

生物标记检测在神经胶质瘤诊断中的研究进展

Study progress on biomarker detection in glioma diagnosis

郭素红¹, 卢洁², 于常海² (1. 吉林医药学院, 吉林 吉林 132013; 2. 北京大学神经科学研究所, 北京 100083)

摘要: 神经胶质瘤是中枢神经系统最常见而又最难治的恶性肿瘤,因其部位的特殊性,造成诊断困难,因而寻找胶质瘤特异性生物标记的诊断变得更为重要。生物标记物是近些年来出现在医学研究领域上的热点,它作为可供客观测定和评价的一个生化或分子生物学指标,反映机体当前所处的生物学状态及进程。检测一种疾病特异性的生物标记物,对于疾病的鉴定、早期诊断、预防、预后及治疗过程中的监控可起到关键的辅助作用。本文将通过对近些年来出现在血液、脑脊液、组织中用于神经胶质瘤诊断的生物标记的特性、检测方法及其适用性进行综述。

关键词: 神经胶质瘤;生物标记

中图分类号: R543.1 **文献标识码:** A

神经胶质瘤(glioma)是一种起源于胶质细胞的中枢神经系统原发性肿瘤,是颅内最常见的肿瘤之一,目前,对于神经胶质瘤的诊断主要依赖影像学的检查和术后病理组织切片的实验室分析,此方法的局限性在于取样不便,也不能及时诊断和跟踪治疗效果。因此,寻找其他特异性的诊断指标对胶质瘤患者进行明确诊断已成为近年来的研究热点。生物标记物(biomarker)作为反映器官功能或健康状况的一个指标,可以用一种蛋白或核酸的水平变化或状态的改变来指示疾病的发生和发展^[1-2]。针对生物标记的研究已经开展几十年了,但直到最近,生物标记与临床诊断应用的相关性才取得了一些进展。除经典的胶质瘤生物标记,如透明质酸结合蛋白、神经巢蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100蛋白等外,以下是近些年来出现的与神经胶质瘤诊断相关的生物标记,按它们在检测标本中存在的情况大体分为两类。

1 血液和脑脊液中的生物标记

对血液和脑脊液中的生物标记用于神经胶质瘤诊断的检测在研究领域中曾被认为是一种挑战,也是目前研究的热点。从胶质瘤的血瘤屏障特点看,胶质

瘤附近的血脑屏障由于瘤细胞的侵袭及形态异质性而被破坏,且肿瘤内毛细血管的通透性高,因此胶质瘤细胞或分泌、或坏死的相关生物标记就游离到脑脊液中,进而流入血液中,所以为血液和脑脊液中生物标记的存在提供了理论依据,目前,出现在血液和脑脊液中的胶质瘤标记有如下几种:

1.1 Attractin

Attractin是细胞黏附和引导蛋白CUB家族的成员之一,最初被鉴定为一种可溶性的人血浆蛋白,它具有二肽基肽酶IV活性。同时是控制色素沉着和能量代谢的鼠红褐色基因的产物。人attractin的基因结构揭示可溶性attractin来自于人20p13的25个连续的外显子转录,因可变剪接ATRN基因而以175 kDa分泌形式和200 kDa的跨膜形式存在^[3]。分泌型的attractin是一种血清糖蛋白,但正常生理情况下在中枢神经系统中缺乏,并在脑脊液中不能测得。Khwaja等^[4]发现97%的恶性胶质瘤患者的脑脊液中attractin升高,以4级胶质瘤中升高最为明显。免疫组化证实attractin是由肿瘤细胞产生和分泌的,这种蛋白对恶性胶质瘤的病人是特异的,并证实来自于胶质瘤病人的脑脊液促使胶质瘤细胞株迁移。由此可见,对恶性胶质瘤来说attractin是一种分泌性蛋白,并提示它可能是一种促进肿瘤侵袭的重要因子。它的侵袭力是神经胶质瘤的恶性特征和难以治疗的主

