

基质金属蛋白酶在胰腺癌中的临床研究进展

孙旭东

内蒙古医科大学研究生院 内蒙古 呼和浩特 010050

摘要: 胰腺癌起病隐匿, 进展迅速, 预后不佳。根治性手术治疗效果较差, 针对胰腺癌肿瘤微环境的靶向治疗近几年逐渐兴起。基质金属蛋白酶属于肿瘤微环境的主要组成成分之一, 在胰腺癌的侵袭和转移方面都有重要作用。本文将对近年来, 基质金属蛋白酶在胰腺癌中的相关研究进展做一综述, 以为后续研究提供理论支持。

关键词: 胰腺癌; 靶向治疗; 基质金属蛋白酶; 生物标记物

胰腺癌是一种高度恶性的消化系统肿瘤, 位居世界恶性肿瘤病死率的第七位^[1]。胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是其最主要的病理类型, 预后极差。近年来, 全球胰腺癌的新发病例数正逐年上升, 中国国内的胰腺癌发病现状也同样严峻^[2]。胰腺癌患者早期症状不明显, 大部分出现症状时已是晚期, 即使接受根治性手术, 患者的5年生存率也仅为9%^[3]。靶向治疗是针对肿瘤患者体内特定生物分子的新型治疗手段, 在胰腺癌中已取得明显成效。研究表明, 胰腺癌患者肿瘤细胞中存在复杂的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME), 对于肿瘤细胞的生长繁殖、侵袭浸润都起到至关重要的作用^[4]。针对胰腺癌患者TME中的非细胞组分, 如透明质酸、基质金属蛋白酶(metalloproteinases, MMPs)等的靶向治疗研究目前已有初步进展。MMPs是TME的重要组成部分, 对于肿瘤细胞的侵犯、转移都有关键性作用^[5]。笔者就近年来MMPs在胰腺癌中的研究进展做一综述。

1 MMPs的功能与结构

MMPs是一类锌离子依赖的肽链内切酶蛋白家族, 首次发现于1962年。做为一种生物大分子, MMPs在多种病理生理过程中均发挥重要作用。MMPs具有降解细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)的能力, 在肿瘤组织中能破坏组织学屏障, 从而利于肿瘤细胞的浸润和转移^[6]。目前在人体中已发现24种MMP, 根据其结构和作用底物的不同可分为五类: 基质胶原酶、明胶酶、基质溶解酶、膜结合性金属蛋白酶和其他金属蛋白酶^[7]。其中MMP-2和MMP-9属于明胶酶, 其催化区域包含由3个II型纤连蛋白串联重复序列构成的胶原结合结构域(collagen binding domains, CBDs), 可特异性降解基质中的IV型胶原。

作者简介: 孙旭东(1995年01月-), 男, 汉族, 内蒙古通辽市人, 内蒙古医科大学在读硕士研究生, 研究方向为肝胆胰脾外科。

MMPs的分子在结构上由N端信号肽、前导肽、金属蛋白酶催化结构域、可变长度的连接肽、血红素结合蛋白样结构域以及C端的尾部结构域所组成^[6]。前导肽具有保持MMPs酶原形式的功能, 防止催化中心在未接触到底物时被激活。在催化结构域中, 锌离子可与一段保守序列上的三个组氨酸残基相结合, 并在下游甲硫氨酸保守序列的作用下维系稳定。而C端的尾部结构域可介导MMPs间、MMPs与底物或与组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)的相互作用^[8]。值得注意的是, 虽然大多数MMP的主体结构相同, 但MMP-7、MMP-23、MMP-27缺乏血红素结合蛋白样结构域和C端尾部结构域。

2 MMPs在胰腺癌发病机制中的作用

过去的观点认为, MMPs只在肿瘤细胞的浸润转移过程中发挥作用, 现在研究表明MMPs也在肿瘤血管形成、肿瘤细胞生长繁殖等过程中扮演重要角色^[9]。MMPs导致胰腺癌浸润转移的机制错综复杂, 多种生物学信号分子参与其中, 包括钙黏蛋白E(E-Cadherin)、钙黏蛋白N(N-Cadherin)、绒毛蛋白(villin)、扭曲蛋白(twist)等与肿瘤细胞上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)有关的因子, 这些物质降低了肿瘤细胞与基质的黏附能力, 从而使得其更易于浸润转移^[10]。Xu等人的研究表明, 体外实验中敲低MMP1后E-Cadherin的表达显著增加, 而N-Cadherin和villin蛋白的表达显著降低, 并且肿瘤细胞的侵袭性受到明显的抑制^[11]。Huang等人的研究证实, MMP1可与细胞膜上的G蛋白偶联受体蛋白酶激活受体1(protease activate receptor 1, PAR1)相互结合并通过PI3K-AKT信号通路促进P物质(substance P, SP)的释放, 进而导致与细胞EMT有关的蛋白villin、twist等增多^[12]。

