

Peutz – Jeghers 综合征肿瘤易感机制研究进展

陈虹羽 张亚飞 宁守斌

摘 要 Peutz – Jeghers 综合征 (Peutz – Jeghers syndrome, PJS) 是以皮肤黏膜色素沉着、胃肠道多发息肉和高恶性肿瘤发病风险为特征的常染色体显性遗传病,其致病基因位于位于人体 19 号染色体短臂 (19p13.3),被命名为 STK11 (serine/threonine protein kinase 11) 基因或 LKB1 (liver kinase B1) 基因。本文通过文献回顾对 PJS 并发恶性肿瘤的发病机制、流行病学特征和监测随访建议等方面的研究现状做一综述。

关键词 Peutz – Jeghers 综合征 LKB1 发病机制 监测

中图分类号 R596.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.08.005

Peutz – Jeghers 综合征 (Peutz – Jeghers syndrome, PJS) 又名黑斑 – 息肉综合征,位于人体 19 号染色体短臂 (19p13.3) 的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 11 (STK11/LKB1) 基因的钝性突变为其主要的致病原因。该疾病早年表现为口唇、四肢末端多发斑点状黑色素沉着以及胃肠道多发错构瘤性息肉,息肉多位于小肠,随着息肉的生长常导致贫血、腹痛,甚至肠梗阻、肠套叠等严重并发症^[1]。此外,PJS 具有高恶性肿瘤患病风险,患者 60 岁时患癌症的概率约为 60%,其中约半数消化道肿瘤,其他部位 (胰腺、乳腺、卵巢等) 也有较高的癌变风险^[2]。

一、LKB1 基因和蛋白简介

肿瘤本质上是基因性疾病,与原癌基因被激活和 (或) 抑癌基因失活密切相关。研究表明,LKB1 基因是一种抑癌基因,其胚系突变是 PJS 患者高发多种器官恶性肿瘤的重要因素。LKB1 基因定位于 19p13.3,全长 2155bp,包含 11 个内含子 (intron) 和 9 个外显子 (exon)。LKB 蛋白共含 434 个氨基酸,分子量 60kDa,与鼠类 88% 同源,其中第 49 ~ 309 位氨基酸是其功能催化区域,第 38 ~ 43 位氨基酸编码其 N 端的核定位信号序列 (nuclear localization signal, NLS),可将其锚定于细胞核。LKB1 蛋白是一种 cAMP 依赖的蛋白激酶,可通过磷酸化作用调控细胞分化,其中 Thr185、Thr189、Thr336、Thr402 可发生自磷酸化,Ser31、Ser325、Ser366、Ser431 可被上游的不同激酶磷酸化。特别指出,Thr336 和 Ser431 是 LKB1 的关键

位点,任一位点突变都会造成 LKB1 蛋白功能障碍,而 Ser31、Ser325、Thr366 突变则无明显影响^[3]。基因突变使得 LKB1 氨基酸改变或产生截短蛋白,异常的 LKB1 蛋白激酶不能被正常磷酸化而失去其抑癌功能,进而导致胃肠道息肉形成及多器官恶变风险增加。

二、LKB1 基因及蛋白功能

1. 抑制细胞增殖:细胞生长失控是肿瘤细胞最基本的生物学特性,往往与细胞周期调控紊乱相关。正常情况下细胞周期严格遵守 $G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M$ 的顺序运转,其过程受多种细胞因子调控,其中 G_1/S 是最为重要的调控点。Rb 蛋白是调控该点的中心成分,其上游又受细胞周期蛋白 (cyclin)、细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin – dependent kinase, CKD) 以及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 (cyclin – dependent kinase inhibitor, CKI) 三者调控。Rb 蛋白通常处于低磷酸化状态,细胞周期蛋白结合 CKD 形成 cyclin – CDK 复合物可上调 Rb 蛋白的磷酸化水平,协助完成 G_1 期向 S 期转换;若与 CKI 结合,则 Rb 蛋白保持低磷酸化状态,细胞周期停滞在 G_1 期^[4]。P53、p21 均为 CKIs 家族中的重要成员,LKB1 基因可通过 p53 依赖的途径 (即 $LKB1 \rightarrow AMPK \rightarrow p53 \rightarrow p21 \rightarrow CDK \rightarrow Rb$ 途径) 调控 Rb 蛋白的磷酸化水平^[5]。其中腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP – activated protein kinase, AMPK) 是 LKB1 主要的下游激酶,具有感知机体能量状态并维持机体能量代谢稳态的作用;LKB1 基因亦可与 CATA – 6 基因、LDB1 基因及 LMO4 基因结合形成复合物,直接上调 p21 水平,从而发挥其细胞周期阻滞作用^[6]。BRG1 (brahma – related gene – 1) 是依赖 ATP 的 SWI/SNF 染色质重塑复合物的核心亚基,其编码的 BRG1 蛋白具有解螺旋酶活性,可抑制 DNA

