

S100A9 在癌症中的研究进展

朱雪洁 郑飞云 朱雪琼

S100A9 (calgranulin B, MRP14) 是钙结合蛋白 S100 蛋白家族的成员,位于人染色体 1q21,通常与 S100A8 通过化学结合形成特殊的异二聚体^[1]。S100A9 最初被发现是作为中性粒细胞表达和分泌的免疫原蛋白,后来的研究表明 S100A9 是急性和慢性炎症中重要的炎症介质^[2]。近年来,越来越多的研究发现 S100A9 在各种人类癌症中,在肿瘤细胞以及浸润性免疫细胞中,S100A9 呈现上调表达,认为 S100A9 在炎症相关的癌症中起重要的作用^[3-25]。其异常表达与多种肿瘤的发生发展、侵袭和转移密切相关。但是,在小部分癌症的研究中,S100A9 表现为促进肿瘤细胞的凋亡,抑制肿瘤的生长。本文就 S100A9 蛋白在各种癌症中的表达和其在癌症的早期诊断、鉴别诊断、预测癌症的转移和预后等临床意义方面的进展进行综述。

一、头颈部癌

采用激光显微切割冷冻切片,结合阴离子交换蛋白芯片和表面增强激光解吸/离子化-飞行时间质谱,Melle 等^[3]研究了 57 例头颈部肿瘤和相应的 44 例正常黏膜组织,发现在头颈部上皮性肿瘤组织中 S100A9 呈明显下调,并经免疫组化进一步证实。

Gonzalez 等^[4]利用差异显示聚合酶链反应和微阵列技术,发现活检得到的头颈部鳞状细胞癌和周围正常黏膜组织中,S100A9 在头颈部鳞状细胞癌的表达明显下调。但在体外培养的正常口腔上皮和头颈部鳞状细胞癌的细胞系里并未发现 S100A9 的表达在两者间存在明显差异。

1. 鼻咽癌:Fung 等^[5]采用基因芯片技术检测鼻咽癌和正常鼻咽组织的差异表达基因,发现 13 个基因在鼻咽癌中表达上调,而包括 S100A9 在内的 9 个基因的表达明显下调,明显差异表达的基因经反转录

聚合酶链反应(RT-PCR)进一步证实。Li 等^[6]通过激光捕获显微切割技术获得鼻咽癌和正常鼻咽上皮组织中的间质细胞,然后用双向荧光差异凝胶电泳结合质谱技术,发现了包括 S100A9 在内的 20 个差异表达的蛋白质,S100A9 在鼻咽癌间质细胞中的定位和高表达经过免疫印迹和免疫组化得到进一步验证,但在鼻咽癌细胞和正常鼻咽上皮细胞中未见表达,间质细胞中 S100A9 的表达与鼻咽癌的临床分期、淋巴结转移呈正相关,认为鼻咽癌间质细胞中 S100A9 等蛋白在鼻咽癌的发生中起了重要的作用。

2. 口腔舌癌:对 10 例口腔舌鳞癌患者,采用双向电泳和基质辅助的激光解吸-电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)分析口腔舌鳞癌和周围正常黏膜组织的差异蛋白质,He 等^[7]发现 S100A9 在口腔舌癌中表达明显上调。

3. 喉头癌:国内周建荣等^[8]采用双向电泳和质谱技术对喉头鳞状细胞癌和癌周正常黏膜上皮组织的差异蛋白质组进行研究,发现了 13 个差异表达的蛋白质,其中 3 个蛋白在喉头鳞状细胞癌中的表达较癌周正常黏膜上皮组织明显下调,分别为脂肪酸结合蛋白、S100A8 和 S100A9。同样采用双向电泳和质谱技术,Sewell 等^[9]也发现 S100A9 在喉头鳞状细胞癌中的表达明显低于癌周正常黏膜。

