

# 胃癌相关抑癌基因在肝转移中的研究现状及进展

侯茂林<sup>1</sup>, 张秋杰<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁市第一人民医院, 山东 济宁

收稿日期: 2022年7月3日; 录用日期: 2022年8月1日; 发布日期: 2022年8月8日

## 摘要

胃癌相关抑癌基因在肝转移的发生发展过程中起到重要作用, 本文简介了主要的相关抑癌基因及研究现状, 对胃癌肝转移的研究和治疗具有重要意义。

## 关键词

胃癌, 肝转移, 抑癌基因, 分子机制

# Current Situation and Progress of Tumor-Suppressor Gene Related to Gastric Cancer in Liver Metastasis

Maolin Hou<sup>1</sup>, Qiujie Zhang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Medicine, Jining Medical College, Jining Shandong

<sup>2</sup>The First People's Hospital of Jining, Jining Shandong

Received: Jul. 3<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Aug. 1<sup>st</sup>, 2022; published: Aug. 8<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Gastric cancer related tumor suppressor genes play an important role in the development of liver metastasis. This article introduces the main related tumor suppressor genes and the current research situation.

\*通讯作者。

## Keywords

Cancer of the Stomach, Hepatic Metastasis, Cancer Suppressor Genes, Molecular Mechanisms

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 引言

胃癌严重威胁着人类的健康, 为全球五大癌症之一, 根据世界卫生组织(world health organization, WHO)的统计报告, 2020 年全球胃癌新发病约 109 万例, 中国是世界上胃癌发病率最高的国家, 我国胃癌患者约占全球的 45% [1]。胃癌的发生、发展是众多原癌基因的过度活化和许多抑癌基因的失活引起的, 是多种遗传改变积累所致[2]。肝脏作为胃癌远处转移最常见靶器官, 发生肝转移的胃癌患者五年生存率仅 10%左右[3]。目前, 研究胃癌相关基因在肝转移中的作用是克服胃癌问题的关键。国内外专家在胃癌相关抑癌基因研究方面取得了一些成果, 该文就胃癌相关抑癌基因在肝转移中的研究进展作一概述。

### 1.1. P53 基因多态性与胃癌发生肝转移的关系

P53 基因于 1979 年首次被发现, 参与多种细胞事件的控制, 如细胞周期调节、细胞衰老、细胞凋亡、血管生成等等。野生型 P53 是位于细胞核内的一种磷酸化蛋白, 正常细胞内表达水平较低, 受到破坏会转化成突变型 P53, 导致突变型 P53 蛋白水平升高。P53 诱导的基因表达可能在 G1 期或 G2 期诱导细胞生长停止, 在下一个周期可以修复损伤 DNA 而抑制肿瘤细胞的发生和发展, 所以 P53 基因的频繁突变导致含有 P53 缺陷的肿瘤细胞在修复 DNA 损伤和破坏细胞周期检查点方面存在异常, 导致基因组不稳定和细胞转化。

P53 突变的模式在胃癌中显示出复杂性, Ranzani 等[4]应用免疫组织化学研究 P53 蛋白积累发现在胃癌早期阶段肠道亚型较多见(41%, n = 130), 弥漫性亚型中极少(4%), 但在进展期显示弥散亚型突变频率显著增加(33%)。在全基因组测序结果显示, 原发性胃癌可分为 4 个分子亚型, 即染色体不稳定型、微卫星不稳定、基因组稳定型和爱泼斯坦 - 巴尔(EBV)病毒阳性型, 其中染色体不稳定型胃癌 P53 突变表达高达 71%, 但此研究未发现有关肝转移的资料, 猜测染色体不稳定型胃癌可能引起肝转移[5]。Ikari [6] 等研究结果显示胃癌发生肝转移的患者相较于无肝转移的患者, P53 突变率在转移组中(86.5%)是非转移组(40.5%)的两倍以上, 甚至远高于胃癌的突变频率(47.4%, 136/287), 表明 TP53 突变可能不是胃癌发生的必要条件, 而是在胃癌转移性肿瘤的发展和生长中发挥作用, 具有 P53 突变的胃癌患者倾向于发展出更具侵袭性的肿瘤。同样, 在转移组中观察到了 LRP1B、PIK3CA、ADAMTS20 这些在原发性胃癌中常见的突变基因在始终与 P53 突变并存, 而在非转移组中并没有这一现象, 猜测这些突变可能与突变型 P53 一起促进胃癌的肝转移。

医学界已公认 P53 基因对肿瘤血管的形成产生影响, 野生型 P53 对血管为负调节, 野生型 P53 通过特异性诱导产生血小板反应素-1 (TSP-1)、抑制环氧合酶-2 (COX-2)等的合成来控制血管生成, 与 Cyclin E、HIF1A 之间的关系也获得了类似的结果, 由此可见 P53 在多个水平上影响血管生成, 从而抑制胃癌的侵袭转移。相关研究报道, 两种诱导突变的 P53 再激活化合物 COTI-2 和 APR-246 已进入临床试验阶段, 可促进突变型 P53 的重折叠、修复野生型 P53 的功能, 目前正在对多种恶性肿瘤进行治疗临床试验, 这对基因治疗方向研究提供了重要参考价值, 可能会开启癌症治疗的新时代[7]。