作者简介:郭素红(1968-),女(汉族),副教授,硕士

要原因,同时也是未来治疗的一个潜在靶标。

1.2 甲基化肿瘤特异性 DNA

血浆和血清中肿瘤 DNA 的出现反映肿瘤凋亡与坏死比率的生物学特性。在致癌作用期间出现了很多与关键基因缺失相关的异常基因启动子甲基化。这种甲基化基因含量的改变对早期肿瘤发生及癌症进展或转移的形成有着显著的生物学含义。启动子区甲基化对肿瘤抑制基因、DNA 修饰基因和转移抑制基因的转录沉默起关键作用,同时与其他癌症相关基因改变的遗传缺陷相关联^[5]。临床上表现为肿瘤病人的血浆和血清中的甲基化 DNA 可作为早期非侵袭性筛查的危险率估计,以及对新生肿瘤监测的特异、敏感的生物标记。

非肿瘤性病人血浆中的总 DNA 含量很低,通常小于 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。而 Weaver 等^[6]用甲基化特异性多聚酶链反应的方法分别检测胶质瘤患者血浆和肿瘤组织中 p16、p73、RAR β 和 MGMT 甲基化基因启动子,结果显示,胶质瘤患者血浆中总的 DNA 浓度明显增高。因此推断胶质瘤细胞产生大量的 DNA 进入血液,这些病人血浆肿瘤特异性 DNA 的检测可用于开展定量监测肿瘤状态的神经胶质瘤血浆生物标记的第一步。两年后,Weaver^[6]和他的研究小组进一步证实了相同的结论。

1.3 胶质纤维酸性蛋白

胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 为中间丝蛋白,是星形胶质细胞的特异性标记物,但也存在于其他类型细胞 (如上皮细胞) 的早期发育阶段。Xu 等^[7]采用免疫组化染色的方法发现各型星形胶质瘤中 GFAP 表达呈阳性反应;对 GFAP 阳性细胞计数,可见随着病理分级增高,GFAP 阳性细胞数减少,两两比较显示,Ⅱ级与Ⅲ级、Ⅳ级间差异显著 ($P < 0.05$),而Ⅲ级与Ⅳ级间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。可见星形细胞瘤中 GFAP 免疫反应强度对判断预后有一定意义。

Brommeland 等^[8]采用 ELISA 法对 31 例高级别的胶质瘤病人血清中的 GFAP 和 S100B 进行检测,同时结合临床数据库的影像资料和组织学变化来进行统计分析,结果发现 52% 的患者血清中 GFAP 升高,而只有 6.8% 的患者 S100B 升高。肿瘤大小与血清中 GFAP 水平相关,相关系数为 0.67。表明在诊断高级别的神经胶质瘤时,与 S100B 相比,GFAP 为相对更可靠的生物标记。

1.4 胰岛素样生长因子和胰岛素样生长因子结合蛋白 2

胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 是一类多肽类生长因子,它作为一种重要的促有丝分裂原在肿瘤细胞的恶性增殖、细胞周期调节、拮抗凋亡和肿瘤转移等方面起着重要作用。一些研究显示:IGF 与患癌症的风险相关。Lönn^[9]采用巢式病例对照的方法探讨血清中 IGF-1 和 IGF 结合蛋白 3 (IGFBP3) 与患胶质瘤的相关性。发现 IGFBP3 与患神经胶质瘤间没有统计学联系,而 IGF-1 与患神经胶质瘤呈负相关。

胰岛素样生长因子结合蛋白 2 (insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP2) 是 IGF 超家族成员之一,可由多种神经组织合成,是脑脊液中含量最丰富的胰岛素样生长因子结合蛋白 (IGFBP),脑内合成部位主要为脉络丛和软脑膜,与大脑发育有关。Sallinen 等^[10]通过 cDNA 微阵列及组织芯片技术发现,多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 中 IGFBP2 有高表达,其表达水平越高,预后越差。可见 IGFBP2 可作为对神经胶质瘤预后的一个特异性标志物。

1.5 金属基质蛋白酶-9 和 YKL-40

金属基质蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 是一种白明胶溶解酶 B,大小为 92 kDa,研究发现许多恶性肿瘤细胞都分泌 MMP-9,它在促血管生成、肿瘤细胞侵袭和转移灶形成中起作用。YKL-40 作为哺乳动物甲壳酶样蛋白的成员之一,由几种实体瘤分泌与表达。在对组织改造过程中显现出细胞生长因子活性。YKL-40 可能在癌细胞增殖、生存、入侵、肿瘤周围的炎症、血管生成以及细胞外基质的重建中起作用^[11]。Hormigo 等^[12]把血清中 YKL-40 (一种糖蛋白,关节破坏指标) 和 MMP-9 的水平结合用于各期神经胶质瘤病人诊断的潜在生物标记,提示在 GBM 中是否存在转移以及神经胶质瘤病人手术后的复发情况。这需要用大量病人进行纵向调查研究来进一步证实。

