

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2020.02.015

• 文献综述 •

肝细胞核因子 4 α 在胃癌中的研究进展*

李灵丽¹ 胡倩² 彭泽¹ 易屏^{3△}¹ 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所, 武汉 430030² 四川大学附属华西医院中西医结合科, 成都 610041³ 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合科, 武汉 430030**关键词** 肝细胞核因子 4 α ; 胃癌; 研究进展**中图分类号** R735.2 **文献标识码** A

2018 年我国最新癌症报告显示, 胃癌发病率和死亡率在我国肿瘤中居第 2 位。胃癌是全球第 5 大常见癌症, 2018 年新发病例超过 1 000 000 例, 其中估计有 783 000 例死亡(相当于全球每 12 例胃癌病例就有 1 例死亡), 居癌症死亡率的第 3 位^[1]。胃癌的发生是多因素参与、多步骤演变的复杂病理过程, 是人口、生活饮食、遗传、感染和环境等因素相互作用的综合结果。尽管本病的全球发病率在下降, 但近 90% 胃癌患者在被诊断时已是进展期, 使患者错失最佳手术期。即使患者接受了以外科手术为主的综合治疗, 其 5 年生存率仍低于 30%。《中国癌症预防与控制规划纲要(2004—2010)》明确指出癌症的早期预防控制、早期筛查诊断和早期精准治疗是降低癌症发病及提高生存率的主要策略。因此, 筛选早期胃癌特有分子靶点对胃癌高危人群进行早期筛查、早期诊断及早期治疗具有重要意义^[2], 是改变我国胃癌诊治严峻形势的高效可行途径。肝细胞核因子 4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α)是细胞核受体之一, 是一种高度保守的转录因子, 其在促进胃癌发生发展、影响胃癌预后等方面的作用正逐渐受到重视, 可能成为胃癌早期诊断及判断预后的重要分子靶点之一。本文就 HNF4 α 与胃癌致病因素、癌前病变、病情进展、侵袭转移及诊断预后方面的研究进展作一综述。

1 HNF4 α 概述

HNF4 α 是核受体(nuclear receptor, NR)转录因子家族成员, 具有保守的 DNA 结合结构域和配体结合结构域^[3]。HNF4 α 首次被发现是在大鼠肝脏提取

物中, 它能与转甲状腺素蛋白和载脂蛋白 CIII 转录所需的位点结合^[4]。HNF4 α 具有 2 个启动子, 在肝脏发育早期, HNF4 α 基因转录从 P2 启动子开始, 但随着肝脏分化, 开始倾向于从 P1 启动子开始。P2 同种型参与激活早期肝脏发育基因, 例如甲胎蛋白和转甲状腺素蛋白, 而 P1 同种型参与激活后期肝脏分化基因, 例如载脂蛋白 CIII^[5]。此外, HNF4 α 基因被检测在肝脏、肾脏、小肠等多种组织中表达, 其由跨越 70 kb 的 13 个外显子组成, 且具有多个可变剪接体, 它有多种同种型, 在靶基因发育和转录调节中具有不同的生理作用^[6]。HNF4 α 是复杂转录调控网络的中心, 它参与了多种人类疾病。Chai X 等^[7]证实 HNF4 α 下调与 2 型糖尿病(T2DM)患病风险增加之间存在密切关联, 其研究结果表明, HNF4 α 可能是糖尿病高凝血条件与血管内皮生长因子(VEGF)耐药相关的关键点, 并且凝血酶诱导的 HNF4 α 对血管内皮生长因子受体 2(EGFR2)FLK1 表达的抑制作用部分介导了 T2DM 引起的血管功能障碍。此外, 沉默 HNF4 α 基因可抑制乙型肝炎病毒(HBV)复制和乙型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌^[8]。肝脏间充质干细胞内 HNF4 α 可通过下调 Wnt/ β -catenin 信号通路, 抑制肝癌细胞生长和转移, 进而抑制肝癌细胞进展^[9]。P1 启动子驱动的 HNF4 α 在结肠癌细胞 HCT116 肿瘤异种移植模型中充当肿瘤抑制因子, 但 P2 启动子驱动的 HNF4 α 在结肠癌细胞 HCT116 肿瘤异种移植模型不起作用^[10]。近年来的多项研究提示 HNF4 α 亦可能与胃癌的发生发展有关, HNF4 α 在胃癌中的作用也逐渐受到重视。

