

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.044

乳腺癌前哨淋巴结活检技术的相关因素及研究现状

祝 琴 综述, 孙治君[△] 审校

(重庆医科大学第二附属医院三腺外科 400010)

[关键词] 乳腺肿瘤; 前哨淋巴结活组织检查; 腋窝淋巴结; 假阴性

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)14-1988-04

乳腺癌前哨淋巴结活检技术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)广泛用于乳腺癌患者,临床上根据 SLNB 结果决定是否进行腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND),如前哨淋巴结(SLN)有癌转移,则行 ALND;如 SLN 无癌转移,则不需行 ALND。SLNB 作为一种术后并发症极少的微创手术,使乳腺癌的外科治疗模式发生了根本变化。SLNB 虽已广泛开展,且适用范围在不断扩大,但由于其假阴性的存在,导致临床应用有一定受限。现将 SLNB 相关问题及研究进展综述如下。

1 SLNB 的理论基础

在传统的乳腺癌根治术中,ALND 被认为是不可缺少的步骤之一,但术后的相关并发症,如上肢水肿、感觉和运动功能障碍等严重影响患者生活质量。SLNB 可使 70% 无腋窝淋巴结转移的早期乳腺癌避免行 ALND,且这类患者的总生存率无明显变化,这个结论由 2012 年美国肿瘤外科医师协会(ACOSOG)报道的一个控制性随机研究(Z0011)结果支持^[1]。需要强调的是,只有当 SLN 转移为阴性时,SLNB 才具有真正的临床价值,既可以准确用于临床分期,又可以使乳癌患者避免传统 ALND 带来的一系列并发症,从而提高患者生存质量;中晚期乳腺癌患者绝大多数已有腋窝淋巴结(ALN)转移,如仍行 SLNB,多数只能发现 SLN 转移阳性,并无进一步的临床意义。

2 SLN 的定义

需从功能学的角度理解 SLN 的真正涵义,目前示踪技术所反映的只是生理状态下的淋巴回流过程,即最先摄取示踪剂的淋巴结,不一定是最早发生转移的淋巴结,这就有可能不是真正意义上的 SLN。原因如下:淋巴结一旦发生癌转移就是一种荷瘤的病理状态,其内的微环境及周围的正常淋巴管网都可能遭到破坏,示踪剂无法通过被癌栓阻塞的淋巴管达到 SLN,但可通过旁路交通支到达远处未被癌细胞浸及的淋巴结,从而把无癌细胞转移的非 SLN 被当作 SLN,显然这种情况下检测出来的所谓“SLN”并非真正的 SLN,结果就可能是假阴性,这也许就是目前 SLNB 假阴性率较高的原因之一。

3 SLN 的解剖学位置

传统认为在乳房有多条淋巴引流方向,故示踪剂须注射在肿瘤周围,才能确保 SLN 定位准确和有效。但越来越多研究表明 SLN 位置是相对固定的,即 SLN 是整个乳腺引流的第一站淋巴结,与肿瘤的位置和数目无关,与示踪剂的注射位置无关,与多点注射示踪剂无关。近期国外示踪剂解剖学定位研究结果证实选择不同部位注射示踪剂,最终的 SLN 定位结果不受影响^[2]。这一理论也得到乳腺淋巴系统解剖学研究结果的

支持,且临床试验证实,多中心肿瘤的 SLNB 准确性与单个肿瘤相比无差别^[3]。在实体上,94% 的 SLN 位于胸小肌外侧缘(低位组),6% 位于胸小肌后方(中位组);体表投影是以腋顶点为中心的周围约 5 cm 范围内,即胸锁筋膜下方由胸大肌外缘、第三肋间神经外侧分支和侧胸静脉所组成的“Cox pearl”区域内^[4]。

