

# The Progress Study of Gastric Cancer and Tumor Associated Protein

Xichun Gao

Departments of Radiology, Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi University, Zhangye Gansu  
Email: gaoxichong@sina.com

Received: Sep. 23<sup>rd</sup>, 2016; accepted: Oct. 7<sup>th</sup>, 2016; published: Oct. 14<sup>th</sup>, 2016

Copyright © 2016 by author and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

---

## Abstract

Morbidity and mortality of gastric cancer worldwide are high, seriously affecting human health. The treatment effect and prognosis are the clinical common concern. And postoperative adjuvant chemotherapy has become an important part of combination therapy for advanced gastric cancer. With the understanding of tumor molecular biology and molecular mechanism of chemotherapy, it is found that the occurrence and development of gastric cancer are the results of a variety of gene expression disorder accumulation. Results show that by means of molecular biology in patients with genetic testing, studying the related factors influencing the prognosis of gastric cancer has important significance to improve the prognosis of patients with gastric cancer and improve the survival rate.

## Keywords

Gastric Cancer, Tumor Associated Protein, Cancer Gene

---

# 胃癌与肿瘤相关蛋白的研究进展

高希春

河西学院附属张掖人民医院放射科, 甘肃 张掖  
Email: gaoxichong@sina.com

收稿日期: 2016年9月23日; 录用日期: 2016年10月7日; 发布日期: 2016年10月14日

## 摘要

胃癌在全球范围内发病率和死亡率均较高，严重地影响人类健康，其治疗效果和预后是临床普遍关注的问题。而且术后的辅助化疗已经成为进展期胃癌综合治疗的重要组成部分。随着对肿瘤分子生物学和化疗分子机制的了解，发现胃癌的发生与发展是多种基因表达紊乱积累的结果。结果表明：通过分子生物学方法对患者的基因进行检测，研究影响胃癌预后的相关因素，对改善胃癌患者的预后，提高生存率具有重要的意义。

## 关键词

胃癌，肿瘤相关蛋白，癌基因

## 1. 引言

胃癌在全球范围内发病率和死亡率均较高，发展中国家约占 2/3，仅中国就占全世界的 42%。据统计每年约有 64 万人因胃癌死亡，居癌症死因的第 2 位[1]。虽然胃癌全球总发病率有所下降，但胃癌病例 2/3 分布在发展中国家，在我国平均年死亡率约为 16/10 万，严重地影响人类健康，其治疗效果和预后是临床普遍关注的问题。临床上确诊的大部分患者已经是进展期胃癌，仅采取单纯手术治疗不能取得令人满意的治疗效果，30%~40% 患者手术切除后发生肿瘤复发或转移，5 年生存率仅为 10%~40%，因此手术后的辅助化疗已经成为进展期胃癌综合治疗的重要组成部分[2] [3]。随着对肿瘤分子生物学和化疗分子机制的了解，发现一些肿瘤分子标志的改变与化疗敏感性有关。因此，我们可以从分子水平，通过各种分子生物学方法对患者的基因进行检测，进而发现对特定药物具敏感性或抵抗性的患病人群，合理地选择化疗方案,预测化疗疗效。

越来越多的研究表明，胃癌的发生与发展是多种基因表达紊乱积累的结果。它涉及多种癌基因的失活和其它多种肿瘤相关基因的表达失调，比如 *ras*、*c-erbB-2*、*mdm2* 的基因扩增、基因重排、染色体易位或点突变等可导致其编码产物的持续高表达或过度活化，引起细胞生存、生长、增殖信号的持续开放，最终导致细胞的恶性增生。*P53*、*p16*、*APC* 等抑癌基因的突变或缺失使细胞在多个检测点失去控制，促进细胞的癌变和增殖。细胞周期素 *cyclinD1* 和细胞周期素依赖性激酶 *CDK4* 等细胞周期相关分子，以及 *Bcl-2* 等抗凋亡分子的表达增强也参与了胃癌的发生和进展。

近年来胃癌肿瘤相关蛋白研究热点主要集中在 *P21*、*P27kip1*、*P53*、*Rb*、*nm23*、*PTEN*、*ERCC1*、*CyclinE*、*C-myc*、*Galectin-3*、*miR-221*、*MCM7*、*Runx3*、*survivin*、*VEGF*、*SKP2*、人核糖体蛋白 *L6* 等，其中抑癌基因 *p21*、*p27*、*p53* 和 *Rb* 被认为是细胞周期调控的重要负性调控因子[4]-[6]。他们均与胃癌的发生、发展及预后密切相关。

## 2. 胃癌与 p21

细胞周期调节失控是肿瘤发生过程中重要的分子事件。细胞周期同时受正向和负向因素调节。正向因素主要有细胞周期素和细胞周期蛋白依赖性激酶(*cyclin-dependent kinase*, *CDK*)，负向因素主要有细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(*cyclin-dependent kinase inhibitors*, *CKI*)。*p21* 蛋白是目前已知的具有广泛抑制激酶活性的细胞周期抑制蛋白，是细胞周期内具有双重特征的通用抑制物，是 *CKI* 家族中的重要一员。

如果 *p21* 发生异常，则失去对细胞周期素、*CDK* 及其复合物蛋白激酶活性的正常调节，影响细胞增

殖与分化的调控, 导致恶性肿瘤的发生。文献报道[7], 随着胃癌的进展, p21 蛋白表达缺失率上升, 表明 p21 基因失活与胃癌进展有关。p21 在高度不典型增生和低度不典型增生组织中表达水平最高, 而在早期胃癌和进展期胃癌组织中依次递减。

