

文章编号: 1001-098X(2005)04-0164-03

瘦素的表达与肿瘤的关系

朱文茹 左书耀

摘要 瘦素(leptin)是由肥胖基因编码的一种蛋白质产物,与代谢调节密切相关,在人体能量平衡、脂肪代谢的调节以及在神经内分泌系统、生殖和造血系统的影响中起着重要的作用。瘦素与人类多种肿瘤相关,提示瘦素作为一种新的肿瘤标志物,在肿瘤的早期诊断中起重要作用。

关键词 瘦素; 肿瘤; 放射免疫分析

中图分类号 R730.44 **文献标识码** A

Relationship between leptin expression and tumor

ZHU Wen-ru, ZUO Shu-yao

(Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

Abstract Leptin, a protein product encoded by the obese gene, has relationship with the regulation of the metabolism. This compound has been implicated for the regulation of energy balance, fat metabolism and has an important part in neural endocrinology and reproductive system and hematogenous system. Leptin has relations with many tumors diseases. It implies that leptin will be acted as a new tumor marker has an important role in early diagnoses of the tumors.

Key Words leptin; tumor; radioimmunoassay

瘦素(leptin)是近年来发现的肥胖(obese, ob)基因表达的蛋白产物,主要调节机体脂肪的沉积,启动青春期发育,抑制胰岛素分泌,具有免疫调节和抗炎作用。最近研究发现,瘦素在多种肿瘤中广泛分布,表明瘦素可能是肿瘤发生的重要因素。本文就瘦素与肿瘤的关系的研究进展作一综述,旨在为肿瘤早期诊断提供新的方法。

1 瘦素及其生物学特征和影响瘦素水平的因素

人类 ob 基因位于第 7 号染色体的长臂 3 区 1 带 3 亚带 (7q31.3),长约 20kb,由 3 个外显子和 2 个内含子组成,编码产物即为瘦素。瘦素由 166 或 167 个氨基酸残基的开放阅读框架组成,其氨基端有一 21 肽的信号肽,分泌到胞外的瘦素为 145 肽或 146 肽,相对分子质量为 16×10^3 。瘦素需要与特异的受体结合才能发挥生物学作用。瘦素受体共有 6 种异构体,瘦素结合受体后的信号转导与 ob-Rb 有关。瘦素受体基因在大脑脉络丛、下丘脑、肝脏、胰脏、肺脏及肾脏等多个部位均有表

达,此与瘦素具有广泛的生物效应有关。

血瘦素水平的生理性调控因素包括体脂、性别、青春期发育、禁食、能量摄入、肾脏功能等,另外还有其他激素(如胰岛素,糖皮质激素,性激素等)和细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、胰岛素样生长因子-1 等的调节作用,其中机体的体脂量是影响瘦素水平的主要因素。

2 瘦素与肿瘤的关系

2.1 瘦素与垂体肿瘤

研究表明,瘦素 mRNA 和蛋白在大多数的正常垂体前叶细胞和一些垂体肿瘤都有所表达,长、短瘦素受体 mRNA 在正常垂体组织和垂体肿瘤亦有表达。与正常垂体细胞相比,垂体肿瘤细胞的瘦素表达下降,分泌增加,瘦素免疫活性下降。瘦素也抑制人垂体 HP75 细胞株和鼠垂体前叶 GH3 细胞株的生长,表明这种蛋白在垂体前叶肿瘤细胞的生长和分化过程中起重要作用。

2.2 瘦素与前列腺癌

Stattin P 等^[1]研究认为,瘦素与前列腺癌的发生有关,它可能是通过刺激前列腺生长和血管的生

成,并且已经在前列腺组织中发现有瘦素受体的存在。Chang S等^[2]报道,瘦素影响睾丸激素以及与肥胖相关的因子进而影响前列腺癌发生的危险性。Onuma M等^[3]研究认为,在雄激素无依赖的前列腺癌细胞中,瘦素是一种新的生长因子,瘦素通过诱导 c-jun 基因产物氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)活化而刺激雄激素无依赖的 DU-145 和 PC-3 前列腺癌细胞株的增殖,对雄激素依赖的 LNCaP-FGC 前列腺癌细胞株增殖则无刺激作用;在瘦素刺激作用中, JNK 活化是必不可少的,在 LNCaP-FGC 癌细胞株中可以检测到 JNK 活化,但瘦素并不影响 JNK 活化,因此瘦素对雄激素依赖的 LNCaP-FGC 癌细胞株增殖并无刺激作用。在雄激素依赖的 LNCaP-FGC 前列腺癌细胞中,还有其他因素参与细胞的生长。

