

# nm23基因及其在食管癌预后监测中的研究进展

侯建章, 冯婧, 侯振江

## ■背景资料

食管癌是世界上最常见的10大恶性肿瘤之一, 其发生发展是多因素、多阶段的复杂过程, 涉及多基因的改变, 病死率较高. *nm23*基因具有抑制肿瘤淋巴转移的作用, 动态监测*nm23*及相关基因变化可预测食管癌有无淋巴结转移, 判断其预后.

侯建章, 侯振江, 沧州医学高等专科学校 河北省沧州市 061001

冯婧, 沧州市中心医院 河北省沧州市 061001

侯建章, 助教, 主要从事外科教学与临床研究.

作者贡献分布: 本综述由侯建章与冯婧完成; 侯振江审校.

通讯作者: 侯振江, 教授, 061001, 河北省沧州市迎宾南大道高教区, 沧州医学高等专科学校医学技术系.

houzhenjiang@sina.com

电话: 0317-5507809

收稿日期: 2013-08-11 修回日期: 2013-09-23

接受日期: 2013-09-30 在线出版日期: 2013-11-08

## Relationship between the *nm23* gene and prognosis of esophageal carcinoma

Jian-Zhang Hou, Jing Feng, Zhen-Jiang Hou

Jian-Zhang Hou, Zhen-Jiang Hou, Cangzhou Medical College, Cangzhou 061001, Hebei Province, China

Jing Feng, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhen-Jiang Hou, Professor, Department of Medical Technology, Cangzhou Medical College, Yingbin South Road, Higher Education Town, Cangzhou 061001, Hebei Province, China. houzhenjiang@sina.com  
Received: 2013-08-11 Revised: 2013-09-23  
Accepted: 2013-09-30 Published online: 2013-11-08

## Abstract

The occurrence and development of esophageal cancer are the result of multiple gene interactions, and the *nm23* gene is involved in the regulation of tumor cell metastasis and can inhibit lymph node metastasis. The detection of the change in the *nm23* gene can help predict the presence of lymph node metastasis or not in esophageal carcinoma. Moreover, *nm23* is an important indicator for prognosis evaluation in esophageal carcinoma.

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

Key Words: *nm23*; Esophageal carcinoma; Progress

Hou JZ, Feng J, Hou ZJ. Relationship between the *nm23* gene and prognosis of esophageal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3356-3362 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3356.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3356>

## 摘要

食管癌的发生、发展是多基因相互作用的结果, *nm23*(nonmetastasis23)基因参与肿瘤细胞转移的调节, 具有抑制肿瘤淋巴转移的作用, 检测*nm23*基因的变化, 可预测食管癌是否具有淋巴结转移, 也是监测其预后的重要指标.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: *nm23*基因; 食管癌; 预后监测

核心提示: 食管癌的发生、发展是多基因相互作用的结果, *nm23*基因参与肿瘤细胞转移的调节, 具有抑制肿瘤淋巴转移的作用, 检测*nm23*基因及其与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)、p53、Survivin和转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ )的变化, 可预测食管癌的TNM分期、淋巴结转移.

侯建章, 冯婧, 侯振江. *nm23*基因及其在食管癌预后监测中的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3356-3362 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3356.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3356>

## 0 引言

食管癌是发生在食管上皮组织的恶性肿瘤, 是最常见的10大恶性肿瘤之一, 在常见肿瘤中居第8位, 2008年是全球第5大癌症死亡原因<sup>[1]</sup>. 尽管食管癌外科诊疗的效果不断提高, 但患者的生存率并未明显改善, 多数患者经过食管切除术后仍死于肿瘤术后转移和复发<sup>[2]</sup>, 每年全世界约有34万人死于食管癌. 我国是食管癌的高发区, 其发病率约占全世界总人数的70%<sup>[3]</sup>, 居我国恶性肿瘤死亡的第4位, 排在胃癌、肝癌、肺癌之后, 严重威胁着人们的健康. 食管癌主要有两种类型, 食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌, 其中ESCC是食管癌的主要类型, 在世界范围患者中占95%. 食管癌的发生发展涉及多因素、多阶段、多基因变异积累及相互作用的复杂过程<sup>[4,5]</sup>,

## ■同行评议者

张力为, 副教授, 新疆医科大学第一附属医院胸外科; 张志坚, 教授, 福州总医院消化内科

从分子水平上涉及众多原癌基因、抑癌基因及蛋白质的改变。*nm23*抑癌基因对肿瘤的早期诊断、治疗、预防和预后监测等具有重要的意义, 本文就*nm23*基因及其在食管癌预后中的研究进展进行综述。

## 1 *nm23*基因的生物特性

*nm23*基因是1988年由Steeg等<sup>[6]</sup>首先从小鼠黑色素瘤K-1735细胞株中分离出来的能抑制肺癌转移的相关基因, 是目前最引人注目的肿瘤转移抑制基因。现已发现*nm23*家族有9个成员, 分别为*nm23-H1-9*, 根据发生系统和线性系列可分为2组<sup>[7]</sup>, 第1组包括*nm23-H1-4*基因, 其DNA序列有高度的同源性, 编码蛋白产物具有核苷二磷酸激酶(nucleoside diphosphate kinase, NDPK)活性; 第2组由*nm23-H5-9*基因组成, 序列保守性不如第一组严格, 有的还具有NDPK以外的独立功能结构域。目前研究最多的是*nm23-H1*和*nm23-H2*基因, 是肿瘤转移抑制功能的主要执行者, 其编码蛋白与NDPK的A、B亚基相对应, 与NDPK的同源性分别为89%和97%, 二者的同源性为88%。*nm23-H1*基因与癌细胞的侵袭转移最密切, *nm23-H2*可精密地调节细胞与细胞外基质的黏附和迁移<sup>[8]</sup>, *nm23-H3*与细胞分化相关联, *nm23-H4-9*分别与线粒体间能量传递、精子早期发生、抑制细胞生长、诱导多核细胞产生、微管NDPK系统调节、精子发生发育及微管连接活动有关。

