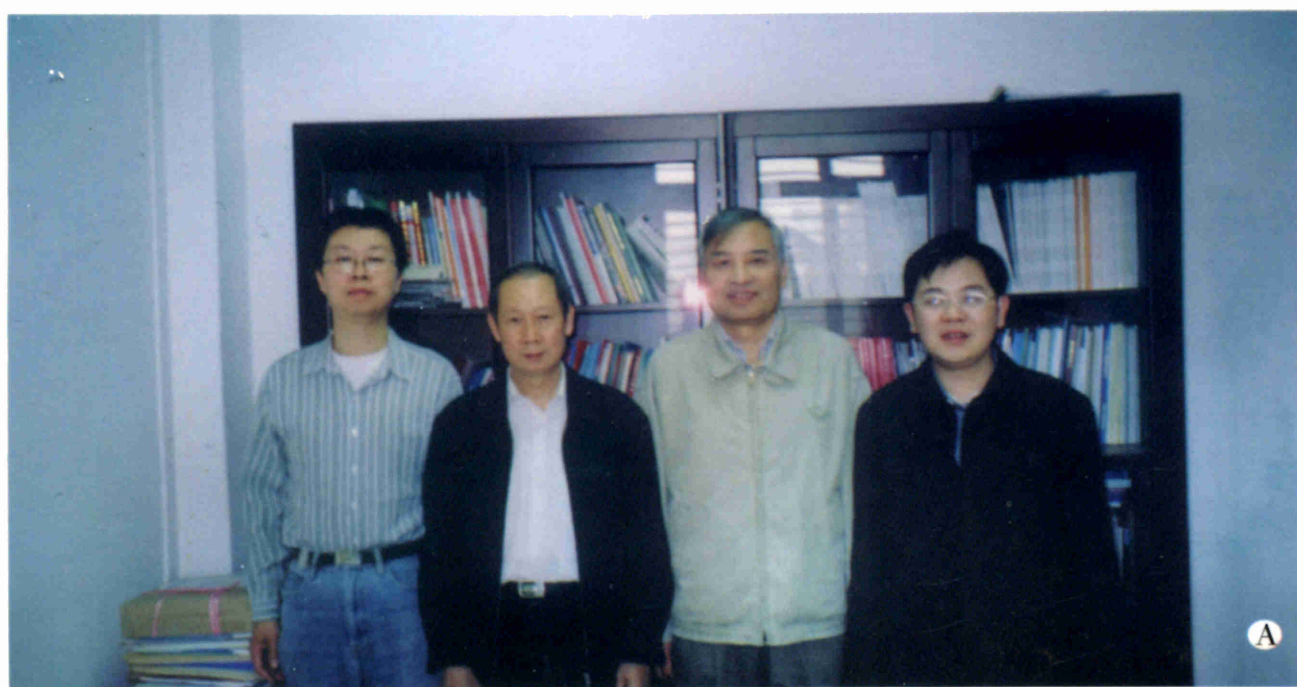


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (Volume 11 Number 10)



**10/2003**

ISSN 1009-3079



名誉总编辑  
潘伯荣  
总编辑  
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.



# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●		2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (总第 114 期)
述 评	1465 复杂性疾病生物信息学研究的策略与方法 李梢, 张学工, 季梁, 李衍达	
幽门螺杆菌	1470 幽门螺杆菌黏附素基因 babA <sub>2</sub> 的克隆、序列测定及其生物信息学分析 白杨, 黄文, 王继德, 张兆山, 周殿元, 张亚历 1475 幽门螺杆菌 HspA 与大肠杆菌 LTB 基因融合及表达 郭红, 邹全明, 赵晓晏, 吴超 1480 人幽门螺杆菌热休克蛋白 A 编码基因的克隆、表达及抗原性研究 姜政, 蒲丹, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1485 幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的分子基础 郝庆, 李岩, 高红, 张显忠	
基础研究	1488 氧化苦参碱对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化 I, III, IV 型胶原表达的影响 陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 杨文卓, 贾一韬, 曹爱平 1492 粉防己碱、大黄与潘生丁抗肝纤维化作用比较 王如涛, 陈颖伟, 卫新革, 徐芹芳, 李定国 1497 珍珠梅水提物对大鼠肝损伤的保护作用 张学武, 朴龙, 刘超, 孙权, 金海玲, 尹宗柱 1500 乙型肝炎病毒 S 基因系列单突变克隆人工构建 余祖江, 杨东亮, 张俊, 郝友华, 王宝菊, 郝连杰 1505 急性胰腺炎大鼠肝脏 NF-κB 对 ICAM-1 表达的调控及其意义 石力, 田伏洲, 黄大熔, 李旭, 赵碧, 顾大勇, 唐旭东, 王雨 1508 丁酸钠对结肠癌细胞株 HT-29 组织蛋白酶 D 表达水平的影响 李曦, 罗和生, 李凡 1511 国人青年结直肠癌解剖部位分布及临床病理特点 谢正勇, 卿三华 1515 慢性乙型肝炎病毒清除自杀基因平衡制约载体系统的构建 阙全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰 1520 人工构建含丙型肝炎病毒核糖体插入位点的双顺反子表达载体 阙全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰 1524 溃疡性结肠炎患者肠黏膜 Th1/Th2 类细胞因子 m-RNA 的表达 崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 张祚建, 张耀东, 崔耀升	
临床研究	1528 自膨胀金属支架治疗晚期食管癌吞咽困难 26 例 张朋彬, 赵晓晏, 李宜辉, 达四平 1531 胃癌组织 CD <sub>44</sub> v9 和 MMP-2 基因的表达 张翠萍, 田宇彬, 赵清喜, 武军, 梁永信 1535 奥沙利铂综合治疗胃癌的疗效及机制 林万隆, 李定国, 陈强, 陆汉民, 马小明, 孙培龙 1540 聚合酶链反应检测 SEN 病毒 D 型和 H 型方法的建立及初步应用 唐蔚, 彭晓谋, 张瑛, 王辉, 蒋晓玲, 周伯平 1544 肝病患者血清 IGF-I 和 IGF-II 的变化 邵静鸣, 俞丽芬, 张曙, 吴云林 1547 ERCP 对儿童胰腺炎的诊断与治疗价值 李兆申, 许国铭, 施新岗, 邹晓平, 金震东, 孙振兴 1550 急性胆源性胰腺炎内镜诊治疗效及安全性 王东, 李兆申, 张文俊, 潘雪, 孙振兴, 邹晓平 1554 胰腺癌组织 ChAT, GAD65 和 PKC 酶活性的表达 杨竹林, 王群伟, 邓星辉, 李代强, 吕芳, 李永国 1558 国人胆囊结石的形态结构特征 吴杰, 杨海珉, 李静仪, 宋一德, 刘刚 1563 结核性腹膜炎与恶性腹水端粒酶活性 赵金满, 李福才, 于继红, 崔巍, 傅宝玉, 沙文阁	
科研方法	1566 山莨菪碱联用地塞米松治疗腹部外科疾病并发 MODS 临床研究的操作方案 岳茂兴	
文献综述	1569 门脉高压性肠病 尹朝晖, 刘浔阳 1572 肝纤维化治疗研究进展 叶方鹏, 肖冰, 张万岱 1576 现代肝脏局部解剖在活体部分肝移植应用的研究进展 方驰华, 朱新勇 1581 生长抑素类似物治疗肝细胞肝癌的抗肿瘤作用及其机制 冒海蕾, 黄介飞 1588 胰头部解剖在扩大胰十二指肠切除术中的应用 方驰华, 马俊勋, 钟世镇 1593 p53 基因在肿瘤基因治疗中的研究进展 张艳, 何凤田 1597 血管抑素的研究进展 陈建发, 黄宗海 1601 TGF β-Smad 信号转导通路与肝纤维化 吴晓玲, 曾维政, 王丕龙 1606 消化管发育中上皮细胞凋亡研究进展 李均, 汪维伟 1609 生物芯片技术及其在消化系统疾病研究中的应用 蒋业贵, 李兆申	



