

- progression and recurrent vascular events in patients with stroke or transient ischemic attack[J]. *Circulation*, 2007, 116(8):928-935.
- [17] 罗春梅, 宴宁. 110 例静止性脑梗死患者血管内皮损伤及凝血、抗凝血指标的变化[J]. *重庆医学*, 2009, 38(24): 3149-3152.
- [18] Zhu WG, Li S, Lin LQ, et al. Vascular oxidative stress increases dendritic, cell adhesion and transmigration induced by homocysteine[J]. *Cell Immunol*, 2009, 254(2): 110-116.
- [19] Nakamizo T, Nagayama M. Stroke and the genetics of hyperhomocysteinemia[J]. *Brain Nerve*, 2008, 60(11):1295-306.
- [20] Dalton ML, Gadson PF, Wrenn RW, et al. Homocysteine signal cascade: production of phospholipids, activation of protein kinase C, and the induction of c-fos/myc in smooth muscle cells[J]. *FASEB*, 2008, 11(9):703-711.
- [21] Kartal N, Negis Y, Aytan N. Molecular mechanisms of cholesterol or effect in the development of atherosclerosis: Role of vitamin E[J]. *Biofactors*, 2003, 19(12): 63-70.
- [22] Huang YH, Peng KJ, Wang SR, et al. Different effects of homocysteine and oxidized low density lipoprotein on methylation status in the promoter region of estrogen receptor gene[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2007, 39(1): 19-26.
- [23] 安丽娜, 岳扬, 智艳芳, 等. 高同型半胱氨酸血症致血管平滑肌细胞增殖的机制初探[J]. *武警医学*, 2010, 21(10): 837-841.
- [24] Biswas A, Ranjan R, Meena A, et al. Homocystine levels, polymorphisms and the risk of ischemic stroke in young Asian Indians [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009, 18(20):103-110.
- [25] Tseng YL, Chang YY, Liu JS, et al. Association of plasma homocysteine concentration with cerebral white matter hyperintensity on magnetic resonance in stroke patients [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 284(1/2):36-39.
- [26] Zinellu A, Zinellu E, Sotgia S. Factors affecting S-homocysteinylated LDL apoprotein B[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(11):2054-2059.
- [27] Imamura K, Takeshima T, Nakaso K, et al. Homocysteine is toxic for dopaminergic neurons in primary mesencephalic culture[J]. *Neuroreport*, 2007, 18(13):1319-1322.
- [28] Clarke MC, Littlewood TD, Figg N, et al. Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration [J]. *Circ Res*, 2008, 102(12):1529-1538.
- [29] 甄攀攀, 将东桥, 王雯. 高同型半胱氨酸血症与血管内皮细胞凋亡[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2010, 12(7): 655-657.
- [30] Zulli A, Lau E, Wijaya B, et al. High dietary taurine reduces apoptosis and atherosclerosis in the left main coronary artery association with reduced CCAAT/enhancer binding protein homologous protein and total plasma homocysteine but not lipidemia[J]. *Hypertension*, 2009, 53(6):1017-1226.

(收稿日期:2011-06-09 修回日期:2011-08-22)

• 综 述 •

WTX 基因在肿瘤中的研究进展

章 创 综述, 陈嘉勇, 梁道明 审核

(昆明医学院第二附属医院急诊科 650101)

关键词: WTX 基因; β 连环素; 肿瘤; Wnt 信号通路

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.05.037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)05-0502-03

Rivera 等^[1]于 2007 年在肾母细胞瘤(Wilms 瘤)的研究中发现第一个定位于 X 染色体上直接作为肿瘤抑制因子的基因,并将其命名为 WTX 基因。由于其位置的特殊性,以及它广泛存在于各种组织中,且在肿瘤的发生过程中起着重要的作用,因而对其结构及其在肿瘤形成中的研究已成为国内外学者的研究热点。现就 WTX 在肿瘤中的研究进展进行综述。

