

ADAM17 在胃癌中的研究进展

杨梦娇^{1,2,3}, 袁 浩^{2,3}, 郑 亚^{2,3}, 王玉平^{2,3}, 郭庆红^{2,3}

¹ 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000

² 兰州大学第一医院消化科, 兰州 730000

³ 甘肃省消化疾病临床研究中心, 兰州 730000

通信作者: 郭庆红, E-mail: gqh@lzu.edu.cn

【摘要】胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 患者多采用手术、放化疗及免疫治疗, 但临床疗效及预后欠佳。去整合素-金属蛋白酶 (a disintegrin and metalloproteinase, ADAM) 17 作为 ADAMs 家族的重要成员, 在胃癌组织中的表达显著高于癌旁组织, 并通过介导 EGFR 和 TNF- α 、TGF- β /Smad、Notch 和 Wnt、FoxM1-ADAM17 以及 EGFR/ERK/SP1 等信号通路参与胃癌的发生发展, 其高表达与预后不良密切相关, 提示 ADAM17 可作为胃癌的生物学指标, 预测胃癌发展, 有望成为胃癌新的治疗靶点。本文就 ADAM17 在胃癌发展中的作用机制、治疗及预测研究进展作一综述, 以期为胃癌临床诊疗提供新思路。

【关键词】胃癌; 去整合素-金属蛋白酶 17; 作用机制; 靶向治疗; 预后

【中图分类号】R735.2; [R394.3] **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2024)02-0375-07

DOI: 10.12290/xhyxzz.2023-0383

Research Progress of ADAM17 in Gastric Cancer

YANG Mengjiao^{1,2,3}, YUAN Hao^{2,3}, ZHENG Ya^{2,3}, WANG Yuping^{2,3}, GUO Qinghong^{2,3}

¹Lanzhou University, First Clinical Medical College, Lanzhou 730000, China

²Department of Gastroenterology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

³Gansu Province Clinical Research Center for Digestive Diseases, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: GUO Qinghong, E-mail: gqh@lzu.edu.cn

【Abstract】Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the world. Patients with gastric cancer are often treated by surgery, radiotherapy, chemotherapy or immunotherapy, but the clinical efficacy and prognosis are poor. As an important member of ADAMs family, a disintegrin and metalloprotease 17 (ADAM17) is significantly more highly expressed in gastric cancer than in adjacent tissues. It participates in the occurrence and development of gastric cancer by mediating EGFR, TNF- α , TGF- β /Smad, Notch and Wnt, FoxM1-ADAM17 and EGFR/ERK/SP1. The high expression of ADAM17 is also closely related to the poor prognosis of gastric cancer, suggesting that ADAM17 can be used as a biological index to predict the development and prognosis of gastric cancer and has great potential to become a new therapeutic target for gastric cancer. In this paper, the mechanism, treatment and prognosis of ADAM17 in the development of gastric cancer are reviewed, in order to provide new ideas for clinical diagnosis and treatment of gastric cancer.

【Key words】gastric cancer; ADAM17; mechanism of action; targeted therapy; prognosis

Med J PUMCH, 2024, 15(2):375-381

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一，2020年全球超过100万新发病例，死亡病例高达76.9万人，是我国第四大常见的恶性肿瘤和第三大恶性肿瘤死亡原因，同时也是我国第二大伤残调整寿命年（disability adjusted life year, DALY）负担^[1-2]。临幊上多数胃癌患者在就诊时已处于中晚期，多采用手术、放化疗及免疫治疗，但临幊疗效及预后欠佳。目前已有阿帕替尼、曲妥珠单抗和处于研发期的GC1118、DS-8201a等靶向治疗药物^[3]，以及针对晚期胃癌和胃食管交界处癌患者接受靶向治疗的生物标志物，包括人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）阳性、微卫星高不稳定性（microsatellite instability high, MSI-H）状态和程序性细胞死亡配体1（programmed death-ligand 1, PD-L1）的表达，但患者的预后仍不理想^[4]。因此，迫切需要可用于靶向治疗中晚期胃癌的分子标志物，以改善患者预后及提高生存率。去整合素-金属蛋白酶17（a disintegrin and metalloprotease 17, ADAM17）是ADAMs家族的重要成员，其基因位于染色体2p25上，已被证实在多种恶性肿瘤组织中表达上调，参与肿瘤的生长、侵袭和转移等过程，可促进肿瘤的发生和发展，提示ADAM17在癌症治疗方面具有一定的潜力^[5]，可能是预测胃癌发生发展的重要分子标志物。本文就ADAM17在胃癌中的研究进展作一综述，以期为胃癌临床诊疗提供新思路。

