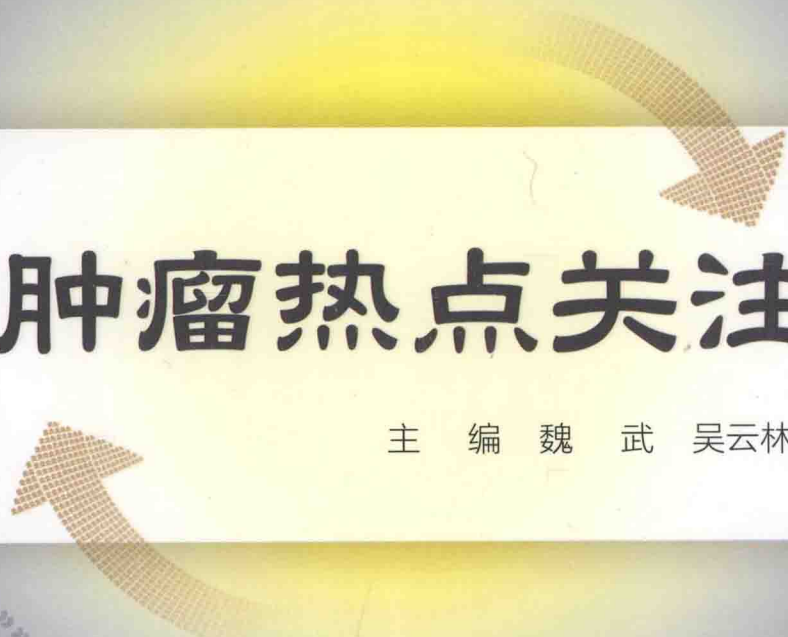




肿瘤热点关注

主 编 魏 武 吴云林

肿瘤热点关注

主 编 魏 武 吴云林

副主编 魏子白 于俊岩 赵 莉

秘 书 张宁宁 李璐璐 张 蓉

编 委 (以姓氏拼音为序)

常建兰 黄然欣 李璐璐 刘 平 乔鲜丽 田向阳 魏 武

魏子白 吴云林 于俊岩 张 蓉 张 瑛 张宁宁

编 者 (以姓氏拼音为序)

常建兰 (长治医学院附属和平医院肿瘤科)

冯向先 (长治医学院流行病学教研室)

黄然欣 (长治医学院附属和平医院肿瘤科)

雷 石 (美国哥伦比亚大学)

李璐璐 (长治医学院附属和平医院肿瘤科)

李水仙 (长治医学院免疫学教研室)

刘 平 (长治医学院附属和平医院肿瘤科)

齐来俊 (美国哥伦比亚大学)

綦盛健 (上海交通大学附属瑞金医院消化科)

乔鲜丽 (长治医学院附属和平医院肿瘤科)

田向阳 (长治医学院附属和平医院肿瘤科)

王 欣 (长治医学院病理科)

王丽冰 (长治医学院病理科)

魏 武 (长治医学院附属和平医院血液科)

魏子白 (长治医学院附属和平医院肿瘤科)

吴 巍 (上海交通大学附属瑞金医院消化科)

吴云林 (上海交通大学附属瑞金医院消化科)

杨长青 (长治医学院附属和平医院消化科)

于俊岩 (长治医学院附属和平医院肿瘤科)

张 蓉 (长治医学院附属和平医院肿瘤科)

张 瑛 (长治医学院附属和平医院肿瘤科)

张俊峰 (长治医学院附属和平医院内窥镜中心)

张宁宁 (长治医学院附属和平医院肿瘤科)

赵 莉 (长治医学院附属和平医院内窥镜中心)

周雨峡 (无锡市第四人民医院消化科)

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤热点关注/魏武,吴云林主编. —北京:人民卫生出版社,2014

ISBN 978-7-117-18780-0

I. ①肿… II. ①魏…②吴… III. ①肿瘤学-研究
IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 068434 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

肿瘤热点关注

主 编: 魏 武 吴云林

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 16

字 数: 389 千字

版 次: 2014 年 6 月第 1 版 2014 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-18780-0/R · 18781

定 价: 68.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

序

临床肿瘤学是一门持续发展、频繁更新、不断深入的热点学科。本书主要由长治医学院附属和平医院临床、教学一线的专家教授编著完成,重点阐述了临床肿瘤学的发展和新近研究成果,并紧密联系临床实践和应用。

随着科技的进步,近年来关于肿瘤的研究日趋活跃:肿瘤病因的探索、发病机制的研究、新型抗肿瘤药物的上市,使肿瘤的治疗取得了显著的进展,特别是在肿瘤学的临床诊断、治疗方面均涉及分子生物学方面的研究,为患者的个体化治疗和靶向治疗提供了新的思路和途径。本书介绍了肿瘤学在病因、发病机制、治疗和预防等方面的知识和进展,涉及肿瘤学的多个领域,展示了肿瘤规范化、多学科综合治疗和个体化治疗方面的新方向和新成果,也展示了我国在肿瘤规范化多学科综合诊治和个体化治疗方面的长足进步,希望对广大临床工作者及科研人员了解国内外临床肿瘤学的现状和发展动态、实践规范化诊断治疗和积极开展临床研究有所帮助,从而为广大肿瘤患者带来裨益。

长治医学院院长 王庸晋

2014年1月

前言

恶性实体肿瘤越来越引起人们的关注和强烈的研究欲望,同时越来越多的医学工作者加入到攻克恶性肿瘤的研究行列中。恶性肿瘤的研究成果无论从基础到临床都是日新月异。《肿瘤热点关注》从医学基础、肿瘤基础与分子靶向治疗、临床诊治及生物治疗等几个方面阐述了恶性实体肿瘤近几年的研究热点及研究成果。本书汇集了国内外肿瘤学专家、学者多年的研究成果,不仅介绍了热点领域的基础知识及最新研究动态,同时对本领域内存在的问题也进行了详尽的分析及展望。

本书时效性较强,内容新颖,大部分篇幅涉及恶性实体肿瘤研究中最活跃、最前沿,也是研究课题最集中的领域。本书分四大部分:第1部分基础篇,主要介绍了部分恶性实体肿瘤的生物学基础;第2部分肿瘤基因与分子靶向治疗篇,讲述了恶性实体肿瘤的靶向治疗方法及靶向药物作用机制、研究进展;第3部分肿瘤临床诊断与治疗篇,详细阐述了部分恶性实体肿瘤的不同治疗方法,包括目前临床常用的肿瘤治疗手段及其他发展方向;第4部分肿瘤生物治疗与循环肿瘤细胞篇,分析了当前恶性实体肿瘤的生物治疗研究进展与循环肿瘤细胞检测的临床应用。每一部分都遵循“现状-进展”的顺序编写,层次清晰,内容较为丰富。

