

[10] 吴颜晖,陈汉春,刘新发,等. 中国人食管鳞癌 10q23 微卫星不稳定和杂合性缺失初步探讨[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(8): 466 - 468.

[11] Ding Y, Shimada Y, Kano M, et al. PTEN/MMAC1 expression in esophageal squamous cell carcinomas[J]. Int J Oncol, 2000, 17(4): 695 - 699.

[12] Tachibana M, Shibakita M, Ohno S, et al. Expression and prognostic significance of PTEN protein in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer, 2002, 94(7): 1955 - 1960.

[13] 蒋虹,徐志飞,邱秀华,等. 食管癌中 AKT 和 PTEN 蛋白表达及其临床相关性研究[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2003, 10(4): 265 - 268.

[14] 李劲松,杨琨,王建军. PTEN 蛋白在食管癌中的表达及临床意义[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2006, 35(5): 623 - 629.

[15] 安继业,贺新伟,王启鸣,等. 河南食管癌高发区人群食管癌和癌旁组织 PTEN 蛋白的表达[J]. 中华实验外科杂志, 2004, 21(4): 506.

[16] Pore N, Liu S, Hasas-kogan DA, et al. PTEN mutation and epidermal growth factor receptor activation regulate vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA expression in human glioblastoma cells by transactivating the proximal VEGF promoter[J]. Cancer Res, 2003, 63(1): 236 - 241.

[17] Huang J, Kontos CD. PTEN modulates vascular endothelial growth factor-mediated signaling and angiogenic effects[J]. J Biol Chem, 2002, 277(13): 10760 - 10766.

[18] 李琴颖,王沁,严祥. 食管癌中抑癌基因 PTEN 表达及其对血管新生的影响[J]. 临床内科杂志, 2004, 21(4): 243 - 245.

[文章编号] 1000-2200(2010)05-0534-03

· 综述 ·

## 激活素、抑制素与肿瘤的研究进展

陈晓 综述,王启之 审校

[关键词] 肿瘤;激活素;抑制素;综述

[中国图书资料分类法分类号] R 73 [文献标识码] A

肿瘤的发生、发展受众多因素调节,是一个多步骤复杂的过程。很多研究表明,激活素与抑制素对卵巢、甲状腺、肾上腺、前列腺等生殖内分泌肿瘤及其它肿瘤的发生发展有一定影响。激活素、抑制素均属转化生长因子-β 超家族成员(transforming growth factor-β, TGF-β)。TGF-β 是一组结构相似,但功能不同的生长因子构成, TGF-β 还包括缪勒管抑制素和骨形成蛋白等。近年来发现 TGF-β 对细胞的生长、分化和免疫功能都有重要的调节作用。现就激活素、抑制素与肿瘤的研究进展作一综述。

### 1 激活素、抑制素的概况

1.1 激活素结构、功能 激活素由两个 β 亚单位构成,包括激活素 A、AB、B 3 种,分别由 βA、βA; βA、βB; βB、βB 构成。1995 又有学者发现了另外 3 个亚基 βC、βD、βE。人们研究较多的是激活素 A。激活素最初是从性腺中分离出来的,可促进卵泡刺激素的生成和分泌,促红细胞生成,中胚层分化,调节其它垂体激素和胰岛素分泌,抑制上皮细胞的增生,促进其凋亡作用<sup>[1]</sup>。

1.2 激活素的信号转导 激活素首先与细胞膜上激活素 A II 型受体(Activin Receptor-II, ActR-II)结合后使激活素 A I 型受体(Activin Receptor-I, ActR-I)磷酸化,并与磷酸化后的 ActR I 聚合形成 ActR II-ACT-ActR I 三元络合物,再经胞质内 Smads 蛋白系统向细胞核传导激活素信号<sup>[2]</sup>。Smads 是由 Smads 基因编码的蛋白分子,按生理功能分三类:(1) 通路限制性 Smad 或受体激活的 Smad 1、2、3、5、8;(2) 通用性

