

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.03.010

· 临床研究 ·

## ADAMTS1、ADAMTS18 基因在食管鳞癌中的表达及其临床意义

郭丽丽<sup>1</sup>, 郭胜利<sup>2</sup>, 郭炜<sup>3</sup>, 董稚明<sup>3</sup>, 郭艳丽<sup>3</sup> (1. 河北省邯郸市中心医院 检验科, 河北 邯郸 056001; 2. 河北省邯郸市邯钢医院 检验科, 河北 邯郸 056001; 3. 河北医科大学第四医院 河北省肿瘤研究所 病理研究室, 河北 石家庄 050011)

**[摘要]** **目的:** 分析食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织中含凝血酶敏感素1型基序的解聚素样金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 1, ADAMTS1)及ADAMTS18基因的表达,探讨ADAMTS1和ADAMTS18基因在ESCC发生、发展中的作用。**方法:** 收集2008年6月至2011年8月河北医科大学第四医院手术切除的72例ESCC组织及癌旁组织,应用RT-PCR及免疫组化S-P法分别检测ESCC组织及癌旁组织中ADAMTS1、ADAMTS18 mRNA及其蛋白的表达。**结果:** ①ESCC组织中ADAMTS1 mRNA的表达显著低于相应的癌旁组织[(0.394 ± 0.123) vs (0.895 ± 0.276),  $P < 0.01$ ],有淋巴结转移组ADAMTS1 mRNA表达显著高于无淋巴结转移组[(0.482 ± 0.157) vs (0.298 ± 0.102),  $P < 0.05$ ];②ESCC组织中ADAMTS18 mRNA表达显著低于相应的癌旁组织[(0.361 ± 0.115) vs (0.879 ± 0.265),  $P < 0.01$ ],高、中分化鳞癌组ADAMTS18 mRNA表达显著高于低分化鳞癌组[(0.496 ± 0.153) vs (0.232 ± 0.088),  $P < 0.05$ ];③ESCC组织中ADAMTS1和ADAMTS18蛋白阳性表达率显著低于癌旁组织[38.9%(28/72)、34.7%(25/72) vs 94.4%(68/72)、93.1%(67/72),均  $P < 0.01$ ],高、中分化组ADAMTS18蛋白阳性表达率显著高于低分化鳞癌组[45.4%(20/44) vs 17.8%(5/28),  $P < 0.05$ ];④ESCC组织中ADAMTS1与ADAMTS18的蛋白表达无明显相关性( $\chi^2 = 1.338, P > 0.05$ )。**结论:** ADAMTS1基因在ESCC中的异常表达可能与ESCC的发生及有无淋巴结转移有关;ADAMTS18基因在ESCC中的异常表达可能与ESCC的发生及组织分化程度有关;两种基因在ESCC组织中蛋白的表达不存在明显的相关性。

**[关键词]** 食管鳞状细胞癌;ADAMTS1;ADAMTS18

**[中图分类号]** R735.2; R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2015)03-0337-06

## Expressions of ADAMTS1 and ADAMTS18 in esophageal squamous cell carcinoma and its clinical significance

Guo Lili<sup>1</sup>, Guo Shengli<sup>2</sup>, Guo Wei<sup>3</sup>, Dong Zhiming<sup>3</sup>, Guo Yanli<sup>3</sup> (1. Department of Clinical laboratory, Handan Central Hospital, Handan 056001, Hebei, China; 2. Department of Clinical laboratory, Hangang Hospital, Handan 056001, Hebei, China; 3. Department of Pathological Research, Cancer Institute, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

**[Abstract]** **Objective:** The present study was undertaken to examine the expression of ADAMTS1 and ADAMTS18 at mRNA and protein levels in esophagus squamous cell carcinoma (ESCC) for exploring their potential roles in the development and progress of the cancer. **Methods:** Tumor and adjacent noncancerous tissues were collected through surgical resection from 72 ESCC patients admitted to the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University between June 2008 and August 2011. The expression of ADAMTS1 and ADAMTS18 in ESCC tumor and adjacent tissues was examined with RT-PCR and immunohistochemistry to detect corresponding mRNA and protein. **Results:** ①The level of ADAMTS1 mRNA in ESCC tumor tissues was significantly lower than that in adjacent non-tumor tissues (0.394 ± 0.123 vs 0.895 ± 0.276) ( $P < 0.01$ ). Moreover, the level of ADAMTS1 mRNA in ESCC tumor tissues from patients with lymph node metastasis was significantly higher than that in ESCC tumor tissues from patients without lymph node metastasis (0.482 ± 0.157 vs

