

[21] 陈国华,吴亚莉,朱维平,等. 家兔高压电击伤后坐骨神经损伤的实验研究[J]. 中华烧伤杂志,2001,17(6):357-359.

[22] 王贵波,李兵仓,王建民,等. 兔坐骨神经火器伤模型的建立与选择[J]. 中国实验动物学报,2002,10(1):54-56.

[23] 宋英茜,陶冶,杨光. 应用高频超声引导制作注射致坐骨神经损伤动物模型的研究[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(19):8778-8781.

[24] Wang S, Yiu HW, Li P, et al. Contralateral C7 nerve root

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.34.040

transfer to neurotize the upper trunk via a modified pre-spinal route in repair of brachial plexus avulsion injury [J]. Microsurgery,2012,32(3):183-188.

[25] 鞠文翠,林志雄,李德锐,等. 立体定向照射损伤兔坐骨神经的形态学分析[J]. 中华神经医学杂志,2006,5(8):764-766.

(收稿日期:2015-05-22 修回日期:2015-07-05)

代谢组学在相关妇科肿瘤中的发展及应用^{*}

胡 兰 综述,肖智博,吕富荣[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院放射科 400016)

[关键词] 生殖器官肿瘤,女(雌)性;代谢组学;磁共振波谱学;质谱;整合化

[中图分类号] R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2015)34-4857-04

功能基因组时代的到来使各种生物组学成为当下的研究热点,代谢组学为其重要分支。代谢组学关注的是代谢循环中分子量小于 1 000 的小分子代谢物的变化,反映外界刺激或遗传修饰的细胞或组织的代谢应答变化^[1]。外界刺激、遗传改变等对机体的影响最终表现为代谢产物相应的改变,另外,相对于基因组学对个人信息暴露的可能、蛋白质组学价格的昂贵性等,代谢组学拥有更接近临床、费用更低等优势,是未来发展的趋势。

1 代谢组学常用检测技术

由于小分子代谢物的多样性、动态性、复杂性,无论从定性、定量或是动态追踪,现有的检测技术均存在局限性。以下对当前代谢组学常用检测技术从离体与在体角度进行介绍。

1.1 离体检测技术 绝大多数代谢组学检测技术只能在离体条件下进行,质谱(MS)技术与核磁共振(NMR)技术因其独特的优势成为当前应用最广泛的代谢组学分析技术,并在医药学、植物学等多方面展现出了良好的应用前景。

1.1.1 NMR 技术 自 20 世纪 40 年代被提出,NMR 在代谢组学的检测技术中占据重要地位,已被广泛应用于化学结构鉴定。目前,应用最广泛的是¹H-NMR,另外还有³¹P-NMR、¹³C-NMR 等。离体 NMR 技术包含传统的 NMR 及新近发展的高分辨魔角旋转(HR-MAS)技术。传统 NMR 技术需用不同方法对样本中各种代谢物提取后进行检测。而 HR-MAS 最大的优势在于无需预处理,可对完整组织在其自然状态下直接进行检测,避免了溶剂损伤,并且可直接与其他组织分析,如组织病理、免疫组织化学、转录组学、蛋白组学等相关联,目前已应用于脑、前列腺、乳腺、消化道等多种离体肿瘤组织代谢组学的研究^[2]。

1.1.2 质谱技术 现代质谱技术具有高选择性、高灵敏性、普适性和分析速度快等特点,其与气相色谱及液相色谱联用可检测数千种化合物。新近发展的质谱系统,如四级杆串联飞行时

间质谱仪、傅里叶变换离子回旋共振质谱仪和 Orbitrap 等,具有高的分辨率,在复杂体系代谢产物的结构鉴定中具有突出的优势。电喷雾离子化(ESI)技术目前被用于大部分的整体代谢谱分析^[3]。

1.1.3 光谱法 传统光谱法包括分光光度法、原子吸收法以及荧光光谱法等。近红外光谱(NIR)技术是近年来发展的高新环保分析技术。由于蛋白质、脂肪、碳水化合物和生化组织均可在近红外光谱波段产生吸收光谱,故 NIR 应用于代谢组学研究具有可行性,可快速、非破坏性地测定光散射效应强、组成复杂且非均相的人体组织基质,可用于乳癌检测、血色素测定、临床分析(血清中葡萄糖浓度、总蛋白、胆固醇等)、人体体液成分分析、人体内血液氧含量测定等^[4]。

