

窘迫综合征、新生儿肺动脉高压、新生儿胎粪吸入综合征及新生儿慢性肺病等新生儿常见病中的开展应用极少,并未得到普及,但是从本文来看其应用前景广阔。

参考文献

[1] SANTISAKULTARM T P, PADUANO C Q, STOKOL T, et al. Stalled cerebral capillary blood flow in mouse models of essential thrombocythemia and polycythemia vera revealed by in vivo two-photon imaging [J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(12): 2120-2130.

[2] 闫涵, 赵忠凯, 侯楠楠. 浅议血液流变学检验影响因素 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(z2): 225-226.

[3] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版, 2015: 68.

[4] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 32.

[5] 陈赛, 张丙宏. 高胆红素血症新生儿血清中 NPY、EPO 和 NSE 的变化及其临床意义 [J]. 职业与健康, 2016, 32(8): 1149-1152.

[6] 董琳, 孙捷, 曾玲, 等. 新生儿高胆红素血症合并心肌损害与血液流变学相关性研究 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16(7): 706-708.

[7] 杜琨, 李杨方, 杨汝文. 新生儿高胆红素血症血液流变学分析 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(5): 710-712.

[8] ALSAFADI T R, HASHMI S M, YOUSSEF H A, et al. Polycythemia in neonatal intensive care unit, risk factors, symptoms, pattern, and management controversy [J]. J Clin Neonatol, 2014, 3(2): 93-98.

[9] 常正义, 马迎教, 潘云, 等. 缺氧缺血性脑病患儿红细胞及血小板参数变化的实验研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(16): 37-40.

[10] 邹海珊, 梁桂兰, 梁洁莹. 新生儿窒息患儿早期凝血功能检测的临床意义 [J]. 实验与检验医学, 2016, 34(3): 369-371.

[11] 薛雄豪. 酚妥拉明持续注射治疗 52 例新生儿硬肿症 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(20): 247-247.

[12] 李向丽, 张立环. 新生儿寒冷损伤综合征的凝血功能研究 [J]. 卫生职业教育, 2013, 31(7): 150-152.

[13] 曾春英, 陈碧兰, 张桂香. 早产儿肺出血临床特征及危险因素分析 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(15): 2371-2373.

[14] GAVRIILAKI E, SAMPANIS N, KAVLAKOUDIS C, et al. An exceptional case of renal artery restenosis in a patient with polycythemia vera [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25(8): 904-906.

[15] 谢财华, 余琴. 小剂量多巴胺联合多巴酚丁胺治疗新生儿硬肿症疗效分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(10): 2221-2222.

[16] ARUCH D, MASCARENHAS J. Contemporary approach to essential thrombocythemia and polycythemia vera [J]. Curr Opin Hematol, 2016, 23(2): 150-160.

[17] LI P B, NIE H J, LIU W, et al. A rat model of high altitude polycythemia rapidly established by hypobaric hypoxia exposure [J]. Chinese J Applied Physiol, 2014, 30(6): 526-531.

[18] VLUG R D, LOPRIORE E, JANSSEN M, et al. Thrombocytopenia in neonates with polycythemia: incidence, risk factors and clinical outcome [J]. Expert Rev Hematol, 2015, 8(1): 123-129.

[19] 李婕, 耿雨娟, 谷献芳, 等. 全自动同步换血术治疗重症新生儿溶血病 27 例临床分析 [J]. 中国当代医药, 2014, 21(2): 35-37.

[20] 任悦, 付蓉, 瞿文, 等. 真性红细胞增多症 70 例临床特点及疗效分析 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(18): 1378-1381.

[21] 钟晓冰, 朱顺叶, 唐本玉. 新生儿红细胞增多症 38 例临床分析 [J]. 新医学, 2017, 48(5): 351-353.

[22] 陈广明, 杨冰岩, 赖春华, 等. 新生儿红细胞增多症换血治疗前后脑血流变化的临床意义 [J]. 黑龙江医学, 2016, 40(7): 590-591.

[23] 侯国强, 王莉, 阴怀清. 新生儿重症高胆红素血症与 UGT1A1 基因多态性的相关性研究 [J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 31(4): 247-250.

[24] 韩雪芹, 唐建军, 夏斌. 足月新生儿 ABO 溶血病伴高胆红素血症的临床分析 [J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2016, 12(2): 154-158.

