

TRX - 1 与消化系统恶性肿瘤的关系研究进展

牛桂军 黄杰安

消化系统恶性肿瘤是世界上最常见的恶性肿瘤,在我国仅消化道癌发病例数就占全部癌总数的40%左右,加以我国又是乙肝大国,肝癌患者亦高居不下,胰腺癌发病也有上升趋势。深入研究其发病机制,弄清特异性作用于肿瘤发生、扩散和转移相关的小分子物质,开发新的分子靶向新药,实施肿瘤靶向治疗,是今后发展趋势。硫氧还蛋白-1(thioredoxin-1, TRX-1)与消化系肿瘤的相关性研究已经引人注目,它是一普遍存在于不同有机体的小分子蛋白,通过其特有的二硫化物活性中心可逆的催化许多氧化还原反应,参与体内细胞氧化还原、核酸代谢、细胞生长及肿瘤发生等。其过度激活导致细胞的异常增生和凋亡障碍,促进正常细胞发生恶性转化,特别是与许多肿瘤性疾病有密切关系。消化系统恶性肿瘤的发生、发展及转移过程中与TRX-1的过度表达或异常激活及其机制的研究是目前研究的热点,现就其在消化系恶性肿瘤研究进展做一综述。

一、TRX 及其系统

1. 硫氧还蛋白系统结构:TRX系统包括TRX、TR(thioredoxin reductase, TR)和还原型辅酶Ⅱ(nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH)。TRX主要分为TRX-1和TRX-2两型,TRX-1位于细胞质和细胞核中,而TRX-2仅位于线粒体中。TRX-1包含108个氨基酸残基,是一种相对分子质量为12kDa的紧密的球形蛋白,由一个叫“TRX折叠”稳定的三维结构构成。有氧化型与还原型两种形式。TRX氨基酸序列中含有调节氧化还原活性的二硫键/巯基^[1,2]。TR(硫氧还蛋白还原酶)是一类含有FAD与NADPH进行电子传递的黄素蛋白,肽链中含有硒,为二聚体酶^[3]。目前研究较多的是TRX-1,本文着重探讨它的特性。

2. TRX-1系统的功能:TRX-1通过其氧化还原活性中心(Cys-Gly-Pro-Cys)构成的二硫键的相互作用,还原蛋白质被氧化的巯基丙氨酸基团。反过来,它又被TRX还原酶和NADPH复位。TRX-1在细胞胞质内为抗氧化和还原剂的辅助因子;在细胞外,具有细胞生长刺激和趋化性;在胞核,对转录因子活性进行调节。TRX-1活化转录因子(如NF- κ B和AP-1),并刺激细胞生长^[4-6]。TR主要功能是催化NADPH,维持TRX的还原型,后者在氧化还原调节和抗氧化防御中起重要作用;作为电子携带者,对生物合成的酶的催化循环是必须的;另外,保护细胞质蛋白防御二硫化物分子内或分子间因氧化形成而发生聚集或失活^[2,3]。TRX-1的生物学活性包括抗氧化、生长控制、抗凋亡、调节基因表达,在许多肿瘤病变和炎症组织中高表达,类趋化因子/细胞因子活性,以及保护再灌注损伤、调节蛋白质的亚硝基化等^[2,4-8]。TRX-1除了作为细胞氧化还原电位主要传递体外,在转录水平也是基因表达的调节者。它抑制凋亡,刺激细胞增生、血管发生和转录因子活性。当它过度表达时,引起癌细胞生长增加并抑制凋亡。同时,促进肿瘤进展,降低患者存活。在许多恶性肿瘤中过度表达,并涉及到肿瘤浸润发展和差的预后^[8,9]。

二、TRX-1与消化系肿瘤关系

1. TRX-1在消化系统肿瘤中的表达:硫氧化还原蛋白系统广泛地参与肿瘤的发生、发展、浸润和转移等各个环节,许多肿瘤细胞都分泌TRX-1,并且在癌症患者血浆中水平增高。如在结肠、直肠癌、食管癌、胃癌、胰腺癌、肝癌等出现了硫氧化还原蛋白及其还原酶的高表达,提示其与肿瘤发生、发展有关,肿瘤中TRX-1水平的升高与肿瘤过度增长及降低患者生存率有关。TRX-1表达水平和细胞增生呈显著正相关,和凋亡呈显著负相关^[9-12]。在结直肠癌出现TRX-1和TR的高表达,与肿瘤发生、发展有关,可能和患者生存期短有关^[13,14]。石蜡包埋组织切片免疫组化研究发现,一半以上的人类原发性胃癌

