

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年11月15日 第11卷 第11期 (Volume 11 Number 11)



11/2003

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology, 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录。2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532。世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录。2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920。

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2003 年 11 月 15 日 第 11 卷 第 11 期 (总第 115 期)

述 评	1661 创办具有中国特色的国际先进水平的 WJG: 2004 年由月刊改为半月刊 马连生, 潘伯荣, 马景云, 徐家祚, 应协中, 王先林, 陆汉明, 夏华向, 张建中, 苏勤, 任师颜, 朱立, 朱丽虹, 吕有勇 1665 细胞分化与食管鳞状细胞癌 孔建平, 刘芝华, 吴昊 1670 轮状病毒致病机制研究进展 王大燕, 王健伟, 于修平, 洪涛
肝 癌	1674 小鼠甲胎蛋白基因的克隆真核表达载体构建及表达鉴定 田耕, 易继林 1677 原发性肝细胞癌中 PITG 和 c-myc 基因表达的研究 金中元, 程瑞雪, 郑长黎, 郑晖 1682 肝细胞癌变过程中 cyclin D1 的异常表达与端粒酶活性的相关分析及意义 李宝杰, 王新红, 曲波 1686 HCC 合并阻塞性黄疸 ERCP164 例 樊彪, 潘亚敏, 沈丽, 胡冰, 吴萍, 王书智, 周岱云
基础研究	1690 巨噬细胞 Smad4 反义基因转移及对细胞外基质合成的抑制作用 徐新保, 冷希圣, 何振平, 梁志清 1694 冷冻保存再灌注期间离体肝组织内氧自由基及 $[Ca^{2+}]_i$ 对 p38MAPK 激活的影响 王丽, 田伏洲, 汤礼军, 张晓璋 1699 大黄素对大鼠结肠环行平滑肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响 马涛, 齐清会, 简序, 费乃昕 1703 大肠癌细胞可产生趋化因子 IP-10 杨春康, 陈道达, 田源, 张景辉 1706 干扰素对野生型 p53 转染的结肠癌细胞株 SW480 的影响 张桂英, 徐美华, 谢兆霞, 何春梅 1711 大鼠胃黏膜损伤修复时早期应答基因 c-Jun 及 c-met 的表达 姚永莉, 徐波, 宋子刚, 张万岱
临床研究	1715 功能性消化不良患者症状分型、胃排空功能、胃肠激素水平的相关性 唐虹卫, 黄裕新, 徐海峰, 高巍, 周润锁, 尚磊, 王庆莉, 高峰, 安晓丽 1720 肝硬化患者血清和腹水 CA125 升高 肖文斌, 刘玉兰 1723 α -2b 干扰素治疗慢性乙型肝炎的前瞻性研究 熊锦华, 胡大荣, 张成平, 范公愚, 刘勇, 闻炜
焦点论坛	1727 胃干细胞 王天德, 展玉涛 1730 肠道干细胞 姜佳丽, 王虹, 展玉涛 1732 胃肠道间质瘤干细胞 王虹, 展玉涛 1735 肝性干细胞 展玉涛, 任继萍 1738 肝脏干细胞 展玉涛, 毕泰山 1740 胰腺干细胞 姜佳丽, 万小平, 张敏, 展玉涛
文献综述	1743 乙型肝炎病毒 e 抗原阴性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗 董青, 成军 1749 HGF/SF、c-met 基因信号异常与胃肠道恶性肿瘤 李宏武, 单吉贤 1752 幽门螺杆菌对胃激素的影响 郭玉, 郭霞, 姚希贤 1755 胃癌组织生长抑素及其受体的表达与 EGF、VEGF 的影响 李秋萍, 徐军全, 李红梅, 张利华 1760 结、直肠癌临床病理分期系统及其临床意义 卿三华 1764 铂佐剂机制及其纳米化前景 何萍, 吕凤林, 任建敏, 何凤慈 1769 RNA 干扰的抗病毒效应 李中, 范学工 1773 Peutz-Jeghers 综合征 赵喜荣, 康进春, 吕有勇 1777 食管癌中的等位基因缺失 李洁, 刘芝华 1782 溃疡性结肠炎发病机制及其研究进展 周琦, 林平, 潘慧, 梅林 1787 蛋白酶激活受体-2 与胃肠道疾病的研究进展 朱雄伟, 王强, 温光保, 李兆申
研究快报	1793 轮状病毒胃肠炎与表皮生长因子关系初步研究 吴建春, 姚英民 1794 尿毒症患者透析前后胃肌电活动的研究 武立群, 王虹, 顾清, 张悦, 李松扬 1796 消炎痛和幽门螺杆菌在胃溃疡致病中的相互作用研究 迟晶, 赵金满, 于继红, 傅宝玉 1797 原发性肝癌乙型肝炎病毒 mRNA 的表达及其意义 陈晓晓, 刘颖斌, 时开同, 彭淑娟, 彭承宏, 史留斌, 沈宏伟 1800 MDM2 基因扩增和蛋白表达与胃癌相关性的研究 孙利平, 李岩, 张宁, 姜乃佳, 付伟, 薛一雷 1802 HBsAg 疫苗对非溶细胞性和溶细胞性细胞免疫应答的影响 熊一力, 贾彦征, 施理, 张宜俊

