LOH倾向发生于TRF长度减少的肿瘤。以上提示端粒丢失可能参与了LOH病理途径。文献报告,结肠癌端粒酶活性与MSI无关[11],但TRF与MSI的关系国内外尚无文献报告。本研究对TRF与MSI的关系进行分析,结果未发现端粒丢失与MSI有显著相关性,提示MSI途径独立于端粒丢失。

我们的研究表明,端粒丢失在胃癌的发生中可能起一定作用。胃癌发生至少涉及两种不同的基因不稳方式,即染色体不稳(亦称LOH途径)和微卫星不稳(MSI途径)。前者可能包括低频率MSI和MSI阴性胃癌,肿瘤抑制基因如p53、APC、MCC、APC和DCC基因LOH在癌变过程中起重要作用。而后者可能包括了高频率MSI胃癌,由于错配修复基因突变使单核苷酸水平突变率增加,结果导致高频率MSI。端粒丢失可能参与了LOH途径,但独立于MSI途径。我们对TRF的分析为进一步揭示肿瘤发生过程中LOH和MSI二条途径的分子机制提供了新的线索。

参考文献:

[1] 房殿春, 罗元辉, 杨仕明, 等. 胃癌微卫星不稳及其相关突变研究[J]. 中华医学杂志, 1999, 79(12): 920-922.
[2] Togo G, Toda N, Kanai F, *et al*. A transforming growth factor beta type Ⅱ receptor gene mutation common in sporadic cecum cancer with microsatellite instability[J]. Cancer Res, 1996, 56(24): 5 620-5 623.
[3] Yagi O K, Akiyama Y, Nomizu T, *et al*. Proapototic gene BAX is frequently mutated in hereditary nonpolyposis colorectal cancers but not in adenomas[J]. Gastroenterology, 1998, 114(2): 268-274.
[4] Yin J, Kong D, Wang S, *et al*. Mutation of hMSH3 and hMSH6 mismatch repair genes in genetically unstable human colorectal and gastric carcinomas[J]. Human Mutat, 1997, 10(6): 474-478.
[5] Fang D C, Jass J R, Wang D X. Loss of heterozygosity and loss of expression of the DCC gene in gastric cancer[J]. J Clin Pathol, 1998, 51(6): 593-596.
[6] Fang D C, Jass J R, Wang D X, *et al*. Infrequent loss of heterozygosity of APC/MCC and DCC genes in gastric cancer showing DNA microsatellite instability[J]. J Clin Pathol, 1999, 52(7): 504-508.
[7] Jass J R, Biden K G, Cummings M C, *et al*. Characterization of a subtype of colorectal cancer combining features of the suppressor and mild mutator pathways[J]. J Clin Pathol, 1999, 52(6): 455-460.
[8] Vogelstein B, Fearon E R, Hamilton S R, *et al*. Genetic alterations during colorectal tumor development[J]. N Engl J Med, 1988, 319(9): 525-532.
[9] Donaldson L, Fordyce C, Gilliland F, *et al*. Association between outcome and telomere DNA content in prostate cancer[J]. J Urol, 1999, 162(5): 1 788-1 792.
[10] Hiyama K, Ishioka S, Shirotani Y, *et al*. Alterations in telomeric repeat length in lung cancer are associated with loss of heterozygosity in p53 and Rb[J]. Oncogene, 1995, 10(5): 937-944.
[11] Unate H, Ikeguchi M, Kaibara N, *et al*. Telomerase activity and microsatellite instability in colorectal cancer and adenoma[J]. Int J Oncol, 1998, 13(6): 1 223-1 228.

(编辑 郭建秀)

文章编号: 1000-5404(2001)01-0005-01

# 经验与短篇

## 西比灵对缺血性脑血管病的治疗作用研究

## Therapeutic effect of Sibelium on ischemic cerebrovascular disease

陈康宁, 史树贵 (第三军医大学附属西南医院神经内科, 重庆 400038)

神经元缺血损伤的机制尚不清楚,较为大家接受的是钙超载学说,有人提出钙是细胞死亡的最终共同通路(A final common pathway)。为此,我们选用钙通道阻滞剂西比灵(Sibelium)治疗缺血性脑血管病患者,观察其对患者脑脊液钙浓度及神经功能的影响,旨在为缺血性脑血管病的治疗提供理论依据。

