

## · 综 述 ·

## 视黄酸与肿瘤转移

陈玉强<sup>1,2</sup>, 陈正明<sup>1</sup>, 吴 乔<sup>1</sup>, 苏文金<sup>1</sup>

关键词: 视黄酸; 肿瘤转移; 细胞粘附; 血管形成

中图分类号: R 73- 37; R 979. 1 文献标识码: A

文章编号: 1000- 467X(1999) 06- 0736- 03

癌转移是肿瘤细胞从原发部位进入体液循环, 最后穿过管壁在靶器官定位, 并在该处增殖成转移癌。已经发现癌转移是一个多步骤、多阶段、多基因的复杂过程, 是癌症患者死亡的主要原因。因此如何控制癌转移是决定预后的关键因素。对癌转移机制研究也成为当今国内外的研究热点之一。

视黄酸(retinoic acid, RA) 是一类天然的和合成的维生素 A 衍生物, 它包括反式视黄酸(如 ATRA)、顺式视黄酸(如 9-cisRA 和 13-cisRA) 以及维胺酸(HPR) 等。作为诱导分化剂, 视黄酸已成功用于治疗急性早幼粒细胞白血病等<sup>[1]</sup>。此外 RA 还能抑制某些肿瘤细胞的侵袭和转移。本文结合我们近期的研究成果, 概述这方面的研究进展。

## 1 视黄酸与细胞粘附

细胞粘附对胚胎发育和维持正常组织的结构功能至关重要, 细胞转化时细胞粘附能力发生异常而出现侵袭转移能力。一般认为肿瘤细胞的同质性粘附降低, 异质性粘附增强。Cilenti<sup>[2]</sup> 研究 5 株人甲状腺癌细胞株, 发现 RA 能使其中 4 株细胞的细胞间粘附分子-1(ICAM-1) 表达增加, 且有时间依赖性, 是可逆的; RA 与干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF) 联用有协同作用。目前已清楚 RA 是通过激活视黄酸受体(RAR $\alpha$ 、RAR $\beta$ 、RAR $\gamma$ ) 和视黄素 X 受体(RXR $\alpha$ 、RXR $\beta$ 、RXR $\gamma$ ), 这些受体结合到视黄酸应答元件(RARE) 上, 从而调节靶基因的表达<sup>[3]</sup>。在 ICAM-1 基因的上游就有与

RARE 同源的序列, 该序列在体外能与 RAR $\alpha$ / RXRs 异源二聚体结合, 这个序列的基因突变还会影响 RA 对 ICAM-1 基因表达的诱导<sup>[2]</sup>。Ryuto<sup>[4]</sup> 和 Ryers<sup>[5]</sup> 发现 ATRA 可使同质性粘附能力低的人肾高转移细胞株 M-1、M-3、M-8 和人乳腺癌细胞株 SKRB3 的细胞间粘附能力提高, 细胞由分散生长转为成簇生长。这种变化与 ATRA 能使  $\beta$ -catenin 的酪氨酸残基迅速去磷酸化而保持  $\beta$ -catenin 的稳定性有关, 通过改变 E-cadherin/ $\beta$ -catenin 的分布, 使其从均匀分布于细胞浆向细胞间连接区集中。E-cadherin/ $\beta$ -catenin 复合物具有抑制细胞侵袭的作用。在肿瘤细胞中这种功能丧失,

RA 虽不能改变该复合物的结构, 却能恢复其抑制细胞侵袭的功能<sup>[6]</sup>。Magli<sup>[7]</sup> 也报告 ATRA 和 13-cisRA 能提高白血病 HMG-1 细胞的粘附能力, 造成细胞凝集。可见 RA 能提高肿瘤细胞的同质性粘附, 阻止肿瘤细胞从肿块脱落。

虽然 RA 在体外能抑制肿瘤细胞对人工基底膜的侵袭能力, 在动物体内也控制肿瘤细胞的实验性转移, 但 RA 对肿瘤细胞的异质性粘附作用, 报道不一致(见表 1)。这是否与肿瘤细胞株或 RA 的类型有关, 有待进一步探讨。Marchetti<sup>[8]</sup> 研究表是 ATRA 能使早幼粒白血病细胞 NB4 对培养的人内皮细胞, 内皮细胞基质的粘附能力增强。CD44 是跨膜的细胞粘附调节蛋白, 介导异质性粘附, 其同分异构体 CD44v6 的表达与转移潜能呈正相关, RA 能降低其表达水平, 解除 CD44v6 的灶性分布, 抑制细胞对细胞外基质(ECM) 的粘附力<sup>[9]</sup>。我们以羊膜作为粘附对象, 发现 ATRA 能使胃癌细胞株 MGC803、SGG-7901、BGG-823 和 MKN-45 的粘附力迅速提高, 但随 ATRA 作用时间延长粘附力逐渐减弱, 表明 RA 对细胞异质性粘附能力的影响也具有时间依赖性<sup>[10]</sup>。

