

多胺作为肿瘤诊断指标的可能性

伍 嘉 宁

(江西中医学院生化教研室,南昌)

提 要

本文概述近十余年国内外对多胺的研究。阐明了多胺不仅是一种重要的代谢调控物质,而且与肿瘤关系极为密切。发现体液多胺含量与肿瘤消长有关。测定体液特别是尿液中多胺的含量,可能作为肿瘤的诊断一个有效手段。

多胺 (polyamine) 一般指尸胺 (cadaverin), 腐胺 (putrescine), 精脒 (spermidine) 以及精胺 (spermine)。近来发现^[1,2], 无论是原核细胞或真核细胞生物都含有多胺物质。实验证明, 它们是一种重要的代谢调控物质, 直接或间接地影响着细胞的生命活动。由于多胺的分子生物学特性, 以及它们的生化功能, 决定了多胺在生物科学中的应用价值, 比如: 在组织培养技术上的应用; 肿瘤病因学的研究; 肿瘤恶性度的评价以及治疗肿瘤的评价; 抗肿瘤药物的筛选等等。特别值得注意的是: 1971 年以来^[30], 人们开展了多胺作为恶性肿瘤诊断的生化指标的研究, 试图为肿瘤的诊断增添了一个有效的手段。

一、多胺的生物化学

多胺是一种内源性活性物质, 广泛地存在于一切生物体内 (表 1)。从表 1 可见: 在原核细胞中以腐胺含量最高, 其次是精脒, 精胺含量极微; 在真核细胞中腐胺含量较低, 而精脒和精胺含量较高, 在精液中含有丰富的多胺; 在增殖迅速的细胞, 如肿瘤组织较之宿主组织有更高的多胺^[1]。

多胺的生物合成可参考文献[1]。

至于多胺的分解代谢, 目前尚不清楚, 实验证明, 体液中的多胺一般经肝处理成结合型的

表 1 多胺在不同生物样品中的含量 ($\mu\text{mol}/\text{克湿重}$)

样 品	腐胺	精脒	精胺
<i>E. coli</i> (噬菌体)	13.1	4.7	0.00
大脑(人)	0.015	0.23	0.10
精液(人)	0.23	0.11	3.04
前列腺(鼠)	/	7.73	4.77
肝(鼠)	0.01	0.61	0.82
肝癌	0.29	0.92	0.69

单乙酰衍生物, 从小便排出^[1,10]。

二、多胺的生物学功能

(1) 多胺的分子生物学特点

多胺是一种低分子量, 富含阳离子的有机化合物^[12]。有可能为多胺中的氨基以离子键结合到 DNA 双螺旋的短槽 (Minor Groove) 磷酸基上, 从而稳定双螺旋结构, 防止 DNA 的酶降解和 X 射线引起的变性与断裂^[4]。人们在研究 *T₄-Escherichia coli* (噬菌体) 时发现^[1]: 多胺是被 DNA 所包裹, 在这复合物中, 阳离子总数 40% 以上来自多胺, 对上述观点是个有力的证明。在生物体内, 多胺还通过带正电荷的氨基离子与带负电荷的生物大分子结合, 以防止低渗水解。

(2) 多胺与核酸代谢的关系

实验证明^[1,2,5-9]: 多胺直接参与和控制核酸的生物合成, 同时发现鸟氨酸脱羧酶, 精氨酸

脱羧酶活性的升高, 以及因此而提高的多胺水平都在 DNA 与 RNA 合成之前, 而且核酸代谢的任一阶段都被证明与多胺的存在有关。并进一步发现: 精胺能控制 DNA 环的生成与降解, 精胺水平与 RNA 含量有关, 精胺的水平则与 DNA 含量相平衡。

大量实验还证明^[1,13,16-18]: 鼠肝癌细胞含有高强度的鸟氨酸脱羧酶, 其代谢速度极快, 半衰期仅为 10 分钟。该酶活性的高低不仅与细胞生长速度相平衡, 并且通过对 DNA、RNA 生物合成的调节, 从而调节 RNA 依赖性蛋白质的生物合成。

(3) 多胺与蛋白质代谢的关系

多胺既然与核酸代谢关系极为密切, 必然影响蛋白质的生物合成(如上所述)。实验也证明^[1,14]: 蛋白质合成旺盛的组织, 如再生肝, 胚胎组织, 恶性肿瘤, 使用生长激素, 可的松, 胰高血糖素, 催乳素等药物之后, 靶细胞不仅蛋白质合成速度加快, 而且鸟氨酸脱羧酶的活性以及多胺的水平大幅度提高; 当细胞处于静止期时, 该酶活性最低, 多胺水平也低, 蛋白质的合成也最少。