3 MMPs在胰腺癌诊断中的作用

胰腺癌早期症状不明显, 因此寻找一种新的生物学

标记物对于疾病早期诊断具有积极意义,大量研究表明多种MMPs可做为胰腺癌早期诊断的生物学标记物。Xie等人通过ONCOMINE数据库对胰腺癌患者MMPs的表达情况进行分析后发现,8种MMPs(MMP-1、MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-11、MMP-12、MMP-14、MMP-28)在肿瘤组织与正常癌旁组织中出現明显差异表达,并且这8种MMPs的高表达与患者不良预后情况密切相联系($P < 0.05$)^[18]。MMP2与MMP9都属于IV型胶原酶,都可被肿瘤相关纤维母细胞(cancer associated fibroblast, CAFs)所分泌,二者被分泌进入ECM后,与锚定在肿瘤细胞表面的膜型金属蛋白酶-1(membrane type metalloproteinases 1, MT1-MMP, MMP14)相互结合后活化发挥相应生物学作用^[19]。术后PDAC标本免疫组化染色实验表明,肿瘤组织中MMP2/MMP9的染色强度要显著高于正常癌旁组织,并且单因素分析显示MMP-2和MMP-9为预测患者不良预后的特异性指标($P = 0.0211$ 和 $P = 0.0404$)^[20]。而Drank等人发现,胰腺癌患者相比于慢性胰腺炎患者和正常健康者,血清样本中MMP-2和MMP-9浓度并无显著差异($P > 0.05$)。但在胰腺癌患者群体中发现,IV期患者血清MMP-2浓度要明显高于II期患者($P < 0.05$),M1期患者血清浓度要明显高于M0期患者($P < 0.05$)^[21]。虽然不同的取材方式对应的检测结果大相径庭,但都证明了MMP-2是与患者预后紧密联系的病理因素。

MMP-7是另一种胰腺癌患者不良预后的评估指标,其表达水平与肿瘤进展程度密切相关^[22]。Shoucair等人通过免疫组化方法对80例接受过新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)的PDAC患者的细针穿刺活检(fine needle aspiration, FNA)病理标本检测后发现MMP-7阴性表达的患者中位无复发生存时间(median recurrence free survival, mRFS)和中位总体生存时间(median overall survival, mOS)都明显长于MMP-7阳性表达的患者($P = 0.03$ 和 $P = 0.049$),并且MMP-7阴性表达是良好RFS和OS的独立预测因素^[23]。MMP-11与MMP-7同为基质溶解酶,研究发现下调MMP-11能够抑制肿瘤细胞的增殖、细胞周期蛋白依赖性激酶4(cyclin dependent kinase 4, CDK4)和细胞周期蛋白D1(cyclin D1,CD1)的合成,因而血清MMP-11水平也可能成为PDAC患者预后预测的一个标志^[24]。

MMP-28也是一种可用于预测患者预后的生物标记物。Huan等人对PDAC中24种MMPs的表达水平分析后发现,MMP-28是患者不良预后的一个独立危险因素^[27]。Chen等人也发现,MMP-28是患者预后的独立危险因素,

同时它们还发现MMP-28过表达与肿瘤分化($P < 0.01$)、远处转移($P = 0.014$)和患者生存情况($P = 0.028$)有明显关系^[28]。

4 MMPs 在胰腺癌中的靶向治疗

多种靶向治疗手段已在胰腺癌患者治疗中取得明显进展,而MMPs在胰腺癌中的靶向治疗现却只取得初步成效。巴马司他(Batimastat)和马力司他(Marimastat)是第一代广谱性的MMPs抑制剂(MMPIs),属于小分子肽类药物制剂。它们通过锌离子结合基团(zinc binding group, ZBG)与MMPs中的锌离子相互结合而抑制其功能。但这些药物在胰腺癌中的治疗效果并不理想,所以都陆续停止了研究^[30]。第二代MMPIs相较于第一代MMPIs对实体肿瘤的抑制作用更明显,但在胰腺癌治疗中的效果也不太理想^[31]。

总结与展望

胰腺癌已成为危害国民健康的重要因素之一,如何改善胰腺癌患者的生存情况是目前临床研究的唯一核心。尽管手术、放化疗、靶向免疫治疗多种疗法已得到临床应用,但目前患者生存情况仍不乐观。胰腺癌临床治疗任重道远,发掘其背后真相,明确各种细胞因子的相互关联,找到最适合于患者的治疗选择是未来研究的新方向。MMPs的相关研究未来仍将不断前进,为以后的临床诊治开辟新的道路。

参考文献

- [1]Stoffel E M, Brand R E, Goggins M. Pancreatic Cancer: Changing Epidemiology and New Approaches to Risk Assessment, Early Detection, and Prevention[J]. Gastroenterology, 2023, 164(5): 752-765. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.02.012
- [2]Xie W, Yang T, Zuo J, et al. Chinese and global burdens of gastrointestinal cancers from 1990 to 2019[J]. Frontiers in Public Health, 2022, 10: 941284. DOI: 10.3389/fpubh.2022.941284
- [3]Yin L, Wei J, Lu Z, et al. Prevalence of germline sequence variations among patients with pancreatic cancer in China[J]. JAMA network open, 2022, 5(2): e2148721-e2148721. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.48721
- [4]Ho W J, Jaffee E M, Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer—Clinical challenges and opportunities[J]. Nature reviews Clinical oncology, 2020, 17(9): 527-540. DOI: 10.1038/s41571-020-0363-5
- [5]Niland S, Riscanevo A X, Eble J A. Matrix

metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression[J]. International journal of molecular sciences, 2021, 23(1): 146.DOI: 10.3390/ijms23010146

[6]Bassiouni W, Ali M A M, Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease[J]. The FEBS journal, 2021, 288(24): 7162-7182. DOI: 10.1111/febs.15701

[7]柳森森,毛玉宁,张彩勤等.MMP2在肿瘤侵袭和转移中的调控机制研究[J].中国比较医学杂志,2022,32(03):123-128.

[8]Liu SenS,Mao YuN,Zhang CaiQ,et al. Research on the regulatory mechanism of MMP2 in tumor invasion and metastasis[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2022, 32 (03): 123-128.