

# 整合素在胃癌侵袭转移及靶向药物治疗中的研究进展

罗登, 郑梦瑶, 黄华

## ■背景资料

胃癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 在世界范围内有很高的发病率和死亡率。侵袭和转移是恶性肿瘤的重要特征, 也是导致胃癌患者死亡的最主要原因。探索整合素在胃癌侵袭和转移过程中的分子作用机制可为胃癌的分子靶向治疗提供潜在的理论基础。

罗登, 郑梦瑶, 黄华, 昆明医学院第二附属医院消化内科 云南省昆明市 650101

作者贡献分布: 本文综述由罗登完成; 文献资料由郑梦瑶收集; 黄华审校。

通讯作者: 黄华, 主任医师, 硕士生导师, 650101, 云南省昆明市西山区麻园1号, 昆明医学院第二附属医院消化内科。hhtrq@163.com

收稿日期: 2011-06-24 修回日期: 2011-08-25

接受日期: 2011-08-26 在线出版日期: 2011-08-28

## Role of integrins in invasion and metastasis of gastric cancer: potential therapeutic implications

Deng Luo, Meng-Yao Zheng, Hua Huang

Deng Luo, Meng-Yao Zheng, Hua Huang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Professor Hua Huang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 1 Mayuan Road, Xishan District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. hhtrq@163.com

Received: 2011-06-24 Revised: 2011-08-25

Accepted: 2011-08-26 Published online: 2011-08-28

## Abstract

Integrins are a large family of cell adhesion molecules that are involved in many important cellular and pathological functions including cell survival, growth, differentiation, migration, inflammatory responses, platelet aggregation, tissue repair and tumor invasion. Over the past two decades, several integrin-targeted drugs have made their way into clinical practice, many others are increasing each year in clinical trials and still more are showing promising potential for therapeutic development based on preclinical studies. Additionally, the role of integrins in pathological conditions combined with their druggability by means of cell surface accessibility makes them attractive pharmacological targets in cancer research. As such, the identification of key roles of integrins in gastric cancer has revealed their substantial potential as therapeutic targets. This review summarizes recent progress in the study of correlation between

integrins and invasion and metastasis of gastric cancer and evaluates their values in developing molecularly targeted therapies for this disease.

**Key Words:** Integrins; Gastric cancer; Molecularly targeted therapy; Invasion; Metastasis

Luo D, Zheng MY, Huang H. Role of integrins in invasion and metastasis of gastric cancer: potential therapeutic implications. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(24): 2540-2545

## 摘要

整合素作为黏附分子中的一大类家族, 广泛的参与机体的各种病理生理活动, 包括细胞生存、生长、分化、迁移、炎症反应、血小板聚集、组织修复以及肿瘤侵袭转移等多个过程。自整合素发现20多年来, 已有许多整合素介导的靶向药物相继应用于临床, 而且每年有更多新的药物进行临床试验, 其中有些药物显示出广阔的临床应用前景。此外, 基于整合素在肿瘤细胞中的特殊病理作用, 以及作为细胞膜表面药物的可及性和成药性, 使其逐渐成为肿瘤靶向药物治疗中的研究热点。正因如此, 探索整合素在胃癌中的作用可为胃癌的分子靶向治疗提供潜在的理论基础。本文就整合素在胃癌侵袭转移及靶向药物治疗中的相关研究进展作一综述。

**关键词:** 整合素; 胃癌; 分子靶向治疗; 侵袭; 转移

罗登, 郑梦瑶, 黄华. 整合素在胃癌侵袭转移及靶向药物治疗中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(24): 2540-2545  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2540.asp>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer)是起源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤, 是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 在世界范围内有很高的发病率和死亡率<sup>[1]</sup>。侵袭和转移是恶性肿瘤的重要特征, 也是导致胃癌患者死亡的最主要原因。因此, 对胃癌的早期诊断和减少中晚期胃癌转移是当今胃癌治疗的研究热点<sup>[2]</sup>。随着分子生物学技术的进步, 在探索细

## ■同行评议者

邵先玉, 主任医师, 泰山医学院附属医院消化内科

胞分子生命活动中发现, 细胞与细胞、细胞与细胞外基质黏附及相互作用, 是机体构建完整的组织、器官形态结构并行使生理功能最基本的生命现象之一。而深入研究发现, 参与细胞与细胞、细胞与细胞外基质黏附作用的物质是一些在多种细胞上表达、本质上属糖蛋白的细胞黏附分子(cell adhesion molecules, CAMs)<sup>[3]</sup>。到目前为止, 根据结构与功能, 细胞黏附分子被分为5大类: 整合素(integrins)、选择素(selectins)、免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily)、钙黏附分子(cadherins)以及其他尚未归类的黏附分子(CD15、CD15s、CD44、MAd、MLA)<sup>[4]</sup>。本文就整合素在胃癌侵袭转移及靶向药物治疗中的研究进展作一综述。

