

脂肪组织在急性淋巴细胞白血病耐药中的作用*

薛正彪¹ 王淑芳¹ 李慧慧¹ 余莉¹

[关键词] 脂肪组织;肿瘤微环境;白血病,淋巴细胞,急性;肥胖症;耐药性

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.03.026

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A

The role of adipose tissue-derived treatment in resistant acute lymphoblastic leukemia

Summary Epidemiological studies have shown that there is a connection between obesity and the prognosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). Compared with the body lean group, the incidence of minimal residual disease in the obese group is 2.50 to 2.75 times higher, and 5-year disease-free survival in the obese group is significantly shorter. Adipose tissue plays an active role in many types of tumor microenvironment. Recently, it has been discovered that adipose tissue plays a special role in the development, treatment and prognosis of ALL through a variety of ways. In addition, the biological field of adipose tissue has also made a breakthrough. This paper is a brief review that how the adipose tissue affect the curative effect, prognosis and resistant mechanism of the patients with ALL.

Key words adipose tissue; tumor microenvironments; acute lymphoblastic leukemia; obesity; drug-resistance

肥胖已成为影响我国成人和儿童健康的巨大挑战,我国 35~64 岁中年人群超重率已达 38.8%,肥胖率 20.2%^[1]。Ⅱ型糖尿病、心血管疾病、高血压、骨关节炎以及肿瘤均与肥胖密切相关^[2]。近年来研究表明,由肿瘤细胞、正常细胞、细胞内基质及相关信号分子等组成的肿瘤微环境在肿瘤的扩散、转移及耐药等方面发挥了重要作用^[3]。在实体肿瘤中,肿瘤细胞与成纤维细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞以及脂肪细胞等相互作用,通过细胞间相互作用改变细胞所处微环境,使微环境中的肿瘤细胞更易获得营养物质、生长因子、能量支持及逃避免疫监视。探究脂肪组织在肿瘤治疗、耐药的产生及预后的影响等机制已成为当前研究热点。研究显示,肥胖与儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的预后存在相关性,与较瘦组比较,肥胖组患儿微小残留白血病(MRD)发生率高 2.50~2.75 倍,5 年无病生存期(EFS)明显缩短^[4]。本文就当前已知的脂肪组织在 ALL 的复发和耐药性方面所起作用进行总结。

1 脂肪组织新认识

传统观念认为脂肪是具有绝缘与支持作用的能量储备库。1994 年 Zhang 等^[5]提出瘦素的概念,认为脂肪不仅是能量储存库,还是多功能内分泌器官,参与调节机体能量及代谢平衡。现已发现由脂肪组织分泌的细胞因子超过 50 多种^[6],这些脂肪细胞因子参与调节食欲、能量消耗、机体免疫、

生长及其他组织的代谢等众多生物效应。

堆积的脂肪组织使机体处于一种持续的低炎症状态。脂肪组织中存在多种免疫细胞,包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞、自然杀伤 T 细胞、肥大细胞、巨噬细胞和嗜中性粒细胞。脂肪组织中的各种免疫细胞参与炎症反应并参与多种疾病的发生、发展,包括肥胖症本身、糖尿病、心脏病以及肿瘤^[7]。Duffaut 等^[8]研究提示淋巴细胞通过与脂肪组织中的巨噬细胞相互作用而发挥生物效应,并可能在诱导肥胖患者的胰岛素抵抗和糖尿病发生中发挥作用。越来越多的证据表明,肥胖可使机体处于持续低炎症状态,这不仅导致机体能量代谢紊乱,也参与肥胖相关疾病的发生及进展^[9]。

