

# 胃泌素受体作为分子靶向在肿瘤中的表达及应用

江春平, 孔 诚, 丁义涛

## ■背景资料

Gas广泛存在于胃肠道和胰腺组织内,在调控生理功能及某些疾病的发病机制中都有重要作用。近年来研究表明, Gas对肿瘤细胞尤其是消化系肿瘤的生长具有促进作用,其相关肿瘤组织中存在胃泌素受体。

江春平, 丁义涛, 南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科 江苏省南京市 210008

孔诚, 江苏省肿瘤医院 江苏省南京市 210009

卫生部重点课题, No. WKJ2005-2-032

通讯作者: 丁义涛, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科. dingyitao@yahoo.com.cn  
电话: 025-83304616-11902

收稿日期: 2006-09-18 接受日期: 2006-11-16

## Expression of gastrin receptor in tumors and its application as a molecular target for cancer diagnosis and therapy

Chun-Ping Jiang, Cheng Kong, Yi-Tao Ding

Chun-Ping Jiang, Yi-Tao Ding, Department of Hepatobiliary Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Cheng Kong, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

Supported by the Fund from Ministry of Health in China, No. WKJ2005-2-032

Correspondence to: Yi-Tao Ding, Department of Hepatobiliary Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, Medical College of Nanjing University, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. dingyitao@yahoo.com.cn

Received: 2006-09-18 Accepted: 2006-11-16

## Abstract

Gastrin is widely distributed in gastrointestinal tract and pancreatic tissues, and it plays important roles in the modulation of physiological functions and pathogenic mechanism of some diseases. Recent studies showed that gastrin might promote the pathogenesis and growth of tumors, especially digestive tumors such as gastric cancer and colorectal cancer. The biological effect of gastrin is mainly mediated by cholecystokinin (CCK) receptors. Gastrin mRNA has been found in CCK-receptor positive small-cell lung carcinoma, breast cancer, ovarian cancer and cancer stem cells of various origins and it may serve as the indicator of self-secretive regulation. The tumors with over-expressed gastrin receptor can be diagnosed and treated by radio-labelling or linking to the cytotoxic agents with gastrin peptide and analogs, and scintigraphy

was used to visualize the image *in vivo*.

**Key Words:** Gastrin; Gastrin receptor; Cholecystokinin; Tumor

Jiang CP, Kong C, Ding YT. Expression of gastrin receptor in tumors and its application as a molecular target for cancer diagnosis and therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(9):980-985

## 摘要

胃泌素(Gas)广泛存在于胃肠道和胰腺组织内,在调控生理功能及某些疾病的发病机制中都有重要作用。近来研究表明, Gas能够促进肿瘤尤其是胃癌、大肠癌等消化系肿瘤的发生、发展。Gas的生物作用主要通过CCK受体介导, Gas mRNA在一些CCK受体阳性的小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌,不同来源的癌干细胞,已经发现有表达,可能作为这些肿瘤自分泌生长调节的指示指标。对于过表达胃泌素受体的肿瘤,可以给予胃泌素多肽及类似物作放射性标记或连接细胞毒药物,体内用闪烁成像法跟踪显像,从而用于肿瘤的诊断和治疗。

**关键词:** 胃泌素; 胃泌素受体; 肿瘤

江春平, 孔诚, 丁义涛. 胃泌素受体作为分子靶向在肿瘤中的表达及应用. *世界华人消化杂志* 2007;15(9):980-985

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/980.asp>

## 0 引言

胃泌素(gastrin, Gas)是研究最早、最多的胃肠激素,广泛存在于胃肠道和胰腺组织内,在调控生理功能及某些疾病的发病机制中都有重要作用。近年来,动物实验及人体外细胞系的研究表明, Gas对肿瘤细胞尤其是消化系肿瘤的生长具有促进作用,其相关肿瘤组织中存在胃泌素受体(gastrin receptor, GR)。但Gas及其受体在肿瘤组织中表达的意义尚不十分清楚。现综述之。