*nm23*蛋白通过使微管蛋白上的GTP转化为GDP导致肿瘤细胞微管系统解聚, 影响细胞分裂过程中纺锤体的形成, 抑制肿瘤细胞的移动, 阻断G蛋白介导的信号传递, 抑制细胞生长, 达到调节肿瘤发生和转移的目的。Otsuki等<sup>[9]</sup>发现, *nm23*可通过影响微管微丝等细胞骨架的活动, 减少肿瘤细胞发生转移的机会。将*nm23* cDNA导入乳腺癌细胞, 发现乳腺癌的转移潜能显著下降, 证实*nm23*基因具有肿瘤转移抑制能力。*nm23*还通过与NDPK相似的途径, 在调节细胞信号的传递、细胞分化等过程中发挥作用<sup>[10]</sup>, 与肿瘤转移抑制、细胞分化、凋亡、增殖及DNA突变有关, 通过下调G蛋白偶联受体2水平抑制肿瘤转移。Cheng等<sup>[11]</sup>发现, *nm23-H1*可通过抑制蛋白水解酶-白明胶酶A的转录而阻碍细胞外基质及基膜的降解, 增加细胞间黏附性, 从而抑制肿瘤细胞的运动转移。Ma等<sup>[12]</sup>认为, *nm23-H1*凭借其化学能量, 逐步水解DNA3'末端单核苷酸

的3'-5'核酸外切酶活性, 后者在DNA修复中发挥重要作用, 这与*nm23-H1*的抗转移和致癌活动相关。Marino等<sup>[13]</sup>确定了肌动蛋白切割蛋白凝溶胶蛋白与*nm23-H1*结合, 并验证了他们之间的相互作用。发现肿瘤细胞的转移能力与凝溶胶蛋白的表达呈负相关, *nm23-H1*结合凝溶胶蛋白, 降低肌动蛋白解聚功能, 抑制细胞活力。目前研究<sup>[14]</sup>表明, *nm23-H7*可能与微管NDPK系统的调节有关, 从而影响微管的滑动。*nm23-H9*是一种融合蛋白, 与微管的连接活动密切相关。现已明确, *nm23*基因在胃癌、肝癌、胆囊癌和结直肠癌等肿瘤中的高表达能有效抑制肿瘤转移, 提高患者预后<sup>[15]</sup>。

## 2 *nm23*基因在食管癌中的表达及与预后的关系

多数恶性肿瘤中, *nm23*低水平表达者易发生转移。诸多研究<sup>[16-18]</sup>均显示, 多种恶性肿瘤中*nm23*蛋白表达量降低与肿瘤转移潜能的相关性。李秀娟等<sup>[19]</sup>报道, 食管癌组织中*nm23*的阳性率明显低于正常黏膜组织, 在高中分化食管癌组的阳性率(78.6%)明显高于低分化组(50.0%), 无淋巴结转移组的阳性率(82.9%)明显高于有淋巴结转移组(57.6%), 与食管癌的分化程度、淋巴结转移明显相关, 而与年龄、性别及浸润深度无关。提示*nm23*蛋白表达下降与食管癌的发生密切相关, 表达程度越低预后越差, 与Sirotkovic等<sup>[16,18]</sup>多数恶性肿瘤*nm23*蛋白表达降低与转移潜能有关的报道一致。刘华等<sup>[20]</sup>报道, *nm23*蛋白高表达与淋巴结转移有关, 无淋巴结转移者*nm23*蛋白表达率(83.6%)显著高于有淋巴结转移者(42.9%)。尽管*nm23*蛋白的低表达与ESCC的分化程度、浸润深度、病理分期无明显相关, 但*nm23*蛋白低表达在高、中、低分化ESCC的阳性率呈下降趋势, 证实*nm23*基因具有抑制肿瘤转移的作用, 与Szumilo等<sup>[21]</sup>研究结果一致。鲍正齐等<sup>[22]</sup>报道, 90例食管癌组织中*nm23*蛋白的阳性率(52.2%)显著低于正常食管黏膜组织(82.1%), 与淋巴结转移和临床分期呈负相关, 无淋巴结转移组*nm23*的阳性率显著高于有淋巴结转移组, 随临床分期的增加, *nm23*阳性率明显下降, IIa、IIb和III-IV期*nm23*阳性率分别为72.4%、47.5%和33.3%, 而与分化程度及浸润深度无关。周保平等<sup>[23]</sup>发现, I-II期、III-IV期食管癌中*nm23*的阳性率分别为60%、32.1%, 从I期-III期与食管癌的病理类型及组织学分级呈正相关, 无淋巴结转移组*nm23*蛋白的阳性率高于

## ■研究前沿

目前常采用检测*nm23*基因用于判断食管癌的预后, 应用询证医学, 寻找*p53*、*Survivin*等与*nm23*相关指标联合检测, 用于判断食管癌预后敏感性高、特异性强的指标势在必行。动态监测血清*nm23*蛋白判断食管癌预后的价值有待于进一步证实。