1.1.4 其他方法 其他代谢物质检测技术与方法由于无法满足高通量、高敏感性等代谢组学整体观和系统观的宗旨,故少有研究和报道。综合目前的研究,离体样本本代谢组学研究主要常用以下几种方法:(1)用不同方法对样本各种代谢物进行提取后,采用传统 NMR、质谱、光谱等技术进行检测;(2)无预处理,采用 HR-MAS 对离体样本进行直接检测,避免了溶剂损伤。相关研究的样本主要是血清(血浆)、尿液、组织细胞及其提取液等,其他还包括唾液、淋巴液、羊水、囊肿液、卵泡液、脑脊液、眼泪等。

1.2 在体检测技术 在体核磁共振波谱(MRS)技术为目前惟一能无创地从分子代谢水平反映组织细胞病理生理改变的在体分析方法,在代谢组学检测技术的发展中具有明显优势,有助于疾病的早期诊断、鉴别诊断、预后及疗效监测,目前已不同程度应用于颅脑、前列腺、乳腺等疾病的诊断与研究。医学领域波谱研究运用的原子核主要为¹H。¹H-MRS 常见物质峰有胆碱(Cho)峰、脂质(Lip)峰、肌酸(Cr)峰、乳酸(Lac)峰、乙酰天门冬氨酸(NAA)峰等。Cho 峰出现于 3.2 ppm,包括甘油磷酸胆碱、磷酸胆碱和胆碱的作用,涉及细胞膜磷脂代谢,其含量

^{*} 基金项目:国家临床重点专科建设项目(国卫办医函[2013]544 号);重庆市渝中区科技计划项目(20120211)。 作者简介:胡兰(1990—),硕士,主要研究方向为影像学与核医学研究。 [△] 通讯作者,Tel:13908365685;E-mail:Lfr918@sina.com。

反映了细胞膜转换功能^[5]。Lip 峰主要包括位于 0.9~1.3 ppm 的三酰甘油-CH₃ 及三酰甘油-CH₂, 产生共振的 Lip 峰物质来自于细胞囊泡内游离脂质或细胞外的游离脂肪粒, 而游离的脂质是由各种原因引起的细胞膜结构破坏、细胞膜崩解造成的, 例如缺氧、坏死、凋亡和炎症^[6]。Cr 峰代表的化合物主要包括肌酸和磷酸肌酸, 在 MRS 上其化学移位共振峰主要位于 2.99 ppm, 与细胞能量利用及储存状态有关^[6]。Lac 是无氧酵解代谢的产物, 此峰的出现或增高常提示无氧酵解的增加, 如缺血、低氧等, 其在 MRS 谱上由独特的双重共振峰组成, 位于 1.31 ppm 和 4.1 ppm, 由相邻质子 J-耦联间磁场相互作用所致, Lac 峰与水共振峰十分接近, 常被抑制^[7]。NAA 峰一直被作为神经元的标志物。

2 代谢组学在妇科肿瘤中的应用

随着新时代妇女地位的提高, 妇科疾病越来越受到人们的关注与重视, 越来越多的女性期望能以最方便、痛苦最小的方式对妇科疾病进行早期诊断与干预。代谢组学无疑在妇科疾病早期诊断中扮演着重要角色, 并担负起未来研究的重任。目前, 妇科疾病代谢组学发展及应用仍处于探索阶段, 主要集中在肿瘤研究方面。以下从卵巢、子宫体、宫颈 3 个方面阐述 NMR 技术和 MS 技术在妇科肿瘤代谢组学中的应用。

2.1 卵巢 卵巢肿瘤是常见的妇科肿瘤, 而卵巢恶性肿瘤病死率居妇科恶性肿瘤首位, 严重威胁着妇女的生命与健康。现有的检查方法包括常规影像学检查、肿瘤标志物等, 但都不能早期且有效地对卵巢恶性肿瘤进行筛查。多个生物标志物组合或代谢指纹在肿瘤早期筛查与诊断上比单个肿瘤标志物更具优势, 故代谢组学为卵巢肿瘤的早期筛查提供了另外一条重要的思路。