## 1.2. P21 基因多态性与胃癌发生肝转移的关系

P21 是发现的第一个 CDKI 基因, 也是 P53 基因最主要的下游基因之一, P21 基因定位于人 6p21.2, 其产物 P21 蛋白是由 164 个氨基酸所组成的, 在基因上游 2.4 kb 处存在 P53 蛋白特异性结合位点, 当细胞遭受破坏抑制时, 野生型 P53 蛋白作用于 P21 基因, 使其迅速表达且调控作用。P21 是为迄今所知的具有最广泛激酶抑制活性的细胞周期抑制蛋白, 但在生物体内高度保守, 很少发生突变。P21 可以与多种 cdcyclin-CDK 复合物结合, 如 cyclinD1-CDK4、cyclinE-CDK2 和 cyclinA-CDK 结合后抑制其活性, 阻止 Rb 蛋白发生磷酸化, 进而停滞在 G1 期, 抑制 DNA 复制, 使损伤的细胞有充足的修复时间。P21 在癌细胞中的主要变化是表达量的变化, 可以通过 p53 依赖或非 p53 依赖的途径参与细胞周期调控以及 DNA 损伤修复等功能调控。

国内外研究表明 P21 的失活与进展期胃癌的浸润深度、淋巴结和血道转移关系密切, O-gawa 等[8]研究 172 例接受治疗性手术患者的术后结果, 原发性胃癌 P21 阴性患者与 P21 阳性患者的淋巴结转移(79.8% VS 34.2%,  $P < 0.00001$ ), 肝转移(88.2% VS 57.4%,  $P < 0.05$ )及腹膜扩散(88.6% VS 50.8,  $P < 0.001$ )更常见, P21 阴性肿瘤患者的生存率明显低于 P21 阳性肿瘤患者(87.8% VS 45.7%,  $P < 0.0001$ )。多重变异分析显示[9]检测 P53 阴性进展期胃癌患者中 P21 表达与术后生存相关, P21 阴性、弱阳性和强阳性肿瘤患者的 5 年生存率分别为 20.1%、36.6%和 59.8%, 具有统计学意义, 而 P53 阳性进展期胃癌患者中, P21 弱阳性和强阳性患者 5 年生存率为 55.8%和 43.8%, 无论 P21 表达如何 P53 阳性晚期胃癌患者的预后均无差异, 以上数据我们可以看出 P21 的表达将有助于估测预后。

运用 saRNA 是靶向基因启动子区域, 引发染色质构象的改变或者改变组蛋白及 DNA 甲基化修饰水平, 从而引发转录激活作用, 将 P21saRNA (dsP21-322)转染到细胞系上可显著诱导 P21 在 mRNA 和蛋白水平上表达, 对 P21 的靶向激活作为治疗治疗肝癌[10]、前列腺癌[11]的新疗法进行了探索。

## 1.3. P16INK4A 基因多态性与胃癌发生肝转移的关系

P16INK4A 位于染色体 9p21, 作为细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制基因, 调节细胞周期, CDK 与 cyclinD 结合会形成 cyclinD/CDK4 蛋白复合物, 该复合物磷酸化 PRb 蛋白, 即视网膜母细胞瘤(Rb)抑制基因的产物, 导致细胞周期从 G1 期进入 S 期, 而 P16 蛋白直接与 CDK4/6 分子结合, 竞争性抑制 CDK 与 cyclinD 的结合, 保持 Rb 蛋白的去磷酸化状态, 细胞从而在 G0/1 期停滞。如果 P16INK4A 发生因纯合性缺失、杂合性缺失、点突变以及启动子甲基化等造成失活, 可使 G1 期未充分发育的细胞提前进入到 S 期, 过度增殖导致肿瘤发展。在胃癌中, P16 基因的失活模式主要缺失或启动子高甲基化来实现。

转移性定植通过诱导促纤维化因子引发肝纤维化, 反过来纤维化的肝脏为转移性肿瘤细胞的植入和增殖形成了有利的微环境, 活化的肝星状细胞和组织在肝纤维化中起重要协同作用, 激活衰老的 HSCs 可以减少胶原纤维的沉积, 促进胶原纤维的降解, 增强免疫监视, 从而减轻肝纤维化。基因是细胞衰老的关键效应物, 研究发现细胞衰老与 P16INK4A-Rb 和 P14ARF-p53 这 2 条途径有关, Rb 和 P53 是衰老信号通路网络中的 2 个重要的控制点。Janzen 等[12]发现 P16INK4A 的表达在老年小鼠中的造血干细胞中显示了其诱导衰老和抗增生和自我更新能力。Guo 等[13]发现 IL-10 在体外通过上调 P53 和 P21 在诱导活化的原代大鼠肝星状细胞衰老中和减轻肝纤维化起到关键作用, 所以, 增加 P16、P21 及 P53 蛋白的表达, 促进诱导衰老有助于减少过的成纤维细胞增殖并抑制肝肿瘤。

## 1.4. RECK 基因多态性与胃癌发生肝转移的关系

胃癌细胞分泌多种基质金属蛋白酶(MMPs), 降解多种细胞外基质(ECM), 破坏正常细胞组织学屏障, 从而向邻近组织侵袭和远处转移, 通过下调 MMPs 表达可以理论上抗胃癌生长及转移。RECK 基因定位

