

例,肝癌移植后仍会不可避免的出现复发病例。因此引入了补救式肝移植。即对可切除性肝癌,先行常规肝切除术后定期密切随访,一旦发现复发再行肝移植,这种治疗方案的优势在于患者可得到及时手术治疗,缓解肝源紧缺。肝癌肝切除后再行补救式肝移植与一期肝移植相比,具有更高的手术死亡率和肿瘤复发危险性,还降低了患者的可移植性和长期生存率,认为早期行肝移植是治疗肝癌伴肝硬化的理想选择,即便是对可切除的肝癌患者也是如此。就目前的情况而言。对肝癌患者选择肝移植治疗是一期移植好还是补救式移植好,不能一概而论,对肝硬化重、肝功能较差,如低于 Child-Pugh B 级肝功能的肝癌患者应选择肝移植,而无肝硬化或肝硬化较轻、肝功能较好(Child-Pugh A 级)者可常规选择肝切除,而对其中部分肝癌复发者行补救式肝移植,不失为一种较好的治疗方法。对一期肝移植或补救式肝移植治疗肝癌的评价,还应积累更多的病例,用更长的时间在多中心进行观察^[15]。

6 展 望

再手术治疗复发性肝癌已得到公认,对于肝功能较好、可切除的复发灶,手术再切除仍被认为是最有效的方法,严格控制手术指征,充分术前评估,术中根据患者情况采用积极的有限的肝切除;术后护肝症处理结合化疗等辅助治疗,再手术能取得较理想的疗效,但由于目前腹腔镜及肝移植术推广度远远不够,再手术仍有很大的发展空间,相信随着腹腔镜手术及肝移植术的进展,肝癌再手术会取得更远期的疗效。

参考文献

- [1] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma; epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. Gastroenterology, 2007, 132(7): 2557-2576.
- [2] 覃开羽, 吴敏. 葛根素的药理作用及不良反应分析[J]. 中国药业, 2007, 16(3): 60-61.
- [3] Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma; current management and recent advances[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2008, 7(3): 237-257.
- [4] Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, et al. Analysis of prognostic factors affecting survival after initial recurrence and treatment efficacy for recurrence in patients undergoing potentially curative hepatectomy for hepatocellular

carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(8): 2337-2347.

- [5] 卢长江, 陆才德, 吴胜东, 等. 手术切除在结直肠癌肝转移治疗中的意义及预后[J]. 现代实用医学, 2007, 19(1): 14-17.
- [6] Zhou YM, Sui CJ, Li B, et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a local experience and a systematic Review[J]. World J Surg Oncol, 2010, 8(55): 1-10.
- [7] 李鹏, 李涛, 王舒, 等. 大肠癌术后肝转移治疗的临床体会[J]. 中国现代医生, 2010, 48(17): 112-113.
- [8] 左朝晖, 谭春祁, 莫胜川, 等. 原发性肝癌术后复发的治疗体会[J]. 肝胆外科杂志, 2009, 17(3): 215-217.
- [9] 宋斌, 段希斌. 肝癌术后复发的再手术治疗[J]. 中国医药导报, 2010, 7(12): 215-218.
- [10] Dagher I, Oiuuro G, Dubrez J, et al. Laparoscopic versus open right hepatectomy: a comparative study[J]. Am J Surg, 2009, 198(2): 173-177.
- [11] McPhail MJ, Scibelli T, Abdelaziz M, et al. Laparoscopic versus open left lateral hepatectomy[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 3(4): 345-351.
- [12] Sarpel U, Hefti MM, Wisniewsky JP, et al. Outcome for patients treated with laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma: case-matched analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(6): 1572-1577.
- [13] Zahra S, Airazat MK, Michael RM, et al. Is Laparoscopic Repeat Hepatectomy Feasible? A Tri-institutional Analysis[J]. J Am Coll Surg, 2011, 212(2): 171-179.
- [14] Perunovic RM, Scepanovic RP, Stevanovic PD, et al. Complications during the establishment of laparoscopic pneumoperitoneum[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2009, 19(1): 1-6.
- [15] 李波, 严律南, 袁丁, 等. 肝癌切除术后复发性肝癌的肝脏移植[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2009, 16(3): 191-193.