1 WTX 的简介及作用机制

WTX 基因包含 2 个外显子和 1 个约 7.5 kb 大小的 mRNA 转录区,该转录区编码 1 135 个氨基酸组成的蛋白质。完整的 WTX 基因蛋白存在于细胞膜和细胞质中,并拥有 3 个腺瘤样结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)绑定区。这使它能够在 APC 在细胞膜上发生相互作用。其中还发现完整的 WTX 基因蛋白拥有 2 个磷酸肌醇 4,5 二磷酸([PtdIns(4,5)P₂])绑定区,这一区域调节 WTX 基因蛋白在细胞膜中的定位,缺少该绑定区的亚结构主要定位于核内。核内的 WTX

与 β -catenin 及其降解复合物形成一新的复合物,该复合物促进 β -catenin 蛋白的降解和遍在蛋白化(ubiquitination),因此认为是该亚结构下调了 Wnt 信号传导通路^[2-4]。一些学者认为 WTX 基因对之前的经典理论是一次意外的革命^[5]。通常,恶性肿瘤的发生需等位基因经 2 次以上基因突变的积累,但由于 WTX 基因定位于 X 染色体上,且人类所有的 X 染色体基因只带有 1 个功能等位体。对于男性而言,X 染色体 1 个单突变就会使抑癌基因沉默,导致肿瘤的发生;虽然女性有 2 个 X 染色体,但在正常发育过程中会有 1 个失活,而位于该 X 染色体某个基因则因为染色体失活而保持沉默,而如果 WTX 基因突变出现在女性 X 染色体上则可导致女性成为 Wilms 患者。从而认为 WTX 基因在肿瘤的发生过程中是单次打击事件(one-hit)^[1]。目前国内外已有诸多研究,但 WTX 的作用机制依旧不甚清楚。

2 WTX 基因在肿瘤中的研究进展

目前国内外对 WTX 基因的研究主要集中在 Wilms 瘤中

的研究,其他还包括在合并有颅骨硬化症的条纹状骨病(osteopatia striata with cranial sclerosis,OSCS)、白血病、消化道肿瘤和肾上腺皮质瘤等方面的研究。

2.1 WTX 基因在 Wilms 瘤中的研究 目前,已发现在 Wilms 瘤的形成过程中起重要作用的抑癌基因有:WT1 基因、定位于 X 染色体上的 WTX 基因、 β -粘连素分子(CTNNB1)和 p53 等。WTX 基因是在 Wilms 瘤上新近发现的基因,在 HEK293 肾肾细胞系和 U2OS 骨肉瘤细胞系中,转染 WTX 会很强地抑制集落的形成,说明 WTX 具有抑癌基因作用^[1]。WTX 作为抑癌基因,在 Wilms 瘤中的突变率约占 Wilms 瘤总数的 1/3^[6]。WTX 基因的突变可出现在 7%~29% 的 Wilms 瘤中,其中 2/3 存在整个 WTX 基因片段的突变,剩下的 1/3 表现为缩短突变(包括插入、框移及无义突变)及错义突变。无义突变的作用目前还不清楚,因为它存在于同一患者的正常组织中,而缺失和缩短突变在肿瘤中的作用通常都很特殊^[6-9]。缩短突变会导致大部分或全部 β -catenin 绑定区的丢失,缩短的 WTX 基因亦会导致体外实验中 β -catenin 在核内的增加^[10],这表明在体外实验中 WTX 基因的突变有着相似的作用以及稳定 β -catenin 蛋白的作用。在 Wilms 瘤的研究中还发现,WTX 基因的突变会导致 Wnt 通路中靶基因表达的增加,这主要存在于胚基组织中,而不存在于以上皮为主的肿瘤中^[9]。

