[2] Desmouliere A, Chaponnier C, Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast[J]. Wound Repair Regen, 2005, 13(1): 7-12.
[3] Wu J, Ma B, Yi S, *et al*. Gene expression of early hypertrophic scar tissue screened by means of cDNA microarrays[J]. J Trauma, 2004, 57(6): 1276-1286.
[4] 马 兵,吴 军,易绍萱,等.表达谱基因芯片筛选烧伤后增生性瘢痕相关基因的研究[J].中华创伤杂志, 2001, 17(6): 334-337.
[5] 袁顺宗, 吴 军, 易绍萱, 等. 以酵母双杂交系统从成人肝 cDNA 文库中筛选与研究 P311 相互作用蛋白的基因序列[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(14): 1428-1431.
[6] Pan D, Zhe X, Jakkaraju S, *et al*. P311 induces a TGF-beta1-independent, nonfibrogenic myofibroblast phenotype[J]. J Clin Invest, 2002, 110(9): 1349-1358.
[7] Shi J, Badri K R, Choudhury R, *et al*. P311-induced myofibroblasts exhibit ameboid-like migration through RalA activation[J]. Exp Cell Res, 2006, 312(17): 3432-3442.
[8] Taylor G A, Hudson E, Resau J H, *et al*. Regulation of P311 expression by MeT-hepatocyte growth factor/scatter factor and the ubiquitin/proteasome system[J]. J Biol Chem, 2000, 275(6): 4215-4219.
[9] Studler J M, Glowinski J, Levi-Strauss M. An abundant mRNA of the embryonic brain persists at a high level in cerebellum, hippocampus and olfactory bulb during adulthood[J]. Eur J Neurosci, 1993, 5(6): 614-623.
[10] Fujitani M, Yamagishi S, Che Y H, *et al*. P311 accelerates nerve regeneration of the axotomized facial nerve[J]. J Neurochem, 2004, 91(3): 737-744.
[11] Harris M. Use of GST-fusion and related constructs for the identification of interacting proteins[J]. Methods Mol Biol, 1998, 88: 87-99.

(编辑 张大春)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2008)01-0022-02

脑胶质细胞瘤患者血清 IGF-1 表达的生物学意义

杨福兵,刘剑波,陈礼刚,董劲虎,黄云华,王新志,胡殿峰 (泸州医学院附属医院神经外科,四川 泸州 646000)

脑胶质细胞瘤的诊断主要依靠影像学检查,但病变早期影像学表现往往不明显。脑胶质细胞瘤的预后与其生物学行为特性密切相关,早期诊断、早期治疗对于改善患者预后有重要意义。临床上亟需某种指标用于早期诊断及预后评估,这对于脑胶质细胞瘤的防治有重要意义。研究表明,胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)在体内许多肿瘤,如肺癌、结肠癌、乳癌、前列腺癌组织中高表达[1],其在外周循环中表达水平也升高。而脑胶质细胞瘤患者外周循环中 IGF-1 的相关性研究,国内外少见文献报道。我们探讨 IGF 与脑胶质细胞瘤发生的关系及其机制,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料与仪器

选取 2003 年 12 月至 2004 年 9 月在本院神经外科住院治疗的脑胶质细胞瘤患者 30 例为试验组,平均年龄 39.1 岁,其中男性 17 例,女性 13 例。均行手术治疗,术后病理证实为脑胶质细胞瘤。根据 WHO 分类标准,低级别组共 16 例:星形细胞瘤 6 例,少枝胶质细胞瘤 4 例,室管膜瘤 4 例,脉络丛乳突状瘤 2 例;高级别组共 14 例:胶质母细胞瘤 6 例,极性胶质母细胞瘤 5 例,髓母细胞瘤 3 例。30 例脑胶质细胞瘤患者均排除高血压、糖尿病等内科疾病及其他合并症。抽取同期门诊体检的 20 例正常人作对照组。实验组与对照组之间年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。

无菌抽取晨空腹非抗凝血 3 ml,脑胶质细胞瘤患者手术后 7~10 d 采血,离心提取血清,放置低温冰箱 -34 ℃保存。DSL-2800 IGF-1-IRMA 试剂盒、DSL-7100 IGFBP-II-RIA 试剂盒(美国 DSL 公司)。低温水平离心机;γ-免疫计数仪;Sanyo 低温冰箱;西门子恒温冰箱;磁力振荡仪;微量进样器。

1.2 实验方法

对实验组和对照组分别采用免疫放射量度分析(IRMA)测定血清中 IGF-1 的表达水平。

1.3 统计学处理

计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 SPSS 10.0 统计软件,多组间比较采用单因素方差分析,成组配对资料采用 t 检验。