Smad 4;(3) 抑制性 Smad 6、7。胞质中如果存在抑制性 Smad 6、7,它们会与 I 型受体结合,干扰信号传导。ActR II-ACT-ActR I 三元络合物与相关受体 R-Smads 相互作用,并使 Smad 2、3 蛋白 C 端丝氨酸残基磷酸化,同时 R-Smads 与 Smad 1、5、8 结合调节骨形成蛋白信号转导<sup>[3]</sup>,之后, R-Smads 与 Smad 4 形成杂聚体后易位到核内,与靶基因启动子区结合,因转录因子类型的不同,从而促进或抑制靶基因表达。Smads 杂聚体与 API、Sp1 或 p300/CBP 等转录激活因子结合可促进靶基因转录;与 TGIF、c2Ski 或 Sno2N 等阻遏物结合,则抑制靶基因转录<sup>[4-5]</sup>。由于激活素-激活素受体-细胞内信号传导分子-基因表达-细胞生长抑制、分化或凋亡,这一通路中的任一环节异常都会导致细胞异常增殖而发生疾病。

1.3 抑制素结构、功能 抑制素由卵巢颗粒细胞产生,在正常人卵巢及颗粒细胞、细胞基质中早已发现抑制素受体 mRNA 的表达。抑制素包括 A、B 两种类型,分别由 α、βA 及 α、βB 亚单位并通过二硫键连接构成。两者均可选择性反馈抑制垂体卵泡刺激素的合成和分泌,不影响黄体生成素的分泌<sup>[6]</sup>。抑制素 α-亚单位被大量试验证明是一种肿瘤抑制因子,具有抑制卵巢及肾上腺等肿瘤细胞生长的作用。

1.4 抑制素的信号转导 抑制素与激活素一样,通过 β-亚单位与 ActR-II 型受体及 TGF-β III 型受体形成复合物,但 α-亚单位不能与 I 型受体结合从而导致激活素受体信号传导被抑制<sup>[7]</sup>,因此 α-亚单位被推测在肿瘤的发生过程中起重要作用,同时抑制素能抑制骨形成蛋白信号转导通路,从而抑制细胞的异常增生。

### 2 激活素/抑制素与生殖内分泌系统肿瘤

2.1 卵巢肿瘤 (1) 性索间质肿瘤:抑制素已被发现可以作

[收稿日期] 2009-05-27

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 消化内科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 陈晓(1984-),女,硕士研究生。

为血清和免疫组织化学标志物,对早期发现及复发的监测有很大意义。抑制素 mRNA 在颗粒细胞肿瘤组织中及其它性索间质肿瘤包括支持细胞-间质细胞瘤都表达抑制素  $\alpha$ 、 $\beta A$ 、 $\beta B$  亚单位。在纤维瘤及卵泡膜细胞瘤中表达  $\alpha$ -亚单位,但未发现  $\beta A$ 、 $\beta B$  亚单位。大量资料提示抑制素  $\alpha$ -亚单位敲除的小鼠激活素水平的上升是颗粒细胞瘤发生发展的关键。(2)上皮性肿瘤:卵巢上皮瘤占卵巢肿瘤的 90%,黏液囊性癌占卵巢恶性肿瘤的 10%。抑制素、激活素  $\alpha$ 、 $\beta A$ 、 $\beta B$  亚单位在良性、交界性及恶性黏液囊性瘤中均有表达。研究<sup>[8]</sup>表明,癌抗原 125(cancer antigen 125, CA125)是卵巢上皮瘤的标志,而抑制素是性索间质肿瘤及黏液囊性瘤的标志,如果同时测 CA125 及抑制素将提高卵巢肿瘤的检出率。

2.2 前列腺肿瘤 前列腺癌细胞中缺少抑制素  $\alpha$ -亚单位,但激活素表达仍存在。在前列腺肿瘤细胞系 LNCap、DU145、PC3 中,激活素 A 是通过上调 LNCap 细胞中前列腺特异性抗体的基因表达来发挥调节作用,阻止其增生,改变细胞形态,诱导细胞凋亡,而对 DU145 细胞只有少量的抑制作用。在 PC3 细胞中没有发现激活素 A。Yasuhisa 等<sup>[9]</sup>用 RT-PCR 方法检测发现,激活素 A 提高前列腺特异性抗体 mRNA 水平有剂量依赖性,LNCap 细胞数量在激活素 A < 50 ng/ml 时不会增加;激活素 A > 50 ng/ml 时,4 h 后前列腺特异性抗体表达提高,8 h 后上调至最高。总之,激活素/抑制素在局部调节前列腺细胞生长中起重要作用。

