

卵巢癌与相关分子转移机制的研究进展

李 晨, 吴玉梅

(首都医科大学附属北京妇产医院, 北京 100006)

摘要: 卵巢癌是死亡率最高的妇科肿瘤。由于早期症状不明显, 多数患者发现时已是晚期, 而晚期患者缺乏有效的治疗方案, 其 5 年生存率不到 40%。约 70% 卵巢癌患者伴有广泛的腹膜转移, 一旦发生了转移, 卵巢癌患者的预后将大大下降。所以卵巢癌转移的发病机制研究成为亟待解决的问题, 该文就目前国内关于卵巢癌转移的研究进展作一综述。

关键词: 卵巢肿瘤; 腹腔转移; 肿瘤转移; 分子机制

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)01-0061-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.01.B014

Research Progress on Ovarian Cancer and Its Related Molecular Metastatic Mechanism

LI Chen, WU Yu-mei

(Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China)

Abstract: Ovarian cancer has the highest mortality among gynecologic cancer. Ovarian cancer's lethality primarily stems from the inability to detect the disease at an early, organ-confined stage, and the lack of effective therapies for advanced disease. Indeed, despite treatment improvements, the majority of women continue to present at advanced stages with a 5-year survival rate of less than 40%. Most of patients have developed to the late stage when diagnosed. Approximately 70% of patients with advanced stage ovarian cancer have widespread metastases, including the formation of malignant serous effusion. When metastasis occurs, ovarian cancer is currently incurable. So there is a need for a better understanding of the mechanisms of metastasis of ovarian cancer. This article mainly reviews on the research progress on the metastasis of ovarian cancer.

Subject words: ovarian neoplasms; neoplasm metastasis; molecular mechanism

肿瘤的侵袭和转移是一个复杂的病理生理过程, 不仅涉及肿瘤细胞之间、肿瘤细胞与宿主细胞之间的相互作用, 而且还涉及许多生物活性分子之间复杂的相互调控机制。根据以往的文献报道, 肿瘤转移大致分 4 个步骤: ①肿瘤细胞表面黏附分子减少, 肿瘤细胞彼此分离; ②肿瘤细胞与基底膜的黏着增加; ③肿瘤细胞产生蛋白酶, 溶解细胞外基质成分; ④肿瘤细胞借阿米巴样运动通过基底膜缺损处移出, 并进一步溶解间质结缔组织。目前, 关于卵巢癌转移的具体分子机制研究有很多, 但尚未达成一致的理論。已有研究发现多种分子机制参与卵巢癌的转移过程, 本文就以下几个方面进行综述。

通讯作者: 吴玉梅, 主任, 主任医师, 硕士生导师, 博士; 首都医科大学附属北京妇产医院妇科, 北京市东城区骑河楼大街 17 号 (100006); E-mail: wym597118@163.com

收稿日期: 2013-11-21; **修回日期:** 2014-02-09

1 物理学流动学说

卵巢癌转移中最常见的一种类型即为腹腔转移, 而腹腔转移很重要的一步就是肿瘤细胞在腹膜间皮的黏附与种植。卵巢癌细胞从原发肿瘤灶表面脱落入腹腔, 随着腹腔液而流动。腹膜间皮组织覆盖于腹腔脏器的整个表面, 正常情况下腹部器官不会与之发生黏连。但当发生恶性肿瘤时, 腹膜间皮细胞会释放一些细胞因子(如 IL-1b), 这些细胞因子可诱导一系列白细胞介素(如 IL-6, IL-8 和 IL-1b)的释放和腹膜间皮细胞的激活。这种情况下, 腹膜间皮细胞的生物学特性就发生了改变, 使得肿瘤细胞很容易黏附于其上, 故而肿瘤细胞通过其表面的 CD44 与腹膜间皮细胞表面的透明质酸结合, 从而黏附于腹膜间皮细胞之上, 建立新的瘤灶并侵袭入深层的基

