

胃癌转移相关因子的研究进展*

魏秀珍^{1,2} 张政杰³ 谭勇⁴ 李加佳⁵ 张百红^{2**}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730030; ²中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院肿瘤科, 兰州 730050;

³武威市凉州医院消化内科, 武威 733000; ⁴中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院消化内科, 兰州 730050;

⁵中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院内镜中心, 兰州 730050

[摘要] 转移是晚期胃癌患者的主要表现及治疗失败的主要原因。部分胃癌转移相关因子通过对上皮间充质转化、黏附、迁移、侵袭、增殖、血管生成等过程的调控促进或抑制胃癌转移。本文拟对胃癌转移相关因子对胃癌转移过程不同阶段的作用及潜在分子机制作一综述, 明确其调控胃癌转移的机制及潜在的治疗靶点, 为胃癌转移提供新的检测手段及治疗选择。

[关键词] 胃癌; 肿瘤转移; 转移相关因子

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.02.021

Research Progress of Metastasis Related Factors in Gastric Cancer

Wei Xiuzhen^{1,2}, Zhang Zhengjie³, Tan Yong⁴, Li Jiajia⁵, Zhang Baihong^{2**}

¹The First Clinical Medical School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030; ²Department of Oncology, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Lanzhou 730050; ³Department of Gastroenterology, the Wu Wei Liang Zhou Hospital,

Wuwei 733000; ⁴Department of Gastroenterology, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army,

Lanzhou 730050; ⁵Endoscopy Center of Gastroenterology Department, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Lanzhou 730050

** Corresponding author: Zhang baihong, email: bh Zhang@126.com

[Abstract] Metastasis is the main manifestation of advanced gastric cancer patients and the main cause of treatment failure. Some gastric cancer metastasis related factors promote or inhibit gastric cancer metastasis by regulating epithelial - mesenchymal transition, adhesion, migration, invasion, proliferation and angiogenesis. This article aims to provide a view of the effects and potential molecular mechanisms of gastric cancer metastasis related factors in different stages of gastric cancer metastasis, clarify their mechanisms of regulating gastric cancer metastasis and potential therapeutic targets, provide new detection methods for gastric cancer metastasis and new treatment options for patients with metastasis gastric cancer.

[Key words] Stomach cancer; Neoplasm metastasis; Metastasis related factors

据国际癌症研究机构发布的全球最新癌症数据, 2020 年新发现的胃癌患者占有所有新发肿瘤患者的第 5 位, 因胃癌死亡的患者居癌症死因的第 3 位, 导致胃癌死亡的主要原因是转移^[1]。由于胃癌早期缺乏特异性的临床症状、体征及敏感性高的诊断方法, 无法及时发现具有转移倾向及微小转移病灶, 诊断时大多为晚期或局部晚期^[2]。肿瘤转移过程包括肿瘤细胞从原发部位脱落、迁移、侵袭、内渗、循环系统存活、外渗、肿瘤在新部位定植^[3]。胃癌转移过程中涉及许多因子, 通过对肿瘤转移过程和肿瘤细胞生物特性的调节而干预胃癌转移^[4]。随着精准医学的发展, 为提高晚期胃癌的早诊率和

疗效, 有必要从分子层面研究影响胃癌转移的因素, 探索新的治疗策略。本文将对胃癌转移相关因子的结构、功能、分子机制及潜在治疗靶标的研究进展进行综述, 以明确其分子机制, 针对靶标精准治疗, 及早发现转移性病变, 延长患者生存时间。

1 与上皮间充质转化相关的因子及其作用

静止的上皮细胞转变为有运动能力的间充质细胞的过程, 称为上皮间充质转化 (Epithelial - mesenchymal transition, EMT)。EMT 通过 E - 钙黏蛋白表达减少, N - 钙黏蛋白、波形蛋白、 β - 链蛋白、Snail 蛋白和 Slug 蛋白表达增多促进肿瘤的转移。EMT 是肿瘤转移的起始步骤, 肿瘤细胞从原

* 甘肃省自然科学基金 (22JR5RA007)

