

半乳糖凝集素-1 与胃癌侵袭及转移关系的研究进展



杜恒锐, 王振江, 马志坚, 任彦先, 王科深, 展昊, 焦作义

兰州大学第二医院普外一科(兰州 730030)

【摘要】 目的 探讨半乳糖凝集素-1 (galectin-1, Gal-1) 与胃癌侵袭及转移之间的关系。方法 对近年来国内外有关 Gal-1 与胃癌侵袭及转移关系研究的相关文献进行综述。结果 胃癌组织中 Gal-1 的表达与肿瘤细胞的侵袭力、转移能力、免疫抑制、血管生成等密切相关, 在胃癌的进展与演变过程中发挥重要作用; Gal-1 表达越高, 提示肿瘤的恶性程度越高, 患者的预后越差。结论 Gal-1 的表达可促进胃癌的侵袭和转移, 但仍需进一步临床研究予以验证。

【关键词】 半乳糖凝集素-1; 胃癌; 侵袭; 转移; 研究进展

Research progress on relationship between galectin-1 and invasion and metastasis of gastric cancer

DU Hengrui, WANG Zhenjiang, MA Zhijian, REN Yanxian, WANG Keshen, ZHAN Hao, JIAO Zuoyi

The First Department of General Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, P. R. China

Corresponding author: JIAO Zuoyi, Email: jiaozx@lzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate relationship between galectin-1 (Gal-1) and invasion and metastasis of gastric cancer. **Methods** The related literatures on the relationship between the Gal-1 and the invasion and metastasis of gastric cancer in recent years were reviewed. **Results** The expression of Gal-1 in the gastric cancer tissue was closely related to the invasion, metastasis ability, immunosuppression, and angiogenesis of tumor cells, and played the important role in the progression and evolution of the gastric cancer. The expression of Gal-1 was higher, the malignancy of the tumor was higher, and the prognosis of the patient was worse. **Conclusion** Expression of Gal-1 can promote invasion and metastasis of gastric cancer, but further clinical trials need to be verified.

【Keywords】 galectin-1; gastric cancer; invasion; metastasis; research progress

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一, 全球发病率居第 4 位, 病死率居第 3 位^[1]。我国是胃癌高发地之一, 胃癌发病率占全球发病率的 50% 左右^[2]。研究^[3]发现, 晚期胃癌患者的中位生存期不足 1 年。因此, 临床需要进一步研究胃癌进展的分子机制及确定新的分子靶标, 以达到早期诊疗、改善预后的目的。半乳糖凝集素 (galectin, Gal)-1 属于半乳糖结合蛋白家族中的一种, 广泛存在于胃癌组织及间质内, 在肿瘤进展的不同阶段发挥着重要作用^[4-5], 尽管到目前为止所取得的成果仍然需要进一步的临床试验研究, 但由 Gal-1 调节胃恶性肿瘤进展

的精确分子机制可能作为一项新的靶向治疗方案。

1 Gal-1 的作用机制

Gal 为 β -半乳糖结合蛋白, 属于聚糖结合蛋白 (凝集素) 家族中的一种, 对含有 β -半乳糖苷的 N-聚糖具有极强的亲和力^[6-7]。Lau 等^[8]研究发现, Gal 对 N-聚糖的亲和力与 β 1-6 支链成正比, 而 β 1-6 支链主要是由 β 1, 6-N-乙酰氨基葡萄糖转移酶 V 调节并由聚 N-乙酰乳糖向两侧延伸而发挥作用。Gal 的表达被认为是恶性肿瘤进展的一个标志, 越来越多的研究^[9]表明其在肿瘤的发生和转移过程中发生显著变化, 在肿瘤生物学研究方面发挥着重要作用。

DOI: 10.7507/1007-9424.201806094

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (项目编号: 31670847)