(收稿日期: 2018-05-17 修回日期: 2018-07-18)

• 综述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 22. 046

硫化氢在糖尿病肾病中的保护作用及机制研究进展

李超综述, 王岩[△]审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院泌尿外科, 哈尔滨 150001)

关键词: 糖尿病肾病; 硫化氢; 氧化应激

中图分类号: R587.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)22-3466-05

糖尿病肾病(DN)是糖尿病的常见并发症之一,也是 2 型糖尿病患者最主要的致死因素之一,其发病率逐年上升,常常进展到末期肾衰竭,对患者的经济

及身体造成严重负担。DN 的病理形态学改变主要是细胞外基质的过量聚集、肾小球和肾小管基膜的增厚及系膜基质的增多,从而引起肾小球和肾小管的纤维

[△] 通讯作者, E-mail: wldobest@163.com.

化。此外高糖会引起肾脏内多种代谢和血液动力学变化,包括晚期糖基化终末产物增加、氧化应激活性氧(ROS)的过量产生、炎症细胞因子的增加、肾素血管紧张素的激活,这些都涉及到 DN 的发生、发展过程,加重肾脏的损害^[1]。直到目前为止,还未找到任何有效的药物能够控制 DN 的进展^[1]。因此迫切需要一种新的治疗 DN 的药物。

硫化氢是一种具有臭鸡蛋气味的、无色的气体分子,过去人们主要关注其毒性作用,硫化氢的毒性主要体现在它能够抑制细胞色素 C 氧化酶、碳酸酐酶、单胺氧化酶,以及三磷酸腺苷氧化酶,严重破坏细胞的能量代谢过程,同时硫化氢也能抑制体内的能量摄取^[2]。直到 1996 年发现硫化氢是一种体内重要的神经递质,并且广泛存在于正常机体中,因此关于硫化氢在人体中的作用渐渐受到重视。随着硫化氢在的大脑和心脏中的作用渐渐被广泛熟知,它在肾脏中的作用也开始引起了人们的重视。尤其是近期很多文献证实,在体内、外实验中一定水平的硫化氢能够改善 DN,延缓其向肾衰竭的发生、发展^[2]。本篇综述主要探讨近些年来硫化氢在 DN 中的作用及其机制。

1 硫化氢在肾脏中的产生及作用

在哺乳动物体内存在 3 种最主要的硫化氢产生通路,分别是半胱氨酸胱硫醚 β 2 合成酶(CSE)、胱硫醚 γ 2 裂解酶(CBS)、3 巯基丙酮酸巯基转移酶(3-MST)通路,肾脏能够产生大量硫化氢,因为肾脏中存在以上所有硫化氢产生通路。目前证实肾脏中最主要的硫化氢产生酶是 CBS 酶、CSE 酶。这些酶主要存在于肾皮质的肾小管中。生理条件下,内源性的硫化氢能够增加肾脏的排泄功能、抑制肾素血管紧张素的释放。此外硫化氢能够促进肾脏细胞内氧气的转运及供给,维持细胞能量供应平衡^[3]。因此硫化氢可能与 DN 之间有一定联系,研究发现,糖尿病小鼠肾脏中的硫化氢含量显著低于正常小鼠肾脏中的硫化氢含量,进一步研究发现:通过腹腔灌注外源性硫化氢供体硫氢化钠(NASH)之后,糖尿病小鼠的血尿素氮、蛋白尿及肌酐均有一定明显程度下降,表明给予一定水平的硫化氢之后,能够改善 DN 的发生、发展^[3]。目前查阅的文献发现,硫化氢存在以下几种作用。

1.1 抗氧化作用 ROS 刺激机体诱发一系列氧化应激连锁反应,对细胞产生破坏作用,研究证据表明在 DN 的肾脏细胞中 ROS 过量表达,随即引起抗氧化产物谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)及天然抗氧化剂系细胞核转录因子 2(NRF2)的表达减少,降低细胞的抗氧化应激能力,从而引起细胞凋亡,因此 ROS 在 DN 的发生、发展中发挥了重要作用^[4]。硫化氢与 ROS 在肾脏中能够相互调节,证据表明在 DN 患者的肾皮质中,伴随着硫化氢表达水平的下降,硫化氢表达酶 CSE、CBS 的水平明显下降,基质细胞中 ROS 表达水平明显增加,说明肾脏中过量的 ROS 能

