综述

文章编号:1000-5404(2006)02-0176-03

肝癌粘附转移中相关整合素的作用研究现状

郑继军,王 阁 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心,重庆 400042)

整合素家族作为细胞粘附分子中的一类,是连接细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)相互作用最重要的一种细胞表面糖蛋白受体。原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,因较早即发生浸润和转移,发现时多属晚期,使得预后较差。肝癌侵袭与转移过程中,肝癌细胞首先必须粘附,才能实现侵袭与转移的关键步骤。而作为整合素家族中的整合素 β_1 家族在肝癌粘附转移过程中起了关键的作用。

1 整合素家族种类与结构

目前已知至少有18种α亚单位和8种β亚单位,合成24余种整合素。整合素可按β亚单位不同分成 β_1-β_8 不同整合素家族,其中以 β_1 家族最为重要。也可按识别配体的不同分为3大类,这些整合素及主要的配体为:①识别RGD序列的整合素分子包括 $\alpha_5\beta_1$、$\alpha_v\beta_1$、$\alpha_v\beta3$ 等,这类分子与配体的结合是通过整合素分子中胞膜外区中同源重复序列识别配体中的精-甘-天冬(RGD)序列实现的,这类配体为多种ECM成分,如纤维粘连蛋白(FN)、玻璃粘连蛋白(VN)等,体内分布甚广;②识别非RGD序列的整合素分子包括 $\alpha_2\beta_1$、$\alpha_4\beta_1$、$\alpha_v\beta2$ 等,可分别识别对应配体中的特定短肽序列,它们的对应关系为 $\alpha_2\beta_1$ 与胶原蛋白(CA)和层粘连蛋白(LN)中的天冬-甘-谷-丙序列;$\alpha_4\beta_1$ 与FN和血管细胞粘附分子-1中的谷-异亮-亮-天冬-缬序列。这些序列可与RGD序列同存在于一个配体中;③识别序列不明确的整合素分子包括 $\alpha_1\beta_1$、$\alpha_6\beta_1$、$\alpha_7\beta_1$、$\alpha_8\beta_1$ 等[1]。

整合素家族是由α、β亚单位连接而成的异二聚体跨膜糖蛋白,二种亚单位都包括一个结合配体的胞外域,一个单次跨膜域和一个短的无催化作用的胞质域。

2 肝癌中整合素家族的表达及意义

肝细胞中整合素表达与其他上皮细胞不同,正常成人肝细胞没有基膜,并且仅低水平表达几种整合素,而 $\alpha_2\beta_1$、$\alpha_3\beta_1$、$\alpha_6\beta_1$ 等在正常肝细胞中是检测不到的。当细胞癌变时,整合素受体有较大改变,改变最显著的是整合素 β_1 家族中的 $\alpha_3\beta_1$,$\alpha_5\beta_1$,$\alpha_6\beta_1$ 等。β_1 亚基作为整合素 β_1 家族中重要部分,在肝癌粘附过程中是不可缺少的,是整合素 β_1 家族成员发挥作用的基本功能单位[2]。

2.1 整合素 $\alpha_3\beta_1$

正常肝组织中,整合素 $\alpha_3\beta_1$ 不表达,在肝癌中却高表达。Giannelli等[3]研究发现,肝癌侵袭细胞可表达整合素 $\alpha_3\beta_1$,而非侵袭性细胞不表达。TGF-β_1 能够刺激非侵袭性肝癌整合素 $\alpha_3\beta_1$ 转录水平上的表达,使其转化为具有侵袭性表型。因此TGF-β_1 在肝癌粘附侵袭性过程中是通过刺激整合素 $\alpha_3\beta_1$ 表达来发挥其作用的[4]。

研究表明:所有肝癌均能表达金属蛋白酶MT1-MMP,同时能够在层粘连蛋白(LN)及Ⅳ型胶原蛋白上移行[5]。Giannelli[6]发现:肝癌粘附转移除受粘附在LN上的MMP-2和MT1-MMP等因素影响外,还受整合素 $\alpha_3\beta_1$ 及胶原酶影响。表明在介导肝癌粘附到Ⅳ型胶原蛋白的过程中,$\alpha_3\beta_1$ 是一种重要受体。Tsuchiya等[7]同样报道过,CBO140C12肿瘤在肝内转移,部分上是由于肿瘤表面的MMP-9,$\alpha_3\beta_1$ 的分别表达所介导的肿瘤细胞粘附、侵袭所造成的。

