

(3):215-218.
 [5] 蔡志华,李建华,丁涛,等.有关计算机辅助精液分析的几个问题[J].中国男科学杂志,2003,17(3):206.
 [6] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006:46.
 [7] 戈一峰,汪春晖,陆金春,等.精液分析前质量控制的初步研究[J].中华男科学杂志,2008,14(11):1015-1016.
 [8] 朱卫中.高黏度精液与不液化精液的鉴别方法[J].临床检验杂志,1992,10(增刊):75.
 [9] 陈振文.精液分析标准化和精液质量评估[J].中国生育健康杂志,200,14(3):139.
 [10] 魏小斌,白志明,李春芸.计算机辅助与常规精液分析的

精子密度检测结果比较[J].中国热带医学,2006,6(3):555.
 [11] 吴志平,吴祥林.高精子密度精液标本质量分析方法探讨[J].临床输血与检验,2006,8(4):288-290.
 [12] 世界卫生组织.人类精液及精子-宫颈黏液相互作用实验室检验手册[M].4版.北京:人民卫生出版社,2001:3-7.
 [13] 叶明桃,曹云霞,赵济华,等.两种稀释液在精液常规分析中的应用比较[J].中国优生与遗传杂志,2008,16(2):106.

(收稿日期:2011-11-22)

前列腺素在肿瘤的发生与发展中的作用

李小平¹,殷俊²综述,朱卫平¹审校(1.湖南省湘潭市中心医院检验科 411100;
 2.中南大学湘雅医学院病理生理学教研室和休克研究室,长沙 410000)

【关键词】 前列腺素 E2; 环氧合酶-2; 肿瘤

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.08.039 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)08-0965-02

前列腺素 E2(PGE2)是一种重要的细胞生长和调节因子,它参与几乎所有的细胞代谢活动,并介导多种不同的生理、病理功能。一系列动物实验和临床研究表明,肿瘤的发生、发展与患者肿瘤组织分泌的 PGE2 有着密切关系。PGE2 在肿瘤组织中的高表达与肿瘤的大小、分期、有无转移、预后以及复发等方面都存在相关性。因此,开展 PGE2 的抑制剂及其含量的检测,将对肿瘤的预防、治疗等方面起着重要的作用。

1 PGE2 的简介

前列腺素(prostaglandin,PG)具有广泛而重要的生物活性,它不仅参与炎症反应,而且在肿瘤的发生、发展等过程中也起着重要的作用。其中 PGE2 是与其关系最为密切的一种。

2 PGE2 的产生

当细胞膜受到各种刺激时(如炎症反应),膜磷脂在磷脂酶 A2(PLA2)或磷脂酶 C(PLC)的作用下分解成游离 AA,游离 AA 在环氧合酶(cyclooxygenase,COX)、前列腺素 H2(PGH2)合酶以及前列腺素 G2(PGG2)合酶的作用下生成 PGE2。

3 PGE2 的生理功能与代谢

PGE2 是产科常用药。生理状态下的 PGE2 含量很低,却具有很强的生理活性:PGE2 能促进局部血管扩张,毛细血管通透性增加,诱发炎症反应,引起红、肿、痛、热等症状;能使动脉平滑肌舒张,有降低血压的作用;还能抑制胃酸分泌,促进胃肠平滑肌蠕动等作用。

肺是 PGE2 的重要代谢场所,可主动摄取并降解循环中的 PGE2,15-羟基前列腺素脱氢酶(15-PGDH)的降解酶能促进 PGE2 的 15-羟基氧化成 15-酮基,转变成没有活性的 PGE2。

4 PGE2 与肿瘤的临床关系

4.1 PGE2 在肿瘤组织中高表达 PGE2 在细胞增殖中的作用一直受到人们的关注。研究表明,COX-2 的过度表达可能是促进肿瘤发生、发展的原因之一,而 COX-2 高表达促进 PGE2 合成增加^[1],从而参与肿瘤的形成过程,所以在不同肿瘤组织中都发现了 PGE2 高表达的现象。大肠癌分泌 PGE2 的能力是目前所知分泌能力最高的恶性肿瘤,是其他肿瘤的 1.7~5.2 倍^[2];另外,原发性胃癌组织中 PGE2 的含量高于正常胃黏膜组织;而在乳腺癌患者中发现恶性乳腺癌组织中的

PGE2 含量远高于其正常组织和良性肿瘤组织。

4.2 PGE2 促进肿瘤进展 PGE2 不仅在肿瘤组织中高表达,而且与其肿瘤的大小、分期、有无转移等方面都有相关性。Yang 等^[3]发现家族性腺瘤性息肉患者腺瘤中 PGE2 的含量随着肿瘤的增大而明显增加。艾志龙等^[4]发现大肠癌患者外周血中的 PGE2 含量与肿瘤的大小呈正相关,并且 DukesD 期的患者显著高于 B、C 期的患者。Narisawa 等^[5]通过测定 44 例结肠直肠癌患者血中 PGE2 的含量发现,有肝、肺转移患者的 PGE2 水平高于未转移者。俞慧宏等^[6]在胃癌患者中也发现了外周血中 PGE2 的含量与肿瘤的大小及分化程度呈正相关,低分化和高、中分化胃癌组织中 PGE2 的含量两者差异有统计学意义。以上研究提示,PGE2 不仅参与了肿瘤的发生过程,而且在肿瘤的发展以及扩散的病理过程中起着重要的作用。

