

CD26 与临床疾病相关关系的研究进展

刘艳杰 刘晓民

摘 要 CD26 是一种具有多种生物学功能的蛋白酶类,参与蛋白水解、炎性反应、组织修复、细胞移行、肿瘤侵袭等病理生理过程。与人体多个系统密切相关,在临床中与多种肿瘤性及非肿瘤性疾病存在相关性,对疾病的发生中起重要作用,是疾病发生及发展机制中的重要组成部分,能够辅助疾病的诊断,为治疗提供新方向,预测疾病的预后,评价手术效果,是未来疾病治疗的新靶点。本文就近几年 CD26 与临床常见疾病的相关关系进行综述。

关键词 CD26 DPPIV 临床疾病

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.004

CD26 分子是一种糖蛋白分子,属于丝氨酸蛋白酶类,又称为二肽酶 IV (DPP IV)。CD26/DPP IV 广泛分布于体内组织与细胞中,具有多种生物学功能。作为一种淋巴细胞的胞外酶,参与调节营养物质的吸收和再循环;作为一种黏附分子,能与胶原蛋白和纤维连接蛋白结合,影响肿瘤细胞的黏附能力和侵袭力,在肿瘤进展中起重要作用^[1]。在不同类型细胞中,CD26 参与蛋白水解、个体发生、炎性反应、组织修复、细胞移行、肿瘤侵袭、免疫调节、信号转导及细胞凋亡等生理及病理过程,执行多种生理功能。近年来对 CD26 的研究范围和认识逐渐拓展和深入,对于 DPP IV 抑制剂降糖之外可能的多重作用及相关的利弊得失的考量日渐重要,但业内普遍对 CD26/DPP IV 调节糖代谢之外的作用和临床意义所知尚少。

一、CD26 与肿瘤性疾病的相关性

1. CD26 与甲状腺肿瘤:与国外研究报道相似,彭年春等^[2]的研究发现,CD26 在正常甲状腺组织中无表达,在甲状腺腺瘤及滤泡癌中少有表达,但在甲状腺乳头状癌中的阳性表达率高,其敏感度、特异性、诊断准确率、阳性预测值分别高达 86.8%、97.2%、90.4% 和 98.3%。说明 CD26 与甲状腺乳头状癌具有明显相关性,有理由作为甲状腺乳头状癌较为可靠的标志物,并对常规病理检查中乳头状癌与腺瘤的鉴别诊断具有辅助作用。

2. CD26 与卵巢癌:上皮性卵巢癌居于妇产科恶性肿瘤病死率的首位。李楠等^[3]通过对细胞表面表

达 CD26 的卵巢癌 SKOV-3 细胞进行探索,结果显示细胞系中存在 CD26⁺亚群细胞,且 CD26⁺细胞穿过人工基膜的细胞数明显高于 CD26⁻亚群细胞数,说明 CD26⁺细胞具有较强的体外侵袭能力。然而相反的,国外研究以及王忠民等^[1]对转染 CD26/DPP IV 基因的卵巢癌体外细胞株中发现,其转染后的卵巢癌细胞株的侵袭能力、增殖速度、黏附能力、迁移能力、皮下移植瘤体积和淋巴结转移率均低于未转染的卵巢癌细胞株;基因的过表达后会降低卵巢癌细胞的皮下生长和远处转移能力,而基因的失表达则明显增加在卵巢癌的转移。因此,准确动态了解 CD26 表达水平的变化,可能对于卵巢癌的侵袭能力,治疗疗效判定,转移和复发早期诊断,甚至对于以 CD26 为导向的靶向治疗的开展均具有重要的临床意义。

3. CD26 与肾癌:孙涛等^[4]在两种肾癌细胞 A498 和 786-O 中做 CD26 表达的对比,发现在 A498 中 CD26 的表达水平高于 786-O 细胞,且 A498 细胞系恶性度高,迁移能力强,786-O 为低度恶性,迁移能力差,随着 CD26 基因表达水平的减低,A498 的迁移能力下降,说明 CD26 酶活性改变后可显著影响肾癌细胞迁移能力,CD26 有理由成为肾癌诊断,恶性程度判定和治疗方案选择的重要参考指标。

4. CD26 与结直肠癌:正常结直肠黏膜上皮细胞并不表达 CD26,但是恶变后,结直肠黏膜上皮细胞出现 CD26 的表达^[5]。王晓刚等^[6]对 CD26 的异构体可溶性 CD26 (sCD26) 进行探讨,发现结直肠癌患者血清 sCD26 水平显著高于良性结直肠疾病患者。对于表现结直肠癌恶性程度的 Dukes 分期中,恶性程度低的 A 期患者其 sCD26 的水平值较 B、C、D 期增高,但 B、C、D 期之间的 sCD26 水平无明显差异,即