赵素敏等^[8]利用 LC-MS 对卵巢肿瘤患者血清磷脂轮廓分析发现, 良性组与恶性组中发生改变的磷脂主要为缩醛磷脂酰乙醇胺、磷脂酰胆碱、缩醛磷脂酰胆碱、鞘磷脂和溶血磷脂酰胆碱。郝秀玉^[9]收集 15 例健康者和 56 例原发性上皮性卵巢癌患者的晨尿, 采用高效液谱-质谱法 (HPLC-MS) 筛选出来的差异代谢物为 N-乙酰神经氨酸-9-磷酸、5'-甲硫腺苷、尿酸-3-核苷、假尿嘧啶核苷、L-缬氨酸、琥珀酸、L-脯氨酸及 β-烟酰胺单核苷酸, 发现这些代谢物随着卵巢癌患者病情的发展呈现增高趋势。对离体卵巢组织 HR-MAS 的研究中, Ben Sellem 等^[10]对 36 例卵巢上皮性肿瘤患者与 3 例健康对照组的组织标本进行分析, 所建立的代谢模型不仅能将两组进行区分, 并能区分肿瘤等级、预测肿瘤发展及化学治疗反应, 提出 NAA 和 N-乙酰赖氨酸分别为浆液性癌和黏液性癌的潜在标志物。

目前, 对卵巢肿瘤 MRS 分析的研究少, 获取的资料有限, 其临床价值有待进一步研究。胆碱类化合物作为细胞膜转换功能的指标, 一直受到研究者的亲睐。研究者希望能够找到良恶性肿瘤之间胆碱代谢差别的证据, 但就目前的研究结果, 胆碱类化合物尚不能有效地分辨卵巢肿瘤良恶性, 且原发性卵巢肿瘤与转移性肿瘤之间差异亦无统计学意义, 但总的来讲, 实性肿块 Cho 峰明显高于囊性肿块^[11]。既往研究发现, 卵巢恶性肿瘤表现出高的 Lip 峰, 代表肿瘤血供相对不足导致的细胞坏死, 脂质释放与游离^[12], 卵巢肿瘤的脂质代谢有待进一步研究与验证。Kolwijck 等^[13]在 1 例卵巢囊性肿瘤患者的在体与离体 NMR 谱中于 2.0~2.1 ppm 处均发现 NAA 样峰, 于另外 11 例卵巢囊性肿瘤囊液的离体 NMR 谱中同样发现此共振峰

群。结合去蛋白处理后的检测结果, 研究者认为波谱中 NAA 样峰为卵巢黏液性囊性肿瘤较为特征性的谱峰, 与含有乙酰基的糖蛋白及糖脂有关; 而浆液性肿瘤含有 N-乙酰天门冬氨酸 (NAA), 其意义有待进一步研究。

2.2 子宫体 对正常子宫在体 MRS 的研究^[14]认为: Cho 峰为子宫正常峰, 其峰值信噪比与月经周期相一致, 经前期最高, 经后期最低; Lip 峰出现不定, 但多出现在子宫内膜分泌期; Cr 峰与 Lac 峰偶尔出现, 尚未见规律。

在对子宫疾病的研究中, 赵焕焕^[15]利用超高效液相色谱-质谱 (UPLC-MS) 法对子宫内膜癌患者与健康对照组尿液中雌激素及其代谢产物进行检测, 健康对照组绝经后雌二醇呈下降趋势, 而子宫内膜癌患者尿液中的雌激素及其代谢产物浓度与含量不受绝经前后影响, 并提出尿中雌二醇/雌酮、雌二醇/2-甲氧雌二醇、4-羟雌二醇/2-甲氧雌二醇的高表达可能成为子宫内膜癌高危人群的筛查指标。Mazzei 等^[16]利用 HR-MAS 对子宫肌瘤组织与正常子宫肌层进行代谢谱分析, 于两组中共检测出 28 种代谢物, 应用主成分分析法可将两组进行区分, 并发现相比于正常子宫肌层, 肌瘤中谷氨酸及谷氨酰胺浓度增高、牛磺酸浓度降低。