## 1 整合素概述

整合素(integrins, 亦称整联蛋白), 最早发现于1986年, 是表达在细胞表面的一种异构二聚体, 其本质是一种跨膜糖蛋白, 属于黏附分子的范畴, 起到连接细胞骨架与细胞外基质的作用, 维持细胞和组织结构的完整性以及启动细胞内外双向信号的传递作用<sup>[5,6]</sup>。研究发现, 整合素是由 $\alpha$ (120-185 kDa)和 $\beta$ (90-110 kDa)两个亚单位形成的异二聚体。迄今在哺乳类动物中, 已被确认的至少有24种整合素, 分别由18种 $\alpha$ 亚单位和8种 $\beta$ 亚单位按不同的组合构成。整合素种类较多, 分布广泛, 由其介导的细胞间或细胞与细胞外基质间的黏附作用普遍存在于机体的病理生理过程之中, 包括细胞生存、生长、分化、迁移、炎症反应、血小板聚集、组织修复以及肿瘤的侵袭转移等<sup>[7,8]</sup>。基于整合素在血管形成、白细胞功能及肿瘤生长中的作用, 针对整合素的不同亚基而研发的克隆抗体和整合素抑制剂, 结合靶向调节整合素基因表达、整合素介导的溶细胞作用以及肿瘤细胞的整合素疫苗等方法, 全面调节整合素的生物学作用, 促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤血管的生成, 阻断肿瘤细胞的侵袭转移, 从而达到治疗肿瘤的目的<sup>[9]</sup>。经过20多年的研究, 在临床应用方面已经取得了举世瞩目的成果。

## 2 整合素的结构和功能

整合素是由 $\alpha$ 亚单位和 $\beta$ 亚单位以非共价键的形式连接成的异二聚体。在脊椎动物中, 根据18种 $\alpha$ 亚单位和8种 $\beta$ 亚单位的连接特点以及组织分布的不同, 构成了至少24种不同的受体。整合素

的每个亚单位都由一个细胞外结构域、一条简单的跨膜螺旋以及较短的胞质尾区构成<sup>[10]</sup>。晶体学和电镜研究发现<sup>[11]</sup>,  $\alpha$ 链与 $\beta$ 链之间结合非常灵活, 在空间排列上呈静息状态下倒置的“V”字型, 部分激活状态下呈延伸位的中间型以及完全激活呈伸展构象的配体结合型三种形态。其中, 整合素亚单位上的I结构域(I domain)是识别配体最重要的区域, 包括 $\alpha$ 亚单位上的 $\alpha$ I结构域和 $\beta$ 亚单位上的 $\beta$ I结构域。 $\alpha$ I结构域和 $\beta$ I结构域上都包含有一个金属离子结合位点(MIDAS), 在与配体结合时发挥重要作用。配体结合后能引起这些结构的变构改变, 从而启动由细胞外向胞内的信号传导。另外, 细胞内的胞质尾区在一些蛋白的调节下也可启动细胞内向胞外的信号传导。因此, 整合素是通过双向信号传导途径来调节细胞的生物学活动的。基于以上结构特点, 整合素具有广泛的生物学作用, 在介导细胞黏附, 炎症反应, 损伤修复, 胚胎发育, 病毒感染, 肿瘤的生长以及侵袭转移等方面发挥着重要作用。

## 3 整合素与胃癌的关系

迄今为止, 在已经确定的24种整合素中, 发现 $\alpha v\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha v\beta 6$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 4$ 等可能在肿瘤的生长、新生血管形成以及促进肿瘤侵袭转移中起到关键作用<sup>[12]</sup>。其中, 在胃癌研究中较多的主要有以下几种。

**3.1  $\alpha v\beta 6$ 与胃癌** 整合素 $\alpha v\beta 6$ 是由 $\alpha$ 、 $\beta$ 亚单位以非共价键结合组成的跨膜异二聚体, 是唯一仅存于恶性上皮肿瘤的特殊整合素亚型。整合素 $\alpha v\beta 6$ 在胚胎发育时处于高表达状态, 成年后的健康组织及良性肿瘤组织中几乎无表达。然而, 在组织发生损伤炎症或肿瘤形成时,  $\alpha v\beta 6$ 表达增加, 促进上皮细胞增殖、炎症细胞迁移至损伤部位, 有利于上皮组织的重建或促进肿瘤的发生、发展<sup>[13]</sup>。现已确定, 整合素 $\alpha v\beta 6$ 可在乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、胃癌以及结肠癌等多种肿瘤中表达, 也有报道在结肠癌肝转移中也检测到其表达<sup>[14,15]</sup>。为探索 $\alpha v\beta 6$ 与胃癌的关系, 2003年, Kawashima等<sup>[16]</sup>利用反转录聚合酶链反应技术(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测整合素 $\alpha v$ 亚单位在胃癌中的表达时发现,  $\alpha v\beta 6$ 的表达显著高于非肿瘤性的胃黏膜组织。18例胃癌组织中 $\alpha v\beta 6$ 阳性表达17例(94%), 免疫组织化学检测证实伴有淋巴

