

神经外科

胶质细胞瘤病人血浆IGFBP-2浓度的动态监测及其临床意义

发表时间: 2011-11-14 8:29:18 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 周开甲,李守巍,江涛,李桂林 作者单位: 1.首都医科大学附属北京天坛医院脑胶质瘤诊治中心, 北京 100050; 2.哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科, 哈尔滨 150001; 3.北京市神经外科研究所, 北京 100050

【摘要】目的 探讨脑胶质瘤病人血浆类胰岛素样生长因子结合蛋白2 (IGFBP-2) 浓度的动态监测在病情判定、疗效及放射性损伤中的临床意义。方法 用酶联免疫法 (ELISA) 对33例健康体检者及30例WHO II级胶质瘤、21例间变胶质细胞瘤、65例胶质母细胞瘤病人测定血浆IGFBP-2浓度, 并对65例胶质母细胞瘤病人中的63例在手术 (18例)、放疗 (15例)、化疗 (14例)、综合治疗 (16例) 前后测定血浆IGFBP-2浓度。结果 ①星形细胞瘤病人血浆IGFBP-2浓度高于少枝细胞瘤 ($t = 2.729, P = 0.011$)。②血浆IGFBP-2浓度随着胶质瘤级别的升高而增加 ($F = 27.215, P = 0.000$), 胶质母细胞瘤复发后浓度显著性升高 ($P = 0.000$)。

③胶质母细胞瘤病人血浆IGFBP-2浓度术后及放疗后均升高 ($t = 3.745, P = 0.002; t = 2.571, P = 0.022$); 化疗后降低 ($t = 2.565, P = 0.024$); 先手术、后放疗、再化疗四疗程综合治疗结束后, IGFBP-2浓度明显下降 ($t = 4.094, P = 0.001$)。结论 血浆IGFBP-2浓度的动态监测对判定胶质瘤病变性、恶性程度、化疗疗效及手术、放疗损伤等, 具有一定的临床意义。

【关键词】 胰岛素样生长因子结合蛋白质2 神经胶质瘤 酶联免疫吸附测定

Dynamic detection and clinical significance of plasma insulin like growth factor binding protein 2 in patients with glioma

ZHOU Kaijia1, LI Shouwei2, JIANG Tao1,3, et al.

1. Glioma Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100050, China; 2. Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 3. Beijing Neurosurgical Institute, Beijing 100050, China

Abstract: Objective To investigate into the clinical significance of dynamically detecting plasma insulin like growth factor binding protein 2 (IGFBP-2) in judging disease condition, assessing therapeutic effect and radioactive damage in patients with gliomas. Methods The plasma IGFBP-2 level was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in 33 healthy subjects, and in 30 patients with WHO II glioma, 21 with anaplastic glioma, 65 glioblastoma. In addition, 63 cases of 65 patients with glioblastoma were detected before and after treatment, including surgery in 18 cases, radiotherapy in 15, chemotherapy in 14, and combined therapy (surgery + radiotherapy + chemotherapy of 4 courses) in 16. Results ① The plasma IGFBP-2 level in patients with oligoastrocytoma was lower than those with astrocytoma ($t = 2.729, P = 0.011$). ② The plasma IGFBP-2 level in patients with high grade glioma was significantly higher than that with

特色服务 Serves

- 在线投稿
- 投稿指南
- 绿色通道
- 特色专区
- 服务流程
- 常见问题
- 编辑中心
- 期刊阅读

期刊约稿

- 中国社区医师
- 吉林医学
- 按摩与康复医学
- 临床合理用药杂志
- 内蒙古中医药

推荐期刊

中国医药指南

- 期刊介绍
- 在线阅读
- 在线订阅
- 在线投稿

new 项目合作

low grade glioma and healthy control ($F = 27.215, P = 0.000$). The plasma IGFBP-2 level in patients with glioblastoma relapse was higher than that in ones with no glioblastoma relapse ($P = 0.000$). ③ Plasma IGFBP-2 level in patients with glioblastoma increased after the operation ($t = 3.745, P = 0.002$) and radiotherapy ($t = 2.571, P = 0.022$), and decreased after the chemotherapy ($t = 2.565, P = 0.024$) and combined therapy ($t = 4.094, P = 0.001$). Conclusion Dynamic detection of plasma IGFBP-2 level in patients with glioma is helpful for judging disease condition and assessing therapeutic effect and radioactive damage.