MRS 技术研究示, 子宫恶性肿瘤拥有与其他恶性肿瘤共同的特征, 即表现出高的 Cho 峰与 Lip 峰。Takeuchi 等^[17]在 3.0T 场强下对 32 例子宫良恶性肿瘤患者病变 Cho 浓度进行 MRS 定量检测的研究中以 7.0 mm 作为恶性病灶临界值, 其灵敏度为 93%, 特异度为 83%, 阳性预测值 PPV 为 81%, 阴性预测值 NPV 为 94%; 同时他在另一项子宫肉瘤与子宫肌瘤的 MRS 研究^[18]中发现, Lip 峰可较良好地将两组进行区分, 子宫肉瘤以及脂肪变性表现出明显高的 Lip 峰。余小多等^[19]对 53 例子宫肿瘤患者的研究发现, 相比于良性组 (子宫肌瘤), Cho、不饱和脂肪酸、三酰甘油-CH₂ 及-CH₃ 峰值在恶性肿瘤组中增高。张浩^[20]研究表明, 子宫内膜癌组的 Cho 峰明显高于良性病变组, 且 II 型子宫内膜癌 (非雌激素依赖型) 组明显高于 I 型子宫内膜癌 (雌激素依赖型) 组。

子宫肌瘤作为最常见的子宫良性肿瘤代表, 其 MRS 谱线符合良性肿瘤的特征, 极少见到高的 Cho 峰与 Lip 峰。但需注意某些特殊情况: (1) Takeuchi 等^[17]研究发现, 有 1 例子宫肌瘤 Cho 峰高于良恶性肿瘤分界值, 该例病理类型为富于细胞性子宫肌瘤; (2) 当子宫肌瘤出现脂肪变性时, 可以出现高的 Lip 峰^[18]; (3) 出现低的 Cho 峰及 Lip 峰时不能排除恶性肿瘤, 如当恶性肿瘤出现坏死及囊变时, Cho 峰难以检测出^[18]。

2.3 宫颈 目前, 普遍认为宫颈癌的发生与发展是由量变到质变的过程, 宫颈上皮内瘤样变 (CIN) 被认为是癌前病变。Hasim 等^[21]对健康者、CIN 及宫颈鳞癌 (CSCC) 患者血浆采用 ¹H-NMR 进行研究, 研究结果显示 CIN 及 CSCC 组较健康组存在能量代谢失调, 分解代谢活跃, 血浆内乳酸、肌酸及包括异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸、谷氨酸、组氨酸在内的多种氨基酸含量减少, 脂质代谢产物 (丙酮、不饱和脂质、肉毒碱、极低密度脂蛋白) 增加; 研究还发现, 从健康组到 CIN、CSCC 组, 能量代谢变化并不遵循病理连续过程, 相比于 CIN 组, CSCC 组患者血浆内多种氨基酸含量升高, 脂质代谢产物减少。在对离体宫颈组织的 HR-MAS 研究中, Mahon 等^[22]发现宫颈鳞癌组织脂质、胆碱及肌酐的含量明显高于宫颈原位癌和正常宫颈组织, Lyng 等^[23]发现恶性宫颈肿瘤中的胆碱、牛磺酸及氨基

乙酸的含量高于良性病变组织。

在体 MRS 研究中,与宫颈非恶性肿瘤比较,宫颈恶性肿瘤 MRS 谱表现出高的 Cho 与 Lip 水平,与前述 HR-MAS 对离体宫颈癌组织的研究有一致之处。聂苗苗^[24]选取宫颈癌患者与健康志愿者进行 MRS 扫描,结果宫颈浸润癌组较 CIN 组、健康对照组表现出明显高的 Cho 峰与 Lip 峰,两峰升高的程度随着分化程度的降低而更明显,CIN 组与健康对照组间比较差异无统计学意义。De Silva 等^[25]同时采用 HR-MAS 与 MRS,以离体与在体结合的方式探索 CIN 和宫颈癌的上皮与间质的代谢改变,研究者认为随着 CIN 进展到宫颈癌,在体肿瘤内与邻近上皮内复合胆碱和 2 ppm 共振峰的浓度逐渐升高。