### ■研发前沿

整合素自1986年发现以来, 已有许多整合素介导的靶向药物相继应用于临床, 在急性冠脉综合征、多发性硬化、克罗恩病、骨质疏松症等疾病的治疗中扮演着重要角色。此外, 基于整合素在肿瘤细胞中的特殊病理作用, 以及作为细胞膜表面药物的可及性和成药性, 使其逐渐成为肿瘤靶向药物治疗中的研究热点。但因种类繁多, 功能错综复杂, 生物学作用确切机制目前还尚未完全清楚, 而且在介导肿瘤的侵袭和转移方面可能存在多种整合素协同或拮抗作用, 具体机制有待进一步阐明。

## ■创新盘点

本文全面总结了整合素在胃癌侵袭转移中的相关研究, 希望能为胃癌的分子靶向治疗提供潜在的理论基础。此外, 本文还对以整合素为靶点的肿瘤治疗相关策略以及目前的靶向药物研究状况和热点进行了介绍。

结转移的28例胃癌组织中, 23例 $\alpha v \beta 6$ 呈阳性表达(82%); 首次证明了整合素 $\alpha v \beta 6$ 与胃癌淋巴结转移密切相关。2008年, Zhang等<sup>[17]</sup>用免疫组织化学检测300例胃癌组织标本 $\alpha v \beta 6$ 的表达, 分析其与临床病理特征及预后的关系, 发现 $\alpha v \beta 6$ 阳性表达率为36.7%, 与肿瘤病理类型、分化程度、淋巴结转移、TNM分期密切相关。Kaplan-Meier生存分析显示 $\alpha v \beta 6$ 阳性表达患者生存期限明显缩短, 可作为胃癌的独立预后指标。同时, Zhang等在研究 $\alpha v \beta 6$ 在结肠癌表达中发现,  $\alpha v \beta 6$ 在结肠癌细胞的凋亡中起到重要作用, 阻断 $\alpha v \beta 6$ 功能后发现结肠癌凋亡细胞数明显增加。由此认为可作为结肠癌预后指标, 与胃癌的研究基本一致。2010年, Zhao等<sup>[18]</sup>在探索血管内皮生长因子(VEGF)调控胃癌侵袭转移作用的实验中发现, 整合素 $\alpha v \beta 6$ 阳性的胃癌中, 大多VEGF也呈阳性, 并且VEGF可能通过调控 $\alpha v \beta 6$ 的表达以及激活细胞外调节激酶(extracellular signal-related kinase, ERK)通路来促进胃癌的侵袭转移。2010年刘松等<sup>[19]</sup>用单克隆抗体10D5封闭胃癌AGS细胞表面的 $\alpha v \beta 6$ , 以探索其在细胞增殖和凋亡中的作用。实验发现,  $\alpha v \beta 6$ 被10D5封闭后, 与对照组和10D5阴性对照剂IgG2a处理组相比, 胃癌AGS细胞的存活率下降, 而凋亡率和caspase-3蛋白表达水平增加, 再次证明 $\alpha v \beta 6$ 表达可促进肿瘤细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 在胃癌细胞恶性生物学行为中发挥重要作用。

**3.2  $\alpha 2 \beta 1$ 与胃癌** 整合素 $\alpha 2 \beta 1$ 作为基质和非基质配体的特殊受体, 可与胶原蛋白(collagens)、层粘连蛋白(laminins)、饰胶蛋白聚糖(decorin)、E-钙黏蛋白(E-cadherin)、基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)、血管生成抑制剂(endorepellin)以及某些病毒结合而调节细胞的生命活动。尽管 $\alpha 2 \beta 1$ 表达于上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞、血小板及白细胞等多种细胞, 但其功能还是较为独特的。之前研究均显示,  $\alpha 2 \beta 1$ 在机体免疫过程中发挥着重要作用<sup>[20,21]</sup>。不仅如此,  $\alpha 2 \beta 1$ 也可在包括胃癌在内的多种肿瘤中表达并参与其中<sup>[22]</sup>。1996年, Nishimura等<sup>[23]</sup>在研究胃癌腹腔种植转移时发现, 在引起腹腔种植转移的细胞系中 $\alpha 2 \beta 1$ 表达明显增强, 并且用 $\alpha 2 \beta 1$ 抗体可明显抑制其腹腔种植发生, 说明 $\alpha 2 \beta 1$ 可能参与侵袭转移的过程。1998年, Ura等<sup>[24]</sup>用免疫组织化学法分析110例胃癌中 $\alpha 2 \beta 1$ 的表达, 结果显示27%胃癌组织中表达 $\alpha 2 \beta 1$ , 并且与淋巴结及肝转移有相关性

