

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.08.013

· 综述 ·

Claudin 蛋白在胃癌中的作用及其临床研究进展

Role of claudin protein in gastric cancer and its clinical research progress

项航^{1,2}综述; 王伟¹, 林文楚¹审阅(1. 中国科学院合肥物质科学研究院强磁场中心, 安徽合肥 230031; 2. 中国科学技术大学, 安徽合肥 230026)

[摘要] 现阶段传统的放化疗给胃癌带来了一定的生存获益, 但胃癌总体生存率仍不理想。迫切需要继续挖掘新的治疗靶标和诊断治疗方案。密封蛋白(claudin)是细胞连接复合体中紧密连接的重要组成部分, 其异常表达导致的紧密连接功能失常会促进肿瘤的增殖和转移。Claudin家族蛋白如claudin1、4、7、18.2等的突变和表达水平异常影响胃癌细胞的增殖、侵袭、转移和凋亡等, 具有作为胃癌诊断、治疗和预后的生物标志物的巨大潜力。以靶向claudin18.2的药物IMAB362为代表, 目前已开发出多种针对claudin蛋白的靶向药物, 相关的临床试验已在胃癌、胰腺癌、生殖细胞瘤以及卵巢癌等恶性肿瘤患者中开展, 针对claudin蛋白的研究可能有助于探寻胃癌的早期诊断和精准治疗的新策略。

[关键词] 胃癌; 紧密连接; 密封蛋白

[中图分类号] R735.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)08-0910-06

胃癌是全球范围内的第四大癌症, 但是其发病具有明显的地理差异, 亚洲地区, 尤其东亚的发病率要明显高于其他地区^[1]。我国是胃癌发病的大国, 每年新发胃癌68万例, 约占世界范围内胃癌患者的40%~50%^[2]。由于胃癌早期没有明显的临床症状且早期胃癌的筛查工作开展较少, 现阶段胃癌患者在确诊时多数已经是进展期胃癌。

早期胃癌的治疗主要以手术切除为主, 视病情配合放疗和化疗, 部分患者可以治愈, 但是仍然有50%的复发率。进展期胃癌的治疗主要是以放化疗为主。传统的放化疗带来了一定的生存获益, 但目前胃癌总体生存率仍不理想, 5年生存率在30%左右^[3-5]。

随着对胃癌分子病理机制的研究深入, 靶向治疗和针对PD-1/PD-L1的抗体免疫治疗为晚期胃癌的治疗带来了新的曙光和希望。针对EGFR家族蛋白HER-2为靶点的药物如曲妥珠单抗和西妥昔单抗和以抗VEGF和VEGFR为靶点的药物贝伐珠单抗和阿帕替尼等靶向治疗方案已经在临床开展应用。多项PD-1/PD-L1抑制剂单药或联合化疗治疗进展期胃癌的临床研究正在进行中。然而, 胃癌具有很强的异质性, 上述靶向和免疫治疗只适用于部分患者^[6]。还需要继续对胃癌发生发展的病理机制进行深入研究, 开发适合目前不宜接受靶向和免疫治疗的患者的诊断和治疗方案。

肿瘤相对于正常组织或细胞而言, 生长不受控制, 具有极强的浸润性, 易转移^[7]。正常机体内上皮组织的细胞之间一方面通过紧密连接复合体来维持

细胞黏附和保持细胞极性; 另外一方面通过传递细胞与细胞之间的信号参与调节细胞增殖、分化^[8]。恶性肿瘤的一个主要特征是细胞失去极性和黏附能力, 从而易从原位侵袭和迁移到肌体内的其他器官^[7]。密封蛋白(claudin, 亦称“克劳汀蛋白”)是细胞连接复合体中的紧密连接的重要组成部分, 针对claudin蛋白的研究可能有助于探寻胃癌的早期诊断和精准治疗的新策略。本文对claudin家族基因表达对胃癌发展与转移的影响、claudin家族基因作为肿瘤标志物的可能性以及针对claudin家族蛋白位点设计的靶向药物研究进展作一综述。

