血清脂联素、瘦素和抵抗素与非霍奇金淋巴瘤的相关性研究

张莹¹ 杨威² 刘冬梅¹

【摘要】目的:研究非霍奇金淋巴瘤(NHL)初诊和化疗过程中血清脂联素、瘦素和抵抗素水平的变化。方法:选择45例接受相同的化疗方案的NHL患者,选择50例健康成年人作为对照组。用双抗体夹心ABC-ELISA法测定治疗过程中血清中的脂联素、瘦素和抵抗素水平的变化,同时测定血清中的乳酸脱氢酶浓度。结果:初诊时患者血清中的脂联素水平明显降低($P < 0.01$),而瘦素和抵抗素的表达明显增高($P < 0.01$)。经过化疗后,NHL患者血清中的脂联素水平呈现明显上升的趋势($P < 0.01$),而瘦素和抵抗素水平出现明显下降的趋势($P < 0.05$)。相关性分析显示治疗过程中的乳酸脱氢酶与脂联素水平呈现明显的负相关($r = -0.635, P = 0.003$),而与瘦素和抵抗素呈现明显的正相关(分别为 $r = 0.532, P = 0.025$ 和 $r = 0.637, P = 0.012$)。结论:NHL初诊时血清中的脂联素水平明显降低,瘦素和抵抗素水平明显增高,这3种脂肪素的水平随着NHL治疗的进展逐渐趋于正常。

【关键词】 非霍奇金淋巴瘤;脂联素;瘦素;抵抗素

【中图分类号】 R733.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1004-2806(2013)03-0187-03

Serum adiponectin, leptin, and resistin levels in non-Hodgkin lymphoma patients

ZHANG Ying¹ YANG Wei² LIU Dongmei¹

(¹Department of Haematology, the People's Hospital of Liaoning Province, Shenyang, 110016, China; ²Department of Haematology, Shengjing Hospital of China Medical University)

Corresponding author: ZHANG Ying, E-mail: zhang_ying07@126.com

Abstract Objective: To investigate adiponectin, leptin, and resistin levels in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) at diagnosis and during chemotherapy. **Method:** ABC-ELISA was used to detect the adiponectin, leptin, and resistin levels in 45 NHL patients and 50 normal controls. The corresponding lactate dehydrogenase (LDH) levels were also recorded. **Result:** At diagnosis, mean adiponectin levels were lower compared with controls ($P < 0.01$), and the levels of leptin and resistin were higher ($P < 0.01$). During the chemotherapy, adiponectin increased significantly ($P < 0.01$), while leptin and resistin decreased ($P < 0.05$). The levels of adiponectin were negatively correlated with LDH during the therapy ($r = -0.635, P = 0.003$), while leptin and resistin positively correlated ($r = 0.532, P = 0.025$ and $r = 0.637, P = 0.012$, respectively). **Conclusion:** Low adiponectin and high leptin, resistin are present at NHL diagnosis. Those adipocytokines alterations are progressively restored during the therapy.

Key words non-Hodgkin lymphoma; adiponectin; leptin; resistin

恶性淋巴瘤是一种较常见的恶性肿瘤,其中非霍奇金淋巴瘤(NHL)在过去的30年里,在世界范围内的发病率几乎增长了一倍,已达20/10万。人口老龄化、HIV感染和环境污染都可能是其发病率增长的原因。近年来的研究发现,由脂肪细胞分泌的脂肪素与恶性肿瘤的发生、发展密切相关。脂肪素主要包括脂联素、瘦素和抵抗素^[1-2]。离体实验表明这些脂肪素对不同的肿瘤细胞系可以作为一种促有丝分裂的、抗凋亡的和致使肿瘤生成的因子^[3-4],不过目前对于脂肪素与血液恶性肿瘤的相关性研究较少。在一项研究中发现,淋巴瘤患者血清中的脂肪素水平也会出现明显变化,其中抵抗素水平明显升高^[5]。不过研究中并未得到淋巴瘤血

