

上皮间质转化相关的生物标志在胃癌中的研究进展

庄铭锴, 陈丰霖

■背景资料

大多数肿瘤来源于上皮组织, 上皮间质转化是上皮细胞转化成间充质样细胞并伴随明显基因和表型改变的一种多阶段过程, 其可赋予上皮源性肿瘤细胞侵袭和转移的能力, 是促使肿瘤发生转移的重要机制之一。

庄铭锴, 福建医科大学协和临床医学院 福建省福州市 350001

陈丰霖, 福建医科大学附属协和医院消化内科 福建省福州市 350001

庄铭锴, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的研究。

福建省2012年临床医学重点专科基金资助项目, No. 闽卫科教[2012]149号

福建省财政厅专项基金资助项目, No. 2012B013

作者贡献分布: 本文综述由庄铭锴完成; 陈丰霖负责审校。

通讯作者: 陈丰霖, 副教授, 主任医师, 350001, 福建省福州市新权路29号, 福建医科大学附属协和医院消化内科。

drchenfl@163.com

电话: 0591-83357896-8482

收稿日期: 2013-07-11 修回日期: 2013-09-02

接受日期: 2013-09-06 在线出版日期: 2013-10-28

Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer

Ming-Kai Zhuang, Feng-Lin Chen

Ming-Kai Zhuang, Union Clinical Medicine College of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Feng-Lin Chen, Department of Gastroenterology, Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Supported by: the Key Clinical Specialty Discipline Construction Program of Fujian Province, Min Wei Ke Jiao No. 2010-149; and the Special Fund of Finance Department of Fujian Province, No. 2012B013

Correspondence to: Feng-Lin Chen, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital of Fujian Medical University, 29 Xinquan Road, Fuzhou 350001, Fujian Province, China. drchenfl@163.com

Received: 2013-07-11 Revised: 2013-09-02

Accepted: 2013-09-06 Published online: 2013-10-28

Abstract

In gastric cancer, metastases are the major cause of death. Understanding the mechanism by which tumor cells invade and metastasize is essential to develop novel treatments for gastric cancer (GC). Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a multistage process in which epithelial cells develop into mesenchymal-like cells with a large number of distinct genetic and epigenetic alterations. EMT also occurs in cancer, which endows invasive and metastatic properties upon cancer cells that favor successful colonization of distal target organs. Here, we summarize stud-

ies of known EMT biomarkers in the context of GC progression. The biomarkers discussed include cell-surface proteins (E-cadherin and N-cadherin), cytoskeletal proteins (β -catenin and Vimentin), and transcription factors (Snail, Twist, ZEB1 and ZEB2).

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Epithelial-mesenchymal transition; Biological markers; Neoplasm metastases; Stomach neoplasms

Zhuang MK, Chen FL. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(30): 3204-3210 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3204.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3204>

摘要

转移是胃癌的主要死因。研究胃癌的转移机制, 能为未来发展治疗胃癌的新手段提供必要的理论基础。上皮间质转化是上皮细胞转化成间充质样细胞并伴随明显基因和表型改变的一种多阶段过程, 这种转化亦可在肿瘤细胞中发生, 其会赋予肿瘤细胞侵袭和转移能力, 使其更易形成远处转移灶, 故上皮间质转化是肿瘤发生转移的重要机制之一。本文综述了近年来上皮间质转化的相关生物标志物, 包括细胞表面蛋白(E-cadherin、N-cadherin)、细胞骨架蛋白(β -catenin、Vimentin)、转录因子(Snail、Twist、ZEB1、ZEB2)等在胃癌中的研究进展。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 上皮间质转化; 生物标记; 肿瘤转移; 胃癌

核心提示: 本文所提及的主要是判断体外上皮间质转化的经典表型分子, 但这些生物标志物在判断体内上皮间质转化的发生上具有一定的局限性, 仍需寻找更好的标志物或方法来鉴定体内肿瘤是否发生上皮间质转化, 进一步探讨其在胃癌发生、发展中的作用。

■同行评议者

杜雅菊, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

庄铭镒, 陈丰霖. 上皮间质转化相关的生物标志在胃癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3204-3210 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3204.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3204>

0 引言

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 尽管近年来其发病率呈下降趋势, 但全球每年仍有超过70万的人死于胃癌^[1]. 由于胃癌本身的特点及临床诊断手段的限制, 大多数胃癌患者临床确诊时已处于中晚期, 此时即使经过合理的综合治疗, 患者的平均生存期及5年生存率仍只有24 mo及20%-25%^[2]. 但原发灶并不是胃癌患者的主要死因, 肿瘤转移才是导致胃癌患者死亡的主要原因^[3].