### 3. 胃癌与 p27kip1

p27kip1 和 p21 同属于一个家族, 在氨基酸水平上, 它们有明显的同源性, 两者在 N 端的 60 个氨基酸区域内有 44% 的顺序一致, 在近 c 末端都有一个双核定位信号。但 p27kip1 的 N 末端无锌指结构, 这与 p21 不同。p27kip1 是高度保守的进化分子, 在人、鼠、貂中的氨基酸顺序有 90% 的同源性。c 端 153~169 的 17 个氨基酸顺序为核定位信号。

p27kip1 蛋白最重要的作用是对细胞周期进行负调控。p27kip1 对细胞周期的调控主要作用在 G1/S 期。在细胞周期 G1 期 p27kip1 水平最高, 此时 p27kip1 主要是与 cyclinE-CDK2 结合, 抑制 cDK2 的蛋白激酶活性, 进而引起细胞周期停滞在 G1 期: 当细胞受到生长信号刺激时, 此信号传递到细胞内通过多种途径下调 p27kip1 活性, 使其与 cyclinE-CDK2 复合物分离, CDK2 的蛋白激酶活性得到恢复, 细胞周期能够顺利从 G1 期转换到 S 期, 随着细胞进入 S 期 DNA 合成达到最高时 p27kip1 的水平降到最低点[8]。参与细胞周期调控的分子主要有: 细胞周期素(cyclin)、周期素依赖性激酶(CDKs)、周期素依赖性激酶抑制蛋白(CDKI), CDKI 通过与 cyclin、CDK、cyclin-CDK 复合物的结合抑制 CDK 的活性, 导致 G1 期停滞, 细胞增殖受抑制, CDK 分为 Ink4、Cip/Kip 两类, p27kip1 蛋白则属 Cip/Kip 类, 能作用于整个细胞周期, 广泛抑制各种周期素和 CDK 的活性, 但主要作用于 G1 期, 抑制 cyclinE-CDK2 和 cyclinD-CDK4 等 G1 期激酶复合物, 使细胞不能通过 G1 期。

p27kip1 作为细胞周期的负性调控因子, 被认为是一种抑癌基因。但是, 有关 p27kip1 在人类肿瘤中的大量研究却发现 p27kip1 基因的缺失、突变与重排在人类肿瘤细胞中是罕见现象。因此 p27kip1 与肿瘤关系的研究重点放在其蛋白水平改变上。低水平的 p27kip1 已经在多种肿瘤中观察到, 包括淋巴瘤、前列腺癌、膀胱癌、肝癌以及乳腺癌、结肠癌[9]。这就说明 p27kip1 蛋白水平的下降可能促进了肿瘤的发生、发展。p27kip1 在细胞增殖和细胞凋亡中的作用也许能够解释 p27kip1 与肿瘤之间潜在的关系。

鉴于 p27kip1 蛋白低表达与消化道肿瘤的相关性, 国外很多学者已经着手开始研究将 p27kip1 基因作为肿瘤基因治疗的靶基因应用于肿瘤的治疗中。腺病毒介导的 p27kip1 过表达在多种肿瘤系与体外移植肿瘤中都可诱发生长抑制与凋亡[10]。其途径可以通过外源性转染的方法直接提高 p27kip1 在肿瘤细胞中的表达, 以此来减慢细胞的增殖速度和诱导细胞凋亡的发生; 此外, 通过干扰调控通路中各成份的活性也能够间接影响 p27kip1 的活性, 达到治疗肿瘤的目的。Park 等[11]利用腺病毒载体表达 p27kip1, 并观察其在肺癌细胞系的抗肿瘤效应, 在几个细胞株中发现 p27kip1 高表达最终导致癌细胞在 G1-S 期阻滞, 给裸鼠肺癌内直接注入病毒观察到肿瘤生长的抑制, 表明构建 p27kip1 的腺病毒可作为基因治疗的一种新模式。Li 等[12]研究发现, 胃癌细胞系经 COX2 选择性抑制剂尼美舒利处理后, 出现明显的细胞周期抑制与细胞凋亡, 同时伴有 p27kip1 蛋白水平升高, 由此可看出 COX2 选择性抑制剂尼美舒利可能通过上调 p27kip1 基因的表达来实现抗肿瘤作用。蛋白酶体是 p27kip1 蛋白降解途径中的关键分子, 通过蛋白酶体抑制剂可增加 p27kip1 的稳定性, 抑制乳腺癌、胰腺癌及肺癌细胞系生长[13], 蛋白酶体抑制剂作为新型抗肿瘤药物正处于开发与研究中。

### 4. 胃癌与 p53

p53 基因异常与胃黏膜细胞的癌变过程密切相关, 突变型 p53 蛋白的表达与胃癌的生物学行为如分化、转移和浸润等相关。有关胃癌组织中 p53 蛋白表达与临床病理因素及患者预后关系的报道不一致。

Sirak 等[14]应用免疫组化技术分析 357 例胃癌预后参数与 p53 基因异常的关系, 结果表明 32% 的胃癌组织中 p53 蛋白阳性表达; p53 蛋白阳性表达患者的预后明显差于阴性者, 表明突变型 p53 蛋白过表达对癌细胞抑制增殖的作用减弱, 促进癌细胞浸润和转移。胃癌组织 p53 蛋白阳性表达率明显高于胃黏膜正常组织, 且随着胃癌的进展其表达逐渐升高。

## 5. 胃癌与 Rb

Rb 基因去磷酸化是通过结合并阻断某些转录因子的作用而抑制细胞从 G<sub>0</sub> 期进入 S 期, 阻断细胞转录, 抑制 DNA 合成。故 Rb 功能的缺失将导致细胞周期的失调, 引起细胞的非控制性增殖而导致肿瘤的发生[15]。

