文章编号:0253－3626(2003)01－0116－03

表皮生长因子及其受体与胰腺癌的关系

向廷秀　综述；陶小红　审校

(重庆医科大学临床学医院消化内科,重庆　400016)

【中国图书分类法分类号】R736;R730.2　　【文献标识码】B　　【收稿日期】2002－04－09

自 1959 年 Cohen 等首次发现表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)以来,国内外学者对表皮生长因子进行了广泛的研究,自 80 年代始对表皮生长因子受体的研究也成为人们关注的热点。EGF 是表皮细胞和间质细胞的一种有效的促分裂剂。成熟的 EGF 是由 53 个氨基酸残基组成的单链多肽,广泛存在于人体组织的细胞外液中。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种糖蛋白,具酪氨酸蛋白激酶活性,EGF 与靶细胞上的 EGFR 特异性识别结合后,能激动一系列与细胞生长、增殖、转化有关的生化过程,并可参与肿瘤的发生和生长,大量研究表明表皮生长因子及其受体在胰腺癌中的表达明显高于正常胰腺组织,并且与胰腺癌的增殖、侵袭关系密切,可协助胰腺癌的诊断、治疗和作为估计预后的指标。近年来针对表皮生长因子及其受体的信号转导系统,设计和合成特异性 EGF 抑制性同系物,可望对胰腺癌的防治开辟新途径,在体外实验及动物实验中已取得长足进步。本文仅就 EGF 及其受体与胰腺癌的关系作一综述。

1　表皮生长因子及其受体的作用和机制

1.1　EGF 的作用

EGF 分子量为 6000Da,是已知的最稳定的蛋白之一,能抵抗胰蛋白酶,糜蛋白酶和胃蛋白酶的消化。EGF 具有广泛的生理作用。作为一种生长因子,对上皮细胞及许多其他的细胞有促有丝分裂作用;对细胞代谢具有短期和长期作用,能强烈刺激胚胎的生长和发育,与组织的修复和再生密切相关;能促进肠上皮成熟、抑制胃液分泌、刺激 DNA 合成,与 PGE_2 和 PGI_2 作用相似,促胃粘膜细胞的分裂、促胃溃疡的愈合。同时它还能促进癌细胞的 DNA 合成,从而加速肿瘤的发生和发展。

1.2　EGFR 的作用

EGFR 广泛存在于哺乳动物的细胞膜上,是一种跨膜糖基化磷酸蛋白,分子量 170kDa,其膜内部分一级结构与 erb－B 癌基因产物 $P68^{erb-B}$ 十分相似,被认为是原癌基因 c－erbB－1 的表达产物,具有酪氨酸酶活性,能被激活而产生磷酸化,在细胞的恶性转化和增殖中起重要作用。

1.3　EGF 及 EGFR 的作用机制

EGF 的生物学效应是通过与 EGFR 结合而产生,EGF 通过与 EGFR 结合,激活受体特异性酪氨酸蛋白激酶,导致受体自身和蛋白底物磷酸化,经过一系列信号传导,发挥刺激靶细胞 DNA 的合成和有丝分裂等生物学效应。EGF 及 EGFR 致癌细胞增生的中间环节尚不清楚。陈杰[1]等研究证实一些胰腺癌细胞存在着 EGF 的自分泌,并且这种细胞系中 EGFR 过表达。Murphy[2]等研究表明 EGFR 可通过自分泌途径促进细胞有丝分裂和癌细胞的增殖。这种自分泌生长因子－受体的生长调节系统可能是癌细胞无休止生长的原因。