2.3 瘦素与结肠癌

Hardwick JC 等^[4]研究表明,瘦素受体在人结肠组织和结肠癌细胞表达,提高血瘦素水平可在体内和体外导致有丝分裂的 P42/44 蛋白酶磷酸化和细胞增殖。Liu Z 等^[5]从体内干预试验中观察到,提高饮食中脂肪含量可以引起血瘦素的升高,并且结肠细胞的增生和 c-fos 蛋白的表达均有所提高,表明高脂肪饮食是通过提高血瘦素水平而促进结肠细胞的增生和癌组织的形成。

2.4 瘦素与白血病

瘦素从骨髓腔大部分的骨髓脂肪组织分泌,刺激正常红骨髓的生长。瘦素受体在造血干细胞亦有表达。瘦素可能在骨髓微环境中通过旁分泌作用控制原始的造血干细胞的生长和分化,在急性粒细胞白血病、急性淋巴细胞性白血病和慢性粒细胞性白血病的细胞中也有瘦素受体表达^[6]。Bruserud O 等^[7]在体外实验中证实,瘦素增加急性粒细胞性白血病未成熟细胞释放白细胞介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、IL-6、TNF- α 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子,瘦素和其他细胞因子一起刺激白血病细胞增殖。

2.5 瘦素与乳腺癌

瘦素及其受体在乳腺细胞及乳腺癌上皮细胞中都有表达,提示瘦素与乳腺癌的发生有关^[8],瘦素与腋窝淋巴结转移也显著相关^[9]。至于瘦素与乳腺癌的发生是否存在因果关系,学术界尚无一致的观点,有待进一步验证。

3 瘦素用于肿瘤的诊断和预后

瘦素在多种肿瘤细胞高表达,在肿瘤的早期和鉴别诊断中起重要作用,故有可能成为一种新的诊断恶性肿瘤的标志物。董庆玉等^[10]用放射免疫法测定女性乳腺癌患者血清瘦素水平,结果表明,乳腺癌组血清瘦素水平明显高于正常对照组和良性病变组。瘦素与腋窝淋巴结有无转移之间存在显著性相关关系,对判断乳腺癌的病变状态、鉴别诊断乳腺的良恶性肿瘤具有重要意义,将瘦素作为乳腺癌的肿瘤标志物之一是可行的^[9]。朱步东等^[11]用放射免疫法测定 325 例癌症患者的血清瘦素水平发现,癌症患者的血清瘦素水平明显低于对照组,在恶液质的形成过程中起到一定作用,可作为癌症患者营养状况的判断指标,对评估患者的预后有重要意义。

随着标记免疫分析技术的发展,放射免疫分析测定法有望被其他具有更多优势的技术如化学发光免疫分析逐渐取代。化学发光免疫分析是在放射免疫分析和酶免疫分析技术基本理论的基础上,以化学发光物质代替放射性核素作为示踪物,将具有高灵敏度的化学发光测定技术与高度特异的抗原抗体结合起来。其突出特点是设备简单、试剂稳定、无放射性污染、灵敏度高、检测步骤快速简便,成为标记免疫分析的一个重要方向。

综上所述,瘦素与多种肿瘤的发生发展关系较为密切,测定瘦素水平对预防肿瘤的发生、早期诊断肿瘤及晚期患者的预后都有重要的临床意义。

参 考 文 献

- 1 Stattin P, Soderberg S, Hallmans G, et al. Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(3): 1341-1345.
- 2 Chang S, Hursting SD, Contois JH, et al. Leptin and prostate cancer [J]. *Prostate*, 2002, 46(1): 62-67.
- 3 Onuma M, Bub JD, Rummel TL, et al. Prostate cancer cell-adipocyte interaction: leptin mediates androgen-independent prostate cancer cell proliferation through c-Jun NH₂-terminal kinase[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(43): 42660-42667.
- 4 Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, et al. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells[J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(1): 79-90.
- 5 Liu Z, Uesaka T, Watanabe H, et al. High fat diet enhances colonic cell proliferation and carcinogenesis in rats by elevating serum leptin[J]. *Int J Oncol*, 2001, 19(5): 1009-1014.
- 6 Hino M, Nakao T, Yamane T, et al. Leptin receptor and leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 36(5-6): 457-461.
- 7 Bruserud O, Huang TS, Glenjen N, et al. Leptin in human acute

