

# 生长抑素对消化道肿瘤的调控作用

陈滢珊, 王承党

陈滢珊, 王承党, 福建医科大学附属第一医院消化科, 福建医科大学消化系病研究室 福建省福州市 350005  
福建省自然科学基金资助课题, No.C9910008  
中国教育部高等学校骨干教师基金课题, No. 00A003  
项目负责人: 王承党, 350005, 福建省福州市茶亭, 福建医科大学附属第一医院消化科, 福建医科大学消化系病研究室. wangcdhl@pub6.fz.fj.cn  
电话: 591-3357199-2719  
收稿日期: 2003-04-07 接受日期: 2003-10-11

## 摘要

生长抑素(SS)普遍存在于人体正常组织, 具有广泛、抑制性生理功能, 目前已用于内分泌肿瘤的诊断及治疗. 越来越多的学者对 SS 对非内分泌性、实体性肿瘤是否具有抑制作用深感兴趣, 本文就近年来 SS 对消化道常见肿瘤的生长调控作用、可能的作用机制, 以及 SS 在消化道肿瘤诊断和治疗中的作用作一综述.

陈滢珊, 王承党. 生长抑素对消化道肿瘤的调控作用. 世界华人消化杂志 2004;12(1):184-189

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/184.asp>

## 0 引言

生长抑素(somatostatin, SS)是 Brazeau et al 于 1973 年从羊下丘脑分离提纯的一种生长激素释放控制因子, 为环状多肽, 有 14 肽(SS-14)和 28 肽(SS-28)两种天然形式. 已经人工合成多种 SS 类似物, 八肽类似物有奥曲肽(octreotide)、lanreotide (BIM2304)、vaptreotide(RC-160), 七肽类似物有 TT-232, 六肽类似物有 seglitide (MK-678)等. SS 有广泛的抑制作用, SS 可以抑制肿瘤的增生, 肿瘤组织自身分泌表达的 SS 可能与肿瘤的发生、发展和预后有密切的关系, 本文就 SS 对消化道肿瘤的调控作用作一综述.

## 1 概述

1.1 SS SS 由神经内分泌细胞、炎症细胞、免疫细胞产生, 主要分布于中枢和周围神经系统、胰腺及胃肠道, 少量分布于甲状腺、肾上腺、肾脏、前列腺、颌下腺及胎盘等各种人体组织. 其合成和释放受多种因素影响, 消化道腔内刺激物(酸、食物等)、神经递质和多肽类激素可诱导 SS 释放, 腺苷酸环化酶/cAMP 依赖系统和蛋白激酶 C/ $Ca^{2+}$  依赖系统等细胞内信号传递系统参与 SS 释放的调控. SS 可抑制多种生理功能, 如抑制胃、胰腺、肝、唾液腺的外分泌功能; 抑制胃泌素、胆囊收缩素、胰泌素等几乎所有胃肠肽类激素的分泌释放; 抑制胃肠道和胆道运动; 抑制肠道对水电解质和营养

成分的转运; 抑制消化道血流及上皮细胞增生.

1.2 SS 受体(SSR) 人们通过分子生物学技术已克隆出 5 种 SS 受体亚型, 他们是由不同染色体上的独立基因编码, 与 G 蛋白偶联的细胞膜受体, 是具有 7 个跨膜  $\alpha$ -螺旋结构的受体(somatostatin seven-transmembrane-domain receptor). 其中 SSR1 主要分布于大脑皮层、杏仁核、胃肠道; SSR2 主要分布于大脑皮层、垂体、肾上腺; SSR3 分布于小脑、垂体; SSR4 分布于大脑、心脏、胰腺; SSR5 分布于下丘脑和垂体. Ammon et al<sup>[1]</sup>发现 SSR3 位于细胞膜上, SSR1 位于胞内囊泡, 他们构成 SSR3 和 SSR1 复合受体, SSR3 的氨基末端引导该复合体定位于细胞膜上. SSR 各亚型的基因序列在跨膜区最为接近, 同源序列为 55-70%, 而整个基因序列的同源性为 39-57%. 根据结构相似性及对 SS 类似物(SSA)的亲合性不同, SSR 可分为两类: 与 SSA 亲和力较强的受体和与 SSA 亲和力较弱的受体, 前者包括 SSR2、SSR3、SSR5, 后者包括 SSR1、SSR4. 受体亚型不同, 与配体的亲和力不同, 所发挥的生理作用也不完全相同: 如 SSR2 抑制胰高血糖素释放, 而 SSR5 抑制胰岛细胞分泌胰岛素<sup>[2]</sup>. 奥曲肽(octreotide)、lanreotide (BIM2304)、vaptreotide (RC-160)、seglitide (MK-678) 只与 SSR2、SSR3、SSR5 结合, 其中与 SSR2、SSR5 的结合力较强, 与 SSR3 结合力较弱. 近年许多学者对 SSR 的激动剂感兴趣, 最近开发的 CH275 是 SSR1、SSR4 特异性激动剂<sup>[3]</sup>; 在已知肽类激动剂的分子模型基础上一系列 SS 的非肽类类似物也已诞生, 其中 L-797591、L-779976、L-796778、L-803087、L-817818 分别对 SSR1、SSR2、SSR3、SSR4、SSR5 有高亲和力<sup>[4]</sup>. 而 Tyr(0)-(cyclo-D-Dab-Arg-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe) (KE108) 对所有 SSR 亚型均表现出极高的亲和力, 在治疗表达几种 SSR 亚型的肿瘤上, SSR 非特异性兴奋剂具有极可观的商业和临床应用价值<sup>[5]</sup>.