2 组织中的生物标记

目前,由于在肿瘤的发生、发展过程中,肿瘤组织中的某些特异性标记物不能大量进入血液及脑脊液中,而是存在于肿瘤细胞中,组织中癌细胞形态检测依然是诊断恶性肿瘤的金标准,而细胞化学染色是鉴别恶性肿瘤类型的主要依据。临床上常用细胞或组

织化学染色的方法来定位这些特异性标记物的存在。目前用于神经胶质瘤组织诊断的生物标记有:PTEN、存活素、VEGF、CGs、HPSE、端粒酶等。

2.1 PTEN

PTEN (phosphatase and tension homology deleted on chromosome ten) 是一个与很多癌症相关的肿瘤抑制基因,位于10q23.3染色体,全长200 kb,其蛋白的分子量为47.1 kD,是编码403个氨基酸的多肽链,具有双特异性磷酸酶活性和脂质磷酸酶活性,有促进细胞凋亡、参与细胞周期的调控以及抑制细胞的粘附及肿瘤转移的作用。PTEN标记至少由9个基因组成,一些与肿瘤形成相关。Steck等^[13]通过等位基因缺失分析发现PTEN的突变主要发生于GBM,而很少发生于低恶性度胶质瘤中。Zhou等^[14]对46例胶质瘤标本进行DNA测序,发现PTEN突变在间变性星形细胞瘤中发生率为23%,在GBM中发生率为36%,而在19例低度恶性胶质瘤中,没有发现PTEN基因的改变。这种只发生在高侵袭胶质瘤中的PTEN突变,提示PTEN可能与胶质瘤的恶性进展过程有关,可以作为判断胶质瘤预后的重要指标。

2.2 存活素

存活素 (survivin) 是一种凋亡抑制基因,在人胚胎组织和多种肿瘤组织中高表达,而在分化成熟的正常组织中则不表达或低表达。目前已发现存活素在人类很多恶性肿瘤中表达,并与肿瘤的增殖、凋亡、血管生成、预后和耐药性的产生密切相关^[15]。Uematsu等^[16]发现有存活素表达的胶质瘤患者总生存期明显缩短,提示存活素表达在脑胶质瘤中有明确的预后价值。Jiao等^[17]的实验发现存活素表达的强度和程度与肿瘤的分级有相关性,在多形性胶质母细胞瘤中表达最强,而在纤维状星形胶质细胞瘤和多形性黄色星形细胞瘤中的阳性表达较弱。Pan等^[18]采用免疫组织化学方法证明survivin在胶质瘤细胞浆中有表达,但其表达与胶质瘤的预后无关,而Survivin细胞核表达与胶质瘤的病理学分级呈正相关,是胶质瘤预后的不利因素,可以作为胶质瘤预后评估的生物标记。

2.3 血管内皮细胞生长因子

血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial cell growth factor, VEGF) 是主要促进血管再生的生长因子,可促进内皮细胞增殖、迁移,增加局部毛细血管通透性,支持并诱导毛细血管长入,在正常及良性增生的组织中不表达。目前多数文献认为VEGF的表达主要与Ras癌基因突变有关,但在胶质瘤中Ras的表

达水平并不高,VEGF的高水平表达可能是由于EGF基因的过表达而刺激VEGF过度表达。另外,由于瘤体内缺氧,反向激活增强因子刺激VEGF的mRNA所致^[19]。研究进一步发现^[20],胶质瘤中的坏死区有大量VEGF表达,VEGF的酪氨酸激酶受体(VEGFR)则出现在肿瘤内皮细胞中,在正常的成人脑内皮细胞中则不表达。可见人类神经胶质瘤的肿瘤血管生成是由VEGF及其受体VEGFR共同参与调节的,由于VEGF在恶性胶质瘤内的高表达,因此可用做恶性胶质瘤的辅助诊断、监测肿瘤复发等常用的生物标记物。

