

complexes in the treatment of cytokine-related liver disease [J]. *Biomaterials*, 2007, 28(3): 532-539.

[16] 赵龙凤, 李红, 韩德五. 肠源性内毒素血症在肝硬化发生发展中的作用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2001, 9(增刊): 21-23.

[17] 刘欣, 韩德五, 郭建红, 等. 内毒素在 NASA 发展为肝纤维化中的作用[J]. *山西医科大学学报*, 2010, 41(6): 488-490.

[18] 刘欣, 韩德五, 郭建红, 等. 内毒素诱发非酒精性脂肪性肝炎的机制[J]. *山西医科大学学报*, 2010, 41(5): 400-403.

[19] Frances R, Chiva M, Sanchez E, et al. Bacterial translocation is down regulated by anti-TNF-alpha monoclonal antibody administration in rats with cirrhosis and ascites [J]. *J Hepatol*, 2007, 46(5): 797-801.

[20] 王吉耀. 重视肝硬化内毒素血症的研究[J]. *胃肠病学*, 2007, 12(1): 1-4.

1999, 4(2): 67-68.

[21] 韩宇. 微生态制剂治疗肝硬化肠功能紊乱患者的临床观察[J]. *中华微生物学杂志*, 2007, 19(1): 74-77.

[22] 王超, 杨镇, 肖亮, 等. 乳果糖对门静脉高压鼠肠道屏障功能的影响[J]. *外科理论与实践*, 2010, 15(1): 34-37.

[23] 史洪涛, 冷恩仁, 陈东风. 胃肠动力与肠源性内毒素血症关系的动物实验研究[J]. *第三军医大学学报*, 2001, 23(10): 1249-1250.

[24] 赵平, 董蕾, 罗金燕. 谷氨酰胺对肝硬化大鼠肠黏膜的保护作用[J]. *西安医科大学学报*, 1999, 20(3): 332-333.

[25] 刘肄辉. 肝硬化内毒素血症的发生机制及治疗进展[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2007, 17(8): 528-529.

(收稿日期: 2011-01-08)

# 凝血栓蛋白 1 在肿瘤发生和转移中的作用

于妍妍<sup>1</sup>综述, 陈东风<sup>2</sup>审校

(1. 第三军医大学学员旅 17 队, 重庆 400038; 2. 第三军医大学大坪医院消化内科, 重庆 400042)

**关键词:** 转化生长因子  $\beta$ ; 肿瘤; 凝血栓蛋白 1 基因; 血管发生

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2011. 14. 025

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)14-1411-03

凝血栓蛋白 1(thrombospondin-1, TSP-1)于 20 世纪 70 年代首次被发现, 主要储存在血小板的  $\alpha$  颗粒内, 在血小板被激活时释放<sup>[1]</sup>。TSP-1 与同家族成员 TSP-2 都具有 I 型重复单位, 在肿瘤微环境中具有抗血管生成的作用, 而家族成员 TSP-3, -4 和 -5 不具有此种结构和功能<sup>[2]</sup>。

研究发现, TSP-1 在不同肿瘤的发展中起到的作用不一致, 在同一种肿瘤的不同发展时期, TSP-1 的抑癌和促癌作用也不一致。这种现象的出现可能与 TSP-1 蛋白结构和功能的复杂性有关, 也可能与机体细胞对 TSP-1 基因产物 TSP-1 蛋白的耐受性有关。另外 TSP-1 激活的各类下游信号转导通路, 作用的稳定性和持续性也会影响到 TSP-1 在肿瘤发展中的调节机制, 尤其是转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ )通路。

## 1 TSP-1 的表达受多种因素的调节

基于 TSP-1 基因在肿瘤生长调节中作用的复杂性, 目前对于 TSP-1 属于抑癌基因还是癌基因仍存在一定的争议和困惑。而且, TSP-1 的表达同时受到其他多种抑癌基因和癌基因的调节。

**1.1 抑癌基因对 TSP-1 表达的调节** p53 基因是目前研究较多的调节 TSP-1 基因表达的抑癌基因之一。p53 基因可以诱导细胞生长停滞和细胞凋亡, 在进展性卵巢上皮癌以及胶质瘤等多种肿瘤组织中已经检测到 p53 基因的表达与 TSP-1 表达呈正相关。Volpert 等<sup>[3]</sup>发现, 在野生型 p53 功能丢失的同时有 TSP-1 表达减弱且有明显的肿瘤血管生成增多。在黑色素瘤内, 若出现 p53 基因的变异和 TSP-1 基因的表达缺失, 可以在肿瘤及其周围组织发现明显的肿瘤血管生长, 同时会影响肿

