

## 肝再生磷酸酶-3在胃癌中的研究进展

熊建波, 李道江, 揭志刚, 陈和平, 李正荣

熊建波, 李道江, 揭志刚, 李正荣, 南昌大学第一附属医院  
胃肠外科 江西省南昌市 330006

陈和平, 南昌大学江西医学院药学院基础药理重点实验室  
江西省南昌市 330006

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160304, 81360362  
江西省教育厅科学技术研究基金资助项目, No. CJJ13126  
江西省青年科学家培养计划基金资助项目,  
No. 20133BCB23028  
南昌大学研究生创新专项资金资助项目, No. cx2015189

作者贡献分布: 本文综述由熊建波与李道江完成; 李正荣、揭  
志刚及陈和平审核。

通讯作者: 李正荣, 副教授, 330006, 江西省南昌市永外正街  
17号, 南昌大学第一附属医院胃肠外科. lzh13@foxmail.com  
电话: 0791-88692522

收稿日期: 2015-10-23  
修回日期: 2015-11-15  
接受日期: 2015-11-30  
在线出版日期: 2016-01-08

### Role of phosphatase of regenerating liver 3 in gastric carcinoma

Jian-Bo Xiong, Dao-Jiang Li, Zhi-Gang Jie,  
He-Ping Chen, Zheng-Rong Li

Jian-Bo Xiong, Dao-Jiang Li, Zhi-Gang Jie, Zheng-  
Rong Li, Department of Gastrointestinal Surgery, the  
First Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006,  
Jiangxi Province, China

He-Ping Chen, Key Laboratory of Basic Pharmacology,  
School of Pharmaceutical Sciences, Nanchang University,  
Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of  
China, Nos. 81160304 and 81360362; the Education  
Department of Jiangxi Province Science and Technology  
Research Projects, No. CJJ13126; the Training Program for  
Young Scientists of Jiangxi Province, No. 20133BCB23028;

the Graduate Student Innovation Special Fund Project of  
Nanchang University, No. cx2015189

Correspondence to: Zheng-Rong Li, Associate  
Professor, Department of Gastrointestinal Surgery, the  
First Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng  
Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province,  
China. lzh13@foxmail.com

Received: 2015-10-23  
Revised: 2015-11-15  
Accepted: 2015-11-30  
Published online: 2016-01-08

### Abstract

Gastric carcinoma is one of the most common malignancies worldwide and remains the third leading cause of cancer death in both sexes worldwide. Phosphatase of regenerating liver 3 (PRL-3) is a tyrosine phosphatase that has been reported to be overexpressed in gastric tissues and play an important role in lymphatic metastasis and peritoneal metastasis of gastric carcinoma. It has also been reported that PRL-3 has a negative relationship with the prognosis of gastric carcinoma patients. More and more researchers have focused on the regulatory mechanism of PRL-3 in gastric carcinoma, aiming to elucidate the possible pathway and influencing factors. However, the exact mechanism of PRL-3 in promoting lymphatic metastasis, peritoneal metastasis and recurrence of gastric cancer is unknown. This paper will review the role of PRL-3 in gastric carcinoma with regard to its structure, function and possible mechanism in gastric carcinoma development.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

### 背景资料

胃癌是世界范围内的常见肿瘤之一, 严重威胁人类健康。肝再生磷酸酶-3(phosphatase of regenerating liver 3, PRL-3)在胃癌发生、发展中起着重要作用, 深入探究PRL-3促进胃癌侵袭、转移的具体机制, 为进一步实现胃癌分子靶向治疗提供理论依据。

### 同行评议者

李云龙, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院普通外科

## ■ 研发前沿

PRL-3与胃癌进展、淋巴转移、腹膜转移之间的关系, 一直以来都是研究热点. 深入阐明胃癌侵袭、转移中的信号通路及其作用机制是当今研究重点, 亟待阐明其具体作用机制, 为进一步研发针对PRL-3的分子靶向药物提供依据.

**Key Words:** Phosphatase of regenerating liver 3; Gastric carcinoma; Lymphatic metastasis; Peritoneal metastasis; Recurrence

Xiong JB, Li DJ, Jie ZG, Chen HP, Li ZR. Role of phosphatase of regenerating liver 3 in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(1): 59-66 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/59.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i1.59>

## 摘要

胃癌是世界范围内常见肿瘤之一, 因胃癌死亡的患者数占据肿瘤相关死因的第3位. 肝再生磷酸酶-3(phosphatase of regenerating liver 3, PRL-3)作为一个新近发现的蛋白酪氨酸磷酸酶, 近年来研究发现其在胃癌组织中高表达, 在胃癌淋巴转移、腹膜转移等发挥重要作用, 与胃癌患者预后负相关. 其后, 越来越多的研究关注其在胃癌发生、发展中的调控机制, 以期阐明PRL-3在胃癌发生、发展中的具体调节通路及影响因素. 尽管随着研究的不断深入, 对于PRL-3在胃癌中的作用机制得到一部分阐释, 但对于PRL-3在促进胃癌淋巴转移、腹膜转移等恶性进展及复发的机制仍然不是很清楚, 本文即对近年来PRL-3的相关研究进展作一综述.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 肝再生磷酸酶-3; 胃癌; 淋巴转移; 腹膜转移; 复发

**核心提示:** 肝再生磷酸酶-3(phosphatase of regenerating liver 3)是新近发现的一种蛋白酪氨酸磷酸酶, 研究发现其与胃癌发生、发展, 特别是胃癌淋巴转移、腹膜转移相关, 但对于其促进胃癌恶性进展的具体机制仍然值得进一步探讨.