研究快报

- 1804 P27kip1、CyclinE 和 CyclinA 在胃癌中的表达及意义 金顺花, 朴熙雄, 金海峰, 朴凤顺, 许强
1807 血管紧张素 II 对大鼠 HSC 合成 PAI-I 的影响及 NO 的干预作用 张磊, 李定国, 尤汉宇, 刘清华, 宗喜华, 陆汉明

临床经验

- 1809 TTF1 在正常及损伤胃黏膜中的表达改变 任建林, 卢维正, 王琳, 陈建民, 施华芳, 叶震世, 吴艳环, 钟燕, 林进江, 林琛, 潘金水, 罗金燕
1811 肝性脊髓病 8 例 王春平, 冯永毅, 苏淑慧, 李迎新, 彭晓君
1812 直肠癌前哨淋巴结检测 102 例 魏寿江, 王树树, 赵国刚, 侯华芳
1814 功能性消化不良患者胃排空障碍与胃肠激素的关系 何美蓉, 宋子刚, 何春容
1816 上消化道流行病学研究 黄中平
1818 胃液抗 Hp IgA 测定对 Hp 根除治疗效果的判断 谢勇, 吕农华, 黄德强, 陈江, 徐泽, 王崇文
1820 原发性十二指肠癌 16 例 谢磊, 刘之武, 王志川
1822 丙型肝炎病毒母婴传播及羊水、乳汁和唾液的作用 王占英, 牛美智, 曹学强, 李颖, 乔光彦
1824 十二指肠癌 120 例 吴江, 邓长生
1825 乙肝病毒感染相关原发性肝癌 320 例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
1827 胆管癌组织 p53 和血管内皮生长因子表达与血管生成的相关性研究 陈勇军, 俞亚红, 丁志强
1830 奥曲肽治疗肠梗阻 25 例 张长青, 张荣玲, 吴伟岗, 黄贵毅
1832 理学检查慢性胃十二指肠炎症 280 例 谭允熙, 李增芬, 谭汇泉
1835 艾滋病患者中 HCV、HBV 及 HGV 的感染状况 骆嘉社, 桂希恩, 庄柯
1837 胆心反射及胆心综合征的诊治 卫洪波, 汪壮流, 杨柳, 李文胜, 陈勇, 唐秋林
1839 陕西部分农村 0-18 月婴幼儿肠道内微生物菌群状况研究 孙晓魁, 刘黎明, 郝炳华, 杨文方, 贾梅, Acheson K
1841 糖尿病患者胆囊排空功能与胃肠激素的关系 王艳军, 徐永泉, 林艳, 李士星
1843 慢性小肠性腹泻中的 IBS 吴杰, 邓昊, 贾贵贵, 陈时
1844 矿区居民幽门螺杆菌感染状况及危险因素分析 雷静静, 周力, 谭玉洁, 杨斌, 刘星峰, 杜纪恩
1848 直视微创胆道手术 52 例 姜伟青, 周建明, 陆军

病例报告

- 1851 分流联合断流治疗小儿原发性门静脉海绵样变 1 例 方艳华, 朱新勇, 方石岗
1852 马内非青霉素 1 例 尹雯, 汪光强, 郑晓平, 彭国林
1853 胰性胸膈 8 例 王平, 崔彦, 古敏, 刘子沛, 李锐鸣
1855 胃移植术后回肠结肠并出血、梗阻 1 例报告 金红旭, 张雪峰, 王正强