### ■相关报道

李秀娟等报道nm23蛋白低表达与食管癌的发生和淋巴结转移密切相关, VEGF和nm23表达呈负相关, nm23低表达而p53高表达者预后不良。Survivin阳性和nm23-H1阴性表达者淋巴结转移的危险性更大, nm23-H1和TGF- $\beta$ 1表达与食管癌的TNM分期、淋巴结转移呈正相关, 提示食管癌的发生发展涉及多因素、多阶段、多基因变异积累及相互作用的结果。

有淋巴结转移组, 即食管癌的TNM分期越晚, 癌组织中nm23蛋白表达越低, 与Wang等<sup>[24]</sup>研究结果一致。说明nm23基因在食管癌转移过程中发挥负性调节作用, 动态监测其表达, 可判断食管癌有无淋巴结转移及预后。

### 3 nm23-H1基因在食管癌中的表达及与预后的关系

nm23-H1被认为是一种转移抑制基因, 其抑制肿瘤转移机制为增强微丝、微管的聚合, 影响细胞的移动, 抑制肿瘤的侵袭和转移<sup>[25]</sup>。Liu等<sup>[26]</sup>认为nm23-H1基因与食管癌发生的性别、年龄并没有显著的相关性, nm23-H1基因表达下调, 与淋巴结转移相关, 但与侵袭性无关。有资料<sup>[27]</sup>表明, 食管癌组织中nm23-H1蛋白阳性率为54.1%, 与性别、年龄、肿瘤部位、大小、病理类型和浸润程度无关, 无淋巴结转移组nm23-H1的阳性率(61.5%)显著高于有淋巴结转移组(11.1%), 还与术后肿瘤转移、复发有关, nm23-H1阳性表达组术后生存期明显长于nm23-H1阴性表达组。食管癌伴肿瘤转移者nm23-H1蛋白的阳性率明显低于无转移者, 且高表达对食管癌转移有一定的抑制作用, 其低表达预示术后肿瘤转移和复发的可能性大, 生存期短, 预后差。魏华兵等<sup>[28]</sup>报道80例ESCC组织中nm23-H1的阳性率为70%, 与食管癌的淋巴转移、TNM分期呈负相关, nm23-H1的低表达与局部淋巴结转移及TNM分期呈正相关, 而与肿瘤分化程度、浸润深度、是否有脉管癌栓无明显相关, 这与刘立刚等和任宏等<sup>[29,30]</sup>报道nm23-H1阳性者预后明显好于阴性者, 低表达与淋巴结转移、分期呈正相关, 低表达者预后较差的结果一致。nm23-H1阳性表达者预后明显好于阴性表达者, 随访60-80 mo, nm23-H1阳性者的中位生存期 $37.0 \text{ mo} \pm 2.6 \text{ mo}$ 及5年生存率(21.2%)明显大于阴性者(24 mo, 4.2%), 单因素回归分析发现, nm23-H1阴性表达为食管癌的危险因素, 多因素回归分析显示, 肿瘤的浸润深度、脉管癌栓、nm23-H1蛋白表达是ESCC的独立预后因素。任宏等<sup>[31]</sup>报道, nm23-H1在ESCC组织、癌旁组织、正常组织的阳性率(分别为60.3%、80.0%、96.7%)有显著性差异, 与TNM分期、淋巴结转移相关, 但与患者的年龄、性别、浸润深度、肿瘤分化程度等均无明显关系; 淋巴结转移组nm23-H1阳性率(35.6%)显著低于无淋巴结转移组(93.9%), 提示食管癌组织nm23-H1蛋白低表达预示肿瘤的

转移, 与赵霖等报道, 食管癌组织中nm23-H1蛋白表达与淋巴结转移呈负相关的结果一致。研究显示, nm23-H1与分期、淋巴管血管侵犯、肿瘤复发有关, nm23-H1阳性者化疗后的生存期优于阴性者。犹东等<sup>[32]</sup>发现, nm23-H1与食管癌的浸润深度、TNM分期相关, 浸润越深, nm23-H1的阳性表达率越低, 且有淋巴结转移组的阳性表达率明显低于无淋巴结转移组, 与术后3年生存者nm23-H1的阳性表达率有显著性差异, 说明nm23-H1是评价食管癌淋巴结转移和预后的有价值指标。另有研究表明, nm23-H1与分期无关, nm23-H1表达可作为食管癌, 尤其是有淋巴结转移者预后的指标, 表达越低预后越差。以上均显示nm23-H1与预后生存期有关。因此, nm23-H1基因参与抑制肿瘤细胞转移的调节, 具有抑制肿瘤淋巴结转移的作用, 定期检测nm23-H1蛋白可预测食管癌淋巴结转移及预后。陈艳等<sup>[33]</sup>发现, nm23-H1低表达可促进食管癌细胞转移表型, 导致肿瘤浸润及淋巴结转移, 可作为食管癌转移复发的参考指标, 且nm23-H1阳性者化疗的敏感性明显优于nm23-H1阴性者, 根据nm23-H1表达指导个体化治疗的针对性, 从而提高有效性。