( $P < 0.05$ )。2001年, Kawamura等<sup>[25]</sup>在活体异种移植模型的研究中, 发现具有高度转移性的MKN-45-P胃癌细胞与 $\alpha 2$ 亚单位具有明显相关性; 在活体粘着实验(adhesion assay)中, 用 $\alpha 2$ 或 $\beta 1$ 抗体可抑制MKN-45-P胃癌细胞黏附到I和IV型胶原蛋白; 另外, 在体内注射过MKN-45-P胃癌细胞的裸鼠中, 用 $\beta 1$ 抗体可减少腹膜种植的癌细胞数量。2007年, Lin等<sup>[26]</sup>研究发现, Cysteine-rich 61(Cyr61/CCN1)可能通过AP-1途径上调 $\alpha 2 \beta 1$ 在胃癌细胞中的表达和增强肿瘤细胞的黏附力, 从而促进胃癌的腹膜腔种植转移。由此可见,  $\alpha 2 \beta 1$ 可作为预防胃癌腹膜腔种植转移的潜在治疗靶点, 具有广泛的临床应用价值。

**3.3  $\alpha 3 \beta 1$ 与胃癌** 整合素 $\alpha 3 \beta 1$ 是整合素家族中较为特殊的一种, 其功能复杂多样。其在肿瘤的作用也是潜在的研究热点。一些早期的活体和体外研究证实,  $\alpha 3 \beta 1$ 在肿瘤中表达可能下调, 尤其在上皮源性肿瘤, 这可能与 $\alpha 3 \beta 1$ 和邻近基膜相互作用抑制上皮细胞的侵袭行为的预测相符合。然而, 最近的一些研究发现,  $\alpha 3 \beta 1$ 可能促进某些肿瘤的侵袭性, 尤其在一些非上皮源性的肿瘤, 这些肿瘤可表达层粘连蛋白-5(laminin-5)<sup>[27,28]</sup>。Nishimura和Ura等<sup>[23, 24]</sup>两个小组研究发现,  $\alpha 3 \beta 1$ 和 $\alpha 3 \beta 1$ 与胃癌的肝转移相关,  $\alpha 3 \beta 1$ 对胃癌细胞腹膜浸润的深度影响较为明显, 说明 $\alpha 3 \beta 1$ 和 $\alpha 3 \beta 1$ 均参与了肿瘤的侵袭转移, 但功能却各异。2004年, Takatsuki等<sup>[29]</sup>研究再次证实,  $\alpha 3 \beta 1$ 在胃癌的腹膜转移中起到关键作用。2010年, Saito等<sup>[30]</sup>研究显示,  $\alpha 3 \beta 1$ 可与laminin-5相互作用, 调节肿瘤细胞分泌基质金属蛋白酶-9(MMP-9)而降解细胞外基质, 增加肿瘤细胞的侵袭性。

**3.4  $\alpha 6 \beta 4$ 与胃癌**  $\alpha 6 \beta 4$ 是整合素家族中结构和功能较为特殊的一种, 也是由 $\alpha 6$ 和 $\beta 4$ 两个亚单位构成, 属整合素型层粘连蛋白受体, 主要表达于大多数上皮细胞, 也可表达于如胸腺细胞、成纤维细胞、施旺细胞等少数细胞<sup>[31]</sup>。研究发现,  $\alpha 6 \beta 4$ 的主要功能之一就形成和稳定半桥粒结构, 而后者是维持上皮组织结构完整性重要结构基础。另外, 还证实在侵袭转移的肿瘤细胞表面边缘部位的板状伪足和丝状伪足上呈特异性亚细胞分布, 初步认为这可能与肿瘤细胞的运动、侵袭以及转移密切相关<sup>[32]</sup>。迄今, 已发现 $\alpha 6 \beta 4$ 在皮肤癌、头颈部癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌等肿瘤中表达并在其侵袭转移中发挥重要作用<sup>[33]</sup>。1996年, Tani等<sup>[34]</sup>在研究胃癌的侵袭转移机制时候



发现,  $\alpha 6 \beta 4$ 和层粘连蛋白(laminin-1, laminin-5)可能存在协同定位效应, 两者形成受体-配体结合形式, 其表达的状态的改变在肿瘤细胞向周围组织浸润起到重要作用. 2000年, Ishii等<sup>[35]</sup>运用免疫印迹、免疫沉淀反应、流式细胞计量术等多种方法研究胃癌时发现, 在SCID小鼠腹膜腔转移模型中 $\alpha 6 \beta 4$ 的表达可明显抑制人胃癌细胞的转移; 随后, 用免疫组织化学方法证实, 在外科手术切除的120例胃癌标本研究中,  $\beta 4$ 亚单位阳性组腹膜腔种植转移率明显低于 $\beta 4$ 亚单位阴性组( $P = 0.036$ ), 淋巴结的转移与 $\beta 4$ 亚单位的表达相关性较小, 无统计学意义( $P = 0.316$ ). 另外, 在84例伴腹膜腔种植转移的胃癌患者中, 70例 $\beta 4$ 亚单位阳性的胃癌患者术后腹膜腔种植转移中间期明显较14例 $\beta 4$ 亚单位阴性病例延长( $P < 0.0001$ ). 可见, 整合素 $\alpha 6 \beta 4$ 可作为胃癌术后复发转移的观察指标, 成为腹膜腔种植转移的抑制和治疗靶点, 具有很大的临床应用前景.