文献综述	1614 Wilson病的诊断和治疗 林连捷, 郑长青 1618 E- 钙粘蛋白与食管癌侵袭转移的关系 吴静, 薛群基, 刘维民, 王爱勤, 寇伟 1621 胰腺癌的光动力学治疗 丁新民, 顾瑛, 刘凡光 1624 Ets 转录因子家族在发育和肿瘤发生中作用的研究进展 张健, 高福禄, 刘芝华 1628 核因子-κB 与细胞凋亡关系的研究进展 於亮亮, 于皆平, 罗和生, 于红刚
研究快报	1632 paxillin 在胃腺癌中的表达及临床意义 田素芳, 熊永炎, 余少平, 汪必成 1634 丹参对 TGF-β1 刺激的 NIH/3T3 细胞 <i>c-fos</i> mRNA 表达和 AP1 蛋白结合活性的影响 胡旭东, 王晓玲, 童普德, 吴小江, 刘平 1636 左旋精氨酸对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 郝悦, 周新民 1638 端粒酶在大肠癌细胞中的活性表达及临床意义 鲁明良, 林富林, 郑国宝, 姜朝晖 1640 多种因子在门脉高压大鼠结肠黏膜中的表达 尹朝晖, 刘浚阳, 黄飞舟, 黄穰浪, 任树平 1642 黄连素对 HT-29 人结肠癌细胞系 Ca <sup>2+</sup> 的抑制作用 台卫平, 罗和生 1645 DPC4 蛋白在不同病理分期的结肠肿瘤中的表达 唐朝晖, 邹声泉, 杨想平, 陈启奇 1646 Genistein 和 PD98059 对 aFGF 及 bFGF 诱导的 CCL229 细胞增生的抑制作用 尚海, 张颐, 单吉贤 1649 CO <sub>2</sub> 气腹对肠道菌群生物学特性影响的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1652 CO <sub>2</sub> 气腹对大鼠胃肠肌电作用的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1654 CO <sub>2</sub> 气腹对胃黏膜血管活性肠肽及 P 物质含量的影响 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿
临床经验	1656 腹腔严重感染致多器官功能障碍的临床救治新对策 岳茂兴 1657 解毒固本冲剂治疗腹腔感染合并全身炎性反应综合征的临床研究 姜玉峰, 岳茂兴 1659 TIPSS 和 EVS 治疗食管静脉曲张破裂出血的临床分析 诸葛宇征, 王英德, 刘丽娜, 宫爱霞, 赵钢
消 息	1504 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 1568 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1571 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1580 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1613 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1655 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	1553 清华大学生物信息学研究所、生物信息学教育部重点实验室

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名  
陈可冀 题写版权刊名  
(月刊)

创刊 1993-01-15  
改刊 1998-01-25  
出版 2003-10-15  
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀  
黄象谦  
黄志强  
黎介寿  
刘耕陶  
裘法祖  
汤钊猷  
王宝恩  
危北海  
吴孟超  
吴咸中

社长总编辑 马连生  
中文编辑 潘伯荣  
王瑾晖  
英文编辑 朱丽虹  
排版 李少华  
校对 李天华

张金哲  
张学庸  
赵东海  
周殿元

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会  
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号  
E-mail: wcjd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社  
100023, 北京市 2345 信箱  
E-mail: wcjd @ wjgnet.com  
http://www.wjgnet.com  
电话: 010-85381892  
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局  
国外: 中国国际图书贸易总公司  
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部  
(100023, 北京市 2345 信箱)  
电话: 010-85381892  
传真: 010-85381893  
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

## 本刊已被国内外检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》  
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》  
俄罗斯《文摘杂志(PЖ)》  
中国科技论文统计与分析  
中国学术期刊文摘  
中国中医药信息服务网  
中国生物医学文献光盘数据库  
《中文科技资料目录(医药卫生)》  
中国生物医学期刊目次数据库  
中国医学文摘外科学分册(英文版)  
中国医学文摘内科学分册(英文版)

## 特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期 24.00 元 全年 288.00 元	1401004000050

www.wjgnet.com



# 生长抑素类似物治疗肝细胞肝癌的抗肿瘤作用及其机制

冒海蕾, 黄介飞

冒海蕾, 黄介飞, 南通医学院附属医院消化内科 江苏省南通市 226001  
项目负责人: 冒海蕾, 226001, 江苏省南通市, 南通医学院附属医院消化内科. seqian@pub.nt.jsinfo.net  
电话: 0513-5052305  
收稿日期: 2003-04-03 接受日期: 2003-05-19

## 摘要

人工合成的生长抑素类似物血浆半衰期长, 作用更强大, 耐受性良好, 最新研究表明, 对多种实体肿瘤亦有抑制作用. 本文就生长抑素类似物对肝细胞肝癌的抗肿瘤作用及其机制方面的国内外研究进行综合阐述, 从其各种化学结构、作用受体亚型、以及肝脏肿瘤受体表达, 进而证实了生长抑素类似物对肝脏肿瘤的治疗作用, 具体包括原发性肝癌、转移性肝癌、原位种植瘤等. 同时研究表明生长抑素类似物抗肿瘤作用机制可能包括两大方面: 直接及间接作用, 前者通过特异性受体发挥作用; 后者通过抑制促肿瘤生长的激素及细胞因子的分泌, 或抑制肿瘤血管形成, 或调节机体免疫活性, 或诱导肿瘤细胞发生凋亡等间接阻止肿瘤生长. 进一步阐明其抗肿瘤机制将有可能在肝肿瘤治疗方面开辟出一条新的途径, 并产生广阔的临床应用前景.

冒海蕾, 黄介飞. 生长抑素类似物治疗肝细胞肝癌的抗肿瘤作用及其机制. 世界华人消化杂志 2003;11(10):1581-1587

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1581.asp>

## 0 引言

近 10 a 来, 人工合成的生长抑素类似物(somatostatin analogue, SSTA)如奥曲肽(Octreotide)比天然的生长抑素血浆半衰期长, 作用更强大; 并且其疗效确切, 耐受性良好, 因此被广泛应用于治疗门静脉高压、上消化道出血及胰腺炎等. 国内外最新研究表明, SSTA 不仅对绝大多数具有神经内分泌功能的肿瘤有肯定疗效<sup>[1]</sup>, 而且对多种实体肿瘤亦有抑制肿瘤细胞增生, 明显减缓肿瘤的生长速度, 诱导细胞凋亡等作用<sup>[2]</sup>, 目前已将其初步应用于肿瘤治疗领域. 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)素有“癌中之王”之称. HCC 发病范围很广, 其中亚洲发病率最高<sup>[3]</sup>, 我国是 HCC 高发区, 年发病率是欧美的 10 倍以上. 我国肝癌死亡率在男性恶性肿瘤中居第 3 位, 女性恶性肿瘤中居第 4 位. 故研究 SSTA 在肝细胞癌中的抗肿瘤作用及其机制具有重要临床价值.

## 1 生长抑素及其类似物

生长抑素最初被发现是在 1968 年, Krulich et al<sup>[4]</sup>研究

大鼠下丘脑中生长激素释放因子分布状况时偶然得到了一种抑制生长激素释放的肽类物质. 5 a 后, Brazeau et al<sup>[5]</sup>证实他是由 14 个氨基酸组成的环状肽类化合物, 称之为生长激素释放抑制激素, 即生长抑素(somatostatin, SST). 随后的研究才知道 SST 是由神经内分泌细胞、炎性细胞、免疫细胞所产生, 针对离子、营养素、神经肽、神经递质、甲状腺和类固醇激素、生长因子、细胞因子起作用的调节多肽<sup>[6]</sup>, 其广泛分布于脑组织、胰腺、胃肠道, 少量分布在甲状腺、颌下腺、肾上腺、前列腺、胎盘、肾脏、肝脏、胆囊等组织中<sup>[7-9]</sup>, SST 分布的广泛性奠定了其广泛生物学活性的基础. 首先 SST 能够抑制多种激素的释放, 包括生长激素(GH)、促甲状腺素、胰岛素、胰高血糖素、胃泌素等; 还可以抑制许多激素和生长因子对靶细胞的作用; 由于 SST 能改变肝脏血流动力学状态, 加之其抑制胰腺外分泌和胃酸分泌的作用, 目前 SSTA 已广泛用于治疗门静脉高压、上消化道出血和胰腺炎等疾病; 近年来的研究又发现 SST 及其类似物具有广泛地抑制细胞增生的活性<sup>[10, 11]</sup>, 最先引起人们注意的是 SST 及其类似物对生长激素瘤、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤等的抑制作用, 进一步研究发现: SST 及其类似物除了对绝大多数具有神经内分泌功能的肿瘤起到抑瘤作用外, 对普通的实体肿瘤同样有效, 如胃癌、结肠癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、肝癌、黑色素瘤等<sup>[12, 13]</sup>.