## 1 Gas, GR及受体拮抗剂

人体Gas称为 I 型Gas或按所含氨基酸数称为 G-17, 他的修饰体, 即一个硫酸基团与12位酪

氨酸发生酯化称为II型Gas或按所含氨基酸数称为G-34. 而G-17的缩短形式含13个氨基酸称为微Gas. 此外在基础研究中还有甘氨酸Gas(Gly-G)和C端酰胺化Gas. Gas主要由胃窦及小肠黏膜的G细胞分泌, 另外人胰岛的D细胞也分泌. 在中枢神经系统、延髓的迷走神经背核也含有Gas. Gas的作用很多. 对消化系统, 刺激胃酸分泌, 促进胃肠生理运动变化. 而幽门螺杆菌诱导的高Gas血症, 一直是消化道溃疡的重要发病机制. 另外Gas可作为大部分胃肠道的生理生长因子, 促进胃肠黏膜上皮细胞增殖, 也是一些肿瘤如结肠, 胃, 脑肿瘤的生长因子. Gas的生物作用主要通过CCK2受体介导<sup>[1]</sup>, 而与CCK1受体的亲和力相对较低, 不同非多肽选择性CCK拮抗剂(nonpeptidic selective CCK antagonists)与CCK2受体的亲和力也不尽相同. 最近, 其他的CCK受体被描述, 如CCK-C或一种存在于瑞士人的3T3纤维原细胞中的Gas受体<sup>[2]</sup>.

CCK1和CCK2受体已在一些正常组织中识别<sup>[3]</sup>. CCK2受体主要在肠黏膜中表达, 在内分泌腺及脑组织中也有表达<sup>[4]</sup>. 近期有报道, 人胰腺腺泡细胞, 与大鼠胰腺腺泡细胞相比, 不表达有意义的CCK受体数量<sup>[5]</sup>.

## 2 Gas与消化道肿瘤的关系

**2.1 Gas对消化道肿瘤发生的促进作用** Gas对消化道上皮细胞的刺激生长作用吸引着人们对其在肿瘤发生特别是结直肠癌的发生中的作用进行了广泛的探索. Gas和结直肠癌的关系一直是有争议的, 但近几年的几个发现使得人们较清楚的理解Gas在这些常见肿瘤中的作用. 研究表明, Gas及GR基因的异常表达, 可以介导有力的下游事件, Gas基因可以引起抗凋亡属性, 同时GR活化一些因子的转录包括EGF受体配基, REG蛋白和基质金属蛋白酶. 在结肠癌的发生中, Gas和GR的基因表达在上皮细胞内活化腺瘤→腺癌顺序的早期阶段. 这些可以解释高Gas血症与肿瘤的形成有关的相关证据.

现已明确, 长期高Gas血症可导致胃ECL (enterochromaffin-like) 细胞类癌的形成. Gas不仅通过刺激ECL细胞合成和释放组胺, 介导对壁细胞胃酸分泌的刺激作用, 亦刺激ECL细胞过度增殖, 形成肿瘤. GR拮抗剂可抑制高Gas血症介导的ECL细胞过度增殖.

Sobhani *et al*<sup>[6]</sup>对23例高Gas血症的卓一艾综合征患者进行结肠镜检和细胞增殖动力学研究.

结果表明长期高胃泌素血症可以促进结肠黏膜过度增生而发生癌变. 生大豆粉长期饲养大鼠可导致持续高Gas血症, 引起胰腺局灶性增生、癌变. 内源性高Gas血症与消化道肿瘤自然形成的关系, 文献报道差异较大<sup>[7]</sup>. Osbuch *et al*<sup>[8]</sup>对97例卓一艾综合征患者的研究并未发现结肠癌发生率升高. 内源性高Gas血症虽可明显促进胰腺蛋白和DNA合成, 但对胰腺癌自然发生和致癌剂诱发胰腺癌均无明显影响<sup>[9]</sup>.

胃窦幽门螺杆菌(*H pylori*)感染与消化道肿瘤形成的关系正受到人们的重视, 可能与其诱导的高Gas血症有关<sup>[10]</sup>. Wang *et al*<sup>[11]</sup>研究发现, 高Gas血症与*H pylori*感染在胃癌的发生、发展过程中有协同作用.

有研究表明, Gas可增加化学致癌剂的作用, 从而增加诱癌率. 但有实验结果显示, Gas可加速致癌剂引起的胃黏膜损伤的愈合, 从而抑制胃癌发生<sup>[12]</sup>. Gas在化学致癌剂诱发消化道肿瘤中的作用仍有争议. 虞积耀 *et al*<sup>[13]</sup>认为Gas可能具有促癌因子的作用. 产生不同结论的原因可能与致癌剂种类、剂量、投放方式、Gas分子形式、观察时间、进食成分等因素有关. Gas对肿瘤发生的促进作用究竟是始动因素或继发因素有待进一步研究.