**3.5  $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha 9 \beta 1$ 、 $\alpha \nu \beta 3$ 与胃癌** 除上述整合素成员外, 尚还有少数可能也参与了胃癌的发生、发展及侵袭转移等过程. 2000年, Miyata等<sup>[36]</sup>研究发现, 胰蛋白酶(Trypsin)可促进整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 与纤维连接蛋白(Fibronectin)相互作用, 激活蛋白酶激活受体-2(protease activated receptor-2, PAR-2)促进胃癌的增殖扩散; 2002年, Su等<sup>[37]</sup>研究 $\alpha 5 \beta 1$ 在包括胃癌在内的多种肿瘤中的表达及意义中发现,  $\alpha 5 \beta 1$ 在肿瘤组织中的表达较非肿瘤组织中低, 在分化好的肿瘤中表达较低分化肿瘤中高; 另外, 还显示 $\alpha 5 \beta 1$ 的表达与肿瘤的浸润转移关系不密切. 2006年, Gulubova等<sup>[38,39]</sup>研究发现,  $\alpha 5 \beta 1$ 在原发性胃癌和肝转移中都有表达, 证实 $\alpha 5 \beta 1$ 和 $\alpha 9 \beta 1$ 在细胞的生长和凋亡、侵袭和转移等过程中发挥着不同程度的作用. 2008年, Song等<sup>[40]</sup>研究发现, 骨桥蛋白(Osteopontin)可阻碍姜黄素(Curcumin)诱导的细胞凋亡, 并通过 $\alpha 5 \beta 3$ 激活Akt信号途径来延长胃癌细胞的生存时间.

#### 4 整合素介导的靶向治疗

经过20多年的探索, 整合素介导的靶向药物治疗已经取得了很大的进展. 至今, 已有阿昔单抗(Abciximab)<sup>[41]</sup>、替罗非班(Tirofiban)<sup>[42]</sup>、依替巴肽(Eptifibatide)<sup>[43]</sup>、那他珠单抗(Natalizumab)<sup>[44]</sup>、西仑吉肽(Cilengitide)<sup>[45]</sup>、伊瑞西珠(Etaracizumab)<sup>[46]</sup>等药物相继应用于临床, 在急性冠脉综合征、多发性硬化、克罗恩病、骨质

疏松症等疾病的治疗中扮演着重要角色. 另外, 整合素在肿瘤治疗中的作用也逐渐成为研究热点. 目前已知的以整合素为靶点治疗肿瘤的相关策略主要包括: (1)整合素单克隆抗体; (2)整合素肽类抑制剂; (3)环状RGD肽; (4)线性肽类抑制剂; (5)调节整合素基因表达; (6)整合素介导的腺病毒溶细胞作用; (7)整合素疫苗等. 例如, 整合素 $\alpha \nu \beta 3$ 和 $\alpha \nu \beta 5$ 高度表达于破骨细胞、新生毛细血管内皮细胞及某些实体肿瘤细胞表面, 默克公司(Merck)研发的针对这两种整合素拮抗剂—西仑吉肽(cilengitide, EMD-2121974), 可达到预防骨质疏松症、抑制肿瘤的血管形成及诱发肿瘤蜕变的作用, 尤其在 $\alpha \nu \beta 3$ 、 $\alpha \nu \beta 5$ 阳性的神经胶质瘤、乳腺癌、黑色素瘤、非小细胞性肺癌(NSCLC)等肿瘤中显现出较好的治疗效果<sup>[47]</sup>. 伏洛昔单抗(Volociximab)作为第一代 $\alpha 5 \beta 1$ 拮抗剂, 因其阻断 $\alpha 5 \beta 1$ 与纤维连接蛋白的连接而抑制新生血管形成和诱导内皮细胞凋亡, 目前主要应用于肿瘤和老年性黄斑变性的治疗<sup>[48]</sup>.

在胃癌方面, 2004年Li等<sup>[49]</sup>通过粘着试验(Adhesion assay)、流式细胞术(Flow Cytometry)、细胞移行能力试验(Migration assay)、酶联免疫吸附试验(ELISA)等多种方法研究发现, 米非司酮(Mifepristone)可能通过下调整合素 $\beta 3$ 的在人胃腺癌细胞系MKN-45中表达, 抑制肿瘤血管的形成而达到阻碍胃癌的侵袭和转移. 2008年, Kawajiri等<sup>[50]</sup>研究显示, 新型的转化生长因子- $\beta$ 受体激酶抑制剂-“A-77”可明显减少肿瘤细胞中整合素mRNA的表达以及阻碍成纤维细胞的生长, 从而有效抑制胃腺癌的腹膜腔种植转移. 2009年, Haley等<sup>[51]</sup>发现, 溶瘤性的埃可病毒1(Echovirus 1, EV1)可在整合素 $\alpha 2 \beta 1$ 的介导下感染目标肿瘤细胞并将其溶解, 而 $\alpha 2 \beta 1$ 又是参与胃癌肝转移以及周围淋巴结侵犯的关键因子, 因此通过局部给药, EV1可作为单独的或者辅助性的配合 $\alpha 2 \beta 1$ 拮抗剂治疗胃癌的周围组织侵犯以及腹膜种植转移.