读者来信

- 1698 徐新保
1705 Ferenc SZALAY

封面故事

- 1664 复方健脾胃散 II 期临床研究方案讨论会在福州举行

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

- 吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)
创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-11-15
原名 新消化病学杂志

- 总编辑 陈可冀
黄家骝
黄志强
廖介寿
刘耕陶
袁法强
汤树敏
王宝恩
虎北超
关益超
关成中

- 社长兼编辑 马进荣
中文编辑 潘柏松
王理晖
英文编辑 朱丽红
排版 廖少华
校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市迎泽西大街 77 号

E-mail: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱

E-mail: wjcd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

电话 010185381892

传真 010185381893

印刷 北京科德印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局

国外 中国图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部

(100023, 北京市 2345 信箱)

电话 010185381892

传真 010185381893

2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外

检索系统收录

- 美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学文献数据库
中国医学文摘/科学分册(英文版)
中国医学文摘/科学分册(中文版)

特别声明

本刊刊登的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明, 本刊如有印刷质量问题, 请向本刊编辑部联系。

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价 每册 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004001

www.wjgnet.com

险性增加 3.53 倍(OR 19.42), 与其相似, 使用 NSAID 会使 Hp 感染相关危险性增加 3.55 倍(OR 18.06). 本文结果亦表明 Hp 和消炎痛有相互作用, 消炎痛的应用使接种 Hp 后的胃黏膜炎症较对照组明显加重, 增加了胃黏膜对 Hp 的敏感性增加, 使胃溃疡发生的危险性, 二者有协同和相加的作用, 根除 Hp 感染可有效地防止消化性溃疡的发生. 但 Hp 相关性溃疡是否就是 NSAID 相关性溃疡, 是 NSAID 加重 Hp 相关性溃疡, 或者溃疡仅由 NSAID 引起, 还需要进一步的研究^[12].

4 参考文献

- 1 黄品川, 陈彩凤, 程荣耀, 叶蕤, 卢惟纯. 消化性溃疡及胃癌患者血清 CagA VacA 抗体研究. 世界华人消化杂志 1999;7:917-919
- 2 陈登登, 林志辉, 彭孝伟, 潘秀珍. 幽门螺杆菌 SG 与消化性溃疡的关系. 华人消化杂志 1998;6:362-364
- 3 于长青, 邹全明, 谢庆华, 郭学青, 罗平. 幽门螺杆菌 VacA⁺ 株感染于消化疾病的关系. 世界华人消化杂志 1999;7:439
- 4 王广文, 李栓位, 马蜂, 郭呈学, 叶历. 幽门螺杆菌与胃十二指肠疾病. 新消化病学杂志 1997;5:177-178
- 5 张玲霞, 张沥, 张宁霞, 刘永国, 阎小君, 韩锋产, 侯瑜. 幽门螺杆菌 CagA 与胃十二指肠溃疡发病关系的病例对照研究. 世界华人消化杂志 1999;7:700-701
- 6 徐洁萍, 陆和平, 卫波, 俞信祥. 消化性溃疡及糜烂性胃炎患者前列腺素及血栓素与幽门螺杆菌的关系. 华人消化杂志 1998;6:799-800
- 7 梁后杰, 高晋华, 刘为纹, 房殿春, 门荣甫. 幽门螺杆菌培养滤液长期作用下大鼠胃黏膜组织学的变化. 世界华人消化杂志 1999;7:861-863
- 8 Grymer J, Watson GL, Coy CH, Prindle LV. Healing of experimentally induced wounds of mammary papilla (teat) of the cow: comparison of closure with tissue adhesive versus nonsutured wounds. *Am J Vet Res* 1984;45:1979-1983
- 9 Astaha. *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs: uncomfortable partners in peptic ulcer disease. *Gut* 1993;34:580-583
- 10 Atherton JC. *H pylori* and risk of ulcer bleeding among users of NSAIDs. *Gastroenterology* 2000;118:451-452
- 11 迟晶, 傅宝玉, 九岛亮治, 中岛滋美, 服部隆则. 沙土鼠幽门螺杆菌感染胃炎、胃溃疡动物模型的建立及除菌治疗前后炎症和细胞增生的变化. 世界华人消化杂志 1999;7:557-560
- 12 David Y, Martin D, Annalee M. Long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1991;100:1653-1657