4 SLNB 适用人群及 SLN 示踪剂种类

2009 年 St. Gallen 的专家共识支持除炎性乳腺癌以外的所有腋窝淋巴结阴性的乳腺癌作为 SLNB 的适应证^[5]。目前临床上常用的主要有 3 种方法:染料法、核素法和联合法。染料法常用的示踪剂包括异硫蓝(IB)、专利蓝(PB)、亚甲蓝(MB)等,国内主要使用 MB。核素法常用的示踪剂为以^{99m}Tc 标记的硫胶体、锑胶体、人血清清蛋白、右旋糖酐等,注射时间为术前 2~24 h。研究证明,染料和核素法联合应用效果最好,可以提高 SLNB 的检出率和准确性,降低假阴性率^[6]。另外,近年来超声造影剂-六氟化硫微泡(SonoVue,声诺维)、纳米碳、荧光技术也用于 SLNB 的研究。

示踪剂在临床上应用有以下几点需要注意:(1)有研究发现高龄、较高的体质量指数(BMI)对显影时间有一定影响^[7],所以对这类病例要适当延长取材与显影间隔时间。(2)亚甲蓝相对分子质量较小,扩散较快,在淋巴结中停留时间相对较短,注射后须及时解剖,以免 SLN 褪色或扩散至其他非 SLN,一般临床经验是在注射后 10~40 min SLN 显影效果最好。(3)由于乳腺癌 SLN 可以不止 1 个,在联合应用亚甲蓝和核素时,切除 1 个 SLN 后应用核素探测仪反复探测,确定该区域再无放射性“热点”方能避免遗漏其他 SLN。(4)核素标记研究乳腺癌淋巴引流途径发现,约 5% 的患者乳腺淋巴液可首先引流到腋窝以外部位,主要是内乳区和锁骨上区。(5)有研究报道第一次核素 SLN 显影失败的 207 例患者,自愿再次接受注射后随访 43 个月,未发现对患者身体造成危害^[8]。(6)一般可选择乳头乳晕、肿瘤周围的任何部位进行注射,单点注射与传统的多点注射成功率无明显差异。因为皮肤浅表淋巴网有很大密度,皮下或皮内注射示踪剂可以更为精准地实现 SLN 定位。(7)只有乳腺实质内的注射示踪剂才能检出内乳和胸肌间 SLN,皮内、皮下注射只能识别腋窝的 SLN,行乳房按摩可使示踪剂快速进入淋巴管,有助于检出 SLN,这并不增加肿瘤播散的概率。

5 SLN 假阳性

SLN 的术中快速冰冻结果呈假阳性主要存有以下两种情况:(1)SLN 内的浆细胞、基质细胞、成纤维网状细胞对细胞角蛋白呈现阳性反应,而被误判为假阳性^[9]。(2)术前细针穿刺

或辅助按摩可能导致的乳腺上皮移位,这都是良性机械性转运的正常乳腺上皮细胞,容易被误认为微转移灶,增加假阳性率。

6 乳腺癌导管内癌(DCIS)的 SLN

既往有报道 DCIS 无需行 SLNB,但有研究对 10 946 例 DCIS 患者行 ALND 的回顾性研究显示,ALN 转移率为 3.6%^[10]。所以目前对 DCIS 常规行 SLNB,反过来,如 DCIS 患者的 ALN 为阳性,则说明乳腺肿瘤为浸润性癌,分期及治疗方案均需要改变。

7 隐匿型乳腺癌(OBC)的 SLN

OBC 是指临床及影像学检查未发现乳腺肿块,而以 ALN 转移癌或其他部位转移癌为首发症状的乳腺癌,较少见。对高危患者做预防性乳房切除术时,如行 SLNB 提示 SLN 为阳性,则证明乳腺存在 OBC,需按照乳腺癌积极治疗。

8 内乳淋巴结(IMN)

IMN 即胸骨旁淋巴结,分布于 1~6 肋间腋近胸骨深处,主要收集乳房内侧及中央区的淋巴回流。IMN 和 ALN 一样均为乳腺的 SLN,但只收集不到 25% 的淋巴液,且缺乏简便的活检方法,因此曾被忽略成为“隐形”SLN。ACJ 第 6 版乳腺癌分期中,强调了发现 IMN 转移对淋巴结分期评定的新标准。但 IMN 活检一直备受争议,有专家主张术前淋巴显像发现 IMN 时应活检,但由于对患者创伤大,更多的专家不建议行 IMN 活检,术后可予以精确放疗、全身化学治疗、生物治疗等综合治疗,能达到同样的效果,而且乳癌根治术后腋淋巴结已被清扫,IMN 成为仅存的乳腺唯一的 SLN,其变化可判断体内癌组织的进展状态。