1 Claudin 家族信息

1.1 Claudin 与细胞间紧密连接

紧密连接(tight junction, TJs)是正常上皮细胞与细胞黏附的重要功能组成部分, 它们通过机械的方式连接细胞, 形成上皮屏障, 阻止细胞间的大分子运输, 维持上皮细胞极性^[9-10]。上个世纪60年代, 研究人员通过冷冻电镜技术发现, 细胞间紧密连接部位由一些紧密连接带(tight junction strands)组成^[11]。构

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81672647)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China Grants (No. 81672647)

[作者简介] 项航(1993-), 男, 硕士, 主要从事胃癌发生发展的机制及治疗研究, E-mail: xiangh@mail.ustc.edu.cn

[通信作者] 林文楚(Lin Wenchu, corresponding author), 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事肿瘤表观遗传学与生物治疗的研究, E-mail: wenchu@hmf.ac.cn

成紧密连接的蛋白主要有 claudin、occludin、ZO-1 (Zona occludens-1)、ZO-2、ZO-3、cingulin、Pals1 (proteins associated with lin seven 1)、MUPP1 (multi-PDZ domain protein 1) 等几种^[12-15]。其中, claudin 蛋白和 occludin 蛋白是最关键的蛋白, 控制着重要的细胞功能^[16]。

1.2 Claudin 的结构与功能

Claudin 蛋白家族由 CLDN 基因家族编码, 由相对分子质量 25 000~27 000 的蛋白组成, 在哺乳动物中由 27 个具有高序列同源性的成员组成, 可以受到翻译后和转录后的调控^[17]。claudin 蛋白由 FURUSE 等^[18]于 1998 年首次描述, 是紧密细胞连接的重要组成部分。它们形成了一个细胞外屏障, 控制细胞间相对流动^[19]。Claudin 蛋白的二级结构主要由螺旋束和 β 片层组成, 其中 4 个紧密的螺旋束组成 4 个穿膜结构域 TM1-TM4, 嵌合在细胞膜内。而 claudin 的胞外部分主要由 5 个 β 片层 (β 1- β 5) 组成, 这 5 个 β 片层

组成两个胞外环 ECS1 和 ECS2。其中, β 1- β 4 四个片层组成 ECS1, β 5 组成 ECS2。ECS1 和 ECS2 含有保守性差的环路区域, SUZUKI 等^[20]将这段区域分别定义为可变区域 V1 和 V2, 而 claudin 蛋白正是依靠这些可变区域相互作用, 从而形成细胞与细胞之间的紧密连接结构。

2 Claudin 在胃癌中的作用

Claudin 蛋白主要在机体的上皮细胞中表达, 具有高度的组织特异性。不同的 claudin 蛋白在不同的器官中分布也有所不同, 当然多个 claudin 蛋白可同时存在同一组织^[21]。Claudin 蛋白的组织特异性导致其对肿瘤的影响表现出一定的差异性 (表 1)。以 claudin 蛋白在宫颈癌中的表达为例, claudin 5 和 claudin 9 在宫颈癌中表达下调, 而 claudin 8 表达上调^[22]。Claudin 蛋白在多种常见肿瘤中起着重要的作用, 包括乳腺癌、肝癌、肺癌、大肠癌和胃癌^[23-25]等。