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 研究快报 •

原发性肝癌乙酰肝素酶 mRNA 的表达及其意义

陈晓鹏, 刘颖斌, 时开网, 彭淑牖, 彭承宏, 史留斌, 沈宏伟

陈晓鹏, 皖南医学院弋矶山医院普外科 安徽省芜湖市 241001
陈晓鹏, 时开网, 南京医科大学附属南京第一医院普外科
江苏省南京市 210006
刘颖斌, 彭淑牖, 彭承宏, 史留斌, 沈宏伟, 浙江大学医学院附属第二医院外科 浙江省杭州市 310009
项目负责人: 陈晓鹏, 241001, 安徽省芜湖市赭山西路 92 号, 安徽省芜湖市皖南医学院弋矶山医院普外科. drcxp@sohu.com
电话: 0553-5738856-2346
收稿日期: 2002-10-29 接受日期: 2002-11-14

摘要

目的: 探讨乙酰肝素酶(HPA)mRNA 在肝细胞性肝癌(HCC)中的表达及其意义.

方法: 收集 33 例 HCC 标本, 应用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)技术检测 HCC 癌及癌旁肝组织中 HPA mRNA 的表达, 并与 HCC 临床病理学指标进行统计学分析.

结果: 33 例 HCC 中有 16 例癌组织 HPA mRNA 表达阳性, 阳性率为 48.5%, 显著高于癌周肝组织和对照肝组织($P < 0.01$). HCC 癌组织 HPA mRNA 表达与肿瘤大小、包膜形成、AFP 水平、HBsAg 状态及肝硬化无关, 而与肿瘤转移复发有关. 高转移复发倾向组癌组织 HPA 表达阳性率 (71.4%, 10/14) 显著高于低转移复发倾向组 (31.6%, 6/19) ($P < 0.05$). 术后随访转移复发者 HPA 表达阳性率 (78.6%, 11/14) 显著高于无转移复发者 (21.4%, 3/14) ($P < 0.01$). 此外, HPA mRNA 表达多见于分化较差 ($P < 0.05$)、TNM 分期较晚 ($P < 0.05$) 的患者.

结论: HCC 有较高的 HPA mRNA 表达率, HPA 阳性者术后转移复发的可能性较大, 可作为 HCC 转移活性的可靠标志之一.

陈晓鹏, 刘颖斌, 时开网, 彭淑牖, 彭承宏, 史留斌, 沈宏伟. 原发性肝癌乙酰肝素酶 mRNA 的表达及其意义. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1797-1799
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1797.asp>

0 引言

近 20 a 来, 原发性肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)手术切除率虽有所提高, 但总的治疗效果仍不够理想, 其主要原因为术后转移复发^[1,2], 且缺乏有效的监测指标和防治措施. 另一方面, 在过去十几年中, 有关肿瘤包括 HCC 转移的研究大多集中在底物为结构蛋白(包括胶原蛋白、层粘蛋白与玻璃体结合素等)的一些蛋白酶上(如基质金属蛋白酶、胶原蛋白酶和丝氨酸蛋白酶等)^[3,4], 而对以肿瘤转移屏障(细胞外基质和基底膜)的另一种重要成分即硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)^[5]为底物的乙酰肝素酶(heparanase, HPA)的研究则相对较少^[4]. 我们应用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)技术检测 33 例 HCC 标本中 HPA 的 mRNA 基因表达, 并结合患者的临床病理和随访资料, 以探讨 HPA mRNA 表达的意义.

1 材料和方法

1.1 材料 33例新鲜冷冻的HCC标本,包括癌和癌旁肝组织,为2000-08/2001-04浙江大学医学院附属第二医院外科手术切除并经病理证实。另取9例肝脏良性肿瘤周肝组织作正常对照。HCC组中,男28例,女5例;年龄29-73岁,平均49.2岁。其中肿瘤最大径小于或等于5 cm者8例,大于5 cm者25例;肿瘤包膜完整14例,不完整19例;AFP阳性21例,阴性12例;HBsAg阳性24例,阴性9例;合并明显肝硬化18例,无肝硬化15例;肿瘤Edmondson I、II级13例,III、IV级20例;TNM I、II期18例,III、IV期15例。根据手术记录、术后病理报告等,将有癌栓和(或)肝内播散即卫星癌灶和(或)淋巴结转移的14例HCC患者定为高转移复发倾向组。反之,无癌栓、肝内卫星癌灶和(或)淋巴结转移的19例HCC患者为低转移复发倾向组。全组有28例术后6-16 mo内获得随访,占84.8%(28/33)。随访有、无转移复发者各14例。肝脏良性肿瘤9例中,男4例,女5例;年龄32-65岁,平均41.2岁;其中肝海绵状血管瘤8例,肝局灶性结节性增生1例。Trizol总RNA分离试剂盒为Gibco公司产品,AMV和TagTM DNA聚合酶均为TaKaRa产品。dNTP购自上海生工生物工程公司。采用 β -actin作为内参照,其引物由上海博亚生物公司合成,上游为5'-TTCCAGCCTTCCTTCCTGG-3',下游为5'-ATTGCTCCTCCTGAGCGCAA-3',扩增片段长度为224 bp。HPA引物参照文献[6]设计,由上海生物工程公司合成,上游为5'-TTCGATCCCAAGAAGGAATCAAC-3',下游为5'-GATTCAGTTACATGGCATCACTAC-3',其扩增片段长度为585 bp。所有引物均按要求将其浓度稀释为10 pmol/L。