9 与 SLN 假阴性相关的因素

影响 SLNB 的 2 个要素是检出率和假阴性率,最为理想的是准确率高于 95% 而假阴性率低于 5%。

9.1 肿瘤大小 乳腺肿瘤越小,SLNB 假阴性率越低,肿瘤直径小于 1.6 cm,假阴性率可以低至 0^[11]。肿瘤越大,SLNB 准确率越高,发生假阴性率较高,这是因为肿瘤生长时间越长,肿瘤细胞发生转移的概率增加,转移的淋巴结周围的淋巴管道及其内在结构被破坏,摄取示踪剂能力下降,通过旁路下一站淋巴结首先被染色,导致假阴性。

9.2 肿瘤的位置 有学者认为肿瘤位于乳腺外上象限时,化学治疗可能使淋巴管发生瘢痕及纤维化,从而导致 SLN 检出率下降或假阴性的发生。但 NSABP B-27 研究结果显示,新辅助化疗后行 SLNB,肿瘤位置与 SLN 的检出率、假阴性率均无明显相关性^[12]。

9.3 SLN 数目 大多数专家认为 SLN 的假阴性率与 SLN 数目之间呈负相关。Wong 等^[13]报道,仅检出 1 个 SLN 假阴性率为 14.3%,2 个以上为 4.3%。基于这一理论,有临床工作者主张在固定的“Cox pearl”区域内找到蓝染的和肿大可疑的淋巴结,一起作为 SLN 行病检以减少假阴性。对有转移复发高危因素的乳癌患者,一些学者认为 SLN 的最佳切除数目没有上限。

9.4 新辅助化学治疗(NAC) NAC 主要有两个作用,一是使原发肿瘤及区域淋巴结降期,二是检测化学治疗药物对肿瘤细胞的敏感性。一种观点认为 NAC 后行 SLNB 会导致假阴性率升高,原因是 NAC 可使癌细胞坏死、凋亡、纤维化,破坏、阻塞淋巴回流网,导致淋巴引流途径改变,所发现的 SLN 并非真正解剖意义上的 SLN,使得 SLN 假阴性率升高;其次腋窝转移淋巴结对化学治疗药物的不均一性反应,即化学治疗后 SLN

变为阴性而 NSLN 内还残存肿瘤细胞,这也可能导致 NAC 后产生 SLN 假阴性^[14]。另外一种观点是 SLNB 的结果与 NAC 无明显相关性,冯尧军等^[15]研究腋窝 N₀₋₁ 期的乳癌患者 NAC 后 SLNB 仍能准确预测 ALN 的状况。据报道,NAC 可使 20%~40% 的 ALN 阳性患者转为阴性,如果 NAC 后 SLN 能准确显示 ALN 的状态,那么就可使这类患者获益,避免 ALND。

9.5 与病理有关的因素 目前乳腺癌根治术主要根据 SLN 术中快速冰冻结果决定是否清扫 ALN。但由于术中冷冻切片病理检查尚不能检测 SLN 微转移,并存在敏感性较低(40%~85%)、主观性、检测的组织量少等缺点,难免有假阴性现象,即冰冻切片没有见到癌转移,术后连续多层切片与免疫组织化学染色证明有转移。

9.6 SLN 的跳跃转移 乳腺癌腋窝淋巴引流顺序一般为 Level I → Level II → Level III,但如果出现 Level I 淋巴结未侵犯而 Level II 或 Level III 受累,这就称为“跳跃式”转移现象。国外报道跳跃转移率为 3%~4%^[16]。