基金项目:首都临床特色应用研究 (Z151100004015215)

作者单位:100142 北京,安徽医科大学空军临床学院消化内科

通讯作者:宁守斌,博士、主任医师,电子信箱:ning – shoubin@

163.com

合成。Marignani 等研究发现 LKB1 蛋白的 N 端与 BRG1 蛋白的解螺旋酶区域结合后可使其 ATP 酶活性增强,进而发挥抑制细胞生长的作用^[7]。

2. 促进细胞凋亡:细胞增殖与凋亡间的平衡被破坏对癌症的发生、发展至关重要,肿瘤细胞不仅在增殖方面不受外界信号的调控,而且也会逃避凋亡。Karuman 等在调查研究 LKB1 基因的功能及作用机制的过程中证实,LKB1 与 p53 联系紧密并在 p53 依赖的细胞凋亡途径(p53 - dependent cell apoptosis pathways)中扮演特殊角色^[8]。LKB1 蛋白通常位于活体细胞的胞质和胞核中,细胞凋亡过程中可移至线粒体。免疫组化分析可见 LKB1 蛋白在正常肠上皮细胞中高度表达,但在 PJ 息肉细胞中缺乏 LKB1 蛋白着色且凋亡细胞明显减少。以上实验结果表明 PJS 的主要致病基因 LKB1 很可能是调节 p53 依赖的细胞凋亡中的一种信号转导分子,LKB1 功能缺失导致肠上皮细胞凋亡缺陷,这种缺陷是 PJS 患者胃肠道多发良性错构瘤性息肉的始发因素,并最终向恶性肿瘤转变。近年来研究发现 p27 也是 LKB1→AMPK 通路的底物之一,当能量缺乏时,LKB1 磷酸化激活 AMPK,紧接着活化的 AMPK 磷酸化 p27 的 Thr198 位点,p27 稳定性增加并启动 p27 依赖的细胞自我凋溶解过程,“老弱病残”的细胞自我溶解,将营养与能量重新分配,帮助剩余的细胞顺利度过应激状态^[9]。

3. 对胚胎和血管发育的影响:有研究者在动物实验中发现,LKB1 及其等位基因敲除(LKB1^{-/-})后的小鼠胚胎,发育前 8 天并无明显异常,但在胚胎发育 8.25 天后,出现了神经管发育缺陷、间充质细胞死亡、胚外胎盘间质迷路层发育缺陷、血管发育异常以及胎儿血管侵入胎盘受阻等多种异常,甚至胚胎死亡。发育 8.5 天的 LKB1^{-/-}小鼠胚胎,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)在其成纤维细胞中高度表达,提示 LKB1 基因在维持正常的胚胎发育以及抑制新生血管形成的过程中发挥了重要作用^[10]。LKB1 基因功能缺陷可使 VEGF 过表达,有利于肿瘤组织中新生血管的形成,丰富的血液供应为癌细胞提供充足的氧气、营养物质以及远处转移的路径,进而有利于癌细胞的增殖及转移。

4. 维持细胞极性:约 90% 人类癌症的发生源于上皮细胞打破了上皮细胞极性程序(the epithelial polarity program,EPP)机制,且细胞极性缺陷与肿瘤细胞的侵袭性密切相关。激活 LKB1 基因可诱导单个小肠上皮细胞的完全极化,这项功能主要依赖 SAD/

MARK 激酶和 AMPK 来实现。SAD/MARK 激酶是线虫中与哺乳动物同源的调节神经元极性形成的关键因子,SAD 激酶与 MARK 激酶的功能相互拮抗,前者通过磷酸化微管结合蛋白 Tau 来修饰微管结构,进而有利于神经元轴突的形成,对神经元极性形成具有正向调节作用,后者则恰恰相反^[11]。AMPK 则可直接通过磷酸化肌球蛋白轻链(myosin regulatory light chain,MRLC)来调节细胞极性^[12]。PKA1(p21 - activated kinase - 1)可在多种肿瘤细胞中过表达并使细胞迁移加快,如乳腺癌、结肠癌、肝癌等,且表达水平与肿瘤侵袭性呈正相关。LKB1 可直接磷酸化 PKA1 中 p21 结合区的 Thr109 位点从而抑制 PKA1 活性及 PKA1 介导的肿瘤细胞转移^[13]。

