

# 晚期糖基化终末产物受体在鳞状细胞癌中的研究进展

周璐璐 朱雪洁 朱雪琼

**【摘要】** 晚期糖基化终末产物受体(RAGE)是一种具有多配体的跨膜信号转导受体。研究表明,RAGE 在许多鳞状细胞癌中异常表达,与鳞状细胞癌细胞的增殖、侵袭、迁移和预后等密切相关。本文就目前 RAGE 在鳞状细胞癌中的研究进展作一综述。

**【关键词】** 晚期糖基化终末产物受体 鳞状细胞癌 生物学特性

晚期糖基化终末产物受体(the receptor for advanced-glycation end products,RAGE)基因位于人染色体 6p21.3 上,RAGE 蛋白是一种由 404 个氨基酸组成的、具有多配体的跨膜信号受体蛋白。最早在研究糖尿病的过程中,发现其与致病因子晚期糖基化终末产物(advanced glycosylation end products,AGEs)结合,从而损害细胞和组织,故称为 RAGE<sup>[1]</sup>。

近年来研究发现,RAGE 与连接在肿瘤细胞表面的多糖结合时,可能对肿瘤细胞的恶化及转移起着重要作用;与溶血磷脂酸结合时,可激活相关信号通路及蛋白激酶 B 和细胞周期蛋白 D 的磷酸化,进而促使癌变<sup>[2]</sup>。同时有研究指出,RAGE 与鳞状上皮细胞代谢相关,RAGE 与 AGEs 结合后,可诱发角膜鳞状上皮细胞内活性氧的增加,引起细胞氧化应激,进而抑制角膜鳞状上皮细胞的增殖及迁移<sup>[3]</sup>。越来越多的研究表明,RAGE 在鳞状细胞癌(鳞癌)中异常表达,与鳞癌细胞的增殖、侵袭、迁移和预后等密切相关。本文就目前 RAGE 在鳞癌中的研究进展作一综述。

## 1 RAGE 的生物学特征

RAGE 蛋白是细胞表面分子免疫球蛋白超家族成员之一,在体内广泛分布。研究表明 RAGE 在心、肺、肾、脑、骨骼肌等组织中均有表达,同时也分布在巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、神经元细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞,但表达量一般都较低,当机体局部处于病

理状态时,可诱导 RAGE 的表达<sup>[4]</sup>。RAGE 是一种具有多配体的跨膜信号转导受体,其完整的结构包括胞内域、胞膜域及胞外域 3 部分。其中胞外域含有 3 种免疫球蛋白结构,即为配体结合部位,可与 AGEs、高迁移率蛋白 B1(HMGB1)、S-100/钙粒蛋白和  $\beta$  淀粉样肽等配体相互作用,激活细胞内相关信号通路,包括 p38-丝裂原活化蛋白激酶、细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)、c-Jun N 端激酶/应激激活的蛋白激酶、RhoGTPase 家族的 Rac1/Cdc42 等,进而引起细胞功能的紊乱,导致疾病的发生、发展<sup>[4-6]</sup>。

## 2 RAGE 在宫颈鳞癌中的研究

HPV 持续感染是宫颈癌发病的首要因素,Xu 等<sup>[7]</sup>将 488 例宫颈鳞癌患者和 715 例同龄健康女性分为两组分别检测 RAGE 基因多态性(-429T>C、-374T>A、1704G>T、82G>S)及人乳头瘤病毒(HPV)感染情况,其中-429T>C、-374T>A、1704G>T 多态性在两组间比较差异均无统计学意义;但 82G>S 多态性,其基因型分布和等位基因频率在两组间比较差异均有统计学意义。携带 RAGE 82SS 基因型患宫颈癌风险明显升高( $OR=1.98$ )。同时发现 RAGE 82SS 和 82GS 基因携带者感染 HPV 的风险较 82GG 携带者要高。表明 RAGE 82G>S 基因多态性与 HPV 感染相关,可能共同促进宫颈鳞癌的发生。

