

β-葡萄糖醛酸苷酶与肿瘤的关系

曹 敬 和

(蚌埠医学院生化教研组)

β-葡萄糖醛酸苷酶(以下简称 β-GU) 广泛存在于人体组织及体液中,它是参与类固醇代谢的一个重要的酶,在接受雌性激素治疗的病人,血清中 β-GU 的活性显著升高;己稀雌酚能明显增强肝脏 β-GU 的活性,睾酮能增强肾脏 β-GU 的活性;此外,已发现 β-GU 也是胆红素代谢中的一个重要的酶^[1]。

Fishman 等(1959)报道 β-GU 是溶酶体中水解酶类中的一种,广泛存在于哺乳类组织中,特别是肝、脾、肾上腺、肠粘膜及胃粘膜中含量较丰富。他们证明人类肿瘤组织匀浆中 β-GU 的活性显著高于邻近正常粘膜的匀浆;他们将胃、乳房、结肠、子宫及卵巢的恶性肿瘤和邻近的正常组织作了 β-GU 活性测定的比较,发现胃癌组织可高达 200—300%,乳房癌组织 β-GU 活性的升高更为显著。

Greenstein 等(1954)曾对各种不同的肿瘤组织中 β-GU 的活性作了比较,其结果如下:

人体内的肿瘤组织与邻近的正常组织中 β-GU 活性的对照

组	织	病 区 (β-GU 单位)	邻近正常组织 (β-GU 单位)
乳 房	癌	900—3650	62—168
良 性 纤 维 腺 瘤		393	325
乳 腺	炎	1810—16100	770—1042
胃	癌	817—3180	191—1270
结 肠	癌	827—5250	449—2490
子 宫	癌	884	199
卵 巢	癌	1410—2740	295—605

鉴于 β-GU 广泛存在于人体各种组织中,而肿瘤组织与邻近正常组织匀浆中 β-GU 活性互相比较之下,又有显著差异,因此促使人们对 β-GU 在临床上的应用也开始进行研究,特别是和肿瘤的关系。近年来,对 β-GU 活性测

定的临床应用已有不少报道,在对肿瘤组织、分泌液、血液及尿液等方面,都作了不少研究工作,他们采用不同的样品,不同的测定方法对 β-GU 活性进行了研究^[2-4]。目前一般认为肿瘤组织中的 β-GU 活性是较高于邻近的正常组织,但由于在取样方面有一定的局限,故在临床上不易广泛应用;对分泌液中 β-GU 活性的研究,其中,国内外对于胃液中 β-GU 活性的测定与胃癌的关系已有报道^[2-4],证明有临床应用的价值;阴道分泌物中 β-GU 活性的测定对子宫颈癌的早期诊断亦有一定的应用价值^[5]。至于血液中 β-GU 活性的测定,虽然较易进行,取样较为方便,但对肿瘤诊断的特异性较差,故临床应用价值较差;尿液中 β-GU 活性测定对于膀胱癌的诊断,具有一定的临床应用价值 (Schwartz 等, 1973)。本文对 β-GU 活性测定方法及其在临床上的应用作一综述如下:

一、β-GU 的测定法

研究与肿瘤有关的水解酶,其中以 β-GU 为最常用,因为此酶较为稳定,并易于测定。常用的测定方法有四种: 1. 酚酞葡萄糖醛酸比色法 (Fishman 等, 1948); 2. 伞形酮葡萄糖醛酸荧光比色法 (J. A. R. Mead 等, 1955), 3. 6-溴-2-萘基-β-D-葡萄糖醛酸比色法及 4. 8-羟基喹啉葡萄糖醛酸比色法。其中第一种方法在国内已在应用,由于基质来源尚存在一定困难,在推广使用上受到一定限制;第二种方法的灵敏度最高,能适用于测定少量血清及尿液中的 β-GU 活性,但需要一定的仪器设备,目前在基层推广应用有局限性。

现将酚酞葡萄糖醛酸比色法介绍如下:

先用氧氯化磷、无水氯仿、吡啶及酚酞合成磷酸酚酞钠,然后对家兔每天作皮下注射 10% 磷酸酚酞钠 5 毫升,收集尿液后,进行抽提、精制,配制成 0.01 M 酚酞葡萄糖醛酸溶液作为基质备用。称取一定量的分泌液,在一定的温度、pH 及时间的条件下,使其与基质起作用,用比色法测定酚酞的释放量,根据下式计算 β -GU 的活性:

$$\frac{\text{酚酞(微克数)}}{\text{保温时间}} \times \frac{\text{样品稀释因素}}{\text{分泌液的重量}} = \beta\text{-GU 的单位/克/小时}$$

