

外周血IGF- I 水平检测在卵巢癌诊断和疗效监测中的作用

张月香 李秋丽 王承缙 祁珮

天津市中心妇产科医院检验科, 天津 300100

[关键词] 胰岛素样生长因子; 卵巢癌; 临床分期; 化疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.11.014

中图分类号: R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)11-0874-04

卵巢癌发病机制尚不清楚, 相关的发病机制假说有持续排卵假说、炎性反应假说、间质假说、促性腺激素假说、雄激素/孕激素假说等, 但无一能阐明卵巢癌的所有问题, 目前卵巢癌的死亡率仍然居妇科恶性肿瘤之首。病因学研究发现外周血中胰岛素样生长因子- I (insulin-like growth factor- I, IGF- I)水平与卵巢癌的发生风险有关, 对于年龄<55岁的患者, 外周血中IGF- I水平越高, 卵巢癌的发生风险就越大^[1]。对于卵巢癌患者, 外周血IGF- I水平在病情的进展过程中发生着怎样的变化, 这种变化在卵巢癌患者的疾病诊断和治疗效果监测中发挥着什么样的作用有待深入研究。本研究通过检测54例卵巢癌患者手术前后及化疗不同阶段外周血中IGF- I水平, 旨在探讨IGF- I在卵巢癌患者诊断和疗效监测中的临床应用价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

血液标本取自天津市中心妇产科医院2009年3月—2012年3月间住院手术卵巢癌患者、卵巢良性肿瘤患者以及健康查体的健康妇女, 以卵巢癌组为研究对象, 良性肿瘤组和健康妇女组作为对照组。良、恶性肿瘤组手术切除的标本均经过天津市中心妇产科医院病理科病理证实。

卵巢癌组: 患者54例, 年龄18岁~70岁, 平均56.3岁, 体质指数(body mass index, BMI)为19.5。据FIGO分期, I~II期28例, III~IV期26例。术前和术后各采血1次, 化疗第1个疗程后采血1次, 化疗第2个疗程后采血1次。整个化疗取血过程中, 患者均未出现癌细胞扩散和转

移征象。

卵巢良性肿瘤组: 患者20例, 年龄20岁~68岁, 平均47.6岁, BMI为21.3。健康妇女组: 本组22例, 年龄20岁~67岁, 平均51.6岁, BMI为22.5。健康查体均未见异常。所有对象均无吸烟、饮酒等嗜好。

1.2 标本采集及处理

所有研究对象均在清晨空腹时采集肘静脉血3 mL, 4 000 r/min离心5 min分离血清, 放置-80 °C冰箱内冻存待检。

1.3 血清学检测

采用ELISA法检测血清样本中的IGF-1水平, 试剂盒来自DRG公司的IGF- I 600 ELISA试剂盒, 批号: 18k091。具体方法严格按照试剂盒说明书。

1.4 统计学处理

数据采用SPSS 19.0统计软件分析处理, 各组数据以 $\bar{x}\pm s$ 、中位数、范围表示, 统计学方法采用Kruskal-Wallis H秩和检验和中位数卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 卵巢癌患者、卵巢良性肿瘤患者和健康妇女外周血IGF- I水平

卵巢癌组外周血中IGF- I水平低于正常对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。卵巢癌组外周血中IGF- I水平低于卵巢良性疾病组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。晚期卵巢癌患者组外周血IGF- I水平低于早期患者组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。卵巢良性疾病组与正常对照组比较, 卵巢良性疾病组外周血IGF- I水平高于正常对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。

2.2 卵巢癌患者在治疗过程中外周血IGF- I 水平的变化情况

早期卵巢癌患者组术后外周血IGF- I 水平高于术前, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 化疗前后IGF- I 水平

差异无统计学意义($P > 0.05$)。晚期卵巢癌患者术后外周血IGF- I 水平高于术前, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 化疗后IGF- I 水平高于化疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2, 图1)。

