

逆转胃癌顺铂耐药的研究进展

宋婷婷 赵红燕

摘要 国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布的 2020 版医学指南指出,顺铂是胃癌术前化疗、姑息治疗、晚期患者和转移性胃癌患者全身治疗的优选药物,它作为治疗胃癌的经典化疗药物之一,其广谱抗肿瘤效应得到了广泛的临床肯定。但是在临床实践中,顺铂的持续使用往往会激活胃癌细胞的保护性调节信号,最终导致胃癌耐药的发生。本文就逆转胃癌顺铂耐药机制的研究进展情况进行阐述。

关键词 胃癌 顺铂 耐药机制

中图分类号 R735.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.09.004

胃癌是起源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,占胃部恶性肿瘤的 95% 以上,5 年生存率为 7% ~ 34%。手术和(或)联合放疗、姑息治疗是胃癌的主要临床治疗方法。顺铂(cisplatin, DDP)属于具有抗癌活性的金属铂类配合物,是一种能够产生有效细胞毒性的细胞周期非特异性抗肿瘤药物,主要通过与 DNA 结合、交联,并诱导细胞凋亡、抑制细胞活力和杀伤肿瘤细胞,对肿瘤细胞的 RNA 和蛋白质也有一定的作用。自从被批准投入临床使用以来,顺铂被广泛应用于胃癌等实体肿瘤的治疗。但顺铂具有的内在和获得性的耐药,使很多早期对顺铂敏感的胃癌等肿瘤在治疗过程中逐渐产生耐药性。顺铂的持续使用会激活胃癌细胞的保护性信号调节网络,最终导致顺铂耐药的发生。因此,如何逆转顺铂的耐药性成为了目前胃癌治疗的重要研究方向。

一、microRNAs 在顺铂耐药或敏感度中的作用

microRNAs(miRNAs)是一类非编码的单链小 RNA,在多种生物流体中表达,它不仅可以通过与靶基因直接结合参与靶基因的表达调控,还可以调节肿瘤对化疗的敏感度。越来越多的证据表明,调控 miRNAs 表达可以有效地降低胃癌细胞对顺铂的耐药性^[1]。

许多胃癌患者的化学耐药性与 miRNA 的表达水平高低密切相关。了解顺铂耐药相关的 miRNAs 在胃癌细胞中的表达方式及生物学作用,将有助于开发

新的治疗策略^[2]。

1. 抑癌性 miRNAs:一些 miRNAs 在胃癌组织和细胞系中低表达,上调它们的表达可以显著抑制胃癌细胞的增殖和迁移,降低胃癌细胞对顺铂的耐药性。举例如下。

(1) miR-196a-5p:miR-196a-5p 是 miR-196 家族的成员,在多种恶性肿瘤中都有表达。miR-196a-5p 的靶基因之一是同源异型盒基因 B7(dysregulation of homeobox B7, HOXB7),两者表达水平呈负相关。HOXB7 作为激活人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)的雌激素受体辅助因子,过表达将诱导细胞增殖,这与胃癌患者预后不良有关。Her-2 基因属于原癌基因,它的过表达不仅促进肿瘤的发生、发展,抑制肿瘤细胞凋亡,还增加肿瘤细胞的侵袭力。研究表明,通过上调 miR-196a-5p 的表达水平,可以降低 HOXB7 表达水平,进而降低 Her-2 的表达,提高胃癌细胞对顺铂的化疗敏感度。补骨脂素,作为中药补骨脂的主要有效成分,可上调 miR-196a-5p 激活 HOXB7-Her-2 信号轴来提高胃癌细胞对顺铂的敏感度^[3]。

(2) miR-4290:癌细胞糖酵解的异常激活(Warburg 效应)通过各种机制参与肿瘤的发生、发展,包括诱导肿瘤化疗耐药。miR-4290 通过直接结合丙酮酸脱氢酶激酶 1(phosphoinositide-dependent kinase 1, PDK1)可明显抑制细胞的 Warburg 效应,提高胃癌细胞对顺铂的化疗敏感度。PDK1 作为一种糖酵解酶,与癌细胞增殖、转移和化疗耐药密切相关。PDK1 不仅是 miR-4290 的靶点,还是 PI₃K/AKT 信号通路上的重要蛋白质,该信号通路在人类大多数恶

基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(H2018026)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第四医院消化科

通讯作者:赵红燕,副主任医师,硕士生导师,电子信箱:atongatong123@sina.com

tong123@sina.com

性肿瘤中被异常激活,在肿瘤细胞的增殖、运动、转移以及耐药中发挥了重要作用。通过提高 miR - 4290 的表达量抑制 PDK1 的表达,可以显著减少胃癌细胞 Warburg 效应的发生,抑制 PI₃K/AKT 信号通路的激活,降低胃癌细胞对顺铂的 IC₅₀,最终增强胃癌细胞对顺铂的敏感度^[4]。