表 1 RA 对肿瘤细胞粘附于各种细胞外基质(ECM) 成分的影响

ECM 成分	肿瘤细胞	RA 类型	粘附力的改变	参考文献
层粘连蛋白(LN)	人前列腺癌细胞株 LNCaP	cisRA	降低	[13]
	人鼻咽癌细胞株 CNE2Z	HPR	升高	[11]
	人胰腺癌细胞株 DAN-G	RA	降低	[14]
纤维粘连蛋白(FN)	人前列腺癌细胞株 LNCaP	cisRA	降低	[13]
	人鼻咽癌细胞株 CNE2Z	HPR	升高	[11]
	人胰腺癌细胞株 DAN-G	RA	降低	[14]
vitronectin	人黑色素瘤细胞株 MeWo	ATRA	升高	[12]
IV 型胶原	人前列腺癌细胞株 LNCaP	cisRA	降低	[13]
	人胰腺癌细胞株 DAN-G	RA	不变	[12]
I 型胶原	人前列腺癌细胞株 LNCaP	cisRA	不变	[13]
	人胰腺癌细胞株 DAN-G	PA	不变	[14]

## 2 视黄酸与细胞外基质降解

癌细胞侵袭、转移时必须穿越 ECM, 即脉管的基底膜与间质结缔组织中的基质。当癌细胞与 ECM 粘附

后, 首先对 ECM 进行酶降解, 然后细胞才能移出。研究表明癌细胞的侵袭、转移能力与血浆纤维蛋白溶酶原激活因子(PA) 关系密切, 尤其是尿激酶型 PA(u-PA)。PA 属于丝氨酸蛋白酶类, 其生理功能是将纤维蛋白溶酶原激活成纤维蛋白溶酶, 来降解血凝块中的纤维蛋白和 ECM 中的 LN、FN 和蛋白多糖中

收稿日期: 1998- 09- 30; 修回日期: 1998- 12- 04

作者单位: 1. 厦门大学肿瘤细胞工程国家专业实验室(厦门, 361005)

2. 解放军 174 医院

的蛋白核心等。分泌 PA 的细胞通常也同时产生 PA 的抑制物 PAI, PA/PAI 在体内维持一定的动态平衡。Kim<sup>[15]</sup>报道 HPR 在提高前列腺癌 TSU-PR1 和 PG-3 细胞株的 uPA 和 PAI-1 蛋白表达水平的同时,却抑制 uPA 的蛋白溶解活性,从而减轻细胞对 ECM 的降解。

金属蛋白酶(MMP)是另一类与肿瘤侵袭、转移相关的蛋白水解酶,包括间质胶原酶(又称 I 型胶原酶或 MMP1)、多型核胶原酶(MMP8)和 ⑤型胶原酶(又称明胶酶)等。Dahiyā 等发现 13-cisRA 除了能抑制人前列腺癌细胞株 LNCaP 生长、使其裸鼠致瘤性及软琼脂克隆形成能力下降外,还能使 ⑤型胶原酶的活性下降 50%<sup>[13]</sup>。RA 使胃癌细胞株 MKN45H 对基底膜胶(Matrigel)的粘附能力下降,明胶酶的分泌能力降低<sup>[16]</sup>。通过 DNA-RNA 斑点杂交发现人肺癌细胞株 PGCL3 经 ATRA 处理后,人组织金属蛋白酶抑制剂基因 TimP-1 和 TimP-2 的表达有一定水平的提高<sup>[17]</sup>。

β-葡萄糖醛酸酶在细胞发生恶性转化时,其表达水平增高,尤其是在转移能力高的低分化癌中该酶表达水平更高。β-葡萄糖醛酸酶是粗面内质网合成的一种糖苷酶,能催化蛋白聚糖β-糖苷链的分解,破坏基底膜而促进肿瘤的侵袭和转移。我们在实验中发现 106mol/L 的 ATRA 能使胃癌细胞株 MGC80-3、BGC-823、SGC-7901 和 MKN-45 细胞分泌 β-葡萄糖醛酸酶的能力降低,从而抑制其侵袭、转移能力。

