

- 12 Azzam EI, de Toledo SM, Gooding T, et al. Intercellular communication is involved in the bystander regulation of gene expression in human cells exposed to very low fluencies of alpha particles. *Radiat Res*, 1998, 150 (5): 497-504.
- 13 孙慧, 黄越承, 周平坤, 等. HIV-1 Tat 蛋白对细胞周期相关基因表达及辐射细胞周期阻滞的影响. *军事医学科学院院刊*, 2006, 30(2): 101.
- 14 Ponnaiya B, Jenkins-Baker C, Randers-Pherson G, et al. Quantifying a bystander response following microbeam irradiation using single-suppl-cell RT-PCR analysis. *Exp Hematol*, 2007, 35(4): 64-68.
- 15 Nagar S, Smith LE, Morgan WF, et al. Characterization of a novel epigenetic effect of ionizing radiation: the death inducing effect. *Cancer Res*, 2003, 63(2): 324-328.
- 16 Mothersill C, Seymour RJ, Seymour CB, et al. Increased radiosensitivity in cells of two human cell lines treated with bystander medium from irradiated repair-deficient cells. *Radiat Res*, 2006, 165(1): 26-34.
- 17 King TJ, Lampe PD. Mice deficient for the gap junction protein Connexin32 exhibit increased radiation-induced tumorigenesis associated with elevated mitogen-activated protein kinase (p44/Erk1, p42/Erk2) activation. *Carcinogenesis*, 2004, 25(5): 669-680.
- 18 龙贤辉, 徐勤枝, 周平坤, 等. 5 cGy γ 射线照射正常人淋巴瘤母细胞基因表达转录谱的变化. *辐射防护*, 2006, 26 (2): 78-83.
- 19 Chaudhry M. Bystander effect: Biological endpoints and microarray analysis. *Mutat Res*, 2006, 597(1-2): 98-112.

(收稿日期: 2007-05-28)

红细胞生成素及其受体与肿瘤组织乏氧的关系及对治疗的影响

郭阳

【摘要】 红细胞生成素及其受体的表达与组织乏氧关系密切。在各种实体肿瘤组织内, 有大量的红细胞生成素及其受体的表达, 其表达与肿瘤细胞对放射治疗和化学药物治疗抗性有关, 并增加肿瘤的局部侵袭能力和转移能力, 临床上, 实体肿瘤患者中约有一半在肿瘤的发展和治疗过程中会出现各种程度的贫血, 在贫血的肿瘤患者中使用红细胞生成素的问题还有待进一步研究。

【关键词】 红细胞生成素; 受体, 红细胞生成素; 细胞低氧

【中图分类号】 Q513.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)05-0306-04

Erythropoietin and erythropoietin receptor: relationship to tumor hypoxia and treatment

GUO Yang

(Department of Radiotherapy, Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China)

【Abstract】 The expression of erythropoietin and its receptor is very close related with the hypoxia status in tumor tissues. There are plenty of erythropoietin and erythropoietin receptor in the solid tumors. They are correlative with the resistance to the radiotherapy and chemotherapy. They also promote the invasive and migration. In clinical, there are more than an half of patients with tumor suffering from various extent of anaemia during the process of developing and treating the tumors. It is need to further investigate the use of erythropoietin in tumor patients.

【Key words】 Erythropoietin; Receptor, erythropoietin; Cell hypoxia

乏氧是影响实体肿瘤治疗效果的一个因素, 可引起乏氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 的堆积, 从而使其下游一系列转录因子的活化。红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 是调控其下游基因产物之一。随着对 EPO 及其受体 (erythropoietin

