

·综述·

基质金属蛋白酶及其抑制剂与 消化道肿瘤的侵袭和转移

李小刚, 宰红艳 综述, 吕新生 审校

(中南大学湘雅医院外科, 湖南 长沙 410008)

[中图分类号] R735 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2001)06-0732-03

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一类结构高度同源的内肽酶的总称,因含有金属(锌、钙)离子而得名。正常情况下,MMPs与其特异组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)处于平衡状态,但受到各种外源性和/或内源性因素刺激时两者可出现失衡,导致疾病的发生:如肿瘤的侵袭和转移,类风湿性关节炎,皮肤自身免疫性疱疹,皮肤的老化和牙周炎。下面拟就 MMPs 和 TIMPs 与消化道肿瘤的侵袭和转移作一综述。

1 MMPs 的生物合成及活性调节机制

MMPs 在正常组织中呈现低表达或不表达,但可以由多种因素诱导表达,其生物合成及活性调节发生在多个水平:①基因转录率的变化;②mRNA 的稳定性及翻译水平;③翻译后的蛋白修饰;④酶原活化剂特定抑制剂;⑤活性酶的降解与去除等。

1.1 MMPs 基因转录

在 MMPs 的启动子上存在活化蛋白,它可与转录因子 fos 及 jun 结合,可能单独与其他序列共同发挥作用。通常转录是通过核心蛋白与基因启动区的“TATA”盒结合,从而活化转录,并由增强子促进转录的放大。许多因素可以改变基因转录率,包括生长因子、细胞因子、理化因子或激素等,其中最重要的是生长因子和细胞因子,如 IL-1 β , TNF- α , b-FGF 和 PDGF 等增加大多数 MMPs 的表达,而 TGF- β 使

多数 MMPs 表达下调。也有人认为癌基因或抑癌基因对 MMPs 的表达也有调节作用,例如:突变型 P53 能够对人类 MMP1 基因进行调节,从而影响了其对组织胶原的降解^[1]。

1.2 MMPs 酶原激活的调节

MMPs 均以酶原的形式分泌,必须激活后才能起作用。MMPs 在体外能被各种试剂激活,如有机汞化合物,Chaotropic agents 或蛋白酶类;此外纤溶酶可使大多数 MMPs 活化。MMP2 酶原激活时产生 62 KD 活性形式后,同时又产生另外一个分子量约 41~45 KD 的高特异性活性酶;MMP9 酶原可以被基质溶解素-1 及组织激肽释放酶激活,产生 82 KD 酶活性形式;最近研究认为 MMP2 能激活 MMP9 酶原,且能被 TIMP1 和 TIMP2 所抑制。酶原的激活调节酶的活性在肿瘤侵袭过程中是关键的一步。

1.3 TIMPs 的调节

MMPs 的分泌与活化并不一定能降解靶器官 ECM,因酶活化以后在体内存在自发的特异性和非特异性抑制物。特异性组织蛋白酶抑制剂(TIMPs)可以与活化的 MMPs 以 1:1 非共价键结合抑制 MMPs 对 ECM 的降解,也可与酶原结合阻止其活化。许多调节 MMPs 基因表达的生长因子和细胞因子同样调节 TIMPs 的表达,如 ECG 和 b-FGF 可增加间质胶原酶和 TIMP1 的基因表达。也可反向调节,如 TGF- β 降低间质胶原酶、基质分解素及 TIMP2 的基因的表达,却使 TIMP1, MMP1 和

〔收稿日期〕 2001-07-02; 〔修回日期〕 2001-10-20
〔作者简介〕 李小刚(1959-),男,大学,副教授。

MMP2 的基因表达增加^[2]。

2 MMPs 和 TIMPs 与肿瘤

正常组织细胞没有或仅有较弱的 MMPs 表达,恶性组织细胞中 MMPs 的表达明显高于良性肿瘤及正常组织^[3]。大量的研究证明,MMPs 同多种不同组织来源的肿瘤的发生、发展、侵袭转移及预后有关,其中Ⅳ型胶原酶(明胶酶 A/MMP2,明胶酶 B/MMP9)因参与基底膜(basement membrane, BM)与细胞外基质(extracell matrix, ECM)的主要成分Ⅳ型胶原的降解而同肿瘤的关系更为密切。肿瘤细胞和基质细胞如纤维母细胞,巨噬细胞,淋巴细胞均能产生 MMP,肿瘤细胞和基质细胞相互作用产生 MMPs 在肿瘤的发展过程中是必须的^[4]。TIMPs 在建立由 MMPs 介导的基质降解和合成中起到了重要的调节作用。研究证实 TIMPs 也是由肿瘤细胞和/或肿瘤基质细胞所分泌,并且 TIMP 的表达随 MMPs 的表达升高而升高,另外一些研究也证实 MMP 和 TIMP 可以独立调节并发挥作用,体外 TIMP1 基因的转染抑制了 NPA 细胞株的恶性表型,肿瘤切除以后血清中 TIMP2 的含量也明显下降,TIMP 的量也同恶性肿瘤较差的预后有关。近来认为,MMP/TIMP 的比值来作为一项反映肿瘤侵袭性及估计预后的指标可能更为合理^[5,6]。体外实验表明 TIMPs 具有能够抑制肿瘤细胞的侵袭,体内肿瘤的形成,肿瘤血管的形成及转移的作用。TIMPs 还表现出另外一些功能,TIMP1 和 TIMP2 能够促进某些细胞有丝分裂的活性,但是他们的过度表达却能抑制肿瘤细胞的生长。