熊建波, 李道江, 揭志刚, 陈和平, 李正荣. 肝再生磷酸酶-3在胃癌中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(1): 59-66 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/59.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i1.59>

## 0 引言

肝再生磷酸酶-3(phosphatase of regenerating liver 3, PRL-3)属于蛋白质酪氨酸磷酸酶家族(protein tyrosine phosphatase, PTP)的成员之一, 自1998年首次由Zeng等<sup>[1]</sup>鉴定出其为PRL-1同

源的蛋白酪氨酸磷酸酶以来, 近年来研究发现其在肿瘤发生、侵袭、转移、血管生成等方面起着重要作用, PRL-3在促进胃癌淋巴转移、腹膜转移及术后复发扮演着重要角色, 深入研究PRL-3的作用机制, 有利于开发出针对PRL-3及其相关通路的诊断及治疗措施, 为实现胃癌分子靶向治疗提供帮助.

## 1 PRL-3蛋白结构

酪氨酸可逆磷酸化受到蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTKs)和PTPs的双重调控<sup>[2]</sup>. PTP主要负责蛋白的去磷酸化, PTP家族共有107种基因, 在细胞增殖、黏附、转移、分化和凋亡方面起着重要作用<sup>[3-5]</sup>. 酪氨酸磷酸化和去磷酸化这一平衡被打破将会导致包括肿瘤在内的一系列疾病<sup>[5,6]</sup>.

PRL-3属于PTP家族中的一员, 该家族包括3个成员PRL-1、PRL-2和PRL-3, 均具有1个具有磷酸酶活性的C(X)5R活性区, 该区域能使蛋白去磷酸化; C末端均具有CAAX序列, 可以在异戊二烯转移酶作用下加入3个或4个异戊二烯基团, 从而使蛋白质带有疏水性支链, 有利于蛋白质分子的膜定位<sup>[7,8]</sup>. 该家族中三个成员的蛋白质分子量大约为20 kDa, 他们在氨基酸序列上有75%的同源区, 在功能上有相似性<sup>[1]</sup>. PRL-1和PRL-2在大多数组织中均有表达, PRL-3则主要在心肌和骨骼肌中表达<sup>[9,10]</sup>. PRL-3基因位于染色体8q24.3<sup>[9]</sup>. 人PRL-3蛋白由170个氨基酸构成, 以单体形式存在, 二级结构是由一组5个β片层和6个α螺旋层面组成, 其活性位点位于保守的103-110含有HCXXGXXR标记的残基序列区, 其中C104S为其酶活性亲核区, Arg110区与C104S区具有协同作用<sup>[11,12]</sup>. 有研究<sup>[13]</sup>显示Ser/Thr残基缺失会导致其磷酸酶活性缺失. PRL-3通过其C端异戊烯化, 当其异戊烯化时连接在细胞膜上, 非异戊烯化时定位在细胞核中, 这一特征提示其在细胞信号转到中起重要作用<sup>[10,14,15]</sup>.

## 2 PRL-3在正常组织中的表达及其功能

PRL-3主要在胎儿发育的早期表达, 在成熟组织中, 他主要出现在心肌和骨骼肌中<sup>[2,16]</sup>. PRL-3在正常组织中的具体功能、作用机制、作用底物仍然未知<sup>[10]</sup>, 目前所知仅为其与血管紧张素-II

通路的功能有关, 他能阻碍酪氨酸p130cas位点磷酸化和抵抗血管紧张素-II而阻碍细胞内钙流动<sup>[9]</sup>.

### 3 PRL-3在肿瘤组织中的表达及其功能

2001年Saha等<sup>[17]</sup>利用基因表达系列分析(serial analysis of gene expression, SAGE)技术比较不同基因在结直肠癌中表达水平的不同, 发现PRL-3是18例结直肠癌肝转移标本中唯一持续高表达的基因, 但其在正常结直肠组织中表达量几乎测不到, 第1次将PRL-3基因与肿瘤联系在一起. 其后, Zeng等<sup>[18]</sup>通过对中国仓鼠卵巢细胞中强制表达PRL-3后可以提高细胞侵袭、运动能力. Polato等<sup>[19]</sup>通过对84例卵巢癌标本中PRL-3表达水平发现, PRL-3表达水平与卵巢癌进展相关, PRL-3在卵巢癌III期标本中表达水平显著高于I期标本, 当使用特异性siRNA沉默PRL-3后, 卵巢癌细胞的生长能力明显减慢, 揭示出PRL-3在卵巢癌进展中的重要作用. 此后, PRL-3相继被发现于胃癌<sup>[20]</sup>、黑色素瘤<sup>[21]</sup>、乳腺癌<sup>[22]</sup>、子宫内膜癌<sup>[23]</sup>等肿瘤中高表达, 并且与肿瘤进展相关.

肿瘤侵袭与转移首先要从原发肿瘤组织上脱离下来, 侵入血管、淋巴管, 逃离免疫系统的监视, 渗入到远处器官, 最终在新的环境下定植下来并形成新的瘤结节<sup>[24]</sup>. Ming等<sup>[25]</sup>研究发现PRL-3能促进细胞增殖, 促进VEGF和VEGF-C表达, 导致肿瘤血管生成和远处转移. 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤侵袭、转移的重要机制<sup>[26]</sup>. 有研究<sup>[27]</sup>显示, 在结直肠肿瘤中, PRL-3可以通过抑制PTEN的表达从而调控Akt信号通路, 导致上皮标志物E-cadherin、 $\gamma$ -catenin、整合素 $\beta 3$ 表达下调, 间质标志物vimentin、fibronectin、Snail表达上调, 引起肿瘤侵袭、转移. 亦有研究<sup>[28]</sup>发现PRL-3可以抑制CDH22的表达导致肿瘤转移. 总之, PRL-3在肿瘤增殖、侵袭、转移等方面发挥着重要作用.