2 肥胖与 ALL 关系

肥胖是影响 ALL 预后的一项重要危险因素。一项纳入 198 例 ALL 患儿的回顾性研究发现,经诱导治疗 1 个月,其中 71 例(36%)超重或肥胖患儿较 127 例(64%)体型较瘦患儿的预后差,体型较瘦患儿的 MRD 发生率为 23%,超重患儿为 27%,肥胖患儿为 44%;随访 5 年发现,体型较瘦患儿的 EFS 显著延长,而体型较瘦者中 MRD 发生率为零的患儿 EFS 最长^[4]。另一项由 Larsson 等^[10]进行的荟萃分析提示,过度肥胖与包括 ALL,急性髓细胞白血病,慢性淋巴细胞性白血病和慢性粒细胞性白血病四个亚型的发病风险增加相关,且 BMI 每增加 5 kg/m²,白血病发病风险增加 13%。

美国儿童癌症协作组进行的一项含 5 000 多例患儿的研究表明,肥胖与 ALL 复发风险增加显著相关,其中超过 10 岁的 ALL 被认为是高风险^[11]。

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81460030)

¹ 南昌大学第二附属医院血液内科(南昌,330000)

通信作者:余莉, E-mail: zengyulii@126.com

而在另一项由 Hijiya 等^[12]进行的包含 621 例 ALL 患儿的研究发现,BMI 增加与 ALL 的疗效及预后并无相关性,但该研究却发现超重/肥胖 ALL 患儿的总生存率降低和无事件生存期缩短。以上研究均提示肥胖可能在增加 ALL 的发病、进展或死亡过程中发挥作用。

3 ALL 肿瘤微环境中的脂肪细胞

一些肿瘤发病部位接近脂肪组织或肿瘤周围常被脂肪组织包围或渗透,如乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌和肝癌等。起源于这些部位的原发肿瘤向外扩散或转移往往需要与脂肪组织直接接触。而骨髓作为许多血液系统恶性肿瘤的微环境及实体肿瘤易转移到的部位,Vicente 等^[13]研究发现与正常骨髓间充质干细胞比较,ALL 化疗后骨髓间充质干细胞更易分化成脂肪细胞,这也是 ALL 化疗后患者骨髓脂肪细胞增多的原因之一。

骨髓肿瘤微环境中的脂肪细胞可通过分泌多种细胞因子促白血病细胞生长和增殖。Behan 等^[14]研究发现,当把 ALL 细胞置于小鼠脂肪组织中,即使在长春新碱作用下 ALL 细胞仍可继续增殖,其机制是上调的 bcl-2 和 Pim-2 基因抑制细胞凋亡,同时增加 Bad 磷酸化促进凋亡蛋白失活。Pramanik 等^[15]研究发现,把同系 ALL 细胞经小鼠眼窝注射入脂肪组织 10 d 后,白血病细胞浸润程度可以达类似于注射到脾脏和肝脏等经典部位,ALL 细胞向脂肪组织迁移是由脂肪细胞分泌的基质细胞衍生因子 1 α (SDF-1 α 或 CXCL12)介导的,该研究同时发现,与对照组相比,肥胖小鼠的内脏脂肪白血病细胞负荷显著增高。Battula 等^[16]研究发现,脂肪细胞可通过分泌 SDF-1 α 和瘦素促使白血病细胞移植入骨髓中。此外,Beaulieu 等^[17]研究表明,脂肪细胞产生的瘦素可以在 BCR-ABL 阳性慢性粒细胞性白血病细胞中逆转 α -亚麻酸的促凋亡和抗增殖作用。Dirat 等^[18]研究发现,脂肪细胞可直接与肿瘤细胞相互作用并诱导其表型转变成“癌症相关脂肪细胞”。被重新编码了的脂肪细胞可以为肿瘤细胞提供生长因子和能量支持,并促使肿瘤细胞转移及维持其增殖失控。不仅脂肪细胞在肿瘤微环境中发挥重要的作用,脂肪组织的间充质干细胞也被证实参与促肿瘤血管生成、肿瘤细胞存活和增殖^[19]。Klopp 等^[20]研究发现,脂肪组织的间充质干细胞能促使免疫缺陷的裸鼠子宫内腺癌移植瘤的生长,其机制可能是通过增加血管形成发挥作用。

