维普资讯 http://www.cqvip.com

a-L岩藻糖苷酶与肝癌

第二医院内科 沈 薇 综述 沈鼎明 审校

a-L-岩藻糖苷酶（AFU）是一种含唾液酸的糖蛋白，属于溶酶体酶，广泛存在于机体的各种组织器官及体液中，参与糖蛋白、糖脂等多种生物活性物质的分解代谢[1]。

AFU的一般特性及检测方法

AFU具有多形性（polymorphism），电泳、层析、等电聚焦、超速离心以及单克隆抗体免疫沉淀法等大量实验结果已经证实：不同组织来源的AFU在理化性质和动力学特征方面具有不同程度的差异[1,2,3]。

表1 肝脏AFU和血清AFU的主要特性[4,5,6,7]

	肝AFU	血清AFU
Km	0.43mM	0.52mM
分子量	175000±18000	296000±30000
最适pH和次之pH	4.6, 6.6	4.8, 6.1
亚单位	1	2
亚单位的分子量	5000±2500	56500, 51000
电泳区带	6	1

一般认为正常人的血清中存在二种形式的AFU(F_1和F_2)，它们在热稳定性和等电聚焦等性质上有所不同。F_1呈低活性，不耐热，对底物要求比较严；F_2呈高活性或正常活性，具有较高的酸性、热稳定性，能够水解含a(1, 2)岩藻糖键的所有寡糖。Thorpe和Robinson推测低活性的AFU与酶的唾液酸修饰有关。另有一些学者提出，这二种形式的AFU分别受二个等位基因的控制，一个决定低活性的酶，另一个决定高活性的酶[1,3,8]。然而，Richard发表了一种不同的见解，他认为F_1和F_2在热稳定性和pH相对活性方面实际上是一致的，这种区别的出现与酶本身的浓度有关，随着酶浓度的降低，酶趋于热不稳定，活性下降，二者的转化和相对比例取决于酶的浓度和pH[9]。

肝脏有6—7种AFU同工酶，随着机体的生长发育这种同工酶谱发生改变。在胚胎发育早期以中性的Ⅰ型AFU为主，但在胚胎发育后期、童年以及成年期这种酶的活性就明显下降。用神经氨酸酶孵育成人肝AFU，发现胚胎期的Ⅰ型AFU增加，提示唾液酸化可能与AFU同工酶谱的变化有关[10]。

血清和组织来源的AFU组成不同，虽然可能是因不同的基因编码所致，然而大量的实验室资料提示更大的可能是与唾液酸的含量有关。用神经氨酸酶处理血清AFU，能够改变其等电点，亚分子量明显变小（处理前AFU分子量296000±30000，处理后AFU分子量37000±4000）。

测定AFU最常用的方法是以4-methylumbelliferyl α-L-fucoside或p-nitrophenyl α-L-fucoside为底物的比色法[11,12,13]，其次是放免测定法，即通过^{125}I标记α-L-fucosidase的竞争抑制作用检测酶的活性[14]。最近有人在Zilke方法的基础上发展了一种快速、简便、灵敏的离心分析器测定方法[15]。

肝癌时血清AFU的改变及其临床意义

有关各种恶性疾病时溶酶体酶的活力异常已有不少报道。1980年Deugnier等在研

维普资讯 http://www.cqvip.com

究一组慢性肝病时血清和白细胞溶酶体酶变化的过程中，首次发现血清AFU在3例原发性肝癌（HCC）病者的血清中明显升高[16]。以后作者又测定了96例患者，其中原发性肝癌32例，转移性肝癌24例，肝硬化36例，并以30名肝功能正常者作为对照。在原发性肝癌组血清AFU活力为145.5±12nkat/L，明显高于转移性肝癌及肝硬化组，AFU>110 nkat/L提示肝细胞癌，其灵敏度达75%，特异性90%。沈薇观察了一系列原发性肝癌、转移性肝癌、肝硬化和消化道肿瘤患者，结果相似，以原发性肝癌组的血清AFU值升高最明显[23]。

Deugnier等比较了10例原发性肝癌病人的AFU与AFP结果，7例AFU(+)/AFP(−)，3例AFU(−)/AFP(+)，AFU与性别、年龄、肝功能均无相关性。因此作者认为，从原发性肝癌病群总体来看，AFU的敏感性（75%）高于AFP(62.5%)，测定血清AFU有助于原发性肝癌尤其是AFP阴性原发性肝癌的诊断[17]。

α-L-岩藻糖苷酶升高的机制

尽管对AFu多形性的研究颇多，而血清中AFU的确切产生部位仍不清楚，据目前所知，尚无具体的分类或者分型的报道。

溶酶体可能与细胞分裂，包括正常细胞的再生和恶性细胞的增殖有关。肿瘤组织中溶酶体酶的含量高于其起源的正常组织，这一概念已被广泛接受。AFU是一种溶酶体酶，肝脏又是富含溶酶体的器官之一[18]，因此AFU与肝脏密切相关。原发性肝癌时血清AFU的升高有下述几种可能的解释。