2.2 整合素 $\alpha_5\beta_1$

肝癌中 $\alpha_5\beta_1$ 表达是增强的。$\alpha_5\beta_1$ 做为一个负性信号调节子显示:$\alpha_5\beta_1$ 表达降低或不表达在肝癌中作用是很重要的。$\alpha_5\beta_1$ 表达减少在恶性程度高的肝癌中是经常见的。同时,肝癌与FN的粘附能力的变化主要靠 $\alpha_5\beta_1$ 功能变化的结果。Zhao等[8]利用Northern发现,不同分化程度的肝癌中整合素 $\alpha_5\beta_1$ 与FNmRNA表达水平的变化与相应蛋白水平改变相平行,提示整合素 $\alpha_5\beta_1$ 与FN表达的减少主要是其相应基因转录水平下调的结果。同时发现低分化肝癌中 α_5 亚单位与FNmRNAs下调幅度大于整合素 β_1mRNA。造成整合素 $\alpha_5\beta_1$ 转录水平不平衡的原因可能与肝癌中尚表达其他含 β_1 的整合素有关。

2.3 整合素 $\alpha_6\beta_1$

正常肝细胞不表达 $\alpha_6\beta_1$。在肝癌中可检测到 $\alpha_6\beta_1$,LN和 $\alpha_6\beta_1$ 不仅高表达,且呈明显的共分布,其表达水平与患者预后呈负相关,呈高复发率和低生存率。肝癌中高表达LN,提示 $\alpha_6\beta_1$ 可能是癌变后重新表达的LN特异性受体,参与肝癌发生、发展及转移过程。Carloni等[9]也证实:$\alpha_6\beta_1$ 主要介导HepG2肝癌细胞与LN的粘附,介导HepG2细胞的侵袭、转移,并在肝癌细胞与LN粘附中起主导作用。Torimura等[10]研究也证实肝癌时随着LN的沉积,$\alpha_6\beta_1$ 在肝癌中表达明显增高。

肝癌组织中产生MMPs的细胞是肝间质细胞和肝癌细胞。实验结果表明,消除肝癌细胞表面整合素 $\alpha_6\beta_1$,可以显著抑制其MMPS的分泌,MMP-9的分泌几乎被完全抑制,而活化型MMP-2降低了43.9%。由此可见,消除 $\alpha_6\beta_1$ 受体后细胞粘附侵袭能力的降低,原因在于细胞在LN上的迁移能力减弱以及MMPs分泌量和活性的降低两种因素[11]。MMPs的分泌和活化受到多种因素的调节,包括生长因子、细胞因子以及组织金属蛋白酶抑制因子(TIMPS)等[12]。而ECM大分子与细胞表面受体的结合,可以直接调节MMPS的分泌,以维持正常情况下ECM降解和沉积之间的平衡。然而肝癌组织高表达的整合素 $\alpha_6\beta_1$ 和LN,MMPs的分泌具有增强作用,打破了ECM降解和沉积之间的平衡,从而促进了肝癌细胞发生肝内转移和门静脉

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30370341),全国优秀博士专项基金资助项目(200261)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30370341) and the Academic Foundation for Authors of National Excellent Doctoral Dissertation of China (200261)

作者简介:郑继军(1974-),男,山东省青州市人,硕士研究生,医师,主要从事原发性肝癌的分子靶向治疗方面的研究。电话:(023)60798904

收稿日期:2005-07-21;修回日期:2005-11-04

转移、是导致肝癌患者预后不良的重要原因之一[13]。

3 肝癌粘附转移中整合素家族介导的信号转导

肝癌粘附转移与多种信号转导通路异常有关，主要包括生长因子受体信号转导通路，整合素受体信号通路等[14]。整合素的α亚基的胞外区与ECM结合后，膜上的整合素簇集，激活粘附斑激酶（FAK）等蛋白激酶，启动整合素介导的信号传导通路。在许多不同类型的肿瘤（如结肠癌）的侵袭转移过程中都发现有FAK表达的升高，表明FAK的过度表达可能是多种肿瘤细胞获得侵袭转移潜能的共同途径。因此，肝癌粘附转移过程中整合素介导的信号转导通路具有重要作用[15]。

整合素参与的是一种双向的信息传递过程：将信息从细胞外基质传递向细胞内部，同时细胞内部的事件也可影响它们和配体之间的亲和性。研究表明，整合素的信息传递过程涉及到多种关键的细胞内蛋白质。因此，整合素的信息传递过程是多种粘附分子和信号分子合作的结果[16]。