Key words: insulin-like growth factor binding protein 2; glioma; enzyme-linked immunosorbent assay 近来研究表明: 类胰岛素样生长因子结合蛋白-2 (IGFBP-2) 在一些肿瘤病人血清中的水平增高, 尤其是在进展性病人或术后肿瘤残留较大的病人。本研究应用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测胶质母细胞瘤病人血浆中的IGFBP-2浓度, 并与正常人、低级别胶质细胞瘤及复发性胶质母细胞瘤病人进行比较, 同时动态监测胶质母细胞瘤病人手术前后、放疗前后、化疗前后及综合治疗前后的血浆IGFBP-2浓度波动情况, 对血浆IGFBP-2动态监测在胶质瘤中的临床应用价值进行探索性研究。

1 材料与与方法

1.1 一般资料 标本来自2005年1月~2007年3月在北京天坛医院脑胶质瘤治疗中心确诊的病人, 包括胶质母细胞瘤65例 (其中原发性36例, 继发性12例, 复发性17例;前两者称为非复发性胶质母细胞瘤), 平均年龄 (44.9 ± 12.4) 岁;间变胶质细胞瘤 (WHO III级) 21例, 平均年龄 (46.2 ± 11.0) 岁;WHO II级胶质瘤30例, 平均年龄 (38.2 ± 11.2) 岁。正常对照组33例, 平均年龄 (40.9 ± 12.2) 岁。对65例胶质母细胞瘤病人中的63例于治疗后再次检测血清IGFBP-2浓度, 其中18例为手术病人, 术后2周采血;15例为手术后放疗病人, 病人术后3周内行50~60 Gy普通外放疗, 放疗前与放疗完成后采血;14例为化疗病人, 病人术后3个月行嘧啶亚硝脲 (ACNU) $150 \text{ mg} \times 1 \text{ d} +$ 邦莱 (VM-26) $100 \text{ mg} \times 5 \text{ d}$ 化疗, 2个疗程后采血;16例为综合治疗病人, 在上述基础上再延续2个化疗疗程, 复查头颅MRI未见现复发, 分别于手术前及化疗4疗程后予以采血;另2例因术后出现严重并发症而未行动态监测。所有病例均排除合并全身感染、心肝肾肺疾病、糖尿病及其他肿瘤。

1.2 标本收集 病人采血前1 d正常饮食, 晚9时后禁食, 次日7时空腹经桡静脉采血4 ml, 1 h内以3 500 r/min离心10 min, 收集血浆, 以1.5 ml离心管分装, -80°C 保存, 批量检测。

1.3 血浆IGFBP-2浓度检测 严格按照说明书进行。IGFBP-2 (RapidBio Lab. Calabasas California, USA; Cat NO: 10R010; Lot NO: 10240405) 标准品的浓度分别为0、2.5、10.0、25.0、50.0、100.0 ng/ml。将样本稀释100倍, 反应产物在humareader (D-65232 Taunusstein, Germany) 全自动酶标仪上450 nm波长处读数。

1.4 统计学处理 采用SPSS For Windows 11.5 统计软件。分别行单因素方差分析 (one-way ANOVA)、配对t检验、两组独立样本 t检验及一元线性相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆IGFBP-2浓度与性别及胶质瘤性质的关系 正常人群男女血浆IGFBP-2浓度差异无统计学意义。血浆IGFBP-2浓度与年龄呈弱相关性 ($r = 0.251$, 双侧Pearson检验 $P = 0.033$);星形胶质细胞瘤血浆IGFBP-2浓度高于少枝胶质细胞瘤, 差异有统计学意义;原发性胶质母细胞瘤病人血浆IGFBP-2浓度与继发性胶质母细胞瘤差异无统计学意义。