4. 甲状腺癌:Ito 等^[10]在对甲状腺肿瘤的研究中发现,正常的滤泡和滤泡性腺瘤中均未见 S100A9 的表达,在少数呈实性、带小梁结构的乳头状腺癌(1/17, 5.9%)和滤泡性腺癌(3/38, 7.8%)中偶见 S100A9 的表达,阳性表达细胞均小于 5%。但是在 19 例未分化甲状腺癌中均检测到 S100A9 的表达,其中 16 例(占 84.2%)的阳性表达细胞数超过 5%,6 例(占 31.6%)的阳性表达细胞数超过 25%。认为 S100A9 在甲状腺癌去分化中起了重要的作用,是甲状腺癌未分化的标志。甲状腺显示胸腺样成分的癌/甲状腺内胸腺癌(ITET/CASTLE)是一种罕见的恶性肿瘤,患者的预后明显好于甲状腺鳞癌和甲状腺未分化癌(鳞状样细胞亚型),因此其鉴别诊断有着很重

基金项目:浙江省医药卫生优秀青年科技人才专项基金计划(2009QN023);温州市科技局课题(Y20080153)

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院妇产科(朱雪洁、郑飞云);温州医学院附属第二医院妇产科(朱雪琼)

通讯作者:朱雪琼,电子邮箱:zjwzqx@163.com

要的临床意义。Ito 等^[11]采用免疫组化方法检测 23 例 ITET/CASTLE、26 例甲状腺鳞癌和 19 例甲状腺未分化癌(鳞状样细胞亚型)中 S100A9 的表达,结果表明:21 例 ITET/CASTLE 中 S100A9 的表达只在胸腺小体样结构处呈散在弱阳性表达,而 14 例甲状腺鳞癌和 15 例甲状腺未分化癌(鳞状样细胞亚型)中 S100A9 的表达为弥漫、强阳性,采用 S100A9 表达诊断 ITET/CASTLE 的阳性预测值和特异性分别为 91.3% 和 93.9%,敏感性为 75.0%,认为 S100A9 是有用的鉴别诊断的标志物。

二、肺 癌

Kim 等^[12]通过细胞三维培养技术,即行器官气液界面原代培养鳞状化生的人支气管上皮细胞和正常人支气管上皮细胞,然后通过蛋白质组学技术检测两者顶端表面分泌液中的蛋白差异,发现鳞状化生的人支气管上皮细胞顶端表面分泌液中 S100A9 的含量明显高于正常,提出检测表面分泌液的蛋白可以来早期发现肺癌的癌前病变。

Su 等^[13]发现 S100A9 在肺腺癌中的表达明显高于外周正常肺组织,同时,S100A9 在伴有炎症的正常肺组织中的表达明显高于没有炎症的正常组织,提示 S100A9 在炎症促进肿瘤的机制中可能起着重要的作用。采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)方法,Arai 等^[14]在人肺腺癌细胞系中检测到 S100A9 基因的表达。采用免疫组化方法检测 70 例肺腺癌中 S100A9 蛋白的表达,发现在 21 例高分化的肺腺癌中均未见其表达,30 例中分化的患者中 12 例检测到表达,但阳性表达的细胞数较局限,而在 19 例低分化的患者中均检测到 S100A9 的表达,阳性细胞数亦明显增加,认为 S100A9 的表达和腺细胞来源的恶性肿瘤的低分化是明显相关的。同时也发现,在肺鳞癌中不管分化程度高低均为 S100A9 强阳性表达,但在正常的肺表面上皮和腺瘤样增生中均无表达。在 Bartling 等^[15]的研究中,发现虽然 S100A9 在非小细胞肺癌组织、H358(p53 阴性)和 A549(p53 阳性)肺癌细胞系均见到表达,但是在癌中和正常对照肺组织中的表达并无差异。

Hiratsuka 等^[16]对转移性肺癌的机制进行研究,提出恶性肿瘤在转移到肺部前会对肺部的局部微环境产生影响。原发癌细胞产生的炎症趋化因子 S100A8 和 S100A9 会趋化表达巨噬细胞抗原 1 的髓样细胞聚集到肺部,肿瘤细胞通过激活丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路 p38,形成侵袭伪足,为癌细胞的转移做好准备。采用特异的 S100A8 和 S100A9 抗

体,可以引起表达巨噬细胞抗原 1 的髓样细胞和肺内皮细胞表达的血管内皮生长因子 A、肿瘤坏死因子 alpha 和转化生长因子 beta 等明显下降,从而阻断肿瘤细胞和表达巨噬细胞抗原 1 的髓样细胞的形态学改变和迁移,认为 S100A8 和 S100A9 通路在癌细胞的肺转移起着重要的作用。

