

金属硫蛋白在消化系肿瘤中的研究进展

孟红恩, 刘忠渊

■背景资料

在我国每年因为肿瘤死亡的病例中有2/3是消化系统肿瘤,除了癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、糖类抗原CA50等之外还有没有其他消化系统肿瘤生物标志物?与多种肿瘤的发生、发展、预后密切相关的金属硫蛋白是否也是一种生物标志物。

孟红恩, 刘忠渊, 新疆大学生命科学与技术学院 新疆生物资源基因工程重点实验室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市830046

孟红恩,在读硕士,主要从事金属硫蛋白分子生物学的研究。

自治区科技支撑计划基金资助项目, No. 201291304

作者贡献分布: 本文综述由孟红恩完成; 刘忠渊审校。

通讯作者: 刘忠渊, 副教授, 830046, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市天山区胜利路14号, 新疆大学生命科学与技术学院, 新疆生物资源基因工程重点实验室。lzy1168@163.com

电话: 0991-8583517

收稿日期: 2014-04-26 修回日期: 2014-05-19

接受日期: 2014-05-29 在线出版日期: 2014-07-08

Metallothioneins and digestive system tumors

Hong-En Meng, Zhong-Yuan Liu

Hong-En Meng, Zhong-Yuan Liu, Xinjiang Key Laboratory of Biological Resources and Genetic Engineering, College of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumqi 830046, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Science and Technology Supporting Project of Xinjiang Autonomous Region, China, No. 201291304

Correspondence to: Zhong-Yuan Liu, Associate Professor, Xinjiang Key Laboratory of Biological Resources and Genetic Engineering, College of Life Science and Technology, Xinjiang University, 14 Shengli Road, Tianshan District, Urumqi 830046, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. lzy1168@163.com

Received: 2014-04-26 Revised: 2014-05-19

Accepted: 2014-05-29 Published online: 2014-07-08

Abstract

Metallothioneins (MTs) are low-molecular weight, cysteine-rich, intracellular metal-binding proteins involved in diverse functions, such as metal homeostasis and/or detoxification, scavenging free radicals and stress response. Recent studies show that MTs play an important role in cell differentiation, proliferation and carcinogenesis by displaying different expression patterns and through different signaling pathways, have important value for the clinical diagnosis, treatment and prognosis of tumors, and can be used as a cancer biomarker. This article aims to discuss the research progress in MTs as a cancer maker in human digestive system tumors.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metallothioneins; Digestive system tumors; Biomarker

Meng HE, Liu ZY. Metallothioneins and digestive system tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(19): 2722-2727
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2722.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i19.2722>

摘要

金属硫蛋白是一类低相对分子质量、高巯基含量、能结合金属离子等独特性能的蛋白质。金属硫蛋白具有参与体内微量元素储存、运输和代谢,解重金属中毒,清除自由基和参与应激反应等生物学功能。最近的研究发现其通过不同的表达模式以及不同的信号通路在细胞的分化、增殖、癌变过程中也发挥着重要作用,对于肿瘤的临床诊断、治疗、预后分析等具有重要参考价值,可以作为肿瘤细胞表面表达的一个生物标志物。本文就金属硫蛋白作为人类消化系统肿瘤的生物标志物的研究进展做一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 金属硫蛋白; 消化系统肿瘤; 生物学标志

核心提示: 金属硫蛋白各亚型以及各基因型通过不同的表达模式以及不同的信号调节通路参与细胞的分化、增殖、癌变过程中,可作为肿瘤的标志物,本文就金属硫蛋白作为消化系统肿瘤的生物标志物的研究进展做一综述。

孟红恩, 刘忠渊. 金属硫蛋白在消化系统肿瘤中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(19): 2722-2727 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2722.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i19.2722>

0 引言

金属硫蛋白(metallothionein, MT)于1957年由哈佛大学的Margoshes和Valee从马的肾脏中首次分离出来,发现其相对分子质量低、富含半胱氨酸、具有丰富的金属离子结合位点及独特的分子生物学功能,此后在真核微生物、高等植