9.7 肿瘤周围的淋巴管密度(P-LVD) 目前,对于淋巴管浸润(脉管浸润)与淋巴结转移也存在很多争议。Yamauchi 等^[17]认为淋巴管浸润与乳腺癌的淋巴结转移密切相关,然而有研究认为二者关系不大。随着对肿瘤淋巴转移途径的深入研究,发现 P-LVD 与肿瘤转移密切相关。赵迎春等^[18]认为肿瘤 P-LVD 是 SLN 转移的独立预测因素。另外,相关淋巴管标志物的研究如唾液酸糖蛋白 D2-40,因其具有很强的特异性和敏感性,也在淋巴转移途径当中被认为是淋巴管最可靠的标志物。

9.8 ALN 状态 ALN 阳性还是阴性对 SLNB 的影响,意见并不统一。Gimbergues 等^[19]认为 ALN 阴性患者的 SLN 假阴性率明显比 ALN 阳性者低,但有学者认为 ALN 状态与 SLN 假阴性率之间无明显关系,而与 SLN 检出显著相关($P < 0.001$)。

9.9 年龄和 BMI 有研究发现高龄、较高 BMI 的乳腺癌患者保留示踪剂能力的降低,可能会使 SLN 检出率降低^[8]。但也有人认为 SLNB 与年龄、BMI 因素无明显关系^[20]。

9.10 操作者的熟练程度 SLNB 有一个学习曲线(lerning curve),这说明 SLNB 为一个技术性操作,成功确定 SLN 与操作者的熟练程度有关。Cox 等^[21]认为学习曲线至少需要 20 例,假阴性病例多发生在开展 SLN 活检的早期阶段。

10 SLN 微转移

10.1 微转移的定义 第 7 版《AJCC 癌症分期手册》明确规定了 ALN 的微转移灶:pN1mi 代表微转移,转移灶大于 0.2 mm 和(或)大于 200 个细胞,但小于或等于 2 mm;pN0(i+)代表孤立的肿瘤细胞群(ITC),成团的肿瘤细胞灶小于或等于 0.2 mm,或单张淋巴结切片中分散的肿瘤细胞不超过 200 个;pN0(i-)代表无转移。

10.2 微转移的预后及处理 乳腺癌 SLN 微小转移灶(SL-NMM)是一个颇具争议的问题,问题的核心在于 MM 的预后及处理。MM 的发现使患者的病理分期提高,但其临床意义尚未明确。Kumar 等^[22]对 251 例 SLN 为 pN1mi 和 pN0(i+)乳癌患者做研究,结果发现分别有 20% 和 12% 发生非 SLN 转移。王永胜等^[23]对 SLN 常规病理检查为阴性的患者和 SL-NMM 为阳性的患者中位随访 50 个月,发现两组无瘤生存率及总生存率均无明显差异;并认为如发现 2 枚或 2 枚以上 MM

时,以及 MM 大于 1 mm 时,应行 ALND。美国临床肿瘤学会推荐,对 pN1mi 进行 ALND,对 pN0(i+)应结合原发灶情况综合决定是否进行 ALND。近几年来大部分专家对 SLNMM 的处理更偏向于系统的辅助治疗,而非 ALND,特别是肿瘤较小、分化较好、组织学类型较好的患者。

10.3 微转移的检测方法 乳腺癌 SLN 术中快速冰冻检测 MM 的方法有印片细胞学 HE 染色法、组织连续多层切片法、免疫组织化学法和 PCR 检测等。常将以上方法联合应用以提高 SLNMM 的检出率。王永胜等^[23]对 245 例患者对常规病理学检查阴性的 SLN 做连续多层切片,发现 14.7% 的存在 SLNMM,且认为切片的间距为 0.3~0.4 mm 时 SLNMM 检出率最高。但要求每一个 SLN 均行连续多层切片,病理科的工作量将变得巨大而难以完成,故推荐的病理检查为:可行 1 mm 的连续切片,仅检测大的微转移灶。对于直径小于 0.2 mm 的转移灶,由于其并不影响患者生存期,故临床上未强调其检测,其科研研究常用分子诊断技术检测。

