

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 10 月 8 日 第 28 卷 第 19 期 (Volume 28 Number 19)



19/2020

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 933 非酒精性脂肪性肝病研究现状与进展

池肇春

- 951 环状RNA在消化系统肿瘤中的研究进展

谭晓勇, 赵在林, 林芳, 罗茂

临床研究

- 959 经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术治疗食管憩室的临床初探

孙萍胡, 丁小云

- 964 宁夏胃癌病例流行现状及预后5022例分析

曹娟, 王冠华, 伍静, 赵丹, 王文凡, 张晓旭, 阮继刚, 杨文君

- 972 同伴支持教育对慢性萎缩性胃炎患者健康行为及生活质量的影响

沈红利, 高雅萍, 王跃萍, 王敏

文献综述

- 979 肠神经胶质细胞在肠道功能与肠道疾病中的作用

王亚梅, 贾漪涛, 李中信

- 986 去整合素-金属蛋白酶17在消化系统恶性肿瘤中的研究现状

徐榕, 康海锋, 刘宏斌, 钱俊波

临床实践

- 992 急性重症胰腺炎患者肠黏膜屏障功能与TLR9及T细胞亚群的关系

方顺金, 刘超平

消 息

- 950 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
- 963 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 978 《世界华人消化杂志》正文要求
- 991 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

孙诚谊, 医学博士, 二级教授, 主任医师, 博士生导师、博士后指导教师, 就职于贵州医科大学附属医院。贵州省肝胆胰脾疾病研究所所长, 贵州医科大学附属医院肝胆外科学术带头人, 贵州省核心专家、贵州省高层次创新型人才“十层次”。发表核心期刊论文250篇, SCI发表31篇, 出版学术专著20部, 获省部级奖7项, 在研国家自然科学基金3项, 省部级以上科研项目20余项, 国家级专利4项。

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-10-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 19 October 8, 2020

EDITORIAL

- 933 Research status and progress of nonalcoholic fatty pancreatic disease
Chi ZC
- 951 Role of circular RNAs in digestive system tumors
Tan XY, Zhao ZL, Lin F, Luo M

CLINICAL RESEARCH

- 959 Submucosal tunneling endoscopic septum division for treatment of esophageal diverticulum: A pilot study
Sun PH, Ding XY
- 964 Prevalence and prognosis of 5022 cases of gastric cancer in Ningxia
Cao J, Wang GH, Wu J, Zhao D, Wang WF, Zhang XX, Ruan JG, Yang WJ
- 972 Impact of peer support education on health behavior and quality of life in patients with chronic atrophic gastritis
Shen HL, Gao YP, Wang YP, Wang M

REVIEW

- 979 Role of enteric glial cells in intestinal function and intestinal diseases
Wang YM, Jia YT, Li ZX
- 986 Role of a disintegrin and metalloproteinase 17 in malignant tumors of the digestive system
Xu R, Kang HF, Liu HB, Qian JB

CLINICAL PRACTICE

- 992 Relationship between intestinal mucosal barrier function and TLR9 expression and T cell subsets in patients with acute severe pancreatitis
Fang SJ, Liu CP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 19 October 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Cheng-Yi Sun, MD, PhD, Second-Grade Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor and Master Supervisor, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University. No. 28 Guiyi Street, Guiyang 550001, Guizhou Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 8, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

去整合素-金属蛋白酶17在消化系统恶性肿瘤中的研究现状

徐 榕, 康海锋, 刘宏斌, 钱俊波

徐榕, 康海锋, 钱俊波, 南通大学第二附属医院消化内科 江苏省南通市 226000

刘宏斌, 南通大学第二附属医院病理科 江苏省南通市 226000

徐榕, 研究生, 主要研究方向为消化系统疾病.

作者贡献分布: 本论文写作由徐榕完成; 康海锋与刘宏斌指导; 钱俊波审核.

基金项目: 南通市卫生和计划生育委员会科研课题专项, No. MB2019004.