### 4 PRL-3与胃癌的关系

2004年, Miskad等<sup>[20]</sup>通过RT-PCR及Western blot等方法研究了94例胃癌组织标本和54例相关转移淋巴结, 发现PRL-3在伴有淋巴结转

移的胃癌组织中表达(81.5%)较无淋巴转移的胃癌组织(50%)中更高, 并且发现PRL-3与淋巴管期间内侵袭、淋巴结转移的程度有关, 证实PRL-3与胃癌侵袭、转移的程度是相关的. Miskad的研究首次将PRL-3基因与胃癌联系在一起. 此后, 越来越多的研究揭示出PRL-3在促进胃癌发生、发展机制中的作用.

4.1 PRL-3与胃癌细胞增殖与分化 Cai等<sup>[29-31]</sup>、Wang等<sup>[32,33]</sup>发现PRL-3在直径>40 mm和进展期胃癌中高达, 且PRL-3高表达的患者5年生成率更低, 通过裸鼠成瘤实验发现, microRNA特异性沉默PRL-3后胃癌SGC7901细胞增殖能力及肿瘤生长速度下降.

#### 4.2 PRL-3与胃癌细胞侵袭与转移

4.2.1 PRL-3与胃癌淋巴转移的关系: 淋巴转移是胃癌的主要侵袭、转移方式, 与胃癌患者预后直接相关. Miskad等<sup>[20]</sup>于2004年首次通过RT-PCR及Western blot等方法在胃癌切除组织中证实PRL-3与胃癌淋巴转移有关, 此后, Miskad教授的团队在2007年通过设计核酸探针原位杂交的方法进一步研究了94株为腺癌细胞和相配对的54株转移淋巴结, 发现PRL-3在淋巴转移组织中表达率(74.1%)高于原发肿瘤组织(36.2%), 并且PRL-3表达程度与胃癌的肿瘤大小、淋巴侵袭程度、静脉血管浸润以及肿瘤分期有关, 揭示出PRL-3在促进胃癌淋巴转移中的重要作用<sup>[34]</sup>. 徐晓凤等<sup>[35]</sup>通过免疫组织化学和荧光定量PCR分析胃癌、转移癌及相应癌旁组织中PRL-3在蛋白及转录水平的表达情况, 发现PRL-3在胃转移癌中的表达高于原发灶及相应正常癌旁组织中的表达( $P<0.05$ ), 在胃癌组织中PRL-3的表达与癌组织的浸润程度密切相关( $P<0.05$ ), 其表达与癌组织分化程度差异无显著性, 揭示出PRL-3在胃癌转移、浸润中可能发挥着重要作用. Wang等<sup>[36]</sup>亦发现PRL-3高表达可以促进胃癌淋巴转移, PRL-3高表达患者预后较中低表达患者预后显著下降, PRL-3敲除后, 胃癌SGC7901细胞侵袭、转移能力明显下降, 细胞增殖能力亦降低, 体外裸鼠成瘤实验亦显示肿瘤生长能力受限. Dai等<sup>[37]</sup>通过免疫组织化学使用单克隆抗体发现胃癌组织中, PRL-3的表达与肿瘤大小、浸润深度、血管/淋巴管浸润、淋巴结转移、TNM分期及肿瘤复发相关, 即使是对于已经行胃癌根治

### ■ 相关报道

针对PRL-3的microRNA研究较多, 许多学者期望构建特异性microRNA沉默PRL-3, 从而阻断胃癌进展、转移、复发.



### ■ 创新盘点

近年来, 针对PRL-3在胃癌方面的研究报道较多, 主要集中在PRL-3与胃癌进展、侵袭、转移之间的关系分析, 以及PRL-3在促进胃癌转移、复发中的作用机制, 文章较多、较杂, 本文即对相关研究做一梳理。

术的患者, PRL-3高表达患者(特别是III期患者)其总生存率、无病生存时间明显比阴性患者或者低表达患者短, PRL-3是胃癌(包括对组织学检查淋巴结阴性患者)的独立预后因素。Pryczynicz等<sup>[38]</sup>通过对71例患者临床病理分析, 使用PRL-3单克隆抗体进行免疫组织化学分析, PRL-3高表达与Kubo分型相关, 在分化差的腺癌和扩散型胃癌中PRL-3蛋白表达率更高, PRL-3的表达与局部淋巴结转移正相关, 并与患者预后相关, 但与患者5年生存率似乎无关。

PRL-3亦可能与其他基因或者蛋白协同作用, 促进胃癌淋巴转移。刘磊等<sup>[39]</sup>使用免疫组织化学的方法分析了53例胃癌组织和30例胃正常组织中PRL-3和E-cadherin的表达, 发现PRL-3与E-cadherin均与胃癌淋巴转移有关, 两者均是影响患者生存期的独立预后因素, PRL-3与E-cadherin在胃癌淋巴转移中有可能存在协同关系。刘振江等<sup>[40]</sup>通过免疫组织化学方法对20例胃炎及84例胃癌(胃癌I期28例、II期32例、III、IV期24例)组织中的FAK和PRL-3进行检测, 发现PRL-3和FAK在胃炎组, 胃癌I期, 胃癌II期和胃癌III、IV期中的组织学评分呈逐级递增关系, 且PRL-3、FAK表达强度与病理分型无关, 而与淋巴结转移与否有关, 揭示出PRL-3和FAK均能促进胃癌淋巴转移。孙振华等<sup>[41]</sup>研究则发现PRL-3及Bmi-1 mRNA同时在胃癌组织中高表达, 两者均与胃癌的侵袭和发展相关, PRL-3与Bmi-1的联合检测结果可作为早期诊断胃癌、评估胃癌发展、了解胃癌转移及预后的分子水平参考指标, 为胃癌的诊断及预后评估提供帮助。