4 脂肪组织为 ALL 细胞提供能量支持

肿瘤的特征之一是快速增殖,这需要消耗大量营养物质和能量支持。脂肪细胞正是通过为肿瘤提供游离脂肪酸满足肿瘤细胞的能量需求,并参与

合成脂质物质,如磷脂膜和信号转导分子^[21]。谷氨酰胺作为肿瘤细胞的另一能量及物质来源,其主要来源于脂肪组织,并可根据需要参与肿瘤核酸和蛋白质的合成。左旋门冬酰胺酶用于治疗 ALL 正是基于白血病淋巴母细胞对外源天冬酰胺和谷氨酰胺消耗异常敏感。左旋门冬酰胺酶通过把天冬酰胺和谷氨酰胺水解成天冬氨酸和谷氨酸而发挥抗 ALL 细胞作用。Ehsanipour 等^[22]研究发现,与体重正常的 C57BL/6 白血病小鼠相比,等体重比例的化疗药物作用于 DIO 的该类肥胖小鼠的生存期明显缩短,脂肪细胞通过阻断左旋门冬酰胺酶而发挥耐白血病作用。

5 肥胖 ALL 药代动力学改变

肥胖患者药物代谢动力学(PK)也会在多方面发生改变,体内过量的脂肪组织可使脂溶性药物在机体积聚。由于肥胖患者细胞色素 P450 2E1 活性和肾小球滤过及肾小管分泌的增加,肝脏和肾脏的药物清除也会相应的发生改变^[23]。这反过来又会改变水溶性药物的 PK,使水溶性药物更轻易地从肾脏排出。药物的总体效能既取决于药物在机体的分布,且与药物的清除率相关,脂肪组织正是通过影响药物在体内的分布,及参与药物的细胞毒作用和损害效能而发挥一定的耐药作用。

长春新碱动物模型同样证实脂肪组织对 PK 具有一定影响。Behan 等^[24]研究发现,等体重比例的长春新碱作用于 DIO 白血病小鼠模型的存活率明显低于对照组。在单次静脉注射与体重呈比例的长春新碱 24 h 后,检测血液和组织中的药物浓度发现,在最初的 24 h,肥胖小鼠血长春新碱浓度比对照组高,而在脾、肝、棕色脂肪和骨髓中却未发现明显差异,值得注意的是在第 3 小时测量发现,肥胖小鼠的白色脂肪中长春新碱浓度显著高于对照组。PK 模型显示长春新碱在 ALL 细胞的整体“曝光”程度明显会受到肥胖的限制,尤其是当药物剂量/体表面积被限定后,这可能会加剧脂肪组织对药物“曝光”的限制。

系统回顾提示目前对于肥胖肿瘤患者的治疗剂量不足。2012 年美国临床肿瘤学协会公开发表了细胞毒药物治疗成人肥胖肿瘤患者的治疗建议^[25]。该协会进行的系统评价涵盖 1996—2010 年间发表的文章,调查发现高达 40% 的肥胖患者接受了未根据实际体重的化疗剂量。同时,该研究发现没有证据表明在接受短期或长期以体重全量为依据的剂量治疗时,肥胖患者受到的药物毒性会增加。因此,该研究小组推荐以体重全量为基础的化疗剂量用于肥胖肿瘤患者的治疗。

6 结论与展望

在过去的 20 年间,脂肪细胞生物学领域取得了突破性的进展。男性肿瘤死亡患者中,14% 的患

者死因与肥胖相关,女性则上升到20%^[26]。肥胖仍然是肿瘤的高危因素,脂肪组织在多种类型的肿瘤微环境中发挥了特殊作用。本文阐述了脂肪组织在ALL耐药性形成方面发挥作用的几条主要途径,包括堆积的脂肪组织使机体处于一种持续的低炎症状态;通过分泌多种细胞因子为肿瘤细胞提供有利于生存和增殖的肿瘤微环境并参与抗肿瘤细胞凋亡作用;为肿瘤细胞提供谷氨酰胺、游离脂肪酸作为能量及物质支持;肥胖患者PK的改变。脂肪组织与肿瘤之间复杂密切的联系可以成为耐药ALL的治疗靶位,进一步研究脂肪组织在肿瘤微环境中的细胞生物学行为可能为ALL的预防和治疗提供新思路。