1.2 方法 Trizol一步法提取组织总RNA,甲醛变性胶电泳鉴定及紫外分光光度仪测定A值后,逆转录合成cDNA。取2 μ L cDNA按50 μ L反应体系行PCR扩增。HPA扩增条件为94 $^{\circ}$ C预变性4 min,后转入94 $^{\circ}$ C变性30 s、57 $^{\circ}$ C退火45 s、72 $^{\circ}$ C延伸1 min,共35个周期,然后再72 $^{\circ}$ C延伸5 min。取10 μ L产物于12 g/L的琼脂糖凝胶电泳,溴化乙锭紫外灯下观察拍照。

统计学处理 结果采用 χ^2 检验或四格表确切概率法分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 HPA mRNA在肝癌组织中的表达 经RT-PCR扩增后电泳观察发现33例HCC癌组织中有16例于585 bp处可见阳性条带(图1),余17例阴性,HCC癌组织HPA mRNA表达阳性率为48.5%;而癌周肝组织仅1例HPA表达呈阳性。9例对照肝组织全部阴性。经统计学处理二者P值均小于0.01,差异有显著意义。

2.2 HPA mRNA表达与肝癌临床病理特征的关系 结果发现,肿瘤最大径小于或等于5 cm组和大于5 cm组分别有3例和13例、包膜完整组和不完整组分别有5

例和11例、AFP及HBsAg阳性和阴性组均分别有12例和4例、伴或不伴肝硬化组各有8例HPA mRNA表达阳性。HPA mRNA表达在对应各组间差异无显著意义($P > 0.05$)。Edmondson I、II级组和III、IV级组分别有3例和13例HPA mRNA表达阳性,差异有显著意义($P < 0.05$);TNM I、II期组有6例,III、IV期组10例阳性,差异亦有显著意义($P < 0.05$)。

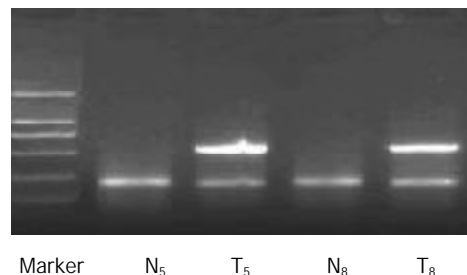


图1 肝素酶 mRNA 在 HCC 癌及癌周肝组织中的表达。图示: Marker: DL2 000, 自上而下分别为 2 000、1 000、750、500、250 和 100 bp 的 6 个条带; T₅ 和 T₈ 分别为第 5 和 8 号癌组织标本, 于 585 bp 处均有条带出现, HPA 表达为阳性, 其中 T₈ 条带最亮; N₅ 和 N₈ 为相应癌周肝组织标本, HPA 表达均阴性。

2.3 HPA mRNA表达与转移复发的关系 高转移复发倾向组14例中有10例(71.4%)HPA mRNA表达阳性,低转移复发倾向组19例中仅6例(31.6%)阳性,二者有显著性差异($P < 0.05$)。经28例随访,14例有明确转移复发的患者中11例(78.6%)HPA mRNA阳性,另外14例未发现转移复发的患者中仅有3例(21.4%)HPA表达,差异亦有显著意义($P < 0.01$)表1。

表1 HPA mRNA表达与肝细胞癌转移复发的关系

项目	<i>n</i>	HPA 阳性(<i>n</i>)	HPA 阴性(<i>n</i>)	P 值
转移复发倾向				
高	14	10	4	0.023
低	19	6	13	
随访结果				
有转移复发	14	11	3	0.003
无转移复发	14	3	11	