SST 属于种系发生上十分古老的多基因家族的多肽物质. 天然 SST 的两个重要的生物活性产物为 SST-14 和 SST-28, 他们均由一个 92 肽的生长抑素前体经蛋白水解而来, 实质上, SST-28 是 SST-14 在 N-末端延长而形成的, 因而二者生物学活性相似, 但具体作用强度和组织学特性仍有一定的差异: SST-14 对胰高血糖素和胃泌素的抑制作用强; 而 SST-28 侧重于抑制生长激素和胰岛素<sup>[7]</sup>.

由于 SST 能对多种组织器官的许多功能起强大的抑制作用, 因而人们尝试着应用他来治疗临床上这些器官的高功能疾病<sup>[14]</sup>. 但天然 SST 在血循环中的半衰期仅约 3 min, 加之停药后出现一些激素反跳高分泌现象, 如生长激素、胰岛素和胰高血糖素等<sup>[13]</sup>. 为此, 许多人工合成的 SSTA 应运而生, 他们的半衰期延长了, 并具有了作用的选择性. 通常采用在 SST 骨架中加入右型氨基酸以增强其抵抗降解酶的能力, 从而延长活性; 或者通过某些氨基酸的替换衍生出各种不同活性的类似物. 人工合成的 14 肽和 28 肽的类似物价格昂贵, 且其

体内作用并不增强,故限制了他的应用. Veber et al<sup>[15]</sup>最先开始合成新一代 SSTA,经构像分析,把 14 肽中 9 个氨基酸用一个脯氨酸残基代替,形成许多 6 肽类似物,其中一些合成物对生长激素、胰岛素和胰高血糖素的抑制作用明显增强. Bauer et al<sup>[16]</sup>将保留的 SST 序列中第 7-10 位的 4 个氨基酸与右型色氨酸残基一起嵌入胱氨酸桥中形成一系列 8 肽类似物,发现其中 SMS 201-995 (octreotide, sandostatin) 作用时间长,对生长激素的释放抑制作用比 SST 大 45-70 倍,已在临床实验中用于治疗内分泌肿瘤和胃肠、胰腺实体肿瘤. 基于抗肿瘤目的, Schally et al<sup>[2]</sup>设计了另外 3 个系列 8 肽类似物,其系列 2 中的 RC-160 (Vapreotide) 比 SST-14 对生长激素的抑制分泌作用强 135 倍,并且半衰期更长. 这些类似物的作用具有选择性,主要抑制生长激素释放,而对胰岛素及胰高血糖素抑制释放作用小;同时他们也能抑制胃酸分泌,抑制胃泌素及胆囊收缩素的释放和分泌. TT-232 是 Keri et al<sup>[12]</sup>设计的高选择性强烈抑制肿瘤增生的 7 肽类似物,无抑制生长激素作用,但在体内体外均能强烈抗肿瘤和诱导肿瘤细胞凋亡的作用,研究表明 TT-232 对 60 种人类肿瘤细胞系中的 58 种有强烈抑制增生的作用. 最近, Falb et al<sup>[17]</sup>又设计合成了一个新的双环类似物 PTR-3205,其药效基团与 Octreotide 相似,疏水区位置 1 和 8 上分别是一个内酰胺环和苯丙氨酸,这种结构决定了 PTR-3205 对 hSSTR2 的高选择性.

Octreotide 是第一个用于临床并且应用最广泛的 SSTA,他保留了天然 SST 的功能氨基酸序列,去除并修饰了其他不重要的氨基酸. 在猴体内研究表明:其抑制生长激素、胰高血糖素及胰岛素释放的作用分别是 SST-14 作用的 45 倍、11 倍及 1.3 倍<sup>[16]</sup>. 药代动力学显示:皮下注射 Octreotide 的生物利用度为 100%,用药后 30 min 血浆浓度达峰值;其半衰期显著延长,平均达 90 min,且无停药后反跳高分泌现象<sup>[1, 16]</sup>. 10 a 的临床应用已证明: Octreotide 在治疗上消化道出血、胰腺炎、肠痿、肢端肥大症等疾病中具有较好的疗效,且机体耐受性极好,无明显毒副作用. 新近合成的长效缓释制剂 -Octreotide LAR 是将 Octreotide 乙酸盐加在一种可被生物降解的聚合物微球中,一次肌注可长期控释,从而扩大了 Octreotide 的临床应用<sup>[18, 19]</sup>.

## 2 生长抑素受体

SST 及其类似物多种生物学活性的发挥是通过靶细胞膜上的特异性受体介导的,即生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR). Reubi et al<sup>[20, 21]</sup>证明 SSTR 存在于脑及软脑膜、前乳头体、内分泌及外分泌腺、胃肠黏膜及免疫细胞中. SSTR 属于 G 蛋白偶联受体家族(GPCR),由 7 个跨膜  $\alpha$ -螺旋结构、细胞外 N-末端和细胞内 C-末端的片段及连接这些结构的细胞内外环共同构成<sup>[7]</sup>.

SSTR 共有 5 个亚型,分别为 SSTR1-5,其中 SSTR2

又存在 SSTR2A 和 SSTR2B 两种变异体. 5 种 SSTR 的氨基酸序列均已知,相互间有 45-50% 的相似性,而 SSTR1 与 SSTR4 之间、SSTR2 与 SSTR5 之间的氨基酸序列有更多的相似性,故他们的配体结合特性亦更相似<sup>[22]</sup>. 根据他们对配体的亲和力不同, SSTR 分为两个亚族:一类为 SSTR1、4;另一类为 SSTR2、3、5. 其中后一类与人工合成的 SSTA 如 Octreotide、RC-160 (Vapreotide)、BIM2319 等的亲和力要比前一类强得多<sup>[23]</sup>.

不同配体与不同亚型受体的亲和力不同. 天然 SST-14 和 SST-28 与 5 种亚型受体均有较强的亲和力,但 SST-28 与 SSTR5 的亲和力强于 SST-14. 人工合成的 6 肽及 8 肽类似物如 Octreotide、RC-160 (Vapreotide)、BIM2319、MK678 等对 SSTR1 的亲和力弱,而与 SSTR2 的亲和力要比前者强得多,故 Octreotide、MK678 等是 SSTR2 的选择性受体激动剂<sup>[24, 25]</sup>. 具体地说, Octreotide 与 SSTR2、5 的亲和力高,与 SSTR3 有中等亲和力,但与 SSTR1、4 不结合<sup>[26, 27]</sup>.

各亚型受体在组织中的分布也有差异. SSTR1、2 的分布范围较广,脑组织、甲状腺、肾上腺、胃肠、肝脏、胰腺等处均有不同程度的表达; SSTR3、4、5 主要分布在脑组织中;另外 SSTR3 在胰腺、SSTR4 在肾上腺、SSTR5 在肺和胰腺也有分布<sup>[7, 8, 28-30]</sup>. SSTR 的表达不仅有组织器官特异性,而且还有种属特异性. 如正常人肝脏主要表达 SSTR2 亚型受体,而在大鼠肝脏组织中则主要为 SSTR3 基因的表达<sup>[31]</sup>.

不同亚型受体介导发挥不同的作用,不同受体介导的受体后作用亦不同. 如 SSTR2 介导抑制生长激素的释放, SSTR5 在抑制胰腺的 B 细胞分泌胰岛素方面起主要作用, SSTR3 与诱导细胞凋亡有关, SSTR1、2、4、5 则与抑制细胞生长有关. 环状的 SSTA 如 Octreotide 由于受体亲和力的差异,故其对生长激素释放的抑制作用强于对胰岛素的抑制<sup>[32-34]</sup>.