Wilms 瘤相关基因的突变包括 2 个抑癌基因 WTX 及 p53,1 个致癌基因 CTNNB1 与 1 个易变基因 WT1(chameleon gene)^[11]。p53 其作为肿瘤抑癌基因的相关机制已非常明确,而 WT1 是在 Wilms 瘤中较早发现的基因。早期发现 WT1 在某些 Wilms 瘤中失活而把它看作抑癌基因,但后来的研究发现,它能促进细胞的增生和繁殖,因而现在认为它是一个异变基因^[12-15]。CTNNB1 编码 β -catenin 蛋白,其作为细胞膜黏附复合物的一种成分,亦作为经典 Wnt 信号通道中一种重要的效应剂,使 CTNNB1 在 Wilms 瘤的发生、发展过程中起重要的作用^[16-18]。

WTX 基因在 Wilms 瘤中的突变最初被认为与 WT1 基因突变之间不存在关系,即两种基因在肾前体中具有统一瞬时和空间表达模式(即 WTX 与 WT1 互相排斥:有 WTX 无 WT1 或有 WT1 无 WTX)。然而,后来的研究表明 WTX 基因的突变是否合并 WT1 突变在概率上是几乎相等的^[6,9]。虽然有文献报道 WTX 基因能够增强 WT1 基因功能^[4,6],但是现有的文献并不支持 WTX 基因的突变与 WT1 基因的突变在功能上是重复的。相反,在 Wilms 瘤中,WTX 基因的突变失活(如缺失和缩短或框移)与 CTNNB1 第 3 位外显子的突变失活之间没有相关关系^[6,8]。有文献介绍,在 60 例合并有 CTNNB1 第 3 位外显子突变的 Wilms 瘤患者中,仅有 2 例合并有 WTX 基因的突变,远少于 WTX 基因在 Wilms 瘤中 20% 的突变率^[1,6,8,19]。然而,虽然 WTX 与 CTNNB1 突变之间可能有某些相同的功能,但是 WT1 与 WTX 突变之间缺乏联系而 WT1 与 CTNNB1 之间却有密切的联系^[6]。

2.2 WTX 基因在合并有颅骨硬化症的 OS CS 中的研究 目前认为引起合并有颅骨硬化症的 OS CS 的基因是 WTX 基因。研究发现,WTX 基因的遗传性突变在家族性及少数散发性骨硬化不良 OS CS 患者都可以观察到^[20]。但有趣的是,合并有 OS CS 的患者却并不会增加 Wilms 瘤或其他肿瘤的危险性,这也使研究者们对 WTX 基因作为肿瘤抑癌基因产生怀疑。然而,最近报道 Wilms 瘤的前体细胞(nephrogenic rests)出现在

1 例携带有遗传性 WTX 基因突变的男性 Wilms 瘤患者的肾脏中^[21],表明遗传性突变容易导致 Wilms 瘤的发生。因而由于 WTX 基因突变的 OS CS 病例的不足,或是由于很少有前体细胞转化为肿瘤细胞,使合并有 OS CS 的 Wilms 瘤病例的不足,导致研究的局限性,使这一定论并没有成立。

2.3 WTX 基因在消化道肿瘤中的研究 一般而言,结直肠癌(colorectal cancer,CRCs)可以分为染色体不稳定型(CIN)与微卫星不稳定型(micro satellite instability,MSI)2 种。结直肠癌的这两种基因类型都涉及 β -catenin 蛋白的降解,而 β -catenin 是 Wnt 信号通路正向调节重要的效应物,其细胞质内降解的失调及核内累积会激活一系列靶基因的转录而导致肿瘤的发生。其中,高分化微卫星不稳定型结直肠癌(MSI-H CRCs)常常涉及多种基因的突变,如:APC、AXIN2、CTNNB1 等。由于 WTX 基因在 β -catenin 蛋白的降解中起重要作用,因而有文献指出,WTX 基因的突变亦可能在 MSI-H CRCs 中起重要作用,从而导致该肿瘤的发生。另外,Nam 等^[22]对 141 例其他肿瘤(胃癌、结肠癌、肝细胞癌各 47 例)研究发现仅在 1 例结肠癌(1/47,2.1%)中发现 WTX 突变,在胃癌及肝细胞癌中均未发现。

