

论著·临床研究

## 儿童急性淋巴细胞白血病血清 IGF-1 和 IGFBP-3 表达变化及其意义

赵东菊 张文林 石太新

(新乡医学院第一附属医院儿内科,河南 卫辉 453100)

**[摘要]** 目的 探讨急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿血清中胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)水平的表达变化及其临床意义。方法 36例 ALL 患儿分别在治疗前和完全缓解后6个月留取血清,对照组血清来自30例外科疾病患儿。应用放射免疫法(RIA)测定 IGF-1 和免疫放射法(IRMA)测定 IGFBP-3 水平。结果 ALL 组治疗前血清 IGF-1、IGFBP-3 水平分别为  $19 \pm 4$  ng/mL 和  $1216 \pm 132$  ng/mL, 低于对照组的 IGF-1、IGFBP-3 水平(分别为  $32 \pm 3$  ng/mL、 $2104 \pm 191$  ng/mL), 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。完全缓解6个月后 ALL 组的 IGF-1、IGFBP-3 水平分别为  $30 \pm 3$  ng/mL、 $1941 \pm 164$  ng/mL, 高于初诊时水平, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 而与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 ALL 患儿血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平降低, 并随着病情缓解而升高。提示 IGF-1 和 IGFBP-3 可能可以作为儿童 ALL 诊断及疗效判断的有效指标。

[中国当代儿科杂志, 2011, 13(2):101-103]

**[关键词]** 胰岛素样生长因子; 急性淋巴细胞白血病; 儿童

**[中图分类号]** R557+.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)02-0101-03

### Serum levels of insulin-like growth factor-1 and growth factor binding protein-3 in children with acute lymphocytic leukemia

ZHAO Dong-Ju, ZHANG Wen-Lin, SHI Tai-Xin. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui, Henan 453100, China (Zhang W-L, Email: ruohan96@163.com)

**Abstract: Objective** To study serum levels and clinical significance of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) in children with acute lymphocytic leukemia (ALL). **Methods** Serum samples were obtained from 36 children with ALL before treatment and 6 months after complete remission. Thirty children with surgical diseases severed as the control group. Serum IGF-1 levels were measured using radioimmunoassay (RIA). Serum IGFBP-3 levels were measured using immunoradioassays (IRMA). **Results** Serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 in the ALL group were  $19 \pm 4$  ng/mL and  $1216 \pm 132$  ng/mL, respectively before treatment, which were lower than those in the control group ( $32 \pm 3$  ng/mL and  $2104 \pm 191$  ng/mL respectively) ( $P < 0.01$ ). Serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 in the ALL group increased to  $30 \pm 3$  ng/mL and  $1941 \pm 164$  ng/mL respectively 6 months after complete remission, which were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.01$ ) and were similar to the levels of the control group. **Conclusions** Serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 are reduced in children with ALL, but increase significantly after complete remission, suggesting that IGF-1 and IGFBP-3 might serve as useful markers for the diagnosis and evaluation of therapeutic effects of childhood ALL.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(2):101-103]

**Key words:** Insulin-like growth factor; Acute lymphocytic leukemia; Child

肿瘤的发生是细胞增殖与凋亡失控的结果,也是细胞周期失控的结果,现代研究认为胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)系统在调控细胞增殖与凋亡过程中发挥重要的作用<sup>[1]</sup>,对造血干细胞的增殖、分化、成熟以及功能的激活也具有调

控作用<sup>[2]</sup>。急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)为儿童最常见的恶性肿瘤,有关 IGFs 系统与儿童 ALL 之间的关系研究报道尚少。本研究的目的旨在通过对 ALL 患儿治疗前后血清中胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和胰岛素样生长因子结

[收稿日期]2010-04-26; [修回日期]2010-11-06  
[基金项目]河南省教育厅科技攻关计划项目(200510472005)。  
[作者简介]赵东菊,女,硕士,副主任医师。  
[通信作者]张文林,主任医师。

合蛋白-3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)水平的测定,探讨其在儿童 ALL 诊断及疗效判断中的意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

所有病例均为2005年1月至2007年6月新乡医学院第一附属医院的住院患儿。观察组36例为ALL患儿,其中男22例,女14例,平均年龄 $5.7 \pm 2.5$ 岁(1.5~13岁),均为初次确诊且未进行任何治疗,无严重营养不良或内分泌疾病,在规范化疗1个疗程后达到完全缓解者。诊断及化疗均依据1999年《小儿急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第二次修订草案)》<sup>[3]</sup>。对照组为外科疾病患儿,共30例,男18例,女12例,平均年龄 $5.4 \pm 2.7$ 岁(1.5~13岁),无感染性疾病、中枢神经系统疾病、营养不良性疾病、内分泌紊乱及胃肠、肝肾疾病等。两组病例的年龄、性别差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有病例均晚餐后禁食,第2天清晨抽取空腹静脉血约3 mL,4℃、2 000 r/min离心10 min收集血清,置-70℃保存,观察组标本采自治疗前和完全缓解后6个月。

