doi:10.11659/jjssx.10E018042

·基础研究·

Gelsolin 在肝细胞肝癌中的表达及与预后的关系

邓 雯[1],张轶西[2],冯 佩[1],苏鸿君[1],杨洁文[1],吴燕峰[1] (1.中山大学孙逸仙纪念医院生物治疗中心,广东 广州 510120;2.中山大学附属第一医院器官移植科,广东 广州 510080)

[摘 要] **目的** 研究 Gelsolin(GSN)在肝细胞肝癌(HCC)患者中的表达情况及其与肝癌切除术后复发及预后的关系。**方法** 回顾性分析 2006 年 1 月 1 日至 2008 年 12 月 31 日在中山大学附属第一医院行肝癌切除术的 188 例 HCC 患者的临床病理及生存资料。收集患者的肝癌组织和对应的癌旁组织病理学标本,并切片进行石蜡包埋,应用免疫组织化学染色测定 GSN 的表达水平。观察肝癌组织及癌旁组织中 GSN 蛋白表达情况;肝癌组织中 GSN 蛋白的表达与患者临床病理因素之间的关系;患者生存情况;并对肝癌患者的临床预后因素进行分析。采用电话及门诊方式进行随访,了解患者的生存情况;随访时间截至 2015 年 10 月 31 日。偏态分布的计量资料运用范围表示。计数资料运用双侧 χ^2 或配对 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并计算生存率,Log-rank 检验进行生存分析。运用 COX 比例风险模型进行单因素及多因素分析。**结果** 免疫组织化学染色结果表明 GSN 蛋白在肝癌组织中主要表达于细胞质,呈强棕黄色染色。188 例患者 GSN 蛋白在肝癌组织中的表达情况,95 例呈高表达,93 例呈低表达。188 例患者术后均获得随访,随访时间为 82~118 个月,平均随访时间为 96 个月。188 例患者随访期间,54 例肿瘤无复发,134 例肿瘤复发;83 例生存,105 例死亡;术后 3、5 年总体生存率分别为 50.53%、42.02%,无瘤生存率分别为 31.91%、28.72%。单因素分析结果显示:术前 AFP、肿瘤数量、肿瘤最大径、包膜浸润、脉管内癌栓、肿瘤 Edmondson 病理学分级及 GSN 蛋白表达水平均是影响肝癌患者 5 年总生存率(风险比 OR = 2.06、0.79、3.16、2.37、2.87、3.21、1.62;95% 可信区间 1.34~5.26、0.07~0.82、1.79~7.31、1.49~4.96、1.21~8.93、1.19~7.92、1.11~2.37,P<0.05)及无瘤生存率(风险比 OR = 2.17、0.78、3.66、2.43、2.23、3.36、1.74;95% 可信区间:1.17~4.23、0.08~0.79、2.10~6.42、1.38~4.19、1.13~9.04、1.58~7.59、1.21~2.52,P<0.05)的相关因素。多因素分析结果显示:术前 AFP、肿瘤数量、肿瘤最大径、包膜浸润、脉管内癌栓和 GSN 蛋白表达水平是影响肝癌患者术后 5 年总体生存率的独立影响因素(比值比 = 1.70、0.59、1.94、0.51、2.96、1.62,95% 可信区间:1.16~2.50,0.40~0.85,1.25~3.02、0.34~0.78、1.21~3.16、1.11~2.37,P<0.05)。术前 AFP、肿瘤数量、肿瘤最大径、包膜浸润、脉管内癌栓、肿瘤 Edmondson 病理学分级和 GSN 蛋白表达水平是影响肝癌患者术后 5 年无瘤生存率的独立影响因素(比值比 = 1.98、0.59、1.94、0.60、2.02、1.48、1.74,95% 可信区间:1.38~2.84,0.40~0.85,1.31~2.87、0.41~0.88、1.27~3.21、1.01~2.16、1.21~2.52,P<0.05)。GSN 蛋白高表达和低表达肝癌患者 5 年总体生存率分别为 27.4% 和 57.0%,两者比较差异有统计学意义(χ^2 = 5.89,P<0.05);GSN 蛋白高表达和低表达肝癌患者 5 年无瘤生存率分别为 11.6% 和 46.2%,两者比较差异有统计学意义(χ^2 = 4.73,P<0.05)。**结论** GSN 与肝癌肝切除术后肝癌复发相关,可作为肝癌患者肿瘤复发的预测指标。