1 ADAM17概述

1.1 ADAM17的结构和功能

ADAM17也被称为肿瘤坏死因子- α 转换酶（tumor necrosis factor- α converting enzyme, TACE），是一种I型跨膜多结构域金属蛋白酶，由N端信号序列、前结构域、金属蛋白酶（催化）结构域、去整合素结构域、富含半胱氨酸的膜近端结构、单个跨膜结构域和细胞质组成。其中，N末端前结构域可抑制酶的催化活性，具有催化活性的金属蛋白酶结构域通过HExGHxxGxxHD基序与锌离子相结合发挥活性作用，去整合素结构域表现出减弱成纤维细胞与癌细胞之间相互作用的功能，膜近端结构域后存在CANDIS高度保守的短柄序列。具有蛋白分解活性的成熟ADAM17被运输至细胞表面发挥生物学功能。ADAM17的成熟、表面表达和脱落活性均需非活性的菱形蛋白1（inactive rhomboid-like protein1, iRhom1）和iRhom2的参与，其中iRhom1在泌尿生

殖道、肝脏、胃肠道和皮肤中高表达，而iRhom2则在骨髓、免疫细胞和胃肠道中表达上调。ADAM17通过脱落肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、降解白细胞介素-6受体（interleukin-6 receptor, IL-6R）促进炎症反应，同时也可通过脱落表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）配体增加炎症介质的产生，分解跨膜趋化因子（CX3CL1）以募集白细胞，脱落内皮细胞表达的黏附分子从而调节血管的通透性^[6-8]。

研究发现，ADAM17拥有较广泛的底物谱，其包括EGFR配体、细胞因子及受体、黏附分子，通过脱落配体和（或）相应受体介导TNF- α 、IL-6R和EGFR信号通路：（1）原转化生长因子- α （pro-transforming growth factor- α , pro-TGF- α ）经ADAM17蛋白水解后生成可溶性TNF- α ，其与细胞表面表达肿瘤坏死因子受体（tumor necrosis factor receptor, TNFR）（1/2）的细胞结合，从而介导细胞炎症的发生。（2）ADAM17可通过裂解IL-6R产生与IL-6结合的可溶性IL-6R（soluble interleukin-6 receptor, sIL-6R），而形成的IL-6/sIL-6R复合体可作用于更多的细胞类型，进而结合信号受体糖蛋白130，激活Janus激酶/信号转导与转录激活因子（Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT）和磷脂酰肌醇-3激酶（phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K）信号通路介导细胞炎症和肿瘤的发生。（3）ADAM17可通过切割EGFR配体启动EGFR信号通路诱导肿瘤的发生^[9-10]。

1.2 ADAM17在肿瘤中的作用

ADAM17已被证实在乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌及肺癌等多种恶性肿瘤组织中表达显著上调，其可通过介导相关信号通路促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭等多个过程发挥致癌作用。乳腺癌相关研究发现，ADAM17表达上调可促进癌细胞的增殖和侵袭，该过程可能由脱落EGFR/PI3K/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶（serine threonine kinase, AKT）信号转导通路所介导^[11]。在卵巢癌中亦发现ADAM17呈高表达，其中Notch2/Notch3/DLL3/MAML1/ADAM17信号通路在疾病发展中发挥关键作用^[12]。Rogmans等^[13]首次提出ADAM17可作为早期卵巢癌的生物标志物。在结肠癌中，ADAM17对于IL-6的诱导和sIL-6R的产生至关重要，通过IL-6反式信号通路刺激肠上皮细胞导致癌症的发生^[14]。而在前列腺癌中，ADAM17则通过激活脱落EGFR/丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶（mitogen-activated protein kinase/

extracellular signal regulated kinase, MAPK/ERK) 信号转导通路, 进一步上调侵袭相关蛋白基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 和 MMP-9 的表达以增强前列腺癌细胞的侵袭能力^[15]。