在胃癌中,94% MMP2 表达阳性,MMP3, MMP9 的阳性表达也分别为 73% 和 70%^[7],胃癌患者中 MMP2 和 MMP9 高表达者预后较差,MMP1 在进展期胃癌中可以作为估计预后的一项指标。在原发性结直肠癌中 MMP2, MMP9 和 MMP7 的表达升高,进展期结直肠癌中 MMP9 和 TIMP 复合体升高者生存期缩短,Ⅳ型胶原酶(MMP2, MMP9)的高表达同结肠癌基底膜Ⅳ型胶原的缺失密切相关,提示其在结肠癌侵袭中有重要作用^[8]。在肝胆管细胞癌中 MMP1, MMP2, MMP3, MMP9, TIMP1 和 TIMP2 的表达率分别为 100%, 45%, 73%, 27%, 82% 和 82%,而且侵袭性强者其表达强度也高^[9],早期肝癌组织中 MMP1 的表达破坏了肿瘤周围基质,而晚期肝癌无 MMP1 表达提示了早期与晚期肝癌可能存在着不同的侵袭转移机制,具有

高度侵袭能力的肝癌细胞其 MMP9 往往过度表达^[10],大细胞肺癌组织中均有 MMPs 及 TIMPs 表达,肿瘤细胞中 MMP2 和 MMP13 的表达率分别是 41% 和 68%,而其基质细胞 TIMP4 和 MMP13 的表达率分别为 6% 和 87%,而且其表达同肿瘤的进展程度有关^[11]。在膀胱移行细胞癌(TCC)中,MMP2 和 MMP9 mRNA 主要由肿瘤细胞和其周围基质细胞所表达,MMP 和活性 MMP2 的水平随肿瘤的分级增高而升高,在侵袭性膀胱肿瘤中 MMP9 和 MMP2 的活性形式明显要高于浅表性膀胱肿瘤^[12]。另外,不同类型的 MMP 在人类肾细胞、口腔鳞癌,胰腺癌,白血病,神经胶质瘤,卵巢癌,子宫内膜癌,宫颈癌,乳腺癌等不同种类恶性肿瘤中表达^[13-18],并同患者的临床状态及预后密切相关。活性形式的 MMPs 是降解 ECM 和 BM 的直接形式,同肿瘤的进展状态关系更为密切。

MMPs 在恶性肿瘤的发展过程中发挥了巨大的作用,通过干扰 MMPs 表达及激活的各个方面来抑制肿瘤的侵袭和转移的研究目前已经进入临床前期阶段。BB-94(Batimastat)是最早合成的一种 TIMP 的类似物,具有广谱抑制 MMP1, MMP2, MMP3 和 MMP9 活性的作用,因其不溶于水,不能口服吸收,只能通过腹腔或胸腔注射途径进行治疗,动物实验中 BB-94 表现出较强的抗肿瘤生长及转移的能力。在裸鼠和无胸腺大鼠结肠癌和乳腺癌动物模型中,BB-94 明显减少了肝脏转移瘤的大小和数目^[19],对于已经形成远处脏器转移者,BB-94 因能够抑制血管的形成而抑制了转移瘤的生长^[20]。第二代人工合成的 MMP 抑制剂同 BB-94 结构相似,但易溶于水,可口服吸收,其代表物 Marimastat 三期临床实验结果正在观察中,CMTs 在治疗前列腺癌转移的动物实验中也取得了令人鼓舞的结果^[21]。

综上所述,肿瘤的侵袭和转移是一个复杂的多阶段过程,肿瘤细胞通过降解基底膜及细胞外基质而发生侵袭和转移,而基底膜的降解取决于金属蛋白酶与其抑制因子之间的平衡。金属蛋白酶在各水平上的调控为抑制肿瘤的浸润和转移提供了有效的途径,通过干预 MMPs 各个水平上的调节来抑制肿瘤的侵袭和转移也为肿瘤的治疗提供了新的手段。

[参 考 文 献]

- [1] Sun Y, Wenger L. P53 down regulates human matrix metalloproteinase-1 gene expression [J]. J Biol Chem, 1999, 274(17): 11535-11540.

