

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE

JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年7月15日 第11卷 第7期

(Volume 11 Number 7)



7/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 7 月 15 日 第 11 卷 第 7 期 (总第 111 期)

述 评

- 881 一种新型传染病: 严重急性呼吸综合征 聂青和, 罗新栋, 惠武利
888 病毒性肝炎发病机制中的反式调节机制 成军
897 老年消化系疾病的中西医结合治疗 张万岱

肝 癌

- 900 经动脉灌注蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球治疗大鼠肝肿瘤 凌昌全, 李琦, 刘晓华, 陈庆华, 彭永海, 罗若茵, 黄雪强
904 大鼠肝癌形成过程中癌基因表达变化的意义 薛玲, 廖冰, 赵国强, 胡瑞德, 车丽洪, 董郡
908 参白胶囊诱导肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡 吴苏冬, 刘长利, 王慧川, 鲍德虎
912 肝细胞癌肝动脉化疗栓塞后 PCNA 和 nm23-H1/NDPK 的研究 冯勇, 赵玲, 张爱华, 刘康达, 刘来村, 王彦辉, 尹进强, 杨秉辉
916 TDI-FP 法分析肝细胞癌组织中 HBV 核心启动子双突变 吕贯廷, 卢冰, 白玉杰, 张剑, 阎小君

病毒性肝炎

- 920 基因表达谱芯片技术筛选乙型肝炎病毒 X 蛋白反式调节基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
925 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
930 基因表达谱芯片技术筛选丙型肝炎病毒非结构蛋白 3 反式调节靶基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
935 丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
939 应用表达谱芯片技术对丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
943 应用表达谱芯片技术对截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
947 丙型肝炎病毒核心蛋白上调细胞周期调节蛋白 Wee1 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
951 丙型肝炎病毒核心蛋白上调 NIP3 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
955 丙型肝炎病毒核心蛋白上调层粘蛋白 B1 链基因启动子表达活性的研究 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 杨艳杰, 张树林
959 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 上调新生多肽相关复合物 α 多肽基因的表达 杨倩, 刘妍, 成军, 李克, 王建军, 洪源, 张树林
963 乙型肝炎肝纤维化及癌变时脾脏超声影像, HBV e 系统及 APF 水平 柯伟民, 林国莉, 叶一农, 赖菁, 李建国
966 乙型肝炎病毒核壳蛋白变异株在 HepG₂ 细胞的 HLA-I 表达 陈伟红, 何海棠, 张明霞, 刘志华, 周永兴

基础 研究

- 970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明
975 复方红景天干预肝纤维化大鼠胶原代谢 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德, 邓桂英, 陈晓斌, 张勇, 秦建平, 徐辉
979 选择性环氧合酶-2 抑制剂 Celebrex 对胰腺癌 PGE₂ 和血管内皮因子表达的影响 谢传高, 王兴鹏, 董育玮, 杜勤, 蔡建庭, 钱可大
982 早期肠道营养减轻烧伤后肠黏膜损伤的机制研究 彭毅志, 袁志强, 肖光夏
986 胃肠道平滑肌细胞作为 eNOS 基因转移靶细胞的研究 宁守斌, 张忠兵, 沈茜, 谢渭芬, 杨秀疆, 赵新, 信栓力
990 内皮素-1 特异性抗体对应激性胃黏膜损伤的保护作用 段义民, 李兆申, 湛先保, 龚燕芳, 许国铭
994 肠三叶因子在胃黏膜应激性损伤中的修复作用 李兆申, 聂时南, 湛先保, 龚燕芳, 屠振兴, 许国铭
997 p⁵³ 突变与 VEGF 在大鼠胃癌中的表达及中药胃康宁的防治作用 李庆明, 余谦, 闵存云

焦 点 论 坛

- 1001 乙型和丙型肝炎病毒蛋白反式激活作用机制及其意义的研究进展 成军
1002 乙型肝炎病毒表面抗原基因启动子 I 结构及调节研究 李强, 成军, 程明亮, 钟彦伟
1004 乙肝病毒表面抗原基因启动子 II 的结构及调节研究 梁耀东, 成军, 陆荫英, 吴君, 程明亮
1006 乙型肝炎病毒核心启动子的结构及调节研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 刘妍, 杨倩, 王建军
1008 乙型肝炎病毒增强子的结构和调控研究 王建军, 成军, 刘妍, 张忠东, 杨倩, 杨艳杰
1011 丙型肝炎病毒核心蛋白反式激活作用的研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 钟彦伟, 张忠东, 李强

文献综述

1014 丙型肝炎病毒复制子的研究 纪冬, 成军, 王建军

1018 丙型肝炎病毒 NS5A 蛋白的反式激活作用研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰

1020 丙型肝炎病毒 5' - 非翻译区的结构与功能研究 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 张树林

1023 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对 14-3-3 蛋白信号转导的影响 成军

1027 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对蛋白酪氨酸激酶信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林