### 1 材料和方法

56例缺血性脑血管病的患者(均经头颅CT或MRI证实),男性33例,女性23例,平均年龄60.7岁。起病至开始治疗时间为(1.89±0.45) d。对照组28例,采用我科的常规治疗(不使用钙通道阻滞剂)。治疗组28例,除常规治疗外,加用钙通道阻滞剂西比灵,5~10 mg每晚1次口服。患者神经功能的评定(BI指数)及脑脊液钙含量的测定分别在入院时、治疗后14 d及28 d进行。梗塞体积按梗塞面积以最大层面的最大长×宽×梗塞的层面÷2计算,分别于入院时及治疗后28 d测定。脑脊液钙浓度用全自动生化分析仪(Beckman CX-7)测定。数据采用组间 $t$ 检验。

(下转8页)

作者简介: 陈康宁(1964-), 男, 四川省雅安市人, 博士, 副主任医师, 副教授, 主要从事脑血管病, 神经症方面的研究, 发表论文18篇。电话: (023)68754000-73070

收稿日期: 2000-04-25; 修回日期: 2000-08-20

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

Hp感染又可促进Fas抗原表达增加，Fas抗原具有促进胃粘膜上皮细胞凋亡的作用[8]，因此推测Hp通过增加细胞凋亡调控基因Fas的表达诱导胃粘膜上皮细胞凋亡可能是Hp参与胃病发生的重要机制之一。所以，从细胞凋亡的角度探讨Hp感染与胃癌发生的关系将有助于揭示Hp的致病机制及胃癌的发生机制，为胃癌及胃癌前病变的防治研究提供新的思路。

参考文献：


[1] Hirayama F, Takagi S, Kusuhara M. Induction of gastric ulcer and intestinal metaplasia in mongolian gerbils infected with Helicobacter pylori[J]. J Gastroenterology, 1996, 31(5): 755—757.

[2] Watanabe T, Tada M, Nagai H, *et al*. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils[J]. Gastroenterology, 1998, 115(2): 642—648.

[3] Fan X G, Kelleher D, Fan X J, *et al*. Helicobacter pylori increases proliferation of gastric epithelial cells[J]. Gut, 1996, 38(1): 19—22.

[4] Que F G, Gores G J. Cell death by apoptosis: basic concepts and disease relevance for the gastroenterologist[J]. Gastroenterology, 1996, 110(4): 1 238—1 243.

[5] 刘海峰，刘为纹，房殿春. 胃癌及其癌前病变中细胞凋亡与细胞增殖间关系的研究[J]. 世界华人消化杂志，1999，7(8)：649—651.

[6] Kerr J F R, Winterford C M, Harmon B V. Apoptosis: Its significance in cancer and cancer therapy[J]. Cancer, 1994, 73(8): 2 013—2 026.

[7] Peek R M Jr, Moss S F, Tham K T, *et al*. Helicobacter pylori cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis[J]. J Natl Cancer Inst, 1997, 89(12): 863—868.

[8] 刘海峰，刘为纹，房殿春 等. 幽门螺杆菌感染者胃粘膜癌前病变与Fas抗原表达的关系[J]. 中华微生物学和免疫学杂志，1999，19(6)：454.


（编辑 王 红）

（上接5页）

## 2 结果

### 2.1 患者脑脊液钙含量及神经功能的变化见表1

表1 西比灵对脑缺血患者脑脊液钙及神经功能(**BI**指数)的影响

| | | 治疗组 | 对照组 |
|---|---|---|---|
| 第1次 | $Ca^{2+}$ | 2.03±0.17 | 2.09±0.20 |
| | BI | 31.25±6.71 | 32.07±8.01 |
| 第2次 | $Ca^{2+}$ | 2.41±0.31☆ | 2.11±0.42 |
| | BI | 38.67±7.10 | 36.27±5.84 |
| 第3次 | $Ca^{2+}$ | 2.44±0.52☆ | 2.22±0.41 |
| | BI | 68.92±8.71☆ | 39.44±9.02 |

☆：$P<0.001$ 与第1次测定结果比较；★：$P<0.001$ 与对照组比较

### 2.2 患者脑梗塞体积的变化见表2

表2 西比灵对脑缺血患者脑梗塞体积的影响($cm^3$)

| | 治疗前 | 治疗后 |
|---|---|---|
| 对照组 | 26.4±11.6 | 24.4±12.3 |
| 治疗组 | 29.6±14.3 | 18.6±11.2★ |