鉴于上述,为介绍恶性实体肿瘤的基础与临床研究的需要,特邀请20余位从事肿瘤有关方面的科研、教学及临床工作的专家撰写了此书。

本书作为一本肿瘤学专业书籍,期望能对从事恶性实体肿瘤基础与临床研究的同道有所裨益,并以此作为与国内同道交流信息、讨论问题的媒介。

本书的编写主要参考了国外文献和部分国内研究成果,难免有不妥和错误之处,欢迎广大读者批评指正。

值此本书出版之际,感谢各位专家在百忙之中精心撰写和认真修改此书;由衷感谢为本书付出辛勤劳动的所有参编人员,尤其是编写秘书张宁宁医师、李璐璐医师、张蓉医师。在大家的通力协作下,完成了本书的编写。

长治医学院附属和平医院院长 魏 武

2014年1月

目 录

第一篇 肿瘤基础篇

第一章	胃癌发生发展机制	2
第二章	食管癌危险因素流行病学研究进展	29
第三章	抗肿瘤免疫机制和肿瘤的免疫逃逸机制	37
第四章	人体代谢酶基因多态性与食管癌易感性关系研究	55
第五章	表观遗传学与肿瘤	62
第六章	肿瘤转化医学研究	71

第二篇 肿瘤基因与分子靶向治疗篇

第一章	恶性淋巴瘤的靶向治疗	84
第二章	肾癌的靶向药物治疗进展	92
第三章	肿瘤的基因治疗	100
第四章	抗 EGFR 靶向药物作用机制及研究进展	130
第五章	乳腺癌的内科治疗新进展	139

第三篇 肿瘤临床诊断与治疗篇

第一章	头颈部鳞癌治疗进展	154
第二章	大肠癌肝转移诊治新进展	161
第三章	肺癌诊疗新进展	172
第四章	5-氮-2'-脱氧胞苷对胃癌治疗的研究进展	183
第五章	共聚焦激光显微内镜在胃肿瘤检漏中的应用	198
第六章	前列腺癌内分泌治疗新进展	203

第四篇 肿瘤生物治疗与循环肿瘤细胞篇

第一章	循环肿瘤细胞检测的临床应用进展	212
第二章	癌症的生物治疗	221
第三章	胰腺癌的生物治疗	240

第一篇

肿瘤基础篇

第一章

胃癌发生发展机制

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一,发病率居世界第四位,死亡率居世界第二位^[1],是继肺癌之后主要的肿瘤死因^[2,3]。关于肿瘤的分析资料显示,全球每年有 989 600 例胃癌新发病患者和 738 000 例胃癌死亡患者,发病率和死亡率分别占肿瘤患者的 8%和 10%,这些胃癌新发病患者和死亡患者 70%以上在发展中国家^[4]。

作为发展中国家,我国胃癌患病率和死亡率均超过世界平均水平的两倍,平均每三分钟就有一名中国人死于胃癌。胃癌的发病率随着年龄增加而显著升高,令人担忧的是,近来的胃癌患者呈逐年年轻化趋势^[5]。早期的、准确的诊断和有效的治疗可以减少胃癌患者病死率、延长患者生存时间、提高患者生存质量。尽管目前有 X 线钡餐、内镜成像、CT、血清肿瘤标记物检测等多种诊断方法和手术、化疗、放疗、生物治疗等多种治疗方法,但是尚无特异性和敏感性均很高的胃癌诊断方法和非常有效的治疗方法,而胃癌发病机制的研究,可以为早期诊断、个体化治疗提供方法和依据,从而提高胃癌的早期诊断率,为患者赢得宝贵的治疗时间,提供合理的治疗方法。

胃癌的发生和发展是多病因、多步骤、多阶段、涉及多基因改变的进行性发展过程^[6-8],是由多种环境影响、多种肿瘤形成通路参与的疾病过程^[9]。胃癌的发生发展主要和以下因素有关。

一、性 别

性别是肿瘤研究中重要的因素,男性胃癌患者发病率是女性患者的 2 倍^[4]。胃癌分别是男性和女性的第一和第二大死因。Mousavi S M 等研究了伊朗 2003 年到 2008 年间肿瘤的发病率和死亡率,结果显示:胃癌是男性最常见的肿瘤,预测将来会有更高的发生率^[10]。男性患者的发病率高于女性患者^[11,12],一方面可能由于雌激素的作用^[13],另一方面可能是女性的个人卫生保健意识比男性高,使女性胃癌患者的早期诊断率高。

二、遗传因素

环境因素是胃癌发生的主要原因,但遗传因素在胃癌形成中也起着一定作用。伊朗 2002 年胃癌发病率比过去的 30 多年增加了两倍,胃癌患者家族中的发病率较高^[14],伊朗北部和西北部胃癌发生率高^[15]。有趣的是,在加拿大住的伊朗居民除了乳腺癌外,胃癌发病率也明显增加^[16]。日本高发区的土著移居美国后,其发病率仍高于当地的白种人。我国北

京、上海、西安、福州等 9 个城市 752 例胃癌病例对照研究结果表明,有家族史者胃癌的发病率高,而弥漫型胃癌与遗传因素关系密切。这些结果提示胃癌的发生与遗传因素密切相关。

三、环境因素

胃癌发生率最高的国家在亚洲、东欧和南美,发生率最低的国家在北美和亚洲大部分地区^[4]。亚洲国家如日本、韩国^[17]、伊朗和中国是胃癌高发区。我国胃癌高发区为:山东、辽宁、福建、甘肃、青海、宁夏、吉林、江苏、上海等地,尤其是祁连山内流河系的河西走廊、黄河上游、长江下游、闽江口、木兰溪下游及太行山南段等地。不同地域的胃癌发病率不同,很可能和种族(种族之间的危险因子需要进一步的研究^[18])、地质水质、生活方式、饮食习惯等因素有关。

1. 地域 地质为火山岩、高泥炭、有深大断层的地区,环境中含多种致癌物质。火山岩中含较高的 3,4-苯并芘,泥炭中含较高的有机氮等亚硝胺前体,都容易导致胃黏膜损伤。水中含较高的镍、硒和钴,硒和钴引起胃黏膜损害,镍促进 3,4-苯并芘的致癌作用。硫酸尘雾、铅、石棉、除草剂等环境中的人群,患胃癌风险明显增高。