清中瘦素水平与表达的差异。目前类似这种对于脂联素、瘦素、抵抗素和淋巴瘤的相关性研究还很少,而且还有争议。本研究探讨初诊NHL患者血清中的脂联素、瘦素和抵抗素的表达情况,以及在NHL治疗的不同阶段血清脂联素、瘦素和抵抗素水平的变化,探讨相应血清脂肪素能否成为NHL的独立预后因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2008-07—2010-07在中国医科大学附属盛京医院和辽宁省人民医院住院的NHL患者45例(NHL组),均有完整的初诊资料,均接受了CHOP加利妥昔单抗方案进行化疗。其中男25例,女20例;年龄(48.5±13.7)岁。弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse B-cell lymphoma, DLBCL)28例,滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)17例; Ann Ar-

¹辽宁省人民医院血液科(沈阳,110016)

²中国医科大学附属盛京医院血液科

通信作者:张莹, E-mail: zhang_ying07@126.com

bor 分期为 II 期巨块型或 III~IV 期。随机选择在中国医科大学附属盛京医院体检中心各项指标正常的健康人 50 例作为对照组。其中男 25 例,女 25 例;年龄(53.2±19.5)岁。

1.2 血清采集

NHL 组的血清采集分为 4 个时间点:①最关键的是选择首诊的患者,即未在任何医疗机构进行针对 NHL 治疗,在首次化疗前采血,设为 D1;②在诱导缓解期结束,设为 D2;③维持治疗后半年,设为 D3;④维持治疗后 1 年设为 D4。入选病例均包括上述 4 个时间点,中途死亡及更换化疗药物的病例被排斥在外。

所有的血清标本均采自清晨空腹,研究对象采血前均至少休息 30 min,采血后以 2 000 r/min 离心 10 min 后置于-80℃冰箱保存。另外对所有患者在每个时间点均采用速率法测定其乳酸脱氢酶(LDH)。

1.3 脂肪素测定方法

所有样本采用双盲法测定,采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法,试剂来自上海森雄科技实业有限公司,重复性板内变异系数<10%,板间变异系数<15%,脂联素灵敏度最小可测 80 pg/ml。瘦素灵敏度最小可测 60 pg/ml,抵抗素灵敏度最小可测 8 pg/ml。

1.4 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,组间差异采用 *t* 检验,肿瘤组组内的差异采用 ANOVA 分析,相关性研究采用 Spearman 相关分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

本组病例没有疾病复发或 PD 者,其中完全缓解(CR)者占 31.1%(14/45),部分缓解(PR)者占 46.7%(21/45),疾病稳定(SD)占 22.2%(10/45),疾病治疗过程中改用其他方案的不在本项研究之内。

NHL 首诊时,血清中的脂联素水平明显低于正常对照组,而血清瘦素及抵抗素水平明显增高。肿瘤细胞负荷用 LDH 来判断,患者首诊时的 LDH

要明显高于正常对照组(表 1)。

经过化疗后,脂联素水平呈现明显的上升趋势,在维持治疗后 1 年,即 D4 时间点,血清脂联素水平已经接近正常对照组水平(*P*=0.179)。瘦素水平出现逐渐下降的趋势,在维持治疗后 1 年,瘦素水平与正常对照组也仍无统计学差异(*P*=0.912)。至于抵抗素,经过化疗后,出现与瘦素相同的变化,即也出现明显下降的趋势,在 D4 时间点,也接近了正常对照组的水准(*P*=0.963)。见表 2。

LDH 随着治疗的进展呈现下降的趋势,相关性分析显示脂联素水平与 LDH 呈现明显的负相关(*r*=-0.635,*P*=0.003),瘦素与抵抗素则和 LDH 的变化呈现明显的正相关性(分别为 *r*=0.532,*P*=0.025 和 *r*=0.637,*P*=0.012)。