关于 RAGE 在宫颈鳞癌组织中的表达及其与宫颈鳞癌临床病理特征相关性的研究报道甚多。本课题组采用免疫组织化学方法检测 RAGE 及其配体 S-100A9 在宫颈病变中的表达水平<sup>[8]</sup>。选取 120 例石蜡包埋组织样本,其中宫颈鳞癌 40 例,宫颈上皮内瘤变 50 例,慢性宫颈炎 30 例。发现 RAGE 蛋白在鳞癌组织中表达量最高,宫颈上皮内瘤变组织次之,而慢性宫颈炎组织最低。

doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.2.2017-591

基金项目:温州市科技计划项目(Y20150041)

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院妇产科(周璐璐、朱雪琼);温州医科大学附属第一医院妇产科(朱雪洁)

通信作者:朱雪琼,E-mail:zjwzzxq@163.com

同时 RAGE 蛋白在宫颈上皮内瘤变 I 级、II 级、III 级中的表达量也逐渐增高。随后分析了 RAGE 与宫颈鳞癌临床病理特征的相关性,发现其表达量与组织分化程度相关,分化程度越高,表达程度也越高。提示 RAGE 在宫颈鳞癌的发生、发展中起一定作用,并与其组织分化程度相关。

RAGE 及其配体 S-100A14 在宫颈病变发生、发展过程中,两者表达量均呈递增趋势,即在正常宫颈组织中表达量最低,在宫颈鳞癌组织中最高,宫颈上皮内瘤变组织居中;且发现 S-100A14 和 RAGE 共同表达与肿瘤分期、淋巴结转移、深层间质浸润及预后呈正相关,RAGE 高表达还与肿瘤大小有关,但与分化无关<sup>[9]</sup>,提示 S-100A14 与 RAGE 在宫颈鳞癌发生、发展、浸润及转移中起了一定的作用,可能成为评估宫颈鳞癌预后的指标。

杜晓琴等<sup>[10]</sup>采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)技术检测宫颈鳞癌组织、癌旁组织和正常宫颈鳞状上皮组织中 HMGB1 mRNA 及 RAGE mRNA 的表达,并探讨了其表达情况与临床病理参数之间的关系。结果发现 HMGB1 mRNA 在宫颈鳞癌组织、癌旁组织表达水平平均高于正常宫颈组织,而在宫颈鳞癌组织及癌旁组织中表达量无明显差异;其表达与肿瘤分期、淋巴转移明显相关。RAGE mRNA 在宫颈鳞癌组织、癌旁组织和正常宫颈鳞状上皮组织中的表达水平无明显差异,其表达与肿瘤大小、分级、分期无关,但与淋巴转移相关。提示 HMGB1/RAGE 信号通路在宫颈鳞癌转移过程中可能发挥重要作用,为宫颈鳞癌淋巴转移的治疗提供新思路。

付欣等<sup>[11]</sup>采用免疫组织化学方法检测了 30 例宫颈原位鳞癌、90 例无转移的宫颈鳞癌、30 例有转移的宫颈鳞癌和 30 例正常宫颈鳞状上皮中 RAGE 蛋白表达情况,结果在宫颈鳞癌组织中 RAGE 呈强阳性表达(48.0%),正常宫颈鳞状上皮中呈低表达(13.3%),两者差异有统计学意义;随后采用 Western blot 法检测发现 RAGE 蛋白的表达量、发生转移的宫颈鳞癌>无转移的宫颈鳞癌>正常宫颈鳞状上皮。同时发现 RAGE 蛋白的表达量随着宫颈鳞癌的发生、发展、侵袭和转移程度的加重而增高,但与组织分化程度、肿瘤大小无关。提示 RAGE 可作为宫颈鳞癌浸润、转移的重要判定指标之一。

### 3 RAGE 在口腔鳞癌中的研究

RAGE 基因多态性与口腔鳞癌易感性之间存在一定联系。Su 等<sup>[12]</sup>收集 618 例口腔鳞癌患者及 592 例健康者的血液样本,提取基因组 DNA,利用 qRT-PCR 技术分析了 5 种 RAGE 基因多态性,包括 374t>A(rs1800624)、