- [2] Vincenti MP, White LA, Schroen DJ, et al. Regulating expression of the gene for matrix metalloproteinase-1 (collagenase): mechanisms that control enzyme activity, transcription, and mRNA stability [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr. Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 1996, 6(4): 391-411.
- [3] Strongin AY, Collier I, Bannikov G, et al. Mechanism of cell surface activation of 72-kDa type IV collagenase. Isolation of the activated form of the membrane metalloprotease [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(10): 5331-5338.
- [4] Kijlman M, Enberg U, Hoog A, et al. Gelatinase A and membrane-type 1 matrix metalloproteinase mRNA expressed in adenocortical cancer but not in adenomas [J]. *World J Surg*, 1999, 23(3): 237-242.
- [5] Martinella CC, Nawrocki B, Gilles C, et al. Matrix metalloproteinases in bronchopulmonary carcinoma [J]. *Histol Histopathol*, 1999, 14(3): 839-843.
- [6] Kugler A. Matrix metalloproteinases and their inhibitors [J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(2C): 1589-1592.
- [7] Ara T, Kusafuka T, Inoue M, et al. Determination of imbalance between MMP-2 and TIMP-2 in human neuroblastoma by reverse-transcription polymerase chain reaction and its correlation with tumor progression [J]. *J Pediatr Surg*, 2000, 35(3): 432-437.
- [8] Sier CF, Kubben FJ, Ganesh S, et al. Tissue levels of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 are related to the overall survival of patients with gastric carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 1996, 74(3): 413-417.
- [9] Miyazaki K, Koshikawa N, Hasegawa S, et al. Matrilysin as a target for chemotherapy for colon cancer: use of antisense oligonucleotides as antimetastatic agents [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999, 43(SUPPL): s52-55.
- [10] Terada T, Okada Y, Nakanuma Y, et al. Expression of immunoreactive matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases in human normal livers and primary liver tumors [J]. *Hepatology*, 1996, 23(6): 1341-1344.
- [11] Okazaki I, Wada N, Nakano M, et al. Difference in gene expression for matrix metalloproteinase 1 between early and advanced hepatocellular carcinomas [J]. *Hepatology*, 1997, 25(3): 580-584.
- [12] Thomas P, Khokha R, Shepherd FA, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in non-small lung cancer [J]. *J Pathol*, 2000, 190(2): 150-156.
- [13] Ylissirio S, Hoyhtya M, Turpeenniemi HT, et al. Serum matrix metalloproteinase2, matrix metalloproteinase9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1, 2 in lung cancer-tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 as a prognostic marker [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(2B): 1311-1316.
- [14] Kitagawa Y, Kunimi K, Uchibayashi T, et al. Expression of mRNA for MT1, 2, 3 MATRIX METALLOPROTEINASE in human renal cell carcinoma [J]. *J Urol*, 1999, 162(3PT): 905-909.
- [15] Llano E, Pendas AM, Freije JP, et al. Identification and characterization of human MT5-MMP, a new membrane bound activator of progelatinase overexpression in brain tumor [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(11): 2570-2576.
- [16] Ellenrieder V, Alber B, Lacher U, et al. Role of MT-MMP and matrix metalloproteinase 2 in pancreatic cancer progression [J]. *Int J Cancer*, 2000, 85(1): 14-20.
- [17] Iurlaro M, Loverro G, Vacca A, et al. Angiogenesis extent and expression of matrix metalloproteinase - 2 and - 9 correlate with upgrading and myometrial invasion in endometrial carcinoma [J]. *Eur J Clin Invest*, 1999, 29(9): 793-801.
- [18] Hanemaaijer R, Verheijen JH, Maguire TM, et al. Increased gelatinase A and gelatinase B activities in malignant vs benign breast tumors [J]. *Int J Cancer*, 2000, 86(2): 204-207.
- [19] Watson SA, Morris TM, Robinson G. Inhibition of organ invasion by the matrix metalloproteinase inhibitor batimastat (BB-94) in two human colon carcinoma metastasis models [J]. *Cancer Res*, 1995, 55(16): 3629-3633.
- [20] Wylie S, MacDonald IC, Varghese HT, et al. The matrix metalloproteinase inhibitor batimastat inhibits angiogenesis in liver metastasis of B16F1 melanoma cells [J]. *Clin Exp Metastasis*, 1999, 17(2): 111-117.
- [21] Lokeshwar BL. Matrix metalloproteinase inhibition in prostate cancer [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 878(30): 271-289.

(本文编辑:俞燕)