■同行评议者

任粉玉, 教授, 延边大学附属医院消化内科

物、原核生物等均发现有MT并相继分离得到。尽管他们的进化起源可能还未完全清楚^[1], 但研究发现MT与多种肿瘤的发生、发展、预后密切相关, 肿瘤组织中MT的表达水平与细胞增殖、凋亡、肿瘤耐药性有关^[2,3], 例如呼吸系统肺癌^[4]等, 生殖系统中的前列腺癌^[5]、乳腺癌^[6]等, 而且MT基因的多态性也与肿瘤密切相关^[7]。MT广泛被作为肿瘤免疫组织化学生物标志物^[8]。在我国每年因为肿瘤死亡的病例中有2/3是消化系肿瘤, 患者5年的生存率是30%。消化系恶性肿瘤的标志物有多种, 目前应用广泛的主要包括癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、糖类抗原CA50、糖类抗原CA19-9、糖类抗原CA72-4等^[9]。本文就MT的结构与功能及其在消化系肿瘤发生、发展及预后等方面的作用进行综述。

1 MT的结构与功能

在哺乳动物中存在4种不同亚型的MT, 分别为MT-1、MT-2、MT-3和MT-4。典型的哺乳动物MT具有60-68个氨基酸残基, 其中含有20个半胱氨酸残基, 形成两个结构域, α 结构域和 β 结构域, 可以同时与必须的金属元素如锌、铜等和有毒金属如镉、汞等结合, Chen等^[10]发现人MT-2A金属化过程中铬离子先与 α 结合域形成Cd4MT中间体, Cd4MT中间体协助过量的镉离子结合 β 结构域形成完全金属化的Cd7MT而去金属化过程与此相反。MT-1和MT-2亚型可以被金属离子、消炎药和毒品等一系列刺激物广泛的诱导表达。而MT-3、MT-4对这些诱导物质不敏感, MT-3主要表达于中枢神经系统, MT-4主要表达于角化上皮细胞中。MT中丰富的半胱氨酸残基使得其具有独特的生理作用, 主要有保护细胞免受氧化物的损伤, 促进金属离子在细胞间的转运, 参与微量元素的代谢及重金属的解毒, 清除自由基、拮抗脂质过氧化作用, 对生物膜具有保护作用, 还有拮抗电离辐射、参与应激反应/调控机体生长发育和细胞代谢等功能^[11-13]。

2 MT在消化系肿瘤中的表达

2.1 在舌鳞状细胞癌中的表达 舌癌原发灶中MT与Cu/Zn-SOD的表达主要分布在癌巢中, 癌旁组织中表达较少或基本不表达, 高倍镜下在转移淋巴结中可见淋巴组织间的癌细胞MT与Cu/Zn-SOD均呈阳性表达, 而在无转移淋巴结中未见

MT与Cu/Zn-SOD表达, 且表达差异有统计学意义, MT的表达与肿瘤的分化程度和转移相关^[14]。Theocharis等^[15]在49例舌鳞状细胞癌中研究发现MT全部阳性表达, 与正常舌鳞状细胞的MT表达及临床病例分析结果显示MT的阳性表达与浸润深度、淋巴结转移有关, 其作用可能与角蛋白珠相关, 而影响舌鳞状细胞癌预后的主要因素是临床分期、组织学分级、局部复发^[16], 因此可以作为一项预后指标。也有研究发现与MT具有类似性质的抗DNA损伤的MSH2、MLH1和MGMT也与舌鳞状细胞癌患者的临床病理特征以及生存率相关^[17]。

2.2 在甲状腺肿瘤中的表达 MT在甲状腺良恶性肿瘤中均有阳性表达, 在甲状腺恶性肿瘤的发生发展中合成明显增强^[18], 且MT的高表达与TNM分级、淋巴结转移以及肿瘤的侵袭性相关^[19]。有研究发现MT-1G基因在PTC(乳头状甲状腺瘤)的表达可以降低肿瘤的成活率与致癌性, 通过PI3K/Akt和Rb/E2F通路, 起到抑癌基因的角色^[20,21]。通过钙抑制剂或者ERK1/2抑制剂可以阻断MT-1和MT-2亚型的表达, 从而使得癌细胞的周期循环消失而抑制肿瘤^[22]。

2.3 在食管癌中的表达 MT-1、MT-2和MT-3在食管癌组织中表达均高于切缘正常组织, 其表达水平与食管癌的发生、发展及组织分化密切相关, 而且MT-3在食管癌组织中的表达规律与占MT主体的MT-1、MT-2有显著不同^[23]。MT-3的表达使得食管癌细胞G₀/G₁期的时间相对延长, 而S期相对缩短, 凋亡率升高, 增殖受到抑制^[24], 而管鳞状细胞癌细胞株中MT-3基因CpG岛超甲基化可抑制其mRNA表达^[25,26], 降低MT的表达, 达到抑癌的作用。因此, MT-3基因的CpG岛可作为食管鳞癌治疗的新靶点。田薇等^[27]比较哈萨克族和汉族之间癌组织和癌旁组织MT-3基因启动子区甲基化率的差异均无统计学意义, 提示其可能不具有民族特异性。