瘤的转移情况。但是, 在结肠癌病例以及前列腺癌组织中却发现了 p53 基因与 TSP-1 基因表达呈负相关性<sup>[4]</sup>。更有其他研究显示在对血管生成要求不高的胆管癌病例中, 发现 p53 基因表达与 TSP-1 基因并没有明显的关系。此类研究结果表明, TSP-1 基因表达受 p53 基因表达控制, 可能是基于肿瘤血管生成的调节, 并且具有细胞和组织的特异性。

现阶段发现可以调节 TSP-1 基因表达的其他抑癌基因包括人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 PTEN、Smad4、WT1 基因等。前两者与 TSP-1 的表达呈正相关, 它们可以直接上调 TSP-1 基因或者通过上调 p53 基因间接对 TSP-1 起到上调作用。而 WT1 基因则通过与 TSP-1 基因上游启动子结合, 下调 TSP-1 基因的表达。

**1.2 癌基因对 TSP-1 表达的调节** 癌基因对 TSP-1 表达的调节大多数是负向的, 现检测到的此类癌基因包括 C-myc、ras、C-jun、v-src、分化抑制因子 Id1 等<sup>[5]</sup>。其中 C-myc 可以促进 TSP-1 基因 mRNA 的转化和降解以下调 TSP-1, ras 对 TSP-1 的下调是通过磷酸化活化 C-myc 基因来实现的<sup>[6-7]</sup>。

**1.3 其他** TSP-1 基因的表达除了受到抑癌基因和癌基因表达的调控外, 还受到多种细胞因子的调节, 如成纤维生长因子(Fibroblast growth factor, FGF)。Mattila 等<sup>[8]</sup>对乳腺癌细胞的检测发现 FGF8 表达的增多导致 TSP-1 表达降低, 使得癌组织和肿瘤血管的生长增多。但此种调节作用的具体机制仍不清楚。另有研究发现, 在血管平滑肌细胞中, FGF2 可以通过激活 p53 上调 TSP-1 的表达<sup>[9]</sup>。

## 2 TSP-1 对肿瘤的生长和转移的调节

TSP-1 对肿瘤发展具有多方面的调节作用, 抑癌作用和促

癌作用会随肿瘤组织类型以及肿瘤发展时期的不同而发生转换,其可能的作用机制涉及对 TGF- $\beta$  通路的激活、间接作用于肿瘤细胞和组织、抑制并促进肿瘤血管生成、降解细胞外基质并促进细胞黏附等多个过程。

**2.1 激活 TGF- $\beta$**  TSP-1 和 TGF- $\beta$  都是血小板  $\alpha$  颗粒的内容物,在血小板受到激活时同时被释放,此时 TSP-1 与部分 TGF- $\beta$  前体紧密结合并激活 TGF- $\beta$  使其发挥活性。这种激活作用的分子学机制已经证实大部分是由 TSP-1 分子内 I 型重复单位上的精氨酸-苯丙氨酸-赖氨酸(RFK)多肽序列介导的<sup>[10-11]</sup>。

大量的实验证明,在肿瘤微环境中 TSP-1 激活 TGF- $\beta$  通路对肿瘤的生长起到调节作用。在经过系统处理的小鼠体内注射 B16F10 黑色素瘤细胞后,实验组注射表达可以激活 TGF- $\beta$  的解聚素样 I 型重复序列(thrombospondin typ1 repeats, TSR2) + RFK 重组质粒,对照组注射表达没有 TGF- $\beta$  激活作用的 TSR2 重组质粒。结果发现,实验组小鼠和对照组小鼠都表现出明显的肿瘤生长抑制,且在实验组小鼠内,较低浓度的质粒蛋白表达即可取得与对照组小鼠等同的肿瘤抑制效果。进一步的研究在实验组小鼠体内注射 TGF- $\beta$  抗体或者受体,直接抑制 TGF- $\beta$  的活性,则肿瘤体积增大约两倍<sup>[12]</sup>。同样在人类鳞状上皮癌以及结直肠癌基质中,TSR 的表达增多也可以通过激活 TGF- $\beta$  抑制肿瘤细胞的生长。