通讯作者: 钱俊波, 研究生, 副教授, 主任医师, 226000, 江苏省南通市孩儿巷北路6号, 南通大学第二附属医院消化内科. ntyyqjb@163.com

收稿日期: 2020-07-15

修回日期: 2020-08-16

接受日期: 2020-08-31

在线出版日期: 2020-10-08

Role of a disintegrin and metalloproteinase 17 in malignant tumors of the digestive system

Rong Xu, Hai-Feng Kang, Hong-Bin Liu, Jun-Bo Qian

Rong Xu, Hai-Feng Kang, Jun-Bo Qian, Department of Gastroenterology and Hepatology, the Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

Hong-Bin Liu, Department of Pathology, The Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

Supported by: Nantong Health and Family Planning Commission Special Scientific Research Project, No. MB2019004.

Corresponding author: Jun-Bo Qian, Master's Degree, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, the Second Affiliated Hospital of Nantong University, No. 6 North Hai'erxiang Road, Nantong 226000, Jiangsu Province, China. ntyyqjb@163.com

Received: 2020-07-15

Revised: 2020-08-16

Accepted: 2020-08-31

Published online: 2020-10-08

Abstract

A disintegrin and metalloproteinase 17 (ADAM17), also known as tumor necrosis factor- α converting enzyme, is widely distributed in mammalian cells and closely related to cell adhesion, migration, leukocyte recruitment, proteolysis, and other functions. ADAM17 plays an important role in the development of malignant tumors. On the one hand, it activates signaling pathways by mediating membrane protein shedding to participate in cell proliferation and angiogenesis. On the other hand, it plays an important role in tumor invasion and metastasis by degrading the cell basement membrane and extracellular matrix. Therefore, ADAM17 may be used as a potential target for tumor therapy. This article reviews the role of ADAM17 in malignant tumors of the digestive system.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key words: A disintegrin and metalloproteinase 17; Tumor necrosis factor- α converting enzyme; Digestive system; Malignancies

Citation: Xu R, Kang HF, Liu HB, Qian JB. Role of a disintegrin and metalloproteinase 17 in malignant tumors of the digestive system. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(19): 986-991

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/986.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.986>

摘要

去整合素-金属蛋白酶17 (a disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17)即肿瘤坏死因子 α 转换酶, 在哺乳动物细

胞中广泛分布,与细胞黏附、细胞迁移、白细胞募集、蛋白水解等功能密切相关。ADAM17在恶性肿瘤发生发展中起重要作用,一方面通过介导膜蛋白脱落激活信号通路,参与细胞增殖、血管生成等;另一方面,通过降解细胞基底膜和细胞外基质,在肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用。因此,ADAM17可能作为肿瘤治疗的潜在靶点,本文就ADAM17在消化系统恶性肿瘤中的相关研究进行综述。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 去整合素-金属蛋白酶17; 肿瘤坏死因子 α 转换酶; 消化系统; 恶性肿瘤

核心提要: 去整合素-金属蛋白酶17 (a disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17)为关键的裂解酶,不仅在细胞增殖、血管生成等过程中发挥作用;还可以通过降解细胞基底膜和细胞外基质,与细胞侵袭、转移能力密切相关,因此在许多恶性肿瘤中表达上调。ADAM17在消化系统恶性肿瘤中也有报道,但实质性进展远未阐明。

文献来源: 徐榕, 康海峰, 刘宏斌, 钱俊波. 去整合素-金属蛋白酶17在消化系统恶性肿瘤中的研究现状. 世界华人消化杂志 2020; 28(19): 986-991

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/986.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i19.986>

0 引言

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的重要疾病之一,2018年全球十大常见恶性肿瘤有近一半来自消化系统。主要消化系统恶性肿瘤如结直肠癌(colorectal cancer, CRC)、胃癌(gastric carcinoma, GC)、肝癌和食管癌,其死亡率分别位居所有恶性肿瘤的第2、3、4和6位^[1]。据预测,随着我国经济科技发展,与慢性感染、不健康饮食方式等相关的消化系统恶性肿瘤也将成为我国发病率和死亡率最高的癌症之一^[2]。

目前,肿瘤的根治主要依靠手术,由于大部分病人被确诊时已处于疾病的中晚期,因此还需放化疗、免疫治疗等辅助方案,但肿瘤病人的整体预后仍不理想。鉴于临床上缺乏有效的抑制肿瘤生长和转移的药物治疗方案,近年来,靶向治疗上升为一个非常活跃的研究领域。探寻肿瘤发生发展的分子生物学和分子遗传学特征,发现早期敏感标记物和新型药物靶标,对有效防治恶性肿瘤及其预后评估、提高肿瘤病人的生存质量,具有重要的社会和科学意义。

