

DOI: 10.3971/j.issn.1009-8578.2009.05.023

# Periostin 在恶性肿瘤中的作用研究进展

贲其稳综述, 袁耀宗 审校

关键词: Periostin; 整合素; 凋亡; 血管形成; 肿瘤转移

中图分类号: R730.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-8578(2009)05-0440-03

## 0 引言

Periostin(PN) 最初在鼠成骨细胞中发现而命名为成骨细胞特异因子 2 (osteoblast-specific factor 2, Osf 2), 具有调节成骨细胞黏附和分化的功能。PN 与  $\beta$ ig-h3, stablin I and II, MBP-70, A1-galCAM 属于同一蛋白家族, 他们都与昆虫蛋白 fasciclin I (FAS I) 具有同源性<sup>[1]</sup>。

通过对人类胎盘和骨肉瘤 cDNA 文库研究发现 PN 有两个亚型, 一个含 779 个氨基酸, 分子量 87kD, 另一个含 836 氨基酸, 分子量 93.3kD。结构上, 含氨基端分泌性的信号肽, 一个富半胱氨酸区, 四个同源性重复区(其与 FAS1 同源性, 含整合素和氨基葡萄糖结合位点) 以及亲水的羧基端。鼠和人的有 89.2% 氨基酸相同, 鼠 PN 基因位于 3 号染色体, 人 PN 基因位于 13q 染色体。

许多正常组织表达 PN 蛋白: 肾上腺、肺、甲状腺、胃、结肠、阴道、卵巢、睾丸、前列腺等<sup>[2]</sup>, 而且高表达于发育中的心脏瓣膜、损伤后的骨骼肌、发育中的牙齿、低氧刺激后的肺动脉平滑肌细胞<sup>[3]</sup>。近来研究表明, 多种恶性肿瘤有 PN 高表达: 如神经母细胞瘤<sup>[4]</sup>、头颈及口腔鳞癌<sup>[5,6]</sup>、鼻咽癌<sup>[7]</sup>、甲状腺癌<sup>[8]</sup>、乳腺癌<sup>[9,10]</sup>、结肠癌<sup>[11]</sup>、胰腺导管上皮细胞癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)<sup>[12,13]</sup>、卵巢癌<sup>[14]</sup>等。目前, 大部分研究表明, PN 过表达与恶性肿瘤恶性程度相关, 但亦有少部分研究观点相反。Kim 等<sup>[15]</sup>对膀胱癌研究发现 PN 抑制膀胱癌的侵袭和转移, Yoshioka 等<sup>[16]</sup>亦有相似发现。

## 1 PN 在恶性肿瘤中的作用

近来, 通过数项全基因组筛查对比研究, PN 基因被认为是与恶性肿瘤侵袭性和转移性相关基

因<sup>[5]</sup>。

### 1.1 PN 在恶性肿瘤中作用的基础研究

#### 1.1.1 PN 和整合素

上皮细胞与细胞外基质(ECM) 黏附包括整合素依赖和非整合素依赖两种机制, 整合素是跨膜异二聚体受体, 参与细胞-细胞及细胞-ECM 相互作用。在恶性肿瘤中 PN 表达及 ECM 成分的变化可引起肿瘤细胞黏附和运动功能改变。Gillan 等<sup>[14]</sup>发现纯化重组 PN 蛋白促进卵巢上皮细胞黏附, 而抗  $\alpha$ v $\beta$ 3 和抗  $\alpha$ v $\beta$ 5 抗体抑制这一黏附, 提示两者是 PN 在卵巢癌细胞膜受体。其他肿瘤如乳腺癌<sup>[9]</sup>、结肠癌<sup>[11]</sup>、口腔癌<sup>[5]</sup>亦有相似结果。在 PDAC 中整合素  $\alpha$ 6 $\beta$ 4 起 PN 受体作用, 通过促进 FAK 磷酸化来增加癌细胞迁移<sup>[12]</sup>。这种不同整合素的选择性是由于不同细胞表达不同细胞膜整合素受体亚型。以上研究表明, PN 与整合素结合并相互作用参与肿瘤进展。

众所周知, 整合素与 ECM 相互作用并调节许多细胞内事件。Yan 等<sup>[17]</sup>研究发现 PN 转染细胞表现细胞形态改变及基质标志(弹性蛋白和纤连素) 的表达增加, 提示 PN 通过促进上皮细胞-间质细胞转化(EMT) 促进细胞侵袭活性, PN-整合素相互作用抑制 ECM-整合素的相互作用、促进参与肿瘤进展的信号转导和基因激活, 从而促进肿瘤进展。

