

- Heart Study[J]. Am Heart J, 2009, 157(4): 746-753.
- [9] Faggiano P, Valle R, Aspromonte N, et al. How often we need to measure brain natriuretic peptide (BNP) blood levels in patients admitted to the hospital for acute severe heart failure? Role of serial measurements to improve short-term prognostic stratification[J]. Int J Cardiol, 2010, 140(1): 88-94.
- [10] Palazzuoli A, Deckers J, Calabrò A, et al. Brain natriuretic peptide and other risk markers for outcome assessment in patients with nonST-elevation coronary syndromes and preserved systolic function[J]. Am J Card, 2006, 98(10): 1322-1328.
- [11] Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(2): 202-209.
- [12] Steinhart B, Thorpe KE, Bayoumi AM, et al. Improving the diagnosis of acute heart failure using a validated prediction model[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(16): 1515-1521.
- [13] Kirk V, Bay M, Parner J, et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF) [J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(3): 335-341.
- [14] Bettencourt P, Azevedo A, Fonseca L, et al. Prognosis of decompensated heart failure patients with preserved systolic function is predicted by NT-proBNP variations during hospitalization[J]. Int J Cardiol, 2007, 117(1): 75-79.
- [15] Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(4): 742-748.
- [16] Mak GS, DeMaria A, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: comparison with tissue Doppler imaging recordings[J]. Am Heart J, 2004, 148(5): 895-902.
- [17] Conen D, Zeller A, Pfisterer M, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in predicting the presence or absence of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension[J]. Am J Cardiol, 2006, 97(2): 249-252.
- [18] Conen D, Pfisterer M, Martina B. Substantial intraindividual variability of BNP concentrations in patients with hypertension[J]. J Hum Hypertens, 2006, 20(6): 387-391.
- [19] Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(3): 416-422.
- [20] Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction; correlation with echocardiographic and invasive measurements[J]. Eur Heart J, 2005, 26(21): 2277-2284.
- [21] Pasha SM, Klok FA, van der Bijl N, et al. NT-pro-BNP levels in patients with acute pulmonary embolism are correlated to right but not left ventricular volume and function[J]. Thromb Haemost, 2012, 108(2): 367-372.
- [22] Bhaskar E. BNP-guided heart failure therapy in older patients[J]. JAMA, 2009, 301(20): 2091-2093.
- [23] Vogelsang TW, Jensen RJ, Monrad AL, et al. Independent effects of both right and left ventricular function on plasma brain natriuretic peptide[J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9(9): 892-896.
- [24] Christ M, Laule-Kilian K, Hochholzer W, et al. Gender-specific risk stratification with B-type natriuretic peptide levels in patients with acute dyspnea; insights from the B-type natriuretic peptide for acute shortness of breath evaluation study[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(9): 1808-1812.
- [25] Daniels LB, Bhalla V, Clopton P, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) levels and ethnic disparities in perceived severity of heart failure: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study of BNP levels and emergency department decision making in patients presenting with shortness of breath[J]. J Cardiac Fail, 2006, 12(4): 281-228.
- [26] Pimenta JM, Almeida R, Araújo JP, et al. Amino terminal B-type natriuretic peptide, renal function, and prognosis in acute heart failure; a hospital cohort study[J]. J Card Fail, 2007, 13(4): 275-280.
- [27] Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study[J]. Am Heart J, 2006, 151(5): 999-1005.
- [28] Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(5): 838-844.

(收稿日期: 2014-01-08)

## • 综 述 •

## *nm23-H1* 基因在肝癌预后监测中的研究进展

杨 力<sup>1</sup>, 侯建章<sup>2</sup>综述, 侯振江<sup>2△</sup>审校

(1. 沧州市运河区南陈屯乡卫生院, 河北沧州 061001; 2. 沧州医学高等专科学校, 河北沧州 061001)

**关键词:** *nm23-H1* 基因; 肝细胞癌; 预后监测**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 11. 037**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2014)11-1460-04