去整合素-金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase, ADAM)17, 又称肿瘤坏死因子 α 转换酶(tumor necrosis factor alpha converting enzyme, TACE)是一种具有多功能

的细胞膜表面糖蛋白。ADAM17不仅可以切割多种跨膜蛋白的胞外域,使之脱落与相应配体结合从而激活信号通路,在细胞增殖、血管生成等过程中发挥作用;还可以通过降解细胞基底膜和细胞外基质,与肿瘤的侵袭、转移能力密切相关。正因如此,ADAM17被报道在许多恶性肿瘤中表达上调,如脑胶质瘤^[3]、肺癌^[4]、乳腺癌^[5]、肾透明细胞癌^[6]、上皮性卵巢癌^[7]等。本文就近年来有关ADAM17在消化系统恶性肿瘤中的表达情况及其功能进行综述。

1 ADAM17的概述

1.1 ADAM17的发现 1988年,一些研究者在研究肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF- α)时发现其是一种跨膜蛋白,需要被某种剪切酶作用后才能发挥生物活性。1994年,另一些研究者报道, TNF- α 过量释放可诱发感染性休克, 异羟肟酸酯作为TNF- α 剪切酶的抑制剂,恰好可以阻断这一疾病的发生。由此人们猜想, TNF- α 剪切酶是否可以作为疾病治疗的潜在靶点?这是一个值得深入研究的问题。1997年,有两个研究小组从小鼠和人类体内纯化出这种剪切酶(称为TACE),显示其是膜结合的整合素金属蛋白酶,是哺乳动物 adamalysins(或ADAMs)家族的新成员,也就是后来的ADAM17^[8]。

1.2 ADAM17的结构与功能 ADAM17主要以两种形式存在:前体形式(约100 kDa)和缺乏前结构域的活化形式(约80 kDa)。全长蛋白质(或前体形式)由824个氨基酸组成,其编码基因位于染色体2p25,长约50 kbp,包含19个外显子^[9]。该蛋白是一种含有8个结构域的I型跨膜蛋白,从外向内依次为N端信号域、前结构域、类金属蛋白酶域、整合蛋白功能域、半胱氨酸富集域、类表皮生长因子域、跨膜域和C末端胞质尾区^[10,11]。

类金属蛋白酶域和整合蛋白功能域是ADAM17主要的结构域。类金属蛋白酶域具有活性位点,在该位点, HExGHxxGxxHD基序与Zn²⁺结合,显示出具有蛋白酶活性,这也是ADAM17最突出的功能(图1)。ADAM17负责对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、TNF- α 、白介素6(interleukin 6, IL-6)、CX3C趋化因子配体1等膜蛋白的细胞外功能区进行水解脱落,使之形成配体,而后通过自分泌或旁分泌与相应的受体结合,从而协调EGFR-PI3K-Akt途径、Notch信号通路、NF- κ B信号通路等信号转移,参与血管生成、细胞增殖、炎症反应等生物学过程。整合蛋白功能域可与整合蛋白结合并抑制其功能,由此影响细胞-细胞、细胞-基质之间的粘附,这有利于细胞的迁移浸润,因此赋予了恶性肿瘤的转移特性^[10-12]。

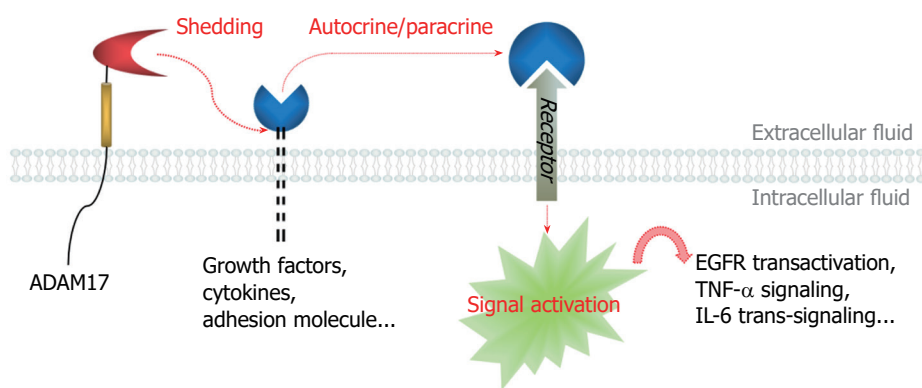


图1 去整合素-金属蛋白酶17功能示意图. ADAM17: 去整合素-金属蛋白酶17; EGFR: 表皮生长因子受体; TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白介素.