#### 1.1.2 PN 与肿瘤侵袭

实体肿瘤细胞经侵袭能力和细胞形态、运动能力的增加使之进展为侵袭性肿瘤。有研究者<sup>[5]</sup>用全基因组基因芯片技术研究比较口腔癌细胞父系克隆与高侵袭性克隆之间转录特征的差异后发现, PN 增加倍数最高, 高表达 PN 的细胞株具有更强的运动和侵袭能力。另有研究者<sup>[17]</sup>发现高表达 PN 的 293T 细胞比正常细胞具有更高运动和侵袭能力, 这一效应可被抗  $\alpha$ v $\beta$ 5 抗体或表皮生长因子受体(EGFR) 激酶抑制剂阻断, 而且也通过表达 EMT 相关基因: 弹力蛋白基因及纤连素基因的增加和促进基质金属蛋白酶-9(MMP-9) 的活化促进细胞运动和侵袭能力。但 Baril 等<sup>[12]</sup>发现 PN 是通过促进细胞

收稿日期: 2008-05-13; 修回日期: 2008-07-22

基金项目: 上海市科委登山计划资助项目(06JC14055)

作者单位: 200025 上海交通大学附属瑞金医院消化内科

通信作者: 袁耀宗, E-mail: yyz28@medmail.com.cn

作者简介: 贲其稳(1970), 男, 博士在读, 主治医师, 主要从事消化道肿瘤研究

运动而不是表达 MMP-9 来促进胰腺癌侵袭。以上研究表明:PN 促进癌细胞侵袭转移可能通过整合素和(或)EGF 信号途径。

### 1.1.3 PN 与细胞生存能力

肿瘤的生长通常认为是多途径、多步骤的,除由于原癌基因激活和抑癌基因失活,导致细胞增殖过度而分化不足外,还由于细胞凋亡受抑,使其存活时间延长,死亡率下降、细胞数量增加,导致肿瘤发生。Bao 等<sup>[11]</sup>对结肠癌细胞体外研究证明,产 PN 的转移性肠癌细胞在低氧和无血清培养下比对照组凋亡减少,同时亦发现 PN 通过与整合素  $\alpha\beta_3$  结合进而活化 Akt/PKB 途径,促进结肠癌细胞生存。Baril 等<sup>[12]</sup>证明,PN 与整合素  $\beta_4$  结合诱导 Akt 磷酸化、活化 PI3K 途径来促进 PDAC 细胞生存。许多研究已证明整合素  $\alpha\beta_3$  和 Akt/PKB 途径都参与促进肿瘤发生和进展。Tai 等<sup>[2]</sup>发现抗 PN 抗体促进癌细胞凋亡和增强 5-氟尿嘧啶(5Fu)对肠癌细胞疗效。因此,PN 在促进癌细胞生存中起重要作用,其抗体可能是有效的治疗药物。

### 1.1.4 PN 与肿瘤血管生成

当实体肿瘤长至直径 2~3 mm 时必须要有新生毛细血管的生长来提供营养物质和氧,这一过程包括:血管内皮细胞增生、迁移和毛细血管腔形成。已证实,在实体肿瘤生长过程中,血管内皮细胞生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体 Flk-1/KDR 起重要作用。肿瘤细胞和间质细胞分泌 VEGF 作用于血管内皮细胞的受体,VEGF 通过活化受体 Flk-1/KDR 和整合素  $\alpha\beta_3$  促进内皮细胞黏附和迁移。Bao 等<sup>[11]</sup>和 Shao 等<sup>[9]</sup>的研究已证实,PN 通过促进血管生成从而促进转移灶生长,而且 PN 可通过整合素  $\alpha\beta_3$ -FAK 途径增加内皮细胞表达 VEGF 受体。同样, Siriwardena 等<sup>[6]</sup>亦发现 PN 重组蛋白能增加肿瘤灶毛细血管的生成。综上所述,肿瘤细胞分泌 PN 通过旁分泌方式与内皮细胞整合素受体结合,促进内皮细胞存活和新生血管形成,这对肿瘤血管生成、转移瘤长大起关键作用。