2 HNF4 α 与胃癌致病因素

2.1 HNF4 α 与 HP 感染

胃癌的发病率和死亡率因地区而异, 且高度依赖

* 国家自然科学基金资助项目(No. 81673757)

△通信作者, Corresponding author, E-mail: pyi219@163.com

于饮食和幽门螺杆菌(helicobacter pylori, HP)感染^[11],其中有高达 50% 的胃癌病例与 HP 感染有关^[12]。很多研究表明 HP 感染是胃癌发生的先决条件,HP 对胃癌发生的影响强于任何环境因素。已有研究^[11]证实 HP 感染的十年内胃癌发生的比值比增加 5.9 倍。Ma L 等^[13]研究发现 HP 感染能激活 NF-κB 途径,并进一步通过 NF-κB 途径诱导 HNF4α 的表达;随后,HNF4α 激活白细胞介素-1 受体 1(IL-1R1)的表达,并增强胃细胞对其配体 IL-1β 诱发的炎症反应,IL-1β/IL-1 R1 进一步刺激已经过度活跃的 NF-κB 途径,完成驱动持续炎症的正反馈回路。HNF4α 和细胞表面受体 IL-1 R1 在 HP 感染期间产生炎症延续环,具有促进胃癌发生的潜力。

2.2 HNF4α 与 EBV 感染

爱泼斯坦-巴尔病毒(epstein-barr virus, EBV),又称 EB 病毒,主要感染人淋巴细胞和口咽上皮细胞,是人类最常见且持续性感染的病毒,大约 95% 的世界人口存在无症状的终生感染^[14]。它是已发现的人类肿瘤病毒之一,与多种淋巴和上皮来源性肿瘤相关^[15],如淋巴瘤^[16],鼻咽癌^[17]和胃癌^[18]。有研究表明高达 16% 的胃癌病例与 EBV 感染有关。Uozaki H 等^[19]用研究证明了 HNF4α P1 的阳性表达与胃癌中 EBV 感染状态呈负性相关,其中无 EBV 感染的胃癌均显示 HNF4α P1 的阳性表达。

3 HNF4α 与胃癌癌前病变

胃癌不是由正常细胞迅速转变成为癌细胞,而是一个多步骤、循序渐进的癌变过程,即慢性浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→异型增生→胃癌。癌前病变是指较易转变为癌的病理变化,如肠上皮化生、异型增生。

HNF4α 参与维持胃黏膜稳态。Moore BD 等^[20]研究发现 HNF4α 能直接占据小鼠胃中 XBP1 启动子位点,通过顺序转录因子 XBP1→Mist1,增加人胃癌细胞中 XBP1 mRNA 的丰度,进而控制胃单位中酶原性主细胞(ZCs)中超微结构成熟及颈黏液细胞向 ZCs 的分化。HNF4α 的缺失亦可导致成年小鼠胃中 ZCs 大小形态和酶原性主细胞中 ER 含量降低,同时引起正常干细胞区中上皮细胞增殖能力加强、黏液颈细胞迁移加快。研究结果表明 HNF4α 调节胃上皮细胞的稳态增殖,并且能调节维持酶原性主细胞分泌结构的 XBP1/Mist1 轴。