三、乳腺癌

Seth 等^[17]采用基因芯片,发现乳腺浸润性导管癌中 S100A9 基因的表达较导管内原位癌增高 21.5 倍。采用蛋白质组学技术,Celis 等^[18]发现乳腺汗腺癌 S100A9 的表达明显高于乳腺良性的汗腺化生,认为 S100A9 可以辅助汗腺来源特征标志物 15-羟基前列腺素脱氢酶和羟甲基戊二酰基辅酶 A 还原酶来鉴别诊断乳腺汗腺来源肿瘤的良恶性。

采用组织芯片检测 40 例浸润性乳腺癌,Cross 等^[19]发现 11 例(28%)癌组织中 S100A9 强表达。同时,在 30 例乳腺癌组织中检测到 S100A9 表达的患者中,有 29 例(97%)在其转移的腋下淋巴结中也能检测到 S100A9 的表达。在对 101 例浸润性乳腺导管癌的研究中,Arai 等^[20]确定有 59 例患者 S100A9 表达,S100A9 的阳性表达率不仅与低分化相关,而且和核分裂数、MIB-1 指数、HER-2 表达、淋巴结转移以及临床期别均呈正相关,但未见其与血管浸润相关。低分化浸润性导管癌中 S100A9 过度表达,主要是其在腺体组织中呈现免疫组化强阳性,而癌组织中粒细胞表达的 S100A9 并无显著性差异。

根据对化疗的反应和预后,乳腺癌被分为 4 种主要的分子学亚型:正常、腔型(雌激素受体阳性)、基底样(雌激素受体阴性)、ERBB2/Her-2 过表达。Gonçalves 等^[21]通过蛋白质芯片和表面加强激光解析电离飞行时间质谱技术比较分析腔型和基底样乳腺癌细胞系,发现基底样乳腺癌细胞系中 S100A9 明显上调,在随后的组织芯片检测 547 例早期乳腺癌患者的 S100A9 表达中,证实了 S100A9 在基底样乳腺癌中的表达较其他亚型明显增强,而且发现 S100A9 的表达提示了差的预后。

四、消化系统肿瘤

1. 食管癌:Wang 等^[22]采用 mRNA 差异显示反转录-聚合酶链反应方法,发现 S100A9 在食管鳞癌中的表达均明显低于正常食管组织。随后采用 Northern 斑点杂交、反转录-聚合酶链反应和 Western 印迹进一步验证了食管鳞癌中 S100A9 的低表达。Kong 等^[23]也发现食管鳞癌中 S100A9 的表达明显低

于正常食管组织。同时发现 S100A9 的表达与食管癌患者的年龄和性别无相关,而与癌的分化程度呈正相关,低分化鳞癌中 S100A9 的表达明显低于高分化和中分化的鳞癌。认为 S100A9 的低表达与食管鳞癌的发生发展有关,尤其是低分化的食管鳞癌。但是 Sabo 等^[24]的研究却发现食管腺癌中 S100A9 的表达明显高于高度不典型增生的 Barrett 食管,而高度不典型增生的 Barrett 食管中 S100A9 的表达又明显高于无发育不良的 Barrett 食管。

2. 胃癌:Kim 等^[25]采用双向电泳结合质谱研究胃镜下取得的胃癌组织和正常胃上皮组织之间的蛋白质差异,发现 S100A9 蛋白在胃癌中的表达较正常的胃上皮明显增加。在对浸润型的人胃癌细胞系 SNU484 的研究中,Yong 等^[26]发现,当采用小干扰 RNA 技术抑制该细胞系表达的 S100A9 时,SNU484 的浸润和迁移能力明显被抑制,同时发现 SNU484 细胞表达的基质金属蛋白酶-2 明显下降。认为 S100A9 是维持 SNU484 细胞中基质金属蛋白酶-2 转录活性所必需的,在胃癌的浸润和转移中起了重要的作用。