够减少硫化氢的产生^[5]。在 DN 小鼠模型中发现,用一定量的 NASH 腹腔灌注处理糖尿病小鼠之后,小鼠肾脏中 ROS 的表达水平下降,抗氧化产物的表达增加,表明在 DN 中硫化氢通过减少 ROS 的表达增加细胞的抗氧化能力,从而保护肾脏免受氧化应激损害^[5]。在其他疾病模型中也能发现硫化氢能够增加 SOD、过氧化物酶、NRF2 的表达,所以充分证明硫化氢在大部分人体器官中具有抗氧化作用。此外,硫化氢能够通过线粒体氧化呼吸链与 NO 和 CO 相互作用从而激活 ATP 敏感钾离子通道开放,诱导抗氧化通路激活,增强细胞抗氧化能力^[6]。

1.2 抗纤维化作用 高糖会引起肾脏细胞中转移生长趋化因子 β_1 (TGF- β_1) 的表达增加,TGF- β_1 能够引起肾脏中巨噬细胞大量增殖、细胞外基质大量聚集,从而引起肾小球和肾小管上皮细胞的纤维化。除了 TGF- β_1 之外,高糖也会引起肾皮质细胞中 IV 型胶原的增加,IV 型胶原会引起肾脏细胞病理性肥大、肾小球硬化^[7]。肾脏细胞中 TGF- β_1 和 IV 型胶原水平的增加与细胞内硫化氢表达酶含量的减少息息相关,在糖尿病小鼠的模型中发现,TGF- β_1 和 IV 型胶原较正常组小鼠相比其水平明显升高,而给予外源性硫化氢之后,小鼠肾脏中 IV 型胶原、TGF- β_1 、巨噬细胞的水平都下降,并且肾脏细胞的病理性肥大也得到明显改善,因此能够延缓肾脏纤维化的进展^[8]。也有部分研究发现,在 DN 实验模型中硫化氢能够减少肾脏细胞内纤维化蛋白真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1(4E-BP1)和 P70 核糖体蛋白 S6 激酶(P70S6)的表达,增加抗纤维化蛋白系的表达,并且硫化氢也能直接降低成纤维细胞的形成,加强细胞的抗纤维化作用^[9]。此外,有学者发现使用 5 磷酸二脂酶抑制剂他达拉非,能够通过激活 H_2S -NO-AMPK 通路,减少肾脏足突细胞基质蛋白的形成,证明硫化氢与 NO 之间存在协同作用,共同发挥抗纤维化作用^[10-11]。

1.3 抗炎作用 高糖能够引起小鼠体内核因子 κ B (NF- κ B) 的表达增加,NF- κ B 是关键炎症调节因子,能够刺激促炎性下游通路的激活,引起肿瘤坏死因子、白细胞介素-1、白细胞介素-6 的表达增加,这些产物会延长和加强炎症反应,引起细胞外基质的过量聚集,从而加重肾脏的损害过程,在链霉素诱导的糖尿病小鼠腹腔中灌注 NASH 之后,能够抑制 NF- κ B 信号通路,并且会减少促炎性因子的释放,这些过程都减轻了 DN 引起的肾脏损害^[12]。同样,硫化氢在 DN 中的具体抗炎作用机制也未知,部分研究表明,硫化氢其中一个抗炎作用机制是通过抑制巨噬细胞的渗透作用,从而减少肿瘤坏死因子和白细胞介素的表达^[13]。此外也有学者证实硫化氢在 DN 中也能减少促炎性蛋白 SMAD3 的磷酸化,减轻炎症反应^[14]。硫化氢其他具体抗纤维化机制有待进一步研究。

