

姜黄素对肾脏保护作用机制的研究进展

王岩¹ 张博² 李建华³

(1.长春市人民医院肾病科,吉林长春 130000;兰州大学临床医学学院,甘肃兰州 730000;
2.长春都市丽人医院妇产科,吉林长春 130000 3.兰州大学第一医院肾病科,甘肃兰州 730000)

[摘要] 对药用植物姜黄活性成分姜黄素的肾脏保护作用,包括其对细胞因子、血管活性物质、胶原、纤维连结蛋白、氧化应激、信号通路、肾组织超微结构及细胞增殖的影响等方面进行综述。

[关键词] 姜黄素;肾脏保护作用

[中图分类号] R282.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-9701(2009)35-23-04

Mechanisms of Renal Protection of Curcumine Research Advance

WANG Yan¹ ZHANG Bo² LI Jianhua³

1.Department of Nephrology, Changchun Municipal People's Hospital, Changchun 130000, China, Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000 2.Department of Gynaecology and Obstetrics, Changchun Municipal Liren Hospital, Changchun 130000 3. Department of Nephrology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

[Abstract] Curcumine is an active component of curcuma as a medicinal plant. It has a protective effect on the kidney through some mechanisms including its effects on cell factors, vasoactive substance, collagen, Fibronectin (FN), oxidative stress, signal ways and fine structure of nephridial tissue. We review the mechanisms of curcumine.

[Key words] Curcumine; Protection of the kidney

姜黄(*Curcuma Longa* L)是姜科姜黄属多年生草本植物,因其根茎呈黄色,形似生姜而圆,故得其名。姜黄属植物约60余种,分布较广,盛产于东南亚和澳大利亚北部,我国有16种,主要分布在东南至西南部。姜黄属活血药,始载于《新修本草》,味辛苦,性温,无毒,具行气滞、散风活血而止痛之功效,常用于利胆、消炎、抗菌等治疗。

姜黄素(Curcumine, diferuloylmethane, Cur)是从姜黄的根茎中提取出来的一种脂溶性酚类色素,是一种天然的食品添加剂,常用于食品上色和佐味,是咖喱、芥末的主要色素。姜黄素是姜黄发挥药理作用的主要成分,具有多种药理作用,如抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗诱变、抗凝、降血脂、抗动脉粥样硬化、抗HIV病毒、抗菌及抗肿瘤作用等。

近年姜黄素的肾脏保护作用受到国内外学者的广泛关注,已经成为国内外研究的热点,本文就其对肾脏保护作用机制的研究做以综述。

1 姜黄素对细胞因子的作用

1.1 姜黄素对转化生长因子- β (TGF- β)影响

TGF- β 升高常常与肾间质纤维化及肾小球硬化密切相关,是目前公认的最关键的促纤维化生长因子。黄映红等^[1]建立链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠动物模型,用姜黄素进行治疗,结果显示姜黄素治疗组能够使肾脏皮质TGF- β 1免疫染色强度比模型组明显减轻,故考虑姜黄素对早期糖尿病肾病的保护机制与抑制糖尿病大鼠肾脏TGF- β 1过度表达有关。

1.2 姜黄素对结缔组织生长因子(CTGF)的影响

CTGF是TGF- β 的下游作用因子,执行其致纤维化作用。张俊等^[2]体外培养大鼠肾小球系膜细胞,观察不同浓度的姜黄素对大鼠肾小球系膜细胞表达CTGF的影响,结果显示姜黄素呈剂量依赖性抑制CTGF的表达而发挥抗肾纤维化的效应。

1.3 姜黄素对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响

TNF- α 能促进巨噬细胞浸润至受损的肾间质,并诱导巨噬细胞的促纤维化因子增加。加剧肾间质的免疫炎症反应,引起成纤维细胞增殖及胶原的沉积。朱方强^[3]等用姜黄素对内毒素(LPS)腹腔注射诱导的急性肾功能损害小鼠进行干预,结果显示姜黄素可以明显下调TLR2mRNA的表达和TNF- α 的水平,能够改善LPS诱导的急性肾损害。