此外, N端域起分子伴侣的作用; 前结构域介导ADAM17的成熟和正确折叠; 半胱氨酸富集域和类表皮生长因子域可能与ADAM17的底物识别有关; 胞质域可能参与胞外域信号分子事件的响应, 缺乏跨膜域和胞质域的ADAM17可以切割跨膜蛋白, 但效率不高^[8-10].

1.3 ADAM17活性的调节 由于涉及到复杂的生理、病理过程以及不同信号通路的耦合, ADAM17的活性受到多种方式严格调节, 包括磷酸化、各种构象变化以及内源性抑制剂. 例如C末端胞质域的Thr 735和Ser 819发生磷酸化, 可增强ADAM17脱落酶活性; 近膜端域的二硫键被蛋白质二硫键异构酶异构化, 导致开放构象转换为封闭构象, 这限制了磷脂酰丝氨酸的可及性, 磷脂酰丝氨酸可作为ADAM17的激活剂; ADAM17在稳态下以二聚体形式存在于细胞表面, 组织金属蛋白酶3抑制剂优先选择与二聚体构象的ADAM17结合, 从而抑制其活性. 另外, 非活性菱形蛋白(RHBDF1和RHBDF2)介导其从内质网向质膜转运, 被认为是ADAM17成熟的限速步骤^[8,10,12,13].

2 ADAM17与消化系统肿瘤的关系

2.1 食管癌 我国的食管癌病例93%以上为鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC). Liu等^[14]通过RT-PCR检测50例癌及癌旁组织中ADAM17 mRNA的表达, 表达水平分别为 0.937 ± 0.241 和 0.225 ± 0.077 , 差异具有统计学意义($P < 0.01$). 采用免疫组化法检测80例癌及癌旁组织中ADAM17蛋白的表达情况, 阳性率分别为66.25%和6.25% ($P < 0.01$). ADAM17 mRNA和蛋白的表达与淋巴结转移和TNM分期有关($P < 0.05$), 而与性别、年龄或组织学分级无关($P > 0.05$), 且与患者的总体生存率有关. 结果表明, ADAM17 mRNA和蛋白在ESCC中高表达, 在肿瘤的侵袭、转移以及预后中具有重要作用.

与我国不同, 西方发达国家的食管癌病理类型多为腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC). Kauttu等^[15]报道,

在EAC组织和细胞系中, ADAM17 mRNA的表达水平均高于正常对照组, 而ADAM17蛋白的表达则无明显差异. 研究中还涉及到ADAMs家族的其他几个成员, 包括ADAM9、10、12、19, 结果显示这些分子表达的水平并不一致. 这可能与每个分子的异质性和独特性有关.

值得一提的是, 现有文献报道的ADAM17在食管癌中的研究仅限于定性研究, 体外细胞学以及体内实验尚未有人报道. ADAM17促进食管癌进展的具体机制尚不明确, 需要相关的实验数据来佐证.

2.2 GC Zhang等^[16]用RT-PCR和免疫组化法分别对20组和220组癌及癌旁组织进行ADAM17表达检测, 结果发现RT-PCR测得的阳性水平为 (0.88 ± 0.40) 和 (0.0 ± 0.03) , 免疫组化的阳性率为82.73%和20.45%, 且ADAM17的表达水平与肿瘤的分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和TNM分期有关. 此外, 多因素分析表明ADAM17是GC的独立预后指标. 说明ADAM17表达的增加与GC侵袭性进展和不良预后相关.

上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)被认为与癌细胞的迁移和侵袭能力有关, 是癌症转移中的关键细胞过程, 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、Notch、Wnt等已被证明是诱导EMT发生的重要的蛋白分子^[17]. 研究发现, ADAM17的表达与TGF- β 及p-Smad呈正相关, 提示ADAM17可通过TGF- β /Smad通路促进GC细胞的EMT^[18]. ADAM17还可通过Notch和Wnt信号通路促进GC转移和进展, 其基因沉默则降低了具有高转移潜能的SGC-7901细胞的活力和迁移能力^[19]. 除此以外, ADAM17还可通过EGFR和TNF- α /NF- κ B信号通路调节GC细胞增殖^[20]. 这些结果都提示ADAM17可作为GC治疗的靶标候选物, 在临床实践中有一定的应用前景.

