

CLDN10 在肝硬化组表达量升高,而在肝细胞癌组明显下降, PTEN、PRDM2、MGMT 从肝炎组到肝硬化、肝细胞癌组呈递减趋势; GPC3、E2F1、MMP2 表达从癌旁到癌呈递增趋势, CLDN10、HGF、PTEN、DLC1、PRDM2、MGMT 表达从癌旁到癌呈递减趋势^[13]。Schwegler 等^[14]分析了使用表面增强激光解吸/离子化-飞行时间质谱联合检测 AFP、DCP 及 GPC3 诊断肝癌的价值。在 170 例肝脏疾病患者标本中,使用 38 个蛋白组指纹鉴别诊断肝炎和肝硬化的敏感性和特异性分别为 61% 和 76%,联合检测这些蛋白指纹和 AFP、DCP 和 GPC3 时,敏感性和特异性分别提高到 75% 和 92%^[15]。

其他研究比较多的肝癌的诊断指标还有许多,如醛糖还原酶(AR)与醛糖还原酶相似蛋白(ARL-1)、铁蛋白(Ferritin)及酸性同工铁蛋白、 α -L-岩藻糖苷素(AFU)及血与尿中的代谢产物等。单用 AFP 容易造成疾病的误诊和漏诊,一些肿瘤标志物敏感性优于或互补于 AFP,与其联合检测可以减少漏诊。如 AFP 联合 GPC3。一些肿瘤标志物特异性优于 AFP,与其联合检测可以降低误诊率,如 AFP 联合 AFP-L3^[14]。同时随着人类基因组学的完成,蛋白质组学的不断发展,新技术的不断成熟,新标志物的不断出现,相信在不久的将来,对很多的癌症都能够在癌前期有一个明确的诊断,对癌症的早发现、早治疗能够提供一个很好的帮助。

参考文献

- [1] Song LP, Li YP, Wang N, et al. NT4(Si)-p53(N15)-antennapedia induces cell death in a human hepatocellular carcinoma cell line[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(46):5813-5820.
- [2] 杨玉林,贺志安. 临床肝病试验诊断学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007.
- [3] Ari F, Napieralski R, Ulukaya E, et al. Modulation of protein expression levels and DNA methylation status of breast cancer metastasis genes by anthracycline-based chemotherapy and the demethylating agent decitabine[J]. Cell Biochem Funct, 2011. [Epub ahead of print]
- [4] Kitisin K, Ganesan N, Tang Y, et al. Disruption of transforming growth factor-beta signaling through beta-spectrin ELF leads to hepatocellular cancer through cyclin D1 activation[J]. Oncogene, 2007, 26(50):7103-7110.

- [5] 焦兴元,任建林. 消化系肿瘤学[M]. 北京:人民军医出版社,2004.
- [6] Krützfeldt J, Rösch N, Hausser J, et al. MicroRNA-194 is a target of transcription factor 1 (Tcf1, Hnf1 α) in adult liver and controls expression of frizzled-6[J]. Hepatology, 2011. [Epub ahead of print]
- [7] Chien AJ, Moon RT. WNTs and WNT receptors as therapeutic tools and targets in human disease processes[J]. Front Biosci, 2007, 12(1):448-457.
- [8] 张秀娟,凌云,于华,等. 杨梅树皮素诱导人肝癌 HepG-2 细胞凋亡机制的研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(8): 1046-1050.
- [9] Zhang T, Gao Y, Mao Y, et al. Growth inhibition and apoptotic effect of alpha-eleostearic acid on human breast cancer cells[J]. J Nat Med, 2011. [Epub ahead of print]
- [10] Hsu HC, Cheng W, Lai PL. Cloning and expression of a developmentally regulated transcript MXR7 in hepatocellular carcinoma; biological significance and temporospatial distribution[J]. Cancer Res, 1997, 57(22):5179-5184.
- [11] Llovet JM, Chen Y, Wurmbech E, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2006, 131(6):1758-1767.
- [12] 姚登福,姜华. 基因标志物在肝癌诊断中的临床价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2007, 15(8):609-611.
- [13] Noriyuki A, Hiroyuki Y, Shigeru S, et al. Association of glypican-3 expression with growth signaling molecules in hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(28):3521-3528.
- [14] Schwegler EE, Cazares L, Steel LF, et al. Seldi-tof ms profiling of serum for detection of the progression of chronic hepatitis c to hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2005, 41(3):634-642.
- [15] 王伟丽,高英堂,杜智,等. 应用实时荧光定量 RT-PCR 法建立肝癌分子诊断指数[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(10):985-991.