通信作者: 焦作义, Email: jiaozx@lzu.edu.cn

Gal-1 属于 Gal 家族的一种, 编码基因定位于 22q12, 相对分子质量约为 14×10^3 , 含有一个约 130 个氨基酸的糖识别域, 对 β -半乳糖苷有特殊的亲和力。Gal-1 以单聚体或非共价结合的二聚体两种形式存在, 分别具有不同的生物学作用。人类组织中的 Gal-1 通常是以可溶解的二聚体形式存在, 通过经典的受体-配体作用方式发挥重要的生物学效应。Gal-1 特异性识别的寡糖结构存在于大部分糖蛋白中, 这一特性决定了其配体可分布于细胞浆、细胞核等多个部位, 因而具有调节细胞增殖与凋亡、细胞与细胞、细胞与基质之间的黏附等多种生物学功能^[10]。在细胞内, Gal-1 与 RAF 效应子的 RAS 结合域相互作用并促进肿瘤的演变^[11]。研究^[12]证实, 在肿瘤组织中 Gal-1 的表达显著增加, 表明肿瘤的侵袭和转移能力与分泌到肿瘤组织中的 Gal-1 水平升高相关。另一方面, Gal-1 在肿瘤的血管生成中通过调节内皮细胞生物学效应发挥重要作用^[13]。鉴于 Gal-1 在肿瘤组织中表现出来的这些活性, 其被认为可能是胃癌治疗的潜在标志物, 其特异性糖表位的改变可能与胃恶性肿瘤的进展有关。

2 Gal-1 在人体胃癌组织中的表达

Gal-1 在肿瘤相关基质中的染色强度与肿瘤的位置、分期、侵袭力、分化程度和淋巴结转移密切相关。在慢性胃炎、胃溃疡和肠上皮化生病变中也可观察到强染色的 Gal-1, 由于这些病变与胃癌的发生有关, 可以视作胃癌的癌前疾病, 结果提示, Gal-1 水平的升高与胃癌的发生与发展关系密切^[14]。有文献^[15]报道, Gal-1 在胃腺癌组织中的表达明显高于其在正常胃组织中的表达, 并表现出在肿瘤基质细胞中高表达而在上皮细胞中低表达的特性。此外, Gal-1 高表达的胃癌患者相对于较低表达的胃癌患者, 其生存率也明显降低^[14]。Zheng 等^[16]发现, 在胃癌的上皮细胞中检测到低水平的 Gal-1, 但在恶性程度较高的印戒细胞癌组织中检测到 Gal-1 高表达。以上研究结果提示, Gal-1 不仅参与胃癌的进展, 而且 Gal-1 表达越高, 其恶性程度越高, 患者预后越差。

3 Gal-1 与胃癌患者临床病理特征的关系

Gal-1 通过调控细胞的增殖和分化, 能够与 CD3、CD4 及 CD45 结合, 并能够抑制 CD45 蛋白磷酸酶的活性及抑制淋巴细胞致活酶的脱磷酸作用。Gal-1 与其配体是作为 T 细胞内稳态和生存、T

细胞免疫紊乱、炎症和过敏及宿主-病原体相互作用的免疫反应的调节因子^[17], 这些特性为 Gal-1 在肿瘤细胞内的表达提供病理基础。上皮间质转化是指肿瘤细胞摆脱细胞间的黏附作用而获得侵袭和转移能力的过程^[18]。在上皮间质转化过程中, 肿瘤细胞将其上皮细胞转变为成纤维细胞, 癌相关成纤维细胞是肿瘤基质的主要成分之一, 具有促进癌细胞的增殖、侵袭、转移等功能。转化生长因子 $\beta 1$ 作为成纤维细胞转化为癌相关成纤维细胞的强效诱导剂, 在肿瘤微环境中含量明显增加, 对胃癌的进展发挥着重要作用^[15]。研究^[16]表明, 胃癌组织中 Gal-1 的表达与转化生长因子 $\beta 1$ 浓度呈正相关, 两者的共同作用促进了肿瘤的发生与发展。以上研究结果提示, Gal-1 在胃癌组织中的表达可促进正常上皮细胞向肿瘤细胞形态的改变, 通过联合转化生长因子 $\beta 1$ 的高表达, 共同促进肿瘤的进展与演变。