总之,由于 SSTR 与配体结合的选择性、组织器官分布的差异性以及各亚型受体介导作用的不同,决定了各种 SSTA 的生物学活性的差异.

随着分子生物学的发展,现已证实 SSTR 除了存在于许多正常人体组织器官中,多种肿瘤、肿瘤细胞系亦有 SSTR 的高密度表达. 多种神经内分泌肿瘤 SSTR 表达在 70% 以上,且分属不同亚型;而非神经内分泌肿瘤组织内 SSTR 表达相对较低,其中乳腺癌 SSTR 表达在 50% 以上,结直肠癌 40% 左右,其他乳腺癌、前列腺癌、淋巴瘤、甲状腺癌、胃癌、结肠癌、肾癌、卵巢癌、肝癌等肿瘤及其转移灶亦显示出 SSTR 表达<sup>[2, 18, 23, 35, 36]</sup>. 一般说来,绝大多数受 Octreotide 抑制的肿瘤细胞表面均存在一种或几种 SSTR,并且以 SSTR2 最常见<sup>[27, 37]</sup>. 如垂体肿瘤以 SSTR2、5 最高;乳腺癌、肺癌以 SSTR2 为主;前列腺癌以表达 SSTR1 为主;而正常前列腺组织主要表达 SSTR2<sup>[20, 38, 39]</sup>.

目前,有关 SSTR 在人类肝脏组织中表达的报道较

少. 一项关于大鼠肝脏组织中SSTR亚型的研究发现: 大鼠肝脏组织中仅含有 SSTR3, 而没有其他亚型的资料<sup>[31, 40]</sup>; 另一项应用单克隆抗体技术的研究证实: 大鼠肝脏组织中不含有 SSTR2<sup>[41]</sup>. 运用<sup>131</sup>In标记的奥曲肽(OctreoScan)的闪烁扫描技术进行有关SSTR的研究结果亦不相一致: 一篇文献报道大鼠肝脏组织对OctreoScan的摄取极少<sup>[42]</sup>; 相似的人体研究报道肝脏可以摄取, 但细节不明<sup>[43]</sup>, 或报道摄取极少<sup>[44]</sup>. 钟朝晖 et al<sup>[45]</sup>在研究大鼠肝硬变门脉高压症形成过程中肝脏组织 5 种 SSTR 亚型 mRNA 表达变化时发现: 大鼠肝脏组织中有 5 种 SSTR 亚型介导肝脏中 SST 的多种生物学作用, 其中 rSSTR5 在肝脏中的作用占主导地位. 希腊学者 Kououmalis et al<sup>[23]</sup>运用放射自显像技术对 23 例肝细针活检标本分析显示: 无论是原发性肝癌, 还是良性肝病如急性慢性肝炎、肝硬化, 均有 SSTR 表达. 其中的 4 例肝癌标本未作亚型评估. 另外, 根据 SSTR 对 125I 标记的 SST 亲和力的高低, 可将 SSTR 分为两大类. 由于检测标本例数少, 不同组织及同种组织中 SSTR 含量变化大, 尚难以对受体含量与疾病的恶性程度进行相关性分析, 1999 年底, Reubi et al<sup>[46]</sup>用放免法检测 59 例 HCC 标本显示: SSTR 的表达为 41 %, 且同 Octreotide 有较高的亲和力. 2000 年底, 刘建生 et al<sup>[47]</sup>应用 RT-PCR 法检测了 30 对肝癌组织及癌旁组织中 SSTR2、5 的 mRNA 表达后发现: hSSTR2 亚型的 mRNA 在肝癌组织及癌旁组织中均有较高表达(53.33 %, 63.33 %); 而 hSSTR5 的表达极低, 这一发现为 SSTR2 的特异性高效配体应用与肝癌治疗提供了分子生物学依据. 随后颜登国 et al<sup>[48]</sup>亦采用 RT-PCR 法检测 27 例原发性肝癌标本中肝癌组织及癌旁组织 hSSTR2、3 的表达, 结果表明: hSSTR2 亚型 mRNA 在肝癌组织及癌旁组织中的表达阳性率分别为 81.5 % 和 96.3 %; hSSTR3 的表达阳性率分别为 66.7 % 和 51.9 %. 这些发现均说明大多数肝癌组织中有一种以上 SSTR 亚型存在, 同时也为 SSTA 用于肝癌治疗奠定了理论基础.

### 3 生长抑素类似物与肝癌的治疗

#### 3.1 原发性肝癌

3.1.1 体外试验 Ren et al<sup>[49]</sup>在研究体外培养的 HPG2 肝癌细胞时发现: Octreotide 可诱导 HPG2 肝癌细胞分泌胰岛素样生长因子结合蛋白 -1 (IGFBP-1), 同对照组相比, 6 nmol/L 的 Octreotide 作用 12 h, IGFBP-1 含量增加 1.5 倍, 而 60 nmol/L 的 Octreotide 作用 24 h, IGFBP-1 由 0 h 的  $573 \pm 93$  ng/mg 增加至 24 h 的  $240 \pm 434$  ng/mg, 呈时间依赖性和浓度依赖性, 而且此作用不依赖于胰岛素及生长激素的刺激. IGFBP-1 可与胰岛素样生长因子(IGF-1)结合, 抑制后者对肝癌细胞的促生长作用. Chen et al<sup>[50]</sup>将人肝癌细胞株 BEL-7402 培养在不同浓度的 Octreotide 中, 观察其生长曲线、克隆形成率和凋亡率, 结果发现 Octreotide 对 BEL-7402 肝癌细胞株的群体增生和单个细胞增生均有抑制作用,

并呈明显的剂量效应关系, 同时观察到经 Octreotide 处理的肝癌细胞均存在凋亡, 且药物浓度与凋亡率呈正相关.

3.1.2 动物实验 Davies et al<sup>[10]</sup>在用 N-nitrosomorpholine (NNM)对  $\delta$  SD 大鼠进行诱癌试验的同时, 经皮下注射 Octreotide (200  $\mu$ g/kg), 隔日 1 次, 可明显抑制 NNM 对  $\delta$  SD 大鼠的诱癌作用, 16 wk 后, 同对照组相比, 处理组中肝癌结节数量、大小均明显减少, GGT 与 GST 阳性组织损害占整个组织的体积比亦明显降低, 组间有显著性差异.

3.1.3 临床试验 1998 年, 希腊学者 Kouroumalis et al<sup>[23]</sup>在一项为期 5 a 的临床随机对照研究里, 将 58 例无法手术的晚期肝癌患者分为两组: 治疗组 28 例, 对照组 30 例, 治疗组皮下注射 Octreotide 250  $\mu$ g, 2 次/d; 对照组无治疗. 结果显示 Octreotide 治疗后不仅能改变血液生化学指标, 使 AFP 降低, 白蛋白升高, 还能明显延长晚期肝癌患者的平均中位生存时间, 对照组 4 mo; 治疗组长达 13 mo, 患者的 6 mo、12 mo 的累积存活率亦显著提高: 治疗组比对照组分别为 75 % 比 37 %, 56 % 比 13 %. 这一点无疑对于进展期肝癌的治疗具有重要意义. 另外治疗组中有 5 例患者 6-13 mo 后经 B 超复查, 3 cm 以下的癌结节均消失, 对照组患者癌结节数目却明显增加. 试验还观察到 Octreotide 耐受性良好, 一过性腹泻是治疗开始时的惟一主要副作用, 同时患者的生活质量得到显著改善, 85.7 % 的患者食欲增强, 42.8 % 体重明显增加, 53.8 % 感到症状减轻. 1999 年底, Redaelli et al 报道了 21 例 HCC 患者, 10 例给予 Octreotide LAR, 11 例对照, 中位生存率分别为 11 mo 和 9 mo, Kaplan-Meier 曲线有明显不同, 但统计学上无意义. 通过检测 hSSTR 发现: 治疗 6 mo 内, hSSTR 阴性的 HCC 患者的肿瘤生长与 hSSTR 阳性而未予 Octreotide LAR 治疗的肿瘤生长类似. 到 12 mo 时, 治疗组中受体阳性与受体阴性相比肿瘤生长明显减慢, AFP 改变在第 1 mo 无明显改变, 第 6 mo 已明显下降, 患者生活质量也显著提高. 这些试验初步说明 Octreotide 对原发性肝癌有一定的抑制作用, 但由于研究病例数少, 未采用双盲法, 还有待进一步多中心、大规模的临床试验.