3. 大肠癌:为了明确炎症性肠病和结肠直肠癌的联系,Turovskaya 等^[27]建立结肠炎相关性大肠癌的动物模型,结果发现结肠癌间质细胞中的 S100A8/A9 和晚期糖基化终末产物受体(RAGE)含有的羧基多糖相结合,促进结肠癌细胞内核因子 kappaB 的活性和细胞增殖,认为 S100A8/A9 在肿瘤细胞和间质的相互作用导致炎症相关性结肠癌中起了重要的作用。Stulík 等^[28]采用双向电泳结合质谱的蛋白质组学技术分析 23 例结肠直肠癌和癌旁正常结肠黏膜的蛋白表达差异,发现 S100A9 在结肠直肠癌中表达明显上调。进一步采用免疫组化方法检测,结肠直肠癌中 16 例为强阳性表达,而癌旁正常结肠黏膜中均未见其表达。S100A9 阳性表达的癌细胞、巨噬细胞和分叶多核白细胞多聚集于肿瘤的边缘,故推测 S100A9 可能与肿瘤的侵袭性有关,但机制不明。

最近,有学者采用质谱多反应监测技术检测粪便中的结肠直肠癌相关蛋白质,发现 S100A9 仅在结肠直肠癌患者粪便中表达,而未在正常对照组的粪便中检测到^[29]。Yoo 等^[30]也发现 S100A9 在结肠直肠癌患者粪便中的表达明显高于正常对照组。但是粪便中 S100A9 的表达与结肠直肠癌患者的病理分级、临床期别、血管浸润和淋巴结转移均没有相关性。以 1mg 粪便中 S100A9 的量 24.4ng 为截断点,发现 S100A9 诊断结肠直肠癌的敏感性为 72.0%,稍高于

粪便隐血试验(敏感性为 62.3%),但是特异性仅 77.1%,明显低于粪便隐血试验的 98.7%,认为采用粪便中 S100A9 的表达来筛查结肠直肠癌并不优于传统的粪便隐血试验。Kim 等^[31]认为血清 S100A9 和 S100A8 的水平可以作为辅助诊断结肠直肠癌的血清标志物,其诊断价值优于癌胚抗原 CEA。

4. 肝癌:S100A9 作为核因子 kappaB 的靶基因,在肝癌细胞中与 S100A8 共表达,通过激活活性氧信号传导通路抑制肝细胞凋亡而导致了炎症相关肝癌的发生^[32]。Arai 等研究肝细胞癌中的 S100A9 表达以及和肿瘤分化、血管浸润的相关性,发现非癌肝细胞和导管上皮细胞均未见 S100A9 表达。70 例肝细胞癌中 32 例 S100A9 呈阳性表达,其中 30 例中分化肝癌中 7 例阳性,25 例低分化肝癌均为阳性,认为 S100A9 表达与肝细胞癌的低分化相关,但与血管浸润无明显相关性。

5. 胰腺癌:Sheikh 等使用激光显微切割技术,分离胰腺癌中的恶性肿瘤细胞、肿瘤相关的间质和良性导管成分,然后采用双向电泳和质谱技术检测差异表达的蛋白,发现肿瘤相关的间质中 S100A9 高水平表达,而恶性肿瘤细胞和良性的导管上皮中均无该蛋白的表达。免疫组化方法证实间质中表达 S100A9 的髓系细胞为 CD14 阳性/CD68 阴性的单核细胞,间质中抑癌基因 Smad4 的表达与 S100A8 呈正相关,而与 S100A9 无相关,认为肿瘤周围的微环境和肿瘤细胞相互协同共同影响胰腺癌的发展和侵袭。

五、泌尿生殖系统

1. 膀胱癌:Yao 等采用实时定量 PCR 检测 13 个 S100 蛋白在膀胱癌患者与癌旁的正常膀胱上皮中的表达差异,发现包括 S100A9 在内的 10 个 S100 蛋白在膀胱癌中呈上调表达。同时,通过基因芯片技术,在 N-丁基-N(4-羟丁基)亚硝胺(BBN)诱导的鼠和兔的膀胱癌动物模型中也同样检测到 S100A9 的表达明显高于周围正常的膀胱上皮,并经实时定量 PCR 进一步证实。