2.4 WTX 基因在急性白血病中的研究 最近的研究结果表明 WNT 信号通路在白血病造血干细胞中也起着重要的作用。但该研究发现,WTX 基因并没有在急性白血病中出现突变,表明 WTX 基因可能在急性白血病的发展过程中并不起重要的作用。另外,Chung 等^[23]在对 143 例急性白血病的研究中亦未见 WTX 突变。由于该研究仅研究了 WTX 基因的 N 端编码序列,并发现该序列出现在所有突变的 WTX 基因中,因而该结论是否成立还有待进一步的研究。

2.5 WTX 基因在肾上腺皮质瘤(adrenocortical cancer,ACT)中的研究 由于 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活常常出现在 ACT 中,但只在一小部分肿瘤的体细胞中出现 β -catenin 突变,表明可能有其他基因涉及该肿瘤的发生。而 APC 与 WTX 基因都参与 Wnt/ β -catenin 信号通路的调节,因而有人认为它们在 ACT 的形成过程中起着重要的作用。然而某课题研究了 20 例散发性 ACT 的患者,结果并没有发现 WTX 基因的突变,因而该研究认为 WTX 基因的突变在散发性 ACT 的形成过程中并不重要。

综上所述,WTX 基因虽然在 Wilms 瘤中突变常见,但在其他肿瘤中并非常见事件,认为可能与其表达缺失有关。目前国内对外 WTX 基因的研究较多集中在肿瘤中的突变率,是否因存在 CpG 岛甲基化而导致 WTX 表达降低或失活,以及 WTX 基因在各种肿瘤组织及细胞中的表达情况和对肿瘤细胞生长、凋亡的影响均未见报道,这也有待于进一步的研究。

参考文献:

- [1] Rivera MN, Kim WJ, Wells J, et al. An X chromosome gene, WTX, is commonly inactivated in Wilms' tumor[J]. Science, 2007, 315(5812): 642-645.
- [2] Grohmann A, Tanneberger K, Alzner A, et al. AMER1 regulates the distribution of the tumor suppressor APC between microtubules and the plasma membrane[J]. Cell Sci, 2007, 120(Pt 21): 3738-3747.
- [3] Jenkins ZA, Van Kogelenberg M, Morgan T, et al. Germline mutations in WTX cause a sclerosing skeletal dysplasia but do not predispose to tumorigenesis[J]. Nature Gen-