HNF4α 与肠上皮化生状态密切相关。Kojima K 等^[21]用免疫组化研究了胃腺癌附近 46 例非肿瘤性病

变中 HNF4α 的表达,研究表明 22 个肠上皮化生病变中 100% 观察到 HNF4α 核染色,24 个非肠上皮化生黏膜中有 4 个病灶 HNF4α 呈阳性,20 个病灶 HNF4α 核染色呈阴性。这些非肠上皮化生黏膜病变,肠型黏蛋白 MUC2 呈阴性表达,胃型黏蛋白 MUC5AC 呈阳性表达。而在 GTM(胃型黏蛋白与 HIK1083 抗体反应)阳性的所有胃腺中, HNF4α 呈阴性。HNF4α 表达与肠型黏蛋白 MUC2 阳性杯状细胞的存在亦有着显著关联,这实际上表明 HNF4α 表达与肠上皮化生之间存在关联,HNF4α 促进了胃黏膜的肠化生。同样,Takano K 等^[22]研究表明所有非肿瘤性胃黏膜样本均对 P1-HNF4α 呈阴性;相反,在所有肠上皮化生病例中,均观察到 P1-HNF4α 阳性。在包含杯状组织的所有细胞,包括杯状细胞和潘氏细胞亦可观察到 P1-HNF4α 阳性。P1-HNF4α 的阳性或阴性区域突然转变,边界清晰,对应于正常腺体和化生腺体区域。因此,P1-HNF4α 的阴性表达被指示为非肿瘤黏膜的黏蛋白表型分类中有用的免疫组织化学标记之一。

由此可见,在胃黏膜炎症、肠上皮化生及向胃癌进展的过程中, HNF4α 均发挥了一定的效应。HNF4α 有可能成为胃癌癌前病变筛查指标的新靶点。

4 HNF4α 与胃癌病情进展

近年来,多项研究表明 HNF4α 与胃癌病变有一定关联。根据黏蛋白表型,可将胃癌分为胃型、胃肠混合型、肠型及未分化型胃癌。Takano K 等^[22]研究显示分化型早期胃癌在 P1-HNF4α 的染色模式上显示出显著差异。肠型、混合型和未分化型胃癌显示 P1-HNF4α 的阳性率高,胃型胃癌对 P1-HNF4α 呈阴性。相反,无论黏蛋白表型如何,P2-HNF4α 都在所有肿瘤中表达。因此,P1-HNF4α 的阴性表达被认为是胃型胃癌黏蛋白表型分类中有用的免疫组织化学标记之一。Chang HR 等^[23]研究发现 HNF4α 可促进胃癌的发生进展,通过抑制 HNF4α 的表达,可下调细胞周期蛋白,诱导细胞周期停滞和细胞凋亡从而在体外和体内实验显示出抗肿瘤活性。HNF4α 是胃癌中的靶向癌蛋白,受 AMPKα 的信号调节,同时调节 WNT 信号传导。我们的前期研究^[24]亦表明了 HNF4α 在胃癌通道中的作用,在体内外实验中抑制 HNF4α 的表达,可诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡,进而发挥抗肿瘤生长效应。由此可见, HNF4α 可成为胃癌治疗的新靶点。