### 4 nm23与其他基因在食管癌中的表达及与预后的关系

4.1 nm23与VEGF在食管癌中的表达及与预后的关系 肿瘤血管的形成往往是肿瘤侵袭和转移的基础, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在促进血管内皮细胞增殖和增加血管通透性方面的作用恰是肿瘤新的血管生成所必需的。研究表明, VEGF高表达预示肿瘤的复发和转移<sup>[34]</sup>。VEGF是作用最强、特异性最高的促血管生长因子之一, 通过旁分泌能高效、特异地作用于血管内皮细胞, 促进新生血管的形成, 其表达水平与肿瘤的侵袭性密切相关, 是许多恶性实体瘤的不良预后因子<sup>[35]</sup>。鲍正齐等<sup>[22]</sup>报道, 90例食管癌组织中VEGF的阳性率(83.3%)显著高于正常食管黏膜组织(21.4%), 而nm-23蛋白的阳性率(52.2%)显著低于正常食管黏膜组织(82.1%); VEGF和nm23的表达呈负相关, 与食管癌分化程度、浸润深度无关。VEGF在食管癌淋巴结转移组和分期为IIb和III-IV期组高表达, 而无淋巴结转移组和临床IIa期低表达; nm23的表达则与之相反, 两者在分化程度、浸润深度等相关指标中的表达无显著差异。



VEGF阳性伴nm23阴性表达者发生淋巴结转移的可能性大, VEGF和nm23的表达与食管癌的发生、发展、浸润、转移和预后密切相关, 可能在淋巴结转移中起拮抗作用, 联合检测可预测食管癌浸润转移并估计预后. Shimada等<sup>[36]</sup>发现, 放化疗无反应者血清VEGF明显高于有反应者, 且血清VEGF高水平组的3年生存率显著低于低血清VEGF组.

**4.2 nm23与Survivin在食管癌中的表达及与预后的关系** Survivin属凋亡家族成员, 又称生存素, 通常仅在胚胎和胸腺中有微弱表达, 但Survivin几乎在所有的人类癌组织中都有表达, 在肿瘤的发生发展、浸润和转移复发过程中起关键作用. Survivin的表达与肿瘤的发生、发展及预后密切相关, 是迄今发现最强的凋亡抑制因子<sup>[37]</sup>. 正常细胞脱离原组织时, 即启动凋亡过程, 不会形成远隔部位的增殖. 癌细胞自原发部位脱落, 经定居、分裂、增殖, 最终形成癌转移. 可能由于Survivin对癌细胞凋亡的抑制而继续分裂, 造成肿瘤邻近和远隔部位转移灶的形成. 钱志英等<sup>[38]</sup>认为, 外周血中Survivin mRNA表达强度与食管癌的发生、发展密切相关, 可作为判断食管癌发生、发展、转移等生物学行为的指标. 任宏等<sup>[31]</sup>报道, Survivin在ESCC组织、癌旁组织和正常组织的阳性率呈明显下降趋势, 而nm23-H1的阳性率呈明显上升趋势, 二者与肿瘤分化程度、TNM分期、淋巴结转移相关. Survivin的阳性率与淋巴结转移呈正相关, nm23-H1的阳性率与淋巴结转移呈负相关, Survivin和nm23-H1二者呈低度负相关. Survivin阳性和nm23-H1阴性表达者发生淋巴结转移的危险性更大, 提示Survivin蛋白的抑制凋亡作用和nm23蛋白的抑制转移作用在ESCC的发生、发展过程中发挥重要作用, 他们以不同的方式参与ESCC的发生和发展, 具有一定的协同作用, 共同促进肿瘤的进展和转移. 联合检测Survivin和nm23-H1表达是判断食管癌有无淋巴结转移和预后的重要指标.

**4.3 nm23与p53在食管癌中的表达及与预后的关系** p53基因为抑癌基因, 参与DNA损伤的修复, 其突变型具有促进正常细胞恶性转化的作用, 促进肿瘤的发生. 据报道约50%的食管癌有p53基因突变<sup>[39]</sup>. Shimada等<sup>[40]</sup>报道, 用血清p53抗体诊断ESCC特异性强、敏感性高. p53蛋白阳性表达不仅发生于食管癌变的早期阶段, 而且在食管癌发生、发展中起重要作用, 故p53检测可作

为早期诊断食管癌的一种分子生物学指标. 周保平等<sup>[23]</sup>报道, 食管癌患者nm23和p53的阳性率分别为46.6%、58.6%, 与性别、年龄及肿瘤大小无相关性, III-IV期有淋巴结转移组nm23的阳性率显著低于无淋巴结转移组; p53的表达与食管癌的分化程度有关, 而与有无淋巴结转移的阳性率无显著性差异. I期-III期食管癌, p53蛋白阳性率越来越高, 阴性表达越来越低, 其过表达与食管癌的临床分期呈正相关, 恶性程度越高、浸润越深, p53蛋白表达越高, 预后越差, 提示p53异常表达在肿瘤细胞的增殖和发展中起重要作用. nm23蛋白低表达而p53蛋白高表达者预后不良. 同时检测p53和nm23基因对食管癌的临床分期、分化程度、预后评估具有一定价值.

