

文章编号: 1001-098X(2004)05-0213-04

肾上腺髓质素的表达与肿瘤的关系

于华

摘要 肾上腺髓质素是一种具有广泛生理作用的生物活性肽, 研究发现其在许多肿瘤中广泛分布, 并主要通过以下几个方面在肿瘤的发生、发展中起重要作用: ① 刺激有丝分裂; ② 抑制免疫反应; ③ 抑制凋亡; ④ 刺激新血管的形成。

关键词 肾上腺髓质素; 肿瘤; 缺氧诱导因子-1; 补体因子 H

中图分类号 Q591.2, R7310.231⁺.4 文献标识码 A

Relationship between adrenomedullin expression and tumor

YU Hua

(The Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266003, China)

Abstract Adrenomedullin is a regulatory peptide involved in several physiological processes. Recently, adrenomedullin has been proved that it is widely expressed in tumor and may have a significant role in tumor progression and differentiation by stimulating mitogenic activities, inhibiting immune response, inhibiting apoptosis and enhancing angiogenesis.

Key Words adrenomedullin; tumor; hypoxia-inducible factor-1; complement factor H

肾上腺髓质素(adrenomedullin)最初是从人嗜铬细胞瘤中分离出的一种多肽类物质, 在实验动物中具有提高血小板 cAMP 形成和持续有效的降血压作用。另外, 在胚胎形成过程中, 调节细胞增殖、迁移、分化, 调节某些激素释放。近来研究发现, 肾上腺髓质素在许多肿瘤中广泛分布, 表明肾上腺髓质素可能是肿瘤发生的重要因素。本文就肾上腺髓质素与肿瘤关系的研究进展作一综述, 旨在为今后肿瘤的早期诊断、治疗提供新的思路。

1 肾上腺髓质素的结构和分子生物学特征

人肾上腺髓质素由 52 个氨基酸组成^[1], 其第 16 位和第 21 位半胱氨酸构成一个二硫键, 形成 6 个氨基酸的环状结构。肾上腺髓质素与降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)的氨基酸序列有同源性, 都属于 CGRP 家族。肾上腺髓质素核苷酸序列中含有活性蛋白-2、活性蛋白-1 和 cAMP 调节增强子的结合位点, 活化的蛋白激酶 C 通过这些位点对肾上腺髓质素基因的表达发挥调节

作用。细胞内 cAMP 的水平也可通过上述位点对肾上腺髓质素基因的表达进行反馈调节。肾上腺髓质素受体分为两类: 肾上腺髓质素特异性受体和 CGRP 受体, 认为肾上腺髓质素通过 CGRP 受体增加 cAMP 水平, 而通过肾上腺髓质素特异性受体进行的信号传递则不影响 cAMP 的变化。一种被称为降钙素受体样受体具有肾上腺髓质素和 CGRP 受体的双重作用, 它依靠被称为受体活性调节蛋白的跨膜信号区域蛋白家族的不同成员的表达, 对肾上腺髓质素和 CGRP 进行选择结合^[2]。

2 肾上腺髓质素在正常细胞生长中的作用

Withers DJ 等^[3]首先报道了肾上腺髓质素作为生长因子的功能: 肾上腺髓质素可以诱导 Swiss 3T3 鼠成纤维细胞呈剂量依赖性增加 DNA 合成和细胞增殖, 这种反应在胰岛素存在下被进一步提高, 并且受 cAMP 介导的肾上腺髓质素特异性受体和蛋白激酶 A 调节。人子宫内膜的内皮细胞通过分泌形式表达肾上腺髓质素, 同时能够诱导 cAMP 反应和促进这些内皮细胞的生长^[4]。Andreis PG 等^[5]研究发现, 肾上腺髓质素能够刺激鼠肾小球系细胞增殖, 这种作用是通过 CGRP 受体而非 cAMP 依赖

作者单位: 266003, 青岛大学医学院附属医院; 现工作单位: 266042, 青岛大学医学院第二附属医院核医学科

途径。还有研究报道, 肾上腺髓质素尚可抑制血管紧张素引起的成纤维细胞 DNA 合成及胶原增生, 并呈剂量依赖方式^[6]。

3 缺氧对肾上腺髓质素表达的调节

细胞对缺氧微环境的适应性是肿瘤形成过程的基础, 病灶区的缺氧与肿瘤的发展有关。这种缺氧状况令氧气感受机制激活缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)。Garayoa M 等^[7]指出, 在缺氧或模拟缺氧的条件下, 肾上腺髓质素在各种肿瘤细胞系的表达受 HIF-1 调控, 并且证实 HIF-1 作为转录因子对于缺氧或者缺氧诱导物所诱导的肾上腺髓质素 mRNA 表达增高必不可少。HIF-1 在多种肿瘤细胞中有高表达, 包括肺癌、前列腺癌、乳腺癌、肠癌、卵巢癌, 这种表达在肿瘤形成很早期即发生, 并且与血管形成、肿瘤浸润和转移有关, 考虑肾上腺髓质素能作为有丝分裂因子、血管生成因子和凋亡-存活因子发挥作用, 认为 HIF-1 调节缺氧病灶区肾上腺髓质素的产生, 对肿瘤的进展有重要作用^[8]。