2.3 乳腺癌 抑制素、激活素所有亚单位在正常乳腺组织中均有表达<sup>[10]</sup>,但抑制素  $\alpha$  亚单位在乳腺癌中高表达,而激活素  $\beta$ -亚单位在乳腺癌中不表达。Joanna 等<sup>[11]</sup>通过对乳腺癌中激活素、抑制素信号转导通路的研究,发现并证实了激活素是通过 Smad 2、Smad 3 信号转导通路来调节癌细胞增殖周期进程的。

2.4 肾上腺皮质肿瘤 国内学者<sup>[12]</sup>研究显示,组成抑制素、激活素的亚单位  $\alpha$ 、 $\beta A$ 、 $\beta B$  在正常肾上腺皮质有表达,在肾上腺皮质肿瘤中亦有表达。抑制素  $\alpha$ -亚单位基因突变与肾上腺皮质肿瘤有关。对抑制素基因敲除小鼠的研究显示,激活素可能是肾上腺皮质肿瘤发生的抑制因子。抑制素、激活素通过影响类固醇生成及细胞凋亡,与骨形态生成蛋白相互作用,调节醛固酮的生成,从而参与肾上腺皮质肿瘤的发生。

2.5 子宫内膜癌 研究<sup>[13-14]</sup>表明,抑制素和激活素在子宫内膜组织的正常状态和病理类型中均有表达。抑制素在子宫内膜癌中研究较多,Ioannis 等<sup>[15]</sup>研究发现,抑制素  $\alpha$  在月经周期的不同时期的子宫内膜上皮存在相应变化,可能是细胞转化的一个标志,是子宫内膜抑癌基因的一个因子。Words 等<sup>[16]</sup>也得出类似结果,并发现抑制素  $\beta A$  在正常分泌期内膜比在癌性内膜中表达更强。Pasquale 等<sup>[17]</sup>通过半定量 RT-PCR 和免疫组织化学法研究子宫内膜腺癌蛋白分布和抑制素  $\alpha$ -亚单位及其  $\beta$  复合体的基因时发现,抑制素  $\alpha$ -亚单位及其  $\beta$  复合体的 mRNAs 在健康和肿瘤内膜中均有表达,但在内膜腺癌者的表达明显较低<sup>[18]</sup>。

2.6 胰腺癌 82% 的胰腺癌中,激活素受体 I B 缺失可以使 Smad 4 或 TGF- $\beta$  II 失活,从而抑制激活素信号转导通路达到抑制肿瘤的目的。抑制素  $\alpha$ -亚单位未在胰腺癌中发现,对

56 个胰腺黏液囊性癌病例进行试验,66% 抑制素  $\alpha$ -亚单位缺失,但抑制素  $\alpha$  能否作为胰腺癌的诊断标准之一还有待研究。

激活素、抑制素除在以上生殖内分泌肿瘤中有研究,在其它生殖内分泌肿瘤(如垂体瘤、睾丸肿瘤、甲状腺肿瘤<sup>[19]</sup>等)中均有相关研究。

### 3 激活素、抑制素与其它系统肿瘤

激活素尤其是对激活素 A 的研究现已成为热门话题。研究表明,激活素 A 的高表达可能与肿瘤的浸润深度及转移密切相关。国内学者<sup>[20]</sup>对 56 例大肠癌患者进行试验,按全国大肠癌协作组病理组规范进行病理诊断并进行分级分期。按分化程度分为:高分化腺癌 19 例,中分化腺癌 27 例,低分化腺癌 10 例。按 Dukes' 分期:A 期 10 例,B 期 18 例,C 期 15 例,D 期 13 例。研究结果显示,在大肠癌组织中 ACT $\beta A$  mRNA 及蛋白的表达与大肠癌是否有远处转移及临床 Dukes' 分期有关,并随 Dukes' 分期进展 ACT $\beta A$  mRNA 及蛋白表达逐渐增加。由此得出结论,激活素 A 基因过表达与大肠癌的侵袭转移密切相关,可作为判断大肠癌预后的指标。Yoshinagaga 等<sup>[21]</sup>通过对食管癌的研究认为,激活素 A 通过调节 N-钙黏附素的表达而发挥作用,并且与肿瘤浸润深度、侵袭性及临床预后不良相关。Alev 等<sup>[22]</sup>对激活素 A 在肝脏表达的研究显示,激活素 A 在正常肝细胞中表达,但如果这种表达失衡,如出现激活素 A 高表达,将会导致肝功能受损,假小叶形成、纤维化,肝癌及肝癌细胞中促血管增生因子的过表达。在胃癌患者体内,李建丽等<sup>[23]</sup>曾发现抑制素有超表达的现象。

