

结合珠蛋白与卵巢癌的关系

The Relationship Between Haptoglobin and Ovarian Cancer

LI Chen, ZHAO Qun, WU Yu-mei

李 晨, 赵 群, 吴玉梅

(首都医科大学附属北京妇产医院, 北京 100006)

摘要:结合珠蛋白(haptoglobin, Hp)在卵巢癌患者血清中明显高表达, 且与肿瘤期别呈正相关性, 故其有可能成为早期诊断卵巢癌的标志物。进一步研究其可能作用机理, 有助于揭示卵巢癌的发病机理, 为临床提供有效治疗卵巢癌的靶点。文章主要对此作综述。

主题词:卵巢肿瘤; 结合珠蛋白; 肿瘤标志物

中图分类号:R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2013)01-0035-03

1 结合珠蛋白(haptoglobin, Hp)

Hp 由 Polonovski 和 Jayle 首次发现, 是一种分子量为 85kD 的急性期反应蛋白^[1]。Hp 的分子结构类似免疫球蛋白, 即由两条重链(β 链)和两条轻链(α 链)组成, 根据 α 链的不同, Hp 有 3 种基本基因型即 Hp1-1 型、Hp2-1 型、Hp2-2 型。Hp 主要由肝脏合成, 但在人体其他脏器如卵巢、胸腺、脑、肾等也均有表达。Hp 的主要功能是通过结合血清中游离的血红蛋白(hemoglobin, Hb)减少亚铁血红素的漏失及其对肾脏造成的损伤。研究发现^[2], 感染状态下, 血管内溶血增多, Hp-Hb 结合体清除调节机制被迅速启动而耗竭, 从而产生病理反应。此外, Hp 还具有抗氧化、抗菌、抑制 NO 功能及前列腺素生成、促进血管生成和调节免疫等功能^[3]。

2 Hp 与恶性肿瘤

目前国内外对于 Hp 的研究主要集中在肿瘤诊断方面。研究发现, Hp 在肺癌^[4]、胰腺癌^[5]、肝癌^[6]等多种肿瘤患者血清中均出现高表达, 且与其他肿瘤标志物联合监测, 可显著提高肿瘤诊断的特异性及灵敏度, 研究发现 Hp 在肿瘤中的高表达程度与肿

瘤的期别密切相关^[5]。

Hp 还可能用于肿瘤发生的预警, Hp 不同的基因型可能与疾病的易感性及预后有关, 如 Hp2-2 型人群更易患顽固性难治性高血压; 糖尿病患者中, Hp2-2 型个体与 Hp1-1 型个体相比, 前者患心血管疾病的危险度约是后者的 5 倍^[7,8]。关于 Hp 预警肿瘤发生方面, 有研究发现, 在头颈鳞癌中 Hp2-2 与肿瘤复发率有关, 且预示着不良预后。关于 Hp 对于卵巢癌的发病和预后的预测方面, 研究发现术前 Hp 水平可被作为卵巢上皮性癌独立的预后影响因素^[9]。

3 Hp 与卵巢癌

卵巢癌的发生是一种多基因参与、多步骤实现的十分复杂和漫长的过程, 但其具体的致病因素及发病机制仍尚未明确。因早期卵巢癌患者无明显特异性的症状或体征, 辅助检查也不容易发现, 所以卵巢癌的早期诊断率仍然很低。CA125 作为卵巢癌肿瘤标志物, 广泛用于临床诊断, 但其尚存不足。首先, CA125 诊断卵巢癌的阳性率不高(只有 50%~60%), 若作为单一标志物, 其对卵巢癌的阳性预测值只能达到 20%左右^[10]; 其次, CA125 在临床症状出现前的早期疾病中灵敏度较低, 而且假阳性率高, 普遍见于围绝经期妇女及卵巢良性病变; 第三, CA125 水平与卵巢癌的相关性与患者年龄有密切关系^[11], 患者年龄>50 岁时, CA125 与卵巢癌的相关性达 80%, 患者年龄<50 岁时, 其相关性仅有 25%。研究更具特异性及灵敏度的肿瘤标志物成为亟待解决的问题。