(3) miR - 130a - 5p: miR - 130a - 5p 属于肿瘤抑制基因,作用于肿瘤细胞的增殖、侵袭、凋亡等方面。上调 miR - 130a - 5p 可靶向抑制来源于巨噬细胞的趋化因子 22 (chemokines 22, CCL22),减少调节性 T 细胞的免疫抑制、增强胃癌的抗肿瘤免疫,提高顺铂耐药胃癌细胞对化疗的敏感度。上调 miR - 130a - 5p 还可以显著升高促凋亡因子 caspase - 3 和 Bax 的表达水平,并显著抑制抗凋亡因子 Bcl - 2 的表达水平,最终抑制肿瘤细胞的恶性表达^[5,6]。

(4) miR - 221 - 5p: miR - 221 - 5p 在胃癌中具有明确的抑癌作用,它在胃癌细胞中的直接靶基因是盘状结构域受体家族成员 1 (discoidin domain receptor 1, DDR1),两者表达水平呈负相关。此外,miR - 221 - 5p 和 DDR1 还与肿瘤细胞分化、TNM 分期和淋巴结转移密切相关。DDR1 属于酪氨酸激酶受体亚家族成员,在胃癌中表达显著。沉默 DDR1 的表达可以有效抑制胃癌的增殖和侵袭,抑制肿瘤细胞上皮间质转化 (epithelial - mesenchymal transition, EMT),促进胃癌细胞的凋亡^[7]。EMT 是指上皮细胞失去原有极性,获得抗凋亡、高迁移和高侵袭能力,并转化为间质细胞的过程。通过过表达 miR - 221 - 5p 进而沉默 DDR1 表达,可以明显提高胃癌细胞对顺铂的敏感度,加速顺铂诱导的细胞凋亡,有效抑制胃癌的增殖、侵袭和迁移^[8]。

2. 致癌性 miRNAs: 还有一些 miRNAs 在胃癌组织和细胞系中的表达量增高,降低它们的表达则可以显著抑制胃癌细胞的增殖和迁移,增强胃癌细胞对顺铂的敏感度。

(1) miR - 15a - 5p: miR - 15a - 5p 的过表达增加了胃癌细胞的顺铂耐药性,下调则增强了胃癌细胞的顺铂敏感度。PH 结构域和富含亮氨酸的重复蛋白磷酸酶 2 (PH domain and leucine - rich repeat protein phosphatase 2, PHLPP2) 是 miR - 15a - 5p 调控胃癌顺铂耐药的一个新的靶点,可以抑制多种类型癌症的细胞周期的进展,并增强细胞凋亡,并被证明对 PI₃K/AKT 通路有抑制作用。过表达 miR - 15a - 5p 通过靶向抑制胃癌细胞中的 PHLPP2 表达,促进下游

AKT 磷酸化,增强胃癌细胞活力,减少胃癌细胞凋亡,从而显著降低胃癌细胞对顺铂的敏感度^[9]。减少 miR - 15a - 5p 对 PHLPP2 的抑制可能是使胃癌对铂药物敏感的有效方法。

(2) miR - 500a - 3p: miR - 500a - 3p 在不同类型的癌症中参与肿瘤细胞侵袭、迁移和化疗耐药性。研究表明,miR - 500a - 3p 在顺铂耐药胃癌细胞及其分泌的外泌体中表达量明显高于其他细胞,其表达量与顺铂的耐药性呈正相关^[10,11]。F 框/WD - 40 域蛋白 7 (f - box and WD repeat domain - containing 7, FBXW7) 是一种在不同人类癌症中有效的肿瘤抑制因子,也是 miR - 500a - 3p 在胃癌细胞中的靶点^[12]。含有 miR - 500a - 3p 的顺铂耐药胃癌细胞分泌的外泌体可被周围的顺铂敏感胃癌细胞吸收,激活顺铂敏感细胞中的 FBXW7,使顺铂敏感细胞对顺铂的敏感度降低^[13]。抑制外泌体中的 miR - 500a - 3p 表达可作为一种治疗胃癌患者顺铂化疗耐药的新方式。