receptor, EPOR) 的深入研究, 对其在肿瘤治疗中的作用, 特别是在放射治疗的抵抗性方面的作用逐步被认识。

1 EPO

EPO 是一种糖蛋白类细胞生长刺激因子, 生理状况下由肾脏产生。研究表明, EPO 不但可以

刺激红细胞生长,还可以促进其他细胞生长分裂、调节炎性细胞及免疫反应、刺激血管内皮细胞分裂等。对体外培养的肿瘤细胞和从肿瘤患者体内获得的标本分析表明,在许多肿瘤组织中有EPO的高表达。Mohyeldin等^[1]发现头颈部肿瘤的体外培养细胞系和从患者体内获得的标本均有EPO的表达。Arcasoy等^[2]通过对21例头颈部肿瘤患者的标本进行连续切片的研究表明,90%的患者标本中有EPO表达;对前列腺癌的研究表明,体外培养的LNCaP和PC-3细胞系均有EPO的表达;而对患者肿瘤标本的研究表明,所有的前列腺肿瘤标本都有EPO的表达^[3],在26例乳腺癌标本中60%有EPO的表达^[4]。Acs等^[5]对184例侵袭性乳腺癌患者、158例原位乳腺癌患者标本的免疫组化研究表明,随着恶性程度和侵袭范围的升高,EPO表达的强度也升高,且主要分布于坏死区域的周围。对107例子官内膜癌患者的研究表明,95.3%的标本有EPO表达^[6]。对宫颈癌患者的分析也表明,EPO表达多位于乏氧区^[7]。Batra等^[8]则对髓母细胞瘤、横纹肌肉瘤、Wilms瘤等儿童易患肿瘤的研究表明,EPO在其中的表达呈乏氧诱导性。其他研究也表明^[9-12],EPO在非小细胞肺癌、卵巢癌、黑色素细胞瘤等肿瘤中也有表达,且与乏氧与HIF α 关系密切,Rosler等^[13]研究发现,EPO基因3'端增强子的CpG去甲基化是HIF α 诱导EPO产生的必要因素。而EPO的产生与雌激素、孕激素等无关。EPO通过上调肿瘤细胞的bcl-2和bcl-X_L表达以及作用于酪氨酸蛋白激酶2(janus kinase 2, JAK2)路径,起到抗凋亡作用;还可以通过上调细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)/有丝分裂路径,促进肿瘤细胞的有丝分裂和血管增殖,引起肿瘤的局部侵袭和转移^[6,7,14]。鉴于EPO的上述作用,建议将EPO作为一个单独的预后指标^[15]。

2 EPOR

EPOR是细胞因子超家族成员之一,通过与其特异性配体EPO结合,使EPOR酪氨酸磷酸化而活化,进而引起核因子- κ B的活化,使转录增加,起到抗凋亡和促进增殖与转移的作用。EPOR酪氨酸磷酸化还与肿瘤细胞放射抗性有关。在肿瘤患者的标本中,EPOR的表达范围和模式与EPO

有所不同:

(1)在表达范围方面,Arcasoy等^[2]报道的21例头颈部肿瘤患者中94%EPOR阳性,稍高于EPO表达;还报道在26例乳腺癌患者标本中60%有EPO表达,而EPOR的表达则达到90%^[4]。Dagnon等^[9]报道,在非小细胞肺癌中EPOR 100%表达,在宫颈癌、前列腺癌、子宫内膜癌、黑色素细胞瘤中,检测到的EPOR的阳性率也高于EPO的阳性率^[2,10-12]。这表明EPOR的表达较EPO表达更广泛、更常见和更持久。

(2)在表达模式方面,EPOR除在肿瘤细胞表达外,还在肿瘤的间质细胞,特别是肿瘤内的血管内皮细胞表达。

(3)EPOR与肿瘤组织乏氧关系远不如EPO密切,Hoogsteen等^[13]分析了85例头颈部肿瘤患者组织乏氧状况、肿瘤分期、淋巴结受累状况与EPOR的关系,表明尽管EPOR阳性率很高,但与乏氧状况、肿瘤分期、淋巴结受累状况均无明显的相关关系。Winter等^[11]也发现,尽管EPOR表达比EPO高,但与乏氧和患者生存期之间没有相关关系,提示EPOR表达具有自主性。

3 自分泌和旁分泌作用

众多的研究表明^[1-4],在各种肿瘤患者中,EPO和EPOR之间存在高度的共表达性,即在同一个肿瘤组织,甚至同一肿瘤细胞中,往往既有EPO的表达,又有EPOR的表达,两者的共表达超过90%。多数研究认为,在肿瘤组织中存在EPO和EPOR自分泌和旁分泌环^[10],肿瘤细胞可以通过这种作用环抗放疗和化学药物治疗,减低肿瘤的凋亡,增加肿瘤的局部侵袭和转移^[1,7]。当然,也有研究表明,在同一肿瘤组织标本中,EPO和EPOR分布是不一致的^[14,15],这表明在这个自分泌和旁分泌作用环中,起主要作用的是EPO,它受到乏氧的影响而大量产生,而广泛和持续表达的EPOR则是产生自分泌和旁分泌作用的基础,是肿瘤产生放射抗性的原因之一。但目前有关EPO和EPOR间的相互作用关系的研究还不够深入,还需要进一步研究。