#### 3.2 转移性肝癌

3.2.1 胃肠胰神经内分泌肿瘤的肝转移 SSTA 在转移性肝癌中的研究较多, 其中又以胃肠胰神经内分泌肿瘤(如类癌、胃泌素瘤、胰岛素瘤、VIP 瘤等)肝转移多见. 1995 年, Diaco et al<sup>[51]</sup>对 10 例类癌肝转移患者在进行肝动脉栓塞化疗之前的 48 h, 给予皮下注射 Octreotide 100  $\mu$ g, 3 次/d, 发现 10 例患者的症状都得到很好的控制, 其中 6 例肝脏肿瘤缩小了 50 % 以上, 另外 3 例肝脏肿瘤大小保持稳定 6 mo 以上, 整组平均生存期达 58 mo (33-115 mo). Lokich et al<sup>[52]</sup>对 1 例已发生肝脏和腹腔淋巴结转移的结肠类癌患者皮下注

射 Octreotide 100  $\mu\text{g}$ , 2 次/d, 1 mo 后剂量增至 300  $\mu\text{g}$ , 3 次/d, 6 wk 后复查 CT 示肝脏肿瘤缩小达 50 % 以上, 腹腔淋巴结转为阴性. Di Bartolomeo et al<sup>[53]</sup>研究亦发现: Octreotide 对胃肠神经内分泌肿瘤的肝转移具有明显的抑制作用, 其中以类癌效果最为明显. Octreotide 不仅对肝转移瘤本身有抑制作用, 而且能明显控制肿瘤过度分泌激素引起的相关症状.

3.2.2 结直肠癌的肝转移 除了 SSTA 在神经内分泌肿瘤肝转移方面的研究外, 也有一些结直肠癌肝转移的研究. 刘瑞 et al<sup>[54]</sup>给 BALB/C 小鼠脾脏注射结肠癌细胞 (CT26), 然后治疗组每日皮下注射 Octreotide 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 对照组仅给予生理盐水, 以观察 Octreotide 对肝转移癌发生、发展的影响. 3 wk 后, 对照组肝转移 III 级以上者达 80 %, 而治疗组仅 30 %, 而且治疗组小鼠的生存期几乎延长了 1 倍, 体重亦明显增加. Davies et al<sup>[55]</sup>也发现 Octreotide 不仅能显著地抑制 2 种结直肠癌 (K12/Tr 和 WB2054m) 发生肝转移, 且对肝转移灶本身的生长亦明显抑制.

3.3 原位种植瘤 1997 年, Schindel et al<sup>[56]</sup>对部分性肝切除大鼠的肝内及皮下人工植入肝细胞瘤 (Mirris hepatoma 3924A), 结果显示, 同未行部分性肝切除的大鼠移植瘤相比, 肝切除的大鼠移植瘤平均体积增加了 6 倍, 重量增加了近 3 倍, 这说明部分性肝切除可促进残肝内肿瘤的生长; 对于移植瘤大鼠若在肝切除术后再给予 Octreotide (50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 腹腔注射, 1 次/d, 15 d 后, 治疗组的肝细胞癌比对照组的体积明显减小 ( $312.4 \pm 117.8 \text{ mm}^3$  对  $6038.7 \pm 1748.2 \text{ mm}^3$ ), 重量显著减轻 ( $0.41 \pm 0.2 \text{ g}$  对  $5.0 \pm 0.63 \text{ g}$ ), 同时未给予 Octreotide 治疗的肝切除肝内移植瘤大鼠的脾脏及肺均发生转移, 而 Octreotide 治疗者未见到肝外转移灶, 这说明 Octreotide 还能预防肝癌根治术后残肝内肿瘤的复发与转移. Davies et al<sup>[55]</sup>的研究也得出类似结论, 并发现 Octreotide 能增强肝切除大鼠的网状内皮系统的功能, 提高大鼠的免疫力. Nott et al<sup>[57]</sup>在实验性种植性肝癌大鼠身上发现给予 SMS201-995 能提高门脉系统的血管阻力, 降低门脉血流量, 从而在减少肿瘤血供的同时, 降低肿瘤经门脉系统发生肝内外转移的可能性. 2001 年, Tang et al<sup>[58]</sup>利用培养的 SMMC-7721 肝癌细胞株建立裸鼠原位肝癌种植瘤模型, 实验组每日给予奥曲肽 (50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 皮下注射, 共 8 wk. 结果显示奥曲肽治疗组裸鼠原位肝癌种植瘤重量明显低于生理盐水对照组, 可见奥曲肽能有效抑制肝癌生长, 其机制可能与抑制肝癌细胞 DNA 合成及诱导肝癌细胞凋亡有关.

#### 4 生长抑素类似物抗肿瘤的作用机制

目前, SSTA 抗肿瘤的作用机制尚未明了, 一般认为其主要作用途径包括两大方面: (1) 直接作用: 通过与特异性 SSTR 结合而直接发挥作用; (2) 间接作用: 通过抑制促肿瘤生长的激素及细胞因子的分泌, 或抑制肿瘤血管

形成, 或调节机体免疫活性, 或诱导肿瘤细胞发生凋亡等间接阻止肿瘤生长.

4.1 直接作用 在体外排除其他干扰因素的情况下, 多数在体内受 SSTA 抑制的肿瘤的体外细胞增生受到 SSTA 的抑制, 这提示: SSTA 可能通过直接抑制肿瘤细胞增生发挥作用. 这种作用与肿瘤细胞表面表达 SSTR 有关<sup>[59]</sup>. Schaer et al<sup>[37]</sup>还发现: 绝大多数可被 SSTA 抑制的肿瘤细胞表面存在一种或多种 SSTR, 并且以 SSTR2 最为常见. SST 及其类似物与 SSTR 结合后, 主要经三条重要的信息传导途径, 抑制 DNA 合成复制, 发挥抗肿瘤作用. (1) cAMP 途径: 激活的 SSTR 特异性偶联到  $G_{i1}$  蛋白, 与腺苷酸环化酶负性结合, 抑制其活性, 降低细胞内 cAMP 浓度, 抑制蛋白激酶活性, 阻止核内癌基因激活, 抑制肿瘤细胞的增生<sup>[60, 61]</sup>. (2) 磷酸蛋白磷酸酶途径: 正常蛋白酪氨酸磷酸酶 (PTP) 的激活, 使酪氨酸残基磷酸化, 通过多种蛋白激酶的级联放大激活有丝分裂原激活的蛋白激酶 (MAPK), 刺激细胞增生, 持续激活导致细胞转化. SSTR 与 SST 及 SSTA 结合后, 上调 PTP 的活性, 使酪氨酸激酶去磷酸化而失活, 并抑制 MAPK 等多种蛋白激酶, 从而抑制癌基因 c-fos、c-myc、c-jun 等的激活, 抑制 DNA 和蛋白质的合成, 干扰细胞周期, 发挥抗有丝分裂作用<sup>[61-64]</sup>. Sharma et al<sup>[64]</sup>对 CHO-K1 细胞的研究证明: 细胞增生抑制的信号是由 hSSTR1、2、4、5 传导的, 这些受体亚型传导的信号诱导 Rb 癌基因的失活及 G1 期的阻滞, 他们作用的相对活性依次为: hSSTR5 大于 hSSTR2 大于 hSSTR4=hSSTR1. (3)  $\text{Ca}^{2+}$  途径: SSTR2 和 SSTR5 可通过抑制细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 降低胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 而对肿瘤细胞的增生发生抑制作用<sup>[59-61]</sup>.