4 Gal-1 的表达与胃癌患者预后的关系

在胃癌细胞中, 黏附蛋白是表达和定位失调的上皮标志物, 上皮间质转化通过激活信号通路的胶质瘤相关癌基因 1 (Glioma-related oncogenes, Gli-1) 来调节细胞形态的转变。研究^[19]结果发现, 胃癌组织中 Gal-1 的表达与 Gli-1 的表达呈正相关, 与黏附蛋白表达呈负相关, 且与血管内皮生长因子呈正相关, 结果提示, 这几种分子均可作为胃癌患者预后不良的指标^[20], 值得进一步研究。

$\beta 1$ 整合素是细胞黏附受体, 在肿瘤生物学中具有增殖、侵袭和迁移的能力。He 等^[15]研究发现, 在胃癌组织癌相关成纤维细胞中 Gal-1 的高表达常伴随着 $\beta 1$ 整合素的高表达, 且两者的染色强度与淋巴结和远处转移以及 TNM 分期相关, 分期越晚, 染色强度越强, 二者的高强度染色预示着患者预后极差, 生存率极低。You 等^[21]通过对 127 例胃癌患者的 Gal-1 癌蛋白进行免疫组织化学研究并采用 Kaplan-Meier 生存分析曲线证实, Gal-1 表达与胃癌患者的预后有着显著的联系, Gal-1 表达越高, 患者预后越差。结果提示, Gal-1 与胃癌患者的预后密切相关, 降低 Gal-1 在胃癌组织中的表达可在一定程度上提高患者的生存期, 改善患者的生活质量; 通过检测 Gal-1 表达可预测胃癌患者的预后情况, 对临床诊治工作发挥积极作用。

5 胃癌实验模型中 Gal-1 的表达

N-甲基-N-硝基-N-亚硝基胍 (N-methyl-N-

nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG) 是一种破坏胃黏膜屏障的致癌物质, Estofolete 等^[22]通过 MNNG 的作用机制设计了一个大鼠胃癌模型, 在模型中通过诱导动物机体发生良性和恶性病变进行实验研究, 动物肠道系统具有调节免疫和炎症过程的功能, 通过化学失神经的支配作用可使 MNNG 诱导的胃癌发病率明显降低。Gal-1 在非失神经大鼠胃组织中高度表达, 而在失神经支配的大鼠体内 Gal-1 的表达明显降低^[23]。Tang 等^[24]使用鸡胚绒毛尿囊膜实验探究了癌相关成纤维细胞中的 Gal-1 在肿瘤生长和血管生成中的作用, 从人类组织中获得的正常成纤维细胞或癌相关成纤维细胞与 SGC7901 胃癌细胞共同培养并注射到鸡胚绒毛尿囊膜中, 结果表明, Gal-1 高度表达的癌相关成纤维细胞相对于低表达者, 肿瘤体积和血管数量均显著增加。以上试验研究结果提示, Gal-1 可在恶性程度高的胃癌组织中高度表达, 具有加快肿瘤组织的生长和血管生成, 促进胃癌演变的作用, 实验进一步证实了 Gal-1 在人胃癌组织中的表达特性。

6 Gal-1 与其他分子靶标相互作用对胃癌侵袭及转移的影响

Lim 等^[25]通过对患者 cDNA 分析发现, 幽门螺杆菌感染的细胞中 Gal-1 和 $\alpha 5$ 整合素基因较未感染的细胞均明显增高, 而 E-钙黏蛋白基因表达明显降低。在恶性程度高的胃癌细胞中, Gal-1、 β -连环蛋白、波形蛋白、 $\alpha 6$ 整合素和 $\beta 4$ 整合素表达均显著增加^[26]。Gal-1 的高表达降低了 E-钙黏蛋白含量, 增加了 Gli-1 的表达, 进一步增强了肿瘤细胞的侵袭能力^[27]。在对人类胃癌组织中的研究^[21]中发现, Gal-1 表达与胃癌的上皮-间质转化过程存在一定的关联。Zheng 等^[16]探讨了 Gal-1 在胃癌细胞间的相互作用, 研究表明, 胃癌细胞分泌的转化生长因子 $\beta 1$ 可促进 Gal-1 的表达, 高表达的 Gal-1 又通过诱导 α -平滑肌肌动蛋白的表达进一步促进正常成纤维细胞向癌相关成纤维细胞的转化, 结果提示, Gal-1 可在一定程度上降低 E-钙黏蛋白表达, 增强波形蛋白、Gli-1、基质金属蛋白酶、 $\beta 1$ 整合素和血管内皮生长因子的表达, 促进人脐静脉内皮细胞的增殖、血管形成和血管内皮生长因子受体-2 磷酸化作用, 从而抑制细胞凋亡并促进胃癌细胞的侵袭和转移^[19, 23, 28]。在胃癌细胞中 $\beta 1$ 整合素抑制了 Gli-1 的表达^[19]和 Gal-1 的侵袭作用^[15], 说明 $\beta 1$ 整合素在 Gal-1 诱导的上皮-间质转化和胃癌的侵袭转移过程中具有重要的拮抗作用, 值得进一步深入研