表 1 Claudin 家族信息及肿瘤中表达情况

基因名	位置	氨基酸数目	相对分子质量($\times 10^3$)	高表达的肿瘤
CLDN1	3q28	211	22.7	子宫内膜癌(促癌)、胰腺癌(抑癌)
CLDN2	Xq22.3	230	24.5	甲状腺癌(抑癌)
CLDN3	7q11.23	220	23.3	肾癌(抑癌)
CLDN4	7q11.23	209	22.1	肾癌(抑癌)、卵巢癌(促癌)
CLDN5	22q11.21	303	31.6	-
CLDN6	16p13.3	220	23.3	子宫内膜癌(促癌)、尿路上皮癌(促癌)
CLDN7	17p13.1	211	22.4	肾癌(抑癌)、胃癌(抑癌)、甲状腺癌(抑癌)
CLDN8	21q22.11	225	24.8	肾癌(抑癌)
CLDN9	16p13.3	217	22.8	子宫内膜癌(促癌)、胃癌(促癌)
CLDN10	13q32.1	228	24.5	肾癌(抑癌)、甲状腺癌(抑癌)
CLDN11	3q26.2	207	22	乳腺癌(抑癌)
CLDN12	7q21.13	244	27.1	宫颈癌(促癌)
CLDN14	21q22.13	239	25.7	肝癌(抑癌)
CLDN15	7q22.1	228	24.4	肾癌(促癌)、胰腺癌(抑癌)和尿路上皮癌(抑癌)
CLDN16	3q28	305	33.8	子宫内膜癌(促癌)
CLDN17	21q21.3	224	24.6	-
CLDN18	3q21-q23	261	27.7	-
CLDN19	1p34.2	224	23.2	-
CLDN20	6q25.3	219	23.5	-
CLDN22	4q35.1	220	24.5	-
CLDN23	8p23.1	292	319	肾癌(抑癌)、大肠癌(抑癌)
CLDN24	4q.35.1	212	23.5	-
CLDN25	11q23.2	229	25.4	-
CLDN34	xp22.2	214	24.2	-
CLDND1	3q11.2	253	28.6	肾癌(促癌)
CLDND2	19q13.41	167	18	

数据来自 <https://www.proteinatlas.org>

由胃上皮细胞顶部的细胞膜和临近细胞的紧密连接一起形成的胃黏膜屏障是保护胃黏膜的主要机制^[26-27]。Claudin作为胃上皮细胞连接相关的重要蛋白,其异常表达可能导致胃黏膜屏障受损,从而导致胃癌等疾病等发生。同时由于claudin蛋白异常表达导致的紧密连接的功能失常,也会促进肿瘤的增殖和转移^[28]。迄今为止有多个研究发现claudin蛋白的表达变化与胃癌的发生、发展与转移密切相关。

2.1 Claudin 1

Claudin 1在胃癌中过表达,与肿瘤侵袭转移及预后不良相关^[29]。HUANG等^[29]研究发现,claudin 1通过调节胃癌细胞的失巢凋亡来促进肿瘤的增殖和转移。在胃癌细胞中敲低CLDN1后胃癌细胞的生长、迁移与侵袭受到了明显抑制。进一步在体内动物实验中发现,相比于对照组,CLDN1敲低组的肿瘤生长受到明显抑制。而上调CLDN1则会导致 β -catenin介导的失巢凋亡抵抗现象。SHIOZAKI等^[30]通过微阵列分析发现,下调CLDN1会阻碍细胞运动,推测claudin 1可能是一个重要的信使,在胃癌细胞中通过调节TNF- α 诱导的基因表达影响肿瘤迁移。EFTANG等^[31]对术后活检样本进行全基因组cDNA芯片分析发现,在胃癌中CLDN1的高表达与手术后不良预后独立相关。但是CHANG等^[32]则发现Claudin 1的高表达具有抑癌活性,CLDN1主要由RUNX3基因直接转录调控,在体外实验中CLDN1的过表达能够抑制肿瘤生长,而敲除CLDN1可以促进肿瘤生长。所以Claudin 1是否能够作为胃癌的预后的标志物依然需要更多的临床样本统计以及后续的功能实验来验证。

