促进NFTs的形成[9]。但对于两者间的具体分子病理过程，一直存在争议。近年来伴随对GSK3β，尤其是Wnt信号通路的深入了解，逐步证实Wnt信号途径的抑制（常伴有GSK3β的表达或活性增高）可能是老年性痴呆SP和神经元内NFTs形成的共同上游环节，GSK3β在两者的内在联系中扮演了关键角色[5-10]。GSK3β的抑制解除，一方面能引起tau蛋白的过磷酸化，同时通过加速APP的水解，也增加了SP的形成。由此有关老年性痴呆发生机制的两个学说在此找到了一个联结交汇点，老年性痴呆发生的淀粉样蛋白病变和tau蛋白及神经纤维缠结学说得到了合理的整合与解释[5,11,12]。

参考文献：

[1] Bhat R V, Budd-Haeberlein S L, Avila J. Glycogen synthase kinase 3: a drug target for CNS therapies[J]. J Neurochem, 2004, 89(6): 1313-1317.

[2] Kozlovsky N, Nadri C, Agam G. Low GSK-3beta in schizophrenics as a consequence of neurodevelopmental insult[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2005, 15(1): 1-11.

[3] Bhat R V, Budd S L. GSK3beta signalling: casting a wide net in Alzheimer's disease[J]. Neurosignals, 2002, 11(5): 251-261.

[4] Hardy J, Selkoe D J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics[J]. Science, 2002, 297(5580): 353-356.

[5] Fuentealba R A, Farias G, Scheu J, *et al*. Signal transduction during amyloid-beta-peptide neurotoxicity: role in Alzheimer disease[J]. Brain Res Brain Res Rev, 2004, 47(1-3): 275-289.

[6] Takashima A, Murayama M, Murayama O, *et al*. Presenilin 1 associates with glycogen synthase kinase-3beta and its substrate tau[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(16): 9637-9641.

[7] Ishizawa T, Sahara N, Ishiguro K, *et al*. Co-localization of glycogen synthase kinase-3 with neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in transgenic mice[J]. Am J Pathol, 2003, 163(3): 1057-1067.

[8] Lucas J J, Hernandez F, Gomez-Ramos P, *et al*. Decreased nuclear beta-catenin, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration in GSK-3beta conditional transgenic mice[J]. EMBO J, 2001, 20(1-2): 27-39.

[9] Gotz J, Chen F, van-Dorpe J, *et al*. Formation of neurofibrillary tangles in P301l tau transgenic mice induced by Abeta-42 fibrils[J]. Science, 2001, 293(5534): 1491-1495.

[10] Caricasole A, Copani A, Caraci F, *et al*. Induction of Dickkopf-1, a negative modulator of the Wnt pathway, is associated with neuronal degeneration in Alzheimer's brain[J]. J Neurosci, 2004, 24(26): 6021-6027.

[11] De-Ferrari G V, Inestrosa N C. Wnt signaling function in Alzheimer's disease[J]. Brain Res Brain Res Rev, 2000, 33(1): 1-12.

[12] De-Ferrari G V, Chacon M A, Barria M I, *et al*. Activation of Wnt signaling rescues neurodegeneration and behavioral impairments induced by beta-amyloid fibrils[J]. Mol Psychiatry, 2003, 8(2): 195-208.

（编辑 张天春）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2007)19-1876-01

食管多发癌胃镜诊断分析

白 梅，彭贵勇，李向红 （第三军医大学西南医院全军消化内科中心，重庆 400038）

食管多发癌临床上较少见，我们分析了食管多发癌的胃镜检查资料，旨在提高本病的内镜诊断率，现报告如下。

1 资料与方法

11例食管多发癌患者来自本院2000年7月至2006年7月经手术及病理证实病例，其中男性7例、女性4例，年龄39～73岁，平均58岁。吞咽困难11例，胸骨后疼痛3例，体质量减轻2例，癌症家族史2例。出现症状至手术时间平均2.8个月。均收入心胸外科行食管癌切除术。食管多发癌诊断标准：食管同时或先后出现两个或两个以上恶性肿瘤，且各肿瘤间境界分明[1]。以上述诊断标准为依据，将患者术后病理与术前胃镜情况进行比较。