当然也有部分文献发现在 DN 中硫化氢具有减少糖基化产物、增加肾小球滤过率的作用,这些保护

作用有待进一步的证实。

2 硫化氢保护 DN 的具体机制

2.1 NRF2 通路 核因子 E2 相关因子 2(NRF2)是机体的一种防御基因,它的表达产物能够与抗氧化成分相互发生作用进而调节抗氧化基因的表达^[15]。Keap-NRF2 通路是一种进化上高度保守的抗氧化应激和抗异物刺激的防御通路,在正常生理条件下,NRF2 仅仅局限在细胞质中与 kelch 样环氧氯丙烷蛋白(Keap1)相互结合,在氧化应激和亲电子刺激下,NRF2 和 Keap1 复合物会相互分离,因此能够促进 NRF2 的释放并且转运到细胞核中,促进抗氧化应激相关的基因的表达。在 DN 小鼠的肾脏中,NRF2 的表达水平下降,给予外源性硫化氢钠之后,NRF2 的表达水平增加,引起肾脏组织中的抗氧化蛋白水平相对增加^[15]。此外,硫化氢能够抑制 K 基因结合基因(NF- κ B)的表达,NF- κ B 家族由多项转录因子组成,这些因子调节细胞内、外多种炎症通路之间的交叉系统,生理条件下,NF- κ B 与核因子(I κ B)形成复合物,暂时不发挥作用,其传统通路一旦被激活,I κ B 酶复合物迅速被激活从而使 I κ B 磷酸化,引起 NF- κ B 与 I κ B 结合的蛋白水解,进而游离的 NF- κ B 二聚体进入到细胞核中,与 NF- κ B 紧密结合,随后激活氧化基因的表达,增加细胞内氧化产物水平,促进细胞凋亡。在 DN 中与 DNA 结合的 NF- κ B 的活性增加,这与 DN 的发展过程息息相关^[16-17]。研究发现,硫化氢能够通过激活 NRF2 通路减少 I κ B 的磷酸化抑制 NF- κ B 的表达,从而能够减弱肾脏中的炎症反应^[17]。此外 DN 引起肾脏中血管紧张素系统(RAS)大量激活,促进血管紧张素 II 的释放,它能够收缩血管并且主要作用于肾小球的出球小动脉,借此能够增加肾小囊的静水压和血浆蛋白的超滤作用,但是血管紧张素 II 也可以通过促进细胞增殖、纤维化和炎症反应加速肾脏的损害,硫化氢能够通过 NRF2 通路抑制 RAS 的激活,减少血管紧张素 II 的释放^[18]。综上所述,在 DN 中硫化氢能够通过激活 NRF2 通路,从而对肾脏有一定的保护作用。

2.2 AMPK 通路 DN 引起的肾脏细胞病理性肥大及细胞外基质的过量聚集能够引起肾脏细胞的纤维化,肾细胞病理性肥大常常出现在 DN 的早期,有部分研究发现在 1 型糖尿病中高糖能够抑制 AMP 依赖蛋白激酶(AMPK)的活性从而引起肾脏细胞的病理性肥大,以及足突细胞的凋亡,DN 细胞肥大以及纤维化都需要蛋白质合成刺激^[19-20]。大部分学者认为,蛋白质合成的 mRNA 转录阶段是一种有限的过程,雷帕霉素靶蛋白(mTOR)复合物 1 调节该 mRNA 的起始和结束过程,硫化氢能够调节 mTOR 复合物的活性,减少不必要蛋白质的合成,同时并不会影响基本蛋白质的合成^[21]。P70S6 和 4E-BP1 酶是 mTOR1 复合物的两种靶, mTOR1 与之结合能够刺激不必要蛋白质的合成,硫化氢能够激活 AMPK

通路减少高糖诱导的 P70S6 和 4E-BP1 酶的磷酸化和降解,因此 AMPK 和硫化氢都是高糖诱导的蛋白质合成的抑制剂^[22]。硫化氢调节 AMPK 的活性机制也已经有人做出研究,磷酸化 AMPK α (Thr-172)是一种催化 AMPK 磷酸化的亚基,Thr-172 的激活方式主要是通过钙调素依赖蛋白激酶 β (CaMKK β)的介导, CaMKK β 能够促进 Thr-172 的磷酸化,增加 AMPK 的激活,因此能够减弱高糖引起 AMPK 磷酸化的减少并使其恢复到正常生理水平,从而保护细胞免受高糖的损害^[23]。这已经在小鼠肾脏模型及肾小球基质细胞中得到证实^[24]。因此硫化氢能够通过激活 AMPK 信号通路从而在 DN 中发挥重要的保护作用。

