

血清瘦素在小细胞肺癌患者中的表达及临床意义

洪璇¹, 田凤鸣², 陈公琰¹, 崔宝红¹, 王萌¹, 杨朝阳¹

(1. 哈尔滨医科大学附属第三医院, 黑龙江 哈尔滨 150081;

2. 黑龙江省公安厅安康医院, 黑龙江 哈尔滨 150039)

摘要: [目的] 分析血清瘦素(leptin)水平与小细胞肺癌(SCLC)患者临床病理特征的关系, 探讨血清 leptin 水平是否能够作为 SCLC 独立的风险因素。[方法] 应用酶联免疫吸附法检测 41 例 SCLC 患者及 51 名健康人(对照组)的血清 leptin 表达水平。[结果] SCLC 组与对照组血清 leptin 平均水平分别是(6.45±2.55)ng/ml 和(7.05±2.61)ng/ml, 两组间差异无统计学意义($P=0.900$)。血清 leptin 水平与 SCLC 患者的年龄、吸烟状态以及分期、PS 评分无相关性($P>0.05$), 然而与性别、体质指数(BMI)以及 SCLC 患者体重下降存在相关性($P<0.05$)。[结论] 血清 leptin 水平并不能作为 SCLC 独立的风险因素, 但其与 SCLC 患者营养状况以及恶病质存在相关性, 可以作为判断肿瘤营养状态的指标之一。

关键词: 瘦素; 癌, 小细胞肺; 酶联免疫吸附法

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2013)06-0427-04

Expression of Serum Leptin in Small Cell Lung Cancer and Its Clinical Significance

HONG Xuan¹, TIAN Feng-ming², CHEN Gong-yan¹, et al.

(1. The Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China;

2. Ankang Hospital of Heilongjiang Public Security Department, Harbin 150039, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the relationship between serum leptin and clinicopathologic features in patients with small cell lung cancer(SCLC). [Methods] Serum leptin was determined in 41 patients with SCLC and 51 healthy controls with the ELISA method. [Results] The mean leptin level was (6.45±2.55)ng/ml in patients with SCLC and (7.05±2.61)ng/ml in controls, without significant difference between the two groups. Serum leptin level did not correlate to age, smoking, stages and performance status ($P>0.05$), but it positively correlated to gender, BMI and weight loss ($P<0.05$). [Conclusion] Serum leptin may not be considered as a independent risk factor for SCLC. However, it correlates to nutrition status and cachexia in patients with SCLC. It may be as a marker to evaluate patients' performance status.

Subject words: leptin; carcinoma, small cell lung; ELISA

瘦素(leptin)是由肥胖基因(OB)所编码、由脂肪细胞分泌的含有 167 个氨基酸小分子多肽激素。瘦素通过与其受体(OB-R)结合参与多种生理过程如葡萄糖及脂类代谢、免疫应答、神经内分泌调节、垂体内分泌分泌以及血管生成等^[1]。一直以来,瘦素在机

体内发挥的最主要作用为调节能量代谢、摄食行为以及维持体重平衡。近几年随着对瘦素功能的深入研究,发现其在肿瘤细胞的增殖分化、侵袭转移等方面具有重要作用。研究显示血清瘦素在许多肿瘤中呈现异常表达并且可以作为独立的风险因素。本研究应用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)患者及健康人血清 leptin 表达水平,并

通讯作者: 洪璇, 主治医师, 硕士; 哈尔滨医科大学附属第三医院内一科, 黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号(150081);
E-mail: hongxuan_1218@sina.com.

收稿日期: 2012-06-19

分析其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

实验组为经细胞学及组织学证实的 SCLC 患者 41 例,为 2008 年 6 月至 2010 年 3 月哈尔滨医科大学附属第三医院收治的未经抗肿瘤治疗的住院患者;对照组 51 名均为健康体检者。所有受试者均无其他恶性肿瘤及慢性病史,任何具有已知影响 leptin 表达水平因素的受试者均被排除于本研究外。SCLC 患者的分期依据 VALG (Veterans Administration Lung Study Group) 分期标准分为局限期和广泛期;行为状态评分(PS)应用 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)评分标准。所有受试者均准确量取身高、体重,并依据公式计算体质指数(BMI)=体重(kg)/身高(m)²;SCLC 组依据诊断前 6 个月内体重下降值分为体重下降 ≥10%组及 <10%组,对照组 6 个月内无明显体重减轻。SCLC 组与对照组的中位年龄分别为 53(25~68)岁及 47(28~69)岁;中位 BMI 分别为 22.16(17.56~28.13)kg/m² 和 22.40(17.52~29.33)kg/m²。SCLC 组与对照组年龄、性别、BMI 比较差异均无统计学意义。而与对照组比较,SCLC 组中具有更多的

