维普资讯 http://www.cqvip.com

综 述 文章编号:0253-3626(2007)12-1343-04

肿瘤细胞对 TRAIL 耐受机制及克服策略研究进展

苏艳新 综 述,王 立 审 校

(重庆医科大学附属第一医院消化内科,重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R730.5 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-05-14

TNF 相关凋亡诱导配体(TNF related apoptosis inducing ligand,TRAIL)是 TNF 超家族的新成员。TRAIL 与死亡受体结合,通过多种信号传导通路,能够诱导多种肿瘤细胞发生快速、高效的凋亡反应,而对正常细胞无明显毒性,成为近年来人们研究抗肿瘤治疗的热点。然而越来越多的研究证实并不是所有的肿瘤细胞都对 TRAIL 敏感,特别是那些高度恶性的肿瘤细胞,为克服肿瘤细胞对 TRAIL 的耐药性,提高 TRAIL 诱导肿瘤细胞凋亡的效率,国内外学者均作了较多的研究,本文就此将近年来国内外的相关文献作一综述。

TRAIL 与靶细胞表面的死亡受体 (Death receptor DR) DR4、DR5 特异结合,通过形成"TRAIL-DR4、DR5-FADD-pro-Caspase-8",即死亡信号诱导复合物(death inducing signal complex,DISC),活化 Caspase-8,进而启动线粒体依赖和线粒体非依赖两种途径诱导细胞凋亡。研究发现,TRAIL 的耐药机制是多层次的,存在肿瘤细胞的个体差异性,与凋亡通路中多种促凋亡因子以及抗凋亡因子有关。即使在同一种细胞,也可存在多种凋亡缺陷。这里主要对分子水平与 TRAIL 耐受相关的关键分子逐一说明。

1 DISC 复合物与 TRAIL 耐受

DISC 复合物的形成代表着 TRAIL 诱导凋亡的开始,TRAIL 受体、FADD(Fas-associated death domain)、caspase-8 或 caspase-10 及 cFLIP (cellular Fas-associated death domain-like IL-beta-converting enzyme inhibitory protein)参与及调节其形成。而其成分、形成与否及其活性大小与 TRAIL 耐受密切相关。

1.1 TRAIL 受体对 TRAIL 耐受性的作用

目前已经确认了 TRAIL 的 5 个不同受体。两种死亡受体:DR4(death receptor 4)和 DR5(death receptor 5);两种诱骗受体:DcR1(decoy receptor1)和 DcR2(decoy receptor 2);一种可溶性受体:OPG(osteoprotegerin)。DR4 和 DR5 是转导 TRAIL 凋亡信号的受体,与 TRAIL 特异性结合后可通过胞浆死亡区(death domain)激发和传导凋亡信号,导致细胞死亡。DcR1 和 DcR2 的胞外区均有 2 个与 DR4、DR5 高度同源的重复序列,能够与 TRAIL 结合。但是 DcR1 无胞内区,DcR2 的胞内死亡区不完整,呈无功能的截断状态。因此,DcR1 和 DcR2 可能是通过竞争地与 TRAIL 结合或与 DR4、DR5 形成异源多聚体抑制 TRAIL 诱导凋亡,在 TRAIL 耐受性肿瘤细胞中也发现了 DcR1 和 DcR2 的丰富表达,但也伴随死亡受体表达减少[1]。由此可推测,TRAIL 耐受并不仅有诱骗受体的保护作用造成的,可能同时存在死亡受体表达下调。Butler LM[2]等将组蛋白脱乙酰基酶抑制剂—suberoylanilide hydroxamic acid(SAHA)作用于 TRAIL 耐受的胰腺癌细胞后,发现细胞表面 DR5 和 DcR1 均有显著的增加,但总的效应是肿瘤细胞凋亡显著增加,可见死亡受体表达减少在 TRAIL 耐受中起主要作用。