- et, 2009, 41(1):95-100.
- [4] Rivera MN, Kim WJ, Wells J, et al. The tumor suppressor WTX shuttles to the nucleus and modulates WT1 activity [J]. Proc Natl Acad Sci, 2009, 106(20):8338-8343.
- [5] Huff V. Wilms' tumor genetics: a new UnX-pected twist to the story[J]. Cancer Cell, 2007, 11(2):313-324.
- [6] Ruteshouser EC, Robinson SM, Huff V, et al. Wilmstumor genetics; mutations in WT1, WTX, and CTNBN1 account for only about one-third of tumors[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2008, 47(6):461-470.
- [7] Perotti D, Gamba B, Sardella M, et al. Functional inactivation of the WTX gene is not a frequent event in Wilms' tumors[J]. Oncogene, 2008, 27(33):4625-4632.
- [8] Fukuzawa R, Anaka MR, Weeks RJ, et al. Canonical WNT signalling determines lineage specificity in Wilms tumour [J]. Oncogene, 2009, 28(8):1063-1075.
- [9] Wegert J, Wittmann S, Leuschner I, et al. WTX inactivation is a frequent, but late event in Wilms tumors without apparent clinical impact[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2009, 48(12):1102-1111.
- [10] Major MB, Camp ND, Berndt JD, et al. Wilms tumor suppressor WTX negatively regulates WNT/ β -catenin signaling[J]. Science, 2007, 316(5827):1043-1046.
- [11] Huff V. Wilms' tumours; about tumour suppressor genes, an oncogene and a chameleon gene[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(2):111-121.
- [12] Huff V. Wilms tumor genetics [J]. Am J Med Genet, 1998, 79(4):260-267.
- [13] Miwa H, Beran M, Saunders, GF. Expression of the Wilms' tumor gene (WT1) in human leukemias[J]. Leukemia, 1992, 1(5):405-409.
- [14] Dobbin E, Graham C, Corrigan PM, et al. Tel/PDGFR β induces stem cell differentiation via the Ras/ERK and STAT5 signaling pathways[J]. Exp Hematol, 2009, 37(1):111-121.
- [15] Vicent S, Chen R, Sayles LC, et al. Wilms tumor 1 (WT1) regulates KRAS-driven oncogenesis and senescence in mouse and human models [J]. J Clin Invest, 2010, 120(11):3940-3952.
- [16] Daugherty RL, Gottardi CJ. Phospho-regulation of β -catenin adhesion and signaling functions [J]. Physiology, 2007(22):303-309.
- [17] MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases [J]. Dev Cell, 2009, 17(1):9-26.
- [18] Heuberger J, Birchmeier W. Interplay of cadherin-mediated cell adhesion and canonical Wnt signaling [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010, 2(2):a002915.
- [19] Corbin M, de Reyniès A, Rickman DS, et al. WNT/ β -catenin pathway activation in Wilms tumors: a unifying mechanism with multiple entries [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2009, 48(9):816-827.
- [20] Jenkins ZA, Van Kogelenberg M, Morgan T, et al. Germline mutations in WTX cause a sclerosing skeletal dysplasia but do not predispose to tumorigenesis [J]. Nat Genet, 2009, 41(1):95-100.
- [21] Fukuzawa R, Holman SK, Chow CW, et al. WTX mutations can occur both early and late in the pathogenesis of Wilms tumour [J]. Med Genet, 2010, 47(11):791-794.
- [22] Nam J, Kim S, Lee SH, et al. Mutational analysis of WTX Gene in Wnt- β -catenin pathway in gastric, colorectal, and hepatocellular carcinomas [J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(5):1011-1014.
- [23] Chung NA, Kim MS, Chung YJ, et al. Tumor suppressor WTX gene mutation is jenkin acute luekemias [J]. Leukemia and Lymphoma, 2008, 49(8):1616-1617.

(收稿日期:2011-07-19 修回日期:2011-11-01)

• 综 述 •

白细胞介素 6 检测的临床价值

明德松 综述, 苏智军 审校

(福建医科大学附属泉州第一医院检验科, 福建泉州 362000)

关键词: 白细胞介素 6; 检测; 临床价值

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.05.038

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)05-0504-03

白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)是一种具有复杂生理功能的由多种组织细胞产生的细胞因子,与许多临床疾病(如肿瘤、急性胰腺炎、男性不育症、泌尿系统、卒中、重大手术或创伤等)有着广泛的联系。本文就这些疾病中 IL-6 的检测及其临床价值进行综述。

1 肿 瘤

血清 IL-6 水平在一些实体肿瘤患者体内会升高,包括胰腺癌、胃癌、肾细胞癌、卵巢癌和肉瘤^[1-10],在肿瘤的微环境中,肿瘤细胞并不是 IL-6 水平提高的惟一原因。成纤维细胞、炎

性细胞分泌的 IL-6 可以通过旁分泌机制作用于肿瘤细胞^[1],在实体瘤乳腺癌、黑色素瘤、膀胱癌和前列腺癌中,IL-6 通过旁分泌、自分泌刺激肿瘤生长,特别对于肿瘤细胞的入侵潜能有重要作用,肿瘤细胞的这种入侵潜能能在肿瘤转移的早期起关键作用。血清 IL-6 水平与一些实体肿瘤患者的肿瘤诊断、病情(大小、分期、转移、预后)相关。以 7.90 pg/mL 为 IL-6 的临界值诊断肝细胞癌的敏感性为 83.00%,特异性 83.00%,高于 20 ng/mL 为甲胎蛋白(AFP)临界值检测肝细胞癌,其敏感性、特异性分别为 60.8%、71.1%^[2]。