利用癌细胞较正常宿主细胞对热的致死 (thermal killing) 敏感的特性, 近代应用加热方法治疗某些肿瘤^[9], 癌细胞膜因热变性而导致对多胺等物质的通透性增加, 耗竭细胞内的多胺而抑制蛋白质的合成, 从而导致癌细胞的受抑制和死亡。鸟氨酸脱羧酶的活性、DNA 的复制以及蛋白质含量的测定结果支持了热治疗理论。体外实验也证明^[6]: 在培养鼠乳腺细胞的培养液中添加外源性精胺, 乳蛋白的生成明显增加。这些实验提示了多胺与蛋白质代谢的关系极为密切。

(4) 多胺对细胞增殖和分化的影响

用人免疫干扰素 (interferon: IFN-Y) 10—200 u/ml 处理人结肠癌细胞三天, 结果 30—90% 的癌细胞生长被抑制^[6]。用 IFN- β 处理鼠艾氏腹水癌细胞, 发现可诱导多胺依赖性蛋白激酶, 使鸟氨酸脱羧酶磷酸化, 活性减少 70%, 多胺合成减少, 细胞生长受到明显抑

制^[11]。

人们还发现^[6]: 鼠红白血病 (Erythroleukemia, MEL) 细胞的增殖与分化关系极为密切 ($p < 0.0001$), 当 MEL 细胞用鸟氨酸脱羧酶抑制剂 (α -二氟甲基鸟氨酸) 处理时, 由于耗竭细胞内的腐胺及精胺, 结果 MEL 细胞的增殖与分化受到抑制 (图 1, 2):

若加入外源性腐胺和精胺, 可减弱 DFMO 的作用, 此时 MEL 细胞和对照组一样增殖与分化。

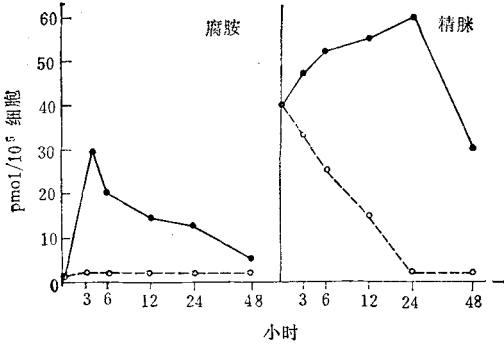


图 1 2-二氟甲基鸟氨酸 (DFMO) 对 MEL 细胞多胺的影响

○: MEL 细胞用 DFMO 处理
●: 对照

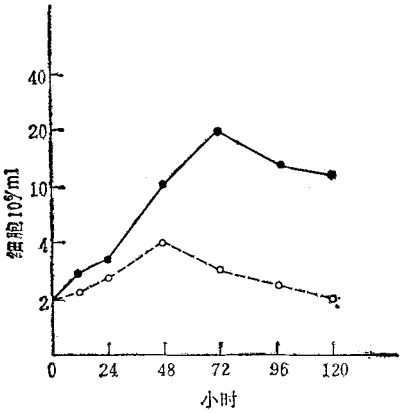


图 2 DFMO 对 MEL 细胞生长的影响

○: MEL 细胞用 DFMO 处理
●: 对照

目前认为^[1,2,4,6,7,12,13]: 降低细胞内多胺水平, 必然引起 DNA 和 RNA 的降解加速 (它们的功能也因此减退), 导致细胞增殖和分化的被抑制, 甚至使细胞死亡。无论对正常的细胞

或恶性细胞，多胺的浓度与细胞生长率是平行的。

三、恶性肿瘤中的多胺

实验证明^[19-22]：恶性肿瘤细胞较正常宿主细胞含有较高浓度的多胺，其中以腐胺升高最明显。一般认为^[17,18]，细胞内腐胺水平的升高，反映细胞的生长，迅速生长的肿瘤，则表现为高浓度的腐胺与精脒；当肿瘤细胞被抑制，细胞内的多胺则迅速减少，其中以精脒减少更为显著。这种变化，可作为肿瘤退变（tumor regression）的指标。这在肿瘤的实验研究方面，在抗肿瘤效果的评价以及抗癌药物的筛选研究，都有一定参考意义^[10-13,20]。