于 9p13-9p12, 在肿瘤的发生发展中起到抑制作用。国外的 Clark [14]等研究发现 RECK 蛋白可以抑制 MMPs 的活性, 下降到 ECM 不能重塑的程度, 现有的血管产生的新毛细血管和新管腔也受到抑制作用。Dashek 等[15]研究表明诱导或维持 RECK 表达会抑制促炎性角质形成蛋白和表皮生长因子受体(EGFR)信号传导可以减轻肝纤维化, 肝纤维化形成的主要原因之一是细胞外基质(ECM)合成与降解失衡, 导致 ECM 在肝脏中过度沉积, RECK 会抑制基质金属蛋白酶类(MMPs)的失活, 促进 ECM 的降解, 抑制肝纤维化进而抑制肝转移的发生。Song 等[16]的实验结果中, RECK 是影响胃癌远处转移及侵袭能力的独立因素, 同样 OhtaS 等的[17]体内实验表明, RECK 基因转染肿瘤细胞后, 显著的抑制其转移侵袭程度, 猜测 RECK 表达水平较高, 往往预示着较好的预后。所以通过提高 RECK 的表达水平来治疗癌症是一种可行的方法, RECK 诱导剂 DSK638 上调内源性 myc 抑制剂 MXI1 和 RECK 基因表达, 在小鼠异种移植模型中抑制肿瘤血管生成、侵袭和远处转移[18], 来自山茱萸的三环化合物 Harmine 处理过的非小细胞肺癌细胞中, RECK 表达及其下游信号级联被显著激活[19], 所以重新激活下调的 RECK 的药物可能具有临床价值。

### 1.5. PTEN 基因多态性与胃癌发生肝转移的关系

PTEN 基因具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶双重特性磷酸酶活性, 在这两种活性中, 脂质磷酸酶使 PIP3 去磷酸化, 从而抑制 PI3K 的活性, 阻止 Akt 转位和构象改变, 从而阻滞癌细胞周期且拮抗癌细胞存活、增殖和侵袭, 脂质磷酸酶功能丧失导致的 PI3K/AKT 过度活化是 PTEN 缺陷型癌症中最重要的致癌驱动力。蛋白磷酸酶活性被认为在调节细胞黏附、细胞迁移、血管生成和肿瘤转移中发挥重要作用。近年的研究发现, 处于正常静息状态的细胞, PTEN 大多表达在细胞核中, 而在肿瘤组织中 PTEN 则是一种质表达主导的状态, 细胞质 PTEN 通过拮抗 PI3K/Akt 信号转导抑制肿瘤, 而核 PTEN 维持染色体完整性和着丝粒稳定性, PTEN 在细胞内位置表达错误定位可能导致细胞恶性生长[20]。

PI3K/AKT 信号的过度激活与包括胃癌在内的多种癌症的发生和转移有关, 过度激活的 PI3K/AKT/mTOR 信号可以促进肿瘤细胞 EMT(上皮细胞-间充质转化), 降低 E-钙黏蛋白(E-Cadherin)的表达且上调血管内皮生长因子。受到抑制的 PTEN 编码蛋白通过 FAK/P130 信号途径引起 FAK 磷酸化下降, 细胞间黏附能力减弱, 导致 MMPs、VEGF 表达增加。在胃癌肝转移灶中, E-cadherin 的表达也较原发灶低, E-cadherin 也是 EMT 最主要特征之一, 促进多种癌症的转移[21]。上调的 VEGF 可作用于血管内皮细胞, 通过 IL-1 $\alpha$  等炎症因子刺激血管内皮细胞的增殖和血管生成过程, 促进胃癌肝转移[22]。Zheng H 等[23]免疫组化研究检测显示发生肝转移胃癌患者中, 73% 患者的 PTEN 基因缺失表达, 且 Zhang LL 等[24]构建的胃癌裸鼠模型中观察到, PTEN 过表达诱导原发肿瘤更小, 腹膜转移结节更少, 肝脏转移的频率更低, 这些数据为 PTEN 基因在胃癌肝转移中提供了强有力的证据。

### 1.6. Syk 基因多态性与胃癌发生肝转移的关系

Syk 基因位于人类染色体 9q22 上, 编码的 Syk 是具有抑癌作用的非受体酪氨酸激酶(PTKs), Syk 在胃癌中失活的主要原因是 Syk 基因启动子的甲基化。人表皮生长因子受体 2 (HER2)已在许多肿瘤中被证实能够调节细胞增殖、侵袭和凋亡, 促进肿瘤的形成和转移, 胃癌细胞中 HER2 过表达会促进胃癌细胞发生肝转移, 进一步研究发现 Syk 与 Her-2 是一对功能相反的抑癌/癌基因, 其一 Syk 可以抑制 Her-2 过表达引起的血管内皮细胞的收缩, 增强血管屏障的通透性, 阻止肿瘤的转移[25], 其二在血管生成方面 Syk 与 Her-2 起相反作用, 胃癌组织内 Syk 表达量与肿瘤的微血管密度之间为负相关[26]。

但是, Syk 在促纤维化的相关疾病中起致病作用, 在 Qu 等[27]小鼠模型研究中, Syk 的活化可促进肝星状细胞细胞外基质的生成, 造成其过度沉积, 促进肝纤维化, Syk 拮抗剂(GS-9973)通过抑制肝星状细胞活化有效地抑制肝纤维化, 所以 Syk 在胃癌肝转移发挥的作用尚存有争议, 有待更多的研究来证实。