5 PGE2 促进肿瘤发生、发展的分子机制

5.1 PGE2 促进肿瘤血管生成 肿瘤血管的生成是肿瘤生长的前提,PGE2 促进肿瘤血管生长的具体机制目前尚不清楚,可能与下列因素有关:(1)诱导血管内皮生长因子(VEGF)。Pai 等^[7]在结肠癌细胞中的研究发现 PGE2 先激活表皮生长因子受体(EGFR),再由 EGFR 激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),最后实现 PGE2 诱导 VEGF 的表达。Ding 等^[8]在胃癌 MKN28 细胞株的研究中证实 PGE2 通过 EGFR/MAPK 信号通路上调 VEGF 的表达。(2)促进血管生成的相关基因的表达。Uefuji 等^[9]研究发现 PGE2 的含量和胃癌血管密度存在高度的相关性,提示在胃癌细胞中 PGE2 可对多种血管生成相关基因的表达有促进作用。Chang 等^[10]在乳腺癌细胞中发现 PGE2 通过与其受体结合,上调血管生成调节基因,促进肿瘤血管的生成。(3)低氧诱导。肿瘤组织内存在低氧区,低氧诱导的 VEGF 表达上调是导致肿瘤新生血管化的关键事件。PGE2 通过激活缺氧诱导因子 21,增强人结肠癌细胞株 HCT116 的 VEGF 表达,促进血管新生。

5.2 PGE2 诱导细胞增生 PGE2 可通过自分泌或旁分泌途径作用于同种细胞或邻近周围组织其他类型的细胞,与细胞的内源性致热源受体结合,通过 G2 蛋白耦联途径及核内过氧化物酶增殖体激活受体(PPAR)促进细胞生长。Sheng 等^[11]在

人 LS-174 结直肠癌细胞实验中研究发现, PGE2 通过与 EP4 受体结合, 激活磷脂酰肌醇 3 或激活蛋白激酶 B(PKB 或称 Akt)/磷酸化, 促进肿瘤细胞的增殖。Shao 等^[12]发现 PGE2 协同增强 Ras/Raf/MAPK 通路, 引起双向调节因子(AR) 转录, 从而促进大肠癌细胞的增殖。

5.3 PGE2 抑制细胞凋亡 细胞增殖和凋亡的失衡导致肿瘤生长, 抑制细胞凋亡在肿瘤的发生过程中起着重要的作用。Sheng 等^[13]在大肠癌细胞株 HCA27 中研究发现, PGE2 能够抑制 SC-58125 所诱导的程序性细胞死亡, 提示 PGE2 可增强细胞对凋亡的抵制能力, PGE2 通过增加抗凋亡蛋白-2(Bcl-2) 或其他 Bcl 基因家族成员如 Mcl-1 的水平, 减少肿瘤细胞凋亡; PGE2 通过诱导抗凋亡信号通路 NF- κ B 的转录活性, 抑制细胞的凋亡。体外人结肠腺癌(Caco-2)细胞系实验发现 PGE2 与 EP4 受体结合, 激活 PI3K/Ras 以及 cAMP 依赖性激酶, 从而抑制细胞的凋亡, 促进肿瘤细胞生长。

5.4 PGE2 的免疫抑制 PGE2 能引起免疫抑制, 对免疫反应有多方面影响, 且与剂量有关。高浓度 PGE2 (156~157 mol/L) 可提高细胞内的 cAMP 水平, 不仅抑制抗体的产生, 而且抑制巨噬细胞、T 淋巴细胞、自然杀伤(NK)细胞及肿瘤坏死因子 γ (TNF- γ)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-2 等淋巴因子的产生而有利于肿瘤细胞的生长; 低浓度 PGE2 (18^{-9} ~ 10^{-9} mol/L) 提高细胞内 cGMP 水平, 促进机体的免疫反应。IL-2 作为机体免疫调节网络中心, 促进 T 淋巴细胞生长, 增殖并诱导产生淋巴因子激活的杀伤细胞和肿瘤浸润淋巴细胞, 激活 NK 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞等, 还能诱导产生 IFN、TNF 和细胞集落刺激因子(CSF), 并与其协同增强 NK 细胞活性。而 PGE2 作为一种免疫负调节剂, 通过抑制 IL-2 的产生和作用, 进而抑制 IL-2 介导的细胞免疫和体液免疫。高水平 PGE2 还能抑制肿瘤细胞表面 HLA 类抗原 HLA-DR 表达, 有利于肿瘤逃脱免疫监视, 从而有利于肿瘤的生长和转移。