鉴于 ADAM17 在多种恶性肿瘤中均呈高表达, 因此可将其作为治疗干预靶点。Mishra 等^[16]研究发现, 抗 ADAM17 单克隆抗体 MEDI3622 主要通过阻止底物 CD16A 的脱落促进肿瘤细胞产生干扰素 γ 。抗 ADAM17 单克隆抗体 D1 (A12) 和 MEDI3622 在三阴性乳腺癌、头颈部鳞状细胞上皮、卵巢癌以及食管癌的体内和体外肿瘤模型中均显示出较好的疗效, 而近期新发现的抗 ADAM17 单克隆抗体 D8P1C1 表现出更强的优势, 能够选择性与癌细胞上普遍存在的 ADAM17 的激活构象结合, 特异性识别癌细胞所表达的 ADAM17, 可作为实体瘤的潜在治疗选择^[17]。

2 ADAM17 与胃癌的关系

2.1 ADAM17 在胃癌中的作用机制

ADAM17 参与胃癌发展的作用机制目前仍处于研究和探索中, 相关信号通路详见图 1。

2.1.1 EGFR 和 TNF- α 信号通路

Kanda 等^[18]研究发现, M16 家族的金属肽酶 Nardilysin 可通过增强 ADAM 蛋白水解酶 (主要为 ADAM17 和 ADAM10) 活性, 促进 TNF- α 胞外结构域脱落, 进而使 IKK-NF- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 和 IL-6-JAK-STAT3 信号通路逐级激活, 增加促生长基因的转录进而导致胃癌细胞生长。Ebi 等^[19]首次发现, 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 通过激活 ADAM17, 进而诱导膜锚定肝素结合性表皮生长因子 (pro heparin-binding epidermal growth factor, pro HB-EGF) 的胞外结构域脱落和裂解的 HB-EGF 羧基末端片段 (a carboxy-terminal fragment of HB-EGF, HB-EGF-CTF) 核转位, 同时裂解成熟的 HB-EGF 可结合并激活 EGFR, 由此 ADAM17 通过这两条途径共同促进胃癌细胞的增殖。Sun 等^[20]研究证实, 下调 ADAM17 基因的表达可抑制 EGFR 信号通路, 表现为 EGFR、AKT 和 ERK1/2 磷酸化水平降低, 从而抑制 SGC-7901 细胞的增殖和侵袭; 同时可抑制 TNF- α 信号通路, 表现为 p65 磷酸化和 p65 相关蛋白 Survivin 表达减少, 以及 TNF- α 相关抗凋亡蛋白的负性调节和 caspase-3 的激活, 从而促进 SGC-7901 细胞的凋亡。