**[基金项目]** 河北省自然科学基金资助项目(No. H2015206196)。Project supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. H2015206196)

**[作者简介]** 郭丽丽(1981-),女,河北省永年县人,硕士生,主要从事病理与病理生理学研究,E-mail:gll1979@qq.com

**[通信作者]** 郭炜(Guowei, corresponding author),E-mail:guowei7303@gmail.com

0.298 ± 0.102) ( $P < 0.05$ ). ②The expression of *ADAMTS18* mRNA in ESCC tumor tissues was significantly lower than that in adjacent non-tumor tissues (0.361 ± 0.115 vs 0.879 ± 0.265) ( $P < 0.01$ ). Further, The mRNA level of *ADAMTS18* mRNA in high/moderate differentiated ESCC was significantly higher than that in low differentiated ESCC (0.496 ± 0.153 vs 0.232 ± 0.088) ( $P < 0.05$ ). ③The immunohistochemical positive rates of *ADAMTS1* and *ADAMTS18* in ESCC were significantly lower than that in adjacent non-tumor tissues [38.9%(28/72) and 34.7%(25/72) vs 94.4%(68/72) and 93.1%(67/72)] ( $P < 0.01$ ). Similar to its mRNA level, *ADAMTS18* expression in high/moderate differentiated ESCC was significantly higher than that in low differentiated group [45.4%(20/44) vs 17.8%(5/28)] ( $P < 0.05$ ). ④There was no significant correlation between the expression of *ADAMTS1* and *ADAMTS18* in ESCC ( $\chi^2 = 1.338$ ,  $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Aberrant low expression of *ADAMTS1* is associated with the development of ESCC and its lymph node metastasis, whereas reduced *ADAMTS18* expression is closely related to ESCC development and its differentiation status. There are no correlation between the expression of *ADAMTS1* and *ADAMTS18* in ESCC.

[ **Keywords** ] esophageal squamous cell carcinoma( ESCC ); a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs1( *ADAMTS1* ); *ADAMTS18*

[ Chin J Cancer Biother, 2015, 22(3): 337-342 ]

我国食管癌的发病率和病死率在全球范围列居首位<sup>[1]</sup>。食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者就诊时 50% 已发生局部浸润或淋巴结转移,其在术后 2 年近半数仍会死于转移或复发,远期生存率更低,晚期 ESCC 的 5 年生存率仅为 15%<sup>[2]</sup>,但早期 ESCC 的 5 年生存率可超过 90%<sup>[3]</sup>。因此,ESCC 重在早期诊断,对参与恶性肿瘤发生、发展、侵袭和转移较特异的标志物进行研究,能够帮助临床医生早期诊断、治疗和判断预后,对降低 ESCC 病死率具有深远意义。凝血酶敏感素 1 型基序的解聚素样金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 1, *ADAMTS1*) 广泛分布于哺乳动物、无脊椎动物中,属于  $Zn^{2+}$  依赖型金属蛋白酶超家族<sup>[4]</sup>。近年来,对于其家族成员与恶性肿瘤发生、发展及浸润转移关系的报道不一。本实验对 ESCC 组织及癌旁组织中 *ADAMTS1*、*ADAMTS18* mRNA 及其蛋白的表达情况进行检测,以探讨其在 ESCC 中的作用及生物学意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本来源

选取 2008 年 6 月至 2011 年 8 月在河北医科大学第四医院手术切除并经病理证实的 ESCC 组织及相应的癌旁组织(距离癌灶边缘 5 cm 的组织作为正常阴性对照)标本各 72 例,患者术前均未行放疗,全部病例均有完整的临床病理资料及手术记录,其中男性 53 例、女性 19 例,年龄 43 岁 ~ 76 岁,中位年龄 61 岁。手术切除标本一部分在新鲜状态下放入液氮冷藏,后转到 -80℃ 低温冰箱保存以提取 RNA,一部分标本以 10% 中甲醛固定,常规制作蜡