(收稿日期:2011-06-13)

他汀类药物非降脂作用对慢性肾脏病的防治

张立¹, 石生源², 赵亮³综述, 刘小林¹审校(1. 解放军防空兵学院门诊部, 郑州 450052; 2. 河南省焦作市武陟县中医院 494950; 3. 河南省焦作市武陟县第一人民医院 494950)

【关键词】 他汀类药物; 慢性肾脏病; 小 GTP 蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.01.034 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)01-0062-03

他汀类药物是最为经典和有效的降脂药物,此类药物通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶,阻断细胞内甲羟戊酸代谢途径,使细胞内胆固醇合成减少,从而反馈性刺激细胞膜表面(主要为肝细胞)低密度脂蛋白(LDL)受体数量和活性增加,使血清胆固醇清除增加,水平降低。研究证实他汀类药物还具有不依赖于降脂的多效性作用,主要有抗细胞增殖、抗氧化清除自由基、抗炎

等生物学活性作用。在慢性肾脏病(CKD)患者中应用他汀类药物,一方面可以改善脂质代谢紊乱,另一方面可延缓 CKD 的进展。本文就他汀类药物非降脂作用延缓 CKD 发展作一综述。

1 他汀类药物非降脂保护作用机制

他汀类药物是 HMG-CoA 还原酶抑制剂(HRI),它阻断了 HMG-CoA 转变为甲羟戊酸,使胆固醇的合成减少,因而有降

低血脂作用;同时也使甲羟戊酸通路的中间产物类异戊二烯化合物如焦磷酸法尼酯(Farnesyl-PP,FPP)和牛龙牛儿(基)焦磷酸(Geranyl-Geranyl-PP,GGPP)合成减少。FPP 和 GGPP 结合在小 GTP 蛋白如 Ras、Rac 和 Rho 等的羧基端,增强它们的疏水性,即异戊二烯化。异戊二烯化是小 GTP 蛋白活化的关键步骤,增强它们锚定在细胞表面进而影响细胞外信号向核内的传递等一系列细胞活动,从而发挥调脂作用外的多效作用^[1-5]。