**4.4 nm23与基质金属蛋白酶在食管癌中的表达及与预后的关系** 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)对多种细胞外基质均有降解作用, MMP-7是MMPs家族中的重要成员之一, 在肿瘤的浸润和转移中起重要作用. 王亚莉等<sup>[41]</sup>报道, MMP-7在食管癌、癌旁不典型增生的表达率显著高于正常黏膜组织, 其阳性表达呈明显的异质性, 与组织分级、浸润深度及淋巴结转移有关. nm23-H1蛋白表达与ESCC的浸润深度及淋巴结转移密切相关, nm23-H1的低表达更具有侵袭力. nm23-H1与MMP-7在ESCC中呈负相关, 随ESCC分期的递增、浸润深度的增加, MMP-7的表达愈来愈强, 而nm23-H1的表达逐渐减弱. 联合检测nm23-H1、MMP-7可用于ESCC的早期发现, 并判断预后. Tanioka等和El-Kenamy等<sup>[42,43]</sup>报道, 食管癌组织中MMP-9表达明显高于正常组织, 并在食管癌的侵袭和转移过程中发挥重要作用, 对判断预后也有重要意义. 武彤彤等<sup>[44]</sup>发现, 食管癌组织中MMP-9的表达随肿瘤浸润深度的增加, 阳性表达增高. 苏乃伟等<sup>[45]</sup>报道, 食管癌组织MMP-9的阳性表达率显著高于正常食管黏膜组织, 与组织学分级、浸润程度、淋巴结转移、TNM分期有关. 随分化程度的降低、浸润深度的增加、淋巴结转移、TNM分期升高, MMP-9表达增高; 随淋巴结转移及TNM分期升高, nm23表达降低, 与食管癌的浸润、转移密切相关. MMP-9与nm23的表达呈负相关, 在食管癌细胞分化、转移和临床进展中具有相互诱导或信息传递的负调节作用, nm23低表达可促进MMP-9高表达, 联合检测有助于判断食管癌的生物行为学和估计预后.

**4.5 nm23与TGF- $\beta$ 1在食管癌中的表达及**

#### ■创新盘点

nm23作为首先被发现的肿瘤转移抑制基因, 其作用具有组织特异性, 在肺癌、前列腺癌、膀胱癌、子宫内膜癌等的表达水平与肿瘤转移无关, 与肿瘤的分化、增生和进展有关. 而在食管癌、肝癌、卵巢癌等表达与肿瘤转移及预后不良呈负相关, 肿瘤转移与分化程度密切相关.

## ■应用要点

*nm23*基因表达与食管癌的淋巴结转移和预后密切相关,联合检测其他基因对监测食管癌的预后价值更大。如果进一步证实*nm23*基因在组织标本和血清中的表达具有一致性,动态监测血清*nm23*蛋白含量将为食管癌预后判断开辟新途径。

与预后的关系 有研究表明,转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ 1)基因具有细胞转化、增殖、分化和促凋亡作用,参与多种肿瘤的发生和发展过程,其异常表达与肿瘤的发生发展、转移及预后有关。张明伟等<sup>[46]</sup>报道, TGF- $\beta$ 1表达水平与食管癌的TNM分期、淋巴结转移、细胞的分化程度及转移密切相关。nm23-H1在癌旁食管黏膜及正常食管黏膜均有表达,并明显高于食管癌组织,其表达水平与食管癌的淋巴结转移、癌细胞的分化程度及淋巴转移明显相关。李红等<sup>[47]</sup>报道, nm23-H1和TGF- $\beta$ 1表达水平与食管癌的TNM分期、淋巴结转移呈正相关,与肿瘤分化程度呈负相关,提示二者在食管癌的发生、发展和转移过程中起重要的调控作用,表达水平同时降低,预示食管癌的转移和预后不良。联合检测有助于食管癌术后TNM分期、转移的判断,是监测食管癌预后的有用指标。

4.6 nm23与Ki-67在食管癌中的表达及与预后的关系 细胞增殖相关抗原(Ki-67)是反映细胞增殖活性的理想指标,其表达水平能全面、可靠地反映细胞的增殖水平<sup>[48]</sup>,与恶性肿瘤的发生、转移、预后关系密切。刘华等<sup>[20]</sup>报道, ESCC组织中Ki-67阳性率(56.0%)显著低于nm23阳性率(78.3%),其表达水平与食管癌淋巴结转移及病理分期有关,淋巴结转移组的阳性率(75.7%)显著高于无淋巴结转移组(24.3%), III、IV期食管癌组织中高表达者明显高于低表达者。食管癌组织中Ki-67蛋白低表达与nm23高表达明显相关,与刘剑等<sup>[49]</sup>报道结果一致,认为Ki-67蛋白低表达与nm23高表达者淋巴结转移少、分化程度高、浸润深度浅、TNM分期早;而在Ki-67蛋白高表达与nm23低表达者中的结论相反,与ESCC浸润转移过程关系密切,联合检测Ki-67和nm23蛋白表达有助于判断食管癌的预后。

4.7 nm23与P-gp在食管癌中的表达及与预后的关系 药耐基因糖蛋白(p-glycoprotein, P-gp)是一种跨膜蛋白,能将细胞内疏水亲脂性药物主动转运到细胞外,使进入细胞内的药物浓度降低,从而使肿瘤细胞产生耐药性,降低化疗效果。孙瑞清等<sup>[50]</sup>研究P-gp、nm23在ESCC中的表达及其对预后的影响,发现食管癌组织P-gp表达与肿瘤大小、分化程度无关,而与肿瘤浸润深度、淋巴结转移及生存期有关,肿瘤耐药性越强,浸润越深,越易转移,预后越差; nm23表达与肿瘤的大小、分化程度、浸润深度无关,而与淋巴

结转移及生存期密切相关,且nm23阴性表达较阳性表达者更易发生转移。P-gp与nm23在ESCC中的表达无明显相关性,表明肿瘤有无耐药不影响肿瘤nm23蛋白的表达,与杨书云等<sup>[51]</sup>报道结果相符,说明二者通过各自相应的途径发挥作用。因此,联合检测P-gp、nm23表达对判断ESCC预后和选择治疗方案有一定指导意义。