块保存,用于 H-E 染色及免疫组化染色。所有标本及临床资料的收集均经医院医学伦理委员会批准,征得患者或其家属同意并签署知情同意书。

### 1.2 主要试剂

兔抗人 *ADAMTS1* 多克隆抗体购自北京博奥森生物技术有限公司,兔抗人 *ADAMTS18* 多克隆抗体购自生工生物工程有限公司,免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥生物技术开发公司,TRIzol 购自美国 SBS 公司,总 RNA 提取试剂、绿色体系均购自美国 Promega 公司,逆转录 PCR 试剂盒购自美国 Foments 公司,DNA Marker 购自北京 Solarbio 科学技术有限公司,焦碳酸二乙酯( DEPC )购自美国 Invitrogen 公司, DAB 显色液购自北京中杉金桥生物技术开发公司。

### 1.3 RT-PCR 法检测 ESCC 组织和癌旁组织中 *ADAMTS1* 及 *ADAMTS18* mRNA 的表达

参照 TRIzol 试剂说明书和逆转录试剂盒说明书,低温提取 ESCC 组织及癌旁组织中的 RNA 并逆转录成 cDNA。*ADAMTS1* 的上游引物为 5'-CTT-GTG G CA GACCAGTCGAT -3',下游引物为 5'-TTCACCACCACCAGGCTAAC-3';*ADAMTS18* 的上游引物为 5'-TGCACAACGGCAGGAAAAAG-3',下游引物为 5'-TCAAAATCGCCGAGGGCTTA-3';*GAPDH* 作为内参,其上游引物为 5'-GGGAAACTGTGGCGT-GAT-3',下游引物为 5'-GTGGTCGTTGAGGGCAAT-3'。RT-PCR 反应条件:94℃ 预变性 10 min,94℃ 变性 45 s,退火 45 s,72℃ 延伸 45 s,35 个循环扩增后,72℃ 7 min。PCR 产物进行 2% 琼脂糖凝胶电泳,*ADAMTS1* 和 *ADAMTS18* 的 PCR 产物片段大小分别为 134 bp 和 114 bp,*GAPDH* 为 342 bp。采用 Gel Pro Analyzer 3.1 软件对电泳图像中 *ADAMTS1* 及

*ADAMTS18* mRNA 的表达进行半定量分析,计算得到相对表达量。

#### 1.4 免疫组织化学 SP 法检测 *ADAMTS1* 及 *ADAMTS18* 蛋白在 ESCC 组织和癌旁组织中的表达

切片进行常规脱蜡、水化、3% 过氧化氢灭活内源性过氧化物酶、EDTA 缓冲液高压抗原热修复。一抗为兔抗人 *ADAMTS1* 多克隆抗体和兔抗人 *ADAMTS18* 多克隆抗体,后加 SP 试剂,DAB 显色,苏木精复染细胞核,常规脱水、透明、中性树胶封片。PBS 代替一抗作阴性对照,用已知平滑肌纤维组织阳性切片作阳性对照。

结果判定:根据半定量标准,物镜下阳性细胞 ≤ 10% 为 1 分, >10% ~ 50% 为 2 分, >50% ~ 75% 为 3 分,75% 为 4 分。染色强度分数标准:无色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。将上述 2 项得分相加:0 分判为“-”,1 ~ 2 分判为“+”,3 ~ 4 分判为“++”,5 ~ 6 分判为“+++”。以“++”和“+++”定义为阳性表达,“-”和“+”定义为阴性表达。染色结果由两个有经验的病理科医师以双盲法进行诊断,一张切片至少选择 5 个高倍镜视野进行观察。

#### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件,计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间均数比较采用 *t* 检验,计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  分析检验,以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

#### 2.1 *ADAMTS1* 及 *ADAMTS18* mRNA 在 ESCC 组织的表达水平明显低于癌旁组织

RT-PCR 法检测结果(图 1)显示,与癌旁组织相比,ESCC 组织中 *ADAMTS1* mRNA 的表达水平显著降低[ $(0.394 \pm 0.123)$  vs  $(0.895 \pm 0.276)$ ,  $P < 0.01$ ];ESCC 组织中 *ADAMTS18* mRNA 表达水平也显著降低[ $(0.361 \pm 0.115)$  vs  $(0.879 \pm 0.265)$ ,  $P < 0.01$ ]。