2. 前列腺癌:Hermani 等发现 S100A8、S100A9 和 RAGE 在良性的前列腺增生组织中基本不表达或弱表达。三者在前列腺上皮内瘤变和前列腺腺癌中的表达明显高于良性的前列腺增生组织,尤其在高分化前列腺腺癌中表达最强。同时发现前列腺腺癌患者血清中的 S100A9 明显高于良性前列腺增生和健康者。认为 S100A8、S100A9 和 RAGE 的表达增强是前列腺肿瘤的早期事件,可能促进了前列腺癌的发展和

浸润。同时,血中的 S100A9 的表达可用来鉴别前列腺癌和良性的前列腺增生。但是 Müller 等却持有不同的观点,检测前列腺癌患者和正常对照组外周血清和尿液的 S100A9 的含量,并与前列腺特异性抗原比较,发现 S100A9 的含量并不能提高有无前列腺癌的诊断,不适合替代前列腺特异性抗原来鉴别诊断前列腺癌。

3. 宫颈癌:Chao 等采用基因芯片检测宫颈鳞癌和癌旁正常宫颈组织的差异表达基因,发现 S100A9 在宫颈鳞癌中较癌旁正常组织上调表达,该差异表达经过实时定量聚合酶链反应技术及免疫组化进一步得到验证。该研究用多因素 Cox 比例风险回归分析宫颈鳞癌的预后相关因素,并未发现 S100A9 与宫颈鳞癌的预后存在相关。笔者研究课题组率先采用双向电泳结合质谱技术研究宫颈鳞癌和癌旁正常宫颈组织的差异表达蛋白,发现 S100A9 在宫颈鳞癌中的表达明显高于癌旁正常组织^[33]。进一步研究发现^[34],S100A9 在正常宫颈组织、宫颈上皮内瘤变、宫颈鳞癌中的表达逐渐增高,S100A9 的表达与宫颈鳞癌的组织分化程度密切相关,依次为高分化>中分化>低分化,但未发现与宫颈鳞癌的临床分期、淋巴转移、血管侵犯相关。

4. 卵巢癌:Ott 等采用蛋白质组学方法分析恶性卵巢肿瘤和良性卵巢肿瘤患者血清和卵巢囊液的差异蛋白,结合双向电泳和纳喷雾离子化质谱、氨基酸分析技术,发现只有在恶性卵巢肿瘤的血清和囊液中能检测到 S100A9 的表达,而良性卵巢囊肿患者的血清和囊液中均未发现其表达。采用 cDNA 微阵列技术,L'Espérance 等发现卵巢癌辅助化疗后有 121 个基因上调,54 个基因下调,在上调的基因中包括了和肿瘤发生相关的 S100A9 基因。采用高密度寡核苷酸芯片比较分析化疗耐药和化疗敏感的上皮性卵巢癌的基因差异,S100A9 在化疗耐药上皮性卵巢癌中的表达明显高于化疗敏感组。进一步研究 S100A9 和卵巢癌耐药的相关性,将为预防卵巢癌化疗耐药的发生和建立新的化疗药物和方案提供思路。