究。

Yoshii 等^[29]研究发现, 免疫抑制转录因子 FoxP3 不仅在调节性 T 细胞中表达, 而且同样在印戒细胞癌组织中表达。当 FoxP3 在印戒细胞癌的 OCUM-2M 细胞中沉默时, Gal-1 的表达明显降低, 表明沉默的 FoxP3 在肿瘤进展过程中可能具有一定的免疫抑制功能, 可抑制 Gal-1 的表达^[30]。

由于 Gal-1 是一种聚糖结合蛋白, 肿瘤微环境中其配体的糖基化模式改变会影响 Gal 的功能^[31]。如由 $\alpha 3$ 、 $\beta 1$ 整合素糖基化介导的细胞迁移^[29]和 E-钙黏蛋白糖基化介导的上皮-间质转化^[32]诱导产生的 GnTV, 在胃癌组织中的高度表达可促进细胞的侵袭和转移。GnTV 的缺失可阻止 Gal-1 与内皮细胞结合, 并通过减少异常血管的形成来抑制肿瘤生长^[33]。所以不仅 Gal-1 蛋白水平会影响胃癌的进展, 其配体如整联蛋白的异常糖基化也影响着胃癌的演变。因此, 转化生长因子 $\beta 1$ 可促进 Gal-1 的高表达, 后者又通过促进 Gli-1、FoxP3 的表达, 降低 E-钙黏蛋白含量等过程, 进一步促进肿瘤细胞的增殖、转移、上皮-间质转化及血管生成, 在胃癌进展方面发挥着重要作用, 其在胃癌组织中的相互作用见图 1。

7 小结与展望

胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一, 发病隐匿, 往往发现时已处于晚期, 是临床上胃癌诊治面临最大的难题之一^[34-35]。国内一项研究^[36]表明, 晚期胃癌患者的淋巴结转移率明显高于早期胃癌患者, 且分期越晚, 淋巴结转移率越高。因此, 胃