肝细胞癌(HCC)是消化系统常见的恶性肿瘤,在我国人群中的发病率和病死率很高,*nm23-H1*作为一种抑癌基因,其

表达水平与肿瘤转移呈显著负相关。目前国内外主要通过免疫组织化学方法进行 *nm23-H1* 基因检测。有研究表明,在胃

癌、肝癌、胆囊癌和结直肠癌等肿瘤中 *nm23* 基因的高表达能有效抑制肿瘤转移<sup>[1]</sup>。本文就 *nm23-H1* 基因及其在肝癌预后判断中的研究进展概述如下。

### 1 *nm23-H1* 基因的生物学性状

*nm23* 基因是 1988 年由 Steeg 首先从小鼠黑色素瘤 K-1735 细胞株中分离并能抑制肺癌转移的基因,是第一个发现的抑制肿瘤转移基因。人类 *nm23* 基因定位于人第 17 号染色体的着丝点附近,其编码蛋白主要定位于细胞质,细胞核和细胞膜仅有少量表达。现已发现 *nm23* 家族有 9 个成员,根据发生系统和线性系列可分为 2 组<sup>[2]</sup>,第一组包括 *nm23-H 1~4* 基因,其 DNA 序列有高度的同源性,编码蛋白产物具有核苷二磷酸激酶(NDPK)活性;第二组由 *nm23-H 5~9* 基因组成,序列保守性不如第一组严格,有的还具有 NDPK 以外的独立功能结构域。目前研究最广泛的是与肿瘤转移相关的 *nm23-H1* 及调控 *c-myc* 和 PDGF 基因转录的 *nm23-H2*,其编码蛋白与 NDPK 的 A、B 亚基相对应,二者的同源性为 88%。*nm23-H3* 与细胞分化相关联,*nm23-H 4~9* 分别与线粒体间能量传递、精子早期发生、抑制细胞生长、诱导多核细胞产生、微管 NDPK 系统调节、精子发生发育及微管的连接活动有关。

*nm23-H1* 是一种带有活力的抑癌基因,直接参与调控细胞的生长、分裂、转录、翻译、分化抑制、信号传导及微管组装等,通过影响微管聚合及 G 蛋白介导的信号传导通路等调节细胞代谢,在肿瘤细胞增殖、分化、凋亡和侵袭转移中起重要作用<sup>[3]</sup>。*nm23-H1* 可能通过以下途径发挥肿瘤转移抑制作用:(1)抑制酶活性。*nm23-H1* 作为一种组氨酸蛋白激酶,作用于底物 ATP-枸橼酸裂合酶、醛缩酶 C 等,使细胞分裂素活化蛋白激酶失活,抑制肿瘤的生长。(2)与蛋白质结合。*nm23-H1* 能与多种蛋白结合,降低其抑制转移活性,如 *nm23-H1* 与 Dbl-1 结合,抑制 Rho-GTPase 家族成员 Cdc42 或其他 Rho 家族成员的活性,最终调节肿瘤细胞的转移<sup>[4]</sup>。(3)下调 G 蛋白偶联受体 2(EDG2)。在 *nm23-H1* 表达细胞系中,只有 EDG2 能克服 *nm23-H1* 的转移抑制活性,其再表达能全部恢复转移能力,*nm23* 通过下调 EDG2 的水平抑制肿瘤转移<sup>[5]</sup>。还有研究显示,*nm23-H1* 基因在肿瘤转移过程中发挥负性调节作用,其缺失或表达降低与许多肿瘤的发生和转移关系密切<sup>[6]</sup>,可能是肿瘤转移调控过程中的上游基因,其表达与多种肿瘤的转移潜能、淋巴结浸润及预后不良有关<sup>[7]</sup>。

### 2 *nm23-H1* 基因在肝癌中的表达及其与预后的关系

*nm23-H1* 低表达与许多肿瘤的转移潜能密切相关。Nakayama 等<sup>[8]</sup>首次报道了 HCC 原发灶 *nm23-H1* 表达明显低于癌旁组织,转移灶比原发灶更低,并与肿瘤大小、数目、组织学分类、相关肝脏良性病变、肝炎病毒标志及肝癌血清标志物无明显关系。郑晓勇等<sup>[9]</sup>报道,伴肝内转移组原位癌组织中 *nm23-H1* mRNA 水平明显低于不伴肝内转移组,其水平与 PCNA 指数呈负相关,说明 *nm23-H1* mRNA 水平与癌细胞增生和 HCC 转移呈负相关,与 HCC 肝内转移相关,而与肿瘤大小、组织病理学分类以及包膜浸润等无关,可作为判断预后的指标。王志刚等<sup>[10]</sup>报道,HCC 组织中 *nm23-H1* 的表达明显低于癌旁组织,高危转移组的表达明显低于低危转移组,HCC 高危转移 *nm23-H1* 表达阴性组的发生率显著高于 *nm23-H1* 表达阳性组,其表达与转移呈负相关,与肿瘤大小无关。提示 *nm23-H1* 参与 HCC 转移过程的调控,低水平表达可能是 HCC 转移的重要原因之一。

