

(4)有效的大小便管理。有报道^[8]大便失禁时有更多的细菌及毒素,比尿失禁更危险,会影响全身皮肤清洁,易导致压疮伤口感染。因此,保持肛周皮肤干燥非常重要,如患者频繁腹泻可给予止泻剂,早晚用温水擦洗肛周皮肤。小便失禁留置尿管,保持会阴部清洁,保持尿管通畅,勿扭曲、受压、翻身时动作轻柔,避免尿管脱出。(5)应加强原发病的治疗及加强营养支持、心理护理及健康教育。

参考文献

- 1 蒋琪霞,耿广莉,蒋青,等.伤口护理的方法及其效果观察[J].中华护理杂志,2000,35(3):135-138.
- 2 周富玲,邓卓霞,张金桃,等.百多邦软膏治疗褥疮的疗效观察[J].护士进修杂志,2003,18(2):174-175.
- 3 缪书卉,张艺.龙血竭治疗褥疮的效果观察[J].实用护理杂志,2002,18(3):53.
- 4 肖海霞,肖海云,苏惠霞.低能量氦-氖激光局部照射治疗褥疮的疗效观察[J].中国实用护理杂志,2005,21(16):3-4.
- 5 蒋琪霞,刘云.成人压疮预测和预防实践指南[M].南京:东南大学出版社,2009:6.
- 6 吴自文.胰岛素、654-2注射液治疗压疮的效果观察[J].临床护理杂志,2009,8(1):73.
- 7 蒲芳琴.四联法治疗压疮的效果观察[J].中国实用护理杂志,2007,23(19):26-27.
- 8 王英,蒙张敏,黄丹莉.压疮评估和预防的循证医学证据[J].中国实用护理杂志,2006,22(3A):38.

[收稿日期 2011-07-08][本文编辑 韦颖 蓝斯琪]

新进展综述

maspin 基因的抑癌作用机制及其在肝癌中作用的研究进展

刘锦新(综述), 谭毅(审校)

基金项目: 南宁市科学研究与技术开发计划课题(编号:zc2010004c)

作者单位: 530022 广西,南宁市第一人民医院普外科

作者简介: 刘锦新(1972-),男,医学硕士,副主任医师,研究方向:肝癌诊治。E-mail:95563279@qq.com

[摘要] maspin 是一种肿瘤抑制基因,该基因具有诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞运动、侵袭、转移和肿瘤新生血管生成等作用。maspin 基因表达受体体内多条途径的精确调控,但其在肝癌中作用的研究较少。该文就 maspin 基因的抑癌作用机制及其在肝癌中作用的研究进展作一综述。

[关键词] maspin 基因; 抑癌作用; 肝癌

[中图分类号] R 735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2012)02-0173-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.02.33

Progress on maspin gene in tumor suppression and liver cancer LIU Jin-xin, TAN Yi. Department of General Surgery, the First People's Hospital of Nanning, Guangxi 530022, China

[Abstract] maspin is a tumor suppressive gene and plays an important role in promoting tumor cells apoptosis, suppressing tumor cells mobility, invasive, metastasis and angiogenesis. The expression of maspin gene is precisely controlled by several pathways. But the role of maspin in liver cancer is poorly investigated. In the paper, the progress on the mechanism of tumor suppression of maspin gene and its role in liver cancer were reviewed.

[Key words] maspin gene; Tumor suppression; Liver cancer

肿瘤在本质上是基因病,是机体在各种致癌因素(包括化学、病毒、环境和遗传易感性等)作用下,局部某个细胞在基因水平上失去正常调控,导致其

克隆性异常增生而形成的新生物^[1]。maspin 是 1994 年 Zou 等^[2]发现的一种新的抑癌基因,属于丝氨酸蛋白酶抑制剂 (serpin) 超家族的成员。研究表

明,maspin 蛋白在子宫、胃肠道、乳腺等多种正常组织中高表达,而在相应的恶性肿瘤中表达下调,此外,maspin 可抑制增加肿瘤细胞黏附作用,抑制肿瘤细胞侵袭和转移,促进肿瘤细胞凋亡等,在抑制肿瘤方面发挥重要的作用^[3~6]。本文就 maspin 基因的抑癌作用机制和在肝癌中作用的研究进展综述如下。