2.3 CRC 许多研究已证实ADAM17可促进CRC细胞的恶性生物学行为, 阐明其中涉及的分子机制是CRC防治的关键. Pelullo等^[21]报道, 大约有50%的CRC病例存在

致癌性Ras突变, 在K-ras基因突变亚型细胞中, Jagged1配体被大量表达. 一方面, K-ras基因突变通过MEK/Erk通路调节ADAM17的活性和生长因子的释放, 参与肿瘤发生; 另一方面, Jagged1被ADAM17/PS- γ 分泌酶复合物加工成Jag1-ICD, 在Kras-MEK/Erk-ADAM17轴的触发下发生Jag1-ICD核蓄积, 核内的Jag1-ICD通过CSL/RBP-J调节snail1和snail2启动子活性进而诱发内在的反向信号传导, 维持肿瘤进展. Wang等^[22]证实, NADPH氧化酶1在CRC组织中高表达, 不仅在转录后调节ADAM17蛋白的表达水平, 还通过破坏ADAM17与潜在E3连接酶之间的相互作用而稳定ADAM17, 以激活ADAM17-EGFR-PI3K-Akt信号通路促进CRC细胞的增殖和侵袭. Park等^[23]发现, 在CRC细胞中脂多糖与Toll样受体4结合, 通过ERK信号传导促进ADAM10、ADAM17以及EMT相关细胞因子(包括IL-8和血管内皮生长因子)表达, ADAM10、ADAM17还可调节MMP2和MMP9的激活, 共同促进CRC细胞转移.

此外, ADAM17还与CRC的化疗耐药性有关. Chen等^[24]选用ADAM17高表达的SW480细胞株, 利用RNA干扰技术敲除ADAM17基因, 结果发现siRNA-ADAM17处理后的SW480细胞的迁移能力降低, 对西妥昔单抗诱导细胞凋亡的敏感性提高. 由此可见, ADAM17可以作为CRC耐药的一个治疗靶点.

2.4 肝癌 Ding等^[25]实验发现ADAM17 mRNA在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中显著表达, 且与肿瘤分化程度相关. 使用抑制性单克隆抗体或抑制剂靶向ADAM17可削弱肝癌细胞的增殖、转移能力, 提高对化疗药物如索拉非尼的敏感性^[26], 提示ADAM17在HCC进展中发挥了关键作用.

ADAM17可经多种途径促进HCC的发生. Li等^[27]发现ADAM17裂解Notch信号通路的配体, 通过Notch-1信号介导整合素 β 活化, 激活下游的FAK/PI3K-Akt通路, 有利于细胞存活及粘附转移. 另外, Notch信号还可通过Notch/Snail/E-cadherin通路调节EMT过程, 从而增强癌细胞的迁移和侵袭^[26]. Abo-El Fetoh^[28]还提出Ros/ADAM17/HB-EGF/EGFR/ERK信号级联的机制. 活性氧诱导ADAM17水解肝素结合表皮生长因子(heparin binding-epidermal growth factor-like growth factor, HB-EGF), 产生可溶性HB-EGF与EGFR结合, 激活ERK通路, 后者与致癌蛋白过度表达有关, 导致癌症进展. 以上信号通路都足以证明ADAM17在癌症治疗中可以成为新的靶点.

2.5 胰腺癌 胰腺上皮内瘤变是胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDA)重要的癌前病变. Ringel等^[29]实验表明, ADAM17在胰腺高级别上皮内瘤变

及PDA组织中显著表达, 在PDA细胞系中也如此, 敲除ADAM17基因可降低PDA细胞的侵袭能力, 提示ADAM17参与PDA的发生发展. 进一步研究发现, K-ras基因突变驱动了PDA癌前病变的形成^[30]. K-ras基因突变诱导氧化应激, 激活Notch信号传导, 上调EGFR及其配体与ADAM17的表达, 使得腺泡细胞获得增殖与侵袭潜能. 最近有学者^[31]提出构建特异性抗ADAM17抗体, 即A9(B8)IgG, 不但可减少ADAM17底物配体脱落, 抑制PanIN向PDA转化, 而且能有效抑止EMT, 这为ADAM17的靶向治疗提供了理论和技术支持.