目前关于 SSR 基因突变的研究较少, 胰腺癌细胞株 SSR2 编码序列虽未缺失, 但很少表达 SSR2, 主要原因系 SSR2 基因启动子 -83A 突变为 G, 为核因子 1 创造了特异性结合位点, 从而抑制 SSR2 基因转录<sup>[6]</sup>. 如果鼠 SSR3 氨基端 Asn18、Asn31(天门冬酰胺)同时突变为 Thr(苏氨酸), 则与配体的亲和力及抑制腺苷酸环化酶的作用均明显减弱<sup>[7]</sup>. Sharma et al<sup>[8]</sup>认为 SSR5 的截头去尾突变体导致的抗增生信号丢失与删除长度呈比例, 由 SSR5 介导的细胞生长抑制信号可使细胞周期素依赖性激酶抑制剂 p21 微量增加, 该信号是 G 蛋白依赖性

的, 而且需要蛋白质酪氨酸磷酸化酶(protein tyrosine phosphatase, PTP)介导, 奥曲肽可使PTP向膜移动, 但当其直接加入膜时并不能加强PTP的作用, 说明SSR5的C末端区域对PTP依赖的细胞周期停滞是必需的, 该区域可以诱导低磷酸化的Rb和G1期停滞. 人SSR1的C端缺失突变体丧失了内化能力, SSA亦无法诱导其表达上调<sup>[9]</sup>. Petersenn et al<sup>[10]</sup>认为SSR5基因上游启动子的激活具有组织特异性.

## 2 SS及其受体在消化道肿瘤组织中的表达

人胃的SS大部分局限于胃体和幽门部胃黏膜D细胞, 在幽门螺杆菌感染、消化性溃疡等状态下, 胃D细胞的数量、功能及SSR可能发生一定的变化. 正常成人幽门窦黏膜存在着能共同表达胃泌素和SS mRNA及相关肽的细胞<sup>[11]</sup>. Zhang et al<sup>[12]</sup>发现胃癌组织SS mRNA表达明显增加, 分化差的组织表达更高, 临床分期中, III、IV期SS mRNA较I、II期显著增加;但不少研究发现胃癌组织中SS水平明显降低<sup>[13, 15-16]</sup>, 贲门癌组织中SS的阳性率和表达强度都比胃窦癌、胃体癌低, 细胞增殖活性较强, 患者手术后容易复发, 生存期短, 可能与胃底贲门部SS水平较低, SS对肿瘤演进过程中调控作用减弱有关<sup>[13]</sup>. Le Romancer et al<sup>[14]</sup>利用RT-PCR技术首次在人胃癌细胞株HGT1上检测到SSR1-5 mRNA表达. 癌前状态、萎缩性胃炎和胃癌组织的SSR2明显降低, 分化差的胃癌组织SSR2表达更低<sup>[15]</sup>;胃癌组织的SSR2低表达可能与胃癌的腹腔淋巴结转移有关<sup>[16]</sup>, 但亦有研究发现在胃癌、胰腺癌周围的静脉SSR过度表达, 而在动脉却未能检测出SSR<sup>[17]</sup>.

除Miapaca-2外, SW-1990、Panc-1、Capan-1、CFPAC-1、Capan-2胰腺癌细胞株均表达SSR, 如SW1990表达SSR3、SSR5; Panc-1、Capan-1、CFPAC-1、Capan-2表达SSR2、SSR3和SSR5. SS类似物AN-238可显著抑制这些细胞株的生长, 抑制率与SSR表达率成正比<sup>[18]</sup>;但目前很多学者认为胰腺癌SSR2表达明显减少<sup>[20]</sup>. Fisher et al<sup>[19]</sup>证实SSR2的表达明显减少胰腺癌细胞分裂, 这一作用并不依赖SS, 可能通过上调肿瘤抑制蛋白的表达. TGF- $\beta$ 上调鼠SSR2启动子的转录激活, Smad-4参与这一反式激活, Smad-4的缺失可能与胰腺癌SSR2表达减少有关<sup>[20]</sup>.

正常结肠和病变结肠组织中表达最频繁的SSR mRNA亚型是SSR5、SSR1和SSR2, SSR5 mRNA在左结肠癌的表达频率明显高于正常结肠黏膜, 但肿瘤的Dukes分期与SSR mRNA的表达无关, 进展期结肠癌都有SSR2、SSR5表达, 左右结肠组织SSR mRNA的表达频率存在明显不同<sup>[21]</sup>;随后的研究证实人结肠肿瘤中SSR5 mRNA高表达, 是最主要的SSR蛋白亚型<sup>[22]</sup>. 而有研究认为结直肠癌SSR2 mRNA并没有明显过度表达, 相反, 术前CEA浓度升高的患者SSR2 mRNA明显减少<sup>[23]</sup>. 结直肠癌患者SS的表达程度与肿瘤分化程

度、预后成正相关<sup>[24]</sup>.

研究表明胆囊腺癌、肝胆管细胞癌<sup>[25-26]</sup>和原发性肝癌<sup>[25]</sup>都可以表达SSR, 原发性肝癌癌组织中SSR2和SSR3 mRNA的阳性率分别为81.5%和66.7%, 癌旁组织阳性率分别为96.3%和51.9%<sup>[27]</sup>. SS六肽类似物MK-678对人胆管细胞癌上的SSR2有特异性、高亲和力, 而且SS-14和奥曲肽在体内或体外均能抑制胆管细胞癌的生长, 其机制并非通过改变细胞周期腺苷单磷酸和Ca<sup>2+</sup>水平的变化<sup>[26]</sup>. 也有学者发现八肽类似物lanreotide对胆囊腺癌和肝胆管细胞癌并没有明显的治疗反应<sup>[25]</sup>.