2.4 在胃癌中的表达 MT-2A在正常胃细胞中不表达, 而在胃癌细胞中过表达, 在胃肠道间质瘤和早期胃癌细胞中有相对较低表达, 且与肿瘤分化程度、肿瘤分期、类型无关, 且胃癌患者的第一直系亲属有很大概率会患上胃癌^[28,29]。MT-2A是miR-23的靶基因, 在胃癌细胞中, miR-23a的上调伴随着MT-2A的下调, 敲除miR-23a基因会抑制BGC823的生长^[30]。通过上调I κ B- α 和下调p-I κ B- α 和细胞周期蛋白D1的表达, 抑制NF- κ B信号通路, 从而引发癌细胞凋亡或者G₂/

■研究前沿

大量的研究表明, 金属硫蛋白与消化系肿瘤相关, 而且各亚型在各个消化系肿瘤的表达不尽相同, 参与不同的信号调节通路, 但MT各亚型具体参与的信号通路以及在肿瘤发生、发展中独立作用及其相互作用尚待进一步的研究。

■ 相关报道

Jaromir Gumulec等运用Meta-analysis分析可得金属硫蛋白与多种肿瘤(尤其是头颈部肿瘤)的转移性、肿瘤分级、肿瘤分期以及患者的生存等相关, 可以作为肿瘤免疫组织化学的生物标志物。

M停滞, MT2A抑制肿瘤细胞生长^[31]。而MT-3在胃癌组织中与在正常胃组织相比表达显著下调, 可能由于胃癌组织中较高的MT-3基因CpG岛超甲基化引起^[32]。蔡小红等^[33]在162例晚期胃癌患者中, 筛选出108例循环肿瘤细胞。应用含铂方案化疗后有效组MT-1H mRNA表达水平显著低于无效组。无效组化疗后MT-1H mRNA表达水平明显高于化疗前, 无效的晚期胃癌患者MT-1H mRNA表达水平升高, 提示MT-1H的表达可能与铂类药物继发性耐药有关。而且MT还参与胃癌原发性耐药中^[34]。

2.5 在胰腺癌中的表达 胰腺癌致死在英国排在所有癌症中的第5位, 而在美国排在了第4位^[35]。Luckett等^[36]发现南圣路易斯安纳州胰腺癌高发与镉密切相关。人胰腺癌细胞株中的MT由7种MT基因编码, 其中MT-1B、MT-1E、MT-1X及MT-2A和MT在人胰腺癌耐药细胞株中的表达水平显著增高, 提示其与胰腺癌细胞株的增殖及化疗耐药性相关^[37]。江华等^[38]分别采用外源性锌离子及反义寡聚核酸(As)转染P3、Pan-1、MIA、SW1990、Cap、ASPC等6株胰腺癌细胞, 调节MT表达, 随后应用ELISA及集落实验检测MT表达水平及放射敏感性指标存活分数(SF2)的变化, 结果显示MT表达水平与胰腺癌细胞耐放射性有明显相关性。冯智毅等^[39]构建MT1E基因真核表达载体, 转染SW1990细胞并获得阳性单克隆细胞。用Western blot技术检测转染前后MT1E蛋白表达, MTT实验检测其增殖能力的变化, 流式细胞仪分析细胞周期时相分布。同时检测Cyclin D1与p53的表达。结果显示MT1E融合蛋白在SW1990MT1E细胞中表达, 与SW1990和SW1990MT1E空细胞比较, SW1990MT1E细胞增殖速度明显快。SW1990MT1E细胞与SW1990和SW1990空细胞比较, G₀/G₁期细胞明显减少, S期明显增多, 差异有统计学意义。SW1990MT1E较SW1990空的细胞Cyclin D1与p53表达明显升高, 提示MT1E能够促进SW1990增殖, 可能和上调Cyclin D1促使细胞进入S期增多, 通过失活P53蛋白使细胞恶性变相关。

