

• 综 述 •

Endoglin 在前列腺癌研究中的临床意义

杨 辉, 张鸿毅, 李华锋 综述, 赵刚刚[△] 审校

西安医学院第一附属医院泌尿外科, 陕西西安 710077

摘 要:前列腺癌是男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤之一, 是欧美国家男性人口死亡的主要原因之一, 我国前列腺癌发病率呈上升趋势, 前列腺癌治疗的关键为早期诊断与早期治疗。Endoglin 又称内皮糖蛋白, 是最可靠的内皮细胞增殖标志物, 其在肿瘤新生血管中过度表达。肿瘤患者血清中发现可溶性 Endoglin, 可用于辅助诊断。通过抑制 Endoglin 受体可以抑制肿瘤血管的形成, 为靶向治疗提供依据。Endoglin 标记的微血管密度对实体瘤临床病理分级有重要意义, 可用于预后评估。该文针对 Endoglin 在前列腺癌的发病, 诊断治疗及预后方面予以综述。

关键词:前列腺癌; Endoglin; 早期诊断; 靶向治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.017

中图法分类号:R737.25

文章编号:1673-4130(2024)15-1887-04

文献标志码:A

Clinical significance of Endoglin in prostate cancer research

YANG Hui, ZHANG Hongyi, LI Huafeng, ZHAO Ganggang[△]

Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi 710077, China

Abstract: Prostate cancer is one of the most common malignant tumors in male genitourinary system, and it is one of the main causes of male death in Europe and America. The incidence of prostate cancer in our country is increasing, the key of treatment of prostate cancer is early diagnosis and early treatment. Endoglin also known as endothelial glycoprotein, is the most reliable marker of endothelial cell proliferation, which is over-expressed in neovascularization. Soluble Endoglin was found in the serum of tumor patients, which can be used as an auxiliary diagnosis. Inhibition of Endoglin receptor can inhibit the formation of tumor blood vessels, which provides a basis for targeted therapy. Microvessel density marked by Endoglin is of great significance in the clinical and pathological grading of solid tumors and can be used to evaluate the prognosis. This article reviews the role of Endoglin in the pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis of prostate cancer.

Key words: prostate cancer; Endoglin; early diagnosis; targeted therapy

目前, 前列腺癌被认为是困扰男性最常见的恶性肿瘤之一, 但前列腺特异性抗原 (PSA) 存在一定灰质区, 因此亟需一种更加精准的标记物来提高诊断精度。与此同时, 对于前列腺癌的治疗及预后判断仍存在问题, 需要改善。Endoglin 是一种前列腺癌诊疗新的因子, 它能够早期诊断前列腺癌, 同时能提高前列腺癌的治疗效果。目前, 主要通过检测血清可溶性 Endoglin 提高诊断的敏感性, 通过分子靶向治疗提高治疗效率, 同时检测其在外周血中水平也可以提高预后判断精度。Endoglin 是国内外临床研究的热点, 本文针对 Endoglin 目前的临床研究做一综述。

1 Endoglin 定义及生物学特性

Endoglin 被认为是一类集中表达于血管内皮细胞上的膜抗原, 在 1985 年被 QUACKENBUSH 等^[1]利用单克隆抗体在前 B 淋巴细胞性白血病 HOON 细胞系中发现。随后, GOUGOS 等^[2]也用同样的方法对 Endoglin 进一步研究表明 Endoglin 是糖蛋白, 可

以用来当做血管内皮的新型标记物。在国际人类白细胞分化抗原会议中将 Endoglin 编号为 CD105。随后, WANG 等^[3]采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法在癌症患者的血清中发现可溶性 Endoglin。Endoglin 是一种同型二聚体的膜结合蛋白, 相对分子质量为 180×10^3 , 含有两个单体, 属于 I 型膜蛋白, 包括 633 个氨基酸残基, 在 9 号染色体长臂 (9q34-qter) 上表达。