2.2 不同级别胶质瘤病人血浆IGFBP-2浓度比较 WHO II级胶质瘤病人血浆IGFBP-2浓度高于正常对照组, 差异有统计学意义 ($P = 0.028$);WHO III级与IV级胶质瘤病人血浆IGFBP-2浓度差异无统计学意义 ($P = 0.711$);WHO III级胶质瘤病人血浆IGFBP-2浓度显著性高于正常对照组和II级胶质瘤病人 ($P = 0.000, P = 0.001$);非复发性胶质母细胞瘤病人血浆IGFBP-2浓度显著性高于正常对照组和II级胶质瘤病人 ($P = 0.000, P = 0.000$);复发性胶质母细胞瘤病人血浆IGFBP-2浓度显著高于其他各组 (均 $P = 0.000$)。

2.3 胶质母细胞瘤病人治疗前后血浆IGFBP-2浓度 胶质母细胞瘤病人术后血浆IGFBP-2浓度显著性高于术前, 放疗后显著性高于放疗前, 化疗后显著性低于化疗前, 综合治疗后显著性高于治疗前。

3 讨论

胶质瘤占颅内肿瘤的40%~50%, 难以治愈, 尤其是多形性胶质母细胞瘤, 预后极差, 中位存活期一般不超过9个月。对其治疗不仅限于手术, 还包括放疗、化疗及基因、免疫等疗法, 目前对胶质瘤疗效及病情变化的判断 (如肿瘤是否进展、复发) 主要依赖头颅MRI, 缺乏像甲胎蛋白那样对肝脏肿瘤病人病情变化具有指导意义的血清标记物研究。

类胰岛素样生长因子 (IGF) 系统由类胰岛素样生长因子IGF- I 和IGF- II、类胰岛素样生长因子受体 (IGFBP) I 型和II型、与IGF特异性结合的胰岛素样生长因子结合蛋白 (IGFBP) 1~6和至少9个低亲和力类胰岛素样生长因子结合蛋白相关蛋白 (IGFBP-rPs) 家族组成, IGFBP-2在调节细胞增殖、分化与抑制凋亡中具有重要作用。

IGFBP-2可由多种神经组织合成, 是脑脊液中含有最丰富的IGFBP, IGFBP-2在脑中的合成部位主要为脉络丛和软脑膜, 其与大脑的发育相关[1]。胎儿期的脉络丛、脑膜、基板、漏斗板和发育中的胶质细胞均可测到IGFBP-2 mRNA。

脑中IGFBP-2水平在一些急、慢性非生理状态下升高, 如外伤、缺氧、细胞再生等, 而升高的IGFBP-2来源于活化的星形细胞及微胶质细胞。Chesik等[2]采用半定量技术发现: 分化期和增殖期的星形细胞表达IGFBP-2 mRNA无差异, 而Western Blot显示增殖期星形细胞分泌IGFBP-2明显增加, 推测星形细胞通过翻译水平大量分泌IGFBP-2。Sallinen等[3]通过cDNA微阵列及组织芯片技术, 发现各级胶质瘤IGF、IGFBP-1及IGFBP-3表达水平相同, 而胶质母细胞瘤中IGFBP-2呈高表达, 且IGFBP-2表达越

高,病人预后越差。Elmlinger等[4]发现:IGFBP-2大量表达的细胞常聚集于肿瘤坏死灶附近,表明IGFBP-2可能与胶质母细胞瘤的形成和进展密切相关。

本研究发现:血浆IGFBP-2浓度随胶质瘤级别升高而增加,利用血浆IGFBP-2浓度可辅助判断胶质瘤的级别,为肿瘤的恶性程度判定提供参考,且可检测术后肿瘤进展情况。

我们还发现:星形胶质细胞瘤血浆IGFBP-2浓度高于少枝胶质细胞瘤病人,这与IGFBP-2主要由星形细胞分泌有关,该结果与临床上星形胶质细胞瘤较少枝胶质瘤预后差、易于复发相符。从而提示:血浆IGFBP-2可能与胶质瘤的侵袭性及恶性度相关,这也为术前判定肿瘤性质提供了参考。原发性与继发性胶质母细胞瘤具有不同的免疫组化标记物及性质,但这是否与IGFBP-2的表达及血浆中IGFBP-2的波动有关,尚需进一步研究。