#### 2.2 *ADAMTS1* 及 *ADAMTS18* 蛋白在 ESCC 组织中的表达水平显著低于癌旁组织

免疫组织化学 SP 法检测结果(图 2)显示,*ADAMTS1* 及 *ADAMTS18* 蛋白的阳性表达产物主要位于细胞质,染色均匀呈棕黄色。与癌旁组织相比(表 1),ESCC 组织中 *ADAMTS1* 蛋白的阳性表达率显著降低[38.9%(28/72) vs 94.4%(68/72),  $P < 0.01$ ];*ADAMTS18* 蛋白的阳性表达率也明显降低[34.7%(25/72) vs 93.1%(67/72),  $P < 0.01$ ]。

#### 2.3 *ADAMTS1* 及 *ADAMTS18* mRNA 表达与临床病理参数的关系

统计分析结果表明,*ADAMTS1* mRNA 表达与食管鳞癌患者的年龄、性别无关( $P > 0.05$ );与无淋巴结转移组相比,有淋巴结转移组的 *ADAMTS1* mRNA 相对表达量明显升高[ $(0.482 \pm 0.157)$  vs  $(0.298 \pm 0.102)$ ,  $P < 0.05$ ];与低分化鳞癌组相比,高中分化鳞癌组 *ADAMTS1* mRNA 的相对表达量无显著差异[ $(0.402 \pm 0.131)$  vs  $(0.385 \pm 0.108)$ ,  $P > 0.05$ ];I + II 期与 III + IV 期组 *ADAMTS1* mRNA 的相对表达量无显著差异[ $(0.410 \pm 0.135)$  vs  $(0.382 \pm 0.109)$ ,  $P > 0.05$ ]。

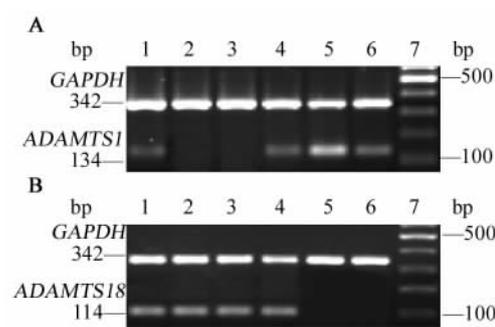


图 1 食管鳞状细胞癌组织及癌旁正常组织中 *ADAMTS1* (A)、*ADAMTS18* (B) mRNA 表达  
Fig. 1 Expressions of *ADAMTS1* (A) and *ADAMTS18* (B) mRNA in ESCC tumor tissues and corresponding normal tissues

1,2,3:Tumor tissues;4,5,6:Normal tissues;7:DNA marker

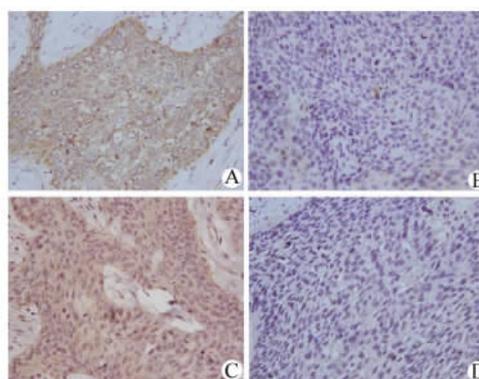


图 2 食管鳞状细胞癌组织中 *ADAMTS1* 和 *ADAMTS18* 的表达( $\times 400$ )

Fig. 2 Expressions of *ADAMTS1* and *ADAMTS18* in ESCC tissues detected by immunohistochemistry method

A: Positive expression of *ADAMTS1*;  
B: Negative expression of *ADAMTS1*;  
C: Positive expression of *ADAMTS18*;  
D: Negative expression of *ADAMTS18*

表 1 食管鳞状细胞癌组织与癌旁正常组织中 ADAMTS1、ADAMTS18 蛋白的表达

Tab. 1 Protein expression of ADAMTS1 and ADAMTS18 in ESCC tumor tissues and corresponding normal tissues

Group	N	ADAMTS1		ADAMTS18	
		n(%)	P	n(%)	P
Normal	72	68(94.4)		67(93.1)	
Tumor	72	28(38.9)	0.000	25(34.7)	0.000