二、细胞自噬在顺铂耐药或敏感度中的作用

自噬是一种细胞内的“自我吞噬”现象,是一个高度保守的分解代谢途径,负责降解和回收细胞成分。自噬异常与胃癌的发生、发展密切相关:一方面,自噬可作为身体保护机制,防止胃癌发生和抑制癌细胞生长;但另一方面,自噬也会保护胃癌细胞免受攻击,起到促进肿瘤发生、进展的致癌作用^[14]。顺铂诱导的自噬对化疗药物诱导的肿瘤细胞凋亡具有保护作用,因此抑制其作用可提高胃癌细胞对顺铂的敏感度。

1. ERas: 胚胎干细胞表达的 Ras (embryonic stem cell expressed Ras, ERas) 是一种在胚胎干细胞中保持致瘤样特性的致癌基因,不在体细胞中表达,但表达于胃癌等几种癌细胞系中。有研究发现,ERas 过表达会激活胃癌细胞 PI₃K/AKT/mTOR 通路来阻断正常和应激条件下的自噬通量 (mTOR 信号通路是自噬负调节因子),抑制顺铂诱导的胃癌细胞自噬和凋亡,增加 ERas 相关的胃癌细胞耐药性。另外,ERas 通过诱导 EMT 途径促进胃癌的致瘤性,促进胃癌转移^[15]。ERas 是一个潜在治疗靶点,通过抑制 ERas 表达量可以调节顺铂诱导的胃癌细胞自噬过程,改善胃癌患者的预后。

2. METase/LncRNA HULC/FoxM1: 肝癌中高度上调的长的非编码 RNA (long noncoding RNAs' highly upregulated in liver cancer, LncRNA HULC) 在许多癌症组织和细胞中广泛表达,被视为癌基因,可加速癌

症的进展。FoxM1 (forkhead box M1) 是 Fox 家族的一个转录因子,在人类多种恶性肿瘤细胞中过表达。蛋氨酸酶 (methioninase, METase) 在抑制癌症生长方面起着重要作用,可调节 lncRNA HULC 及其下游蛋白 FoxM1 的表达。研究表明,lncRNA HULC、FoxM1 在胃癌细胞和耐药胃癌细胞中高表达,两者呈正调控关系。METase 通过降低 lncRNA HULC 和 FoxM1 蛋白的表达水平抑制顺铂耐药胃癌细胞的自噬,降低耐药胃癌细胞的顺铂耐药性,这说明 METase/lncRNA HULC/FoxM1 通路可能是降低胃癌顺铂耐药的潜在靶点^[16]。

3. MGMT;o-6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (o-6-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT) 是一种 DNA 损伤修复酶,它将 DNA 中鸟嘌呤 o-6 位点上的烷基转移到自己身上,使损伤的鸟嘌呤还原恢复,MGMT 因烷基化而失活,从而完成 DNA 修复过程,而有研究表明 DNA 损伤可诱导细胞自噬^[17]。MGMT 与自噬相关基因 4B (autophagy-related 4B, ATG4B) 之间呈负相关,MGMT 可以通过将甲基转移到 ATG4B 来抑制 ATG4B 的 mRNA 表达水平,从而抑制 ATG4B 蛋白翻译水平。顺铂通过抑制 MGMT 促进 ATG4B 表达,诱导胃癌保护性自噬而降低胃癌的化疗敏感度^[18]。这提示 MGMT/ATG4B 自噬信号通路可以为胃癌中增强顺铂的化学敏感度提供一种新的治疗策略。

4. 葫芦素 B: 葫芦素 B 是葫芦科植物中的天然化合物,有广泛的抗肿瘤活性,可以通过抑制顺铂耐药胃癌细胞中的 CIP2A/PP2A/mTORC1 信号轴诱导自噬和凋亡。蛋白磷酸酶 2A 的癌性抑制因子 (cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A, CIP2A) 是一种人类癌蛋白,在包括胃癌在内的多种肿瘤中均过表达,与顺铂耐药相关,起着“致癌纽带”的作用,参与致癌转化和化学抗性。雷帕霉素复合物 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 在胃癌和许多其他癌症中高表达,控制细胞生长发育和细胞自噬等重要生命过程。CIP2A/mTORC1 通过直接缔合来控制细胞生长和抑制自噬。葫芦素 B 可显著抑制胃癌顺铂耐药细胞增殖,诱导细胞凋亡和自噬,并通过激活由 CIP2A 介导的蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 抑制 mTORC1 的表达,即葫芦素 B 可以通过抑制 CIP2A/PP2A/mTORC1 信号转导轴来抑制胃癌顺铂耐药细胞的增殖,诱导细胞凋亡和自噬^[19]。因此,葫芦素 B 可能是治疗 DDP 耐药胃癌细胞的新型有效药物。