现已明确整合素介导的跨膜信号传导有两种：一种是“外向内”的信号传导：是指ECM中整合素的相应配体与之结合后，将细胞外信号传向细胞内。一方面通过直接信号，激活磷脂酰肌醇和Rho蛋白激酶，诱导钙氢通道短暂开放和Na^+/H^+反向运转，产生脂质第二信使和细胞骨架的组装。另一方面经两条途径将细胞外信号向细胞内转导，与胞浆内其他受体的信号网络交谈，协同其他刺激分子的信号，调节其它受体的信号事件。一条途径是细胞内蛋白酪氨酸途径，即经过FAK和/或Ras通过有丝分裂原活化蛋白激酶（MAPK）级链反应途径传递细胞生长因子信号到细胞核，激活涉及细胞生长与增殖相关的基因转录，参与细胞的活化、增殖分化等生理和病理过程。另一条途径是细胞膜磷脂酰肌醇代谢途径，主要指在FAK作用下，引起细胞膜磷脂酰肌醇代谢，将细胞外信号转导到胞质核糖体合成基因转录所需的蛋白质。

另一种则是被称为“内向外”的信号传导：是指细胞内的分子生物学变化可以调节整合素与其相应的ECM配体的结合力。现已证实N-乙酰氨基葡萄糖转移酶V（GnTV）催化的糖基化作用改变整合素β_1的构型，使与FN的粘附减弱，癌细胞粘附移动能力增加，而GnTV的催化活性需Mg^{2+}、Mn^{2+}参与及适宜的pH值，因此细胞质内Mg^{2+}、Mn^{2+}、pH值等生物学变化，会通过GnTV调节整合素的粘附迁移能力[17]。

在肝癌粘附转移过程中，整合素受体信号通路中酪氨酸激酶介导的信号途径是最重要的。FAK是一种酪氨酸蛋白激酶，在人体绝大多数组织和细胞中表达，主要分布在粘附斑（FAP）结构上，在细胞粘附、信号传导及其他细胞功能上发挥重要作用。FAP由Lzzard等发现，是整合素将胞外的ECM成分与胞内的细胞骨架复合物连接起来而形成。细胞骨架复合物最终连接到肌动蛋白丝。在FAP处也聚集着至少20种胞内信号分子，如蛋白激酶C、FAK等。这样FAP为信号在细胞内的转导提供了构架，是整合素进行信号传送的物质基础。整合素与其配体结合引起FAK的磷酸化。Src家族蛋白可对FAK起调节作用，通过色氨酸同源区域（SH）连接其他胞内蛋白激酶，引起激酶链反应。细胞分离、胰岛素信号刺激、磷酸酪氨酸磷酸化酶（PTP）激活都能引起FAK的抑制。因此，FAK被认为是整合素依赖性信号转导通路的基础分子，在整合素介导的肝癌粘附转移信号转导通路中起着至关重要的作用[18]。

4 展望

总之，肝癌粘附、转移是一系列细胞内外信号传导事件的协同结果。尽管对于肝癌粘附、转移仍然有许多未知的领域，但可以肯定的是，整合素家族尤其是β_1亚家族介导了肝癌细胞与细胞外基质间的相互作用而参与了全部过程。因此，阻断整合素β_1家族的表达并抑制其活性将对肝癌粘附、转移将起到良好的的抑制效果，这将对肝癌转移、复发的干预治疗的药物开发提供了一种新的靶向。同时，尽管目前已证明整合素介导的信号转导通路在肝癌细胞粘附转移过程中起到了重要的作用，但仍然有许多未知领域需要进一步的探索研究。

关键词：肝癌；整合素；粘附转移
中图法分类号：R730.23；R735.7　　**文献标识码**：A

参考文献：

[1] LIU L X, JIANG H C, LIU Z H, *et al*. Integrin gene expression profiles of human hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8(4): 631-637.

[2] SU J M, GUI L, ZHOU Y P, *et al*. Expression of focal adhesion kinase and α5 and β1 integrins in carcinomas and its clinical significance [J]. World J Gastroenterol, 2002, 8(4): 613-618.

[3] GIANNELLI G, BERGAMINI C, FRANSVEA E, *et al*. Human hepatocellular carcinoma (HCC) cells require both alpha3beta1 integrin and matrix metalloproteinases activity for migration and invasion[J]. Lab Invest, 2001, 81(4): 613-627.