### 1.1.5 PN 与肿瘤器官转移

肿瘤转移是抗癌治疗失败和患者死亡的主要原因。近来分子生物学的发展使我们加深对肿瘤转移的认知,努力探求转移相关基因是早期预测恶性肿瘤生物学行为的关键,PN 基因可能就是早期预测肿瘤生物学行为的重要候选基因之一。Bao 等<sup>[11]</sup>研究证明,一些特定的基因表达改变与恶性肿瘤的后期生物学行为尤其肿瘤转移相关,研究者通过基因功能分析发现,PN 就是肿瘤转移候选基因之一,具有促进晚期肿瘤进展的作用;研究者用含 PN 的

融合基因转染低转移潜能的肠癌细胞株 CX-1NS 使之高表达 PN,能明显增加裸鼠移植瘤生长和肝转移形成能力。研究者认为 PN 介导的促进肿瘤转移的机制很大程度上与其增加癌细胞和内皮细胞在各种应激条件下生存能力有关。同样, Siriwardena 等<sup>[6]</sup>的研究证实 PN 高表达与肿瘤转移和预后不良具有很好的相关性,而且动物研究也证明 PN 明显促进转移灶生长。综上所述,PN 通过促进肿瘤侵袭、细胞生存能力、血管生成而促进转移灶的形成。

### 1.2 PN 在恶性肿瘤中作用的临床研究

有研究者用 ELISA 法检测乳腺癌患者 PN 血清浓度,结果发现:乳腺癌合并骨转移者 PN 血清浓度明显高于无骨转移者( $92.0 \pm 28.6$ ) ng/ml 比( $55.0 \pm 16.6$ ) ng/ml, ( $P = 0.04$ )<sup>[18]</sup>; Baril 等<sup>[12]</sup>测定 PDAC、胰腺炎症及正常对照三者 PN 血清浓度分别为( $97.02 \pm 42$ ) ng/ml、( $41.08 \pm 22$ ) ng/ml、( $55.08 \pm 14$ ) ng/ml,前者明显高于后两者( $P < 0.05$ ); Mert 等<sup>[13]</sup>用实时定量 PCR 测定 PN mRNA 在 PDAC 组织和正常胰腺组织中的表达,PDAC 和正常胰腺组织分别为 2614 拷贝/μl 和 62 拷贝/μl ( $P = 0.0001$ );在 PDAC 组织中,PN mRNA 表达高者生存期少于表达低者,分别为 12 月和 19 月,可能由于样本量过小( $n = 31$ ),未显出统计学差异( $P = 0.14$ )。这说明 PN 可作为预后指标判断乳腺癌和 PDAC 预后。

## 2 展望

目前虽然对已知能诱导 PN 表达或分泌的细胞因子:如 Twist、IL-4 或 IL-13<sup>[19]</sup>已有不少了解,但在各种不同肿瘤中能诱导 PN 细胞因子的分子机制仍未阐明<sup>[2]</sup>;此外,PN 与整合素  $\alpha\beta_3$ 、 $\alpha\beta_5$  和  $\alpha_6\beta_4$  及纤连素、tenascin-C、胶原 V 相互结合,其是否能相互作用后进一步参与或促进肿瘤生长尚不明了;而且,PN 如何促进癌细胞生长和生存以及与间质细胞的相互作用仍需进一步研究。总之,有关 PN 的研究才刚刚起步,初步的研究结果已显现出其具有促进肿瘤侵袭转移作用,但距离 PN 能在临床应用尚很遥远,因此,有关 PN 在肿瘤中作用基础和临床研究还任重而道远。

### 参考文献:

- [1] Litvin J, Selim A, Montgomery M, et al. Expression and function of periostin isoforms in bone[J]. J Biol Chem, 2004, 279(5): 1044-1061.
- [2] Tai IT, Dai M, Chen LB. Periostin induction in tumor cell line explants and inhibition of in vitro cell growth by anti-periostin antibodies[J]. Carcinogenesis, 2005, 26(5): 908-915.
- [3] Friedl P, Wolf K. Tumor cell invasion and migration: diverse