10.4 SLN 的分子检测 近年来,研究报道了有关乳腺癌 SLN 术中快速分子检测技术。如逆转录 PCR,可以检测到混在 1×10^6 个正常细胞中的一个癌细胞,但由于其高度敏感性会产生非特异表达从而出现假阴性。基于逆转录 PCR 的 GeneSearch TM Breast Lymph Node (BLN) 检测,因其具有高度敏感性(95.6%)和高度特异性(94.3%),且可同时检测 6 个淋巴结已被美国 FDA 批准应用于临床。另外还有 OSNA 检测和荧光定量 PCR 技术,越来越多的检测的指标,如 CK-19、VEGF、EGFR 及 MUC-1 等。这些分子检测技术用于 SLN 术中诊断,能快速而准确的发现微转移,特别是孤立肿瘤细胞的转移,降低 SLN 假阴性率,有助于 SLN 阳性患者一次完成 ALND。

综上所述,SLN 假阴性率的控制关键是医师的技术熟练程度及经验的积累,加深 ALN 和 IMN 解剖变异认识,加强 SLNB 规范操作,借助影像学、分子病理学等方法,就能很大程度上降低 SLNB 假阴性率和假阳性率,使乳腺癌手术真正从实施“最大的耐受性根治治疗”转变为“最小的有效治疗策略发展”,减少患者术后并发症,提高生活质量。

参考文献

- [1] Shah-Khan M, Boughey JC. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 trial[J]. *Cancer Control*, 2012, 19(4): 267-276.
- [2] 颜博,葛洁,张斌,等. 纳米碳在乳腺癌前哨淋巴结活检中的临床应用[J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38(21): 1335-1337.
- [3] Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, et al. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy—multi-institutional validation study [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(21): 3374-3480.
- [4] 刘纯,李振平. 国产亚甲蓝标记乳腺癌前哨淋巴结活检 64 例分析[J]. *中国肿瘤*, 2008, 17(10): 893-895.
- [5] 王永胜. 乳腺癌前哨淋巴结活检:共识与展望[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2009, 16(7): 505-509.
- [6] Johnson S, Arora S, Babu E. Injecting patent blue dye V for sentinel lymph node biopsy without skin staining[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2012, 94(4): 277-278.
- [7] Aliakbarian M, Memar B, Jangjoo A, et al. Factors influencing the time of sentinel node visualization in breast cancer patients using intradermal injection of the radio-tracer[J]. *Am J Surg*, 2011, 202(2): 199-202.
- [8] Meretoja TJ, Joensuu H, Heikkilä PS. Safety of sentinel node biopsy in breast cancer patients who receive a second radioisotope injection after visualization failure in lymphoscintigraphy[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(6): 649-655.
- [9] 陈翔,凌立君,查小明,等. 新型前哨淋巴结活检技术在选择性腋窝淋巴结清扫中的应用[J]. *中华实验外科杂志*, 2010, 27(1): 119-121.
- [10] Winchester DP, Menck HR, Osteen RT, et al. Treatment trends for ductal carcinoma in situ of the breast[J]. *Ann Surg Oncol*, 1995, 2(3): 207-213.
- [11] 张涛,陈保平,王洪,等. 降低乳腺癌前哨淋巴结活检假阴性率的探讨[J]. *肿瘤*, 2008, 28(5): 443-445.
- [12] Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(12): 2694-2702.
- [13] Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: Impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate[J]. *J Am Coll Surg*, 2001, 192(6): 684-689.
- [14] Shimazu K, Noguchi S. Sentinel lymph node biopsy before versus after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. *Surg Today*, 2011, 41(3): 311-316.
- [15] 冯尧军,吴新红,何建平,等. 前哨淋巴结活检在不同期别乳腺癌新辅助化疗后的作用[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2011, 32(5): 627-629, 633.
- [16] Jatoti I. Management of the axilla in primary breast cancer [J]. *Surg Clin North Am*, 1999, 79(5): 1061.
- [17] Yamauchi C, Hasebe T, Iwasaki M, et al. Accurate assessment of lymph vessel tumor emboli in invasive ductal carcinoma of the breast according to tumor areas, and their prognostic significance [J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(2): 247-259.
- [18] 赵迎春,李勇,朱永云,等. 乳腺癌淋巴管生成与前哨淋巴结状态的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2013, 29(9): 949-952.
- [19] Gimbergues P, Abrial C, Durando X, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(5): 1316-1321.
- [20] Ozmen V, Unal ES, Muslumanoglu ME, et al. Axillary sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36(1): 23-29.
- [21] Cox C, Pendas S, Cox J, et al. Guidelines for the sentinel-node biopsy and lymphatic of patients with breast cancer [J]. *Ann Surg*, 1998, 227(5): 645-653.
- [22] Kumar S, Bramlage M, Jacks LM, et al. Minimal disease