Shariat 等[16] p21、p27、p53 和 Rb 监测, 发现这四种蛋白在判断肿瘤的生物行为上具有协同作用, 能够帮助判断肿瘤的复发和术后生存率, 有利于进行肿瘤患者风险分级和选择适当辅助治疗措施。并且研究发现 p21 蛋白表达分别与 p27、p53 和 Rb 蛋白表达均呈正相关, p27 蛋白表达与 p53 和 Rb 蛋白表达呈正相关, p53 蛋白表达与 Rb 蛋白表达呈正相关。总之, 本研究证实 p21、p27、p53 和 Rb 蛋白表达在评价胃癌的发生、发展和生物行为上具有协同作用, 联合检测这四种蛋白在胃癌组织中的表达, 可为临床判断胃癌分期、分级等提供参考依据。

## 6. 胃癌与 nm23

nm23 基因位于人染色体 17q21, 其产物二磷酸核苷激酶(NDPK)影响微管聚合状态和 G 蛋白介导的信号传导通路, 调节细胞代谢, 参与体内磷酸核苷的生成, 在肿瘤细胞增殖、分化和侵袭转移中起重要作用[17] [18]。有研究表明 nm23 蛋白表达水平的降低与胃癌的进展及恶性程度相关。

## 7. 胃癌与 PTEN

近年研究显示, 胃癌的发病涉及多种癌基因的激活与抑癌基因的失活。第 10 号染色体磷酸酶张力蛋白同源缺失性基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten PTEN) [19], 又名 TEP1 基因和 MMAC1 基因, 是迄今为止发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因, 定位于染色体 10q23.3, 全长 200 kb, 有 9 个外显子和 8 个内含子, 编码由 403 个氨基酸残基组成的蛋白质。PTEN 编码的蛋白质具有双特异性磷酸酶活性, 能抑制细胞周期进展与诱导细胞的凋亡, 稳定和增强肿瘤细胞间的黏附, 不但参与正常细胞生长发育的调控, 而且在肿瘤发生、发展过程中起重要作用。

PTEN 是 1997 年由三个研究小组克隆到的新的肿瘤抑制基因, PTEN 基因定位于人类染色体 10q23.3。有研究发现 PTEN 蛋白失表达促进了胃癌的发生、发展, 检测 PTEN 蛋白的表达可作为胃癌发生的监测指标之一; 胃高分化腺癌组织中 PTEN 蛋白表达的阳性率明显高于胃低分化腺癌组织, 两者比较差异有显著性。提示 PTEN 蛋白的表达与胃癌的组织分化程度有关: 组织分化程度高、恶性程度低者, PTEN 蛋白表达的阳性率高; 而 PTEN 蛋白失表达或弱阳性表达则多见于组织分化程度低、恶性程度高者; 浸润超过浆膜层者 PTEN 蛋白表达阳性率低于浸润未超过浆膜层者; 伴局部淋巴结转移及远处转移者, PTEN 蛋白表达的阳性率低于无转移者。结果显示, PTEN 蛋白的表达随胃壁浸润深度增加、淋巴结转移的进展而降低, 说明 PTEN 蛋白失表达在胃癌的增殖、浸润、转移等过程中起到了促进作用, PTEN 蛋白的检测, 有可能为判断胃癌的恶性程度及患者的预后提供线索。

胃癌的发生是一个多因素、多阶段、逐渐演变的过程, 往往涉及到多种癌基因的激活和抑癌基因的失活。PTEN 基因是迄今发现的第 1 个具有双特异性磷酸酶活性的抑癌基因。有研究表明其在前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌等肿瘤组织中发现 PTEN 基因存在缺失、突变或异常表达[20]。大量研究表明, PTEN

表达异常可通过多种途径引起肿瘤浸润转移[21]。因此推断 PTEN 表达异常与胃癌的进展程度关系密切,可作为判断胃癌发生发展的评价指标。

## 8. 胃癌与 ERCC1

核苷酸切除修复交叉互补基因 1 (ERCC1)通过核苷酸切除修复通路实现对 DNA 的损伤修复,该通路也是铂-DNA 络合物损伤修复的重要途径。如果 DNA 损伤不能得到及时修复,将导致细胞异常增殖,引起肿瘤的发生。同时该基因在肿瘤细胞对顺铂的耐药机制中发挥重要的作用。

ERCC1 基因即切除修复交叉互补基因 1 于 1984 年由 Westerveld 将人基因组导入中国仓鼠卵巢(CHO)细胞的紫外线敏感突变株(43-313)后克隆时发现,在核苷酸切除修复过程(NER)中起关键作用,是 NER 途径中的前导基因[22] ERCC1 参与 DNA 链的损伤识别和切割,是 NSE 途径的关键基因之一, DNA 受到各种因素损伤后,其修复主要是通过 NSE 途径来完成[23]。ERCC1 主要分布在细胞核内,但在一些肿瘤细胞的胞质中也可有表达,多集中于核膜周围[24]。ERCC1 基因定位于人类染色体 19q13.2,大小为 15 kb,有 10 个外显子,其共有 4 种分子量的 mRNA,但只有 11 kb 的 RNA 编码的 297 个氨基酸的蛋白质,才具有核苷酸切除修复功能[25], ERCC1 基因编码的蛋白质与修复复合体的其他成员,如 ERCC11、XPF (DNA 修复酶缺乏互补基因 F)和 ERCC4,共同组成一个蛋白质复合体,它不仅具有能够识别损伤 DNA 5'端的功能,而且具有 5'-3'核苷酸内切酶活性的功能,能在 DNA 损伤位点的 5'端切开损伤 DNA 单链,通过修复核苷酸的化学结构来确保基因组的完整性[26]。同时细胞基因组保持其完整性对于细胞的增殖、分化等生物学行为具有至关重要的意义,如果基因的损伤不能及时得到修复,将导致细胞凋亡、生长失控以及恶性肿瘤发生等多种生物学变化。