2. 吸烟 吸烟和胃癌发生有很大的相关性^[19,20]。胃癌的发生趋势和吸烟趋势是相当相似的,如发展中国家吸烟者增加而发达国家吸烟者减少^[21]。吸烟者胃癌发病率是不吸烟者的 2 倍^[22]。烟草中约含 60 种化学致癌物,其中尼古丁和他的衍生物 nitrosamines 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone(NNK)是最主要的致癌物质。尼古丁可能通过促有丝分裂成分调节肿瘤细胞增殖^[23]。同时,吸烟还能诱导环氧化酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)表达和活化,增加前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)和血栓素 A2(thromboxane A2, TXA2)释放,导致前列腺素 I2(prostaglandin I2, PGI2)和 TXA2 产物不平衡。TXA2 调节多种生物学效应,如血小板激活、细胞收缩、血管发生,NNK 通过影响 TXA2 促进肿瘤生长和转移;PGE2 促进炎症进展,从而加速肿瘤形成。但是 COX-2 和 PGE2 在吸烟相关肿瘤中的具体作用机制还不清楚^[24]。

3. 饮酒 酒精本身不是致癌物质,但是饮酒增加患胃癌的风险^[25-28]。由于酒精会刺激胃黏膜、使胃黏膜细胞发生改变、促进致癌物质的吸收、诱导活性氧产生,影响 DNA 损伤后的修复。Duell E. J. 等对 444 例原发性胃癌患者进行前瞻性研究,以吸烟、贲门非贲门部位、组织亚型(弥漫型和肠型)进行分层,在组织亚型中,再根据幽门螺杆菌(H. p)感染进一步分析。结果显示,大量饮酒和男性肠型非贲门胃癌风险呈正相关,啤酒和胃癌发生呈正相关,葡萄酒和饮料酒不呈正相关^[28]。Steevens J 等对 120 852 例受试者进行了饮食和其他肿瘤风险的基础问卷调查,经过 16.3 年的随访,前瞻性研究结果显示,胃贲门腺癌、胃非贲门腺癌和饮酒无关^[20]。Tramacere I 等研究显示,饮酒量和胃癌相关,每天 10g 饮酒和胃癌风险无关,但是每天 50g 饮酒和胃癌发生有关^[29]。胃癌和饮酒量相关可能是由于大量饮酒者营养不良、饮食不健康引起的^[30]。饮酒可以增加 c-Fos 和 c-Jun 的蛋白水平^[31,32]。c-Fos 和 c-Jun 蛋白结合后,形成 AP-1 复合物,复合物和 COX-2 启动子结合后,上调 COX-2 转录表达,引起下游炎症因子 PGE2 的变化,从而调控胃癌血管的生成和侵袭^[33]。但是也有大量研究显示胃癌和饮酒无关^[20,34-39],饮酒和胃癌的关系见于大量的流行病学调查,但是目前还没有统一的结果。

4. 生活状态 生活状态和胃癌的发生有很大的关系^[40],长期心理状态不佳;如压抑、忧

愁、孤独、抑郁、憎恨、厌恶、自卑、自责、罪恶感、人际关系紧张、生闷气等,通过中枢神经系统降低机体对致癌物质的防御能力,使胃癌风险明显升高。

5. 饮食习惯和胃癌的关系 饮食不规律,吃饭过快,食用高盐、过烫、亚硝酸盐含量高、霉变的食物等,都可能增加胃癌的风险。流行病学研究显示,隔夜菜、腌制、烟熏食品与胃癌的发病率密切相关。高盐饮食增加胃癌风险^[41,42],主要由于高盐食品可以引起胃黏膜屏障损伤,导致胃黏膜上皮细胞对亚硝基化合物等致癌物的敏感性增加。不过胃癌和咸食的关系,在流行病学方面的研究结果是有差异的。Kim J 等通过前瞻性队列研究,调查咸食对韩国成人胃癌发生率的影响,以韩国 30 岁至 80 岁之间的政府雇佣员工、学校教职员工及其家属为研究对象,1996 年至 1997 年之间对受试者进行首次健康体检,经过 6~7 年的随访,2003 年对 2 248 129 例受试者进行胃癌发病率分析,用 Cox 相对危险回归法模型对危害比(HR)及其 95% CI 进行评估,结果表明,高盐饮食和胃癌风险的相关性较低^[43]。腌晒、烟熏食品以及剩饭与胃癌发生呈显著正相关。腌晒食品含有高浓度的亚硝基化合物,其中的化学致癌物 N-甲基-N-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)和 N-乙基-N-硝基-N-亚硝基胍(ENNG)可以诱导大鼠、小鼠和狗发生胃癌^[44]。肉类在熏制过程中可以产生多环芳烃等致癌物质^[45],烹饪食物中的硝酸盐在室温放置 24 小时后可转换成亚硝酸盐。这些物质都可以致癌,多环芳烃和亚硝基化合物为强致癌物。

大量摄入动物肉类和脂肪也是胃癌的危险因素,饱和脂肪酸、胆固醇和单不饱和脂肪酸与胃癌的发生发展相关^[46]。由于高脂肪食物可破坏胃黏膜屏障,增加其对致癌物的易感性。动物肉类富含胺,在胃内增加亚硝基化合物的合成,促进胃癌的发生。然而,动物肉类也被认为是预防胃癌发生的保护因素,因为动物肉类富含蛋白质,能提高胃黏膜损伤后的修复能力^[47]。因此,动物肉类对胃癌发生的影响有待进一步深入研究。

大多数国家胃癌发病率下降的原因主要是由于低盐饮食等生活方式的改变、冰箱的使用、新鲜水果蔬菜的食用^[48-50]。随着人们生活水平的提高、冰箱的普及,胃癌的发病率下降^[51]。伊朗的一项研究表明,他们把食物保存在冰箱中,大大减少了烟熏食物的食用,使胃癌的发病率明显下降^[52]。Demirer 等^[53]通过病例对照研究,也发现长期使用冰箱是预防胃癌的保护因素。

同样,新鲜水果和蔬菜的食用,使含亚硝酸盐、亚硝基化合物、3,4-苯并芘和环芳烃食品摄入减少,含维生素 A、B、E 的食物摄入增加,减少了胃癌的发病率。Azeve do 等^[47]报道,每人平均每天多食 100g 新鲜蔬菜,可使男性和女性胃癌的死亡率每年分别下降 10/10 万和 5/10 万,该数字约占葡萄牙胃癌死亡率的 1/3。由于新鲜水果蔬菜富含的维生素 A、C、E 和 β -胡萝卜素具有抗氧化、清除氧自由基的作用,抗坏血酸(维生素 C)还可作用于亚硝酸盐,将其转化成无致癌作用的氧化亚氮,抗坏血酸自身被氧化成脱氢抗坏血酸,抗坏血酸通过这种亚硝酸盐的逆转方式来预防亚硝基化合物的形成^[54]。新鲜水果尤其是柑橘类和蔬菜(含抗氧化剂)和葱属如洋葱、大蒜、韭菜、大蒜茎和大葱等能减少胃癌发生的风险^[55,56],新鲜的鱼^[57,58]也是胃癌的预防因子。