### 3 视黄酸与细胞移动

细胞移动能力是癌细胞完成侵袭、转移的重要因素之一。侵袭转移能力高的细胞往往具有活跃的细胞移动能力。ATRA 能抑制人肾癌细胞穿过血管内皮细胞层和胶原膜<sup>[4]</sup>。13-cisRA 能使人前列腺癌细胞株 LNCaP 穿过重组基底膜的能力下降,细胞骨架发生变化,这与 RA 诱导其受体 RXRα 的表达升高有关<sup>[13]</sup>。RA 还能通过改变微管的组装而降低人肺癌 CH27 细胞株在体外的转移能力<sup>[18]</sup>。Carter<sup>[19]</sup>等用 ATRA 或 13-cisRA 处理腺癌细胞 RL95-2 研究 F-actin 的变化,发现 13-cisRA 和低浓度的 ATRA 能使 F-actin

重新组装,原来分布在细胞边缘的 F-actin 经 RA 诱导后分布于整个细胞,而且高浓度的 ATRA 还能诱导新的 F-actin 形成,使细胞体积增大,从而影响细胞的运动能力。韩立群等<sup>[11]</sup>用维胺酸处理人鼻咽癌细胞母系 CNE-2Z 及其不同侵袭转移潜能的 L2、H2 和 L4 亚系后,光镜下无明显的组织学变化,扫描电镜见肿瘤细胞表面泡状伪足减少或消失,代之以丰富的、排列规则的丝状伪足,透射电镜见部分胞浆和伪足内有粗大的应力纤维束,表明细胞骨架发生了重排。

nm23 基因在多种实验性肿瘤和人类肿瘤中是一种转移抑制基因,其产物为二磷酸核苷激酶(NDPK),可能通过参与微管聚合影响细胞有丝分裂和细胞运动,并参与 G 蛋白的信号调节,转染 nm23 基因可以抑制肿瘤细胞的转移<sup>[20]</sup>。一般认为 RA 能够上调 nm23 的表达水平,但 Hsu<sup>[18]</sup>等报道,RA 处理人肺癌细胞 CH27 后,nm23 蛋白表达下调,与此同时 mts 1 蛋白表达水平也下降,而且 nm23 mts 1 之比始终升高,并且呈 RA 剂量依赖性。nm23 和 mts 1 是一种相互作用的与转移表型相关的基因,共同调节细胞内微管的聚合与解聚,从而影响细胞的运动<sup>[21]</sup>。我们采用 Northern blot 法检测上述 4 株胃癌细胞 nm23 和 mts1 基因的表达情况,发现它们的基础水平不同,用 ATRA 处理后除 SGC-7901 的 nm23 基因表达升高外,其它 3 株细胞的 nm23 基因表达下调;但 mts 1 基因的表达在 4 株细胞中却表现出较为一致的下调。说明 ATRA 可以引起 nm23 和 mts1 基因表达变化,但其作用机制及相互间的关系,还有待进一步研究。

### 4 视黄酸与血管形成

在肿瘤的早期阶段体内无新生血管形成,由于缺乏血液滋养,瘤体增长速度较慢,也不容易发生转移。但是肿瘤及其周围组织器官等会产生多种肿瘤血管生长因子(TAR),在 TAR 作用下肿瘤原发灶形成微血管,微血管、毛细血管网与体循环相通,促进肿瘤细胞的转移。另外转移的肿瘤细胞到达靶器官后,也需要有新生血管的形成,才能增殖形成转移灶,并进一步向更

远处转移。所以,血管形成与肿瘤转移关系极为密切。视黄酸能够抑制肿瘤血管的形成。给小鼠口服及腹腔注射 ATRA、13-cisRA 或 9-cisRA 能明显抑制乳腺癌细胞 T47D 和外阴癌细胞 A431 诱导的血管形成,在体外用这些 RA 处理 T47D 和 A431 细胞也能抑制血管形成能力,而且发现这种作用可能与 RARα 受体有关<sup>[22]</sup>。RA 对肿瘤血管形成的抑制作用,一方面是作用于肿瘤细胞本身,另一方面使内皮细胞对各种生长因子的刺激反应迟钝,从而影响内皮细胞的迁移和新生血管的形成<sup>[23]</sup>。值得注意的是,小剂量的 RA 能抑制肿瘤血管的形成,而大剂量的 RA(> 2.0mg/kg)反而会促进肿瘤血管的产生<sup>[24]</sup>,因此使用 RA 要控制剂量或与干扰素、肿瘤坏死因子等联用,以期达到协同治疗效果。