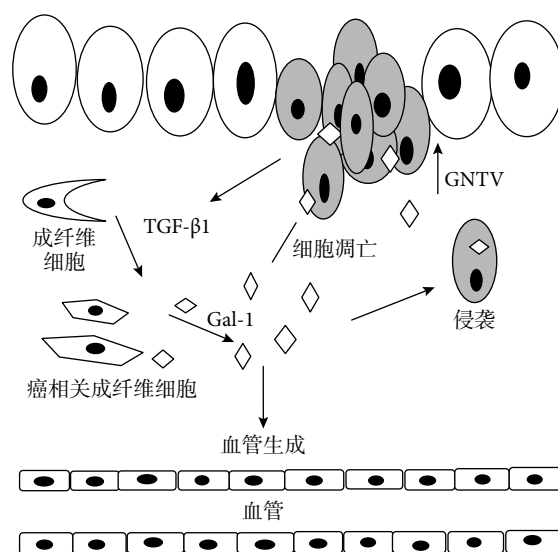


图 1 在胃癌组织中的相互作用示意图

癌的早期发现对于患者的诊疗与预后显得尤为重要。随着现代医学对胃癌的深入研究, Gal-1 这一新的肿瘤标志物正被逐步用于胃癌的早期诊断和治疗。Gal-1 在胃癌组织中的表达以及其特异性糖表位的改变与肿瘤的进展、侵袭力、转移能力、免疫抑制、血管生成等密切相关, 其在胃癌侵袭和转移过程中发挥的作用, 对 Gal-1 在胃癌进展过程中的机制有了更全面的认识。如今针对胃癌的治疗呈现多元化综合治疗模式, 新辅助化疗以及手术联合化疗、放疗、免疫治疗、分子靶向治疗等方案层出不穷^[37-38]。探索 Gal-1 在胃恶性肿瘤中发挥的重要作用, 在此领域的基础研究将引领未来胃癌患者 Gal-1 分子靶向治疗的新发展。

参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386.
- 2 张耕源, 罗长江, 龙勃, 等. 含多西他赛的新辅助化疗治疗进展期胃癌有效性和安全性的 Meta 分析. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(10): 1388-1396.
- 3 陈国宁, 蔡茂怀, 紫杉醇、奥沙利铂联合榄香烯腹腔灌注治疗胃癌晚期癌性腹水的临床观察. *中国药房*, 2016, 27(36): 5095-5097.
- 4 Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, *et al.* The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol*, 2015, 1(4): 505-527.
- 5 Bacigalupo ML, Carabias P, Troncoso MF. Contribution of galectin-1, a glycan-binding protein, to gastrointestinal tumor progression. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(29): 5266-5281.
- 6 Long B, Yu Z, Zhou H, *et al.* Clinical characteristics and prognostic significance of galectins for patients with gastric cancer: A meta-analysis. *Int J Surg*, 2018, 56: 242-249.
- 7 Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med*, 2008, 10: e17.
- 8 Lau KS, Dennis JW. N-Glycans in cancer progression. *Glycobiology*, 2008, 18(10): 750-760.
- 9 Liu FT, Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(1): 29-41.
- 10 李富新. 半乳糖凝集素 1 与胃癌侵袭转移的相关性研究. 天津医科大学, 2007.
- 11 Blažević O, Mideksa YG, Šolman M, *et al.* Galectin-1 dimers can scaffold Raf-effectors to increase H-ras nanoclustering. *Sci Rep*, 2016, 6: 24165.
- 12 Astorgues-Xerri L, Riveiro ME, Tijeras-Raballand A, *et al.* Unraveling galectin-1 as a novel therapeutic target for cancer. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(2): 307-319.
- 13 Rabinovich GA, Conejo-García JR. Shaping the immune landscape in cancer by galectin-driven regulatory pathways. *J Mol Biol*, 2016, 428(16): 3266-3281.
- 14 Jorge YC, Mataruco MM, Araújo LP, *et al.* Expression of annexin-A1 and galectin-1 anti-inflammatory proteins and mRNA in chronic gastritis and gastric cancer. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 152860.
- 15 He XJ, Tao HQ, Hu ZM, *et al.* Expression of galectin-1 in carcinoma-associated fibroblasts promotes gastric cancer cell invasion through upregulation of integrin β 1. *Cancer Sci*, 2014, 105(11): 1402-1410.
- 16 Zheng L, Xu C, Guan Z, *et al.* Galectin-1 mediates TGF- β -induced transformation from normal fibroblasts into carcinoma-associated fibroblasts and promotes tumor progression in gastric cancer. *Am J Transl Res*, 2016, 8(4): 1641-1658.
- 17 吕宜梅. 半乳糖凝集素家族与肿瘤的研究进展. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2016, 3(10): 54-56.
- 18 赵艳, 金鑫, 李楠, 等. ALDH1、CXCR4、E-cadherin 在胃癌组织中的表达及与淋巴结转移的关系. *南方医科大学学报*, 2016, 36(10): 1390-1395.
- 19 Chong Y, Tang D, Gao J, *et al.* Galectin-1 induces invasion and the epithelial-mesenchymal transition in human gastric cancer cells via non-canonical activation of the hedgehog signaling pathway. *Oncotarget*, 2016, 7(50): 83611-83626.
- 20 Chen J, Tang D, Wang S, *et al.* High expressions of galectin-1 and VEGF are associated with poor prognosis in gastric cancer patients. *Tumour Biol*, 2014, 35(3): 2513-2519.
- 21 You X, Wang Y, Wu J, *et al.* Prognostic significance of galectin-1 and vasculogenic mimicry in patients with gastric cancer. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 3237-3244.
- 22 Estofolete CF, Zucoloto S, Oliani SM, *et al.* Myenteric denervation downregulates galectin-1 and -3 expression in gastric carcinogenesis. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(6): 1637-1644.
- 23 Polli-Lopes AC, Zucoloto S, de Queirós Cunha F, *et al.* Myenteric denervation reduces the incidence of gastric tumors in rats. *Cancer Lett*, 2003, 190(1): 45-50.
- 24 Tang D, Gao J, Wang S, *et al.* Cancer-associated fibroblasts promote angiogenesis in gastric cancer through galectin-1 expression. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 1889-1899.
- 25 Lim JW, Kim H, Kim KH. Cell adhesion-related gene expression by *Helicobacter pylori* in gastric epithelial AGS cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2003, 35(8): 1284-1296.
- 26 Chen YR, Juan HF, Huang HC, *et al.* Quantitative proteomic and genomic profiling reveals metastasis-related protein expression patterns in gastric cancer cells. *J Proteome Res*, 2006, 5(10): 2727-2742.
- 27 Chong Y, Tang D, Xiong Q, *et al.* Galectin-1 from cancer-associated fibroblasts induces epithelial-mesenchymal transition through β 1 integrin-mediated upregulation of Gli1 in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 175.
- 28 李明辉, 董永杰, 赵静雅, 等. SIRT-1 及 E-cadherin 在胃癌组织中表达的相关研究. *中国普外基础与临床杂志*, 2018, 25(1): 42-47.
- 29 Yoshii M, Tanaka H, Ohira M, *et al.* Expression of Forkhead box P3 in tumour cells causes immunoregulatory function of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Br J Cancer*, 2012, 106(10): 1668-1674.
- 30 Zhao Y, Li J, Xing Y, *et al.* N-acetylglucosaminyltransferase V mediates cell migration and invasion of mouse mammary tumor cells 4T07 via RhoA and Rac1 signaling pathway. *Mol Cell Biochem*, 2008, 309(1-2): 199-208.
- 31 Pinho SS, Figueiredo J, Cabral J, *et al.* E-cadherin and adherens-junctions stability in gastric carcinoma: functional implications of glycosyltransferases involving N-glycan branching biosynthesis, N-