### 1.7. KAI1 基因多态性与胃癌发生肝转移的关系

KAI1 基因又称 CD82, 首次由 Dong 等在前列腺癌中发现, 定位于人染色体 11p11.2 上的肿瘤转移抑制基因, 并编码四跨膜蛋白家族(TM4SF)的跨膜糖蛋白, 可通过调控  $\beta$ -连环蛋白所介导的信号转导途径, 使 E-钙黏蛋白/ $\beta$ -连环蛋白之间的细胞黏附功能保持稳定或增强。此外, KAI1 还可以抑制  $\beta$ -连环蛋白介导的 EMT 过程, 从而阻止肿瘤血管生成和淋巴管生成。当 KAI1 被引入转移性癌细胞时, 它能够抑制它们的转移能力, 但对原发肿瘤没有抑制作用。Lombardi DP 等[28]在 12 名患有 IV 期转移性结直肠患者的子集中观察到 KAI1 蛋白表达量从正常的相邻结肠黏膜到原发性肿瘤到肝转移灶呈进行性下调。Guo J 等[29]的研究数据显示, KAI1 表达降低与淋巴结转移、TNM 分期、患者存活时间、浸润深度和胃癌分化程度显著相关。Guan-Zhen 等[30]通过免疫组织化学检测发现, KAI1 基因在胃癌肝转移瘤中的表达明显低于原发灶中的表达。Zheng H 等[31]通过胃癌肝转移组织芯片发现 KAI1 基因表达与肝转移呈显著负相关, 推测 KAI1 表达下调的胃癌具有转移至肝脏的能力。因此, KAI1 基因的表达与胃癌肝转移存在密切关联, 可为胃癌肝转移检测的提供参考指标。KAI1 基因去甲基化造成 KAI1 基因的表达水平减低, 使用去甲基化药物 5-Aza-CdR 可以使 KAI1 基因的表达水平显著上调, 已有在胃癌细胞株[32]、肺癌细胞株[33]、肝癌细胞株[34]使用了 5-Aza-CdR 后, KAI1mRNA 的表达水平得到了明显提高, 抑制了这些细胞株的体外增殖能力, KAI1 基因重新发挥抑癌作用。

### 1.8. Kiss-1 基因多态性与胃癌发生肝转移的关系

Kiss-1 基因是近年来发现的新抑癌基因, 定位于 1q32~q41, 具有 Src 癌蛋白的同源 3 号区(SH-3), Kiss-1 蛋白有与 SH-3 结合的位点, 进而抑制带有 SH-3 的各种因子参与转移级联反应, 抑制肿瘤的形成; Kiss-1 蛋白也能通过 IP3 信号通路, 活化 PLC 激酶, 抑制肿瘤细胞增殖, 诱导其分化和凋亡; 此外, Kiss-1 基因可能通过 ERK1/2 MAPKinase 途径和 PI3K-Akt 通路抑制胃癌侵袭转; Kiss-1 基因通过抑制 MMP9 表达, 细胞外基质的降解减弱, 也可以通过抑制转录因子 Spl 介导的 VEGF 表达, 影响胃癌细胞血管生成; Kiss-1 还可通过上调连环素表达, 抑制上皮间质转化(EMT), 提高肿瘤细胞之间粘附力, 避免肿瘤细胞脱离原发灶而分离, 对抑制胃癌细胞的侵袭及转移具有积极作用, 而 Kiss-1 基因编码蛋白也可通过旁分泌方式与间质细胞协同作用, 诱导肿瘤休眠, 对抗肿瘤转移有重要影响。

胡潇滨[35]的研究结果显示提示胃癌的 Kiss-1 表达与胃腺癌的淋巴结转移、远处转移和 TNM 分期有关。Dhar DK 等[36]研究了 40 个胃癌组织原位杂交的 Kiss 表达, 发现 Kiss-1 低的胃癌有频繁的静脉侵犯、远处转移和肿瘤复发。Guan-Zhen [30]等研究报道, Kiss-1 蛋白在肝转移和(或)淋巴结转移组织中的阳性表达率低于原发胃癌组织。在 TCGA 数据库中, 分析 354 例胃癌患者的 Kiss-1 表达水平与胃癌临床病理因素及患者预后的相关性, 发现 Kiss-1 表达水平越低, 患者发生远隔脏器转移越快, 5 年生存率越低, 这提示 Kiss-1 基因与胃癌脏器远隔转移与预后相关。以上研究结果进一步印证检测 Kiss-1 蛋白表达情况在转移灶中的表达降低特别是在肝转移灶中, 这对临床治疗方案的选择、判断病人预后具有一定价值。

Kisspeptins 是 Kiss-1 的产物, 是从人胎盘中分离出对孤儿 G 蛋白偶联受体, 基本均有分泌功能, 国内外学者尝试着将 KPs 作为选择替代治疗, Beck 的研究结果显示, Kiss-1 基因表达受到抑制在发生远处转移的肿瘤患者体内, 通过 KPs 的使用能够使 Kiss-1 重新表达, 阻碍肿瘤细胞转移到各个组织[37]。Tanaka A 等[38]把 Kisspeptins 激动剂类似物的持续皮下给药于健康男性, 导致血浆睾酮快速和显著降低表明它们作为抗雄激素依赖性前列腺癌药物的治疗潜力。