1 maspin 基因的结构和定位

maspin 是常染色体基因,定位于染色体 18q21.3-q23 区,由 7 个外显子和 6 个内含子组成。maspin 属于 serpin 超家族一卵清蛋白亚族,其羧基端附近有一个活性位点环(reactive site loop, RSL),该结构易受蛋白水解酶影响发生肽键断裂,从而影响 maspin 蛋白发挥各种功能。maspin 基因的启动子区域有多个重要转录因子结合位点,包括 Ets、Ap-1、HRE 等结合位点。各种基因可结合到相应位点,激活或沉默 maspin 的启动子,参与对 maspin 基因表达精确调控来实现 maspin 在体内的各种生物学功能。maspin 主要定位于胞质,但在一些肿瘤细胞中也可定位于胞核或胞膜。maspin 的定位不同,其发挥的生物学功能也不同。maspin 主要在胞质内表达提示肿瘤恶性程度高,预后不良,在胞核内高表达提示肿瘤恶性程度低,预后相对较好^[7]。定位于细胞内时,maspin 主要以可溶形式存在于细胞浆中^[8]。

2 maspin 的抑癌机制

2.1 诱导肿瘤细胞凋亡作用

2.1.1 maspin 直接抑制肿瘤生长或诱导肿瘤新生血管内皮细胞凋亡来实现抑制肿瘤生长。Shi 等^[9]利用反转录病毒转染乳腺癌 TM40D 细胞,诱导细胞内 maspin 表达上调,结果发现肿瘤细胞的生长被明显抑制。Li 等^[10]发现将乳腺癌小鼠的血管内皮细胞使用重组 maspin 处理后,肿瘤诱导产生的新生血管通透性增加。此外还有研究发现,maspin 基因能够在体外直接诱导血管内皮细胞的凋亡^[11]。

2.1.2 maspin 通过 Bax、Bcl-2 等信号通路以及 caspase、p53 等因子介导肿瘤细胞凋亡。倪江涛等^[12]构建重组质粒 pGenesil-maspin。应用 RT-PCR 和 Western 印迹法检测转染重组质粒后 MKN-28 细胞中 maspin、Bcl-2 和 Bax mRNA 及蛋白的表达变化,应用流式细胞术(FCM)检测转染重组质粒对 MKN-28 细胞的细胞周期和细胞凋亡的影响。结果表明外源性 maspin shRNA 转染 MKN-28 细胞后能下调 maspin 的表达,抑制胃癌细胞的凋亡,且使细胞周期分布发生改变;其分子机制可能与上调 Bcl-2

和下调 Bax 的表达有关。窦艳等^[13]研究 maspin、Bax 和 p53 在散发性大肠腺瘤癌变过程中的表达,发现 maspin 与 Bax 的表达呈正相关,maspin 与 p53 的蛋白表达呈负相关,Bax 与 p53 无明确相关关系。邸丽双等^[14]发现 maspin 和 caspase-3 在正常宫颈、宫颈上皮内瘤样变、宫颈癌组织中的表达均呈明显下降趋势,且两者呈正相关,因此认为 maspin 可能通过增强 caspase-3 的作用促进了肿瘤细胞的凋亡。

2.2 抑制肿瘤血管生长的作用 肿瘤的侵袭生长和转移依赖于肿瘤的血管生成,而血管内皮生长因子(VEGF)是新生血管形成过程中重要的介质。多项研究表明,maspin 是一个有效的血管生成抑制因子,maspin 基因可以直接作用于成纤维细胞因子和 VEGF,阻断细胞的有丝分裂和微管的形成,抑制内皮细胞向基质转移,从而抑制血管的生长,影响肿瘤的发生和发展^[15]。邹纪东等^[16]在下咽癌组织分别用 CD105 和 LYVE-1 标记新生血管和新生淋巴管,分析 maspin 表达与微血管密度(MVD)和微淋巴管密度(LVD)的关系,发现 maspin 在下咽癌中的表达与 MVD 和 LVD 呈负相关,提示 maspin 可能对下咽癌中的血管及淋巴管生成起抑制作用。然而,也有研究发现不一致的结果,孙长冬等^[17]在对 maspin、VEGF 在子宫内膜样腺癌中表达的研究发现,maspin 表达与子宫内膜样腺癌的国际妇产科联盟(FIGO)分期有关,maspin 与 VEGF 的表达呈正相关。对于该种现象,Marioni 等^[18]在喉癌的研究中认为,maspin 与肿瘤中的 MVD 关系与其在细胞中的不同定位有关。他的研究表明,在细胞核中有 maspin 高表达的肿瘤组织,其 MVD 比在细胞浆中 maspin 高表达的要低很多,提示 maspin 核定位对降低肿瘤 MVD 具有重要意义。因此,有关 maspin 通过抑制肿瘤血管生长来实现抑制肿瘤生长的作用机制比较复杂,还需要更进一步的深入研究来证实。