三、PJS 与肿瘤

1. 息肉癌变:典型的 PJ 息肉为错构瘤,镜下可见增生的上皮组织和扩张的囊腺延伸入黏膜下层或肌层,息肉中心为分支状的起源于黏膜肌层平滑肌组织,但并无细胞异型性。既往人们认为错构瘤性息肉并无恶变潜能,但越来越多的研究资料否定这一观点,有关文献报道息肉的癌变率为 2.0% ~ 20.1%,且癌变息肉恶性度高,患者病死率增加^[14]。吴绍新等^[15]分析 PJS 患者息肉癌变特点时发现,26 例患者中有 6 例发生息肉恶变,发生率为 23.08%,其中结肠息肉恶变 3 例,胃部息肉恶变 3 例,确诊时的平均年龄为 32 岁,且恶变的息肉病理均提示为低分化黏液腺癌,直径均 > 2cm,提出 PJ 息肉癌变发生早、分化差,且息肉越大、存留时间越长,发生恶变的概率越高,且有研究者认为组织学上可能存在“错构瘤 - 腺瘤 - 腺癌”的转变途径。

虽然 PJS 息肉多位于小肠且最常引起临床症状,但小肠息肉的癌变率却最低,分析其原因可能为:①小肠内容物质地为稀糊状,排空速度快,减少了致癌物质与肠壁的接触时间及机械性刺激;②小肠内含有的苯胍水合酶、谷胱甘肽巯基转移酶等保护性酶可使致癌物质毒性降低;③小肠内有丰富的淋巴组织,可分泌高浓度 IgA 可和有害物质,T 淋巴细胞也可发挥其细胞免疫作用。

2. 其他肿瘤易感:Giardiello 等^[16]的一篇 Meta 分析中指出,15 ~ 64 岁 PJS 患者发生癌症的总风险为 93%,PJS 患者并发胃肠道外恶性肿瘤的风险是一般人群的 15 倍,其中胰腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫癌、乳腺癌的患病率分别为一般人群的 132、17、27、16、15 倍。值得注意的是,PJS 患乳腺恶性肿瘤风险的上限

与携带 BRCA1/BRCA2 突变基因者患病风险相当。卵巢环状小管性索肿瘤 (sex - cord tumor with annular tubules, SCTAT) 是一种罕见的功能性肿瘤,多为恶性,但在 PJS 患者中常见,伴 PJS 的 SCTAT 常为双侧、多发,生物学行为几乎均为良性,可视为错构瘤性小瘤而非肿瘤。但近年有文献报道 PJS 患者合并恶性 SCTAT,提示医护人员需注意女性 PJS 患者合并 SCTAT 潜在的恶变风险^[16]。国外 1 篇关于 PJS 癌变风险的 Meta 分析中发现共有 3 名 PJS 男童并发睾丸恶性肿瘤,平均确诊年龄仅为 6 岁^[17]。此外,PJS 患者可同时合并多种肿瘤,Giardiello 等的研究中共纳入 210 名 PJS 恶性肿瘤患者,其中有 3 名男性和 7 名女性并发多种癌症^[17]。我国一项关于 PJS 患者合并恶性肿瘤的 Meta 分析中亦指出,207 例 PJS 肿瘤患者中有 7 例患者合并多发癌,其中包括胰头癌合并十二指肠癌 1 例,膀胱癌合并直肠癌 1 例,右侧卵巢纤维肉瘤合并直肠癌 1 例,宫颈微偏腺癌合并双侧卵巢恶性 SCTAT 1 例,直肠癌合并卵巢癌 3 例^[18]。

四、PJS 患者的监测及随访

除了早期治疗 PJS 患者胃肠道息肉可降低其胃肠道并发症和癌变风险,目前尚缺乏有效措施来阻止其他部位恶性肿瘤的发生,所以监测及随访对 PJS 患者尤为重要,以期在癌症发生早期即得到根治性治疗,从而延长患者的生存时间。Giardiello 等^[16]制定了详细的随诊建议详见表 1。