#### 5 结论

整合素作为细胞间及细胞与细胞外基质相互作用的关键桥梁, 对肿瘤生长、侵袭和转移起着重要的调控作用, 对其研究可为恶性肿瘤的诊治提供广阔的应用前景和巨大的商业价值<sup>[52]</sup>. 例如, 近年来研发的整合素介导的纳米给药系统, 就是对传统的肿瘤治疗方法极大的补充<sup>[53]</sup>. 虽然有关整合素功能的研究不断报道, 创新型的

#### ■同行评价

本文综述整合素在胃癌侵袭转移及靶向药物治疗中的相关研究进展. 内容新颖, 有潜在的临床应用前景.

治疗方式也日益涌现。但因其种类繁多, 功能错综复杂, 生物学作用确切机制还尚未完全清楚, 而且在介导肿瘤的侵袭和转移方面可能存在多种整合素协同或拮抗作用, 具体机制有待进一步阐明<sup>[54]</sup>。另外, 在整合素抗肿瘤药物的给药途径、选择性作用靶点、联合应用以及整合素介导多药耐药等方面需要更多的探索, 以最大可能利用其治疗作用, 减少不良反应的发生。总之, 随着研究深入, 相信不久将会有更好的整合素相关药物和肿瘤治疗方法的问世, 届时将为胃癌患者带来更好的治疗选择。