[关键词] 肝细胞肝癌;Gelsolin;凋亡;肝切除术

[中图分类号] R735.7 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-10-16

Expression of Gelsolin in patients with hepatocellular carcinoma and its correlation with prognosis

DENG Wen[1], ZHANG Yi-xi[2], FENG Pei[1], SU Hong-jun[1], YANG Jie-wen[1], WU Yan-feng[1] (1. Biotherapy Department, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Guangzhou Guangdong 510120, China; 2. Organ Transplant Center, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou Guangdong 510080, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of Gelsolin(GSN) in patients with hepatocellular carcinoma(HCC), and to explore the correlation of GSN expression level with prognosis and HCC recurrence. **Methods** The clinicopathological data of 188 patients who underwent liver resection for HCC in the first hospital of SYSU from January 1, 2006 to December 31, 2008 were retrospectively analyzed. The specimens of HCC tissues and adjacent mucosa were collected and embedded in paraffin. The expression level of GSN were detected by immunohistochemistry staining. The expression of GSN in HCC tissues and adjacent mucosa, the correlation between expression level of HCC tissues and clinicopathologic characteristics, and survival situation were observed to analyse the prognostic factors after liver resection. The survival situation of patients were followed up by telephone interview and outpatient interview. The followed-up time was up to October 31, 2015. Measurement data with skewed distribution were represented as range. The comparison between groups of count data was done by using the

[基金项目] 国家自然科学基金(81373156)

[通信作者] 吴燕峰,E-mail:swzlzx8888@126.com

chi-square test. The survival curve was drawn by the Kaplan-Meier method, and the survival analysis was performed by Log-rank test. The univariate and multivariate analysis were respectively done by using the COX regression model. **Results** Immunohistochemistry staining showed that GSN was mainly expressed in the cytoplasm, with a powerful brownish-yellow staining. The high expression and low expression of GSN in HCC tissues were detected in 95 and 93 patients, respectively. All of 188 patients were followed up for ranged from 82 to 118 months, with an average time of 96 months. During the follow-up, 54 patients had no tumor recurrence and other 134 patients had tumor recurrence; 83 survived and 105 died; the 3- and 5-year overall survival rates were respectively 50.53% and 42.02%, and 3- and 5-year tumor-free survival rates were respectively 31.91% and 28.72%. The results of univariate analysis showed that preoperative alpha-fetoprotein (AFP), tumor numbers, maximum tumor dimension, capsular invasion, portal vein tumor thrombus (PVTT), Edmondson pathological grading and expression of GSN were the related factors which affecting the 5-year tumor-free survival overall survival (Hazard Ratio (*HR*) = 2.06, 0.79, 3.16, 2.37, 2.87, 3.21, 1.62, 95% confidence interval (*CI*): 1.34 ~ 5.26, 0.07 ~ 0.82, 1.79 ~ 7.31, 1.49 ~ 4.96, 1.21 ~ 8.93, 1.19 ~ 7.92, 1.11 ~ 2.37, $P < 0.05$) and (*HR* = 2.17, 0.78, 3.66, 2.43, 2.23, 3.36, 1.74, 95% *CI*: 1.17 ~ 4.23、0.08 ~ 0.79, 2.10 ~ 6.42, 1.38 ~ 4.19, 1.13 ~ 9.04, 1.58 ~ 7.59, 1.21 ~ 2.52, $P < 0.05$) after resection for HCC. The results of multivariate analysis showed that preoperative alpha-fetoprotein (AFP), tumor numbers, maximum tumor dimension, capsular invasion, PVTT and expression of GSN were independent factors which affecting the 5-year overall survival rate of patients after liver resection for HCC (Odds ratio (*OR*) = 1.70, 0.59, 1.94, 0.51, 2.96, 1.62, 95% *CI*: 1.16 ~ 2.50, 0.40 ~ 0.85, 1.25 ~ 3.02, 0.34 ~ 0.78, 1.21 ~ 3.16, 1.11 ~ 2.37, $P < 0.05$). The preoperative alpha-fetoprotein (AFP), tumor numbers, maximum tumor dimension, capsular invasion, PVTT, Edmondson pathological grading and expression of GSN were independent factors which affecting the 5-year tumor-free survival rate of patients after liver resection for HCC (*OR* = 1.98, 0.59, 1.94, 0.60, 2.02, 1.48, 1.74, 95% *CI*: 1.38 ~ 2.84, 0.40 ~ 0.85, 1.31 ~ 2.87, 0.41 ~ 0.88, 1.27 ~ 3.21, 1.01 ~ 2.16, 1.21 ~ 2.52, $P < 0.05$). The 5-year overall survival rate in patients with high- and low-expressions of GSN was respectively 27.4% and 57.0%, with a statistically significant difference ($\chi^2 = 5.89$, $P < 0.05$). The 5-year tumor-free survival rate in patients with high- and low-expressions of GSN was respectively 11.6% and 46.2%, with a statistically significant difference ($\chi^2 = 4.73$, $P < 0.05$). **Conclusion** There is positive relation between high expression of GSN and high HCC recurrence after liver resection for HCC, which suggests that GSN can be a predictor for HCC recurrence and long-term survival of patients with HCC after resection.