基金项目:广西壮族自治区卫生厅科研课题(Z2009194)

作者单位:541002 桂林,广西壮族自治区南溪山医院消化内科(牛桂军);530021 南宁,广西医科大学第一附属医院消化内科(黄杰安)

通讯作者:牛桂军,电子信箱:glngj65@sina.com

中 TRX-1 表达有所增加,而且 TRX-1 的水平同细胞增生有显著的正相关,同细胞的凋亡有显著的负相关。在胃癌中,TRX-1 高表达大都集中于中低分化且随分化程度下降而升高,提示 TRX-1 的高表达与癌肿的恶性进展有关^[15]。肝细胞肝癌、胰腺癌等患者肿瘤组织和血浆 TRX-1 水平升高,其浓度可作为肝细胞肝癌临床指标之一,在发生发展及恶化进程演化方面起着重要作用^[16~18]。TRX-1 在胆管细胞癌高表达,提示其在胆管细胞恶性转化和肿瘤进展中起着重要作用^[19]。

2. TRX-1 参与消化肿瘤发生发展机制:(1)通过调节缺氧诱导因子 HIF-1 α 的水平和活性,促进缺氧反应基因的表达,最终导致肿瘤的侵袭性生长;诱导血管内皮生长因子 VEGF 诱导型 NO 合酶(iNOS)等多种因子的表达,从而维持肿瘤细胞的代谢适应、新血管形成及转移等过程。增加缺氧诱导因子 1 α (HIF21 α) 的浓度和活性,可增加血管内皮生长因子(VEGF)的合成,促进肿瘤血管生长^[10,20]。(2)通过凋亡信号调节激酶(ASK-1)活性的调节参与抑制肿瘤细胞凋亡过程,而 ASK-1 在肿瘤坏死因子(TNF)诱导的细胞凋亡过程中起关键作用^[4,21,22]。TRX-1 通过调节 ASK-1 及蛋白激酶 C 活性,增强转录调控因子(如 NF- κ B、糖皮质激素受体、P53 等)与 DNA 结合能力而促使肿瘤细胞生长加速、凋亡降低。通过多种途径调节细胞生长和存活:作为核糖核苷酸还原酶的电子运载体参与核酸代谢;调节多种转录因子活性,并促进转录因子表达;结合如凋亡信号调节激酶-1(ASK-1)和硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)的信号分子等发挥分子间的相互影响^[4];还原型 TRX-1 抑制凋亡信号调节酶的活性,TRX-1 通过抑制凋亡为肿瘤提供生长优势^[23]。(3)促进肿瘤中生长因子的表达;抑制抑癌蛋白^[23]。(4)改变基质金属蛋白酶/组织金属蛋白酶抑制因子(MMP/TIMP)平衡状态^[24]。(5)促进组织细胞产生致癌代谢产物多胺,对肿瘤的发生发展具有明显的促进作用。另外,过度表达的硫氧还蛋白系统能明显耗竭机体内有间接抑癌作用的硒储备^[25]。

3. 阻断 TRX-1 在消化系肿瘤治疗中的意义:癌细胞在应激环境中生存,并且依赖 TRX 的保护对抗下调应激的氧化还原信号。肿瘤在适应性抗氧化反应过程中,硫氧还蛋白介导了耐药性的形成。TRX-1 在细胞抵抗肿瘤药物杀伤方面起作用。主要通过抑制肿瘤细胞的自发凋亡及药物诱导的细胞凋亡,从

而降低肿瘤细胞对顺铂、阿霉素等抗癌药物的敏感性,并且对肿瘤患者的预后产生不利的影响。许多抗癌因素是通过诱导凋亡发挥作用的,而 TRX-1 的抗凋亡作用可以降低化疗的效果,因此大量化疗药物的临床靶点是与 TRX-1 相关的成员。一个针对 TRX-1 靶向治疗的代用品是 TRX 还原酶;开发抑制 TRX-1 和 TRX 还原酶的药品用于临床肿瘤治疗,值得期待^[26,27]。定向的抗癌药物莫特沙芬作为一个选择性积聚在癌细胞的氧化还原中介,最近已经被鉴定出。它通过与还原代谢产物和邻近产生活性氧簇的巯基起作用,最终阻断 TRX 酶、以及类似的谷氧还蛋白活性,而对多种肿瘤细胞株起直接细胞溶解作用,并增强放化疗的活性^[28];抗肿瘤的 TRX-1 抑制剂 PX212,可降低癌症患者血浆 TRX-1 和血管内皮细胞生长因子,在临床试验中也是个有希望的抗肿瘤新药^[29]。