2 他汀类药物的抗细胞增殖作用

在从肾小球肾炎发展到高血压,肾功能损害的漫长发展过程中,由于一系列细胞因子和炎症因子的作用,细胞增殖与死亡的平衡遭到破坏,导致肾小球硬化和肾功能的减退。HRI 能够影响细胞的增殖与死亡之间的平衡,阻止细胞的增殖,促进凋亡,从而减轻肾损伤。HRI 抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制细胞外基质合成和分泌及促进降解的作用能被加入足量的甲羟戊酸、GGPP 或 FPP 所阻止^[6-9],但加入胆固醇却没有明显的作用,这说明细胞生长依赖甲羟戊酸及其衍生物(如 FPP 和 GGPP)。HRI 不但抑制细胞内胆固醇的合成,而且同时抑制甲羟戊酸代谢途径中间产物(特别是非甾醇类异戊二烯)的合成,通过细胞内信号传导途径抑制细胞增殖。糖尿病肾病的主要病理特征为肾小球系膜细胞增殖、系膜基质增宽、基底膜增厚、细胞外基质(ECM)堆积以及由此引起的肾小球硬化。对糖尿病肾病肾小球系膜细胞增殖及 ECM 积聚的影响是他汀类药物发挥其直接肾脏保护作用的重要途径之一。Vasanthan 等^[10]发现,在 db/db 糖尿病小鼠模型中,法舒地尔和辛伐他汀可以减少糖尿病小鼠清蛋白尿的分泌和肾小球Ⅳ型胶原的堆积,这一肾保护作用与辛伐他汀和法舒地尔抑制 Rho/ROCK 活性有关。Danesh 等^[11]研究认为细胞周期蛋白依赖激酶(CDK)参与调控系膜细胞增殖和 ECM 的聚集。高糖环境下细胞周期蛋白依赖激酶 4(CDK4)和细胞周期蛋白依赖激酶 2(CDK2)活性增加而细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂 P21 蛋白的活性降低,辛伐他汀通过抑制 Rho 蛋白的活性逆转高糖对细胞周期蛋白的调控,减少系膜细胞增殖和 ECM 聚集。肾小管间质的纤维化与糖尿病肾病肾功能的恶化密切相关,它以过量 ECM 在肾间质积聚及肾间质成纤维细胞增生为特征。糖尿病肾病发展过程中多种炎症细胞、细胞因子和生长因子共同参与,相互作用,导致 ECM 合成增多、降解减少和沉积过度,最终导致肾间质纤维化^[12-13]。有学者研究发现洛伐他汀能使高糖培养的鼠系膜细胞纤维连接蛋白 mRNA 和蛋白分泌减少,并使肾近端小管上皮细胞组织纤溶酶原激活物(tPA)合成增加,其抑制物 1 型纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)表达减少、活性降低,从而通过促进 ECM 的降解,减少 ECM 积聚^[14]。

3 他汀类药物的抗炎症作用

在各种致病因子的作用下,肾脏的固有细胞(肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞、肾小球内皮细胞)及炎症细胞合成和分泌多种炎症介质参与炎症反应,引起和加速肾脏疾病的发生和发展。核转录因子 NF- κ B 是重要的炎症介质,可促进多种炎症因子的激活、黏附分子[如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)]的产生、炎症细胞(如巨噬细胞)的活化。在缺血后急性肾功能衰竭的大鼠模型中,Gueler 等^[15]研究认为西立伐他汀可通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)的活化,减少单核巨噬细胞的浸润,减少 ICAM-1 和诱导型 NO(iNOS)的产生,减少纤维结合蛋白,Ⅳ型胶原的表达,从而改善肾脏功能。巨噬细胞是糖尿病肾病发生、发展过程中最主要的炎性细胞,巨噬细胞的聚集上调单核

细胞趋化因子-1(MCP-1)进而引起肾脏损伤^[16],而 MCP-1 的转录合成是由 NF- κ B 调控。因此,NF- κ B 的异常活化可能是引起 MCP-1 表达增加的主要因素。糖尿病肾病时高糖环境和活化的肾素血管紧张素均可激活肾组织及外周血单核细胞中 NF- κ B。最新研究发现,缺失 NF- κ B 亚单位基因的大鼠对链脲佐菌素诱导的糖尿病有明显的抵抗性^[17]。因此,选择性抑制 NF- κ B 活化可能成为防治糖尿病肾病的一个新靶点。他汀类药物可以抑制活化的丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)转位激活 NF- κ B,可能与其抑制小 GTP 蛋白(Ras、Rho 等)引起的 MAPK 家族通路级联活化有关^[18]。

