

• 综述 •

硒结合蛋白 1 在恶性肿瘤中的研究进展*

张锐 综述, 钱立庭[△] 审校

201799 上海, 复旦大学附属中山医院青浦分院 肿瘤科(张锐); 230001 合肥, 中国科技大学附属第一医院 放疗科(张锐、钱立庭); 250012 济南, 山东大学 研究生院(张锐、钱立庭)

[摘要] 硒结合蛋白 1 (selenium-binding protein 1, SBP1) 为含硒蛋白的家族成员之一, 参与多种细胞内硒的转运, 在多种恶性肿瘤中表达减少, 并在恶性肿瘤的发生、发展中发挥一定的作用, 近年研究发现 SBP1 是某些恶性肿瘤的预后相关因素, 将很有可能成为新的肿瘤预防和筛查的标志物。该文旨在探讨 SBP1 与肿瘤发生、发展以及预后等的关系, 并阐述其可能的抗肿瘤机制, 为进一步研究 SBP1 与肿瘤的关系提供思路。

[关键词] 硒结合蛋白 1; 肿瘤; 预后

[中图分类号] R730.231 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.05.012

引文格式: Zhang R, Qian LT. Research progress of selenium-binding protein 1 in malignant tumors[J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(5):451-458. [张锐, 钱立庭. 硒结合蛋白 1 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(5):451-458.]

Research Progress of Selenium-Binding Protein 1 in Malignant Tumors

Zhang Rui, Qian Liting

Department of Oncology, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201799, China (Zhang Rui); Department of Radiotherapy, The First Affiliated Hospital of USTC, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, Anhui, China (Zhang Rui, Qian Liting)

Corresponding author: Qian Liting, E-mail: money2004@sina.com

This study was supported by grants from the Ministry of Science and Technology (No. 2016YBF1000905) and by Anhui Natural Science Foundation (No. 1508085SMH233).

[Abstract] Selenium-binding protein 1 (SBP1) is one of the family members of selenoproteins. It involves in the transport of selenium in a variety of cells, and plays a certain role in the occurrence and development of malignant tumors. The expression of SBP1 is in a low level in a variety of malignant tumors. Recent studies have found that SBP1 may be a prognostic factor in some cancers, so it is expected to become a new target for cancer control and screening. This article aimed to explore the relationship between SBP1 and occurrence, development and prognosis of tumor, explain possible anti-tumor mechanisms, and provide ideas for further study.

[Key words] Selenium-binding protein 1; Tumor; Prognosis

恶性肿瘤是 21 世纪全球范围内人群的主要死因之一, 据 2015 年世界卫生组织统计, 全球 70 岁以前死亡的患者中大多数都归因于癌症^[1]。2016 年中国国家癌症中心发布《2015 年中国癌症统计》, 中国共有 429 万癌症新发病例和 281 万癌症死亡病例^[2]。长期以来, 硒在癌症预防方面的潜力得到了

认可, 多个流行病学研究证明人体内硒的含量与癌症风险呈负相关^[3-9], 而硒的抗肿瘤活性主要是通过含硒蛋白实现的^[10-13], 本文拟就硒结合蛋白 1 (selenium binding protein 1, SBP1/SELENBP1/hSP56) 在恶性肿瘤中的研究进展综述如下。

1 概述

硒是人体内一种非金属、必须的微量元素, 参与人体正常的生理活动。关于硒预防肿瘤的作用, 已经有很多机制被证明^[14-16], 包括 DNA 低甲基化^[17]、阻滞细胞周期、促进细胞死亡、延缓细胞增

[收稿日期] 2018-10-08 [修回日期] 2019-04-28

[基金项目] * 科技部国家重点研发计划(编号:2016YBF-1000905); 安徽省自然科学基金(编号:1508085SMH233)

[通讯作者] [△]钱立庭, E-mail: money2004@sina.com

殖、增加谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX1) 或硫氧还蛋白还原酶活性^[18]、调节 ER 应激反应^[19] 以及增强 DNA 修复能力^[20]。此外, 已发现硒在哺乳动物发育^[21] 和免疫功能^[22-23] 中发挥关键作用。硒可以与相关蛋白结合形成硒结合蛋白, 而硒结合蛋白可能介导了硒在预防肿瘤和神经疾病中的作用, 但其确切功能尚不清楚。有报道人体内的蛋白编码基因多达 5 416 种^[24], 目前已经发现与硒结合的蛋白有 25 种^[22]。SBP1 基因作为蛋白编码基因, 其所编码的 SBP1 蛋白为含硒蛋白的家族成员之一, 该基因位于染色体 1q21-22, mRNA 序列 (Gene bank 座位号: NM-003944) 由 1 668 个核苷酸组成, 编码 472 个氨基酸, 分子量 56 KDa。在人体多种组织中 SBP1 有不同程度的表达^[25], 肝、肺、结肠、前列腺、肾和胰腺中高表达, 脾、卵巢和心脏中中等表达, 而胸腺、睾丸、外周血白细胞和脑中几乎不表达^[26]。目前 SBP1 被检测到有四种亚型, 其中两个主要的同种亚型在肺腺癌和正常肺组织中都有表达, 而另外两种偏酸性的亚型只存在于正常肺组织中^[16], 免疫组化发现 SBP1 主要定位在细胞核和细胞浆内^[27-28]。