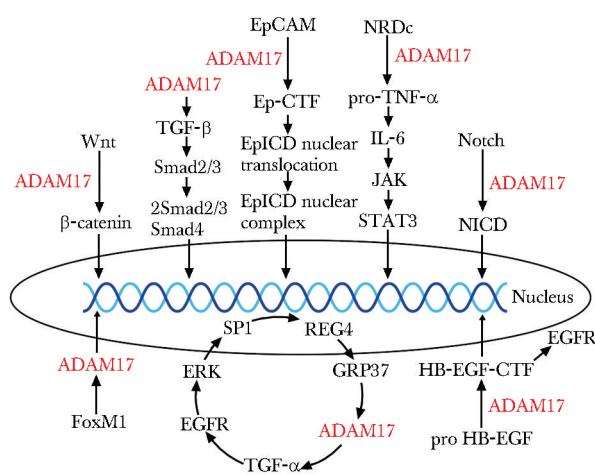


图 1 ADAM17 参与胃癌发生发展的信号通路

Fig. 1 Signalling pathway of ADAM17 involved in gastric cancer
Nucleus: 细胞核; ADAM17 (a disintegrin and metalloprotease 17); TGF- β (transforming growth factor- β); 转化生长因子- β ; EpCAM (epithelial cell adhesion molecule); 上皮细胞黏附分子; EpICD nuclear translocation: 上皮细胞黏附分子细胞内结构域核转位; EpICD nuclear complex: 上皮细胞黏附分子细胞内结构域核复合体; NRDc (Nardilysin); 金属肽酶; TNF- α (tumor necrosis factor- α); 肿瘤坏死因子- α ; IL-6 (interleukin-6); 白细胞介素-6; JAK (Janus kinase); Janus 激酶; STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3); 信号转导因子和转录激活因子 3; NICD (Notch intracellular domain); Notch 胞内结构域; FoxM1 (forkhead box protein M1); 叉头框蛋白 M1; TGF- α (transforming growth factor- α); 转化生长因子- α ; EGFR (epithelial growth factor receptor); 表皮生长因子受体; ERK (extracellular signal-regulated kinase); 细胞外信号调节激酶; REG4 (regenerating islet derived protein 4); GPR37 (G protein-coupled receptor 37); G 蛋白偶联受体 37; HB-EGF (heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor); 肝素结合性表皮生长因子; HB-EGF-CTF (HB-EGF-C-terminal fragment); HB-EGF 羧基末端片段

2.1.2 TGF- β /Smad 信号通路

上皮细胞发生向间充质细胞表型转变并获得迁移的能力称为上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 其中 3 型 EMT 与上皮细胞来源的恶性肿瘤的转移和侵袭能力密切相关^[21], 其通过侵袭、血管内渗、全身运输、渗出及定植一系列步骤完成癌细胞的转移^[22], 同时肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) (如

IL-6、TNF- α 、TGF- β) 作为 EMT 诱导信号分子促进肿瘤细胞表达间充质表型^[23]。Xu 等^[24]研究表明, ADAM17 基因过表达可导致 BGC823 和 HGC27 细胞间质标志物(如波形蛋白、Snail、N-钙黏蛋白)及侵袭相关蛋白 MMP-2 和 MMP-9 表达上调, 上皮细胞标志物(如 E-钙黏蛋白)表达下调, 这些过程共同诱导 EMT 的发生; 此外, ADAM17 可诱导 TGF- β 表达, 进一步增加磷酸化的 Smad2/Smad3。由此可见, ADAM17 可通过介导 TGF- β /Smad 信号通路促进胃癌细胞 EMT 的发生。此外, 研究表明, ADAM17 可通过介导 TGF- β /Smad 信号通路促进胃癌细胞发生 EMT^[25], 同时证实这一信号通路也可介导完成胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭等一系列病理过程。

2.1.3 EpCAM 信号通路

上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM) 通过调节性膜内蛋白水解(regulated intramembrane proteolysis, RIP) 调节细胞周期和细胞分化, 由 ADAM10 和 ADAM17 完成初始切割, 但对于不同类型的肿瘤, EpCAM 的预后预测价值具有差异^[26]。Warneke 等^[27]研究发现, EpCAM 与 ADAM17 在胃癌细胞中高表达, 并为在胃癌中发生 RIP 介导的 EpCAM 信号通路提供了间接证据, 但 EpCAM 的免疫检测可能与胃癌的预后相关。

2.1.4 Notch 和 Wnt 信号通路

一项荟萃分析表明, Notch1 和 Notch2 信号通路在胃癌中被激活参与肿瘤细胞的形成与发展^[28]。Notch 信号通路被激活后, 胞外区的 ADAM17 对 Notch 胞内结构域(Notch intracellular domain, NICD) 的释放发挥了至关重要的作用, Notch 与 Wnt 信号通路相互串扰, 共同促进胃癌细胞增殖及上皮细胞向间充质细胞表型的转变^[29]。