2.4 神经节苷脂

神经节苷脂 (Gangliosides, CGs) 是一种小分子量的糖脂类复合物,能穿过血脑屏障进入大脑,镶嵌在受损的神经细胞膜上,修复受损的神经。CGs有害的变异与肿瘤的进展及侵袭有关,被认为是肿瘤的生物标记和治疗的靶标。Vukelić等^[21]使用蛋白组学分析技术,用薄层分析系统分析CGs在神经胶质肉瘤与正常脑组织中的组成特性。结合质谱分析能够同时对73个不同CGs种类的结构进行分析。根据质谱分析的方法对神经胶质瘤的几乎全部的CGs组成特性检测,能够提供一个与鞘糖脂相关的在脑肿瘤生物学、特定诊断、预测和新的治疗理念的基本结构信息。这是一个高灵敏度和高精度的检测手段,需要更多的研究来验证。

2.5 类肝素酶

类肝素酶 (Heparanase, HPSE) 是近年来发现的体内唯一能够降解主动脉内膜的重要组成成分(硫酸乙酰肝素蛋白多糖)的一种内切糖苷酶,破坏基底膜和细胞外基质的稳定结构,促进肿瘤的浸润和转移,除此以外,HPSE还参与肿瘤血管的生成。Ueno等^[22]通过检测发现类肝素酶mRNA在GBM病人体内不能检测到,而在转移性脑肿瘤患者的组织中却有表达,尤其是侵入到血管的肿瘤细胞表现为强的类肝素酶免疫活性;体外类肝素酶表达在两种高侵袭性的胶质瘤细胞株(U87MG和U251MG)中,而在皮下或大脑内的实验性胶质瘤中检测不到。这些结果提示类肝素酶在GBM体内表达下调,是GBM很少转移到中枢神经系统外的远隔器官的原因。Sinnappah-Kang等^[23]通过对成神经管细胞瘤(MB)样本中HPSE-1基因与蛋白表达情况检测,发现76%的3岁以上儿童的MB组织中有显著的HPSE-1表达。由此可见,类肝素酶对GBM与脑内转移性肿瘤的鉴别可起到一

定的辅助作用,同时对 MB 的诊断有帮助。

2.6 端粒酶

端粒酶(Telomerase)是一种特殊的逆转录合成酶,广泛存在于多种生物细胞内,能以自身为模板逆转录来补充染色体端粒末端,它使细胞在增殖过程中保持端粒长度不变而具有无限分裂潜力,维护细胞“永生性”。Viator 等^[24]通过实验发现 12 种恶性胶质瘤细胞株中均有端粒酶的阳性表达,端粒酶的活性在细胞分裂周期中不受 bcl-2 或 p53 调节,与 bc-2 和 p53 家族蛋白表达不相关。Shervington 等^[25]研究端粒酶及其亚单位(TEPI、Tankyrase、Dyskerin、hTERT)表达情况发现除对照组的脑组织外,TEPI 在所有的胶质瘤细胞株中及 70% 的恶性胶质瘤组织中均有表达;除在对照组织中表达外,Tankyrase 在 85% 的恶性胶质瘤中表达,但在复发性室管膜瘤组织和对照细胞株中表达下调;除 U87-MG 和 NHA 以及复发的室管膜瘤组织外,Dyskerin 在所有的细胞株中均有表达;hTERT 在所有胶质瘤细胞株和组织中均有表达,但在对照细胞和组织中不表达;IPDDC-A2 细胞以及 57% 的恶性胶质瘤组织中缺乏端粒酶活性。这些结果提示,hTERT 表达但没有端粒酶活性可能作为一种简单和可靠的生物学诊断工具。

3 蛋白质组分析图谱

蛋白质组是指某一个细胞或者某一个组织当中所有表达出来的蛋白质的一个集合,虽然同一个个体不同的细胞它的基因组是一样的,但不同的细胞它的蛋白质组是不一样的。通常临床对神经胶质瘤的诊断主观的归于肿瘤的异质性、浸润性并依赖于神经病理学家。目前研究人员采用蛋白质组分析来更精确预测脑肿瘤病人的预后,而避免了这种主观的方法。

