

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.05.012

· 综述 ·

# 间隙连接蛋白43在口腔鳞状细胞癌中的研究进展

周丽娟 综述; 谢思明 审校  
暨南大学口腔医学院, 广东 广州(510632)

**【摘要】** 细胞间隙连接是普遍存在于动物组织中的一种细胞连接形式,介导相邻细胞间的信息、能量和物质的交换。研究表明,间隙连接蛋白43(connexin 43, Cx43)基因的异常表达与肿瘤的发生发展密切相关,本文就Cx43异常表达与口腔鳞状细胞癌的相关研究进展作一综述。

**【关键词】** 口腔鳞状细胞癌; 间隙连接蛋白43; 细胞连接通讯; 舌鳞状细胞癌; 磷酸化

**【中图分类号】** R739.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)05-0338-03

**【引用著录格式】** 周丽娟,谢思明. 间隙连接蛋白43在口腔鳞状细胞癌中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(5): 338-340.

**Progress in research on connexin 43 in oral squamous cell carcinoma** ZHOU Lijuan, XIE Siming. School of Stomatology, Jinan University, Guangzhou 510632, China

Corresponding author: XIE Siming, Email: 2612338@qq.com, Tel: 0086-20-13710889950

**【Abstract】** Cell gap junctions are a universal form of cellular connection in animal tissue that mediate the exchange of information, energy and material between adjacent cells. Clinical studies have demonstrated that the abnormal expression of the connexin 43 (Cx43) gene is closely associated with carcinogenesis and tumor progression. The present study reviewed relevant studies concerning the association between abnormal expression of Cx43 and oral squamous cell carcinoma as well as communication abnormalities of cell gap junctions.

**【Key words】** Oral squamous cell carcinoma; Cx43; Gap junction intercellular communication; Tongue squamous cell carcinoma; Phosphorylation

细胞间隙连接是一种特殊的膜结构,可以交换相邻细胞间物质、能量及信息,相邻细胞间通过间隙连接所介导的细胞间隙连接通讯(gap junction intercellular communication, GJIC),可以调控细胞的生长、增殖分化、免疫应答等生理过程<sup>[1]</sup>。目前研究表明,肿瘤细胞间隙连接通讯功能异常和间隙连接蛋白(connexins, Cxs)基因的异常表达与肿瘤的发生发展密切相关<sup>[2-3]</sup>。本文就近年来Cx43与口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinomas, OSCC)关系的研究进展进行综述,为探讨OSCC的发生、发展及提高疗效提供新思路。

## 1 Cx43和细胞间隙的结构和功能

目前,在哺乳动物和人体中发现的Cx<sub>s</sub>有21种,口腔黏膜中主要表达Cx43,其中Cx43被认为是一种抑癌基因,属于非突变型。Cx43的结构包括4个跨膜区域、2个胞外环及3个胞浆区(胞内环、氨基端和羧基端),对于胞内通道通透性的调节功能是由1个胞内环参与进行,而和毗邻细胞接触的对应区域是2个细胞外环<sup>[4]</sup>。羧基端会经过转录和翻译后的修饰,伴随不同连接子蛋白的长度变化而变化,比如被某些激酶改变而发生磷酸化<sup>[5]</sup>。而羧基末端位于细胞胞浆内时则有显著的差异,影响细胞间隙连接功能和状态,其蛋白构象可随细胞内信号的变化而变化。