2.2 Claudin 4

Claudin 4蛋白在肿瘤增殖和转移过程中起重要作用。LIU等^[33]通过meta分析发现,CLDN4的高表达与胃癌的进展及胃癌患者预后不良有关。HWANG等^[34]发现,CLDN4过表达可能通过激活MMP蛋白介导胃癌细胞的侵袭而促进胃癌转移。胃癌中高表达的claudin 4还可能与其它分子共同影响胃癌细胞的增殖和对小分子化合物的毒副作用的耐受力。比如非编码RNA可以作为内源RNA间接影响claudin 4的功能,而miR-596和miR-3620-3p则可以拮抗claudin 4诱导的细胞增殖^[35]。LIANG等^[36]通过体内动物实验和体外细胞实验发现,产气荚膜梭菌肠毒素(clostridium perfringens, CPE)对CLDN4高表达的胃癌细胞有更强的杀伤作用。这些研究对CLDN4高表达的胃癌治疗提供理论依据。

2.3 Claudin 7

WU等^[37]研究发现,CLDN7过表达不仅仅促进

胃癌细胞增殖,还可以通过EMT影响癌细胞的侵袭。进一步分析113对人胃癌组织和癌旁组织中CLDN7的表达发现,胃癌组织中CLDN7的表达明显升高,而且CLDN7的过表达与胃癌淋巴结转移密切相关。JUN等^[38]发现,CLDN7的过表达与胃癌的预后不良呈正相关。但是JOHNSON等^[39]则发现CLDN7在30%的化生、80%的异型增生和70%的胃腺癌中表达,并且82%的人肠型胃腺癌表达CLDN7,而弥漫型胃腺癌则基本不表达CLDN7,推测CLDN7有可能只是在一部分胃癌亚型中高表达。

2.4 Claudin 18.2

Claudin 18.2是claudin 18的亚型之一,是目前为止在胃癌中研究最多的claudin家族蛋白。SAHIN等^[40]前期通过对结肠上皮细胞谱系基因的生物信息学搜索策略发现了紧密连接分子Claudin 18亚型2(Claudin 18.2),进一步的研究显示Claudin 18.2在广泛的人类恶性肿瘤中被激活,包括胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌和卵巢癌,并且可以被单克隆抗体特异性靶向。Claudin 18.2在正常组织中的表达仅局限于胃黏膜的分化上皮细胞,在胃干细胞区无表达,具有高度选择性。Claudin 18.2的表达在胃黏膜上皮细胞的恶性转化过程中保留,并在相当比例的原发性胃癌及转移癌中高表达^[41]。

2.5 其他claudin家族蛋白

其他的claudin蛋白在胃癌中的研究比较少。GAO等^[42]分析50例癌组织与癌旁组织中的claudin蛋白发现,在胃癌中CLDN10与CLDN17表达下调,而CLDN14则上调表达。并且CLDN14的高表达与CLDN10和CLDN17的低表达与胃癌的淋巴结转移呈正相关。

多篇文献^[43-45]报道CLDN11基因在胃癌中显著下调,而且claudin 11蛋白在胃癌组织中表达显著降低。同样的,CLDN23基因与蛋白在胃癌组织中表达下调的。此外,LU等^[43]还发现,CLDN11与CLDN23的异常表达与一些临床参数相关。例如,CLDN11的低表达与性别、吸烟、酒精、幽门螺杆菌感染相关,而CLDN23与癌栓有关。

3 Claudin蛋白作为靶点的胃癌治疗临床试验进展

基于claudin蛋白在肿瘤发生发展中的功能和CLDN基因的突变、表达与临床肿瘤病理特征的关联分析,claudin蛋白在胃癌临床应用上的研究已经取得了一些进展。一方面,claudin蛋白表达的高低有作为肿瘤诊断、治疗和预后的生物标志物的巨大潜力(表1);另外一方面,针对claudin蛋白的靶向药物可作为治疗肿瘤的手段。目前针对claudin开发的药

物有以 Claudin 18.2 为靶点开发的 IMAB362 以及以 Claudin 6 为靶点开发的 IMAB027 和 ASP1650, 相关的临床试验已在胃癌、胰腺癌、生殖细胞瘤以及卵巢癌等恶性肿瘤中开展(表2)。