2.6 胆囊癌 Wu等^[32]通过ELISA和蛋白质印迹法分析表明, ADAM17表达水平的升高可发生在胆囊癌的早期临床阶段, 与肿瘤的组织学等级和pT分期密切相关, 可作为预测胆囊癌患者预后的独立因素. 然而, ADAM17参与胆囊癌发生发展的具体机制有待进一步研究.

3 讨论

ADAM17属于锌蛋白酶中的adamalysin蛋白家族, 从胚胎发育到成年, 在心脑血管、肾、睾丸、胎盘、卵巢、肺、脾、骨骼肌和中枢神经系统中广泛分布. ADAM17作为关键的裂解酶, 其底物覆盖了生长因子(如VEGF、EGF)、细胞因子(如TNF- α 、TGF- α 、IL-6)和黏附因子(如细胞间黏附分子ICAM-1、CX3CL-1)等80余种蛋白, 触发至少三条主要的信号传导途径, 即EGF受体、TNF α 受体或IL-6受体信号传导. 同时, 通过比较ADAM17与锌蛋白酶超家族另一成员——基质金属蛋白酶的结构, 发现两者结构基本相同, 因此ADAM17还能够降解细胞基底膜和细胞外基质, 以干预组织重建来促进肿瘤的局部浸润和远处转移. 事实证明, ADAM17不但是器官(包括心脏瓣膜、眼睛等)正常发育所必需的, 而且在肿瘤发生发展、炎症反应、动脉粥样硬化、高血压等病理过程中发挥重要作用^[9,33,34].

4 结论

目前, ADAM17已被证实在多种恶性肿瘤中表达上调, 与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭以及患者的预后密切相关. ADAM17有望成为恶性肿瘤新兴的分子标记物和独立预后指标. ADAM17在消化系统肿瘤中的实质性作用远未阐明. 进一步深入研究ADAM17在消化系统恶性肿瘤中的相关信号通路不仅有助于阐明ADAM17在肿瘤中发生发展的分子机制, 还会为消化系统恶性肿瘤的靶向治疗提供新的思路.