参考文献

- Heizmann CW, Ackermann GE, Galichet A. Pathologies involving the S100 proteins and RAGE [J]. Subcell Biochem, 2007, 45: 93 - 138
- Striz I, Trebichavsky I. Calprotectin - a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation [J]. Physiol Res, 2004, 53(3): 245 - 253
- Melle C, Ernst G, Schimmel B, et al. A technical triade for proteomic identification and characterization of cancer biomarkers [J]. Cancer Res, 2004, 64(12): 4099 - 4104
- Gonzalez HE, Gujrati M, Frederick M, et al. Identification of 9 genes differentially expressed in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 129(7): 754 - 759
- Fung LF, Lo AK, Yuen PW, et al. Differential gene expression in nasopharyngeal carcinoma cells [J]. Life Sci, 2000, 67(8): 923 - 936
- Li MX, Xiao ZQ, Liu YF, et al. Quantitative proteomic analysis of differential proteins in the stroma of nasopharyngeal carcinoma and normal nasopharyngeal epithelial tissue [J]. J Cell Biochem, 2009, 106(4): 570 - 579
- He QY, Chen J, Kung HF, et al. Identification of tumor - associated proteins in oral tongue squamous cell carcinoma by proteomics [J]. Proteomics, 2004, 4(1): 271 - 278
- 周建荣,傅仲学,魏莲枝,等. 蛋白质组学方法鉴定喉鳞状细胞癌中的肿瘤相关蛋白 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(12): 934 - 938
- Sewell DA, Yuan CX, Robertson E. Proteomic signatures in laryngeal squamous cell carcinoma [J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2007, 69(2): 77 - 84
- Ito Y, Arai K, Ryushi, et al. S100A9 expression is significantly linked to dedifferentiation of thyroid carcinoma [J]. Pathol Res Pract, 2005, 201(8-9): 551 - 556
- Ito Y, Miyauchi A, Arai K, et al. Usefulness of S100A9 for diagnosis of intrathyroid epithelial thymoma (ITET)/carcinoma showing thymus - like differentiation (CASTLE) [J]. Pathology, 2006, 38(6): 541 - 544
- Kim SW, Cheon K, Kim CH, et al. Proteomics - based identification of proteins secreted in apical surface fluid of squamous metaplastic human tracheobronchial epithelial cells cultured by three - dimensional organotypic air - liquid interface method [J]. Cancer Res, 2007, 67(14): 6565 - 6573
- Su YJ, Xu F, Yu JP, et al. Up - regulation of the expression of S100A8 and S100A9 in lung adenocarcinoma and its correlation with inflammation and other clinical features [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(16): 2215 - 2220
- Arai K, Teratani T, Nozawa R, et al. Immunohistochemical investigation of S100A9 expression in pulmonary adenocarcinoma: S100A9 expression is associated with tumor differentiation [J]. Oncol Rep, 2001, 8(3): 591 - 596
- Bartling B, Rehbein G, Schmitt WD, et al. S100A2 - S100P expression profile and diagnosis of non - small cell lung carcinoma: impairment by advanced tumour stages and neoadjuvant chemotherapy [J]. Eur J Cancer, 2007, 43(13): 1935 - 1943
- Hiratsuka S, Watanabe A, Aburatani H, et al. Tumour - mediated up-regulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis [J]. Nat Cell Biol, 2006, 8(12): 1369 - 1375
- Seth A, Kitching R, Landberg G, et al. Gene expression profiling of ductal carcinomas in situ and invasive breast tumors [J]. Anticancer Res, 2003, 23(3A): 2043 - 2051
- Celis JE, Gromova I, Gromov P, et al. Molecular pathology of breast apocrine carcinomas: a protein expression signature specific for benign