Keywords: hepatocellular carcinoma; Gelsolin; apoptosis; hepatectomy

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是发病率位居全世界第6,死亡率排在第3位的最为常见的恶性肿瘤之一。中国每年新发展为HCC的患者约占据全球的50%[1-2]。肝癌的发生是一个漫长的过程,涉及许多基因及表观遗传的突变。尽管目前已有大量研究报道其发生发展的相关机制,但其详尽的分子机制仍不清楚[1-2]。

Gelsolin(GSN)为一种肌动蛋白结合蛋白,在1979年Yin等[3]在兔肺巨噬细胞中首次发现,之后在低等真核细胞和哺乳动物中也能分离得到。GSN相对分子量为82-84 000 kD,在动物组织中主要存在于细胞浆和血浆,因其具有调节包浆肌动蛋白胶态和液态之间的相互转换作用而被命名。作为细胞骨架蛋白的重要组成成分之一,GSN通过与肌动蛋白进行相互作用,对肌动蛋白的聚合、解聚和剪切等进行精确调控,并参与信号转导,且与细胞凋亡等密切相关[4-5]。目前已发现GSN在细胞运动、细胞吞噬过程中有着相当重要的作用[6-7]。GSN蛋白在乳腺癌、结肠癌、胃癌及非小细胞肺癌中被认为是具有抑制癌作用。相反,另有研究认为GSN在胰腺癌及卵巢癌中高表达并起促癌作用[8-10]。细胞恶变后GSN蛋白数量在细胞中存在较大变化,在疾病中GSN水平的改变可以预测疾病严重程度及相对并发症发生率和严重程度,这为肝癌的诊断、治疗及预后分析提供了较为可靠的依据。本研究检测188例肝癌组织中GSN的表达情况,旨在探讨GSN表达水平对肝癌肝切除术后复发和患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

采用回顾性病例对照研究方法。收集2006年1月1日至2008年12月31日中山大学附属第一医院收治的188例肝癌肝切除术后患者的临床病历资料,其中男166例,女22例;年龄27~83岁,中位年龄49岁。收集188例患者术后肝癌组织病理学标本。188例患者中,18例有肝癌家族史,160例HBsAg阴性。纳入标准:①病理诊断学为肝细胞癌;②术前未行放化疗及生物靶向治疗;③临床病理和随访资料完整。本研究通过我院医学伦理委员会审批,批号为伦审[2005]028号。患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

选取HCC患者的标本进行石蜡包埋,蜡块切片后

进行 HE 染色及 GSN 免疫组化染色(一抗:abcam 公司,兔抗人 GSN 多克隆抗体,1∶500;免疫组化试剂盒及二氨基联苯胺显色试剂盒购自中国福州迈新生物公司)。免疫组化染色采用 SP 染色方法,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行,空白对照一抗为 PBS 液,阳性对照为 GSN 阳性切片。

1.3 观察指标和评价标准

观察指标:①肝癌组织中 GSN 蛋白的表达情况;②随访患者例数、随访时间、肿瘤复发情况、患者生存情况、术后 3 年、5 年总体和无瘤生存率;③肝癌肝切除术后预后单因素分析(性别、年龄、肝癌家族史、术前 AFP、肿瘤 Edmondson 病理学分级、肿瘤大小、肿瘤数量、肝硬化、肿瘤包膜、肿瘤数量、脉管侵犯及 GSN 的表达量)和多因素分析。