胶质母细胞瘤病人术后2周,血浆IGFBP-2浓度高于术前,可能与胶质瘤手术切除后瘤区脑组织损伤修复及手术应激有关。Chesik等[5]对12名非神经系统疾病者及13例多发性硬化病人行尸检,发现正常对照组微胶质细胞对任何一种IGFBP均未表现出免疫活性,而病人损伤区的微胶质细胞却表现出IGFBP-2的免疫活性,推测IGFBP-2参与了星形细胞和微胶质细胞对损伤的修复过程。Firth等[6]研究发现,多种细胞因子如TNF- α 、IL-1 β 等可增加IGFBP-2的表达,而IFN- γ 则抑制其表达,但体内的调控因子仍不清楚。Mayne等[7]证实肿瘤坏死因子 α (TNF- α),白介素1 β (IL-1 β)是两类重要的炎症因子,在脑组织炎症应激反应及免疫应答方面起重要作用。

同样,放疗后即刻检测血浆IGFBP-2浓度高于放疗前,推测与放射性损伤有关。Chesik等[8]研究发现:在发生活动性脱髓鞘的多发性硬化病人脑白质周边组织中,IGFBP-2及IGFBP-4的表达明显增加,而其他IGFBP未增加。胶质瘤病人脑部外照射后1~6个月,损伤以脱髓鞘为主,由此推测,放疗后血浆IGFBP-2浓度升高与放射性损伤有关。因此,可借鉴IGFBP-2浓度评估放射性损伤,为放疗提供参考指标。胶质母细胞瘤病人化疗后血浆IGFBP-2浓度低于化疗前,原因尚不明确,进一步探索其在化疗评估中的应用,可能有指导化疗的意义。

胶质母细胞瘤病人经过手术、放疗、化疗或综合治疗后血浆IGFBP-2水平明显下降,而复发性病人明显升高,提示IGFBP-2可用于预测诊断肿瘤复发。同时也提示在动态监测IGFBP-2血浆浓度时,要注意采样时机,以便区分浓度升高是手术应激、放射性损伤还是肿瘤复发所致。总之,通过动态检测血液中标记物的浓度变化情况来反映胶质瘤的病情变化及治疗反应,是一种简易而具有广泛临床应用前景的方法,但本实验样本例数不多,还缺乏血浆中IGFBP-2浓度与影像学、生存期和其他肿瘤标记物的相关性研究,这些均有待进一步探索。

【参考文献】

[1] WERTHER G A, RUSSO V, BAKER N, et al. The role of the insulin-like growth factor system in the developing brain [J]. *Horm Res*, 1998, 49(Suppl 1): 37-40.

[2] CHESIK D, KUHL N M, WILCZAK N. Enhanced production and proteolytic degradation of insulin-like growth factor binding protein-2 in proliferating rat astrocytes [J]. *J Neurosci Res*, 2004, 77(3): 354-362.

[3] SALLINEN S L, SALLINEN P K, HAAPASALO H K, et al. Identification of differentially expressed genes in human gliomas by DNA microarray and tissue chip techniques [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(23): 6617-6622.

[4] ELMLINGER M W, DEININGER M H, SCHUETT B S, et al. In vivo expression of insulin-like growth factor-binding protein-2 in human gliomas increases with the tumor grade [J]. *Endocrinology*, 2001, 142(4): 1652-1658.

[5] CHESIK D, DE KEYSER J, WILCZAK N. Involvement of insulin-like growth factor binding protein-2 in activated microglia as assessed in post mortem human brain [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 362(1): 14-16.

[6] FIRTH S M, BAXTER R C. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins [J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(6): 824-854.

[7] MAYNE M, NI W, YAN H J, et al. Antisense oligodeoxynucleotide inhibition of tumor necrosis factor- α expression is neuroprotective after intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2001, 32(1): 240-248.

[8] CHESIK D, DE KEYSER J, GLAZENBURG L, et al. Insulin-like growth factor binding proteins: regulation in chronic active plaques in multiple sclerosis and functional analysis of glial cells [J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 24(6): 1645-1652.

最热点





考试宝典-高分练兵场



揭秘论文“低价”根源



医学编辑中心



邮箱投稿视频教程

相关文章



▶ 胶质细胞瘤病人血浆IGFBP-2浓度的动态监测及其临床意义

2011-11-14

★ 加入收藏夹

👤 复制给朋友

🌐 分享到外站

评论内容

请文明上网，文明评论。

发表评论

重置

▲ 上一页

当前第1页，共1页

▼ 下一页