** 通讯作者: 张百红, 电子邮箱 bh Zhang@126.com

发灶脱离, 通过 EMT 使肿瘤细胞获得迁移和侵袭的能力, 促进肿瘤转移。与 EMT 相关的促进胃癌转移的因子主要有同源盒基因 A10 (Homeobox A10, HOXA10)、CXC 趋化因子配体 16 (CXC motif chemokine ligand 16, CXCL16)、S100 钙结合蛋白 A11 (S100 calcium-binding protein A11, S100A11)。

HOXA10 在胃癌组织中表达升高, EMT 转录因子 E-钙黏蛋白水平减少, 同时 Snail 蛋白和 Slug 蛋白的表达升高, 促进胃癌转移^{5]}。DNA 低甲基化修饰可导致促癌因子的过表达和激活。胃癌组织中 HOXA10 启动子的 DNA 甲基化水平较非胃癌组织水平显著降低, 促进肿瘤的增殖和转移^{6]}。HOXA10 高表达促进胃癌细胞的增殖、降低凋亡细胞的比率, 促进胃癌淋巴结转移, 其作用的分子机制可能与转化生长因子 (Transforming growth factor β , TGF- β) /Smad 蛋白/甲基转移酶 3、Janus 激酶 1/信号转导和转录激活因子 3 (Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 等信号通路的激活有关^{7]}。因此, HOXA10 因子有望成为胃癌淋巴结转移的预测因子。

高 CXCL16 组胃癌组织中的 EMT 相关基因显著富集^{8]}。CXCL16 mRNA 水平在组织学分化差、分期晚、有远处转移的胃癌患者中显著升高, 其表达水平与肿瘤浸润淋巴细胞呈正相关。基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinase, MMP) 10 可调控 CXCL16, 进而激活 CXCL16/CXC 趋化因子受体 6 (CXC chemokine receptor 6, CXCR6)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /丝氨酸/苏氨酸激酶 (Serine/threonine kinase, Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK)、STAT3 等细胞信号转导通路启动胃癌细胞的 EMT, 促进胃癌的增殖、迁移和侵袭。间充质干细胞或基质细胞产生的 CXCL16 通过激活胃癌细胞中的 STAT3, 促进胃癌细胞的体外增殖和迁移^{9]}。CXCL16 与其配体 CXCR6 结合后通过 EMT 促进胃癌的转移^{10]}。CXCL16 可通过无创性液体活检检测, 因此, 可作为最有潜力的胃癌淋巴结转移促进因子的标志物。

S100A11 是钙结合蛋白成员之一, 有研究表明, S100A11 通过与 E-钙黏蛋白之间的相关作用影响 EMT 过程, 促进肿瘤的迁移和侵袭, 同时, S100A11 还与肿瘤细胞的生长、增殖、分化和凋亡密切相关^{11]}。使用组织微阵列免疫组织化学对 324 份手术切除的胃癌组织标本及匹配的正常胃组织标本中 S100A11 蛋白的表达分析发现, S100A11 在组织学分化差和分期相对较晚的胃癌患者中表达水平高于早期胃癌, 但无统计学意义, 其促进胃癌转移

的机制可能与 MMP9 和 EMT 有关^{12]}。S100A11 在胃癌组织中的表达水平高于癌旁正常组织, 并且其表达水平与 MMP 呈正相关, 与 E-钙黏蛋白呈负相关^{13]}。信号富集分析显示, MAPK3、PI3K、cAMP 反应元件蛋白结合蛋白等多种信号有可能也参与 S100A11 对胃癌转移的促进作用。此外, S100A11 水平升高使肿瘤细胞中半胱天冬酶-3/7 活性减弱, 导致胃癌细胞对顺铂或氟尿嘧啶的敏感度降低, 增强了肿瘤细胞对化疗药物的抵抗力。因此, 进一步探索 S100A11 促胃癌转移的分子机制, 有可能为胃癌的诊断及治疗提供新的选择。

2 与侵袭和迁移相关的因子及其作用

脱离原发病灶的肿瘤细胞经 EMT 获得运动能力, 向远隔器官或组织运动, 从一个区域迁移到另一个区域, 进一步浸润血管, 促进肿瘤细胞侵袭和转移。在这个过程中, 钙释放激活的钙调节素 2 (Calcium release-activated calcium channel protein 2, CRACM2, 又称 ORAI2)、和 α -酮戊二酸依赖性双加氧酶 alkB 同系物 5 (Alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase alkB homolog 5, ALKBH5) 等胃癌转移相关因子参与。