评价标准:免疫反应评分由中山大学附属第一医院病理科两位副主任医师分别独立诊断完成,如果两人判断的结果不一致,取两者的平均数。采取半定量法评定,评分标准如下:①根据染色细胞的染色强度评分,无色为 0 分,淡黄色为 1 分,黄褐色为 2 分,棕褐色为 3 分;②根据染色细胞的染色密度评分,阳性比例小于 25% 为 0 分,26% ~ 50% 为 1 分,51% ~ 75% 为 2 分,76% ~ 100% 为 3 分;③IRS 为上面两个数值之和,0 ~ 3 分为低表达,4 ~ 6 分为高表达。

1.4 随访

采用电话和门诊方式进行随访,了解患者肿瘤复发及生存情况。随访时间截至 2015 年 10 月 31 日。

1.5 统计学分析

本组数据采用 SPSS 23.0 统计软件。正态分布的计量资料采用均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料比较采用非配对 t 检验。计数资料组间差异采用 χ^2 检验(或 Fisher 确切概率法)。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并分析生存率,采用 Log-rank 检验比较组间生存率,单因素和多因素采用 COX 回归模型。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

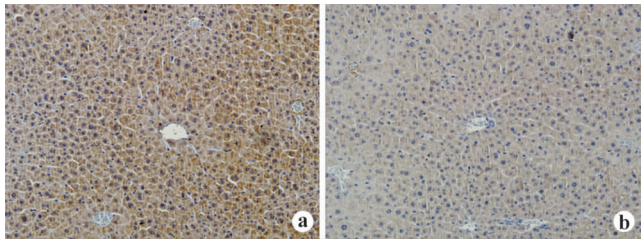
2 结果

2.1 GSN 在肝癌中的表达

通过免疫组化方法检测 GSN 在肝癌中的表达情况,并分为高、低表达组。GSN 主要表达于细胞质内,呈强棕黄色染色。GSN 在肿瘤组织中 95 例呈高表达,93 例呈低表达(图 1)。

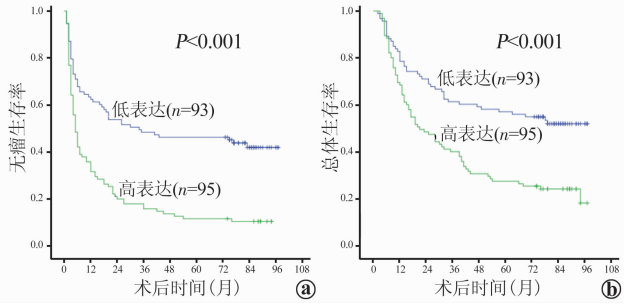
2.2 随访和生存情况

188 例患者术后均获得随访,随访时间为 82 ~ 118 个月,平均随访 96 个月。188 例患者随访期间,54 例肿瘤无复发,134 例肿瘤复发;83 例生存,105 例死亡;术后 3、5 年总体生存率分别为 50.53%、42.02%,无瘤生存率分别为 31.91%、28.72%(图 2)。



a:GSN 高表达 ;b:GSN 低表达

图 1 GSN 在肝癌组织中的表达(免疫组化 ×200)



a:无瘤生存率 ;b:总生存率

图 2 GSN 表达量对肝癌患者总体生存率与无瘤生存率的影响

2.3 肝癌切除术后预后因素分析

单因素分析:术前 AFP、肿瘤数量、肿瘤最大径、包膜浸润、脉管内癌栓、肿瘤 Edmondson 病理学分级及 GSN 蛋白表达水平均是影响肝癌患者术后 5 年总体生存率及无瘤生存率的相关因素($P<0.05$),见表 1。

多因素分析:术前 AFP、肿瘤数量、肿瘤最大径、包膜浸润、脉管内癌栓和 GSN 蛋白表达水平是影响肝癌患者术后 5 年总体生存率的独立影响因素($P<0.05$)。术前 AFP、肿瘤数量、肿瘤最大径、包膜浸润、脉管内癌栓、肿瘤 Edmondson 病理学分级和 GSN 蛋白表达水平是影响肝癌患者术后 5 年无瘤生存率的独立影响因素($P<0.05$)。GSN 蛋白高表达的肝癌患者肝切除术后 5 年的死亡风险是 GSN 蛋白低表达患者的 1.62 倍;GSN 蛋白高表达的肝癌患者肝切除术后 5 年的肿瘤复发风险是 GSN 蛋白低表达者的 1.74 倍(表 2、3)。