Endoglin 在肿瘤边缘和组织内的血管内皮细胞和肿瘤间质中表达。表达的肿瘤组织有前列腺癌、子宫内膜癌、头颈部鳞癌、乳腺癌、肝癌、胃癌和食管癌。蛋白水解酶可以水解 Endoglin 透明带的 437 氨基酸位点, 于血清中释放可溶性 Endoglin^[4]。可溶性 Endoglin 在肿瘤患者血清中高表达, 血管内皮细胞为其分解代谢的主要部位。Endoglin 主要通过抑制转化生长因子 β (TGF- β) 发挥生物效应。高水平的 Endoglin 可以抑制 TGF- β 多种细胞的反应, 当其水平下

[△] 通信作者, E-mail: 18092468606@163.com。

降时,TGF-β 的功能才会得到恢复。同时肿瘤血管的生成也是通过 Endoglin 的表达与 TGF-β 反应之间的平衡来完成^[5]。具体流程为 Endoglin 激活 TGF-β/激活素受体样激酶信号传导途径,同时抑制 Smad 同源物 3 的转录活性和 TGF-β/激活素受体样激酶 5 的信号传导通路,促进血管内皮细胞的生成^[6-8]。

可溶性 Endoglin 在肿瘤缺血缺氧的时候大量释放进入血液,因为在这种缺损情况下内皮细胞开始裂解血管内皮细胞膜上的 Endoglin,肿瘤血管因此而病变,内皮细胞之间的连接变的扩大、松散,使肿瘤细胞更易扩散进入血液向远处转移。有研究发现,在电镜下肿瘤血管结构松散,通透性增加,血管杂乱,这些血管内皮的损害明显使肿瘤异质性增加,为癌细胞的转移提供了研究的基础,也解释了化疗药物之所以无法到达肿瘤细胞处及疗效低下的原因^[9]。

Endoglin 标记的微血管密度 (Endoglin-MVD) 是肿瘤的独立预测因子,对实体瘤临床病理分级有重要意义。Endoglin 高表达可能与肿瘤的转移呈正相关,临床试验研究表明,Endoglin 抗体对肿瘤患者有一定疗效作用,相对于获取 Endoglin-MVD 的组织学标本,血清可溶性 Endoglin 更易在临床中获得,更易应用在实际临床的诊疗活动中^[10]。研究发现,前列腺癌患者血清中存在可溶性 Endoglin,在临床诊断、治疗、肿瘤转移和预后评估中有一定价值^[11]。

2 研究现状

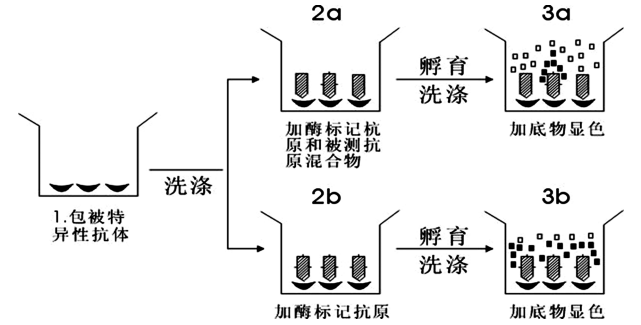
2.1 辅助诊断 Endoglin 可靶向显影于血管内皮,尤其在肿瘤血管内皮中高表达,因此通过对 Endoglin 的靶向定位可以定位实体肿瘤的病灶部位,其检测手段明显高于其他检测方法。同时血液中发现可溶性 Endoglin,检测患者血液中的 Endoglin 可作为辅助血液标记物用于诊断。

有研究报道,免疫荧光方法检测发现当肿瘤细胞处于活跃增值时能分泌大量内皮糖蛋白,同时应用闪烁扫描法测定肾脏病变区域的 Endoglin 水平可用于定位具体肿瘤部位;通过闪烁扫描法检测内皮糖蛋白抗体可发现在磁共振成像 (MRI) 上发现不了的肿瘤,由此得出结论通过检测内皮糖蛋白抗体发现肿瘤比 MRI 发现肿瘤更加精细,但是该方法是否适应于其他组织的肿瘤还待进一步调查^[12]。由此不难得出结论,通过闪烁扫描法测定前列腺癌患者 Endoglin 同样有一定临床诊断价值,但目前仍待进一步总结研究。