质,新的瘤灶开始生长并逐渐增大,这样就发生了肿瘤的腹腔转移^[1]。Gerber等^[2]发现,腹膜间皮细胞有一小部分处于缺氧状态,可以分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF),这两种分子对于卵巢癌的转移都发挥着重要作用。

2 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)家族

众所周知,细胞外基质的降解在肿瘤转移中发挥着至关重要的作用,MMP在细胞外基质和血管基膜的降解中起到重要作用。MMP属于蛋白溶解酶家族,是一组依赖于 Zn^{2+} 的内肽酶,可降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)。它们主要通过以下几个方面来参与肿瘤的发生发展:降解细胞外基质,尤其是基底膜,促进肿瘤细胞自原发肿瘤灶的脱落;促进生长因子分泌,加速肿瘤生长、侵袭、转移;促进VEGF的生成和释放,VEGF在促进肿瘤新生血管形成的同时也能正反馈激活MMP,并且可以直接诱导MMP基因转录;诱导肿瘤细胞凋亡耐受;不同亚型MMP的激活可以形成瀑布效应,促进肿瘤转移等。

3 白细胞介素

白细胞介素,简称白介素(interleukin),是指在白细胞或免疫细胞间相互作用的淋巴因子,它和血细胞生长因子同属细胞因子,目前研究发现两种白介素与卵巢癌等恶性肿瘤的关系较为密切。其中一种为白介素-1(interleukin-1, IL-1),它是一种重要的炎症因子,包括3个氨基酸序列高度同源的蛋白质,IL-1 β 为其中一种,在卵巢癌的发展和转移中发挥着重要作用:在血管生成过程中,IL-1 β 可以促进VEGF的释放,有利于新生血管的生成,为新生肿瘤灶提供营养^[5];腹腔转移方面,IL-1 β 可以促进卵巢癌细胞与腹膜脏器表面细胞间的黏附,有利于肿瘤细胞在腹腔中的种植,在卵巢癌的腹腔转移过程中发挥着重要作用。另外,IL-13在肿瘤的侵袭和转移中也发挥着重要作用。肿瘤中炎症细胞产生并释放IL-13,它与受体IL-13Ra2结合激活MAPK/AP-1(活化蛋白-1, activator protein-1)信号转导途径引起肿

瘤侵袭和转移所需要的MMP的释放。MMP的释放可以促进ECM的降解从而利于肿瘤的转移。

4 血管生成

20世纪70年代初,Folkman首先提出肿瘤血管生成的理论,他发现微小的肿瘤灶可以自己生长到直径约1~2mm,此时若没有新生血管的出现它的生长就静止了,所以他认为新生血管的形成是肿瘤生长和转移的前提。目前已有研究发现,肿瘤新生血管的形成是一个复杂的过程,有多种分子及信号转导通路参与其中,下面就目前研究较为明确的几种与血管生成密切相关的分子及其作用机制简要概括一下。

4.1 VEGF

VEGF是一种二聚体糖蛋白,为多肽类生长因子。它们通过与组织中不同的受体相结合,不断刺激内皮细胞的大量增殖,增强血管通透性,刺激血管生成^[3]。Fujimoto研究发现VEGF在卵巢恶性肿瘤中的表达显著高于正常卵巢组织和卵巢良性肿瘤组织,这提示VEGF可能在卵巢癌的发生发展中起着关键性作用^[4,5]。事实上,VEGF正是通过促进肿瘤新生血管的形成在肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用的。