- apocrine metaplasia [J]. FEBS Lett, 2006, 580(12): 2935 - 2944
- 19 Cross SS, Hamdy FC, Deloulme JC, *et al.* Expression of S100 proteins in normal human tissues and common cancers using tissue microarrays: S100A6, S100A8, S100A9 and S100A11 are all overexpressed in common cancers [J]. Histopathology, 2005, 46(3): 256 - 269
 - 20 Arai K, Takano S, Teratani T, *et al.* S100A8 and S100A9 overexpression is associated with poor pathological parameters in invasive ductal carcinoma of the breast [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2008, 8(4): 243 - 252
 - 21 Gonçalves A, Charafe - Jauffret E, Bertucci F, *et al.* Protein profiling of human breast tumor cells identifies novel biomarkers associated with molecular subtypes [J]. Mol Cell Proteomics, 2008, 7(8): 1420 - 1433
 - 22 Wang J, Cai Y, Xu H, *et al.* Expression of MRP14 gene is frequently down - regulated in Chinese human esophageal cancer [J]. Cell Res, 2004, 14(1): 46 - 53
 - 23 Kong JP, Ding F, Zhou CN, *et al.* Loss of myeloid - related proteins 8 and myeloid - related proteins 14 expression in human esophageal squamous cell carcinoma correlates with poor differentiation [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(8): 1093 - 1097
 - 24 Sabo E, Meitner PA, Tavares R, *et al.* Expression analysis of Barrett's esophagus - associated high - grade dysplasia in laser capture microdissected archival tissue [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(20): 6440 - 6448
 - 25 Kim HK, Reyzer ML, Choi IJ, *et al.* Gastric cancer - specific protein profile identified using endoscopic biopsy samples via MALDI mass spectrometry [J]. J Proteome Res, 2010, 9(8): 4123 - 4130
 - 26 Yong HY, Moon A. Roles of calcium - binding proteins, S100A8 and S100A9, in invasive phenotype of human gastric cancer cells [J]. Arch Pharm Res, 2007, 30(1): 75 - 81
 - 27 Turovskaya O, Foell D, Sinha P, *et al.* RAGE, carboxylated glycans and S100A8/A9 play essential roles in colitis - associated carcinogenesis [J]. Carcinogenesis, 2008, 29(10): 2035 - 2043
 - 28 Stulík J, Osterreicher J, Koupilová K, *et al.* The analysis of S100A9 and S100A8 expression in matched sets of macroscopically normal colon mucosa and colorectal carcinoma: the S100A9 and S100A8 positive cells underlie and invade tumor mass [J]. Electrophoresis, 1999, 20(10): 2100 - 2110
 - 29 Ang CS, Nice EC. Targeted in - gel MRM: a hypothesis driven approach for colorectal cancer biomarker discovery in human feces [J]. J Proteome Res, 2010, 9(9): 4346 - 4355
 - 30 Yoo BC, Shin YK, Lim SB, *et al.* Evaluation of Calgranulin B in Stools from the Patients with Colorectal Cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2008, 51(11): 1703 - 1709
 - 31 Kim HJ, Kang HJ, Lee H, *et al.* Identification of S100A8 and S100A9 as serological markers for colorectal cancer [J]. J Proteome Res, 2009, 8(3): 1368 - 1379
 - 32 Németh J, Stein I, Haag D, *et al.* S100A8 and S100A9 are novel nuclear factor kappa B target genes during malignant progression of murine and human liver carcinogenesis [J]. Hepatology, 2009, 50(4): 1251 - 1262
 - 33 Zhu XQ, Lv JQ, Yu LQ, *et al.* Proteomic identification of differentially - expressed proteins in squamous cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1): 248 - 256
 - 34 朱雪洁, 郑飞云, 邹双微, 等. S100A9 在宫颈鳞癌癌变过程中的表达及意义 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(8): 1350 - 1352

(收稿: 2010 - 12 - 16)

多囊卵巢综合征对妇女健康的远期影响

郑 跃 侯丽辉 王 滨

多囊卵巢综合征 (PCOS), 是育龄期妇女的最常见的内分泌疾病, 患病率为 10%, 其研究进展迅速。传统上认为只是一些内分泌系统的改变, 例如持续性无排卵、肥胖、多毛、黑棘皮症。根据 2003 年鹿特丹 PCOS 的诊断标准排除其他高雄激素病因, 先天性肾上腺皮质增生, 库欣综合征, 分泌雄激素的肿瘤, 符合 ①稀发排卵或无排卵; ②高雄激素的临床表现和 (或) 高雄激素血症; ③卵巢多囊改变; ④这 3 项中符合 2 项, 则可确诊为 PCOS^[1,2]。PCOS 应该是一个长

期的病理过程, 今后我们将在代谢方面及其所引起的相关疾病方面进行更深入的研究。30 岁的 PCOS 的妇女大约有 25% 到 30% 的人葡萄糖耐量降低, 这些人中每 4 年就会有 8% 的人患 2 型糖尿病^[3]。更有一些人患冠状动脉疾病、高血压^[2]。持续性无排卵又增加了子宫内膜癌、卵巢癌、乳腺癌的发病率^[4]。过去临床治疗的重点常放在育龄妇女的闭经和不孕上。近年来, 患者体内存在的高雄激素血症、高胰岛素血症和脂质代谢紊乱越来越引起人们的重视。

一、糖耐量降低和糖尿病

众所周知, 60% 以上的 PCOS 患者肥胖, 且多为腹型肥胖, 其肥胖常与胰岛素抵抗、雄激素过多、游离睾酮比例增加及瘦素抵抗有关。胰岛素效能下降, 同

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划 (2007BAI20B015)

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学附属第一医院

通讯作者: 侯丽辉, 教授, 博士生导师, 电子信箱: houlhui2007@ sina.com