一个 β -GU 单位是指每克分泌液能使酚酞葡萄糖醛酸在 38℃、pH 4.5 及 1 小时释放出 1 微克酚酞的活性。

二、 β -GU 活性测定在临床上的应用

1965 年 Kim 等^[2]曾对 113 例胃癌及非胃癌患者进行了研究,发现在 32 个胃癌患者中,30 个患者(94%)胃液 β -GU 活性增高,81 个非胃癌患者中,只有 4 个患者(5%)胃液 β -GU 活性增高,因此认为测定胃液 β -GU 活性对胃癌有其诊断价值。 β -GU 的活性和 pH 关系较大,在 pH 2.1 以下,胃液 β -GU 活性接近于零,在 pH 2.1—2.5 时活性逐渐升高,在 pH 2.5 以上则活性最强,因此他们只采用 pH 大于 3.0 的胃液进行测定。Kim 等并对全血、血清、胆汁及唾液也进行测定,发现全血、血清及胆汁中 β -GU 活性不高,故认为它们不致影响胃癌病人胃液中的 β -GU 活性;唾液虽含较丰富的 β -GU,但各组病人的条件相仿,故胃癌病人的胃液 β -GU 活性亦不致受病人吞唾液的影响。

唾液、胆汁及血液中 β -GU 活性的平均值

体 液	平 均 值	
	β -GU 活性 (Fishman 单位)	
唾 液	1019.2±242.7	
胆 汁	138±138.2	
血 清	443.5± 65.4	
全 血	692.0± 21.8	

1966 年 Piper 等^[3]对 33 例胃癌病人胃液

的 β -GU 活性进行测定,结果有 25 个病人 β -GU 活性增高(75%)。他们采用的方法是对病人预先用组胺及阿托品处理,如此取得的胃液样品,pH 均能大于 7,可进行 β -GU 的活性测定。他们证明了胃液 β -GU 的最适 pH 为 4.5,在 pH 4.5 时活力峰值最高,在 pH 5.2 及 pH 5.7 处,还有两个较低的活力峰,故测定 β -GU 的活性是在 pH 4.5 时进行的。他们认为这个测定方法最大的缺点是胃癌病人胃液 β -GU 活性的升高率较差(75%),这可能是由于病人胃液的 pH 在改变过程中引起 β -GU 的分解,或由于 pH 的改变而影响了胃液中的抑制剂及激活剂的作用。Piper 等用组胺及阿托品处理升高胃液 pH 值的方法已有了改进。

1973 年浙江医科大学附属第一医院应用 Kim 等以酚酞葡萄糖醛酸为基质的测定 β -GU 活性的方法,对 120 例胃液 pH 在 3.0 以上的患者作了检查^[4]。36 例胃癌患者中,有 33 例(91.6%)胃液 β -GU 的活性 >700 Fishman 单位* (他们采用 <700 Fishman 单位作为正常值),未升高的三例,其中 1 例为胃原位癌,2 例胃脱落细胞学检查未找到癌细胞;84 例非胃癌患者中有 6 例(7.1%)胃液的 β -GU 活性 >700 单位,因此,他们认为此测定法对胃癌的诊断,尤其是对早期胃癌的发现有一定的价值,特别是与胃脱落细胞学检查一起进行时,更可相互补充,提高胃癌的诊断率。

鉴于早期胃癌在临床上缺乏典型症状和体征,胃肠道钡餐 X 线检查,纤维胃镜检查及胃脱落细胞学检查,虽对早期胃癌的发现十分有帮助,但有些因条件所限,阅片费时也较多,因此,作为胃癌普查方法均不甚理想,而胃液 β -GU 活性测定的标本收集及操作方法简便易行,病人痛苦少,检验技术容易掌握,可成批进行检查,阳性率较高,因此,他们认为这种测定方法是一种较为理想的适用于广大基层医疗卫生单位的胃癌普查过筛方法;但对 pH < 3.0 的胃癌患者的胃液 β -GU 活性如何能使不被破坏,应