VEGF在血管内皮细胞的增殖、迁徙、基膜的水解和血管的构建等过程中均发挥着重要作用。当它与其受体结合后细胞内Ca离子水平迅速升高,磷酸肌醇特异性磷脂酶C途径激活,细胞内肌醇三磷酸水平升高,从而激活后续的细胞内信号转导,产生以下几个效应从而促进血管生成,利于肿瘤的转移:促进内皮细胞的有丝分裂增殖,参与血管形成和造血;诱导内皮细胞的迁移及管状结构的形成,促进内皮细胞聚集并形成新的管腔;提高血管通透性,可导致纤维蛋白原外渗和聚集,并形成血管化纤维蛋白基质,为内皮细胞迁移形成网架,导致血管内物质外漏,为肿瘤转移提供基质,从而有利于恶性肿瘤的侵袭和转移等等。卵巢癌中VEGF参与的细胞内信号转导通路包括JAK、STAT/PI-3激酶途径和MAP途径。近期,关于卵巢癌转移方面的其他蛋白分子机制被研究,包括Src激酶,可以增加血管通透性;磷脂酶C,可以与Erk/MAPK分子机制相互作用,加强VEGF在血管生成和渗透性方面的作用。

4.2 血小板衍化生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)

PDGF 是生长因子家族成员之一,在胚胎形成时期的血管发生、肾脏、脑、心血管、肺泡的发育中扮演着重要的角色。它也是最早发现的原癌基因之一,被认为在间质细胞的迁移和增殖中起着重要的作用。与正常卵巢上皮细胞相比,大约有 5/6 卵巢癌细胞中的 PDGF 升高,而且其在恶性腹水中也有表达。PDGF 在肿瘤的发生发展过程中发挥着重要作用,其主要是通过促进血管内皮细胞的聚集从而促进肿瘤新生血管的生成来发挥作用的。作为新生血管形成的基础,PDGF 也同时参与新生肿瘤灶基质的形成。它还可以与 VEGF 相互作用促进新血管形成并且稳定新形成的血管。PDGF 有 4 种亚型,分别为 PDGF A~D。和 VEGF 一样,不同亚型的 PDGF 与不同类型的 PDGF 受体(PDGFR- α 或 PDGFR- β)发生特异性地结合从而发挥不同的作用,比如 PDGF A~C 可与 PDGFR- α 结合,而 PDGF B 和 PDGF D 则与 PDGFR- β 结合。PDGF 途径激活后通过一种自分泌途径激活 PI3K/Akt 通路,并引发下游一系列信号转导,最终促进新生血管的生成,促进肿瘤转移和发展。同时参与其中的还有 Src 家族、Ras 蛋白家族、STAT 蛋白家族、GTP 酶 (guanine-5'-triphosphate, GTP-ase)激活蛋白、磷脂酶 C(phospholipase C- γ)和 MAPK 分子。

4.3 纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)

FGF 家族有 23 个成员,它们在不同组织器官的多种生理病理过程中均发挥着重要作用,如血管生成、胚胎发育、细胞的增殖分化和迁移、细胞存活、细胞凋亡等等。FGF 信号通路最初被认为只在胚胎发育过程中发挥作用,而当它用于肿瘤血管生成方面的研究时,它才成为一个重要的研究靶点。目前为止,已发现有超过 20 种 FGF 亚型,5 种 FGF 受体亚型。这 5 种受体分子结构极其相似,即都有一个胞外 Ig 样免疫球蛋白链和一个胞内酪氨酸激酶链。这两种分子链结构在前 4 种受体亚型中是高度保守的,但是第 5 种受体亚型却缺少胞内酪氨酸激酶链。FGF 正是通过这两条分子链与受体结合并形成二聚体来引发胞内信号通路的瀑布效应。已被证明,FGF 在卵巢癌肿瘤细胞增殖过程中起着重要作用,其可能是通过 VEGF 间接发挥用来参与血管生成的。

参与 FGF 信号转导通路的下游信号分子包括 MAPK 蛋白、PI3K/Akt 蛋白、磷酸酯酶 C 和 IP3。另外,卵巢癌患者腹水中也发现了 FGF 和 VEGF 的表达。因此,它除了可能参与肿瘤的发展之外,其表达水平还可能与肿瘤患者的预后相关。