针对胃癌开展的 Claudin 家族相关的临床试验主要围绕 IMAB362 开展。IMAB362 是一种新型嵌合

型抗体, 只杀伤肿瘤细胞, 具有很高的靶向性和较低的毒副作用。目前针对 IMAB362 开展的临床研究包括 I 期、II 期或对其与一线化疗方案联用的评估(表3)。在评估 IMAB362 治疗转移性胃食管腺癌中的安全性、耐受性和功效的临床试验(NCT01197885)中, IMAB362 治疗安全性较高, 且患者耐受良好^[46]。

表2 Claudin 蛋白临床试验汇总表

靶点蛋白	药物	肿瘤	临床试验编号	临床试验	临床方案
Claudin 6	ASP1650	生殖细胞瘤	NCT03760081	II 期	单药
Claudin 6	IMAB027	卵巢癌	NCT02054351	I 期	单药
Claudin 18.2	IMAB362	胃癌	NCT03505320	II 期	单药或与 mFOLFOX6 方案联合
Claudin 18.2	IMAB362	胰腺癌	NCT03816163	II 期	联合 nab-paclitaxel、gemcitabine
Claudin 18.2	IMAB362	胃癌	NCT01630083	II 期	联合 EOX 方案
Claudin 18.2	IMAB362	胃癌	NCT01671774	I 期	联合唑来膦酸、白介素-2
Claudin 18.2	IMAB362	胃癌	NCT03504397	III 期	单药或与 mFOLFOX6 方案联合
Claudin 18.2	IMAB362	胃癌	NCT03653507	III 期	联合奥沙利铂、卡培他滨
Claudin 18.2	IMAB362	胃癌	NCT01197885	II 期	单药
Claudin 18.2	IMAB362	胃癌	NCT03528629	I 期	单药
Claudin 15	-	胸膜间皮瘤	NCT03683680	-	肿瘤标志物检测

数据来自 <http://clinicaltrials.gov>

对 IMAB362 治疗晚期胃食管癌患者中的疗效和安全性开展的 IIa 期临床试验(NCT01197885)^[47]着重研究了重复剂量 IMAB362(300 mg/m² 和 600 mg/m²) 对转移性、难治性/复发性、claudin 18.2 阳性胃癌患者的有效性和安全性, 结果显示, 响应率为 10%、疾病控制率为 30%。无进展生存期(PFS)的中位数为 102 天。所有观察到的不良事件均为 1~3 级, 以恶心和呕吐为主, 未发生 4/5 度不良事件。因此, 对于晚期的 GEC 患者, IMAB362 有希望成为新的治疗选择。

IMAB362 与一线化疗的联合治疗临床试验目前也有开展。在针对 Claudin 18.2 阳性的胃癌和胃食管连接部腺癌的 II 期临床试验(NCT01630083)^[48]中, 采用表柔比星、奥沙利铂和卡培他滨(EOX)单独治疗或联合 IMAB362 治疗方案。结果显示, 相较于 EOX 单独治疗, IMAB362 联合 EOX 可以明显延长 PFS 和 OS。同时, IMAB362 导致的不良反应主要包括呕吐、中性粒细胞减少和贫血, 但大多数为 1/2 度的不良反应, 并未显著增加 3/4 度不良反应。因此, IMAB362 联合一线化疗方案具有一定的临床意义。