in the sentinel lymph node; how to best measure sentinel node micrometastases to predict risk of additional Non-Sentinel lymph node disease[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(1):2909-2919.

协作研究 CBCSG-001 最新资料报告[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2009, 3(3):265-272.

(收稿日期:2014-12-10 修回日期:2015-03-16)

[23] 王永胜, 欧阳涛, 王启堂, 等. 中国前哨淋巴结活检多中心

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.045

Vaspin 与代谢综合征的研究进展

蒋先淑 综述, 李志勇[△] 审校

(重庆医科大学附属永川医院内分泌科 402160)

[关键词] 代谢综合征; Vaspin; 脂肪细胞因子; 胰岛素抵抗; 肥胖

[中图分类号] R589

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)14-1991-03

大量研究表明, 脂肪组织不但是机体主要的能量储存组织, 而且作为机体重要的内分泌组织, 分泌众多生物活性物质(脂肪细胞因子), 如瘦素、脂联素、抵抗素、炎症因子、纤溶酶原激活物抑制因子-1 及各种生长因子等^[1-2]。脂肪细胞因子在机体肾脏、免疫、内分泌及神经系统等各系统发挥着重要的病理生理作用^[3]。Vaspin 来源于内脏脂肪组织的丝氨酸蛋白酶抑制因子, 是新近发现的一种脂肪细胞因子^[4], 研究发现, 其具有改善肥胖及提高胰岛素敏感性、抗炎等作用, 并与心、脑血管事件的发生密切相关^[5]。然而 Vaspin 与肥胖及代谢综合征的关系、具体病理生理作用及作用机制尚未明了, 因此, 本文现对 Vaspin 与代谢综合征的相关研究进行综述, 以期对代谢综合征及其相关性疾病的治疗带来新的理论依据。

1 Vaspin 结构与活性

Vaspin 是首次从 OLETF 2 型糖尿病大鼠模型的内脏脂肪组织中分离获得的脂肪细胞因子^[4]。Vaspin 是属于丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族的成员, 高表达于白色脂肪组织, 且在肝脏、胃、胰腺、下丘脑等组织中均存在不同程度的表达, 提示 Vaspin 可能通过作用于多个靶器官而发挥生理作用。小鼠、大鼠及人源性 Vaspin 蛋白分别由 1 236、1 242 和 1 245 个脱氧核苷酸所编码^[6]。人类 Vaspin 蛋白由 415 个氨基酸构成, 同源性分析显示, 其与 α_1 抗胰蛋白酶同源性高达 40%^[4]。众所周知, 丝氨酸蛋白酶抑制剂家族成员普遍含有一个裸露的活性中心环(RCL), RCL 的氨基酸序列决定丝氨酸蛋白酶抑制剂所抑制的丝氨酸蛋白酶的种类。丝氨酸蛋白酶与其相应的 RCL 结合, 诱导丝氨酸蛋白酶抑制剂结构发生变化, 从而促使丝氨酸蛋白酶活性区域发生变构, 进而使其失去酶解功能, 达到抑制丝氨酸蛋白酶水解功能^[4]。虽然 Vaspin 所抑制的丝氨酸蛋白酶底物尚不清楚, 但是目前研究表明重组人源性 Vaspin 不能抑制 α_1 -抗胰蛋白酶及其他已知的蛋白酶的活性。因此, 对于 Vaspin 的生物学功能需要进一步广泛深入的研究。