Wnt 信号通路是胃癌发生机制的研究热点, Xu 等^[30]研究证实, 长非编码 RNA(SUMO1P3) 可促进胃癌细胞增殖、侵袭、迁移和周期进展, 同时可抑制胃癌细胞凋亡, 由 Wnt 信号通路介导完成。Peng 等^[31]研究表明, 由 Circ AXIN1 编码的新蛋白 AXIN1-295aa 可介导 Wnt 信号通路进一步促进胃癌细胞的增殖和迁移。Li 等^[32]通过基因集富集分析和蛋白质印迹分析发现, 在 SGC-7901 细胞中抑制 ADAM17 会导致 Notch2、GSK-3 β 和 β -catenin 的表达显著下调, 进一步发现 ADAM17 的表达与 Notch 和 Wnt 信号通路的激活呈正相关, 可促进胃癌淋巴结转移及进展。

2.1.5 FoxM1-ADAM17 信号通路

叉头框蛋白 M1(fork-head box protein M1, FoxM1)

表达上调可导致胃癌细胞中血管内皮因子的表达和血管生成能力提高^[33]。Yang 等^[34]研究证实, FoxM1 可通过诱导组织蛋白酶 D(cathepsin D, Cath-D) 的表达从而促进胃癌细胞的迁移和侵袭, Cath-D 通过裂解 E-钙黏蛋白促进 EMT 的发生。房文铮^[35]研究发现, 在胃癌细胞中 FoxM1 和 ADAM17 的共表达率高达 50.48% (104/206), 同时 FoxM1 可通过调控下游蛋白 ADAM17 的表达进一步调节胃癌细胞增殖。Fang 等^[36]对 206 例胃癌患者样本进行研究亦发现, ADAM17 的异常表达与 FoxM1 的表达存在显著相关性, 且与胃癌的进展及胃癌区域淋巴结转移密切相关。

2.1.6 EGFR/ERK/SP1 信号通路

Wang 等^[37]研究发现, 再生胰岛衍生家族成员 4 (regenerating islet-derived family member 4, REG4) 通过增加 G 蛋白偶联受体 37(G protein-coupled receptor 37, GPR37) 的黏附能力促进胃癌的腹膜转移, 同时证明了 ADAM17 在 EGFR/ERK/SP1 信号通路中的重要作用, 具体的发生机制可能是由 REG4 介导的正反馈通路: 首先由 REG4 激活 GPR37, 进一步诱导 ADAM17 的磷酸化, 然后切割 pro-TGF- α , TGF- α 随后激活 EGFR/ERK/SP1 信号通路, 最后由 SP1 诱导 REG4 表达。

Liu 等^[38]研究发现, 由细胞外基质(extracellular matrix, ECM) 产生的癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF) 与胃癌中免疫抑制微环境相关, 能够在弥漫型胃癌、基因稳定型胃癌和Ⅲ/Ⅳ 期胃癌中表现出高度浸润性。而 Ishimoto 等^[39]研究发现, 由 IL1A、IL1B 和 TNF 诱导上调的间质成纤维细胞 RHBDF2 通过激活 TNF- α 转换酶(TACE/ADAM17), 使 ADAM17 完成 TGF- β 受体 1 的切割, 增强 TGF- β 1 信号通路下游基因的表达, 诱导 CAF 相关侵袭基因的表达, 刺激细胞外基质中 CAF 的伸长, 高活力运动的 CAF 促进胃癌细胞的侵袭。

综上所述, ADAM17 通过介导多种信号通路参与胃癌发生的一系列病理过程, 表现为促进胃癌细胞增殖、迁移、侵袭和转移, 抑制胃癌细胞凋亡, 在胃癌的发生和发展中起着至关重要的作用, 但其潜在调控机制尚不明确, 未来仍需大量基础实验进一步探索。

2.2 ADAM17 对胃癌的治疗作用

靶向 ADAM17 的疗法仍处于探索阶段, 目前研究发现, 下调 ADAM17 可抑制胃癌进展。Sun 等^[20]研究发现, 胃癌细胞 ADAM17 基因被敲除后, 其增殖和侵袭能力均有所降低, 而经 ADAM17-shRNA 转染后的细胞增殖和侵袭能力均显著增强, 证明