文献报道的消化系统恶性肿瘤中SSR分布情况差别比较大, 这可能与受体检测技术的准确性、研究样本的选取和样本纳入标准不同等有关. 目前常用的受体检测技术有酶联免疫分析、DCC、放射免疫分析、RT-PCR、免疫组化、流式细胞术等, 规范化、标准化的检测技术是获得激素受体表达及其生物活性的真实信息的关键. 目前, 激素受体的异位表达机制及受体功能特征的研究还比较薄弱, 激素生物效应网络中的许多其他活性分子(如中间分子、效应分子、效应协同或拮抗剂)还了解不多, 尚需进行深入细致的研究.

## 3 SS对肿瘤的抑制作用机制

3.1 直接抗增生作用 SSR与配体结合后被激活, 5个亚型的SSR的信号传导通路是相同的.SS可以通过下列途径实现直接抗增生作用: (1) SSR与腺苷酸环化酶结合, 降低细胞内cAMP浓度<sup>[28]</sup>; (2)激活PTP, 调节有丝分裂激活蛋白激酶MAKP, 导致细胞分裂停止, 并诱导Rb抑癌蛋白和P21的产生; (3)抑制Ca<sup>2+</sup>内流, 降低细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度; (4)磷酸酰肌醇-3-激酶途径: SSA可以抑制磷酸酰肌醇-3-激酶, 提高p21(cip)和p27(kip1)的表达, 抑制pRb磷酸化, 抑制E-细胞周期素依赖激酶-2复合体(Cyclin-E-cdk2)的活性<sup>[29]</sup>, 从而抑制肿瘤细胞增生; (5)SS与SSR2结合后激发胞内SHP-1(酪氨酸磷酸酶)活性上调, SHP-1可使nNOS(神经元NO合酶)酪氨酸迅速去磷酸化而激活, 产生大量NO, 后者激活鸟苷酸环化酶而抑制细胞增生<sup>[30]</sup>, 该作用是肽类有丝分裂原受体有关的酪氨酸的逆向作用, 因为SSR2几乎见于所有人类常见肿瘤, 故这种机制近年来得到广泛重视; Douziech et al<sup>[31]</sup>甚至认为SS对人胰腺癌细胞株的不同作用取决于SHP-1的存在与否.

3.2 间接抗增生作用 SS与非肿瘤细胞表面的SSR结合, 通过抑制其自分泌、旁分泌作用, 减少各种促肿瘤生长的激素或生长因子的释放而起到抗肿瘤增生作用.<sup>3</sup>H-胸腺嘧啶核苷掺入实验证明胰腺癌细胞DNA的合成率在EGF刺激后增加45.0  $\pm$  5.6%, 奥曲肽作用后DNA合成率降低11.6  $\pm$  2.6%, SS对基础和EGF刺激的胰腺癌生长均有抑制作用, EGF+奥曲肽联合作用可以使<sup>3</sup>H-TDR掺入明显减少<sup>[32]</sup>; SS抑制bFGF的增生效应, 也可增强bFGF对MAPK的刺激作用, 二者协同

作用引起细胞周期素依赖激酶抑制剂 p21cip/WAF1 过度表达, 从而发挥抗增生作用<sup>[33]</sup>; 许多研究亦表明胃泌素可促进肿瘤细胞增生, SS 对其有拮抗作用, 此外, G 细胞的功能受 D 细胞分泌的 SS 旁分泌调控, D 细胞可通过释放 NO 调控 G 细胞凋亡<sup>[34]</sup>.

**3.3 促进肿瘤细胞凋亡** 肿瘤细胞无限增生的很大原因在于凋亡减少, 细胞凋亡机制复杂, 研究手段尚不完善, 国内外学者运用流式细胞分析、凋亡细胞的原位末端标记(TUNEL)、形态学观察等方法, 普遍认为 SS 可促进肿瘤细胞凋亡. SS 可通过抑制各种生长因子的分泌而发挥作用, SS 抗增生作用涉及的传导通路因细胞受体亚型不同而不同, SSR1、SSR4、SSR5 调整 MAP 激酶通路, 诱导细胞周期停滞于 G1 期, SSR3、SSR2 分别通过 p53 依赖和非依赖性机制促进凋亡<sup>[35]</sup>. 在 SS 介导的凋亡中, SHP-1 和 Caspase-8 介导的细胞内酸化发生于原位而非线粒体, 且酸化先于线粒体功能失调, 推测 SS 诱导的凋亡并不依赖于线粒体的功能破坏和 Caspase-9 的活化<sup>[36]</sup>; SSR2 也可以通过上调 TRAIL(TNF 相关的凋亡诱导配体)和 TNF- $\alpha$  受体、DR4、TNFR1 的表达, 使细胞对死亡配体诱导激活剂 caspase-8 的激活敏感化, 并下调抗凋亡线粒体蛋白 bcl-2 的表达, 从而促进凋亡<sup>[37]</sup>; 研究发现 Octreotide 还可显著下调 bcl-2 蛋白表达、上调 bax 蛋白的表达<sup>[38]</sup>, 或者通过激活 JNK(c-Jun 氨基端激酶)和阻断 ERK2(胞外信号调节激酶)激活而诱导细胞凋亡<sup>[39]</sup>; 此外, 奥曲肽可抑制 SGC-7901 细胞株 PCNA 的表达、减少 <sup>3</sup>H-TDR 的掺入、DNA 合成减少, 从而抑制细胞增生<sup>[40]</sup>; SS 对体内体外胃癌 c-fos 和 ERK1/ERK2 的表达均有抑制作用, 并可以抑制激活蛋白 AP-1 的结合活动<sup>[41]</sup>; 奥曲肽可以诱导肝癌细胞株 BEL-7402 染色质浓缩, 凋亡小体形成, 凋亡率与奥曲肽浓度呈正相关<sup>[42]</sup>; 或者通过抑制 DNA 合成, 诱导肝癌细胞株 SMMC-7721 凋亡<sup>[43]</sup>; 还可以明显诱导肝切除术后种植性肝癌细胞凋亡, 且对术后肝再生无影响<sup>[44]</sup>.