-429t>C(rs1800625)、1704g>T(rs184003)、Gly82Ser(rs2070600)及一种 63-bp 等位缺失(-407~-345)等位基因多态性。结果发现携带有 rs1800625 等位基因多态性的个体对口腔鳞癌的易感性更高( $OR=1.899, 95\% CI:1.269\sim 3.345$ )。提示 RAGE 基因多态性之间的相互作用促进了口腔鳞癌的发生、发展。

研究报道,RAGE 可与其多种配体结合影响口腔鳞癌细胞侵袭、迁移等生物学行为。Choi 等<sup>[13]</sup>发现 RAGE 与 HMGB1 在小鼠口腔鳞癌细胞系 SCC7 中均有表达;随后进行了细胞体外迁移试验验证 RAGE 与 HMGB1 对 SCC7 细胞迁移力的影响,结果发现表达 RAGE 的 SCC7 细胞在未添加外源性 HMGB1 时的迁移力仅为每孔(18.3±1.1)个细胞,添加外源性 HMGB1 时细胞迁移力则增加为每孔(204.4±2.2)个细胞,提示 RAGE 与 HMGB1 之间相互作用增加了口腔鳞癌细胞的迁移能力。Ko 等<sup>[14]</sup>研究发现,在口腔鳞癌细胞系 SAS 中,AGEs 可促进 ERK 磷酸化,提高 RAGE、MMP-2、MMP-9 的表达量,进而增加 SAS 细胞的迁移力;使用 RAGE 特异性抗体或 RNA 干扰技术来阻断 RAGE 通路,发现 ERK 磷酸化被抑制,基质金属蛋白(MMP)-2、MMP-9 的表达量下降,SAS 细胞迁移力也随之降低。说明 AGEs-RAGE 相互作用可促进口腔鳞癌细胞的迁移。

Sasahira 等<sup>[15]</sup>发现 RAGE 在口腔鳞癌组织中呈现高表达状态,分析了口腔鳞癌组织中 RAGE 的表达量与临床分级、浸润深度、淋巴结转移、疾病复发、生存率等临床病理参数的关系,发现随着肿瘤浸润深度的增加 RAGE 蛋白表达量也随之增加。30 例局部复发的患者中,22 例为 RAGE 高表达者;RAGE 低表达组患者其无进展生存率显著高于 RAGE 高表达组患者( $RR=3.808$ )。提示 RAGE 可作为判断口腔鳞癌复发及预后的一项指标。

Landesberg 等<sup>[16]</sup>采用免疫组织化学方法检测 38 例口腔鳞癌患者病变组织中 RAGE 的表达,结果显示 10 例高度分化口腔鳞癌均有 RAGE 表达,4 例中高度分化有 3 例表达,9 例中度分化有 3 例表达,7 例中低度分化有 1 例表达,8 例低度分化均无 RAGE 表达。同时检测 2 例正常口腔黏膜中 RAGE 的表达,2 例均为阳性。故认为 RAGE 在口腔鳞癌中的表达量随其组织分化程度的升高而升高。

### 4 RAGE 在食管鳞癌中的研究

Jin 等<sup>[17]</sup>采用 Western blot 法检测 5 种食管鳞癌细胞系(KYSE450、KYSE150、KYSE510、KYSE180、EC9706),

结果发现除 KYSE450 细胞外其余 4 种细胞中均有 RAGE 蛋白表达。通过蛋白质体外结合实验和免疫共沉淀法共同证实了 S-100A14 与 RAGE 在食管鳞癌细胞中相互结合并相互作用,并验证了 S-100A14 促进食管鳞癌细胞增殖是通过 RAGE 介导所产生的。