ADAM17可能通过调节 EGFR 和 TNF- α 信号通路成为治疗胃癌的一个潜在靶点。Chen 等^[40]研究表明, GGC-823 细胞中 ADAM17 的表达可被过表达的 miR-338-3p 显著抑制, 证明 ADAM17 可能是 miR-338-3p 在胃癌细胞中的直接靶点, 通过靶向 ADAM17 的 miR-338-3p 下调 ADAM17 的表达水平, 进而抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭等一系列病理过程。AmeliMojarad 等^[41]进一步研究发现, miR-338-3p 的过表达可抑制胃癌细胞迁移、侵袭和增殖, 而 ADAM17 的过表达能够逆转 mir-383-3p 对胃癌细胞的抑制作用。有研究发现, 经降糖药物二甲双胍处理胃癌细胞后, 细胞中 FoxM1 和 ADAM17 的表达呈现出剂量依赖性下降, 证明二甲双胍对胃癌细胞中 FoxM1-ADAM17 轴有明显的抑制作用, 但其具体机制仍需进一步研究证实^[35]。因此, ADAM17 靶向治疗亟待进一步研究。

2.3 ADAM17 对胃癌的预测作用

胃癌患者的预后与肿瘤大小、侵袭深度和 TNM 分期等多种因素密切相关, Zhang 等^[42]首次证实, 胃癌细胞中 ADAM17 高表达与胃癌侵袭性进展和不良预后显著相关, ADAM17 可作为预测胃癌患者预后的独立指标。此外, Shou 等^[43]研究发现, 胃癌细胞中 ADAM17 的表达与细胞外基质金属蛋白酶诱导物 (EMMPRIN) 的表达呈正相关, 与无病生存期 (disease-free survival, DFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 显著相关, 且根据胃癌 TNM 分期, ADAM17 的表达可及早识别具有肿瘤侵袭和转移的潜在患者。Aydin 等^[44]亦提出, ADAM17 的高表达与接受根治性手术的胃癌患者预后不良相关。最近一项荟萃分析显示, ADAM17 与 TNM 分期、淋巴结转移及年龄相关, 低水平的 ADAM17 与较长的 OS 相关, ADAM17 可作为预测胃癌预后不良的重要生物标志物^[45]。综上所述, 高表达的 ADAM17 与胃癌 TNM 分期相关, ADAM17 可作为胃癌患者预后相关生物学指标, 有助于为预后不良的患者提供临床决策, 改善患者预后及提高生存率。

3 小结与展望

ADAM17 在胃癌中的表达显著高于癌旁组织, 且其通过介导 EGFR 和 TNF- α 、TGF- β /Smad、Notch 和 Wnt、FoxM1-ADAM17 及 EGFR/ERK/SP1 等信号通路促进胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭和转移等病理过程, 参与胃癌的发生发展, 其高表达与胃癌预后不良

密切相关。这提示 ADAM17 可能作为胃癌相关生物学指标, 辅助临床及早识别具有肿瘤侵袭和转移的潜在患者, 以预测胃癌的发展和预后风险, 有望成为胃癌新的治疗靶点, 其在胃癌中的作用机制亟待深入研究和探索。

作者贡献: 杨梦娇负责文献检索和论文撰写; 袁浩、郑亚、王玉平负责论文指导; 郭庆红负责论文选题及论文修订。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] Qiu H B, Cao S M, Xu R H. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020 [J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41 (10): 1037-1048.
- [3] 帕孜来提·亚森, 袁浩, 路红, 等. 胃癌靶向治疗药物临床实验研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26 (4): 454-461.
- [4] Yasen P Z L T, Yuan H, Lu H, et al. Research progress in clinical trials of targeted drugs for gastric cancer [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2021, 26 (4): 454-461.
- [5] Nakamura Y, Kawazoe A, Lordick F, et al. Biomarker-targeted therapies for advanced-stage gastric and gastro-oesophageal junction cancers: an emerging paradigm [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18 (8): 473-487.
- [6] Yang G, Cui M Y, Jiang W B, et al. Molecular switch in human diseases-disintegrin and metalloproteinases, Adam17 [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13 (12): 16859-16872.
- [7] Zunke F, Rose-John S. The shedding protease ADAM17: physiology and pathophysiology [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2017, 1864 (11 Pt B): 2059-2070.
- [8] Düsterhöft S, Babendreyer A, Giese A A, et al. Status update on iRhom and ADAM17: it's still complicated [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2019, 1866 (10): 1567-1583.
- [9] Babendreyer A, Rojas-González D M, Giese A A, et al. Differential induction of the ADAM17 regulators iRhom1 and 2 in endothelial cells [J]. Front Cardiovasc Med, 2020,