**2.2 Gas对消化道肿瘤的促生长作用** Gas作为一种营养性胃肠激素, 不仅能刺激正常黏膜组织的生长, 而且还能刺激胃癌、大肠癌等肿瘤细胞的生长. 最近在起源于Gas前体的非经典Gas的工作及在过表达Gas基因的小鼠及Gas基因敲除小鼠的研究指出Gas迄今毫无疑问的调节肿瘤细胞增殖, 迁移, 分化的作用. 其作用机制目前尚未完全阐明, 大多数研究认为肿瘤细胞能分泌释放自己的Gas, 通过自分泌的形式起作用. 同时肿瘤又表达GR/CCK2受体(或/和异构体的复合体), 介导增殖作用. 当在腺瘤→腺癌顺序的早期阶段的表达, 自分泌Gas也对肿瘤的发展起作用. 一些动物模型试验显示了全身的高Gas血症促进了正常及结肠肿瘤上皮细胞的增殖. 在人中观察到高Gas血症时结肠上皮细胞的高度增生, 同时一个设计较好的流行病学试验显示了结直肠癌增长的发病率. 一般认为Gas与其受体结合后通过细胞内信号传导途径来调节肿瘤细胞的生长. 肿瘤细胞产生的Gas与其自身的受体结合后, 刺激肿瘤细胞生长. 体外实验表明, Gas对表达GR的肿瘤细胞有刺激生长的作用, 而对GR阴性的肿瘤细胞则无此作用, 且Gas对GR

## ■研发前沿

类似于生长抑素的应用原理, 对于过表达GR的肿瘤, 可以利用配基受体的高亲和力、高特异性的结合, 给予Gas多肽及类似物作放射性标记或连接细胞毒药物, 体内用闪烁成像法跟踪显像, 从而用于肿瘤的诊治. 不同的研究小组最近尝试研发基于多肽的CCK2选择性的放射性药物, 适合于体内的CCK2受体闪烁成像法和放射治疗. 在体内通过用<sup>111</sup>In-DTPA-微Gas标记的CCK2受体闪烁成像法, 大部分的肿瘤位点是可视化的.

### ■应用要点

随着肿瘤生长调节机制研究的不断深入,人们可望通过阻断调节过程中的多个环节来抑制肿瘤细胞的生长,包括内源性激素水平的调节,受体的结合,细胞内信号传导以及Gas基因的表达等方面。为进一步提高防治肿瘤的疗效,人们一直在寻求更加安全有效的治疗方法,目前内分泌疗法正引起人们的广泛兴趣。在不远的将来,小分子多肽及其受体相关新药的不断问世必将带给肿瘤的诊治治疗带来新的希望。

阳性肿瘤细胞的促生长过程符合受体结合的饱和和学说。可见GR在肿瘤细胞的自分泌生长过程中发挥重要作用。Gas促进细胞生长的模式有两种<sup>[14]</sup>:一种是细胞外环路, Gas分泌至细胞外,并结合于细胞表面的GR, 信号传至细胞内,促进细胞增殖。另外,与GR结合后还可增加细胞内cAMP水平,通过cAMP将信息最终传入细胞内,调节细胞的生长与分化。另一种模式是细胞内环路,细胞内的Gas与胞内受体结合。信号传至核内,从而促进细胞增殖。大量的体外实验证明, Gas可刺激多种GR阳性的肿瘤细胞株的生长,如MKN45, Lovo, Colo320, HT19和AR42J等细胞株在加有Gas的培养基中其细胞增殖加快, DNA、蛋白质合成旺盛。但也有学者认为大肠癌细胞对Gas存在依赖与非依赖的不同,这种差异与癌细胞的分化程度有关<sup>[15]</sup>。Mauss *et al*<sup>[16]</sup>发现Gas对结肠癌细胞株的生长作用是有选择性的。17肽Gas可刺激H729, Lovo, Colo320等细胞株的生长,却抑制T84, HCT-116细胞株的生长,而对HT-29, NCS-H719的生长刺激作用仅在高浓度下进行。Ishizuka *et al*<sup>[17]</sup>试图阐明Gas刺激胃癌细胞生长的机制,他们观察了G-17对胃癌细胞株AGS-9, AGS-10(具有GR)和AGS-12(不具有GR)的作用,发现Gas可促进有GR的AGS-9和AGS-10肿瘤细胞株的生长,GR阻滞剂JMV520能抑制这两种细胞株对Gas的反应。Gas不影响无GR的AGS-12的生长。许多实验还证明, Gas能激活I型cAMP依赖型蛋白激酶。增加鸟氨酸脱羧酶活性,这两种酶与细胞的增殖与分化密切相关<sup>[18]</sup>。