2 SBP1 的功能以及其与肿瘤的关系

关于 SBP1 的生理功能目前为止相关研究结论尚欠清晰, SBP1 参与了正常生理过程和病理过程中细胞氧化还原稳态的调节^[29], 参与了高尔基体内晚期阶段的蛋白转运^[30], 并可能与去泛素化酶 1 (VDU1) 相互作用, 在泛素化/去泛素化介导的蛋白质降解途径中发挥作用^[31], 提示 SBP1 在蛋白质降解和解毒等方面发挥一定的作用。最近有文献报道 SBP1 是脂肪细胞分化/成熟的标志物^[32], 可以催化甲硫醇 (由肠道微生物群产生的有机硫化物) 的氧化, 使其分解为过氧化氢 (H_2O_2)、硫化氢 (H_2S) 和甲醛^[33], 而 H_2S 被认为可以通过抑制炎症、影响凋亡途径、增强抗氧化防御功能和促进血管舒张来治疗多种疾病^[34-36]。此外, SBP1 还可以通过调节细胞外谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的水平来调节细胞外环境的氧化还原状态^[37]。

SBP1 基因与肿瘤之间的关系也是近几年研究的焦点之一, 多项研究表明 SBP1 过表达可以抑制体内肿瘤生长, 并抑制体外肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[38-42], 还可使细胞阻滞在 G0/G1 期^[43], 提示其在多种恶性肿瘤中可能扮演抑癌基因的角色。在多种恶性肿瘤中 SBP1 表达下调, 然而其下调的具

体机制仍然不清楚。在结直肠癌及食管癌中, SBP1 的下调有可能与启动子的高度甲基化有关, Pohl 等^[44] 利用甲基化特异性的 PCR (methylation-specific PCR, MSP) 技术对结肠癌组织、癌旁组织以及 4 株结肠癌细胞进行检测, 发现 SBP1 表达下降的结肠癌组织及细胞系均与启动子区高度甲基化有关; 在食管癌中, 有学者也得到了相似的结论。他们对食管腺癌细胞系 Flo-1 和永生化食管鳞状细胞系 Het-1A 进行 BSP 检测, 发现 SBP1 的 5' 非翻译区 -95 至 +90 的 CpG 位点, 应用 DNA 甲基化转移酶抑制剂处理细胞后, SBP1 的 mRNA 水平明显上调, 但是蛋白水平没检测到明显的变化^[45], 提示 SBP1 蛋白的表达可能受 DNA 甲基化和转录后相关机制的多重调控。然而, 目前在其他恶性肿瘤中, 并未发现 SBP1 的下调与启动子的甲基化相关。

研究发现雄激素可以调节 SBP1 的表达。Yang 等^[26] 检测到前列腺癌中 SBP1 表达减少, 并观察到 SBP1 的表达可以被雄激素下调。而后在卵巢癌中再次发现雄激素可以调节 SBP1 的表达^[46]。但是雄激素对 SBP1 的调节作用不太可能是相应受体与 SBP1 启动子结合的直接结果, 因为两者之间似乎没有一个受体/转录因子的共有结合序列。还有学者使用恒河猴肾同种异体移植模型观察到了转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 对 SBP1 表达的抑制作用^[47]。

缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factors, HIFs) 家族是一类具有多基因调控能力的转录因子, 其对靶基因调控始于细胞内低氧状态的刺激^[48]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 是 HIFs 家族中重要的一员, 是细胞对环境应激反应的中枢介质, 其发挥抗肿瘤作用是通过调节多种靶基因来实现的, 其中 SBP1 的上调就是其中之一^[49], 而 SBP1 又可以反向调控 HIF-1 α ^[50]。研究发过表达 SBP1 可能导致 p53 的下游通路被激活, HCT116 人结肠癌细胞中 SBP1 的过度表达导致 p53 的磷酸化增加^[39]。SBP1 还可以抑制转录因子 c-Jun 和信号转导与转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 的转录活性, 解除这两者对 p21 转录的抑制作用, 从而促进 p21 蛋白的表达, 进而致使恶性肿瘤细胞阻滞在 G0/G1 期^[43]; SBP1 可以抑制肿瘤细胞的侵袭转移, 可能是通过基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP2) 介导的, 原因可能是 SBP1 能明显上调 AU 碱基富集区结合因子 1 (AU-rich element RNA-bind-

ing protein 1, AUF1) 蛋白表达, 而 AUF1 可以通过结合 MMP2 的 3' 非翻译区 (3'-untranslated region, 3'-UTR) 上的富含 A、U 元件 (adenosine and uridine rich elements, ARE) 促进 MMP2 mRNA 降解, 从而抑制 MMP2 蛋白表达^[43]。另外, SBP1 还可以通过调节细胞内的微环境发挥抗肿瘤作用: SBP1 可以抑制 GPX1 的活性从而阻止 GPX1 对肿瘤细胞的保护作用。GPX1 是细胞内重要的抗氧化酶, 高活性的 GPX1 可以保护肿瘤细胞免受活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的攻击, 降低其对抗肿瘤药物的敏感性, 促使其向着恶性程度更高的方向发展^[51-54], 因此, SBP1 可以提高肿瘤细胞对药物的敏感性^[38-39, 45, 55], 其增加药物敏感性可能是通过抑制超氧化物歧化酶的活性来实现的^[56]。此外, SBP1 的抗肿瘤作用也可能与脂质和糖类的代谢相关, 其中糖酵解、促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、Wnt、NOTCH 等信号通路可能参与其中, 并可能参与上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的过程, SBP1 的表达可能导致 TWIST1 的减少, 而 TWIST1 是上皮间质转化和转移的关键调节因子^[41]。

