VEGF 蛋白表达，对细胞株的增殖有明显抑制作用。本实验结果为质粒介导的 RNAi 技术运用于肿瘤的基因治疗提供一定的理论依据。但如何提高其转染率（使其达到 80 % ~90 %）、如何检测质粒在细胞内最长的作用时间、表达 shRNA 的效率及表达的 shRNA 能否稳定存在等一系列问题均有待进一步研究。

参考文献：

[1] FIRE A, XU S, MONTGOMERY M K, *et al*. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in Caenorhabditis elegans [J]. Nature, 1998, 391(6669): 806 - 811.

[2] SCHERR M, MORGAN M A, EDER M. Gene silencing mediated by small interfering RNAs in mammalian cells [J]. Curr Med Chem, 2003, 10(3): 245 - 256.

[3] LEE S S, LEE R Y, FRASER A G, *et al*. A systematic RNAi screen identifies a critical role for mitochondria in C. elegans longevity [J]. Nat Genet, 2003, 33(1): 40 - 48.

[4] BRUMMELKAMP T R, BERNARDS R, AGAMI R. A system for stable expression of short interfering RNAs in mammalian cells [J]. Science, 2002, 296(5567): 550 - 553.

[5] FAN F, WEY J S, MCCARTY M F, *et al*. Expression and function of vascular endothelial growth factor receptor-1 on human colorectal cancer cells[J]. Oncogene, 2005, 24(16): 2647 - 2653.

[6] 吕 伟，郝 嘉，郝迎学，等. RNAi 抑制大肠癌 HCT116 细胞株 VEGF-mRNA 表达的实验研究 [J]. 第三军医大学学报，2005，27(11)：1089 - 1092.

[7] TAKEI Y, KADOMATSU K, YUZAWA Y, *et al*. A small interfering RNA targeting vascular endothelial growth factor as cancer therapeutics [J]. Cancer Res, 2004, 64(10): 3365 - 3370.

[8] CHEN H H, ZHOU H J, FANG X. Inhibition of human cancer cell line growth and human umbilical vein endothelial cell angiogenesis by artemisinin derivatives *in vitro* [J]. Pharmacol Res, 2003, 48(3): 231 - 236.

[9] ROSEN L S. VEGF-targeted therapy: therapeutic potential and recent advances[J]. Oncologist, 2005, 10(6): 382 - 391.

[10] BREKKEN R A, OVERHOLSER J P, STASTNY V A, *et al*. Selective inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 2 (KDR/Flk-1) activity by a monoclonal anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice [J]. Cancer Res, 2000, 60(18): 5117 - 5124.

[11] IM S A, KIM J S, GOMEZ-MANZANO C, *et al*. Inhibition of breast cancer growth *in vivo* by antiangiogenesis gene therapy with adenovirus-mediated antisense-VEGF [J]. Br J Cancer, 2001, 84(9): 1252 - 1257.

[12] JIA H, JEZEQUEL S, LOHR M, *et al*. Peptides encoded by exon 6 of VEGF inhibit endothelial cell biological responses and angiogenesis induced by VEGF [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 283(1): 164 - 173.

[13] FRASER A. RNA interference: human genes hit the big screen [J]. Nature, 2004, 428(6981): 375 - 378.