- 7: 610344.
- [9] Düsterhöft S, Lokau J, Garbers C. The metalloprotease ADAM17 in inflammation and cancer [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215 (6): 152410.
- [10] Schumacher N, Rose-John S. ADAM17 orchestrates Interleukin-6, TNF α and EGF-R signaling in inflammation and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869 (1): 119141.
- [11] Meng X C, Hu B S, Hossain M M, et al. ADAM17-siRNA inhibits MCF-7 breast cancer through EGFR-PI3K-AKT activation [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49 (2): 682-690.
- [12] Jia D Y, Underwood J, Xu Q P, et al. NOTCH2/NOTCH3/DLL3/MAML1/ADAM17 signaling network is associated with ovarian cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17 (6): 4914-4920.
- [13] Rogmans C, Kuhlmann J D, Hugendieck G, et al. ADAM17-a potential blood-based biomarker for detection of early-stage ovarian cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (21): 5563.
- [14] Schmidt S, Schumacher N, Schwarz J, et al. ADAM17 is required for EGF-R-induced intestinal tumors via IL-6 trans-signaling [J]. *J Exp Med*, 2018, 215 (4): 1205-1225.
- [15] Xiao L J, Lin P, Lin F, et al. ADAM17 targets MMP-2 and MMP-9 via EGFR-MEK-ERK pathway activation to promote prostate cancer cell invasion [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40 (5): 1714-1724.
- [16] Mishra H K, Pore N, Michelotti E F, et al. Anti-ADAM17 monoclonal antibody MEDI3622 increases IFN γ production by human NK cells in the presence of antibody-bound tumor cells [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67 (9): 1407-1416.
- [17] Saha N, Xu K, Zhu Z Y, et al. Inhibitory monoclonal antibody targeting ADAM17 expressed on cancer cells [J]. *Transl Oncol*, 2022, 15 (1): 101265.
- [18] Kanda K, Komekado H, Sawabu T, et al. Nardilysin and ADAM proteases promote gastric cancer cell growth by activating intrinsic cytokine signalling via enhanced ectodomain shedding of TNF- α [J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4 (5): 396-411.
- [19] Ebi M, Kataoka H, Shimura T, et al. TGF β induces proHB-EGF shedding and EGFR transactivation through ADAM activation in gastric cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402 (3): 449-454.
- [20] Sun J B, Jiang J L, Lu K Y, et al. Therapeutic potential of ADAM17 modulation in gastric cancer through regulation of the EGFR and TNF- α signalling pathways [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 426 (1/2): 17-26.
- [21] Kalluri R, Weinberg R A. The basics of epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119 (6): 1420-1428.
- [22] Tsai J H, Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis [J]. *Genes Dev*, 2013, 27 (20): 2192-2206.
- [23] Brabletz S, Schuhwerk H, Brabletz T, et al. Dynamic EMT: a multi-tool for tumor progression [J]. *EMBO J*, 2021, 40 (18): e108647.
- [24] Xu M, Zhou H L, Zhang C L, et al. ADAM17 promotes epithelial-mesenchymal transition via TGF- β /Smad pathway in gastric carcinoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49 (6): 2520-2528.
- [25] 周海浪. ADAM17 通过 TGF- β /Smad 通路促进胃癌细胞增殖、迁移和侵袭 [D]. 镇江: 江苏大学, 2017.
- Zhou H L. ADAM17 promotes the proliferation, migration and invasion via TGF- β /Smad pathway in gastric carcinoma cells [D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2017.
- [26] Gires O, Pan M, Schinke H, et al. Expression and function of epithelial cell adhesion molecule EpCAM: where are we after 40 years? [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39 (3): 969-987.
- [27] Warneke V S, Behrens H M, Haag J, et al. Members of the EpCAM signalling pathway are expressed in gastric cancer tissue and are correlated with patient prognosis [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109 (8): 2217-2227.
- [28] Du X, Cheng Z, Wang Y H, et al. Role of Notch signaling pathway in gastric cancer: a meta-analysis of the literature [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (27): 9191-9199.
- [29] Yao Y Z, Ni Y, Zhang J W, et al. The role of Notch signalling in gastric carcinoma: molecular pathogenesis and novel therapeutic targets [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (32): 53839-53853.
- [30] Xu Z, Ran J, Gong K, et al. LncRNA SUMO1P3 regulates the invasion, migration and cell cycle of gastric cancer cells through Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41 (6): 574-581.
- [31] Peng Y, Xu Y D, Zhang X J, et al. A novel protein AXIN1-295aa encoded by circAXIN1 activates the Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote gastric cancer progression [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20 (1): 158.
- [32] Li W, Wang D G, Sun X, et al. ADAM17 promotes lymph node metastasis in gastric cancer via activation of the Notch and Wnt signaling pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43 (2): 914-926.