3 SBP1 在部分肿瘤中的研究进展

3.1 SBP1 与肺癌

在肺腺癌组织中, 与中分化及高分化的肺腺癌组织相比, 低分化的肺腺癌组织中 SBP1 表达降低, 即 SBP1 的表达水平与肺腺癌的分化程度呈正相关^[27]。而且在分期为 T2 ~ T4、支气管来源、P53 阳性以及具有阳性淋巴结的肺腺癌组织中, SBP1 的表达也是减少的; 该研究同时发现 SBP1 蛋白和 mRNA 水平和患者年龄、吸烟状况、淋巴结状态及 K-ras12/13 密码子突变等不相关。进一步行免疫组化发现 SBP1 与肺腺癌组织中增殖特异性标记物 Ki-67 之间存在负相关, 提示 SBP1 表达下调可促进肺腺癌细胞增殖, SBP1 低表达的肺腺癌患者预后更差。Tan 等^[57]发现肺鳞癌组织中 SBP1 蛋白表达明显低于癌旁正常支气管上皮组织, SBP1 的表达水平与患者年龄、性别、吸烟状况、原发肿瘤大小、TNM 分期及远处转移无关, 而与区域淋巴结转移相关, 高表达 SBP1 患者的平均生存期明显长于低表达患者, 提示 SBP1 的减少可能与肺鳞癌的疾病进展有关。Cox 回归分析表明 SBP1 的低表达可能是影响肺鳞癌患者总生存率的独立预后因素。Zeng 等^[58]检测了正

常支气管上皮、支气管鳞状上皮化生、不典型增生、原位癌和浸润性肺鳞癌组织中 SBP1 的表达水平, 发现 SBP1 的表达进行性减少, 且在浸润性肺鳞癌组织中的表达最低, 并在细胞水平证实了 SBP1 敲除后可以促进苯并芘诱导人支气管上皮细胞的转化。近来有研究发现, 肺腺癌中 SBP1 是甲状腺转录因子 1 (thyroid transcription factor 1, Nkx2-1) 的直接靶点, 能促进肺上皮细胞分化和抑制肺腺癌的恶性进展^[59]。SBP1 的下调是肺癌发生的早期事件, 有可能成为肺癌早期检测的新型标志物, 且与患者预后相关。

3.2 SBP1 与结直肠癌

Kim 等^[60]检测了结直肠癌和正常结直肠粘膜组织中 SBP1 蛋白的表达, 发现多数癌组织中 SBP1 蛋白表达明显下降, 大多数结直肠腺瘤中 SBP1 表达水平与正常粘膜组织相比变化不大, 提示 SBP1 的下调是结直肠癌发生过程中的一个晚期事件。在 240 例 II、III 期结直肠癌患者中, 172 例患者 SBP1 表达缺失或下调, 而 SBP1 下调可能有助于结直肠癌的快速进展, 预示患者预后更差。为了研究 SBP1 在结直肠癌中下调的可能分子机制, 作者对 3 种 SBP1 低表达的结肠癌细胞予以甲基化抑制剂 5-氮杂脱氧胞苷干预 3 天, 结果 3 种肠癌细胞中 SBP1 的 mRNA 水平并未发生变化。作者还对 8 例微卫星稳定的结直肠癌进行了杂合子丢失 (loss of heterozygosity, LOH) 的分析, 仅发现 1 例结肠癌患者的 SBP1 基因组区域 1q21 显示 LOH。因此作者认为 SBP1 基因的下调与启动子甲基化和基因缺失关系不大。Li 等^[28]使用 cDNA 微阵列来分析人结肠直肠癌和配对的邻近正常粘膜之间的基因表达差异, 发现结直肠癌组织中 SBP1 表达显著下调了 3.5 倍, III 期结直肠癌中, SBP1 表达相对更低的患者, 其无病生存期和总生存期显著缩短。作者进一步对 SBP1 与细胞分化的关系进行了研究, 发现 SBP1 的高表达与正常结肠上皮细胞的分化相关。作者利用 siRNA 使得结肠癌细胞 SBP1 下调, 结果分化型抗原 CEA 表达也相应下调。因此推测 SBP1 可能是 III 期结肠直肠癌患者的预后相关因素, 且与肠上皮的分化有关。Pohl 等^[44]发现在结肠癌细胞及组织中, SBP1 启动子高度甲基化, SBP1 可以抑制结肠癌细胞的增殖及迁移, 也可以抑制小鼠体内肿瘤的生长。然而, 最近有研究表明, 结直肠癌细胞 SBP1 的下调与甲基化关系不大, 可能是与组蛋白乙酰化有关, SBP1 的表达与结直肠癌的分化程度有关^[61]。An-

song 等^[39]还发现 SBP1 可以增加结肠癌细胞 HCT116 对氟尿嘧啶的化疗敏感性,且 SBP1 过表达的 HCT116 细胞中 p-p53 表达上升,p53 下降。以上研究提示,在结直肠癌中,SBP1 的下调是结直肠癌发生过程中的一个晚期事件,并且和肿瘤分化有关,SBP1 可以作为判断结直肠癌预后的一个指标。