ORAI2 是一种钙通道亚基, 通过调节钙池调控的钙内流 (Store-operated calcium ion entry, SOCE), 促进肿瘤细胞的增殖和迁移。ORAI2 在淋巴结转移性胃癌患者中表达明显上调, 其机制可能与促进 SOCE、激活 PI3K/Akt 和 MAPK/细胞外信号调节激酶 (Extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路有关^{14]}。ORAI2 还参与胃癌腹膜转移^{15]}。因此, ORAI2 可作为胃癌淋巴结和腹膜转移有潜力的预测因子。

N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 是真核生物 RNA 最常见的修饰形式, m6A 甲基化与癌症诊断和治疗具有相关性^{16]}。m6A 甲基化对不同肿瘤具有双重作用, 可抑制或促进肿瘤的发生, 因此, 去甲基酶 ALKBH5 也具有双面性。在胃癌细胞系中, 甲基转移酶 14 水平下降, 去甲基酶 ALKBH5 升高, m6A 甲基化受抑制, 促进胃癌细胞增殖和侵袭转移^{17]}。一项研究发现, ALKBH5 作为抑癌基因参与胃癌细胞迁移过程, 在有淋巴结和远处转移的胃癌中表达水平显著降低^{18]}。ALKBH5 诊断胃癌的灵敏度和特异度均较高, 有望成为早期诊断胃癌转移的新型生物标志物。

3 与黏附相关的因子及其作用

黏附因子 (如 E-钙黏蛋白)、黏着斑激酶 (Focal adhesion kinase, FAK) 在肿瘤细胞间或肿瘤细胞与血管基质的黏附中起重要作用, 脂质磷酸酶相关蛋白 4 型 (Lipid phosphate phosphatase-related protein type 4, LPPR4)、整合素亚基 α 5 (Inte-

grin subunit alpha 5, ITGA5) 等通过对黏附因子、FAK 的调节而控制肿瘤转移。

LPPR4 在细胞内外均具有生物活性, 降解多种磷脂, 使细胞间黏附力减弱, 与肿瘤细胞存活、迁移等有关^[19]。LPPR4 为胃癌预后和腹膜转移相关基因, 通过调节特异性蛋白 1/整合素 α /FAK 信号通路, 影响细胞黏附分子和细胞外基质和受体的相互作用, 促进胃癌腹膜转移^[20]。一项基于肿瘤微环境与胃癌基因的预后特征相关性分析显示, LPPR4 与胃癌具有相关性, 尤其在胃癌腹膜转移组织中高表达^[21]。

ITGA5 是整合素家族之一, 是一类黏附分子, 起到细胞间连接和信号转导的功能。ITGA5 在胃癌中高表达, 与胃癌增殖、迁移、侵袭、转移、细胞干性、化疗耐药性等均有密切关联^[22-23]。ITGA5 促肿瘤转移作用与 FAK 有关^[24]。FAK 是位于细胞内整合蛋白黏着斑连接处的一个高度酪氨酸磷酸化的蛋白, FAK 与酪氨酸蛋白激酶结合, 协调黏附周转和肌动蛋白细胞骨架动力学, 以促进肿瘤细胞迁移。ITGA5 通过激活 FAK/AKT/PI3K 信号通路促进胃癌细胞的转移, 这与生物信息学数据库预测的结果相一致^[25]。

4 与血管生成的相关因子及其作用

肿瘤转移的始末均有赖于血管生成。干扰素调节因子 2 结合蛋白 2 (Interferon regulatory factor 2 binding protein, IRF2BP2)、血小板反应素 1 (Thrombospondin 1, THBS1) 通过影响结缔组织生长因子、血管生成生长因子等调控肿瘤新生血管的生成。

