

主要原因,是一个瘤细胞与宿主作用的连续过程,以 E-钙粘附素为代表的钙依赖粘附素是细胞粘附分子的重要组成部分,其广泛分布在上皮细胞中,促进细胞间相互粘附,维持组织结构的完整性。E-钙粘附素的低表达在肿瘤分化及转移过程中起重要作用,为肿瘤研究的热点。蔡相军等^[1]的研究表明,E-钙粘附素在高、中分化大肠癌的阳性率高于低分化大肠癌,本研究亦证实了此结论。本研究发现,E-钙粘附素在大肠癌组织中异常表达率明显高于正常癌周组织,且随大肠癌分化程度下降 E-钙粘附素的异常表达率逐渐增高,于低分化腺癌更加明显, α -连接素的表达出现了相同的趋势。研究表明,E-钙粘附素粘附功能的维持与其相关蛋白 α -连接素密切相关, α -连接素在细胞内区与 E-钙粘附素形成复合物,在上皮细胞间聚集和粘附中起着关键作用^[2]。因此,E-钙粘附素和 α -连接素与肿瘤的恶性行为和去分化有一定的相关性,是肿瘤获得高增殖活性与侵袭性的原因之一。

本研究发现,E-钙粘附素和 α -连接素在已出现淋巴或血行转移及 Duke C、D 期的大肠癌病例中均存在较高的异常表达率。提示这些病例 E-钙粘附素/ α -连接素复合物形成下降,使细胞无法维持原有的细胞结构和细胞间的粘附,从而脱离瘤体。转移的发生是一个多步骤过程,包括原发肿瘤血管形成 \rightarrow 原发肿瘤进行性生长 \rightarrow 肿瘤细胞迁移/脱落 \rightarrow 向外侵袭 \rightarrow 癌栓形成 \rightarrow 肿瘤细胞聚集/存活 \rightarrow 肿瘤细胞在转移处的粘附/滞留 \rightarrow 外渗 \rightarrow 逃避宿主的防御 \rightarrow 在转移处血管生成 \rightarrow 在转移处进行性生长。E-钙粘附素/ α -连接素复合物可能在肿瘤细胞迁移/脱落这一环节有一定的作用。

本研究对 55 例大肠癌患者的随访发现,在 13 例生存时间 <5 年的患者中,12 例 E-钙粘附素呈异常表达(92.31%),7 例 α -连接素呈异常表达(53.85%);而 42 例生存时间 ≥ 5 年的患者中,29 例 E-钙粘附素呈异常表达(30.95%),13 例 α -连接素呈异常表达(30.95%)。不同生存期患者中,E-钙粘附素/ α -连接素表达存在显著差异。表明 E-钙粘附素、 α -连接素作为判断预后的风险因子,其表达与总体生存时间有关,可判断大肠癌患者的预后。

虽然本研究显示 E-钙粘附素和 α -连接素的异常表达是影响预后的重要因素,但我们应用 COX 比例风险模型作预后因素分析发现,两者还不足以成为大肠癌的独立预后因素。而 Mohri^[3]的研究显示,E-钙粘附素表达是独立于其他病理特征之外的独立预后因素。因此,对于此项意义尚需进一步深入研究。

参考文献

- 1 蔡相军,周晶,杨秀,等. 上皮钙粘素/ β 连环素表达与大肠癌分化、转移及预后的关系. 中华医学杂志,2001,81:625-626.
- 2 Conacci-Sorrell M, Zhurinsky J, Ben-Ze'ev A. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer. J Clin Invest, 2002, 109:987-991.
- 3 Mohri Y. Prognostic significance of E-cadherin expression in human colorectal cancer tissue. Surg Today, 1997,27:606-612.