1031 北京大学医学部研究生分子肿瘤学课堂讨论及学术论坛纪要 吕有勇, 许小青

1035 骨髓源性肝干细胞的研究进展 杨明智, 彭志海

1037 ERK 信号传导通路与肝星状细胞周期调控 蒋明德, 马洪德, 解方为

1040 趋化因子与肝病的研究进展 胡迎宾, 田德安, 刘南植

1043 游离脂肪酸、胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝炎 高志强, 陆付耳

1046 KAI1 基因在胰腺癌中抗转移作用的研究 任丽楠, 刘民培, 郭晓钟, 徐建华, 安天义

1050 结直肠癌发病率及解剖部位变化趋势 谢正勇, 卿三华

1054 微阵列技术及其在消化系疾病研究中的应用进展 李新华, 张万岱, 肖冰, 张振书

1059 NO 和 VIP 与胃肠电-机械活动的关系 章敏, 曲瑞瑶

1064 TK 基因治疗胃肠道肿瘤的研究进展 刘占奎, 张超

1068 自由基损伤在幽门螺杆菌相关胃病中的作用 陶惠, 朱道银, 邹全明, 毛旭虎

907 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志
915 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology®
946 世界华人消化杂志和 WJG 获得商标注册
950 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快
954 世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版目次
985 美国国立医学图书馆 2002 年度收录中国医学期刊名单
993 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
1030 世界胃肠病学杂志英文版获得第二届国家期刊奖百种重点期刊
1053 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台
1058 提供您使用世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版
1063 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊
附 1 Journal Citation Reports 2002-China
附 2 Journal Citation Reports 2002-GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY
附 3 2003 年 Index Medicus 收录中国期刊
附 4 2003 年 ISI 收录中国科技期刊

970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平	题写封面刊名
陈可冀	题写版权刊名
	(月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2003-07-15

原刊名 新消化病学杂志

总顾问	陈可冀
	黄象谦
	黄志强
	黎介寿
	刘耕陶
	裘法祖
	汤钊猷
	王宝恩
	危北海
	吴孟超
	吴咸中

张哲	张学庸	赵东海	周殿元	马连生	潘伯荣	王瑾晖	张建中	李少华	李天华
社长总编辑	中文编辑	英文编辑	排版	校对					

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail:wcjd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

电话 (010)85381892

传真 (010)85381893

北京科信印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)

电话:(010)85381892

传真:(010)85381893

2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PЖ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点,除非特别声明.本刊如有印装质量问题,请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

邮发代号

82-262

国外代号

M 4481

国内定价

每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证

1401004000050

www.wjgnet.com

KAI1基因在胰腺癌中抗转移作用的研究

任丽楠, 刘民培, 郭晓钟, 徐建华, 安天义

任丽楠, 刘民培, 郭晓钟, 徐建华, 安天义, 中国人民解放军沈阳军区总医院医学实验科 辽宁省沈阳市 110016
项目负责人: 刘民培, 110016, 辽宁省沈阳市沈河区文化路 83 号, 中国人民解放军沈阳军区总医院医学实验科. profe_liu@163.com
电话: 024-23051421 传真: 024-24508052
收稿日期: 2002-12-08 接受日期: 2002-12-25

摘要

癌症患者死亡的主要原因之一是癌细胞的转移所致, 而转移更是胰腺癌的主要特点. 高转移率、高死亡率为此癌的突出特征, 手术切除率较低, 故给治疗带来困难, 因此积极开展抑制胰腺癌转移的基因诊断和治疗的研究, 既具有重要的理论意义, 亦有临床应用的价值. KAI1 基因是近年来发现的一种与肿瘤转移抑制有关的基因, 编码分子量为 29.61 kD 的细胞膜糖蛋白, 属于 TM4SF 家族成员之一. 该基因的功能日益受到学者们的广泛关注, 本文主要对该基因的结构、功能, 以及在抑制胰腺癌转移中的作用研究作一综述.

任丽楠, 刘民培, 郭晓钟, 徐建华, 安天义. KAI1 基因在胰腺癌中抗转移作用的研究. 世界华人消化杂志 2003;11(7):1046-1049
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1046.asp>

0 引言

胰腺癌的诊断和治疗都是当今最棘手的一种恶性肿瘤, 不仅其早期诊断困难, 而且手术切除率低, 预后差^[1-3]. 这些主要与此癌的易转移等特点有关, 因此积极开展抑制胰腺癌转移基因等诊断和治疗的研究, 既具有重要的理论意义, 亦有其临床应用的价值^[4-15]. KAI1 基因是一种与肿瘤转移抑制有关的新基因^[16-20], 因此现已成为细胞生物学和肿瘤学研究的热点基因之一. 本文主要对该基因的结构、功能, 以及在胰腺癌中抑制其转移作用的研究进行综述.