GSN 蛋白高表达和低表达肝癌患者肝切除术后 5 年总体生存率分别为 27.4% 和 57.0%,两者比较差异有统计学意义($\chi^2=5.89$,$P<0.05$);GSN 蛋白高表达和低表达肝癌患者 5 年无瘤生存率分别为 11.6% 和 46.2%,两者比较差异有统计学意义($\chi^2=4.73$,$P<0.05$)。

表 1 影响 188 例肝癌患者肝切除术后预后的单因素分析

影响因素		赋值	*n*	5 年无瘤生存率(%)	风险比	95%可信区间	*P*	5 年总体生存率(%)	风险比	95%可信区间	*P*
性别	男	0	22	40.9	0.69	0.46~1.23	0.195	54.5	0.67	0.5~1..21	0.112
	女	1	166	30.7				40.4			
年龄	<55 岁	0	100	27.0	0.99	0.42~1.73	0.282	39.0	0.87	0.46~1.52	0.334
	≥55 岁	1	88	30.7				45.5			
术前 AFP	<400 μg/L	0	83	42.2	2.17	1.17~4.23	0.004	54.2	2.06	1.34~5.26	0.003
	≥400 μg/L	1	105	18.1				32.4			
HCC 家族史	有	1	18	16.7	3.36	0.53~7.42	0.451	53.6	3.72	0.72~8.63	0.226
	无	0	170	30.0				40.0			
肿瘤数量	单发	1	136	36.0	0.78	0.08~0.79	0.001	52.9	0.79	0.07~0.82	0.001
	多发	0	52	9.6				13.5			
肿瘤最大径	<65 mm	0	69	53.6	3.66	2.10~6.42	<0.001	65.2	3.16	1.79~7.31	<0.001
	≥65 mm	1	119	19.3				28.6			
包膜浸润	无	0	130	40.0	2.43	1.38~4.19	0.016	51.5	2.37	1.49~4.96	0.021
	有	1	58	13.3				20.7			
脉管内癌栓	无	0	155	34.2	2.23	1.13~9.04	<0.001	49.7	2.87	1.21~8.93	<0.001
	有	1	33	3.0				6.1			
Edmondson 分级	Ⅰ级+Ⅱ级	0	142	34.5	3.36	1.58~7.59	<0.001	48.6	3.21	1.19~7.92	<0.001
	Ⅲ级+Ⅳ级	1	46	10.9				21.7			
GSN 蛋白表达	低表达	0	93	46.2	1.74	1.21~2.52	0.001	57.0	1.62	1.11~2.37	0.001
	高表达	1	95	11.6				27.4			

表 2 影响 188 例肝癌患者肝切除术后 5 年总体生存率的多因素分析

影响因素	*b*	标准误	*Wald*	比值比	95%可信区间	*P*
术前 AFP	-0.36	0.65	0.96	1.70	1.16~2.50	<0.05
肿瘤数量	0.45	0.52	0.82	0.59	0.40~0.85	<0.05
肿瘤最大径	0.76	0.37	6.14	1.94	1.25~3.02	<0.05
包膜浸润	0.59	0.68	0.84	0.51	0.34~0.78	<0.05
脉管内癌栓	-0.82	0.34	8.37	2.96	1.21~3.16	<0.05
GSN 蛋白表达	-0.93	2.44	2.38	1.62	1.11~2.37	<0.05

表 3 影响 188 例肝癌患者肝切除术后 5 年无瘤生存率的多因素分析

影响因素	*b*	标准误	*Wald*	比值比	95 %可信区间	*P*
术前 AFP	-0.36	0.65	0.96	1.98	1.38~2.84	<0.05
肿瘤数量	0.45	0.52	0.82	0.59	0.40~0.85	<0.05
肿瘤最大径	0.76	0.37	6.14	1.94	1.31~2.87	<0.05
包膜浸润	0.59	0.68	0.84	0.60	0.41~0.88	<0.05
脉管内癌栓	-0.82	0.34	8.37	2.02	1.27~3.21	<0.05
Edmondson 分级	-0.23	0.30	1.20	1.48	1.01~2.16	<0.05
GSN 蛋白表达	-0.93	2.44	2.38	1.74	1.21~2.52	<0.05