以上试验均说明PRL-3在胃癌淋巴结转移中发挥着重要作用, PRL-3表达水平可能作为胃癌患者诊断、治疗及预后评估的重要指标。

**4.2.2 PRL-3与胃癌腹膜转移的关系:** 腹膜转移是胃癌的终末形式, 是进展期胃癌及胃癌根治术后复发的主要形式, 一旦出现腹膜转移, 患者5年生存率仅为0%-7%<sup>[42,43]</sup>。PRL-3在胃癌腹膜转移过程中扮演着重要角色。Li等<sup>[44]</sup>使用PRL-3单克隆抗体通过免疫组织化学的方法分析了639例胃癌患者(包括89例胃癌腹膜转移患者), PRL-3表达率在有腹膜转移的胃癌患者(80.9%)中显著高于无腹膜转移的胃癌

患者(70.4%), PRL-3表达与胃癌肿瘤分期、肿瘤进展(包括淋巴管浸润、淋巴转移程度、腹膜转移)相关, PRL-3高表达与胃癌患者预后负相关。其后, 通过设计特异性microRNA沉默PRL-3能够显著抑制胃癌SGC7901细胞株在体外的侵袭、转移能力, 将SGC7901, pCMV-PRL3 miRNA-neg-A1和pCMV-PRL3 miRNA-1249-A2细胞株经腹腔内注入裸鼠体内, 21 d后宰杀裸鼠发现microRNA沉默后的细胞株注入裸鼠体内后, 其肿瘤大小及数量明显少于PRL-3高表达的裸鼠<sup>[45]</sup>。揭示出PRL-3在促进胃癌腹膜转移中的重要作用, 并且其高表达与胃癌患者预后差具有显著关系。

**4.3 PRL-3与胃癌细胞转移的信号通路** 自明确PRL-3在促进肿瘤发生、发展中的地位以来, 明确PRL-3影响肿瘤进展的相关信号通路就成为众多研究者探寻的方向。细胞外信号调控激酶ERK1/2是促分裂原活化蛋白激酶MAPK家族的一员, 其在细胞迁移、侵袭和增殖等过程中起着重要作用<sup>[46]</sup>, 同时亦有研究显示ERK1/2能够上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)参与肿瘤细胞侵袭转移中<sup>[47]</sup>。Cao等<sup>[48]</sup>通过RNAi沉默技术发现下调PRL-3的表达能够抑制ERK1/2表达, 并下调MMP-7, 从而抑制胃癌SGC7901细胞的侵袭、转移, 该研究显示PRL-3可能通过ERK1/2通路影响胃癌侵袭、转移。PRL-3可以通过调控端粒相关蛋白RAP1的胞质定位, 激活核因子- $\kappa$ B通路导致胃癌细胞侵袭、转移<sup>[49]</sup>。Pryczynicz等<sup>[50]</sup>使用免疫组织化学的方法分析了71例胃癌标本中PRL-3与E-cadherin的关系, 结果显示PRL-3和E-cadherin均和胃癌淋巴转移有关, 但两者之间的具体关系需要进一步探究。Ooki等<sup>[51]</sup>使用q-PCR及荧光原位杂交方法对77例胃癌患者组织学检查, 发现PRL-3基因组扩增与其蛋白表达水平高度一致, 并且在20%的原发肿瘤组织中(包括所有的III/IV期患者)能检测到PRL-3基因组扩增, 但在所有的PRL-3表达阴性患者组织中不能检测到PRL-3基因组扩增, 此外, 亦发现PRL-3基因组扩增与淋巴结转移相关, 并且导致胃癌进展及患者预后差, 从PRL-3基因组扩增的角度探讨影响胃癌转移的机制。Li等<sup>[52]</sup>通过筛选影响PRL-3的相关microRNA, 发现miR495和miR551a能够抑制PRL-3表达从而抑制胃癌细胞侵袭, 欲从影响

PRL-3的上游通路角度探究PRL-3靶向治疗的方法. 基因启动子区CpG岛甲基化可以抑制基因下游的转录过程, Li等<sup>[53]</sup>在其后的研究中发现DNA甲基化影响miR495从而影响胃癌侵袭转移, 进一步从基因启动子区甲基化角度明确影响PRL-3表达的上游通路. 虽然调控PRL-3表达的上游机制及PRL-3对胃癌侵袭、转移的下游机制存在很多, 但其确切机制仍待进一步明确.