- acetylglucosaminyltransferases III and V. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(3): 2690-2700.
- 32 Taniguchi N, Korekane H. Branched N-glycans and their implications for cell adhesion, signaling and clinical applications for cancer biomarkers and in therapeutics. *BMB Rep*, 2011, 44(12): 772-781.
- 33 Croci DO, Cerliani JP, Dalotto-Moreno T, *et al.* Glycosylation-dependent lectin-receptor interactions preserve angiogenesis in anti-VEGF refractory tumors. *Cell*, 2014, 156(4): 744-758.
- 34 文静, 任孟军, 谭伟. 亚洲人群环氧酶-2 基因多态性与胃癌关联性的系统性回顾与 Meta 分析. *重庆医科大学学报*, 2016, 41(6): 609-613.
- 35 Zhao Q, Li Y, Huang J, *et al.* Short-term curative effect of S-1 plus oxaliplatin as perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a prospective comparison study. *Pharmazie*, 2017, 72(4): 236-240.
- 36 李延武, 张有成. 胃癌淋巴结转移及其组织病理特征的回顾性研究. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(5): 572-579.
- 37 张耕源, 杜恒锐, 王振江, 等. 多西他赛在胃癌治疗中的研究进展. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(2): 216-221.
- 38 Chen JW, Luo YJ, Yang ZF, *et al.* Knockdown of angiopoietin-like 4 inhibits the development of human gastric cancer. *Oncol Rep*, 2018, 39(4): 1739-1746.

收稿日期: 2018-06-30 修回日期: 2018-09-25

本文编辑: 蒲素清