3 讨论

肝癌肝切除术后肝癌复发问题是制约患者术后长期存活的主要因素,如何降低术后肝癌复发,从而提高总体生存率是当前亟需解决的难题[11-12]。

在本研究中,我们初步探讨了 GSN 基因是否可作为预测肝癌预后的新标记物,从而为将来肿瘤精准治疗提供科学的理论依据。我们发现在肝癌患者的癌组织和对应的癌旁组织中,GSN 蛋白在癌组织中的表达明显增高。GSN 蛋白高表达的肝癌患者预后比 GSN 低表达者预后差,且 GSN 可作为影响肝癌患者预后的独立危险因素。GSN 作为一种重要的细胞骨架蛋白,基因定位于染色体 9q33。GSN 至少以两种不同形态存在:细胞浆 GSN 和血浆 GSN。胞浆 GSN 的分子量

为90~91 kD,血浆中略大,他们的核苷酸序列具有高度的同源性。GSN可与肌动蛋白相互作用,聚合、解聚和剪切肌动蛋白发挥生物学作用[13-14]。血清GSN通过调节actin促进上皮细胞的再生和凋亡[15]。GSN在变异和缺失时,actin会失控从而形成淀粉样变,在肝、肾等脏器沉积,甚至可以聚集于脑神经细胞,进而出现痴呆症状。肌动蛋白细胞骨架与GSN的相互作用通常需要Ca^{2+}的参与,促使GSN与肌动蛋白丝(AFs)的结合[16]。另外,GSN不仅参与到信号转导中,还与细胞凋亡相关,其和多聚ADP核糖多聚酶(PARP)同时作为caspase的底物[17]。当Fas、TNF-α和受体进行交联诱导凋亡之后,GSN迅速被caspase裂解为39 kD和41 kD两种产物,这些产物在细胞凋亡过程中很可能是形态学变化的生理效应器[18-19]。GSN在乳腺癌、胃癌和膀胱癌等细胞的胞浆中可见表达,且有变少的趋势[20]。GSN的RNA也可见减少,说明GSN蛋白表达量减少可能与其基因转录速率降低有相关性,但GSN的基因编码序列并无明显突变,基因缺失及重排也未有检出[21-23]。另外GSN可作为microRNA的靶基因发挥生物学作用,Dai等[24]认为GSN作为miR-21的靶基因保护糖尿病引起的心肌舒张功能不全。

本研究首次探讨了GSN蛋白的表达及其在肝癌预后中发挥的作用,但GSN引起肝癌肝切除术后复发的具体机制目前仍未明确。Chen等[25]认为GSN主要通过上皮间质转换引起癌细胞远处转移;GSN是wnt/β-catenin信号通路的重要靶点[26],这两者与许多恶性肿瘤的发生都密切相关,这为探讨GSN在肝癌复发中的作用指明了方向。

综上所述,GSN表达水平与肝癌肝切除术后肿瘤复发密切相关,可作为肝癌肝切除术后远处复发的预测指标,但是本研究为单中心回顾研究,入组样本量少,以及考虑到肿瘤异质性等因素,仍需要大样本量、多中心的临床随机对照研究来进一步证实和阐明其中的具体机制。

[参考文献]

[1] Torre LA,Bray F,Siegel RL,et al. Global Cancer Statistics,2012 [J]. CA Cancer J Clin,2015,65(2):87-108. doi:10.3322/caac.21262.

[2] El-serag HB,Rudolph L. Hepatocellular carcinoma:Epidemiology and molecular carcinogenesis [J]. Gastroenterology,2007,132(7):2557-2576. doi:10.1053/j.gastro.2007.04.061.

[3] Yin HL,Stossel TP. Control of cytoplasmic actin gel-sol transformation by gelsolin,a calcium-dependent regulatory protein [J]. Nature,1979,281(5732):583-586.

[4] Carro E. Gelsolin as therapeutic target in Alzheimer's disease [J]. Expert Opin Ther Targets,2010,14(6):585-592. doi:10.1517/14728222.2010.488222.