有的学者认为肿瘤发生、发展是致癌的相关危险因素不断造成 DNA 损伤,加之 DNA 修复基因表达低下,造成基因损伤不断在上皮细胞内积累,导致癌基因和抑癌基因突变等一系列事件作用的结果。研究表明[27], ERCC1 的低表达常伴有肿瘤发病率的增加。由此可推测 ERCC1 表达低下可使细胞中基因的自我修复能力降低,这可能是人类发生肿瘤的危险因素之一,通过检测该基因的表达情况可以作为判断肿瘤易感性的一个有价值的标志物。我们也可以认为 ERCC1 对于各种致癌因素所导致的 DNA 损伤有明显的抑制作用,其可以通过修复损伤的基因,使基因组保持完整性,从而使细胞保持正常生物学功能,可以减少癌变的机率,降低肿瘤的发生率。

## 9. 胃癌与 CyclinE

CyclinE 作为细胞周期正调控因子,是细胞由 G1 晚期进入 S 期的限速蛋白因子,其过表达可以促使细胞由 G1 期向 S 期过渡,或在 G2、M 期异常出现的 CyclinE 与 CDK2 形成复合物,使正常细胞增生失控导致肿瘤[28]。

细胞周期蛋白 E 是一类核蛋白,分子量约  $5 \times 10^4$ , CyclinE 基因定位于 19q12-q13,由 4 个外显子和 3 个内含子组成,mRNA 长 2.2 kb,编码 395 个氨基酸多肽[29]。CyclinE 第 128-215 位氨基酸为保守序列,称周期蛋白盒(cyclin box)。它是 CyclinE 发挥生物学功能的基础,CyclinE 以其周期蛋白盒与 CDK2 形成 CyclinE-CDK2 活性复合物来调控细胞周期。CyclinE 蛋白的 C 端存在一个富含脯氨酸(P)、谷氨酸(E)、天冬氨酸(S)、苏氨酸(T)残基序列,称为 PEST 序列,该序列在蛋白质的降解中起重要作用。CyclinE 在细胞周期中呈明显的周期性表达,正常情况下 CyclinE 合成于 G1 中期-G1 晚期,G1-S 交界处含量达高峰,随后细胞进入 S 期,在 S 期内经 CyclinE 与 PEST 序列有关的蛋白分解或泛素化途径降解而迅速下降,到 G2 期降为零[30]。

CyclinE 作为细胞周期 G1/S 期转换的正性调控因子在肿瘤的发生、发展中起重要作用。它是细胞周

期进程的基本调节因子，是 G1 期的周期蛋白，主要在 G1 晚期发挥作用。目前认为 CyclinE 与细胞周期依赖性激酶 II 结合后，磷酸化其底物，释放的转录因子 E2F，使 DNA 合成得以进行，细胞由 G1 期进入 S 期。CyclinE 的表达是有计划、按顺序进行的，而 CDK2 在整个细胞周期中均有表达且水平不变，CyclinE 只能在 G1 晚期和 S 早期激活，促使 CDK2 被磷酸化具有酶的活性从而促进由 G1 期向 S 期转换。在异常情况下，CyclinE 无顺序、无计划的过度表达，存在于整个细胞周期中，而且表达水平较高。它可在整个细胞周期中持续激活 CDK2，使底物磷酸化，进而驱使细胞发生异常增殖[31] [32]。Mussman 等[32]研究表明，CyclinE 高表达可缩短 G1 期，引起中心体倍增，干扰有丝分裂，形成不稳定的染色体，从而诱发肿瘤的形成。

## 10. 胃癌与 C-myc

C-myc 基因家族属于核蛋白类调控基因，已证明其基因产物 C-myc 蛋白在许多肿瘤中存在着异常表达[33]，在细胞周期变化、细胞的生长代谢、基因的不稳定性、刺激血管生成、细胞恶性转化、分化及凋亡中起重要的调节作用[34] [35]。

C-myc 是一种转录调控蛋白，通过促进或抑制靶基因的转录而发挥作用。C-myc 调节基因转录促进表达的靶基因有 CDC25A、周期素依赖性蛋白激酶(CDK4)、细胞周期蛋白(cyclins D2, E, A)等细胞周期生长基因，C-myc 对这些基因的调节可以促进细胞增殖及恶性转化。目前大量的研究显示 C-myc 原癌基因蛋白在细胞周期的 G1 期调控中有着重要的作用，其蛋白表达在静止期保持在一个极低的水平，当细胞受到有丝分裂原等各种信号的刺激后，细胞由 G0 期进入 G1 期，此时，C-myc 的表达水平迅速升高。

## 11. 胃癌与 Galectin-3

Galectin-3 蛋白在正常细胞和多种肿瘤组织中广泛表达，是碳水化合物结合蛋白之一[36]。国内外多数研究表明，Galectin-3 蛋白表达与胃癌的分化程度、转移潜能密切相关[37]。部分学者研究发现 Galectin-3 蛋白在正常胃黏膜中表达较弱，在胃癌中表达较强，并且随着分化程度的降低，表达逐渐增强，在分化不同的癌组织中表达强度有统计学差异[38]，在低分化胃癌中表达最强，在有淋巴结转移的胃癌组织中比无淋巴结转移的组织表达强。杨志明等通过定时定量 RT-PCR 方法检测发现 Galectin-3 蛋白在胃癌原发灶、腹膜转移灶和淋巴结转移灶中的表达与正常胃黏膜有统计学差异。