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科

通讯作者:刘晓民,主任医师,博士生导师,电子信箱:jiejay1988@

163.com

sCD26 对结直肠癌的分期无帮助。但也有研究者对 CD26 的研究发现,大肠癌患者血清 CD26 水平随着疾病分期的增加而升高,有助于评估患者的病情发展^[5]。上述研究均提示,CD26 与结直肠癌具有相关性,可以作为结直肠癌的诊断指标,而且 sCD26 对早期病变具有较高的诊断敏感度,可能是结直肠癌潜在的早期诊断标志物,同时手术前后检测 CD26 水平可能有助于手术疗效的评价及术后复发的监测。

5. CD26 与胰腺癌:叶春祥等^[7]通过对胰腺癌患者手术前后 CD26 水平的检测发现,术前血清中 CD26 平均为 $291.79 \pm 41.02 \text{ ng/ml}$,术后平均为 $159.78 \pm 28.2 \text{ ng/ml}$,说明 CD26 水平与胰腺癌病变范围呈正相关。CD26 有望成为胰腺癌的早期诊断、手术效果的判定和病情复发监测的有效性指标。

6. CD26 与肺癌:在小鼠中制作肺癌模型,并且给予 DPP IV 抑制剂维格列汀治疗,结果显示肿瘤直径与血清 DPP IV 活性有显著相关性,对应用维格列汀治疗组小鼠的肺癌细胞的生长均受到显著抑制;在人体外肺癌样本中检测 DPP IV 活性,同样要显著高于正常肺组织,大约为 2.9 倍^[7]。说明 CD26 抑制剂能有效的抑制肺部肿瘤细胞的生长,随着基础研究和临床观察的深入拓展,这种给予 DPP IV 机制的治疗方案有可能成为一种针对恶性肺部肿瘤的新型具有前途的治疗。

7. CD26 与恶性胸膜间皮瘤:恶性胸膜间皮瘤(MPM)是来源于胸膜间皮的恶性侵袭性肿瘤,预后非常差。有研究者研究了 MPM 细胞的 CD26 的表达,通过增加 CD26 的表达,使得 MPM 细胞中成骨细胞特异性因子 2 的分泌增加,最终导致 MPM 细胞迁移能力和侵袭活性的增加^[8]。可以认定,MPM 细胞表面 CD26 的表达可以增加其恶性程度,两者呈正相关。那么,CD26 抑制剂有可能成为未来抑制 MPM 病情的治疗药物,为研制新的抑制肿瘤药物提供突破口,促进新型治疗策略的发展。

8. CD26 与乳腺肿瘤:Eric' - Nikolic' 等^[9]研究发现,血清 DPP IV 活性在乳腺肿瘤组与正常对照组之间差异无统计学意义,但是,乳腺癌患者的 DPP IV 活性比对照组要高出 2 倍。与健康人相比,乳腺癌与良性乳腺肿瘤患者白细胞表达的 CD26 百分比要显著下降。说明较高的血清 DPP IV 活性,会增加乳腺癌的患病频率。应用 DPP IV 抑制剂将会降低乳腺癌的发生率,此发现可为以后药物发展奠定基础,而由此笔者也可以推断,对于接受乳腺肿瘤切除的患者,

CD26 可能是手术疗效、有无复发的评估指标。

二、CD26 与非肿瘤性疾病的相关性

1. CD26 与肺、肾移植:肺、肾移植已经成为治疗终末期肺、肾疾病的有效方法。但移植后的缺血再灌注损伤是影响移植效果和限制边缘供者应用的重要原因。在大鼠肺移植实验中^[10]。通过抑制 CD26/DPP IV 的活性,抑制了肿瘤坏死因子和 γ 干扰素的产生,在移植肺组织中通过介导生物活性肽和细胞趋化因子,形成了可以保护肺组织结构及功能的内部环境,明显减轻了缺血再灌注损伤对肺功能的影响。对肾移植前后血浆 CD26 的监测显示,患者组肾移植前平均血浆 CD26 水平较健康对照组增高 4.5 倍,肾移植后早期即呈现明显下降,并在之后呈逐渐下降趋势^[11]。说明对终末期肾脏患者,CD26 能够预测肾功能变化,是评价肾功能恶化程度和移植效果的有价值的指标。