ADAMTS18 mRNA 的表达与食管鳞癌患者的年龄、性别无关 ( $P > 0.05$ ); 与无淋巴结转移组相比, 有淋巴结转移组的 ADAMTS18 mRNA 表达量无显著差异 [ $(0.351 \pm 0.110)$  vs  $(0.372 \pm 0.114)$ ,  $P > 0.05$ ]; 与低分化鳞癌组相比, 高中分化鳞癌组 ADAMTS18 mRNA 表达量显著升高 [ $(0.496 \pm 0.153)$  vs  $(0.232 \pm 0.088)$ ,  $P < 0.05$ ]; I + II 期与 III + IV 期组 ADAMTS1 mRNA 的相对表达量无显著

差异 [ $(0.378 \pm 0.112)$  vs  $(0.349 \pm 0.103)$ ,  $P > 0.05$  ]。

2.4 ADAMTS1 及 ADAMTS18 蛋白表达与临床病理参数的关系

统计分析结果(表 2)显示, ADAMTS1 蛋白表达与 ESCC 患者的年龄、性别、有无淋巴结转移、TNM 分期及病理分化程度均无关 ( $P > 0.05$ , 表 2)。分组后经统计学分析发现, 72 例 ESCC 组织中高/中分化 44 例, 其中 ADAMTS18 阳性表达 20 例; 低分化 28 例, 其中 ADAMTS18 阳性表达 5 例。与低分化鳞癌组相比, 高/中分化鳞癌组 ADAMTS18 蛋白的阳性表达率显著升高 [ $45.1\% (20/44)$  vs  $17.8\% (5/28)$ ,  $P < 0.05$ , 表 2], 推测其与食管鳞癌病理分化程度正相关。ADAMTS18 蛋白的表达与食管鳞癌患者的年龄、性别、有无淋巴结转移、TNM 分期均无关 ( $P > 0.05$ )。

表 2 食管鳞状细胞癌患者临床病理特征与 ADAMTS1、ADAMTS18 蛋白表达的关系  
Tab. 2 Relationship between the clinicopathological features of ESCC patients and ADAMTS1 and ADAMTS18 expression in ESCC tissues

Feature	N	ADAMTS1			ADAMTS18		
		n(%)	$\chi^2$	P	n(%)	$\chi^2$	P
Age(t/a)							
<50	17	6(35.2)	0.121	0.728	5(29.4)	0.277	0.599
$\geq 50$	55	22(40.0)			20(36.4)		
Gender							
Male	53	20(37.7)	0.112	0.737	17(32.1)	0.621	0.431
Female	19	8(42.1)			8(42.1)		
Lymph node status							
Negative	27	7(25.9)	3.055	0.081	9(33.3)	0.037	0.848
Positive	45	21(46.7)			16(35.6)		
TNM stage							
I + II	40	17(42.5)	0.494	0.482	15(37.5)	0.306	0.580
III + IV	32	11(34.3)			10(31.2)		
Differentiation							
Well/moderate	44	19(43.2)	0.877	0.349	20(45.4)	5.750	0.016
Poor	28	9(32.1)			5(17.8)		

2.5 ADAMTS1 与 ADAMTS18 蛋白在 ESCC 组织中表达的相关性

检测结果(表 3)显示, 72 例食管鳞癌组织,

ADAMTS1 蛋白和 ADAMTS18 蛋白表达均为阳性的组织有 12 例, 均为阴性的组织有 31 例; ADAMTS1 阳性表达而 ADAMTS18 阴性表达的组织有 13 例,

*ADAMTS1* 阴性表达而 *ADAMTS18* 阳性表达的组织有 16 例,经统计学分析,*ADAMTS1* 与 *ADAMTS18* 蛋白在食管癌组织中的表达没有明显的相关性( $\chi^2 = 1.338, P > 0.05$ )。

表 3 *ADAMTS1* 与 *ADAMTS18* 蛋白在食管鳞癌组织中表达的相关性

Tab. 3 Relationship between expressions of *ADAMTS1* and *ADAMTS18* in ESCC tissues

ADAMTS1 expression	ADAMTS18 expression		$\chi^2$	P
	+	-		
+	12	16	1.338	0.247
-	13	31		