四、体液中的多胺与肿瘤的关系

(1) 血液中的多胺与肿瘤的关系

人们发现^[17]，用艾氏腹水癌细胞接种于鼠腹膜下，10天后随着腹水细胞的增殖，末梢血 RBC 的精胺和精脒水平直线上升，当使用卡巴苯醌（carbazilquinone）1—2mg/kg 腹膜下注射之后三天，RBC 中多胺水平明显降低，四天后，癌细胞被抑制。说明了二者有密切关系。

更多学者研究肿瘤的消长与血清多胺的关系。他们发现^[16,19,20,22]：当肿瘤接受放射治疗后，瘤细胞内精脒减少的同时，血清中精脒增加（图 3，图 4），但宿主细胞的多胺含量在照射前后并无改变，说明血清中精脒的增加来自瘤细胞。

实验还证明^[5,19,20,23]：血清中腐胺的减少反映肿瘤的生长；精脒的升高，反映肿瘤的消退（cell lysis）。所以，血液多胺的测定，可作为肿瘤诊断的参考。

但末梢血 RBC 中多胺的升高是非特异的，向鼠腹膜下注射牛血清蛋白，可引起 RBC 中多胺短时间升高^[17]，并发现 RBC 从血浆中摄取多胺有非均化的特点^[2,24,25]：血中自由精脒约 70% 以上存在 RBC 中，而腐胺的含量极微。这说明了利用末梢 RBC 多胺的总量，作为肿瘤诊断的参考是可行的，而根据多胺某一组分来诊断或

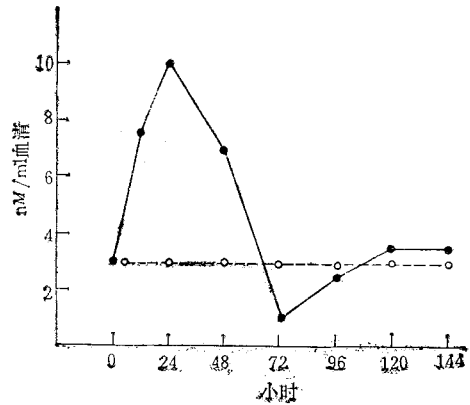


图 3 局部照射肿瘤 48 小时内血清中精脒的含量
●—● 照射组 ○---○ 对照组

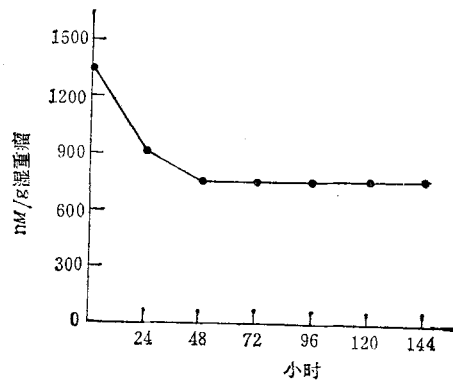


图 4 局部照射肿瘤 48 小时内肿瘤中精脒的含量

评价治疗效果，则是不可行的。此外，由于目前对血清多胺的测定采血量较大（10ml/次）^[2,12]又需多次采血，对病人不利，在临床上应用有待改进。

(2) 尿液中的多胺与肿瘤的关系

对 42 名肿瘤病人尿多胺含量的研究^[20]，发现 37 名病人（占 88%）24 小时尿总多胺或某一多胺组分增加。肿瘤病人尿中的多胺较之正常人或非肿瘤病人尿中的多胺明显增高（ $p < 0.001$ ）^[12]，其中以腐胺最为明显。这与 L. J. Marton 等人的发现是一致的^[26,27]，并为其它文献所证实^[6,7,29,30]。