[4] XU Z, SHEN M X, MA D Z, *et al*. TGF-beta1-promoted epithelial-to-mesenchymal transformation and cell adhesion contribute to TGF-beta1-enhanced cell migration in SMMC-7721 cells[J]. Cell Res, 2003, 13(5): 343-350.

[5] 傅遍红，吴泽志，秦　建，等. 整合素α3β1对肝癌细胞与Ⅳ型胶原粘附与趋化行为的影响[J]. 中华医学杂志，2003，83(11)：967-971.

[6] GIANNELLI G, FRANSVEA E, MARINOSCI F, *et al*. Transforming growth factor-beta1 triggers hepatocellular carcinoma invasiveness via alpha3beta1 integrin[J]. Am J Pathol, 2002, 161(1): 183-193.

[7] TSUCHIYA Y, SAWADA S, TSUKADA K, *et al*. A new pseudo-peptide of Arg-Gly-Asp(RGD) inhibits intrahepatic metastasis of orthotopically implanted murine hepatocellular carcinoma[J]. Int J Oncol, 2002, 20(2): 319-324.

[8] ZHOU G F, YE F, CAO L H, *et al*. Over expression of integrin alpha 5 beta 1 in human hepatocellular carcinoma cell line suppresses cell proliferation in vitro and tumorigenicity in nude mice[J]. Mol Cell Biochem, 2000, 207(1-2): 49-55.

[9] CARLONI V, MAZZOCCA A, PANTALEO P, *et al*. The integrin, alpha6beta1, is necessary for the matrix-dependent activation of FAK and MAP kinase and the migration of human hepatocarcinoma cells[J]. Hepatology, 2001, 34(1): 42-49.

[10] TORIMURA T, UENO T, KIN M, *et al*. Integrin alpha6beta1 plays a significant role in the attachment of hepatoma cells to laminin[J]. J Hepatol, 1999, 31(4): 734-740.

[11] LIANG Y L, FU Y, CHEN S G, *et al*. Integrin beta1 subunit overexpressed in the SMMC-7721 cells regulates the promoter activity of p21(CIP1) and enhances its transcription[J]. FEBS Lett, 2004, 558(1-3): 107-113.

[12] TORIMURA T, UENO T, KIN M, *et al*. Laminin deposition to type IV collagen enhances haptotaxis, chemokinesis, and adhesion of hepatoma cells through beta1-integrins[J]. J Hepatol, 2001, 35(2): 245-253.

[13] CAI T, LEI Q Y, WANG L Y, *et al*. TGF-beta 1 modulated the expression of alpha 5 beta 1 integrin and integrin-mediated signaling in human hepatocarcinoma cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 274(2): 519-525.
[14] ZHANG H, OZAKI I, MIZUTA T, *et al*. Beta 1-integrin protects hepatoma cells from chemotherapy induced apoptosis via a mitogen-activated protein kinase dependent pathway[J]. Cancer, 2002, 95(4): 896-906.
[15] LIANG Y L, LEI T W, WU H, *et al*. S-phase delay in human hepatocellular carcinoma cells induced by overexpression of integrin beta1[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(8): 1689-1696.
[16] ZHANG H, OZAKI I, MIZUTA T, *et al*. Mechanism of beta 1-integrin-mediated hepatoma cell growth involves p27 and S-phase kinase-associated protein 2[J]. Hepatology, 2003, 38(2): 305-313.
[17] 路艳艳, 周柔丽. 整合素α6β1增强人肝癌细胞侵袭性机制的探讨[J]. 中华肿瘤杂志, 2000, 22(4): 287-289.
[18] 蔡 婷, 雷群英, 查锡良. TGF-β1短时处理降低肝癌细胞与Fn的粘附及FAK的磷酸化[J]. 实验生物学报, 2000, 33(4): 333-339.

(编辑 陈聪连)

综述

文章编号:1000-5404(2006)02-0178-02

肿瘤化疗药物对护士的职业危害和化疗防护现状及对策

任俊辉,程 兰,王 东 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心,重庆 400042)

动物实验和体外试验结果已证实,很多化疗药物具有致畸、致突变作用[1,2]。长期少量接触化疗药物对人体组织、细胞也会产生各种不良影响[3]。工作人员通过皮肤、呼吸道、消化道被动吸收化疗药物,形成潜在的身体损害。这种职业性危害已得到国外很多肿瘤专家的重视,国际几家权威机构已制定了安全防护措施,并且有了很好的防护设备。但目前我国,多数医院的临床工作人员尤其是肿瘤专科护士没有齐备的防护设施,长期暴露在化疗药物的粉尘、药液和废弃物中;同时大部分医院没有进行安全防护教育,化疗护士自身的防护观念薄弱,更未予建立化疗护士健康档案和定期体检制度,这都对化疗护士的健康造成了威胁。现将化疗药物的危害和防护综述如下。