IRF2BP2 是一种转录抑制因子, 参与控制细胞周期、细胞分化、细胞凋亡、炎症、血管生存和免疫反应等细胞功能。IRF2BP2 与结缔组织生长因子结合参与肿瘤血管生成和免疫逃逸^[26]。IRF2BP2 可促进胃癌淋巴结转移和血管浸润, 促进胃癌细胞的增殖和侵袭^[27]。IRF2BP2 与转录辅助因子蜕变样蛋白 4 结合参与免疫逃逸和血管生成, 并负调控结缔组织生长因子促进肿瘤细胞增殖、迁移和 EMT, 增加胃癌淋巴结转移、腹膜转移的发生率^[27]。

THBS1 属于血小板反应蛋白家族, 抑制血管生成^[28]。可能通过激活 MAPK 信号转导通路、Wnt 信号转导通路, 促进胃癌侵袭和转移。一项对 92 例胃癌患者的研究发现, 胃癌患者 THBS1 甲基化发生率明显高于正常对照组患者, 在腹腔灌洗液和血液中检测的结果与组织中检测的结果相一致^[29]。并且, 腹腔灌洗液和血液中甲基化 THBS1 DNA 诊断腹膜播散的灵敏度 >80%, 特异度为 100%, 提示 THBS1 甲基化可预测胃癌腹膜转移和不良预后。

THBS1 除了抑制肿瘤血管生成, 还与胃癌的免疫和化疗耐药性有关^[30]。

5 结语

肿瘤的治疗已进入精准治疗时代, 本文介绍了 HOXA10、CXCL16、S100A11、ORAI2、ALKBH5、LPPR4、ITGA5、IRF2BP2、THBS1 等胃癌转移相关因子对胃癌转移不同过程及肿瘤细胞特性的影响, 进一步探究了其具体的分子机制, 为早期发现微转移病灶和胃癌的精准治疗提供了理论依据。但是, 由于胃癌的异质性、转移的复杂性和基因调控的多样性, 各个因子介导胃癌转移的具体分子机制还需深入研究, 在体外或体内试验验证, 以期获得有希望的治疗新靶标。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] 王青, 杨觅, 陈敏敏. HER2 表达及肿瘤标志物水平与老年胃癌患者预后的关系 [J]. *国际老年医学杂志*, 2022, 43 (5): 525-529.
Wang Q, Yang M, Chen MM. Relationship of human epidermal growth factor receptor 2 and tumor markers with prognosis in older patients with advanced gastric cancer [J]. *Int J Geriatr*, 2022, 43 (5): 525-529.
- [3] Badak B, Aykanat N, Kacar S, et al. Effects of astaxanthin on metastasis suppressors in ductal carcinoma. A preliminary study [J]. *Ann Ital Chir*, 2021, 92: 565-574.
- [4] Zarin B, Eshraghi A, Zarifi F, et al. A review on the role of tau and stathmin in gastric cancer metastasis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 908: 174312.
- [5] Song C, Zhou C. HOXA10 mediates epithelial-mesenchymal transition to promote gastric cancer metastasis partly via modulation of TGF β 2/Smad/METTL3 signaling axis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40 (1): 62.
- [6] Shao L, Chen Z, Peng D, et al. Methylation of the HOXA10 promoter directs miR-196b-5p-dependent cell proliferation and invasion of gastric cancer cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16 (4): 696-706.
- [7] Chen W, Wu G, Zhu Y, et al. HOXA10 deteriorates gastric cancer through activating JAK1/STAT3 signaling pathway [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 6625-6635.
- [8] Han J, Fu R, Chen C, et al. Erratum: CXCL16 promotes gastric cancer tumorigenesis via ADAM10-dependent CXCL16/CXCR6 axis and activates Akt and MAPK signaling pathways; erratum [J]. *Int J Biol*