流行病学和实验研究证明,豆制品对胃癌有保护作用,大豆中所含的异黄酮,尤其是染料木黄酮具有抗癌作用^[54]。也有报道称绿茶含有丰富的抗氧化剂,如茶多酚、维生素 C 和维生素 E 等,可预防胃癌^[59,60]。此结果与 Kono S 等^[61]的调查结果一致,但与 Tsubono Y 等的前瞻性队列研究结果不同。因此,有关绿茶对胃癌的保护效应尚不确定。

糖尿病是目前常见的疾病,糖尿病和高血糖被认为是多种肿瘤的风险因子,Ikeda F 等对 2603 例 ≥ 40 岁的日本受试者进行了前瞻性研究,根据 HbA1c 水平($\leq 4.9\%$, $5.0\% \sim 5.9\%$, $6.0\% \sim 6.9\%$, $\geq 7.0\%$)将受试者分成 4 组,经过 14 年随访后发现:97 例受试者发展成了胃癌,和 $5.0\% \sim 5.9\%$ 组(每年每 1000 人中有 2.5 人发展为胃癌)比较, $6.0\% \sim 6.9\%$ (每年每 1000 人中有 5.1 人发展为胃癌)组和大于等于 7.0% (每年每 1000 人中有 5.5 人发展为胃癌)组发病率增加, $\leq 4.9\%$ 组(每年每 1000 人中有 3.6 人发展为胃癌)发病率增加,但是没有统计学差异。既有 HbA1c 水平($\geq 6.0\%$)增高,又有 H. p 感染者胃癌发生的风险明显增高。因此高血糖是胃癌的风险因子,高血糖和 H. p 感染共同存在增加了胃癌的风险^[62]。Chen YL 等对 2000 年至 2005 年间、年龄 ≥ 20 岁、新诊断为糖尿病的台湾患者($n=19\ 625$)进行了研究,同时设年龄、性别匹配的非糖尿病者为对照组($n=78\ 500$),随访到 2008 年结果显示,诊断为糖尿病的前 4 年里,胃癌的发病率很低,但是以后的时间里,糖尿病组胃癌发病率比对照组高 76%。糖尿病患者 α -糖苷酶抑制剂和胃癌发病率降低有关。糖尿病和胃癌的风险随着时间的推移而波动,随着糖尿病时间的延长,胃癌发病的风险增加^[63]。但是关于胃癌发生和糖尿病关系也一直在争论中。

良好的饮食习惯,如三餐定时定量、进食速度减慢等与胃癌的发生呈负相关,提示良好的饮食习惯可降低患胃癌的危险性。冰箱使用率增高、饮食结构合理等也是降低胃癌发生的因素。总之,胃癌发病率下降的原因之一是预防胃癌的保护因素增强,降低了胃黏膜对致癌物的易感性,以及致胃癌危险因素减少综合作用的结果。

四、H. p 感染

尽管吸烟、饮酒、生活环境、遗传因素在疾病的进展过程中有很重要的作用,H. p 感染也是胃癌最常见的原因之一^[64,65]。H. p 是最常见的人类感染,全球有 50% 的发病率,而发展中国家有 90%。H. p 是一种革兰染色阴性的螺旋状、S 形或弧形弯曲的细菌,是一种专性微需氧菌,生长缓慢,需要 3~5 天才能生长。H. p 的菌体蛋白质有尿素酶、磷脂酶 A2、黏蛋白酶以及与其毒力密切相关的细胞毒素相关基因(cytotoxin associated gene, CagA)蛋白、空泡毒素(vacuolating cytotoxin, VacA)蛋白、脂多糖、黏蛋白、氧化酶、碱性磷酸酶、DNA 酶、蛋白酶和脂肪酶等。脂多糖含脂质 A,刺激巨噬细胞释放多种细胞激肽,具有细胞毒作用和炎症介质作用;黏蛋白酶分解黏蛋白多聚体,使胃液黏稠度下降,渗透选择性丧失,有利于 H. p 穿入胃黏膜发生定植,同时释放毒性产物,损害胃黏膜。自从 1982 年 Warren 和 Marshall 首先从人胃黏膜中培养出 H. p 以来,许多学者对其进行了深入研究,已经将其确定为慢性活动性胃炎和消化性溃疡的重要致病菌,认为是胃癌的癌前病变(萎缩性胃炎、肠上皮化生)的重要病因和促进因素,与胃癌及胃黏膜相关淋巴瘤(MALT)的发生发展密切相关^[66]。早在 1994 年 WHO 就将 H. p 列为 I 类致癌原^[67-69]。从 H. p 感染到胃癌的发生过程大致为:H. p 感染 $\rightarrow$ 单纯性胃炎 $\rightarrow$ 慢性萎缩性胃炎 $\rightarrow$ 肠上皮化生 $\rightarrow$ 不典型增生 $\rightarrow$ 胃癌。肠型胃癌几乎由 H. p 感染引起^[70]。H. p 的根除可减少早期胃癌内镜切除后的复发^[71-73]。研究认为 H. pylori 致病机制如下:

1. H. p 毒力 H. p 通过多种促炎因子,激活感染与癌变之间的信号通路,引起慢性胃炎并最终改变胃的生理环境,诱发胃癌,其作用基础可能是 H. p 毒素和多种细胞因子相互作用,通过体液及细胞免疫反应参与癌变过程。

H. p 的主要毒力致病基因包括细胞毒素相关基因 A(CagA)、空泡形成细胞毒素 A(VacA)基因、上皮接触诱导蛋白(IceA)等位基因、血型抗原-黏附(BabA)基因和炎症外膜蛋白(OipA)基因。

其中,CagA 与胃癌的关系最为密切。CagA 蛋白由细胞毒素相关基因(CagA)编码,分为东方型和西方型。目前研究表明,CagA 阳性 H. p 感染者比 CagA 阴性 H. p 感染者更容易患消化性溃疡、萎缩性胃炎和胃癌。在许多胃癌高发地区,几乎所有感染 H. p 的患者 CagA 均为阳性。与之形成鲜明对比的是,西方国家感染的 H. p 者只有 60%患者 CagA 阳性。Held 等^[74]通过病例对照研究发现,CagA 阳性的 H. p 感染者患胃腺癌的危险是 CagA 阴性 H. p 感染者的 7.4 倍。Ohnishi 等通过研究 CagA 转基因小鼠,发现 CagA 最终导致胃上皮细胞增生和胃癌形成,首先在动物活体内证实了 CagA 是潜在的癌基因^[75]。由于胃上皮细胞中含有丰富的多胺,H. p 直接与宿主上皮细胞作用后,精胺氧化酶 SMO(PAOh1)使多胺代谢成亚精胺,促进细胞凋亡和 DNA 损伤。Chaturvedi R 等以 CagA(+)和 CagA(-)H. p 感染的胃癌上皮细胞株为研究对象,检测精胺氧化酶 SMO、凋亡和 DNA 损伤水平,结果发现,CagA(+)菌株或者 CagA 异位表达会导致胃上皮细胞 SMO 水平、凋亡和 DNA 损伤增加,SMO 敲除或者抑制后阻断细胞凋亡和 DNA 损伤。沙土鼠和小鼠中 DNA 损伤是 CagA 依赖性的,表达 SMO 的细胞也是 CagA 依赖性的,CagA 的致病作用可能归因于 SMO^[76]。H. p 上调胃上皮细胞中 SMO(PAOh1)mRNA 的表达、启动子活性和酶活性,最终导致细胞凋亡和 DNA 损伤。CagA 的其他作用机制包括影响细胞骨架重排,增加原癌基因 c-Fos 和 PGE2 表达^[77]。