(收稿日期: 2012-03-25)

氧化应激与糖尿病脑组织损伤关系的研究新进展

谢宜君 综述, 杨红英 审校(昆明医学院第二附属医院检验科, 昆明 650101)

【关键词】 氧化应激; 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸; 醛糖还原酶; 糖尿病脑病

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 20. 048 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)20-2617-02

糖尿病是一种常见的内分泌代谢紊乱疾病, 随着生活方式的改变和老龄化的进程, 糖尿病的患病率急剧增加, 而糖尿病脑组织损伤是糖尿病患者致死、致残的重要原因。研究表明, 在糖尿病脑损伤的发生、发展过程中, 氧化应激增多是糖尿病性脑组织损伤的重要因素^[1]。而近年来研究发现烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶是氧化应激的关键因素。本文就氧化应激、NADPH 氧化酶、醛糖还原酶和糖尿病脑组织损伤的关系作系统的表述。

1 氧化应激

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时, 体内高活性分子如活性氧(ROS)和活性氮自由基(RNS)产生过多, 氧化程度超出氧化物的清除, 氧化系统和抗氧化系统失衡, 从而导致组织损伤。机体存在两类抗氧化系统, 一类是酶抗氧化系统, 包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等; 另一类是非酶抗氧化系统, 包括维生素 C、维生素 E、谷胱甘肽、褪黑素、 α -硫辛酸、类胡萝卜素, 微量元

素铜、锌、硒(Se)等。

2 氧化应激与脑组织损伤

大量研究表明氧化应激在糖尿病脑血管损伤的发生、发展中起重要作用。总体认为,线粒体超氧化物产生过多是导致包括糖尿病脑组织损伤在内的糖尿病慢性并发症的共同机制。氧化应激也从不同方面参与了糖尿病脑组织损伤的发生:(1)ROS 损伤胰岛细胞:胰岛素抵抗和(或)胰岛素分泌不足通过影响脑内葡萄糖代谢及神经营养作用而改变脑组织的神经生理功能、解剖结构,导致认知功能障碍。(2)非酶性蛋白糖基化:氧化应激与糖基化过程密不可分,糖尿病高血糖导致糖基化终末产物(AGEs)的形成增多,AGEs 在血管壁的堆积可干扰内皮源性一氧化氮(NO)的合成及其血管扩张作用,且对动脉粥样硬化有促进作用,同时可导致低密度脂蛋白(LDL)水平升高,导致了糖尿病性脑血管损伤及认知障碍^[2]。(3)ROS 对血管内皮细胞的损伤:ROS 在糖尿病脑病发病机制中的作用不仅是直接的细胞毒性损伤,还可作为重要的细胞内信使而活化信号转导通路,间接导致组织和细胞的损伤^[3]。(4)抗氧化减弱:脑内的 SOD、过氧化氢酶以及抗氧化酶活性明显下降^[4]。已有的研究表明,糖尿病大鼠脑 SOD 基因表达与 SOD 酶活性均明显增高,使糖尿病大鼠脑更易受到氧自由基的攻击而产生病变^[5]。