但是,TSP-1 激活 TGF- $\beta$  通路后除了可以起到抑制肿瘤发展的作用外,在某些情况下也会呈现刺激效应。这取决于肿瘤发展的阶段<sup>[13]</sup>、肿瘤的组织类型以及 TGF- $\beta$  通路活化的水平等。有研究证实,在肿瘤发展的早期,TGF- $\beta$  通路的激活可以抑制肿瘤细胞的生长,但当肿瘤发展到晚期,该通路则会通过对肿瘤周围正常组织细胞的作用,产生促进肿瘤转移和浸润的效果<sup>[14]</sup>。在恶性胶质瘤细胞中,TSP-1 的过表达使得 TGF- $\beta$  激活过多,对肿瘤细胞产生的不再是抑制而是促进作用,这可能与该肿瘤细胞对 TGF- $\beta$  和 TSP-1 的耐受有关<sup>[15]</sup>。

**2.2 血管生成的调节** 除了通过对 TGF- $\beta$  通路的激活对肿瘤细胞的生长和转移进行调节外,TSP-1 还可以以多种机制调节肿瘤新生血管的发生,改变肿瘤组织的营养供应,以调节肿瘤的生长。

作为一种强大的内源性血管生成抑制因子,已经有大量研究发现 TSP-1 可以与其受体 CD36 结合,激活 TGF- $\beta$  通路,通过抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)的释放,调节 VEGF 的活性、摄取和清除以及直接作用于血管内皮细胞等多种方式抑制血管的生长。TSP-1 在乳腺肿瘤中的过表达可以降低基质金属蛋白酶 9 的水平,间接抑制 VEGF 活性,以达到抑制血管生成的目的<sup>[16]</sup>。除了间接作用,TSP-1 也可以通过与 VEGF 的直接结合抑制 VEGF 的活性。另外,TSP-1 还可直接抑制血管内皮细胞生长迁移和促进其凋亡。在非小细胞肺癌患者体内,发现 TSP-1 表达与 VEGF 表达和肿瘤血管生长的呈负相关现象,TSP-1 表达减少的患者预后明显不良<sup>[17]</sup>。在对乳腺癌组织的研究中发现,TSP-1 mRNA 表达阳性者的微血管密度低于阴性者,说明 TSP-1 在一定程度上抑制了乳腺癌组织中的血管生成<sup>[18]</sup>。

最近的研究表明 TSP-1 对肿瘤新生血管的调节作用并不局限于抑制。随着 TSP-1 在肿瘤微环境中表达量的不同,TGF- $\beta$  激活程度不同,肿瘤组织的类型不同等,TSP-1 可以产

生促进肿瘤血管生成作用。体内部分不稳定的肿瘤细胞在 TSP-1 和 TGF- $\beta$  的高浓度暴露下,会通过基因变异产生一些可以分泌大量 VEGF 的肿瘤细胞亚类,从而在 TSP-1 和 TGF- $\beta$  高浓度下仍然可以得以生长和转移<sup>[19]</sup>。这可能是对 TSP-1 和 TGF- $\beta$  的耐受和抵抗反应。有研究发现,在前列腺癌组织中 TSP-1 呈高表达,与前列腺癌的血管生成相关,且可能有促进前列腺癌血管生长的作用<sup>[20]</sup>。另外,上述 TGF- $\beta$  的过度激活,也会通过其他不同机制促进肿瘤血管的生成。同时,体外实验发现,TSP-1 的激活可以刺激成纤维细胞以及炎症细胞的活性增强,产生促进血管生长的作用。

**2.3 作用于细胞外基质** 肿瘤的生长和转移不仅需要自身肿瘤细胞的生长和血管的新生,细胞外基质对肿瘤细胞的黏附和局限也是限制肿瘤发展的重要因素之一。

作为一种细胞外糖蛋白,低浓度的 TSP-1 介导黏附和限制细胞移动的功能已经在多种体内外实验中得到验证,这是 TSP-1 重要的基础功能之一。但是,在有些肿瘤微环境下,TSP-1 会通过作用于细胞外基质而促进肿瘤的发展。高浓度的 TSP-1 可以使细胞表面的纤维蛋白溶解酶 plasmin 表达上调,介导肿瘤细胞的浸润。因此有学者认为,TSP-1 对肿瘤浸润的介导是基于对细胞黏附功能的调节。