4 结 语

未来针对恶性肿瘤的靶向治疗有可能是肿瘤治疗的主要方向之一。到目前为止, 虽然市面上已经出现一些针对胃癌的靶向药物, 如曲妥珠单抗、阿帕

替尼、雷莫卢单抗等, 但是对于庞大的胃癌群而言还远远不够, 发现新的治疗靶点、开发新的靶向药物刻不容缓。Claudin 蛋白是构成细胞均紧密连接链的主要蛋白, 在胃癌细胞的增殖、分化、迁移中发挥着重要的功能, claudin 的突变或者表达水平的改变都影响着胃癌的发生发展, 其具有成为新型肿瘤标志物的潜力。针对 claudin 家族蛋白开展的基础科学研究以及靶向药物开发与临床实验将为胃癌的诊断与治疗提供新的视角, 且针对 Claudin 18.2 所开发的胃癌靶向药物 IMB362 在前期的临床实验中已取得了一定的效果。同时, 针对 Claudin 家族蛋白研发的靶向药物也是对现有胃癌治疗手段的补充。尽管目前对 Claudin 家族蛋白的研究还处在早期, 但其潜在的临床价值仍值得期待。

[参 考 文 献]

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA: Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA: Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21332.
- [3] BUZZONI R, BAJETTA E, DI BARTOLOMEO M, et al. Pathological features as predictors of recurrence after radical resection of gastric cancer[J]. Br J Surg, 2006, 93(2): 205-209. DOI: 10.1002/bjs.5225.