[5] Li GH,Arora PD,Chen Y,et al. Multifunctional roles of gelsolin in health and diseases [J]. Med Res Rev,2012,32(5):999-1025. doi:10.1002/med.20231.

[6] Benavente-Fernandez I,Ramos-Rodriguez JJ,Infante-Garcia C,et al. Altered plasma-type gelsolin and amyloid-beta in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy under therapeutic hypothermia [J]. J Cereb Blood Flow Metab,2018. doi:10.1177/0271678X18757419.

[7] Mustonen T,SchmidT EK,Valori M,et al. Common origin of the gelsolin gene variant in 62 Finnish AGel amyloidosis families [J]. Eur J Hum Genet,2018,26(1):117-123. doi:10.1038/s41431-017-0026-x.

[8] Li GH,Arora PD,Chen Y,et al. Multifunctional roles of gelsolin in health and diseases [J]. Med Res Rev,2018,27(1):53-65. doi:10.1002/med.20231.

[9] Thompson CC,Ashcroft FJ,Patel S,et al. Pancreatic cancer cells overexpress gelsolin family-capping proteins,which contribute to their cell motility [J]. Gut,2007,56(1):95-106. doi:10.1136/gut.2005.083691.

[10] Abedini MR,Wang PW,Huang YF,et al. Cell fate regulation by gelsolin in human gynecologic cancers[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2014,111(40):14442-14447. doi:10.1073/pnas.1401166111.

[11] 王 毅,杨振华,柏尚柱,等. 手术切除与介入治疗巴塞罗那C期肝癌伴门脉癌栓患者预后比较[J]. 局解手术学杂志,2017,26(7):509-513. doi:10.11659/jjssx.04E017011.

[12] 刘志远,徐永建,刘小虎. 不同肝血流阻断法对原发性肝癌合并肝硬化患者肝功能的影响[J]. 局解手术学杂志,2018,27(7):508-511. doi:10.11659/jjssx.01E018056.

[13] Piktel E,Levental I,Durnas B,et al. Plasma gelsolin:indicator of inflammation and its potential as a diagnostic tool and therapeutic target [J]. Int J Mol Sci,2018,19(9):E2516. doi:10.3390/ijms19092516.

[14] Thomas L,Pasquini LA. Galectin-3-mediated glial crosstalk drives oligodendrocyte differentiation and (Re) myelination [J]. Front Cell Neurosci,2018,12:297. doi:10.3389/fncel.2018.00297.

[15] Wittmann J,Dieckow J,Schroder H,et al. Plasma gelsolin promotes re-epithelialization [J]. Sci Rep,2018,8(1):13140. doi:10.1038/s41598-018-31441-2.

[16] Hepler PK. The cytoskeleton and its regulation by calcium and protons [J]. Plant Physiol,2016,170(1):3-22. doi:10.1104/pp.15.01506.

[17] Badmalia MD,Sharma P,Yadav SPS,et al. Bonsai gelsolin survives heat induced denaturation by forming beta-amyloids which leach out functional monomer [J]. Sci Rep,2018,22,8(1):12602. doi:10.1038/s41598-018-30951-3.

[18] Szatmari D,Xue B,Kannan B,et al. ATP competes with PIP2 for binding to gelsolin [J]. PLoS One,2018,13(8):e0201826. doi:10.1371/journal.pone.0201826.

doi:10.11659/jjssx.04E018217

·基础研究·

虫草素对 CLP 诱导的脓毒症大鼠免疫调节作用及肝肺组织病理变化的影响

郭 蕾,骆艳妮,马 琪,侯彦丽,赵玉杰,张小玲 (西安交通大学第二附属医院重症医学科,陕西 西安 710004)