2.6 在肝癌中的表达 正常肝组织、肝癌周围肝组织和肝癌组织中, 以Cu-MT或者Zn、Cu-MT形式存在的铜离子的积累量逐渐升高, 而凋亡细胞数降低, 肝细胞中MT这种积累重金属离子的作用与肝癌的形成相关^[40]。与非癌肝细胞相比, 肝癌细胞中MT-1X和MT-2A的表达及其mRNA的表达都明显下降, 且与p53基因、Ki-67

基因无关, 而阳性乙型肝炎病毒抗原致使的MT阳性率显著比阴性乙型肝炎抗原导致的低^[41]。而含有A-G-T单倍体MT-1的人容易患上肝癌, 尤其是吸烟者^[42]。有研究显示肝癌中MT-1和MT-2A表达下调是转录抑制导致的, PI3K/AKT信号通路和C/EBP α 对MT表达的调节在肝癌发生过程有重要作用^[43]。在多数肝癌细胞中MT-1M基因启动子存在甲基化现象, 而在体内和体外实验中恢复MT-1M基因的表达可以抑制肿瘤的生长, 或者通过肿瘤坏死因子 α 阻断I κ B α 的降解从而抑制NF- κ B的活性, 促使细胞凋亡^[44]。肝癌细胞中MT-1和MT-2在核中表达的缺失, 与高的Edmondson-Steiner分期和微血管侵犯相关^[45], 而MT-1E基因在小鼠肝癌形成的后期表达明显升高, 其高表达与肿瘤细胞的恶性增殖有关^[46]。因此, MT-1和MT-2在肝癌的形成和发展过程中存在重要作用, 可以作为肝癌患者的一种预后指标。

2.7 在大肠癌中的表达 在正常大肠黏膜向大肠癌转变过程中, MT-1G、MT-1E、MT-1F、MT-1H和MT-1M表达缺失, 而MT-1X和MT-2A表达下调, 且与总蛋白正相关。在细胞株和29%的肿瘤样品中存在MT-1G基因甲基化, 而组蛋白去乙酰化酶抑制剂可以诱导表达所有亚型的表达。MT表达的下调与不好的预后相关^[47]。MT与p53联合可以更好地预示大肠癌的发展状况^[48]。谢忆山等^[49]对65例大肠癌标本检测MT表达并随访6-48 mo, 发现MT阳性表达与大肠癌肿瘤大小、组织分级、浸润深度均无显著相关。而将37例完成术后辅助化疗者分为阳性表达与阴性表达两组比较, 发现两组无病生存率和无远处转移生存率有显著性差异, 大肠癌MT阳性表达与不良预后相关, 可能与术后辅助化疗相对不敏感有关。陈华等^[50]利用SP免疫组织化学技术检测180例晚期大肠癌组织中MT的表达情况与奥沙利铂耐药及生存时间的关系, 发现论MT与晚期大肠癌对奥沙利铂的耐药存在一定的关联, MT阴性患者对奥沙利铂有较好敏感性, 疗效较好。

2.8 在结直肠癌中的表达 在结直肠癌细胞中MT-1F、MT-1G、MT-1X和MT-2A表达显著下调。外源添加MT-1F可以促进RKO细胞凋亡和抑制RKO细胞转移、侵袭、黏附以及其体内的致癌性。MT-1F表达的下调主要是通过其基因杂合性的缺失引起的, 其基因的CpG岛甲基化只在低分化的、MSI阳性RKO和LoVo结肠癌细胞株中存在。因此, MT-1F是潜在的抑癌基因^[51]。结直肠癌

原发灶、转移淋巴结和肝转移组织中MT表达阳性率均高于正常肠黏膜组织, 转移淋巴结和肝转移灶中MT表达阳性率高于癌原发灶和无转移淋巴结组织, Dukes C、D期MT表达阳性率高于Dukes A、B期, 低分化腺癌和黏液腺癌MT表达阳性率高于高分化和中分化腺癌, MT表达增强与结直肠癌的浸润和淋巴结、肝转移有关, 可作为评价结直肠癌患者预后的重要指标^[52]。同时检测肿瘤中MT对制定化疗方案有指导意义^[53]。