4.8 nm23与CerbB-2在食管癌中的表达及与预后的关系 *CerbB-2*是目前研究较多的癌基因之一,正常情况下处于非激活状态,当受到体内、外某些因素作用时被激活,其结构改变、扩增或过表达促进细胞有丝分裂、DNA合成增加,加快细胞增殖,导致细胞生长异常,从而转化为肿瘤细胞。研究表明<sup>[52]</sup>, *CerbB-2*在消化系统肿瘤中明显表达,其变化与肿瘤的发生、发展,淋巴结转移和预后密切相关。王丰梅等<sup>[53]</sup>报道, *CerbB-2*作为食管癌一个独立的预后指标,无论有无淋巴结转移, *CerbB-2*高表达预后均差。10年以上生存组nm23-H1阳性表达率明显高于2年内死亡组,而淋巴结转移组的阳性表达率显著低于淋巴结未转移组,其表达水平与组织学分级无关。nm23-H1高表达或*CerbB-2*低表达者淋巴转移率低,术后生存率高,预后较好。nm23-H1与*CerbB-2*无相关性,说明二者在食管癌的发生发展中发挥各自的作用,无协同作用。

## 5 结论

*nm23*基因表达与食管癌的淋巴结转移和预后密切相关,联合检测VEGF、Ki-67、Survivin、p53对判断食管癌的预后价值更大,通过循证检验医学的方法,寻找nm23等2-3项敏感性高、特异性强的指标,用于食管癌的预后监测势在必行。王光锋等<sup>[54]</sup>报道,血清nm23-H1含量与胃癌组织中的表达呈正相关,动态监测血清nm23-H1蛋白含量有望成为监测食管癌预后的有效指标,但也有*nm23-H1*基因在组织标本和血清中表达不完全一致的报道<sup>[55]</sup>。因此,检测血清nm23蛋白含量用于食管癌的预后监测有待于进一步证实。

## 6 参考文献

- 1 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]
- 2 薛瑞, 刘迪填. 食管癌外周血微转移的研究进展. *医学综述* 2009; 15: 1636-1639
- 3 王皓, 钟理, 王建飞, 张小刚. 肿瘤标志物在食管鳞癌中的研究与应用. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1842-1848

