

# NF-KB 通路在食管癌中的表达及意义的研究

The expression and significance of NF-KB pathway in esophageal cancer

郭文文 赵岩岩

Guo Wenwen and Zhao Yanyan

(黄河科技学院 河南郑州 450000)

(Huanghe Science and Technology College Zhengzhou, Henan 450000)

**摘要:** 食管癌是全球及中国最常见的消化系统恶性肿瘤之一。目前,临床上食管癌的诊断及治疗水平较前已明显提高,但是由于其发病隐匿、进展快、局部侵袭性强,其在发现时已发生淋巴结浸润和远处转移,这导致了其复发率高、生存期短。从分子学角度来探讨食管癌发生发展的分子机制、阐明食管癌发生发展的信号通路、寻找有效可靠的食管癌基因治疗靶点及免疫治疗将是食管治疗的未来发展方向,这对优化食管癌治疗策略和提高食管癌患者的生存期具有非常重要的意义。

**Abstract:** Esophageal cancer is one of the most common malignant tumors of the digestive system worldwide and in China. At present, the diagnosis and treatment level of esophageal cancer in clinical practice has significantly improved compared to before. However, due to its insidious onset, rapid progression, and strong local invasiveness, lymph node infiltration and distant metastasis have occurred when detected, resulting in a high recurrence rate and short survival period. This is of great significance for optimizing esophageal cancer treatment strategies and improving the survival of esophageal cancer patients.

**关键词:** 食管癌、NF-KB、信号通路、分子角度

**Keywords:** esophageal cancer, NF-KB, signaling pathway, molecular perspective

食管癌(esophageal cancer, EC)是一种发生在食管的高死亡率癌症,当食管膜受到致癌物或机械损伤时,食管上皮细胞的异常增生最终可发展为侵袭性癌。EC是全球最常见的癌症之一,2020年EC新发病例约60.4万例,占全部恶性肿瘤的3.1%,位居疾病肿瘤谱第8位。每年因EC导致死亡病例约54.4万例,占全部恶性肿瘤的5.5%,位居第6位。在中国,EC也是主要的肿瘤相关死亡原因,其主要病理亚型包括腺癌、鳞状细胞癌和未分化癌。在中国,约90%的EC患者为食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)。EC具有局部侵袭明显、疾病进展迅速、复发率高、生存预后差等特点。在过去的三十年中,与传统治疗方法相比,新发展的EC的治疗方法对临床没有深刻的影响,这使得EC患者生存改善甚微。因此,我们有必要进一步研究EC的发病机制并探索新的治疗方法和策略。

## 1 EC发病的机制

有数据显示<sup>[1]</sup>, EC的发病率具有显著地域差异,东亚的发病率最高(12.2人/10万人),其次是东部和南部非洲(8.3人/10万人,7.4人/10万人),北欧(5.5人/10万人),中美洲的发病率最低,为(0.98人/10万人)。亚洲的EC病例约占全球病例的78%,其中中国EC病例占亚洲全部病例的49%。有研究指出<sup>[2]</sup>,男性患ESCC的风险比女性高3到4倍,患EAC的风险比女性高7到10倍。EC发病风险因素有许多,例如,大量饮酒已被证明会增加患ESCC的风险。Barren食管被认为是EAC中最重要的因素,使患者患EAC的风险增加30-40倍。多项数据表明,肥胖导致EAC的风险增加,但ESCC的风险降低。吸烟、低收入、维生素A和维生素C、锌的缺乏、感染(如HPV)以及内在食道疾病均已被证明会增加ESCC的发病率。

## 2 EC的治疗

### 2.1 手术治疗

手术仍是当前治疗早中期EC的首选方法,也是目前最有望治愈早中期EC的重要方式。随着科技手段的提高,外科手术越来越趋向于微创及规范化,大大提高了手术的效率,同时也降低了手术对患者的损伤。根据NCCN指南推荐,T1-T4a、能耐受手术者,首先考虑手术。近年来,随着科学技术的发展,微创技术也得到了不断的发展,一些先进的医疗器械得到了广泛的应用,像腹腔镜、机器人等,为EC的手术方式的更新带来了重大变革。