(收稿日期:2005-08-15)

(本文编辑:侯虹鲁)

左卡尼汀联合甘草酸二铵治疗非酒精性脂肪性肝病

傅熙玲 孙为豪 苏菡 产松苗 陈国胜

左卡尼汀又称左旋肉毒碱,是哺乳动物能量代谢中的必需物质,其主要功能是促进脂类代谢。动物实验证明,左卡尼汀能改善大鼠肝脏脂肪变性^[1]。甘草酸二铵注射液对各种急、慢性肝炎、肝硬化以及理化因素引起的肝功能损害具有较好的临床疗效^[2]。本研究采用左卡尼汀联合甘草酸二铵治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD),并以甘草酸二铵作为对照组,对两种方案的肝功能、血脂和 B 超脂肪肝声像图改善情况进行对比研究。

一、材料与方法

1. 病例选择:参照 2002 年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组制定的 NAFLD 诊断标准,NAFLD 入选标准为:①无病毒性肝炎或肝炎病毒血清标志物检查异常和药物性肝损害病史;②无饮酒史;③丙氨酸转氨酶(ALT)和(或)天冬氨酸转氨酶(AST) ≥ 60 U/L;④血清三酰甘油(TG) ≥ 1.71 mmol/L 和(或)胆固醇(TC) ≥ 5.98

mmol/L;⑤B 超和(或)CT 检查显示脂肪肝特征性改变^[3]。符合上述条件的门诊和住院患者共 74 例,根据 B 超声像图和(或)肝/脾 CT 比值将 NAFLD 分为轻度、中度和重度^[3,4]。用随机数字表法将 74 例患者分为两组,治疗组 45 例,对照组 29 例。两组病例一般资料差异无统计学意义。

2. 治疗方法:两组病例的一般治疗包括:总热量摄入限制在 $30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,体重指数(BMI) $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 者每日步行 30 min。治疗组给予甘草酸二铵注射液(商品名:甘利欣,江苏正大天晴药业股份有限公司生产,50 mg/10 ml)150 mg 加入 250 ml 10%葡萄糖注射液静脉滴注,左卡尼汀注射液(商品名:贝康亭,希腊晋强大药厂生产,1 g/5 ml)2 g 加入 100 ml 0.9%氯化钠溶液中静脉滴注。对照组单用甘草酸二铵注射液 150 mg,两组均为每日给药 1 次,连续 4 周。治疗期间不用其他保肝降酶和降血脂类药物,合并高血压者继续应用降压药物。

3. 观察指标及疗效评价标准:治疗前后分别抽取空腹静脉血,检测 ALT、AST、碱性磷酸酶(ALP)、TG 和 TC 水平。治疗前后 B 超检查由同一位医师进行,对比观察肝脏声像图变化。部分病例行 CT 检查,测肝脏 CT 值和肝/脾 CT 比值。

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院老年医学科[傅熙玲(第一作者现在南京市第二医院消化科 210003)、孙为豪];东南大学临床医学院(苏菡、产松苗、陈国胜)

通信作者:孙为豪,Email:weihaosun@hotmail.com

表 1 两组病例治疗前后 AST、ALT、ALP 变化(U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	检查时间	AST	ALT	ALP
治疗组	治疗前	125.5±157.1	118.0±74.9	117.5±77.8
	治疗中	71.4±42.8*	67.7±34.1# [△]	96.3±40.5
	治疗后	42.0±25.3#	36.0±16.6#	81.3±33.7* [☆]
对照组	治疗前	119.8±136.1	120.3±50.6	126.3±69.7
	治疗中	80.3±30.5	90.2±25.1*	110.6±54.1
	治疗后	45.6±23.3#	41.2±23.2#	98.6±36.1*

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$,# $P < 0.01$;与对照组治疗中比较,[△] $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,[☆] $P < 0.05$

两组患者在治疗中期(第 2 周末)复查 1 次肝功能。显效:症状、体征基本消失,肝功能、血脂各项指标恢复正常或下降 50%以上,B 超肝声像图恢复正常或明显改善(下降 2 个等级);有效:症状、体征明显改善,肝功能、血脂各项指标下降 20%~50%,B 超肝声像图下降 1 个等级;无效:症状、体征无明显改善,肝功能、血脂各项指标下降 20%以下,B 超肝声像图无明显变化^[5]。

4. 统计学处理:结果以 $\bar{x} \pm s$ 和百分率表示,方差齐性检验、 t 检验和 χ^2 检验分析组间差异,临床疗效采用 Ridit 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 治疗前后的肝功能和血脂变化:治疗后 4 周两组病例 ALT、AST 均较治疗前显著下降,但两组间差异无统计学意义($P > 0.05$,见表 1)。治疗组 4 周后 TG 和 TC 分别为(2.50±1.44)和(4.98±2.12) mmol/L,较治疗前显著下降($P < 0.01$);而对照组 TG 和 TC 水平治疗前、后差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 治疗前后 B 超和 CT 检查结果:治疗组有 26 例(57.8%)肝声像图恢复正常,与对照组的 8 例(27.6%)相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗组与对照组分别有 16 例和 9 例行 CT 检查,治疗组 4 周后肝脏 CT 值(Hu)及肝/脾 CT 比值分别为 66.2±8.2 和 1.33±0.12,显著高于对照组的 55.2±11.3 和 0.75±0.19, $P < 0.01$ 。