**3.4 抑制肿瘤血管形成** 血管内皮生长因子(VEGF)是一种内皮细胞特异性致分裂原, 在新生血管形成中起关键作用, 对于正常组织修复、肿瘤细胞增生及细胞基质浸润和血源性转移都是必需的. 奥曲肽能降低肝癌细胞种植瘤的 VEGF 表达, 使种植瘤的血管密度明显降低<sup>[45]</sup>. 肿瘤周围血管有 SSR 分布, 且越靠近肿瘤的血管 SSR 的表达密度越高, 当奥曲肽与 SSR 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. 奥曲肽可降低结直肠癌患者 VEGF-1 水平<sup>[46]</sup>.

**3.5 其他可能机制** SS 可刺激人体 NK 细胞和网状内皮细胞系统、淋巴系统, 提高整个机体免疫功能, 从而抑制肿瘤细胞增生. 令人惊奇的是 Dalm et al<sup>[47]</sup> 发现人体免疫系统均表达 SSR, 但仅胸腺组织表达 SS, 而淋巴组织和免疫细胞均表达 CST (cortistan) mRNA, 且 CST 可以和 SSR2 结合, 说明人体免疫系统中, CST 可以代

替 SS 成为 SSR 的内源性配体. SS 与 SSR1-3 结合, 抑制 carbachol 诱导胰腺 AR42J 细胞的 c-fos mRNA 表达<sup>[48]</sup>. Boros et al<sup>[49]</sup> 体外研究发现 SSA 可抑制胰腺癌细胞葡萄糖 6-磷酸脱氢酶, 使糖耐量减低, 抑制戊糖循环中的转酮醇酶活性(此酶与胰腺癌细胞的核糖合成直接相关), 增强转酮醇酶抑制剂 oxythiamine 诱导肿瘤细胞凋亡作用的活性, 使胰腺癌对葡萄糖中碳的再利用发生障碍. 奥曲肽或 RC-160 可加强胃癌细胞株 HGT1 上 DNA 依赖的蛋白激酶(DNA-PK)活动<sup>[50]</sup>. 此外, 奥曲肽可以通过翻译后修饰诱导肝癌和肠癌细胞株 P53 蛋白 C 端裂解, 产生分子量为 40 KD 的裂解产物, 且这一活动并不依赖蛋白激酶级联反应<sup>[51]</sup>. SS 可缓解疼痛, 减轻化疗药物引起的胃肠道副作用, 如恶心、腹泻、腹痛等. SS 治疗 5-Fu 化疗引起的腹泻比 loperamide 更有效<sup>[52]</sup>; SS 还抑制内脏运动、分泌功能、抑制内脏血流, 用于治疗癌症患者恶液质、腹水和恶性肿瘤引起的难治性上消出血, 肝癌、胃癌合并上消化道出血时奥曲肽治疗可明显提高抢救成功率<sup>[53]</sup>.

#### 4 SS 对消化道肿瘤诊断治疗的研究及临床应用进展

SS 及其类似物已用于治疗胰岛细胞瘤、急性胰腺炎、急性上消化道出血、倾倒综合征、肠外瘘等多种疾病, 也是肿瘤诊断、治疗的辅助方法.

现已采用 SSR 放射自显影技术对几乎所有 SSR 阳性的肿瘤进行实验或临床研究, 原理是肿瘤组织 SSR 密度和对 SS 亲和力远高于正常组织, 结合放射性 SS 后, 通过放射自显影成像, 肿瘤区域扫描信号与正常组织扫描信号形成对比, 即肿瘤/背景比, 根据这个比值可以对肿瘤进行定位和诊断. 有些放射性 SS 与肿瘤 SSR 的某些亚型结合后, 通过受体内化机制将放射性带入细胞内起到靶向放疗作用, 可以减少常规外放疗毒性和副反应. 近年已合成多种放射性 SS 衍生物, 如 <sup>123</sup>I-Tyr-3-奥曲肽、<sup>125</sup>I-Tyr-3-奥曲肽、<sup>125</sup>I-BIM-23027 等, 用于体外组织的 SSR 受体放射配基分析或进行体内瘤体 SSR 放射自显影定位. 目前其放射性核素治疗已进入一期临床试验, SSA 靶向放疗是目前治疗 SSR 阳性肿瘤最具前景的治疗方式<sup>[54]</sup>. 定位于 SSR 阳性细胞上的放射性同位素的交叉放射作用可以杀伤 SSR 阴性肿瘤细胞, 但同样也可以杀伤周围正常组织, 应尽可能浓聚射线, 保护正常组织结构免受损伤. De Jong et al<sup>[54]</sup> 应用 [<sup>117</sup>Lu-DOTA, Tyr-3]-奥曲肽治疗 18 例神经内分泌肿瘤患者, 经 CT 评估, 其中 6% 患者的肿瘤缩小了 25-50%, 39% 患者缩小 50-100%, 11% 肿瘤进展, 44% 无变化. 肾脏吸收 <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide 的量是限制 <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide 肽受体放射性核治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)用量的关键, LysArg 和 <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide 联合灌注, 可明显减少肾吸收, 减轻肾毒性, 提高患者对 <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide PRRT 的耐受能力, 改善效果<sup>[55]</sup>. 对于 SSR 阴性肿瘤, PRRT

无效<sup>[56]</sup>. 但 Mearadji et al<sup>[57]</sup>发现 SSR 阴性的结肠癌细胞转染 SSR2 基因后, 经门脉注入老鼠肝脏, 形成肝转移灶, 予<sup>[177 Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate PRRT</sup>治疗后, 肝转移灶数目明显减小, 且呈剂量依赖性. 原发和转移的胰腺癌经转染 SSR2 基因后, 肿瘤凋亡增加, 细胞增生减少<sup>[58]</sup>. 运用<sup>[(18)F]FP-Gluc-TOCA</sup>进行 SSR PET 成像, 肿瘤和非肿瘤影像学对比明显, 有助临床识别<sup>[59]</sup>. <sup>111In-DTPA(0)-octreotide PRRT</sup>对部分肝切除老鼠肝内 SSR 阴性肿瘤生长具有抑制作用, 而对假性肝切除老鼠 SSR 阴性肿瘤无效, 可能因肝再生过程中, SSR 阴性肿瘤缩小<sup>[60]</sup>.