### 5 结束语

尽管视黄酸与肿瘤转移关系的研究取得了很大进展,但是视黄酸只能抑制部分癌细胞的侵袭和转移,而对视黄酸不敏感的癌细胞结果却相反,如 Tiberio<sup>[25]</sup>等报道 ATRA 能提高 SK-N-SH 神经母细胞瘤细胞表达组织型 PA(t-PA),从而增强对基底膜的侵袭能力。因此,深入探讨视黄酸抑制肿瘤转移的作用机理,特别 RAR 和 RXR 介导的信号传导途径,对于阐明视黄酸的抗癌作用和开发合成视黄酸衍生物都有重大意义。

#### 【参考文献】

- [1] Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia [J]. Blood, 1988, 72: 567~572.
- [2] Cilenti L, Tonia E, Ruggiero P, et al. Transcriptional modulation of the human intercellular adhesion molecule gene 1 (ICAM-1) by retinoic acid in melanoma cells [J]. Exp Cell Res, 1995, 218: 263~270.
- [3] Wu Q, Dawson MI, Zheng Y, et al. Inhibition of trans-retinoic acid-resistant human breast cancer cell growth by retinoid X receptor-selective retinoids [J]. Molecular and Cellular Biology, 1997, 17: 6598~6608.
- [4] Ryuto M, Jimi S, Ono M, et al. All-trans-retinoic acid-dependent inhibi-