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞在某些因素的刺激下转化成间充质样细胞并伴随明显基因和表型改变的一种多阶段过程. EMT最早是在生物体胚胎发育过程中得到证实的, 其参与了胚胎发育过程中新组织类型的生成, 是一种进化上高度保守的重要机制. 后来人们在肿瘤转移研究中发现, 转移性肿瘤细胞在保持一定上皮细胞特性的同时可获得某些间充质表型, 如细胞间的连接减少或消失, 细胞极性丧失, 角蛋白被波形蛋白取代等, 而伴随着这些改变, 肿瘤细胞也获得了侵袭和转移的能力, 因此人们认为EMT可能是肿瘤侵袭转移的重要机制之一^[4]. 肿瘤细胞发生EMT时, 除了在细胞形态、细胞极性、迁移侵袭能力等形态学和生物学行为会出现变化外, 还有一些生物标志物如细胞膜表面蛋白、细胞骨架蛋白、细胞外基质蛋白以及某些转录因子的表达和/或功能会出现改变. 故本文就近年来关于EMT相关的生物标志在胃癌中的研究进展作一综述.

1 细胞膜表面蛋白

目前研究较多的EMT相关的细胞表面蛋白主要是钙粘蛋白(cadherins, cads), 特别是上皮型钙粘蛋白(E-cadherin, E-cad)和神经型钙粘蛋白(N-cadherin, N-cad).

1.1 E-cad E-cad是一种Ca²⁺依赖的、与细胞间黏附密切相关的跨膜糖蛋白, 主要分布于上皮细胞的膜表面, 其胞外部分可在Ca²⁺的介导下与另一同型上皮细胞的相应部分相互作用形成二聚体, 而胞内部分可与连环蛋白(catenin, ctn), 如

α 、 β 、 γ 、P120-ctn相互作用组成E-cad/ctn复合体, 该复合体可与细胞骨架肌动蛋白相连, 形成完整的上皮细胞间的黏附连接(adheren junction, AJ). AJ中任一组成成分的表达或功能异常时, 都会影响该结构的稳定性, 使上皮细胞间的黏附减弱. 研究发现在上皮型肿瘤的恶性进展过程中, E-cad的表达会出现下调, 甚至是完全丢失, 这会导致肿瘤细胞间的黏附减弱, 使其从良性、非侵袭性向恶性、侵袭性表型转化^[5].

E-cad在胃癌中的表达也有类似的改变, 且发现至少有三种机制参与了这一调控过程: (1) 基因的突变, Becker等^[6]首次在不同类型的胃癌样本(肠型、弥漫型、混合型)中发现了E-cad的基因突变, 提出了E-cad的突变可能是导致弥漫型胃癌发生的分子机制之一; 随后Guilford等^[7]在家族性弥散型胃癌中发现E-cad基因的胚系突变, 且证实了该突变是造成此病发生的主要原因; (2) 启动子甲基化, Machado等^[8]通过基因分析发现了弥漫型胃癌中存在着E-cad启动子区域甲基化程度的升高; Chan等^[9]亦发现, 在胃癌经典发展过程“Correa's cascade”中(即正常黏膜-慢性活动性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-不典型增生-原位癌), E-cad的表达是逐步下降的, 而且E-cad基因的甲基化频率也是逐步升高的, 更重要的是研究还发现幽门螺旋杆菌感染也参与了E-cad基因的甲基化过程, 这些都提示了在胃癌中, 基因甲基化是调节E-cad活性的重要机制. 而“两次打击”学说(基因突变、启动子甲基化分别为第一、二次打击)也是目前解释遗传性弥漫型胃癌发生机制的主要学说; (3) 转录抑制, Rosivatz等^[10]在人胃癌临床样本的研究中发现, E-cad的表达下调与转录因子Snail、Twist、SIP1的表达上调是密切相关的, 而Wang等^[11]在E-cad表达阴性的SV40病毒转化的永生化胃上皮细胞株Ges-1和人胃癌细胞株MGC-803、BGC-823、SGC-7901中亦发现了Snail、Twist、Slug等转录因子的高表达, 这些转录因子能与E-cad基因启动子序列上的E-box元件相结合, 抑制E-cad基因的转录; (4) 其他, 如microRNAs(miR)也是调控胃癌中E-cad表达的机制之一^[12], 目前已发现miR-200B能以转录抑制因子ZEB2为靶点来调控胃癌中E-cad的表达^[13], 另外在肠型胃癌中亦发现了miR-101的表达是下调的, 且这与E-cad的功能异常是相关的^[14]. 除了调节细胞间的黏附外, E-cad还可通过影响细胞内的信号传导来影响细胞的生物学行为. 如

■ 研发前沿

目前大多数关于上皮间质转化与肿瘤的研究仍局限在侵袭转移方面, 但最新研究表明其还能增强肿瘤细胞抗凋亡、抗衰老、逃避免疫监视等的能力, 尤其是其可能在肿瘤干细胞的生成和维持过程中扮演着十分重要的角色.