2　EGF 及其受体在胰腺癌中的表达

多年来,国内外许多学者对胰腺癌组织中 EGF 及 EGFR 的表达的研究表明,EGFR 在正常胰腺组织和慢性胰腺炎中无表达或表达较弱,在大部分不典型增生的慢性胰腺炎和胰腺癌中,EGFR 和它的配体(EGF、TGF－α 等)常过表达。宋尔卫[3]等应用免疫组化方法检测 67 例胰腺导管癌、12 例伴不典型增生的慢性胰腺炎、16 例正常胰腺组织中 TGFa、EGFR 和 P^{21} 蛋白的表达,结果显示 TGF－α 和 EGFR 在伴不典型增生的慢性胰腺炎组织中表达阳性率分别为 83%(10/12 例)、75%(9/12 例),其共表达率为 75%,而正常胰腺组织中 TGF－α 和 EGFR 表达阳性率分别为 12%、6%,两者存在显著差异性($P<0.01$),在胰腺癌中 TGF－R 和 EGFR 的表达阳性率分别为 57%、64%,与伴不典型增生的慢性胰腺炎相比差异无显著性,因此认为伴不典型增生的慢性胰腺炎是胰腺癌的癌前病变,EGFR 的过量表达是胰腺癌的早期事件,与胰腺癌的起源有关。Yamanaka[4]等在 25 例胰腺癌的研究中发现肿瘤组织的 EGF 和 EGFR 染色阳性率分别为 72%、36%,而非肿瘤和非炎症胰腺中未发现 EGF 和 EGFR 的阳性染色。与其他报道相一致[5]。从上述学者的研究表明,EGF、EGFR 在大部分胰腺癌中和伴不典型增生的慢性胰腺炎中有高水平的表达(41.7%～82.4%),而正常胰腺组织不表达或表达弱。可能因为 EGFR 对 EGF 具有高度亲和性,二者特异性结合后,激活酪氨酸激酶,促发细胞分裂信

号,使胰腺转化细胞持续分裂,细胞生长增殖,引起不典型增生,进一步使细胞生长失控,从而形成胰腺癌,并增加癌细胞的侵袭、转移能力。因此认为检测 EGF、EGFR 可作为辅助胰腺癌诊断的指标。

3 EGF、EGFR 的过表达与胰腺癌病理学特征及预后的关系

EGF、EGFR 的表达与患者的年龄、性别、肿瘤部位和大小无关。与临床分期、病理分级、淋巴结转移的相关性有争议。很多学者认为 EGF、EGFR 的过表达与胰腺癌预后关系密切,特别是二者共同表达时,阳性恶性肿瘤者,癌细胞分化差、恶性程度高、易发生转移、预后差。杨竹林[6]等对 42 例胰腺癌(按 Bloom 标准行组织学分级)检测发现,Ⅰ级与Ⅲ级的阳性率分别为 22.2%、77.8%,有显著差异性;EGFR 在有转移组中的阳性表达率(71.4%)高于未转移组(33.3%);高分化腺癌 EGFR 阳性率为 30%,低分化腺癌 EGFR 阳性率为 61.3%。表明 EGFR 阳性胰腺癌分化差、恶性度高、易发生转移,故预后差。方友文[7]等利用 Northernblot 方法检测 27 例胰腺癌组织中 EGF mRNA 表达,发现直径<2cm 的早期胰腺癌,EGFmRNA 表达为阴性,而 24 例进展期胰腺癌 EGF mRNA 表达率为 66.7%,明显高于早期胰腺癌。病理分级Ⅰ期者 33.3%,Ⅲ、Ⅳ期者 88.3%,无局部淋巴结转移者为 40%,有淋巴结转移者为 82.4%;TNM 分期Ⅰ、Ⅱ期者 EGFR 表达率为 40%,Ⅲ期者为 82.4%。表明胰腺癌组织中 EGF mRNA 表达与胰腺癌病理分期、临床分期及伴随局部淋巴结转移呈显著相关,并且 EGF 及 EGFR 过表达与肿瘤侵袭胰腺前后组织密切相关,过表达者生存期明显短于 EGF 及 EGFR 表达阴性的病人,提示 EGF mRNA 表达可作为胰腺癌恶性程度和预后不良的指标。国内外也有类似报道[8,9]。但也有少数学者持不同观点,认为 EGF、EGFR 的过表达不能准确评价胰腺癌的预后。张佳林[10]等发现胰腺癌高分化组 EGF、EGFR 阳性率显著高于低分化组,表明 EGF、EGFR 的过表达与胰腺癌的分化程度有关,EGF、EGFR 的相互作用有助于促进胰腺癌细胞的分化,与癌灶大小、部位、淋巴转移和临床分期无关。宋尔卫[3]等研究在胰腺癌不同临床分期(按 Klopper 提出的标准组织学分级,按 Hermreck 标准临床分期)中 EGFR 的表达情况,发现 EGFR 与胰腺癌细胞分化无关,与分期有关。张俐[11]等有类似报道。上述 EGF、EGFR 的过表达与临床分期及分级之间的关系报道不一致可能因为不同的研究者采用的分期、分级标准不一致、方法各异和研究例数有关,究竟 EGF、EGFR 的过表达是否能作为判断胰腺癌进展、转移趋势及预后的指标有待进一步评价。总之,EGF、EGFR 在伴不典型增生的慢性胰腺炎和胰腺癌的过表达与胰腺癌的发生、发展关系密切,中、重度不典型增生虽无恶性侵袭现象,但其增殖特性具明显的恶性趋势,所以检测伴不典型增生的慢性胰腺炎的 EGF、EGFR,密切随访,以防癌变具有重要的临床意义。