（编辑 汪勤俭）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2006)05-0450-01

反复发作的急性药物性肝炎 1 例

柏秀娟，张绪清，蒋 黎 （第三军医大学西南医院全军感染病研究所，重庆 400038）

患者，女性，38 岁，因“反复肤黄、尿黄 8 年”入院。1997 年 3 月因感冒口服解热镇痛药 6 d 后开始出现肤黄、尿黄，伴乏力、厌油、食欲不振，无畏寒、发热，当地医院诊断“急性黄疸型甲型病毒性肝炎”，但肝炎病毒学标志阴性，保肝治疗 8 d，肝功能正常、症状消失出院。2000 年 1 月因发热再次服用解热镇痛药后 4 d 又出现上述症状，自述转氨酶显著升高，皮肤黄染明显，在当地诊所治疗 10 d 后症状好转。2002 年 1 月再次感冒服用解热镇痛药后 5 d 出现肤黄、尿黄收入我科住院治疗。入院查体：全身皮肤、巩膜中度黄染，肝剑突下 3 cm 可扪及，质地中等，有轻微压痛，脾脏肋下未扪及。查肝功能 ALT 1 666 U/L、AST 2 364 U/L、ALP 171 U/L、TBIL 154.9 μmol/L、DBIL 96.9 μmol/L；甲 ~ 戊肝病毒学标志均为阴性；抗 CMV、抗 EBV 及自身抗体阴性；肝穿提示：肝细胞浊肿、气球样变，点灶状坏死，广泛肝细胞淤胆。诊断“急性黄疸型病毒性肝炎”。经保肝、对症支持治疗，自觉症状消失，复查肝功能正常后出院。此后多次复查肝功能均正常。2005 年 9 月 10 日因感冒又服用解热镇痛药后 3 d 再次出现肤黄、尿黄，无其它自觉症状，第 2 次入我科住院治疗 15 d。患者既往无饮酒史。入院查体：全身皮肤、巩膜中度黄染，未见肝掌、蜘蛛痣，肝、脾肋下未扪及。入院后查肝功能 ALT 2 139 U/L、AST 1 607 U/L、GGT 125 U/L、ALP 215 U/L 、TBIL 126.6 μmol/L、DBIL 102.2 μmol/L；甲 ~ 戊肝病毒学标志为阴性；抗 CMV、抗 EBV、自身抗体均为阴性；免疫球蛋白测定 IgG 22.1 g/L，余正常；腹部 B 超未见异常；肝穿示肝组织广泛淤胆、浊肿、点灶状坏死。诊断“急性药物性肝炎”。给予保肝、支持治疗，复查肝功能基本正常且无明显自觉症状后出院。

讨论

本例患者多次检查甲 ~ 戊型肝炎病毒学标志为阴性，故可

（下转 453 页）

作者简介：柏秀娟(1976 -)，女，山西省运城市人，硕士研究生，医师，主要从事 CIITA 基因编码区 SNP 的功能方面的研究。电话：13637821509

收稿日期：2005-11-06；修回日期：2005-12-23

COX-2 可使肿瘤中的 VEGF 表达上调，抑制 COX-2 则可抑制 VEGF 的表达。同时 VEGF 可上调 COX-2 的表达，从而形成一个正反馈网络，协同刺激肿瘤血管生成[3]。COX-2 与 bFGF 的关系密切，COX-2 诱导包括 VEGF、bFGF、内皮素 21 等多种促血管生成因子的表达，选择性 COX-2 抑制剂 NS2398 明显抑制这些因子的表达，使肿瘤血管生成减少[4]。

我们的研究发现：结肠癌肝脏转移率，HT-29 组、HCT-116 组、塞来昔布组分别为 83.33%、16.67%、33.33%。HT-29 组与 HCT-116 组（16.67%）比较转移率明显升高，有非常显著差异（$P<0.01$）；与塞来昔布组比较有显著差异（$P<0.05$）；塞来昔布组与 HCT-116 组比较无显著性差异（$P>0.05$）。测肝脏转移瘤 MVD、VEGF、bFGF 蛋白表达，HT-29 组比 HCT-116 组明显增强，而应用塞来昔布处理后，即塞来昔布组肝脏转移瘤 MVD、VEGF、bFGF 蛋白表达减弱，有显著统计学意义（$P<0.01$ 和 $P<0.05$）；塞来昔布组与 HCT-116 组比较无显著性差异（$P>0.05$）。那么 COX-2 促进 VEGF、bFGF 表达上调的途径是什么呢？就现有的资料表明[5]，COX-2 通过前列腺素途径促进 VEGF 的表达上调；COX-2 促进 bFGF 的表达，其机制不清楚，可能是通过血栓素 A2 途径介导的，同时，bFGF 也可以诱导 COX-2 的表达形成新生血管。

综上所述，本研究表明环氧合酶-2 与结肠癌肝转移瘤新生血管生成密切相关，其高表达促进了结肠癌肝转移瘤新生血管生成，其机制可能是上调促血管生成因子 VEGF、bFGF 的表达；环氧合酶-2 的选择性抑制剂塞来昔布对结肠癌肝转移瘤的血管生成有一定的抑制作用；提示环氧合酶-2 在结肠癌肝转移过程中起重要作用，使用环氧合酶-2 选择性抑制剂可能是防治结肠癌肝转移的可行性途径之一。

参考文献：

[1] 许　勤，吴文溪，马利民，等. 小鼠结肠腺癌肝转移模型的建立[J]. 实用癌症杂志，2000，15(5)：456－457.