### 1.9. nm23 基因多态性与胃癌发生肝转移的关系

1988 年 STEEG 应用差异杂交法从鼠黑色素瘤细胞系中筛选出 nm23, 定位于染色体 17q21.3-22, 这

一定位点被认为与 P53 基因位点十分接近, 肿瘤细胞易在此处形成基因定位和等位基因杂合性丢失, 编码的产物核苷二磷酸激酶(NDPK)在微管的聚合/解聚和 G 蛋白介导的信号传导起重要作用, 所以 nm23 蛋白的改变, 一方面可以使微管聚合异常, 从而导致癌细胞染色体非整数倍的形成, 促进肿瘤的发展;另一方面, 可以通过影响细胞骨架而引起细胞运动, 参与浸润、转移过程。nm23 基因家族研究较多, 目前已知 H1~H10 等 10 个基因, 其中在肿瘤转移中发挥重要作用的是 nm23-H1。姚乐等[39]研究发现, 胃癌中 nm23-H1 蛋白的表达与胃癌的浸润程度、淋巴结转移及病理分化程度呈负相关。季斌斌[40]的研究结果显示肝转移的胃癌阳性表达率显低于无转移组胃癌, 说明 nm23 蛋白表达与胃癌的肝转移呈负相关。Nesi 等[41]研究认为胃癌的五年生存率与其 nm23-H1 基因的表达存在显著的密切关联, 可作为判断胃癌患者转移与预后的一个重要指标。而且过表达 nm23-H1 可增加铂类药物与 DNA 链内交联形成, 降低线粒体对铂类药物-DNA 复合物的清除率, 改变线粒体通透性, 从而增加损伤, 引起细胞凋亡加强。国内王桂美等[42]的结果表明, nm23-H1 表达状态关系到铂类药物应用在晚期胃癌患者的预后评估。

如已报道两种 NM23-H1 的基因治疗法, 腺病毒(AAV)转染 AAV-NM23-H1 的卵巢腺癌细胞系构建小鼠原位移植瘤模型, 结果显示小鼠肝转移数量减少 60%, 存活时间大大延长[43]。NM23-H1 的蛋白治疗方式通过递送细胞渗透性 NM23-H1 蛋白(CP-NM23)作为抗转移药物[44], 还有用醋酸甲羟孕酮(MPA)激活糖皮质激素受体促进 NM23-H1 过表达均成功地不同程度地增加 Nm23-H1 表达和抑制癌症转移[45]。最近提出一新的策略, 小分子 NMac1 可以和 Nm23-H1 结合并稳定六聚体, 从而导致 NDPK 活性的上调, 作为 NDPK-A 的激活剂[46], 所以深入揭示 NM23-H1 蛋白在肿瘤细胞的表达调控机制和蛋白降解机制能够为筛选新的药物靶点提供有效的理论支持。

### 1.10. GRIM-19 基因多态性与胃癌发生肝转移的关系

干扰素- $\alpha$  诱导的细胞死亡调节因子(GRIM-19)是应用反基因敲除分离发现的一个新的细胞凋亡相关基因, 位于人染色体 19p13.2。发生磷酸化的 STAT3 可以通过 JAK-STAT 信号传导通路, 激活癌基因、细胞周期调节蛋白及抗凋亡蛋白的表达, 促进肿瘤的发生, 而 GRIM-19 能特异性地与 STAT3 结合, 抑制 STAT3 活化。研究报道基因突变或启动子高甲基化可能与 GRIM-19 的失活有关。TCGA 数据库显示 GRIM-19 的表达下调与胃癌患者 OS、PFS、FPS、PPS 和 DFS 生存率降低呈正相关。Huang Y [47] 统计结果显示 GRIM-19 阳性患者的 5 年 OS 为 70%, 但 GRIM-19 阴性患者仅为 30%, 这些数据表明 GRIM-19 是胃癌恶性进展的潜在预后生物标志物。在 Huang Y 等[48]早期研究中发现, 过表达 GRIM-19 的胃癌细胞系 SGC-7901 中 MMP-9、MMP-2 和 VEGF 表达下调, 其粘附及迁移侵袭能力明显抑制, 肝转移减少, 说明 GRIM-19 表达与细胞迁移侵袭能力的调控有关。王欣[49]之后又构建了相应的裸鼠尾静脉转移模型探究 GRIM-19 缺失对胃癌细胞在体内向远隔器官侵袭能力, 同样提示 GRIM-19 缺失在体内促进胃癌细胞的远处转移能力。Xu Y [50]等研究构建抑制基因 GRIM-19 和乙醇胺官能化聚(缩水甘油基甲基丙烯酸酯)的纳米复合物在治疗血管丰富的神经母细胞瘤小鼠模型中, 不仅降低 Cyclin D1、BCL-2 和 MMPs 2 和 MMPs 9 的表达水平, 抑制细胞增殖、迁移, 而且显著抑制了局部并发症如瘤内出血, 全身并发症如贫血、肺栓塞, 显示出了高特异性和有限的副作用, 具有减少化疗引起炎症等并发症方面的潜力, 为临床癌症治疗提供新的策略。