目前应用的 SSA 主要与 SSR2、5 结合, 大剂量时也与 SSR3 结合, SSA 主要通过直接抑制肿瘤的激素分泌而发挥作用, 可使 30-70% 患者的临床症状缓解, 其对外周靶器官的间接非肿瘤介导作用也使部分患者症状改善. 奥曲肽持续滴注可使晚期原发性肝癌患者肿瘤供应血管管径迅速缩小、血管阻力指数下降, 8% 患者肿瘤缩小, 67.7% 无变化, 25% 进展, 但同时可能因拮抗生长激素而使血清白蛋白下降<sup>[61]</sup>, 奥曲肽可以显著增加中位生存期、增加累积生存率, AFP 下降<sup>[62]</sup>; Dimitroulopoulos et al<sup>[63]</sup>运用 LAR 治疗进展期原发性肝癌, 生存时间延长, 生存质量有所改善, 但 AFP 无下降, 肿瘤体积亦无缩小. 但也有报道认为不仅治疗前后 AFP 无变化, 生活质量也无改善<sup>[64]</sup>. TT-232 在体内对外分化、未分化, 药物敏感和多药耐药的肝癌细胞株都显示了强大的抗增生作用, 而且不会抑制生长激素的释放<sup>[65]</sup>. 也可以诱导结肠癌细胞 HT-29 凋亡<sup>[66]</sup>. 几个多中心双盲随机对照研究支持奥曲肽或 SS 可以预防胰腺癌切除术后并发症的发生<sup>[67]</sup>, Burch et al<sup>[68]</sup>认为奥曲肽 200-500  $\mu\text{g}$  tid 治疗进展期胰腺癌, 在延缓肿瘤生长及延长生存期方面并不比 5-Fu 或 5-FU+ 叶酸更有效. TT-232 通过激活 PTP 酶, 在体内体外对胰腺癌均有生长抑制作用, 这一作用可被 PTP 酶抑制剂 sodium orthovanadate 逆转<sup>[69]</sup>. 奥曲肽或奥曲肽和 tamoxifen 合用可以抑制 N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine 诱导的鼠胰腺癌生长, 肝转移灶的数目和大小亦明显减少, 且联合治疗并不比单一用药优越<sup>[70]</sup>. RC-160 100  $\mu\text{g}$  s.c qd, 连用 4-5 wk, 对裸鼠 MKN45 胃癌移植瘤具有明显抑制作用, 抑制效果与 SMS201-995 相当, 移植瘤有丝分裂细胞数目明显下降, 血清胃泌素、生长激素水平降低, EGF(表皮生长因子)结合点下调<sup>[71]</sup>. 奥曲肽和阿司匹林合用可显著抑制体内体外胃癌的生长, 机制是通过调节 SSR2 和 SSR3 表达, 抑制环氧化酶-2 的表达<sup>[72]</sup>. 奥曲肽尚有助于食管癌患者食管-支气管瘘的闭合<sup>[73]</sup>. SSA 用在消化道肿瘤临床应用意见不一, 原因有: (1) 肿瘤的生物特性不同, 受体表达不同及受体变异, 都影响对 SSA 的反应. (2) 治疗剂量不同, 奥曲肽的血浆浓度低于 1 200  $\mu\text{g/L}$  (相当于  $1.2 \times 10^{-6}$  mol/L) 时作用不明显, 临床上皮下注射奥曲肽至少应 200  $\mu\text{g}$ , tid 方有可能达到这一浓度.

(3) 治疗方案不同, 间歇使用奥曲肽, 可以避免持续使用出现的去敏感现象, 临床疗效可能会提高. 近来使用药物长效储存作用模式(月贮积模式), 使患者的生存质量得到显著提高. 最优给药方式及剂量的研究, 新的缓慢释放药物模式的发展, 大剂量 SSA 治疗的潜在价值及开发新的 SSR 亚型特异性类似物都是未来 SS 类似物应用的重要方向.

总之, 消化道肿瘤是严重威胁我国人民健康的重要杀手, 目前治疗方案尚不尽人意, SSA 抗肿瘤特性的发现, 为消化道肿瘤的治疗带来一线曙光, 但目前治疗特异性不高, 价格昂贵, 所需剂量大, 患者依从性差, 临床应用受限, 随着对其抗肿瘤机制的进一步阐明, 对肿瘤生物学行为的深刻了解及生物工程技术的提高, SSA 可能成为一种广谱、高效的抗肿瘤药物.