2 结果

低级别组、高级别组血清 IGF-1 的表达水平分别与对照组比较[分别为(387.77±90.93)、(797.49±205.62)、(273.17±87.25) ng/ml]有显著性差异($P<0.01$);高级别组与低级别组比较有显著性差异($P<0.01$);试验组手术血清 IGF-1 的表达水平差异显著($P<0.01$)。

3 讨论

3.1 IGF-1 的生物学特性

IGF-1 是 IGF 家族中的一员,是由 70 个氨基酸残基组成具有内分泌、自分泌和旁分泌特性的单链多肽,相对分子质量为 7 649,有 B、C、A、D 4 个结构域,通过 3 个二硫键交叉连接而成,基因位于 12 号染色体 q22~24,1 区。因其与胰岛素结构具有高度同源性,且有胰岛素样代谢效应而得名[2]。

IGF-1 通过其受体(IGF-1R)发挥促进细胞分化增殖、抑制凋亡及类胰岛素代谢作用。IGF-1 大多与胰岛素样生长因子结

(下转 26 页)

作者简介:杨福兵,男,四川省安岳县人,主任医师,教授,主要从事颅底神经外科、脊柱脊髓神经外科方面的研究。电话:13508036711,E-mail:fubingyang1@hotmail.com

收稿日期:2006-12-04;修回日期:2007-06-17

[7] Elbashir S M, Lendeckel W, Tuschl T. RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs[J]. Genes Dev, 2001, 15(2): 188-200.
[8] Sambrook J, Russell D W. 分子克隆实验指南[M]. 黄培堂, 译. 第4版. 北京: 科学出版社, 2005: 26.
[9] Blanchon F, Grivaux M, Asselain B, *et al*. 4-year mortality in patients with non-small-cell lung cancer: development and validation of a prognostic index[J]. Lancet Oncol, 2006, 7(10): 829-836.
[10] Kartalou M, Essigmann J M. Mechanisms of resistance to cisplatin[J]. Mutat Res, 2001, 478(1-2): 23-43.
[11] Yoon S S, Ahn K S, Kim S H, *et al*. In vitro establishment of cis-diammine-dichloroplatinum(Ⅱ) resistant lung cancer cell line and modulation of apoptotic gene expression as a mechanism of resistant phenotype[J]. Lung Cancer, 2001, 33(2-3): 221-228.
[12] Stege A, Priebsch A, Nieth C, *et al*. Stable and complete overcoming of MDR1/P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in human gastric carcinoma cells by RNA interference[J]. Cancer Gene Ther, 2004, 11(11): 699-706.
[13] 王海晶, 杨和平, 周向东. MDR 相关新基因 CA916798 真核表达载体的构建及其对 H446 细胞增殖的影响[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(24): 2315-2318.
[14] Ait-Si-Ali S, Guasconi V, Harel-Bellan A. RNA interference and its possible use in cancer therapy[J]. Bull Cancer, 2004, 91(1): 15-18.
[15] Brummelkamp T R, Bernards R, Agami R. A system for stable expression of short interfering RNAs in mammalian cells[J]. Science, 2002, 296(5567): 550-553.
[16] Kamath R S, Fraser A G, Dong Y, *et al*. Systematic functional analysis of the Caenorhabditis elegans genome using RNAi[J]. Nature, 2003, 421(6920): 231-237.

(编辑 栾 嘉)

(上接22页)

合蛋白(IGFBPs)相结合,IGFBP 主要是通过改变 IGF 的转运、趋化和游离水平而影响其生物效应。IGF-1 是细胞增殖、分化及机体正常生长发育所需的一个重要的生长因子,这与本实验中正常对照组循环中存在一定量的 IGF-1 相符[3]。

3.2 IGF-1 与脑胶质细胞瘤

IGF 系统与肿瘤的关系是近年研究的热点。许多流行病学研究表明,循环中 IGF-1 水平升高与前列腺癌、乳腺癌、结肠癌及肺癌等恶性肿瘤的发病率呈明显正相关[4],而与脑胶质细胞瘤相关的研究却少见报道。本实验中脑胶质细胞瘤患者血清 IGF-1 水平在手术前后的差异存在显著性,有不同程度的下降,这进一步证实了血清 IGF-1 水平可能与肿瘤负荷有关。手术后肿瘤负荷明显下降或消失,脑胶质细胞瘤自分泌水平大大减少,血清中 IGF-1 水平下降。本实验可以证明,IGF-1 与脑胶质细胞瘤的形成密切相关,但其确切机制仍不清楚。结合现有的 IGF-1 在肿瘤形成机制方面的研究结果分析,IGF-1 可能通过以下途径参与脑胶质细胞瘤的形成和发展。