■相关报道

由于体内发生侵袭转移的肿瘤细胞只占原发肿瘤的很小一部分,当他们发生上皮间质转化时的一些基因、转录、蛋白水平的改变往往为原发肿瘤所掩盖,而且肿瘤细胞除了可以发生上皮间质转化外,还可发生间质上皮转化,两者的发生是一个动态、连续、可逆的过程,并受到肿瘤微环境的影响,因此如何确认和捕捉发生上皮间质转化的肿瘤细胞是一个难题,新的显像技术和细胞标记方法为上述问题的解决带来了希望。

β -ctn, 其除了作为连接cadherins和细胞骨架肌动蛋白的接头蛋白外,还可作为TCF/LEF的转录共激活因子参与Wnt通路的信号转导,虽然E-cad在正常情况下可以募集 β -ctn至细胞间连接处,抑制 β -ctn的核转移及其介导的靶基因转录,但是E-cad的表达缺失却不一定能促进 β -ctn的核转移,因为Wnt通路的负调控因子[糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、腺瘤性结肠息肉病蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)、axin等]可促进胞浆内多余的 β -ctn降解,进而抑制 β -ctn的核转移和转录功能的发挥。因此只有当E-cad表达下调和上述负调控因子功能异常时, β -ctn才能转移至核内,发挥其转录活性^[15]。研究亦发现在遗传性弥漫性胃癌中,E-cad胞外结构域的错义突变会使得E-cad与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)相互作用,导致EGFR的异常活化,而活化的EGFR可通过激活其下游信号分子RhoA来促进肿瘤细胞的运动能力^[16]。另外E-cad也可通过调控基质金属蛋白酶的表达来影响胃癌的侵袭转移^[17]。总的来说在胃癌中E-cad是一种肿瘤转移抑制因子。

1.2 N-cad 在EMT中除了E-cad的表达下调外,还常伴有其他cads的表达上调,而这种cads的转换在肿瘤中也有发现^[18]。而在上调表达的cad中最常见的便是N-cad。N-cad在正常情况下主要分布在神经、间质组织中,当其在上皮细胞中表达时,能明显促进细胞的运动能力,且这一作用是不受E-cad影响的^[19]。而N-cad的这一功能在肿瘤细胞中也得到了证实。Hazan等^[20]发现N-cad的转染表达可使非转移性人乳腺癌细胞株MCF-7获得侵袭能力,当将这种细胞注射入裸鼠乳腺脂肪垫中,MCF-7细胞转移至多器官和组织,而对照组的MCF-7细胞并不会发生转移。一般来说N-cad在肿瘤细胞中的表达升高提示着肿瘤具有转移表型,但在Kamikihara等^[21]关于N-cad在胃癌中表达的临床意义研究中发现,N-cad与胃癌的组织学分型、侵袭深度、淋巴结转移并无明显相关,其在胃癌患者中的阳性表达提示着不良预后。而在病毒转化的永生化的胃上皮细胞株和多种胃癌细胞株都检测到了E-cad的阴性表达和N-cad的阳性表达,这提示了N-cad在胃癌的演变过程中可能起到了重要的作用^[11]。近年来在N-cad的表达调控研究中,Maeda等^[22]发现TGF- β 可在转录水平调控乳腺上皮细胞中N-cad的表达;Yang等^[23]在胃癌中亦

发现Twist是N-cadherin的正性调控因子,随后Hao等^[24]在黑色素瘤中证实了磷脂酰肌醇3-激酶/第10号染色体丢失的与张力蛋白同源的磷酸酶基因(phosphatidylinositol 3-kinase/phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PI3K/PTEN)是N-cad的上游调控通路之一,PTEN的表达可通过抑制PI3K/Akt(protein kinase B),即蛋白激酶B信号通路的活化来抑制Twist的表达,并以此来介导N-cad表达下调的发生;另外Shintani等^[25]发现I型胶原对胰腺癌细胞的促转移作用是通过激活c-jun氨基端激酶-1(c-Jun NH2-terminal kinase 1, JNK1)对N-cad的上调表达来实现的;而在microRNA方面,Gao等^[26]发现在胃癌中miR-145可以直接调控N-cad的表达,当上调miR-145时可以抑制N-cad的表达,而下调miR-145时又可导致N-cad的表达上调。虽然属于同一黏附分子家族,但N-cad调控肿瘤细胞迁移、侵袭的机制与E-cad却是不尽相同的。研究发现N-cad主要是通过纤维生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)相互作用来促进肿瘤细胞侵袭的,因为N-cad可抑制FGFR的降解,使细胞膜上持续表达FGFR,导致其下游调节激酶-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase-extra-cellular signal regulated kinase, MAPK-ERK)信号通路的持续激活和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的持续表达^[27];除此外,在乳腺癌小鼠乳腺癌病毒(mouse mammary tumor virus, MMTV)-PyMT转基因小鼠的研究中还发现,N-cad可分别通过激活ERK通路和Akt3通路来促进肿瘤的侵袭和迁移^[28]。除了调节肿瘤细胞的侵袭外,N-cad还可通过促进肿瘤细胞与内皮细胞的相互作用来诱导肿瘤的转移,因为内皮细胞中也表达有N-cad,研究发现N-cad过表达的肿瘤细胞更容易黏附于血管内皮细胞,这可能为肿瘤细胞成功进入循环系统提供一定的条件^[20]。另外N-cad还可能通过与E-cad竞争性结合p120-ctn,促进E-cad的内化降解,减弱E-cad的肿瘤转移抑制作用^[29]。