Liu 等<sup>[11]</sup>发现,*nm23-H1* 表达降低可作为肝癌术后转移

与复发的指标,低表达者手术切除后的复发率较高表达者显著增高。故提高肿瘤局部 *nm23-H1* 的表达,可减缓肿瘤的转移,延缓进展,改善预后。陈晚平等<sup>[12]</sup>报道,HCC 癌旁组织 *nm23-H1* 的表达明显高于肿瘤组织,并随 HCC 分化程度的降低和侵袭转移的发生,其阳性表达率显著降低,与性别、年龄、肿瘤大小无关,而与肿瘤的 Edmondson 分级、侵袭转移能力密切相关。陆建明等<sup>[13]</sup>报道,HCC 无肝内外转移及伴肝外转移组 *nm23-H1* 的表达程度明显低于对照组,伴门静脉转移组的表达程度明显低于无肝内外转移及伴肝外转移组,*nm23-H1* 的表达程度越低,发生门静脉转移的可能性越大。崔石昌等<sup>[14]</sup>发现,HCC *nm23-H1* 的阳性率明显低于癌旁组织,并与病理分级、临床分期、肝内转移密切相关,说明 *nm23-H1* 下调伴随疾病的进展及肿瘤恶性增殖能力的增强,表现为病理分级恶化、浸润性生长、转移等,但与性别、年龄、癌灶大小、肝包膜有无、AFP 水平无明显相关性。检测 *nm23-H1* 的表达能较精确地反映 HCC 的恶性程度和生物学行为,可以作为判断 HCC 预后的有用指标。

有研究报道,肝内转移 HCC 患者 *nm23-H1* 的阳性表达率为 26.7%,而阴性者为 70%,*nm23* 表达阳性组 3 年生存率达 62.5%,阴性组无 2 年以上生存者。提示 *nm23* 与 HCC 的肝内转移呈负相关,低表达者生存期短。张松平等<sup>[15]</sup>发现,HCC *nm23-H1* 的阳性率与癌旁伴肝硬化及 HCC 的侵袭生长、门静脉癌栓转移呈负相关,在肝癌术后无瘤生存期在 5~10 年以上病例中 *nm23* 的阳性率达 80%,而术后 12~32 个月复发者的阳性率仅 26.1%。卢海英等<sup>[16]</sup>报道,HCC 组织中 *nm23H1* 的阳性率与肿瘤 Edmondson 分级、淋巴结或远处转移及 TNM 分期密切相关,肿瘤分级 I+II 组的阳性率明显高于 III+IV 组,无淋巴或远处转移组的阳性率明显高于有淋巴或远处转移组。I、II 期中的阳性率显著高于 III 期,与 HCC 有无肝内转移或门静脉癌栓无关。HCC 侵袭转移低危组 *nm23-H1* 的阳性率显著高于高危组,其表达随分化程度降低、淋巴结或远处转移、TNM 分期和侵袭转移潜能的升高显著降低,但各临床病理参数与 *nm23-H1* 的表达强度无差异。提示 *nm23-H1* 低表达在 HCC 的恶性程度、侵袭转移、复发和进展中起重要作用,使抑癌作用减弱或消失,促进肝癌的发生及侵袭性。检测 *nm23-H1* 表达有助于对 HCC 转移的早期诊断、确定合理的治疗方案、提高疗效。