2.3 肿瘤细胞的黏附、侵袭和转移的抑制作用 正常组织中细胞的有序排列是由细胞间和细胞间质之间黏附分子的相互作用和平衡维持的。在肿瘤中这些黏附分子基因的表达发生了改变,使正常细胞的稳定机制受到破坏,从而使肿瘤细胞容易转移到其他组织器官。

2.3.1 maspin 增加细胞对纤连蛋白、I 型、III 型胶原及层黏蛋白的黏附作用,增加细胞间的黏附能力,从而降低细胞运动能力来抑制肿瘤侵袭和转移^[15]。Odero-Marrah 等^[19]将 MDA-MB-435 和 MDA-MB-231 乳腺癌细胞系用 maspin 基因处理 25 h 后,发现其转

移通过层黏蛋白、IV型胶原、明胶基质的能力比对照组细胞降低 96%,而这种抑制作用可以被 maspin 抗体阻断。

2.3.2 maspin 上调钙黏蛋白表达增加细胞间黏附作用。钙黏蛋白家族包括 α -cadherin、 β -catenin 和 E-cadherin,主要介导同种细胞间的黏附反应并起到细胞骨架作用。钙黏蛋白表达缺失,可能使细胞间黏附减少,细胞易于从局部脱落,从而使肿瘤容易发生深部浸润和转移。丁耘峰等^[20]分析 maspin 在乳腺癌中的表达及其与 β -catenin、MVD 的关系,发现在乳腺癌中 maspin 表达阳性者, β -catenin 异常表达率为 29.7%;maspin 表达阴性者, β -catenin 异常表达率为 88.9%,maspin 表达与 β -catenin 异常表达率呈负相关。在对胃癌的研究中也发现了 maspin 基因表达与另一种钙黏蛋白 E-cadherin 呈正相关关系^[21]。上述结果提示,maspin 上调钙黏蛋白的表达来增加细胞间的黏附作用,从而抑制肿瘤细胞侵袭和远处转移。

3 maspin 基因的表达调控

3.1 甲基化对 maspin 表达的修饰 maspin 表达与其启动子的甲基化水平呈负相关,maspin 启动子的 5CpG 岛异常甲基化可导致该基因表达沉默。在 maspin 表达下调的肿瘤组织中,maspin 启动子出现甲基化,而用 DNA 甲基化抑制剂胞苷类似物 5-aza-2'-deoxycytidine 处理后,maspin 基因可重新激活表达^[22]。

3.2 p53 的调控作用 研究发现 maspin 是 p53 的靶基因,p53 结合于 maspin 启动子上的特异结合位点来激活 maspin 启动子。突变型 p53 基因抑制 maspin 表达,野生型 p53 基因激活 maspin 的表达。当野生型 p53 结合到 maspin 启动子的 p53 结合位点后能刺激组蛋白的乙酰化,增加启动区染色质的可进入性,从而激活 maspin 的表达^[23]。

3.3 激素的调控作用 对多种妇科肿瘤的研究表明,maspin 的表达与雌激素作用呈正相关关系,而与雄激素和孕激素呈负相关关系。maspin 基因具有雌激素的结合位点,TAM 作用于 ER- α 后能够诱导激活 maspin 启动子,促进 maspin 基因表达;而在 maspin 基因启动区之间含有与雄激素受体相关的负性调控元件 Sp1,雄激素通过 Sp1 抑制 maspin 基因的表达^[24]。