2 Vaspin 的表达与代谢综合征的相关关系

近年来, 随着对脂肪组织认识的不断深入, 越来越多的研究表明, 脂肪组织不仅是一个被动的脂肪沉积器官, 同时作为一个庞大的内分泌器官, 可分泌多种脂肪细胞因子, 参与整个机体能量平衡、代谢、炎症及免疫系统的调节, 在维持机体稳态中发挥着重要的作用^[2-3]。在 2 型糖尿病 OLETF 大鼠脂肪组织中 Vaspin mRNA 表达增多, 于大鼠肥胖、体质量及胰岛素

抵抗至峰值时表达水平达到最高, 然而, 随着该大鼠糖尿病的恶化及体质量的不断减轻其表达水平不断的下降^[4]; 并且 Vaspin mRNA 在棕色脂肪组织及其他非脂肪组织表达较低甚至缺如, 说明 Vaspin 只在白色脂肪组织发挥调节作用^[4]。其次, 研究发现, 给予伴有胰岛素抵抗的肥胖大鼠吡格列酮(pioglitazone), 能够显著提高 Vaspin 的表达水平^[4]。对人体的研究显示, Vaspin mRNA 在糖耐量正常的肥胖个体皮下脂肪组织及内脏脂肪组织均有表达^[7], 且内脏 Vaspin mRNA 表达与体质量指数(BMI)、体脂水平及口服糖耐量试验(OGTT) 2 h 血糖水平显著相关, 皮下脂肪组织 Vaspin mRNA 表达与腰臀比(WHR)、空腹血浆胰岛素及高胰岛素正糖钳夹稳态中血糖输注率显著相关^[7]。多项研究同时表明, Vaspin 的 mRNA 表达与肥胖、胰岛素抵抗以及 2 型糖尿病密切相关, 并且升高的血浆 Vaspin 水平与肥胖及胰岛素敏感性受损明显相关^[7-8]。Tan 等^[9]报道, 在伴有肥胖及胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征(PCOS)人群中, 二甲双胍治疗能够改善胰岛素敏感性的同时降低循环 Vaspin 水平, 同时与 2 型糖尿病服用二甲双胍人群中得到了一致的结果。不仅如此, 存在胰岛素抵抗的肥胖儿童, 血浆 Vaspin 水平也明显的增高^[10]。然而, 与此相反的是, 多项研究表明, 外周 Vaspin 水平与胰岛素敏感性、反应肥胖的指标以及脂肪分布之间没有直接的相关关系^[11]。Lee 等^[12]报道, 在韩国女性中, Vaspin 高表达于皮下脂肪组织而非内脏脂肪组织。且循环 Vaspin 水平与空腹胰岛素水平、稳态胰岛素评价指数(HOMA-IR)及内脏脂肪组织与皮下组织的 Vaspin 表达比率显著相关。Kloeting 等^[13]研究表明, 胰岛素敏感与胰岛素抵抗人群中, Vaspin 水平无显著性差异。

虽然血液 Vaspin 水平与动脉粥样硬化严重程度缺乏明显的相关性, 但是外周低水平的 Vaspin 与颈动脉狭窄患者近期发生的缺血性事件明显相关, 因此, Vaspin 水平也许可以作为一个无症状的颈动脉狭窄病情的临床标志物^[14]。另一类似的研究发现, 与肥胖及正常个体比较, 超体质量伴有颈动脉狭窄的人群外周循环中, Vaspin 水平明显增高, 且 BMI 及血浆 Vaspin 水平呈现一定“U”型的关系。然而, BMI 及循环 Vaspin 水平之间的 U 型关系需要进一步全面研究^[15]。其次, 研究发现, 血浆与外周血单核细胞中低水平的 Vaspin 都能够预测冠状动脉疾病及不稳定性心绞痛的发生发展, 且低水平的 Vaspin 与冠状动脉疾病的严重程度密切相关^[16]。近期研究发