Schwartz 等^[26]将辅助基质激光解吸电离质谱分析法应用到各种等级的神经胶质瘤组织,来检测神经胶质瘤特异性蛋白,即直接分析组织样品中的蛋白质谱。通过应用统计学结合肿瘤组织切片鉴定的蛋白质图谱,发现这种新的监测神经胶质瘤的分子学方法能提供临床关于恶性肿瘤的相关信息,适合大批量的对胶质瘤预后的临床筛查。另有研究表明疾病时蛋白标记的出现,将直接影响相关疾病的细胞蛋白补体的比例,这将提供一个独特的数据集为更有效的诊断、预测和治疗效果监测提供帮助^[27]。

除以上出现在各型神经胶质瘤中的生物标记外,

还出现了一些跨学科的诊断神经胶质瘤的生物标记,比如磁共振成像(MRI)术结合生物标记在小儿科脑瘤诊断中的联合运用^[28],提供了一个非侵袭性的预测小儿脑瘤临床等级的体内生物学标记,提高了小儿脑瘤临床等级诊断的准确性,为寻找预测小儿脑瘤等级的生物标记提供了又一思路。

4 结语与展望

通过以上对神经胶质瘤患者的血液、脑脊液及组织等标本中特征性生物标记物的检测,可以看出依靠免疫组化或原位杂交等方法从组织中检测的生物标记相对比较成熟,数量也多,但检测所用的组织标本需要通过有损伤的手术获取。虽然从血液或脑脊液中检测的生物标记数量还少,相对不太成熟,而且其检测的灵敏度取决于胶质瘤细胞分泌或坏死释放的生物标记量的多少。但相对于组织取材,血液和脑脊液标本的获取更方便、损伤更小、更容易被患者接受,同时也就更便于对胶质瘤的早期诊断、疗效的跟踪观察及预后的判断,这也是未来临床检验发展的方向。

然而,目前对神经胶质瘤这些生物标记的研究还存在特异性不强、灵敏度不高、研究不系统等不足。况且以上所列举的血液、脑脊液以及组织中所出现的生物标记也不是绝对的,随着分子生物学的发展、检测方法灵敏度的提高,以前曾只能在组织中检测到的生物标记也可能在血液或脑脊液中被检测到。目前的研究证实,癌症是多基因、多因素综合作用的结果,一种生物标记可存在于不同类型的癌症中,同时一种癌症可表达多种不同的生物标记。因此,筛选胶质瘤相对特异的生物标记,特别是筛选对神经胶质瘤进行风险预测、早期诊断、疗效观察和预后判断方面特异生物标记,同时采用多种生物标记联合检测神经胶质瘤患者的血液、脑脊液中的特异性生物标记是未来医学研究者的方向。

参考文献:

- [1] Lassere M N, Johnson K R, Boers M, et al. Definitions and validation criteria for biomarkers and surrogate endpoints: development and testing of a quantitative hierarchical levels of evidence schema[J]. J Rheumatol, 2007, 34(3): 607-615.
- [2] Mamelak A N, Jacoby D B. Targeted delivery of antitumoral