三、其他机制在顺铂耐药或敏感度中的作用

1. Exo-Si-c-Met: 原癌基因 c-Met 作为肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 的受体酪氨酸激酶,在胃癌顺铂耐药细胞中的表达水平明显高于顺铂敏感细胞,因此被视为治疗胃癌顺铂耐药的关键靶标。HGF-c-Met 通路被异常激活后,可参与肿瘤的发生、发展,在肿瘤的增殖、侵袭和转移过程中发挥关键作用。小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 是一种长度约 20 个碱基对的双链非编码 RNA,对连接互补的靶 mRNAs 产生专一性的敲弱作用,从而抑制特定基因的表达。外泌体属于一种囊泡,它可以携带各种分子成分,具有无毒、低免疫原性和生物高相容性等优点,已成为一种新的载体,为目标体提供各种生物活性物质进行治疗。用外泌体运载 c-Met 和 siRNA 的结合体 (Exo-Si-c-Met) 转染胃癌细胞可显著降低胃癌细胞中 c-Met 的表达,逆转胃癌细胞对顺铂的耐药性,抑制肿瘤细胞生长、增殖,加速细胞凋亡^[20]。由此可见,Exo-Si-c-Met 可作为治疗顺铂耐药胃癌的一种新方法。

2. 丝氨酸代谢: 肿瘤需要多种营养物质合成生物大分子以维持其生长和增殖。丝氨酸是人体必需氨基酸,为肿瘤合成蛋白质、核酸和癌细胞生长所必需的脂质提供了必要的前体。D-3-磷酸甘油酸脱氢酶 (d-3-phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH) 编码丝氨酸从头合成途径中的第 1 个酶,其启动的从头丝氨酸合成途径被认为是致癌作用中代谢适应的标志。PHGDH 在胃癌丝氨酸代谢和参与肿瘤进展等中均有较高的表达,并且与总生存率呈负相关^[21]。研究表明,通过降低丝氨酸浓度或抑制 PHGDH 活性破坏丝氨酸合成途径,可抑制顺铂对胃癌细胞的毒性和促凋亡作用,添加丝氨酸则可以促进胃癌细胞对顺铂的敏感度^[22]。这是因为抑制丝氨酸代谢减少了组蛋白 3 赖氨酸 4 (histone 3 lysine-4, H3K4) 三甲基化并增加了染色质的密度,抑制 PHGDH 可减轻顺铂对胃癌细胞的 DNA 损伤,从而降低了铂类化疗药物对胃癌细胞的毒性和促凋亡作用。

3. FAM3B: 重组人序列相似性家族 3 成员 B (family with sequence similarity 3B, FAM3B) 是一种新型的细胞因子样蛋白,在肿瘤的进展中具有重要作用,EMT 是上皮细胞转化为间质细胞的过程,由 snail 蛋白调控,在介导癌症的侵袭、复发和耐药中起着至关重要的作用。EMT 在肿瘤耐药中的作用已被越来越多地认识到: 顺铂耐药细胞在间充质基因表达特征

上显著富集,而高增殖的非 EMT 癌细胞则对顺铂敏感。FAM3B 通过上调 snail 蛋白诱导胃癌细胞中的 EMT 作用,抑制 snail 蛋白则逆转了 FAM3B 触发的 EMT 和顺铂抗性,这使 FAM3B 成为逆转胃癌化学耐药性的有前途的治疗靶点^[23]。

四、展 望

基于顺铂的治疗是早期胃癌患者辅助化疗和晚期胃癌患者全身化疗的重要方案。但胃癌顺铂耐药是一个严重问题,深刻影响了临床治疗效率。因此,研究顺铂耐药的相关分子机制有助于开发新型的靶向药物从而提高胃癌患者的预后^[24]。顺铂耐药的出现不仅仅是单一机制作用的结果,而是多重机制交互影响下的产物。到目前为止,研究已经揭示了胃癌出现顺铂耐药的许多相关机制,但胃癌患者出现顺铂临床耐药的决定性机制尚不明确。因此,要对顺铂耐药的产生机制进行全面的研究并制定合理、有效的治疗策略,以寻找可以逆转或克服顺铂耐药的方法。