3.3 SBP1 与卵巢癌

研究发现,多数卵巢癌组织中 SBP1 表达下调,Huang 等^[46]用免疫组化技术检测 4 例正常卵巢、8 例良性卵巢肿瘤、12 例交界性卵巢肿瘤和 141 例浸润性卵巢癌组织中 SBP1 的表达情况。结果发现,SBP1 在正常卵巢和良性卵巢肿瘤组织中高表达,而在交界性卵巢肿瘤和浸润性卵巢癌中则大多数呈低表达,其中 87% 卵巢癌(122/141)中 SBP1 低表达。卵巢癌组织和正常卵巢的 SBP1 表达差异明显。但是在卵巢癌中,肿瘤的组织学类型、组织分级和临床分期对 SBP1 的表达无明显影响。多变量 Cox 回归分析在调整疾病分期、肿瘤分级和患者年龄后,发现 SBP1 高表达患者死亡风险较高。Kaplan-Meier 生存曲线显示,SBP1 高表达的少数浸润性卵巢癌患者总体存活率显著下降。他们的研究发现在卵巢癌细胞株 DOV13, OVCA429 和 OVCA882 中,SBP1 蛋白水平表达缺如,mRNA 水平也明显下调。用雄激素干预后,SBP1 在正常人卵巢上皮细胞表达下调,而在卵巢癌细胞中则表达增加;而经甲基硒代半胱氨酸干预后,SBP1 在卵巢癌细胞中表达下调。因此,研究者认为,卵巢癌中 SBP1 表达可能受细胞内硒的含量和雄激素水平的双重影响,并与卵巢癌患者的预后相关。Stammer 等^[62]利用人卵巢肿瘤母鸡模型,检测了卵巢肿瘤及正常卵巢上皮组织中 SBP1 的表达,发现其在两者中均有一定程度的表达,而有 80% 卵巢肿瘤中 SBP1 mRNA 表达减少。Zhang 等^[63]对 62 例卵巢浆液性交界性肿瘤、11 例微乳头浆液性交界性肿瘤和 7 例低级别浆液性癌进行了 SBP1 检测,其中包括肿瘤囊壁衬附单层上皮 69 例,具有一级、二级乳头分枝 75 例,有微乳头结构 26 例,伴有微浸润 1 例,浸润癌 7 例。SBP1 在单层囊壁上皮和一级乳头的上皮细胞中表达最强,其次是二级乳头上皮,而在微乳头和浸润性癌(包括微浸润)中表达几乎完全缺失。在卵巢浆液性交界性肿瘤或微乳头性浆液性交界性肿瘤的相同组织学成分中可见相似的 SBP1 表达。他们发现随着上皮细胞增殖和乳头复杂性的增加,SBP1 表达逐渐下降,表明其可能参与了卵巢浆液性交界性肿瘤、微乳头性

浆液性交界性肿瘤和低级别浆液性癌的发生,并推测 SBP1 可能是低级别卵巢浆液性癌发生发展中的一个晚期事件。与正常癌旁组织相比,卵巢癌中的 SBP1 表达明显下降,而部分高表达的卵巢癌患者预后却更差,这和大多数肿瘤中 SBP1 和预后的关系相反,这种不一致可能与组织特异性有关,而与雄激素水平的关系可能更加密切。雄激素是卵巢癌的危险因素,而卵巢癌中 SBP1 的高表达可能提示高的雄激素水平,这可能是 SBP1 高表达的卵巢癌患者预后较差的关键因素^[46]。

3.4 SBP1 与前列腺癌

在前列腺癌中,也有不少研究提示 SBP1 表达减少,与预后有一定的关系,且其下调与雄激素有关。Yang 等^[26]最早报道了 SBP1 在前列腺癌细胞中的表达情况,发现其在激素依赖型前列腺癌细胞中高表达,而在非激素依赖型中则表达缺失,但是这种不表达似乎不是由于基因缺失或重排导致,同时研究者观察到 SBP1 的表达可以被雄激素下调,且呈时间和浓度依赖,表明 SBP1 可能在决定肿瘤表型中起一定的作用。Jeong 等^[40]通过体内外实验研究发现 SBP1 可以影响前列腺癌细胞的增殖并抑制其恶性表型,在低氧条件下,表达 SBP1 的前列腺癌细胞系 PC-3 中 HIF-1 α 蛋白水平显著降低,而没有发现 HIF-1 α 的 mRNA 水平的下调,提示 SBP1 调控 HIF-1 α 蛋白可能是通过物理性相互作用实现的。Ansong 等^[39]对 404 例接受手术的前列腺癌患者肿瘤组织进行了分析,患者中 202 例生化复发,202 例未复发,结果显示 SBP1 主要分布在细胞核和胞浆,SBP1 的表达水平与前列腺癌 Gleason 评分无相关性;生化复发和无复发组相比,总的 SBP1 表达未见差异,亚组分析发现,细胞核内 SBP1 表达最少的患者更可能出现生化复发,可能提示 SBP1 在细胞内不同位置发挥的作用不同。Jerome-Morais 等^[64]对 24 例前列腺癌患者的血液样本及组织样本进行了研究,发现组织中 SBP1 表达和 GPX1 的活性呈负相关,且与 Gleason 评分也呈负相关,作者认为硒及硒蛋白在前列腺癌的预防、发展及预后中有一定的作用,值得继续深入大样本的研究。最近,对硒蛋白基因遗传变异的研究表明,SBP1 基因的多态性与前列腺癌的侵袭性有关^[65]。