### 2.2 化学治疗

EC的早期表现不明显,所以中晚期患者为多见,所以全身治疗就显得尤为重要。化疗方式分三种,其中术前新辅助化疗是一种比较新的方案,对于食管

下段需要手术切除的患者适用,也适用胃-食管结合部的患

者,对减轻肿瘤恶性程度,杀灭全身引发的小的转移病灶都是有利的,还能对化疗引起的反应进行评估、指导术后治疗。

### 2.3 放射治疗

放疗作为一种局部治疗方式,应用广泛,常用三维适形放疗技术。放疗作为一种有效手段,在减轻EC患者的临床表现有着很好的疗效,像减轻癌痛、吞咽梗阻等症状,使患者的生活质量提高,营养状况跟着改善。应用放射治疗还能使

鳞癌病人的生存改善。大量研究发现<sup>[3-5]</sup>,手术新辅助放疗比起单纯手术,对局部处于晚期的EC病人更有好处,因为它能使EC病灶的完整切除率提高,更有效的控制病情的发展,提高EC患者的生存率。

### 2.4 靶向治疗

在新的医疗模式的发展下,精准治疗在EC的治疗中取得了很大的进步。根据不同的作用机制,靶向药物分类不同。EC的病理类型不同,不同基因的表达程度不同。张薛榜等发现高龄EC患者很多不能耐受化学治疗,但是接受放射治疗与靶向药联合治疗,得到的效果令病人受益。虽然靶向治疗在EC的治疗中取得了很大的进步,但是相关靶向药物治疗的效果并非都尽人意,还需更多的研究去发现和探索新的治疗模式。

### 2.5 免疫治疗

作为一种新兴起的治疗方式,免疫治疗在EC的治疗中,有着很好的发展前景。与其他治疗方式不同,免疫治疗是利用自身的免疫功能去杀死癌细胞,免疫药物能激发自身的免疫力。目前,免疫治疗联合化疗已经成为晚期EC的一线治疗方案,能为EC病人的生存取得显著的益处。在PD-L1表达阳性的晚期鳞癌病人中,帕博利珠单抗为二线治疗药物,这就意味着对帕博利珠单抗的治疗疗效的认可。有数据研究显示,卡瑞利珠单抗作为二线治疗,联合紫杉醇或联合伊立替康,该药在晚期鳞癌患者中治疗比较有效且安全性较高。在2020年的诊疗指南中,对于晚期食管恶性肿瘤病人,免疫治疗已经进入二线或一线治疗行列,免疫治疗的地位得到提升,为EC的治疗提供了新的选择,降低了患者治疗过程中的痛苦。

### 3 核转录因子 kappaB

核转录因子NF-KB,在机体细胞基因转录调控中,发挥作用的关键因子,它能普遍表达于多种真核细胞中,参加炎症、细胞凋亡过程增殖过程等调节,在机体免疫应答的调节也有NF-KB的参与。经过研究证实NF-KB家族中有p50和p52、RelA(p65)、c-Rel、RelB等5个重要的组成成员

#### 3.1 核转录因子 kappaB 的激活

#### 3.2 核转录因子 kappaB 的功能

(下转第32页)

(上接第 30 页)

NF- $\kappa$ B 在受到细胞外多种因素的刺激时可以发生激活,例如病毒、细菌胞壁成分脂多糖、细胞因子、放射线、各种氧化剂等。核转录因子在机体中被激活后与 I $\kappa$ B 发生解离,经过各级信号的传递,最后进入细胞核中后与靶基因的  $\kappa$ B 序列发生特异性的结合,使机体内的多种蛋白因子如细胞因子、粘附分子、生长因子、趋化因子等表达增强,从而调节体内的免疫、过程,也可以参与调节细胞周期调控、某些疾病过程的发生、对细菌病毒的炎症反应等多种生理或者病理过程。

