乳腺癌病人血浆及癌组织中环核苷酸水平的观察

何双梧 周泽民 金世龙 （第三军医大学大坪医院普通外科）630042

提 要 检测 60 例乳腺癌和良性乳腺疾病病人血浆和组织中 CAMP 和 CGMP 水平，结果表明：乳腺癌病人血浆和癌组织中 CAMP 含量明显降低，而 CGMP 则明显升高，CAMP/CGMP 比值变小，提示 CAMP 和 CGMP 可能是乳腺癌发生和发展的重要调控物质。

关键词 乳腺癌；环核苷酸；腺苷环一磷酸；鸟苷环一磷酸

环核苷酸是一类具有重要生理活性的物质，与细胞生命代谢紧密相关的有环一磷酸腺苷(CAMP)和环一磷酸鸟苷(CGMP)。一些学者[1]的研究证实，细胞内环核苷酸的异常与肿瘤的发生、发展和转归有一定关系。我们通过检测乳腺癌病人血浆和癌组织中 CAMP 和 CGMP 的水平，以探讨环核苷酸与乳腺癌的关系。

1 材料与方法

收集 1990 年 5 月～1991 年 5 月在我院住院手术治疗的乳腺癌和良性乳腺疾病病人共 60 例，均为女性，所有病例的病变均经病理检查证实。

1.1 病例标本分组

(1)乳腺癌组：共 30 例，其中 22 例同时检测血浆及癌组织中 CAMP 及 CGMP，8 例仅测血浆，1 例为同时双侧乳腺癌，故共有组织标本 23 份。年龄 32～75 岁，平均 50.2 岁；(2)良性乳腺疾病组：共 30 例，其中 21 例同时检测血浆及病变组织中 CAMP 及 CGMP，9 例仅测血浆，年龄 15～49 岁，平均 37.8 岁。病种有乳腺纤维腺瘤 20 例，乳腺囊性增生 6 例，乳管内乳头状瘤 4 例；(3)健康人组：50 例，为献血员，均为女性，年龄 22～41 岁，平均 35.3 岁；(4)正常乳腺组织组：共 7 例，标本取自乳腺癌根治术的正常乳腺组织，距癌肿边缘 8cm 以上，经病理证实无病变，年龄 38～53 岁，平均 45.6 岁。

1.2 标本制备

(1)血浆标本：病人于手术前抽前臂静脉血 2ml，不抗凝，静置 2～3 h，离心，取血浆置冰箱内保存待测。(2)组织胞浆：手术切除乳腺或病灶后，立即将病灶对半切开，一半送病理检查，另一半清除病灶周围脂肪，结缔组织和坏死组织，用冰盐水洗净血污，置液氮中保存备用。从液氮中取出组织 100g，切碎，加入醋酸钠缓冲液 2ml，匀浆，在沸水中加热 3min，冷却后离心 10min，取上清液，按 Lowry 氏法[1]测定蛋白浓度。

1.3 检测方法

采用第四军医大学生化教研室研制的 CAMP/CGMP 测定箱(80－I 型)，按贺师鹏等[2][3]H 标记放免法测定。

1.4 统计学处理

实验数据均经统计学处理，结果用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

2 结果

2.1 血浆环核苷酸测定结果(见表 1)

表 1 乳腺癌、良性乳腺病病人和健康人血浆中环核苷酸含量($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 The contents of cyclia nucleotides in setum of patients with breast cancer, benign breast disease and healthy human

groups	n	CAMP (pmol/g)	CGMP (pmol/g)	CAMP/CGMP
breast cancer	30	$17.18 \pm 3.47^{\triangle\triangle}$	$7.91 \pm 0.45^{\triangle\triangle **}$	$2.33 \pm 0.27^{\triangle\triangle **}$
benign breast disease	30	$19.69 \pm 2.06^{\triangle\triangle}$	$7.49 \pm 1.01^{\triangle\triangle}$	$2.73 \pm 0.87^{\triangle}$
healthy human	50	21.15 ± 4.20	7.01 ± 1.42	3.02 ± 0.96

compared with benign breast disease $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$;

compared with healthy human $^{\triangle}P<0.05$, $^{\triangle\triangle}P<0.01$.

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.ne

2.2 组织环核苷酸测定结果(见表 2)

表 2 乳腺癌、良性乳腺病和正常乳腺组织中环核苷酸含量($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The cantents of cyclic nucleotides in breast tissues of patients with breast cancer, benign breast disease and healthy human

groups	n	CAMP (pmol/g)	CGMP (pmol/g)	CAMP/CGMP
breast cancer	22	$3.65 \pm 2.09^{**\triangle\triangle}$	$1.65 \pm 0.57^{*\triangle}$	$2.62 \pm 2.10^{**\triangle\triangle}$
benign breast disease	21	9.21 ± 4.89	1.17 ± 0.30	8.34 ± 5.04
normal breast tissues	7	9.34 ± 4.22	1.15 ± 0.55	8.35 ± 1.55

compared with benign breast disease $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$;

compared with normal breast tissues $^{\triangle}P<0.05$, $^{\triangle\triangle}P<0.01$.