最近, Gas对消化道肿瘤细胞凋亡的影响已引起人们的关注。肿瘤的发生、生长是细胞增殖和凋亡消长的结果。有研究指出,细胞凋亡障碍在消化道肿瘤的发生和失控性生长中有重要作用。Kidd *et al*<sup>[19]</sup>对高Gas血症动物模型的研究提出, Gas可能通过调节bcl-2基因家族蛋白的水平 and 比例,抑制细胞凋亡,从而促进胃癌的发生和生长。

### 3 肿瘤组织或细胞中GR的表达

CCK2受体在小细胞肺癌中的表达已经被明确了很长时间,但在非小细胞性肺癌却没有发现<sup>[20]</sup>。在胃肠肿瘤中这方面的发现仍是可疑的<sup>[21]</sup>。尽管较早的研究报道了CCK2受体在结肠癌和胃癌中的表达,但最近的调查在这些肿瘤中却没有发现高亲和力的CCK2受体蛋白<sup>[22]</sup>,尽管其mRNA常常被识别<sup>[23]</sup>。在外分泌胰腺癌也可能存

在类似的情况,尽管CCK1和CCK2受体mRNA在大多数肿瘤中可以被识别到<sup>[24-25]</sup>。在肿瘤细胞自身,这种受体蛋白很难被检测到。在胰腺癌标本中,最常检测到CCK受体表达的组织是神经(CCK1)和胰岛(CCK2),但不是肿瘤<sup>[26]</sup>。对这种矛盾的一种可能的解释是CCK2受体的突变的存在在胰腺、结直肠和胃癌<sup>[27-29]</sup>。在这些肿瘤中已经被检测到的CCK2受体的一种错剪接形式具有组成性的活性和营养性的效果<sup>[27-28]</sup>。这些突变的受体可能改变了绑定属性。但是最近,正常CCK2受体蛋白在髓型甲状腺癌中高发生率被发现(92%),尽管在分化型甲状腺癌中没有发现<sup>[30-32]</sup>。CCK2受体也常在星形细胞瘤中发现(65%),在性索间质卵巢癌(100%);在一些神经内分泌胃肠胰肿瘤(特别是胰岛瘤);在乳腺和子宫内膜腺癌;在几种软组织肿瘤,特别在平滑肌肉瘤<sup>[33]</sup>。他们在下列肿瘤中极少表达或不表达:脑膜瘤,成神经细胞瘤,施旺细胞瘤,胶质母细胞瘤,淋巴瘤,肾细胞癌,前列腺癌,肝细胞性肝癌,以及神经内分泌肿瘤如垂体腺瘤,嗜铬细胞瘤,副神经节瘤,甲状旁腺腺瘤。CCK1受体在神经内分泌肺和胃肠胰肿瘤,脑膜瘤,成神经细胞瘤<sup>[34]</sup>。用免疫组化检测到肿瘤中CCK1或CCK2受体还没有被报道过。

用原位杂交测量Gas mRNA在一些CCK受体阳性的小细胞肺癌,乳腺癌,卵巢癌,不同来源的干细胞癌,已经发现有表达,可能作为这些肿瘤自分泌生长调节的指示指标<sup>[33]</sup>。相反, Gas和CCK mRNAs在CCK2受体表达的髓型甲状腺癌却没有发现。

### 4 Gas、受体、受体拮抗剂在临床中的应用

**4.1 肿瘤组织、血清中Gas测定的临床意义** 有关消化道肿瘤组织、血清中Gas水平的研究结果尚不一致,多数研究结果显示肿瘤患者组织、血清中Gas含量高于健康对照组和胃肠道良性疾病组<sup>[35-37]</sup>。肿瘤患者手术后血清Gas含量明显降低,认为血清Gas含量测定对诊断消化道肿瘤有一定的临床意义。但有实验结果显示胃癌患者基础状态下Gas水平明显低于各良性疾病<sup>[38]</sup>。也有研究指出,胃癌患者血清Gas含量升高是一种继发性改变,不能作为一种肿瘤标志物,也不能作为一个预后因素。造成研究结果不一致的原因除了Gas本身性质的不稳定,以及测定方法、检测指标不统一外,还可能与观察例数、血清标本的处理及实验设计等多种因素有关。



血清Gas水平不一定能反映癌组织中Gas水平的变化, 血清Gas水平很容易受进食、生理因素、病理状况等的影响。赵双罗 *et al*报道胃癌患者Gas水平升高与*H. pylori*感染有关, 肿瘤的不同发病部位、分化程度等也可能有影响。因此, 在监测或评估Gas水平时, 应注意排除这些干扰因素的影响。