- 4 Hu N, Wang C, Su H, Li WJ, Emmert-Buck MR, Li G, Roth MJ, Tang ZZ, Lu N, Giffen C, Albert PS, Taylor PR, Goldstein AM. High frequency of CDKN2A alterations in esophageal squamous cell carcinoma from a high-risk Chinese population. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 39: 205-216 [PMID: 14732922 DOI: 10.1002/gcc.10315]
- 5 Shen ZY, Xu LY, Li EM, Cai WJ, Shen J, Chen MH, Cen S, Tsao SW, Zeng Y. The multistage process of carcinogenesis in human esophageal epithelial cells induced by human papillomavirus. *Oncol Rep* 2004; 11: 647-654 [PMID: 14767516]
- 6 苏乃伟, 冯旭, 草家锦. VEGF及nm23在广西地区食管癌中的表达及其相关性研究. *中国临床新医学* 2011; 4: 916-919
- 7 Sadek CM, Jiménez A, Damdimopoulos AE, Kieselbach T, Nord M, Gustafsson JA, Spyrou G, Davis EC, Oko R, van der Hoorn FA, Miranda-Vizuete A. Characterization of human thioredoxin-like 2. A novel microtubule-binding thioredoxin expressed predominantly in the cilia of lung airway epithelium and spermatid manchette and axoneme. *J Biol Chem* 2003; 278: 13133-13142 [PMID: 12569107 DOI: 10.1074/jbc.M300369200]
- 8 Fournier HN, Dupé-Manet S, Bouvard D, Lacombe ML, Marie C, Block MR, Albiges-Rizo C. Integrin cytoplasmic domain-associated protein 1alpha (ICAP-1alpha) interacts directly with the metastasis suppressor nm23-H2, and both proteins are targeted to newly formed cell adhesion sites upon integrin engagement. *J Biol Chem* 2002; 277: 20895-20902 [PMID: 11919189 DOI: 10.1074/jbc.M200200200]
- 9 Otsuki Y, Tanaka M, Yoshii S, Kawazoe N, Nakaya K, Sugimura H. Tumor metastasis suppressor nm23H1 regulates Rac1 GTPase by interaction with Tiam1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4385-4390 [PMID: 11274357 DOI: 10.1073/pnas.071411598]
- 10 Buxton IL, Yokdang N. Extracellular NM23 Signaling in Breast Cancer: Incommodus Verum. *Cancers (Basel)* 2011; 3: 2844-2857 [PMID: 22091350 DOI: 10.3390/cancers3032844]
- 11 Cheng S, Alfonso-Jaume MA, Mertens PR, Lovett DH. Tumour metastasis suppressor, nm23-beta, inhibits gelatinase A transcription by interference with transactivator Y-box protein-1 (YB-1). *Biochem J* 2002; 366: 807-816 [PMID: 12010125]
- 12 Ma D, McCorkle JR, Kaetzel DM. The metastasis suppressor NM23-H1 possesses 3'-5' exonuclease activity. *J Biol Chem* 2004; 279: 18073-18084 [PMID: 14960567 DOI: 10.1074/jbc.M400185200]
- 13 Marino N, Marshall JC, Collins JW, Zhou M, Qian Y, Veenstra T, Steeg PS. Nm23-h1 binds to gelsolin and inactivates its actin-severing capacity to promote tumor cell motility and metastasis. *Cancer Res* 2013; 73: 5949-5962 [PMID: 23940300]
- 14 Patel-King RS, Benashski SE, King SM. A bipartite Ca<sup>2+</sup>-regulated nucleoside-diphosphate kinase system within the Chlamydomonas flagellum. The regulatory subunit p72. *J Biol Chem* 2002; 277: 34271-34279 [PMID: 12095989 DOI: 10.1074/jbc.M204137200]
- 15 Yang YQ, Wu L, Chen JX, Sun JZ, Li M, Li DM, Lu HY, Su ZH, Lin XQ, Li JC. Relationship between nm23H1 genetic instability and clinical pathological characteristics in Chinese digestive system cancer patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5549-556; discussion 5555 [PMID: 18810774 DOI: 10.3748/wjg.14.5549]
- 16 Sirotkovic-Skerlev M, Krizanac S, Kapitanovic S, Husnjak K, Unusic J, Pavelic K. Expression of c-myc, erbB-2, p53 and nm23-H1 gene product in benign and malignant breast lesions: coexpression and correlation with clinicopathologic parameters. *Exp Mol Pathol* 2005; 79: 42-50 [PMID: 16005711 DOI: 10.1016/j.yexmp.2005.02.004]
- 17 Ohba K, Miyata Y, Koga S, Kanda S, Kanetake H. Expression of nm23-H1 gene product in sarcomatous cancer cells of renal cell carcinoma: correlation with tumor stage and expression of matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, sialyl Lewis X, and c-erbB-2. *Urology* 2005; 65: 1029-1034 [PMID: 15882758 DOI: 10.1016/j.urolgy.2004.12.032]
- 18 Seifert M, Welter C, Mehraein Y, Seitz G. Expression of the nm23 homologues nm23-H4, nm23-H6, and nm23-H7 in human gastric and colon cancer. *J Pathol* 2005; 205: 623-632 [PMID: 15726650 DOI: 10.1002/path.1724]
- 19 李秀娟, 刘军超, 张林西, 金春亭, 范婕, 李玉珍, 李海. 食管鳞癌组织中nm23的表达及临床意义. *河北北方学院学报(自然科学版)* 2012; 28: 72-74
- 20 刘华, 朱亚宁, 陈小飞. 食管鳞癌组织中Ki-67和nm23的表达及其临床意义. *现代医学* 2012; 40: 286-290
- 21 Szumilo J, Skomra D, Chibowski D, Dabrowski A, Wallner G, Maciejewski R. Immunoeexpression of nm23 in advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Folia Histochem Cytobiol* 2002; 40: 377-380 [PMID: 12502190]
- 22 鲍正齐, 陶仪声, 马莉. 食管鳞状细胞癌中VEGF和nm23表达和临床意义. *科技导报* 2010; 28: 98
- 23 周保平, 李维春, 周彩云. 食管癌中p53过表达、nm23低表达及其与预后的关系. *安徽卫生职业技术学院学报* 2013; 12: 83-84
- 24 Wang LS, Chow KC, Lien YC, Kuo KT, Li WY. Prognostic significance of nm23-H1 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 419-424 [PMID: 15296908 DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.03.045]
- 25 Du J, Hannon GJ. The centrosomal kinase Aurora-A/STK15 interacts with a putative tumor suppressor NM23-H1. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: 5465-5475 [PMID: 12490715 DOI: 10.1093/nar/gkf678]
- 26 Liu WK, Fu Q, Li YM, Jiang XY, Zhang MP, Zhang ZX. The relationship between cyclooxygenase-2, CD44v6, and nm23H1 in esophageal squamous cell carcinoma. *Onkologie* 2009; 32: 574-578 [PMID: 19816074 DOI: 10.1159/000232346]
- 27 史宏伟, 侯振江. nm23基因在消化道肿瘤研究中的应用. *中国民族民间医药* 2010; 12: 24-25
- 28 魏华兵, 曹子昂, 刘强, 潘文标, 傅于捷, 钱晓哲. 食管鳞癌组织中nm23-H1的表达及临床意义. *现代医学* 2010; 38: 501-504
- 29 刘立刚, 潘铁成, 魏翔, 李军, 潘友民. 食管鳞状细胞癌中nm23-H1和p53蛋白表达及其相互关系. *现代肿瘤医学* 2007; 15: 1111-1115
- 30 任宏, 李刚, 杜宁, 张靖, 沈亮. 食管鳞癌中bc-l2与nm23-H1基因表达情况与纵隔淋巴结转移的相关研究. *现代肿瘤医学* 2008; 16: 1503-1505
- 31 任宏, 姚佳, 杜宁, 赵磊, 赵阳, 熊健. 食管鳞癌中Survivin和nm23-H1表达及其联合检测的临床意义. *现代肿瘤医学* 2009; 17: 1255-1259
- 32 犹东, 高平. 食管癌中p53与nm23-H1基因表达的临床意义. *宁夏医学杂志* 2007; 29: 869-871

## ■同行评价

本文为nm23基因在食管癌预后监测中的研究进展,是关于食管癌基因诊断较新的综述,立题较新颖,文中大多描述国内部分学者研究现状,写作思路清晰,条理清楚,文字表达流畅。评价、观点分析及展望也较客观,是一篇较好的综述。