3. 临床疗效和不良反应:治疗组血脂及 B 超声像图改善的总有效率显著高于对照组,见表 2。治疗组 45 例中有 3 例

出现血压轻度升高、恶心和腹泻,发生率为 6.7%(3/45)。对照组 29 例中有 2 例血压轻度升高和恶心,发生率为 6.9%(2/29)。两组病例不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),所有不良反应经对症治疗后均好转。

讨论 甘草酸二铵具有较高的亲脂性,易与体内受体蛋白及类固醇激素靶细胞结合。其皮质激素样作用可有效减轻肝细胞的水肿和坏死,抑制肥大细胞释放组胺、抑制花生四烯酸和前列腺素 E2 等炎症介质的合成,具有保护肝细胞膜免受有害物质损伤和改善急、慢性肝炎患者肝功能、促进肝细胞生长的作用。但是甘草酸二铵不能改善 NAFLD 的高血脂症和肝声像图,提示其虽具有确切的保肝降酶作用,但不能改善肝脏的脂肪蓄积。左卡尼汀通过促进脂类代谢,降低血清 TC 和 TG 浓度,使缺血、缺氧时堆积的脂酰辅酶 A 进入线粒体内,减少其对腺嘌呤核苷酸转位酶的抑制,使氧化磷酸化得以顺利进行。左卡尼汀缺乏可使脂肪酸及其他有害物质堆积,导致细胞死亡。肝脏是脂质代谢的重要场所,可因脂肪酸堆积形成脂肪变性、肝功能损害。补充左卡尼汀可促进脂肪酸代谢。本研究结果显示,左卡尼汀联合甘草酸二铵治疗 NAFLD,有效降低 TG 和 TC,使脂肪肝声像图明显改善,总有效率达 95.6%。虽然治疗组和对照组用药 4 周后肝功能酶学指标差异无统计学意义,但是用药后 2 周治疗组 ALT 水平显著低于对照组。这些结果提示,左卡尼汀联合甘草酸二铵可能通过调节肝脏脂质代谢降低血脂、减少肝脏脂类蓄积,发挥保肝、降酶、治疗 NAFLD 的作用。

参考文献

- 1 Tolba RH, Putz U, Decker D, et al. L-carnitine ameliorates abnormal vulnerability of steatotic rat livers to cold ischemic preservation. Transplantation, 2003, 76:1681-1686.
- 2 杨丽蓉,徐晓玉. 甘利欣的药理作用与临床应用. 中国医院用药评价与分析,2003, 3:191-192.
- 3 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会. 非酒精性脂肪性肝病诊断标准. 中华肝脏病杂志,2003, 11:71.
- 4 刘海峰,刘为纹. 影像学在脂肪肝诊断中的应用. 实用肝脏病杂志,1997, 2:135-136.
- 5 程吉东,杨大男,李辉. 清肝剂治疗酒精性脂肪肝 53 例. 中西医结合肝病杂志,2001, 11:241-242.

(收稿日期:2005-01-20)

(本文编辑:杨学文)

表 2 临床疗效评价

组别	观察指标	显效(%)	有效(%)	无效(%)	总有效率(%)
治疗组	症状	33(73.3)	8(17.8)	4(8.9)	41(91.1)
	肝功能	39(86.7)	6(13.3)	0(0.0)	45(100)
	血脂	27(60.0)	16(35.6)	2(4.4)	43(95.6)*
	B 超	6(13.3)	35(77.8)	4(8.9)	41(91.1)*
对照组	症状	19(65.5)	7(24.1)	3(10.4)	26(89.6)
	肝功能	22(75.9)	7(24.1)	0(0.0)	29(100)
	血脂	2(6.9)	11(37.9)	16(55.2)	13(44.8)
	B 超	1(3.5)	15(51.7)	13(44.8)	16(55.2)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$