2 结果

11例食管癌患者，其中多发癌9例，单一癌2例，癌灶22处，多发于食管中下段，肿瘤间距1～9 cm，病检均为食管鳞状细胞癌。术后病理检测资料：食管多发癌11例，切除食管标本发现癌灶25处，10例食管鳞状细胞癌，1例食管鳞状细胞癌合并小细胞神经内分泌癌。2例胃镜诊断食管单一癌胃镜检查时各漏1处癌灶，1例胃镜发现癌灶2处，术后病理检测为癌灶3处，漏诊1处，共漏诊癌灶3处。本组病例胃镜诊断准确率为81.8%(9/11)。胃镜癌灶发现率为88%(22/25)。11例中8例胃镜所见及病理检测与术后食管标本及病理检测结果完全一致，3例漏诊。

3 讨论

食管多发癌的术前诊断尤为重要，直接关系到治疗方案的

（下转1885页）

作者简介：白 梅(1972－)，女，重庆市人，主治医师，主要从事消化内镜方面的研究，现在重庆市黔江中心医院消化内科。电话：(023)79250855，E-mail：baimeicanyang@126.com
通讯作者：彭贵勇，电话：(023)68754678，E-mail：p-gy@medmail.com.cn
收稿日期：2006-12-11；修回日期：2007-05-08

生，而 HIF-1α 是 HIF-1 的调节及活性亚基，在常氧条件下，HIF-1α 由其结构中的 ODD 控制，通过泛素-蛋白酶体途径迅速降解，几乎检测不到 HIF-1α 蛋白，但在缺氧和肿瘤细胞中，HIF-1α 降解受阻，HIF-1α 在细胞内积聚，并与 HIF-1β 形成二聚体，通过 HIF-1α 的 CTAD 诱导辅激活蛋白 CBP/p300 入核，共同形成大分子复合物，并与缺氧反应基因的 HRE 上的 HIF-1 结合位点（5′-TACGTG-3′）结合，促进缺氧反应基因的转录，引起细胞对缺氧的一系列适应性反应，因此，目前认为 HIF-1α 可以作为组织缺氧的标志[4]，本实验研究在 VC 组中它的表达显著高于 SOG 组，提示在 VC 中存在低氧环境，为 VC 的低氧学说提供了依据，与 Kilinc 等[5]报道一致。同时现有研究表明，细胞凋亡在 VC 中也担当了重要角色，Bcl-2/Bax 基因族是细胞凋亡过程中的一类调节因子，Bcl-2 具有抑制细胞凋亡的作用，而 Bax 的生理功能与此相反，起促进细胞凋亡的作用[6]。本实验显示在 VC 组中 Bax 的表达显著高于 SOG 组，提示 Bax 参与了 VC 的生精细胞凋亡过程。文献[7]报道在缺氧时 HIF-1α 能够通过稳定野生型 p53 水平抑制 Bcl-2 的表达而上调 Bax 的表达。本实验结果显示在 VC 青春期大鼠睾丸中，HIF-1α 表达和促凋亡基因 Bax 表达都较 SOG 组增高，且二者有一定相关性（$r=0.479$ 2），提示在 VC 中生精细胞凋亡与低氧微环境可能存在一定关系。

精索静脉曲张因其病理生理机制复杂，目前学说多样，包括低氧和凋亡。本实验显示，青春期实验型 VC 大鼠的睾丸组织存在低氧，也许可以通过上调 Bcl-2/Bax 机制诱导生精细胞凋亡，确切机制仍需进一步研究。

参考文献：

[1] 郭应禄，李宏军. 男性不育症[M]. 北京：人民军医出版社，2003：280－281.

[2] 秦文波，王淑秋，王淑湘，等. 精索静脉曲张大鼠睾丸细胞线粒体钙、Bcl-2/Bax 蛋白表达和细胞凋亡的研究[J]. 中国病理生理杂志，2006，22(3)：597－599.