3 讨论

脂肪细胞过去被认为只是一种能量储存组织,不过现在看来其功能要复杂得多,它可以作为一种内分泌器官分泌各种脂肪素,主要包括脂联素、瘦素和抵抗素。脂联素是一种专由脂肪细胞分泌的血浆蛋白,约占人血浆蛋白总量的 0.01%,无昼夜分泌规律的变化,且不受进餐的影响。瘦素则是一个 16 000 的细胞因子,主要调节哺乳动物的食物摄入和能量消耗。瘦素受体属于 I 类细胞因子受体家族,瘦素与其受体结合后,在中枢神经系统和周围组织发挥其生物学意义。另外一种脂肪素抵抗素是在 2001 年研究抗糖尿病新药噻唑烷二酮的作用机制时发现的一种激素,是一种脂肪细胞特异分泌的小分子蛋白,通常以二聚体形式存在^[6]。既往的关注都在于这些脂肪素与肥胖和胰岛素抵抗的相关性研究,近期的研究还发现它们在促细胞增殖与分化、增加细胞侵袭性、调节机体免疫及促进血管形成等方面也有重要作用,因此推测脂肪素与各种肿瘤的发生、发展具有密切的关系,只不过在血液恶性肿瘤方面的研究较少。

目前关于脂肪素与淋巴瘤的相关性研究更少,而且存在研究中的样本量较少的问题。其中只有 Petridou 的纳入研究中病例数较多, Petridou

表 1 首诊时两组的脂肪素水平

组别	脂联素/(ng·ml ⁻¹)	瘦素/(ng·ml ⁻¹)	抵抗素/(pg·ml ⁻¹)	LDH/(U·L ⁻¹)
NHL 组	4.52±1.93 ¹⁾	39.08±14.07 ¹⁾	179.06±29.49 ¹⁾	1 121.36±386.49 ¹⁾
对照组	8.56±2.93	29.53±8.43	155.11±26.63	165.36±36.23

与对照组比较,¹⁾*P*<0.01。

表 2 治疗过程中脂肪素水平的变化

时间点	脂联素/(ng·ml ⁻¹)	瘦素/(ng·ml ⁻¹)	抵抗素/(pg·ml ⁻¹)	LDH/(U·L ⁻¹)
D1	4.52±1.93	39.08±14.07	179.06±29.49	1 121.36±386.49
D2	6.43±2.02	36.66±13.46	163.54±31.22	587.49±297.23
D3	7.43±2.02	32.56±11.42	157.88±31.93	254.98±168.34
D4	7.85±2.06	29.77±11.43	154.82±33.26	195.28±76.48

等^[7-8]分别对75例儿童霍奇金淋巴瘤(HL)和121例NHL的脂肪素水平进行调查研究,结果发现HL和NHL患儿的脂联素水平明显升高,研究认为血清脂联素水平对于儿童淋巴瘤是一个独立的危险因素。不过从其研究结果来看,脂联素在淋巴瘤中的扮演角色与其他恶性肿瘤正相反,即高水平的脂联素反而增加淋巴瘤的发病风险。在我们的研究中,得到与Petridou相反的结果,即NHL初诊患者血清中的脂联素水平明显降低,而且随着化疗进程的进展,血清中的脂联素水平呈现明显上升的趋势,这种上升趋势还与肿瘤细胞负荷呈明显的负相关。即在NHL初诊断时,血清脂联素明显降低,在化疗的维持期,由于肿瘤细胞的逐渐清除,血清脂联素水平也逐渐趋于正常。研究结果的差异是否与年龄有关目前尚不得而知,因为脂联素的表达可能会受到很多因素的影响,例如年龄、性别、种族、地区等感染,而NHL同样会受到上述因素的影响,这样就不可避免的会导致研究结果的差异。另外NHL组织中本身就有脂联素受体的表达,其中AdipoRs就是一种促肿瘤信号^[9],这些因素就直接或间接地导致了研究结果的偏差。不过在我们的研究中,可以发现脂联素水平随着治疗进展逐渐趋于正常,这表明脂联素与NHL有着密切的相关性。