3 展 望

目前,代谢组学在妇科肿瘤的研究中呈现出结果不一的特点,主要是由于检测技术的不同,样本种类、采集、分离等不同,实验室设备条件、质控情况各异,统计分析方法、结果标准化不一等因素,使检测结果变得较复杂。

代谢组学发展至今,“整合化”成为当下发展的重要趋势,检测技术的整合为其中方向之一,NMR 与 MS 以其普适性、高通量性以及两者的互补性成为当前应用最广泛、发展前景最可观的代谢组学技术,进行两者的串联研究工作已陆续展开。HR-MAS 与 MRS 的发展为 NMR 带来了崭新视角与新鲜力量,无损地对组织进行检测,并可从离体与在体方面进行相互验证与参考。目前,MRS 处于初步发展阶段,还存在扫描时间长、被扫描者轻微移动或金属异物对结果干扰大、数据处理较复杂且缺乏统一标准、分辨率及准确性较低等问题,但其无创性、在体检测等优势是其他检测技术无法媲美的。随着检测技术的不断发展与完善,其在疾病早期诊断、预防与研究方面展现出的前景是非常可观。目前妇科研究中,利用全面的样本采用 MS 与 NMR 等各种检测技术融合进行综合检测的文献报道尚未见,但随着各种检测技术的发展,整合化研究展现出了良好的发展前景,期待未来更多的研究呈现。

参考文献

- [1] Chai Y, Wang J, Liu Z. Metabonomics-a useful tool for individualized cancer therapy[J]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2013, 42(6): 705-710.
- [2] Moestue S, Sitter B, Bathen TF, et al. HR MAS Mr spectroscopy in metabolic characterization of cancer[J]. Curr Top Med Chem, 2011, 11(1): 2-26.
- [3] 王献, 林树海, 蔡宗苇. 基于质谱技术的代谢组学研究及其在中国的发展[J]. 中国科学: 化学, 2014, (5): 724-731.
- [4] 何文. 近红外光谱技术在医学上应用进展[J]. 生物技术世界, 2013, (7): 77.
- [5] Glunde K, Bhujwalla ZM, Ronen SM. Choline metabolism in malignant transformation[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(12): 835-848.
- [6] Faller KM, Lygate CA, Neubauer S, et al. ¹H-MR spectroscopy for analysis of cardiac lipid and creatine metabolism[J]. Heart Fail Rev, 2013, 18(5): 657-668.
- [7] Madan A, Ganji SK, An Z, et al. Proton T2 measurement and quantification of lactate in brain tumors by MRS at 3 Tesla in vivo[J]. Magn Reson Med, 2015, 73(6): 2094-2099.
- [8] 赵素敏, 王宜生, 窦阿波, 等. 液相色谱-质谱用于卵巢肿瘤中磷脂轮廓的分析[J]. 色谱, 2011, 29(9): 843-850.
- [9] 郝秀玉. 卵巢癌患者尿液及紫杉醇处理 HeLa 细胞的代谢组学分析[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [10] Ben Sellem D, Elbayed K, Neuville A, et al. Metabolomic characterization of ovarian epithelial carcinomas by HR-MAS-NMR spectroscopy[J]. J Oncol, 2011: 174019.
- [11] Esseridou A, Di Leo G, Sconfienza LM, et al. In vivo detection of choline in ovarian tumors using 3D magnetic resonance spectroscopy[J]. Invest Radiol, 2011, 46(6): 377-382.
- [12] Cho SW, Cho SG, Lee JH, et al. In-vivo proton magnetic resonance spectroscopy in adnexal lesions[J]. Korean J Radiol, 2002, 3(2): 105-112.
- [13] Kolwijck E, Engelke UF, Van Der Graaf M, et al. N-acetyl resonances in in vivo and in vitro NMR spectroscopy of cystic ovarian tumors[J]. NMR Biomed, 2009, 22(10): 1093-1099.
- [14] Sarac K, Celik O, Hascalik S, et al. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of the endometrium[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004, 83(8): 751-757.
- [15] 赵焕焕. 尿液中雌激素代谢产物与子宫内膜癌的相关性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [16] Mazzei P, Piccolo A, Nugnes LA, et al. Metabolic profile of intact tissue from uterine leiomyomas using high-resolution magic-angle-spinning H-1 NMR spectroscopy[J]. NMR Biomed, 2010, 23(10): 1137-1145.
- [17] Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Differentiation of benign and malignant uterine corpus tumors by using proton Mr spectroscopy at 3T: preliminary study[J]. Eur Radiol, 2011, 21(4): 850-856.
- [18] Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Preliminary observations and clinical value of lipid peak in high-grade uterine sarcomas using in vivo proton Mr spectroscopy[J]. Eur Radiol, 2013, 23(9): 2358-2363.
- [19] 余小多, 欧阳汉, 周纯武, 等. 子宫肿瘤 1H-MRS 研究[J]. 放射学实践, 2012, 27(5): 527-531.
- [20] 张浩. 3.0T 磁共振成像在子宫内膜癌及前列腺癌侵袭性研究中的应用[D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [21] Hasim A, Ali M, Mamtimin B, et al. Metabonomic signature analysis of cervical carcinoma and precancerous lesions in women by 1H NMR spectroscopy[J]. Exp Ther Med, 2012, 3(6): 945-951.
- [22] Mahon MM, Desouza NM, Dina R, et al. Preinvasive and invasive cervical cancer: an ex vivo proton magic angle spinning magnetic resonance spectroscopy study[J]. NMR Biomed, 2004, 17(3): 144-153.
- [23] Lyng H, Sitter B, Bathen TF, et al. Metabolic mapping by use of high-resolution magic angle spinning 1H Mr spec-