3 结论

尽管MT在消化系不同部位肿瘤中阳性表达情况不同, 即使在相同部位不同的研究中也存在阳性表达情况不同, 但MT在肿瘤的发生、发展中具有非常重要的作用, 检测MT不仅可以提示肿瘤细胞的增殖活性, 还可以提供预后的相关信息, 同时还可作为肿瘤化疗耐药的标志物, 但关于MT在癌症发展过程中发挥着怎样的作用及具体的机制, 虽有报道PI3K/AKT信号通路、C/EBPA通路、钙和ERK1/2、潜在的抑癌基因MT-1G和MT-1F等、CpG岛甲基化和MeCP-2^[54]等作用方式, 完善的机制与作用方式还有待于进一步研究。另外, MT各亚型在肿瘤发生、发展中独立作用及其相互作用尚未阐明, 放化疗及术后化疗对MT表达水平的影响及预后不同, 如何利用不同亚型MT的功能特点逆转金属性化疗药物的耐药性及降低化疗药物的不良反应, 以及如何以不同亚型的MT为靶点通过口服经过消化系给药抑制或者激活其表达来达到抑制肿瘤生长、促进凋亡等, 都未被明确证实。MT具有广阔的临床研究前景, 为肿瘤的早期发现、治疗及预后提供新思路、新方法。

4 参考文献

- 1 Capdevila M, Atrian S. Metallothionein protein evolution: a miniassay. *J Biol Inorg Chem* 2011; 16: 977-989 [PMID: 21633816 DOI: 10.1007/s00775-011-0798-3]
- 2 Zhang Y, Xiao TT, Shen XC. The advance role and pharmacological effects of metallothionein. *Chinese Pharmacological Bulletin* 2010; 26: 821-824
- 3 Namdarghanbari M, Wobig W, Krezoski S, Tabatabai NM, Petering DH. Mammalian metallothionein in toxicology, cancer, and cancer chemotherapy. *J Biol Inorg Chem* 2011; 16: 1087-1101 [PMID: 21822976 DOI: 10.1007/s00775-011-0823-6]
- 4 Liang GY, Lu SX, Xu G, Liu XD, Li J, Zhang DS. Expression of metallothionein and Nrf2 pathway genes in lung cancer and cancer-surrounding tissues. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 199 [PMID: 23947958 DOI: 10.1186/1477-7819-11-199]
- 5 Krizkova S, Ryvolova M, Gumulec J, Masarik M,

- Adam V, Majzlik P, Hubalek J, Provaznik I, Kizek R. Electrophoretic fingerprint metallothionein analysis as a potential prostate cancer biomarker. *Electrophoresis* 2011; 32: 1952-1961 [PMID: 21557258 DOI: 10.1002/elps.201000519]
- 6 Kim HG, Kim JY, Han EH, Hwang YP, Choi JH, Park BH, Jeong HG. Metallothionein-2A overexpression increases the expression of matrix metalloproteinase-9 and invasion of breast cancer cells. *FEBS Lett* 2011; 585: 421-428 [PMID: 21187089 DOI: 10.1016/j.febslet.2010.12.030]
- 7 Raudenska M, Gumulec J, Podlaha O, Sztalmachova M, Babula P, Eckschlager T, Adam V, Kizek R, Masarik M. Metallothionein polymorphisms in pathological processes. *Metalomics* 2014; 6: 55-68 [PMID: 24068159 DOI: 10.1039/c3mt00132f]
- 8 Gumulec J, Raudenska M, Adam V, Kizek R, Masarik M. Metallothionein - immunohistochemical cancer biomarker: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e85346 [PMID: 24416395 DOI: 10.1371/journal.pone.0085346]
- 9 刘庆峰, 王涛, 刘贵建. 肿瘤标记物在消化系统肿瘤诊断中的研究进展. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011; 5: 1397-1399
- 10 Chen SH, Russell WK, Russell DH. Combining chemical labeling, bottom-up and top-down ion-mobility mass spectrometry to identify metal-binding sites of partially metalated metallothionein. *Anal Chem* 2013; 85: 3229-3237 [PMID: 23421923 DOI: 10.1021/ac303522h]
- 11 Mehus AA, Muhonen WW, Garrett SH, Somji S, Sens DA, Shabb JB. Quantitation of human metallothionein isoforms: a family of small, highly conserved, cysteine-rich proteins. *Mol Cell Proteomics* 2014; 13: 1020-1033 [PMID: 24493013 DOI: 10.1074/mcp.M113.033373]
- 12 赵晓迎. 金属硫蛋白研究进展. *徐州医学院学报* 2010; 30: 349-350
- 13 Vašák M, Meloni G. Chemistry and biology of mammalian metallothioneins. *J Biol Inorg Chem* 2011; 16: 1067-1078 [PMID: 21647776 DOI: 10.1007/s00775-011-0799-2]
- 14 姚小武, 朱郁文, 陈仕生, 杨利和, 黄慧燕, 卢子正. 舌鳞癌组织及转移淋巴结中MT和Cu/Zn-SOD的表达及意义. *广东牙医防治* 2007; 15: 208-210
- 15 Theocharis S, Klijanienko J, Giaginis C, Rodriguez J, Jouffroy T, Girod A, Point D, Tsourouflis G, Sastre-Garau X. Metallothionein expression in mobile tongue squamous cell carcinoma: associations with clinicopathological parameters and patient survival. *Histopathology* 2011; 59: 514-525 [PMID: 22034891 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.03947.x]
- 16 吴延升, 张丽, 赵景会, 赵仑, 王旭东. 舌鳞状细胞癌预后多因素分析. *实用肿瘤杂志* 2012; 27: 136-139
- 17 Theocharis S, Klijanienko J, Giaginis C, Rodriguez J, Jouffroy T, Girod A, Point D, Tsourouflis G, Sastre-Garau X. Expression of DNA repair proteins, MSH2, MLH1 and MGMT in mobile tongue squamous cell carcinoma: associations with clinicopathological parameters and patients' survival. *J Oral Pathol Med* 2011; 40: 218-226 [PMID: 21029181 DOI: 10.1111/j.1600-0714.2010.00945.x]
- 18 陈林兴, 陈慎仁, 陈泽钦, 吴俊伟, 黄华, 陈式仪. 金属硫蛋白在人甲状腺肿瘤中的表达. *广东医学* 2007; 25: 516-518
- 19 Wang N, Dong CR, Jiang R, Tang C, Yang L, Jiang QF, Chen GG, Liu ZM. Overexpression of HIF-1 α ,