PINA 等^[13]研究表明,血清可溶性 Endoglin 可用于区分前列腺癌与非前列腺癌,实验共选择了 262 例直肠指诊异常及血 PSA 异常而进行前列腺穿刺活检的患者,这些患者均采用 ELISA 法检测血清中可溶性 Endoglin。结果表明,非前列腺癌患者的血清可溶性 Endoglin 水平较低。当患者总前列腺特异抗原 (tPSA) ≤ 10.0 ng/mL,血清可溶性 Endoglin < 4.92 ng/mL,血清可溶性 Endoglin 的曲线下面积为 0.69,灵敏度为 90.3%,特异度为 32.8%,患前列腺癌的概率从 37.7%降低到 15.2%,阴性预测值为 84.8%,

可以避免多达 25% 的患者进一步穿刺活检。在 tPSA ≤ 10.0 ng/mL 和游离前列腺特异抗原/tPSA > 0.25 的受试者中,血清可溶性 Endoglin < 6.04 ng/mL 的阴性预测值为 85.8%,可使 40% 以上的患者免于活检评估。在前列腺癌患者中,血清可溶性 Endoglin 对预测病情进展或死亡无效。由此可以得出,检测血清可溶性 Endoglin 可以提高前列腺癌诊断效率,同时可以避免不必要的前列腺穿刺活检。

BILAL 等^[14]表明,PSA 几乎只在前列腺组织中产生,但是由于 PSA 缺乏特异性,导致了許多患者接受不必要的活检,因此,亟需一个更加精确的检测方法来提高前列腺癌筛查的灵敏度,Endoglin 就是其中一项新兴标记物,可以作为提高前列腺癌诊断的方法。目前,可溶性 Endoglin 在前列腺癌症诊断中的研究主要通过 ELISA 法检测血清中可溶性 Endoglin,检测方法步骤见图 1。



注:2a、2b、3a、3b 分别代表不同的操作步骤,2a、3a 代表加入酶标记抗原和被测抗原混合物并孵育显色过程;2b、3b 代表单纯加入酶标记抗原的孵育显色过程。

图 1 血清可溶性 Endoglin 检测方法步骤

尽管目前在前列腺癌的辅助诊断方面缺乏大量研究实验数据,但是从 Endoglin 提高了其他肿瘤诊断的灵敏度和特异度方面得知,Endoglin 也会在前列腺癌诊断方面发挥重要的价值。Endoglin 在前列腺癌诊断方面也存在一些弊端,虽然可以联合其他诊断因子加强前列腺癌的诊断特异度及灵敏度,但是由于检测血清 Endoglin 水平不能排除其他癌症及患有心脑血管疾病的可能性,在临床中应结合其他影像和生化检查予以鉴别。

2.2 治疗价值 抑制 Endoglin 受体可以抑制肿瘤血管的形成,提高化疗药物的疗效,同时利用抗 Endoglin 免疫抗体可以抑制肿瘤血管生成,降低肿瘤转移风险。因此,可以联想如果在前列腺癌中将此抗肿瘤机制合理的加以利用会对前列腺癌的临床治疗有一定的意义。

研究者在不断探索肿瘤的血管靶向的治疗措施。如前所述,Endoglin 主要通过抑制 TGF-β 发挥生物效应。肿瘤血管的生成也是通过 Endoglin 的表达与 TGF-β 反应之间的平衡来完成。因此,TGF-β 可作为肿瘤血管靶向治疗有效的已知目标。DOLINSEK 等^[15]通过在体内和体外的研究数据得出,Endoglin 具有血管靶向抑制作用。Endoglin 血管靶向抑制作用

被描述为两种效果,即为抑制血管增生效应和血管破坏效应。而且,DOLINSEK 等^[15]在体外研究首次提出抑制 Endoglin 受体可以降低肿瘤扩散和肿瘤血管内皮细胞形成。在无 Endoglin 的肿瘤干细胞/小鼠乳腺癌模型中,可以发现肿瘤细胞快速生长和许多新生肿瘤血管,研究表明 Endoglin 可以作为抗肿瘤治疗的有效措施。