Buscail et al<sup>[65]</sup>在对表达 hSSTR1 和 hSSTR2 的 COS-7 和 NIH3T3 细胞的研究中发现: RC-160 和 Octreotide 并不抑制腺苷酸环化酶活性, 而是通过激活酪氨酸磷酸酶途径抑制细胞增生. 而在表达 SSTR5 的 CHO 细胞中, RC-160 对其增生的抑制作用不受酪氨酸和丝/苏氨酸磷酸酶抑制剂的影响, 但 RC-160 可抑制胆囊收缩素 (CCK) 诱导的细胞内钙离子的运动, 表明 SSTR5 通过磷脂酶 C/三磷酸肌醇/ $\text{Ca}^{2+}$  途径介导细胞增生的抑制.

4.2 间接作用 具体地说, SST 及其类似物抗肿瘤的间接作用机制有以下几个方面: (1) 抑制 GH/IGF-1 轴. 现已发现, SST 及其类似物可以通过抑制生长激素 (GH)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、表皮生长因子 (EGF)、肿瘤自分泌生长因子等多种肿瘤生长刺激因子的基因表达及提高其与相应蛋白的结合率, 降低其在循环系统及肿瘤局部的浓度, 阻断他们的信号传递, 达到抑制肿瘤生长的目的. 其中 IGF-1 备受人们关注, 大量研究表明, GH/IGF-1 轴对许多肿瘤的生长具有重要作用. 垂体分泌的 GH 作用于肝脏, 刺激其合成与分泌 IGF-1, 因绝大多数肿瘤细胞表面存在 IGF-1 受体, 他们与 IGF-1 可结合, 引发细胞的增生活动. 一方面, Octreotide 可直

接抑制肝脏 IGF-1 基因的表达, 或抑制垂体分泌 GH, 使肝脏分泌的 IGF-1 减少, 血清 IGF-1 水平降低; 另一方面, Octreotide 可诱导 IGFBP-1 增加, 而 IGFBP-1 可与 IGF-1 结合抑制其活性, 从而抑制包括原发性肝癌在内的肿瘤细胞的增生<sup>[49, 66]</sup>. Reubi et al<sup>[67]</sup>对Swarm软骨肉瘤的研究已证明 SSTA 可抑制 SSTR 阴性肿瘤的增生, Swarm 软骨肉瘤是一种缺乏 SST 结合位点的实验性肿瘤, 其瘤细胞内有丰富的 IGF-1 受体, 其抑制作用是通过 SSTA 与垂体生长激素区的 SSTR 结合, 抑制 GH 分泌, 降低 IGF-1 表达而间接实现的. 多数肿瘤细胞具有 IGF-1 受体, 阻断性抗体与 IGF-1 受体结合后可降低肿瘤的增生. 将人类乳腺癌细胞接种于 IGF-1 缺乏的“lit/lit”裸鼠, 其生长明显低于接种于 IGF-1 充分的宿主<sup>[68]</sup>; 下丘脑切除可降低 IGF-1 反应性肉瘤的局部生长和转移行为, 而用 GH 可使之恢复, 提示阻断 GH/IGF-1 轴可降低某些肿瘤的侵袭行为. SSTA 是 GH/IGF-1 轴的有效抑制剂, O' Byrne et al<sup>[69]</sup>发现注射高剂量的 RC-160 可降低乳腺癌患者血清 IGF-1 水平 45 %.

(2) 抗肿瘤血管形成. 肿瘤周围血管有 SSTR 分布, 而且越靠近肿瘤的血管, SSTR 表达密度越高, 当 Octreotide 与 SSTR 特异性结合后, 可引起肿瘤周边血管强烈收缩, 并能抑制新生血管形成, 从而减少肿瘤血供, 导致肿瘤局部缺血坏死. 抗肿瘤血管形成是肿瘤治疗的重要方法, SSTA 可以通过抑制 IGF-1 而发挥抗肿瘤作用, 因 IGF-1 具有促进新生血管形成的作用<sup>[70]</sup>. 1999 年, Albini et al<sup>[71]</sup>研究 Kaposi's 肉瘤时观察到: SSTA 能直接作用于肿瘤组织微血管系统中的内皮细胞和单核细胞而发挥抗肿瘤血管形成的作用, 并且体外实验亦证明这两种细胞均表达 SSTR mRNAs. SSTA 能抑制肿瘤细胞因子刺激的内皮细胞的生长、浸润和突破基底膜, PTP 抑制剂钒酸盐可逆转该作用, 且 RT-PCR 分析发现内皮细胞只表达 SSTR3, 故认为 SSTA 是通过 SSTR3 介导而起到对内皮细胞的抑制作用<sup>[72]</sup>. 单核细胞可以表达 SSTA2、3、5, SSTA 能够直接与受体结合, 降低单核细胞对内皮细胞的趋化性, 抑制血管形成因子的产生, 是一种有效的血管形成抑制剂<sup>[71, 73]</sup>.

(3) 细胞内酸化与细胞凋亡. SST 及其类似物可以通过抑制细胞周期和 / 或诱导细胞凋亡<sup>[33, 74]</sup>. 肿瘤细胞可表达多种 SSTR 亚型, 研究证明选择性激活 hSSTR3 可诱导细胞凋亡, 而其他 hSSTR 亚型介导细胞抑制作用, 导致 G1 期抑制<sup>[74, 75]</sup>. Sharma et al<sup>[76]</sup>发现在表达各种 SSTR 亚型的人乳腺癌 MCF-7 细胞中, Octreotide 可选择性结合 SSTR3, 激活对  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  不敏感的核酸内切酶, 诱导 DNA 断裂, 激活 wtP53 和 Bax 基因, 从而促发细胞凋亡, 并认为其信号传递是通过细胞膜上非跨膜 PTP SHP-1 介导的, 其诱导细胞液的 SHP-1 移位到细胞膜, 以增加细胞膜上 SHP-1 的活性<sup>[74, 75]</sup>. 随后在 CHO-K1 细胞中的研究证明细胞增生抑制的信号是由 hSSTR1、2、4、5 传导的, 这些受体亚型传导的信号诱导 Rb 癌基因的失活及 G1 期的阻

滞, 作用的相对活性依次为: hSSTR5 大于 hSSTR2 大于 hSSTR4=hSSTR1<sup>[64]</sup>. 肿瘤细胞内的 pH(pHi) 一般要高于其细胞外环境. Thangaraju et al<sup>[75, 77]</sup>发现, 当细胞内 pHi 为 6.0-6.7 时, SSTA 诱导凋亡的发生, pHi 为 6.5 时最强; 而 pHi 大于 6.0 或 pHi 大于 6.7 时, 可进一步促进 SHP-1 的重新分布, 表明 SHP-1 和细胞内酸化相互依赖, 共同作用诱导细胞的凋亡.

对于肝转移瘤, SST 及其类似物的作用机制还包括: (1) 减少门脉系统的血流, 这样一方面可以减少肿瘤细胞从门静脉向肝脏转移的机会; 另一方面亦减少了肝转移瘤门静脉血供, 从而抑制转移生长. (2) 增强肝脏网状内皮系统的吞噬功能, 提高机体对肿瘤的免疫力<sup>[55]</sup>.

总之, SST 及其类似物可以通过直接与间接的机制发挥抗肝肿瘤的作用, 其抗肿瘤作用广泛, 毒副反应小, 血浆半衰期长, 使用方便. 进一步阐明其抗肿瘤机制将有可能在肝肿瘤治疗方面开辟出一条新的途径, 并产生广阔的临床应用前景.