研究发现,*nm23-H1* 表达与肝内转移和 TNM 分期呈明显负相关,与 *nm23-H1* mRNA 水平一致,其过表达与小而独立的 HCC 手术切除后的低复发有关,而与门静脉癌栓无明显关系。熊仁海等<sup>[17]</sup>报道,HCC *nm23-H1* 的阳性率显著低于癌旁组织,有转移及癌栓组的表达率明显低于癌旁组织和无转移及癌栓组,与 HCC 的转移及癌栓存在密切相关。认为 *nm23-H1* 参与 HCC 的发生及侵袭转移过程,其高表达可抑制 HCC 的发生、发展及侵袭转移,是术后长期生存的重要因素。张建民等<sup>[18]</sup>报道,*nm23-H1* 低表达与 HCC 被膜和门静脉浸润显著相关,并提示预后不良。因此,*nm23-H1* 表达可作为 HCC 发生、发展及判断预后的重要指标。

### 3 *nm23-H1* 及其他基因表达与肝癌预后的关系

熊仁海等<sup>[17]</sup>报道,*Survivin*、*nm23-H1* 在 HCC 中的阳性表达率分别明显高于和低于癌旁组织,*Survivin* 的表达与 HCC 的分化程度、转移、癌栓有关,*nm23-H1* 的表达与 HCC 的转移、癌栓有关,二者在 HCC 中的表达无明显相关性,与性别、年龄、肿块大小及分化程度无关。提示 *Survivin* 和 *nm23-*

H1 的表达与 HCC 的发生、发展、侵袭、转移密切相关,在 HCC 的进展中起重要作用。因此, *Suovivin* 和 *nm23-H1* 可作为反映 HCC 发生、发展及预后判断的重要指标。龚道军等<sup>[19]</sup>报道,侵袭转移高危组 HCC 患者 *MMP-9*、*CD44V6*、*nm23-H1* 表达的阳性率分别为 71.4%、68.6% 和 25.7%,而低危组表达的阳性率分别为 40.0%、36.0% 和 60.0%,*MMP-9*、*CD44V6* 的表达与 HCC 侵袭转移呈正相关,*nm23-H1* 的表达与 HCC 的侵袭转移呈负相关,*MMP-9*、*CD44V6* 与 *nm23-H1* 的表达呈负相关。因此,检测 *MMP-9*、*CD44V6* 及 *nm23-H1* 的表达水平可作为判断 HCC 预后及转移潜能的指标。

何萍等<sup>[20]</sup>发现, *Ki-67*、*nm23-H1*、*c-Met* 及 *MT1-MMP* 表达水平与 HCC 预后均有显著相关性。*nm23-H1* 的表达与肿瘤远处转移呈负相关,与癌旁浸润无相关性,*c-Me*、*tMT1-MMP* 的表达与癌旁浸润及远处转移呈正相关,*Ki-67* 的表达与癌旁浸润及远处转移无相关性。HCC 组织中 *nm23-H1* 的表达与 *c-Me*、*tMT1-MMP* 的表达呈负相关,而 *c-Met* 的表达与 *MT1-MMP* 的表达呈正相关性。HCC 组织 *nm23-H1* 低表达者 *c-Met* 及 *MT1-MMP* 均高表达,*c-Met* 高表达者 *MT1-MMP* 的表达亦高。回归分析表明,肿瘤大小、远处转移及 *nm23-H1*、*c-Met* 及 *MT1-MMP* 表达水平可作为判断 HCC 预后的独立指标。*nm23-H1* 基因的失活或突变,伴随 *c-Met* 以及 *MT1-MMP* 的异常表达可能是导致 HCC 浸润、转移的关键因素。*nm23-H1*、*c-Met* 及 *MT1-MMP* 对 HCC 具有协同作用,*nm23-H1* 表达降低可促使肿瘤细胞同质黏附力下降、异质黏附力增强;而 *c-Met* 和 *MT1-MMP* 的高表达可促进肿瘤细胞的运动及对基膜的侵袭能力,导致 HCC 发生转移,影响预后。在肿瘤细胞转移前,避免 *nm23-H1* 基因失活或增强其调控作用,并且对 *c-Met* 和 *MT1-MMP* 进行干扰,可能对 HCC 起积极的治疗作用,改善预后。