- ty and escape mechanisms[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(5): 362-374.
- [4] Sasaki H, Sato Y, Kondo S, et al. Expression of the periostin mRNA level in neuroblastoma[J]. *J Pediatr Surg*, 2002, 37(9): 1293-1297.
- [5] Kudo Y, Ogawa I, Kitajima S, et al. Periostin promotes invasion and anchorage independent growth in the metastatic process of head and neck cancer[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(7): 6928-6935.
- [6] Siriwardena BS, Kudo Y, Ogawa I, et al. Periostin is frequently overexpressed and enhances invasion and angiogenesis in oral cancer[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(10): 1396-1403.
- [7] Chang Y, Lee TC, Li JC, et al. Differential expression of osteoblast specific factor 2 and polymeric immunoglobulin receptor genes in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Head Neck*, 2005, 27(10): 873-882.
- [8] Fluge O, Bruland O, Akslen LA, et al. Gene expression in poorly differentiated papillary thyroid carcinomas[J]. *Thyroid*, 2006, 16(2): 161-175.
- [9] Shao R, Bao S, Bai X, et al. Acquired expression of periostin by human breast cancers promotes tumor angiogenesis through up regulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 expression[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(5): 3992-4003.
- [10] Grigoriadis A, Mackay A, Reis Filho JS, et al. Establishment of the epithelial specific transcriptome of normal and malignant human breast cells based on MPSS and array expression data[J]. *Breast Cancer Res*, 2006, 8(5): R56.
- [11] Bao S, Ouyang G, Bai X, et al. Periostin potently promotes metastatic growth of colon cancer by augmenting cell survival via the Akt/PKB pathway[J]. *Cancer Cell*, 2004, 5(4): 329-339.
- [12] Baril P, Gangeswaran R, Mahon PC, et al. Periostin promotes invasiveness and resistance of pancreatic cancer cells to hypoxia induced cell death: role of the beta(4) integrin and the PI3k pathway[J]. *Oncogene*, 2007, 26(14): 2082-2094.
- [13] Mert E, Jrgk, Andre G, et al. Periostin creates a tumor supportive microenvironment in the pancreas by sustaining fibrogenic stellate cell activity[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(4): 1447-1464.
- [14] Gillan L, Matei D, Fishman DA, et al. Periostin secreted by epithelial ovarian carcinoma is a ligand for alpha(V) beta(3) and alpha(V) beta(5) integrins and promotes cell motility[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(9): 5358-5364.
- [15] Kim CJ, Yoshioka N, Tambe Y, et al. Periostin is down regulated in high grade human bladder cancers and suppresses in vitro cell invasiveness and in vivo metastasis of cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2005, 117(1): 51-58.
- [16] Yoshioka N, Fuji S, Shimakage M, et al. Suppression of anchorage independent growth of human cancer cell lines by the TRIF52/periostin/OSF2 gene[J]. *Exp Cell Res*, 2002, 279(1): 91-99.
- [17] Yan W, Shao R. Transduction of a mesenchyme specific gene periostin into 293T cells induces cell invasive activity through epithelial mesenchymal transformation[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(28): 19700-19708.
- [18] Sasaki H, Yu CY, Dai M, et al. Elevated serum periostin levels in patients with bone metastases from breast but not lung cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 77(3): 245-252.
- [19] Takayama G, Arima K, Kanaji T, et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(1): 98-104.

[编辑:周永红;校对:杨卉]

## (上接第 431 页)

- [3] Tsukioka G, Kakizaki S, Soharu N, et al. Hepatocellular carcinoma in extremely elderly patients: an analysis of clinical characteristics, prognosis and patient survival[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(1): 48-53.
- [4] Nakamuta M, Morizono S, Kohjima M, et al. Baseline characterization of patients aged 70 years and above with hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(47): 7512-7514.
- [5] Pignata S, Gallo C, Daniele B, et al. Characteristics at presentation and outcome of hepatocellular carcinoma (HCC) in the elderly. A study of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006, 59(3): 243-249.
- [6] Dohmen K, Shirahama M, Shigematsu H, et al. Optimal treatment strategy for elderly patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepato*, 2004, 19(8): 859-865.
- [7] Cho SJ, Yoon JH, Hwang S, et al. Do young hepatocellular carcinoma patients with relatively good liver function have poorer outcomes than elderly patients? [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(8): 1226-1231.
- [8] Ferrero A, Vigano L, Polastri R, et al. Hepatectomy as treatment of choice for hepatocellular carcinoma in elderly cirrhotic patients[J]. *World J Surg*, 2005, 29(9): 1101-1105.
- [9] 严昆,王艳滨,陈敏华,等. 172 例肝癌射频消融治疗预后因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2005, 88(35): 2322-2326.
- [10] 殷晓煜,谢晓燕,吕明德,等. 超声引导经皮复合热消融技术治疗中、大肝细胞癌[J]. *中华外科杂志*, 2004, 42(17): 1029-1032.
- [11] Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value[J]. *Ann Surg*, 2001, 234(1): 71-78.

[编辑:周永红;校对:杨卉]