## 12. 胃癌与 miR-221

miR-221 是一类大小约 22 个核苷酸的非编码分子，可以通过与靶基因 mRNA 的特定位点结合，抑制该蛋白的合成或诱导该 mRNA 的降解，从而参与基因的表达调控[39]。MiR-221 在肿瘤的发生发展中发挥重要的作用。已有的研究表明，在肿瘤组织中差异表达，在组织的生理和肿瘤病理过程中发挥重要的作用[40]。Zhang 等[41]的报道，证明 miR-221 在胃腺癌组织中的表达量增加高于其癌旁正常组织，在胃腺癌发生发展中发挥重要的作用。

## 13. 胃癌与 MCM7

微小染色体维持蛋白 7 (minichromosome maintenance protein 7, MCM7)是近年发现的一种作为 DNA 复制准许因子在细胞增殖调控中正性调控细胞增殖。MCM7 被认为是 DNA 复制时螺旋体所必须的一个分子，其可作为一个肿瘤复制和进展的一个特异性标志[42]。

有研究显示，MCM7 在低级别非典型增生及胃癌中的表达显著高于正常胃黏膜，在胃癌组织中的表达显著高于低级别非典型增生。值得注意的是，在正常胃黏膜和低级别非典型增生的组织中，MCM7 的表达多位于腺体的基底部，但其在正常胃黏膜 LI 显著低于低级别非典型增生且 MCM7 的表达散在分布，

而在低级别非典型增生病例中，MCM7 表达较多聚集于非典型增生的区域，其中相对正常的胃黏膜则表达稀疏；在胃癌组织中的阳性表达则呈片状分布，且细胞着色相对较深，说明 MCM7 在癌细胞中 DNA 复制起点较多，以上提示 MCM7 在肿瘤的发生中起着重要的作用。

#### 14. 胃癌与 Runx3

Runx3 基因(runt-related transcription factor3 gene)是一个新型抑癌基因，直接影响细胞生长周期。Runx3 蛋白主要在正常胃黏膜主细胞及上皮细胞的核及胞质中表达[43]。研究表明[44]，Runx3 基因敲除小鼠的胃黏膜上皮细胞对 TGF2B 诱导的细胞凋亡产生抵抗效应，提示 Runx3 表达缺失，使胃黏膜上皮细胞凋亡受到抑制，从而引起胃黏膜过度增生。

有研究发现，从正常胃黏膜到异型增生及胃癌组织，Runx3 表达率明显降低。提示 Runx3 基因的表达缺失，可能在胃癌发生发展过程中起重要作用。还发现胃癌中的 Runx3 的表达与肿瘤的浸润深度、淋巴结转移、肿瘤的分化密切相关。Gao 等[45]研究也提示 Runx3 的表达降低或缺失可能参与胃癌的进一步发展。

#### 15. 胃癌与 Survivin

Survivin 基因是凋亡抑制因子 IAP 家族的成员，具有调节细胞分裂和抑制凋亡的双重功能，是一种具有潜在价值的肿瘤标志物。Survivin 是迄今发现功能最强的凋亡抑制因子，其主要作用是抑制肿瘤细胞凋亡，促进肿瘤细胞增殖。本研究胃癌组织中 Survivin 蛋白阳性表达率与正常胃黏膜相比显著升高，表明 Survivin 蛋白在胃癌组织中选择性表达，鼠胃癌模型[46]及本研究结果显示它可能是早期胃癌发生的重要因素之一，Survivin 基因在胃癌组织中及胃黏膜癌前病变异型增生中的异常表达可能抑制了异常突变的细胞的凋亡，从而扰乱了细胞生长和凋亡途径，促使细胞逃离生长监控。以上研究提示 Survivin 表达可能是胃癌发生的重要因素之一。

#### 16. 胃癌与 VEGF

血管内皮生长因子(VEGF)是最重要的血管生成诱导因子。其表达与胃癌的生长、肿瘤新生血管形成和淋巴结转移有显著相关性，因此研究 VEGF 家族成员在胃癌生长、侵袭和转移中的作用具有重要临床意义。VEGF-D 能通过诱导淋巴管生成因子受体 VEGFR-3(F1t-4)表达，在胃癌中诱导淋巴管生成，引起肿瘤淋巴结转移。除肿瘤血管和淋巴管生成外，基膜的完整性亦是影响肿瘤侵袭、转移的关键因素。

实体瘤的生长和转移依赖于血管生成。血管内皮生长因子(VEGF)是最重要的血管生成诱导因子。其表达与胃癌的生长、肿瘤新生血管形成和淋巴结转移有显著相关性，因此研究 VEGF 家族成员在胃癌生长、侵袭和转移中的作用具有重要临床意义。VEGF 家族中的 VEGF-C 是一种特异性淋巴管生成因子。在胃癌淋巴结转移中起重要作用。VEGF-D 的结构与 VEGF-C 类似，与 VEGF-C 一样能通过诱导淋巴管生成因子受体 VEGFR-3 (F1t-4)表达，在胃癌中诱导淋巴管生成，引起肿瘤淋巴结转移[47]。Ishikawa 等[48]的研究中，早期胃癌中 VEGF-D 的表达与肿瘤浸润深度、组织学类型、淋巴侵犯和淋巴结转移相关。Deng 等[49]发现 VEGF-D 是胃癌根治术后肝转移的独立危险因素,其高表达与患者术后无瘤生存期短显著相关，可作为胃癌根治术后肝转移的预测因素。

#### 17. 胃癌与 SKP2

Skp2 的主要功能是作为 SCF 复合体的底物识别亚基，特异性识别磷酸化的底物并介导其泛素化降解。目前已发现许多细胞周期调控因子，如 E2F, CyclinD1, CyclinE, CyclinA, CyclinB, CDC25B, p21、p27, p53, p130 都是泛素蛋白酶体途径的底物[50]。SCF Skp2 复合物通过作用靶蛋白 cyclin、cDKs 等泛