Tateno 等<sup>[18]</sup>收集了 208 例食管鳞癌组织标本,采用了免疫组织化学方法检测发现其中 104 例食管鳞癌组织 RAGE 蛋白阳性;进一步分析 RAGE 与食管鳞癌相关临床病理因素的关系,发现食管鳞癌的肿瘤分期越高,RAGE 的阳性率反而降低;后随访患者生存情况,发现 RAGE 阳性组患者 5 年生存率为 52%,而 RAGE 阴性组患者仅为 32%,两者差异有统计学意义。这提示 RAGE 的表达可能与食管鳞癌的发生、发展相关,RAGE 高表达与食管鳞癌的良好预后相关。

RAGE 可与 S-100 家族、HMGB1 等结合促进 ERK1/2 激活,影响肿瘤细胞侵袭及转移能力<sup>[4]</sup>。Jing 等<sup>[19]</sup>采用免疫组织化学方法研究了 29 例食管鳞癌组织及邻近正常组织中 RAGE 的表达,发现癌组织中 RAGE 的表达量较邻近正常组织高,且随着肿瘤分期的增加而升高;同时发现癌肿浸润肌层时 RAGE 表达量较仅浸润黏膜下层时明显增加,提示 RAGE 与食管鳞癌浸润程度相关。另外谢文熙等<sup>[20]</sup>研究进一步发现食管鳞癌组织中 HMGB1 和 RAGE 蛋白表达量显著高于正常食管鳞状上皮组织,HMGB1、RAGE 蛋白的表达水平与食管鳞癌浸润深度、淋巴结转移及 TNM 分期呈正相关,与癌细胞分化程度呈负相关。提示 HMGB1 与 RAGE 的相互结合可能参与了食管鳞癌的侵袭和转移。

## 5 RAGE 在皮肤鳞癌中的研究

Iotzova-Weiss 等<sup>[21]</sup>对比了皮肤鳞癌组织及正常皮肤组织全层中 RAGE mRNA 的表达量,发现两者表达量差异无统计学意义,但发现皮肤鳞癌组织表皮层中 RAGE mRNA 的表达量明显高于正常皮肤组织。进一步从蛋白层面验证发现,RAGE 蛋白在皮肤鳞癌组织中的表达水平明显高于正常皮肤组织。随后该课题组利用慢病毒包裹的 RAGE 特异 shRNA 转染原代角质细胞,从而降低 RAGE 的表达量,采用 BrdU 细胞增殖试验检测发现转染 shRNA 组的细胞生长速率较阴性对照组下降了 80%,一定程度上说明 RAGE 水平下调抑制了皮肤鳞癌组织中角质细胞的增殖能力。

## 6 RAGE 在其他鳞状上皮病变相关疾病中的研究

迄今为止,关于 RAGE 与鳞状上皮病变相关疾病的

研究越来越多。Tenzer 等<sup>[22]</sup>利用蛋白组学技术检测了 9 例肺鳞癌及相应自身正常肺组织中 1 736 种不同蛋白表达情况,结果发现小窝蛋白(CAV)1、CAV2、RAGE 这 3 种蛋白的表达量在 9 例肺鳞癌中均显著高于自身正常肺组织,提示 RAGE 可辅助诊断肺鳞癌。同样 RAGE 蛋白在头颈部鳞癌组织中也处于高表达状态<sup>[13]</sup>。关于 RAGE 在喉鳞癌组织中的表达与临床意义,研究发现 RAGE 蛋白在喉鳞癌组织中的阳性率(51.4%)明显高于喉癌旁组织(25.0%),同时发现 RAGE 在高分化癌组织中的表达量为 82.4%,中分化中表达为 50.0%,低分化中表达仅为 18.8%,阳性率随分化程度升高而增加,提示 RAGE 与喉鳞癌的发生及分化相关<sup>[23]</sup>。

综上所述,RAGE 在不同鳞癌组织中的表达各有差异,与鳞癌的临床病理特征相关,影响鳞癌细胞的生物学行为。通过深入研究 RAGE 在不同鳞癌中的作用及相关分子机制,将为不同鳞癌的早期诊断、预后预测和靶向 RAGE 基因的抗肿瘤治疗提供新思路。