- myelogenous leukemia: studies of in vivo levels and in vitro effects on native functional leukemia blasts[J]. *Haematologica*, 2002, 87(6): 584-595.
- 8 Laud K, Gourdou I, Pesseme L, et al. Identification of leptin receptors in human breast cancer: functional activity in the T47-D breast cancer cell line[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 188(1-2): 219-226.
- 9 Tessitore L, Vizio B, Jenkins O, et al. Leptin expression in colorectal and breast cancer patients[J]. *Int J Mol Med*, 2000, 5(4): 421-426.
- 10 董庆玉, 高菊兴, 张纪云, 等. 血清胰岛素样生长因子-1、瘦素以及性激素与女性乳腺癌的相关性研究[J]. *放射免疫学杂志*, 2003, 16(6): 360-362.
- 11 朱步东, 刘淑俊, 刘娟, 等. 血清瘦素对恶性肿瘤患者营养状况的影响[J]. *卫生研究*, 2002, 31(2): 100-102.

(收稿日期: 2004-11-30)

文章编号: 1001-098X(2005)04-0166-03

核医学对放疗诱发的肾、脑、唾液腺等正常组织损伤的监测

刘晓梅 李冬雪 潘莉萍

摘要 放疗诱发的肾、脑、唾液腺等正常组织损伤, 是肿瘤限量照射后的主要并发症。用核医学显像技术有助于放疗计划中对3个重要器官剂量效应的估算、功能损伤的早期发现和监测, 从而提高放射治疗的有效性。

关键词 肾; 脑; 唾液腺; 放疗; 剂量效应关系; 辐射; 核素显像

中图分类号 R817.4 **文献标识码** A

Nuclear medicine in the detection of radiation associated normal tissue damage of kidney, brain and salivary glands

LIU Xiao-mei, LI Dong-xue, PAN Li-ping

(Department of Nuclear Medicine, Third Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China)

Abstract The radiation induced damage of kidney, brain and salivary glands is an important complicating disease after limit radiotherapy. The routine technology of nuclear medicine, such as tracing and imaging technique conduce to dose-effect calculations used in the planning of modern radiotherapy to three major organ systems and early detection of irradiation induced organ dysfunctions, as well as increased availability of radiotherapy.

Key Words kidney; brain; salivary glands; radiotherapy; dose-response relationship, radiation; nuclear imaging

近年来, 放疗计划中对3个主要器官如肾、脑、唾液腺等剂量效应的估算主要根据结构成像如CT、MRI。但是现已证实, 因为功能性影像信息的应用(如SPECT或PET在脑肿瘤三维治疗计划中的应用)更趋于个体化, 用常规核医学技术进行连续的核素跟踪和显像, 对辐射诱发的器官功能障碍的早期探测具有重要临床价值。

1 肾脏

放射性肾病的组织学改变是以白细胞附着在肾

小球基底膜为特征, 随后可有毛细血管通透性增加、肾小球基底膜细胞增殖, 最后导致肾小球基底膜硬化、肾小管变性及肾小球滤过率降低。临床上常用血清肌酐水平来检测肾小球功能, 但它对检测早期肾功能不全不敏感, 并且可被一些非肾性因素影响。肾小管功能也可用尿中低分子蛋白如 β_2 -和 α_1 -微球蛋白等监测, 但是这些微球蛋白也被许多肾性和非肾性因素影响, 而且不能反映单侧肾功能。核医学技术对于测定及监测肾功能不全则是非常有潜力的, ^{99m}Tc -二亚乙基三胺五乙酸(^{99m}Tc -diethylene triamine pentaacetic acid, ^{99m}Tc -DTPA)肾显

作者单位: 050051 石家庄, 河北医科大学第三医院核医学科