3.2.1 促进脑胶质细胞瘤细胞转化及增殖 IGF-1 是一种强力促有丝分裂剂,IGF-1 与 IGF-1R 结合后,可使细胞膜内的 IGF-1R β 亚基上的酪氨酸激酶结构域通过酪氨酸残基的迅速自身磷酸化而活化,经过一系列信号转导,发挥促细胞增殖的有丝分裂作用。当细胞发生恶变时,细胞内 IGF-1 及其 IGF-1R 的表达发生改变,使其获得无限分裂及复制的能力,从而出现细胞的恶性转化及肿瘤细胞的恶性增殖。

3.2.2 通过抑制肿瘤细胞凋亡而促进肿瘤形成 目前对 IGF-1 抑制细胞凋亡的机制进行了多方面的研究[5]。其抑制细胞凋亡的作用被认可,并认为参与了凋亡信号的转导、凋亡基因的激活及细胞凋亡的执行等过程,并且通过影响其他生物活性分子共同起作用。Ly 等[6]利用反义 IGF-1 技术来抑制 IGF-1 的表达,发现随着 IGF-1 表达量降低,肿瘤细胞凋亡比例增高,且肿瘤细胞 MHC-Ⅰ分子表达量上升,肿瘤原性减弱,抗肿瘤免疫反应增强。因此,IGF-1 及 IGF-1R 的过度表达,使凋亡的细胞内调控机制发生紊乱,从而抑制脑胶质细胞瘤细胞的凋亡,可能是促进脑胶质细胞瘤形成和发展的重要途径。

3.2.3 通过与癌基因的相互作用促进肿瘤形成 IGF-1 与癌基因的关系,一方面表现在 IGF-1R 与某些原癌基因产物在结构上的相似性;另一方面,IGF-1R 与 IGF-1R 结合后信号传导途径与多种癌基因的表达途径有诸多交汇点,可以相互促进,最终导致肿瘤的发生。已有实验表明[4],IGF-1 可以明显刺激 *ras*、*c-myc*、*c-fos* 等癌基因的表达,如:受到 IGF-1 刺激 3 h 后的神经母细胞瘤,其 myc 蛋白较基础水平升高了 6 倍。

目前,虽然不能确定癌基因与 IGFs 谁先启动了肿瘤发生机制,但可以肯定,IGF-1 异常是重要的致瘤因素。IGF-1 及癌基因表达异常及二者相互促进作用可能是促成脑胶质细胞瘤形成的一种机制。另外,还有研究报道,IGF-1 与肿瘤细胞黏附,肿瘤浸润生长及转移有关[7]。

本试验结果表明,脑胶质细胞瘤患者血清中 IGF-1 水平与肿瘤恶性程度呈正相关,故 IGF-1 可以作为脑胶质细胞瘤的辅助诊断及预后评估指标。这将是对脑胶质细胞瘤防治的一个贡献。IGF-1 无疑将是重点的研究指标。进一步的研究还包括一些正规的前瞻性人群调查及基础研究。

关键词:脑胶质细胞瘤;胰岛素样生长因子(IGF);诊断
中图法分类号:R739.41 文献标识码:B

参考文献:

[1] 罗朝学, 程绍钧, 李前伟. HepG2 人肝癌细胞胰岛素样生长因子1受体定量分析[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(3): 206-208.
[2] 陈照丽, 王 欣, 黄秉仁. IGF 系统的生物学功能及其与肿瘤的关系[J]. 国外医学·分子生物学分册, 2003, 25(1): 34-37.
[3] 杨福兵, 刘剑波, 陈礼刚, 等. 脑胶质细胞瘤患者血清 IGFBP-II 表达及临床意义[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2006, 5(4): 365-366.
[4] Dupont J, Dunn S E, Barrett J C, *et al*. Microarray analysis and identification of novel molecules involved in insulin-like growth factor-1 receptor signaling and gene expression[J]. Recent Prog Horm Res, 2003, 58: 325-342.
[5] Ryu B R, Ko H W, Jou I, *et al*. Phosphatidylinositol 3-kinase-mediated regulation of neuronal apoptosis and necrosis by insulin and IGF-1[J]. J Neurobiol, 1999, 39(4): 536-546.
[6] Ly A, Duc H T, Kalamarides M, *et al*. Human glioma cells transformed by IGF-1 triple helix technology show immune and apoptotic characteristics determining cell selection for gene therapy of glioblastoma[J]. Mol Pathol, 2001, 54(4): 230-239.
[7] Szpechcinski A, Trzos R, Jarocki P, *et al*. Presence of MHC-I in rat glioma cells expressing antisense IGF-1-receptor RNA[J]. Rocz Akad Med Bialymst, 2004, 49 (Suppl 1): 98-104.

(编辑 薛国文)