3.5 SBP1 与肝癌

Huang 等^[50]发现 SBP1 可以抑制肝癌细胞 SMMC7721 的迁移,但在常规培养体系中,其对肝癌细胞增殖和调亡的影响并不明显,而在 H₂O₂ 存在

的情况下,则能够显著抑制肿瘤细胞的增殖,并促进其凋亡;SBP1 可以调节肿瘤氧化还原微环境从而实现其抑癌作用,可以抑制 GPX1 的活性、上调 HIF-1 α 的表达,还可以抑制肿瘤细胞中 GPX1 活性,从而阻止 GPX1 对肿瘤细胞的保护作用。该研究还发现,新鲜肝癌组织中,与有血管侵犯组相比,无血管侵犯组中 SBP1 表达明显升高,而 GPX1 活性与 SBP1 的表达呈负相关;组织芯片结果显示,肝癌组织中,SBP1 蛋白表达水平与患者年龄、术前 AFP 水平、肿瘤大小、肿瘤数目、有无包膜、是否侵犯血管及复发等有关,SBP1 低表达与肝细胞癌的侵袭、转移及预后不良相关,SBP1 低表达组患者预后明显差于高表达组^[50]。Gao 等^[42]利用质粒转染技术,使肝癌细胞 Huh-7 和 MHCC97-H 过表达 SBP1,结果发现过表达 SBP1 的肝癌细胞中上皮性钙粘附蛋白(E-cadherin)表达增加,而波形蛋白(vimentin)表达明显减少,因此作者认为 SBP1 可能是通过抑制 EMT 来抑制肝癌细胞的迁移和侵袭;作者进而从基因和蛋白水平检测了过表达 SBP1 细胞的趋化因子受体 4(C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4)水平,发现 SBP1 可能是通过下调 CXCR4 基因来影响上皮间质转化过程,在肝癌组织中也得到了相同的结论。上述研究提示,SBP1 可能通过抑制 EMT 来抑制肝癌细胞的侵袭和转移。

3.6 SBP1 与食管癌

Silvers 等^[45]报道了 SBP1 在食管腺癌细胞系及组织样本中的表达,发现食管腺癌细胞系 Flo-1 中 SBP1 蛋白表达明显下调,而对食管腺癌及化生的 Barrett 食管等进行检测,发现与化生的 Barrett 食管组织相比,食管腺癌组织的 SBP1 表达下调了 50%,而在高级别不典型增生中下调了 25%。SBP1 表达下调的机制作者考虑可能与 DNA 甲基化、染色质重塑以及 mRNA 的可变剪接有关。为了进一步了解 SBP1 的功能,作者对 Flo-1 细胞系进行了稳转诱导,并得到了中度和高度稳定表达 SBP1 的细胞系,与对照组相比,细胞的增殖和迁移没有明显改变,但是 SBP1 过表达的细胞对顺铂的药物敏感性提高。因此,作者推测 SBP1 可能是食管癌化疗敏感性的重要预测因子。张锦等^[66]检测了食管鳞癌及癌旁组织中 SBP1 的蛋白及 mRNA 水平,发现食管鳞癌组织中 SBP1 表达水平明显低于癌旁组织,SBP1 的表达与食管鳞癌患者的年龄、性别、肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结转移和浸润深度均无关。因此,SBP1 在食管癌中的下调可能是启动子区域甲基化

导致,但是 DNA 甲基化应该不是 SBP1 蛋白表达下调的唯一机制,其具体机制需进一步研究。

3.7 SBP1 与胃癌

Zhang 等^[67]对 25 例胃癌及癌旁组织、21 例胃溃疡、13 例胃息肉、19 例慢性萎缩性胃炎、20 例胃粘膜肠化生和 16 个胃粘膜不典型增生组织进行分析,发现除了正常上皮组织外,多数胃癌前病变组织的 SBP1 都大量表达,但是多数胃癌组织中 SBP1 表达明显减少,SBP1 的表达在胃溃疡、胃息肉、慢性萎缩性胃炎之间,肠化生上皮和不典型增生之间,以及不同程度的不典型增生组织之间,均未见差异,提示 SBP1 的下调是胃癌发生过程中的一个晚期事件。胃癌组织中 SBP1 的下调与患者年龄、性别、肿瘤分化程度、浸润深度以及淋巴结转移等因素不相关,但是 II、III 期胃癌之间 SBP1 水平却有着明显的差异,表明 SBP1 减少似乎与胃癌的临床分期相关,因此,作者指出,SBP1 可以作为胃癌的一个有用的诊断指标。Xia 等^[68]发现 SBP1 的下调不但和胃癌的临床分期相关,还和肿瘤分化程度和淋巴结转移相关,且胃癌组织中 SBP1 的低表达预示预后更差。另外,SBP1 可以抑制胃癌细胞的增殖和迁移,增加顺铂治疗的敏感性^[38,69]。