ZIEBARTH 等^[16]研究评估了 Endoglin 在卵巢癌中的抗肿瘤效果和机制,其将小鼠模型分为 Endoglin 标记的卡铂治疗组和无卡铂治疗组,Endoglin 主要在细胞间质中快速增高。抑制 Endoglin 可降低肿瘤细胞活性,提高细胞的凋亡,诱导了双链 DNA 损害,提高了顺铂的敏感性。因此可以得出结论,抗 Endoglin 治疗既可以改善肿瘤血管生成,也可以抵抗侵袭性肿瘤细胞表达 Endoglin,这种治疗方法对治疗卵巢癌具有积极意义。同理,可以制作一个前列腺癌模型来认证抗 Endoglin 治疗的抗肿瘤效果,需要研究者进一步研究证实并探索其在临床中的应用。

SEON 等^[17]报道,如果发现合适的靶向治疗,肿瘤的抗血管生成治疗(VTAT)将会比传统的肿瘤靶向治疗更加具有优势,并设想 Endoglin 在 VTAT 中将会是一个极好的靶点。Endoglin 选择性的表达于肿瘤的血管和淋巴内皮。可以通过靶向治疗肿瘤相关的血管生成和淋巴血管来抑制肿瘤的生长和转移。Endoglin 对血管生成至关重要也是 TGF- β 的重要受体。研究者探讨了在一些动物模型中选择性抗 Endoglin 免疫抗体和在体外研究支持该假设。这些免疫抗体和免疫聚合物诱导了预生成肿瘤的恢复同时抑制了新生肿瘤的形成,也可抑制肿瘤转移,其作用机制被认为有直接抑制增殖内皮细胞,诱导细胞凋亡,抗体依赖细胞介导的细胞毒性及诱导 T 细胞免疫。为了将此应用于临床,SEON 等^[17]报道人类和老鼠抗 Endoglin 被称为鼠来源 Endoglin 抗体(c-SN6j),同时在非人类的灵长类动物中对 c-SN6j 进行了药代代谢动力学,毒理学及免疫学的研究。通过对小鼠注射一些常规的和小剂量 c-SN6j,未检测到显著的毒性。这些结果支持假设 c-SN6j 可以安全地应用于人类肿瘤的治疗。在一些晚期和转移的实体肿瘤患者中肿瘤专家用 c-SN6j 进行了一期临床实验研究支持这些假设。同样,可以预测在一些晚期前列腺癌患者中,对于 c-SN6j 是否也能安全地应用于临床抗肿瘤治疗,还有待进一步证实。

Endoglin 目前在癌症靶向治疗方面还没有确定其分子机制,需要进一步的研究。同时虽然在动物实验中初见成效,但是临床实验还需要一个漫长的研究过程。与此同时 Endoglin 在前列腺癌靶向治疗方面国内外尚未进行大量研究,处于空白阶段,但是其基本抗癌原理有着异曲同工的功效,有望在日后进一步研究。

2.3 预后评估 前列腺癌患者判断临床分级、有无转移及预后有无复发,对前列腺癌的手术和用药都有

一定的指导意义,但目前的检测方法只有 MRI,其费用高且效率低,找到一个更好的检测方法对指导临床有一定意义。Endoglin-MVD 对实体瘤临床病理分级有重要意义^[18]。Endoglin 对前列腺癌患者的分化、转移、复发及淋巴转移有显著的相关性,通过检测血液及病理组织中的 Endoglin 可以作为转移及预后的指标。VIDAL 等^[19]研究表明,血浆中可溶性 Endoglin 水平与前列腺癌分级相关。在这项研究中,Endoglin 被看做是一个前列腺癌进展的预后因素。VIDAL 等^[19]用免疫组化方法检测了 73 个前列腺癌组织标本,表明低水平可溶性 Endoglin 与高级别前列腺癌风险增加相关。LIU 等^[20]对前列腺癌细胞的黏附力和能动性规则做了研究。在前列腺癌细胞能动性改变的时候 Endoglin 基因也会有不同的表达。Endoglin 被证明有持续调节细胞黏附和能动性的作用,抑制 Endoglin 会导致前列腺癌细胞向好的方向分化。Endoglin 被确定为一个调节前列腺癌细胞黏附力、能动性和入侵的因子。Endoglin 的表达与前列腺癌的进展似乎有关。LAUKHTINA 等^[21]表明血浆 Endoglin 水平越高,导致癌症淋巴结转移风险越高。因此,临床医生可以通过检测血浆中的 Endoglin 水平来预测早期癌症扩散的风险,比当下的检测方法更早发现肿瘤转移。GONZÁLEZ MUÑOZ 等^[22]实验表明 Endoglin 是 TGF- β 转化因子的附件,与前列腺癌的分化、转移和侵袭有关。Endoglin 在肿瘤微环境中具有促进肿瘤新生血管形成和增殖的作用。临床工作中可通过检测患者血液或者前列腺组织中的 Endoglin 来评估其有无转移。同时,可以通过抑制 Endoglin 来降低前列腺癌扩散风险。但仍需要研究者在未来工作中进一步认证。