#### 4 NF- $\kappa$ B 通路与 EC 的联系

Seo 等人<sup>[6]</sup>揭示,通过 NF- $\kappa$ B 信号传导介导乳腺癌细胞的迁移和侵袭。已经确定相关炎症因子参与 NF- $\kappa$ B 信号传导并诱导细胞因子的分泌,因此在诱导肿瘤进展的适应性微环境的形成中发挥重要作用。另有研究表明<sup>[7-9]</sup>,在 EC 的迁移和侵袭过程中,均涉及 NF- $\kappa$ B 信号的激活;而 NF- $\kappa$ B 信号通路在 EC 中的过度活化又促进了 EC 细胞增殖、血管生成,抑制了细胞的凋亡。由此可见,在促进许多恶性肿瘤的转移过程中,炎症因子与 NF- $\kappa$ B 通路的激活有密切相关,但在 EC 方面的研究较少。有实验结果显示,NF- $\kappa$ B 主要表达于上皮细胞,定位于细胞浆,NF- $\kappa$ B 在 EC 组织阳性表达率明显高于癌旁上皮组织;NF- $\kappa$ B 与 EC 患者性别及饮酒有关,与年龄、性别、吸烟、肿瘤位置、分化程度均无关联;NF- $\kappa$ B 在 EC 中的过度活化又促进了 EC 细胞增殖、血管生成以及抑制了 EC 细胞的凋亡,所以我们推测肿瘤的变化过程可能通过上调 NF- $\kappa$ B 的表达诱导下游信号通路,导致癌细胞的增殖及血管生成,促进了 EC 的转移。

因此可以说明,EC 的发展与 NF- $\kappa$ B 密切相关,其机制可能是通过上 NF- $\kappa$ B 通路的表达,从而导致 EC 细胞的增殖及血管生成,促进了 EC 的转移,因此 NF- $\kappa$ B 信号通路可能是 EC 发展过程中的一个重要机制。通过深入研究已经确定了 NF- $\kappa$ B 通路发挥作用的基本机制,观察其通路不同的细胞系统有不一样的工作方式,抑制

NF- $\kappa$ B 信号转导通路调节细胞的转化和增殖,下调相关基因的表达,抑制炎症细胞生长,抑制肿瘤细胞的侵袭和血管生成,调节多种与肿瘤侵袭相关的基因和细胞因子,就能够抑制细胞凋亡。这在 EC 在肿瘤的转移中起重要作用。

参考文献:

[1]赵占伟.消化系肿瘤早期危险因素的综合分析[D].西安:第四军医大学,2017.

[2]王程浩,韩泳涛.2020 年中国临床肿瘤学会《食管癌诊疗指南》解读[J].肿瘤预防与治疗,2020,04:285-290.

[3]李子豪,李月,王瑞民,等.食管癌术前新辅助放疗的研究进展-李子豪[J].中国老年学杂志,2018,38(2):510-511.

[4]刘大胜.新辅助同步放化疗联合食管癌切除术治疗胸上段食管癌的效果分析刘大胜[J].中国民康医学,2020,32(7):62-63.

[5]Fichter C D, Timme S, Braun J A, et al. EGFR, HER2 and HERS dimerization patterns guide targeted inhibition in two histotypes of esophageal cancer[J]. International Journal of Cancer, 2014, 135(7):1517-1530.

[6] Seo J, Tsakem EL, Breitman M, et al. Identification of arrestin-3-specific residues necessary for JNK3 kinase activation[J]. Biol Chem. 2011, 286:27894-27901.

[7] Wang Y, Tang Y, Teng L, et al. Association of beta-arrestin and TRAF6 negatively regulates toll-like receptor-interleukin 1 receptor signaling[J]. Nat Immunol. 2006, 7:139-147.

[8] Li Y, Luan C. PLCE1 Promotes the Invasion and Migration of Esophageal Cancer Cells by Up-Regulating the PKC $\alpha$ /NF- $\kappa$ B Pathway[J]. Yonsei Med. 2018, 59(10):1159-1165.

[9] Mei LL, Wang WJ, Qiu YT, et al. miR-145-Sp Suppresses Tumor Cell Migration, Invasion and Epithelial to Mesenchymal Transition by Regulating the Sp1/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway in Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. Int J Mol Sci. 2017, 18(9):1833.