4.4 PRL-3为靶点的相关药物研究 microRNA在胃癌侵袭、转移、血管生成等方面发挥着重要作用<sup>[54]</sup>, microRNA可以特异性干扰PRL-3的表达. Matsukawa等<sup>[55]</sup>通过构建siRNA干扰 SH101-P4细胞株中PRL-3的表达, 在体外试验中观察到PRL-3表达下调能够明显抑制胃癌SH101-P4细胞的侵袭和生长速度, 在动物实验中, siRNA干扰PRL-3后, 其原发肿瘤体积明显较对照组变小, 且其肝转移能力被明显抑制. 蒋蒙蒙等<sup>[56]</sup>通过构建miR495及miR551a靶向干扰PRL-3表达, 在体外实验中能明显抑制PRL-3蛋白的表达. 而许牧等<sup>[57]</sup>则使用miR495、miR551a干扰质粒稳定转染SGC7901细胞接种于裸鼠体内, 通过比较稳定转染后的SGC7901细胞系及未经处理的SGC7901细胞系裸鼠成瘤率、瘤体生长情况及腹膜转移等情况, 发现转染靶向干扰PRL-3表达的miR495、miR551a真核质粒可以明显抑制胃癌细胞体内转移侵袭能力, 该实验进一步说明在动物体内使用特异性microRNA干扰PRL-3表达从而能够抑制胃癌侵袭、转移. 以上研究说明构建特异性干扰的microRNA有可能为实现PRL-3的分子靶向治疗一种有效方式.

肿瘤干细胞是引起细胞耐药、肿瘤转移和复发的重要因素之一<sup>[58]</sup>, 而侧群细胞(side population cell, SP)具有许多干细胞的性质<sup>[59]</sup>, 宋倩等<sup>[60]</sup>建立过表达PRL-3的人胃癌细胞BGC823的基础上, 通过SP分选和CCK-8的方法分析PRL-3对BGC823细胞中SP细胞的比例以及对化疗药物耐受性, 实验结果显示PRL-3有可能通过增加胃癌细胞BGC823的SP细胞比例并增加其对化疗药物的耐受性, 该研究结果提示抑制PRL-3的表达有可能降低胃癌细胞对化疗药物的耐受性, 从而为降低胃癌化疗耐药提供新的措施.

亦有学者欲从药物影响PRL-3表达的角度, 探讨PRL-3在药物治疗胃癌患者的作用, Sun等<sup>[61]</sup>研究发现大黄能够通过下调PRL-3的表达从而抑制胃癌细胞增殖并诱导肿瘤细胞凋亡, 这一研究丰富了PRL-3在胃癌治疗中的作用, 为PRL-3作为基因靶点, 调控肿瘤增殖、凋亡提供了新的试验依据. Ooki等<sup>[51]</sup>发现使用PRL-3抑制剂1-4-溴代-2-苯亚甲基绕丹宁能明显诱导肿瘤凋亡, 并呈现剂量依耐性. 另外, 针对PRL-3的治疗用特异性抗体、PRL-3的抑制剂仍在研制当中.

## 5 结论

PRL-3作为在肿瘤发生、发展中起着关键作用的分子, 其在促进胃癌淋巴转移、腹膜转移、复发等方面发挥着重要作用, 但其在胃癌发生、发展、侵袭、转移中的具体调控机制仍然不是很清楚, 值得我们进一步探究, 我们也期待PRL-3作为一个磷酸酶, 其在肿瘤发生、发展及侵袭、转移中的具体机制的阐明, 为进一步开发出针对PRL-3及其调节通路上的分子靶向药物, 为实现肿瘤分子靶向治疗不断努力.

## 6 参考文献

- Zeng Q, Hong W, Tan YH. Mouse PRL-2 and PRL-3, two potentially prenylated protein tyrosine phosphatases homologous to PRL-1. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 421-427 [PMID: 9514946 DOI: 10.1006/bbrc.1998.8291]
- Al-Aidaros AQ, Zeng Q. PRL-3 phosphatase and cancer metastasis. *J Cell Biochem* 2010; 111: 1087-1098 [PMID: 21053359 DOI: 10.1002/jcb.22913]
- Alonso A, Sasin J, Bottini N, Friedberg I, Friedberg I, Osterman A, Godzik A, Hunter T, Dixon J, Mustelin T. Protein tyrosine phosphatases in the human genome. *Cell* 2004; 117: 699-711 [PMID: 15186772 DOI: 10.1016/j.cell.2004.05.018]
- Zhang ZY, Dodd GT, Tiganis T. Protein Tyrosine Phosphatases in Hypothalamic Insulin and Leptin Signaling. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36: 661-674 [PMID: 26435211 DOI: 10.1016/j.tips.2015.07.003]
- Tonks NK. Protein tyrosine phosphatases: from genes, to function, to disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 833-846 [PMID: 17057753 DOI: 10.1038/nrm2039]
- Labbé DP, Hardy S, Tremblay ML. Protein tyrosine phosphatases in cancer: friends and foes! *Prog Mol Biol Transl Sci* 2012; 106: 253-306 [PMID: 22340721 DOI: 10.1016/b978-0-12-396456-4.00009-2]
- Winter-Vann AM, Casey PJ. Post-prenylation-processing enzymes as new targets in oncogenesis. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 405-412 [PMID: 15864282 DOI: 10.1038/nrc1612]

## 应用要点

PRL-3在胃癌中的研究进展一文, 主要梳理了近年来PRL-3在胃癌中的相关研究及研究方法, 为本领域研究者梳理文献, 提出展望, 为PRL-3的下一步研究提供重要信息.