[3] Huang L E, Bunn H F. Hypoxia-inducible factor and its biomedical relevance[J]. J Biol Chem, 2003, 278(22): 19575－19578.

[4] Hutchison G J, Valentine H R, Loncaster J A, *et al*. Hypoxia-inducible factor 1alpha expression as an intrinsic marker of hypoxia: correlation with tumor oxygen, pimonidazole measurements, and outcome in locally advanced carcinoma of the cervix[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(24): 8405－8412.

[5] Kilinc F, Kayaselcuk F, Aygun C, *et al*. Experimental varicocele induces hypoxia inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in the rat testis[J]. J Urol, 2004, 172(3): 1188－1191.

[6] Swagerty D L Jr, Walling A D, Klein R M. Lactose intolerance[J]. Am Fam Physician, 2002, 65(9): 1845－1850.

[7] Carmeliet P, Dor Y, Herbert J M, *et al*. Role of HIF-1alpha in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis[J]. Nature, 1998, 394(6692): 485－490.

（编辑　邓强庭）

（上接 1876 页）

选择和影响预后。其临床症状无特异性，主要依靠胃镜和上消化道钡餐发现病灶，经病理检查确诊。上消化道钡餐对食管癌有一定诊断价值，但缺乏特异性。它能够发现食管管壁充盈缺损，管腔狭窄，但不能鉴别其性质，尤其对早期食管癌缺乏较好的识别能力。电子胃镜能直观清楚发现食管黏膜粗糙不平、充血糜烂、浅溃疡及肿块，并直接行病检以确诊。近年来，消化内镜技术发展迅速，相继出现一些新的检查手段，如染色和放大内镜。这两种技术对早期食管癌诊断更具优越性，在染色和放大胃镜下进行活检可以进一步提高食管多发癌诊断率。

本组食管多发癌胃镜特点：食管不同部位出现 2 个或 2 个以上癌灶，以 2 处多见，最多 3 处。癌灶间存在正常食管黏膜，有明显界线。病灶有肿块型、溃疡型、全周型、混合型、黏膜糜烂、粗糙及浅溃疡，其形态互相组合或为同一类型，本组以肿块型多见。

值得提出的是，当癌灶为肿块型阻塞管腔时，远端病灶易漏诊（本组有 1 病例漏诊属此类）；或管腔未全阻塞胃镜能勉强通过，但远端病灶较小被近端肿块遮挡或癌灶间距较近不利于镜下观察也易漏诊（本组有 1 病例漏诊属此类）；进镜或退镜速度过快易漏诊食管早期癌或较小癌灶（本组有 1 病例漏诊属此类）。

针对以上漏诊原因，提出以下预防措施：①提高警惕，不能只满足发现 1 个癌灶，应仔细多方位观察食管全段，以防较小病灶被遮盖或人为形成观察盲区造成漏诊。②对浅隆起、糜烂、溃疡等可疑病灶，应多块、多方位活检，必要时采用色素或放大内镜协助诊断。③对于胃镜近端癌灶阻塞管腔，应尽量通过狭窄部位仔细观察远端情况，如严重狭窄无法进镜，应结合上消化道钡餐检查协助诊断[2]。④在食管癌切除术中应避免急于求成，注意食管上段的探查，尽可能进行仔细触摸，避免遗漏癌灶[3]。⑤切除食管尽可能较大范围连续切片，避免邻近小原发癌漏诊。

总之，认识本病和提高警惕，并善于总结分析易导致食管多发癌漏诊的各种原因，积极进行预防，是进一步提高胃镜食管多发癌诊断率，防止漏诊的重要措施。

关键词：食管癌；多发；胃镜；病理学

中图法分类号：R735.1　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] 黄明伟，夏银献. 多发性原发性食管癌的诊断与治疗[J]. 重庆医学，2000，29(4)：336.

[2] 聂周成. 食管多发癌的 X 线诊断（附四例报告）[J]. 海南医学，2005，16(1)：81－82.

[3] 钱如林，甘泉水，李含志，等. 食管癌多发灶的外科治疗[J]. 肿瘤防治研究，1999，26(5)：378－379.

（编辑　王小寒）