在临床以及动物实验中发现^[17,12,14,18,27]：肿瘤治疗显效后，尿中多胺大为减少，其中又以腐胺减少更为明显（表 2）。

虽然 B. M. Duric^[12]等人的测定结果与上表略有差异，他们发现肿瘤治疗显效后，尿中多

表2 肿瘤病人治疗前后24小时尿多胺的变化

检测对象	治疗前尿多胺浓度*(mg/24小时)				治疗后尿多胺浓度*(mg/24小时)			
	腐胺	精脒	精胺	总量	腐胺	精脒	精胺	总量
正常人	4.21±0.4	1.21±0.11	3.40±0.69	8.73±0.96				
妊娠	12.9±0.39	2.40±0.8	5.5±2.4	20.3±2.8				
血癌	17.07±5.8	10.8±4.6	15.87±6.1	43.7±15.5	4.76±0.81	2.63±0.5	6.44±1.5	13.8±2.5
急性髓性白血病	20.8	23.3	28.4	72.5	5.0±1.25	2.98±0.6	7.00±1.9	14.9±3.3
网状细胞肉瘤	9.3	4.1	8.6	22.0	2.25±1.5	1.02±0.2	1.57±0.8	4.84±2.1
固体癌	9.96±1.2	2.78±0.26	4.37±0.92	17.11±1.83	4.37±0.50	1.83±0.22	3.27±0.54	9.47±1.09
胃癌	10.7±1.56	3.94±0.54	5.61±1.54	19.17±2.7	5.12±0.96	1.92±0.35	4.07±1.42	11.11±2.51
肺癌	6.15±1.72	1.97±0.79	3.32±1.67	11.4±3.77	2.71±0.6	1.41±0.4	2.74±0.7	7.06±1.3
肝癌	16.0	11.4	9.3	37.3	2.56±2.7	2.2±1.80	4.3±3.8	9.00±7.7
子宫肉瘤	5.87±1.7	1.82±0.8	3.07±1.5	10.76±3.8	1.80±0.2	0.70±0.01	1.55±0.04	4.05±0.24

* M±SE

胺的总量是降低的,但是精脒含量是升高的。不过,更多学者支持^[7,14,18,27]:杀伤肿瘤的标志不是精脒的升高,而是多胺在尿中的减少,其中腐胺的下降最为重要。

总之,尿中多胺的变化与肿瘤关系极为密切:当肿瘤迅速生长的情况下,尿中多胺排出增加;当肿瘤被杀伤或受抑制时,尿中多胺排出减少。

关于多胺测定方法的研究进展,将另文介绍,现仅把有关文献列出供参考:

(1) 不同样品的检测:测定肿瘤细胞内的多胺见文献^[10—13];测定末梢血 RBC 的多胺见^[2,17,24,25];或测定血清、脑脊液或骨髓的多胺见^[2,16,26],目前较常用测定尿液多胺方法见^[2,7,12,21,26]。

(2) 目前较常选用的测定方法:有使用高压液相层析法和放射免疫测定法来测定多胺^[22],但技术上仍存在一些问题(精脒与精胺有

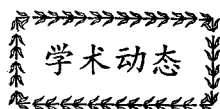
20%的交叉)有待进一步改进;亦有采用氨基酸分析仪的测定方法^[12,26]:或使用荧光比色法测定^[10,17];当前最常使用的方法是^[7,10,20]:用Dowex-50 或 Bio-Rex-70-H⁺ 阳离子树脂柱层分离尿的多胺,再用高压电泳方法把多胺各组分分开,然后用薄层扫描仪或分光光度计定量。

参 考 文 献

- [1] Smith, E. L. et al: *Principles of Biochemistry General Aspects*, (7th Edition), P 641—645, 1983.
- [2] Swendeid, M. E., *Life Sci.*, 26: 533—539, 1980.
- [3] Tabor, H., et al.: *Pharmacol. Res.*, 31: 248—251, 1964.
- [4] Flink, I., et al.: *Nature*, 253: 62—63, 1975.
- [5] Gewer, E. W., et al.: *Cancer Res.*, 37: 482—489, 1977.
- [6] Sugiura, M. et al.: *Cancer Res.*, 44: 1440—1444, 1984.
- [7] Fujita, K., et al.: *Cancer Res.*, 36: 1320—1324, 1976.
- [8] Raina, A.: *Biochem. Biophys. Acta*, 123: 197—201, 1966.