3 讨论

CAMP 和 CGMP 通称环核苷酸,它们是机体某些激素的第二信使,能调控细胞的多种物质代谢和生理功能,是调控细胞生长、分裂相对应的活性物质,当细胞处于相对静止时,细胞内 CAMP 含量升高,而 CGMP 降低;当细胞处于生长、分裂状态时,则 CAMP 含量降低,而 CGMP 升高,二者有互相拮抗作用,故 CAMP 是细胞生长繁殖的阴性信号,而 CGMP 则为阳性信号。

一些学者致力于环核苷酸与细胞分裂和分化关系的研究,发现癌细胞内多存在环核苷酸含量的异常或环核苷酸合成酶(环化酶)及分解酶(磷酸二酯酶)活性的改变,因而认为 CAMP 和 CGMP 可能是肿瘤发生和发展的重要调控物质,在基因表达的调控中具有重要作用,故 CAMP 和 CGMP 与肿瘤的关系日益受到人们的重视。

Stevens 等[3]用放射线长期照射诱发的大鼠肠癌,癌细胞中 CAMP 的含量明显低于正常肠组织中 CAMP 的含量,而未诱发成功的动物,其肠组织中 CAMP 的含量并不降低。DeRubertis 等[4]测定人结肠癌组织中 CAMP 含量,发现显著低于毗邻的正常结肠粘膜的含量,而癌组织中 CGMP 含量一般比正常组织增高。Lee[5]报告鼠乳腺瘤的退行性变与 CAMP 的升高有关,而细胞的增生则与 CAMP 的降低有关。临床上检测肝癌病人 24 h 尿液 CGMP 排泄量为 1429μmol,明显高于正常人[6]。本组病人检测结果发现乳腺癌组织中 CAMP 含量比良性乳腺病和正常乳腺组织均显著降低,而 CGMP 显著升高,CAMP/CGMP 比值变小;乳腺癌组和良性乳腺病组血浆中 CAMP 含量均比健康人组显著降低,而 CGMP 显著升高,且乳腺癌组血浆 CGMP 含量比良性乳腺病组更高。支持关于在倍增时间长、生长缓慢的细胞 CAMP 含量高于倍增时间短、生长迅速的细胞,而 CGMP 在倍增时间长、生长缓慢的细胞含量低于倍增时间短、生长迅速的细胞,提示 CAMP 和 CGMP 可能是乳腺癌发生和发展的重要调控物质。

测定乳腺癌病人血浆和癌组织中 CAMP 和 CGMP 的水平,不仅有助于研究环核苷酸对乳腺癌发生、发展和归转的影响,而且也为病人应用 CAMP 或其衍生物及能改变细胞内环核苷酸的药物治疗,提供了理论依据。Fontana 等[7]发现能使 CAMP 浓度

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.ne

升高的药物，可明显抑制人乳腺癌细胞的增生。Helson 等[8]报告对常规化疗无效的神经母细胞瘤的患者，采用磷酸二酯酶抑制剂罂粟碱治疗，可使肿瘤暂时消退。一些抗癌剂和中药在发挥抗癌作用的同时，也通过不同的途径影响癌细胞中 CAMP 和 CGMP 的含量，如长春新碱、环磷酰胺、羟基喜树碱和猪苓等的抗癌作用，与升高癌细胞内 CAMP 水平、抑制磷酸二酯酶和降低 CGMP 水平呈一定平行关系。

参考文献

1. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, et al. Protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem, 1951; 193: 265
2. 贺师鹏 葛韵琴 张孙曦，等。高灵敏度(10^{-15}M)的 CGMP 的放免测定法。生物化学与生物物理学进展，1983；6：60
3. Stevens RH, Smith DD, Osborne JW, et al. Adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate levels in X-ray-induced small-bowel adenocarcinoma in the rat. J Natl Cancer Inst, 1976; 57: 43
4. DeRubertis FR, Chayoth R, Field JB. The content and metabolism of CAMP and CGMP in adenocarcinoma of the human colon. J Clin Invest, 1976; 57: 641
5. Lee W. Chemoprevention of cancer. Cancer Res, 1985; 45: 1
6. 李 忠。环核苷酸与疾病。医师进修杂志，1984；7：23
7. Fontana JA, Miksis G, Miranda DM, et al. Inhibition of human mammary carcinoma cell proliferation by retinoids and intracellular CAMP-elevating compounds. J Natl Cancer Inst, 1987; 78: 1107
8. Tisdale MJ. The significance of cyclic CAMP and cyclic CGMP in cancer treatment. Cancer Treat Rev, 1979; 6: 1

（收稿：1992-06-18；修回：1993-05-10）

Determination of CAMP and CGMP levels in the serum and breast tissues of patients with breast cancer

He Shuangwu, Zhou Zemin, Jin Shilong (Department of General Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630042)

Abstract The levels of cyclic nucleotides (CAMP and CGMP) in the serum and braest tissues of 60 patients with breast cancer or benign breast diseases were measured. It was found that the CAMP level was significantly lower, the CGMP significantly higher and the CAMP/CGMP ratio was reduced in the serum and breast tissues of the patients with breast cancer. Our findings suggest that CAMP and CGMP might be factors of importance in the origin and development of breast cancer.

Key words breast neoplasms; nucleotides, cyclic; adenosine cyclic monophosphate; guanosine cyclic monophosphate

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.ne