- therapy to glioma and other malignancies with synthetic chlorotoxin (TM-601) [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2007, 4(2):175-186.
- [3] Tang W, Gunn T M, McLaughlin D F, et al. Secreted and membrane attractin result from alternative splicing of the human ATRN gene [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(11):6025-6030.
- [4] Khwaja F W, Duke-Cohan J S, Brat D J, et al. Attractin is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with malignant astrocytoma and mediates glioma cell migration [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(21):6331-6336.
- [5] Wong I H, Lo Y M, Johnson P J. Epigenetic tumor markers in plasma and serum: biology and applications to molecular diagnosis and disease monitoring [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 945:36-50.
- [6] Weaver K D, Grossman S A, Herman J G. Methylated tumor-specific DNA as a plasma biomarker in patients with glioma [J]. *Cancer Invest*, 2006, 24(1):35-40.
- [7] Xu Q Z, Duan H L, Lu D H. Immunohistochemical quantitative study of glial fibrillary acid protein and vimentin of astrocytomas [J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 1994, 23(2):66-68.
- [8] Brommeland T, Rosengren L, Fridlund S, et al. Serum levels of glial fibrillary acidic protein correlate to tumour volume of high-grade gliomas [J]. *Acta Neurol Scand*, 2007, 116(6):380-384.
- [9] Lönn S, Inskip P D, Pollak M N, et al. Glioma risk in relation to serum levels of insulin-like growth factors [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(4):844-846.
- [10] 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.
- [11] Johansen J S, Jensen B V, Roslind A, et al. Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients? [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(2):194-202.
- [12] Hormigo A, Gu B, Karimi S, et al. YKL-40 and matrix metalloproteinase-9 as potential serum biomarkers for patients with high-grade gliomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(19):5698-5704.
- [13] Davies M P, Gibbs F E, Halliwell N, et al. Mutation in the PTEN/MMAC1 gene in archival low grade and high grade gliomas [J]. *Br J Cancer*, 1999, 79(9/10):1542-1548.
- [14] Zhou X P, Li Y J, Hoang-Xuan K, et al. Mutational analysis of the PTEN gene in gliomas: molecular and pathological correlations [J]. *Int J Cancer*, 1999, 84(2):150-154.
- [15] Chakravarti A, Noll E, Black P M, et al. Quantitatively determined survivin expression levels are of prognostic value in human gliomas [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(4):1063-1068.
- [16] Uematsu M, Ohsawa I, Aokage T, et al. Prognostic significance of the immunohistochemical index of survivin in glioma: a comparative study with the MIB-1 index [J]. *J Neurooncol*, 2005, 72(3):231-238.
- [17] Jiao B H, Yao Z C, Ceng S M, et al. Expression of survivin, a novel apoptosis inhibitor and cell cycle regulatory protein, in human gliomas [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2004, 117(4):612-614.
- [18] Pan Y, Hu W H, Xie D, et al. Nuclear expression of Survivin in glioma and its correlation to prognosis [J]. *Ai Zheng*, 2006, 25(5):635-639.
- [19] Maity A, Pore N, Lee J, et al. Epidermal growth factor receptor transcriptionally up-regulates vascular endothelial growth factor expression in human glioblastoma cells via a pathway involving phosphatidylinositol 3'-kinase and distinct from that induced by hypoxia [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(20):5879-5886.
- [20] Plate K H, Breier G, Weich H A, et al. Vascular endothelial growth factor and glioma angiogenesis: coordinate induction of VEGF receptors, distribution of VEGF protein and possible in vivo regulatory mechanisms [J]. *Int J Cancer*, 1994, 59(4):520-529.
- [21] Vukelić Z, Kalanj-Bognar S, Froesch M, et al. Human gliosarcoma-associated ganglioside composition is complex and distinctive as evidenced by high-performance mass spectrometric determination and structural characterization [J]. *Glycobiology*, 2007, 17(5):504-515.
- [22] Ueno Y, Yamamoto M, Vlodavsky I, et al. Decreased expression of heparanase in glioblastoma multiforme [J]. *J Neurosurg*, 2005, 102(3):513-521.
- [23] Sinnappah-Kang N D, Kaiser A J, Blust B E, et al. Heparanase, TrkC and p75NTR: their functional involvement in human medulloblastoma cell invasion [J]. *Int J Oncol*, 2005, 27(3):617-626.
- [24] Vietor M, Winter S, Groscurth P, et al. On the significance of telomerase activity in human malignant glioma cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 407(1/2):27-37.
- [25] Shervington A, Patel R, Lu C, et al. Telomerase subunits expression variation between biopsy samples and cell lines derived from malignant glioma [J]. *Brain Res*, 2007, 1134(1):45-52.
- [26] Schwartz S A, Weil R J, Thompson R C, et al. Proteomic-based prognosis of brain tumor patients using direct-tissue

matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(17):7674-7681.

- [27] Caprioli R M. Deciphering protein molecular signatures in cancer tissues to aid in diagnosis, prognosis, and therapy [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23):10642-10645.
- [28] Astrakas L G, Zurakowski D, Tzika A A, et al. Noninvasive

magnetic resonance spectroscopic imaging biomarkers to predict the clinical grade of pediatric brain tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(24):8220-8228.