### 3 讨论

食管癌是上消化道系统常见的恶性肿瘤之一,具有明显的地域性,我国食管癌在世界范围属高发国家。关于食管癌的发病机制并未完全阐明,因此对参与 ESCC 发生、发展较特异的分子标志物进行研究具有深远意义。*ADAMTS* 家族属于  $Zn^{2+}$  依赖的分泌型金属蛋白酶家族,*ADAMTS18* 位于 16q23,编码含 1222 个氨基酸的蛋白质。*ADAMTS1* 和 *ADAMTS18* 基因 mRNA 或/和蛋白表达的失调与多种恶性肿瘤密切相关,但与 ESCC 的关系国内外尚未见报道。

本实验结果显示,*ADAMTS1* 和 *ADAMTS18* mRNA 及其蛋白表达在 ESCC 中均显著下调,推测这两种基因的低表达可能会促进 ESCC 的发生发展,其高表达可能会抑制 ESCC 的发生发展,属于抑癌基因,这与一些文献报道<sup>[5-7]</sup>一致。*ADAMTS1* 在乳腺癌<sup>[8]</sup>、胰腺癌<sup>[9]</sup>、前列腺癌<sup>[10]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[11]</sup> 组织中表达均下调。但也有相反结果的报道<sup>[12]</sup>,*ADAMTS1* 的高表达可促进肿瘤血管新生以及肿瘤细胞的生长增殖,在宫颈癌细胞中的表达水平显著增高<sup>[13]</sup>。体外实验<sup>[14]</sup>证实,*ADAMTS1* 具有抑制血管新生的活性,其机制可能是通过其 C-末端 TSP1 基序诱导内皮生长因子并与其结合,抑制 VEGF 165,从而抑制内皮细胞增殖;或与成纤维细胞生长因子-2 (fibroblast growth factor-2, FGF2) 相互作用<sup>[15]</sup>,裂解产生凝血酶敏感蛋白 (thrombospondin, TSP),释放具有生物活性的抗血管生成片段,该片段可以抑制内皮细胞增殖,从而抑制血管新生;也有报道<sup>[16]</sup>,*ADAMTS1* 抗血管特性是通过其自身 TSP1 与 CD36

的相互作用而实现的。本研究推测,*ADAMTS1* 正是通过对 ESCC 组织中新生血管的抑制作用而表现出对 ESCC 生长的抑制性。目前对 *ADAMTS18* 如何发挥抗肿瘤生长作用的机制还不明确。

本研究显示,有淋巴结转移组的 *ADAMTS1* 基因 mRNA 相对表达量显著高于无淋巴结转移组,推测 *ADAMTS1* 基因的异常表达在 ESCC 发生发展及转移过程中发挥着重要作用,其低水平表达与 ESCC 的发生有关,其高水平表达与 ESCC 的淋巴结转移密切相关,认为 *ADAMTS1* mRNA 高表达可能促进肿瘤转移复发。*ADAMTS1* 基因的表达在 ESCC 原发肿瘤生长及其转移过程中起着不同的作用,这可能与该基因在 ESCC 中不同的作用机制以及 ESCC 所处的肿瘤微环境有关,这与一些文献报道<sup>[17-18]</sup>一致。*ADAMTS1* 基因的异常表达在胃癌转移过程中发挥着重要作用<sup>[19]</sup>;在胰腺癌组织中 *ADAMTS1* 低水平表达,相反若出现 *ADAMTS1* 的高水平表达则预示着胰腺癌患者更多的腹膜后淋巴结转移数量和极差的预后<sup>[9]</sup>;在头颈部癌细胞转移灶中 *ADAMTS1* 的表达水平显著高于原发癌灶<sup>[20]</sup>。*ADAMTS1* 被证实能够降解 ECM 蛋白(如蛋白聚糖、巢蛋白-1/-2),促进细胞外膜蛋白(包括类表皮生长因子和激活 EGF 受体的双调蛋白)的脱落<sup>[21]</sup>,并通过降解膜相关蛋白 syndecan-4 而降低细胞黏附并促进细胞迁移<sup>[22]</sup>。但也有相反的研究证实 *ADAMTS1* 在结肠癌及肾癌细胞系中,其基因表达上调能够抑制转移至肝的肿瘤的生长,但对于转移至肺的肿瘤则无抑制作用,具有一定的组织特异性<sup>[23]</sup>。另有报道<sup>[24]</sup>显示,完整的 *ADAMTS1* 可促进小鼠 TA3 乳腺癌的肺转移,还可以促进 Lewis 肺癌血管的增殖导致其肿瘤的发生发展及侵袭,*ADAMTS1* 片段能够抑制肿瘤的转移,*ADAMTS1* 具有双重促进和抑制肿瘤的活性,表现出复杂多样的蛋白功能。