**4.2 放射标记或细胞毒多肽结合GR用于诊断和靶向治疗** 类似于生长抑素的应用原理, 对于过表达GR的肿瘤, 可以利用配基受体的高亲和力、高特异性的结合, 给予Gas多肽及类似物作放射性标记或连接细胞毒药物, 体内用闪烁成像法跟踪显像, 从而用于肿瘤的诊断和治疗。

**4.2.1 靶向药物** 不同的研究小组最近尝试发展基于多肽的CCK2-选择性的放射性药物, 适合于体内的CCK2受体闪烁成像法和放射治疗。化合物的一组是基于螯合剂(例如DTPA或DOTA)连接的非硫酸化的CCK八肽类似物, 用<sup>111</sup>In标记, 比如<sup>111</sup>In-DTPA-[ $\alpha$ -Asp<sup>26</sup>, Nle<sup>28,31</sup>]CCK<sup>[39]</sup>。化合物的另一组是基于<sup>131</sup>I标记的或<sup>111</sup>In-DTPA标记的微Gas<sup>[40]</sup>。所有的化合物能够通过其高亲和力的结合, 特异性的标记CCK2受体, 同样也能体内结合动物的CCK2受体, 特别是在胃和在表达CCK2的裸鼠异种移植TT癌细胞<sup>[39-40]</sup>。

**4.2.2 闪烁成像法和放射治疗** 体外受体绑定研究已表明高CCK2受体发生率在髓型甲状腺癌<sup>[41]</sup>。因此, 这些肿瘤被选择用来指导临床调查<sup>[40]</sup>。在体内通过用<sup>111</sup>In-DTPA-微Gas标记的CCK2受体闪烁成像法, 大部分的肿瘤位点是可视化的。Kwekkeboom *et al*<sup>[42]</sup>作的另一项研究在晚期转移性髓型甲状腺癌患者中也在体内显现肿瘤位点, 通过<sup>111</sup>In-DTPA-[ $\alpha$ -Asp<sup>26</sup>, Nle<sup>28,31</sup>]CCK。但是在这个研究中, 并不是所有的肿瘤都被检测到。观察者提出一些未分化癌可能丢失了CCK2受体或者所使用的放射性配基不是足够敏感的。1例令人印象深刻的转移性髓型甲状腺癌的全身闪烁成像显示, 在胸腹头表达CCK2受体阳性的转移灶是相当丰富的。同样, 令人鼓舞的初步研究表明, 用放射标记的微Gas作放射性治疗在髓型甲状腺癌患者中可以减少瘤负荷<sup>[43]</sup>。但其肾毒性可能是个问题。因为这个原因, 新的CCK类似物带有较少的肾吸收, 最近已经被发展。所有的髓型甲状腺癌研究, 利用闪烁成像质量的内部阳性对照在每个患者中, 也即是一种非病理的组织, 胃黏膜, 可能一直是显像的。在脑组织之后, 胃黏膜具有最高的CCK2受体表达。髓型甲

状腺癌是第一个显示表达了足够密度CCK2受体的人类肿瘤, 以用于确定体内CCK2受体闪烁成像法和放射治疗的原理的证据。用CCK2受体定靶髓型甲状腺癌可能比用SSTR定靶更加有价值, CCK2受体的发生率比SST2受体要高。诊断学上的细分, 例如CCK2受体阳性髓型甲状腺癌与阴性髓型甲状腺癌, 可能同样是有价值的。不久的将来我们将明白是否相同的靶向方法对于其他的CCK2表达肿瘤是否能被应用。例如, 小细胞肺癌, 星细胞瘤, 卵巢性索间质细胞瘤或一些神经内分泌胃肠肿瘤例如胰岛瘤。结直肠癌和胰腺癌, 两种在体外CCK2受体蛋白表达的数据还有争议的肿瘤类型, 用以上提到的技术在体内是否显像还有待研究。其他主要的CCK受体亚型, CCK1受体表现为优先表达在几种人类肿瘤类型中, 比如胃肠神经内分泌肿瘤, 脑膜瘤和成神经细胞瘤。CCK1选择性多肽放射性药物目前对于这些肿瘤的体内靶向并不是可用的。因为这些以上提到的肿瘤表达CCK1受体经常也表达大量的SSTR, 以及后者能被用奥曲肽成功的靶向结合。发展CCK1选择性放射性药物的需要的优先权较低。