素化来调节细胞周期,目前较公认的靶物质是 p27kip1 蛋白。Skp2 在 p27kip1 降解过程发挥重要作用, Carrano 等[51]认为 Skp2 是泛素介导 p27 降解所必需的,在有丝分裂因子的刺激下,SCF 复合体通过 Skp2 的 F-box 特异识别结合 Cyclin-CDK2 复合体,后者使 p27kip1 梭基端的 187 位苏氨酸磷酸化,磷酸化的 p27kip1 与 Skp2 的 LRR 结构域结合而被泛素化,进而被泛素蛋白酶体途径降解,在纤维母细胞中过量表达的 Skp2 使细胞从 G1 期进入 S 期,在这些细胞中 p27 蛋白水平下降。p27 (T187A)突变的静止细胞中, p27 不能被磷酸化和降解,因而抑制细胞进入 S 期[52]。表明 Skp2 通过调节 p27 的降解在 G1/S 期转变中发挥关键作用。Skp2 还可以选择性识别 p21, p130 等细胞周期负性调节蛋白促进它们降解,使细胞顺利通过 G1/S 转换,促进细胞增殖。

Skp2 在正常细胞增殖调节中起重要作用, Skp2 通过介导底物的泛素化降解,参与细胞周期的调控从而和肿瘤的形成密切相关,它与多种细胞周期调控因子密切相关还参与转录调控。

## 18. 胃癌与人核糖体蛋白 L6 (RPL6)

人核糖体蛋白 L6 (RPL6)其基因定位于 12 号染色体,2 区 4 带 1 亚带,基因全长 989 bp,分子量 33kD,编码 288 个氨基酸,有 6 个内含子和 6 个外显子。RPL6 位于核糖体 50S 的大亚基中,定位于氨基酰-tRNA 结合位点,肽酰转移酶中心区,与已知的 23sRNA 紧密结合,对肽酰转移酶活性有着重要的催化作用。在其蛋白质的表面,可能存在着与另外的核糖体成分交互作用的结合位点。如 N-端与蛋白质和蛋白质的交互作用有关,而 C-端则可能有 RNA 结合位点。RPL6 广泛分布于人体全身各脏器组织,在核糖体的生成,转录和翻译过程中发挥着不可替代的作用。

研究发现, RPL6 在胃癌耐药细胞中的表达明显高于其在胃癌细胞中的表达,进一步的研究表明 RPL6 可能通过上调 Bcl-2 和下调 Bax 抑制细胞凋亡而促进胃癌细胞的多药耐药。进一步的 RT-PCR 结果表明, RPL6 在胃癌组织中的表达显著高于其在癌旁组织中的表达,由此提示, RPL6 在胃癌的发生和发展中可能发挥着重要作用。

RPL6 在胃癌组织和胃癌细胞中高表达,且主要定位于细胞浆。结合临床病理资料分析,进一步发现 [53] RPL6 在胃癌组织和细胞中的过表达和患者肿瘤分化程度、TNM 分期及淋巴结转移相关,而和患者的年龄、性别无相关性,提示 RPL6 与胃癌的发生发展有关,且对胃癌的发生发展起到一定的促进作用。

## 19. 小结与展望

总之,胃癌的发生发展是一个多因素多阶段演变的过程,同时影响胃癌预后的因素很多。肿瘤的预后呈现多因素、多机制特点,具有极大的复杂性。通过研究影响胃癌预后的相关因素,有助于了解术后可能复发的高危人群,为临床选择更合理的治疗方案提供科学依据,对改善胃癌患者的预后,提高生存率具有重要的意义。肿瘤的耐药及靶向治疗作为其中重要的两个方面,向我们展示了肿瘤治疗中新的突破点。我们可以预见随着多药耐药机制及靶向治疗药物研究的不断深入,逆转剂和分子靶向药物的临床应用必将使肿瘤治疗效果跃上新的台阶。当然要想为肿瘤患者提供安全、有效、恰当、个体化的治疗手段,切实提高肿瘤患者的生存期及生活质量,还需经历一个相当长的时间,有待于我们的不懈努力。

## 基金项目

2013 年甘肃省自然科学基金计划项目(1310RJZA094)。

## 参考文献 (References)

- [1] 徐鹰, 王建明. 胃癌流行病学研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(1): 127-134.
- [2] Richard, P., Lawrence, R.C., William, J.H., et al. (2004) Wagman Gastric Cancer. Cancer Management. 5th Edition,



CMP Media LLC, New York, 259-272.