1 KAI1 基因的结构和特性^[21-24]

1995 年, Dong et al 首次从人前列腺癌杂交瘤细胞系 AT6.1-11-1 中, 克隆得到一种与肿瘤转移抑制有关的基因, 并命名为 Kang Ai 1, 即中文拼音抗癌 1 号基因之意, 简称 KAI1 基因, 又称 CD82 分子. 该基因定位于人类染色体 11p11.2 上, 全长约 80 kb, 含有 10 个外显子和 9 个内含子. 其中第一个内含子长达 29 kb, 相当于其他内含子长度之和. 5' 端有大约 8 kb 的前导区, 第 10 外显子约有 8 kb 的拖尾. 其 5' 的启动子区域有一 CpG 岛, 约 735 bp, 无 TATA 盒和 CCAAT 盒,

但有多个结合基序可与各种转录因子结合, 包括 9 个 SP1 位点和 5 个 AP2 位点. 因此, 推测该基因在人类组织中的表达可能有多种调控机制, 但其具体方式尚不清楚. 该基因的 cDNA 长 2.4 kb, 有一开放阅读框架, 编码 267 个氨基酸的蛋白质, 分子质量约 29.61 kD. 根据其含 4 个跨膜结构域和一个细胞外亲水性结构域中有 3 个潜在糖基化位点等结构特点, 其属跨膜 4 超家族 (transmembrane 4 superfamily, TM4SF) 成员之一, 并属细胞膜糖蛋白.

在 TM4SF 成员中, 至少有 14 个人类的分子. 其中 KAI1 有 6 个不同的名称, 即 CD82/ KAI1/R2/C33/IA4/4F9. 其他 13 个分子是 CD9/MRP-1、CD37、CD53/OX-44、CD63/ME491、CD81/TAPA-1/S5.7、A15/MXS1/TALLA-1、peripherin/RDS、ROM-1、CO-029、L6/M3S1、SAS、iITMP 和 SFA-1.

KAI1 蛋白作为 TM4SF 成员之一, 虽然其抑制肿瘤转移的作用已被人们所接受, 但这种作用的机制至今尚无明确的解释. 目前的分析认为, 这可能与其在细胞膜上的定位和广泛的糖基化, 以及在细胞与细胞及细胞与细胞外基质的相互作用有关. 但这些均需进一步的探讨.

2 KAI1 基因抗胰腺癌转移作用的研究

2.1 基础研究

2.1.1 KAI1 基因及其探针的制备^[25-28] 所用的引物是 5' CGACACGTGGGCACAGGCAGAA3' (KAI1-Sense) 和 5' GTTGGGGGCCAGGCAGGGAGAT 3' (KAI1-Antisense). 其方法是将 cRNA 反转录为 cDNA 后行 PCR 扩增, 与 pCR-II 载体重组, 转染到 E.coli JM109 细菌体内, 通过质粒扩增和线性化处理, 用地高辛标记 KAI1 基因探针. 该探针无放射性污染, 灵敏度高, 且方便可行, 为胰腺癌浸润转移的检测提供了分子杂交试剂.

7S cDNA 探针的制备按上述相似的方法进行, 以 [α -³²P]dCTP 标记, 其放射性为 0.5-1 $\times 10^9$ cpm/ μ g, 以此作为 KAI1 基因平行上样的标准.

2.1.2 胰腺癌组织中 KAI1 基因的突变分析^[29-30] 采用的引物有 (1) KAI1-AS: 5' GTTGGGGGCCAGGCAGGGAGAT3'; (2) KAI1-S: 5' CGACACGTGGGCACAGGCAGAA3'; (3) KAI1-AS: 5' ATTTAGGTGACACTATAGAAAGGGAGATGGGGATAGCA 3'; (4) KAI1-S: 5' TAATACGACTC ACTATAGGAAGAATTGGGGCCCTGTGAC3'.

分析的方法是用正常和胰腺癌组织中 RNA 反转录成 cDNA, 经 2 次 PCR, 用核糖核酸酶 III (RNase III) 酶

切后行凝胶电泳, 通过其序列分析确定其突变方式. 经对 17 例伴有淋巴结转移的原发性胰腺癌(Ⅲ期), 7 例无淋巴结转移的原发性胰腺癌(2 例 I 期, 5 例 II 期)和 9 例正常胰腺组织的分析结果表明, 在这 24 例胰腺癌标本中, 7 例(29%)在其核苷酸链 886 位上的碱基发生点突变(CAT→CGT), 故导致缬氨酸置换为异亮氨酸. 其突变率为 4.1% (7/17), 且有突变的这些癌标本均属于晚期(Ⅲ期)转移的胰腺癌. 这些结果表明, KAI1 基因的这种突变可能与细胞增生、黏附、迁移和转移等生物学行为的改变有关. 这一发现为阐明胰腺癌转移的有关理论提供了其分子变化的重要而直接的证据.