5 参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of

- incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 2 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. *中华肿瘤杂志* 2019; 41: 19-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008]
 - 3 Sun J, Li DM, Huang J, Liu J, Sun B, Fu DL, Mao GS. The correlation between the expression of ADAM17, EGFR and Ki-67 in malignant gliomas. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 4595-4599 [PMID: 29131255]
 - 4 Ni SS, Zhang J, Zhao WL, Dong XC, Wang JL. ADAM17 is overexpressed in non-small cell lung cancer and its expression correlates with poor patient survival. *Tumour Biol* 2013; 34: 1813-1818 [PMID: 23475633 DOI: 10.1007/s13277-013-0721-3]
 - 5 Shen H, Li L, Zhou S, Yu D, Yang S, Chen X, Wang D, Zhong S, Zhao J, Tang J. The role of ADAM17 in tumorigenesis and progression of breast cancer. *Tumour Biol* 2016; Epub ahead of print [PMID: 27658778 DOI: 10.1007/s13277-016-5418-y]
 - 6 Li G, Forest F, Feng G, Gentil-Perret A, Péoc'h M, Cottier M, Mottet N. A novel marker ADAM17 for clear cell renal cell carcinomas: implication for patients' prognosis. *Urol Oncol* 2014; 32: 1272-1276 [PMID: 24996774 DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.05.011]
 - 7 Hedemann N, Rogmans C, Sebens S, Wesch D, Reichert M, Schmidt-Arras D, Oberg HH, Pecks U, van Mackelenbergh M, Weimer J, Arnold N, Maass N, Bauerschlag DO. ADAM17 inhibition enhances platinum efficiency in ovarian cancer. *Oncotarget* 2018; 9: 16043-16058 [PMID: 29662625 DOI: 10.18632/oncotarget.24682]
 - 8 Zunke F, Rose-John S. The shedding protease ADAM17: Physiology and pathophysiology. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2017; 1864: 2059-2070 [PMID: 28705384 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.07.001]
 - 9 Xu J, Mukerjee S, Silva-Alves CR, Carvalho-Galvão A, Cruz JC, Balarini CM, Braga VA, Lazartigues E, França-Silva MS. A Disintegrin and Metalloprotease 17 in the Cardiovascular and Central Nervous Systems. *Front Physiol* 2016; 7: 469 [PMID: 27803674 DOI: 10.3389/fphys.2016.00469]
 - 10 Duffy MJ, Mullooly M, O'Donovan N, Sukor S, Crown J, Pierce A, McGowan PM. The ADAMs family of proteases: new biomarkers and therapeutic targets for cancer? *Clin Proteomics* 2011; 8: 9 [PMID: 21906355 DOI: 10.1186/1559-0275-8-9]
 - 11 Dusterhöft S, Babendreyer A, Giese AA, Flaschove C, Ludwig A. Status update on iRhom and ADAM17: It's still complicated. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019; 1866: 1567-1583 [PMID: 31330158 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2019.06.017]
 - 12 Saad MI, Rose-John S, Jenkins BJ. ADAM17: An Emerging Therapeutic Target for Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 1218 [PMID: 31438559 DOI: 10.3390/cancers11091218]
 - 13 Lambrecht BN, Vanderkerken M, Hammad H. The emerging role of ADAM metalloproteinases in immunity. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 745-758 [PMID: 30242265 DOI: 10.1038/s41577-018-0068-5]
 - 14 Liu HB, Yang QC, Shen Y, Zhu Y, Zhang XJ, Chen H. A disintegrin and metalloproteinase 17 mRNA and protein expression in esophageal squamous cell carcinoma, as well as its clinicopathological factors and prognosis. *Mol Med Rep* 2015; 11: 961-967 [PMID: 25351873 DOI: 10.3892/mmr.2014.2802]
 - 15 Kauttu T, Mustonen H, Vainionpää S, Krogerus L, Ilonen I, Räsänen J, Salo J, Puolakkainen P. Disintegrin and metalloproteinases (ADAMs) expression in gastroesophageal reflux disease and in esophageal adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol* 2017; 19: 58-66 [PMID: 27026568 DOI: 10.1007/s12094-016-1503-3]
 - 16 Zhang TC, Zhu WG, Huang MD, Fan RH, Chen XF. Prognostic value of ADAM17 in human gastric cancer. *Med Oncol* 2012; 29: 2684-2690 [PMID: 22139867 DOI: 10.1007/s12032-011-0125-4]
 - 17 张风波, 李玲丽, 江欣星, 马燕琳, 李崎. 上皮间质转化在干细胞诱导分化及肿瘤发生中的作用. *中国组织工程研究* 2017; 21: 2753-2758 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.17.021]
 - 18 Xu M, Zhou H, Zhang C, He J, Wei H, Zhou M, Lu Y, Sun Y, Ding JW, Zeng J, Peng W, Du F, Gong A. ADAM17 promotes epithelial-mesenchymal transition via TGF- β /Smad pathway in gastric carcinoma cells. *Int J Oncol* 2016; 49: 2520-2528 [PMID: 27779657 DOI: 10.3892/ijo.2016.3744]
 - 19 Li W, Wang D, Sun X, Zhang Y, Wang L, Suo J. ADAM17 promotes lymph node metastasis in gastric cancer via activation of the Notch and Wnt signaling pathways. *Int J Mol Med* 2019; 43: 914-926 [PMID: 30569104 DOI: 10.3892/ijmm.2018.4028]
 - 20 Sun J, Jiang J, Lu K, Chen Q, Tao D, Chen Z. Therapeutic potential of ADAM17 modulation in gastric cancer through regulation of the EGFR and TNF- α signalling pathways. *Mol Cell Biochem* 2017; 426: 17-26 [PMID: 27878499 DOI: 10.1007/s11010-016-2877-9]
 - 21 Pelullo M, Nardoza F, Zema S, Quaranta R, Nicoletti C, Besharat ZM, Felli MP, Cerbelli B, d'Amati G, Palermo R, Capalbo C, Talora C, Di Marcotullio L, Giannini G, Checquolo S, Screpanti I, Bellavia D. Kras/ADAM17-Dependent Jag1-ICD Reverse Signaling Sustains Colorectal Cancer Progression and Chemoresistance. *Cancer Res* 2019; 79: 5575-5586 [PMID: 31506332 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0145]
 - 22 Wang HP, Wang X, Gong LF, Chen WJ, Hao Z, Feng SW, Wu YB, Ye T, Cai YK. Nox1 promotes colon cancer cell metastasis via activation of the ADAM17 pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 4474-4481 [PMID: 27874952]
 - 23 Park GB, Kim D. TLR4-mediated galectin-1 production triggers epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells through ADAM10- and ADAM17-associated lactate production. *Mol Cell Biochem* 2017; 425: 191-202 [PMID: 27837433 DOI: 10.1007/s11010-016-2873-0]
 - 24 Chen Y, Zheng K, Chen Z, Feng H, Fang W, Huang Z. [ADAM17 knockdown increases sensitivity of SW480 cells to cetuximab]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2018; 38: 1366-1371 [PMID: 30514687 DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2018.11.15]
 - 25 Ding X, Yang LY, Huang GW, Wang W, Lu WQ. ADAM17 mRNA expression and pathological features of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2735-2739 [PMID: 15309730 DOI: 10.3748/wjg.v10.i18.2735]
 - 26 Lu HY, Chu HX, Tan YX, Qin XC, Liu MY, Li JD, Ren TS, Zhang YS, Zhao QC. Novel ADAM-17 inhibitor ZLDI-8 inhibits the metastasis of hepatocellular carcinoma by reversing epithelial-mesenchymal transition in vitro and in vivo. *Life Sci* 2020; 244: 117343 [PMID: 31978449 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117343]
 - 27 Li Y, Ren Z, Wang Y, Dang YZ, Meng BX, Wang GD, Zhang J, Wu J, Wen N. ADAM17 promotes cell migration and invasion through the integrin β 1 pathway in hepatocellular carcinoma. *Exp Cell Res* 2018; 370: 373-382 [PMID: 29966664 DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.06.039]
 - 28 Abo-El Fetoh ME, Helal GK, Saleh IG, Ewees M, ElShafey M, Elnagar MR, Akool ES. Cyclosporin A activates human hepatocellular carcinoma (HepG2 cells) proliferation: implication of EGFR-mediated ERK1/2 signaling pathway. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2020; 393: 897-908 [PMID: 31907582 DOI: 10.1007/s00210-019-01798-w]
 - 29 Ringel J, Jesnowski R, Moniaux N, Lüttges J, Ringel J, Choudhury A, Batra SK, Klöppel G, Löhner M. Aberrant expression of a disintegrin and metalloproteinase 17/tumor necrosis factor-alpha converting enzyme increases the malignant potential in human pancreatic ductal