## 5 参考文献

- 1 Ammon C, Schafer J, Kreuzer OJ, Meyerhof W. Presence of a plasma membrane targeting sequence in the amino-terminal region of the rat somatostatin receptor 3. *Arch Physiol Biochem* 2002;110:137-145
- 2 Strowski MZ, Parmar RM, Blake AD, Schaeffer JM. Somatostatin inhibits insulin and glucagon secretion via two receptors subtypes: an in vitro study of pancreatic islets from somatostatin receptor 2 knockout mice. *Endocrinology* 2000;141:111-117
- 3 Aavik E, Luoto NM, Petrov L, Aavik S, Patel YC, Hayry P. Elimination of vascular fibrointimal hyperplasia by somatostatin receptor 1, 4-selective agonist. *FASEB J* 2002;16:724-726
- 4 Cheng H, Yibchok-anun S, Coy DH, Hsu WH. SST2 mediates the somatostatin-induced increase in intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration and insulin secretion in the presence of arginine vasopressin in clonal beta-cell HIT-T15. *Life Sci* 2002;71:927-936
- 5 Reubi JC, Eisenwiener KP, Rink H, Waser B, Macke HR. A new peptidic somatostatin agonist with high affinity to all five somatostatin receptors. *Eur J Pharmacol* 2002;456:45-49
- 6 Torrisani J, Bouisson M, Puente E, Capella G, Laurent-Puig P, Berger A, Vaysse N, Susini C, Buscail L. Transcription of SST2 somatostatin receptor gene in human pancreatic cancer cells is altered by single nucleotide promoter polymorphism. *Gastroenterology* 2001;120:200-209
- 7 Nehring RB, Richter D, Meyerhof W. Glycosylation affects agonist binding and signal transduction of the rat somatostatin receptor subtype 3. *J Physiol Paris* 2000;94:185-192
- 8 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
- 9 Hukovic N, Rocheville M, Kumar U, Sasi R, Khare S, Patel YC. Agonist-dependent up-regulation of human somatostatin receptor type 1 requires molecular signals in the cytoplasmic C-tail. *J Biol Chem* 1999;274:24550-24558
- 10 Petersenn S, Rasch AC, Bohnke C, Schulte HM. Identification of an upstream pituitary-active promoter of human somatostatin receptor subtype 5. *Endocrinology* 2002;143:2626-2634
- 11 Larsson LI, Tingstedt JE, Hougaard DM. Coexpression of the gastrin and somatostatin genes in differentiating and neoplastic human cells. *Histochem Cell Biol* 1995;104:139-144
- 12 Zhang QX, Dou YL, Shi XY, Ding Y. Expression of somatostatin mRNA in various differentiated types of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 1998;4:48-51
- 13 石斌, 李玉民, 周彦明, 冯颖. 生长抑素的表达与胃癌生物学行为相关性研究. *临床肿瘤学杂志* 2002;7:241-243
- 14 Le Romancer M, Cherifi Y, Lévasscur S, Laigneau JP, Peranzi G, Jais P, Lewin MJ, Reyl-Desmurs F. Messenger RNA expression of somatostatin receptor subtypes in human and rat gastric mucosae. *Life Sci* 1996;58:1091-1098