- [4] WAGNER A D, GROTHE W, HAERTING J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2903-2909. DOI:10.1200/JCO.2005.05.0245.
- [5] WAGNER A D, UNVERZAGT S, GROTHE W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(3): CD004064. DOI:10.1002/14651858.CD004064.pub3.
- [6] DIGKLI A, WAGNER A D. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(8): 2403-2414. DOI:10.3748/wjg.v22.i8.2403.
- [7] HANAHAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [8] ZIHNI C, MILLS C, MATTER K, et al. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular Gates[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(9): 564-580. DOI:10.1038/nrm.2016.80.
- [9] SCHNEEBERGER E E, LYNCH R D. The tight junction: a multifunctional complex[J]. *Am J Physiol , Cell Physiol*, 2004, 286(6): C1213-C1228. DOI:10.1152/ajpcell.00558.2003.
- [10] FINDLEY M K, KOVAL M. Regulation and roles for claudin-family tight junction proteins[J]. *IUBMB Life*, 2009, 61(4): 431-437. DOI:10.1002/iub.175.
- [11] FARQUHAR M G, PALADE G E. JUNCTIONAL COMPLEXES IN VARIOUS EPITHELIA[J]. *The Journal of Cell Biology*, 1963, 17(2): 375-412.
- [12] HAMAZAKI Y, ITOH M, SASAKI H, et al. Multi-PDZ domain protein 1 (MUPP1) is concentrated at tight junctions through its possible interaction with Claudin-1 and junctional adhesion molecule [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(1): 455-461.
- [13] ITOH M, FURUSE M, MORITA K, et al. Direct binding of three tight junction-associated MAGUKs, ZO-1, ZO-2, and ZO-3, with the COOH termini of Claudins[J]. *J Cell Biol*, 1999, 147(6): 1351-1363.
- [14] ROH M H, LIU C J, LAURINEC S, et al. The carboxyl terminus of zona occludens-3 binds and recruits a mammalian homologue of discs lost to tight junctions[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(30): 27501-27509.
- [15] UMEDA K, IKENOUCI J, KATAHIRA-TAYAMA S, et al. ZO-1 and ZO-2 Independently Determine Where Claudins Are Polymerized in Tight-Junction Strand Formation[J]. *Cell*, 2006, 126(4): 741-754.
- [16] GUILLEMOT L, PASCHOUD S, PULIMENO P, et al. The cytoplasmic plaque of tight junctions: a scaffolding and signalling center [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1778(3): 601-613. DOI:10.1016/j.bbame.2007.09.032.
- [17] VAN ITALLIE C M, ANDERSON J M. Claudin interactions in and out of the tight junction[J/OL]. *Tissue Barriers*, 2013, 1(3): e25247 [2019-03-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3875638/>. DOI:10.4161/tisb.25247.
- [18] FURUSE M, FUJITA K, HIIRAGI T, et al. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin[J]. *J Cell Biol*, 1998, 141(7): 1539-1550. DOI:10.1083/jcb.141.7.1539.
- [19] SWISSELM K, MACEK R, KUBBIES M. Role of claudins in tumorigenesis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(6): 919-928. DOI: 10.1016/j.addr.2005.01.006.
- [20] SUZUKI H, NISHIZAWA T, TANI K, et al. Crystal structure of a claudin provides insight into the architecture of tight junctions[J]. *Science*, 2014, 344(6181): 304-307. DOI:10.1126/science.1248571.
- [21] SZASZI K, AMOOZADEH Y. New insights into functions, regulation, and pathological roles of tight junctions in kidney tubular epithelium [M]/*International Review of Cell and Molecular Biology*. Elsevier, 2014: 205-271. DOI:10.1016/b978-0-12-800097-7.00006-3.
- [22] ZHU J Y, WANG R G, CAO H Y, et al. Expression of claudin-5, -7, -8 and -9 in cervical carcinoma tissues and adjacent non-neoplastic tissues[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 9479-9486.
- [23] AHMAD R, KUMAR B, CHEN Z, et al. Loss of claudin-3 expression induces IL6/gp130/Stat3 signaling to promote colon cancer malignancy by hyperactivating Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Oncogene*, 2017, 36(47): 6592-6604. DOI:10.1038/ncr.2017.259.
- [24] LORDICK F, SHITARA K, JANJIGIAN Y Y. New agents on the horizon in gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1767-1775. DOI: 10.1093/annonc/mdx051.
- [25] LIU Y F, JIN X S, LI Y R, et al. DNA methylation of claudin-6 promotes breast cancer cell migration and invasion by recruiting MeCP2 and deacetylating H3Ac and H4Ac[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 120[2019-03-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4962420/>. DOI:10.1186/s13046-016-0396-x.
- [26] OSHIMA T, MIWA H. Gastrointestinal mucosal barrier function and diseases[J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(8): 768-778. DOI: 10.1007/s00535-016-1207-z.
- [27] TSUKITA S, FURUSE M. The structure and function of claudins, cell adhesion molecules at tight junctions[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 915: 129-135. DOI:10.1111/j.1749-6632.2000.tb05235.x.
- [28] WROBLEWSKI L E, PIAZUELO M B, CHATURVEDI R, et al. *Helicobacter pylori* targets cancer-associated apical-junctional constituents in gastroids and gastric epithelial cells[J]. *Gut*, 2015, 64(5): 720-730. DOI:10.1136/gutjnl-2014-307650.
- [29] HUANG J, LI J F, QU Y, et al. The expression of claudin 1 correlates with β -catenin and is a prognostic factor of poor outcome in gastric cancer[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(4): 1293-1301. DOI: 10.3892/ijo.2014.2298.
- [30] SHIOZAKI A, SHIMIZU H, ICHIKAWA D, et al. Claudin 1 mediates tumor necrosis factor alpha-induced cell migration in human gastric cancer cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(47): 17863-17876. DOI:10.3748/wjg.v20.i47.17863.
- [31] EFTANG L L, ESBENSEN Y, TANNÆS T M, et al. Up-regulation of CLDN1 in gastric cancer is correlated with reduced survival[J/OL]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 586[2019-03-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029627/>. DOI:10.1186/1471-2407-13-586.
- [32] CHANG T L, ITO K, KO T K, et al. Claudin-1 has tumor suppressive activity and is a direct target of RUNX3 in gastric epithelial cells[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(1): 255-265. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.044.
- [33] LIU J X, WEI Z Y, CHEN J S, et al. Prognostic and clinical significance of claudin-4 in gastric cancer: a meta-analysis[J/OL]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 207[2019-03-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481068/>. DOI:10.1186/s12957-015-0626-2.
- [34] HWANG T L, CHANGCHIEN T T, WANG C C, et al. Claudin-4