1.2 FADD 对 TRAIL 诱导凋亡信号途径的作用

目前 FADD 在 TRAIL 诱导凋亡信号转导途径中的重要性还存在着较大的争议。有学者认为 FADD 能以与结合 Fas 相同的方式直接结合 DR4、DR5[3],然后 FADD 再通过它的 MORT 结构域同 MACH / FLICE(Caspase-8)结合,从而启动 Caspase 级联诱导凋亡。在此过程中 FADD 通过自身死亡效应结构域保守的 RXDLL 基序的相互作用以维持其总体二级结构,从而保持死亡信号的有效转导;FADD-RXDLL 基序突变株细胞则由于自身关联作用的丧失而不能募集 caspase-8 从而导致 TRAIL 耐药[4]。但也有学者研究表明虽然 TRAIL-R 和 TNFR1、Fas 等都是通过胞内死亡结构域传导死亡信号,DR4 却不能结合 FADD、RIP、TRADD。FADD 敲除的胚胎成纤维细胞实验[5]也提示,DR4、DR5 通过瞬时转染使其过量表达所诱导的凋亡也不需 FADD 参与,而是通过未知接头分子连接 Caspase-8 或相关分子传导凋亡信号。

1.3 caspase-8、caspase-10 与 TRAIL 的耐受关系

Caspase-8 是 TRAIL 诱导凋亡途径中的关键分子,越来越多证据表明 Caspase-8 表达减少或缺失导致 TRAIL 耐药。在对 TRAIL 耐药的肿瘤细胞基因分析中,发现 Caspase-8 基因的缺失或甲基化,利用腺病毒作为载体把 Caspase-8 基因转染至肿瘤细胞或者利用去亚基化药如 5-氮-2'-杂脱氧胞苷(5-Aza-CdR)等促进 Caspase-8 基因的表达,则能逆转由此而来的耐药。caspase-10 结构与 caspase-8 相似,具有一个死亡效应结构域,基于此序列的同源性可以推测 caspase-10 参与死亡信号的转导。然而,对此假设的研究却得到了相互矛盾的结果。一些学者报道 caspase-8 而非 cas-

作者介绍:苏艳新(1980-),男,硕士,
主要研究方向:消化系统肿瘤的治疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

pase-10 是死亡信号转导途径中的起始半胱天冬酶，因为发现许多 caspase-8 缺陷的肿瘤细胞表现为对 TRAIL 的耐药，而这些细胞中 caspase-10 的表达并未见减少[6]。而另一些对 caspase-10 的研究却指出 TRAIL 诱导的凋亡能够被显性负相的 caspase-10b 所阻断而非负性显相的 caspase-8 突变[7]。进一步研究则显示 caspase-10 能在低浓度 TRAIL 情况下以一种时间、剂量依赖的方式加速 TRAIL 诱导的凋亡和 caspase 激活，而这种低浓度的 TRAIL 并不能促使 caspase-8 募集于 DISC 复合物[8]。

1.4 cFLIP 对 TRAIL 诱导凋亡的抑制作用

cFLIP 通过其 N- 端的 2 个 DED 竞争性结合 FADD 或 caspase-8、10，阻断 DISC 的形成和 caspase-8、10 的活化，使 caspases 级联反应不能继续，从而阻断 TRAIL 所诱导的凋亡。对多种肿瘤细胞研究表明，TRAIL 耐药肿瘤细胞中 cFLIPmRNA 及蛋白表达较敏感细胞明显增加[9]。使 TRAIL 敏感型细胞过度表达 cFLIP，细胞抵抗 TRAIL 诱导的凋亡，使用 siRNA 阻断 cFLIPmRNA 表达，则 TRAIL 抵抗型细胞对 TRAIL 诱导凋亡敏感性显著增强[10]。

2 Bc1-2 家族与 TRAIL 耐受

Bcl-2 是一类进化保守的蛋白质家族中的一员，它在调节细胞凋亡及稳定细胞内环境方面起重要作用。Bcl-2 及其同源蛋白 Bcl-xL，Mcl-1，A1，Bag 均能够阻碍凋亡的发生，其高表达则能保护新生细胞免于细胞毒性药物的伤害作用。Bai J 等[11]对四种高侵袭性的胰腺癌细胞系进行分析，发现这些细胞系中均高表达 TRAIL-R，Fas 及 TNF-R1，然而这些细胞对死亡受体所介导的凋亡表现为高度耐受，进一步的分析发现这些细胞系均高表达 Bcl-xL 及 bcl-2，将 Bcl-xL 基因敲除后则能显著的提高 TRAIL 所诱导的凋亡。同样基于此，有学者[12]将 Bcl-2 及 Bcl-xL 反义寡核苷酸转染于肿瘤细胞中，结果显示这些细胞作用于抗癌药物后其死亡率明显升高。也有学者应用 Bcl-2 的小分子抑制剂如 HA14-1 等，通过与 Bcl-2 结合而干扰其抗凋亡功能。