5 HNF4 α 与胃癌侵袭转移

我们的前期研究^[24]亦证明了 HNF4 α 在促进胃癌迁徙转移中的作用,在体外实验中沉默胃癌细胞中 HNF4 α 的表达,可抑制胃癌细胞的侵袭与转移。同时研究验证了小檗碱可靶向 AMPK-HNF4 α -WNT5a 信号通路发挥抗胃癌细胞侵袭和转移作用。但是,同样有研究表明 HNF4 α 在抑制胃癌侵袭转移中发挥一定效应。Uozaki H 等^[25]研究发现了 HNF4 α P1 在早期肿瘤中更常表达,且 HNF4 α P1 的表达与无淋巴结受累和更小的肿瘤大小相关。HNF4 α P1 阳性的胃癌显示较低频率的肿瘤细胞淋巴转移和血管浸润,HNF4 α P1 的缺乏促进了肿瘤的侵袭。Li D 等^[26]人的研究也表明了 HNF4 α 在抑制胃癌侵袭转移中的作用,他们研究了内凝集素蛋白 1(ITALN1)可通过灭活磷酸肌醇 3 激酶/AKT/I kappa B 激酶信号,减弱胃癌细胞中核因子 NF- κ B(一种抑制 HNF4 α 表达的转录因子)活性,从而增加了 HNF4 α 水平,进而导致胃癌细胞中 β -catenin 的核转位和转录活性受抑制,进而在体内外实验中抑制胃癌细胞生长、侵袭和转移。由此可见,HNF4 α 在肿瘤侵袭转移方面的作用存在争议,但其表达水平高低亦有可能成为鉴别早期胃癌与进展期胃癌的标志物之一。

6 HNF4 α 与胃癌诊断预后

6.1 HNF4 α 与胃癌诊断

HNF4 α 被发现能作为区别原发性胃癌与转移性胃癌的标记物之一。Koyama T 等^[27]研究表明 HNF4 α 在 33 例原发性胃癌中均表达,但在乳腺癌胃转移病变中未见表达,因此可将肝细胞核因子 4 α 鉴定为区分原发性胃癌和乳腺癌转移至胃部病变的优良标志物,且其特异性和敏感性均优于乳腺癌标记物雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、乳房珠蛋白和大囊性疾病液体蛋白 15(GCDFP-15) 和胃癌标记物 CDX2、MUC5AC、MUC6 和 CK20。Juca P 等^[28]研究也显示可将 HNF4 α 作为区分原发性胃癌和乳腺癌胃转移的金标准标记,其研究结果表明 HNF4 α 在具有原发性胃腺癌且合并原发性乳腺癌患者病例中均阳性表达,在来自乳腺癌胃转移病变中呈阴性表达,即为在所有诊断为原发性胃腺癌的患者中显示阳性表达,在所有原发性乳腺癌病例中均为阴性表达。Van der Post RS 等^[29]同样证实了 HNF4 α 是区分原发性和转移性胃癌、乳腺癌的非常好的标志物,研究结果显示在 107 例原发性胃腺癌病例中有 106 例出现

HNF4 α 表达,并且在所有 105 例原发性乳腺癌中均未见 HNF4 α 表达(敏感性为 99%,特异性为 100%)。同时,乳腺胃癌转移组织表现出 HNF4 α 的强阳性表达,乳腺癌转移到胃部病变没有表现出 HNF4 α 的表达。同时患有 2 种原发癌的患者的组织中,所有胃癌组织显示出 HNF4 α 的强阳性表达,而乳腺癌组织中 HNF4 α 呈阴性表达。由此可见,HNF4 α 有可能成为胃癌与乳腺癌胃转移的很好的诊断标记物之一。

6.2 HNF4 α 与胃癌预后

HNF4 α 的表达与胃癌患者的存活率亦存在一定关联。Li D 等^[26]收集了临床胃癌组织、正常胃黏膜标本和胃癌细胞系 AGS、SGC-7901、MKN-28 和 MKN-45,以研究 HNF4 α 和 ITLN1 的表达水平与患者临床病理特性的相关性。研究结果表明相较于正常胃黏膜,胃癌组织和胃癌细胞系中的 HNF4 α 的蛋白质和转录物水平处于较高水平,且它们的表达水平随着胃癌的组织学分化等级逐渐降低。分化程度更差、胃壁浸润更深、有淋巴结转移或 TNM 分期呈晚期的胃癌患者,其 ITLN1 或 HNF4 α 水平呈现明显更低水平。同时,Kaplan-Meier 生存分析显示,具有高 ITLN1 或 HNF4 α 表达的患者具有比具有低表达的患者有着更高的生存率。总而言之,这些结果证明 HNF4 α 的表达与临床胃癌病例患者中的存活率提高相关。