3 讨论

1999年前后,哺乳类动物包括人HPA^[6-12]基因已得以成功克隆和鉴定,现认为该基因编码3.7 kb的人cDNA,跨度达50 kb以上,含有14个外显子和13个内含子,位于染色体4q22^[13]。在正常状态下,HPA主要分布在胎盘、血小板及部分免疫细胞内,在胚胎形成、创伤愈合和炎症过程中发挥重要的生理作用。

在肿瘤状态下,很多癌及其基质细胞亦可获得产生或分泌HPA的能力。转移的恶性肿瘤细胞普遍表达HPA,恶性黑色素瘤、结肠癌和肝癌等具高转移潜能的肿瘤细胞表达水平较高,而低或无转移潜力的肿瘤细胞无或仅有少量表达^[6,7]。最近,日本学者El-Assal et al^[14]报告了他们关于HPA在HCC中的表达研究,发现有

47 % 的 HCC 癌组织 HPA mRNA 表达阳性. 我们用 RT-PCR 方法检测 33 例 HCC 标本 HPA mRNA 的表达情况, 结果发现有 16 例癌组织中 HPA mRNA 表达阳性, 占总数的 48.5 %, 与 El-Assal et al 研究的结果相似. 此外, 我们还同步检测了癌周和对照肝组织中 HPA mRNA 的表达情况, 结果表明近半数 HCC 癌组织具有合成或分泌 HPA 的功能, 而癌周和对照肝组织则不产生 HPA.

HPA 的主要病理作用是促进肿瘤细胞转移和血管生成. HPA 通过水解断裂糖苷键而降解 HSPG^[15], 与其他蛋白水解酶协同破坏、降解细胞外基质和基底膜屏障, 促进肿瘤细胞侵袭和转移^[6, 15]; HPA 还可激活纤溶酶原, 活化金属基质蛋白酶(MMPs), 促进碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)的释放^[16], 以发挥其促细胞转移和血管生成作用. 研究证明癌组织产生的 HPA 与肿瘤侵袭转移、血管生成等因素密切相关^[4, 6, 7, 17-22]. HPA 表达活性升高的肿瘤转移复发的可能性及肿瘤微血管密度均增加. El-Assal et al^[14]将 HPA mRNA 表达与 HCC 患者临床和病理指标进行分析, 发现 HPA 表达与肿瘤的大小、分期、分级、丙型肝炎病毒(HCV)感染、微血管形成、术后转移及预后有关, 而与其他临床病理因素无关.

本研究发现 HPA 表达与肝癌的病理分级、TNM 分期和转移复发有关, 均与 El-Assal et al^[14]的结论相似. HPA 阳性多见于肿瘤分化程度较低、病理分期较晚的患者. 高转移复发倾向组癌组织 HPA 表达阳性率(71.4 %, 10/14)显著高于低转移复发倾向组(31.6 %, 6/19), 初步表明 HPA 与肝癌侵袭转移的关系. 术后随访转移复发者 HPA 表达阳性率(78.6 %, 11/14)显著高于无转移复发者(21.4 %, 3/14), 进一步提示 HPA 表达阳性患者有较高的肿瘤侵袭性和术后复发倾向, 检测 HPA 可为临床预测 HCC 术后转移复发提供有价值的指标.

与 El-Assal et al^[14]的研究不同的是, 本研究未发现 HPA 表达与肿瘤大小和包膜完整度有关, 可能是由于本组 5 cm 以下病例较少(仅 8 例)的缘故. 此外, 本研究亦未发现 HPA 表达与病毒感染(HBsAg 状态)、AFP 和肝硬化等因素有关, 可能是由于感染的病毒类型不同, El-Assal 研究的 HCC 患者以丙型肝炎病毒(HCV)感染为主, 而我国 HCC 的发生大多与乙型肝炎病毒(HBV)感染、肝硬化有关, 少有 HCV 感染.