## 2 Cx43在OSCC中的表达

Cx43的表达改变和OSCC的发生发展密切相关。王安训等<sup>[6]</sup>研究显示:用细胞免疫化学检测发

**【收稿日期】** 2017-08-01; **【修回日期】** 2017-08-17

**【基金项目】** 广东省科技计划项目(2014A020212585)

**【作者简介】** 周丽娟, 医师, 硕士研究生, Email: 995610344@qq.com

**【通信作者】** 谢思明, 副教授, 博士, Email: 2612338@qq.com

现Cx43在正常舌黏膜上皮的阳性表达增加,而在舌鳞状细胞癌细胞中不仅定位于胞膜上,而且异常表达于胞浆中。随着舌鳞状细胞癌细胞分化程度的降低,Cx43蛋白的阳性表达率也明显下降,且Cx43在高分化舌鳞状细胞癌与正常舌黏膜上皮的表达没有明显差异。说明和舌鳞状细胞癌的分化程度和进展状况密切相关的是Cx43表达的异常,当舌癌的分化程度越低,恶性程度越高,Cx43的阳性表达面积则越少。在OSCC中,Cx43蛋白的表达随着病理分级的上升而降低。Cx43表达异常可能加快OSCC细胞的转移,Cx43的阳性表达率在淋巴结未转移组中要显著高于转移组<sup>[5]</sup>。

冯燕等<sup>[7]</sup>采取免疫组化方式检测SD大鼠口腔黏膜癌变进程中Cx43在各个阶段内的表达情况,发现Cx43在正常舌黏膜、轻度、中度、重度上皮异常增生和OSCC组织内的蛋白表达差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),随着舌黏膜上皮的异常增生程度加重,Cx43蛋白表达水平显著下调;而随着Cx43表达水平的失调,GJIC功能也逐渐减弱,提示Cx43蛋白参与舌黏膜的癌变过程。Xia等<sup>[8]</sup>的研究也有相似的结果:在正常口腔黏膜中,Cx43蛋白主要表达在颗粒层和棘层,在基底细胞层呈弱阳性表达,在角质层呈阴性表达;在口腔癌细胞中,Cx43蛋白主要表达在细胞质;同时还发现Cx43的表达强度和染色面积与病理学分级相关( $P < 0.05$ ),分化越差,其表达越低。另有研究表明,和正常口腔黏膜相比,Cx43的表达在OSCC组织中上升( $P < 0.05$ ),在OSCC组织中Cx43在细胞膜上的表达减少,提示Cx43的间隙连接缺失,进而导致细胞间隙连接通讯功能下降<sup>[9]</sup>。同时也有研究表明,在OSCC组织中,Cx43阳性表达在细胞膜上,其表达与不良预后密切相关,可作为一个独立的预后标志物<sup>[10]</sup>。以上研究表明Cx43蛋白表达水平的下调可以成为早期口腔癌变的特异性标志物。

### 3 Cx43蛋白表达的相关机制

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)信号传导通路,是一种主要的胞内信号传导组织,可调控细胞侵袭、转移、凋亡、增殖、血管内皮形成等进程<sup>[11]</sup>。Salameh等<sup>[12]</sup>研究表明,Cx43蛋白的表达能被MAPKs蛋白活化抑制剂抑制,Cx43蛋白表达水平和Cx43mRNA与MAPK的信号通路中p-ERK1/2、p-P38、p-JNK1/2表达量表达呈正相关。

MAPK有可能通过磷酸化的方式影响Cx43的功能,其机制可能有:①磷酸化级联效应被具有活性的MAPK引发,使不同的转录因子活化,并联合AP-1位点在Cx43的启动区,进而使Cx43蛋白表达发生改变<sup>[13]</sup>;②MAPK调控Cx43蛋白表达的主要方式是磷酸化。各种MAPK亚型如P38、ERK1/2等与Cx43磷酸化调控相关<sup>[14]</sup>。氨基酸磷酸化作用于Cx43的多个位点而发生的状态,影响间隙连接的门控特性、通透性等功能,对自身的装配组成产生不同程度的影响,从而可能在肿瘤的病理进程中发挥作用;③于下游信号处,4条MAPKs信号通路发生交互作用,可能会影响彼此的活化状态,共同参与肿瘤的发生发展。肿瘤组织细胞中Cx43的表达水平和ERK1/2、p38、JNK1/2等MAPKs的活化水平均显著下调,并且两者之间存在密切的联系<sup>[15]</sup>。

### 4 Cx43与OSCC的治疗

Cx43表达的高低与肿瘤细胞的增殖能力呈负相关,恢复及增强Cx43转录和转录后水平的表达促进细胞间隙连接通讯的功能,通过增强细胞间隙连接通讯功能来调控肿瘤细胞增殖。