- 33 陈艳, 王洪江, 李卉, 庞作良, 李秀梅, 姜孝芳, 冉继华, 谌宏鸣, 李惠武. MTA1和nm23-H1与哈萨克族食管癌生物学行为的关系. 新疆医科大学学报 2010; 33: 746-749
- 34 Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2004; 87: 95-104 [PMID: 15282704 DOI: 10.1002/jso.20070]
- 35 Tanimoto S, Fukumori T, El-Moula G, Shiirevnyamba A, Kinouchi S, Koizumi T, Nakanishi R, Yamamoto Y, Taue R, Yamaguchi K, Nakatsuji H, Kishimoto T, Izaki H, Oka N, Takahashi M, Kanayama HO. Prognostic significance of serum hepatocyte growth factor in clear cell renal cell carcinoma: comparison with serum vascular endothelial growth factor. *J Med Invest* 2008; 55: 106-111 [PMID: 18319552 DOI: 10.2152/jmi.55.106]
- 36 Shimada H, Takeda A, Nabeya Y, Okazumi SI, Matsubara H, Funami Y, Hayashi H, Gunji Y, Kobayashi S, Suzuki T, Ochiai T. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 663-669 [PMID: 11505413 DOI: 10.1002/1097-0142(20010801)92: 3<663: : AID-CNCR1368>3.0.CO; 2-L]
- 37 Nemoto T, Kitagawa M, Hasegawa M, Ikeda S, Akashi T, Takizawa T, Hirokawa K, Koike M. Expression of IAP family proteins in esophageal cancer. *Exp Mol Pathol* 2004; 76: 253-259 [PMID: 15126108]
- 38 钱志英, 何流, 何晓松, 冯继峰, 唐金海, 潘良熹, 张成阳. 荧光定量PCR法检测食管癌外周血Survivin mRNA的临床意义. 实用临床医药杂志 2006; 10: 56-58
- 39 臧真真, 刘泓基. 食管癌与相关抑癌基因. 医学综述 2009; 15: 3427-3429
- 40 Shimada H, Takeda A, Arima M, Okazumi S, Matsubara H, Nabeya Y, Funami Y, Hayashi H, Gunji Y, Suzuki T, Kobayashi S, Ochiai T. Serum p53 antibody is a useful tumor marker in superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1677-1683 [PMID: 11042560 DOI: 10.1002/1097-0142(20001015)89: 8<1677: : AID-CNCR5>3.0.CO; 2-9]
- 41 王亚莉, 王建刚, 刘琳. 食管鳞癌nm23-H1及基质金属蛋白酶-7蛋白表达的病理意义. 新乡医学院学报 2008; 25: 23-26
- 42 Tanioka Y, Yoshida T, Yagawa T, Saiki Y, Takeo S, Harada T, Okazawa T, Yanai H, Okita K. Matrix metalloproteinase-7 and matrix metalloproteinase-9 are associated with unfavourable prognosis in superficial oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 2116-2121 [PMID: 14647147 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601372]
- 43 El-Kenawy Ael-M, Lotfy M, El-Kott A, El-Shahat M. Significance of matrix metalloproteinase 9 and CD34 expressions in esophageal carcinoma: correlation with DNA content. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 791-794 [PMID: 16145342 DOI: 10.1097/01.mcg.0000177244.59591.c3]
- 44 武彤彤, 杨清绪, 朱淑玲. 食管鳞状细胞癌组织MMP-9与TIMP- I 表达. 当代医学 2009; 15: 27-28
- 45 苏乃伟, 冯旭, 覃家锦. MMP-9、nm23在广西食管癌患者中的表达及其相关性研究. 广西医学 2012; 34: 4-7
- 46 张明伟, 王芳, 张雷, 尚宪荣. 基因nm23-H1和TGFB1在人体食管癌中的表达及其临床病理关系的意义. 临床和实验医学杂志 2008; 7: 43-44
- 47 李红, 朱国卿, 王怀清. 食管癌组织中nm23-H1、TGF-B1的表达及意义. 山东医药 2008; 48: 104-105
- 48 Szachnowicz S, Ceconello I, Iriya K, Marson AG, Takeda FR, Gama-Rodrigues JJ. Origin of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: p53 and Ki67 expression and histopathologic background. *Clinics (Sao Paulo)* 2005; 60: 103-112 [PMID: 15880245 DOI: 10.1590/S1807-59322005000200005]
- 49 刘剑, 斯诚, 李群. Ki-67与nm23在直肠癌中的表达及相关性预后关系研究. 浙江预防医学 2005; 17: 96-101
- 50 孙瑞清, 吴建农, 陈淼. 食管鳞癌组织中P-gp和nm23表达的意义及其对预后的影响. 江苏大学学报(医学版) 2006; 16: 406-408
- 51 杨书云, 于兰, 何松. 乳腺癌组织中耐药和转移相关基因联合表达的临床病理分析. 南通医学院学报 2004; 24: 406-408
- 52 侯振江, 侯建章. CerbB-2基因在消化道肿瘤研究中的进展. 国际检验医学杂志 2013; 34: 1116-1119
- 53 王丰梅, 郭新建, 韩静琦, 冶俊玲, 赵文辉. nm23-H1、cerbB-2在食管癌的表达及其与预后的关系. 青海医学院学报 2007; 28: 111-113
- 54 王光锋, 孙伟, 尹相丛, 陈登攀. nm23-H1在血清、胃癌组织中表达与胃癌临床TNM分期的关系. 中国中医药现代远程教育 2009; 7: 11-12
- 55 郭建海, 杨仁杰. 血清nm23-H1水平对肝细胞肝癌TACE治疗预后的影响. 介入放射学杂志 2010; 19: 463-466

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