[2] 陆　飞，沈洪荣，陈瑞新，等. 人结肠癌细胞裸鼠肝转移模型及其血中 CK20 mRNA 表达的研究[J]. 南通医学院学报，2002，22(1)：22－23，26.

[3] TSUJII M，KAWANO S，TSUJI S，*et al*. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells[J]. Cell，1998，93(5)：705－716.

[4] MASFERRER J L，LEAHY K M，KOKI A T，*et al*. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors[J]. Cancer Res，2000，60(5)：1306－1311.

[5] LEAHY K M，ORNBERG R L，WANG Y，*et al*. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells *in vivo*[J]. Cancer，2002，62(3)：625－631.

（编辑　陈聪连）

（上接 450 页）

以排除甲～戊型肝炎病毒感染所致的病毒性肝炎；患者无低热、皮疹、血管炎、内分泌失调、闭经等肝外症状，多次查自身抗体阴性，两次肝穿病检均为急性肝炎的病理表现，无界面肝炎（碎屑状坏死）及淋巴细胞浸润，根据其评分标准可除外自身免疫性肝炎；患者多次发病均为急性表现，无慢性化趋势，且每次发病均无明确的病毒感染，因此未明肝炎病毒所致的病毒性肝炎的可能性也较小；本例患者反复出现黄疸、肝功能异常，在临床上常易误诊为未明病毒所致慢性病毒性肝炎与自身免疫性肝病，但是两次肝穿病检均为急性肝炎，反复询问病史证实患者每次发病前均服用解热镇痛药，因此我们认为本患者是由解热镇痛药反复所致的急性药物性肝炎。

目前常用的感冒药大多含有解热镇痛药，主要成分多为对乙酰氨基酚，对乙酰氨基酚所致的药物性肝炎是通过毒性代谢产物的作用致病；其在肝内大部分转化成葡萄糖醛酸和硫酸盐的结合物，只有 5%～10% 经细胞色素 P450 等的作用，转化为有毒的亚胺琨代谢产物，这些毒性产物进一步被细胞中的谷胱甘肽灭活或者解毒，当药物过量超过谷胱甘肽结合能力时或者在敏感的病人（某些基因异常），这些有毒的代谢产物可能以共价键的形式与解毒细胞和肝内大分子共价结合导致肝细胞坏死；给药后很快发病，再一次应用同一药物时，临床表现相似，出现的时间不缩短，症状也不加重。所以该例患者每次在服用常用量的对乙酰氨基酚后出现急性肝损害，考虑与其敏感的体质有关。

因此，在临床工作中有相当一部分的药物性肝炎被误诊或者漏诊，上述病例很容易被误诊为未明病毒的慢性病毒性肝炎或自身免疫性肝病，而不去深究其用药史，使病人继续服药，反复发病。所以作为临床医生要提高对药物性肝炎的认识，做好鉴别诊断，避免已有的和具有潜在肝毒性药物反复导致肝损害的发生，尽量减少、减轻药物带来的不良反应。

关键词：反复发作；对乙酰氨基酚；药物性肝炎

中图法分类号：R575.1　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] KRAHENBUHL S. Toxic liver injuries[J]. Ther Umsch，2004，61(8)：529－534.

[2] AITHAL G P. Diclofenac-induced liver injury：a paradigm of idiosyncratic drug toxicity[J]. Expert Opin Drug Saf，2004，3(6)：519－523.

[3] WATKINS P B. Idiosyncratic liver injury：challenges and approaches[J]. Toxicol Pathol，2005，33(1)：1－5.

[4] 梁扩寰，李绍白. 肝脏病学[M]. 第 2 版. 北京：人民卫生出版社，2003：776－793.

[5] 赵治国，李　健，李振锋，等. 53 例药源性肝病诊治分析[J]. 中国综合临床，2003，19(11)：1017－1018.

[6] 温朝辉，张丽君，徐惠新. 药源性肝损害[J]. 航空航天医药，2000，11(4)：227－231.

（编辑　张大春）