DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.03.021
第23卷第3期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 3
2001年3月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Mar. 2001

3 讨论

小肠是电离辐射高度敏感组织之一，射线照射可导致肠上皮结构破坏。同时肠上皮具有较强的自我修复能力，只要肠上皮干细胞不被射线全部破坏，肠上皮经过一定时间仍可恢复正常形态结构。本实验结果显示8 Gy射线照射后1、3 d小肠粘膜组织中DNA和蛋白含量显著降低，5 d时基本恢复正常；小肠绒毛高度在照射后1 d时稍有下降，3 d时显著低于正常水平，而5 d时有明显恢复，隐窝深度在照射后1、5 d变化不明显，3 d时显著加深。扫描电镜观察发现放射损伤后1 d绒毛仍较为致密，糜烂不明显，而3 d时绒毛稀少，基底部有沟裂形成，部分绒毛顶端有糜烂缺损，5 d时绒毛增多，但纹理仍较紊乱。上述结果表明8 Gy射线照射后1、3 d时由于肠上皮增殖抑制、变性坏死，导致肠粘膜DNA和蛋白丢失，肠绒毛缩短、数量减少，部分顶端发生糜烂等，5 d时由于肠上皮自我修复作用，损伤的肠上皮明显恢复。

GLP-2是高血糖素原基因在肠上皮L内分泌细胞表达翻译后的进一步处理加工而形成的特异产物，哺乳动物GLP-2分子的氨基酸组成高度同源，而且介导GLP-2生物学效应的GLP-2受体GLP-2R cDNA序列也具有高度同源性，主要表达于肠上皮细胞中[5,6]。近年研究发现，GLP-2对正常小鼠肠上皮生长有明显促进作用，但对其它重要组织器官如心、肝、肾等组织细胞增殖无明显影响，长时间处理亦未见这些组织器官发生异常病理变化，且对全肠外营养及非甾体性抗炎药物诱导的肠粘膜损伤有防止作用[7~9]。以上资料提示GLP-2可能是特异的肠上皮生长调控因子。本实验显示GLP-2处理的放射损伤小鼠，其小肠粘膜DNA和蛋白含量、肠绒毛高度及数量较未处理组明显增加，绒毛顶端糜烂发生不明显，3 d时即基本恢复正常，表明GLP-2对放射损伤小鼠肠上皮的恢复有明显促进作用。既往研究资料表明多肽生长因子EGF、TGF-α、IGF-I等可促进肠粘膜损伤后的再生修复，但由于这些生长因子作用的非肠上皮组织特异性。可能引起机体发生不良反应，因此在肠上皮损伤治疗的临床应用方面受到限制。基于GLP-2对肠上皮生长调控作用的特异性和本实验研究结果，推测GLP-2对包括放射损伤在内的各种因素引起的肠上皮损伤促修复治疗中具有较好的临床应用前景，值得进一步展开深入研究。

参考文献：

[1] Mckenna K J, Ligato S, Kauffman G L Jr, *et al*. Epidermal growth factor enhances intestinal mitotic activity and DNA content after acute abdominal radiation[J]. Sugery, 1994, 115(5): 626—632.
[2] Howarth G S, Fraser R, Frisby C L, *et al*. Effects of insulin-like growth factor-I administration on radiation enteritis in rats[J]. Scand J Gastroenterol, 1997, 32(11): 1 118—1 124.
[3] Crucker D J, Boushey R P, Wang F, *et al*. Biologic properties and therapeutic potential of glucagon-like peptide 2[J]. JPN J Parenter Enteral Nutr, 1999, 23(5 Suppl 1): S98—100.
[4] 颜子颖，王海林 译. 精编分子生物学实验指南[M]. 北京：科学出版社，1998. 332—333, 833—834.
[5] Drucker D J. Glucagon-like peptides[J]. Diabetes, 1998, 47(2): 159—169.
[6] Munroe D G, Gupta A K, Kooshesh F, *et al*. Prototypic G protein—coupled receptor for the intestinotrophic factor glucagon-like peptide 2[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(4): 1 569—1 573.
[7] Erucker D J, Ehrlich P, Asa L, *et al*. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(15): 7 911—7 916.
[8] Chance W T, Foley-Nelson T, Thomas I, *et al*. Prevention of parenteral nutrition-induced gut hypoplasia by coinfusion of glucagon-like peptide 2 [J]. Am J Physiol, 1997, 273(2 Pt 1): G559—G563.
[9] Boushey R P, Yusata B, Drucker D J, *et al*. Glucagon-like peptide 2 decreases mortality and reduces the severity of indomethacin-induced murine enteritis[J]. Am J Physiol, 1999, 277(5 Pt 1): E937—947.