对于 Bal-2 阻止凋亡的机制目前还不是很清楚，有学者[13]认为 Bcl-2 阻止凋亡的发生是由于其干扰凋亡前体蛋白 Bax，Bak 所致。在对凋亡前体蛋白 Bax 及 Bak 的研究中发现，Bax 或 Bak 基因突变能够使肿瘤细胞对多种药物诱导的凋亡产生耐受[14]，且 Bax 缺陷的人结肠腺癌细胞对 TRAIL 所诱导的凋亡表现为耐受，而 Bax 表达正常的同类克隆则表现为敏感，进一步分析揭示 Bax 对于凋亡途径中线粒体变化及下游 caspase 激活至关重要[15]。然而，也有学者[16]认为 TRAIL 对 Bcl-2、Bcl-xl 过表达的肿瘤仍可诱导其凋亡，TRAIL 耐药与 Bcl-2、Bcl-xl 的过表达无关。对此，有关研究有待进一步的探讨。

3 NFκB 和 TRAIL 耐受

TRAIL 与死亡受体结合除激活 Caspase-8 途径外，还可活化 NF-κB 诱导激酶（NIK），进而激活 I-κB 蛋白激酶（I-κB kinase，IκK），IκB 磷酸化后降解并释放出 NF-κB。活化的 NF-κB 与细胞核内靶基因顺式调节元件 κB 位点结合，通过调节这些基因的转录来调控 TRAIL 诱导的细胞凋亡。对于不同的刺激因素，NF-κB 激活所产生的效果是截然不同的，生长因子能够使其促进细胞的生存，而某些 DNA 损伤剂则使其促进细胞的凋亡；NF-κB 翻译后修饰及周围环境中的组蛋白水平决定这种选择的方向。

通过药物干预 TRAIL 介导的 NF-κB 活化通路可上调 DR5 表达，起放大凋亡信号的作用，从而促进细胞的凋亡。然而，肿瘤细胞所处的微环境中含有大量的生长因素，由此激活 NF-κB 进而促进抗凋亡基因（Bcl-2 家族）的转录或者诱导凋亡抑制蛋白家族（IAP）而使其免于凋亡，也可表现为对抗肿瘤药物的耐药。乙酰水杨酸[17]，格尔德霉素[18]等抑制 NF-kappaB 的活性进而下调 Bcl-XL，Bcl-2，cIAP-1 及 cyclin D1 的表达，由此增强 TRAIL 所诱导的凋亡。

4 IAP 与 TRAIL 耐受

凋亡抑制蛋白（The inhibitor of apoptosis proteins IAP）是一类结构上相关联的具有抗凋亡功能的蛋白质家族，其成员包括 Survivin，c-IAP1，c-IAP2，X-linked inhibitor of apoptosis proteins（XIAP），neuronal apoptosis inhibitor protein（NAIP）BIR repeatcontaining ubiquitin-conjugating enzyme（BRUCE）。这些蛋白通过结合起始或效应 caspase 从而保护它们免于裂解激活来阻止凋亡的发生。XIAP 是这一家族中抗凋亡效应最强的一员，验证其抗 TRAIL 所诱导凋亡的试验主要基于 XIAP 或其内源性抑制剂的高表达。通过 Smac peptides[19]及设计的抑制物 XIAP，与 caspase-3 结合的非肽类小分子[20]，来提高 TRAIL 诱导肿瘤细胞凋亡的试验已取得了有希望的结果。

5 与 TRAIL 耐受相关的一些激酶

MAPK 是一组将胞外刺激信号向胞内级联传递的蛋白质，包括 extracellular signal-regulated kinase1/2（ERK1 / 2）、c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase（JNK/SAPK）及 p38 MAP kinase。TRAIL 通过激活三酶级联反应：MKKK（MAPK kinasekinase）-MKK（MAPK kinase）-MAPK，激活 ERK1 / 2、JNK 和 p38 MAPK。有报道[21]表明，ERK1 / 2 能够提高细胞内抗凋亡 Bcl-2 蛋白水平，上调 Bcl-2/Bax 比率，从而导致细胞对 TRAIL 的耐受。也有学者[22]认为 MAPK 途径抑制 TRAIL 所诱导的凋亡是通过阻止 tBid 向线粒体的锚定所造成的，且这种锚定作用不依赖于线粒体膜上 Bcl-2 家族的相互作用。