4 参考文献

- 1 陈晓鹏, 彭淑牖. 原发性肝癌肝外复发转移的研究进展. 国外医学外科学分册 2000;27:329-331
- 2 汤钊猷. 汤钊猷临床肝癌学. 第 1 版. 上海: 上海科技教育出版社, 2001:41-222
- 3 金博. 细胞外基质与肝脏肿瘤. 世界华人消化杂志 2002;10:63-64
- 4 陈晓鹏, 彭淑牖, 刘颖斌, 朱晓祥. 肝素酶及其抑制剂在肿瘤转移中的作用. 中华外科杂志 2002;40:153-155

- 5 刘超群, 叶剑雄, 金博. 细胞外基质的构成. 世界华人消化杂志 2002;10:53-54
- 6 Vlodavsky I, Friedmann Y, Elkin M, Aingorn H, Atzmon R, Ishai-Michaeli R, Bitan M, Pappo O, Peretz T, Michal I, Spector L, Pecker I. Mammalian heparanase: gene cloning, expression and function in tumor progression and metastasis. *Nat Med* 1999;5:793-802
- 7 Hulett MD, Freeman C, Hamdorf BJ, Baker RT, Harris MJ, Parish CR. Cloning of mammalian heparanase, an important enzyme in tumor invasion and metastasis. *Nat Med* 1999;5:803-809
- 8 Toyoshima M, Nakajima M. Human heparanase. Purification, characterization, cloning and expression. *J Biol Chem* 1999;274:24153-24160
- 9 Kussie PH, Hulmes JD, Ludwig DL, Patel S, Navarro EC, Seddon AP, Giorgio NA, Bohlen P. Cloning and functional expression of a human heparanase gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;261:183-187
- 10 Fairbanks MB, Mildner AM, Leone JW, Cavey GS, Mathews WR, Drong RF, Slightom JL, Bienkowski MJ, Smith CW, Bannow CA, Heinrichson RL. Processing of the human heparanase precursor and evidence that the active enzyme is a heterodimer. *J Biol Chem* 1999;274:29587-29590
- 11 Dempsey LA, Brunn GJ, Platt JL. Heparanase, a potential regulator of cell-matrix interactions. *Trends Biochem Sci* 2000;25:349-351
- 12 Freeman C, Parish CR. Human platelet heparanase: Purification characterization and catalytic activity. *Biochem J* 1998;330(Pt 3):1341-1350
- 13 Dong J, Kukula AK, Toyoshima M, Nakajima M. Genomic organization and chromosome localization of the newly identified human heparanase gene. *Gene* 2000;253:171-178
- 14 El-Assal ON, Yamanoi A, Ono T, Kohno H, Nagasue N. The clinicopathological significance of heparanase and basic fibroblast growth factor expressions in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:1299-1305
- 15 Marchetti D, Li J, Shen R. Astrocytes contribute to the brain-metastatic specificity of melanoma cells by producing heparanase. *Cancer Res* 2000;60:4767-4770
- 16 Whitelock JM, Murdoch AD, Iozzo RV, Underwood PA. The degradation of human endothelial cell-derived perlecan and release of bound basic fibroblast growth factor by stromelysin, collagenase, plasmin, and heparanase. *J Biol Chem* 1996;271:10079-10086
- 17 Elkin M, Ilan N, Ishai-Michaeli R, Friedmann Y, Pappo O, Pecker I, Vlodavsky I. Heparanase as mediator of angiogenesis: mode of action. *FASEB J* 2001;15:1661-1663
- 18 Parish CR, Freeman C, Hulett MD. Heparanase: a key enzyme involved in cell invasion. *Biochim Biophys Acta* 2001;1471:M99-M108
- 19 Vlodavsky I, Elkin M, Pappo O, Aingorn H, Atzmon R, Ishai-Michaeli R, Aviv A, Pecker I, Friedmann Y. Mammalian heparanase as mediator of tumor metastasis and angiogenesis. *Isr Med Assoc J* 2000;2(Suppl):37-45
- 20 Zcharia E, Metzger S, Chajek-Shaul T, Friedmann Y, Pappo O, Aviv A, Elkin M, Pecker I, Peretz T, Vlodavsky I. Molecular properties and involvement of heparanase in cancer progression and mammary gland morphogenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001;6:311-322
- 21 Vlodavsky I, Goldshmidt O, Zcharia E, Metzger S, Chajek-Shaul T, Atzmon R, Guatta-Rangini Z, Friedmann Y. Molecular properties and involvement of heparanase in cancer progression and normal development. *Biochimie* 2001;83:831-839
- 22 Vlodavsky I, Friedmann Y. Molecular properties and involvement of heparanase in cancer metastasis and angiogenesis. *J Clin Invest* 2001;108: 341-347



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