这些研究的结论为我们以后对激活素、抑制素与肿瘤的研究奠定了坚实的理论基础。除了上述肿瘤外,激活素、抑制素还与其它哪些肿瘤的发生有关,还有待进一步研究发现。

综上所述,激活素、抑制素与肿瘤发生过程有一定关系。我们有望通过不断的动物实验与临床实践对肿瘤组织或肿瘤患者血清中激活素、抑制素各亚基的水平或总体水平测定去预测某些肿瘤的发生发展情况,从而为肿瘤的早期诊断、病情发展、疗效评价、预后等提供重要参考指标。

### [参 考 文 献]

- [1] Gregory SJ, Kaiser UB. Regulation of gonadotropins by inhibin and activin[J]. *Semin Reprod Med*, 2004, 22(3): 253-267.
- [2] 陈颖,徐苓. 激活素-抑制素-卵泡抑素系统研究进展[J]. *生殖医学杂志*, 2007, 16(4): 288-292.
- [3] Gail P, Risbridger D, Jacqueline F, et al. Activins and Inhibins in *Endocrine and Other Tumors* [J]. *Endocrine Reviews*, 2001, 22(6): 836-858.
- [4] French PJ, Connor V, Jones MW, et al. Subfield specific immediate early gene expression associated with hippocampal long-term potentiation in vivo [J]. *Neurosci*, 2001, 13(5): 968-976.
- [5] Dong J, Yin HB, Liu WY, et al. Congenital iodine deficiency and hypothyroidism impair LTP and decrease C-fos and C-jun expression in rat hippocampus [J]. *Neurotoxicology*, 2005, 26(3): 417-426.
- [6] De Kretser DM, Hedger MP, Loveland KL, et al. Inhibins, activins

- and follistatin in reproduction[J]. Hum Reprod Update, 2002, 8(6):529-541.
- [7] Cook RW, Thompson TB, Jardetzky TS, et al. Molecular biology of inhibin action[J]. Semin Reprod Med, 2004, 22(4):269-276.
- [8] Robertson DM, Burger HC, Fuller PJ. Inhibin/activin and ovarian cancer[J]. Endocr Related Cancer, 2004, 11(1):35-49.
- [9] Yasuhisa F, Satoru K, Yohei O, et al. Regulation of prostate specific antigen by activin A in prostate cancer LNCaP cells[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004, 286(4):E927-E931.
- [10] Shim HS, Jung WH, Kim H, et al. Expression of androgen receptors and inhibin/activin alpha and betaA subunits in breast apocrine lesions[J]. APMIS, 2006, 114(5):352-358.
- [11] Burdette E, Jacqueline S, Kurley SJ, et al. Activin A mediates growth inhibition and cell cycle arrest through smads in human breast cancer cells [J]. Cancer Res, 2005, 65(17):7968-7975.
- [12] 刘欣, 江昌新. 抑制素/激活素与肾上腺皮质肿瘤[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2006, 26(6):415-417.
- [13] Rombauts L, Donoghue J, Cann L, et al. Activin-Asecretion is increased in the eutopic endometrium from women with endometriosis[J]. Aust NZ J Obstet Gynaecol, 2006, 46(2):148-153.
- [14] Gingelmaier A, Gutsche S, Mylonas I, et al. Expression of HPV, steroid receptors (ERalpha, ERbeta, PR-A and PR-B) and inhibin/activin subunits (alpha, betaA and betaB) in adenocarcinoma of the endometrium[J]. Anticancer Res, 2007, 27(4):2011-2017.
- [15] Ioannis M, Josef M, Dagmar-Ulrike R, et al. Expression of the inhibin-alpha subunit in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue; an immunohistochemical analysis[J]. Gynecol Oncol, 2004, 93(1):92-97.
- [16] Worbs S, Shabani N, Mayr D, et al. Expression of the inhibin/activin subunits (-alpha, -betaA and -betaB) in normal and carcinogenic endometrial tissue: possible immunohistochemical differentiation markers[J]. Oncol Rep, 2007, 17(1):97-104.
- [17] Pasquale F, Pasquapina C, Fernando MR, et al. Inhibin a-subunit and the inhibin coreceptor betaglycan are downregulated in endometrial carcinoma [J]. J Endocrinol, 2005, 152(2):277-284.
- [18] 胡庆伟. 抑制素在子宫内层中的表达[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2008, 27(2):111-113.
- [19] Lvia EM, Suzana GL, Alison C, et al. Transforming growth factor-beta1 and activin A generate antiproliferative signaling in thyroid cancer cells[J]. J Endocrinol, 2006, 190(3):141-150.
- [20] 徐梅华, 许桦林, 郑国荣, 等. 激活素 A 基因的过表达与大肠癌的侵袭转移[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(4):385-387.
- [21] Yoshinaga K, Mimopi K, Yamshita K, et al. Clinical significance of the expression of activin A in esophageal carcinoma [J]. Int J Oncol, 2003, 22(1):75-80.
- [22] Alev D, Emanuel K, Stefan S, et al. Activins and activin antagonists in hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(11):1699-1709.
- [23] 李建丽, 冯美菊. 抑制素 betaB 亚基在胃癌组织中的表达[J]. 河南肿瘤学杂志, 2000, 13(4):301.