6 PGE2 在肿瘤中的应用

6.1 PGE2 与肿瘤的病因学 PGE2 是急性炎症反应、关节炎以及炎症肠道疾病的主要参与者, 在肿瘤的形成过程中都起着重要的作用。而慢性炎症反应在肿瘤形成早期阶段所起的作用更为明显。

6.2 PGE2 抑制剂预防肿瘤的发生 COX-2 是 PGE2 合成的限速酶, 其促进肿瘤细胞的发生、发展是通过其催化合成 PGE2 实现的, 可服用非甾体抗炎药(NSAIDs) 预防肿瘤的发生, 主要是通过 NSAIDs 抑制环氧合酶, 从而抑制前列腺素的合成。但是长期服用 NSAIDs 能引起胃肠道、肾、肝及心血管等方面的不良反应。因此, 寻求一种不良反应小、选择性抑制 PGE2 的药物来预防肿瘤发生, 将是以后研究热点。

6.3 PGE2 在肿瘤中的临床应用 PGE2 水平的测定可以用于肿瘤术后复发和转移的检测, 也可以用于术前评估和预后判断。目前观点认为, 术前 PGE2 水平高, 术后会逐渐下降。如果术前 PGE2 特别高, 可能预示肿瘤处于进展期, 预后欠佳; 术后 PGE2 下降后又上升, 说明可能有转移或复发。因此, 现阶段对 PGE2 及其相应产物的检测对于部分肿瘤患者诊治很重要。有研究表明, 检测 PGE2 的代谢产物 PGE2M 的含量, 可以作为预测大肠癌发生、进展及预后的生物标记物。

6.4 PGE2 为临床治疗肿瘤提供新的靶点 NSAIDs 不仅用于肿瘤的预防, 而且已证明 NSAIDs 能够有效抑制 PGE2 在肿瘤进展中的作用, 如肿瘤细胞增殖、浸润、血管生成及免疫抑制

等, 但服用 COX-2 抑制剂能使心血管疾病的发病率增高。因此, 寻找新的靶位点, 研究新药成了抗肿瘤的一个课题。

综上所述, 炎症因子 PGE2 与肿瘤有着密切的联系, 参与肿瘤的形成与肿瘤的进展过程。深入研究 PGE2 促进肿瘤发生、发展的分子机制, 为肿瘤的预防及临床治疗提供新的靶位点, 将成为今后肿瘤研究发展的方向。

参考文献

- [1] 顾乃刚. 非小细胞肺癌组织中 COX-2、VEGF 的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2009, 49(26): 75-76.
- [2] 何磊, 孟翔凌. PGE2、sL-2R 与大肠癌免疫关系研究现状[J]. 疾病控制杂志, 2001, 5(2): 142-144.
- [3] Yang VW, Shields JM, Hamilton SR, et al. Size-dependent increase in prostanoid levels in adenomas of patients with familial adenomatous polyposis[J]. Cancer Res, 1998, 58(8): 1750-1753.
- [4] 艾志龙, 童赛雄, 陆维祺. 大肠癌患者外周血前列腺素 E2 水平的临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2000, 10(4): 316-318.
- [5] Narisawa T, Kusaka H, Yamazaki Y, et al. Relationship between blood plasma prostaglandin E2 and liver and lung metastases in colorectal cancer[J]. Dis Colon Rectum, 1990, 33(10): 840-845.
- [6] 俞慧宏, 吴小翎, 张苜, 等. 测定胃癌患者肿瘤组织与外周血中前列腺素 E2 的临床意义[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(5): 444-446.
- [7] Pai R, Soreghan B, Szabo IL, et al. Prostaglandin E2 transactivates EGF receptor: a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy[J]. Nat Med, 2002, 8(3): 289-293.
- [8] Ding YB, Shi RH, Tong JD, et al. PGE2 up-regulates vascular endothelial growth factor expression in MKN28 gastric cancer cells via epidermal growth factor receptor signaling system[J]. Exp Oncol, 2005, 27(2): 108-113.
- [9] Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric adenomas and adenocarcinomas[J]. J Surg Oncol, 2001, 76(1): 26-30.
- [10] Chang SH, Liu CH, Conway R, et al. Role of prostaglandin E2-dependent angiogenic switch in cyclooxygenase 2-induced breast cancer progression[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(2): 591-596.
- [11] Sheng H, Shao J, Washington MK, et al. Prostaglandin E2 increases growth and motility of colorectal carcinoma cells[J]. J Biol Chem, 2001, 276(21): 18075-18081.
- [12] Shao J, Evers BM, Sheng H. Prostaglandin E2 synergistically enhances receptor tyrosine kinase2 dependent signaling system in colon cancer cells[J]. J Biol Chem, 2004, 279(14): 14287-14293.
- [13] Sheng H, Shao J, Morrow JD, et al. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells[J]. Cancer Res, 1998, 58(2): 362-366.