2.1.3 KAI1 基因表达异常的可能机制 通过对前列腺组织的研究发现, KAI1 蛋白在癌组织中表达下调与该基因突变及等位基因缺失无关^[31]. Tagawa et al^[32]用微卫星分析肺腺癌组织中 KAI1 基因的表达结果显示, 没有检测到其杂合性缺失(LOH)和复制错误(RERs). CpG 岛的甲基化在胰腺癌中是一个倍受关注的问题^[33]. KAI1 基因启动子区域有丰富的 CpG 岛, 如果发生过度甲基化将会导致 KAI1 基因的表达缺失. 但 Jackson et al^[34]的研究认为, CpG 岛的甲基化对于调控基因的表达无意义. Mashimo et al^[35]的研究发现, p53 基因可通过与 KAI1 基因 5' 上游区的结构相互作用而直接活化 KAI1 基因, 在人类前列腺癌细胞系中进一步证明 p53 的激活作用与 c-Jun 基因相联系, 并同拓扑异构酶 II (鬼臼叉乙甙) 呈剂量依赖关系^[36]. 但也有研究报道, p53 对 KAI1 表达的调节作用不明显, 认为 KAI1 基因不是 p53 作用的转录靶基因^[37]. 这些结果表明, 有关其机制的问题目前无统一论, 尚待进一步的探讨^[38].

2.2 临床研究

2.2.1 KAI1 mRNA 在胰腺癌组织中的表达^[25,39] Guo et al 采用 Northern blot 和原位杂交对 44 例正常胰腺和 95 例原发性胰腺癌的测定结果显示, 84% (80/95) 的胰腺癌组织中有不同程度的 KAI1 mRNA 的表达, 其中有转移的胰腺癌组织明显低于没有转移的原发性胰腺癌中的 mRNA 水平($P < 0.005$). 在 54 例有转移的原发性胰腺癌中, 25 例(46%)的 KAI1 mRNA 为弱表达, 15 例(28%)无表达, 其余的 14 例(26%)为中度表达.

2.2.2 KAI1 mRNA 的表达与胰腺癌的临床和病理关系^[25,40] 早期原发性胰腺癌的 KAI1 mRNA 水平与晚期转移的原发性胰腺癌相比有非常显著的差异性($P < 0.01$), 而高、中分化胰腺癌的 KAI1 mRNA 水平明显低于低分化和未分化的原发性胰腺癌($P < 0.05$). 通过 Northern blot 和原位杂交技术分析得出, 具有远处淋巴结转移的 KAI1 mRNA 水平明显低于没有淋巴结转移(I-II 期)的患者, 而且低分化和未分化的明显高于分化良好者($P < 0.05$). 早期原发性胰腺癌的 KAI1 mRNA 水平与晚期转移的原发性胰腺癌相比有非常显著的差异性($P < 0.01$).

2.2.3 KAI1 mRNA 在胰腺癌组织中的定位^[25,41] 经原位杂交和免疫组化分析发现, KAI1 mRNA 在胰腺癌细胞

质内有不同程度的分布表达, 而癌周围基质、炎症细胞、胰岛细胞, 以及邻近癌旁组织腺泡细胞内的 mRNA 无或弱表达. 其细胞蛋白质水平的定位除胰岛细胞有中、高度表达外, 其余与 KAI1 mRNA 的分布一致.

2.2.4 KAI1 mRNA 的表达与胰腺癌转移的关系

^[39,42,43] KAI1 基因在非转移的原发胰腺癌中呈中度到高度的表达, 而转移的原发胰腺癌呈低或无表达. Friess et al 进一步比较了 KAI1 在未转移的胰腺癌、已经发生转移的胰腺组织, 以及转移到淋巴结或肝脏的转移瘤这四种标本中的表达, 结果是未转移的胰腺癌组织 KAI1 基因的表达明显高于其他三组. 淋巴结转移癌 KAI1 基因水平低于已发生转移的原发癌, 肝转移癌的 KAI1 基因几乎无表达. 通过 Northern blot、免疫组化以及原位杂交方法对十二指肠乳头癌和胰腺癌组织进行研究, 结果提示 KAI1 基因是抑制胰腺癌进展的因素, 支持其在胰腺癌中抑制肿瘤转移的作用, 而对十二指肠乳头癌的生物学特性似乎无明显影响. 我们对原发性胰腺癌转移淋巴结的分析发现, 20 例淋巴结转移癌中有 6 例(30%)的 KAI1 mRNA 为弱表达, 其余 14 例(70%)转移癌均无 KAI1 表达, 与其相应的原发性胰腺癌相比有显著性差异($P < 0.05$); 11 例肝转移癌与原发性胰腺癌相比有非常显著的差异性($P < 0.01$), 而胰腺癌的淋巴结转移癌和肝转移癌之间的结果相似($P < 0.05$).