(收稿日期: 2009-04-15)

文章编号:1673-2995(2009)06-0357-03

· 综述 ·

降血脂中药有效成分及提取方法研究进展

Study progress on effective elements and extraction technology of Chinese medicine for antiatherosclerosis

赵曼曼, 崔芬芳, 雷钧涛, 徐明* (吉林医药学院, 吉林 吉林 132013)

摘要: 本文综述了几种常见具有降血脂功效的中药有效成分及其提取工艺, 为中药在降血脂方面的应用及处方研究提供科学依据。

关键词: 降血脂; 中药; 有效成分; 提取工艺

中图分类号: TQ460.7*2 **文献标识码:** A

高脂血症(Hyperlipaemia, HLP)是中老年人的常见病、多发病, 易导致冠心病、动脉硬化、心脑血管等疾病^[1]。随着近年来人们饮食中脂肪摄入的增多及运动量的减少, 高脂血症的发病率在不断增加。调查显示, 我国每年有250万~300万人死于心血管病, 这类疾病已成为危害我国居民健康的主要原因。而血脂异常则是冠心病、心梗和缺血性脑卒中等心脑血管病的重要危险因素之一。据统计, 我国血脂异常患者已高达1.6亿, 35岁以上的人群中有2500万人同时患有高血压和高脂血症。虽然血脂异常无明显症状, 一旦诱发其他疾病却可能造成伤残或死亡。因此, 进行中医药防治高脂血症的实验性研究, 开发安全高效降脂药物成为当前的迫切需要。

近年来, 中医药的临床及实验性研究为治疗高脂血症积累了丰富的经验, 取得了很大的进展, 已经发现中药材中降脂有效成分主要有皂苷、黄酮、生物碱、萜醌、多糖类及脂肪油类等^[1]。以下具体介绍5种降血脂中药的有效成分及其提取工艺。

1 荷叶

荷叶为睡莲科植物莲(*Nelumbonucifera Gaertn*)的叶, 又名莲叶、藕叶, 在我国南北方均有种植, 民间广泛用于食物及药物中。其应用价值较大且来源广泛, 越来越受到人们的重视。近年来人们加大对其活性化学成分的研究, 进一步明确荷叶具有良好的调血脂功效, 一般认为其有效成分为黄酮、生物碱^[2-5]。黄阿根^[6]等人的实验研究显示荷叶生物碱对调节血脂中甘油三酯(TG)的指标有显著作用, 而对应于相同剂量的荷叶黄酮不如生物碱作用显著。

荷叶生物碱类化合物的提取, 因荷叶生物碱性较弱, 不能直接溶解于水, 但能与酸作用生成盐溶于水, 故荷叶碱可用偏酸性的水溶液提取。陈海光^[7]等正交试验显示荷叶生物碱水提的最佳工艺条件为: 加水量为药材的30倍, 90℃提取1.5h, 提取液pH值为2~3。

2 问荆

问荆(*Equisetum arvense*)别名接续草、公母草、

基金项目: 吉林市科技局农业发展项目(NO: 吉市科农 200717-2)。

通讯作者: 徐明(1972-), 男(汉族), 硕士。

作者简介: 赵曼曼(1986-), 女(汉族), 在读本科。

作者: 郭素红, 卢洁, 于常海, GUO Su-hong, LU Jie, YU Chang-hai
作者单位: 郭素红, GUO Su-hong(吉林医药学院, 吉林, 吉林, 132013), 卢洁, 于常海, LU Jie, YU Chang-hai(北京大学神经科学研究所, 北京, 100083)
刊名: 吉林医药学院学报
英文刊名: JOURNAL OF JILIN MEDICAL COLLEGE
年, 卷(期): 2009, 30(6)
引用次数: 0次

参考文献(28条)