4.4 血管生成素(angiopoietin, Ang)通路和 Tie2 受体

ANG 是从结肠癌细胞 HT-29 培养基中分离纯化的生长因子,因其强有力的促血管生成能力而得名。Ang 蛋白有两种类型,分别为 Ang-1 和 Ang-2。这两种类型的 Ang 都可与 Tie2 受体结合促进新血管的生成。然而,Ang-1 通过 Akt/survivin 途径发挥用来稳定新生成的血管,Ang-2 可独自发挥作用或与 VEGF 和 Ang-1 等其他分子共同发挥用来建立和加强新生成的脉管系统^[6]。研究表明 Ang 与多种肿瘤的发生、发展及恶化密切相关。目前,对 Ang 生物学功能的作用机制已有一定的了解,证实 Ang 可以通过激活血管生成必需的多个步骤而促进肿瘤新血管的形成和肿瘤的发生,包括:①Ang 可与内皮细胞表面的肌动蛋白结合,从而激活细胞外周的蛋白酶,降解基底膜和胞外基质,促进细胞的迁移和侵入其他组织的能力;②可介导细胞黏着;③通过激活内皮细胞 Erk1/2 及 PKB/Akt 通路和平滑肌细胞 JNK/SAPK 信号传导途径从而刺激细胞分裂、分化;④胞外血管生成素可经核转位直接进入内皮细胞和平滑肌细胞的细胞核,并最后积聚在核仁区促进核糖体 RNA(rRNA)基因的转录;⑤最近的研究表明,除了内皮细胞、平滑肌细胞外,血管生成素还可经核转位进入 Hela 和 PC-3 等肿瘤细胞的核仁区,促进 rRNA 转录和核糖体的形成、直接刺激肿瘤细胞的增殖和肿瘤生成。但是,从总体上看,目前对血管生成素促进血管新生及肿瘤细胞增殖的分子机制认识还不全面,许多方面尚待深入研究。

5 骨膜蛋白(periostin, PN)

骨膜蛋白(PN)是由鼠成骨细胞分泌的含 811 个氨基酸残基的蛋白质,由于其在骨膜和牙周韧带的定位表达被称为骨膜蛋白。有研究证明 PN 在卵巢癌细胞中出现明显上调表达,并参与细胞的黏附、转移和侵袭^[7],而这些都是肿瘤细胞在新的肿瘤微环

境中生长所必须的。PN 可通过自分泌途径促进卵巢癌细胞的生长;激活 PI-3k/AKT 信号转导通路,保护血管内皮细胞和上皮性肿瘤细胞,减少其凋亡;与整合素 $\alpha V\beta 3$ 和 $\alpha V\beta 5$ 结合促进肿瘤细胞黏附;通过自分泌途径增加卵巢癌细胞的侵袭能力;而且 PN 的上调表达与肿瘤血管生成有关^[8],其具体机制尚不明。

6 E-钙黏素 (E-cadherin, E-cad)

E-cad 蛋白是一种重要的细胞黏附分子,介导细胞间黏附,对维持细胞形态、运动及黏附功能均有着重要作用,目前已成为研究肿瘤细胞侵袭及转移的热点之一。研究发现,E-cad 蛋白具有抑制肿瘤转移的作用,恶性肿瘤细胞膜表面的 E-cad 表达通常下降或缺失,细胞间黏附力下降,容易从原发灶脱落分离,导致癌细胞的运动和转移扩散。Sundfeldt^[9]等研究发现:E-cad 在正常卵巢上皮细胞中少量表达,卵巢癌中明显低表达,且与卵巢癌的组织学类型、分化程度及腹膜转移有关。