- 15 迟志宏, 孙晓华, 郑文尧, 梁浩. 人胃癌组织中生长抑素2型受体表达的初步研究. *中国肿瘤临床与康复* 2001;8:18-21
- 16 王承党, 陈玉丽, 吴婷, 刘豫瑞. 胃癌组织中生长抑素II型受体基因低表达与淋巴结转移. *世界华人消化杂志* 1999;7:864-866
- 17 Denzler B, Reubi JC. Expression of somatostatin receptors in peritumoral veins of human tumors. *Cancer* 1999;85:188-198
- 18 Szepeshazi K, Schally AV, Halmos G, Sun B, Hebert F, Csernus B, Nagy A. Targeting of cytotoxic somatostatin analog AN-238 to somatostatin receptor subtypes 5 and/or 3 in experimental pancreatic cancers. *Clin Cancer Res* 2001;7:2854-2861
- 19 Fisher WE, Wu Y, Amaya F, Berger DH. Somatostatin receptor subtype 2 gene therapy inhibits pancreatic cancer in vitro. *J Surg Res* 2002;105:58-64
- 20 Puente E, Saint-Laurent N, Torrisani J, Furet C, Schally AV, Vaysse N, Buscail L, Susini C. Transcriptional activation of mouse sst2 somatostatin receptor promoter by transforming growth factor-beta. Involvement of Smad4. *J Biol Chem* 2001;276:13461-13468
- 21 Vuaroqueaux V, Dutour A, Briard N, Monges G, Grino M, Oliver C, Ouafik L. No loss of sst receptors gene expression in advanced stages of colorectal cancer. *Eur J Endocrinol* 1999;140:362-366
- 22 Vuaroqueaux V, Dutour A, Bourhim N, Ouafik L, Monges G, Briard N, Sauze N, Oliver C, Grino M. Increased expression of the mRNA encoding the somatostatin receptor subtype five in human colorectal adenocarcinoma. *J Mol Endocrinol* 2000;24:397-408
- 23 Casini Raggi C, Calabro A, Renzi D, Briganti V, Cianchi F, Messerini L, Valanzano R, Cameron Smith M, Cortesini C, Tonelli F, Serio M, Maggi M, Orlando C. Quantitative evaluation of somatostatin receptor subtype 2 expression in sporadic colorectal tumor and in the corresponding normal mucosa. *Clin Cancer Res* 2002;8:419-427
- 24 Sereti E, Gavril A, Agnantis N, Golematis VC, Voloudakis-Baltatzis IE. Immunoelectron study of somatostatin, gastrin and glucagon in human colorectal adenocarcinomas and liver metastases. *Anticancer Res* 2002;22:2117-2123
- 25 Fiebiger WC, Scheithauer W, Traub T, Kurtaran A, Gedlicka C, Kornek GV, Virgolini I, Raderer M. Absence of therapeutic efficacy of the somatostatin analogue lanreotide in advanced primary hepatic cholangiocellular cancer and adenocarcinoma of the gallbladder despite in vivo somatostatin-receptor expression. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:222-225
- 26 Tan CK, Podila PV, Taylor JE, Nagorney DM, Wiseman GA, Gores GJ, LaRusso NF. Human cholangiocarcinomas express somatostatin receptors and respond to somatostatin with growth inhibition. *Gastroenterology* 1995;108:1908-1916
- 27 区庆嘉, 颜登国. 生长抑素受体亚型SSTR-2和SS-R-3mRNA在原发性肝癌中的表达. *癌症* 2001;20:152-155
- 28 何双梧, 赵言明, 沈康强. 生长抑素对人结肠癌裸鼠移植瘤的作用及机制. *中国普外基础与临床杂志* 1999;6:1-3
- 29 Charland S, Boucher MJ, Houde M, Rivard N. Somatostatin inhibits Akt phosphorylation and cell cycle entry, but not p42/p44 mitogen-activated protein (MAP) kinase activation in normal and tumoral pancreatic acinar cells. *Endocrinology* 2001;142:121-128
- 30 Lopez F, Ferjoux G, Cordelier P, Saint-Laurent N, Esteve JP, Vaysse N, Buscail L, Susini C. Neuronal nitric oxide synthase: a substrate for SHP-1 involved in sst2 somatostatin receptor growth inhibitory signaling. *FASEB J* 2001;15:2300-2302
- 31 Douziech N, Calvo E, Coulombe Z, Muradia G, Bastien J, Aubin RA, Lajas A, Morisset J. Inhibitory and stimulatory effects of somatostatin on two human pancreatic cancer cell lines: a primary role for tyrosine phosphatase SHP-1. *Endocrinology* 1999;140:765-777
- 32 Burghardt B, Barabas K, Marcsek Z, Flautner L, Gress TM, Varga G. Inhibitory effect of a long-acting somatostatin analogue on EGF-stimulated cell proliferation in Capan-2 cells. *J Physiol Paris* 2000;94:57-62
- 33 Florio T, Thellung S, Arena S, Corsaro A, Bajetto A, Schettini G, Stork PJ. Somatostatin receptor 1 (SSTR1)-mediated inhibition of cell proliferation correlates with the activation of the MAP kinase cascade: role of the phosphotyrosine phosphatase SHP-2. *J Physiol Paris* 2000;94:239-250
- 34 Larsson LI. Developmental biology of gastrin and somatostatin cells in the antropyloric mucosa of the stomach. *Microsc Res Tech* 2000;48:272-281
- 35 Ferjoux G, Bousquet C, Cordelier P, Benali N, Lopez F, Rochaix P, Buscail L, Susini C. Signal transduction of somatostatin receptors negatively controlling cell proliferation. *J Physiol Paris* 2000;94: 205-210
- 36 Liu D, Martino G, Thangaraju M, Sharma M, Halwani F, Shen SH, Patel YC, Srikant CB. Caspase-8-mediated intracellular acidification precedes mitochondrial dysfunction in somatostatin-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2000;275:9244-9250
- 37 Guillermet J, Saint-Laurent N, Rochaix P, Cuvillier O, Levade T, Schally AV, Pradayrol L, Buscail L, Susini C, Bousquet C. Somatostatin receptor subtype 2 sensitizes human pancreatic cancer cells to death ligand-induced apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:155-160
- 38 唐卓斌, 刘为纹. 奥曲肽对人胃癌细胞株 SGC-7901 生长的影响. *癌症* 2002;21:103-104
- 39 Vantus T, Keri G, Krivickiene Z, Valius M, Stetak A, Keppens S, Csermely P, Bauer PI, Bokonyi G, Declercq W, Vandenabeele P, Merlevede W, Vandenheede JR. The somatostatin analogue TT-232 induces apoptosis in A431 cells: sustained activation of stress-activated kinases and inhibition of signalling to extracellular signal-regulated kinases. *Cell Signal* 2001;13:717-725
- 40 王春晖, 唐承薇, 汤丽平. 奥曲肽抑制胃癌生长的实验研究. *胃肠病学* 2002;7:158-162
- 41 王春晖, 唐承薇. 奥曲肽对胃癌细胞转录活化蛋白-1的抑制作用. *癌症* 2002;21:850-854
- 42 Chen X, Liu Z, Ai Z. Antineoplastic mechanism of Octreotide action in human hepatoma. *Chin Med J (Engl)* 2001;114:1167-1170
- 43 王春晖, 唐承薇, 汤丽平. 奥曲肽抑制肝癌生长的实验研究. *中华医学杂志* 2001;81:1194-1197
- 44 许戈良, 易述红, 徐荣楠. 善宁对大鼠肝部分切除术后种植性肝癌作用的实验研究. *中华外科杂志* 2001;39:948-950
- 45 孙培龙, 刘须才, 汪永录, 郭伟剑, 马晓明, 林万隆, 陈汉. 生长抑素对肝癌细胞血管内皮生长因子表达的影响. *肝胆外科杂志* 2001;9:53-54
- 46 Cascinu S, Del Ferro E, Ligi M, Staccioli MP, Giordani P, Catalano V, Agostinelli R, Mureto P, Catalano G. Inhibition of vascular endothelial growth factor by octreotide in colorectal cancer patients. *Cancer Invest* 2001;19:8-12
- 47 Dalm VA, van Hagen PM, van Koetsveld PM, Langerak AW, van der Lely AJ, Lamberts SW, Hofland LJ. Cortistatin rather than somatostatin as a potential endogenous ligand for somatostatin receptors in the human immune system. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:270-276
- 48 Cowles RA, Segura BJ, Mulholland MW. Regulation of carbachol-induced c-fos mRNA expression in AR42J cells by somatostatin receptor subtypes 1, 2, and 3. *Pancreas* 2002;25:239-244
- 49 Boros LG, Brandes JL, Yusuf FI, Cascante M, Williams RD, Schirmer WJ. Inhibition of the oxidative and nonoxidative pentose phosphate pathways by somatostatin: a possible mechanism of antitumor action. *Med Hypotheses* 1998;50:501-506
- 50 Sadi Z, Le Romancer M, Hervatin F, Lewin MJ, Reyl-Desmars F. Somatostatin analogs stimulate DNA-dependent protein kinase activity in human gastric tumoral cell-line HGT1. *Life Sci* 1999;65:2829-2835
- 51 Sadi-Ouatas Z, Lasfer M, Julien S, Feldmann G, Reyl-Desmars F. Doxorubicin and octreotide induce a 40 kDa breakdown product of p53 in human hepatoma and tumoral colon cell lines. *Biochem J* 2002;364:881-885
- 52 Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993;11:148-151
- 53 缪建华, 杨承健. 生长抑素在恶性肿瘤合并消化道出血的治疗中的应用. *临床肿瘤学杂志* 2001;6:259-260