赵爱志等<sup>[21]</sup>认为, *nm23-H1* 表达降低常发生于肝癌的晚期,抑制其转移而不抑制其生长,与 VEGF 之间无显著相关性,提示 *nm23-H1* 抑制转移和 VEGF 促进转移可能通过各自独立的途径发挥作用。VEGF 高表达是肿瘤发生、发展的早期改变,是肿瘤进入血管后发生浸润、转移的限速步骤,而 *nm23-H1* 表达降低是肿瘤发展的后期变化,时间的差异可能部分解释二者的不相关性,但也不能排除肿瘤的转移与促进因素和抑制因素动态平衡的破坏有关。肿瘤晚期,VEGF 表达升高和 *nm23-H1* 表达降低可能共同促进肿瘤的转移。崔明新<sup>[22]</sup>报道,HCC 有转移组 VEGF 的阳性率明显高于无转移组,而 *nm23-H1* 的阳性率明显低于无转移组,HCC 的分化程度愈低,*nm23-H1* 表达愈低,VEGF 表达愈强。*nm23-H1* 和 VEGF 在 HCC 转移中呈负相关。崔石昌等<sup>[14]</sup>发现,HCC 组织中 PTEN 和 *nm23-H1* 阳性率均明显低于癌旁组织,PTEN 表达下调参与肝癌的形成及肿瘤的进展,与分化程度、浸润及病程有关,*nm23-H1* 的阳性率与病理分级、临床分期、肝内转移密切相关。*nm23-H1* 和 PTEN 在 HCC 组织中的表达呈正相关,表达均减低,与肝癌的发生发展有关,在一定程度上反映了 HCC 的侵袭转移能力。联合检测 *nm23-H1*、PTEN 可判断 HCC 的恶性程度及侵袭转移能力。

王志刚等<sup>[10]</sup>报道,转化生长因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) 与 *nm23-H1* 在 HCC 中的表达无相关性,但均与 HCC 的转移相关,转移高危组 TGF- $\beta$ 1 表达明显高于转移低危组,*nm23-H1* 表达阴性 HCC 高危组转移的发生率显著高于 *nm23-H1* 表达阳性组,转移高危组 *nm23-H1* 的表达明显低于转移低危组,其表

达水平与转移呈负相关。提示 TGF- $\beta$ 1 与 HCC 转移的危险度明显相关,*nm23-H1* 参与调控 HCC 的转移过程,*nm23-H1* 低表达可能是 HCC 转移的重要原因之一。陈晚平等<sup>[12]</sup>报道,HCC 组织中上皮性钙黏蛋白和 *nm23-H1* 的表达强度均低于癌旁组织,并与肿瘤的分化程度、侵袭转移密切相关,在癌旁、癌组织和侵袭转移组中的表达呈明显正相关,随肿瘤分化程度的降低和侵袭转移的发生显著降低,甚至缺失,在抑制 HCC 侵袭转移方面起重要的协同作用。联合检测可反映 HCC 的分化程度和侵袭转移能力,对判断 HCC 的预后有一定的指导意义。

#### 4 血清 *nm23-H1* 在肝癌中的表达及其与预后的关系

血清 *nm23-H1* 水平与肿瘤的关系研究较少。王光锋等<sup>[23]</sup>报道,血清 *nm23-H1* 水平与胃癌组织的表达呈正相关,随 TNM 分期的增加而降低,即血清 *nm23-H1* 水平降低预示淋巴结转移,与淋巴结转移呈负相关,与预后呈正相关。无淋巴结转移者血清 *nm23-H1* 水平与无淋巴结转移者有显著性差异。郭建海等<sup>[24]</sup>报道,HCC 患者血清 *nm23-H1* 的水平变化与王光锋等结果基本一致,即 HCC 患者血清 *nm23-H1* 水平显著降低,与清蛋白呈负相关,与年龄及血清 AFP、ALT、AST、GGT、胆红素无关。HCC 组织中 *nm23-H1* 表达降低与侵袭、转移相关,是预后不良的因素。COX 模型多因素分析显示,血清 *nm23-H1* 水平是影响生存的因素之一。但血清 *nm23-H1* 水平的高低与生存率并不相关,说明 *nm23-H1* 在组织和血清中的表达不完全一致。因此,测定血清 *nm23-H1* 水平用于 HCC 疗效观察及预后判断有待于进一步证实。