三、小结和展望

综上所述,硫氧化还原蛋白系统在细胞氧化应激过程中通过不同的途径调节细胞的氧化还原状态,引起细胞的活化、增生或损伤、凋亡。在肿瘤细胞中由于持续的氧化应激状态,导致硫氧化还原蛋白系统在肿瘤的发生、发展及侵袭、转移过程中起重要的介导作用,并且诱导肿瘤耐药的形成。因此,对癌蛋白硫氧化还原蛋白系统在消化肿瘤发生发展和耐药机制的深入研究,它们将可能成为肿瘤防治中的分子靶,并为治疗药物的筛选工作提供新途径。

参考文献

- Garth P, William RM. Properties and biological Activities of Thioredoxins. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2001, 41: 95-261
- Stefanková P, Kollárová M, Barák I. Thioredoxin - structural and functional complexity. *Gen Physiol Biophys*, 2005, 24(1): 3-11
- Arner ES. Focus on mammalian thioredoxin reductases - important selenoproteins with versatile functions. *Biochim Biophys Acta*. 2009, 1790(6): 495-526
- Yoshioka J, Schreiter ER, Lee RT. Role of thioredoxin in cell growth through interactions with signaling molecules. *Antioxid Redox Signal*, 2006, 8(11-12): 2143-2151
- Hajime N. Thioredoxin and its related molecules; update 2005. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2005, 7: 832-828
- Norihiko K, Hajime N, *et al.* Redox regulation of human thioredoxin network. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2006, 8: 1881-1890
- Cameron J, Hideyuki Y, Bradford C, *et al.* Thioredoxin in the cardiovascular system. *J Mol Med*, 2006, 84: 997-1003
- Lillig CH, Holmgren A. Thioredoxin and related molecules - from biology to health and disease. *Antioxidants & redox signaling*, 2007, 9

(1): 25 - 47

- 9 Powis G, Mustacich D, Coon A. The role of the redox protein thioredoxin in cell growth and cancer. *Free Radic Biol Med*, 2000, 29: 312 - 322
- 10 Mukherjee A, Martin SG. The thioredoxin system; a key target in tumour and endothelial cells. *Br J Radiol*, 2008, 81(1): 57 - 68
- 11 Elias S. J. Arner, Arne Holmgren. The Thioredoxin System in Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 2006, 16(6): 420 - 426
- 12 Wen J, Zheng B, Hu Y, *et al.* Comparative proteomic analysis of the esophageal squamous carcinoma cell line EC109 and its multi - drug resistant subline EC109/CDDP. *Int J Oncol*, 2010, 36(1): 265 - 274
- 13 Sun Y, Rigas B. The thioredoxin system mediates redox - induced cell death in human colon cancer cells; implications for the mechanism of action of anticancer agents. *Cancer Res*, 2008, 68(20): 8269 - 8277
- 14 Noike T, Miwa S, Soeda J, *et al.* Increased expression of thioredoxin - 1, vascular endothelial growth factor, and redox factor - 1 is associated with poor prognosis in patients with liver metastasis from colorectal cancer. *Hum Pathol*, 2008, 39(2): 201 - 208
- 15 Grogan TM, Fenoglio - Prieser C, Zeheb R, *et al.* Thioredoxin, a putative oncogene product, is overexpressed in gastric carcinoma and associated with increased proliferation and increased cell survival. *Hum Pathol*, 2000, 31(4): 475 - 481
- 16 Cunnea P, Fernandes AP, Capitanio A, *et al.* Increased expression of specific thioredoxin family proteins; a pilot immunohistochemical study on human hepatocellular carcinoma. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2007, 20(1): 17 - 24
- 17 Yan C, Shieh B, Reigan P, *et al.* Ross D. Potent activity of indolequinones against human pancreatic cancer; identification of thioredoxin reductase as a potential target. *Mol Pharmacol*, 2009, 76(1): 163 - 172
- 18 王建军, 黄东胜, 刘军伟, 等. 硫氧化还原蛋白在胰腺癌中的表达及意义. *中华肝胆外科杂志*, 2009, 11(5): 1007 - 8118
- 19 Yoon BI, Kim YH, Yi JY, *et al.* Expression of thioredoxin during progression of hamster and human cholangiocarcinoma. *Cancer Sci*, 2009, 101(1): 281 - 288