Akt 即蛋白激酶 B，当细胞受 TRAIL 刺激后，TRADD 以未知机制活化磷脂酰肌醇 -3 激酶（PI-3K），活化的 PI-3K 磷酸化磷脂酰肌醇二磷酸（PIP2），生成磷脂酰肌醇三磷酸（PIP3）。PIP3 可与 Akt 结合，使 Akt 连接到质膜并发生构象改变，在 PIP3 依赖性激酶（PDK-1）磷酸化作用下 Akt 被激活。激活的 Akt 能够促使一些调节细胞凋亡的蛋白发生磷酸化，其中包括 Bcl-2 家族的 Bad 及 Caspase-9 等。Bad 磷酸化后在胞浆被其它蛋白降解，从而阻断了它与线粒体的结合及引发的凋亡。Caspase-9 磷酸化后抑制 Caspase 家族的活化，从而使死亡信号传导中断，由此产生 TRAIL 耐受。Akt 脱磷酸剂—槲皮素（quercetin）的应用则能逆转由此而产生的耐

维普资讯 http://www.cqvip.com

受[23]。此外,有学者报道应用小干扰 RNA 介导的 Akt 基因敲除能够下调 XIAP 的表达,小分子上皮生长因子受体抑制剂 gefitinib(ZD1839,Iressa)能够通过抑制 Akt 途径介导的 XIAP 的表达继而使对 gefitinib 敏感的人膀胱癌细胞恢复对 TRAIL 耐受的敏感性[24]。

6 结束语

综上所述,肿瘤细胞对 TRAIL 的耐受机制是复杂多样的,要完全弄清其机制还需要相当长的路要走。尽管某些化疗药物干预能够在一定程度上克服肿瘤细胞对 TRAIL 的耐受,但是在全身用药的同时也不可避免地对正常细胞产生一定的毒性,尤其是对肝细胞的毒性[25]。因而如何避免在解决 TRAIL 耐药问题后,出现对正常组织的损害作用,成为今后一个重要的研究方向。基于此,有关 TRAIL 基因的靶向治疗方面的研究正在广泛的开展,如利用人端粒酶逆转录酶(hTERT)基因启动子对肿瘤细胞具有的特异性作用,或者内皮祖细胞的参与肿瘤新生血管建构的靶向性作用,使 TRAIL 基因仅限于肿瘤组织内表达,从而做到仅杀伤肿瘤细胞而不伤害正常细胞。此外,利用 DR4、DR5 的激动抗体来代替 TRAIL 启动肿瘤细胞的死亡信号方面的研究也在广泛的开展,而这些都基于对 TRAIL 途径的深入了解,相信随着研究的深入,TRAIL 临床试验的开展及其相关临床数据的积累再结合各种肿瘤细胞的特征,人们必将最终克服其耐受。

参 考 文 献

[1] Cappellini A,Mantovani I,Tazzari PL,et al. Application of flow cytometry to molecular medicine: detection of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptors in acute myeloid leukaemia blasts[J]. Int J Mol Med,2005;16(6):1041-8.

[2] Butler LM,Liapis V,Bouralexis S,et al. The histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, overcomes resistance of human breast cancer cells to Apo2L/TRAIL[J]. Int J Cancer,2006;119(4):944-54.

[3] Thomas LR,Henson A,Reed JC,et al. Direct Binding of Fas-associated Death Domain (FADD) to the Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand Receptor DR5 Is Regulated by the Death Effector Domain of FADD[J]. J Biol. Chem,2004;279(31):32780-5.

[4] Muppidi JR,Lobito AA,Ramaswamy M,et al. Homotypic FADD interactions through a conserved RXDLL motif are required for death receptor-induced apoptosis[J].Cell Death Differ,2006;13(10):1641-50.

[5] Gibson Sb,Oyer R,Spalding AC,et al. Increased expression of death receptors 4 and 5 synergizes the apoptosis response to combined treatment with etoposide and TRAIL[J]. Mol Cell Biol,2000;20(1):205-12.

[6] Teitz T,Wei T,Valentine MB,et al. Caspase 8 is deleted or silenced preferentially in childhood neuroblastomas with amplification of MYCN[J]. Nat Med,2000;6(5):529-35.