7 小结

综上所述,HNF4 α 在胃癌致病因素、癌前病变、病情进展、侵袭转移及诊断预后等方面均发挥了一定作用。在胃癌的浸润深度及淋巴结转移过程中,HNF4 α 亦发挥一定的效应。由此可见,HNF4 α 在成为胃癌癌前病变筛查指标及胃癌治疗预后的新靶点方面具有一定的研究意义。但目前仍存在许多问题,HNF4 α 与胃癌相关性的研究不多,HNF4 α 在参与肿瘤侵袭转移方面的作用存在争议,HNF4 α 参与胃黏膜炎症、肠上皮化生及向胃癌进展的机制及在胃癌的浸润深度及淋巴结转移过程的相关机制研究较少。HNF4 α 参与胃癌发生发展的作用及机制仍需要更深入、全面的研究。

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] Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, et al. Gastric cancer: epi-

- demiology, prevention, classification, and treatment [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 239-248.
- [3] Chandra V, Huang P, Potluri N, et al. Multidomain integration in the structure of the HNF-4 alpha nuclear receptor complex [J]. Nature, 2013, 495(7441): 394-398.
- [4] Sladek FM, Zhong WM, Lai E, et al. Liver-enriched transcription factor HNF-4 is a novel member of the steroid hormone receptor superfamily [J]. Genes Dev, 1990, 4(12B): 2353-2365.
- [5] Walesky C, Apté U. Role of hepatocyte nuclear factor 4 alpha (HNF4 alpha) in cell proliferation and cancer [J]. Gene Expr, 2015, 16(3): 101-108.
- [6] Jiang S, Tanaka T, Iwanari H, et al. Expression and localization of P1 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4 alpha (HNF4 alpha) isoforms in human and rats [J]. Nucl Recept, 2003, 1(1): 5.
- [7] Chai X, Yan J, Gao Y, et al. Endothelial HNF4 alpha potentiates angiogenic dysfunction via enhancement of vascular endothelial growth factor resistance in T2DM [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(8): 12989-13000.
- [8] Hamada-Tsutsumi S, Naito Y, Sato S, et al. The antiviral effects of human microRNA miR-302 c-3 p against hepatitis B virus infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(8): 1060-1070.
- [9] Wu N, Zhang YL, Wang HT, et al. Overexpression of hepatocyte nuclear factor 4 alpha in human mesenchymal stem cells suppresses hepatocellular carcinoma development through Wnt/beta-catenin signaling pathway down-regulation [J]. Cancer Biol Ther, 2016, 17(5): 558-565.
- [10] Vuong LM, Chellappa K, Dhahbi JM, et al. Differential effects of hepatocyte nuclear factor 4 alpha isoforms on tumor growth and T-cell factor 4/AP-1 interactions in human colorectal cancer cells [J]. Mol Cell Biol, 2015, 35(20): 3471-3490.
- [11] Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention [J]. Prz Gastroenterol, 2019, 14(1): 26-38.
- [12] Zulfiqar M, Bluth MH, Bhalla A. Molecular diagnostics in esophageal and gastric neoplasms: 2018 update [J]. Clin Lab Med, 2018, 38(2): 357-365.
- [13] Ma L, Zeng J, Guo Q, et al. Mutual amplification of HNF4 alpha and IL-1 R1 composes an inflammatory circuit in Helicobacter pylori associated gastric carcinogenesis [J]. Oncotarget, 2016, 7(10): 11349-11363.
- [14] Yin H, Qu J, Peng Q, et al. Molecular mechanisms of EBV-driven cell cycle progression and oncogenesis [J]. Med Microbiol Immunol, 2019, 208(5): 573-583.
- [15] Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises [J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(12): 789-802.
- [16] Crombie JL, LaCasce AS. Epstein Barr virus associated B-cell lymphomas and iatrogenic lymphoproliferative disorders [J]. Front Oncol, 2019, 9: 109.
- [17] Teow SY, Yap HY, Peh SC. Epstein-Barr Virus as a promising immunotherapeutic target for nasopharyngeal carcinoma treatment [J]. J Pathog, 2017, 2017: 1-10.
- [18] Souza C, Almeida M, Khayat AS, et al. Association between Helicobacter pylori, Epstein-Barr virus, human papillomavirus and gastric adenocarcinomas [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(43): 4928-4938.
- [19] Uozaki H, Barua RR, Minhua S, et al. Transcriptional factor typing with SOX2, HNF4 aP1, and CDX2 closely relates to tumor invasion and Epstein-Barr virus status in gastric cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2011, 4(3): 230-240.
- [20] Moore BD, Khurana SS, Huh WJ, et al. Hepatocyte nuclear factor 4 alpha is required for cell differentiation and homeostasis in the adult mouse gastric epithelium [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2016, 311(2): G267-G275.
- [21] Kojima K, Kishimoto T, Nagai Y, et al. The expression of hepatocyte nuclear factor-4 alpha, a developmental regulator of visceral endoderm, correlates with the intestinal phenotype of gastric adenocarcinomas [J]. Pathology, 2006, 38(6): 548-554.
- [22] Takano K, Hasegawa G, Jiang S, et al. Immunohistochemical staining for P1 and P2 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4 alpha may complement mucin phenotype of differentiated-type early gastric carcinoma [J]. Pathol Int, 2009, 59(7): 462-470.
- [23] Chang HR, Nam S, Kook MC, et al. HNF4 alpha is a therapeutic target that links AMPK to WNT signalling in early-stage gastric cancer [J]. Gut, 2016, 65(1): 19-32.
- [24] Hu Q, Li L, Zou X, et al. Berberine attenuated proliferation, invasion and migration by targeting the AMPK/HNF4 alpha/WNT5 A pathway in gastric carcinoma [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1150.
- [25] Uozaki H, Barua RR, Minhua S, et al. Transcriptional factor typing with SOX2, HNF4a P1, and CDX2 closely relates to tumor invasion and Epstein-Barr virus status in gastric cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2011, 4(3): 230-240.
- [26] Li D, Zhao X, Xiao Y, et al. Intelectin 1 suppresses tumor progression and is associated with improved survival in gastric cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6(18): 16168-16182.
- [27] Koyama T, Sekine S, Taniguchi H, et al. Hepatocyte nu-