在Pamuk关于瘦素和抵抗素与血液恶性肿瘤的相关性研究中发现,淋巴瘤患者血清中的抵抗素表达会明显升高^[5],研究中对21例淋巴瘤、14例MM、14例急性白血病、13例慢性白血病和25例健康人进行对照研究,发现淋巴瘤中的抵抗素水平要明显高于CLL、急性白血病和正常对照组。研究中虽然未得到淋巴瘤血清瘦素水平与对照组的显著性差异,但是发现在淋巴瘤患者中瘦素水平与血红蛋白水平明显的正相关,不过目前尚未有其他文献提到瘦素能够促进淋巴瘤患者的红细胞生成。在我们的研究中NHL初诊患者血清中的瘦素、抵抗素水平明显升高,而且随着化疗进程的进展,血清中的瘦素、抵抗素水平呈现明显下降的趋势,这种下降趋势还与肿瘤细胞负荷呈明显的正相关。即在NHL初诊断时,血清瘦素、抵抗素明显升高,在化疗的维持期,由于肿瘤细胞的逐渐清除,血清瘦素、抵抗素水平也同样趋于正常。这个结果和目前对其他肿瘤的相关性研究相似^[10-13],由于目前认为抵抗素是一种与TNF- α 、IL-6和CRP密切相关的炎性因子^[14],而NHL的骨髓中炎性因子的过量表达,抵抗素也应该升高,我们的研究结果证实了这种推断。不过我们研究中没有对NHL进行详细的分组研究,这仍需要一个大样本的多中心的研究。

总之,我们的研究证实了脂肪素与NHL有密切的相关性,在NHL初诊时血清中的脂联素水平

明显降低,而瘦素和抵抗素水平明显升高,这3种脂肪素的水平均会随着NHL治疗的进展逐渐趋于正常。

参考文献

- [1] CALABRO P, YEH E T. Obesity, inflammation, and vascular disease; the role of the adipose tissue as an endocrine organ[J]. *Subcell Biochem*, 2007, 42: 63-91.
- [2] WAKI H, TONTONOZ P. Endocrine functions of adipose tissue[J]. *Annu Rev Pathol*, 2007, 2: 31-56.
- [3] HARDWICK J C, VAN DEN BRINK G R, OFFERHAUS G J, et al. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells[J]. *Gastroenterology*, 2001, 121: 79-90.
- [4] APARICIO T, KOTELEVETS L, TSOCAS A, et al. Leptin stimulates the proliferation of human colon cancer cells in vitro but does not promote the growth of colon cancer xenografts in nude mice or intestinal tumorigenesis in Apc (Min/+) mice[J]. *Gut*, 2005, 54: 1136-1145.
- [5] PAMUK G E, DEMIR M, HARMANDAR F, et al. Leptin and resistin levels in serum of patients with hematologic malignancies: correlation with clinical characteristics[J]. *Exp Oncol*, 2006, 28: 241-244.
- [6] STEPPAN C M, BAILLEY S T, BHAT S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes[J]. *Nature*, 2001, 409: 307-312.
- [7] PETRIDOU E T, DESSYPRIS N, PANAGOPOULOU P, et al. Adipocytokines in relation to Hodgkin lymphoma in children[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54: 311-315.
- [8] PETRIDOU E T, SERGENTANIS T N, DESSYPRIS N, et al. Serum adiponectin as a predictor of childhood non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide case-control study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 5049-5055.
- [9] WILLIAMS C, MITSIADES N, SOZOPOULOS E, et al. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15: 289-299.
- [10] JARDE T, CALDEFIE-CHEZET F, DAMEZ M, et al. Adiponectin and leptin expression in primary ductal breast cancer and in adjacent healthy epithelial and myoepithelial tissue[J]. *Histopathology*, 2008, 53: 484-487.
- [11] FENTON J I, BIRMINGHAM J M, HURSTING S D, et al. Adiponectin blocks multiple signaling cascades associated with leptin-induced cell proliferation in Apc Min/+ colon epithelial cells[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122: 2437-2445.
- [12] SLATTERY M L, WOLFF R K. Leptin and colorectal cancer: an undefined link[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2007, 4: 118-119.
- [13] KANG J H, YU B Y, YOUN D S. Relationship of serum adiponectin and resistin levels with breast cancer risk[J]. *J Korean Med Sci*, 2007, 22: 117-121.
- [14] REILLY M P, LEHRKE M, WOLFE M L, et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans[J]. *Circulation*, 2005, 111: 932-939.