VacA 是与 H. p 致病有关的另一重要毒力因子,由 VacA 基因编码,引发多种细胞活性如细胞空泡形成、细胞膜通道形成、凋亡和免疫调节等。VacA 存在于所有的 H. p 菌株中,仅 50%~60%的菌株表达 VacA 蛋白。VacA 通过影响 B 淋巴细胞抗原表达,从而抑制 T 淋巴细胞活化^[78]。Galmiche 等发现 VacA 可直接损伤线粒体,诱导细胞凋亡^[79]。VacA 也能使机体内的阴离子附着于细胞膜并进入细胞,形成独立的电压依赖通道,诱导细胞凋亡。VacA 致病机制还包括修饰基因,损伤细胞周期相关基因及诱导炎症反应等^[80]。这些结果均提示 VacA 在胃癌发生发展过程中起重要作用。

OipA 和 H. p 感染的胃黏膜炎症过程相关,OipA 基因普遍表达于东亚地区各种 H. p 菌株中,而西方国家只有不超过 50%的菌株表达 OipA 基因。OipA 基因与十二指肠溃疡、胃癌有明显的相关性。

IceA 的两种基因型 IceA1 和 IceA2 在分离菌株中的阳性表达率分别为 68%和 80%,约 40%菌株呈双阳性表达^[81]。胃癌患者 IceA1 阳性菌株表达是胃炎的 3.6 倍,且 IceA1 与 VacA s1 同时表达^[82],使胃癌发病率增加了 5.6 倍^[83]。

2. 基因的突变 活化了的原癌基因称为癌基因,早期胃癌患者 H-ras 第 12 位密码子突变率为 50%,而正常对照组及浅表性胃炎组未发现 H-ras 基因突变。H. p 感染后容易出现 H-ras 点突变,点突变后 H-ras 编码的 p21 蛋白表达增加,p21 蛋白不断向细胞内传递信号,促使细胞持续增殖,最终导致癌变,且 H. p 感染者 p21 表达率高于 H. p 阴性的患者^[84]。p53 在胃癌中有 50%的突变率,H. p 感染时,胃内产生的氧自由基、超氧化物、NO 等可使 p53 基因突变或失活,NO 使 p53 碱基 C→T 突变易位而失去抑癌作用^[85]。H. p 还可诱导脱氨酶(activation-induced deaminase, AID)异常表达,但是根除 H. p 后 AID 表达降低,AID

通过 I κ B 激酶依赖的 NF- κ B 激活和 CagA 介导途径,致使抑癌基因 p53 累积突变,导致胃癌发生。Perri 等^[86]研究还发现,p16 和 APC 突变体在 H. p 感染者胃黏膜细胞中过度表达。

3. 和细胞增殖凋亡的关系 H. p 感染与胃黏膜上皮细胞增殖、凋亡之间的动态平衡,使胃结构功能处于正常状态,二者失衡后,最终导致胃癌发生。H. p 引发胃癌的过程中,存在细胞的过度增生,同时存在细胞的异常凋亡。研究表明,H. p 感染可致胃黏膜上皮细胞增生活跃^[87]。H. p 感染产生的炎性细胞因子与细胞相互作用,促进细胞增生。其中淋巴细胞释放的细胞因子,可引起肿瘤生长因子 α (TGF- α)、表皮生长因子(EGF)等表达增加,亦可能因胃黏膜微环境的改变导致胃炎及化生上皮细胞过表达 TGF- α ,促进细胞增殖。H. p 感染使上皮细胞增殖大于正常水平 1 倍以上,但是根除 H. p 后增殖恢复到正常水平^[88]。Suzuki 等^[89]对 H. p 诱导胃组织细胞增殖机制进行了研究,结果显示,H. p 尤其是 CagA 阳性菌株,通过丝裂原激活蛋白激酶途径使 Cyclin-D1 激活,最终导致增殖增加。H. p 直接结合 c-met 受体并激活基质金属蛋白酶(MMP),可加重细胞的损伤;同时,H. p 可刺激胃黏膜上皮细胞分泌巨噬细胞游走抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF),MIF 与 CD74 结合,启动下游信号途径并下调 p53、上调 Bcl-2,促进胃黏膜上皮细胞增殖、抑制凋亡^[90]。H. p 还可以通过死亡受体途径(FasL)和线粒体途径激活 Caspase-3 诱导细胞凋亡^[91]。郭艳等^[92]用尿素酶法、Warthin Starry 染色法检测了 60 例胃癌及癌旁组织的 H. p,用免疫组化检测胃癌及癌旁组织 Caspase-3 的表达。结果 H. p 阳性的胃癌组织中 Caspase-3 表达量明显低于 H. p 阴性者,提示 H. p 感染下调胃癌组织 Caspase-3 的表达,从而抑制肿瘤细胞凋亡。H. p 还可通过上调 COX-2 及抑制 HSP70,使胃黏膜上皮细胞的增殖增加、凋亡抑制,最终导致胃癌发生^[93]。

H. p 通过脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)和特异性跨膜受体(TLR4)结合,激活 NF- κ B 通路,通过凋亡途径调节细胞周期,诱导细胞修复基因的表达,促进 NO 合酶和多种黏附因子产生^[94]。H. p 还可以直接与宿主上皮细胞相互作用,通过激活 NF- κ B 的分泌来诱导上皮细胞增殖、分化、促使慢性炎症形成,从而诱导癌变及侵袭^[95]。