## 7 参考文献

- [1] Soman S, Raju R, Sandhya VK, et al. A multicellular signal transduction network of AGE/RAGE signaling[J]. Cell Commun Signal, 2013, 7(1): 19-23. doi: 10. 1007/s12079-012-0181-3.
- [2] Tesarova P, Cabinakova M, Mikulova V, et al. RAGE and its ligands in cancer—culprits, biomarkers, or therapeutic targets?[J]. Neoplasma, 2015, 62(3): 353-364.
- [3] 史陇. 糖基化终末产物对角膜上皮创伤愈合的影响及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [4] Tesarova P, Kalousova M, Zima T, et al. HMGB1, S100 proteins and other RAGE ligands in cancer markers, mediators and putative therapeutic targets[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2016, 160 (1):1-10. doi: 10. 5507/bp. 2016. 003.
- [5] Zhao CB, Bao JM, Lu YJ, et al. Co-expression of RAGE and HMGB1 is associated with cancer progression and poor patient outcome of prostate cancer[J]. Am J Cancer Res, 2014, 4(4): 369-377.
- [6] Nguyen AH, Detty SQ, Agrawal DK. Clinical implications of high-mobility group Box-1 (HMGB1) and the receptor for advanced glycation end-products(RAGE) in cutaneous malignancy: A systematic review[J]. Anticancer Res, 2017, 37(1): 1-7. doi: 10. 21873/anticancer. 11282.
- [7] Xu Q, Xue F, Yuan B, et al. The interaction between RAGE gene polymorphisms and HPV infection in determining the susceptibility of cervical cancer in a Chinese population[J]. Cancer Biomark, 2012, 11(4): 147-153. doi:10. 3233/CBM-2012-00277.
- [8] Zhu X, Jin L, Zou S, et al. Immunohistochemical expression of RAGE and its ligand (S100A9) in cervical lesions[J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 66(3): 843-850. doi: 10. 1007/s12013-

- 013-9515-x.
- [9] 杨晶, 王翔宇, 王欣, 等. S100A14 与 RAGE 在宫颈鳞癌组织中的表达及临床意义[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(9): 660-664.
- [10] 杜晓琴, 付欣, 郝权. HMGB-1 基因及其受体 RAGE 在宫颈鳞癌中的表达及临床意义[J]. 天津医科大学学报, 2008, 14(1): 30-33. doi:10.3969/j.issn.1006-8147.2008.01.009.
- [11] 付欣, 王慧玉, 田菁, 等. 晚期糖基化终末产物受体 RAGE 在宫颈鳞癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国肿瘤临床杂志, 2011, 38(9): 1201-1204.
- [12] Su S, Chien M, Lin C, et al. RAGE gene polymorphism and environmental factor in the risk of oral cancer[J]. J Dent Res, 2015, 94(3): 403-411. doi: 10.1177/0022034514566215.
- [13] Choi J, Lee MK, Oh KH, et al. Interaction effect between the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and high-mobility group box-1 (HMGB-1) for the migration of a squamous cell carcinoma cell line[J]. Tumori, 2011, 97(2): 196-202. doi: 10.1700/667.7783.
- [14] Ko SY, Ko HA, Shieh TM, et al. Cell migration is regulated by AGE-RAGE interaction in human oral cancer cells in vitro[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e110542. doi: 10.1371/journal.pone.0110542. eCollection 2014.
- [15] Sasahira T, Kirita T, Bhawal UK, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) is important in the prediction of recurrence in human oral squamous cell carcinoma[J]. Histo-pathology, 2007, 51(2): 166-172. doi:10.1111/j.1365-2559.2007.02739.x.
- [16] Landesberg R, Woo V, Huang L, et al. The expression of the receptor for glycation endproducts (RAGE) in oral squamous cell carcinomas[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008, 105(5): 617-624. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.08.006.
- [17] Jin Q, Chen H, Luo A, et al. S100A14 stimulates cell proliferation and induces cell apoptosis at different concentrations via receptor for advanced glycation end products (RAGE)[J]. PLoS One, 2011, 6(4): e19375. doi: 10.1371/journal.pone.0019375.
- [18] Tateno T, Ueno S, Hiwatashi K, et al. Expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) is related to prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(2): 440-446. doi: 10.1245/s10434-008-0237-z.
- [19] Jing R, Chen W, Wang H, et al. Plasma miR-185 is decreased in patients with esophageal squamous cell carcinoma and might suppress tumor migration and invasion by targeting RAGE[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015, 309(9): G719-729. doi: 10.1152/ajpgi.00078.2015.
- [20] 谢文熙, 吴心愿. HMGB1/RAGE 蛋白在食管鳞癌中的表达及临床意义[J]. 中国实用医药, 2010, 5(6): 6-8.
- [21] Iotzova-Weiss G, Dziunycz PJ, Freiburger SN, et al. S100A8/ A9 stimulates keratinocyte proliferation in the development of squamous cell carcinoma of the skin via the receptor for advanced glycation-end products[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120971. doi: 10.1371/journal.pone.0120971. eCollection 2015.
- [22] Tenzer S, Leidinger P, Backes C, et al. Integrated quantitative proteomic and transcriptomic analysis of lung tumor and control tissue: a lung cancer showcase[J]. Oncotarget, 2016, 7(12): 14857-14870. doi: 10.18632/oncotarget.7562.
- [23] 张晖萍, 张榕, 上官京翰. 晚期糖基化终产物受体在喉鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 23(21): 985-988. doi:10.3969/j.issn.1001-1781.2009.21.008.