- 54 De Jong M, Valkema R, Jamar F, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Breeman WA, Bakker WH, Smith C, Pauwels S, Krenning EP. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med* 2002; 32:133-140
- 55 Rolleman EJ, Valkema R, De Jong M, Kooij PP, Krenning EP. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:9-15
- 56 Slooter GD, Breeman WA, Marquet RL, Krenning EP, van Eijck CH. Anti-proliferative effect of radiolabelled octreotide in a metastases model in rat liver. *Int J Cancer* 1999;81:767-771
- 57 Mearadji A, Breeman W, Hofland L, van Koetsveld P, Marquet R, Jeekel J, Krenning E, van Eijck C. Somatostatin receptor gene therapy combined with targeted therapy with radiolabeled octreotide: a new treatment for liver metastases. *Ann Surg* 2002;236:722-728
- 58 Vernejoul F, Faure P, Benali N, Calise D, Tiraby G, Pradayrol L, Susini C, Buscail L. Antitumor effect of in vivo somatostatin receptor subtype 2 gene transfer in primary and metastatic pancreatic cancer models. *Cancer Res* 2002;62:6124-6131
- 59 Wester HJ, Schottelius M, Scheidhauer K, Meisetschlager G, Herz M, Rau FC, Reubi JC, Schwaiger M. PET imaging of somatostatin receptors: design, synthesis and preclinical evaluation of a novel (18)F-labelled, carbohydrate analogue of octreotide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:117-122
- 60 Slooter GD, Aalbers AG, Breeman WA, Hiemstra CA, Marquet RL, Krenning EP, van Eijck CH. The inhibitory effect of (111) In-DTPA(0)-octreotide on intrahepatic tumor growth after partial hepatectomy. *J Nucl Med* 2002;43:1681-1687
- 61 吴培, 顾晓怡, 姜藻, 王彩莲, 张琳, 朱宁. 奥曲肽持续滴注治疗晚期原发性肝癌的临床研究. *中华肝胆外科杂志* 2001;7:766-768
- 62 Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandre J, Manousos ON. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut* 1998;42:442-447
- 63 Dimitroulopoulos D, Xinopoulos D, Tsamakidis K, Zisimopoulos A, Andriotis E, Markidou S, Panagiotakos D, Chrysohoou C, Bazinis A, Paraskevas E. The role of sandostatin LAR in treating patients with advanced hepatocellular cancer. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1245-1250
- 64 Yuen MF, Poon RT, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW, Wong WM, Wong BC. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;36:687-691
- 65 Diaconu CC, Szathmari M, Keri G, Venetianer A. Apoptosis is induced in both drug-sensitive and multidrug-resistant hepatoma cells by somatostatin analogue TT-232. *Br J Cancer* 1999;80:1197-1203
- 66 Szegedi Z, Takacs J, Szende B, Vadasz Z, Horvath A, Gulyas E, Toth G, Petak I, Bocsi J, Keri G. A specifically radiolabeled somatostatin analog with strong antitumor activity induces apoptosis and accumulates in the cytosol and the nucleus of HT29 human colon carcinoma cells. *Endocrine* 1999;10:25-34
- 67 Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley MN, Sutton R, Neoptolemos JP. Complications of pancreatic cancer resection. *Dig Surg* 2002;19:138-146
- 68 Burch PA, Block M, Schroeder G, Kugler JW, Sargent DJ, Braich TA, Mailliard JA, Michalak JC, Hatfield AK, Wright K, Kuross SA. Phase III evaluation of octreotide versus chemotherapy with 5-fluorouracil or 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced exocrine pancreatic cancer: A north central cancer treatment group study. *Clin Cancer Res* 2000;6:3486-3492
- 69 Lee JU, Hosotani R, Wada M, Doi R, Koshihara T, Fujimoto K, Miyamoto Y, Tsuji S, Nakajima S, Hirohashi M, Uehara T, Arano Y, Fujii N, Imamura M. Antiproliferative activity induced by the somatostatin analogue, TT-232, in human pancreatic cancer cells. *Eur J Cancer* 2002;38:1526-1534
- 70 Wenger FA, Kilian M, Mautsch I, Jacobi CA, Schimke I, Saul GJ, Guski H, Muller JM. Influence of octreotide and tamoxifen on tumor growth and liver metastasis in N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-induced pancreatic cancer in Syrian hamsters. *Horm Res* 2000;54:74-77
- 71 Pinski J, Halmos G, Yano T, Szepeshazi K, Qin Y, Ertl T, Schally AV. Inhibition of growth of MKN45 human gastric-carcinoma xenografts in nude mice by treatment with bombesin/gastrin-releasing-peptide antagonist (RC-3095) and somatostatin analogue RC-160. *Int J Cancer* 1994;57:574-580
- 72 Tang C, Wang C, Tang L. Effects of combined octreotide and aspirin on the growth of gastric cancer. *Chin Med J (Engl)* 2003;116:373-377
- 73 Nylen ES, Hall JL, Krasnow SH, Becker KL, Wadleigh RG. Nonsurgical closure of esophago-respiratory fistulas: role for the somatostatin analogue octreotide acetate? *Am J Med Sci* 1994;308:152-156