[摘 要] **目的** 探索虫草素对盲肠结扎穿孔(CLP)诱导的脓毒症大鼠免疫反应的调节作用及肝肺组织病理变化的影响。**方法** 利用盲肠结扎穿刺法构建大鼠脓毒症模型。SD 大鼠随机分为对照组、模型组、加药组(CDP 10、20、50 mg/kg BW)5 组,每组 5 例。苏木素伊红染色检测肝、肺组织病理损伤情况。TUNEL 染色检测肝、肺组织细胞凋亡情况。蛋白免疫印迹检测肺组织 Ki67、caspase-3 和 p65 蛋白表达情况。ELISA 检测血清炎症因子 IL-6、TNF-α、IL-1β 和 IL-10 水平。**结果** 与模型组相比较,随着虫草素浓度的增加,加药组肝、肺病理损伤程度减轻;加药组细胞凋亡数目随虫草素浓度的增加而减少($P<0.01$);加药组 caspase-3 和 p65 表达水平随虫草素浓度的增加而降低,Ki67 蛋白表达水平随虫草素浓度的增加而升高($P<0.01$);与模型组相比较,加药组炎症因子 IL-6、TNF-α、IL-1β 水平随虫草素浓度的增加而减少($P<0.01$),IL-10 随虫草素浓度的增加而增加。**结论** 虫草素通过抑制 NF-κB 改善大鼠肝肺组织病理损伤,并降低脓毒症进程中炎症反应。

[关键词] 脓毒症;虫草素;免疫调节;炎症;肝;肺;大鼠;病理

[中图分类号] R563 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-04-18

Effect of cordycepin on immune regulatory and pathological changes of lung and liver tissue of CLP-induced sepsis rats

GUO Lei, LUO Yan-ni, MA Qi, HOU Yan-li, ZHAO Yu-jie, ZHANG Xiao-ling (Department of Intensive Medicine, Second Affiliated Hospital of Xi'an JiaoTong University, Xi'an Shaanxi 710004, China)

Abstract: Objective To explore the effects of cordycepin on the immune regulatory of CLP-induced sepsis rats and the pathologic changes of liver and lung tissues. **Methods** The sepsis model in rats was constructed by cecum ligation puncture(CLP) method. SD rats were randomly divided into 5 groups($n=5$): the control group, model group, and treatment group(CDP 10, 20, 50 mg/kg BW). The pathological damage of liver and lung was detected by hematoxylin- eosin(HE) staining. The apoptosis cells of liver and lung tissue were detected by Tunel staining. Western-blot was used to detect the relative expression of Ki67, caspase-3 and p65 protein in lung tissue. ELISA was used to detect levels of inflammatory cytokines IL-6, TNF-α, IL-1β and IL-10 in serum. **Results** Compared with the model group, the pathological

[基金项目] 陕西省科技攻关项目(2015SF044)

[通信作者] 郭 蕾, E-mail: lcq_6502@163.com

[19] Per S, Kose M, Ozdemir A, et al. Hepatoprotective effects of capping protein gelsolin against hyperoxia-induced hepatotoxicity, oxidative stress and DNA damage in neonatal rats [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2018, 58: 189-195. doi: 10.1016/j.etap.2018.01.007.

[20] Horvath-Szalai Z, Kustan P, Szirmay B, et al. Predictive value of serum gelsolin and Gc globulin in sepsis- a pilot study [J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(8): 1373-1382. doi: 10.1515/cclm-2017-0782.

[21] Garg R, Peddada N, Dolma K, et al. Pregnancy-related hormones, progesterone and human chorionic gonadotrophin, upregulate expression of maternal plasma gelsolin [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2018, 314(4): R509-R522. doi: 10.1152/ajpregu.00131.2017.

[22] Shi SS, Yue XJ, Zhao DY, et al. Plasma gelsolin level predicts acute kidney injury after cardiopulmonary bypass in infants and young children [J]. World J Pediatr, 2018, 14(2): 143-150. doi: 10.1007/s12519-017-0116-4.

[23] Horvath-Szalai Z, Kustan P, Szirmay B, et al. Validation of an automated immune turbidimetric assay for serum gelsolin and its possible clinical utility in sepsis [J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(3). doi: 10.1002/jcla.22321.

[24] Dai BB, Li HP, Fan JH, et al. MiR-21 protected against diabetic cardiomyopathy induced diastolic dysfunction by targeting gelsolin [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 123. doi: 10.1186/s12933-018-0767-z.

[25] Chen ZY, Wang PW, Shieh DB, et al. Involvement of gelsolin in TGF-beta 1 induced epithelial to mesenchymal transition in breast cancer cells [J]. J Biomed Sci, 2015, 22: 90. doi: 10.1186/s12929-015-0197-0.

[26] Guo Y, Zhang H, Xing X, et al. Gelsolin regulates proliferation, apoptosis and invasion in natural killer/T-cell lymphoma cells [J]. Biol Open, 2018, 7(1). doi: 10.1242/bio.027557.

(编辑:刘 艺)