**4.3 非放射性, 非细胞毒性的GR拮抗剂对肿瘤的抑制作用** 甘氨酸Gas(G-Gly), Gas前体(pro-gastrin)的生长促进效果, 已经在一些例子中被报道<sup>[2,44-45]</sup>。但是仍不清楚这些多肽优先通过哪些CCK/GR(CCK1, CCK2, CCK-C或其他类型)起作用<sup>[21]</sup>。尽管大量的高效能和选择性CCK1和CCK2类似物, 但没有成功的临床研究用这些非放射性类似物作为生长抑制剂用于长期的肿瘤治疗<sup>[21]</sup>。相反, 最新发展的<sup>111</sup>In-和<sup>90</sup>Y-标记的CCK/Gas放射性药物看来更适合于诊断和可能治疗CCK/GR表达肿瘤。许多有效的非多肽CCK1和CCK2受体拮抗剂在过去的20 a中已被发展, 主要为治疗胃肠道功能紊乱<sup>[21,46]</sup>。尽管许多在动物和肿瘤细胞中的研究已经表明这些拮抗剂及类似物的一致的抗增殖作用, 但没有临床研究可以毫无疑问的明确CCK1或CCK2介导的肿瘤生长控制在人肿瘤中的作用。GR拮抗剂及抗分泌药物已经显示出无明显效果, 新的抑制方法, 包括抗Gas抗体的应用, 正在被评估。目前发现有三类药物能抑制Gas对肿瘤细胞的营养作用。第一类是GR拮抗剂, 如谷丙胺。体外实验证明, 不同浓度Gas对BGC-823细胞株的生长均有显著促进作用, 而这种作用可被其受体拮抗剂谷丙胺和L-365260所抑制<sup>[47]</sup>。谷丙胺是一种

#### ■同行评价

本文系统综述了Gas的促肿瘤生长作用以及受体拮抗剂的临床应用, 论据充足, 论点明确, 有一定的新颖性和指导意义。

较弱的受体拮抗剂。第二类是生长抑素类,他可通过本身的抑癌作用,降低血清Gas,诱导肿瘤细胞凋亡等途径抑制癌细胞生长。第三类为前列腺素类,前列腺素E2能降低血清Gas水平和抑制癌细胞释放Gas,从而抑制癌细胞生长。此三类药物仅对具有GR的肿瘤有效。随着Gas及其受体的深入研究,消化道肿瘤的发病机制进一步揭示,临床设计更高效能和选择性的受体激动剂和拮抗剂成为可能,将为消化道肿瘤的内分泌治疗开辟新的途径。

总之,随着肿瘤生长调节机制研究的不断深入,人们可望通过阻断调节过程中的多个环节来抑制肿瘤细胞的生长,包括内源性激素水平的调节,受体的结合,细胞内信号传导以及Gas基因的表达等方面。为进一步提高防治肿瘤的疗效,人们一直在寻求更加安全有效的治疗方法,目前内分泌疗法正引起人们的广泛兴趣。在不远的将来,小分子多肽及其受体相关新药的不断问世必将带给肿瘤的诊断治疗带来新的希望。