表 1 卵巢癌患者与卵巢良性肿瘤患者及健康妇女外周血IGF- I 水平

Ovarian disease	n	$\bar{x} \pm s$	Median	Range
Ovarian cancer	54	100.62±48.87	88.41	28.67-238.96
FIGO stage				
I + II	28	119.17±52.41	105.46	47.67-238.86
III+IV	26	80.64±35.99	77.91	28.67-191.84
Benign ovarian disease	22	231.69±54.69	232.48	107.71-335.13
Normal	20	187.51±44.64	193.57	99.38-264.65

表 2 卵巢癌患者治疗过程中血清IGF- I 水平

FIGO stage	Pre-operation		Post-operation		First chemotherapy		Second chemotherapy	
	Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range
I + II	105.46	47.67-238.86	153.61	64.20-364.65	175.92	86.41-514.64	189.20	75.95-391.69
III+IV	77.91	28.67-191.84	97.40	50.67-265.40	169.73	79.80-334.32	150.00	52.99-281.89

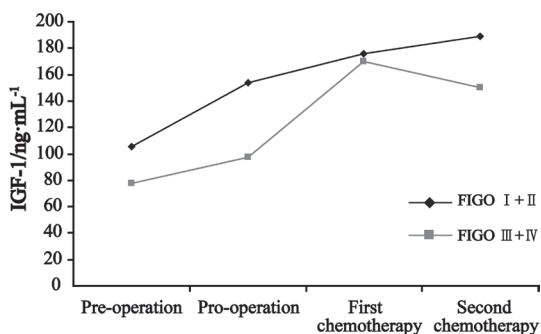


图1 卵巢癌患者治疗过程中血清IGF- I 水平

Fig. 1 Serum IGF- I level for ovarian cancer patients during the therapy (ng/mL)

3 讨论

近年来在肿瘤细胞的发生、发展及其转化过程中, 胰岛素样生长因子家族(insulin-like growth factors, IGFs) 日益受到重视, 已经证明IGFs在肿瘤细胞的发生、发展过程中发挥重要作用^[2]。IGF- I 是IGFs家族成员之一, 是12号染色体编码的含有70个氨基酸的单链多肽, 相对分子质量为 $7\ 649 \times 10^3$ 。IGF- I 是一种在正常和肿瘤细胞中都具有强的有丝分裂效应的多肽类生长因子, 不仅可以刺激细胞增殖, 还能够抑制细胞凋亡, 促进细胞生长^[3]。IGF- I 的活性是通过与胰岛素生长因子- I 受体(IGF- I R)结合启动PI3K/Akt信号途径和MAPK信号途径来实现的^[4]。

本研究发现卵巢癌组患者外周血中IGF- I 水平低于卵巢良性疾病组和健康妇女对照组, 差异有统计学意义, 此研究结果与Serin等^[5]研究结果基本一致。外周血中IGF- I 水平受年龄、营养状态和所患疾病的影响, 本研究中, 各组患者在年龄和BMI两个指标中差异无统计学意义, 因此卵巢癌患者外周血中IGF- I 水平降低可能是卵巢癌自身所特有的发病机制所致, 外周血中IGF- I 水平的测定在鉴别卵巢良恶性肿瘤中有一定的作用。国内外诸多研究发现卵巢癌组织中IGF- I 高表达, 并以内分泌和自(旁)分泌的方式在肿瘤发生、发展中起主要作用。按照一般规律, 癌细胞在通过自分泌和旁分泌方式实现其生物学功能的同时, 也引起血清中IGF- I 水平的增高。但在我们的研究和其他一些研究中, 都出现了血循环中IGF- I 水平降低的现象。至于组织中IGF- I 高表达而外周循环中IGF- I 低表达, 其原因可能是多方面的, 需要进一步的研究。目前与此相关的研究发现, 外周血中约80%以上IGF- I 是通过与IGFBP结合来运输的, 其中IGFBP-3是IGF- I 的主要载体蛋白, IGFBP-3能够减少组织中IGF- I 的水平, 降低IGF- I 的生物学活性, 对癌细胞生长有抑制作用, 而且是非IGF- I 依赖性的, 相对于卵巢良性肿瘤和健康对照组, 卵巢癌患者肿瘤组织和外周血中IGFBP-3水平降低^[6-8]。由此推断, 卵巢癌患者外周血中IGF- I 水平的降低可能是由于IGFBP-3水平降低, IGFBP与IGF- I 在组织和外周血中表达差异的关系, 值得