3.8 SBP1 与恶性黑色素瘤

Schott 等^[55]对 SBP1 基因在恶性黑色素瘤中的表达及作用进行了研究。通过基因测序的方法,他们发现,与正常痣组织相比,SBP1 基因在小鼠黑色素瘤组织中表达明显减少。与正常人黑色素细胞相比,恶性黑色素瘤细胞中 SBP1 的 mRNA 及蛋白表达均明显减少,其原因与基因突变和启动子的超甲基化无关,可能与微小 RNA(micRNA)介导或是转录水平导致的基因沉默有关。体外实验并没有证明单纯过表达 SBP1 能够对黑色素瘤细胞的增殖、迁移以及管状形成有影响,但是过表达 SBP1 细胞的上清液能够抑制皮肤血管内皮细胞的血管形成,并提高细胞对威罗菲尼(Vemurafenib)的治疗敏感性。然而,如果敲除 GPX1 基因同时使 SBP1 过表达则能够明显抑制黑色素瘤细胞的增殖。因此,该研究指出,在恶性黑色素瘤中,SBP1 抗肿瘤的作用可能与其对肿瘤微环境的影响有关。

3.9 SBP1 与其他肿瘤

Zhang 等^[70]检测了乳腺癌组织及细胞中 SBP1 的表达情况,发现乳腺癌组织中 SBP1 表达减少,ER 阳性的乳腺癌患者中,SBP1 低表达则预后更差,SBP1 的下调和乳腺癌的分期有关,并且其表达可能

受雌激素的调节。有学者采用实时定量聚合酶链反应检测了 139 例原发性肾细胞癌和 59 例相对应的正常肾组织标本中 SBP1 mRNA 的表达,发现其 mRNA 水平在肿瘤组织中显著低于对应的正常肾组织,并且与病理 T 分期和 Fuhrman 分级呈负相关,提示 SBP1 表达是癌症特异性死亡的独立预测因子,可能是肾细胞癌的一个有用预后因素^[71]。Chen 等^[72]发现头颈部鳞癌中 SBP1 表达低于周围正常组织,但不同 T 期和 N 期表达无统计学差异,亚组分析发现 SBP1 表达低的鼻咽癌患者总生存率低,与高表达组比较差异显著。宫颈癌与正常宫颈、CIN III 级和相应癌旁组织相比,SBP1 蛋白表达也降低,GPX 活性增强,提示 SBP1 可能是通过肿瘤微环境中 GPX 来发挥抗肿瘤作用^[73]。

4 小 结

SBP1 已逐渐成为肿瘤研究的热点,且在许多肿瘤中可以提示预后,SBP1 下调与多种肿瘤预后不良相关,并且参与了肿瘤的发生发展过程,对肿瘤的微环境也有一定的影响。随着越来越多对 SBP1 功能及其在肿瘤中作用的研究,SBP1 将很有可能成为一个新的肿瘤预防和筛查的标志物,并有望成为抗肿瘤治疗中的新靶点。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6):394-424.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: Results of a double-blind cancer prevention trial [J]. *Br J Urol*, 1998, 81 (5):730-734.
- [4] Schrauzer GN, White DA, Schneider CJ. Cancer mortality correlation studies-III: Statistical association with dietary selenium intakes [J]. *Bioinorg Chem*, 1977, 7(1):23-34.
- [5] Shamberger RJ, Frost DV. Possible protective effect of selenium against human cancer [J]. *Can Med Assoc J*, 1969, 100(14):682.
- [6] Brinkman M, Reulen RC, Kellen E, et al. Are men with low selenium levels at increased risk of prostate cancer? [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(15):2463-2471.
- [7] Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U. S. preventive services task force [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159 (12):824-834.
- [8] Steinbrenner H, Speckmann B, Sies H. Toward understanding success and failures in the use of selenium for cancer prevention [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(2):181-191.
- [9] Vinceti M, Crespi CM, Malagoli C, et al. Friend or foe? The current epidemiologic evidence on selenium and human cancer risk [J]. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 2013, 31(4):305-341.
- [10] El-Bayoumy K, Sinha R. Mechanisms of mammary cancer chemoprevention by organoselenium compounds [J]. *Mutat Res*, 2004, 551(1-2):181-197.
- [11] Rayman MP. Selenoproteins and human health: insights from epidemiological data [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790(11):1533-1540.
- [12] Zhuo P, Diamond AM. Molecular mechanisms by which selenoproteins affect cancer risk and progression [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790(11):1546-1554.
- [13] Short SP, Williams CS. Selenoproteins in tumorigenesis and cancer progression [J]. *Adv Cancer Res*, 2017, 136:49-83.
- [14] Ip C. Lessons from basic research in selenium and cancer prevention [J]. *J Nutr*, 1998, 128(11):1845-1854.
- [15] Klein EA. Selenium: Epidemiology and basic science [J]. *J Urol*, 2004, 171 (2 Pt 2):S50-S53.
- [16] Behne D, Kyriakopoulos A. Mammalian selenium-containing proteins [J]. *Annu Rev Nutr*, 2001, 21:453-473.
- [17] Davis CD, Uthus EO. Dietary folate and selenium affect dimethylhydrazine-induced aberrant crypt formation, global DNA methylation and one-carbon metabolism in rats [J]. *J Nutr*, 2003, 133 (9):2907-2914.
- [18] Ip C, Dong Y, Ganther HE. New concepts in selenium chemoprevention [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2002, 21(3-4):281-289.
- [19] Wu Y, Zhang H, Dong Y. Endoplasmic reticulum stress signal mediators are targets of selenium action [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (19):9073-9079.
- [20] Bera S, De Rosa V, Rachidi W. Does a role for selenium in DNA damage repair explain apparent controversies in its use in chemoprevention? [J]. *Mutagenesis*, 2013, 28(2):127-134.
- [21] Kohrle J. The deiodinase family: Selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2000, 57 (13-14):1853-1863.
- [22] Rayman MP. Selenium and human health [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9822):1256-1268.