基金项目:教育部新教师基金(20091107120014); 北京市优秀人才基金(2009D003010000002); 北京市卫生局青年科学研究基金(QN2009-0180)。

通讯作者:赵群, 副主任医师, 博士; 首都医科大学附属北京妇产医院肿瘤科, 北京市东城区骑河楼大街 17 号(100006); E-mail: qunzhao02@126.com。

收稿日期:2012-07-06; **修回日期:**2012-09-01

Hp 在卵巢癌患者血清中出现明显高表达,且与 CA125 等其他多种肿瘤标志物联合监测可有效提高卵巢癌早期诊断的特异性和灵敏度。Ye 等^[12]人曾收集了 80 例卵巢上皮性恶性肿瘤患者及 91 例健康人的血清,并对其进行蛋白质组图谱分析,结果发现在分子质量为 11 700kU 处有一个异常升高的多肽,对此蛋白质进行纯化及测序之后发现它就是 Hp,并发现当其与 CA125 联合检测时,两者监测卵巢癌的特异性和灵敏度均达到了 90%以上,明显高于其分别单独用于卵巢癌监测时的结果。为进一步明确 Hp 在卵巢癌中高表达的程度及其用于卵巢癌早期诊断的价值,我们曾用双向荧光差异凝胶电泳技术(two-dimensional gel electrophoresis, 2D-DIGE) 和基质辅助激光解析离子化飞行时间质谱技术(MALDI-TOF)对 103 例卵巢上皮癌,60 例正常对照,63 例卵巢良性肿瘤,63 例盆腔良性病变的血清进行了差异蛋白的研究^[13],结果发现卵巢癌患者血清中多种物质均出现高表达,而 Hp 为表达上调最明显的蛋白之一,并且研究发现当其与 CA125 和转铁蛋白(transferrin, Tf) 三者联合用于监测卵巢癌时,灵敏度为 81.6%,特异性为 76.9%,阳性预测值为 66.1%,阴性预测值为 88.3%,与三者分别单独监测卵巢癌相比,诊断卵巢癌的效率得到了显著提高。

为验证 Hp 在卵巢癌中的表达形式是否存在特异性,英国学者 Thompson^[14]发现,卵巢癌患者血清中存在异常高表达的岩藻糖基化结合珠蛋白(fucosylated haptoglobin, FHp),并且 FHp 血清水平升高的特异性明显大于 Hp。更重要的是,患者血清中的 FHp 水平可间接反映体内的肿瘤负荷,比如卵巢癌患者血清中 Hp 的岩藻糖含量为健康妇女的 7 倍,而卵巢癌患者进行化疗并取得良好效果后,血清中 FHp 的水平会下降。Lin 等^[5]研究发现 Hp 的岩藻糖化程度与肿瘤期别(FIGO 分期)密切相关。此外, Hp 岩藻糖化程度还与卵巢癌肿瘤类型密切相关,这些都提示 FHp 可能比 Hp 更适合作为卵巢癌的肿瘤标志物。在 Hp 用于其他肿瘤鉴别诊断的研究中, Lin 等^[5]发现 Hp 岩藻糖化程度可用于胰腺癌与其他胰腺疾病相鉴别,而国内外目前对于 Hp 用于卵巢癌鉴别诊断的报道仍很少见, 这些方面仍有待于探索与研究。