我们进一步研究。

本研究发现, 卵巢良性疾病组外周血中IGF- I 水平高于健康妇女对照组, 差异有统计学意义。结合Lukanova等^[1]对卵巢癌发病的病因学研究结果, 即对于年龄<55岁的患者, 其血液中IGF- I 水平与卵巢癌发生的危险性呈正相关, 对于临床上外周血中IGF- I 水平显著高于健康妇女者, 长期进行卵巢癌风险性检测, 可能会提高卵巢癌的早期诊断率。

本研究结果发现, 晚期卵巢癌患者组IGF- I 水平低于早期组, 差异有统计学意义, 提示卵巢癌患者外周血中IGF- I 水平越低, 其临床分期可能越差, 卵巢癌患者外周血中IGF- I 水平与卵巢癌临床分期有关。卵巢癌患者的临床分期越差, 肿瘤所导致的恶病质状态越明显, 可能是外周血中IGF- I 水平降低的原因。查阅国内外的相关文献, 尚未发现有关外周血中IGF- I 水平与卵巢癌临床分期的关系相关研究报道, 国外研究多集中在卵巢癌肿瘤组织中IGF- I 的表达情况与卵巢癌发生、发展的关系上。Brokaw等^[9]研究发现, 卵巢癌肿瘤组织中游离IGF- I 的mRNA和蛋白表达与卵巢癌的病情进展相关, 表达越高, 病情进展越快。Spentzos等^[10]对64例上皮性卵巢癌患者进行微点阵分析发现, IGF- I、IGF- I R和IGF受体的几个下游基因过度表达预示患者预后不良。King等^[11]对卵巢交界性肿瘤、低级别浆腺癌和高级别浆腺癌研究发现, 高级别浆腺癌IGF- I mRNA和蛋白表达高于交界性肿瘤和高级别浆腺癌。综上, IGF- I 在外周血中的水平变化和组织中的表达情况都与卵巢癌的发生、发展密切相关, 深入研究IGF- I 在外周血中的变化情况, 有助于我们及时发现卵巢癌的病情进展, 深入研究IGF- I 在卵巢肿瘤组织的表达情况, 有助于我们进一步研究卵巢癌的发病机制。

目前卵巢癌的主要治疗手段为肿瘤细胞减灭术后辅以多疗程联合化疗。本课题追踪监测了28例早期卵巢癌和26例晚期卵巢癌在治疗过程中外周血IGF- I 水平的变化, 结果发现, 早期卵巢癌患者术后外周血IGF- I 水平高于术前, 差异有统计学意义, 化疗前后外周血IGF- I 水平较术后没有明显变化, 差异无统计学意义。晚期卵巢癌患者术后外周血IGF- I 水平高于术前, 差异有统计学意义, 化疗后, 外周血IGF- I 水平高于术后, 差异有统计学意义。以上研究结果提示, 卵巢癌患者外周血IGF- I 水平在术后明显升高, 早期卵巢癌患者外周血

IGF- I 水平在化疗前后无明显变化, 晚期卵巢癌患者外周血IGF- I 水平在化疗第1个疗程后有明显的升高。因此我们认为外周血IGF- I 水平的检测对于评估手术和化疗的效果有一定的作用。

综上, 外周血中IGF- I 水平的测定对卵巢癌的临床分期和疗效监测有一定的作用, 本研究不仅对卵巢癌肿瘤标志物的临床应用有意义, 同时也有助于卵巢癌的基础研究。不足之处在于, 本课题仅监测了卵巢癌患者外周血中IGF- I 水平在术前、术后和两个疗程化疗中的变化, 持续追踪观察卵巢癌患者外周血中IGF- I 水平在以后化疗过程中的变化, 将会更加全面的评价IGF- I 在卵巢癌疗效监测中的作用, 还会有助于研究外周血中IGF- I 水平测定在卵巢癌复发诊断中的作用, 此外, IGFs家族的其他成员也参与了卵巢癌的发生、发展。我们将在以后的研究中, 进一步深入研究IGF- I 和IGFs家族中的其他成员在卵巢癌诊断和治疗中的作用, 寻求特异性和敏感性更好的卵巢癌肿瘤标志物。