* 参见 Cancer 12, 240, 1959

为今后研究的重要内容。

除了胃液中的 β -GU 活性对胃癌有其临床诊断价值外,阴道分泌物中 β -GU 活性的测定也有其一定的临床诊断价值。国内也曾有关于子宫颈癌患者阴道分泌物中 β -GU 活性测定的报道^[5]。实验证明子宫颈癌患者阴道分泌物的 β -GU 活性单位显著高于正常值。因此,测定阴道分泌物中 β -GU 活性有助于子宫颈癌的早期诊断。

血液中 β -GU 的来源主要是在肝脏形成的,由于含量较少,只能采用伞形酮葡萄糖醛酸荧光比色法等才能测得;在一般情况下,血液中 β -GU 活性的变化主要反映肝功能不全,至于与恶性肿瘤的关系,则资料较少,仅发现胰头癌病人的血液 β -GU 活性显著增高,虽然血液取样较方便,易于作 β -GU 的活性测定,但目前一般认为测定血液 β -GU 的活性对于诊断癌症病人,还没有重要的临床意义,主要由于血液中 β -GU 的特异性不强,许多非癌症病人血液中 β -GU 的活性亦常见增高。

至于尿液,如和血液 β -GU 活性的测定对照,则证明尿液和血液 β -GU 活性的改变并无联系;1973 年 Schwartz 等报道认为尿中 β -GU 活性的测定对于膀胱癌的诊断有其临床意义。他们认为某些像萘胺或联苯胺等的致癌物质能与葡萄糖醛酸结合而由尿中排出,在膀胱内, β -GU 能水解这种结合物,释放出致癌物质进入膀胱粘膜而引起膀胱癌,故萘胺等生产工厂的工人常摄入 1,4-糖内酯等 β -GU 抑制剂用以阻止这类非致癌性的酯类物质的水解,这种方法是相当见效的,每 6 小时口服 1 克 1,4-糖内酯能使尿中的 β -GU 的活性减低 90%。

三、有关 β -GU 活性改变的机理

目前对于各种恶性肿瘤患者的体液或组织细胞中 β -GU 活性增加的原因,有各种不同的

解释^[2],但它的机理还不清楚。例如, Fishman 等认为胃癌病人胃液 β -GU 活性的增高可作如下的解释:根据胃癌细胞在用细胞化学染色时,其色泽常较深于邻近的粘膜细胞,故认为可能是由于癌细胞含 β -GU 较丰富。另一种可能性是癌细胞的 β -GU 分泌作用加强;也可能是由于癌细胞对 β -GU 的通透性增加;细菌能合成 β -GU (特别是当有适宜的作用物存在时),因此,与胃癌同时存在的炎症过程及细菌过度繁殖也可助长 β -GU 的活性增高。此外,也可能由于胃液中 β -GU 的抑制剂缺乏或它的激活剂有所增加,已知的 β -GU 激活剂^[2]如白明胶、鱼精蛋白、胰凝乳蛋白酶等;已知的 β -GU 抑制剂有羧基羧酸、维生素 C、肝素、 Ag^+ 及 Cu^{2+} 等。

四、小 结

本文对 β -GU 的测定方法及临床应用作一综述。 β -GU 的活性在肿瘤组织中较邻近的正常组织为高,在胃癌病人的胃液中及子宫颈癌患者阴道分泌物中的 β -GU 活性均有升高,可为临床医师在肿瘤诊断方面,提供参考性的指标。从临床化验实践证明 β -GU 的活性与肿瘤有一定的联系,但对 β -GU 活性增加的原因目前尚有各种不同的解释,对 β -GU 活性改变的机理也还不清楚,尚有待生化工作者今后深入探讨。

参 考 资 料

- [1] Fishman W. H. and A. J.: *Cancer Res.*, 7, 808, 1947.
- [2] Kim Y. S. and A. G. Plaut.: *Gastroenterology*, 49, 50, 1965.
- [3] D. W. Piper et al.: *Gastroenterology*, 51, 172, 1966.
- [4] 浙江医科大学附属第一医院: 胃液 β -葡萄糖醛酸苷酶活力测定对胃癌诊断价值。1973 年报,第 1 页。
- [5] 李立群、顾钧秀: 宫颈癌患者阴道分泌物中 β -葡萄糖醛酸苷酶的活力测定(初步报告)。中国生理科学会学术会议论文摘要汇编,1964 年,第 11 页。