2.3 NOX 通路 ROS 是 DN 引起氧化应激的主要诱因之一,ROS 的产生通路多种多样,但是氮氧化物(NOX)家族酶是 ROS 产生的最主要来源,它们是一种还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)氧化酶,尤其是在肾脏细胞中含量丰富,其同系物包括 NOX1、NOX2、NOX4 和 NOX5,这些同系物同样也主要在肾脏中产生。当肾小管上皮细胞在含有高糖的培养基中生长 24 h 后,NOX4 的表达水平明显增加,使用 NOX4 抑制剂能够预防肾脏细胞病理性肥大和矩形膨胀,研究发现硫化氢能够抑制 NOX4 的表达,将肾小管上皮细胞在高糖环境下培养一段时间后加入硫化氢,NOX4 的表达明显下降,使用 NO 抑制剂 L-NAME 能够翻转这种作用^[25]。在 NOS 涉及的病理过程中,硫化氢不会引起内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达反而会增加还原性氮氧化物(iNOS)的表达,这些证据都表明硫化氢能够增加 iNOS 的表达从而增加 NO 的产生,NO 本身是一种抗氧化剂。此外,有研究证明硫化氢与 NO 能够形成一种复合物:亚硝酰氢(HNO),HNO 的化学特性表明它是一种强抗氧化剂,较低水平的 HNO 在机体内就能产生强大的抗氧化作用,因此可以推断出 HNO 能够减少机体内强氧化代谢过程,比如脂质过氧化产生的活性中间产物,同时 HNO 也能激活环磷酸鸟苷(GMP)依赖信号通路,这种通路主要激活抗氧化产物的表达^[23]。此外有部分专家发现 HNO 能够增加血红素氧化酶蛋白质的表达,从而增加细胞内抗氧化剂的表达以及细胞的自我保护作用^[26]。如果在氧化应激下增加细胞内 HNO 的表达,能够促进 NO 的有效利用率^[27]。因此,硫化氢能够通过促进 NO 的形成及其有效利用率,从而减弱 DN 诱导的氧化应激。

3 小结

内源性或者外源性硫化氢在一定水平范围内能够保护肾脏免受 DN 的损害,并且阐述了近年来硫化氢保护肾脏的相关作用机制,这些结果都暗示着应用外源性硫化氢及硫化氢的通路能够成为治疗 DN 的一种新思路,从而为 DN 的治疗提供更广泛的选择,然而硫化氢在 DN 中仍有许多保护作用机制没有得到充分的探究,硫化氢主要通过哪种通路保护肾脏,

如何启动这种机制,都需要进一步探索。此外,硫化氢具有毒性作用,特定水平的硫化氢产生保护作用的同时是否对人体产生损害作用,都有待考证,目前在美国等地,硫化氢灌注液已经开始投入市场,但是其在 DN 中的运用还未实行,表明硫化氢与 DN 之间的研究仍然存在很大空间,都需要科研人员进行大量研究。总之,本文证明硫化氢能够治疗及缓解 DN 引起的肾脏损害,其作用及机制有待进一步研究。

参考文献

[1] BHATTACHARJEE N, BARMA S, KONWAR N, et al. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: An update[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016(791):8-24.

[2] OLSON K R, STRAUB K D. The role of hydrogen sulfide in evolution and the evolution of hydrogen sulfide in metabolism and signaling[J]. *Physiology*, 2015, 47(1): S6-S10.

[3] PAN W J, FAN W J, ZHANG C, et al. H₂S, a novel therapeutic target in renal-associated diseases [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2015(438):112-118.

[4] YE L, ZHAO H, YE Q, et al. Effects of hydrogen sulfide on high glucose-induced glomerular podocyte injury in mice[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6):6814-6820.

[5] SAFAR M M, ABDELSALAM R M. H₂S donors attenuate diabetic nephropathy in rats: Modulation of oxidant status and polyol pathway[J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(1):17-23.

[6] ZHOU X, FENG Y, ZHAN Z, et al. Hydrogen sulfide alleviates diabetic nephropathy in a streptozotocin-induced diabetic rat model[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(42):28827-28834.

[7] HU C, SUN L, XIAO L, et al. Insights into the mechanisms involved in the expression and regulation of extracellular matrix proteins in diabetic nephropathy[J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22(24):2858-2870.

[8] LI Y, LI L, ZENG O, et al. H₂S improves renal fibrosis in STZ-induced diabetic rats by ameliorating TGF-beta1 expression[J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1):265-272.

[9] QIAN X, LI X, MA F, et al. Novel hydrogen sulfide-releasing compound, S-propargyl-cysteine, prevents STZ-induced diabetic nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(4):931-938.

[10] YAMAMOTO J, SATO W, KOSUGI T, et al. Distribution of hydrogen sulfide (H(2)S)-producing enzymes and the roles of the H(2)S donor sodium hydrosulfide in diabetic nephropathy[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(1):32-40.