- [23] Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, selenoproteins, and immunity [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (9) :1203.
- [24] Ota T, Suzuki Y, Nishikawa T, et al. Complete sequencing and characterization of 21,243 full-length human cDNAs [J]. *Nat Genet*, 2004, 36 (1) : 40-45.
- [25] Chang PW, Tsui SK, Liew C, et al. Isolation, characterization, and chromosomal mapping of a novel cDNA clone encoding human selenium binding protein [J]. *J Cell Biochem*, 1997, 64 (2) :217-224.
- [26] Yang M, Sytkowski AJ. Differential expression and androgen regulation of the human selenium-binding protein gene hSP56 in prostate cancer cells [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(14) :3150-3153.
- [27] Chen G, Wang H, Miller CT. Reduced selenium-binding protein 1 expression is associated with poor outcome in lung adenocarcinomas [J]. *J Pathol*, 2004, 202(3) :321-329.
- [28] Li T, Yang W, Li M, et al. Expression of selenium-binding protein 1 characterizes intestinal cell maturation and predicts survival for patients with colorectal cancer [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52(11) :1289-1299.
- [29] Iguchi H, Ikeda M, Kojo S. Early decreases in pulmonary, hepatic and renal glutathione levels in response to cadmium instillation into rat trachea [J]. *J Appl Toxicol*, 1991, 11(3) : 211-217.
- [30] Porat A, Sagiv Y, Elazar Z. A 56-kDa selenium-binding protein participates in intra-Golgi protein transport [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(19) :14457-14465.
- [31] Jeong JY, Wang Y, Sytkowski AJ, et al. Human selenium binding protein-1 (hSP56) interacts with VDU1 in a selenium-dependent manner [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(2) : 583-588.
- [32] Steinbrenner H, Micoogullari M, Hoang NA. Selenium-binding protein 1 (SELENBP1) is a marker of mature adipocytes [J]. *Redox Biol*, 2019, 20:489-495.
- [33] Pol A, Renkema GH, Tangerman A, et al. Mutations in SELENBP1, encoding a novel human methanethiol oxidase, cause extraoral halitosis [J]. *Nat Genet*, 2018, 50 (1) :120-129.
- [34] Barr-LA, Calvert JW. Discoveries of hydrogen sulfide as a novel cardiovascular therapeutic [J]. *Circ J*, 2014, 78(9) :2111-2118.
- [35] Bos EM, van Goor H, Joles JA. Hydrogen sulfide: Physiological properties and therapeutic potential in ischaemia [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(6) :1479-1493.
- [36] Wallace JL, Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: Exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(5) :329-345.
- [37] Wang Y, Fang W, Huang Y, et al. Reduction of selenium-binding protein 1 sensitizes cancer cells to selenite via elevating extracellular glutathione: A novel mechanism of cancer-specific cytotoxicity of selenite [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 79:186-196.
- [38] Zhang C, Xu W, Pan W, et al. Selenium-binding protein 1 may decrease gastric cellular proliferation and migration [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(5) :1620-1629.
- [39] Ansong E, Ying Q, Ekoue DN, et al. Evidence that selenium binding protein 1 is a tumor suppressor in prostate cancer [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5) : e0127295.
- [40] Jeong JY, Zhou JR, Gao C, et al. Human selenium binding protein-1 (hsp56) is a negative regulator of hif-1 α and suppresses the malignant characteristics of prostate cancer cells [J]. *BMB Rep*, 2014, 47 (7) :411-416.
- [41] Ying Q, Ansong E, Diamond AM, et al. Quantitative proteomic reveals that anti-cancer effects of selenium-binding protein 1 in vivo are associated with metabolic pathways [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5) : e0126285.
- [42] Gao PT, Ding GY, Yang X, et al. Invasive potential of hepatocellular carcinoma is enhanced by loss of selenium-binding protein1 and subsequent upregulation of CXCR4 [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(6) :1040-1049.
- [43] 王钰雷. 硒结合蛋白 1 抑制肿瘤细胞恶性表型并介导亚硒酸钠的肿瘤特异性细胞毒性的机制研究 [D]. 武汉: 武汉大学第二临床学院, 2015.
- [44] Pohl NM, Tong C, Fang W, et al. Transcriptional regulation and biological functions of selenium-binding protein 1 in colorectal cancer in vitro and in nude mouse xenografts [J]. *PLoS One*, 2009, 4(11) :e7774.
- [45] Silvers AL, Lin L, Bass AJ, et al. Decreased selenium-binding protein 1 in esophageal adenocarcinoma results from posttranscriptional and epigenetic regulation and affects chemosensitivity [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16 (7) : 2009-2021.
- [46] Huang KC, Park DC, Ng SK, et al. Selenium binding protein 1 in ovarian cancer [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(10) : 2433-2440.
- [47] Torrealba JR, Colburn M, Golner S, et al. Selenium-binding protein-1 in smooth muscle cells is downregulated in a rhesus monkey model of chronic allograft nephropathy [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(1) :58-67.
- [48] 刘翠云, 曲颜丽, 唐勇, 等. siRNA 沉默 HIF-2 α 对缺氧培养 BGC-823 胃癌细胞中 VEGF 表达的影响 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2016, 5(31) :245-248.
- [49] Scortegagna M, Martin RJ, Kladney RD, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α suppresses squamous carcinogenic progression and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (6) : 2638-2646.
- [50] Huang C, Ding G, Gu C, et al. Decreased selenium-binding protein 1 enhances glutathione peroxidase 1 activity and downregulates HIF-1 α to promote hepatocellular carcinoma invasiveness [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(11) :3042-3052.
- [51] Faucher K, Rabinovitch-Chable H, Cook-Moreau J, et al. Overexpression of human GPX1 modifies Bax to Bcl-2 apoptotic ratio in human endothelial cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2005, 277(1-2) : 81-87.
- [52] de Haan JB, Bladier C, Griffiths P, et al. Mice with a homozygous null mutation for the most abundant glutathione peroxidase, Gpx1, show increased susceptibility to the oxidative stress-inducing agents paraquat and hydrogen peroxide [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(35) :22528-22536.
- [53] Lee WP, Lee CL, Lin HC. Glutathione S-transferase and glutathione peroxidase are essential in the early stage of adriamycin resistance before P-glycoprotein overexpression in HOB1 lymphoma cells [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1996, 38(1) :45-51.