- clear factor 4 A expression discriminates gastric involvement by metastatic breast carcinomas from primary gastric adenocarcinomas [J]. Hum Pathol, 2011, 42(11): 1777-1784.
- [28] Juca P, Correa S, Vignal G M, et al. HNF4 A expression as a potential diagnostic tool to discriminate primary gastric cancer from breast cancer metastasis in a Brazilian cohort [J]. Diagn Pathol, 2017, 12(1):43.
- [29] Jvan der Post R S, Bult P, Vogelaar I P, et al. HNF4 A immunohistochemistry facilitates distinction between primary and metastatic breast and gastric carcinoma [J]. Virchows Arch, 2014, 464(6):673-679.

(收稿日期:2020-03-12)

(上接第 113 页)

参 考 文 献

- [1] 殷旭,高世泉,刘贵云.小儿轮状病毒性肠炎的中西医治疗进展[J].中医药导报,2006,12(2):73-74.
- [2] 郭小华,赵语华,贾海荣,等.小儿病毒性肠炎治疗浅识[J].河北中医,2008,30(7):715-716.
- [3] 胡亚美.诸福棠实用儿科学[M].北京:人民卫生出版社,2005:1294.

- [4] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,2017:289.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:349-353.
- [6] 高东,邵喜风.葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者炎性反应和免疫功能的影响[J].解放军医药杂志,2018,30(10):89-92.

(收稿日期:2020-02-19)