- expression in gastric cancer cells enhances the invasion and is associated with the increased level of matrix metalloproteinase-2 and -9 expression[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(3): 1367-1371. DOI: 10.3892/ol.2014.2295.
- [35] SONG Y X, SUN J X, ZHAO J H, et al. Non-coding RNAs participate in the regulatory network of CLDN4 via ceRNA mediated miRNA evasion[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 289[2019-03-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5561086/>. DOI: 10.1038/s41467-017-00304-1.
- [36] LIANG Z Y, KANG X, CHEN H, et al. Effect of Clostridium perfringens enterotoxin on gastric cancer cells SGC7901 which highly expressed claudin-4 protein[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2017, 9(4): 153-159. DOI:10.4251/wjgo.v9.i4.153.
- [37] WU Z, SHI J, SONG Y, et al. Claudin-7 (CLDN7) is overexpressed in gastric cancer and promotes gastric cancer cell proliferation, invasion and maintains mesenchymal state[J]. *Neoplasma*, 2018, 65(3): 349-359. DOI:10.4149/neo_2018_170320N200.
- [38] JUN K H, KIM J H, JUNG J H, et al. Expression of claudin-7 and loss of claudin-18 correlate with poor prognosis in gastric cancer[J]. *Int J Surg*, 2014, 12(2): 156-162. DOI:10.1016/j.ijso.2013.11.022.
- [39] JOHNSON A H, FRIERSON H F, ZAIKA A, et al. Expression of tight-junction protein claudin-7 is an early event in gastric tumorigenesis[J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(2): 577-584. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62999-9.
- [40] SAHIN U, KOSLOWSKI M, DHAENE K, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(23): 7624-7634. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1547.
- [41] TÜRECI O, KOSLOWSKI M, HELFTENBEIN G, et al. Claudin-18 gene structure, regulation, and expression is evolutionary conserved in mammals[J]. *Gene*, 2011, 481(2): 83-92. DOI: 10.1016/j.gene.2011.04.007.
- [42] GAO M, LI W, WANG H M, et al. The distinct expression patterns of claudin-10, -14, -17 and E-cadherin between adjacent non-neoplastic tissues and gastric cancer tissues[J/OL]. *Diagn Pathol*, 2013, 8: 205[2019-03-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3937177/>. DOI:10.1186/1746-1596-8-205.
- [43] LU Y Z, JING J J, SUN L P, et al. Expression of claudin-11, -23 in different gastric tissues and its relationship with the risk and prognosis of gastric cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174476 [2019-03-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5369768/>. DOI:10.1371/journal.pone.0174476.
- [44] AGARWAL R, MORI Y, CHENG Y L, et al. Silencing of claudin-11 is associated with increased invasiveness of gastric cancer cells [J/OL]. *PLoS One*, 2009, 4(11): e8002[2019-03-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2776495/>. DOI:10.1371/journal.pone.0008002.
- [45] YANG P, ZHANG M, LIU X T, et al. MicroRNA-421 promotes the proliferation and metastasis of gastric cancer cells by targeting claudin-11[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3): 2625-2632. DOI: 10.3892/etm.2017.4798.
- [46] SCHULER M H, ZVIRBULE Z, LORDICK F, et al. Safety, tolerability, and efficacy of the first-in-class antibody IMAB362 targeting claudin 18.2 in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinomas[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(15_suppl): 4080-4080.
- [47] TRARBACH T, SCHULER M, ZVIRBULE Z, et al. 636p efficacy and safety of multiple doses of imab362 in patients with advanced gastro-esophageal cancer: results of a phase ii study[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(suppl_4): iv218. DOI:10.1093/annonc/mdu334.21.
- [48] AL-BATRAN S, SCHULER M H, ZVIRBULE Z, et al. FAST: An international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2 + gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_suppl): LBA4001. DOI:10.1200/jco.2016.34.15_suppl.lba4001.

[收稿日期] 2019-03-26

[修回日期] 2019-07-25

[本文编辑] 黄静怡