## 5 参考文献

- Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334:246-254
- Schally AV. Oncological applications of somatostatin analogues. *Cancer Res* 1988;48:6977-6985
- Scudamore CH, Ragaz J, Kluffinger AM, Owen DA. Hepatocellular carcinoma, a comparison of oriental and caucasian patients. *Am J Surg* 1988;155:659-662
- Krulich L, Dhariwal AP, McCann SM. Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. *Endocrinology* 1968;83:783-790
- Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemain R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973;179:77-79
- Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol* 1999;20:157-198
- Yamada Y, Post SR, Wang K, Tager HS, Bell GI, Seino S. Cloning and functional characterization of a family of human and mouse somatostatin receptors expressed in brain, gastrointestinal tract, and kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:251-255
- Raynor K, O' Carroll AM, Kong H, Yasuda K, Mahan LC, Bell GI, Reisine T. Characterization of cloned somatostatin receptors SSTR4 and SSTR5. *Mol Pharmacol* 1993;44:385-392
- Florio T, Scorziello A, Fattore M, D' Alto V, Salzano S, Rossi G, Berlingieri MT, Fusco A, Schettini G. Somatostatin inhibits PC Cl3 thyroid cell proliferation through the modulation of phosphotyrosine activity. Impairment of the somatostatinergic effects by stable expression of E1A viral oncogene. *J Biol Chem* 1996;271:6129-6136
- Davies N, Yates J, Kynaston H, Taylor BA, Jenkins SA. Effects of octreotide on liver regeneration and tumour growth in the regenerating liver. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:47-53
- Scherubl H, Bader M, Fett U, Hamm B, Schmidt-Gayk H, Koppenhagen K, Dop FJ, Riecken EO, Wiedenmann B. Somatostatin-receptor imaging of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gastroenterol* 1993;105:1705-1709
- Keri GY, Ercegyi J, Horvath A, Mezo I, Idei M, Vantus T, Balogh A, Vadasz Z, Bokonyi G, Seprodi J, Teplan I, Csuka O, Tejeda M, Gaal D, Szegedi Z, Szende B, Roze C, Kalthoff H, Ullrich A. A tumor-selective somatostatin analogue (TT-232) with strong in vitro and in vivo antitumor activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:12513-12518
- Robbins RJ. Somatostatin and cancer. *Metabolism* 1996;45:



- 98-100
- 14 Brazeau P, Gullemine R. Editorial: Somatostatin: newcomer from the hypothalamus. *N Engl J Med* 1974;290:963-964
  - 15 Veber DF, Holly FW, Nutt RF, Bergstrand SJ, Brady SF, Hirschmann R, Glitzer MS, Saperstein R. Highly active cyclic and bicyclic somatostatin analogues of reduced ring size. *Nature* 1979;280:512-514
  - 16 Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, Petcher TJ, Pless. SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982;31:1133-1140
  - 17 Falb E, Salitra Y, Yechezkel T, Bracha M, Litman P, Olender R, Rosenfeld R, Senderowitz H, Jiang S, Goodman M. A bicyclic and hsst2 selective somatostatin analogue: design, synthesis, conformational analysis and binding. *Bioorg Med Chem* 2001; 9:3255-3264
  - 18 Steven WJ, Aart-Jan DL, Wouter WD. Drug therapy: Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334:246-254
  - 19 Priou A, Levesque G, Simonetta C, Lancranjan I, Roger P, Jaquet P. Long acting sandostatine (sandostatine LAR) in the treatment of acromegaly. *Ann Endocrinol (Paris)* 1995;56:213-218
  - 20 Reubi JC, Kvols L, Krenning E, Lamberts SW. Distribution of somatostatin receptors in normal and tumor tissue. *Metabolism* 1990;39:78-81
  - 21 Reubi JC, Waser B, Horisberger U, Krenning E, Lamberts SW, Gebbers JO, Gersbach P, Laissue JA. In vitro autoradiographic and in vivo scintigraphic localization of somatostatin receptors in human lymphatic tissue. *Blood* 1993;82:2143-2151
  - 22 Liapakis G, Tallent M, Reisine T. Molecular and functional properties of somatostatin receptor subtypes. *Metabolism* 1996; 45:12-13
  - 23 Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandre J, Manousos ON. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomized controlled study. *Gut* 1998;42:442-447
  - 24 Reynisdottir I, Polyak K, Iavarone A, Massague J. Kip/Cip and Ink4 Cdk inhibitors cooperate to induce cell cycle arrest in response to TGF-beta. *Genes Dev* 1995;9:1831-1845
  - 25 Reynisdottir I, Massague J. The subcellular locations of p15 (Ink4b) and p27(Kip1) coordinate their inhibitory interactions with cdk4 and cdk2. *Genes Dev* 1997;11:492-503
  - 26 Patel YC, Srikant CB. Subtype selectivity of peptide analogues for all five cloned human somatostatin receptors (hsstr 1-5). *Endocrinology* 1994;135:2814-2817
  - 27 Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin receptors and disease: role of receptor subtypes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996; 10:163-176
  - 28 Bruno JF, Xu Y, Song J, Berelowitz M. Molecular cloning and functional expression of a brain-specific somatostatin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:11151-11155
  - 29 Buscail L, Delesque N, Esteve JP, Saint-Laurent N, Prats H, Clerc P, Robberecht P, Bell GI, Liebow C, Schally AV. Stimulation of tyrosine phosphatase and inhibition of cell proliferation by somatostatin analogues: mediation by human somatostatin receptor subtypes SSTR1 and SSTR2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:2315-2319
  - 30 Rohrer L, Raulf F, Bruns C, Buettner R, Hofstaedter F, Schule R. Cloning and characterization of a fourth human somatostatin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:4196-4200
  - 31 Patel YC, Greenwood MT, Panetta R, Demchishyn L, Niznik H, Srikant CB. The somatostatin receptor family. *Life Sci* 1995; 57:1249-1265
  - 32 Patel YC, Greenwood MT, Panetta R, Hukovic N, Grigorakis S, Robertson LA, Srikant CB. Molecular biology of somatostatin receptor subtypes. *Metabolism* 1996;45:31-38
  - 33 Sharma K, Patel YC, Srikant CB. Subtype-selective induction of wild-type p53 and apoptosis, but not cell cycle arrest, by human somatostatin receptor 3. *Mol Endocrinol* 1996;10:1688-1696
  - 34 Cordelier P, Esteve JP, Bousquet C, Delesque N, O'Carroll AM, Schally AV, Vaysse N, Susini C, Buscail L. Characterization of the antiproliferative signal mediated by the somatostatin receptor subtype sst5. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:9343-9348
  - 35 Krenning EP, Kooij PP, Pauwels S, Breeman WA, Postema PT, De Herder WW, Valkema R, Kwekkeboom DJ. Somatostatin receptor: scintigraphy and radionuclide therapy. *Digestion* 1996;57:57-61
  - 36 van Eijck CH, Krenning EP, Bootsma A, Oei HY, van Pel R, Lindemans J, Jeekel J, Reubi JC, Lamberts SW. Somatostatin-receptor scintigraphy in primary breast cancer. *Lancet* 1994; 343:640-643
  - 37 Schaer JC, Waser B, Mengod G, Reubi JC. Somatostatin receptor subtypes sst1, sst2, sst3 and sst5 expression in human pituitary, gastroentero-pancreatic and mammary tumors: comparison of mRNA analysis with receptor autoradiography. *Int J Cancer* 1997;70:530-537
  - 38 Greenman Y, Melmed S. Expression of three somatostatin receptor subtypes in pituitary adenomas: evidence for preferential SSTR5 expression in the mammosomatotroph lineage. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:724-729
  - 39 Reichlin S. Somatostatin. *N Engl J Med* 1983; 309: 1495-1501
  - 40 Bruno JF, Xu Y, Song J, Berelowitz M. Tissue distribution of somatostatin receptor subtype messenger ribonucleic acid in the rat. *Endocrinology* 1993;133:2561-2567
  - 41 Theveniau MA, Yasuda K, Bell GI, Reisine T. Immunological detection of isoforms of the somatostatin receptor subtype, SSTR2. *J Neurochem* 1994;63:447-455
  - 42 Bruns C, Stolz B, Albert R, Marbach P, Pless J. OctreoScan 111 for imaging of a somatostatin receptor-positive islet cell tumor in rat. *Horm Metab Res* 1993;27:5-11
  - 43 Krenning EP, Bakker WH, Kooij PP, Breeman WA, Oei HY, de Jong M, Reubi JC, Visser TJ, Bruns C, Kwekkeboom DJ. Somatostatin receptor scintigraphy with indium-111-DTPA-D-Phe-1-octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with iodine-123-Tyr-3-octreotide. *J Nucl Med* 1992; 33:652-658
  - 44 Dorr U, Wurm K, Horing E, Guzman G, Rath U, Bihl H. Diagnostic reliability of somatostatin receptor scintigraphy during continuous treatment with different somatostatin analogs. *Horm Metab Res* 1993;27:36-43
  - 45 钟朝晖, 朱继业, 冷希圣, 杜如昱. 实验性肝硬化大鼠肝组织生长抑素受体亚型 mRNA 表达的研究. *中华实验外科杂志* 2000;17: 439-441
  - 46 Reubi JC, Zimmermann A, Jonas S, Waser B, Neuhaus P, Laderach U, Wiedenmann B. Regulatory peptide receptors in human hepatocellular carcinomas. *Gut* 1999;45:766-774
  - 47 刘建生, 彭淑牖, 吴育连. 原发性肝癌 hSSTR2,5 mRNA 的实验研究. *世界华人消化杂志* 2000;8:1308-1310
  - 48 颜登国, 区庆嘉. 生长抑素受体亚型 SSTR-2 和 SSTR-3 mRNA 在原发性肝癌中的表达. *癌症* 2001;20:152-155
  - 49 Ren SG, Ezzat S, Melmed S, Braunstein GD. Somatostatin analog induces insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP) expression in human hepatoma cells. *Endocrinology* 1992;131:2479-2481
  - 50 Chen XJ, Liu ZS, Qian Q. Study of octreotide inhibit growth and induce apoptosis of human hepatocellular carcinoma cell. *Clin J Hepatobiliary Surg* 2000;6:146-147
  - 51 Diaco DS, Hajarizadeh H, Mueller CR, Fletcher WS, Pommier RF, Woltering EA. Treatment of metastatic carcinoid tumors using multimodality therapy of octreotide acetate, intra-arterial chemotherapy, and hepatic arterial chemoembolization. *Am J Surg* 1995;169:523-528
  - 52 Lokich J. Carcinoid tumor regression with high-dose octreotide acetate: a patient report. *Am J Clin Oncol* 1998;21:246-247
  - 53 Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Carnaghi C, Somma L, Zilembo N, di Leo A. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study