1 化疗药物对肿瘤专科护士的职业性危害

肿瘤专科护士在抽取瓶装液或打开冷冻粉剂安瓿时,均有肉眼看不见的药液或粉末溢出,通过呼吸道和皮肤进入人体,并且污染环境。因此,护士在备药、注药或用物处理过程中,化疗药物可致一定的职业性危害。

有研究显示[3]:①接触化疗药物的护士外周血淋巴细胞姐妹染色体交换、畸变率和微核细胞率均较非肿瘤科护士明显增高,淋巴细胞的DNA也有不同程度的损伤。②将化疗护士的血清作为培养基,培养大鼠胚胎显示胚胎的平均节数、蛋白含量明显低于正常大鼠胚胎。③化疗护士自然流产率明显高于正常妊娠者,且先天性缺陷率高,其不良妊娠结局随接触化疗药物水平的增加而增加。

杨患云等[4]的调查显示:护士职业接触肿瘤药物导致WBC、PLT下降、月经紊乱、脱发等毒性反应。

2 化疗防护现状

2.1 肿瘤专科护士方面

2.1.1 对化疗药物的危害认识不充分 我国职业性接触化疗药物的护士较多,多未受过岗前专业化培训,防护观念淡漠。朱晓红等[5]对北京5家综合医院的140人临床护士调查结果表明,72.5%的护士未接受过化疗防护的任何培训,17%的护士上学曾学过,12%的护士曾自学过。溶解化疗药物时有78人只戴口罩无其他防护,占56.5%,仅有9人穿隔离衣,防护帽仅为燕尾帽,均未戴防护目镜,有123人戴的是乳胶手套,65.2%的人认为接触化疗病人的排泄物无必要防护,甚至有24人对接触化疗药物所产生的危害还模棱两可,占17.4%。徐波[6]对110人护士的调查结果表明:配制化疗药物时穿隔离衣的占20.91%,戴防护镜的占8.18%,而且综合医院护士的防护意识低于肿瘤专科医院护士,非肿瘤科室护士的防护意识与肿瘤科室护士有显著差异。

2.1.2 护理人员缺编 临床工作因人员少而繁忙,不能严格按照1:0.4的比例配备护士,不能固定专门的化疗药物配备护士,普通药物和化疗药物均由1人配备,穿脱手套、防护衣,洗手等都为工作造成不便,所以不愿使用防护设施。

2.1.3 不能正确使用防护用具 毛秀英等[7]对167家医院的调查结果表明,护士在化疗操作中戴手套的占81.43%,但正确戴手套率仅为9.58%,许多护士知道要戴手套,但不知如何戴。乳胶手套防渗透功能差,而聚乙烯手套具有防渗透功能,但由于聚乙烯手套比较薄,在使用过程中容易破损且不易于精细操作,建议在聚乙烯手套外再套1层乳胶手套。调查还发现,仅1家医院的护士穿了一次性无纤维防渗透的隔离衣,是合格的,其余均为棉布制成的隔离衣,渗透性强,不符合防护要求。还有62.28%的医院的护士操作时没穿隔离衣。

2.2 肿瘤病房的配置

2.2.1 防护设施情况 目前国外为加强化疗防护,广泛使用了层流生物安全柜(BSC)。在我国,各级医院对放射线的危害已有足够的重视,防护设施也很齐备,但对化疗药物对工作人员的危害认识不足,重视不够,防护条件差,没有专门的化疗药配置间,配药间无排、抽风设备。朱晓红等[5]对北京5家综合医院的140人临床护士调查结果显示,3.6%的护士在专用治疗室配制化疗药物,其余均在普通治疗室进行;仅有0.9%的化疗药配制室有通风设备。王秋枫[8]的研究表明:配药室未使用BSC时,空气中的抗癌药物的浓度达510 μg/m³。毛秀英等[7]对167家医院的调查结果:仅有22家医院为护士装备了

作者简介:任俊辉(1972-),女,四川省资阳市人,主管护师,主要从事肿瘤临床护理管理方面的研究。电话:(023)68757346
收稿日期:2005-07-21;修回日期:2005-11-04