- [54] Vibet S, Goupille C, Bougnoux P, et al. Sensitization by docosahexaenoic acid (DHA) of breast cancer cells to anthracyclines through loss of glutathione peroxidase (GPx1) response[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44 (7): 1483-1491.
- [55] Schott M, de Jel MM, Engelmann JC, et al. Selenium-binding protein 1 is down-regulated in malignant melanoma [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(12):10445-10456.
- [56] 胡芬,王钰雷,熊斌. 硒结合蛋白 1 通过抑制超氧化物歧化酶增强奥沙利铂的细胞毒作用[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2015,3(36):363-368.
- [57] Tan X, Liao L, Wan YP, et al. Downregulation of selenium-binding protein 1 is associated with poor prognosis in lung squamous cell carcinoma [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14:70.
- [58] Zeng GQ, Yi H, Zhang PF, et al. The function and significance of SELENBP1 downregulation in human bronchial epithelial carcinogenic process[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71865.
- [59] Caswell DR, Chuang CH, Ma RK, et al. Tumor suppressor activity of selenbp1, a direct Nkx2-1 target, in lung adenocarcinoma [J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(11):1737-1749.
- [60] Kim H, Kang HJ, You KT, et al. Suppression of human selenium-binding protein 1 is a late event in colorectal carcinogenesis and is associated with poor survival [J]. *Proteomics*, 2006, 6 (11):3466-3476.
- [61] Wang N, Chen Y, Yang X, et al. Selenium-binding protein 1 is associated with the degree of colorectal cancer differentiation and is regulated by histone modification[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31:2506-2514.
- [62] Stammer K, Edassery SL, Barua A, et al. Selenium-binding protein 1 expression in ovaries and ovarian tumors in the laying hen, a spontaneous model of human ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 109(1): 115-121.
- [63] Zhang C, Wang YE, Zhang P, et al. Progressive loss of selenium-binding protein 1 expression correlates with increasing epithelial proliferation and papillary complexity in ovarian serous borderline tumor and low-grade serous carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41 (2): 255-261.
- [64] Jerome-Morais A, Wright ME, Liu R, et al. Inverse association between glutathione peroxidase activity and both selenium binding protein 1 levels and gleason score in human prostate tissue [J]. *Prostate*, 2012, 72(9):1006-1012.
- [65] Xie W, Yang M, Chan J, et al. Association of genetic variations of selenoprotein genes, plasma selenium levels, and prostate cancer aggressiveness at diagnosis[J]. *Prostate*, 2016, 76(7):691-699.
- [66] 张锦,董卫国,林军. 硒结合蛋白 1 在食管鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2010, 19(5):456-458.
- [67] Zhang J, Zhan N, Dong WG. Altered expression of selenium-binding protein 1 in gastric carcinoma and precursor lesions [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(4):951-957.
- [68] Xia YJ, Ma YY, He XJ, et al. Suppression of selenium-binding protein 1 in gastric cancer is associated with poor survival [J]. *Hum Pathol*, 2011, 42(11):1620-1628.
- [69] Gong J, Li L. Sodium selenite inhibits proliferation of gastric cancer cells by inducing SBP1 expression [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2016, 239(4):279-285.
- [70] Zhang S, Li F, Younes M, et al. Reduced selenium-binding protein 1 in breast cancer correlates with poor survival and resistance to the anti-proliferative effects of selenium[J]. *PLoS One*, 2013, 8 (5): e63702.
- [71] Ha YS, Lee GT, Kim YH, et al. Decreased selenium-binding protein 1 mRNA expression is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12:288.
- [72] Chen F, Chen C, Qu Y, et al. Selenium-binding protein 1 in head and neck cancer is low-expression and associates with the prognosis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (35):e4592.
- [73] 王凤杰,王科坤,陈显兵,等. 宫颈癌组织中硒结合蛋白 1 表达与肿瘤微环境中抗氧化酶活性有关[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 35(5):711-714.