## 2. 总结和展望

肝脏是胃癌血行转移最常见的靶器官, 由于胃癌的异质性强, 病情进展快, 胃癌肝转移患者预后极差, 所以胃癌肝转移一直是胃癌治疗的棘手问题。还有很多分子和基因与胃癌肝转移的发病密切相关, OPN、PRLs、ERBB3、CCNE1、BUBR1、PIK3CA、KIT 等可能与胃癌肝转移呈正相关。基因治疗是一

种有吸引力的癌症治疗方法, 因为它高特异性和有限的副作用, 当前有关胃癌相关基因研究仍然是未来一段时期国内外专家们关注焦点, 基因的靶向治疗应用逐渐增多, 癌基因、抑癌基因对胃癌靶向治疗具有重要影响, 相信不久的将来, 我们会解开胃癌相关基因之谜, 从而为我们克服胃癌这一世界性问题提供利器。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Razzak, M. (2014) Genetics: New Molecular Classification of Gastric Adenocarcinoma Proposed by the Cancer Genome Atlas. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **11**, 499. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.138>
- [3] Xiao, Y., Zhang, B. and Wu, Y. (2019) Prognostic Analysis and Liver Metastases Relevant Factors after Gastric and Hepatic Surgical Treatment in Gastric Cancer Patients with Metachronous Liver Metastases: A Population-Based Study. *Irish Journal of Medical Science*, **188**, 415-422. <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1864-4>
- [4] Ranzani, G.N., Luinetti, O., Padovan, L.S., Calistri, D., Renault, B., Burrel, M., Amadori, D., Fiocca, R. and Solcia, E. (1995) p53 Gene Mutations and Protein Nuclear Accumulation Are Early Events in Intestinal Type Gastric Cancer but Late Events in Diffuse Type. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **4**, 223-231.
- [5] Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma. *Nature*, **513**, 202-209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
- [6] Ikari, N., Serizawa, A., Mitani, S., Yamamoto, M. and Furukawa, T. (2019) Near-Comprehensive Resequencing of Cancer-Associated Genes in Surgically Resected Metastatic Liver Tumors of Gastric Cancer. *The American Journal of Pathology*, **189**, 784-796. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.12.015>
- [7] Duffy, M.J., Synnott, N.C., O'Grady, S. and Crown, J. (2022) Targeting p53 for the Treatment of Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **79**, 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.07.005>
- [8] Ogawa, M., Maeda, K., Onoda, N., Chung, Y.S. and Sowa, M. (1997) Loss of p21<sup>WAF1/CIP1</sup> Expression Correlates with Disease Progression in Gastric Carcinoma. *British Journal of Cancer*, **75**, 1617-1620. <https://doi.org/10.1038/bjc.1997.276>
- [9] Che, X., Hokita, S., Natsugoe, S., Tanabe, G., Baba, M., Takao, S., Kuroshima, K. and Aikou, T. (2000) p21 Expression Is a Prognostic Factor in Patients with p53-Negative Gastric Cancer. *Cancer Letters*, **148**, 181-188. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(99\)00335-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(99)00335-3)
- [10] Kosaka, M., Kang, M.R., Yang, G. and Li, L.C. (2012) Targeted p21<sup>WAF1/CIP1</sup> Activation by RNAi Inhibits Hepatocellular Carcinoma Cells. *Nucleic Acid Therapeutics*, **22**, 335-343. <https://doi.org/10.1089/nat.2012.0354>
- [11] 王勇, 郭永连, 陈琳, 李国灏, 应诚诚, 程薇. dsP21-625 通过激活 P21 基因表达抑制前列腺癌细胞的增殖[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(1): 35-39.
- [12] Janzen, V., Forkert, R., Fleming, H.E., Saito, Y., Waring, M.T., Dombkowski, D.M., Cheng, T., DePinho, R.A., Sharpless, N.E. and Scadden, D.T. (2006) Stem-Cell Ageing Modified by the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p16<sup>INK4a</sup>. *Nature*, **443**, 421-426. <https://doi.org/10.1038/nature05159>
- [13] Guo, Q., Chen, M., Chen, Q., Xiao, G., Chen, Z., Wang, X. and Huang, Y. (2021) Silencing p53 Inhibits Interleukin 10-Induced Activated Hepatic Stellate Cell Senescence and Fibrotic Degradation *in Vivo*. *Experimental Biology and Medicine*, **246**, 447-458. <https://doi.org/10.1177/1535370220960391>
- [14] Clark, J.C., Thomas, D.M., Choong, P.F. and Dass, C.R. (2007) RECK—A Newly Discovered Inhibitor of Metastasis with Prognostic Significance in Multiple Forms of Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, **26**, Article No. 675. <https://doi.org/10.1007/s10555-007-9093-8>
- [15] Dashek, R.J., Diaz, C.J., Chandrasekar, B. and Rector, R.S. (2022) A Mechanistic Role for RECK in the Regulation of Hepatocellular Inflammation. *The FASEB Journal*, **36**, R4647.
- [16] Song, S.Y., Son, H.J., Nam, E., Rhee, J.C. and Park, C. (2006) Expression of Reversion-Inducing cysteine-Rich Protein with Kazal Motifs (RECK) as a Prognostic Indicator in Gastric Cancer. *European Journal of Cancer*, **42**, 101-108. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.09.016>
- [17] Ohta, S., Lai, E.W., Morris, J.C., Pang, A.L., Watanabe, M., Yazawa, H., Zhang, R., Green, J.E., Chan, W.Y., Sirajuddin, P., Taniguchi, S., Powers, J.F., Tischler, A.S. and Pacak, K. (2008) Metastasis-Associated Gene Expression Profile of Liver and Subcutaneous Lesions Derived from Mouse Pheochromocytoma Cells. *Molecular Carcinogenesis*, **47**, 245-251. <https://doi.org/10.1002/mc.20388>