随着对氧化应激机制的深入研究,发现 NADPH 氧化酶是 ROS 生成的关键部位。NADPH 氧化酶是一种过氧化物酶,广泛存在于吞噬细胞及非吞噬细胞,其催化产物 ROS 参与机体防御和信息传递等许多生理过程。它是由多个亚基组成的复合体,存在于巨噬细胞和多种非吞噬细胞,它的结构分为膜结合部分(gp91phox 和 p22phox 亚基)和胞质内亚基(p47phox, p67phox, p40phox, Rac1 或 Rac2)。其中氧化酶 p22phox 亚基与酶活性相关,是 NADPH 氧化酶生成氧自由基的关键部位^[6]。p22phox 能与异位表达的 Nox4 组成复合体并使之稳定,Nox 转染细胞 ROS 的产生取决于 p22phox 的表达^[7]。糖尿病患者 p22phox mRNA 表达明显升高,细胞内 p22phox 蛋白表达和 NOX 的活性亦升高,p22phox mRNA 表达的升高与糖化血红蛋白(HbA1c)水平和糖尿病病程呈正相关^[8]。Matsumoto 等^[9]研究表明噻唑烷二酮可以增加超氧化物歧化酶的活性,降低 NADPH 氧化酶的活力,可减少机体的氧化应激状态,从而改善血管的内皮细胞功能。更重要的是,NADPH 氧化酶类功能和活性被报道在四种生物中对脑血管的作用比全身动脉系统的作用更强^[10-11],大脑的脉管系统可能对氧化应激更敏感^[12]。

此外,在研究糖尿病高血糖神经组织氧化损伤中,常常涉及到一个重要的酶——醛糖还原酶(Aldose Reductase, AR)。AR 为多元醇通路的关键限速酶,正常情况下 AR 代谢水平很低。糖尿病时,持续的高血糖使 AR 活性增加,引起细胞多元醇代谢途径的活化,将大量葡萄糖转换为山梨醇,山梨醇在山梨醇脱氢酶(SDH)的作用下将其氧化成果糖。此过程中,AR 依靠 NADPH 作为辅助因子,而谷胱甘肽还原酶在催化氧化性谷胱甘肽还原成还原性谷胱甘肽时,亦需要 NADPH 作为辅助因子。因此当多元醇通路被激活后,NADPH 消耗过多,抑制了 GSH 这一细胞内主要的抗氧化剂的生成,导致自由基生成过多,并对组织细胞造成损伤。同时代谢产物山梨醇的聚集,AR 以及多元醇通路被激活,引起山梨醇蓄积于多种组织中,如晶状体、血管、神经及肾脏等,从而改变细胞的渗透压,通过激活死亡信号传导通路诱导细胞的凋亡^[13]。众所周知,糖

尿病能加剧缺血后脑组织损伤,但是,这种损伤的潜在机制还不清楚。Yeung 等^[14]使用 AR 基因敲除的老鼠来探讨 AR 在糖尿病脑损伤的发病机制,发现野生型 db/bd 鼠对比 AR 基因敲除的 db/bd 鼠有更严重的神经功能损伤,更大的脑梗死面积和更多的脑半球肿胀。在研究过程中,发现这些都与低表达的水通道蛋白 4 有关联,与近年来的研究提示具有“高 AR 表达”基因型的患者通常被发现较早患有糖尿病神经病变,而具有“低 AR 表达”基因型的患者不易引起神经病变这种观点相印证^[15]。其他体外实验还证实,多元醇途径亦可以通过 AR 的过度表达,引起还原型谷胱甘肽的耗竭而激活 NF- κ B 的表达,导致施万细胞产生神经生长因子减少,致使神经组织修复障碍^[16]。随着对糖尿病研究的不断深入,发现醛糖还原酶抑制剂能改善内皮细胞功能^[17],提示 AR 可能在增殖性疾病及心脑血管疾病中发挥一定作用。AR 的功能越来越多被证实,AR 对来源于类固醇、儿茶酚胺和磷脂代谢尤其是脂质过氧化产生的中长链的醛(C6~C18)有较高的亲和力。研究认为:醛糖还原酶可能通过催化有毒的醛类物质还原为无毒的醇从而发挥抗氧化应激的作用^[18]。