■创新盘点

本文综合分析了金属硫蛋白各亚型在甲状腺癌、食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌等消化系统肿瘤中表达情况, 以及可能参与的信号通路, 比较全面地阐述了其作为肿瘤生物标志物的可能以及对诊断、预后分析、耐药性等的最新进展。

■应用要点

通过对金属硫蛋白作为消化系统肿瘤生物标志物以及可能参与的信号调节通路的全方面阐述,为消化系统肿瘤的诊断提供新方法和进一步研究的方向,同时也为肿瘤的治疗、耐药性及预后提供新思路。

- metallothionein and SLUG is associated with high TNM stage and lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 322-330 [PMID: 24427353]
- 20 Ferrario C, Lavagni P, Gariboldi M, Miranda C, Losa M, Cleris L, Formelli F, Pilotti S, Pierotti MA, Greco A. Metallothionein 1G acts as an oncosuppressor in papillary thyroid carcinoma. *Lab Invest* 2008; 88: 474-481 [PMID: 18332874 DOI: 10.1038/labinvest.2008.17]
- 21 Fu J, Lv H, Guan H, Ma X, Ji M, He N, Shi B, Hou P. Metallothionein 1G functions as a tumor suppressor in thyroid cancer through modulating the PI3K/Akt signaling pathway. *BMC Cancer* 2013; 13: 462 [PMID: 24098937 DOI: 10.1186/1471-2407-13-462]
- 22 Liu ZM, Hasselt CA, Song FZ, Vlantis AC, Cherian MG, Koropatnick J, Chen GG. Expression of functional metallothionein isoforms in papillary thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302: 92-98 [PMID: 19356627 DOI: 10.1016/j.mce.2008.12.017]
- 23 李振华, 田子强, 从斌, 张月峰, 温士旺, 李勇. 食管癌组织中MT-1 -2与-3的表达差异及临床意义. *中国肿瘤临床* 2012; 39: 1091-1095
- 24 Tian ZQ, Xu YZ, Zhang YF, Ma GF, He M, Wang GY. Effects of metallothionein-3 and metallothionein-1E gene transfection on proliferation, cell cycle, and apoptosis of esophageal cancer cells. *Genet Mol Res* 2013; 12: 4595-4603 [PMID: 24222235 DOI: 10.4238/2013.October.17.2]
- 25 苗毅, 李保庆, 刘晖, 马玉泉, 贾涛, 田子强. 食管鳞癌细胞株金属硫蛋白3基因CpG岛超甲基化的临床意义. *山东医药* 2009; 48: 17-20
- 26 Peng D, Hu TL, Jiang A, Washington MK, Moskaluk CA, Schneider-Stock R, El-Rifai W. Location-specific epigenetic regulation of the metallothionein 3 gene in esophageal adenocarcinomas. *PLoS One* 2011; 6: e22009 [PMID: 21818286 DOI: 10.1371/journal.pone.0022009]
- 27 田薇, 张慧霞, 陈艳. 新疆哈萨克族和汉族食管癌患者金属硫蛋白-3 CpG岛甲基化的研究. *癌变·畸变·突变* 2013; 25: 357-359
- 28 Soo ET, Ng CT, Yip GW, Koo CY, Nga ME, Tan PH, Bay BH. Differential expression of metallothionein in gastrointestinal stromal tumors and gastric carcinomas. *Anat Rec (Hoboken)* 2011; 294: 267-272 [PMID: 21235001 DOI: 10.1002/ar.21321]
- 29 Ebert MP, Günther T, Hoffmann J, Yu J, Miehleke S, Schulz HU, Roessner A, Korc M, Malfertheiner P. Expression of metallothionein II in intestinal metaplasia, dysplasia, and gastric cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 1995-2001 [PMID: 10766190]
- 30 An J, Pan Y, Yan Z, Li W, Cui J, Yuan J, Tian L, Xing R, Lu Y. MiR-23a in amplified 19p13.13 loci targets metallothionein 2A and promotes growth in gastric cancer cells. *J Cell Biochem* 2013; 114: 2160-2169 [PMID: 23553990 DOI: 10.1002/jcb.24565]
- 31 Pan Y, Huang J, Xing R, Yin X, Cui J, Li W, Yu J, Lu Y. Metallothionein 2A inhibits NF- κ B pathway activation and predicts clinical outcome segregated with TNM stage in gastric cancer patients following radical resection. *J Transl Med* 2013; 11: 173 [PMID: 23870553 DOI: 10.1186/1479-5876-11-173]