- [33] Li Q, Zhang N, Jia Z L, et al. Critical role and regulation of transcription factor FoxM1 in human gastric cancer angiogenesis and progression [J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (8): 3501-3509.
- [34] Yang L, Cui M, Zhang L, et al. FOXM1 facilitates gastric cancer cell migration and invasion by inducing Cathepsin D [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (40): 68180-68190.
- [35] 房文铮. FoxM1 调控 ADAM17 促进胃癌发生发展的机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2014.
Fang W Z. FoxM1 regulates ADAM17 in promoting the development of gastric cancer [D]. Shanghai: The Second Military Medical University, 2014.
- [36] Fang W Z, Qian J X, Wu Q, et al. ADAM-17 expression is enhanced by FoxM1 and is a poor prognostic sign in gastric carcinoma [J]. *J Surg Res*, 2017, 220: 223-233.
- [37] Wang H X, Hu L, Zang M D, et al. REG4 promotes peritoneal metastasis of gastric cancer through GPR37 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (19): 27874-27888.
- [38] Liu X, Yao L, Qu J K, et al. Cancer-associated fibroblast infiltration in gastric cancer: the discrepancy in subtypes pathways and immunosuppression [J]. *J Transl Med*, 2021, 19 (1): 325.
- [39] Ishimoto T, Miyake K, Nandi T, et al. Activation of transforming growth factor beta 1 signaling in gastric cancer-associated fibroblasts increases their motility, via expression of rhomboid 5 homolog 2, and ability to induce invasiveness of gastric cancer cells [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153 (1): 191-204. e16.
- [40] Chen J T, Yao K H, Hua L, et al. MiR-338-3p inhibits the proliferation and migration of gastric cancer cells by targeting ADAM17 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (9): 10922-10928.
- [41] AmeliMojarad M, AmeliMojarad M, Pourmahdian A. Circular RNA circ_0051620 sponges miR-338-3p and regulates ADAM17 to promote the gastric cancer progression [J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 233: 153887.
- [42] Zhang T C, Zhu W G, Huang M D, et al. Prognostic value of ADAM17 in human gastric cancer [J]. *Med Oncol*, 2012, 29 (4): 2684-2690.
- [43] Shou Z X, Jin X, Zhao Z S. Upregulated expression of ADAM17 is a prognostic marker for patients with gastric cancer [J]. *Ann Surg*, 2012, 256 (6): 1014-1022.
- [44] Aydin D, Bilici A, Yavuzer D, et al. Prognostic significance of ADAM17 expression in patients with gastric cancer who underwent curative gastrectomy [J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17 (8): 604-611.
- [45] Ni P, Yu M Y, Zhang R G, et al. Prognostic significance of ADAM17 for gastric cancer survival: a meta-analysis [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56 (7): 322.

(收稿: 2023-08-19 录用: 2023-11-28)

(本文编辑: 李慧文)