（编辑 郭建秀）

文章编号：1000-5404(2001)03-0295-01

经验与短篇

胃泌素测定对指导大肠癌术后治疗的意义

Significance of gastrin determination in postoperative treatment of colorectal cancer

孙念绪，蔡志民，林武华 （第三军医大学附属西南医院普通外科，重庆 400038）

胃泌素促进大肠癌生长的作用受到人们的关注，为探讨大肠癌与胃泌素的关系，我们进行了研究，现将结果报告如下。

1 材料与方法

收集1992年以来我科经手术根治性切除的大肠癌54例，男性41例，女性13例，平均年龄43.6岁。本组直肠癌36例，结肠癌18例。全组病人无消化性溃疡及H2受体阻滞剂应用

作者简介：孙念绪(1954—)，男，河北省肃宁县人，副主任医师，副教授，主要从事胃肠道肿瘤方面的研究，发表论文30余篇。电话：(023)65387301
收稿日期：2000-01-15；修回日期：2000-09-15

（下转299页）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[4] Ray S C, Wang Y M, Laeyendecker O, *et al*. Acute hepatitis C virus structural gene sequences as predictors of persistent viremia: hypervariable region 1 as a decoy[J]. J Virol, 1999, 73(4): 2 938—2 946.

[5] Polyak S J, Faulkner G, Carithesr R L, *et al*. Assessment of hepatitis C virus quasispecies heterogeneity by gel shift analysis: correlation with response to interferon therapy[J]. J Infect Dis, 1997, 175(5): 1 101—1 107.

[6] Wilson J J, Polyak S J, Day T D, *et al*. Characterization of simple and complex hepatitis C virus quasispecies by heteroduplex gel shift analysis: correlation with nucleotide sequencing[J]. J Gen Virol, 1995, 76(7): 1 763—1 771.

[7] Farci P, Shimoda A, Wong D, *et al*. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of envelop 2 protein[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(26): 15 394—15 399.

[8] Pawlotsky J M, Pellerin M, Bouvier M, *et al*. Genetic complexity of the hypervairable region 1 (HVR1) of hepatitis C virus (HCV): Influence on the characteristics of the infection and responses to interferon alfa therapy in patients with chronic hepatitis C[J]. J Med Virol, 1998, 54(4): 256—264.

（编辑　陈聪连）

（上接 295 页）

史。正常对照组 35 例。男性 23 例, 女性 12 例; 平均年龄 40.3 岁。为本院工作人员或献血员, 无消化系统或其它系统疾病。54 例大肠癌中高分化癌 20 例、中分化癌 23 例低分化癌 11 例; 有淋巴结转移的 23 例; DuksA、B、C、D 期分别为 10、17、19、8 例。

标本收集及处理: 血标本收集及处理, 受试者于术前抽取空腹静脉血 2 ml, 注入干燥试管及装有 EDTA-2Na 和抑肽酶的试管中各 1 ml, 离心后提取血清或血浆, 封存－20 ℃待测。腹腔渗液收集及处理, 开腹后用注射器于盆腔抽取腹腔渗液, 如果腹腔渗液少无法抽取时, 用等渗盐水 20 ml 注入腹腔, 然后用体位引流到盆腔, 用注射器抽取 5 ml 装入干燥试管内待测。组织匀浆制备, 手术标本离体后, 切取肿瘤组织 200 mg, 用组织匀浆器将癌组织制成匀浆, 经离心后取上清液 2 ml 装入试管内, 所有标本均－20 ℃封存, 供胃泌素测定时应用。

胃泌素测定采用 RIA 法, 药盒由北京北方免疫试剂研究所提供, 采用双管测定, 取均值, 单位 pg/ml。对于腹腔胃泌素大于 100 pg/ml 的 15 例行腹腔灌洗化疗加静脉化疗, 而 39 例腹腔胃泌素小于 100 pg/ml 仅行静脉化疗。