### 3 TSP-1 抑癌作用与促癌作用的转换

TSP-1 在肿瘤的发生和发展中起到的调节作用,会随着各种因素的变化而发生改变。同样,大量的研究提示,TSP-1 对肿瘤的调节作用也与肿瘤发生的时期有关。在肿瘤发生的早期,TSP-1 表达增多可以抑制肿瘤血管的新生,对肿瘤的生长起到抑制作用。肿瘤细胞在高浓度 TSP-1 下的长时间暴露后,逐渐产生耐受和抵抗作用而产生基因突变,使其分泌的 VEGF 增多。当 VEGF 的积累作用超过 TSP-1 的抑制作用后,则会刺激肿瘤血管的生长。随着肿瘤的继续发展,发生肿瘤原发灶周围细胞外基质的降解、肿瘤细胞侵入血管或者淋巴管发生转移。在此过程中,TSP-1 发挥细胞外蛋白酶作用或激活细胞外纤维蛋白酶,降解细胞外基质并抑制宿主的免疫反应,对肿瘤的浸润和转移起到促进作用<sup>[21]</sup>。

这种看似矛盾的效应也会随 TSP-1 作用的肿瘤细胞种类不同而变化。大量研究证实,在不同类型的肿瘤组织内,TSP-1 出现上调或下调不一致,所以其促癌或者抑癌作用也受到肿瘤类型的影响。

另外,也有学者认为这种对肿瘤发生矛盾的调节作用与 TSP-1 结构和功能的复杂性相关,即 TSP-1 既可以与多种细胞外基质相互作用,也能激活细胞内多种不同的信号转导途径,最后表现在靶细胞上的是其综合效应。例如,血管内皮细胞是否可以形成新生血管,较程度地依赖于细胞表面受体分子 CD36 和 VEGF2 型受体。前者接受 TSP-1 的激活后会抑制血管的生成,而后者接受 VEGF 的激活可以促进血管的新生。当血管内皮细胞同时受到两种信号的刺激时,这种双重信号转导通路的整合会产生怎样的结果,目前尚不清楚。

虽然有大量的实验已经对 TSP-1 在肿瘤发生、发展中的作用进行了详细的研究,但是也有越来越多的问题随着研究的深入逐渐呈现出来。TSP-1 在肿瘤调节中作用转化的具体时间和转化机制并不十分明确,该转化机制的研究有利于肿瘤抑制药物的研究。将肿瘤细胞稳定在受 TSP-1 负调节的状态,可以针对 TSP-1 设计抗癌药物,能大大减少现行各类抗癌药

物的不良反应。

#### 4 结 语

TSP-1 对肿瘤的发展有多种调节作用。这种调节作用的改变,除了由肿瘤本身的特征引起外,TSP-1 的浓度、TSP-1 各类受体以及下游各类信号转导通路的激活和信号转导后效应的综合也有一定的影响作用。从分子水平来看,TSP-1 表达改变后引起的综合细胞内效应并不是完全清楚的,信号的整合以及最终的表现形式均会影响 TSP-1 最终的生物效应。

TSP-1 的量和表达时态的改变会导致其肿瘤调节作用的改变外,TSP-1 基因的多态性,也可能会改变 TSP-1 的调节效果。尤其是会引起 TSP-1 编码的肽链序列发生改变的多态性引发的对肿瘤易感性的改变,也是当前研究的重点。基因多态性的研究不仅有利于肿瘤的早期诊断,随着研究的成熟,更可以作为一种抗肿瘤的靶标进行抗肿瘤药物或者肿瘤基因治疗的拓展研究。