## ■名词解释

腹膜转移: 晚期胃癌患者出现的以腹膜转移为主的转移方式, 是胃癌的晚期表现, 是胃癌术后复发的一种重要表现。

- 8 Gillespie JR, Yokoyama K, Lu K, Eastman RT, Bollinger JG, Van Voorhis WC, Gelb MH, Buckner FS. C-terminal proteolysis of prenylated proteins in trypanosomatids and RNA interference of enzymes required for the post-translational processing pathway of farnesylated proteins. *Mol Biochem Parasitol* 2007; 153: 115-124 [PMID: 17397944 DOI: 10.1016/j.molbiopara.2007.02.009]
- 9 Matter WF, Estridge T, Zhang C, Belagaje R, Stancato L, Dixon J, Johnson B, Bloem L, Pickard T, Donaghue M, Acton S, Jeyaseelan R, Kadambi V, Vlahos CJ. Role of PRL-3, a human muscle-specific tyrosine phosphatase, in angiotensin-II signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283: 1061-1068 [PMID: 11355880 DOI: 10.1006/bbrc.2001.4881]
- 10 Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A. PRL-3, an emerging marker of carcinogenesis, is strongly associated with poor prognosis. *Anticancer Agents Med Chem* 2011; 11: 99-108 [PMID: 21291404]
- 11 Kim KA, Song JS, Jee J, Sheen MR, Lee C, Lee TG, Ro S, Cho JM, Lee W, Yamazaki T, Jeon YH, Cheong C. Structure of human PRL-3, the phosphatase associated with cancer metastasis. *FEBS Lett* 2004; 565: 181-187 [PMID: 15135076 DOI: 10.1016/j.febslet.2004.03.062]
- 12 Jeong KW, Kang DI, Lee E, Shin A, Jin B, Park YG, Lee CK, Kim EH, Jeon YH, Kim EE, Kim Y. Structure and backbone dynamics of vanadate-bound PRL-3: comparison of <sup>15</sup>N nuclear magnetic resonance relaxation profiles of free and vanadate-bound PRL-3. *Biochemistry* 2014; 53: 4814-4825 [PMID: 24983822 DOI: 10.1021/bi5003844]
- 13 Kozlov G, Cheng J, Ziomek E, Banville D, Gehring K, Ekiel I. Structural insights into molecular function of the metastasis-associated phosphatase PRL-3. *J Biol Chem* 2004; 279: 11882-11889 [PMID: 14704153 DOI: 10.1074/jbc.M312905200]
- 14 Guo K, Li J, Tang JP, Koh V, Gan BQ, Zeng Q. Catalytic domain of PRL-3 plays an essential role in tumor metastasis: formation of PRL-3 tumors inside the blood vessels. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 945-951 [PMID: 15326366]
- 15 Bessette DC, Qiu D, Pallen CJ. PRL PTPs: mediators and markers of cancer progression. *Cancer Metastasis Rev* 2008; 27: 231-252 [PMID: 18224294 DOI: 10.1007/s10555-008-9121-3]
- 16 Ramírez-Tapia AL, Baylón-Pacheco L, Espíritu-Gordillo P, Rosales-Encina JL. Characterization of the protein tyrosine phosphatase PRL from *Entamoeba histolytica*. *Exp Parasitol* 2015; 159: 168-182 [PMID: 26431820 DOI: 10.1016/j.jexppara.2015.09.014]
- 17 Saha S, Bardelli A, Buckhaults P, Velculescu VE, Rago C, St Croix B, Romans KE, Choti MA, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. A phosphatase associated with metastasis of colorectal cancer. *Science* 2001; 294: 1343-1346 [PMID: 11598267 DOI: 10.1126/science.1065817]
- 18 Zeng Q, Dong JM, Guo K, Li J, Tan HX, Koh V, Pallen CJ, Manser E, Hong W. PRL-3 and PRL-1 promote cell migration, invasion, and metastasis. *Cancer Res* 2003; 63: 2716-2722 [PMID: 12782572]
- 19 Polato F, Codegoni A, Fruscio R, Perego P, Mangioni C, Saha S, Bardelli A, Broggin M. PRL-3 phosphatase is implicated in ovarian cancer growth. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6835-6839 [PMID: 16203771 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-04-2357]
- 20 Miskad UA, Semba S, Kato H, Yokozaki H. Expression of PRL-3 phosphatase in human gastric carcinomas: close correlation with invasion and metastasis. *Pathobiology* 2004; 71: 176-184 [PMID: 15263806 DOI: 10.1159/000078671]
- 21 Wu X, Zeng H, Zhang X, Zhao Y, Sha H, Ge X, Zhang M, Gao X, Xu Q. Phosphatase of regenerating liver-3 promotes motility and metastasis of mouse melanoma cells. *Am J Pathol* 2004; 164: 2039-2054 [PMID: 15161639 DOI: 10.1016/s0002-9440(10)63763-7]
- 22 Wang L, Peng L, Dong B, Kong L, Meng L, Yan L, Xie Y, Shou C. Overexpression of phosphatase of regenerating liver-3 in breast cancer: association with a poor clinical outcome. *Ann Oncol* 2006; 17: 1517-1522 [PMID: 16873432 DOI: 10.1093/annonc/mdl159]
- 23 Ruan F, Lin J, Wu RJ, Xu KH, Zhang XM, Zhou CY, Huang XF. Phosphatase of regenerating liver-3: a novel and promising marker in human endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 94: 1980-1984 [PMID: 20045518 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.10.065]
- 24 Gurzu S, Turdean S, Kovacs A, Contac AO, Jung I. Epithelial-mesenchymal, mesenchymal-epithelial, and endothelial-mesenchymal transitions in malignant tumors: An update. *World J Clin Cases* 2015; 3: 393-404 [PMID: 25984514 DOI: 10.12998/wjcc.v3.i5.393]
- 25 Ming J, Liu N, Gu Y, Qiu X, Wang EH. PRL-3 facilitates angiogenesis and metastasis by increasing ERK phosphorylation and up-regulating the levels and activities of Rho-A/C in lung cancer. *Pathology* 2009; 41: 118-126 [PMID: 19152186 DOI: 10.1080/00313020802579268]
- 26 Heerboth S, Housman G, Leary M, Longacre M, Byler S, Lapinska K, Willbanks A, Sarkar S. EMT and tumor metastasis. *Clin Transl Med* 2015; 4: 6 [PMID: 25852822 DOI: 10.1186/s40169-015-0048-3]
- 27 Wang H, Quah SY, Dong JM, Manser E, Tang JP, Zeng Q. PRL-3 down-regulates PTEN expression and signals through PI3K to promote epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res* 2007; 67: 2922-2926 [PMID: 17409395 DOI: 10.1158/0008-5472.can-06-3598]
- 28 Liu Y, Zhou J, Chen J, Gao W, Le Y, Ding Y, Li J. PRL-3 promotes epithelial mesenchymal transition by regulating cadherin directly. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 1352-1359 [PMID: 19440036]
- 29 Cai SR, Wang Z, Chen CQ, Cui J, Zhang CH, He YL, Zhan WH. [Role of silencing PRL-3 expression by miRNA interference in the growth of gastric cancer]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2008; 46: 618-621 [PMID: 18844061]
- 30 Cai SR, Chen CQ, Wang Z, He YL, Cui J, Wu WH, Wu H, Zhan WH. [Expression of phosphatase of regenerating liver-3 in gastric cancer, its relationship with prognosis, and its role in gastric