2 细胞骨架蛋白

目前已知的EMT相关的细胞骨架蛋白标志物主要是 β -连环蛋白(β -catenin, β -ctn)和波形蛋白(Vimentin)。

2.1 β -ctn 在正常细胞和良性非侵袭性细胞中, β -ctn作为E-cad与细胞骨架肌动蛋白之间的连接

者, 通常分布在细胞膜上, 维持着细胞间黏附连接的稳定; 而在肿瘤恶性演变过程中, E-cad的表达会出现下调, 导致E-cad/ctn复合体不稳定并解离, 使 β -ctn从膜上释放入胞浆, 同时在Wnt信号通路激活、“ β -ctn降解复合物”[由axin蛋白、GSK-3、APC组成]受到抑制的情况下, 胞浆中的 β -ctn得以稳定存在, 且部分能转移入核内, 与T细胞因子/淋巴增强因子(T-cell factor/lymphoid enhancing factor, TCF/LEF)组成转录激活复合体, 共同促进特定基因的转录, 使得肿瘤细胞出现EMT的相关改变。 β -ctn在胃癌的侵袭转移中发挥着重要的作用。如Zhang等^[30]发现KLF4蛋白可通过下调 β -ctn的表达来抑制胃癌细胞的迁移、侵袭; Zha等^[31]发现HMGA2可通过激活Wnt/ β -ctn通路来诱导胃癌细胞发生EMT; Han等^[32]亦发现化疗药阿霉素可促进胃癌细胞的迁移、侵袭, 而且这一作用与阿霉素激活 β -ctn、诱导EMT发生有关。另外胃癌的临床研究亦发现 β -ctn的表达水平与肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移、TNM分期、分化程度及患者五年生存率呈显著相关, 是很好的评估胃癌生物学行为的指标^[33]。

2.2 Vimentin Vimentin是间质细胞的特征性成分, 其通常不表达在上皮细胞中。但研究发现某些上皮源性肿瘤细胞亦可表达Vimentin, 是一种EMT的标志物^[34]。Vimentin的表达水平与肿瘤细胞的迁移侵袭能力密切相关, 当其表达高时肿瘤的迁移侵袭能力是更强的, 而当抑制其表达时肿瘤的迁移侵袭能力是受到明显抑制的^[35,36]。而且Wei等^[37]发现Vimentin有可能是通过C-src途径调节E-cad和 β -catenin的形式来实现其对肿瘤侵袭转移的促进作用。在胃癌中Vimentin的表达亦具有一定的临床意义, 如Fuyuhiko等^[38]通过免疫荧光染色对胃癌组织中Vimentin的表达进行了检测, 发现Vimentin的阳性率为32%(86/265), 其的阳性表达与疾病晚期、不良组织分型、淋巴结转移、不良预后密切相关, 是一种评估胃癌侵袭表型的有用标志物。另外Iwatsuki等^[39]关于胃癌患者骨髓样本中Vimentin表达的研究发现, 原发灶的肿瘤细胞并不表达Vimentin, 而在那些入侵血管或骨髓的肿瘤细胞中却能检测到Vimentin的阳性表达; 更重要的他们还发现Vimentin表达阳性的肿瘤细胞不仅能在外周循环中存活下来, 也能在转移灶中继续生存, 这些提示了那些Vimentin表达明显上调的肿瘤细胞, 可能与胃癌的转移密切相关。

3 转录因子

在胃癌中促进EMT的转录因子主要是Snail、Twist、ZEB1、ZEB2。

3.1 Snail Snail是一种锌指蛋白, 最初认为其主要是通过抑制E-cad的表达来影响EMT, 但后来发现其促进EMT的机制还涉及到其对上皮细胞特征标志物表达的下调(如claudins、occludins和cytokeratins)和对间质细胞特征标志物表达的上调(如fibronectin和vitronectin)^[34]。Snail在评估胃癌患者的疾病进程和生存预后方面有着一定的价值, 其在胃癌组织中的表达水平与肿瘤的大小、分化程度、临床分期、淋巴及远处转移呈显著相关, 且Snail高表达的胃癌患者的总体生存率明显低于Snail低表达的胃癌患者^[40]。细胞实验亦发现上调和抑制Snail的表达能分别增强和抑制胃癌细胞的体外迁移侵袭能力^[41,42]。另外亦有研究发现环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)可通过影响核因子 κ B和Snail通路来调控胃癌中E-cad的表达水平, 这也是COX-2调控胃癌侵袭、转移的机制之一^[43]。这些都提示了snail在胃癌侵袭转移中的重要作用。