- [3] 周鑫, 揭志刚. 胃癌个体化治疗[J]. 江西医学院学报, 2009, 49(4): 132-134.
- [4] Smolka, M.B., Zhou, H., Purkayastha, S., *et al.* (2001) Optimization of the Iso-Tope-Coded Affinity Tag-Labeling Procedure for Quantitative Proteome Analysis. *Analytical Biochemistry*, **297**, 25-31.  
<http://dx.doi.org/10.1006/abio.2001.5318>
- [5] Pierce, A., Unwin, R.D., Evans, C.A., *et al.* (2008) Eight-Channel iTRAQ Enables Comparison of the Activity of Six Leukemogenic Tyrosine Kinases. *Molecular & Cellular Proteomics*, **7**, 853-863.  
<http://dx.doi.org/10.1074/mcp.M700251-MCP200>
- [6] Paul, D., Kumar, A., Gajbhiye, A., Santra, M.K., *et al.* (2013) Mass Spectrometry-Based Proteomics in Molecular Diagnostics: Discovery of Cancer Biomarkers Using Tissue Culture. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 783131. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/783131>
- [7] Wang, J.X., Zhou, Y.N., Zou, S.J., *et al.* (2010) Correlations of p21-Activated Kinase 1 Expression to Clinic Pathological Features of Gastric Carcinoma and Patients' Prognosis. *Chinese Journal of Cancer*, **29**, 649-654.  
<http://dx.doi.org/10.5732/cjc.009.10709>
- [8] Halevy, O., Novitch, B.G., Spicer, D.B., *et al.* (1995) Correlation of Terminal Cell Cycle Arrest of Skeletal Muscle with Induction of p21 by MyoD. *Science*, **267**, 1018-1021. <http://dx.doi.org/10.1126/science.7863327>
- [9] Slingerland, J. and Pagano, M. (2000) Regulation of the CDK Inhibitor P27 and Its Deregulation in Cancer. *Journal of Cellular Physiology*, **183**, 10-17. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(200004\)183:1<10::AID-JCP2>3.0.CO;2-I](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(200004)183:1<10::AID-JCP2>3.0.CO;2-I)
- [10] Koh, T.Y. and Park, K.H. (2003) Inhibitory Effect of P27 Gene Transfer on Head Neck Squamous Cell Carcinoma Cell Lines. *Head Neck*, **25**, 44. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.10166>
- [11] Park, K.H., Seol, J.Y., Yon, C.G., *et al.* (2001) Adenovirus Expressing p27(Kip1) Induces Growth Arrest of Long Cancer Cell Lines and Suppresses the Growth of Established Lung Cancer Xenografts. *Lung Cancer*, **31**, 149-155.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0169-5002\(00\)00195-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-5002(00)00195-1)
- [12] Li, H.X., Chang, X.M., Song, Z.J., *et al.* (2003) Correlation between Expression of Cyclooxygenase-2 and Angiogenesis in Human Gastric Adenocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **9**, 674-677.  
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v9.i4.674>
- [13] Lenz, H.J. (2003) Clinical Update: Proteasome Inhibitors in Solid Tumors. *Cancer Treatment Reviews*, **29**, 41-48.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0305-7372\(03\)00082-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0305-7372(03)00082-3)
- [14] Sirak, I., Petera, J., Hatlova, J., *et al.* (2009) Expression of p53, p21 and p16 Does Not Correlate with Response to Preoperative Chemoradiation in Gastric Carcinoma. *Hepato-Gastroenterology*, **56**, 1213-1218.
- [15] Gamboa-Dominguez, A., Seidl, S., Reyes-Gutierrez, E., *et al.* (2007) Prognostic Significance of p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p27<sup>Kip1</sup>, p53 and E-Cadherin Expression in Gastric Cancer. *Journal of Clinical Pathology*, **60**, 756-761.  
<http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2006.038976>
- [16] Shariat, S.F., Zlotta, A.R., Ashfaq, R., *et al.* (2007) Cooperative Effect of Cell-Cycle Regulators Expression on Bladder Cancer Development and Biologic Aggressiveness. *Modern Pathology*, **20**, 445-459.  
<http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.3800757>
- [17] Steeg, P., Bevilacqua, G., Kopper, L., *et al.* (1998) Evidence for a Gene Associated with Low Metastatic Potential. *Journal of the National Cancer Institute*, **80**, 200-204. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/80.3.200>
- [18] Steeg, P. (2004) Perspectives on Classic Article: Metastasis Suppressor Genes. *Journal of the National Cancer Institute*, **17**, E4. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djh107>
- [19] Pennisi, E. (1997) New Tumor Suppressor Found Twice. *Science*, **275**, 1876-1878.  
<http://dx.doi.org/10.1126/science.275.5308.1876>
- [20] Uegaki, K., *et al.* (2005) PTEN-Positive and Phosphorylated AKT-Negative Expression Is a Predictor of Survival for Patients with Advanced Endometrial Carcinoma. *Oncology Reports*, **14**, 389-392.
- [21] 朱宝和, 刘弋. PTEN 基因与肿瘤浸润转移[J]. 国外医学肿瘤学分册, 2004, 31(3): 739-741.
- [22] Reed, E., Dabholkar, M., Thornton, K., *et al.* (2000) Evidence for Order in the Appearance of mRNAs of Nucleotide Excision Repair Genes, in Human Ovarian Cancer Tissues. *Oncology Reports*, **7**, 1123-1128.
- [23] Bernstein, C., Bernstein, H., Payne, C.M., *et al.* (2002) DNA Repair/Pro-Apoptotic Dual-Role Proteins in Five Major DNA Repair Pathways: Fail-Safe Protection against Carcinogenesis. *Mutation Research*, **511**, 145-178.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1383-5742\(02\)00009-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1383-5742(02)00009-1)
- [24] 周彩存, 徐妍, 苏春霞, 等. 在非小细胞肺癌中表达及其临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(8): 622-625.
- [25] 张萌, 刘巍, 等. 基因在食管癌中的研究进展[J]. 中国肿瘤杂志, 2009, 18(3): 218-221.
- [26] Tripsianes, K., Folkers, G.E., *et al.* (2007) Analysis of the XPA and ssDNA-Binding Surfaces on the Central Domain