2.2.5 KAI1 mRNA 水平和胰腺癌患者预后的关系

^[25,39,44] 经对胰腺癌患者 KAI1 基因的表达水平与其年龄、性别、手术方式、分期、分化程度和生存期等关系的分析发现, I - II 期胰腺癌和低未分化胰腺癌的 KAI1 mRNA 呈高表达, 在晚期呈低表达. 而且这种表达与胰腺癌患者的术后生存期缩短无关($P < 0.05$). 经对 TM4SF 家族部分成员(MRP-1/CD9、KAI1/CD82 和 ME491/CD63)同胰腺癌的关系进行研究, 以确定 TM4SF 在估计胰腺癌患者的预后中的意义. 结果发现 15 例 KAI1 基因阳性表达患者的生存率明显高于 25 例 KAI1 基因表达降低的患者. 用 Cox 多变量的统计学分析显示, CD82 和 CD9 是最明显的相关因素^[45].

3 KAI1 基因与其他抑瘤基因在胰腺癌转移抑制中的比较 通过对正常十二指肠组织和十二指肠乳头癌组织以及正常和胰腺癌组织中 nm-23H1 和 KAI1 基因的比较研究发现, 在肿瘤的早期阶段, nm-23H1 和 KAI1 mRNA 表达水平呈上调, 而在肿瘤进展时其表达水平降低, 他们表达的差异是导致这两种肿瘤不同预后的主要因素之一^[40].

尽管 KAI1 基因在胰腺癌中有上述表达特征, 但是大量实验证明, KAI1 基因在正常肝中的 mRNA 定量分析发现, 其水平明显高于肝癌的 2.6 倍, 在 22 例晚期转移肝癌中有 14 例(60%)的 KAI1 mRNA 呈低表达, 与无转移肝癌相比差异性显著($P < 0.05$), 且原发性肝癌与肝内转移癌、腹膜转移癌及淋巴结转移癌均有明显

差异性。然而,晚期转移的和非转移的食管癌、胃癌和十二指肠乳头癌无显著性差异($P < 0.05$)^[46]。KAI1基因表达的这些差异性表明,该基因在不同癌组织中的分布及表达呈不均一性。这可能与不同肿瘤的异质性有关。

总之,侵袭和转移是恶性肿瘤细胞的一种主要的生物学行为。这种行为既与病情发展有直接的关系,更是影响其转归与预后的重要因素。因此,近年来对恶性肿瘤有关转移的分子生物学研究已成为肿瘤学研究中的前沿和热点。KAI1基因在胰腺癌中抗转移作用的研究最早始于1996年^[25],大量而深入的研究发现,该基因在胰腺癌中呈低或无表达时则出现转移,且早期患者的mRNA水平显著高于晚期有转移的患者,表明该基因在此癌中具有抑制其转移的作用。目前的研究表明,KAI1基因是一种与多种恶性肿瘤的转移抑制有关而新的抗肿瘤转移基因,其在前列腺癌、肺癌、膀胱癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、结肠癌、肝癌、口腔癌及小儿肿瘤中的作用均有类似的报道^[47-74]。由于这些作用和特性,因此KAI1基因受到国内外的广泛关注,并已对其进行有关的实验研究和临床病例的分析,这不仅为胰腺癌等恶性肿瘤抗转移作用的研究奠定了理论基础,而且亦为其基因的诊治提供了实验依据。