通过对氧化应激与糖尿病脑组织损伤的研究,证实氧化应激在糖尿病脑组织损伤的发生、发展中起到重要作用,而 NADPH 氧化酶在机体的氧化应激反应中起着枢纽性作用,氧化应激又是胰岛素抵抗、动脉粥样硬化、糖尿病脑组织损伤发生、发展的基本病理机制。那么,调节 NADPH 氧化酶表达及活性成为改善体内氧化应激状态,治疗糖尿病及其脑组织损伤的新的重点切入点,也将为糖尿病治疗的药物选择和开发提供新的思路。同时发现 AR 也具有广泛的病理意义,但其具体作用机制及是否参与氧化应激还有待深入研究,高血糖、NADPH、AR、氧化应激与糖尿病脑组织损伤的关系还有待进一步阐明。

参考文献

- [1] Stadler K, Jenei V, von Bolcschazy G, et al. Role of free radicals and reactive nitrogen species in the late complications of diabetes mellitus in rats [J]. *Orv Hetil*, 2004, 145 (21): 1135-1140.
- [2] Vlassara H, Palace MR. Glycoxidation; the menace of diabetes and aging [J]. *Mt Sinai Med*, 2003, 70(4): 232-241.
- [3] Higashi Y, Yoshizumi M. Endothelial function [J]. *Nihon Rinsho*, 2003, 61(7): 1138-1144.
- [4] Arrick DM, Sharpe GM, Sun H, et al. Diabetes-induced cerebrovascular dysfunction: role of poly (ADP-ribose) polymerase. [J]. *Microvasc Res*, 2007, 73(1): 1-6.
- [5] Huang WC, Juang SW, Liu IM, et al. Changes of superoxide dismutase gene expression and activity in the brain of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Neurosci Lett*, 1999, 275(1): 25-28.
- [6] 金光明, 朴莲善, 李兰. NADPH 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与糖尿病患者颈总动脉粥样硬化相关性研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2011, 22(5): 343-345.
- [7] Kitada M, Koya D, Sugimoto T, et al. Translocation of glomerular p47phox and p67phox by protein kinase C-beta activation is required for oxidative stress in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2003, 52(10): 2603-2614. (下转第 2643 页)

时要做到走路轻、关门轻、说话轻,保持病房安静。对探视者,在探视前简单向他介绍病情,并提醒应该注意的事项,以免在谈话中无意识地给患者造成不良的精神刺激。病室与环境要保持安静^[4]。

2 结 果

A 组的生活质量明显比 B 组好。具体见表 1。

表 1 两组疼痛、出血、皮肤并发症、精神状态比较[n(%)]				
组别	疼痛	出 血	皮肤并发症	精神状态欠佳
A 组	4(23.50)	1(5.90)	1(5.9)	2(11.8)
B 组	7(43.75)	3(18.75)	4(25.0)	4(25.0)

3 讨 论

3.1 我国古代医学家就注意到精神因素在肿瘤和其他疾病发生、发展过程中的作用。七情太过或不及均可导致人体气血运行的紊乱,如怒则气上、思则气结、恐则气下等。古代医学家也早就指出乳腺癌发病与妇女长时间的情志不遂、抑郁心情有关,噎膈病与暴忧有关。一旦发现患癌症之后,患者的思想上受到很大的打击,恐惧、气愤、失望等情绪接踵而生,在整个治疗过程中严重影响治疗效果。

3.2 在临床工作中,作者发现在同样的医疗条件下,一些患者“想得开”,有着与疾病做斗争的坚强意志,往往比那些被癌症吓得不知所措的患者治疗效果好多。如果精神上被摧垮,即使再好的治疗也是枉然。当然,正确、及时地诊断和治疗,在取得效果的情况下,又会反过来使患者对康复充满信心,增强斗志^[5]。情绪既可“致癌”也可“治癌”。所以肿瘤患者除了积极