吸烟者 ($P=0.018$)(Table 1)。

1.2 研究方法

清晨空腹采静脉血约 5ml,SCLC 组患者需在治疗前进行采血。所有血液样本经 3 000r/min 离心 10min 后取血清置 -80℃冰箱保存,血清 leptin 水平应用 ELISA 法检测。人 leptin ELISA 试剂盒购自 BioVendor (捷克),酶标仪为郑州博赛生物工程公司,型号为 Biocell2010。实验操作依照试剂盒说明操作程序和要求进行。血清 leptin 水平从标准曲线获得。

1.3 统计学处理

所有数据及统计学分析采用 SPSS 13.0 统计软件处理。组间均数比较采用独立样本 t 检验以及 ANOVA 分析;非参数变量比较采用 Mann-Whitney U 检验;血清 leptin 水平与 BMI 及年龄的比较应用线性回归分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SCLC 组与对照组中血清 leptin 水平

SCLC 组与对照组血清平均 leptin 水平分别为 (6.45±2.55) ng/ml 和 (7.05±2.61)ng/ml,两组间比较无统计学差异($P=0.900$)(Table 2)。

Table 1 Base line characteristics in SCLC group and control group[n(%)]

Parameters	SCLC group	Control group	t/Z	P
Age(years)	51.61±10.41	46.69±10.46	2.247	0.676
Gender				
Male	28(68.29)	32(62.75)	0.066	0.948
Female	13(31.71)	19(37.25)		
BMI(kg/m ²)	22.08±2.59	22.74±2.88	1.152	0.512
Smoking habit				
No	18(43.90)	35(68.63)	2.372	0.018
Yes	23(56.10)	16(31.37)		
Stages				
Limited	17(41.46)			
Extensive	24(58.54)			
PS score				
0	4(9.76)			
1	21(51.22)			
2	16(39.02)			
Loss of weight				
<10%	26(63.41)			
≥10%	15(36.59)			

Table 2 Serous Leptin and clinicopathologic characteristics in SCLC($\bar{x}\pm s$,ng/ml)

Parameters	Leptin level	F	P
Age(years)	-	1.045	0.607
Gender			
Male	5.93±1.77	5.943	0.019
Female	7.34±3.41		
BMI(kg/m ²)	-	19.287	<0.001
Smoking habit			
No	6.46±2.46	0.065	0.800
Yes	6.43±2.66		
Stages			
Limited	6.11±1.86	0.842	0.365
Extensive	6.69±2.95		
PS score			
0	5.55±1.83	0.305	0.739
1	6.64±2.42		
2	6.42±2.91		
Loss of weight			
<10%	7.22±2.76	4.555	0.039
≥10%	5.12±1.38		

2.2 血清 leptin 水平与 SCLC 临床特征的关系

血清 leptin 水平与 SCLC 临床特征的关系见表 2。线性回归分析结果显示 SCLC 患者血清 leptin 水平与年龄无相关性 ($P=0.607$), 但其与 BMI 呈正相关 ($r=0.374, P<0.001$) (Figure 1)。女性与男性的血清 leptin 平均水平分别为 $(7.34\pm 3.41)\text{ng/ml}$ 和 $(5.93\pm 1.77)\text{ng/ml}$, 女性的血清 leptin 水平高于男性 ($P=0.019$)。血清 leptin 水平与病理分期 ($P=0.365$)、PS 评分 ($P=0.739$) 等无相关性。体重下降 $\geq 10\%$ 组与体重下降 $< 10\%$ 组患者血清 leptin 平均水平分别为 $(5.12\pm 1.38)\text{ng/ml}$ 和 $(7.22\pm 2.76)\text{ng/ml}$, 两组比较具有统计学差异 ($P=0.039$)。