4 肿瘤生长与肾上腺髓质素的表达

Miller MJ 等^[9]首先报道肾上腺髓质素是人肿瘤细胞的自分泌生长因子, 他们观察了各种组织(肺、肠、乳腺、卵巢、前列腺、脑、软骨、血液)来源的人肿瘤细胞系, 发现 95% 的肿瘤细胞能够产生肾上腺髓质素, 并且发现纯化的单克隆抗体 McAb-G6 能明显抑制几种肿瘤(乳腺癌和细支气管肺泡癌等)细胞的生长, 而且这种抗体的抑制作用可被外源性肾上腺髓质素的增加而削减。Martinez A 等^[10]报道, 66% 的非小细胞肺癌存在肾上腺髓质素的免疫活动及 mRNA 表达, 小细胞肺癌未观察到肾上腺髓质素的免疫活动, 但用逆转录-聚合酶连反应发现, 40% 的肿瘤有肾上腺髓质素 mRNA 表达。Ehlenz K 等^[11]报道, 肺癌和胃肠道恶性肿瘤患者血浆中肾上腺髓质素是升高的。Udono T 等^[12]发现, 人类眼内和眼眶的肿瘤肾上腺髓质素 mRNA 的表达远高于视网膜前纤维增生、增殖性玻璃体视网膜病变、糖尿病视网膜病变、急性视网膜坏死等良性病变。垂体瘤所致库欣综合征血浆中循环肾上腺髓质素的水平比正常对照明显升高, 手术切除肿瘤后肾上腺髓质素的浓度明显下降。皮肤肿瘤(鳞状细胞癌、基底细

胞癌和黑色素瘤)有明显的肾上腺髓质素表达增高。肾上腺髓质素尚能诱导人口腔鳞状细胞系 H357 活化 cAMP, 刺激 DNA 合成, 这种作用可被 cAMP 模拟物双丁酰环磷腺苷所模拟, 被腺苷酸环化酶抑制剂所阻断。另外, 肾上腺髓质素介导的有丝分裂作用在 H357 不能被蛋白激酶 C 或者酪氨酸激酶途径的抑制剂及 CGRP 受体拮抗剂 CGRP8-37 所抑制, 表明配体及相互信号传递的特异性^[13]。

肾上腺髓质素在肿瘤生长中的作用和正常生理情况下一样, 并非总是促进增殖。虽然肾上腺髓质素在肿瘤形成中的确切作用并未明确, 但基于它在增殖和生长中的作用, 仍可推测肾上腺髓质素的表达起到调节肿瘤进展及分化的作用。Hata K 等^[14]的研究表明, 卵巢癌中肾上腺髓质素的表达与肿瘤的分期及预后相关。

5 肾上腺髓质素对肿瘤生长的作用机制

5.1 刺激有丝分裂

Withers DJ 等^[15]报道, 肾上腺髓质素可通过 cAMP 依赖途径促进 Swiss3T3 鼠纤维母细胞有丝分裂, 提示肾上腺髓质素/肾上腺髓质素受体的自分泌系统是体内促进肿瘤增生的潜在机制。

5.2 抑制免疫反应

肾上腺髓质素对巨噬细胞具有抑制作用。近来实验证实, 一种能够连接肾上腺髓质素的血浆蛋白人补体因子 H (complement factor H) 可以调节肾上腺髓质素的有效浓度和生物活性, 并与肾上腺髓质素的清除有关^[15,16]。补体因子 H 主要由肝脏产生, 单核巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞、星形胶质细胞、神经细胞等也能合成补体因子 H, 是一种重要的补体系统调节因子, 能通过抑制补体介导的细胞溶解而提高肿瘤细胞存活能力, 功能性的细胞溶解分析表明: 抗补体因子 H 抗体能够提高补体介导的几种肿瘤细胞系的杀伤能力^[17]。肾上腺髓质素能呈剂量依赖性增加补体因子 H 的作用, Pio R 等^[18]研究证实, 补体因子 H 能够增进肾上腺髓质素介导的人乳腺癌细胞系的生长。

5.3 抑制凋亡

肾上腺髓质素作为自分泌/旁分泌凋亡存活因子, 通过介导 cAMP 途径抑制凋亡。Shichiri M 等^[18]研究表明, 肾上腺髓质素抑制鼠主动脉内皮细胞的凋亡通过上调 Max 碱基-螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链