表 1 Peutz - Jeghers 综合征患者随诊建议

检查方式	开始监测的 年龄 (岁)	随诊区间 (年)
询问病史、体格检查 (包括睾丸触诊)	10	1
全消化道造影/胶囊内镜	10	2 ~ 3
胃镜	20	2 ~ 5 *
结肠镜	25 ~ 30	2 ~ 5 *
腹部 MR/胰腺超声内镜	30	1
乳腺触诊、乳腺 MR	25	1
乳腺钼靶/乳腺 MR	30	每半年交替检查
盆腔检查、经阴道超声、 宫颈刮片、CA - 125	25 ~ 30	1

* 依据检查结果而定

总之,PJS 严重影响患者的生活质量及生存时间,患者除了应积极治疗息肉外,还需定期监测随访以期尽早识别及治疗合并的恶性肿瘤。人们对 LKB1 基因研究的不断深入,也将对 PJS 及其并发恶性肿瘤的防治提供新思路。

参考文献

1 van Lier MG, Mathus - Vliegen EM, Wagner A, *et al.* High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz - Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines ? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106 (5): 940 - 945

2 Latchford AR, Phillips RK. Gastrointestinal polyps and cancer in Peutz - Jeghers syndrome: clinical aspects [J]. *Fam Cancer*, 2011, 10: 455 - 461

3 Sapkota GP, Boudeau J, Deak M, *et al.* Identification and characterization of four novel phosphorylation site (Ser31, Ser325, Thr336 and Thr366) on LKB1, the protein kinase mutated in Peutz - Jeghers cancer syndrome [J]. *Biochem J*, 2002, 362: 481 - 490

4 Shapiro GI. Cyclin - dependent kinase pathways as targets for cancer treatment [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 1770 - 1783

5 Hou L, Liu T, Wang J. Isoflurane suppresses the self - renewal of normal mouse neural stem cells in a p53 - dependent manner by activating the Lkb1 - p53 - p21 signalling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12 (5): 7412 - 7418

6 Setogawa T, Shinozaki - Yabana S, Masuda T, *et al.* The tumor suppressor LKB1 induces p21 expression in collaboration with LMO4, GATA - 6, and Ldb1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 343: 1186 - 1190

7 Rodriguez - Nieto S, Sanchez - Cespedes M. BRG1 and LKB1: tales of two tumor suppressor genes on chromosome 19p and lung cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30 (4): 547 - 554

8 George SH, Milea A, Sowamber R, *et al.* Loss of LKB1 and p53 synergizes to alter fallopian tube epithelial phenotype and high - grade serous tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 2016, 35 (1): 59 - 68

9 Liang J, Shao SH, Xu ZX, *et al.* The energy sensing LKB1 - AMPK pathway regulates P27 (kip 1) phosphorylation mediating the decision to enter autophagy or apoptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9 (2): 218 - 224

10 Liang X, Li ZL, Jiang LL, *et al.* Suppression of lung cancer cell invasion by LKB1 is due to the downregulation of tissue factor and vascular endothelial growth factor, partly dependent on SP1 [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44 (6): 1989 - 1997

11 Shelly M, Poo MM. Role of LKB1 - SAD/MARK pathway in neuronal polarization [J]. *Dev Neurobiol*, 2011, 71 (6): 508 - 527

12 Lee JH, Koh H, Kim M, *et al.* Energy - dependent regulation of cell structure by AMP - activated protein kinase [J], *Nature*. 2007, 447 (7147): 1017 - 1020

13 Deguchi A, Miyoshi H, Kojima Y, *et al.* LKB1 suppresses p21 - activated kinase - 1 (PAK1) by phosphorylation of Thr109 in the p21 - binding domain . [J]. *Bio Chem*, 2010, 285 (24): 18283 - 18290

14 van Lier MG, Westerman AM, Wagner, *et al.* High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz - Jeghers syndrome [J]. *Gut*, 2011, 60 (2): 141 - 147

15 吴绍新, 林军. Peutz - Jeghers 综合征合并肿瘤分析 26 例 [J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16 (3): 332 - 334

16 Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, *et al.* Very high risk of cancer in familial Peutz - Jeghers syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2000, 119 (6): 1447 - 1453

17 van Lier MG, Wagner A, *et al.* High cancer risk in Peutz - Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105: 1258 - 1264

18 袁柏思, 朱人敏, 汪芳裕. 我国 Peutz - Jeghers 综合征合并恶性肿瘤的临床分析 [J]. *胃肠病学*, 2009, 14 (6): 351 - 354

(收稿日期: 2015 - 12 - 30)
(修回日期: 2016 - 01 - 16)