- cancer cell proliferation]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2008; 88: 2326-2330 [PMID: 19087692]
- 31 Cai SR, Wang Z, Chen CQ, Wu WH, He YL, Zhan WH, Zhang CH, Cui J, Wu H. Role of silencing phosphatase of regenerating liver-3 expression by microRNA interference in the growth of gastric cancer. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 2534-2538 [PMID: 19187591]
  - 32 Wang Z, Cai SR, He YL, Zhan WH, Zhang CH, Wu H, Peng JJ, Xu JB, Zhang XH, Wang L, Song W. Elevated PRL-3 expression was more frequently detected in the large primary gastric cancer and exhibits a poor prognostic impact on the patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1041-1046 [PMID: 19132388 DOI: 10.1007/s00432-008-0541-9]
  - 33 Wang Z, Cai SR, He YL, Zhan WH, Chen CQ, Cui J, Wu WH, Wu H, Song W, Zhang CH, Peng JJ, Huang XH. High expression of PRL-3 can promote growth of gastric cancer and exhibits a poor prognostic impact on patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 208-219 [PMID: 19009246 DOI: 10.1245/s10434-008-0214-6]
  - 34 Miskad UA, Semba S, Kato H, Matsukawa Y, Kodama Y, Mizuuchi E, Maeda N, Yanagihara K, Yokozaki H. High PRL-3 expression in human gastric cancer is a marker of metastasis and grades of malignancies: an in situ hybridization study. *Virchows Arch* 2007; 450: 303-310 [PMID: 17235563 DOI: 10.1007/s00428-006-0361-8]
  - 35 徐晓凤, 朱蕴玲, 陶岚, 周明先. PRL-3在胃癌中的表达及与胃癌转移的相关性研究. 世界最新医学信息文摘(电子版) 2013; (13): 239-240
  - 36 Wang Z, He YL, Cai SR, Zhan WH, Li ZR, Zhu BH, Chen CQ, Ma JP, Chen ZX, Li W, Zhang LJ. Expression and prognostic impact of PRL-3 in lymph node metastasis of gastric cancer: its molecular mechanism was investigated using artificial microRNA interference. *Int J Cancer* 2008; 123: 1439-1447 [PMID: 18561324 DOI: 10.1002/ijc.23643]
  - 37 Dai N, Lu AP, Shou CC, Li JY. Expression of phosphatase regenerating liver 3 is an independent prognostic indicator for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1499-1505 [PMID: 19322925]
  - 38 Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Chang XJ, Kiśluk J, Kemon A. PTP4A3 (PRL-3) expression correlate with lymphatic metastases in gastric cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2010; 48: 632-636 [PMID: 21478108 DOI: 10.2478/v10042-010-0070-7]
  - 39 刘磊, 韩亮. 肝再生磷酸酶-3和E-钙黏蛋白参与胃癌淋巴转移过程. 中华实验外科杂志 2015; 32: 313-315
  - 40 刘振江, 李世蓉. 肝脏再生磷酸酶3与局部黏着斑激酶在胃癌中的表达及其临床意义. 中国综合临床 2014; 30: 38-39
  - 41 孙振华, 卜平. 胃癌PRL-3与Bmi-1 mRNA联合表达的定量分析及其意义. 广东医学 2012; 33: 987-989
  - 42 Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, Fushida S, Fujimura T, Nishimura G, Miwa K. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999; 178: 256-262 [PMID: 10527450]
  - 43 Maruyama K, Kaminishi M, Hayashi K, Isobe Y, Honda I, Katai H, Arai K, Kodera Y, Nashimoto A. Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer* 2006; 9: 51-66 [PMID: 16767357 DOI: 10.1007/s10120-006-0370-y]
  - 44 Li ZR, Wang Z, Zhu BH, He YL, Peng JS, Cai SR, Ma JP, Zhan WH. Association of tyrosine PRL-3 phosphatase protein expression with peritoneal metastasis of gastric carcinoma and prognosis. *Surg Today* 2007; 37: 646-651 [PMID: 17643206 DOI: 10.1007/s00595-006-3437-9]
  - 45 Li Z, Zhan W, Wang Z, Zhu B, He Y, Peng J, Cai S, Ma J. Inhibition of PRL-3 gene expression in gastric cancer cell line SGC7901 via microRNA suppressed reduces peritoneal metastasis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 348: 229-237 [PMID: 16875667 DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.07.043]
  - 46 Kim HI, Lee HS, Kim TH, Lee JS, Lee ST, Lee SJ. Growth-stimulatory activity of TIMP-2 is mediated through c-Src activation followed by activation of FAK, PI3-kinase/AKT, and ERK1/2 independent of MMP inhibition in lung adenocarcinoma cells. *Oncotarget* 2015 Nov 7. [Epub ahead of print] [PMID: 26556867 DOI: 10.18632/oncotarget.5466]
  - 47 Zhang B, Luo Q, Sun J, Xu B, Ju Y, Yang L, Song G. MGF enhances tenocyte invasion through MMP-2 activity via the FAK-ERK1/2 pathway. *Wound Repair Regen* 2015; 23: 394-402 [PMID: 25847391 DOI: 10.1111/wrr.12293]
  - 48 Cao Y, Tu Y, Mei J, Li Z, Jie Z, Xu S, Xu L, Wang S, Xiong Y. RNAi mediated knockdown of PRL 3 inhibits cell invasion and downregulates ERK 1/2 expression in the human gastric cancer cell line, SGC 7901. *Mol Med Rep* 2013; 7: 1805-1811 [PMID: 23589069 DOI: 10.3892/mmr.2013.1420]
  - 49 Lian S, Meng L, Liu C, Xing X, Song Q, Dong B, Han Y, Yang Y, Peng L, Qu L, Shou C. PRL-3 activates NF- $\kappa$ B signaling pathway by interacting with RAP1. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 430: 196-201 [PMID: 23178297 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.11.036]
  - 50 Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Niewiarowska K, Cepowicz D, Kemon A. PRL-3 and E-cadherin show mutual interactions and participate in lymph node metastasis formation in gastric cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 6587-6592 [PMID: 24696260 DOI: 10.1007/s13277-014-1855-7]
  - 51 Ooki A, Yamashita K, Kikuchi S, Sakuramoto S, Katada N, Waraya M, Kawamata H, Nishimiya H, Nakamura K, Watanabe M. Therapeutic potential of PRL-3 targeting and clinical significance of PRL-3 genomic amplification in gastric cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 122 [PMID: 21466710 DOI: 10.1186/1471-2407-11-122]
  - 52 Li Z, Cao Y, Jie Z, Liu Y, Li Y, Li J, Zhu G, Liu Z, Tu Y, Peng G, Lee DW, Park SS. miR-495 and miR-551a inhibit the migration and invasion of human gastric cancer cells by directly interacting with PRL-3. *Cancer Lett* 2012; 323: 41-47 [PMID: 22469786 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.03.029]
  - 53 Li Z, Zhang G, Li D, Jie Z, Chen H, Xiong J, Liu Y, Cao Y, Jiang M, Le Z, Tan S. Methylation-