3.2 Twist Twist是一种通过特异性作用于E盒反应元件来调控靶基因表达的转录因子, EMT相关因子便是其主要调控的靶基因。在EMT中, 其既可以作为转录抑制因子(如参与下调E-cad), 也可以作为转录激活因子(如参与上调N-cad和fibronectin)来发挥作用。在胃癌组织和转移淋巴结中Twist的表达水平是明显升高的(与正常胃黏膜相比), 进一步分析发现其与胃癌的浸润深度、淋巴和远处转移呈显著正相关, 另外亦发现Twist高表达的胃癌患者的五年明显低于Twist低表达的胃癌患者, 这提示了Twist可能参与了胃癌的侵袭转移过程, 而且是一个评估胃癌预后的有用标志^[44]。细胞实验亦有类似的发现, Liu等^[45]利用siRNA干扰技术特异性抑制胃癌细胞内Twist的表达, 发现胃癌细胞的迁移侵袭能力会受到明显的抑制。

3.3 ZEB1 ZEB1是一类重要的E-cad转录抑制因子, 并在肿瘤的侵袭转移中发挥着重要的作用^[46,47]。在胃癌组织中, ZEB1的表达是明显增高的(与周围正常组织相比), 而且ZEB1的高表达在晚期(III、IV期)、淋巴转移、分化程度低的胃癌患者中更为常见; 而体外实验亦证实ZEB1能促进胃癌的侵袭转移, 通过转染ZEB1特异性siRNA, 在抑制ZEB1表达的同时, 也会伴有E-cad的上调表达, 且胃癌细胞的迁移侵袭能力

■创新盘点

本文总结了上皮间质转化相关的生物标志物在胃癌中的研究现状, 着重讨论了细胞表面蛋白(E-cadherin、N-cadherin)、细胞骨架蛋白(β -catenin、Vimentin)以及转录因子(Snail、Twist、ZEB1、ZEB2)。

■应用要点

鉴于上皮间质转化在肿瘤侵袭和转移过程中的重要性,深入研究和寻找与EMT发生密切相关的特异性生物标志物,将为肿瘤转移的早期诊断、预后评估开辟新的视野,并且有望为肿瘤治疗提供新的靶点方向。

也会受到抑制^[48]。另外Okugawa等^[49]通过Logistic回归分析亦发现ZEB1是胃癌腹膜转移的一个独立危险因素。

3.4 ZEB2 ZEB2(即SIP1),也是E-cad的转录抑制因子,除了E-cad外,其还能直接抑制细胞连接相关蛋白的表达^[50]。ZEB2的上调表达在多种肿瘤组织中都可发现,包括胃癌,是一种促癌因子。在胃癌组织中ZEB2 mRNA的高表达与肿瘤浸润深度、淋巴转移、TNM分期、不良预后是呈正相关的;通过shRNA抑制ZEB2的表达,可以显著抑制胃癌细胞的迁移侵袭能力,且这一抑制作用至少有部分是通过其对EMT相关基因(如*E-cad*、*fibronectin*、*Vimentin*)的调节来实现的^[51]。

4 结论

上皮间质转化是上皮细胞转化成间充质样细胞并伴随明显基因和表型改变的一种多阶段过程,这种转化会赋予肿瘤细胞侵袭和转移能力,使其更易形成远处转移灶。本文综述了近年来上皮间质转化在肿瘤转移中作用的研究进展,讨论了上皮间质转化的相关生物标志物,包括:细胞表面蛋白、细胞骨架蛋白、转录因子等。目前这些生物标志物在判断体内上皮间质转化的发生上具有一定的局限性,因为上述标志物在不同状态的肿瘤细胞中,表达模式是不尽相同的。如Iwatsuki等^[39]研究发现原发灶的肿瘤细胞并不表达Vimentin,而在那些入侵血管或骨髓的肿瘤细胞中却出现了Vimentin的表达。Brabletz等^[52]亦有类似的发现,他们在游离于血管中的结肠癌细胞中发现了E-cad的表达缺失和 β -ctn的核聚集,但在原发灶和肝转移灶中的结肠癌细胞却发现了不同的表达模式,即E-cad/ β -ctn主要表达于细胞膜上。因此仍需寻找更好的标志物或方法来鉴定体内肿瘤是否发生上皮间质转化。以进一步探讨其在胃癌发生、发展中所起的作用。

5 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Meyer HJ, Wilke H. Treatment strategies in gastric cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 698-705; quiz 706 [PMID: 22114638 DOI: 10.3238/arztebl.2011.0698]
- Mehlen P, Puisieux A. Metastasis: a question of life or death. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 449-458 [PMID: 16723991 DOI: 10.1038/nrc1886]
- Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 442-454 [PMID: 12189386 DOI: 10.1038/nrc822]
- Berx G, van Roy F. Involvement of members of the

cadherin superfamily in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1: a003129 [PMID: 20457567 DOI: 10.1101/cshperspect.a003129]

- Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, Becker I, Nekarda H, Siewert JR, Höfler H. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res* 1994; 54: 3845-3852 [PMID: 8033105]
- Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, Taite H, Scoular R, Miller A, Reeve AE. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392: 402-405 [PMID: 9537325 DOI: 10.1038/32918]
- Machado JC, Oliveira C, Carvalho R, Soares P, Berx G, Caldas C, Seruca R, Carneiro F, Sobrinho-Simões M. E-cadherin gene (CDH1) promoter methylation as the second hit in sporadic diffuse gastric carcinoma. *Oncogene* 2001; 20: 1525-1528 [PMID: 11313896 DOI: 10.1038/sj.onc.1204234]
- Chan AO, Lam SK, Wong BC, Wong WM, Yuen MF, Yeung YH, Hui WM, Rashid A, Kwong YL. Promoter methylation of E-cadherin gene in gastric mucosa associated with Helicobacter pylori infection and in gastric cancer. *Gut* 2003; 52: 502-506 [PMID: 12631658]
- Rosivatz E, Becker I, Specht K, Fricke E, Luber B, Busch R, Höfler H, Becker KF. Differential expression of the epithelial-mesenchymal transition regulators snail, SIP1, and twist in gastric cancer. *Am J Pathol* 2002; 161: 1881-1891 [PMID: 12414534 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64464-1]
- Wang BJ, Zhang ZQ, Ke Y. Conversion of cadherin isoforms in cultured human gastric carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 966-970 [PMID: 16521229]
- He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 522-531 [PMID: 15211354 DOI: 10.1038/nrg1379]
- Kurashige J, Kamohara H, Watanabe M, Hiyoshi Y, Iwatsuki M, Tanaka Y, Kinoshita K, Saito S, Baba Y, Baba H. MicroRNA-200b regulates cell proliferation, invasion, and migration by directly targeting ZEB2 in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 Suppl 3: S656-S664 [PMID: 22311119 DOI: 10.1245/s10434-012-2217-6]
- Carvalho J, van Grieken NC, Pereira PM, Sousa S, Tijssen M, Buffart TE, Diosdado B, Grabsch H, Santos MA, Meijer G, Seruca R, Carvalho B, Oliveira C. Lack of microRNA-101 causes E-cadherin functional deregulation through EZH2 up-regulation in intestinal gastric cancer. *J Pathol* 2012; 228: 31-44 [PMID: 22450781 DOI: 10.1002/path.4032]
- Schmalhofer O, Brabletz S, Brabletz T. E-cadherin, beta-catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2009; 28: 151-166 [PMID: 19153669 DOI: 10.1007/s10555-008-9179-y]
- Mateus AR, Seruca R, Machado JC, Keller G, Oliveira MJ, Suriano G, Luber B. EGFR regulates RhoA-GTP dependent cell motility in E-cadherin mutant cells. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 1639-1647 [PMID: 17510211 DOI: 10.1093/hmg/ddm113]
- Carneiro P, Fernandes MS, Figueiredo J, Caldeira J, Carvalho J, Pinheiro H, Leite M, Melo S, Oliveira P, Simões-Correia J, Oliveira MJ, Carneiro F, Figueiredo C, Paredes J, Oliveira C, Seruca R. E-cadherin dysfunction in gastric cancer--cellular consequences, clinical applications and open questions. *FEBS Lett* 2012; 586: 2981-2989 [PMID: 22841718 DOI:

- 10.1016/j.febslet.2012.07.045]
- 18 Tomita K, van Bokhoven A, van Leenders GJ, Ruijter ET, Jansen CF, Bussemakers MJ, Schalken JA. Cadherin switching in human prostate cancer progression. *Cancer Res* 2000; 60: 3650-3654 [PMID: 10910081]
 - 19 Nieman MT, Prudoff RS, Johnson KR, Wheelock MJ. N-cadherin promotes motility in human breast cancer cells regardless of their E-cadherin expression. *J Cell Biol* 1999; 147: 631-644 [PMID: 10545506]
 - 20 Hazan RB, Phillips GR, Qiao RF, Norton L, Aaronson SA. Exogenous expression of N-cadherin in breast cancer cells induces cell migration, invasion, and metastasis. *J Cell Biol* 2000; 148: 779-790 [PMID: 10684258]
 - 21 Kamikihara T, Ishigami S, Arigami T, Matsumoto M, Okumura H, Uchikado Y, Kita Y, Kurahara H, Kijima Y, Ueno S, Natsugoe S. Clinical implications of N-cadherin expression in gastric cancer. *Pathol Int* 2012; 62: 161-166 [PMID: 22360503 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02774.x]
 - 22 Maeda M, Johnson KR, Wheelock MJ. Cadherin switching: essential for behavioral but not morphological changes during an epithelium-to-mesenchyme transition. *J Cell Sci* 2005; 118: 873-887 [PMID: 15713751 DOI: 10.1242/jcs.01634]
 - 23 Yang Z, Zhang X, Gang H, Li X, Li Z, Wang T, Han J, Luo T, Wen F, Wu X. Up-regulation of gastric cancer cell invasion by Twist is accompanied by N-cadherin and fibronectin expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 358: 925-930 [PMID: 17512904 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.05.023]
 - 24 Hao L, Ha JR, Kuzel P, Garcia E, Persad S. Cadherin switch from E- to N-cadherin in melanoma progression is regulated by the PI3K/Pten pathway through Twist and Snail. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1184-1197 [PMID: 22332917 DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10824.x]
 - 25 Shintani Y, Hollingsworth MA, Wheelock MJ, Johnson KR. Collagen I promotes metastasis in pancreatic cancer by activating c-Jun NH(2)-terminal kinase 1 and up-regulating N-cadherin expression. *Cancer Res* 2006; 66: 11745-11753 [PMID: 17178870 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2322]
 - 26 Gao P, Xing AY, Zhou GY, Zhang TG, Zhang JP, Gao C, Li H, Shi DB. The molecular mechanism of microRNA-145 to suppress invasion-metastasis cascade in gastric cancer. *Oncogene* 2013; 32: 491-501 [PMID: 22370644 DOI: 10.1038/onc.2012.61]
 - 27 Derycke LD, Bracke ME. N-cadherin in the spotlight of cell-cell adhesion, differentiation, embryogenesis, invasion and signalling. *Int J Dev Biol* 2004; 48: 463-476 [PMID: 15349821 DOI: 10.1387/ijdb.041793ld]
 - 28 Hulit J, Suyama K, Chung S, Keren R, Agiostratidou G, Shan W, Dong X, Williams TM, Lisanti MP, Knudsen K, Hazan RB. N-cadherin signaling potentiates mammary tumor metastasis via enhanced extracellular signal-regulated kinase activation. *Cancer Res* 2007; 67: 3106-3116 [PMID: 17409417 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3401]
 - 29 Maeda M, Johnson E, Mandal SH, Lawson KR, Keim SA, Svoboda RA, Caplan S, Wahl JK, Wheelock MJ, Johnson KR. Expression of inappropriate cadherins by epithelial tumor cells promotes endocytosis and degradation of E-cadherin via competition for p120(ctn). *Oncogene* 2006; 25: 4595-4604 [PMID: 16786001 DOI: 10.1038/sj.onc.1209396]
 - 30 Zhang N, Zhang J, Shuai L, Zha L, He M, Huang Z, Wang Z. Krüppel-like factor 4 negatively regulates β -catenin expression and inhibits the proliferation, invasion and metastasis of gastric cancer. *Int J Oncol* 2012; 40: 2038-2048 [PMID: 22407433 DOI: 10.3892/ijo.2012.1395]
 - 31 Zha L, Zhang J, Tang W, Zhang N, He M, Guo Y, Wang Z. HMGA2 elicits EMT by activating the Wnt/ β -catenin pathway in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 724-733 [PMID: 23135750 DOI: 10.1007/s10620-012-2399-6]
 - 32 Han R, Xiong J, Xiao R, Altaf E, Wang J, Liu Y, Xu H, Ding Q, Zhang Q. Activation of β -catenin signaling is critical for doxorubicin-induced epithelial-mesenchymal transition in BGC-823 gastric cancer cell line. *Tumour Biol* 2013; 34: 277-284 [PMID: 23055201 DOI: 10.1007/s13277-012-0548-3]
 - 33 Zhang H, Xue Y. Wnt pathway is involved in advanced gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1126-1130 [PMID: 18705344]
 - 34 Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions. *J Clin Invest* 2009; 119: 1429-1437 [PMID: 19487819 DOI: 10.1172/JCI36183]
 - 35 Hendrix MJ, Seftor EA, Seftor RE, Trevor KT. Experimental co-expression of vimentin and keratin intermediate filaments in human breast cancer cells results in phenotypic interconversion and increased invasive behavior. *Am J Pathol* 1997; 150: 483-495 [PMID: 9033265]
 - 36 McInroy L, Määttä A. Down-regulation of vimentin expression inhibits carcinoma cell migration and adhesion. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 360: 109-114 [PMID: 17585878 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.06.036]
 - 37 Wei J, Xu G, Wu M, Zhang Y, Li Q, Liu P, Zhu T, Song A, Zhao L, Han Z, Chen G, Wang S, Meng L, Zhou J, Lu Y, Wang S, Ma D. Overexpression of vimentin contributes to prostate cancer invasion and metastasis via src regulation. *Anticancer Res* 2008; 28: 327-334 [PMID: 18383865]
 - 38 Fuyuhiko Y, Yashiro M, Noda S, Kashiwagi S, Matsuo K, Doi Y, Kato Y, Kubo N, Ohira M, Hirakawa K. Clinical significance of vimentin-positive gastric cancer cells. *Anticancer Res* 2010; 30: 5239-5243 [PMID: 21187520]
 - 39 Iwatsuki M, Mimori K, Fukagawa T, Ishii H, Yokobori T, Sasako M, Baba H, Mori M. The clinical significance of vimentin-expressing gastric cancer cells in bone marrow. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2526-2533 [PMID: 20358301 DOI: 10.1245/s10434-010-1041-0]
 - 40 He H, Chen W, Wang X, Wang C, Liu F, Shen Z, Xu J, Gu J, Sun Y. Snail is an independent prognostic predictor for progression and patient survival of gastric cancer. *Cancer Sci* 2012; 103: 1296-1303 [PMID: 22471696 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02295.x]
 - 41 Shin NR, Jeong EH, Choi CI, Moon HJ, Kwon CH, Chu IS, Kim GH, Jeon TY, Kim DH, Lee JH, Park do Y. Overexpression of Snail is associated with lymph node metastasis and poor prognosis in patients with gastric cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 521 [PMID: 23151184 DOI: 10.1186/1471-2407-12-521]
 - 42 Guo HM, Zhang XQ, Xu CH, Zou XP. Inhibition of invasion and metastasis of gastric cancer cells through snail targeting artificial microRNA interference. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 3433-3438 [PMID: 22471493]