4 结合珠蛋白可能作用机制

4.1 Hp 与免疫调节

人类免疫系统将肿瘤视为一种炎症并介导其反应。肿瘤细胞、单核细胞及巨噬细胞等多种细胞产生的各种炎症因子如 IL-6、IL-1 等,均可影响肝细胞的糖基化过程,促进体内急性期蛋白(如 Hp)的糖基化高表达^[15],而 Hp 作为一种急性期反应蛋白参与肿瘤的发生及发展过程。Zhao 等^[9]已发现,在 I~III 期卵巢癌患者血清中, Hp 水平与肿瘤期别呈明显正相关,而 IV 期患者血清中 Hp 水平与肿瘤进展程度无明显相关性。这种血清 Hp 水平随卵巢癌肿瘤期别而改变的现象,反映了不同期别肿瘤患者体内急性期炎症反应的程度,晚期肿瘤患者体内肿瘤的恶性病变已超过急性期炎症反应成为主要矛盾,肝脏功能被严重损伤的情况下,其产生 Hp 的能力受到一定影响, Hp 水平将不再随肿瘤发展而升高。而在炎症程度较低的恶性黑色素瘤中,血清内多糖的糖基化水平与对照组相比,并无明显改变。这充分说明, Hp 在肿瘤中的高表达是与炎症密切相关的。而且已有研究发现^[19],炎症因子如 IL-6 等可促进 Hp 生成。

Dempsey 等^[16]曾报道, Hp 与肿瘤微环境中巨噬细胞表面大量的受体发生相互作用,潜在调控巨噬细胞的作用有利于肿瘤细胞的生长。Smeets 等^[17]发现 Hp 参与肿瘤灶细胞外间质的降解及细胞的迁移,所以对肿瘤细胞的扩散及转移也有非常重要的意义。此外,研究发现^[18] Hp 还可参与上皮细胞的恶性转化、免疫抑制等过程,具体机制尚不明了。

肿瘤患者体内 Hp 通过发生唾液酸化抑制肿瘤细胞的凋亡,利于肿瘤生存,而且 Hp 的唾液酸化程度与肿瘤分期、进展及转移有关^[19]。

4.2 Hp 与血管生成

Hp 作为一种重要的血管生成因子,能够刺激血管生长,它能通过促进新生血管的内皮细胞生长和分化及侧支血管的发育,为癌灶提供血供,从而促进肿瘤细胞的生长和瘤体的增大^[20]。Hp 还可通过与 Hb 结合抑制 NO 的作用,导致血流加快、血管通透性增加,为肿瘤组织及细胞提供更多的营养物质,更快地清除局部代谢废物^[3]。

综上所述, Hp 在卵巢癌的发生发展中起着十分重要的作用,与 CA125 等其他肿瘤标志物联合检测

可显著提高卵巢癌早期诊断的特异度及灵敏性,很可能成为卵巢癌新型的肿瘤标志物。但是很多方面仍需要进一步更深入的研究,如Hp如何更好地用于卵巢癌的早期诊断;Hp能否及如何用于卵巢癌与其他疾病的鉴别诊断;Hp在卵巢癌中的作用机制、与信号转导通路的关系;Hp能否用于卵巢癌靶向治疗等。尽管这些问题国内外鲜有报道,但随着科研水平的日益进步和发展,关于Hp的研究必将日渐明了,将会给广大卵巢癌患者带去福音。

参考文献:

- [1] de Albuquerque Wobeto VP, Regina Zaccariotto T, de Fatima Sonati M. Polymorphism of human haptoglobin and its clinical importance [J]. *Genet Mol Biol*, 2008, 31 (3), 602-620.
- [2] Long X, Zhu GX, Wang HX. The role and mechanism of scavenging of haemoglobin by haptoglobin [J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2011, 32 (10): 1097-1099. [龙雪, 朱光旭, 王惠莹. 结合珠蛋白清除血红蛋白作用及机制 [J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(10): 1097-1099.]
- [3] Tan LN, Huang JH. Recent advances in the investigation of haptoglobin [J]. *J Int Pathol Clin Med*, 2006, 26(1): 43-47.
- [4] Shah A, Singh H, Sachdev V. Differential serum level of specific haptoglobin isoforms in small cell lung cancer [J]. *Curr Proteomics*, 2010, 7(1): 49-65.
- [5] Lin ZX, Simeone DM, Anderson MA. A mass spectrometric assay for analysis of haptoglobin fucosylation in pancreatic cancer [J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(5): 2602-2611.
- [6] Shu H, Kang XN, Guo K. Diagnostic value of serum haptoglobin protein as hepatocellular carcinoma candidate marker complementary to fetoprotein [J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(5): 1271-1276.
- [7] Levy AP, Hochberg I, Jablonski K, et al. Haptoglobin phenotype is an independent risk factor for cardiovascular disease in individuals with diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(11): 1984-1990.
- [8] Asleh R, Marsh S, Shikrut M, et al. Genetically determined heterogeneity in hemoglobin scavenging and susceptibility to diabetic cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2003, 92 (11): 1193-1200.
- [9] Zhao CQ, Annamalai L, Guo CF, et al. Circulating haptoglobin is an independent prognostic factor in the sera of patients with epithelial ovarian Cancer [J]. *Neoplasia*, 2007, 9(1): 1-7.
- [10] Fan LJ, Yang LC. The Significance of exploring the associated protein in serum of the patients with ovarian epithelial malignant tumor-negative CA125 [J]. *Journal of Bethune Military Medical College*, 2009, 7 (1): 4-6. [凡利俊, 杨留才. CA125 阴性卵巢上皮性恶性肿瘤患者血清相关蛋白检测及其意义 [J]. *白求恩军医学院学报*, 2009, 7(1): 4-6.]
- [11] Zhuang YY, Wang YQ, Wan XP. Selection of serum biomarkers for early diagnosis for various pathologic types of ovarian cancer [J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2011, 2(8): 663-665. [庄玉玉, 王炎秋, 万小平. 不同组织类型卵巢癌早期诊断血清标记物的选择 [J]. *现代妇产科进展*, 2011, 2(8): 663-665.]
- [12] Ye B, Cramer DW, Skates SJ, et al. Haptoglobin- α subunit as potential serum biomarker in ovarian cancer: identification and characterization using proteomic profiling and mass spectrometry [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9: 2904-2911.
- [13] Zhao Q, Duan W, Wu YM, et al. Analysis of serum biomarkers of ovarian epithelial cancers based on 2-DE DIGE and MALDI TOF/TOF [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2008, 30(10): 754-758. [赵群, 段微, 吴玉梅, 等. 荧光双向电泳和串联质谱技术检测卵巢上皮癌血清标志物的研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2008, 30(10): 754-758.]
- [14] Thompson S, Turner GA. Elevated levels of abnormally-fucosylated haptoglobins in cancer sera [J]. *Br J Cancer*, 1987, 56(5): 605-610.
- [15] Saldova R, Royle L, Radcliffe CM, et al. Ovarian cancer is associated with changes in glycosylation in both acute-phase proteins and IgG [J]. *Glycobiology*, 2007, 17 (12): 1344-1356.
- [16] Dempsey E, Rudd PM. Acute phase glycoproteins: bystanders or participants in carcinogenesis? [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1253(1): 122-132.
- [17] Smeets MB, Fontijn J, Kavelars A, et al. The acute phase protein haptoglobin is locally expressed in arthritic and oncological tissues [J]. *Int J Exp Pathol*, 2003, 84(2): 69-74.
- [18] Juan HF, Chen JH, Hsu WT, et al. Identification of tumor-associated plasma biomarkers using proteomic techniques: from mouse to human [J]. *Proteomics*, 2004, 4(9): 2766-2775.
- [19] Saldova R, Wormald MR, Dwek RA, et al. Glycosylation changes on serum glycoproteins in ovarian cancer may contribute to disease pathogenesis [J]. *Dis Markers*, 2008, 25(4-5): 219-232.
- [20] Reiji K, Mineko I, Tetsufumi K, et al. Carbohydrate-mediated cell adhesion in cancer metastasis and angiogenesis [J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(5): 377-384.