蛋白而实现。Hague S等^[9]通过对类固醇敏感的子
宫内膜癌细胞系 Ishikawa 的研究发现, 缺氧诱导肾
上腺髓质素的表达, 上调 Bcl-2 的表达, 从而保护
癌细胞在缺氧条件下的凋亡。

5.4 刺激血管形成

Zhao Y等^[20]研究证实, 肾上腺髓质素具有血管
生成素的作用, 可刺激小鸡尿囊绒毛膜新血管的形成,
与碱性成纤维细胞生长因子作用相似。Hague S等^[9]
研究发现, 肾上腺髓质素在子宫肌瘤中的表达同肿
瘤的血管密度呈正相关。

6 肾上腺髓质素的临床应用与展望

近年来, 不断有文献报道放射免疫方法在各种
疾病患者血浆肾上腺髓质素检测中的应用。例如,
采用放射免疫方法, 可检测原发性高血压患者血浆
肾上腺髓质素水平, 检测急性发作期的哮喘患者血
浆中肾上腺髓质素的浓度, 检测肝硬化时血浆肾上
腺髓质素的变化等。

恶性肿瘤的发病率近年来日益上升, 已成为
人类死亡的主要原因之一, 因此寻找较高敏感性和
特异性的无创伤性诊断方法是临床研究的热点。
多种肿瘤细胞对肾上腺髓质素的高表达, 提示在
肿瘤的早期诊断、鉴别诊断中, 肾上腺髓质素有
可能成为新的诊断恶性肿瘤的标志物, 特别是放
射免疫法在肾上腺髓质素检测中的方便性、无创
性, 势必会使肾上腺髓质素在临床诊断中的作用
进一步显现。在治疗方面, Miller MJ等^[9]研究表
明, 多种不同解剖部位的肿瘤细胞系都具有肾上
腺髓质素/肾上腺髓质素受体自分泌/旁分泌环, 在
体外能够促进肿瘤的生长, 并且发现纯化的单克
隆抗体 McAb-G6 能明显抑制几种肿瘤(乳腺癌和
细支气管肺泡癌等)细胞的生长, 而这种抗体的抑
制作用可被外源性肾上腺髓质素的增加而削减,
提示抗肾上腺髓质素的药物可以用于肿瘤的治疗,
将肾上腺髓质素作为肿瘤治疗的靶位, 干扰肾上
腺髓质素与受体的结合及信号转导过程有可能为肿
瘤的治疗开辟新的研究思路。

综上所述, 肾上腺髓质素在多数肿瘤组织中
高表达, 与肿瘤的发生、发展关系较为密切, 主要
通过抑制免疫反应, 抑制凋亡, 促进血管生成, 刺
激有丝分裂而发挥作用。这对今后肿瘤的早期诊
断、早期治疗及寻求新的治疗措施具有重要意义。

参 考 文 献

- 1 Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, 192(2): 553- 560.
- 2 Mclatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like-receptor [J]. *Nature*, 1998, 393(3): 333.
- 3 Withers DJ, Coppock HA, Seufferlein T, et al. Adrenomedullin stimulates DNA synthesis and cell proliferation via elevation of cAMP in Swiss 3T3 cells [J]. *FEBS Lett*, 1996, 378(1): 83- 87.
- 4 Nikitenko LL, Mackenzie IZ, Rees MC, et al. Adrenomedullin is an autocrine regulator of endothelial growth in human endometrium [J]. *Mol Hum Reprod*, 2000, 6(9): 811- 819.
- 5 Andreis PG, Markowska A, Champion HC, et al. Adrenomedullin enhances cell proliferation and deoxyribonucleic acid synthesis in rat adrenal zona glomerulosa: receptor subtype involved and signaling mechanism [J]. *Endocrinology*, 2000, 141(6): 2098- 2104.
- 6 Horio T, Nishikimi T, Yoshihara F, et al. Effects of adrenomedullin on cultured rat cardiac myocytes and fibroblasts [J]. *Eur J pharmacol* 1999, 1382(1): 1.
- 7 Garayoa M, Martinez A, Lee S, et al. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) up-regulates Adrenomedullin expression in human tumor cell lines during oxygen deprivation: a possible promotion mechanism of carcinogenesis [J]. *Mol Endocrinol*, 2000, 14(6): 848- 862.
- 8 Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases [J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 5830- 5835.
- 9 Miller MJ, Martinez A, Unsworth EJ, et al. Adrenomedullin expression in human tumor cell lines: Its potential role as an autocrine growth factor [J]. *Biol Chem*, 1996, 271(38): 23345- 23351.
- 10 Martinez A, Miller MJ, Unsworth EJ, et al. Expression of adrenomedullin in normal human and in pulmonary tumors [J]. *Endocrinology*, 1995, 136(9): 4099- 4105.
- 11 Ehlenz K, Koch B, Preuss P, et al. High levels of circulating adrenomedullin in severe illness: correlation with C-reactive protein and evidence against the adrenal medulla as site of origin [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1997, 105(3): 156.
- 12 Udono T, Takahashi K, Nakayama M, et al. Adrenomedullin in cultured human retinal pigment epithelial cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(7): 1962- 1970.
- 13 Kapas S, Brown DW, Farthing PM, et al. Adrenomedullin has mitogenic effects on human oral keratinocytes: involvement of cyclic AMP [J]. *FEBS Lett*, 1997, 418(3): 287- 290.
- 14 Hata K, Takebayashi Y, Akiba S, et al. Expression of the adrenomedullin gene in epithelial ovarian cancer [J]. *Mol Hum Reprod*, 2000, 6(10): 867- 872.
- 15 Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, et al. Complement factor H is a serum binding protein for adrenomedullin. The resulting complex modulates the bioactivities of both partners [J]. *Biol Chem*, 2000, 276: 12292- 12300.
- 16 Friese MA, Hellwege J, Jokiranta TS, et al. Different regulation of factor H and FHL-1/reconnection by inflammatory mediators and expression of the two protein in rheumatoid arthritis (RA) [J]. *Clin Exp Immunol*, 2000, 121: 406- 415.