## 5 参考文献

- Wank SA, Pisegna JR, de Weerth A. Brain and gastrointestinal cholecystokinin receptor family: structure and functional expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8691-8695
- Baldwin GS, Shulkes A. Gastrin, gastrin receptors and colorectal carcinoma. *Gut* 1998; 42: 581-584
- Noble F, Wank SA, Crawley JN, Bradwejn J, Seroogy KB, Hamon M, Roques BP. International Union of Pharmacology. XXI. Structure, distribution, and functions of cholecystokinin receptors. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 745-781
- Reubi JC, Waser B, Laderach U, Stettler C, Friess H, Halter F, Schmassmann A. Localization of cholecystokinin A and cholecystokinin B-gastrin receptors in the human stomach. *Gastroenterology* 1997; 112: 1197-1205
- Ji B, Bi Y, Simeone D, Mortensen RM, Logsdon CD. Human pancreatic acinar cells lack functional responses to cholecystokinin and gastrin. *Gastroenterology* 2001; 121: 1380-1390
- Sobhani I, Lehy T, Laurent-Puig P, Cadiot G, Ruszniewski P, Mignon M. Chronic endogenous hypergastrinemia in humans: evidence for a mitogenic effect on the colonic mucosa. *Gastroenterology* 1993; 105: 22-30
- 张国尧, 张丰深, 马宽生. Gastrin/CCK在消化道肿瘤发生中的作用. *临床消化病杂志* 2003; 15: 91-93
- Orbuch M, Venzon DJ, Lubensky IA, Weber HC, Gibril F, Jensen RT. Prolonged hypergastrinemia does not increase the frequency of colonic neoplasia in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 604-613
- Chu M, Kullman E, Rehfeld JF, Borch K. Effect of chronic endogenous hypergastrinaemia on pancreatic growth and carcinogenesis in the hamster. *Gut* 1997; 40: 536-540
- Fireman Z, Trost L, Kopelman Y, Segal A, Sternberg A. *Helicobacter pylori*: seroprevalence and colorectal cancer. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 6-9
- Wang TC, Dangler CA, Chen D, Goldenring JR, Koh T, Raychowdhury R, Coffey RJ, Ito S, Varro A, Dockray GJ, Fox JG. Synergistic interaction between hypergastrinemia and *Helicobacter* infection in a mouse model of gastric cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 36-47
- Townsend CM Jr, Singh P, Thompson JC. Effects of gastrointestinal peptides on gastrointestinal cancer growth. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 777-791
- 虞积耀, 王鲁平, 吴集义, 吴霞, 姚林. 胃内分泌细胞增生的分类与内分泌肿瘤的诊断. *诊断病理学杂志* 1994; 1: 78-80
- 杨川华, 萧树东. 胃泌素和结肠肿瘤. *国外医学·消化系疾病分册* 2001; 21: 13-16
- 何双梧, 李家琪. 胃泌素及其受体与大肠癌关系研究进展. *中国普外基础与临床杂志* 1998; 5: 51-52
- Mauss S, Niederau C, Hengels KJ. Effects of gastrin, proglumide, loxiglumide and L-365,260 on growth of human colon carcinoma cells. *Anticancer Res* 1994; 14: 215-220
- Ishizuka J, Martinez J, Townsend CM Jr, Thompson JC. The effect of gastrin on growth of human stomach cancer cells. *Ann Surg* 1992; 215: 528-534
- 朱建伟, 陈玉泉. 胃泌素与恶性肿瘤. *普外临床* 1996; 11: 7-9
- Kidd M, Tang LH, Modlin IM, Zhang T, Chin K, Holt PR, Moss SF. Gastrin-mediated alterations in gastric epithelial apoptosis and proliferation in a mastomys rodent model of gastric neoplasia. *Digestion* 2000; 62: 143-151
- Matsumori Y, Katakami N, Ito M, Taniguchi T, Iwata N, Takaishi T, Chihara K, Matsui T. Cholecystokinin-B/gastrin receptor: a novel molecular probe for human small cell lung cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 276-279
- Jensen RT. Involvement of cholecystokinin/gastrin-related peptides and their receptors in clinical gastrointestinal disorders. *Pharmacol Toxicol* 2002; 91: 333-350
- Imdahl A, Mantamadiotis T, Eggstein S, Farthmann EH, Baldwin GS. Expression of gastrin, gastrin/CCK-B and gastrin/CCK-C receptors in human colorectal carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121: 661-666
- Clerc P, Dufresne M, Saillan C, Chastre E, Andre T, Escriveau C, Kennedy K, Vaysse N, Gespach C, Fourmy D. Differential expression of the CCK-A and CCK-B/gastrin receptor genes in human cancers of the esophagus, stomach and colon. *Int J Cancer* 1997; 72: 931-936
- Goetze JP, Nielsen FC, Burchard F, Rehfeld JF. Closing the gastrin loop in pancreatic carcinoma: coexpression of gastrin and its receptor in solid human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2487-2494
- Weinberg DS, Ruggeri B, Barber MT, Biswas S, Miknyocki S, Waldman SA. Cholecystokinin A and B receptors are differentially expressed in normal pancreas and pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Invest* 1997; 100: 597-603
- Reubi JC, Waser B, Gugger M, Friess H, Kleeff J, Kaye H, Buchler MW, Laissue JA. Distribution of