- 32 Deng D, El-Rifai W, Ji J, Zhu B, Trampont P, Li J, Smith MF, Powel SM. Hypermethylation of metallothionein-3 CpG island in gastric carcinoma. *Carcinogenesis* 2003; 24: 25-29 [PMID: 12538345]
- 33 蔡小红, 沈丽琴, 焦安娜, 陆玉峰, 庄志祥. 晚期胃癌患者铂类药物化疗前后外周血MT1H mRNA的表达及其意义. *世界临床药物* 2011; 32: 535-538
- 34 叶超平, 丁海滨, 魏剑锋. MT和LRP在胃癌中的表达及其临床意义. *中国中医药现代远程教育* 2009; 7: 123-124
- 35 Barry S, Chelala C, Lines K, Sunamura M, Wang A, Marelli-Berg FM, Brennan C, Lemoine NR, Crnogorac-Jurcevic T. S100P is a metastasis-associated gene that facilitates transendothelial migration of pancreatic cancer cells. *Clin Exp Metastasis* 2013; 30: 251-264 [PMID: 23007696 DOI: 10.1007/s10585-012-9532-y]
- 36 Luckett BG, Su LJ, Rood JC, Fonham ET. Cadmium exposure and pancreatic cancer in south Louisiana. *J Environ Public Health* 2012; 2012: 180186 [PMID: 23319964 DOI: 10.1155/2012/180186]
- 37 谢勇, 赵玉沛, 陈革, 原春辉, 李丽君. 金属硫蛋白及其基因在人胰腺癌细胞株中的表达及意义. *中国医学科学院学报* 2005; 27: 619-623
- 38 江华, 赵玉沛, 陈革, 谢勇, 张福泉, 吴斌, 吴元德, 李静. 金属硫蛋白与人胰腺癌细胞耐放射性的关系初步探讨. *中华肝胆外科杂志* 2006; 12: 754-756
- 39 冯智毅, 李伟明, 黄波, 胡世雄. 金属硫蛋白1E对胰腺癌SW1990细胞生长的影响. *中华实验外科杂志* 2010; 27: 1104-1106
- 40 Ebara M, Fukuda H, Hatano R, Saisho H, Nagato Y, Suzuki K, Nakajima K, Yukawa M, Kondo F, Nakayama A, Sakurai H. Relationship between copper, zinc and metallothionein in hepatocellular carcinoma and its surrounding liver parenchyma. *J Hepatol* 2000; 33: 415-422 [PMID: 11019997 DOI: org/10.1016/S0168-8278(00)80277-9]
- 41 Tao X, Zheng JM, Xu AM, Chen XF, Zhang SH. Downregulated expression of metallothionein and its clinicopathological significance in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2007; 37: 820-827 [PMID: 17517078 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00113.x]
- 42 Wong RH, Huang CH, Yeh CB, Lee HS, Chien MH, Yang SF. Effects of metallothionein-1 genetic polymorphism and cigarette smoking on the development of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2088-2095 [PMID: 22805858 DOI: 10.1245/s10434-012-2456-6]
- 43 Datta J, Majumder S, Kutay H, Motiwala T, Frankel W, Costa R, Cha HC, MacDougald OA, Jacob ST, Ghoshal K. Metallothionein expression is suppressed in primary human hepatocellular carcinomas and is mediated through inactivation of CCAAT/enhancer binding protein alpha by phosphatidylinositol 3-kinase signaling cascade. *Cancer Res* 2007; 67: 2736-2746 [PMID: 17363595 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4433]
- 44 Mao J, Yu H, Wang C, Sun L, Jiang W, Zhang P, Xiao Q, Han D, Saiyin H, Zhu J, Chen T, Roberts LR, Huang H, Yu L. Metallothionein MT1M is a tumor suppressor of human hepatocellular carcinomas. *Carcinogenesis* 2012; 33: 2568-2577 [PMID: 22971577 DOI: 10.1093/carcin/bgs287]
- 45 Park Y, Yu E. Expression of metallothionein-1 and metallothionein-2 as a prognostic marker in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1565-1572 [PMID: 23662831 DOI: 10.1111/jgh.12261]
- 46 管冬元, 方肇勤, 代小平, 梁超, 胡卫, 吴中华, 高必峰. MT1E在肝癌形成过程中的表达及其在肝癌细胞中的作用. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1707-1712
- 47 Arriaga JM, Levy EM, Bravo AI, Bayo SM, Amat M, Aris M, Hannonis A, Bruno L, Roberti MP, Loria FS, Pairola A, Huertas E, Mordoh J, Bianchini M. Metallo-