## 6 参考文献

- Ajani JA, Barthel JS, Bekaii-Saab T, Bentrem DJ, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, Fuchs CS, Gerdes H, Hayman JA, Hazard L, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn M, Meredith K, Mulcahy MF, Orringer MB, Osarogiagbon RU, Posey JA, Sasson AR, Scott WJ, Shibata S, Strong VE, Washington MK, Willett C, Wood DE, Wright CD, Yang G. Gastric cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 378-409
- Hyatt BJ, Paull PE, Wassef W. Gastric oncology: an update. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 570-578
- Gibson NJ. Cell adhesion molecules in context: CAM function depends on the neighborhood. *Cell Adh Migr* 2011; 5: 48-51
- Mousa SA. Adhesion molecules: potential therapeutic and diagnostic implications. *Methods Mol Biol* 2010; 663: 261-276
- Tamkun JW, DeSimone DW, Fonda D, Patel RS, Buck C, Horwitz AF, Hynes RO. Structure of integrin, a glycoprotein involved in the transmembrane linkage between fibronectin and actin. *Cell* 1986; 46: 271-282
- Cabodi S, Di Stefano P, Leal Mdel P, Tinnirello A, Bisaro B, Morello V, Damiano L, Aramu S, Repetto D, Tornillo G, Defilippi P. Integrins and signal transduction. *Adv Exp Med Biol* 2010; 674: 43-54
- Becchetti A, Arcangeli A. Integrins and ion channels in cell migration: implications for neuronal development, wound healing and metastatic spread. *Adv Exp Med Biol* 2010; 674: 107-123
- Nieswandt B, Varga-Szabo D, Elvers M. Integrins in platelet activation. *J Thromb Haemost* 2009; 7 Suppl 1: 206-209
- Wang Z, Chui WK, Ho PC. Integrin targeted drug and gene delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2010; 7: 159-171
- Campbell ID, Humphries MJ. Integrin structure, activation, and interactions. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3: pii: a004994
- Adair BD, Yeager M. Electron microscopy of integrins. *Methods Enzymol* 2007; 426: 337-373
- Niu G, Chen X. Why integrin as a primary target for imaging and therapy. *Theranostics* 2011; 1: 30-47
- Bandyopadhyay A, Raghavan S. Defining the role of integrin alphavbeta6 in cancer. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 645-652
- Kong L, Sun JW, Zhang CH. [The expression of integrin $\alpha$ v $\beta$ 6 and MMP-9 in gastric cancer and the correlation with clinicopathologic characteristic]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2011; 27: 92-94
- Bates RC. The alphaVbeta6 integrin as a novel molecular target for colorectal cancer. *Future Oncol* 2005; 1: 821-828
- Kawashima A, Tsugawa S, Boku A, Kobayashi M, Minamoto T, Nakanishi I, Oda Y. Expression of alphav integrin family in gastric carcinomas: increased alphavbeta6 is associated with lymph node metastasis. *Pathol Res Pract* 2003; 199: 57-64
- Zhang ZY, Xu KS, Wang JS, Yang GY, Wang W, Wang JY, Niu WB, Liu EY, Mi YT, Niu J. Integrin alphavbeta6 acts as a prognostic indicator in gastric carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20: 61-66
- Zhao R, Liu XQ, Wu XP, Liu YF, Zhang ZY, Yang GY, Guo S, Niu J, Wang JY, Xu KS. Vascular endothelial growth factor (VEGF) enhances gastric carcinoma invasiveness via integrin alpha(v)beta6. *Cancer Lett* 2010; 287: 150-156
- 刘松, 刘恩宇, 牛卫博, 王加勇, 彭程, 王健, 牛军. 整合素 $\alpha$ v $\beta$ 6在胃癌AGS细胞增殖和凋亡中的作用. *中国现代普通外科进展* 2010; 13: 102-104
- Parks WC. What is the alpha2beta1 integrin doing in the epidermis? *J Invest Dermatol* 2007; 127: 264-266
- Veit G, Zwolanek D, Eckes B, Niland S, K p yl  J, Zweers MC, Ishada-Yamamoto A, Krieg T, Heino J, Eble JA, Koch M. Collagen XXIII, Novel Ligand for Integrin {alpha}2{beta}1 in the Epidermis. *J Biol Chem* 2011; 286: 27804-27813
- Matsuoka T, Yashiro M, Nishimura S, Inoue T, Fujihara T, Sawada T, Kato Y, Seki S, Hirakawa-Ys Chung K. Increased expression of alpha2beta1-integrin in the peritoneal dissemination of human gastric carcinoma. *Int J Mol Med* 2000; 5: 21-25
- Nishimura S, Chung YS, Yashiro M, Inoue T, Sowa M. Role of alpha 2 beta 1- and alpha 3 beta 1-integrin in the peritoneal implantation of scirrhous gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1996; 74: 1406-1412
- Ura H, Denno R, Hirata K, Yamaguchi K, Yasoshima T. Separate functions of alpha2beta1 and alpha3beta1 integrins in the metastatic process of human gastric carcinoma. *Surg Today* 1998; 28: 1001-1006
- Kawamura T, Endo Y, Yonemura Y, Nojima N, Fujita H, Fujimura T, Obata T, Yamaguchi T, Sasaki T. Significance of integrin alpha2/beta1 in peritoneal dissemination of a human gastric cancer xenograft model. *Int J Oncol* 2001; 18: 809-815
- Lin MT, Chang CC, Lin BR, Yang HY, Chu CY, Wu MH, Kuo ML. Elevated expression of Cyr61 enhances peritoneal dissemination of gastric cancer cells through integrin alpha2beta1. *J Biol Chem* 2007; 282: 34594-34604
- Kreidberg JA. Functions of alpha3beta1 integrin. *Curr Opin Cell Biol* 2000; 12: 548-553
- Giannelli G, Astigiano S, Antonaci S, Morini M, Barbieri O, Noonan DM, Albin A. Role of the alpha3beta1 and alpha6beta4 integrins in tumor invasion. *Clin Exp Metastasis* 2002; 19: 217-223
- Takatsuki H, Komatsu S, Sano R, Takada Y, Tsuji T. Adhesion of gastric carcinoma cells to peritoneum mediated by alpha3beta1 integrin (VLA-3). *Cancer Res* 2004; 64: 6065-6070
- Saito Y, Sekine W, Sano R, Komatsu S, Mizuno H, Katabami K, Shimada K, Oku T, Tsuji T. Potentiation of cell invasion and matrix metalloproteinase production by alpha3beta1 integrin-mediated adhe-