4 参考文献

- 1 刘民培,马景云,潘伯荣,马连生. 中国胰腺癌的研究. 世界华人消化杂志 2001;9:1103-1109
- 2 Yue H, Na YL, Feng XL, Ma SR, Song FL, Yang B. Expression of p57(kip2), Rb protein and PCNA and their relationships with clinicopathology in human pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2003;9:377-380
- 3 Abbruzzese JL. Past and present treatment of pancreatic adenocarcinoma: chemotherapy as a standard treatment modality. *Semin Oncol* 2002;(6 Suppl 20):2-8
- 4 孙早喜,孙诚谊,王福生. 胰腺癌等肿瘤的免疫治疗. 世界华人消化杂志 2002;10:90-93
- 5 刘江伟,李开宗. 胰腺癌与癌基因及抑癌基因. 世界华人消化杂志 2001;9:172-73
- 6 谢传高,王兴鹏. 血管生成与胰腺癌. 世界华人消化杂志 2001;9:338-341
- 7 王兴鹏. 中国胰腺疾病研究的现状与展望. 世界华人消化杂志 2000;8:843-846
- 8 徐选福,王兴鹏. 胰腺癌诊断学新认识. 世界华人消化杂志 2000;8:1034-1036
- 9 冷建军,陈玉强,冷希圣. 胰腺癌的基因治疗. 世界华人消化杂志 2000;8:916-918
- 10 张世能,袁世珍. 胰腺癌基因治疗研究进展. 世界华人消化杂志 1999;7:269-270
- 11 王新军,周正炎. 抑制肿瘤转移的研究进展. 口腔颌面外科杂志 2002;12:51-53
- 12 聂胜利,袁世珍. 血管抑制素基因治疗人胰腺癌的实验研究. 中华消化杂志 2001;21:465-468
- 13 Shi X, Friess H, Kleeff J, Ozawa F, Buchler MW. Pancreatic cancer: factors regulating tumor development, maintenance and metastasis. *Pancreatol* 2001;1:517-524
- 14 Kauffman EC, Robinson VL, Stadler WM, Sookkoff MH, Rinker-Schaeffer CW. Metastasis suppression: the evolving role of metastasis suppressor genes for regulating cancer cell growth at the secondary site. *J Urol* 2003;169:1122-1134
- 15 Kasuya H, Nomoto S, Nakao A. The potential of gene therapy in the treatment of pancreatic cancer. *Drugs Today (Barc)* 2002;38:457-464
- 16 Li S, Fang W, Zhong H. Expression of tumor metastasis suppressor gene KAI1/CD82 in human cancer cell lines with different metastasis potential. *Zhonghua Yixue Zazhi* 1999;79:708-710
- 17 张英兰,张捷. KAI1/CD82与恶性肿瘤. 国外医学分子生物学分册 2001;28:271-273
- 18 Write A, Lamb PW, Barrett JC. Frequent downregulation of the KAI1(CD82) metastasis suppressor protein in human cancer cell lines. *Oncogene* 1998;16:3143-3149
- 19 邵晓冬,郭晓钟. 转移抑制基因KAI1与恶性肿瘤的关系. 国外医学肿瘤学分册 2001;28:167-170
- 20 杨景,柳凤轩. KAI1肿瘤转移抑制基因研究新进展. 国外医学·生理、病理科学与临床分册 2001;21:339-340
- 21 Dong JT, Lamb PW, Rinker-Schaeffer CW, Vukanovic J, Ichikawa T, Isaacs JT, Barrett JC. KAI1, a metastasis suppressor gene for prostate cancer on human chromosome 11 p112. *Science* 1995;268:884-886
- 22 Dong JT, Isaacs WB, Barrett JC, Isaacs JT. Genomic organization of the human KAI1 metastasis-suppressor gene. *Genomics* 1997;41:25-32
- 23 陆颖,朱茂祥. 人类11号染色体与肿瘤. 国外医学·生理、病理科学与临床分册 2002;22:362-365
- 24 Yang JL, Jackson P, Yu Y, Russell PJ, Markovic B, Crowe PJ. Expression of the KAI1 metastasis suppressor gene in non-metastatic versus metastatic human colorectal cancer. *Anticancer Res* 2002;22:3337-3342
- 25 Guo XZ, Friess H, Graber HU, Kashiwagi M, Zimmermann A, Kore M, Büchler MW. KAI1 expression is up-regulated in early pancreatic cancer and decreased in the presence of metastases. *Cancer Res* 1996;56:4876-4880
- 26 徐建华,郭晓钟,刘民培,邵晓冬,任雨楠,安天义,王迪,李宏宇,赵佳均. KAI1 RNA探针的制备及其在胰腺癌中的应用. 胰腺病学 2002;2:159-161
- 27 蒋鲁岩,陈光哲,祝长青,秦敏,张常印. 应用地高辛标记的寡聚核酸探针检测溶血弧菌. 检验检疫科学 2002;12:11-12
- 28 王文亮,顾广玉,胡敏,王春杰. 人原发性肝内胆管细胞癌中乙肝病毒基因及其抗原的表达及意义. 华人消化杂志 1998;6:1039-1042
- 29 郭晓钟, Friess H, 徐建华, 李爱娟, 邵晓冬, Büchler MW. KAI1基因在胰腺癌中的突变分析. 胰腺病学 2001;1:29-31
- 30 郑作昱, 王立东, Shi Stephanie T, Yang GY, Xue ZH, 高姗姗, 李永欣, Yang CS. 河南食管癌高发区居民多灶性食管癌前病变和癌组织p53基因的突变分析. 世界华人消化杂志 1999;7:280-284
- 31 Dong JT, Suzuki H, Pin SS, Bova S, Schalken JA, Isaacs WB, Barrett JC, Isaacs JT. Down-regulation of the KAI1 metastasis suppressor gene during the progression of human prostatic cancer infrequently involves gene mutation or allelic loss. *Cancer Res* 1996;56:4387-4390
- 32 Tagawa K, Arihiro K, Takeshima Y, Hiyama E, Yamasaki M, Inai K. Down-regulation of KAI1 messenger RNA expression is not associated with loss of heterozygosity of the KAI1 gene region in lung adenocarcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:970-976
- 33 Chao AO, Kim SG, Bedeir A, Issa JP, Hamilton SR, Rashid A. CpG island methylation in carcinoid and pancreatic endocrine tumors. *Oncogene* 2003;22:924-934
- 34 Jackson P, Millar D, Kingsley E, Yardley G, Ow K, Clark S, Russell PJ. Methylation of a CpG island within the promoter region of the KAI1 metastasis suppressor gene is not responsible for down-regulation of KAI1 expression in invasive cancers or cancer cell lines. *Cancer Letters* 2000;157:169-176
- 35 Mahimo T, Watabe M, Hirota S, Hosobe S, Miura K, Tegtmeyer PJ, Rinker-Schaeffer CW, Watabe K. The expression of the KAI1 gene, a tumor metastasis suppressor, is directly activated by p53. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:11307-11311
- 36 Mashimo T, Bandyopadhyay S, Goodarzi G, Watabe M, Pai SK, Gross SC, Watabe K. Activation of the tumor metastasis suppressor gene, KAI1, by etoposide is mediated by p53 and c-Jun genes. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;274:370-376
- 37 Duriez C, Falette N, Cortes U, Moyret-Lalle C, Puisieux A. Absence of p53-dependent induction of the metastatic suppressor KAI1 gene after DNA damage. *Oncogene* 2000;19:2461-2464
- 38 Jackson P, Grimm MO, Kingsley EA, Brosius U, Antalis T, Yardley G, Russell PJ. Relationship between expression of KAI1 metastasis suppressor gene, mRNA levels and p53 in human bladder