- thionein expression in colorectal cancer: relevance of different isoforms for tumor progression and patient survival. *Hum Pathol* 2012; 43: 197-208 [PMID: 21820154 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.04.015]
- 48 Arriaga JM, Bravo IA, Bruno L, Morales Bayo S, Hannon A, Sanchez Loria F, Pairola F, Huertas E, Roberti MP, Rocca YS, Aris M, Barrio MM, Baffa Trasci S, Levy EM, Mordoh J, Bianchini M. Combined metallothioneins and p53 proteins expression as a prognostic marker in patients with Dukes stage B and C colorectal cancer. *Hum Pathol* 2012; 43: 1695-1703 [PMID: 22516242 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.12.014]
- 49 谢忆山, 王蕊, 陶卫平. 大肠癌及正常肠粘膜组织中金属硫蛋白阳性表达的临床意义. *武汉大学学报(医学版)* 2010; 31: 43-46
- 50 陈华, 应卫星, 郑维镭, 陈文俊, 张武, 李芙瑶. 晚期大肠癌金属硫蛋白的表达及其与奥沙利铂化疗耐药的关系. *中国现代医生* 2012; 50: 1-3
- 51 Yan DW, Fan JW, Yu ZH, Li MX, Wen YG, Li DW, Zhou CZ, Wang XL, Wang Q, Tang HM, Peng ZH. Downregulation of metallothionein 1F, a putative oncosuppressor, by loss of heterozygosity in colon cancer tissue. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 918-926 [PMID: 22426038 DOI: 10.1016/j.bbdis.2012.02.021]
- 52 苏宏, 金伟森, 于波, 左富义, 白雪, 蔡惠云. 金属硫蛋白和组织蛋白酶B在结直肠癌中的表达及意义. *武警医学院学报* 2010; 19: 102-104
- 53 徐斌, 张力, 张辉, 薄爱华. 金属硫蛋白和DNA修复酶在胃癌, 结直肠癌中表达的临床意义. *中国医师杂志* 2010; 12: 421-422
- 54 Suzuki S, Nakano H, Takahashi S. Epigenetic regulation of the metallothionein-1A promoter by PU.1 during differentiation of THP-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 433: 349-353 [PMID: 23501100 DOI: org/10.1016/j.bbrc.2013.03.007]

■同行评价

本文比较全面地介绍了金属硫蛋白在消化系肿瘤中的研究进展, 内容新颖, 文献全面, 可读性强。

编辑 田滢 电编 鲁亚静





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