#### 同行评价

近年来发现PRL-3在胃癌中高表达,与胃癌进展、转移、复发相关,本文对近年来PRL-3在胃癌中的综述,为PRL-3的研究做出了较好的梳理,为其他研究PRL-3的学者提供了重要信息。

- associated silencing of miR-495 inhibit the migration and invasion of human gastric cancer cells by directly targeting PRL-3. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 456: 344-350 [PMID: 25475733 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.083]
- 54 Kanda M, Kodera Y. Recent advances in the molecular diagnostics of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9838-9852 [PMID: 26379391 DOI: 10.3748/wjg.v21.i34.9838]
- 55 Matsukawa Y, Semba S, Kato H, Koma Y, Yanagihara K, Yokozaki H. Constitutive suppression of PRL-3 inhibits invasion and proliferation of gastric cancer cell in vitro and in vivo. *Pathobiology* 2010; 77: 155-162 [PMID: 20516731 DOI: 10.1159/000292649]
- 56 蒋蒙蒙, 曹毅, 李正荣, 揭志刚. miR495、miR551a 靶向干扰SGC7901细胞PRL-3基因的表达. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3361-3365
- 57 许牧, 曹毅, 蒋蒙蒙, 揭志刚, 李正荣. miR495、miR551a靶向干扰PRL-3表达抑制胃癌腹膜转移. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1693-1700
- 58 Park EK, Lee JC, Park JW, Bang SY, Yi SA, Kim BK, Park JH, Kwon SH, You JS, Nam SW, Cho EJ, Han JW. Transcriptional repression of cancer stem cell marker CD133 by tumor suppressor p53. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1964 [PMID: 26539911 DOI: 10.1038/cddis.2015.313]
- 59 Kameishi S, Umamoto T, Matsuzaki Y, Fujita M, Okano T, Kato T, Yamato M. Characterization of rabbit limbal epithelial side population cells using RNA sequencing and single-cell qRT-PCR. *Biochem Biophys Res Commun* 2015 Nov 10. [Epub ahead of print] [PMID: 26546824 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.155]
- 60 宋倩, 孟麟, 曲立科, 廉沈沂, 寿成超. 酪氨酸磷酸酶 PRL-3增加人胃癌细胞BGC823的SP细胞比例并提高其对化疗药物的耐受性. *中国生物化学与分子生物学报* 2013; 29: 257-263
- 61 Sun ZH, Bu P. Downregulation of phosphatase of regenerating liver-3 is involved in the inhibition of proliferation and apoptosis induced by emodin in the SGC-7901 human gastric carcinoma cell line. *Exp Ther Med* 2012; 3: 1077-1081 [PMID: 22970020 DOI: 10.3892/etm.2012.516]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

## •消息•

### 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm> (郭鹏)