- and prostate cancer cell lines. *Urol Oncol* 2002;7:99-104
- 39 Friess H, Guo XZ, Berberat P, Grabber HU, Zimmermann A, Korc M, Büchler MW. Reduced KAI1 expression in pancreatic cancer is associated with lymph node and distant metastases. *Int J Cancer* 1998;79:349-355
 - 40 Guo XZ, Friess H, Shao XD, Liu MP, Xia YT, Xu JH, Buchler MW. KAI1 gene is differently expressed in papillary and pancreatic cancer: influence on metastasis. *World J Gastroenterol* 2000;6:866-871
 - 41 黄培林, 陆伦根, 史志英, 尹克铮, 张晓明. 大肠肿瘤组织中人乳头状瘤病毒 DNA 的分子原位杂交研究. *华人消化杂志* 1998;6:771-773
 - 42 郭晓钟, 夏玉亭, 李宏宇, 吴春燕, 刘民培, 霍燃, 安天义, 张丹阳. KAI1 基因在十二指肠乳头癌及胰腺癌不同表达的意义. *中华实验外科杂志* 2000;18:201
 - 43 郭晓钟, 刘民培, 夏玉亭, 邵晓冬, 李宏宇, 张丹阳, 陈虹. KAI1 基因与胰腺癌转移的关系. *中华内科杂志* 2000;9:626
 - 44 郭晓钟, 刘民培, 夏玉亭, 岳辉, 戴兵, 潘汝明. 低 KAI1 mRNA 水平与胰腺癌的浸润转移有关. *中华消化杂志* 1998;18:223-225
 - 45 Sho M, Adachi M, Taki T, Hashida H, Konishi T, Huang CL, Ikeda N, Nakajima Y, Kanehiro H, Hisanaga M, Nakano H, Miyake M. Transmembrane 4 superfamily as a prognostic factor in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 1998;79:509-516
 - 46 Guo XZ, Friess H, Maurer C, Berberat P, Tang WH, Zimmermann A, Naef M, Graber HU, Korc M, Buchler MW. KAI1 is unchanged in metastatic and nonmetastatic esophageal and gastric cancers. *Cancer Res* 1998;58:753-758
 - 47 Bouras T, Frauman AG. Expression of the prostate cancer metastasis suppressor gene KAI1 in primary prostate cancers: a biphasic relationship with tumour grade. *J Pathol* 1999;188:382-388
 - 48 Bienstock RJ, Barrett JC. KAI1, a prostate metastasis suppressor: prediction solvated structure and interactions with binding partners; integrins, cadherins, and cell-surface receptor proteins. *Mol Carcing* 2001;32:139-153
 - 49 Jee B, Jin K, Hahn JH, Song HG, Lee H. Metastasis-suppressor KAI1/CD82 induces homotypic aggregation of human prostate cancer cells through src-dependent pathway. *Exp Mol Med* 2003;35:30-37
 - 50 Tozawa K, Akita H, Kawai N, Okamura T, Sasaki S, Hayashi Y, Kohri K. KAI1 expression can be a predictor of staga A prostate cancer progression. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001;4:150-153
 - 51 Lijovic M, Somers G, Frauman AG. KAI1/CD82 protein expression in primary prostate cancer and in BPH associated with cancer. *Cancer Detect Prev* 2002;26:69-77
 - 52 Higashiyama M, Kodama K, Yokouchi H, Takami K, Adachi M, Taki T, Ishiguro S, Nakamori S, Yoshie O, Miyake M. KAI1/CD82 expression in nonsmall cell lung carcinoma is a novel, favorable prognostic factor: an immunohistochemical analysis. *Cancer* 1998;83:466-474
 - 53 吴文青, 范希光, 饶纬华. 抑癌基因在肺癌治疗中的新进展. *中华结核和呼吸杂志* 1999;22:697-699
 - 54 Yu Y, Yang JL, Markovic B, Jackson P, Yardley G, Barrett J, Russell PJ. Loss of KAI1 messenger RNA expression in both high-grade and invasive human bladder cancers. *Clin Cancer Res* 1999;3:1045-1049
 - 55 Jackson P, Kingsley EA, Russell PJ. Inverse correlation between KAI1 mRNA levels and invasive behaviour in bladder cancer cell lines. *Cancer Letters* 2000;156:9-17
 - 56 Ow K, Delprado W, Fisher R, Barrett J, Yu Y, Jackson P, Russell PJ. Relationship between expression of the KAI1 metastasis suppressor and other markers of advanced bladder cancer. *J Parhol* 2000;191:39-47