#### 5 小 结

研究表明,*nm23-H1* 的表达与 HCC 的分化程度、侵袭、转移和预后密切相关,证实 *nm23-H1* 具有明显的抑制 HCC 侵袭转移的生物学特性,表达下调可促进肝癌转移表型的改变,是抑制转移的主要分子机制。肿瘤的侵袭转移是多基因、多因子共同作用的结果,开展 *nm23-H1* 与多基因联合检测,尤其采用循证检验医学的方法,用于 HCC 转移、复发的监测和预后的判断势在必行。

#### 参考文献

- [1] Yang YQ, Wu L, Chen JX, et al. Relationship between *nm23-H1* genetic instability and clinical pathological characteristics in Chinese digestive system cancer patients[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(36): 5549-5556.
- [2] Sadek CM, Jiménez A, Damdimopoulos AE, et al. Characterization of human thioredoxin-like 2. A novel microtubule-binding thioredoxin expressed predominantly in the cilia of lung airway epithelium and spermatid manchette and axoneme[J]. J Biol Chem, 2003, 278(15): 13133-13142.
- [3] Ishikawa N, Shimada N, Takagi Y, et al. Molecular evolution of nucleoside diphosphate kinase genes: conserved core structures and multiple-layered regulatory regions[J]. J Bioenerg Biomembr, 2003, 35(1): 7-18.
- [4] Murakami M, Menses PI, Knight JS, et al. *Nm23-H1* modulates the cativity of the guanine exchange factor *Dbl-1*[J]. Int J Cancer, 2008, 123(3): 500-510.
- [5] Horak CE, Lee JH, Elkahoul AG, et al. *Nm23-H1* suppresses tumor cell motility by down-regulating the lysophosphatidic acid receptor EDG2[J]. Cancer Res, 2007, 67(15): 7238-7246.
- [6] Tomita M, Ayabe T, Matsuzaki Y, et al. Expression of *nm23-H1*

gene product in esophageal squamous cell carcinoma and its association with vessel invasion and survival[J]. BMC Cancer, 2001, 1(1):3.

[7] Bilitou A, Watson J, Gartner A, et al. The nm23 family in development[J]. Mol Cell Biochem, 2009, 329(1/2):17-33.

[8] Nakayama T, Ohtsuru A, Nakao K, et al. Expression in human hepatocellular carcinoma of nucleoside diphosphate kinase, a homologue of the nm23 gene product[J]. J Natl Cancer Inst, 1992, 84(17):1349-1354.

[9] 郑晓勇, 林芷英, 刘银坤, 等. 原位微环境与 nm23-H1、H-rasm RNA 量及肝癌肝内转移的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 1998, 20(1):13-15.

[10] 王志刚, 窦科峰, 李海民, 等. 肝细胞癌和癌旁肝组织中转化生长因子-β1 的表达与 nm23-H1 蛋白表达的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(4):78-81.

[11] Liu YB, Gao SL, Chen XP, et al. Expression and significance of heparanase and nm23-H1 in hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(9):1378-1381.

[12] 陈晚平, 易继林, 李兴睿, 等. 肝细胞性肝癌中 E-cadherin 和 nm23-h1 的表达与转移的关系[J]. 临床外科杂志, 2004, 12(11):673-675.

[13] 陆建明, 董磊, 杨勇骥, 等. 肝细胞癌旁组织 nm23-H1 蛋白表达与门静脉转移的关系[J]. 实用医药杂志, 2006, 23(4):393-395.

[14] 崔石昌, 张世杰, 宋晨朝, 等. 肝癌组织中 nm23-H1、PTEN 的表达及其临床病理的意义[J]. 北京医学, 2010, 32(12):958-960.

[15] 张松平, 倪灿荣, 戴益民, 等. nm23-H1 肿瘤转移抑制基因在肝细胞癌中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 1998, 25(5):

346-348.

[16] 卢海英, 李继承, 梁晓岳, 等. 肝细胞癌 nm23H1 基因遗传不稳定性与临床病理特征的相关性研究[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(9):1732-1736.

[17] 熊仁海, 孙权. 生存素和 nm23-H1 在肝细胞肝癌中的表达及临床意义[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(1):30-32.

[18] 张建民, 高宗伟, 王钦存, 等. Survivin 和 nm-23h1 在肝细胞癌中的表达相关性及其临床意义[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2009, 12(12):1850-1851.