troscopy for assessment of apoptosis in cervical carcinomas[J]. BMC Cancer,2007,7:11.

[24] 聂苗苗. 宫颈癌的磁共振波谱及扩散加权成像研究[D]. 厦门:厦门大学,2014.

[25] De Silva SS,Payne GS,Morgan VA,et al. Epithelial and stromal metabolite changes in the transition from cervical

intraepithelial neoplasia to cervical cancer;an in vivo 1H magnetic resonance spectroscopic imaging study with ex vivo correlation[J]. Eur Radiol,2009,19(8):2041-2048.

(收稿日期:2015-05-08 修回日期:2015-07-03)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.34.041

EMP2 基因与肿瘤*

肖浪潮 综述,黄守国[△]审校

(中南大学湘雅医学院附属海口医院妇产科,海口 570208)

[关键词] 肿瘤;EMP2;抗 EMP2 抗体

[中图分类号] R714 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2015)34-4860-03

EMP2 是 GAS-3/PMP22(peripheral myelin protein 22)又称为肿瘤相关膜蛋白(tumor-associated membrane protein,TMP)基因家族成员之一,最初在 1995 年由 Taylor 等和 EPM3 首次同时报告出来,其家族成员具有多重生物学功能,已发现在不同肿瘤中发挥着促进或者抑制作用,现就 EMP2 的分子结构、生物学功能及其与肿瘤的生物学行为关系综述如下。

1 EMP2 的分子结构

EMP2 分子量为 19 KD,人类 EMP2 基因定位于 16 号染色体(16 p13.2),该区段 DNA 全长 52.3 Kb,含 4 个外显子,编码含 167 个氨基酸的蛋白质。1995 年 Taylor 等发现人类 EMP2 基因的 cDNA 文库,全长 520 个碱基对,EMP2 的 cDNA 序列显示包含一个长度为 501 个碱基对的以 ATG 为起始密码子及 TAG 为终止密码子的开放阅读框。Fu 等^[1]通过研究证实,EMP2 蛋白主要在肺泡上皮细胞、眼色素上皮、子宫内膜、阴道和输卵管上皮细胞中表达,而在肠道、胰腺、肝脏、脾脏和肾脏中则未见表达。