- [18] Yoshida, Y., Yuki, K., Dan, S., Yamazaki, K. and Noda, M. (2022) Suppression of Tumor Metastasis by a RECK-Activating Small Molecule. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 2319. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06288-3>
- [19] Shen, J., Wang, B., Zhang, T., Zhu, N., Wang, Z., Jin, J., He, Y. and Hu, M. (2018) Suppression of Non-Small Cell Lung Cancer Growth and Metastasis by a Novel Small Molecular Activator of RECK. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **45**, 1807-1817. <https://doi.org/10.1159/000487872>
- [20] Gong, L., Govan, J.M., Evans, E.B., Dai, H., Wang, E., Lee, S.W., Lin, H.K., Lazar, A.J., Mills, G.B. and Lin, S.Y. (2015) Nuclear PTEN Tumor-Suppressor Functions through Maintaining Heterochromatin Structure. *Cell Cycle*, **14**, 2323-2332. <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1044174>
- [21] Breier, G., Grosser, M. and Rezaei, M. (2014) Endothelial Cadherins in Cancer. *Cell and Tissue Research*, **355**, 523-527. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-1851-7>
- [22] Hacker, U.T., Escalona-Espinosa, L., Consalvo, N., Goede, V., Schiffmann, L., Scherer, S.J., et al. (2016) Evaluation of Angiopoietin-2 as a Biomarker in Gastric Cancer: Results from the Randomised Phase III AVAGAST Trial. *British Journal of Cancer*, **114**, 855-862. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.30>
- [23] Zheng, H., Takahashi, H., Murai, Y., Cui, Z., Nomoto, K., Tsuneyama, K. and Takano, Y. (2007) Low Expression of FHIT and PTEN Correlates with Malignancy of Gastric Carcinomas: Tissue-Array Findings. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, **15**, 432-440. <https://doi.org/10.1097/01.pai.0000213127.96590.2d>
- [24] Zhang, L.L., Liu, J., Lei, S., Zhang, J., Zhou, W. and Yu, H.G. (2014) PTEN Inhibits the Invasion and Metastasis of Gastric Cancer via Downregulation of FAK Expression. *Cell Signal*, **26**, 1011-1020.
- [25] Carter, W.B., Niu, G., Ward, M.D., Small, G., Hahn, J.E. and Muffly, B.J. (2007) Mechanisms of HER2-Induced Endothelial Cell Retraction. *Annals of Surgical Oncology*, **14**, 2971-2978. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9442-4>
- [26] 洪华章, 周凯, 傅平, 黄琪, 王俊, 袁喜红, 等. 抑癌基因脾酪氨酸激酶和人类 Runt 相关转录因子 3 基因启动子甲基化与胃癌术后复发转移的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2014(5): 341-345.
- [27] Qu, C., Zheng, D., Li, S., Liu, Y., Lidofsky, A., Holmes, J.A., et al. (2018) Tyrosine Kinase SYK Is a Potential Therapeutic Target for Liver Fibrosis. *Hepatology*, **68**, 1125-1139. <https://doi.org/10.1002/hep.29881>
- [28] Lombardi, D.P., Geradts, J., Foley, J.F., Chiao, C., Lamb, P.W. and Barrett, J.C. (1999) Loss of KAI1 Expression in Progression of Colorectal Cancer. *Cancer Research*, **59**, 5724-5731.
- [29] Guo, J., Fan, K.X., Xie, L.I., Xiao, J.J., Chen, K., Hui, L.N. and Xu, Z.F. (2015) Effect and Prognostic Significance of the KAI1 Gene in Human Gastric Carcinoma. *Oncology Letters*, **10**, 2035-2042. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3604>
- [30] Yu, G., Chen, Y., Ni, C., Wang, G., Qian, J. and Wang, J. (2007) Reduced Protein Expression of Metastasis-Related Genes (nm23, KISS1, KAI1 and p53) in Lymph Node and Liver Metastases of Gastric Cancer. *International Journal of Experimental Pathology*, **88**, 175-183. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2006.00510.x>
- [31] Zheng, H., Tsuneyama, K., Cheng, C., Takahashi, H., Cui, Z., Nomoto, K., Murai, Y. and Takano, Y. (2007) Expression of KAI1 and Tenascin, and Microvessel Density Are Closely Correlated with Liver Metastasis of Gastrointestinal Adenocarcinoma. *Journal of Clinical Pathology*, **60**, 50-56. <https://doi.org/10.1136/jcp.2006.036699>
- [32] 徐广敏, 龙艳丽. 去甲基化药物对胃癌细胞中 KAI1 基因表达水平影响初探[J]. 广东医学, 2017, 38(19): 2931-2933. <https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdyx.2017.19.003>
- [33] 赵颖, 朱大兴, 陈晓禾, 朱文, 尤嘉琮, 李洋, 等. KAI1 基因在人肺癌细胞株中的表达水平及调控机制的研究[C]//中国抗癌协会肺癌专业委员会. 第13届全国肺癌学术大会论文汇编. 长春: 中国抗癌协会, 2013: 382-384.
- [34] 张捷, 陈晓华. KAI1 在原发性肝癌组织中的表达水平及调控机制的初探[J]. 中国实验诊断学, 2003, 7(3): 234-237.
- [35] 胡潇滨. Kiss-1 基因抑制胃癌脏器转移的机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [36] Dhar, D.K., Naora, H., Kubota, H., Maruyama, R., Yoshimura, H., Tonomoto, Y., Tachibana, M., Ono, T., Otani, H. and Nagasue, N. (2004) Downregulation of KiSS-1 Expression Is Responsible for Tumor Invasion and Worse Prognosis in Gastric Carcinoma. *International Journal of Cancer*, **111**, 868-872. <https://doi.org/10.1002/ijc.20357>
- [37] Beck, B.H. and Welch, D.R. (2010) The KISS1 Metastasis Suppressor: A Good Night Kiss for Disseminated Cancer Cells. *European Journal of Cancer*, **46**, 1283-1289. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.02.023>
- [38] Tanaka, A., Nakata, D., Masaki, T., Kusaka, M., Watanabe, T. and Matsui, H. (2018) Evaluation of Pharmacokinetics/Pharmacodynamics and Efficacy of One-Month Depots of TAK-448 and TAK-683, Investigational Kisspeptin Analogs, in Male Rats and an Androgen-Dependent Prostate Cancer Model. *European Journal of Pharmacology*, **822**, 138-146. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.01.012>
- [39] 姚乐, 李梅, 安毅. Tiam1 和 nm23H1 在胃癌中的表达[J]. 中国医药指南, 2014(35): 21-22.
- [40] 季斌斌. Ki67、nm23-H1 在胃癌组织中的表达与肝转移的关系[D]: [硕士学位论文]. 包头: 内蒙古科技大学包头医学院, 2020.