地进行临床医疗之外,还应当及早地重视患者精神、心理康复。

3.3 中医饮食疗法是祖国医学的重要组成部分,自古人以食养,医食同源。追溯药物起源,食物乃是它的源泉。食物之所以能防治疾病,主要是因为它能祛除病邪,清除病毒,补虚扶正,调节脏腑气机,纠正机体阴阳偏盛偏衰的病例状态。故在临床实践中体会到合理进食、“辨证用膳”不仅能满足人体生理活动的需要,同时又能达到防病治病、保健延寿的目的。

3.4 饮食宜忌 是中医饮食护理的重要组成部分、由于食物的性能和中药的性能具有相同的内容,都有“四性”即寒、热、温、凉的不同;“五味”即辛、甘、酸、苦、咸的区别;都有升、降、浮、沉的不同作用趋向和五脏六腑的不同归经。因此,凡是食物性能与药性相顺应,就能增强药物作用。反之,食物与药性相反,则降低药物的疗效。

参考文献

[1] 叶任高. 内科学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2002.

[2] 戴万亭. 中西临床内科学[M]. 北京:中医医药科技出版社,2001.

[3] 凌一揆. 中药学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999.

[4] 马月华. 中医护理研究[M]. 北京:中国科技出版社,1996.

[5] 殷磊. 护理学基础[M]. 北京:人民卫生出版社,2005.

(收稿日期:2012-03-29)

(上接第 2618 页)

[8] Adaikalakoteswari A, Balasubramanyam M, Rema M, et al. Differential gene expression of NADPH oxidase (p22phox) and hemoxygenase-1 in patients with Type 2 diabetes and microangiopathy[J]. Diabet Med, 2006, 23(6):666-674.

[9] Matsumoto T, Noguchi E, Kobayashi T, et al. Mechanisms underlying the chronic pioglitazone treatment-induced improvement in the impaired endothelium-dependent relaxation seen in aortas from diabetic rats[J]. Free Radic Biol Med, 2007, 42(7):993-1007.

[10] Miller AA, Drummond GR, Schmidt HH, et al. NADPH oxidase activity and function are profoundly greater in cerebral versus systemic arteries[J]. Circ Res, 2005, 97(10):1055-1062.

[11] Miller AA, Drummond GR, De Silva TM, et al. NADPH oxidase activity is higher in cerebral versus systemic arteries of four animal species;role of Nox2[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 296(1):H220-H225.

[12] Chrissobolis S, Miller AA, Drummond GR, et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease. [J]. Front Biosci, 2011, 16:1733-1745.

[13] Kubo E, Urakami T, Fatma N, et al. Polyol pathway-dependent osmotic and oxidative stresses in aldose reductase-mediated apoptosis in human lens epithelial cells;role of AOP2[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 314

(4):1050-1056.

[14] Yeung CM, Lo AC, Cheung AK, et al. More severe type 2 diabetes-associated ischemic stroke injury is alleviated in aldose reductase-deficient mice[J]. J Neurosci Res, 2010, 88(9):2026-2034.

[15] Thamotharampillai K, Chan AK, Bennetts B, et al. Decline in neurophysiological function after 7 years in an adolescent diabetic cohort and the role of aldose reductase gene polymorphisms[J]. Diabetes Care, 2006, 29(9):2053-2057.

[16] Suzuki T, Sekido H, Kato N, et al. Neurotrophin-3-induced production of nerve growth factor is suppressed in Schwann cells exposed to high glucose;involvement of the polyol pathway[J]. J Neurochem, 2004, 91(6):1430-1438.

[17] Papezikova I, Pekarova M, Chatzopoulou M, et al. The effect of aldose reductase inhibition by JMC-2004 on hyperglycemia-induced endothelial dysfunction [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2008, 29(5):775-778.

[18] Keith RJ, Haberzettl P, Vladykovskaya E, et al. Aldose reductase decreases endoplasmic reticulum stress in ischemic hearts[J]. Chem Biol Interact, 2009, 178(1-3):242-249.

(收稿日期:2012-03-26)