H. p 感染可通过激活端粒酶诱发胃癌,H. p 在胃黏膜恶变中起启动子作用。端粒(telomere)是真核生物染色体末端的一种特殊结构,作用是保持染色体的完整性。细胞分裂一次,由于 DNA 复制时的方向必须从 5' 方向到 3' 方向,DNA 每次复制端粒就缩短一点,所以端粒的长度反映细胞复制史及复制潜能。当端粒缩短到一定程度时即引起细胞衰老。端粒除保证 DNA 完整复制外,在维持染色体结构稳定、染色体在细胞中的定位、引起细胞衰老等方面起着重要作用。端粒酶对端粒的保护作用是延长细胞寿命的一个特征,而细胞寿命的延长与肿瘤的发生密切相关。88% 的胃癌细胞表达端粒酶活性。研究表明,H. p 感染程度与端粒酶活性一致,端粒酶活性在晚期肿瘤明显增加。H. p 可能通过 hTR 表达增加,导致端粒酶活性增加^[96],最终诱发癌变。

4. 相关基因表达量的变化 H. p 感染可影响胃黏膜上皮细胞蛋白表达和基因突变,如 Bax、Ras、c-myc、c-met 和 Bcl-2 等。H. p 感染使 Bax 基因^[97]、c-myc 基因激活^[98]、Ras 基因编码的 p21 蛋白表达增加^[99],导致胃癌发生。胃癌和 c-met 基因密切相关,c-met 基因编码肝细胞生长因子受体(HGFR),过表达的 HGFR 与基质细胞产生的肝细胞生长因子特异性结合,参与肿瘤的形成与进展。H. p 感染者 c-met 原癌基因表达量较未感染者明显高,且随病情发展,c-met 表达量随之增加。H. p 感染后,CagA 可直接和胃黏膜上皮细胞中的 c-met

结合,激活 c-met^[100],诱发胃癌^[101]。H. p 感染后原癌基因 Bax、c-met、Bcl-2 等活化或过表达,同时使 p27 和 APC 等抑癌基因失活。Shirin 等^[102]研究显示,H. p 阳性组 p27Kip1 蛋白表达较低,H. p 阴性组 p27Kip1 蛋白表达水平较高,两者呈负相关关系,因此,p27Kip1 蛋白表达下调可能是 H. pylori 诱发胃癌的机制之一。

5. H. p 和环氧化酶-2 表达的关系 环氧化酶(cyclooxygenase, COX)是一种膜结合蛋白,主要有 COX-1 和 COX-2 两种亚型。COX-2 是一种诱导合成酶,正常组织中不表达或表达量很低。在 H. p 感染→单纯性胃炎→慢性萎缩性胃炎→肠上皮化生→不典型增生→胃癌的发展过程中,COX-2 表达逐渐增加^[103]。动物水平研究显示,用 H. p 喂养小鼠后可见胃黏膜 COX-2 表达显著增加,而抗 H. p 治疗后,COX-2 表达则明显降低^[104]。细胞水平显示,与 H. p 共孵育的胃癌细胞内,COX-2 表达增多,H. p 感染可诱导人胃癌细胞株 MKN45 高表达 COX-2^[105],引起 p38-MAPK 信号蛋白磷酸化及其下游因子 ATF-2 的表达^[45]。H. p 感染诱导 COX-2 高表达后,COX-2 激活 Bcl-2 基因,使细胞处于持续增殖状态^[106]。Walduck AK 等^[107]研究表明,H. p 感染使 385 个基因的表达发生了改变,加入 COX-2 抑制剂 NS389 后,筛选出了与 COX-2 相关的 160 个基因,包括影响胃生理特征的基因(胃泌素, Galr1)、上皮屏障功能基因(Tjp1, Connexin45, Aqp5)、炎症相关基因(Icam1)、凋亡相关基因(Clu)和增生相关基因(Gdf3, Igf2)。H. p 感染后胃泌素表达增加^[108],促使 COX-2 mRNA 的半衰期延长,使 COX-2 表达增加^[109]。相反,胃泌素释放肽(gastrin-releasing peptide, GRP)抑制剂可以降低胃癌组织 COX-2 的表达。COX-2 在胃癌的发生发展过程中起着重要作用,但是 H. p 感染促进 COX-2 高表达的机制尚未阐明。一般认为,H. p 感染可以诱发炎症反应,在细胞受到 H. p 菌体和各种炎症因素如:细胞因子、生长因子、癌基因及促肿瘤剂等刺激后,COX-2 表达上调^[110],上调的 COX-2 通过多种机制促进胃癌的发生。

H. p 与胃癌发生、发展密切相关,H. p 感染后可能造成胃黏膜炎症反应、调节癌基因和抑癌基因的表达、诱导黏膜上皮增殖和异常凋亡,这些因素均可能直接损害胃黏膜引发胃癌,但 H. p 感染致癌的确切机制正在大范围的调查研究中。随着现代分子生物学技术的发展,有望从分子水平阐明 H. p 感染与胃癌的关系,为胃癌的预防和防治提供新的科学依据。

五、肿瘤细胞增殖凋亡、血管生成及 EMT 相关基因改变

正常生物的基因组内存在众多与肿瘤发生相关的基因,促进细胞分裂增殖的称为原癌基因,抑制细胞分裂增殖的称为抑癌基因。正常情况下,它们对调节细胞的分裂和分化起重要作用;但在异常情况下,如细胞受到病毒感染、多种致癌和促癌因素的长期作用等,导致多个原癌基因或抑癌基因蛋白表达量或蛋白结构发生改变,或者蛋白表达空间和时间发生紊乱,改变了的多种基因共同作用,使细胞增殖大于细胞凋亡坏死时,肿瘤就可能发生。

肿瘤细胞的生长凋亡就像种子和土壤的关系,肿瘤细胞生长在肿瘤微环境中,肿瘤微环境是一个复杂的系统,它由许多基质细胞组成,包括成纤维细胞、免疫细胞、炎性细胞、脂肪细胞、胶质细胞、平滑肌细胞以及血管内皮细胞等。肿瘤细胞的营养主要靠血管输送,肿瘤的血管形成主要是指从周围组织芽生出新的毛细血管。新生毛细血管生成的主要过程是肿瘤细胞分泌血管生成刺激因子,如血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子,激活内皮细胞并分泌蛋白酶,破坏基底膜,使内皮细胞收缩、趋化、迁移与增殖,形成血管芽,最终吻合成毛细血管网。当肿瘤的体积超过营养物质所能维持的大小时,肿瘤血管形成过程被激活,因

此,肿瘤细胞在缺氧的环境下,使促血管形成蛋白如血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子产生增多,同时各种蛋白溶解酶的活性增加,降解基底膜以及细胞之间的连接,促使血管扩张和通透性的增加,内皮细胞不断迁移与增殖,最终形成血管腔样结构,新生血管经过进一步的发育成熟,形成能为肿瘤生长提供所需营养物质的毛细血管网,同时血管床给肿瘤细胞提供了进入血循环和形成远处转移的机会。

肿瘤转移主要机制之一是上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT), EMT 以上皮细胞极性的丧失及间质特性的获得为重要特征。正常上皮细胞发生 EMT 后,可发展成原位癌,原位癌继续发展,肿瘤细胞可通过 EMT 形成局部扩散,侵入淋巴管和血管发生转移。