#### 参考文献:

- [1] Ueki T, Toyota M, Sohn T, et al. Hypermethylation of multiple genes in pancreatic adenocarcinoma[J]. Cancer Res, 2000, 60(7): 1835-1839.
- [2] Kazerounian S, Yee KO, Lawler J. Thrombospondins in cancer[J]. Cell Mol Life Sci, 2008, 65(5): 700-712.
- [3] Volpert OV, Dameron KM, Bouck N. Sequential development of an angiogenic phenotype by human fibroblasts progressing to tumorigenicity [J]. Oncogene, 1997, 14(12): 1495.
- [4] 谭毅,王明,胡华. P53、VEGF、TSP-1 在良性前列腺增生症及前列腺癌患者前列腺组织中的表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(15): 2110-2112.
- [5] 黄玉秀,郑秀,刘林芳. Id-1 在子宫内腺癌中的表达及与 VEGF、TSP-1 的关系[J]. 福建医科大学学报, 2009, 43(3): 231-231.
- [6] Ren B, Yee KO, Lawler J, et al. Regulation of tumor angiogenesis by thrombospondin-1 [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2006, 1765(2): 178-188.
- [7] Urquidi V, Sloan D, Kawai K, et al. Contrasting expression of thrombospondin-1 and osteopontin correlates with absence or presence of metastatic phenotype in an isogenic model of spontaneous human breast cancer metastasis[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(1): 61-74.
- [8] Mattila MM, Tarkkonen KM, Seppanen JA, et al. Androgen and fibroblast growth factor 8(FGF8) downregulation of thrombospondin 1(TSP1) in mouse breast cancer cells [J]. Mol Cell Endocrinol, 2006, 253(1/2): 36-43.
- [9] Barillari G, Iovane A, Bonuglia M, et al. Fibroblast growth factor-2 transiently activates the p53 oncosuppressor protein in human primary vascular smooth muscle cells; Im-

plications for atherogenesis[J]. Atherosclerosis, 2010, 210(2): 400-406.

- [10] Young GD, Murphy-Ullrich JE. Molecular interactions that confer latency to transforming growth factor- $\beta$ [J]. Biol Chem, 2004, 279(36): 38032-38039.
- [11] Young GD, Murphy-Ullrich JE. The tryptophan-rich motifs of the thrombospondin type 1 repeats bind VLAL motifs in the latent transforming growth factor- $\beta$  complex [J]. Biol Chem, 2004, 279(46): 47633-47642.
- [12] Miao WM, Seng WL, Duquette M, et al. Thrombospondin-1 type 1 repeat recombinant proteins inhibit tumor growth through transforming growth factor-beta-dependent and independent mechanisms [J]. Cancer Res, 2001, 61(21): 7830-7839.
- [13] Letterio JJ. TGF-beta signaling in T cells: roles in lymphoid and epithelial neoplasia[J]. Oncogene, 2005, 24(37): 5701-5712.
- [14] Bhowmick NA, Chytil C, Plith D, et al. TGF-beta signaling in fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia[J]. Science, 2004, 303(5659): 848-851.
- [15] Yee KO, Streit M, Hawighorst T, et al. Expression of the type-1 repeats of thrombospondin-1 inhibits tumor growth through activation of transforming growth factor-beta[J]. Am J Pathol, 2004, 165(2): 541-552.
- [16] Rodriguez-Manzaneque JC, Lane TF, Ortega MA, et al. Thrombospondin-1 suppresses tumor growth by a novel mechanism that includes blockade of matrix metalloproteinase-9 activation[J]. Proc Natl Acad Sci, 2001, 98(22): 12485-12490.
- [17] Yamaguchi M, Sugio K, Ondo K, et al. Reduced expression of thrombospondin-1 correlates with a poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2002, 36(2): 143-150.
- [18] 王红超,李海平,范忠林,等. 血小板反应蛋白 1 在乳腺癌中的表达及意义[J]. 天津医药, 2009, 37(10): 826-828.
- [19] Filleur S, Volpert OV, Degeorges A, et al. In vivo mechanisms by which tumors producing thrombospondin 1 bypass its inhibitory effects[J]. Genes Dev, 2001, 15(11): 1373-1382.
- [20] 张辉,丁森泰,刘莹,等. TSP-1 在前列腺癌中的表达及临床意义[J]. 临床泌尿外科杂志, 2006, 21(9): 678-681.
- [21] Fontana A, Filleur S, Guglielmi J, et al. Human breast tumors override the antiangiogenic effect of stromal thrombospondin-1 in vivo [J]. Cancer, 2005, 116(5): 686-691.

(收稿日期: 2011-01-08)

**《重庆医学》——中国科技论文核心期刊, 欢迎投稿, 欢迎订阅!**