(收稿日期:2017-03-18)

(本文编辑:陈丽)

(上接第 201 页)

- acute plantar fasciitis: A prospective randomized clinical trial[J]. J Foot Ankle Surg, 2015, 54(6): 1047-1052. doi: 10.1053/j.jfas.2015.04.026.
- [34] Maki M, Ikoma K, Imai K, et al. Correlation between the outcome of extracorporeal shockwave therapy and pretreatment MRI findings for chronic plantar fasciitis[J]. Mod Rheumatol, 2015, 25(3): 427-430. doi: 10.3109/14397595.2014.978526.
- [35] Gerdsmeyer L, Mittermayr R, Fuerst M, et al. Current evidence of extracorporeal shock wave therapy in chronic Achilles tendinopathy[J]. Int J Surg, 2015, 24(Pt B): 154-159. doi:10.1016/j.ijsu.2015.07.718.
- [36] Park JW, Yoon K, Chun KS, et al. Long-term outcome of low-energy extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis: comparative analysis according to ultrasonographic findings [J]. Ann Rehabil Med, 2014, 38(4): 534-540. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.07.718.
- [37] Wheeler PC, Tattersall C. Extracorporeal shockwave therapy plus rehabilitation for patients with chronic plantar fasciitis might reduce pain and improve function but still not lead to increased activity: a case-series study with multiple outcome measures [J]. J Foot Ankle Surg, 2017, pii: S1067-2516(17)30448-9. doi: 10.1053/j.jfas.2017.07.001.
- [38] Sun J, Gao F, Wang Y, et al. Extracorporeal shock wave therapy is effective in treating chronic plantar fasciitis: A meta-analysis of RCTs[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(15): e6621. doi:10.1097/md.0000000000006621.
- [39] Speed CA, Nichols D, Wies J, et al. Extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis. A double blind randomized controlled trial[J]. J Orthop Res, 2003, 21(5):937-940.
- [40] Roerdink RL, Dietvorst M, van der Zwaard B, et al. Complications of extracorporeal shockwave therapy in plantar fasciitis: Systematic review[J]. Int J Surg, 2017, 46:133-145. doi:10.1016/j.ijsu.2017.08.587.

(收稿日期:2017-09-21)

(本文编辑:陈丽)