- adenocarcinoma. *Cancer Res* 2006; 66: 9045-9053 [PMID: 16982746 DOI: 10.1158/0008-5472.can-05-3287]
- 30 Liou GY, Döppler H, DelGiorno KE, Zhang L, Leitges M, Crawford HC, Murphy MP, Storz P. Mutant KRas-Induced Mitochondrial Oxidative Stress in Acinar Cells Upregulates EGFR Signaling to Drive Formation of Pancreatic Precancerous Lesions. *Cell Rep* 2016; 14: 2325-2336 [PMID: 26947075 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.029]
- 31 Ye J, Yuen SM, Murphy G, Xie R, Kwok HF. Anti-tumor effects of a 'human & mouse cross-reactive' anti-ADAM17 antibody in a pancreatic cancer model in vivo. *Eur J Pharm Sci* 2017; 110: 62-69 [PMID: 28554668 DOI: 10.1016/j.ejps.2017.05.057]
- 32 Wu K, Liao M, Liu B, Deng Z. ADAM-17 over-expression in gallbladder carcinoma correlates with poor prognosis of patients. *Med Oncol* 2011; 28: 475-480 [PMID: 20300969 DOI: 10.1007/s12032-010-9481-8]
- 33 Schumacher N, Rose-John S. ADAM17 Activity and IL-6 Trans-Signaling in Inflammation and Cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 1736 [PMID: 31694340 DOI: 10.3390/cancers11111736]
- 34 Hsia HE, Tüshaus J, Brummer T, Zheng Y, Scilabra SD, Lichtenthaler SF. Functions of 'A disintegrin and metalloproteases (ADAMs)' in the mammalian nervous system. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 3055-3081 [PMID: 31236626 DOI: 10.1007/s00018-019-03173-7]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函, 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理。

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、荷兰《医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