4 抗氧化作用

糖尿病时,体内自由基产生增加,活性氧簇(reactive oxygen species,ROS)增多,机体抗氧化防御能力降低,氧化应激水平升高。氧化应激参与晚期糖基化终产物(AGES)的形成,而 AGES 与其受体相互作用后又可刺激氧化应激反应,致自由基生成增多,于是形成恶性循环,促进糖尿病肾病的发展。Gejo 等^[19]研究 STZ 糖尿病大鼠模型发现,给予小剂量特异性 Rho 激酶抑制剂法舒地尔和氟伐他汀治疗 4 周,大鼠尿清蛋白和 8-OHdG 的排泄明显减少,肾皮质 NOX4mRNA 的表达亦明显减少。因此他们推测 Rho/Rock 信号通路参与糖尿病肾病的发病过程,Rho 激酶抑制剂和他汀类药物可以通过抑制氧化应激起到对糖尿病肾病的防治作用。国内学者发现,普伐他汀能减轻高糖环境培养肾小球系膜细胞的过度增殖和氧化损伤,明显降低丙二醛(MDA)含量,显著增加系膜细胞谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)等抗氧化酶的表达,提高细胞抗氧化能力^[20]。

5 改善肾脏循环

一氧化氮(NO)是人体内最重要的舒张血管因子之一,NO 在维持肾脏灌注和肾小球滤过中有重要的作用。HRI 可促进 NO 的合成,主要是通过抑制 Rho 蛋白的异戊二烯化,解除 Rho 对 eNOS mRNA 的负调节,使 eNOS mRNA 的表达增多^[21]。Varela 等^[22]研究显示帕伐他汀可促进 eNOS 合成,增加 NO 的产生,NO 通过抑制 Na⁺/H⁺ 交换 Na⁺-K⁺-ATP 酶,降低肾小管的升支粗段对 NaCl 的重吸收,引起尿钠排泄的增加,从而降低血压。

综上所述,在对糖尿病肾病的保护作用上,他汀类药物的多效性与调节小 GTP 蛋白密切相关。除了传统的降脂作用外,他汀类药物通过调节 Rho/ROCK 信号通路起到抑制系膜细胞增殖、抑制 ECM 堆积、减轻肾小管间质损伤、保护足细胞、抑制氧化应激和炎症反应等作用,进而延缓糖尿病肾病的进展,为糖尿病肾病的药物防治提供了一个重要靶点。他汀类药物对糖尿病肾病的多效性保护机制还有待于更多的动物研究及临床试验来进一步阐明,并应用于临床治疗中。

参考文献

- [1] Heusinger RJ, Fischer B, Goppelt SM, et al. Differential effects of simvastatin on mesangial cells[J]. Kidney Int, 2004,66 (1):187-195.
- [2] Bussolati B, Deregibus MC, Fonsato V, et al. Statins prevent ox-idized LDL-induced injury of glomerular podocytes by activating the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT- signaling pathway[J]. J Am Soc Nephrol, 2005,16 (7):1936-1947.
- [3] Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al. Statins as a newly recognized type of immunomodulator[J]. Nat Med, 2000,6