维甲酸<sup>[16]</sup>、cAMP<sup>[17]</sup>等化学药物可诱导Cx43的表达,使其恶性表型逆转。有研究对5种OSCC细胞(SAS、Ca9-22、HSC-2、HSC-3和HSC-4)的检测中,发现马洛替酯可以增强Cx43连接蛋白的表达,促进细胞间隙连接,并且对OSCC的侵袭产生抑制作用<sup>[18]</sup>。有研究表明番茄红素能够有效抑制OSCC细胞KB-1的增殖,番茄红素在3~7 μmol/L时,对Cx43蛋白的转录和表达有显著影响,可以明显增强细胞间隙连接通讯功能;β-胡萝卜素在3 μmol/L时能够上调Cx43蛋白的表达,在7 mol/L时显著影响Cx43的转录,但是β-胡萝卜素在增强细胞间隙连接通讯功能上作用较差<sup>[19]</sup>。正常口腔黏膜细胞对番茄红素无不良反应,表明番茄红素是一种较为有效的促分化药物和抗癌药物<sup>[20]</sup>。王安训等<sup>[21]</sup>报道,用全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)处理舌鳞状细胞癌细胞后,不仅明显增强了单纯疱疹病毒胸苷酸激酶-丙氧鸟苷系统的旁观者效应,还显著上调了Cx43蛋白的表达。因而应用ARTA可引起Cx43表达上调,恢复细胞间隙连接通讯功能,抑制肿瘤生长。

ATRA对OSCC具有生长抑制作用,主要与细胞周期阻滞、细胞凋亡和分化有关<sup>[22-23]</sup>。ATRA已被用于控制扁平苔藓的口腔损伤以及预防和逆转

口腔白斑的恶变,提示 ATRA 是一种有效的抗 OSCC 的肿瘤治疗药物<sup>[24-25]</sup>。另有研究表明,ATRA 以剂量和时间依赖方式抑制 OSCC 细胞生长,并导致细胞周期停滞;经过 ATRA 处理后,在 SCC9 和 Tca8113 细胞中显示细胞间隙连接通讯增强 2.69 倍和 2.06 倍( $P < 0.05$ )<sup>[26]</sup>,提示 ATRA 可以增强 OSCC 细胞的细胞间隙连接通讯功能。此外,在 OSCC 细胞中,ATRA 诱导了 Cx43 mRNA 和 Cx43 蛋白水平的上调<sup>[26]</sup>。ATRA 具有修复间隙连接通讯和促进 Cx43 的 mRNA 和蛋白表达的功能为 ATRA 在人类口腔癌治疗中的应用提供新的思路。

综上所述,Cx43 基因在 OSCC 细胞中的表达异常及其细胞间隙连接通讯缺陷,与 OSCC 的发生、发展和转移有密切的联系。现有的研究已经证实了 Cx43 是 OSCC 细胞中的一类主要抑癌基因,因此,通过调控 Cx43 基因表达提高细胞间隙连接通讯功能,对 OSCC 的治疗具有重要意义。