[11] LEE H J, FELIERS D, MARIAPPAN M M, et al. Tadalafil integrates nitric oxide-hydrogen sulfide signaling to inhibit high glucose-induced matrix protein synthesis in podocytes [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(19):12014-12026.

[12] XU W, CHEN J, LIN J, et al. Exogenous H₂S protects

H9c2 cardiac cells against high glucose-induced injury and inflammation by inhibiting the activation of the NF-κB and IL-1β pathways[J]. *Mol Med*, 2015, 35(1):177-186.

[13] WANG G, LI W, CHEN Q, et al. Hydrogen sulfide accelerates wound healing in diabetic rats[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5):5097-5104.

[14] QIAN X, LI X, MA F, et al. Novel hydrogen sulfide-releasing compound, S-propargyl-cysteine, prevents STZ-induced diabetic nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(4):931-938.

[15] SAITO H. Toxicopharmacological perspective of the Nrf2-Keap1 defense system against oxidative stress in kidney diseases[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(7):865-872.

[16] ZHENG J, ZHAO T, YUAN Y, et al. Hydrogen sulfide (H₂S) attenuates uranium-induced acute nephrotoxicity through oxidative stress and inflammatory response via Nrf2-NF-kappaB pathways[J]. *Chem Biol Interact*, 2015(242):353-362.

[17] XUE H, YUAN P, NI J, et al. H(2)S inhibits hyperglycemia-induced intrarenal renin-angiotensin system activation via attenuation of reactive oxygen species generation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e74366.

[18] ZHOU X, FENG Y, ZHAN Z, et al. Hydrogen sulfide alleviates diabetic nephropathy in a streptozotocin-induced diabetic rat model[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(42):28827-28834.

[19] HONG Y A, LIM J H, KIM M Y, et al. Extracellular superoxide dismutase attenuates renal oxidative stress through the activation of AMPK in diabetic nephropathy [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(17):1543-1561.

[20] CHENG X, GAO W, DANG Y, et al. Both ERK/MAPK and TGF-Beta/Smad signaling pathways play a role in the kidney fibrosis of diabetic mice accelerated by blood glucose fluctuation[J]. *J Diabetes Res*, 2013(2013):463740.

[21] HUANG Z, DONG X, ZHUANG X, et al. Exogenous hydrogen sulfide protects against high glucose-induced inflammation and cytotoxicity in H9c2 cardiac cells[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5):4911-4917.

[22] KAMAT P K, KALANI A, TYAGI S C, et al. Hydrogen sulfide epigenetically attenuates homocysteine-induced mitochondrial toxicity mediated through NMDA receptor in mouse brain endothelial (bEnd3) cells[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(2):378-394.

[23] WANG S, KOBAYASHI K, KOGURE Y, et al. Negative regulation of TRPA1 by AMP-activated protein kinase in primary sensory neurons as a potential mechanism of painful diabetic neuropathy[J]. *Diabetes*, 2018, 67(1):98-109.

[24] YANG R, JIA Q, MA S, et al. Effect of hydrogen sulfide on inducible nitric oxide synthase in kidneys of Type 1 diabetic rats[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2017, 42(4):389-394.

[25] LEE H J, LEE D Y, MARIAPPAN M M, et al. Hydrogen

sulfide inhibits high glucose-induced NADPH oxidase 4 expression and matrix increase by recruiting inducible nitric oxide synthase in kidney proximal tubular epithelial cells[J]. J Biol Chem, 2017, 292(14): 5665-5675.

[26] CAO X, BIAN J S. The role of hydrogen sulfide in renal system[J]. Front Pharmacol, 2016(7): 385-391.

[27] NAGPURE B V, BIAN J S. Interaction of hydrogen sulfide with nitric oxide in the cardiovascular system[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016(2016): 6904327.