2. CD26 与子宫内膜异位症:新加坡研究人员研究发现,取子宫内膜异位症患者的子宫内膜间质细胞,在体外模拟缺氧的条件,细胞 CD26 的水平下降,此时间质细胞表现出显著较高的迁移能力和侵袭能力^[12]。说明子宫内膜异位症与 CD26 呈负相关,患者的子宫内膜间质细胞表面的 CD26 可能是一种迁移标志物,可以提示子宫内膜异位症病情的进展。对于研究结果的负相关,与大多数疾病的研究结果相反,那么对于合并有子宫内膜异位症的患者,应用 DPP IV 抑制剂治疗其他临床疾病的过程中可能会加重子宫内膜异位症的进展。

3. CD26 与糖尿病:在健康群体中做血糖负荷试验,sCD26 由基础的 824.5 ng/ml 显著增高至 985 ng/ml ,这种血糖负荷之后的血清 sCD26 的突然增高,可能是肝脏和肌肉源性的胰岛素抵抗的标志^[13]。由此可以推测,糖尿病患者的血清 sCD26 水平亦会增加。而对于 2 型糖尿病,目前已研发出 DPP IV 抑制剂并被广泛用于降糖治疗。对常规降糖药效果不佳的 2 型糖尿病,应用 DPP IV 抑制剂——西他列汀治疗后,糖化血红蛋白(HbA1c)逐渐降低,由基线的 $7.91\% \pm 1.08\%$ 降至 $7.08\% \pm 0.80\%$,而在此过程中,多时点血浆 sCD26 水平测定也呈现逐渐下降趋势,显示出 2 型糖尿病与 sCD26 的相关性,血浆 sCD26 与高血糖关系密切,两者阳性相关互为因果,并且 CD26 水平越高,则 2 型糖尿病患者对 DPP IV 抑制剂治疗反应性越差^[14]。

4. CD26 与急性心肌梗死:急性心肌梗死(AMI)

是一种严重的心血管病变,基本机制为动脉粥样硬化斑块形成。Moro 等^[15]研究发现,对于急性心肌梗死患者,T 细胞 CD26 表达的活性增加,考虑为冠脉病变导致的缺血缺氧所致,而接受经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)的患者,开通罪犯血管 15min 后,DPP IV 水平出现下降,并且在开通血管 120min 后仍保持低水平。说明 CD26 可以作为一种冠脉病变加剧的动态标志物,对 AMI 的诊断有辅助作用,还可以作为 PTCA 缺血再灌注疗效的指标,对于冠脉再通和复流程度的判定和再狭窄的预测具有一定的意义。在急性心肌梗死后的药物治疗中,应用 DPPIV 抑制剂——西格列汀可以抑制 CD26 的表达,能够提高单核细胞归巢至梗死区域,提高心脏恢复与修复^[16]。

5. CD26 与女性恐惧焦虑症:DDP IV 活性在焦虑的发病机制中发挥重要作用。Emanuele 等^[17]发现,sCD26 水平低的女性患者,其 Crown - Crisp 恐惧分数较高,sCD26 的浓度水平与焦虑分数呈显著的负相关,这与患者基因多态性,以及几种会降低 CD26 活性的炎性指标相关。因此,sCD26 浓度可以作为一项风险标志,评判女性个体恐惧焦虑症的易感性,并作用相关干预的靶点。

6. CD26 与炎症性肠病:炎症性肠病包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。实验发现,溃疡性结肠炎和克罗恩患者淋巴细胞表达的 CD26 比率要高于健康人,克罗恩患者中,CD26 阳性细胞在炎性黏膜部位浸润固有层约 50 ~ 200/mm²,明显高于非炎性黏膜部位,且 CD26 水平在溃疡性结肠炎患者中更高^[18]。说明 CD26 的表达不仅与炎症性肠病呈正相关,也是探讨炎性肠病发生机制和干预手段的重要靶点。

7. CD26 与慢性阻塞性肺疾病(COPD): Somborac - Bačura 等^[19]对 COPD 患者进行 sCD26 水平的检测,发现 COPD 组 sCD26 水平较健康对照组明显下降,推测可能是自我免疫保护机制减弱的表现。说明 sCD26 水平为 COPD 的独立预测因子,对 COPD 具有早期辅助诊断意义,并且联合传统指标,sCD26 能够提高对 COPD 的诊断能力。

综上所述,CD26 在炎症反应、组织修复、细胞移行、肿瘤侵袭、免疫调节、信号转导及细胞凋亡等生理及病理过程中均起到重要作用。在临床上与多种疾病具有相关性,可以作为疾病的预测因子或生物标志物,针对 CD26 的深入研究,对于揭示相关疾病的发病机制,促进临床诊断、鉴别诊断,分子靶向治疗的开展和判定疗效及预后等,均不失有潜在