本研究证实,*ADAMTS18* 基因 mRNA 及蛋白的表达只与 ESCC 组织分化程度密切相关,高中分化鳞癌组 *ADAMTS18* 的 mRNA 相对表达量及其蛋白表达阳性率均显著高于低分化鳞癌组,随着 ESCC 分化程度由高至低,*ADAMTS18* 的基因表达均表现出逐级递减的趋势。有研究证实,*ADAMTS18* 在人类黑素瘤中存在大规模的基因突变,在体外,*ADAMTS18* 的突变可以降低层黏连蛋白的黏附作用,并促进黑素瘤细胞移行、增强其转移<sup>[25]</sup>。本研究证实 *ADAMTS18* 基因的低水平表达可能会促进 ESCC 的发生发展,其高水平表达可能会抑制 ESCC 的发生发展,属于抑癌基因。*ADAMTS1* 和 *ADAMTS18* 在

ESCC 的发生中同属于抑癌基因,但对这两种基因在 ESCC 中关系的研究中发现, ADAMTS1 与 ADAMTS18 蛋白在 ESCC 中的表达并没有明显的相关性,推测两者对 ESCC 的抑制作用表现相对独立。

ADAMTS 家族成员的生物学功能及其在病理生理活动中发挥的作用还不甚清楚,关于 ADAMTS1 和 ADAMTS18 对食管鳞癌组织中血管生成和肿瘤进展影响的确切机制还需进一步研究探讨,但 ADAMTS 家族 C-末端区域被认为是抗肿瘤和抗肿瘤细胞转移的区域<sup>[26]</sup>,为肿瘤抑制治疗提供了崭新的途径。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [ J ]. CA Cancer J Clin, 2005, 55( 2 ): 74-108.
- [ 2 ] Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, [ J ]. CA Cancer J Clin, 2005, 55( 1 ): 10-30.
- [ 3 ] Headrick JR, Nichols FC 3rd, Miller DL, et al. High-grade esophageal dysplasia: long-term survival and quality of life after esophagectomy [ J ]. Ann Thorac Surg, 2002, 73( 6 ): 1697-1703.
- [ 4 ] Porter S, Scott SD, Sassoon EM, et al. Dysregulated expression of adamalysin- thrombospondin genes in human breast carcinoma [ J ]. Clin Cancer Res, 2004, 10( 7 ): 2429-2440.
- [ 5 ] López-Otín C, Matrisian LM. Emerging roles of proteases in tumour suppression [ J ]. Nat Rev Cancer, 2007, 7( 10 ): 800-808.
- [ 6 ] Li Z, Zhang W, Shao Y, et al. High-resolution melting analysis of ADAMTS18 methylation levels in gastric, colorectal and pancreatic cancers [ J ]. Med Oncol, 2010, 27( 3 ): 998-1004.
- [ 7 ] Jin H, Wang X, Ying J, et al. Epigenetic identification of ADAMTS18 as a novel 16q23.1 tumor suppressor frequently silenced in esophageal, nasopharyngeal and multiple other carcinomas [ J ]. Oncogene, 2007, 26( 53 ): 7490-7498.
- [ 8 ] Gach K, Szemraj J, Fichna J, et al. The influence of opioids on urokinase plasminogen activator on protein and mRNA level in MCF-7 breast cancer cell line [ J ]. Chem Biol Drug Des, 2009, 74( 4 ): 390-396.
- [ 9 ] Masui T, Hosotani R, Tsuji S, et al. Expression of METH-1 and METH-2 in pancreatic cancer [ J ]. Clin Cancer Res, 2001, 7( 11 ): 3437-3443.
- [ 10 ] Gustavsson H, Wang W, Jennbacken K, et al. ADAMTS1, a putative anti-angiogenic factor, is decreased in human prostate cancer [ J ]. BJU Int, 2009, 104( 11 ): 1786-1790.
- [ 11 ] Choi JE, Kim DS, Kim EJ, et al. Aberrant methylation of ADAMTS1 in non-small cell lung cancer [ J ]. Cancer Genet Cytogenet, 2008, 187( 2 ): 80-84.
- [ 12 ] Rocks N, Paulissen G, Quesada-Calvo F, et al. ADAMTS-1 metalloproteinase promotes tumor development through the induction of a stromal reaction in vivo [ J ]. Cancer Res, 2008, 68( 22 ): 9541-9550.