★：$P<0.001$ 与对照组比较

## 3 讨论

### 3.1 大鼠脑缺血/再灌流神经元游离钙的变化及其机制

我们以往的研究发现，脑缺血时神经元内游离钙浓度明显增高[1]；再灌流以后，神经元内游离钙浓度进一步升高，到再灌流6 h，神经元内游离钙浓度达到最高峰，以后钙浓度虽有下降，但仍高于缺血前水平。脑缺血/再灌注时，细胞内钙明显增高可能与细胞能量代谢受阻，大量自由基生成，谷氨酸大量释放及蛋白激酶C(Protein kinase C, PKC)的激活[2,3]等因素有关。脑缺血/再灌流时，神经元内增加的钙主要来于细胞外液，如细胞间液、血液及脑脊液。所以，脑缺血/再灌流时这些部位的钙含量降低。

### 3.2 脑缺血/再灌注钙超载引起神经元损伤的可能机制

钙超载参与神经元损伤的机制目前尚不清楚，可能为通过多种途径综合作用的结果。1994年Morley等[2]综述了这些可能的途径：①钙超载破坏了线粒体的结构和功能，ATP生成减少；②钙超载可以激活多种蛋白酶、蛋白激酶，参与了神经元的缺血性损伤；③钙超载激活 $Ca^{2+}$-$Mg^{2+}$ 依赖的内源性核酸内切酶，诱导神经元凋亡；④钙超载可以促进自由基的生成从而导致神经元的凋亡；⑤钙超载可以激活PKC，PKC可以通过多种途径[4]来引起神经元的凋亡，如激活磷脂酶促进自由基生成、磷酸化核转录因子(NF-κB)使其活化、使血管收缩加重缺血缺氧等。值得一提的是钙超载可以激活PKC，PKC的激活又可以促进钙超载，形成恶性循环，导致神经元的损伤。⑥钙超载可以加重缺血条件下其他离子的紊乱参与了神经元的损伤；⑦钙超载可以引起血管收缩，加重了缺血缺氧；⑧钙超载通过某种途径激活钙依赖的中性蛋白酶，从而降解细胞骨架成分MAP2，参与了脑缺血/再灌注诱导的神经元损伤。

### 3.3 西比灵的保护作用

西比灵系一种脂溶性的钙通道阻滞剂。它具有抑制病理性过量钙离子内流而不影响正常钙离子流动的钙通道阻滞剂，很容易通过血脑屏障，作用于神经元及血管的L-型的钙通道，从而阻滞脑缺血/再灌注条件的钙内流，防止钙内流引起的神经元损伤。

我们的研究发现西比灵可以防止脑缺血/再灌注诱导脑脊液钙浓度的降低，同时较传统的治疗方法明显地改善患者的神经功能，减小梗塞体积。西比灵能防止脑缺血/再灌注诱导脑脊液钙浓度的降低，其的可能原因是西比灵防止了脑缺血/再灌注诱导的钙内液，从而防止钙内流诱导的神经元损伤及血管痉挛，减小梗塞面积。因此，西比灵不失为治疗缺血性脑血管病的一种好药。在临床中，起病后尽早的应用西比灵能取得更好的临床疗效。

关键词：脑缺血；再灌注损伤；脑血管病

中图法分类号：R743.05 文献标识码：B

参考文献：


[1] 陈康宁，董为伟. 灯盏花注射液对脑缺血损伤的防治作用研究[J]. 中国中西医结合杂志，1998，18(11)：684—686.

[2] Morley P, Hogan M J, Hakim A M. Calcium-mediated mechanisms of ischemic injury and protection[J]. Brain Pathol, 1994, 4(1): 24—47.

[3] 陈康宁，董为伟. PKC与脑缺血损伤[J]. 国外医学：内科学分册，1996，23(4)：164—167.

[4] Hall K E, Browning M D, Dudek E, *et al*. Enhancement of high threshold calcium currents in rat primary afferent neuron by constitutively active protein kinase C[J]. J Neurosci, 1995, 15(9): 6 069—6 076.


（编辑 冯崇英）

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