4 靶向于 EGF、EGFR 的胰腺癌治疗新途径

对 EGF、EGFR 的深入研究已成为抗癌治疗的一个潜在目标。国内外一些实验室已经致力于这方面的研究。①EGF、EGFR 的单抗导向治疗:Overholser[12]等采用抗-EGFR 单克隆抗体 IMC-C225 单独或与 5-FU 联用,封闭裸鼠移植瘤的 EGFR,结果证实 IMC-C225 可部分抑制胰腺癌细胞的生长,致癌细胞广泛的坏死。国内学者曾春旬[13]等成功的利用 PC-7 胰腺癌细胞系构建裸鼠移植瘤模型,并观察到抗-EGF 抗体也能抑制胰腺癌的生长,致癌组织线粒体肿胀、溶酶体增多、癌组织周边和中央大块坏死。②反义核酸治疗:许雅[14]等构建了反义 EGFR 的真核表达载体,通过转染人胰腺癌细胞系 PC-7 细胞,阻断 TGFa-EGFR 自泌环能明显抑制胰腺癌细胞的增殖。③EGF、EGFR 的抑制剂或拮抗剂:Kobari[15]等用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 B56 能抑制培养的胰腺癌细胞 MiaPaCa-2 细胞数 87%,明显延长细胞的生存期。Blanco[16]等采用 EGF 的结抗剂 PCI 与 EGF 竞争 EGFR,从而阻止 EGFR 活性和细胞增生,已在胰腺癌裸鼠移植瘤中得到证实。综上所述,越来越多的实验研究表明,针对 EGF、EGFR 及其信号转导系统,设计和合成特异性 EGF、EGFR 的抑制物,通过封闭或竞争 EGFR,达到阻断 EGF 刺激癌细胞有丝分裂的目的,可以抑制胰腺癌细胞的增殖,达到治疗目的。虽这些治疗措施尚处于探索阶段,临床应用尚有一定的距离,但对胰腺癌的治疗开辟了一条新的途径。

5 EGF、EGFR 在胰腺癌中尚待研究的问题

胰腺癌的发生、发展可能是原癌基因的激活、抑癌基因的失活、生长因子及基受体的参与等多基因、多种因素、多步骤协同作用的结果。EGF、EGFR 在胰腺癌中的过度表达与细胞的转化和恶变密切相关,在胰腺癌发生、发展中可能发挥重要作用,对 EGF、EGFR 的深入研究,有可能更清楚地揭示胰腺癌发生发展的机制。检测 EGF、EGFR 对协助诊断,估计肿瘤预后,选择治疗方案将扮演重要的角色。但临床检测方法尚待进一步研究,因 EGF、EGFR 在血浆中含量低,存在于血小板内,血清浓度测定值的临床意义存在争议。而防治方面,大多数报道在培养细胞的动物实验阶段,临床应用还需进一步努力。

参 考 文 献

[1] 陈 杰,崔全才,顾长芳,等. 上皮生长因子及其抗体对

人癌细胞生长的影响[J]. 中国医学科学院学报, 1992; 14(4):289 - 294.