- [ 13 ] Keightley MC, Sales KJ, Jabour HN. PGF2 $\alpha$ -F-prostanoid receptor signalling via ADAMTS1 modulates epithelial cell invasion and endothelial cell function in endometrial cancer [ J ]. BMC Cancer, 2010, 10: 488.
- [ 14 ] Luque A, Carpizo DR, Iruela-Arispe ML. ADAMTS1/METH1 inhibits endothelial cell proliferation by direct binding and sequestration of VEGF165 [ J ]. J Biol Chem, 2003, 278( 26 ): 23656-23665.
- [ 15 ] Suga A, Hikasa H, Taira M. Xenopus ADAMTS1 negatively modulates FGF signaling independent of its metalloprotease activity [ J ]. Dev Biol, 2006, 295( 1 ): 26-39.
- [ 16 ] Lawler J. The functions of thrombospondin-1 and -2 [ J ]. Curr Opin Cell Biol, 2000, 12( 5 ): 634-640.
- [ 17 ] Tyan SW, Hsu CH, Peng KL, et al. Breast cancer cells induce stromal fibroblasts to secrete ADAMTS1 for cancer invasion through an epigenetic change [ J ]. PLoS ONE, 2012, 7( 4 ): e35128.
- [ 18 ] Esselens C, Malapeira J, Colomé N, et al. The cleavage of semaphoring 3C induced by ADAMTS1 promotes cell migration [ J ]. J Biol Chem, 2010, 285( 4 ): 2463-2473.
- [ 19 ] 陈静, 戴冬秋, 支宇, 等. 胃癌和转移淋巴结组织 ADAMTS1 表达及其生物学意义的探讨 [ J ]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19( 1 ): 53-56.
- [ 20 ] Demirean K, Gunduz E, Gunduz M, et al. Increased mRNA expression of ADAMTS metalloproteinases in metastatic foci of head and neck cancer [ J ]. Head Neck, 2009, 31( 6 ): 793-801.
- [ 21 ] Lu X, Wang Q, Hu G, et al. ADAMTS1 and MMP1 proteolytically engage EGF-like ligands in an osteolytic signaling cascade for bone metastasis [ J ]. Genes Dev, 2009, 23( 16 ): 1882-1894.
- [ 22 ] Rodríguez-Manzanera JC, Carpizo D, Plaza-Calonge Mdel C, et al. Cleavage of syndecan-4 by ADAMTS1 provokes defects in adhesion [ J ]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41( 4 ): 800-810.
- [ 23 ] Lee YJ, Koch M, Karl D, et al. Variable inhibition of thrombospondin 1 against liver and lung metastases through differential activation of metalloproteinase ADAMTS1 [ J ]. Cancer Res, 2010, 70( 3 ): 948-956.
- [ 24 ] Liu YJ, Xu Y, Yu Q. Full-length ADAMTS-1 and the ADAMTS-1 fragments display pro- and antimetastatic activity, respectively [ J ]. Oncogene, 2006, 25( 17 ): 2452-2467.
- [ 25 ] Wei X, Prickett TD, Vilorio CG, et al. Mutational and functional analysis reveals ADAMTS18 metalloproteinase as a novel driver in melanoma [ J ]. Mol Cancer Res, 2010, 8( 11 ): 1513-1525.
- [ 26 ] Kuno K, Bannai K, Hakoziaki M, et al. The carboxyl-terminal half region of ADAMTS-1 suppresses both tumorigenicity and experimental tumor metastatic potential [ J ]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 319( 4 ): 1327-1333.

[ 收稿日期 ] 2015 - 01 - 16

[ 修回日期 ] 2015 - 05 - 07

[ 本文编辑 ] 阮芳铭