- CCK1 and CCK2 receptors in normal and diseased human pancreatic tissue. *Gastroenterology* 2003; 125: 98-106
- 27 Hellmich MR, Rui XL, Hellmich HL, Fleming RY, Evers BM, Townsend CM Jr. Human colorectal cancers express a constitutively active cholecystokinin-B/gastrin receptor that stimulates cell growth. *J Biol Chem* 2000; 275: 32122-32128
- 28 Ding WQ, Kuntz SM, Miller LJ. A misspliced form of the cholecystokinin-B/gastrin receptor in pancreatic carcinoma: role of reduced sellular U2AF35 and a suboptimal 3'-splicing site leading to retention of the fourth intron. *Cancer Res* 2002; 62: 947-952
- 29 Laghi L, Ranzani GN, Bianchi P, Mori A, Heinimann K, Orbetegli O, Spauldo MR, Luinetti O, Francisconi S, Roncalli M, Solcia E, Malesci A. Frameshift mutations of human gastrin receptor gene (hGARE) in gastrointestinal cancers with microsatellite instability. *Lab Invest* 2002; 82: 265-271
- 30 Reubi JC, Waser B. Unexpected high incidence of cholecystokinin-B/gastrin receptors in human medullary thyroid carcinomas. *Int J Cancer* 1996; 67: 644-647
- 31 Amiri-Mosavi A, Ahlman H, Tisell LE, Wangberg B, Kolby L, Forssell-Aronsson E, Lundberg PA, Lindstedt G, Nilsson O. Expression of cholecystokinin-B/gastrin receptors in medullary thyroid cancer. *Eur J Surg* 1999; 165: 628-631
- 32 Blaker M, de Weerth A, Tometten M, Schulz M, Hoppner W, Arlt D, Hoang-Vu C, Dralle H, Terpe H, Jonas L, von Schrenck T. Expression of the cholecystokinin 2-receptor in normal human thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 89-96
- 33 Schaer JC, Reubi JC. High gastrin and cholecystokinin (CCK) gene expression in human neuronal, renal, and myogenic stem cell tumors: comparison with CCK-A and CCK-B receptor contents. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 233-239
- 34 Mailleux P, Vanderhaeghen JJ. Cholecystokinin receptors of A type in the human dorsal medulla oblongata and meningiomas, and of B type in small cell lung carcinomas. *Neurosci Lett* 1990; 117: 243-247
- 35 许曼华, 翟卫中, 吴自英. 消化道肿瘤血清胃泌素的测定及其临床价值的探讨. *江苏医药* 1997; 23: 550-551
- 36 张鸿坤, 林建灿. 大肠癌中胃泌素和胃泌素mRNA检测的临床意义. *大肠肛门病外科杂志* 1998; 4: 20-23
- 37 颜鸣, 范跃祖, 朱上林, 林言箴, 叶元康, 汤如勇. 结直肠癌胃泌素水平及其受体表达的研究. *上海医学* 2001; 24: 678-680
- 38 王明玉, 王学红, 田春铎, 师成杰. 消化道良性疾病与胃癌患者血清胃泌素水平观察. *齐鲁肿瘤杂志* 1996; 3: 34-35
- 39 Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laederach U, Erion J, Srinivasan A, Schmidt MA, Bugaj JE. Unsulfated DTPA- and DOTA-CCK analogs as specific high-affinity ligands for CCK-B receptor-expressing human and rat tissues *in vitro* and *in vivo*. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 481-490
- 40 Behr TM, Jenner N, Radetzky S, Behe M, Gratz S, Yucekent S, Raue F, Becker W. Targeting of cholecystokinin-B/gastrin receptors *in vivo*: preclinical and initial clinical evaluation of the diagnostic and therapeutic potential of radiolabelled gastrin. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 424-430
- 41 Reubi JC, Schaer JC, Waser B. Cholecystokinin(CCK)-A and CCK-B/gastrin receptors in human tumors. *Cancer Res* 1997; 57: 1377-1386
- 42 Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, Erion J, Srinivasan A, de Jong M, Reubi JC, Krenning EP. Cholecystokinin receptor imaging using an octapeptide DTPA-CCK analogue in patients with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1312-1317
- 43 Behr TM, Behe MP. Cholecystokinin-B/Gastrin receptor-targeting peptides for staging and therapy of medullary thyroid cancer and other cholecystokinin-B receptor-expressing malignancies. *Semin Nucl Med* 2002; 32: 97-109
- 44 Rehfeld JF, van Solinge WW. The tumor biology of gastrin and cholecystokinin. *Adv Cancer Res* 1994; 63: 295-347
- 45 Singh P, Velasco M, Given R, Varro A, Wang TC. Progastrin expression predisposes mice to colon carcinomas and adenomas in response to a chemical carcinogen. *Gastroenterology* 2000; 119: 162-171
- 46 de Tullio P, Delarge J, Pirotte B. Therapeutic and chemical developments of cholecystokinin receptor ligands. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 129-146
- 47 王俊平, 黄乃霞, 黄象谦, 吴琳. 胃泌素及其受体拮抗剂对BGC-823细胞系生长的调节. *胃肠病学和肝病学杂志* 1996; 5: 276-279

电编 张敏 编辑 张焕兰