2 EPM2 的功能

2.1 调节细胞的迁移 作为与四旋蛋白和连接蛋白形成缝隙连接中重要的 4 次跨膜蛋白结构元件,EMP2 可与许多类型细胞表面分子结合,在选择受体从细胞内到细胞膜的有效转运中不可或缺,由此而影响细胞的黏附和迁移。已知细胞黏附、迁移是肿瘤细胞形成和侵袭级联的关键步骤,如在子宫内膜癌中,EMP2 可直接与整合素 $\alpha v \beta 3$ 和黏着斑激酶 FAK 结合,促进整合素介导的 FAK-Src 磷酸化,并有助于他们在脂质筏中内定位,从而促进细胞迁移和侵袭^[2]。其次,EMP2 能选择性的调节 caveolin-1、caveolin-2 的表达,从而参与 caveolae 调节的膜泡运输和信号传导过程^[3]。

2.2 促进细胞死亡 特定的靶向四连体蛋白可以诱导细胞内信号转导级联导致细胞凋亡、抑制细胞生长、抗体依赖性细胞毒作用(ADCC)、补体介导的细胞毒作用以及活化抗肿瘤免疫反应^[4]。研究发现,EMP2 的表达能增加成纤维细胞系

(NIH3T3)对细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)毒素的易感性,并能促进细胞表面的 MHC1 表达来增加 CTL 引起的细胞死亡。此外,胞外的 ATP 和胞膜上的配体门控离子通道型嘌呤受体(P2X7)的结合能够开启胞膜上的阳离子传递通道,且能导致细胞膜发泡。Wilson 等研究发现,EMP2 和 P2X7 受体的羧基端有着相互作用,从而诱导细胞膜发泡,且可能通过调节 P2X7 受体的活化而引起信号的持续传导,如含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(caspase)依赖的细胞凋亡通路。

2.3 调节血管生成 血管内皮生长因子能特异性地作用于血管内皮细胞,诱导血管生成,在血管发生和血管形成过程中起重要作用^[5]。EMP2 调节血管生成主要通过调节血管内皮生长因子水平、抑制 FAK 和 Src 活化来降低 VEGF 的表达及改变血管内皮细胞迁移 3 个过程来完成。研究表明,EMP2 通过促进 FAK 和 Src 的活化诱导血管内皮生长因子表达,从而调节肿瘤新生血管生成;在缺氧条件下,EMP2 通过上调 HIF-1 α 依赖途径促进 VEGF 的表达,从而导致毛细血管样管形成。相反地,EMP2 的低表达则与 HIF-1 α 和 VEGF 的低表达相关,继而导致血管形成不良^[6-7]。

2.4 其他 研究认为,EMP2 蛋白是囊胚植入子宫内膜时不可或缺的一种蛋白质,其机制可能为植入期 EMP2 调控 $\alpha v \beta 3$ 整合素的表面运输参与子宫内膜和胚泡相互作用有关^[8]。此外,EMP2 能够调节机体被感染沙眼衣原体的能力,其表达水平与鼠型沙眼衣原体菌株 MoPn 的感染能力成正比^[9]。EMP2 还可以增加 FAK 的聚集和活化能力,从而实现对视网膜色素上皮细胞 ARPE-19 的胶原凝胶收缩的调节^[10]。另外,动脉粥样硬化的进展被认为是一种与多种促炎细胞因子(如 IL-1)相关的慢性炎症性疾病有关。最近的研究表明 EMP2 还有助于调节 P2X7 受体依赖的 THP1 单核细胞释放 IL-1 β ,进而促进动脉粥样硬化的进展^[11]。

3 EMP2 与肿瘤

目前,针对 EMP2 在肿瘤中的研究报道相对不多,它在不同的肿瘤中扮演的角色并不一致。EMP2 在 B 细胞淋巴瘤、鼻

* 基金项目:海南省自然科学基金资助项目(2012-SRZ-08-11)。

[△] 通讯作者,Tel:13698983596;E-mail:shouguohuang@126.com。

作者简介:肖浪潮(1990-),在读硕士,主要从事妇科肿瘤方面的研究。