肿瘤组织的增殖和凋亡失调、肿瘤细胞克隆性生长、肿瘤细胞侵袭和转移是恶性肿瘤最基本的生物学特性。肿瘤细胞的增殖凋亡、血管生成及 EMT 是肿瘤发生发展最主要的机制。这些过程涉及许多基因的改变。

1. 增殖凋亡相关基因

(1) Ras: Ras 家族包括三个功能基因,即 H-ras、K-ras 和 N-ras。H-ras 定位于 11p, K-ras 定位于 12p, N-ras 定位于 1p, 它们编码分子量为 21kD 的蛋白质 p21。p21 蛋白分布于质膜内侧,具有鸟苷三磷酸(GTP)酶活性,在膜受体到腺苷环化酶信号转导过程中起重要作用^[111], p21^{Ras} 如果持续处于和 GTP 结合的活化状态,则引起细胞的异常增殖,导致肿瘤发生。Ras 导致肿瘤发生的主要方式为点突变,10%~15%的肿瘤中至少有一种 Ras 基因发生点突变,这些点突变降低了 Ras 蛋白将 GTP 水解为鸟苷二磷酸(GDP)的能力,从而使具有活性的 Ras 蛋白半衰期延长,不断促进细胞生长,最终导致细胞恶性转化。因此, Ras 基因被认为是肿瘤发生的启动基因。通过检测 p21 蛋白的表达情况,可以了解细胞的异常增殖、分化状态。研究显示, p21 阳性表达还与胃癌分化程度、浸润深度、临床分期及转移呈正相关,和预后呈负相关。胃癌中活化的 Ras 基因主要是 H-ras 和 K-ras, 其突变位点主要是第 12、13、61 密码子的点突变,其编码的 p21 蛋白在胃癌中高表达, p21 蛋白可刺激细胞增殖和抑制细胞凋亡,从而促进胃癌的发生、发展^[112]。但是, Hunt 等^[113]对 863 例慢性萎缩性胃炎患者 K-ras 基因的突变进行了研究,经过 6 年的随访后,并未发现 K-ras 基因阳性的慢性萎缩性胃炎患者更易出现癌前病变表现,说明 K-ras 基因突变在从胃炎到不典型增生过程中的作用不大。Schubbert S 研究显示, Ras 基因突变主要发生在胰腺癌(90%)、结肠癌(50%)和甲状腺癌(50%),但是很少发生在胃癌中^[114]。很多遗传学因素或者环境改变可能促进胃癌 Ras 基因活化而不是突变,如胃癌的生长因子受体、上皮生长因子受体等通过基因扩增过表达^[115]。近来研究表明,膜肌动连接蛋白 Ezrin 对 Ras 的活化是很重要的,它通过和 N 末端的膜相关黏附分子及 C 末端的骨架相互作用,重构细胞骨架^[116,117], Ezrin 过表达对 Ras 的活化起重要作用, miR-204 作为新的 Ras 基因活化因子,可能直接作用于 ezrin^[118]。另外, H. p 感染也能通过 EGFR 激活 Ras^[119]。关于 Ras 和胃癌的关系正在不断地探索研究中。

(2) p53: 正常野生型 p53 基因位于人类染色体 17p13.1, 全长约 20kb, 由 11 个外显子和 10 个内含子组成。它是一种抑癌基因, 编码 p53 蛋白, 参与细胞周期的调节, 抑制 DNA 合成和复制^[120], 控制 G0 或 G1 期细胞进入 S 期, 从而抑制细胞增殖, 而突变型 p53 蛋白对 DNA 亲和力下降, 抑制细胞能力减弱, 失去了抗癌活性^[121]。用相同的突变方法检测结果显

示,胃癌患者 p53 突变率波动在 0~82% 之间^[122,123]。Uchino 等^[124]研究表明,p53 基因突变在胃癌形成和发展中较常见。p53 基因编码区的点突变和 p53 等位基因的缺失可导致 p53 基因突变,导致细胞生长失控而形成肿瘤。Goncalves 等^[125]对 80 例早期胃癌患者进行研究,野生型 p53 基因阴性患者的生存时间比阳性患者短,进一步说明野生型 p53 基因编码的蛋白对胃癌细胞增殖具有抑制及促凋亡作用。

p53 基因的多态性也和胃癌相关。基因多态性是指在一个生物群体中,同时存在两种或多种不连续的变异型或基因型或等位基因。多态性产生于基因水平上的变异,一般发生在基因序列中不编码蛋白的区域和没有重要调节功能的区域。p53 基因的多态性常见于 4 号外显子的 72 位密码子,4 号外显子附近区域编码接近中央疏水区的氨基,决定蛋白的构象与 DNA 特异性结合。p53 基因的多态性由精氨酸或脯氨酸单个碱基对的改变组成,产生了三种基因型:纯合的精氨酸(Arg/Arg)、纯合的脯氨酸(Pro/Pro)、杂合子(Pro/Arg)。Shen 等^[126]对 324 例中国胃癌患者和 317 例非癌症对照组受试者进行了 p53 CD72 多态性分析,Logistic 回归分析结果显示,与 Pro 纯合子个体相比,p53Arg 等位基因(Pro/Arg 和 Pro/Arg)与胃癌有关,且饮酒能显著提高 Arg 等位基因个体患胃癌的风险,表明 p53 CD72 多态性与胃癌的易感性有关。但也有相反的报道,Kim 等^[127]报道,韩国人胃癌发病与 p53 基因 CD72 多态性无关,而与遗传易感性和环境因素有关。

多项研究发现 p53 蛋白同时能促进 Ras 基因的活化,进一步引起细胞转化和持续增殖。胃癌组织中 Ras 及 p53 蛋白共同阳性表达率较高,并存在显著相关性,即 p53 阳性组织大多同时伴有 p21 蛋白表达,在胃癌的发展过程中,两者具有协同作用。