1.2.2 检测方法 严格按说明书由专人盲法双复管一次性测定,血清IGF-1采用平衡饱和和竞争放射免疫分析(RIA)技术,试剂盒为天津九鼎医学生物工程有限公司生产;血清IGFBP-3采用竞争性免疫放射分析(IRMA)技术,试剂盒为美国Diagnostic System Laboratories公司生产。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 13.0软件统计分析,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清IGF-1水平

观察组患儿初诊时血清IGF-1水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $t = 14.832, P < 0.01$ )。完全缓解6个月后IGF-1水平明显高于治疗前( $t = 13.784, P < 0.01$ ),与对照组比较差异无统计学意义( $t = 1.6570, P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 血清IGFBP-3水平

观察组患儿在初诊时血清IGFBP-3水平显著低于

对照组( $t = 22.191, P < 0.01$ );完全缓解6个月后血清IGFBP-3水平明显高于初诊时( $t = 20.615, P < 0.01$ ),而与对照组比较差异无统计学意义( $t = 1.6508, P > 0.05$ )。见表1。

表1 各组血清IGF-1和IGFBP-3表达变化 ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$ )

组别	例数	IGF-1	IGFBP-3
对照组	30	$32 \pm 3$	$2104 \pm 191$
观察组			
治疗前	36	$19 \pm 4^a$	$1216 \pm 132^a$
缓解后6月	36	$30 \pm 3^{a,b}$	$1941 \pm 164^{a,b}$

a: 与对照组相比, $P < 0.01$ ; b: 与观察组治疗前相比, $P < 0.01$

## 3 讨论

IGFs系统是由IGFs、胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor, IGF-R)、IGFBPs组成的多肽家族,对人体生理功能起着极其重要的作用,不但参与了正常细胞的增殖,还参与了多种恶性肿瘤的发生、发展过程,并影响着肿瘤的生物行为<sup>[1,4]</sup>。

IGFs为单链蛋白,包括IGF-1、IGF-2,结构与胰岛素原相似,具有强的有丝分裂原性和抗凋亡活性,并且能通过肿瘤细胞自分泌或旁分泌产生,促进肿瘤细胞分化、生长<sup>[5-6]</sup>。IGFs可以在人体内多种组织、器官,包括造血细胞中合成、分泌,但血液循环中的IGFs和IGFBPs主要是由肝脏合成分泌的,并且二者可结合形成大分子复合物。IGFs的促肿瘤活性主要通过与其特异性的靶细胞表面的受体IGF-1R结合而起作用,IGFBP-3能够通过与其竞争性结合,抑制IGF-1与IGF-1R结合而发挥活性,抑制肿瘤的发生发展<sup>[4,7]</sup>。

ALL是儿童造血系统最常见的恶性肿瘤,近年来其发病率呈上升趋势。国内外的研究表明多数肿瘤包括白血病具有产生IGFs的能力,在恶性肿瘤患者的血液中存在高水平的IGFs,体外、体内的实验均证实有效降低IGFs水平后,肿瘤细胞的凋亡明显增加,肿瘤生长受到有效抑制<sup>[7-9]</sup>。因此推断儿童ALL化疗前血清中的IGF-1水平应该是增高的,但本研究结果显示ALL患儿血清IGF-1水平在治疗前较对照组明显降低,与其他恶性肿瘤的研究结果不一致,其原因可能为IGF-1的水平 and 患儿营养状态有关。

在循环中约80%以上的IGFs与IGFBP-3结合。调节IGFBP-3水平的主要为IGFBPs蛋白酶,研究表

明在恶性肿瘤和急性白血病中 IGFbPs 蛋白酶活性明显增高,它通过酶解 IGFbPs 可产生与 IGFs 低亲和力的 IGFbPs 片段<sup>[10]</sup>。本研究显示 ALL 患儿血液中 IGFbP-3 水平明显下降,因此可致循环中的 IGFs-IGFbPs 复合体明显减少,这可能是 ALL 患儿血清中 IGF-1 水平下降的主要原因。

另外营养状态是循环和组织中 IGFs 重要的调节因素,严重营养不良和饮食改变时,血清中 IGF-1 可以明显下降,当营养状态改善后,特别是蛋白质的充足摄入后血清 IGF-1 水平能迅速恢复正常。大多数 ALL 患儿已存在热卡、蛋白摄入不足和机体内蛋白质消耗量增加,肝脏浸润、肝功能损伤,影响蛋白质合成,这也是造成 ALL 患儿血清 IGF-1 下降的原因之一。