(收稿日期: 2018-02-27 修回日期: 2018-05-28)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 22. 047

胃癌手术获取足够淋巴结的临床意义及研究进展

王永锦¹综述, 缪 巍^{2△}审校

(1. 青海大学, 西宁 810000; 2. 青海大学附属医院, 西宁 810000)

关键词: 胃癌; 淋巴结; 综述文献

中图法分类号: R735.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)22-3470-03

胃癌是世界范围内较常见的消化道恶性肿瘤, 在现有恶性肿瘤排行中, 其发病率高居第 5 位, 而病死率位居第 2 位^[1]。据国家肿瘤中心相关数据统计, 2012 年我国的胃癌新发病例数已经达到 42.4 万, 病死例数约 29.8 万, 严重影响我国疾病负担, 在农村较为突出^[2]。在临床上, 由于胃癌症状不典型, 确诊的病例大部分处于进展期, 因此其预后较差, 报道的 5 年生存率仅为 27.4%^[3-4]。淋巴结转移是其常见转移途径, 亦是严重影响预后的重要因素, 所以行规范的 D2 淋巴结清扫术仍是治愈本疾病的标准治疗手段, 而术后淋巴结的转移情况是临床分期和预后评估的重要指标, 不仅可以评估手术质量, 亦可以指导术后辅助治疗, 所以尽可能全面及足够从手术标本获取淋巴结才能提高临床分期和预后评估的准确性, 为此胃癌术后获取足够淋巴结意义重大^[5]。现将国内外关于胃癌手术获取足够淋巴结的临床意义及相关研究进展综述如下。

1 淋巴结数目是术后分期及预后评估的重要指标

到目前为止, 以阳性淋巴结数为主的 N 分期一直被认为是胃癌最佳的预后评估和分期方式^[6]。经历了 UICC/AJCC 第 5、6 版 TNM 分期系统的证实和改进, 现行的第 7 版 TNM 分期是较为适合的预后评估和分期方式, 亦是评估术后患者生存时间的最佳方式。随着研究的进展, 阴性淋巴结在胃癌的预后评估中也突显出重要的价值。2010 年研究发现, 在阴性淋巴结数目增加的同时, 相应患者的中位生存时间也会延长, 故得出结论: 阴性淋巴结数目与患者的生存期之间呈正相关, 因此也可以将阴性淋巴结数目作为患者预后评估的指标^[7]。2016 年的研究组再次提出了阴性和阳性淋巴结数目比值用于患者预后的评估, 研究发现对于淋巴结阳性 (pN1-3) 胃癌患者, 与其他临床病理指标相比, 该比值更能准确反映患者在术后生存期上的差异^[8]。所以, 阳性及阴性淋巴结数目在胃

癌的术后分期及预后评估中占据很重要的地位。

2 淋巴结清扫数目的最低要求

2009 年发行的第 6 版 UICC 胃癌 TNM 分期指南中指出, 胃癌根治术后的淋巴结数目大于 15 枚才能准确进行 N 分期, 而 NCCN 指南也提出了清扫淋巴结数大于 15 枚的最低要求^[9]。需要注意的是, 胃的切除方式不同, 淋巴结清扫的范围及数目可能不同, LU 等^[10]研究显示, 对于全胃切除后清扫淋巴结数大于 21 枚, 而远端胃切除需大于 15 枚才能更利于预后评估。2015 年的一项研究也分析证实, 对于 pT1N0M0 的早期胃癌患者清扫淋巴结数目需要大于 15 枚, 而对于无淋巴结转移的 pT4N0M0 的胃癌患者清扫数目需要大于 35 枚才能确保准确评估患者的预后^[11]。2016 年一项胃癌大数据研究得出结论: 为确保准确评估患者的预后及降低分期的迁移, 对于淋巴结转移阴性 (pN0) 的胃癌患者清扫数目最低要求为 15 枚, 而对于淋巴结转移阳性 (pN1~3) 的患者清扫最低要求为 35 枚。2017 年最新版 TNM 分期系统再次着重强调获取足够数量淋巴结的重要性, 并指出为了更加准确的分期及预后评估, 清扫淋巴结数最好大于 30 枚的要求^[12]。因此, 标准的淋巴结清扫和足够的淋巴结检出数目才能提高术后 N 分期和预后评估的准确性。

3 淋巴结清扫数目与预后的关系

近年来多项研究结果也显示, 胃癌手术后淋巴结的检出数目与患者的总体生存期呈正相关趋势, 即检出清扫淋巴结数目越多, 预后越好^[13]。JIAO 等^[14]研究显示, 对于手术后淋巴结转移阴性的患者预后评估时, 淋巴结清扫数目大于 15 枚的预后明显优于不足 15 枚的。KIM 等^[9]研究也发现: 对于胃癌根治术后的生存期 (中位生存期、无病生存期及复发后的生存时间), 清扫淋巴结数目超过 15 枚的患者明显获益; 同时也发现, 在不考虑淋巴结转移时, 阴性淋巴结数