- Sci, 2023, 19 (10): 3285–3287.
- [9] Ikeda T, Nishita M, Hoshi K, et al. Mesenchymal stem cell – derived CXCL16 promotes progression of gastric cancer cells by STAT3 – mediated expression of Ror1 [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111 (4): 1254–1265.
- [10] Jin JJ, Dai FX, Long ZW, et al. CXCR6 predicts poor prognosis in gastric cancer and promotes tumor metastasis through epithelial – mesenchymal transition [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37 (6): 3279–3286.
- [11] Zhang L, Zhu T, Miao H, et al. The calcium binding protein S100A11 and its roles in diseases [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 693262.
- [12] Cui Y, Li L, Li Z, et al. Dual effects of targeting S100A11 on suppressing cellular metastatic properties and sensitizing drug response in gastric cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21 (1): 243.
- [13] 吴慧华, 李曦, 吴子刚. 胃癌组织中 S100A11、MMP-9 及 E-cadherin 的表达及意义 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17 (3): 268–270.
Wu HH, Li X, Wu ZG. Significance and expression of S100A11, MMP-9 and E-cadherin in gastric cancer [J]. *J Clin Exp Med*, 2018, 17 (3): 268–270.
- [14] Wu S, Chen M, Huang J, et al. ORAI2 promotes gastric cancer tumorigenicity and metastasis through PI3K/Akt signaling and MAPK – dependent focal adhesion disassembly [J]. *Cancer Res*, 2021, 81 (4): 986–1000.
- [15] Liu K, Xu P, Lv J, et al. Peritoneal high – fat environment promotes peritoneal metastasis of gastric cancer cells through activation of NSUN2 – mediated ORAI2 m5C modification [J]. *Oncogene*, 2023, 42 (24): 1980–1993.
- [16] Oerum S, Meynier V, Catala M, et al. A comprehensive review of m6A/m6A mRNA methyltransferase structures [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49 (13): 7239–7255.
- [17] Zhang C, Zhang M, Ge S, et al. Reduced m6A modification predicts malignant phenotypes and augmented Wnt/PI3K – Akt signaling in gastric cancer [J]. *Cancer Med*, 2019, 8 (10): 4766–4781.
- [18] Hu Y, Gong C, Li Z, et al. Demethylase ALKBH5 suppresses invasion of gastric cancer via PKMYT1 m6A modification [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21 (1): 34.
- [19] Tang X, Brindley DN. Lipid phosphate phosphatases and cancer [J]. *Biomolecules*, 2020, 10 (9). doi: 10.3390/biom10091263.
- [20] Zang D, Zhang C, Li C, et al. LPPR4 promotes peritoneal metastasis via Sp1/integrin α /FAK signaling in gastric cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10 (3): 1026–1044.
- [21] Wang Q, Li X, Wang Y, et al. Development and validation of a three – gene prognostic signature based on tumor microenvironment for gastric cancer [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 801240.
- [22] Li T, Wu Q, Liu D, et al. miR-27b suppresses tongue squamous cell carcinoma epithelial – mesenchymal transition by targeting ITGA5 [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 11855–11867.
- [23] Zhu H, Wang G, Zhu H, et al. ITGA5 is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltration in gastrointestinal tumors [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21 (1): 269.
- [24] Liu G, Xu X, Geng H, et al. FGA inhibits metastases and induces autophagic cell death in gastric cancer via inhibiting ITGA5 to regulate the FAK/ERK pathway [J]. *Tissue Cell*, 2022, 76: 101767.
- [25] Wang JF, Chen YY, Zhang SW, et al. ITGA5 promotes tumor progression through the activation of the FAK/AKT signaling pathway in human gastric cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8611306.
- [26] Ellegast JM, Alexe G, Hamze A, et al. Unleashing cell – intrinsic inflammation as a strategy to kill AML blasts [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12 (7): 1760–1781.
- [27] Yao Y, Wang Y, Li L, et al. Down – regulation of interferon regulatory factor 2 binding protein 2 suppresses gastric cancer progression by negatively regulating connective tissue growth factor [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (12): 8076–8089.
- [28] Liao F, Liao Z, Zhang T, et al. ECFC – derived exosomal THBS1 mediates angiogenesis and osteogenesis in distraction osteogenesis via the PI3K/AKT/ERK pathway [J]. *J Orthop Translat*, 2022, 37: 12–22.
- [29] Hu XY, Ling ZN, Hong LL, et al. Circulating methylated THBS1 DNAs as a novel marker for predicting peritoneal dissemination in gastric cancer [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35 (9): e23936.
- [30] Zhang X, Huang T, Li Y, et al. Upregulation of THBS1 is related to immunity and chemotherapy resistance in gastric cancer [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 4945–4957.