参考文献

- [1] 王增武,郝光,王馨,等.我国中年人群超重/肥胖现状及心血管病危险因素聚集分析[J].中华流行病学杂志,2014,35(4):354—358.
- [2] Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, et al. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity[J]. JAMA, 2007, 298: 2028—2037.
- [3] Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment[J]. Cancer Cell, 2012, 21: 309—322.
- [4] Orgel E, Tucci J, Alhushki W, et al. Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2014, 124: 3932—3938.
- [5] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. Nature, 1994, 372: 425—432.
- [6] Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue[J]. Br J Nutr, 2004, 92: 347—355.
- [7] Tan J, Buache E, Chenard MP, et al. Adipocyte is a non-trivial, dynamic partner of breast cancer cells[J]. Int J Dev Biol, 2011, 55: 851—859.
- [8] Duffaut C, Galitzky J, Lafontan M, et al. Unexpected trafficking of immune cells within the adipose tissue during the onset of obesity[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 384: 482—485.
- [9] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11: 85—97.
- [10] Larsson SC, Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies[J]. Int J Cancer, 2008, 122: 1418—1421.
- [11] Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2007, 25: 2063—2069.
- [12] Hijjiya N, Panetta JC, Zhou Y, et al. Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2006, 108: 3997—4002.
- [13] Vicente LA, Vazquez GM, Melen GJ, et al. Mesenchymal stromal cells derived from the bone marrow of acute lymphoblastic leukemia patients show altered BMP4 production: correlations with the course of disease[J]. PLoS One, 2014, 9: e84496.
- [14] Behan JW, Yun JP, Proektor MP, et al. Adipocytes impair leukemia treatment in mice[J]. Cancer Res, 2009, 69: 7867—7874.
- [15] Pramanik R, Sheng X, Ichihara B, et al. Adipose tissue attracts and protects acute lymphoblastic leukemia cells from chemotherapy[J]. Leuk Res, 2013, 37: 503—509.
- [16] Battula VL, Chen Y, Cabreira MG, et al. Connective tissue growth factor regulates adipocyte differentiation of mesenchymal stromal cells and facilitates leukemia bone marrow engraftment[J]. Blood, 2013, 122: 357—366.
- [17] Beaulieu A, Poncin G, Belaid-Choucair Z, et al. Leptin reverts pro-apoptotic and antiproliferative effects of alpha-linolenic acids in BCR-ABL positive leukemic cells: involvement of PI3K pathway[J]. PLoS One, 2011, 6: e25651.
- [18] Dirat B, Bochet L, Dabek M, et al. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion[J]. Cancer Res, 2011, 71: 2455—2465.
- [19] Zhang Y, Daquinag AC, Amaya-Manzanares F, et al. Stromal progenitor cells from endogenous adipose tissue contribute to pericytes and adipocytes that populate the tumor microenvironment[J]. Cancer Res, 2012, 72: 5198—5208.
- [20] Klopp AH, Zhang Y, Solley T, et al. Omental adipose tissue-derived stromal cells promote vascularization and growth of endometrial tumors[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18: 771—782.
- [21] Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth[J]. Nat Med, 2011, 17: 1498—1503.
- [22] Ehsanipour EA, Sheng X, Behan JW, et al. Adipocytes cause leukemia cell resistance to L-asparaginase via release of glutamine[J]. Cancer Res, 2013, 73: 2998—3006.
- [23] Brill MJ, Diepstraten J, Van Rongen A, et al. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children[J]. Clin Pharmacokinet, 2012, 51: 277—304.
- [24] Behan JW, Avramis VI, Yun JP, et al. Diet-induced obesity alters vincristine pharmacokinetics in blood and tissues of mice[J]. Pharmacol Res, 2010, 61: 385—390.
- [25] Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2012, 30: 1553—1561.
- [26] Adami HO, Trichopoulos D. Obesity and mortality from cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348: 1623—1624.