#### 参考文献

- Leithe E, Sirnes S, Omori Y, et al. Downregulation of gap junctions in cancer cells[J]. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 2006, 12(3/4): 225-256.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics[J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 982.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1):5-29.
- Goodenough DA, Paul DL. Gap junctions[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(1): a002576.
- Solan JL, Lampe PD. Connexin43 phosphorylation: structural changes and biological effects[J]. *Biochem J*, 2009, 419(2): 261-272.
- 宋娟, 张汉东. 间隙连接蛋白 43 在口腔颌面部鳞癌组织及舌癌细胞株(Tca8113)中表达的研究[J]. *临床口腔医学杂志*, 2012, 28(8):467-470.
- 王安训, 黄洪章. 间隙连接蛋白 43 在舌鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. *癌症*, 2001, 20(9): 948-951.
- 冯燕, 康晓洁, 黎春晖, 等. 细胞角蛋白 19 和间隙连接蛋白 43 在 4-亚基硝基喹啉诱发大鼠舌黏膜癌变过程中表达的研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2013, 31(3): 237-241.
- Xia J, Liu X, Tao X, et al. Expression of gap junctional protein connexin43 during 4-nitroquinoline-1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis[J]. *J Mol Histol*, 2009, 40(3): 183-188.
- Brockmeyer P, Hemmerlein B, Jung K, et al. Connexin subtype expression during oral carcinogenesis: a pilot study in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(2): 298-302.
- Brockmeyer P, Jung K, Perske C, et al. Membrane connexin 43 acts as an independent prognostic marker in oral squamous cell carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(1): 273-81.
- 昌毓穗, 刘季春, 傅华群, 等. Ras-MAPK 通路在食管癌中的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(2): 376-380.
- Salameh A, Krautblatter S, Karl S, et al. The signal transduction cascade regulating the expression of the gap junction protein connexin43 by beta-adrenoceptors[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(1): 198-208.
- 颜建英, 黄科华, 刘青闽, 等. 产妇子宫平滑肌组织中 MAPK 信号转导通路及 CX43 表达与产后出血关系的研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2012, 28(7): 565-570.
- 李业如, 庞祥媚, 李敏, 等. Cx43 对脑胶质瘤 C6 细胞增殖的影响及机制[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(7): 1008-1013.
- 次旦旺久, 林坤, 卢再鸣, 等. MAPK 信号通路在肝癌发生发展及治疗中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(9): 1810-1813.
- Yang Y, Qin SK, Wu Q, et al. Connexin-dependent gap junction enhancement is involved in the synergistic effect of sorafenib and all-trans retinoic acid on HCC growth inhibition[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2): 540-550.
- Ionta M, Rosa MC, Almeida RB, et al. Retinoic acid and cAMP inhibit rat hepatocellular carcinoma cell proliferation and enhance cell differentiation[J]. *Brazilian J Med Biol Res*, 2012, 45(8): 721-729.
- Shibata T, Nagayasu H, Hamada J, et al. Inhibitory effects of malotilate on in vitro invasion of lung endothelial cell monolayer by human oral squamous cell carcinoma cells[J]. *Tumour Biol*, 2000, 21(5): 299-308.
- Livny O, Kaplan I, Reifen R, et al. Lycopene inhibits proliferation and enhances gap-junction communication of KB-1 human oral tumor cells[J]. *J Nutri*, 2002, 132(12): 3754-3759.
- Livny O, Kaplan I, Reifen R, et al. Oral cancer cells differ from normal oral epithelial cells in tissue like organization and in response to lycopene treatment: an organotypic cell culture study[J]. *Nutrition & Cancer*, 2003, 47(2): 195-209.
- 王安训, 黄洪章. 全反式维甲酸提高 HSV-TK/GCV 系统治疗舌鳞癌旁观者效应的研究[J]. *中华口腔医学杂志*, 2003, 38(1): 24-26.
- Xiao B, Guo J, Lou Y, et al. Inhibition of growth and increase of alkaline phosphatase activity in cultured human oral cancer cells by all-trans retinoic acid[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2006, 35(7): 643-648.
- Kuroda J, Urade M, Kishimoto H, et al. Promotion of cell differentiation, and suppression of cell growth and cyclooxygenase-2 expression by differentiation-inducing agents in human oral squamous carcinoma SCC25 cells[J]. *Int J Oncol*, 2005, 26(2): 361.
- Siddikuzzaman, Guruvayoorappan C, Grace V M B. All Trans Retinoic Acid and Cancer[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2011, 33(2): 241-249.
- Meir GD, Joel B, Epstein D. The effect of retinoids on premalignant oral lesions[J]. *Cancer*, 2010, 95(6): 1258-1264.
- Wang J, Dai Y, Huang Y, et al. All-trans retinoic acid restores gap junctional intercellular communication between oral cancer cells with upregulation of Cx32 and Cx43 expressions in vitro[J]. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 2013, 18(4): 569-577.

(编辑 张琳, 曾曙光)