[19] 龚道军, 谢志徽. 肝细胞癌组织中 MMP-9, CD44V6 与 nm23-H1 表达的相关性及意义[J]. 肝胆胰外科杂志, 2006, 18(6):352-354.

[20] 何萍, 张雁瑞, 徐雪冬, 等. 影响肝细胞癌生物学行为及预后的相关因子分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2006, 22(1):61-64.

[21] 赵爱志, 窦科峰, 李开宗, 等. 肝细胞肝癌中血管内皮生长因子及 nm23-H1 蛋白的表达[J]. 第四军医大学学报, 2000, 21(11):1336-1337.

[22] 崔明新. 肝细胞肝癌中 nm23-H-1 和 VEGF 的表达及其临床意义[D]. 南宁:广西医科大学, 2010.

[23] 王光锋, 孙伟, 尹相丛, 等. nm23-H1 在血清、胃癌组织中表达与胃癌临床 TNM 分期的关系[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(1):11-12.

[24] 郭建海, 杨仁杰. 血清 nm23-H1 水平对肝细胞肝癌 TACE 治疗预后的影响[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19(6):463-465.

(收稿日期:2014-01-22)

• 综 述 •

## 铁过载与糖尿病的关系研究进展

谢宗林<sup>1</sup>, 陶 康<sup>1</sup>, 赵先英<sup>2</sup>综述, 刘毅敏<sup>2△</sup>审校

(第三军医大学:1. 学员旅 12 队;2. 药理学化学教研室, 重庆 400038)

关键词:铁过载; 糖尿病; 机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.11.038

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)11-1463-03

铁是人体必需的微量元素,它广泛参与机体的生化反应,具有重要的生理功能。糖尿病是一组由于胰岛素分泌或作用缺陷引起的以血糖增高为特征的代谢病,受免疫、遗传和环境等多种因素共同作用。已证实,糖尿病的发病与铁代谢异常有关,铁过载可能是 2 型糖尿病(T2DM)的独立危险因素<sup>[1]</sup>。近年来,有关铁过载与 2 型糖尿病的关系研究,已成为糖尿病研究的热点之一。本文就铁过载与 T2DM 关系的研究进展综述如下。

### 1 铁代谢与铁过载概述

铁是人体中水平最高的必需微量元素,健康人体内铁总量约 4~5 g。人体中约 70%的“功能性铁”存在于血红蛋白、肌红蛋白、血红素酶类、辅助因子及运载铁中,另外约 30%的“贮存铁”,主要以铁蛋白和含铁血黄素的形式存在于肝、脾和骨髓中。铁的主要生理功能是造血,参与氧的转运和利用,还具有增强免疫功能的作用。

铁主要由十二指肠和空肠上段吸收,Fe<sup>2+</sup>吸收后在铜蓝蛋白的作用下氧化成 Fe<sup>3+</sup>,之后与转铁蛋白结合被转运到各组

织,在组织细胞内 Fe<sup>3+</sup>与转铁蛋白分离并被还原成 Fe<sup>2+</sup>,血浆转铁蛋白将大部分铁转运到骨髓,用于合成血红蛋白,小部分运送到组织细胞用于合成含铁蛋白质或储存。而铁的排泄是一被动过程,主要通过皮肤、胃肠道、泌尿道排出。当调节铁平衡的任何过程发生紊乱,过量的铁将在血液及组织中积聚,导致铁过载。铁过载是由于铁供给超过铁的需要,引起体内总铁量过多,铁的积聚超过体内贮存力,导致组织的损伤,从而引起毒性表现。

关于铁过载发生的原因有两大突破性进展,一是 1996 年遗传性血色素沉积症基因的发现,二是 2000 年铁调素的发现。近年来研究表明,机体铁过载的发生是多样性的,原因主要分为原发性铁过载和继发性铁过载两类。原发性铁过载是由一系列铁代谢相关蛋白异常而引起的,包括遗传性血色素病、青少年血色素沉着症(JH)、转铁蛋白受体 2(TfR2)基因突变所致的铁过载、膜铁转运蛋白基因突变所致的铁过载等。继发性铁过载的发生不是由铁代谢相关蛋白异常所引起的,它包括由诸如地中海贫血等红细胞生成障碍性贫血而引起的铁过载、医