■名词解释

上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT): 上皮细胞转化成间充质样细胞并伴随明显基因和表型改变的一种多阶段过程。以其发生的特定生物学环境为根据, 其可分为三型: 与胚胎植入、发育和器官形成相关的EMT为I型EMT; 与损伤修复、组织再生和器官纤维化相关的EMT为II型EMT; 与上皮源性恶性肿瘤表型转化相关的EMT为III型EMT。

■同行评价

本文综述了近年来上皮间质转化在胃癌的研究进展, 讨论了上皮间质转化的相关生物标志物, 包括: 细胞表面蛋白、细胞骨架蛋白、转录因子等。但目前这些生物标志物在判断体内上皮间质转化的发生上具有一定的局限性, 仍需寻找更好的标志物或方法来鉴定体内肿瘤是否发生上皮间质转化, 进一步探讨其在胃癌发生、发展中的作用。

- 43 Chen Z, Liu M, Liu X, Huang S, Li L, Song B, Li H, Ren Q, Hu Z, Zhou Y, Qiao L. COX-2 regulates E-cadherin expression through the NF- κ B/Snail signaling pathway in gastric cancer. *Int J Mol Med* 2013; 32: 93-100 [PMID: 23670240 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1376]
- 44 Ru GQ, Wang HJ, Xu WJ, Zhao ZS. Upregulation of Twist in gastric carcinoma associated with tumor invasion and poor prognosis. *Pathol Oncol Res* 2011; 17: 341-347 [PMID: 21104359 DOI: 10.1007/s12253-010-9332-0]
- 45 Liu AN, Zhu ZH, Chang SJ, Hang XS. Twist expression associated with the epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *Mol Cell Biochem* 2012; 367: 195-203 [PMID: 22581441 DOI: 10.1007/s11010-012-1333-8]
- 46 Putzke AP, Ventura AP, Bailey AM, Akture C, Opoku-Ansah J, Celiktaş M, Hwang MS, Darling DS, Coleman IM, Nelson PS, Nguyen HM, Corey E, Tewari M, Morrissey C, Vessella RL, Knudsen BS. Metastatic progression of prostate cancer and e-cadherin regulation by zeb1 and SRC family kinases. *Am J Pathol* 2011; 179: 400-410 [PMID: 21703419 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.028]
- 47 Lorenzatti G, Huang W, Pal A, Cabanillas AM, Kleer CG. CCN6 (WISP3) decreases ZEB1-mediated EMT and invasion by attenuation of IGF-1 receptor signaling in breast cancer. *J Cell Sci* 2011; 124: 1752-1758 [PMID: 21525039 DOI: 10.1242/jcs.084194]
- 48 Jia B, Liu H, Kong Q, Li B. Overexpression of ZEB1 associated with metastasis and invasion in patients with gastric carcinoma. *Mol Cell Biochem* 2012; 366: 223-229 [PMID: 22466758 DOI: 10.1007/s11010-012-1299-6]
- 49 Okugawa Y, Toiyama Y, Tanaka K, Matsusita K, Fujikawa H, Saigusa S, Ohi M, Inoue Y, Mohri Y, Uchida K, Kusunoki M. Clinical significance of Zinc finger E-box Binding homeobox 1 (ZEB1) in human gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 280-285 [PMID: 22095522 DOI: 10.1002/jso.22142]
- 50 Vandewalle C, Comijn J, De Craene B, Vermassen P, Bruyneel E, Andersen H, Tulchinsky E, Van Roy F, Berx G. SIP1/ZEB2 induces EMT by repressing genes of different epithelial cell-cell junctions. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: 6566-6578 [PMID: 16314317 DOI: 10.1093/nar/gki965]
- 51 Dai YH, Tang YP, Zhu HY, Lv L, Chu Y, Zhou YQ, Huo JR. ZEB2 promotes the metastasis of gastric cancer and modulates epithelial mesenchymal transition of gastric cancer cells. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1253-1260 [PMID: 22350782 DOI: 10.1007/s10620-012-2042-6]
- 52 Brabletz T, Jung A, Reu S, Porzner M, Hlubek F, Kunz-Schughart LA, Knuechel R, Kirchner T. Variable beta-catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 10356-10361 [PMID: 11526241 DOI: 10.1073/pnas.171610498]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。