4 maspin 在肝癌中作用的研究概况

目前有关 maspin 在肝癌中作用的研究报道较少。Spiesbach 等^[25]研究发现 TAp63gamma 可以替

代 p53 基因激活 maspin 启动子在肝癌中的表达,该作用是 TAp63gamma 通过与 p53 相同的位点与启动子结合实现的。Romani 等^[26]采用免疫组化法检测了 22 例肝内胆管癌组织中的 maspin 和 Bax 的表达情况,发现 maspin 的表达和 Bax 表达呈显著的正相关关系,提示在肝内胆管癌中,maspin 发挥作用是通过 Bax 介导的。Fujisawa 等^[27]检测了 40 例原发性肝胆管癌和 11 例肝-胰胆管癌细胞株的 maspin 表达情况,发现 maspin 在胆管癌中的表达率为 88%,而在肝癌细胞中的表达率为 0%。maspin 阴性的 5 例原发性肝癌细胞株的 maspin 启动子区出现广泛甲基化和去乙酰化。国内阎雄^[28]最早报道了抑癌基因 maspin 在肝癌细胞株 MHCC-97 中对 VEGF 的生物学作用,发现在肝癌细胞株 MHCC-97 中,maspin 基因的过表达会降低 VEGF 的 mRNA 及蛋白表达,从而可能抑制新生血管形成,阻止肿瘤细胞的增生和转移。谢艳英等^[29]检测 maspin 在人正常肝脏、肝硬化和肝癌组织中的 mRNA 和蛋白表达。结果发现与正常肝组织、癌旁组织相比,maspin 在肝癌组织中呈低表达,maspin 蛋白表达与肝癌的组织分化程度和远处转移有关。张骏^[30]发现 maspin 蛋白表达与 Edmonson 病理分级、有无肝内外转移有关。

5 展望

总之,maspin 基因通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生长、抑制肿瘤细胞侵袭和转移来发挥肿瘤抑制作用,经由多种途径精确调控在人体适当发挥其作用。然而,由于肿瘤发病机制的复杂性,maspin 的肿瘤抑制作用还需更多的研究进一步发掘。

参考文献

- 1 Midgley R, Rasul K, Al Salama H, et al. Gene profiling in early stage disease[J]. Cancer J, 2010, 16(3):210-213.
- 2 Zou Z, Gao C, Nagaich AK, et al. p53 regulates the expression of the tumor suppressor gene maspin[J]. J Biol Chem, 2000, 275(9):6051-6054.
- 3 Marioni G, Staffieri C, Staffieri A, et al. MASPIN tumour-suppressing activity in head and neck squamous cell carcinoma: emerging evidence and therapeutic perspectives[J]. Acta Otolaryngol, 2009, 129(5):476-480.
- 4 Lonardo F, Li X, Kaplun A, et al. The natural tumor suppressor protein maspin and potential application in non small cell lung cancer[J]. Curr Pharm Des, 2010, 16(16):1877-1881.
- 5 达春丽, 辛彦. Maspin 在肿瘤中表达水平与抑瘤特性关系的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2009, 21(2):135-137.
- 6 张丽萍, 张岫兰. 抑癌基因 maspin 与消化道肿瘤研究进展[J].