- by the italian trials in medical oncology group. *Cancer* 1996; 77:402-408
- 54 刘瑞, 唐岩, 王元和, 曹贵松, 王本茂. 生长抑素八肽对小鼠结肠癌肝转移瘤细胞动力学及血清 CEA 表达的影响. *中华实验外科杂志* 1997;14:130-131
  - 55 Davies N, Kynaston H, Yates J, Nott DM, Nash J, Taylor BA, Jenkins SA. Octreotide inhibits the growth and development of three types of experimental liver metastases. *Br J Surg* 1995; 82:840-843
  - 56 Schindel DT, Grosfeld JL. Hepatic resection enhances growth of residual intrahepatic and subcutaneous hepatoma, which is inhibited by octreotide. *J Pediatr Surg* 1997;32:995-997
  - 57 Nott DM, Baxter JY, Grime JS, Day DW, Cooke TG, Jenkins SA. Effects of a somatostatin analogue (SMS 201-995) on the growth and development of hepatic tumor derived by intraportal injection of Walker cells in the rat. *Br J Surg* 1989; 76:1149-1151
  - 58 Tang CW, Tang LP, Wang CH. Effects of combination of octreotide and aspirin on proliferation of human hepatocellular carcinoma. *Ai Zheng* 2002;21:383-387
  - 59 Pollak MN, Schally AV. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217: 143-152
  - 60 Scherubl H, Hescheler J, Riecken EO. Molecular mechanisms of somatostatin's inhibition of hormone release: participation of voltage-gated calcium channels and G-proteins. *Horm Metab Res Suppl* 1993;27:1-4
  - 61 Bousquet C, Puente E, Buscail L, Vaysse N, Susini C. Antiproliferative effect of somatostatin and analogs. *Chemotherapy* 2001;47:30-39
  - 62 Delesque N, Buscail L, Esteve JP, Raully I, Zeggari M, Saint-Laurent N, Bell GI, Schally AV, Vaysse N, Susini C. A tyrosine phosphatase is associated with the somatostatin receptor. *Ciba Found Symp* 1995;190:187-196
  - 63 Srikant CB, Shen SH. Octapeptide somatostatin analog SMS 201-995 induces translocation of intracellular PTPIC to membranes in MCF-7 human breast adenocarcinoma cells. *Endocrinology* 1996; 137:3461-3468
  - 64 Sharma K, Patel YC, Srikant CB. C-terminal region of human somatostatin receptor 5 is required for induction of Rb and G1 cell cycle arrest. *Mol Endocrinol* 1999;13:82-90
  - 65 Buscail L, Esteve JP, Saint-Laurent N, Bertrand V, Reisine T, O' Carroll AM, Bell GI, Schally AV, Vaysse N, Susini C. Inhibition of cell proliferation by the somatostatin analogue RC-160 is mediated by somatostatin receptor subtypes SSTR2 and SSTR5 through different mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1580-1584
  - 66 Flyvbjerg A, Schuller AG, van Neck JW, Groffen C, Orskov H, Drop SL. Stimulation of hepatic insulin-like growth factor-binding protein-1 and -3 gene expression by octreotide in rats. *J Endocrinol* 1995;147:545-551
  - 67 Reubi JC. A somatostatin analogue inhibits chondrosarcoma and insulinoma tumour growth. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 109:108-114
  - 68 Yang XF, Beamer WG, Huynh H, Pollak M. Reduced growth of human breast cancer xenografts in hosts homozygous for the lit mutation. *Cancer Res* 1996;56:1509-1511
  - 69 O' Byrne KJ, Dobbs N, Propper DJ, Braybrooke JP, Koukourakis MI, Mitchell K, Woodhull J, Talbot DC, Schally AV, Harris AL. Phase II study of RC-160 (vapeotide), an octapeptide analogue of somatostatin, in the treatment of metastatic breast cancer. *breast cancer. Br J Cancer* 1999;79:1413-1418
  - 70 Patel PC, Brarrie R, Hill N, Landeck S, Kurozawa D, Woltering EA. Postreceptor signal transduction mechanisms involved in octreotide-induced inhibition of angiogenesis. *Surgery* 1994; 116:1148-1152
  - 71 Albini A, Florio T, Giunciuglio D, Masiello L, Carlone S, Corsaro A, Thellung S, Cai T, Noonan DM, Schettini G. Somatostatin controls Kaposi's sarcoma tumor growth through inhibition of angiogenesis. *FASEB J* 1999;13:647-655
  - 72 Reardon DB, Dent P, Wood SL, Kong T, Sturgill TW. Activation in vitro of somatostatin receptor subtypes 2, 3, or 4 stimulates protein tyrosine phosphatase activity in membranes from transfected Ras-transformed NIH 3T3 cells: coexpression with catalytically inactive SHP-2 blocks responsiveness. *Mol Endocrinol* 1997;11:1062-1069
  - 73 O' Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, Flynn E, Birkhead JR, Olsen BR, Folkman J. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997;88:277-285
  - 74 Imam H, Eriksson B, Lukinius A, Janson ET, Lindgren PG, Wilander E, Oberg K. Induction of apoptosis in neuroendocrine tumors of the digestive system during treatment with somatostatin analogs. *Acta Oncol* 1997;36:607-614
  - 75 Thangaraju M, Sharma K, Liu D, Shen SH, Srikant CB. Interdependent regulation of intracellular acidification and SHP-1 in apoptosis. *Cancer Res* 1999;59:1649-1654
  - 76 Sharma K, Srikant CB. Induction of wild-type p53, Bax, and acidic endonuclease during somatostatin-signaled apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Int J Cancer* 1998;76: 259-266
  - 77 Zanke BW, Lee C, Arab S, Tannock IF. Death of tumor cells after intracellular acidification is dependent on stress-activated protein kinases (SAPK/JNK) pathway activation and cannot be inhibited by Bcl-2 expression or interleukin 1beta-converting enzyme inhibition. *Cancer Res* 1998;58:2801-2808





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