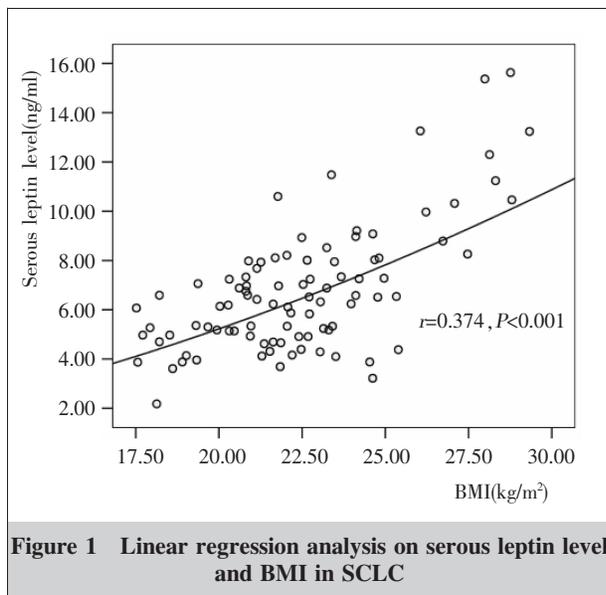


Figure 1 Linear regression analysis on serous leptin level and BMI in SCLC

3 讨论

肥胖基因是 1994 年利用位点克隆技术首次从脂肪组织中分离并克隆出来的, 其位于人类 7 号染色体 (7q31.3)。瘦素作为肥胖基因的编码产物, 是一个分子量为 16kD, 由 167 个氨基酸组成的激素, 与受体结合发挥生物学功能。近几年瘦素在肿瘤学领域备受关注, 许多研究揭示瘦素在肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭以及迁移方面具有重要作用。研究人员通过加入不同浓度的外源性 leptin 发现, 其可通过激活 JAK-STAT 信号通路及 ERK 磷酸化促进胃癌细胞的增殖^[2]。Saxena 等^[3]在分析 leptin 与肝细胞癌的关系时发现, leptin 通过激活 STAT3、AKT 及 ERK 信号通路促进 HepG2 及 Huh7 细胞的增殖, 并且

leptin 诱导的 AKT 及 ERK 的磷酸化依赖于 JAK/STAT 通路的活化, 可诱导肝细胞癌的侵袭和迁移。在结肠癌细胞中, leptin 能够通过增加 JAK2、AKT 及 JNK 的磷酸化并活化 STAT3 及 AP-1 从而促进 HT-29 细胞的增殖, 抑制其凋亡^[4]。除此之外, leptin 还具有促进血管生成的功能。研究显示 leptin 能够诱导癌前病变结肠上皮细胞增加 VEGF 的产生, 从而在动物体内诱导新生血管生成及促进血管的进一步生长, 该研究也进一步证实了血管生成作为肥胖所致结肠癌发生新的机制^[5]。大量细胞学实验证实了 leptin 在促进肿瘤发生发展方面的作用, 因此分析 leptin 在肿瘤组织及人群中表达的研究开展较多。

血液样本与组织样本相比, 具有容易获取、可以定期监测观察指标的变化等优点, 故检测肿瘤患者血液 leptin 的表达水平, 从而分析其与肿瘤的临床特征、预后等的关系以及其能否作为肿瘤风险因子等成为近年来 leptin 方面研究的热点。Wu 等^[6]应用放射免疫分析技术 (RIA) 检测 297 例乳腺癌患者及 593 名健康人血浆 leptin 表达水平时发现, 高水平血浆 leptin 可以作为独立的乳腺癌风险因素。Horiguchi 等^[7]应用同样的方法检测肾癌患者的血清 leptin 水平, 发现女性肾癌患者血清 leptin 水平高于男性, leptin 水平与年龄、肿瘤分期、病理类型无相关性, 而在组织样本中发现有静脉侵袭的患者血清 leptin 水平更高。而 leptin 在结肠癌患者中的表达水平在不同的研究中结果存在差异, Guadagni 等^[8]应用 ELISA 法对比结肠癌患者及健康人血清 leptin 水平时, 发现结肠癌患者血清 leptin 浓度明显高于健康人。而另一项研究结果却与之相反, 研究者检测了结肠癌、结肠腺瘤患者及健康人血清中 3 种脂肪细胞分泌的因子 leptin、adiponectin 及 resistin 的表达水平, 结果显示结肠癌患者血清 leptin 水平明显低于腺瘤与健康人^[9]。关于 leptin 在肺癌患者血清中表达的报道较少, 两篇关于其在非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者中的研究显示进展期 NSCLC 患者血清 leptin 水平比健康人略低, 但无统计学差异^[10,11]。而一项在 I、III 及 IV 期 NSCLC 中的研究显示高血清 leptin 水平似乎可以作为 NSCLC 独立的风险因素^[12]。