2　结果

结果显示: 胃泌素含量以癌组织最高, 其次为腹腔渗液, 而术前空腹血含量最低, 但是, 3 组均较正常人空腹血含量高。从病理类型分析, 发现高分化型癌较低分化型癌胃泌素含量高。腹腔渗液胃泌素的含量与癌浸润肠壁深度有关, 即癌浸润肠壁越深胃泌素含量越高。胃泌素含量与年龄、性别无关。15 例腹腔化疗加静脉化疗组 2 年后发现 1 例腹腔内复发, 1 例肝转移; 39 例静脉化疗组 5 例腹腔内复发, 4 例肝转移。

3　讨论

随着饮食习惯和生活环境的变化, 大肠癌的发病率有逐年增高的趋势, 近年来人们发现大肠癌细胞中有胃泌素基因表达, 大肠癌细胞表面存有特异的胃泌素受体[1]。胃泌素不仅刺激正常胃肠粘膜组织的生长, 而且能刺激胃肠癌细胞的增生, 其机制是胃泌素与其受体结合后, 通过后者细胞内信号传导途径调节胃肠癌细胞的生长, 由于一些大肠癌细胞表面存在特异的胃泌素受体, 胃泌素与受体结合后刺激细胞膜上的磷脂酶 C, 进一步激活蛋白激酶 C, 使细胞内钙离子释放, 钙离子浓度瞬间增高, 随即激活 I 型 CAMP 依赖型蛋白激酶, 鸟氨酸脱羧酶活性等信息最终传入细胞内, 促进细胞迅速增殖[2]。

我们应用放免法测定正常人血清、大肠癌组织、腹腔渗液及术前血清胃泌素含量, 结果显示癌组织胃泌素含量最高, 其次是腹腔渗液, 大肠癌术前血清胃泌素含量最低, 较正常人明显增高。分化程度越高胃泌素含量越高, 腹腔渗液胃泌素含量还与癌浸润肠壁深度有关, 即癌浸润肠壁越深胃泌素含量越高。高分化癌胃泌素含量高的原因可能是[3], 大肠癌细胞形成分泌颗粒释放胃泌素, 高分化癌细胞内胃泌素胶体金颗粒主要为 A 类分泌颗粒, 低分化癌胃泌素胶体金颗粒主要为 B 类分泌颗粒, A 类分泌颗粒主要含 G17, B 类分泌颗粒主要含 G34, G17 的生物活性较 G34 要大数倍, 而且, 分化程度差的癌胃泌素前体加工不完全, 某些酶或辅助因子功能低下, 以致癌细胞内胃泌素前体蓄积, 成熟胃泌素产生不足, 而分化良好的癌细胞具有较完善的酶系统, 致成熟胃泌素产生增加, 因此, 分化好的癌较分化差的癌胃泌素含量高。腹腔渗液胃泌素较血清高的原因可能是, 癌细胞直接将自身合成的胃泌素释放到腹腔, 加之腹腔具有的吸收功能使腹腔胃泌素浓缩。据此我们在临床治疗大肠癌工作中, 选择腹腔渗液胃泌素含量大于 100 pg/ml 的病人作为腹腔复发的高危人群, 进行术后腹腔灌洗化疗, 用于防止术后腹腔内复发取得了满意的效果。国外也有人利用血清胃泌素含量的测定预测大肠癌肝脏转移的报告[4], 我们认为大肠癌细胞能合成并分泌胃泌素, 以维持癌细胞的生长繁殖, 利用腹腔渗液胃泌素和血清胃泌素的测定, 预测大肠癌术后腹腔内复发和肝脏转移有重要参考价值, 对指导大肠癌术后治疗有重要意义。

关键词: 胃泌素; 结直肠癌
中图法分类号: R347.921　　文献标识码: B

参考文献:

[1] Niv Y, Heizelracht N, Lamprecht S A, *et al*. Gastrin levels in colorectal cancer[J]. ISr J Med Sci, 1997, 33(3): 186—189.

[2] Iishi H, Tatsuta M, Baba M, *et al*. Enhancement by peptide histidine is oleucine of experimental carcinogenesis in the colon of rats induced by azoxymethane[J]. Cancer Lett, 1995, 94(1): 49—54.

[3] Singh P, Xu Z, Dai B, *et al*. Incomplete processing of progastrin expressed by human colon cancer cell: role of noncarboxyamidate gastrins[J]. Am J physiol, 1994, 266: (3 pl): G459—461.

[4] Kameyama M, Fukuda I, Imaoka S, *et al*. Level of serum gastrin as a predictor of liver metastasis from colorectal cancer[J]. Dis Colon Rectum, 1993, 36(5): 497—500.

（编辑　谢义霞）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net