肝癌细胞合成酶增加并大量释放入血，引起血清AFU升高。Bayer等的实验结果支持这一假设。他们在Morris肝癌组织中发现AFU的活力较正常肝脏高7倍，而且酶的改变与瘤龄有一定关系。接种后第二周AFU明显升高，从13nmoles/mg蛋白到334nmoles/mg蛋白，至第18天酶活性达最高，为374nmoles/mg蛋白[19]。虽然对于增加的AFU释放入血尚缺乏实验证据，但是根据一些肿瘤溶酶体酶释放入血增加的现象，推测这种机理是可能的[18]。

肝癌时AFU的的降解减慢导致血清AFU升高。AFU与其他各种溶酶体酶都是通过枯后氏细胞识别酶的6—磷酸—甘露糖残基而从血中清除。在原发性肝癌时，可能酶识别部位发生缺陷，但是热稳定性、等电聚焦的研究并未提示AFU的结构有异常修饰的改变[17]。

含岩藻糖的糖蛋白和糖脂的代谢紊乱的发血清AFU升高。Vischer等用同位素标记的方法观察到肝癌组织的岩藻糖苷酶，岩藻糖苷转移酶的活力都是高的。岩藻糖蛋白及其前体物质GDP—岩藻糖的量均有增加。这种增加一方面是由于肝癌时糖蛋白或糖脂降解后的L-岩藻糖的再利用增加，导致GDP—岩藻糖增加，继而引起岩藻糖蛋白增加；另一方面半衰期的测定证实，肝癌细胞膜上的岩藻糖蛋白降解是减慢的，而这种降解的异常可能与细胞癌变时其细胞膜表面结构的改变有关。其它一些动物实验已发现在肝癌前期和整个癌变过程中，肝细胞膜上均有一种异常的含岩藻神经节苷脂的出现。由此提示原发性肝癌的血清AFU的升高可能与肿瘤组织中岩藻糖的转换改变有关[20,21,22]。

综上所述，α-L-岩藻糖苷酶是一种含唾液酸的溶酶体酶，参与多种生物活性物质的代谢，在原发性肝癌时，血清中明显升高。至于AFU是否可作为一种新的检测原发性肝癌的敏感而特异的标记物，则尚有待于更多的实验室及临床资料来进行验证。

参考文献

[1] Bernard M, et al. Clin Chim Acta. 1981, 113:91

[2] Beyer EM, et al. Clin Chim Acta. 1982; 123:101

[3] Lissens W, et al. Biochim Biophys Acta. 1985; 83:128.

维普资讯 http://www.cqvip.com

[4] Alhadeff JA, et al. Clin Chim Acta. 1978; 82:133
[5] Alhadeff JA, et al. J Biol Chem. 1975; 250(18):7106
[6] Alhadeff JA, et al. Clin Chim Acta. 1974; 57:307
[7] Turner BM, et al. Clin Chim Acta. 1974; 57:29
[8] Bernard M, et al. Int J Biochem. 1983; 15(11):1385
[9] Di Oioccio RA, et al. Enzyme. 1983; 30:122
[10] Alhadeff JA, et al. Dev Biol. 1975; 47:319
[11] Robinson D, et al. Clin Chim Acta. 1974; 55:65
[12] Zielke K, et al. J Lab Clin Med. 1972; 79(1):164
[13] Levvy GA, et al. Biochem J. 1961; 80:435
[14] Andrews-smith G, et al. Biochem Biophys Acta. 1982; 715:90
[15] Chung CK, et al. Clin Chem. 1986; 32(8):1588
[16] Deugnier Y, et al. Clin Chim Acta. 1980; 108:385
[17] Deugnier Y, et al. Hepatology. 1984; 4(5):889
[18] Nagasne N, et al. Dig Dis Sci. 1982; 27(5):454
[19] Bauer CH, et al. Cancer Res. 1977; 37:1513
[20] Vischer P, et al. Eur J Biochem. 1978; 84:363
[21] Holmes EH, et al. J Biol Chem. 1982; 257(13):7698
[22] Vischer P, et al. Biochem J. 1980; 190:51
[23] 沈 薇等.中华内科杂志 1989; 28(7):397

《中国药学文摘》1990年开始征订

《中国药学文摘》是我国涉及面较广，也是国内唯一用电脑编辑出版的药学科技文献综合性检索刊物。本刊现收载我国公开发行的药学杂志，地方医药杂志，医学杂志，大、专医药院校学报，兽医药杂志、植物、微生物、化学化工等杂志，以及"发明专利公报"共250余种刊物中有关中西药学理论、综述，药物的科研、生产技术、制剂、分析、药理、临床试验，药物评价，药品的生产管理和质量管理，制药设备和工厂设计，新药介绍等文献。以文摘、提要、简介和题录四种形式报道。

该刊为双月刊，为缩短报道时差，90年将出版8期（包括年度索引一期），每期收载文献约1500条，近50万字；90年报道量10500条；约400万字，定价为每期10元。年度索引15元，全年85元。

本刊86、87、88、89年尚有存刊，86～88年每年订费各50元，89年订费75元。欢迎补订。

凡是单位订阅者，订费请一律通过银行信汇。请汇：北京工商银行菜市口分理处，帐号89029—86，国家医药管理局科学技术情报研究所。个人订户用邮汇，在汇款单附言栏内请写明刊物名称和订阅份数。

通讯地址：北京市西城区北礼士胡甲38号 国家医药管理局科技情报研究所

电 话：8313344—1804

本刊国内统一刊号：CN11—2529；1990年开始对国外发行，国外发行刊号N1100

《中国药学文摘》编辑部