- 17 Corey MJ, Kinders RJ, Brown LG, et al. A very sensitive coupled luminescent assay for cytotoxicity, and complement-mediated lysis[J]. Immunol Methods, 1997, 207(1): 43-51.
- 18 Shichiri M, Kato H, Doi M, et al. Induction of Max by adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide antagonizes endothelial apoptosis[J]. Mol Endocrinol, 1999, 13(8): 1353-1363.
- 19 Hague S, Zhang L, Oehler MK, et al. Expression of the hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with Uterine leiomyoma vascular density[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(7): 2808-2814.
- 20 Zhao Y, Hague S, Manek S, et al. PCR display identifies tamoxifen induction of the novel angiogenic factor adrenomedullin by a non-estrogenic mechanism in the human endometrium[J]. Oncogene, 1998, 16(3): 409-415.

(收稿日期: 2004-06-22)

文章编号: 1001-098X(2004)05-0216-04

心肌损伤标志物的应用及临床意义

陈冀莹

摘要 心肌损伤标志物在心肌损伤和急性心肌梗死的诊断方面起到重要作用。寻找和筛选灵敏、特异、早期的心肌损伤标志物和简便、快捷、灵敏的检测分析方法,一直是该领域的重要研究内容。目前,快速检测心肌标志物的床旁检测方法有很多,这些方法在心肌损伤的诊断及治疗中起着枢纽作用。

关键词 心肌损伤标志物;肌钙蛋白;心肌损伤

中图分类号 R446.1 文献标识码 A

The application and clinical value of markers of myocardial damage

CHEN Ji-ying

(Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

Abstract Cardiac markers are presently a hot topic of studying. They now have a major role for diagnosis myocardial damage and acute myocardial infarction. It is important to search and screen a sensitive, specific and early markers of myocardial damage. The quick, accurate and sensitive assay methodology is still an important research in this field. Therefore rapid multi-analyte point-of-care tests have facilitated the use of cardiac markers for clinical management and guidance of therapy.

Key words cardiac markers; troponin; myocardial damage

心肌损伤标志物在心肌损伤和急性心肌梗死的诊断中具有重要的价值。随着对心肌损伤标志物的深入研究和长期的临床应用结果显示,以前常用的标志物如门冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶及其同工酶等存在许多缺陷和不足,特异性不强是其最主要的缺点,在早期诊断和灵敏度方面也不理想,已呈现出逐渐被新的标志物所取代的趋势。目前常用的是采用免疫学技术测定血清肌红蛋白、心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)质量、人心肌脂肪酸结合蛋白

(human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein, hFABP)等,它们在诊断心肌损伤方面价值更高。

作为理想的心肌损伤标志物应具有高度的心肌特异性和敏感性,能检测早期心肌损伤,窗口期长,能很快从血中清除,且能作为复发诊断的指标等。由于单一标志物不能满足以上所有条件,所以应把多种心肌损伤标志物结合起来用于临床诊断。

1 急性心肌梗死的标志物

1.1 肌红蛋白

肌红蛋白是存在于心肌和骨骼肌细胞质中的亚铁血红蛋白,在急性心肌梗死发病后1~3h可升

作者单位: 300192 天津,中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所