1. [Lassere M N, Johnson K R, Boers M Definitions and validation criteria for biomarkers and surrogate endpoints: development and testing of a quantitative hierarchical levels of evidence schema](#) 2007(3)
2. [Mamelak A N, Jacoby D B Targeted delivery of antitumoral therapy to glioma and other malignancies with synthetic chlorotoxin \(TM-601\)](#) 2007(2)
3. [Tang W, Gunn T M, McLaughlin D F Secreted and membrane attractin result from alternative splicing of the human ATRN gene](#) 2000(11)
4. [Khawaja F W, Duke-Cohan J S, Brat D J Attractin is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with malignant astrocytoma and mediates glioma cell migration](#) 2006(21)
5. [Wong I H, Lo Y M, Johnson P J Epigenetic tumor markers in plasma and serum: biology and applications to molecular diagnosis and disease monitoring](#) 2001
6. [Weaver K D, Grossman S A, Herman J G Methylated tumor-specific DNA as a plasma biomarker in patients with glioma](#) 2006(1)
7. [Xu Q Z, Duan H L, Lu D H Immunohistochemical quantitative study of glial fibrillary acid protein and vimentin of astrocytomas](#) 1994(2)
8. [Brommeland T, Rosengren L, Fridlund S Serum levels of glial fibrillary acidic protein correlate to tumour volume of high-grade gliomas](#) 2007(6)
9. [L\(o\)nn S, Inskip P D, Pollak M N Glioma risk in relation to serum levels of insulin-like growth factors](#) 2007(4)
10. [Sallinen S L, Sallinen P K, Haapasalo H K Identification of differentially expressed genes in human gliomas by DNA microarray and tissue chip techniques](#) 2000(23)
11. [Johansen J S, Jensen B V, Roslind A Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients?](#) 2006(2)
12. [Hormigo A, Gu B, Karimi S YKL-40 and matrix metalloproteinase-9 as potential serum biomarkers for patients with high-grade gliomas](#) 2006(19)
13. [Davies M P, Gibbs F E, Halliwell N Mutation in the PTEN/MMAC1 gene in archival low grade and high grade gliomas](#) 1999(9/10)
14. [Zhou X P, Li Y J, Hoang-Xuan K Mutational analysis of the PTEN gene in gliomas: molecular and pathological correlations](#) 1999(2)
15. [Chakravarti A, Noll E, Black P M Quantitatively determined survivin expression levels are of prognostic value in human gliomas](#) 2002(4)

16. [Uematsu M, Ohsawa I, Aokage T Prognostic significance of the immunohistochemical index of survivin in glioma: a comparative study with the MIB-1 index 2005\(3\)](#)
17. [Jiao B H, Yao Z G, Geng S M Expression of survivin, a novel apoptosis inhibitor and cell cycle regulatory protein, in human gliomas 2004\(4\)](#)
18. [Pan Y, Hu W H, Xie D Nuclear expression of Survivin in glioma and its correlation to prognosis 2006\(5\)](#)
19. [Maity A, Pore N, Lee J Epidermal growth factor receptor transcriptionally up-regulates vascular endothelial growth factor expression in human glioblastoma cells via a pathway involving phosphatidylinositol 3'-kinase and distinct from that induced by hypoxia 2000\(20\)](#)
20. [Plate K H, Breier G, Weich H A Vascular endothelial growth factor and glioma angiogenesis: coordinate induction of VEGF receptors, distribution of VEGF protein and possible in vivo regulatory mechanisms 1994\(4\)](#)
21. [Vukelić Z, Kalanj-Bognar S, Froesch M Human gliosarcoma-associated ganglioside composition is complex and distinctive as evidenced by high-performance mass spectrometric determination and structural characterization 2007\(5\)](#)
22. [Ueno Y, Yamamoto M, Vlodavsky I Decreased expression of heparanase in glioblastoma multiforme 2005\(3\)](#)
23. [Sinnappah-Kang N D, Kaiser A J, Blust B E Heparanase, TrkC and p75NTR: their functional involvement in human medulloblastoma cell invasion 2005\(3\)](#)
24. [Vietor M, Winter S, Groscurth P On the significance of telomerase activity in human malignant glioma cells 2000\(1/2\)](#)
25. [Shervington A, Patel R, Lu C Telomerase subunits expression variation between biopsy samples and cell lines derived from malignant glioma 2007\(1\)](#)
26. [Schwartz S A, Weil R J, Thompson R C Proteomic-based prognosis of brain tumor patients using direct-tissue matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry 2005\(17\)](#)
27. [Caprioli R M Deciphering protein molecular signatures in cancer tissues to aid in diagnosis, prognosis, and therapy 2005\(23\)](#)
28. [Astrakas L G, Zurakowski D, Tzika A A Noninvasive magnetic resonance spectroscopic imaging biomarkers to predict the clinical grade of pediatric brain tumors 2004\(24\)](#)

相似文献(0条)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_dsjydxjljyxyxb200906021.aspx

下载时间: 2010年6月3日