3 展 望

当下,前列腺癌的诊断主要通过直肠指诊、检测 PSA、前列腺磁共振及前列腺穿刺。但由于 PSA 缺乏特异性及前列腺穿刺可能存在假阴性造成多次穿刺风险,未来可以进一步研究 Endoglin 在前列腺癌中的辅助诊断作用,提高 PSA 特异性,同时也可以继续研究闪烁扫描法检测 Endoglin 提高前列腺癌患者诊断效率,发现 MRI 发现不了的肿瘤。但需考虑的是 Endoglin 水平在其他实体肿瘤患者体内也会偏高,因此需要临床通过另外检查方法排除其他肿瘤后才具有参考意义。在前列腺癌治疗方面,目前主要采取内分泌治疗及手术治疗。但内分泌治疗可能存在男性女性化,手术治疗对于晚期转移患者仍存在局限性。本研究提到抑制 Endoglin 具有血管靶向抑制作用、辅助化疗作用,可以设想未来若能在前列腺癌患者临床应用抑制 Endoglin 产品可有效提高晚期患者生存时间及降低内分泌治疗不良反应,但仍需要研究者继续研究证实。目前,国外 Endoglin 的前列腺癌研究主要集中在预后评估方面,辅助诊断和靶向治疗主要集中在其他癌症方面,国内对于 Endoglin 在前列腺癌方面的研究尚有不足,但是通过国外的研究可发现 Endoglin

在前列腺癌研究中有重要意义^[23]。

综上所述,Endoglin 对前列腺癌的诊断研究主要方向为辅助诊断,ELISA 法检测可溶性 Endoglin 为一种简便实用的检测方式在未来有望被用于临床。Endoglin 在前列腺癌治疗方面,国内外研究仍处于相对空白阶段,但通过国外在其他实体瘤的研究中可以得出,Endoglin 在前列腺癌的靶向治疗及抑制肿瘤转移方面的意义未来可期^[21]。Endoglin 在前列腺癌的预后方面已经做了大量研究,主要阐述了 Endoglin 可以评估前列腺的转移风险及前列腺癌的进展程度,但仍未被完全应用于临床,需要进一步研究。Endoglin 在肿瘤中发生、发展中都有一定作用,但目前研究还处于起步阶段,这就要求研究者继续反复探索从而找到治疗肿瘤的新方法。

参考文献

[1] QUACKENBUSH E J, LETARTE M. Identification of several cell surface proteins of non-T non-B acute lymphoblastic leukemia by using monoclonal antibodies[J]. J Immunol, 1985, 134(2): 1276-1285.

[2] GOUGOS A, LETARTE M. Identification of a human endothelial cell antigen with monoclonal antibody 44G4 produced against a pre-B leukemic cell line[J]. J Immunol, 1988, 141(6): 1925-1933.

[3] WANG J M, WILSON P B, KUMAR S, et al. Quantitation of endothelial cell specific protein E-9 employing a single monoclonal antibody in an indirect sandwich ELISA [J]. J Immunol Methods, 1994, 171(1): 55-64.

[4] NOGUÉS A, GALLARDO-VARA E, ZAFRA M P, et al. Endoglin (CD105) and VEGF as potential angiogenic and dissemination markers for colorectal cancer [J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 99.