SCLC 作为一种具有神经内分泌特征的肿瘤, 与 NSCLC 在生物学特性方面存在很大差异, 本研究旨

在寻找血清 leptin 水平与 SCLC 患者及其临床特征的关系, 结果显示 SCLC 患者与健康人对比 leptin 水平并无统计学差异, 同时血清 leptin 水平并不能作为 SCLC 的风险因素。尽管如此, 通过本研究我们仍然发现了血清 leptin 水平在一些临床特征方面存在的差异。如前所述, leptin 由脂肪组织合成和分泌, 是重要的能量调节因子, 因此影响血清 leptin 水平重要的因素之一则是脂肪组织, 体重的下降及脂肪组织的减少使得血清 leptin 水平降低。本研究结果显示血清瘦素水平与 BMI 呈正相关, 这与之前的报道相同^[13]。并且本研究显示女性的 leptin 水平高于男性, 主要因为即使女性与男性 BMI 相同的情况下, 前者身体脂肪所占的比例更高, 同时性激素在相关方面调节亦产生作用^[14]。

本研究亦分析了血清 leptin 水平与 SCLC 患者体重下降的关系。已有研究证实了在乳腺癌、结肠癌患者中血清 leptin 水平与癌症相关体重下降以及恶病质存在相关性^[15], 即体重下降 $\geq 10\%$ 的肿瘤患者与体重下降 $< 10\%$ 者相比血清 leptin 水平更低, 本研究亦得出相似的结果。因此对于许多恶性肿瘤包括肺癌, leptin 都可作为评判营养状态或者恶病质的指标之一。但癌症相关的体重下降是一个骨骼肌及脂肪组织参与的复杂的代谢紊乱过程, 多种因素例如 IL-6、TNF- α 、胰岛素等参与这个复杂的过程^[16]。因此 leptin 与癌症相关体重下降是否受其他因素的影响仍需要进一步的分析。

综上所述, 本研究发现了 SCLC 患者的血清 leptin 水平与 BMI 以及体重下降水平具有明显相关性, 证实了 leptin 与 SCLC 患者营养状况以及恶病质的相关性。本研究并未为我们提供 leptin 直接或间接参与 SCLC 发生的证据, 但通过本研究我们进一步证实了 leptin 可以作为判断肿瘤患者营养状态的指标之一。今后我们将通过扩大样本量以及结合分析 leptin 及其他细胞因子的关系方面入手, 进一步分析 leptin 与 SCLC 的关系。

参考文献:

- [1] Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology[J]. *Physiol Res*, 2001, 50(5):443-459.
- [2] Pai R, Lin C, Tran T, et al. Leptin activates STAT and ERK2 pathways and induces gastric cancer cell proliferation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331(4):984-992.
- [3] Saxena NK, Sharma D, Ding X, et al. Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signaling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(6):2497-2507.
- [4] Ogunwobi OO, Beales IL. The anti-apoptotic and growth stimulatory actions of leptin in human colon cancer cells involves activation of JNK mitogen activated protein kinase, JAK2 and PI3 kinase/Akt [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2007, 22(4):401-409.
- [5] Birmingham JM, Busik JV, Hansen-Smith FM, et al. Novel mechanism for obesity-induced colon cancer progression [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(4):690-697.
- [6] Wu MH, Chou YC, Chou WY, et al. Circulating levels of leptin, adiposity and breast cancer risk [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(4):578-582.
- [7] Horiguchi A, Sumitomo M, Asakuma J, et al. Increased serum leptin levels and over expression of leptin receptors are associated with the invasion and progression of renal cell carcinoma[J]. *J Urol*, 2006, 176(4 Pt 1):1631-1635.
- [8] Guadagni F, Roselli M, Martini F, et al. Prognostic significance of serum adipokine levels in colorectal cancer patients[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(8):3321-3327.
- [9] Kumor A, Daniel P, Pietruczuk M. Serum leptin, adiponectin, and resistin concentration in colorectal adenoma and carcinoma (CC) patients[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2009, 24(3):275-281.
- [10] Tas F, Duranyildiz D, Argon A, et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in advanced-stage non-small cell lung cancer [J]. *Med Oncol*, 2005, 22 (4):353-358.
- [11] Karapanagiotou EM, Tsochatzis EA, Dilana KD, et al. The significance of leptin, adiponectin, and resistin serum levels in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Lung Cancer*, 2008, 61(3):391-397.
- [12] Terzidis A, Sergentanis TN, Antonopoulos G, et al. Elevated serum leptin levels: a risk factor for non-small-cell lung cancer?[J]. *Oncology*, 2009, 76(1):19-25.
- [13] Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-alpha system in humans [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(10):3408-3413.
- [14] Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, et al. Radioimmunoassay of leptin in human plasma[J]. *Clin Chem*, 1996, 42(6 Pt 1): 942-946.
- [15] Wolf I, Sadetzki S, Kanety H, et al. Adiponectin, ghrelin, and leptin in cancer cachexia in breast and colon cancer patients[J]. *Cancer*, 2006, 106(4):966-973.
- [16] Agustsson T, Rydén M, Hoffstedt J, et al. Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(11):5531-5537.