[文章编号] 1000-2200(2010)05-0536-02

· 综述 ·

## 人工气道管理预防呼吸机相关性肺炎的研究现状

段 缓 综述, 何先弟 审校

[关键词] 呼吸, 人工; 呼吸机相关性肺炎; 护理; 综述

[中国图书资料分类号] R 605.793 [文献标识码] A

呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 是指应用机械通气治疗 48 h 后和停用机械通气拔除人工气道 48 h 内发生的肺实质感染性炎症。国外<sup>[1]</sup>报道, VAP 的发病率为 20% ~ 75%。国内<sup>[2]</sup>报道, VAP 的发病率为 43.1%<sup>[2]</sup>。患者一旦发生 VAP, 易造成脱机困难, 严重者甚至导致死亡。人工气道是指将导管直接插入气管或经上呼吸道插入气管所建立的气体通道, 是患者和呼吸机连接的唯一手段。建立人工气道过程中, 会厌部的正常屏障遭受破坏, 黏膜纤毛清除功能受损, 咳嗽反射受抑制, 导致分泌物排出困难。同时, 气管导管气囊周围分泌物的滞留和下漏, 使细菌极易进入支气管肺组织, 导致 VAP。因此, 科学有效的进行人工气道管理能明显降低 VAP 的发生率。现就人工气道管理的研究现状作一综述。

### 1 人工气道的建立

Holzappel<sup>[3]</sup>报道, 建立人工气道宜优先选择经口插管方法。2004 年, 加拿大制定了防治 VAP 的循证医学指南<sup>[4]</sup>; 与经鼻插管相比, 经口插管 VAP 发生率较低。叶良玉等<sup>[5]</sup>报道, 与经口插管相比, 经纤维支气管镜引导下的鼻腔气管插管可以降低 VAP 的发生率。林小茂等<sup>[6]</sup>研究表明, 机械通气患者鼻窦炎发生率高达 75%, 与放置经鼻气管插管或胃管密切相关, 经鼻气管插管和经口气管插管或气管切开患者的院内获得性肺炎发生率, 总的预后并无明显差别。俞森洋<sup>[7]</sup>报道, 和经鼻气管插管比较, 经口气管插管降低了感染性鼻窦炎的发生率, 因此没有研究证实一些指南中的推荐: 为防止 VAP, 最好的气管插管途径是经口。所以, 经鼻气管插管鼻窦炎发生与 VAP 的关系, 仍需要进一步临床研究。

### 2 人工气道的环境管理

人工气道建立后, 空气中所含的尘埃颗粒和一部分病原微生物会直接进入呼吸道, 诱发感染。有建议<sup>[8]</sup>应及时对环

[收稿日期] 2009-05-08

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 ICU, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 段 缓 (1981-), 女, 硕士研究生。