- 国际消化病杂志, 2009, 29(4): 279-282, 285.
- 7 Solomon LA, Munkarah AR, Schimp VL, et al. Maspin expression and localization impact on angiogenesis and prognosis in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 101(3): 385-389.
 - 8 Pemberton PA, Tiptou AR, Pavloff N, et al. Maspin is an intracellular serpin that partitions into secretory vesicles and is present at the cell surface[J]. *J Histochem Cytochem*, 1997, 45(12): 1697-1706.
 - 9 Shi HY, Zhang W, Liang R, et al. Modeling human breast cancer metastasis in mice: maspin as a paradigm[J]. *Histol Histopathol*, 2003, 18(1): 201-206.
 - 10 Li Z, Shi HY, Zhang M. Targeted expression of maspin in tumor vasculatures induces endothelial cell apoptosis[J]. *Oncogene*, 2005, 24(12): 2008-2019.
 - 11 Zhang W, Shi HY, Zhang M. Maspin overexpression modulates tumor cell apoptosis through the regulation of Bcl-2 family proteins[J]. *BMC Cancer*, 2005, 5(2): 50.
 - 12 倪江涛, 石海鹏, 易永芬. RNA 干扰 maspin 基因对胃癌细胞株 MKN-28 凋亡的影响[J]. *肿瘤*, 2010, 30(7): 571-576.
 - 13 窦 艳. Maspin、Bax 和 P53 在散发性大肠腺瘤癌变过程中的表达及其意义[J]. *中国实验诊断学*, 2011, 15(2): 244-247.
 - 14 邸丽双, 王德华, 高 阳. Maspin 和 Caspase-3 在宫颈癌中的表达及相关性[J]. *天津医科大学学报*, 2009, 15(1): 77-80.
 - 15 Chen EI, Yates JR. Maspin and tumor metastasis[J]. *IUBMB Life*, 2006, 58(1): 25-29.
 - 16 邹纪东, 徐 伟, 吕正华, 等. 下咽癌中 maspin 表达与血管和淋巴管生成的相关性[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2010, 48(12): 82-85, 89.
 - 17 孙长冬, 韩永贵. Maspin、血管内皮生长因子在子宫内膜样腺癌中的表达及意义[J]. *中国医师进修杂志*, 2010, 33(24): 3-5.
 - 18 Marioni G, D'Alessandro E, Giacomelli L, et al. Maspin nuclear localization is related to reduced density of tumour-associated microvessels in laryngeal carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(6C): 4927-4932.
 - 19 Odero-Marrah VA, Khalkhali-Ellis Z, Chunthapong J, et al. Maspin regulates different signaling pathways for motility and adhesion in aggressive breast cancer cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2003, 2(4): 398-403.
 - 20 丁耘峰, 冯一中, 王晓红, 等. Maspin 在乳腺癌中的表达及其与 β -catenin、MVD 的关系[J]. *浙江医学*, 2009, 31(4): 447-450.
 - 21 张良明, 耿冬梅, 孙 萍, 等. 胃癌组织中 maspin 基因和 HGF 及 E-cadherin 的表达及相关性研究[J]. *肿瘤防治杂志*, 2005, 12(20): 1546-1549.
 - 22 Oshiro MM, Watts GS, Wozniak RJ, et al. Mutant p53 and aberrant cytosine methylation cooperate to silence gene expression[J]. *Oncogene*, 2003, 22(23): 3624-3634.
 - 23 Liu Z, Shi HY, Nawaz Z, et al. Tamoxifen induces the expression of maspin through estrogen receptor- α [J]. *Cancer Lett*, 2004, 209(1): 55-65.
 - 24 贺美兰, 姜安丽, 张鹏举, 等. maspin 基因启动区的初步鉴定[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2005, 43(1): 1-4.
 - 25 Spiesbach K, Tannapfel A, Mössner J, et al. TAp63gamma can substitute for p53 in inducing expression of the maspin tumor suppressor[J]. *Int J Cancer*, 2005, 114(4): 555-562.
 - 26 Romani AA, Soliani P, Desenzani S, et al. The associated expression of Maspin and Bax proteins as a potential prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2006, 6: 255.
 - 27 Fujisawa K, Maesawa C, Sato R, et al. Epigenetic status and aberrant expression of the maspin gene in human hepato-biliary tract carcinomas[J]. *Lab Invest*, 2005, 85(2): 214-224.
 - 28 阎 雄. 抑癌基因 maspin 在肝癌细胞株 MHCC-97 中对 VEGF 的生物学作用[J]. *重庆医科大学学报*, 2009, 34(6): 687-690.
 - 29 谢艳英, 徐秋霞, 杨玉秀, 等. 肝癌组织中 maspin mRNA 和蛋白的表达及意义[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2010, 19(4): 330-332.
 - 30 张 骏. Maspin 在肝细胞癌中的表达及其意义[J]. *医学理论与实践*, 2010, 23(11): 1344-1345.

[收稿日期 2011-10-12][本文编辑 谭 毅 黄晓红]

本刊严正声明

根据有关读者举报并经本刊初步查证,近一段时间来有人冒充本刊名义和盗用本刊的合法刊号(ISSN1674-3806/CN45-1365/R)进行非法出版活动(该非法出版物的编辑部地址为:北京市100036信箱27分箱;邮政编号:100036;联系电话:010-87013678;网址: <http://www.zglcxyx010.com>; E-mail: zglcxyx010@126.com, ZGLCXYX@163.com),严重地侵犯本刊的合法权益,损害了本刊的名义,在社会上造成了极坏的不良影响。为此,本刊特严正声明如下:

(一)冒充本刊名义和盗用本刊合法刊号的违法者必须立即停止一切侵权行为和非法出版活动,并对已发生的侵权行为和非法出版活动承担法律和经济责任。

(二)本刊已委托律师通过法律手段追诉侵权和非法出版者的法律责任和经济赔偿责任。

(三)本刊一贯严格遵守和执行新闻出版的有关法律、法规和管理规定,从未在全国任何地方设立过分支机构、分部和代办点;从未委托本编辑部以外的任何人进行组稿、征稿业务活动。

(四)CN45-1365/R的标准刊号为出版物和编辑部设在广西的特定登记号,凡在广西以外出现的CN45-1365/R刊号的出版物和编辑出版机构都是非法的。

(五)本刊合法的编辑部地址为:广西南宁市桃源路6号广西壮族自治区人民医院内。邮政编码为:530021。电话号码为:0771-2186013。网址为: <http://www.zglcxyxzz.com>。E-mail: zglcxyxzz@163.com。

(六)敬请广大作者、读者务必认准本刊的标准刊号和编辑部地址,谨防上当受骗。

• 本刊编辑部 •