Argüelles 等<sup>[11]</sup>对 26 例 ALL 儿童 IGFs 系统 3 年的纵向研究发现,在化疗半年左右 IGFbP-3 恢复正常,1 年后 IGF-1 基本恢复正常,本研究与之相符。IGFs 的促肿瘤活性主要是由 IGF-1R 介导的。正常情况下 IGF-1R 与 IGFs 的亲合力低于与 IGFbP-3 的亲合力。在多种肿瘤中包括白血病中均已检测到 IGF-1R 及其配体的高表达<sup>[7,12]</sup>。在 ALL 患儿中 IGFbP-3 水平降低和 IGF-1R 的高表达致使 IGFs 与 IGF-1R 结合增多而发挥活性,进而促进肿瘤的发生、发展。因此,在 ALL 患儿中,血清 IGF-1 水平并不能真实反映病情。

而 IGFbP-3 是通过与 IGF-1 的竞争性结合而发挥活性,抑制肿瘤发生发展的;IGFbP-3 也可以不依赖于 IGFs 直接抑制细胞的生长。IGFbPs 蛋白酶活性不受营养状况的影响,因此 IGFbP-3 受营养状况和饮食改变的影响较小,只有长期的严重营养不良时才会显著下降,因此循环中 IGFbP-3 水平在一定程度上可以反映恶性肿瘤的病情。

综上所述,测定血清 IGF-1、IGFbP-3 水平对了解 ALL 的发生、病情变化有一定的意义。尽管化疗后 IGF-1 较治疗前明显增高,但由于受营养和饮食等因素的影响较大,因此能否作为判断 ALL 发生、发展过程的观察指标有待进一步研究认识。而 IGFbP-3 受营养状况和饮食影响较小,因此可能可作

为儿童 ALL 诊断及疗效判断的一个指标。

### [参 考 文 献]

- [1] Zhao MD, Hu XM, Sun DJ, Zhang Q, Zhang YH, Meng W. Expression of some tumor associated factors in human carcinogenesis and development of gastric carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(21): 3217-3221.
- [2] Zumkeller W. The insulin-like growth factor system in hematopoietic cells[J]. Leuk Lymphoma, 2002, 43(3): 487-491.
- [3] 中华医学会儿科学分会血液学组. 小儿急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第二次修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(5): 305-307.
- [4] 黄文斌, 周晓军. 胰岛素样生长因子结合蛋白在人类恶性肿瘤中研究进展[J]. 研究生学报, 2005, 18(2): 156-160.
- [5] Strömberg T, Ekman S, Girnita L, Dimberg LY, Larsson O, Axelsson M, et al. IGF-1 receptor tyrosine kinase inhibition by the cyclolignan PPP induces G2/M-phase accumulation and apoptosis in multiple myeloma cells[J]. Blood, 2006, 107(2): 669-678.
- [6] Ahlén J, Wejde J, Brosjö O, von Rosen A, Weng WH, Girnita L, et al. Insulin-like growth factor type 1 receptor expression correlates to good prognosis in highly malignant soft tissue sarcoma[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(1): 206-216.
- [7] Serrano ML, Romero A, Cendales R, Sánchez-Gómez M, Bravo MM. Serum levels of insulin-like growth factor-I and -II and insulin-like growth factor binding protein 3 in women with squamous intraepithelial lesions and cervical cancer[J]. Biomedica, 2006, 26(2): 258-268.
- [8] Lu L, Katsaros D, Wiley A, Rigault de la Longrais IA, Risch HA, Puopolo M, et al. The relationship of insulin-like growth factor-II, insulin-like growth factor binding protein-3, and estrogen receptor-alpha expression to disease progression in epithelial ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(4): 1208-1214.
- [9] Sasaki J, Konishi F, Kawamura YJ, Kai T, Takata O, Tsukamoto T. Clinicopathological characteristics of colorectal cancers with loss of imprinting of insulin-like growth factor 2 [J]. Int J Cancer, 2006, 119(1): 80-83.
- [10] Keehn CA, Saeed S, Bickle K, Khalil FK, Morgan MB. Expression of insulin-like growth factor-I receptor in primary cutaneous carcinomas[J]. J Cutan Pathol, 2004, 31(5): 368-372.
- [11] Argüelles B, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Argente J. Modifications of growth velocity and the insulin-like growth factor system in children with acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(11): 4087-4092.
- [12] 贺琪, 李晓, 陶英, 刘慧芝, 杨莲萍, 应韶旭. 胰岛素样生长因子 I 型受体在恶性血液病骨髓有核细胞的表达及其抗凋亡作用[J]. 中国实验血液学杂志, 2005, 13(3): 483-487.

(本文编辑:俞 燕)