- sion of gastric carcinoma cells to laminin-5. *Clin Exp Metastasis* 2010; 27: 197-205
- 31 Chen M, Sinha M, Luxon BA, Bresnick AR, O'Connor KL. Integrin  $\alpha 6 \beta 4$  controls the expression of genes associated with cell motility, invasion, and metastasis, including S100A4/metastasin. *J Biol Chem* 2009; 284: 1484-1494
  - 32 Raymond K, Kreft M, Song JY, Janssen H, Sonnenberg A. Dual Role of  $\alpha 6 \beta 4$  integrin in epidermal tumor growth: tumor-suppressive versus tumor-promoting function. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 4210-4221
  - 33 Soung YH, Gil HJ, Clifford JL, Chung J. Role of  $\alpha 6 \beta 4$  integrin in cell motility, invasion and metastasis of mammary tumors. *Curr Protein Pept Sci* 2011; 12: 23-29
  - 34 Tani T, Karttunen T, Kiviluoto T, Kivilaakso E, Burgeson RE, Sipponen P, Virtanen I. Alpha 6 beta 4 integrin and newly deposited laminin-1 and laminin-5 form the adhesion mechanism of gastric carcinoma. Continuous expression of laminins but not that of collagen VII is preserved in invasive parts of the carcinomas: implications for acquisition of the invading phenotype. *Am J Pathol* 1996; 149: 781-793
  - 35 Ishii Y, Ochiai A, Yamada T, Akimoto S, Yanagihara K, Kitajima M, Hirohashi S. Integrin  $\alpha 6 \beta 4$  as a suppressor and a predictive marker for peritoneal dissemination in human gastric cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 497-506
  - 36 Miyata S, Koshikawa N, Yasumitsu H, Miyazaki K. Trypsin stimulates integrin  $\alpha (5) \beta (1)$ -dependent adhesion to fibronectin and proliferation of human gastric carcinoma cells through activation of proteinase-activated receptor-2. *J Biol Chem* 2000; 275: 4592-4598
  - 37 Su JM, Gui L, Zhou YP, Zha XL. Expression of focal adhesion kinase and  $\alpha 5$  and  $\beta 1$  integrins in carcinomas and its clinical significance. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 613-618
  - 38 Gulubova M, Vlaykova T. Immunohistochemical assessment of fibronectin and tenascin and their integrin receptors  $\alpha 5 \beta 1$  and  $\alpha 9 \beta 1$  in gastric and colorectal cancers with lymph node and liver metastases. *Acta Histochem* 2006; 108: 25-35
  - 39 Roy S, Bingle L, Marshall JF, Bass R, Ellis V, Speight PM, Whawell SA. The role of  $\alpha 9 \beta 1$  integrin in modulating epithelial cell behaviour. *J Oral Pathol Med* 2011 May 25. [Epub ahead of print]
  - 40 Song G, Ming Y, Mao Y, Bao S, Ouyang G. Osteopontin prevents curcumin-induced apoptosis and promotes survival through Akt activation via  $\alpha 5 \beta 3$  integrins in human gastric cancer cells. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008; 233: 1537-1545
  - 41 Parikh D, Juergens CP. Abciximab as an adjunctive therapy for patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11: 235-246
  - 42 Juwana YB, Suryapranata H, Ottervanger JP, van 't Hof AW. Tirofiban for myocardial infarction. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 861-866
  - 43 Zeymer U. The role of eptifibatide in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1147-1154
  - 44 Coyle PK. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 2010; 16: S164-S170
  - 45 Reardon DA, Neyns B, Weller M, Tonn JC, Nabors LB, Stupp R. Cilengitide: an RGD pentapeptide  $\alpha \nu \beta 3$  and  $\alpha \nu \beta 5$  integrin inhibitor in development for glioblastoma and other malignancies. *Future Oncol* 2011; 7: 339-354
  - 46 Delbaldo C, Raymond E, Vera K, Hammershaimb L, Kaucic K, Lozahic S, Marty M, Faivre S. Phase I and pharmacokinetic study of etaracizumab (Abegrin), a humanized monoclonal antibody against  $\alpha \nu \beta 3$  integrin receptor, in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2008; 26: 35-43
  - 47 Mas-Moruno C, Rechenmacher F, Kessler H. Cilengitide: the first anti-angiogenic small molecule drug candidate design, synthesis and clinical evaluation. *Anticancer Agents Med Chem* 2010; 10: 753-768
  - 48 Ricart AD, Tolcher AW, Liu G, Holen K, Schwartz G, Albertini M, Weiss G, Yazji S, Ng C, Wilding G. Volociximab, a chimeric monoclonal antibody that specifically binds  $\alpha 5 \beta 1$  integrin: a phase I, pharmacokinetic, and biological correlative study. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7924-7929
  - 49 Li DQ, Wang ZB, Bai J, Zhao J, Wang Y, Hu K, Du YH. Effects of mifepristone on invasive and metastatic potential of human gastric adenocarcinoma cell line MKN-45 in vitro and in vivo. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1726-1729
  - 50 Kawajiri H, Yashiro M, Shinto O, Nakamura K, Tendo M, Takemura S, Node M, Hamashima Y, Kajimoto T, Sawada T, Ohira M, Hirakawa K. A novel transforming growth factor  $\beta$  receptor kinase inhibitor, A-77, prevents the peritoneal dissemination of scirrhous gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2850-2860
  - 51 Haley ES, Au GG, Carlton BR, Barry RD, Shafren DR. Regional administration of oncolytic Echovirus 1 as a novel therapy for the peritoneal dissemination of gastric cancer. *J Mol Med (Berl)* 2009; 87: 385-399
  - 52 Cox D, Brennan M, Moran N. Integrins as therapeutic targets: lessons and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 804-820
  - 53 Tagalakakis AD, Grosse SM, Meng QH, Mustapa MF, Kwok A, Salehi SE, Tabor AB, Hailes HC, Hart SL. Integrin-targeted nanocomplexes for tumour specific delivery and therapy by systemic administration. *Biomaterials* 2011; 32: 1370-1376
  - 54 Carter A. Integrins as target: first phase III trial launches, but questions remain. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 675-677

编辑 曹丽鸥 电编 何基才