[参 考 文 献]

- [1] LUKANOVA A, LUNDIN E, TONIOLO P, et al. Circulating levels of insulin-like growth factor-I and risk of ovarian cancer [J]. *Int J Cancer*, 2002, 101(6): 549-554.
- [2] GOTLIEB W H, BRUCHIM I, GU J, et al. Insulin-like growth factor receptor I targeting in epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 100(2): 389-396.
- [3] PERMUTH-WEY J, BOULWARE D, VALKOV N, et al. Sampling strategies for tissue microarrays to evaluate biomarkers in ovarian cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(1): 28-34.
- [4] BEAUCHAMP M C, YASMEEN A, KNAFO A, et al. Targeting insulin and insulin-like growth factor pathways in epithelial ovarian cancer [J]. *J Oncol*, 2010, 2010: 257058.
- [5] SERIN I S, TANRIVERDI F, YILMAZ M O, et al. Serum insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-3, leptin concentrations and insulin resistance in benign and malignant epithelial ovarian tumors in postmenopausal women [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2008, 24(3): 117-121.
- [6] SCHAIRER C, MCCARTY C A, ISAACS C, et al. Circulating insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein (IGFBP)-3 levels and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial (PLCO) cohort [J]. *Horm Cancer*, 2010, 1(2): 100-111.
- [7] TORNG P L, LEE Y C, HUANG C Y, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) acts as an invasion-metastasis suppressor in ovarian endometrioid carcinoma [J]. *Oncogene*, 2008, 27(15): 2137-2147.

[8] WALKER G, MACLEOD K, WILLIAMS AR, et al. Insulin-like growth factor binding proteins IGFBP3, IGFBP4, and IGFBP5 predict endocrine responsiveness in patients with ovarian cancer [J] . Clin Cancer Res, 2007, 13(5): 1438-1444.

[9] BROKAW J, KATSAROS D, WILEY A, et al. IGF- I in epithelial ovarian cancer and its role in disease progression [J] . Growth Factors, 2007, 25(5): 346-354.

[10] SPENTZOS D, CANNISTRA S A, GRALI F, et al. IGF axis gene expression patterns are prognostic of survival in epithelial ovarian cancer [J] . Endocr Relat Cancer, 2007, 14(3): 781-790.

[11] KING E R, ZU Z, TSANG Y T, et al. The insulin-like growth factor I pathway is a potential therapeutic target for low-grade serous ovarian carcinoma [J] . Gynecol Oncol, 2011, 123(1): 13-18.

(收稿日期: 2013-08-15 修回日期: 2014-07-20)

第一届朝阳国际医学大会将于北京召开

第一届“朝阳国际医学大会”将于2014年12月20~21日在北京隆重召开。本次会议由首都医科大学附属北京朝阳医院、北美中华医学会主办，首都医科大学、北京大学医学部、北京市医院管理局联合主办，主题为“加强合作，推动创新，促进医学发展”。大会将以科学合理、灵活多样的形式全方位地展现中美医学研究的最新成果和未来全球医学发展面临的机遇与挑战，可谓是一次融国际、地区和国内学术活动于一体的医学盛宴。届时，美国二十余位呼吸、心血管、神经、急诊与危重症、转化医学、泌尿系统疾病及新药开发、肿瘤和免疫等领域的顶级专家以及国内数位颇具影响力的工程院院士将亲临论坛，为全体参会者做精彩纷呈的报告和演讲。我们还将精心组织六个紧贴临床、紧扣热点、紧跟国际的专题分论坛，邀请北京朝阳医院知名医学专家以及美国同道对所在领域的重点和难点问题进行深入探讨，并同与会者进行面对面的交流。

报到时间：2014年12月19日

会议时间：2014年12月20-21日

会议地点：北京国际会议中心（北京市朝阳区北辰东路8号）

注册费用：人民币 1000 元/人（含会议资料、会议期间的午餐及茶歇）

组委会联系方式

联系人：钟老师

电 话：010-5710 8106

传 真：010-6591 9906

在线注册：www.cicm-bj.org

短信报名：188 1024 2122

E-mail: cicm2014@126.com