[2] Murphy LO, Cluck MW, Lavas S, et al. Pancreatic cancer cells require an EGF receptor - mediated autocrine pathway for proliferation in serum - free conditions[J]. Br J Cancer, 2001; 87(7):926 - 935.

[3] Song EW, Chen JS, Wang JL, et al. Expression of TGF - a and EGFR in pancreatic carcinoma and its relationship to p21 expression[J]. Chin J Gen Surg, 2000; 15(8):469 - 471.

[4] Yamanaka Y, Friess H, Kobrin MS, et al. Coexpression of epidermal growth factor receptor and ligands in human pancreatic cancer is associated with enchanced tumor aggressiveness[J]. Anticancer, 1993; 13(3):565 - 569.

[5] Poch B, Gansauge F, Schwarz A, et al. Epidermal growth factor induces cyclin DI in human pancreatic carcinoma: evidence for a cyclin DI - dependent cell cycle progression[J]. Pancreas, 2001; 23(3):280 - 287.

[6] Yang ZL, Li YG, Zhong DW, et al. Expression and significance of ER, PR and EGFR in pancreatic carcinoma[J]. Chin J Dig, 1996; 16(2):94 - 96

[7] Fang YW, Xu GM, Zhu RM, et al. Expression of epidermal growth factor mRNA in primary pancreatic adenocarcinoma [J]. WCJD, 1998; 6(3):265 - 257.

[8] Uegaki K, Nio Y, Inone Y, et al . Clinicopathological significance of epidermal growth factor and its receptor in human pancreatic cancer[J]. Anticancer Res, 1997; 17(5B): 3841 - 3847.

[9] Dong Q, Dong M, Li L, et al. The clinicopathological significance of the expression of epidermal growth factor and its receptor in pancreatic cancer[J]. Chin J Gen Surg, 1999; 14(6): 430 - 433.

[10] Zhang JL, He SG, Liu YF, et al. Study on relationship between the expression of EGF, EGFR and PCNA and clinicopathological characteristics as well as prognosis in human pancreatic cancer[J]. Chin J Prac Surg, 2000; 20(7):411 - 412.

[11] 张 俐, 袁世珍. C - erbB - 2 癌基因蛋白、EGFR 在胰腺癌组织中的表达和意义[J]. 实用肿瘤杂志, 1999; 14(3): 157 - 158.

[12] Overholser JP, Prewett MC, Hooper AT, et al. Epidermal growth factor receptor blockade by antibody IMC - C255 inhibits growth of a human pancreatic carcinoma xenograft in nude mice[J]. Cancer, 2000; 89(1):74 - 82.

[13] Zeng CX, Liu TH, Chen J, et al. The effects of epidermal growth factor and its antibody on the growth of xenografts in athymic nude mice[J]. Chin J Pathol, 1994; 23(4)215 - 217.

[14] 许 雅, 刘彤华, 高 洁. 阻断 TGFa - EGFR 自泌环对胰腺癌细胞体外生长的影响[J]. 中国医学科学院学报, 1999; 21(1):1 - 5.

[15] Kobari M. The inhibitory effect of an EGF receptor - specific tyrosine kinase inhibitor on pancreatic cancer cell lines was more potent than inhibitory antibodies against the receptors for EGF and IGF[J]. Int J pancreatol, 1998; 24(2):85 - 95.

[16] Blanco AC C, Molina MA, Ferandez SE, et al. Potato carboxypeptidase inhibitor, a T - knot protein, is an epidermal growth factor antagonist that inhibits tumor cell growth[J]. J Biol Chem, 1998; 273(20):12370 - 12377.