[7] Vincenz C, Dixit VM. Fas-associated death domain protein interleukin-1beta-converting enzyme 2 (FLICE2),an ICE/Ced-3 homologue, is proximally involved in CD95-and p55-mediated death signaling[J]. J Biol Chem,1997;272(10):6578-83.

[8] Engels IH,Totzke G,Fischer U,et al. Caspase-10 sensitizes breast carcinoma cells to TRAIL-induced but not tumor necrosis factor-induced apoptosis in a caspase-3-dependent manner. Mol Cell Biol[J]. 2005;25(7):2808-18.

[9] Roth W,Reed JC.FLIP protein and TRAIL-induced apoptosis[J]. Vitam Horm,2004;67:189-206.

[10] Brooks AD,Sayers TJ.Reduction of the antiapoptotic protein cFLIP enhances the susceptibility of human renal cancer cells to TRAIL apoptosis [J]. Cancerlmmunol lmmulthr,2005;54 (5):499-505.

[11] Bai J,Sui J,Demirjian A,et al.Predominant Bcl-XL knockdown disables antiapoptotic mechanisms: tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-based triple chemotherapy overcomes chemoresistance in pancreatic cancer cells in vitro[J]. Cancer Res,2005;65(6):2344-52.

[12] Yamanaka K,Rocchi P,Miyake H,et al. Induction of apoptosis and enhancement of chemosensitivity in human prostate cancer LNCaP cells using bispecific antisense oligonucleotide targeting Bcl-2 and Bcl-xL genes[J]. BJU Int,2006;97(6):1300-8.

[13] Cheng EH,Wei MC,Weiler S,et al. BCL-2, BCL-XL sequester BH3 domain-only molecules preventing BAX-and BAK-mediated mitochondrial apoptosis[J]. Mol Cell,2001;8(3):705-11.

[14] LeBlanc H, Lawrence D,Varfolomeev E,et al.Tumor-cell resistance to death Receptor-induced apoptosis through mutational inactivation of the proapoptotic Bcl-2 homolog Bax[J]. Nat Med,2002;8(3):274-281.

[15] Lawrence D,Varfolomeev E,Totpal K,et al. Tumor-cell resistance to death receptor-induced apoptosis through mutational inactivation of the proapoptotic Bcl-2 homolog Bax[J]. Nat Med,2002;8(3):274-81.

[16] Walczak H,Bouchon A,Stahl H,et al.Tumor necrosis factor—related Apoptosis-inducing ligand retains its apoptosis-inducing capacity on Bcl-2 or Bcl-xL -overexpressing chemotherapy-resistant tumor cells[J]. Cancer Res,2000;60(11):3051-3057.

[17] Kim KM,Song JJ,An JY,et al. Pretreatment of acetylsalicylic acid promotes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by down-regulating BCL-2 gene expression[J]. J Biol Chem,2005;280(49):41047-56.

[18] Ma Y,Lakshmikanthan V,Lewis RW,et al. Sensitization of TRAIL-resistant cells by inhibition of heat shock protein 90 with low-dose geldanamycin[J]. Mol Cancer Ther,2006;5(1):170-8.

[19] Fulda S,Wick W,Weller M, Debatin KM. Smac agonists sensitize for Apo2L/TRAIL-or anticancer drug-induced apoptosis and induce regression of malignant glioma in vivo[J]. Nat Med,2002;8(8):808-15.

[20] Wu TY,Wagner KW,Bursulaya B,et al. Development and characterization of nonpeptidic small molecule inhibitors of the XIAP/caspase-3 interaction[J]. Chem Biol,2003;10(8):759-67.

[21] Lee do Y,Lee MW,Lee HJ,et al. ERK1/2 activation attenuates TRAIL-induced apoptosis through the regulation of mitochondria-dependent pathway[J]. Toxicol In Vitro,2006;20(6):816-23.

[22] Ortiz-Ferron G,Tait SW,Robledo G,et al. The mitogen-acti-

维普资讯 http://www.cqvip.com

vated protein kinase pathway can inhibit TRAIL-induced apoptosis by prohibiting association of truncated Bid with mitochondria[J]. Cell Death Differ,2006;13(11):1857-65.

[23] Kim YH,Lee YJ. TRAIL apoptosis is enhanced by quercetin through Akt dephosphorylation[J]. J Cell Biochem,2007;100(4):998-1009.