[5] SCHUBERT C L, YUSUF K. Serum levels of TGF-β1, cytokines, angiogenic, and anti-angiogenic factors in pregnant women who smoke[J]. J Reprod Immunol, 2021, 147(1): 103351.

[6] BURGHARDT I, VENTURA E, WEISS T, et al. Endoglin and TGF-β signaling in glioblastoma[J]. Cell Tissue Res, 2021, 384(3): 613-624.

[7] SAKAMOTO R, KAJIHARA I, MIYAUCHI H, et al. Inhibition of endoglin exerts antitumor effects through the regulation of non-Smad TGF-β signaling in angiosarcoma[J]. J Invest Dermatol, 2020, 140(10): 2060-2072.

[8] CHEN L, FANG W, CHEN W, et al. Deciphering the molecular mechanism of the THBS1 gene in the TNF signaling axis in glioma stem cells[J]. Cell Signal, 2023, 106(1): 110656.

[9] AHLUWALIA M S, ROGERS L R, CHAUDHARY R, et al. Endoglin inhibitor TRC105 with or without bevacizumab for bevacizumab-refractory glioblastoma (ENDOT): a multicenter phase II trial[J]. Commun Med (Lond), 2023, 3(1): 120.

[10] FUJITA K, EWING C M, CHAN D Y, et al. Endoglin (CD105) as a urinary and serum marker of prostate cancer[J]. Int J Cancer, 2009, 124(3): 664-669.

[11] JO H, SHIM K, JEOUNG D. Exosomes: diagnostic and therapeutic implications in cancer [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(5): 1465.

[12] NASSIRI F, CUSIMANO M D, SCHEITHAUER B W, et al. Endoglin (CD105): a review of its role in angiogenesis and tumor diagnosis, progression and therapy[J]. Anticancer Res, 2011, 31(6): 2283-2290.

[13] PINA F, FERRO A, BOTELHO F, et al. Can serum endoglin be used to improve the diagnostic performance in prostate cancer[J]. World J Urol, 2021, 39(11): 4135-4142.

[14] BILAL M, JAVAID A, AMJAD F, et al. An overview of prostate cancer (PCa) diagnosis: potential role of miRNAs[J]. Transl Oncol, 2022, 26(1): 101542.

[15] DOLINSEK T, MARKELC B, BOSNJAK M, et al. Endoglin silencing has significant antitumor effect on murine mammary adenocarcinoma mediated by vascular targeted effect[J]. Curr Gene Ther, 2015, 15(3): 228-244.

[16] ZIEBARTH A J, NOWSHEEN S, STEG A D, et al. Endoglin (CD105) contributes to platinum resistance and is a target for tumor-specific therapy in epithelial ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(1): 170-182.

[17] SEON B K, HABA A, MATSUNO F, et al. Endoglin-targeted cancer therapy[J]. Curr Drug Deliv, 2010, 8(1): 135-143.

[18] LITWINIUK-KOSMALA M, MAKUSZEWSKA M, CZESAK M. Endoglin in head and neck neoplasms[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10(1): 1115212.

[19] VIDAL A C, DUONG F, HOWARD L E, et al. Soluble Endoglin (sCD105) as a novel biomarker for detecting aggressive prostate cancer[J]. Anticancer Res, 2020, 40(3): 1459-1462.

[20] LIU Y, JOVANOVIĆ B, PINS M, et al. Over expression of endoglin in human prostate cancer suppresses cell detachment, migration and invasion[J]. Oncogene, 2002, 21(54): 8272-8281.

[21] LAUKHTINA E, SCHUETTFORT V M, D'ANDREA D, et al. Preoperative plasma level of endoglin as a predictor for disease outcomes after radical cystectomy for non-metastatic urothelial carcinoma of the bladder[J]. Mol Carcinog, 2022, 61(1): 5-18.

[22] GONZÁLEZ MUÑOZ T, AMARAL A T, PUERTOCAMACHO P, et al. Endoglin in the spotlight to treat cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 3186.

[23] FOWLER J C, JOSEFSSON A, THORS L, et al. Tumour epithelial expression levels of endocannabinoid markers modulate the value of endoglin-positive vascular density as a prognostic marker in prostate cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1831(10): 1579-1587.