的重要意义。

参考文献

- 1 王忠民,姜继勇,卢永科,等. CD26/DPP IV 基因表达对卵巢癌移植瘤生物行为的影响[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(10):2851-2855
- 2 彭年春,郭晓慧,袁振芳,等. CD26/DPPIV、galectin-3 在甲状腺乳头状癌的表达及意义[J]. 基础医学与临床,2009,29(10):1079-1082
- 3 李楠,马艳美,张梦真. CD26⁺ 表型卵巢癌 SKOV-3 细胞侵袭能力的研究[J]. 中国妇幼保健,2013,28(32):5350-5352
- 4 孙涛,李艳花,曹丽. CD26 在肾癌细胞中的表达及对迁移能力的影响[J]. 医疗卫生装备,2012,33(5):72-73
- 5 武惠萍,孙静,邵丽丽. 大肠癌患者血清 CD26 水平测定的意义[J]. 中国民康医学,2010,22(22):2847
- 6 王晓刚,王成宏,童钟. 结直肠癌患者血清可溶性 CD26 增高及其意义[J]. 中国普外基础与临床杂志,2012,19(6):642-645
- 7 Jang J, Armi S, Perparim L, et al. The inhibition of CD26/DPP4 reduces lung tumour growth in mice[J]. Lung Cancer, 2013,80(S1):S4-S5
- 8 Komiya E, Ohnuma K, Yamazaki H, et al. CD26-mediated regulation of periostin expression contributes to migration and invasion of malignant pleural mesothelioma cells[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications,2014,447(4):609-615
- 9 Eric' - Nikolic' A, Matic' I Z, Dordevic' M, et al. Serum DPPIV activity and CD26 expression on lymphocytes in patients with benign or malignant breast tumors[J]. Immunobiology,2011,216(8):942-946
- 10 翟伟, Weder W, Korom S. 抑制 CD26/二肽酰肽酶 IV 的活性减轻移植肺缺血再灌注损伤[J]. 中华器官移植杂志,2008,29(5):283-285
- 11 Leicht S, Shipkova M, Klett C. CD26/dipeptidyl peptidase IV: A comparative study of healthy persons and kidney transplant recipients before and early after transplantation[J]. Clinical Biochemistry, 2013,46(15):1383-1388
- 12 Tan CW, Lee YH, Tan HH. CD26/DPPIV down-regulation in endometrial stromal cell migration in endometriosis[J]. Fertil Steril,2014,102(1):167-177
- 13 Aso Y, Terasawa T, Kato K, et al. The serum level of soluble CD26/dipeptidyl peptidase4 increases in response to acute hyperglycemia after an oral glucose load in healthy subjects: association with high-molecular weight adiponectin and hepatic enzymes[J]. Translational Research, 2013,162(5):309-316
- 14 Aso Y, Ozeki N, Terasawa T, et al. Serum level of soluble CD26/dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) predicts the response to sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes controlled inadequately by metformin and/or sulfonylurea[J]. Translational Research 2012, 159(1):25-31
- 15 Moro PJ, Quilici J, Giorgi R. Mononuclear cell adenosine deaminase and CD26/dipeptidyl peptidase-IV activities are sensitive markers of reperfusion during percutaneous transluminal angioplasty[J]. International Journal of Cardiology,2013,166(1):225-229

(下转第 51 页)