(3)p16:p16 基因是一种抑癌基因,定位于 9p21,全长 8.5kb,包含 2 个内含子和 3 个外显子,启动子和外显子 1、2 含有多个甲基化的 5'-CpG 岛。自从 1993 年被发现以来,它一直是肿瘤分子生物研究的热点,参与正常细胞生长的负性调控^[128,129]。可抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 4-CDK4 和细胞周期蛋白依赖性激酶 6-CDK6 的活性,从而抑制细胞增殖。p16 对细胞周期的抑制作用主要体现在 p16 能与 CyclinD 竞争性结合 CDK,抑制 CDK4 和 CDK6 激酶的活性、阻止细胞进入 S 期、抑制 DNA 的合成、影响 PRb 在肿瘤细胞周期调节中的作用。p16 通过抑制 CDK4、CDK6 激酶的活力而使 PRb 不能磷酸化,未磷酸化的 PRb 增多可抑制细胞增殖,同时高磷酸化的 PRb 可诱导 p16 基因的表达,p16 表达增加又可通过与 CDK 结合抑制其活力,最终使 PRb 的磷酸化程度减弱。Otterson GA 等^[130]研究表明,p16 基因表达产物抑制 CDK4 和 CDK6,使 Rb 蛋白磷酸化减少,从而阻断 cyclinD Rb 等介导的转录因子 E2F 活化,抑制细胞增殖。

p16 基因在多种肿瘤细胞株如神经胶质瘤、黑色素瘤、乳腺癌细胞株纯合缺失^[129]。在各种人类肿瘤中,p16 缺失和突变率达 75%,高于 p53 基因。CDKN2/p16 基因突变或缺失后,p16 蛋白表达减少或消失,对 CyclinD-CDK4/6 复合体的活性抑制降低,导致细胞周期调节失控,细胞生长加速,转化受阻,逐渐发展成胃癌。p16 在胃癌组织中的缺失或突变主要集中于外显子 2 区域^[131]。胃癌组织中 p16 基因 1、2 外显子 CpG 岛的甲基化,使 p16 基因表达明显减少,但是 p16 基因突变和缺失率很低,表明异常甲基化也是胃癌发生的主要机制。异常甲基化主要出现在低分化胃癌,外显子 2 的超甲基化主要发生在胃癌的晚期^[132]。目前研究还显示,p16 在胃癌的表达明显低于正常胃黏膜,p16 表达与组织分化程度呈正相关,与浸润深度、淋巴结转移呈负相关^[133],p16 阳性表达比阴性者预后好^[134]。

(4)PTEN: PTEN 基因定位于 10q23.3, 由 9 个外显子和 8 个内含子组成, 全长 200kb。PTEN 基因是具有双特异性磷酸酶活性的抑癌基因, 不仅参与细胞周期的调控, 而且调节细胞的正常生长和发育, 促进细胞凋亡。该基因的突变失活与人类多种恶性肿瘤的发生发展密切相关。Hino R 等^[135]研究发现, 无论是从 mRNA 水平还是从蛋白水平, 癌组织中 PTEN 基因表达都很低, 正常胃黏膜上皮 PTEN 蛋白 100% 阳性表达, 胃癌组织 PTEN 蛋白 66% 阳性表达。PTEN 能通过多种途径诱导细胞凋亡: ①PTEN 能增强 Fas/FasL 或者细胞色素 C 介导的凋亡, 这些凋亡通路又能诱发 Caspase-3 的表达。②PTEN 通过水解 PIP3 3' 位上磷酸基团, 调节第二信使 PIP3 的水平, 激活 AKT, AKT 磷酸化糖原合成酶 3 而使其失活, 活化的 GSK3 磷酸化 CyclinD 1 使其降解, 因此 PTEN 抑制了 CyclinD 1 的聚集, 使细胞周期阻滞, 从而诱导细胞凋亡。③PTEN 抑制 APK 上游 ERK RAS 的活化以及 Shc 的磷酸化, 负调节促细胞分裂素激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)细胞信号传导途径, 抑制细胞的生长和分化、促进细胞凋亡^[136]。④PTEN 被多种 microRNAs 调控表达, 从而调控细胞的凋亡。microRNAs 是一种非编码 RNA, 是重要的调控因子, PTEN 能被多种 miRNAs 调控。microRNA-21(miR-21)在胃癌组织中高表达, 和肿瘤的分化程度、局部浸润、淋巴结转移相关, miR-21 的抑制使 PTEN 表达增加^[137]。MiRNA-214 在胃癌细胞株 BGC823、MKN45 和 SGC7901 中过表达, PTEN 是 miRNA-214 的靶基因, BGC823、MKN45 和 SGC7901 细胞株中 miRNA-214 的下调使 PTEN 表达增加^[138]。⑤通过检测胃癌组织和胃癌细胞株 PTEN 和 S380 残基磷酸化 PTEN(p-PTEN)的表达, 发现胃癌组织中 PTEN 蛋白表达减少而 p-PTEN 蛋白表达增加, 但是 PTEN 和 p-PTEN 表达和胃癌患者的临床病理特征没有任何关系, 而且胃癌细胞株 p-PTEN 和 PTEN 的比例比良性细胞株高。表明 PTEN 和 p-PTEN 的异常表达可能是促进胃癌形成的早期事件, PTEN 失活可能由于 S380 残基的磷酸化引起^[139]。

PTEN 蛋白突变和异常表达发生在多种肿瘤中, 除了和增殖凋亡相关外, 和肿瘤的形成、分化、转移也密切相关^[140-143]。PTEN 缺失或者突变可增强 VEGF 和 MMPs 的表达, 促进肿瘤的血管生成及转移^[144-146]。

(5)Survivin: Survivin 是凋亡抑制蛋白家族中的新成员, 该基因定位于染色体 17q25, 全长 15kb, 由 4 个外显子和 3 个内含子组成, 分子量约 16.5kD, 由 142 个氨基酸组成。Survivin 主要在胚胎组织及肿瘤组织中呈不同程度表达, 具有抗凋亡活性和促细胞增殖作用^[147]。Survivin 基因具有抗凋亡的结构特征: 保守的 N 端 BIR 结构域, 缺乏 RING 锌指的 C 端螺旋结构及两个剪接变构体。特异性干扰 Survivin 后细胞集中于 G2/M 相, 而 G0/G1 相的细胞数量减少^[148]。Survivin 可以直接和 p21^{waf}、Caspase-3 和 Caspase-7 连接, 抑制他们的活性, 阻断细胞凋亡过程^[149, 150]。胃癌细胞株 HGC-27 中 Survivin 蛋白受 miR-34a 的负性调控, 影响胃癌细胞株的增殖和侵袭^[151]。近来的研究发现, IFN- γ 是 IFN- γ -JAK/STAT 通路中的重要分子, 在胃癌细胞中, IFN- γ 能下调 Survivin 蛋白表达, 促进细胞凋亡^[152]; IFN- γ 同时上调 STAT1 蛋白的表达, STAT1 又可上调 Caspase-3 和 Caspase-7 的表达, 抑制细胞的凋亡 Survivin 和 STAT1 调控细胞的凋亡, 但是它们的生物学作用相反。Survivin 在胃癌中的作用尚需要进一步的研究证实^[153]。

(6)HER-2: 原癌基因 HER-2/neu 又称 c-erbB 2 基因, 属于表皮生长因子受体表皮生长因子受体(EGFR)超家族, 是一种磷酸化受体蛋白, 定位于染色体 17q21, 编码分子量为