- [9] Seiler, N.: *J. Neurochem.*, 20: 709—717, 1973.
- [10] Rossenblum, M. G., et al.: *Cancer Res.*, 37: 47—51, 1977.
- [11] Atmar, V. J. et al.: *J. B. C.*, 256: 8275—8278, 1980.
- [12] Duric, B. G. M., *Cancer Res.*, 37: 214—221, 1977.
- [13] Hogan, B. L. M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 45: 301—307, 1971.
- [14] Russell, D. H. et al.: *Cancer Res.*, 31: 248—251, 1971.
- [15] Kase, K., *Nature*, 255: 228—230, 1975.
- [16] Russell, D. H., et al.: *Cancer Res.*, 36: 420—423, 1976.
- [17] Uchura, N., *Life sci.*, 26: 461—467, 1980.
- [18] Ashman, W. H. G., et al.: *Cancer Res.*, 32: 1924—1932, 1972.
- [19] Russell, D. H.: *Cancer Res.*, 34: 2382—2385, 1974.
- [20] Chapcar, M. S., *Cancer Res.*, 44: 2144—2149, 1984.
- [21] Russell, D. H., et al.: *J. B. C.*, 245: 6732—6738, 1970.
- [22] Russell, D. H., et al.: *Cancer Res.*, 34: 2378—2381, 1974.
- [23] Russell, D. H., et al.: *Lancet*, 2: 797—804, 1975.
- [24] Cooper, K. D.: *Clin. chem. Acta*, 73: 71—78, 1976.
- [25] Saeki, et al.: *J. chromato.*, 145: 221—220, 1978.
- [26] Martom, L. J., et al.: *Clin. chem.*, 19: 923—926, 1973.
- [27] Martom, L. J., et al.: *Cancer Res.*, 36: 937—977, 1976.
- [28] Heby, O., *Cancer Res.*, 33: 2959—2964, 1973.
- [29] Roszell, J. A., et al.: *Cancer. Res.*, 37: 239—243, 1977.
- [30] Russell, D. H., *Nature*, 233: 144—145, 1971.

[本文于1985年12月21日收到]



学术动态

神经科学家应向何处去?

国际脑研究协会主席、东京大学医学院教授伊藤正男在《生理科学新闻》上就此问题发表了以下见解:

近年来,随着神经科学中多学科研究兴趣的增长和生理科学研究领域的扩展,在这一时刻,阐明神经生理学这一分支在研究中所起的作用是非常合适的。任何一个自然科学的分支都应有一个基本目标,它是由一组中心问题所表示的。随着研究的深入,这些中心问题可以有一定变化或重新确定。一旦这些问题彻底解决,这一科学分支便失去存在下去的必要。

至于神经生理学显然不属于这种情况,因为它的中心问题——对于神经系统功能的了解——还远远没有结束。相反地,随着脑科学研究的大发展,对神经生理学家的要求却逐步增长。然而,神经生理学在生理科学与神经科学中所扮演的角色已有潜在的危机。

如果和50—60年代神经生理学家所取得的突破性成绩相比较,现在他们却是成绩平平,普遍受到了挫折。而那时突出成绩的获得主要依赖于微电极技术的应用。微电极一方面使我们了解膜、突触以及神经元的了解更加深入,另一方面,它又为在细胞水平上研究神经系统提供了行之有效的方法。微电极技术还为探讨神经系统的功能在下列这两个方面提供了有用的手段。这两方面是:对觉醒动物的神经系统中神经网络结构的分析和对中枢神经元的信号分析。

近几年来,由于单通道记录技术的出现,并从生化、发育生物学和分子生物学引进了许多技术,科学家们在以分子水平研究神经功能的方面作了相当大的努力,并取得巨大进展。相比之下,这些技术革新却没能使在系统水平上研究神经系统得到多大帮助。计算机

如今已被广泛地应用于科学研究之中,反映人脑活动图式的各种方法,如正电子发射断层图技术也被引入。然而,神经生理学家仍感到缺乏更加有效的技术。

神经生理学的中心议题

什么是神经生理学的中心议题?在50—60年代,兴趣集中在研究单个神经元的功能和神经元之间的通讯联系上。到了70年代,注意点转移到研究中枢神经系统内神经网络中由类别不同的神经元所构成的不同功能单位是如何活动的问题上来。

进入80年代,我个人认为考虑局部的神经网络是如何组装起来,并如何构成具有较高功能的大规模神经系统的时机已经成熟,例如认知、运动控制、情绪和记忆等系统。更进一步,这种方法将为通过实验的手段估计分子水平的运动对于局部网络和系统性能的影响提供可能性。

尽管神经生理学家早已试图从事这项任务,但苦于没有具体的方法来确定神经系统和局部网络在高层次功能中所起的作用。近几年来,感觉生理学已经发展成为感知生理学,对认知生理学的要求也迅速增长。在某种程度上说,我们知道了一些感觉信息是如何在初级感觉皮层上及其附近有关皮层上加工的过程,但对感觉信息最终是如何整合起来以达到认知外部世界的,却没有清晰的想法。运动生理学已经产生了对运动程序和运动地图的新设想,其中运动地图是位于在中枢神经系统中某处的^[1]。可是如何用电生理的技术使人们看清这些复杂的表象呢?

在情绪生理学研究中,已知各种动物行为的触发
(下转第32页)