 - 57 Yang X, Welch DR, Phillips KK, Weissman BE, Wei LL. KAI1, a putative marker for metastatic potential in human breast cancer. *Cancer Letters* 1997;119:149-155
 - 58 Yang X, Wei LL, Tang C, Slack R, Mueller S, Lippman ME. Overexpression of KAI1 suppresses in vitro invasiveness and in vivo metastasis in breast cancer cells. *Cancer Res* 2001;61:5284-5288
 - 59 李珊珊, 任秀花, 闫爱华, 方伟岗, 沈琼. 转移性和非转移性乳腺癌组织中 KAI1 基因的表达. *河南医科大学学报* 2000;35:101-102
 - 60 Liu FS, Dong JT, Chen JT, Hsieh YT, Ho ES, Hung MJ. Frequent down-regulation and lack of mutation of the KAI1 metastasis suppressor gene in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;78:10-15
 - 61 Houle CD, Ding XY, Foley JF, Afshari CA, Barrett JC, Davis BJ. Loss of expression and altered localization of KAI1 and CD9 protein are associated with epithelial ovarian cancer progression. *Gynecol Oncol* 2002;86:69-78
 - 62 Liu FS, Chen JT, Dong JT, Hsieh YT, Lin AJ, Ho ES, Hung MJ, Lu CH. KAI1 metastasis suppressor gene is frequently down-regulated in cervical carcinoma. *Am J Pathol* 2001;159:1629-1634
 - 63 Maurer CA, Graber HU, Friess H, Beyermann B, Willi D, Netzer P, Zimmermann A, Buchler MW. Reduced expression of the metastasis suppressor gene KAI1 in advanced colon cancer and its metastases. *Surgery* 1999;126:869-880
 - 64 Muneyuki T, Watanabe M, Yamanaka M, Shiraishi T, Isaji S. KAI1/CD82 expression as a prognostic factor in sporadic colorectal cancer. *Anticancer Res* 2001;21:3581-3587
 - 65 Lombardi DP, Geradts J, Foley JF, Chiao C, Lamb PW, Barrett JC. Loss of KAI1 expression in the progression of colorectal cancer. *Cancer Res* 1999;59:5724-5731
 - 66 Mikami T, Ookawa K, Shimoyama T, Fukuda S, Saito H, Munakata A. KAI1, CAR, and Smad4 expression in the progression of colorectal tumor. *J Gastroenterol* 2001;36:465-469
 - 67 张捷, 张英兰, 陈晓华. KAI1/CD82 在肠癌组织中的表达水平及表达机制. *临床检验杂志* 2001;20:153-155
 - 68 Guo XZ, Friess H, Di Mola FF, Heinicke JM, Abou-Shady M, Graber HU, Baer HU, Zimmermann A, Korc M, Buchler MW. KAI1, a new metastasis suppressor gene, is reduced in metastatic hepatocellular carcinoma. *Hepeatology* 1998;28:1481-1488
 - 69 苏文深, 陈大良. 肝细胞癌侵袭转移的分子机制. *福建医科大学学报* 2001;35:19-22
 - 70 陈克林, 李海华, 李玉梅, 曹秀华, 刘敏, 崔秀明, 王浩, 赵祥明, 张彦春. KAI1 基因在肝癌组织中表达的研究. *世界华人消化杂志* 1998;6:1102-1103
 - 71 方石岗, 杨继震. 肝细胞癌转移的研究进展. *世界华人消化杂志* 1999;7:782-784
 - 72 Uzawa K, Ono K, Suzuki H, Tanaka C, Yakushiji T, Yamamoto N, Ykoe H, Tanzawa H. High prevalence of decreased expression of KAI1 metastasis suppressor in human oral carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2002;8:828-835
 - 73 Imai Y, Sasaki T, Shinagawa Y, Akimoto K, Fujibayashi T. Expression of metastasis suppressor gene (KAI1/CD82) in oral squamous cell carcinoma and its clinico-pathological significance. *Oral Oncol* 2002;38:557-561
 - 74 Aryee DN, Ambros I, Ambros PF, Muehlbacher K, Luegmayr A, Yoshie O, Kovar H. Frequent low level expression in Ewing sarcoma family tumors and widespread absence of the metastasis suppressor KAI1/CD82 in neuroblastoma. *Pediatr Res* 2002;52:279-285



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