7 活性氧

活性氧(ROS)^[10]是真核细胞有氧呼吸时的产物,产生于正常的生理过程,是需氧细胞在代谢过程中产生的含氧化合物的总称,ROS 有着重要生物学效应,可介导细胞信号转导,激活转录因子促使基因表达,调控细胞生长、增殖和凋亡。最近发现活性氧与肿瘤转移有关,它可以通过直接影响 HIF-1 介导下游信号及 LOX 信号进而参与上皮间质转变(epithelial mesenchymal transition, EMT)过程;增强肿瘤细胞的侵袭性;促进肿瘤细胞迁移等复杂过程^[11]。另外,ROS 与参与原发肿瘤发生、肿瘤细胞转移的多种生长因子、细胞因子(如 MAPK, PI3K, Pho-GTP 酶和 Smads 级联)密切相关,这强烈提示其与肿瘤转移的密切相关性。另外,ROS 还可能触发血管发生基因的表达,促使肿瘤血管生成,促进肿瘤细胞的再生而引起转移。恶性肿瘤的 ROS 水平与其恶性表型相关,肿瘤细胞在缺氧状态下,ROS 水平升高,侵袭力增强,从而有利于进一步的转移。

8 其他

关于卵巢癌转移方面,有学者提出^[12]肥胖有助于促进肿瘤的发展和转移。研究发现,肥胖的卵巢癌患者中,过分增大的脂肪组织发生了一些轻度的炎症反应,使其处于应激状态。在这种激活状态下,脂肪组织和炎症细胞可以分别分泌一些脂肪因子和细胞因子,而这些因子在肿瘤的发展和转移过程中发挥着重要作用。而且脂肪细胞可以与卵巢癌细胞发生相互作用,脂肪细胞即分化成原始脂肪细胞或者癌相关性脂肪细胞(cancer-associated adipocytes, CAA)。CAA 可以分泌一些脂肪因子,这些因子可以促进肿瘤细胞黏附、浸润,也可以与肿瘤细胞共同作用参与能量的产生和转化。此外,CAA 可以通过脂解作用释放脂肪酸,它可以被转移至肿瘤细胞,并通过 β -氧化用于能量产生。这种肿瘤微环境中脂肪细胞的系列作用可以促进肿瘤生长和转移。了解肿瘤细胞和脂肪细胞之间新陈代谢方面的机制有助于新的治疗方案的提出。

此外,还有学者研究发现,RUNX2 参与卵巢癌细胞的增殖、转移和浸润^[13]。RUNX 基因家族由 RUNX1、RUNX2 和 RUNX3 转录因子组成,它们都可以与常见的 CBF- β 辅因子(core-binding factor co-factor)结合形成二聚体复合物,调控与细胞生长、存亡及其他途径有关的重要因子的转录。越来越多的研究证明,RUNX 因子与多种肿瘤都有着密切关系。DNA 低甲基化是与肿瘤转移、浸润和转移密切相关的。RUNX1 和 RUNX2 转录因子在卵巢癌患者中出现了基因的低甲基化和过表达^[14]。RUNX1 本身在卵巢癌发展过程中发挥着致癌作用^[15],与一些 MMP-2 和 MMP-9 结合还促进卵巢癌的浸润^[16]。与 RUNX1 相似,RUNX2 基因也与卵巢癌细胞的增殖、转移和浸润密切相关。Niu 等^[17]的研究结果发现,RUNX2 主要通过 EMT 相关的分子、金属蛋白酶和血管生成因子的调节来参与肿瘤的浸润和转移。

总之,关于卵巢癌的转移机制目前国内外尚未达成理论的统一,这也说明了它仍是我们需要进一步研究和探索的问题,而这一问题的解决必将为攻克卵巢癌这一难题提供强有力的理论支持,为广大

卵巢癌患者带去福音。

参考文献:

- [1] Watanabe T, Hashimoto T, Sugino T, et al. Production of IL1-beta by ovarian cancer cells induces mesothelial cell beta1-integrin expression facilitating peritoneal dissemination[J]. *J Ovarian Res*, 2012, 5(1): 1-13.
- [2] Gavalas NG, Lontos M, Trachana SP. Angiogenesis-related pathways in the pathogenesis of ovarian cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(8), 15885-15909.
- [3] Yang CQ. The expression and clinical significance of VEGF in the ovarian cancer [J]. *China Practical Medicine*, 2012, 7(29): 54-55. [杨春秋. 血管内皮生长因子在卵巢癌组织中的表达及临床意义 [J]. *中国实用医药*, 2012, 7(29): 54-55.]
- [4] Liu CY, Yu XM, Shu LS. The expression and significance of VEGF and PTEN in epithelial ovarian cancer[J]. *Hebei Medical Journal*, 2012, 34(18): 2735-2737. [刘云春, 于秀梅, 舒丽莎. VEGF 和 PTEN 在上皮性卵巢癌中的表达及意义[J]. *河北医药*, 2012, 34(18): 2735-2737.]
- [5] Li XF, Wang JZ, Li JH. The research progress of the relationship of VEGF and its receptor and ovarian cancer[J]. *Journal of Gannan Medical College*, 2012, 32(4): 633-635. [李夏芳, 王建中, 李君花. VEGF 及其受体与卵巢癌的关系研究进展[J]. *赣南医学院学报*, 2012, 32(4): 633-635.]
- [6] Petrillo M, Scambia G, Ferrandina G. Novel targets for VEGF-independent anti-angiogenic drugs [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2012, 21(4): 451-472.
- [7] Si ZY, Wang CZ. The expression and significance of periostin in the colon cancer[J]. *Chinese Remedies and Clinics*, 2012, 12(3): 311-313. [司志英, 王长征. 骨膜蛋白在大肠癌的表达和意义 [J]. *中国药物与临床*, 2012, 12(3): 311-313.]
- [8] Zhu M, Fejzo MS, Anderson L, et al. Periostin promotes ovarian cancer angiogenesis and metastasis[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(2): 337-344.
- [9] Hu YH, Lv SH, Feng XN, et al. The experiment research of the relationship of E-cadherin and the metastasis of ovarian serous cystadenocarcinoma[J]. *Heilongjiang Medicine and Pharmacy*, 2009, 32(3): 32. [胡玉红, 吕松桢, 冯晓娜, 等. E-cadherin 与卵巢浆液性囊腺癌转移关系的实验研究[J]. *黑龙江医药科学*, 2009, 32(3): 32.]
- [10] Ma J, Wang Y. The research progress of correlation of ROS and metastasis of epithelial ovarian cancer [J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2011, 27(11): 862-865. [马骏, 王育. 活性氧与上皮性卵巢癌转移的相关性研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2011, 27(11): 862-865.]
- [11] Chen F, Xu B. MMPs and the invasion and metastasis of ovarian cancer[J]. *Medical Recapitulate*, 2009, 15(1): 62-65. [陈凤, 徐斌. 基质金属蛋白酶及其抑制剂与卵巢癌的侵袭和转移[J]. *医学综述*, 2009, 15(1): 62-65.]
- [12] Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, et al. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(10): 1533-1541.
- [13] Wang ZQ, Keita M, Bachvarova M, et al. Inhibition of RUNX2 transcriptional activity blocks the proliferation, migration and invasion of epithelial ovarian carcinoma cells[J]. *PloS One*, 2013, 8(10): 1-15.
- [14] Keita M, Wang ZQ, Pelletier JF, et al. Global methylation profiling in serous ovarian cancer is indicative for distinct aberrant DNA methylation signatures associated with tumor aggressiveness and disease progression[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 128(2): 356-363.
- [15] Keita M, Bachvarova M, Morin C, et al. The RUNX1 transcription factor is expressed in serous epithelial ovarian carcinoma and contributes to cell proliferation, migration and invasion[J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(6): 972-986.
- [16] Planaguma J, Liljestrom M, Alameda F, et al. Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 codistribute with transcription factors RUNX1/AML1 and ETV5/ERM at the invasive front of endometrial and ovarian carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2011, 42(1): 57-67.
- [17] Niu DF, Kondo T, Nakazawa T, et al. Transcription factor Runx2 is a regulator of epithelial-mesenchymal transition and invasion in thyroid carcinomas[J]. *Lab Invest*, 2012, 92(8): 1181-1190.