- of Human ERCC1 Reveals Evidence for Sub Functionalization. *Nucleic Acids Research*, **35**, 5789-5798. <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkm503>
- [27] Zhou, W., Liu, G., Park, S., *et al.* (2005) Gene-Smoking Interaction Associations for the ERCC1 Polymorphisms in the Risk of Lung Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **14**, 491-496. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0612>
- [28] 邵取非, 王佩飞, 郑聪, 等. 胃癌中 PTEN, cyclinE 蛋白表达及临床意义[J]. 全科医学临床与教育, 2008, 6(6): 478-483.
- [29] 李志琴, 章静波. 细胞周期调控与肿瘤[J]. 癌症进展杂志, 2004, 2(1): 70-75.
- [30] Murray, A.W. and Mark, D. (2001) Can Sequencing Shed Light on Cell Cycling. *Nature*, **294**, 173-177. <http://dx.doi.org/10.1038/35057033>
- [31] 石玉宝, 李勇, 范立侨, 等. CyclinE 和 P27kip1 蛋白表达与胃癌临床生物学行为关系的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(20): 3087-3090.
- [32] Musman, J.G., Horn, H.F., Carroll, D.E., *et al.* (2000) Synergistic Induction of Centrosome Hyperamplification by Loss of p53 and Cyclin Overexpression. *Oncogene*, **19**, 1635-1646. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1203460>
- [33] Hatakeyama, S., Watanabe, M., Fujii, Y., *et al.* (2005) Targeted Destruction of c-Myc by Anengineered Ubiquitin Ligase Suppresses Cell Transformation and Tumor Formation. *Cancer Research*, **65**, 7874-7879.
- [34] Hemann, M.T., Brie, A., Teruya-Feldstein, J., *et al.* (2005) Evasion of the P53 Tumor Surveillance Network by Tumour-Derived MYC Mutants. *Nature*, **436**, 787-789. <http://dx.doi.org/10.1038/nature03845>
- [35] Shachaf, C.M. and Felsher, D.W. (2005) Tumor Dormancy and MYC Inactivation: Pushing Cancer to the Brink of Normalcy. *Cancer Research*, **65**, 4471-4474. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1172>
- [36] 陈迪生. Galectin-3 在胃癌及其转移淋巴结中表达与临床意义[J]. 广东医学, 2005, 26(1): 51-53.
- [37] 任慧梅, 李梅. P27 蛋白表达与胃癌发生及临床病理特征的关系[J]. 大连医科大学学报, 2006, 27(5): 25-26.
- [38] 刘言厚, 宫月华. 1992-2005 年辽宁庄河胃癌高发区 1003 例胃癌病理形态学特征年代变化趋势[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(2): 96-99.
- [39] Cullen, B.R. (2004) Transcription and Processing of Human MicroRNA Precursors. *Molecular Cell*, **16**, 861-865. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2004.12.002>
- [40] Hammond, S.M. (2006) MicroRNAs as Oncogenes. *Current Opinion in Genetics & Development*, **16**, 4-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2005.12.005>
- [41] Zhang, I., Huang, I., Yang, N., *et al.* (2006) MicroRNAs Exhibit High Frequency Genomic Alterations in Human Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 9136-9141. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0508889103>
- [42] Honeycutt, K.A., Chen, Z., Koster, M.I., *et al.* (2006) Deregulated Mini2 Chromosomal Maintenance Protein MCM7 Contributes to Oncogene Driven Tumorigenesis. *Oncogene*, **25**, 4027-4032. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1209435>
- [43] Ito, K., Liu, Q., Salto-Tellez, M., *et al.* (2006) RUNX3, a Novel Tumor Suppressor, Is Frequently Inactivated in Gastric Cancer by Protein Mislocalization. *Cancer Research*, **66**, 3345.
- [44] Fukamachi, H. (2006) Runx3 Controls Growth and Differentiation of Gastric Epithelial Cells in Mammals. *Development Growth and Differentiation*, **48**, 1-13. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-169X.2006.00832.x>
- [45] Gao, N., Chen, W.C. and Cen, J.N. (2008) Relationship between Runx3 Gene Expression and Its DNA Methylation in Gastric Cancer. *Chinese Journal of Oncology*, **30**, 361-364.
- [46] Ai, Z., Yin, L., Zhou, X., *et al.* (2006) Inhibition of Surviving Reduces Cell Proliferation and Induces Apoptosis in Human Endometrial Cancer. *Cancer*, **107**, 746-756. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22044>
- [47] Yonemura, Y., Endo, Y., Tabata, K., *et al.* (2005) Role of VEGF-C and VEGF-D in Lymphangiogenesis in Gastric Cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, **10**, 318-327. <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-005-0508-7>
- [48] Ishikawa, M., Kitayama, J., Kazama, S., *et al.* (2003) Expression of Vascular Endothelial Growth Factor C and D (VEGF-C and-D) Is an Important Risk Factor for Lymphatic Metastasis in Undifferentiated Early Gastric Carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **33**, 21-27. <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyg008>
- [49] Deng, J., Liang, H., Sun, D., *et al.* (2009) Vascular Endothelial Growth Factor-D Is Correlated with Hepatic Metastasis from Gastric Cancer after Radical Gastrectomy. *Surgery*, **146**, 896-905. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2009.04.025>
- [50] Ezoe, S., Matsumura, I., Nakata, S., *et al.* (2002) GATA-2/Estrogen Receptor Chimera Regulates Cytokine-Dependent Growth of Hematopoietic Cells through Accumulation of p21<sup>WAF1</sup> and p27<sup>kip1</sup> Proteins. *Blood*, **100**, 3512-3513. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-04-1177>
- [51] Carrano, A.C. and Pangano, M. (2001) Role of the F-Box Protein Skp2 in Adhesion Dependent Cell Cycle Progression.

- 
- Cell Biology*, **153**, 1351-1390. <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.153.7.1381>
- [52] Kim, S.Y., Herbst, A., Tworkowski, K.A., *et al.* (2003) Skp2 Regulates Myc Protein Stability and Activity. *Molecular Cell*, **11**, 1177-1188. [http://dx.doi.org/10.1016/S1097-2765\(03\)00173-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1097-2765(03)00173-4)
- [53] Gou, Y., Shi, Y., Zhang, Y., Nie, Y., Wang, J., Song, J., Jin, H., He, L., Gao, L., Qiao, L., Wu, K. and Fan, D. (2010) Ribosomal Protein L6 Promotes Growth and Cell Cycle Progression through Upregulating Cyclin E in Gastric Cancer Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **393**, 788-793. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.083>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [acrpo@hanspub.org](mailto:acrpo@hanspub.org)