- [41] Nesi, G., Palli, D., Pernice, L.M., Saieva, C., Paglierani, M., Kroning, K.C., *et al.* (2001) Expression of nm23 Gene in Gastric Cancer Is Associated with a Poor 5-Year Survival. *Anticancer Research*, **21**, 3643-3649.
- [42] 王桂美, 张良明. nm23-H1 和 Livin 表达对铂类化疗晚期胃癌预后影响[J]. 齐鲁医学杂志, 2010, 25(3): 210-213.
- [43] Li, J., Zhou, J., Chen, G., Wang, H., Wang, S., Xing, H., Gao, Q., Lu, Y., He, Y. and Ma, D. (2006) Inhibition of Ovarian Cancer Metastasis by Adeno-Associated Virus-Mediated Gene Transfer of nm23H1 in an Orthotopic Implantation Model. *Cancer Gene Therapy*, **13**, 266-272. <https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7700899>
- [44] Lim, J., Jang, G., Kang, S., Lee, G., Nga do, T.T., Phuong do, T.L., *et al.* (2011) Cell-Permeable NM23 Blocks the Maintenance and Progression of Established Pulmonary Metastasis. *Cancer Research*, **71**, 7216-7225. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-2015>
- [45] Miller, K.D., Althouse, S.K., Nabell, L., Rugo, H., Carey, L., Kimmick, G., Jones, D.R., Merino, M.J. and Steeg, P.S. (2014) A Phase II Study of Medroxyprogesterone Acetate in Patients with Hormone Receptor Negative Metastatic Breast Cancer: Translational Breast Cancer Research Consortium Trial 007. *Breast Cancer Research and Treatment*, **148**, 99-106. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3131-3>
- [46] Kim, B. and Lee, K.J. (2021) Activation of nm23-H1 to Suppress Breast Cancer Metastasis via Redox Regulation. *Experimental & Molecular Medicine*, **53**, 346-357. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00575-1>
- [47] Huang, Y., Yang, M., Hu, H., Zhao, X., Bao, L., Huang, D., Song, L. and Li, Y. (2016) Mitochondrial GRIM-19 as a Potential Therapeutic Target for STAT3-Dependent Carcinogenesis of Gastric Cancer. *Oncotarget*, **7**, 41404-41420. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9167>
- [48] Huang, Y., Yang, M., Yang, H. and Zeng, Z. (2010) Upregulation of the GRIM-19 Gene Suppresses Invasion and Metastasis of Human Gastric Cancer SGC-7901 Cell Line. *Experimental Cell Research*, **316**, 2061-2070. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2010.05.010>
- [49] 王欣. 线粒体 GRIM-19 缺失经 ROS-NRF2-HO-1 途径调控胃癌转移作用与机制[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2020. <https://doi.org/10.27674/d.cnki.gcyku.2020.000847>
- [50] Xu, Y., Wang, X., Guo, B., Wang, D., Kalvakolanu, D.V., Chen, X., Tang, J., Zhang, L. and Yang, Q. (2019) Nonviral Delivery of GRIM-19 Gene Inhibits Tumor Growth with Reduced Local and Systemic Complications. *Human Gene Therapy*, **30**, 1419-1430. <https://doi.org/10.1089/hum.2019.134>