参考文献

- Wang S, Li MY, Liu Y, *et al.* The role of microRNA in cisplatin resistance or sensitivity [J]. *Exp Opin Therapeut Targets*, 2020, 24(9): 885–897
- 徐丽娜, 金莉娜. 下调 MiR-221 对胃癌顺铂耐药细胞增殖及顺铂敏感性的影响及其相关机制[J]. *世界华人消化杂志*, 2019, 27(14): 857–863
- Jin L, Ma XM, Wang TT, *et al.* Psoralen suppresses cisplatin-mediated resistance and induces apoptosis of gastric adenocarcinoma by disruption of the miR196a-HOXB7-HER2 axis[J]. *Cancer Management Res*, 2020, 12: 2803–2827
- Qian Y, Wu X, Wang HX, *et al.* MicroRNA-4290 suppresses PDK1-mediated glycolysis to enhance the sensitivity of gastric cancer cell to cisplatin[J]. *Brazil J Med Biol Res*, 2020, 53(5): e9330
- Wei C, Yang CG, Wang SY, *et al.* M2 macrophages confer resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer through the activation of CCL22/PI3K/AKT signaling [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 3051–3063
- Fang QL, Li KC, Wang L, *et al.* Targeted inhibition of CCL22 by miR-130a-5p can enhance the sensitivity of cisplatin-resistant gastric cancer cells to chemotherapy[J]. *Cancer Management Res*, 2020, 12: 3865–3875
- Hur H, Ham IH, Lee D, *et al.* Discoidin domain receptor 1 activity drives an aggressive phenotype in gastric carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 87
- Jiang XM, Jiang ML, Guo SH, *et al.* Promotion of miR-221-5p on the sensitivity of gastric cancer cells to cisplatin and its effects on cell proliferation and apoptosis by regulating DDR1[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 2333–2345
- Pang K, Song J, Bai Z, *et al.* MiR-15a-5p targets PHLPP2 in gastric cancer cells to modulate platinum resistance and is a suitable

- serum biomarker for oxaliplatin resistance[J]. *Neoplasma*, 2020, 67(5): 1114–1121
- Liao XH, Xie Z, Guan CN. MiRNA-500a-3p inhibits cell proliferation and invasion by targeting lymphocyte antigen 6 complex locus K (LY6K) in human non-small cell lung cancer[J]. *Neoplasma*, 2018, 65(5): 673–682
- Jiang CL, Long JT, Liu BX, *et al.* MiR-500a-3p promotes cancer stem cells properties via STAT3 pathway in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Expe Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 99
- Sailo BL, Banik K, Girisa S, *et al.* FBXW7 in cancer: what has been unraveled thus far? [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(2): 246
- Lin H, Zhang L, Zhang CH, *et al.* Exosomal MiR-500a-3p promotes cisplatin resistance and stemness via negatively regulating FBXW7 in gastric cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(16): 8930–8941
- Hou GQ, Bai YR, Jia A, *et al.* Inhibition of autophagy improves resistance and enhances sensitivity of gastric cancer cells to cisplatin [J]. *Canadian J Physiol Pharmacol*, 2020, 98(7): 449–458
- Tian HJ, Wang WJ, Meng X, *et al.* ERas enhances resistance to cisplatin-induced apoptosis by suppressing autophagy in gastric cancer cell[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 375
- Xin L, Zhou Q, Yuan YW, *et al.* METase/LncRNA HULC/FoxM1 reduced cisplatin resistance in gastric cancer by suppressing autophagy [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(10): 2507–2517
- Majora M, Sondenheimer K, Knechten M, *et al.* HDAC inhibition improves autophagic and lysosomal function to prevent loss of subcutaneous fat in a mouse model of Cockayne syndrome [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(456): eaam7510
- Lei YY, Tang L, Hu JX, *et al.* Inhibition of MGMT-mediated autophagy suppression decreases cisplatin chemosensitivity in gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109896
- Liu XW, Duan C, Ji JL, *et al.* Cucurbitacin B induces autophagy and apoptosis by suppressing CIP2A/PP2A/mTORC1 signaling axis in human cisplatin resistant gastric cancer cells [J]. *Oncol Repo*, 2017, 38(1): 271–278
- Zhang QM, Zhang HY, Ning T, *et al.* Exosome-delivered c-met siRNA could reverse chemoresistance to cisplatin in gastric cancer [J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 2323–2335
- Xian Y, Zhang S, Wang XD, *et al.* Phosphoglycerate dehydrogenase is a novel predictor for poor prognosis in gastric cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 5553–5560
- Zhao XY, Fu JF, Tang WF, *et al.* Inhibition of serine metabolism promotes resistance to cisplatin in gastric cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 4833–4842
- Song C, Duan C. Upregulation of FAM3B Promotes cisplatin resistance in gastric cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition [J]. *Med Sci Moni*, 2020, 26: e921002
- 丁忠阳, 王柯, 梅丹, 等. IL-6 通过激活 HIF-1 α 促进人胃癌 MKN45 细胞裸鼠移植瘤顺铂耐药的作用及机制研究[J]. *中国现代手术学杂志*, 2019, 23(3): 161–165

(收稿日期: 2021-03-21)

(修回日期: 2021-03-29)