4 临床使用EPO的问题

尽管病理标本研究表明,在肿瘤组织中EPO

和 EPOR 的表达水平很高,但在临床实践中却发现,约有一半实体肿瘤患者在肿瘤的发展和治疗过程中会出现各种程度的贫血,并且有证据表明贫血是实体肿瘤患者预后不良的一个指标,因此众多研究者运用各种方法来纠正肿瘤患者的贫血。外源性 EPO 的使用是临床治疗贫血的一个主要手段,结果表明,使用 EPO 可以改善肿瘤患者的贫血症状,但在提高肿瘤的局部控制率和提高患者生存期和生存质量方面还有一些争议。Littlewood 等^[16]报道,运用 EPO 治疗实体肿瘤患者贫血结果表明, EPO 对治疗肿瘤患者贫血有效,并可以提高患者的生存期和生存质量。但 Hanke 等^[17]发现,运用 EPO 辅助治疗接受头颈部肿瘤放射治疗的患者,虽然可以有效地提高血红蛋白含量,但却不能提高肿瘤放疗后的局部控制率,也不能有效地提高患者的生存期和生存质量。对于这种不能有效提高局部控制率和提高生存期和生存质量的现象, Yasuda 等^[18]认为这是由于肿瘤细胞内有大量的 EPOR,运用外源性 EPO 反而使得肿瘤的恶性程度增高的。因此,运用 EPO 时需要全面衡量利弊。

参 考 文 献

- Mohyeldin A, Lu H, Dalgard C, et al. Erythropoietin signaling promotes vascularity of human head and neck squamous cell carcinoma. *Neoplasia*, 2005, 7(5): 537-543.
- Arcaosy MO, Amin K, Chou SC, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in head and neck cancer: relationship to tumor hypoxia. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(1): 20-27.
- Arcaosy MO, Amin K, Vollmer RT, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human prostate cancer. *Mod Pathol*, 2005, 18(3): 421-430.
- Arcaosy MO, Amin K, Karayal AF, et al: Functional significance of erythropoietin receptor expression in breast cancer. *Lab Invest*, 2002, 82(7): 911-918.
- Acs G, Zhang PJ, Rebbeck TR, et al. Immunohistochemical expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in breast carcinoma. *Cancer*, 2002, 95(5): 969-981.
- Acs G, Xu X, Chu C, et al. Prognostic significance of erythropoietin expression in human endometrial carcinoma. *Cancer*, 2004, 100(11): 2376-2386.
- Acs C, Zhang PJ, McGrath CM, et al. Hypoxia-inducible erythropoietin signaling in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its potential role in cervical carcinogenesis and tumor progression. *Am J Pathol*, 2003, 162(6): 1789-1806.
- Batra S, Perelman N, Luck LR, et al. Pediatric tumor cells express erythropoietin and a functional erythropoietin receptor that promotes angiogenesis and tumor cell survival. *Lab Invest*, 2003, 83 (10): 1477-1487.
- Dagnon K, Pacary E, Commo F, et al: Expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in non-small cell lung carcinomas. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(3): 993-999.
- Kumar SM, Acs G, Fang D, et al. Functional erythropoietin autocrine loop in melanoma. *Am J Pathol*, 2005, 166(3): 823-830.
- Winter SC, Shah KA, Campo L, et al. Relation of erythropoietin and erythropoietin receptor expression to hypoxia and anemia in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(21): 7614-7620.
- Hale SA, Wong C, Lounsbury KM. Erythropoietin disrupts hypoxia-inducible factor signaling in ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol*, 2006, 100(1): 14-19
- Rosler J, Stolze I, Frede S, et al. Hypoxia-induced erythropoietin expression in human neuroblastoma requires a methylation free HIF1-binding site. *J Cell Biochem*, 2004, 93(1): 153-161
- Lester RD, Jo M, Campana WM, et al. Erythropoietin promotes MCF-7 breast cancer cell migration by an ERK/mitogen-activated protein kinase-dependent pathway and is primarily responsible for the increase in migration observed in hypoxia. *J Biol Chem*, 2005, 280 (47): 39273-39277.
- Hoogsteen IJ, Peeters WJ, Marres HA, et al. Erythropoietin receptor is not a surrogate marker for tumor hypoxia and does not correlate with survival in head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol*, 2005, 76(2): 213-218.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameter and quality of life in patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 1204-1214
- Hanke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patient with anemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, 362: 1255-1260.
- Yasuda Y, Furida Y, Matsuo T, et al. Erythropoietin regulates tumor growth of human malignancies. *Carcinogenesis*, 2003, 24: 1021-1029.

(收稿日期: 2007-03-19)