- 2 Bartuma K, Pal N, Kosek S, *et al.* A 10 – year experience of outcome in chemotherapy – treated hereditary retinoblastoma[J]. *Acta Ophthalmologica*, 2014,92(5):404 – 411
- 3 Keating E, Lemos C, Goncalves P, *et al.* Acute and chronic effects of some dietary bioactive compounds on folic acid uptake and on the expression of folic acid transporters by the human trophoblast cell line BeWo[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2008,19(2):91 – 100
- 4 Assaraf YG, Leamon CP, Reddy JA. The folate receptor as a rational therapeutic target for personalized cancer treatment[J]. *Drug Resistance Updates*, 2014,17(4 – 6):89 – 95
- 5 Walters CL, Arend RC, Armstrong DK, *et al.* Folate and folate receptor alpha antagonists mechanism of action in ovarian cancer[J]. *Gynecologic Oncology*, 2013,131(2):493 – 498
- 6 Wu W, Luo Y, Sun C, *et al.* Targeting cell – impermeable prodrug activation to tumor microenvironment eradicates multiple drug – resistant neoplasms[J]. *Cancer Research*, 2006,66(2):970 – 980
- 7 Kansara V, Paturi D, Luo S, *et al.* Folic acid transport via high affinity carrier – mediated system in human retinoblastoma cells[J]. *Int J Pharm*, 2008,355(1 – 2):210 – 219
- 8 Boddu SH, Jwala J, Chowdhury MR, *et al.* In vitro evaluation of a targeted and sustained release system for retinoblastoma cells using Doxorubicin as a model drug[J]. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2010,26(5):459 – 468
- 9 Haugen MH, Boye K, Nesland JM, *et al.* High expression of the cysteine proteinase legumain in colorectal cancer – implications for therapeutic targeting[J]. *European Journal of Cancer*, 2015,51(1):9 – 17
- 10 Guo P, Zhu Z, Sun Z, *et al.* Expression of legumain correlates with prognosis and metastasis in gastric carcinoma[J]. *PloS one*, 2013,8(9):e73090
- 11 Wang L, Chen S, Zhang M, *et al.* Legumain: a biomarker for diagnosis and prognosis of human ovarian cancer[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2012,113(8):2679 – 2686
- 12 Liu C, Sun C, Huang H, *et al.* Overexpression of legumain in tumors is significant for invasion/metastasis and a candidate enzymatic target for prodrug therapy[J]. *Cancer Research*, 2003,63(11):2957 – 2964
- 13 Leamon CP, Reddy JA. Folate – targeted chemotherapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004,56(8):1127 – 1141
- 14 Zhao XB, Lee RJ. Tumor – selective targeted delivery of genes and antisense oligodeoxyribonucleotides via the folate receptor[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004,56(8):1193 – 1204
- 15 Sivakumar B, Aswathy RG, Nagaoka Y, *et al.* Multifunctional carboxymethyl cellulose – based magnetic nanovector as a theragnostic system for folate receptor targeted chemotherapy, imaging, and hyperthermia against cancer[J]. *Langmuir*, 2013,29(10):3453 – 3466
- 16 Guaragna A, Chiaviello A, Paoletta C, *et al.* Synthesis and evaluation of folate – based chlorambucil delivery systems for tumor – targeted chemotherapy[J]. *Bioconjug Chem*, 2012,23(1):84 – 96
- 17 Dall E, Brandstetter H. Mechanistic and structural studies on legumain explain its zymogenicity, distinct activation pathways, and regulation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013,110(27):10940 – 10945
- 18 Yorek MA, Dunlap JA, Spector AA, *et al.* Effect of ethanolamine on choline uptake and incorporation into phosphatidylcholine in human Y79 retinoblastoma cells[J]. *Journal of Lipid Research*, 1986,27(11):1205 – 1213
- 19 Ablonczy Z, Dahrouj M, Tang PH, *et al.* Human retinal pigment epithelium cells as functional models for the RPE in vivo[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011,52(12):8614 – 8620
- 20 Jwala J, Vadlapatla RK, Vadlapudi AD, *et al.* Differential expression of folate receptor – alpha, sodium – dependent multivitamin transporter, and amino acid transporter (B(0, +)) in human retinoblastoma (Y – 79) and retinal pigment epithelial (ARPE – 19) cell lines[J]. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2012,28(3):237 – 244
- 21 Hasegawa S, Yamasaki M, Fukui T. Degradation of acetoacetyl – CoA synthetase, a ketone body – utilizing enzyme, by legumain in the mouse kidney[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014,453(3):631 – 635

(收稿日期:2015 – 03 – 14)

(修回日期:2015 – 03 – 30)

(上接第 12 页)

- 16 Simone P, Broek AJ, Rensing BJ, *et al.* Reduced CD26 expression is associated with improved cardiac function after acute myocardial infarction Insights from the REPERATOR Study[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2012,53(6):899 – 905
- 17 Emanuele E, Minoretti P, Martinelli V, *et al.* Circulating levels of soluble CD26 are associated with phobic anxiety in women[J]. *Progress in Neuro – Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2006,30(7):1334 – 1336
- 18 Inoue N, Takayama T, Hisamatsu T, *et al.* CD4⁺ T lymphocytes with high CD26 surface expression are involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2009,136(5):A – 250
- 19 Somborac – Bacura A, Suncica Beć, Lada R, *et al.* Decreased soluble dipeptidyl peptidase IV activity as a potential serum biomarker for COPD[J]. *Clinical Biochemistry*, 2012,45(15):1245 – 1250

(收稿日期:2015 – 01 – 22)

(修回日期:2015 – 02 – 02)