- (12):1399-1402.
- [4] Massy ZA, Kim Y, Guijarro C, et al. Low-density lipoprotein-induced expression of interleukin-6, a marker of human mesangial cell inflammation; effects of oxidation and modulation by lovastatin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 267 (2): 536-540.
 - [5] Vieira JM Jr, Rodrigues LT, Mantovani E, et al. Statin monotherapy attenuates renal injury in a salt-sensitive hypertension model of renal disease[J]. *Nephron Physiol*, 2005, 101 (4): p82-p91.
 - [6] Buemi M, Senatore M, Corica F, et al. Statins and progressive renal disease[J]. *Med Res Rev*, 2002, 22 (1): 76-84.
 - [7] Lenda DM, Kikawada E, Stanley ER, et al. Reduced macrophage recruitment proliferation and activation in colony stimulating factor-1-deficient mice results in decrease tubular apoptosis during renal inflammation[J]. *J Immunol*, 2003, 170(6): 3254-3262.
 - [8] Massy ZA, Guijarro C. Statin: effects beyond cholesterol lowering[J]. *Nephro Dial Transplant*, 2001, 16(9): 1738-1741.
 - [9] Jandeleit DK, Cao Z, Cox AJ, et al. Role of hyperlipidemia in progressive renal disease: focus on diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 1999, 56(Suppl 71): 31-36.
 - [10] Vasantha K, Lixia Z, Hui P, et al. Targeting of rhoA/ROCK signaling ameliorates progression of diabetic nephropathy independent of glucose control[J]. *Diabetes*, 2008, 57(3): 714-723.
 - [11] Danesh FR, Sadeghi MM, Amro N, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors prevent high glucose-induced proliferation of mesangial cells via modulation of Rho GTPase p21 signaling pathway: Implications for diabetic nephropathy[J]. *PNAS*, 2002, 99(12): 8301-8305.
 - [12] Kobayashi T, Inoue T, Okada H, et al. Connective tissue growth factor mediates the profibrotic effects of transforming growth factor-beta produced by tubular epithelial cells in response to high glucose[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2005, 9(2): 114-121.
 - [13] Lam S, Geest RN, Verhagen NA, et al. Connective tissue growth factor and igf-I are produced by human renal fibroblasts and cooperate in the induction of collagen production by high glucose[J]. *Diabetes*, 2003, 52(12): 2975-2983.
 - [14] Kim SI, Kim HJ, Han DC, et al. Effect of lovastatin on small GTP binding proteins and on TGF- β 1 and fibronectin expression[J]. *Kidney Int*, 2000, 58 (Suppl 77): S88-S92.
 - [15] Gueler F, Rong S, Park JK, et al. Postischemic acute renal failure is reduced by short-term statin treatment in a rat model[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(9): 2288-2298.
 - [16] Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(1): 73-80.
 - [17] Lamhamedi-Cherradi SE, Zheng S, Hilliard BA, et al. Transcriptional regulation of type 1 diabetes by NF-kappa B[J]. *J Immunol*, 2003, 171(9): 4886-4892.
 - [18] Kim SI, Han DC, Lee HB. Lovastatin inhibits transforming growth factor- β 1 expression in diabetic rat glomeruli and cultured rat mesangial cells[J]. *J Am Nephrol*, 2000, 11(1): 80-87.
 - [19] Gojo A, Utsunomiya K, Taniguchi K, et al. The Rho-kinase inhibitor, fasudil, attenuates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 568(1-3): 242-247.
 - [20] 金洁娜, 郑景晨, 倪连松, 等. 普伐他汀对高糖培养大鼠肾小球系膜细胞增殖和氧化应激的影响[J]. *温州医学院学报*, 2007, 37(4): 347-349.
 - [21] Takemoto M, Sun J, Hiroki J, et al. Rho kinase mediates hypoxia-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Circulation*, 2002, 106(1): 57-62.
 - [22] Varela M, Garvin JL. Acute and chronic regulation of thick ascending limb endothelial nitric oxide synthase by statins[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(2): 269-275.

(收稿日期: 2011-06-23)

麻风溃疡感染病原菌分布及治疗新进展

张维娜¹综述, 陈爱地²审校 (1. 河北省望都县皮肤病防治院 072450; 2. 河北省保定市第一医院细菌室 071000)

【关键词】 麻风溃疡; 感染; 病原菌

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 01. 035 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)01-0064-03

溃疡是麻风病的一种并发症, 常加重肢体畸残, 严重者甚至出现溃疡组织恶变而致人死亡。有效地控制麻风溃疡是控制麻风愈后畸残加重和进行畸残康复的一个重要环节。麻风溃疡慢性难愈创面造成了较高的致残率, 80%左右的麻风溃疡伴发感染, 主要感染特征是混合感染, 异位感染。随着对细菌培养、药敏试验的使用, 对溃疡创面发生机制和创面愈合过程的深入了解, 以及医用新材料和创面治疗新技术的应用和成

熟, 复杂性溃疡创面愈合有望成为现实。现将麻风溃疡患者感染病原菌分布、感染特征、发病机制及目前应用的治疗新技术作一综述。

1 麻风溃疡的发生机制

皮肤是一交流的器官和犹如一个弹性的保护袖样器官, 很容易受到其血供、神经支配或淋巴系统损害的影响(麻风、褥疮、溃疡、橡皮肿)。在麻风患者中由于麻风杆菌的嗜神经性, 足底