- 20 Csiki I, Yanagisawa K, Haruki N, *et al.* Thioredoxin - 1 modulates transcription of cyclooxygenase - 2 via hypoxia - inducible factor - 1alpha in non - small cell lung cancer. *Cancer Res*, 2006, 66(1): 143 - 150
- 21 Berggren M, Gallegos A, Gasdaska JR, *et al.* Thioredoxin and thioredoxin reductase gene expression in human tumors and cell lines and the effects of serum stimulation and hypoxia. *Anticancer Res*, 2006, 16: 3459 - 3466
- 22 Gasdaska PY, Oblong JE. Thioredoxin is identical to that of the autocrine growth factor human adult T cell derived factor(ADF); Thioredoxin mRNA is elevated in some human tumors. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1218: 292 - 296
- 23 贾佳, 赵荣瑞, 刘慧荣. 硫氧还蛋白与凋亡的关系. *山西医科大学学报*, 2008, 39(4): 381 - 384
- 24 Nakamura H, Bai J, Nishinaka Y, *et al.* Expression of thioredoxin and glutaredoxin, redox - regulating proteins, in pancreatic cancer. *Cancer Detect Prev*, 2000, 24(1): 53 - 60
- 25 Mau BL, Pow G. Mechanism based inhibition of thioredoxin reductase by antitumor quinoid compounds. *Biochem Pharmacol*, 2004, 43: 1613 - 1620
- 26 Powis G, Kirkpatrick DL. Thioredoxin signaling as a target for cancer therapy. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7(4): 392 - 397
- 27 Pennington JD, Jacobs KM, Sun L, *et al.* Thioredoxin and thioredoxin reductase as redox - sensitive molecular targets for cancer therapy. *Curr Pharm Des*, 2007, 13(33): 3368 - 3377
- 28 Biaglow JE, Miller RA. The thioredoxin reductase/thioredoxin system; novel redox targets for cancer therapy. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4(1): 6 - 13
- 29 Baker AF, Dragovich T, Tate WR, *et al.* The antitumor thioredoxin - 1 inhibitor PX212 (12methylpropyl 22imidazolyl disulfide) decreases thioredoxin - 1 and VEGF levels in cancer patient plasma. *J Lab Clin Med*, 2006, 147(2): 83 - 90

(收稿: 2010 - 01 - 18)

(上接第 109 页)

房角被重新开放, 但仍有部分患者眼压升高, 本组 16 眼出现了不同程度眼压升高, 经常规对症治疗后 24h 眼压降至正常。联合激光手术发生虹膜出血和色素播散的比例明显低于单用 YAG 激光手术。联合激光虹膜周边切除术是最有效的解除瞳孔阻滞, 预防原发性闭角型青光眼急性发作的主要手段。本组病例全部一次透切成功, 随访 1 ~ 5 年, 透切孔均通畅, 无急性青光眼发作, 未用降眼压药物眼压一直保持正常, 视野无进行性损害。

由于联合激光手术操作安全、并发症少, 费用低, 门诊完成等优点, 而且使其各自优点得以充分发挥, 优势互补, 协同作用, 是种安全有效的治疗方法, 保存了患者的视功能, 是治疗原发性闭角型青光眼的首

选。

参考文献

- 1 Lai JS, Tham CC, Lam DS. Limited argon laser peripheral iridoplasty as immediate closure glaucoma preliminary study [J]. *Eye*, 1999, 13(1): 26 - 30
- 2 Weiss HS, Shingleton BJ, Goods SM, *et al.* Argon laser gonioplasty in the treatment of angle - closure glaucoma [J]. *Am Ophthalmol*, 1992, 114: 14 - 18
- 3 Tony HO, Richard F. Sequential argon - YAG laser iridotomies in dark irides [J]. *Br J Ophthalmol*, 1992, 76: 329 - 331
- 4 Unger WG. Response of the human eye to laser irradiation of the iris. *Br J Ophthalmol*, 1977, 2(61): 148 - 153
- 5 Yamamoto T, Shirto S, Kitazawa Y. Argon laser iridotomy in angle - closure glaucoma [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 1982, 26(4): 387 - 396

(收稿: 2010 - 01 - 18)

(修回: 2010 - 04 - 07)