- tion of E-cadherin-based cell adhesion with concomitant dephosphorylation of beta-catenin in metastatic human renal carcinoma cells [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1997, 88: 982~ 991.
- [5] Byers S, Pishvaian M, Crockett C, et al. Retinoids increase cell-cell adhesion strength, beta-catenin protein stability, and localization to the cell membrane in a breast cancer cell line: a role for serine kinase activity [J]. *Endocrinology*, 1996, 137: 3265~ 3273.
- [6] Vermeulen SJ, Bruyneel EA, van Roy FM, et al. Activation of the E-cadherin/catenin complex in human MCF-7 breast cancer cells by all-trans-retinoic acid [J]. *Br J Cancer*, 1995, 72: 1447~ 1453.
- [7] Babina M, Weber S, Henz BM. CD43 (leukosialin, sialophorin) expression is differentially regulated by retinoic acids [J]. *Eur J Immunol*, 1997, 27: 1147~ 1151.
- [8] Marchetti M, Falanga A, Giovanelli S, et al. All-trans-retinoic acid increases adhesion to endothelium of the human promyelocytic leukaemia cell line NB4 [J]. *Br J Haematol*, 1996, 93: 360~ 366.
- [9] Lakshmi MS, Parker C, Sherbet GV. Expression of the transmembrane glycoprotein CD44 and metastasis associated 18A2/MTS1 gene in B16 murine melanoma cells [J]. *Anticancer Res*, 1997, 17: 3451~ 3455.
- [10] 陈玉强, 吴乔, 陈正明, 等. 视黄酸对胃癌细胞 Mgc803 体内外转移能力的影响 [J]. *华人消化杂志*, 1998, 6(10): 869~ 872.
- [11] 韩立群, 高进, 董化一. 维胺酸对人鼻咽癌细胞形态及部分生物学特性的影响 [J]. *中国医学科学院学报*, 1995, 17: 353~ 358.
- [12] Santos CL, Giorgi RR, Frochtengarten F, et al. Regulation of vitronectin receptor expression by retinoic acid on human melanoma cells [J]. *Int J Clin Lab Res*, 1994, 24: 148~ 153.
- [13] Dahiya R, Park HD, Cusick J, et al. Inhibition of tumorigenic potential and prostate-specific antigen expression in LNCaP human prostate cancer cell line by 13-cis-retinoic acid [J]. *Int J Cancer*, 1994, 59: 126~ 132.
- [14] Rosewicz S, Wollbergs K, Von Lampe B, et al. Retinoids inhibit adhesion to laminin in human pancreatic carcinoma cells via the alpha 6 beta 1-integrin receptor [J]. *Gastroenterology*, 1997, 112: 532~ 542.
- [15] Kim JH, Tanabe T, Chodak GW, et al. In vitro anti-invasive effects of N-(4-hydroxyphenyl)-retinamide on human prostatic adenocarcinoma [J]. *Anticancer Res*, 1995, 15: 1429~ 1434.
- [16] Yabusaki H, Aizawa K, Tanaka N, et al. Inhibition of tumor cell invasion and gelatinase production in metastatic human gastric carcinoma cells by retinoic acid and bestatin [J]. *Int. J Oncol*, 1995, 7: 841~ 846.
- [17] 朱伟勇, 郑杰, 方伟岗, 等. 全反式维胺酸对克隆化高转移人肺癌细胞浸润和转移的抑制作用 [J]. *中华病理学杂志*, 1994, 23: 347~ 350.
- [18] Hsu JW, Hsu SL, Chu JJ, et al. Increased NM23: MTS1 ratio inversely correlated with metastasis behaviour in human lung squamous cell carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 1997, 17: 407~ 411.
- [19] Carter CA, Pogribny M, Davidson A, et al. Effects of retinoic acid on cell differentiation and reversion toward normal in human endometrial adenocarcinoma (RL95-2) cells [J]. *Anticancer Res*, 1996, 16: 17~ 24.
- [20] Russell RL, Geisinger KR, Mehta RR, et al. nm23-relationship to the metastatic potential of breast carcinoma cell lines, primary human xenografts, and lymph node negative breast carcinoma patients [J]. *Cancer*, 1997, 79: 1158~ 1165.
- [21] Lakshmi MS, Parker C, Sherbet GV. Metastasis associated MTS1 and nm23 genes affect tubulin polymerisation in B16 melanomas: a possible mechanism of their regulation of metastatic behaviour of tumours [J]. *Anticancer Res*, 1993, 13: 299~ 303.
- [22] Majewski S, Marczak M, Szmurlo A, et al. Retinoids, interferon alpha, 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and their combination inhibit angiogenesis induced by non-HPV-harboring tumor cell lines. RAR alpha mediates the antiangiogenic effect of retinoids [J]. *Cancer Lett*, 1995, 89: 117~ 124.
- [23] Lingen MW, Polverini PJ, Bouck NP. Inhibition of squamous cell carcinoma angiogenesis by direct interaction of retinoic acid with endothelial cells [J]. *Lab Invest*, 1996, 74: 476~ 483.
- [24] Schwartz JL, Shklar G. Retinoid and carotenoid angiogenesis: a possible explanation for enhanced oral carcinogenesis [J]. *Nutr Cancer*, 1997, 27: 192~ 199.
- [25] Tibeño A, Farina AR, Tacconelli A, et al. Retinoic acid-enhanced invasion through reconstituted basement membrane by human SK-N-SH neuroblastoma cells involves membrane-associated tissue-type plasminogen activator [J]. *Int J Cancer*, 1997, 73: 740~ 748.

[编辑: 杨允贵; 校对: 龙小年]

(上接 735 页)

PR 50%。本组 DMP 方案 21 例, CR 1 例, PR 11 例 57.1% 与 MBD 方案 (Vogl, 1981) 有效率 50%<sup>[3]</sup> 相比稍高。

从上述治疗过程中及与国内外治疗食管癌的一些方案比较, 可以看出多药联合化疗对中晚期食管癌可取得较好的疗效。其骨髓抑制反应是可逆的, 应用 G-CSF 或 GM-CSF 皮下注射 3~5 次可以恢复。呕吐反应可用恩丹

西酮、枢复宁、康泉、胃复安、地塞米松等预防及治疗。腹泻可用整肠生、易蒙停、肠泰口服液或中药藿香正气丸、胃肠安丸治疗而收效。

#### 【参 考 文 献】

- [1] 汤钊猷主编. 现代肿瘤学 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1993: 478
- [2] 刘玉莲, 彭太峙, 张伟生. PMPU 方案

治疗晚期食管癌 43 例临床分析 [J]. *癌症*, 1997, 16(6): 452.

- [3] 张天泽, 徐光炜主编. 肿瘤学 [M]. 第 1 版, 天津: 天津科学技术出版社出版, 1996: 1324
- [4] 李振主编. 恶性肿瘤的化学治疗与免疫治疗 [M]. 第 1 版, 北京: 人民卫生出版社出版, 1994: 29

[编辑: 张菊; 校对: 龙小年]