[24] Shrader M,Pino MS,Lashinger L,et al. Gefitinib reverses TRAIL resistance in human bladder cancer cell lines via inhibition of AKT-mediated X-linked inhibitor of apoptosis protein expression [J]. Cancer Res,2007;67(4):1430-5.

[25] Koschny R,Ganten TM,Sykora J,et al. TRAIL/bortezomib cotreatment is potentially hepatotoxic but induces cancer-specific apoptosis within a therapeutic window[J]. Hepatology,2007;45(3):649-658.

(上接第 1278 页)

[2] 唐雪莲,谢梅青,张凤丽. 高纯度分离子宫内膜腺上皮及间质细胞和体外培养技术[J]. 中山大学学报(医学科学版),2003; 24(6):589-592.

[3] Arici A,Senturk LM,Seli E,et al. Regulation of monocyte chemotactic protein-1 expression in human endometrial stromal cells by estrogen and progesterone[J]. Biol Reprod,1999;61:85-90.

[4] Osteen KG,Hill GA,Hargrove JT,et al. Development of a method to isolate and culture highly purified population of stromal and epithelial cells from human endometrial biopsy specimens [J]. Fertil Steril,1989;52(6):965-972.

[5] Overton CE,Barolow DH,Fernanaez-Shaw S,et al. In vitro culture of endometrial stromal and gland cells as a model for endometriosis:the effect of peritoneal fluid on proliferation[J]. Fertil Steril,1997;67(1):51-56.

[6] 谭先杰,刘冬远,郎景和,等. 子宫内膜腺上皮及基质细胞分离、培养作为子宫内膜异位症体外细胞模型的探索[J]. 现代妇产科进展,2002;11(1):30-32.

[7] Pierro E,Minici F,Alesisni O,et al. Stromal-epithelial interactions modulate estrogen responsiveness in normal human endometrium[J]. Biol Reprod,2001;64(3):831-838.

(上接第 1281 页)

ized children[J]. Pediatr Infect Dis J,2003;22:789-794.

[5] Souza LS,Ramos EA,Carvalho FM,et al. Viral respiratory infections in young children attending day care in urban Northeast Brazil[J]. Pediatr Pulmonol,2003;35(3):184-191.

[6] 朱汝南,邓 洁,王 芳,等. 2000 年秋冬至 2002 年夏北京地区急性呼吸道感染病毒病原学研究[J]. 临床儿科杂志,2003;21(1):25-28.

[7] Openshaw PJ,Yamaguchi Y,Tregoning JS. Childhood infections,the developing immune system,and the origins of asthma[J]. J Allergy Clin Immunol,2004;114(6):1275-1277.

(上接第 1328 页)

working group myocardial and pericardial disease of the european society of cardiology and of the scientific council on cardiomyopathies of the international society and federation of cardiology[J]. Br Heart J,1994;71(3):215-218.

[2] Yoerger DM,Marcus F,Sherrill D,et al. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia[J]. J Am Coll Cardiol,2005;45(6):860-865.

[3] Gemayel C,Pelliccia A,Thompson PD. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol,2001;38(7):1773-1781.

[4] Vignaux O,Lazarus A,Varin J,et al. Right ventricular MR abnormalities in myotonic dystrophy and relationship with intracardiac electrophysiologic test findings:initial results[J]. Radiology,2002;224(1):231-235.

[5] Tandri H,Saranathan M,Rodriguez ER,et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging [J]. J Am Coll Cardiol,2005;45(1):98-103.

[6] Corrado D,Basso C,Leoni L,et al. Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia[J]. Circulation,2005;111(23):3042-3050.

(上接第 1336 页)

面。

参 考 文 献

[1] Ropper AH. Unsual clinical variants and signs in Guillain-Barré syndrome[J]. Arch Neural,1986;43:1150-1152.

[2] 赵燕玲,站丽萍,孙晓南,等.类截瘫型格林—巴利综合征 1 例报道[J]. 中风与神经疾病杂志,1999;16:302.

[3] 李光勤,秦宪忠,董为伟.变异型格林—巴利综合征 4 例临床报道及文献复习[J]. 重庆医科大学学报,1997;22:370-371.

[4] Asbury AK,Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome[J]. Arch Neural,1990;27(Suppl):S21-S24.

[5] 李光勤,彭国光.伴有感觉平面的截瘫型吉兰—巴雷综合征 1 例报道[J]. 重庆医科大学学报,2004;29:265、291.