1.4 姜黄素对单核细胞趋化因子-1(MCP-1)和白细胞介素-1(IL-1)的影响

MCP-1是一种单核细胞特异的趋化分子,体内及体外实验均证明其在肾组织中产生增加是单核细胞浸润的主要原因,活化的单核细胞通过分泌细胞因子,炎性介质及产生自由基造成肾组织结构的破坏,加速肾小球硬化及小管间质纤维化的发生。IL-1不仅能促进多种趋化因子的表达,还可激活巨噬细胞、淋巴细胞产生更多细胞因子和生长因子,引起纤维化反应。此外,IL-1还能促进ECM沉积,刺激成纤维细胞的增殖。鲍华英等^[4]采用不同浓度姜黄素干预体外培养的人肾小球系膜细胞,结果显示姜黄素呈浓度依赖性地抑制LPS诱导的系膜细胞MCP-1基因及蛋白表达,同时姜黄素还能清除LPS对系膜细胞IL-1 β 基因

·综述·

表达的上调,借此发挥着抗肾纤维化的作用。

2 姜黄素对血管活性物质的作用

2.1 姜黄素对血管紧张素(Ang)的影响

王岩等^[6]以单侧输尿管梗阻(UUO)大鼠为研究对象,结果显示姜黄素可以降低血浆和肾组织Ang的表达。Punithavathi等选用姜黄素对博来霉素诱导肺纤维化大鼠模型进行干预,结果显示姜黄素可以明显抑制支气管肺泡灌洗液中的血管紧张素转换酶含量^[7],提示其具有类似血管紧张素转换酶抑制剂的作用。这可能是姜黄素能够降低血浆和肾组织Ang表达的原因之一。Ang的减少一方面可减轻肾组织的缺血、缺氧,另一方面还可通过TGF- β 1等影响细胞外基质(ECM)的合成和降解,从而保护肾脏。

2.2 姜黄素对内皮素-1(ET-1)的影响

ET-1具有收缩血管的特性,肾脏产生的ET-1可加剧局部缺血性破坏。同时ET-1还可促进TGF- β 表达、刺激基质合成和降低胶原酶活性直接促进肾间质纤维化。王岩等^[6]以UUO大鼠为研究对象,结果显示姜黄素可以降低血浆及肾组织ET-1的含量。在疾病状态下,Ang可刺激多种细胞合成ET-1,而ET-1又可增强ACE的活性,进一步促进Ang的生成。我们通过Pearson相关性分析,发现Ang与ET-1的表达呈正的直线相关性。ET-1与RAS系统之间相互作用共同导致梗阻性肾病的肾血流动力学变化,促进肾组织的缺血缺氧。由此推测姜黄素降低ET-1的可能机制为:姜黄素的类似血管紧张素转换酶抑制剂作用^[8],使得Ang表达下调,进而刺激多种细胞合成ET-1的作用降低,ET-1的表达下调。

2.3 姜黄素对一氧化氮(NO)的影响

多项研究表明糖尿病早期,由于高血糖状态促进肾脏一氧化氮合酶(NOS)表达增加,肾脏NO生成是增多的^[9]。肾内NO生成增多是引起糖尿病早期高灌注、高滤过的主要原因。于冬青等^[10]建立链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠动物模型,应用姜黄素对糖尿病大鼠治疗8周,结果显示姜黄素使早期糖尿病大鼠肾脏NO水平降低,这可能是姜黄素纠正糖尿病早期肾血流动力学紊乱,减轻肾脏肥大,降低蛋白尿,改善肾功能的作用机制。

3 姜黄素对胶原和纤维连接蛋白(FN)的影响

细胞外基质(ECM)主要的蛋白成分有胶原蛋白、FN、层粘连蛋白、蛋白多糖,其异常积聚是各类肾小球肾炎发展至肾小球硬化过程中常见而又突出的病理特征,特别是I型胶原、III型胶原和FN。鲍华英等^[10]在肾毒血清肾炎大鼠模型中,给予姜黄素50mg/(kg·d)连续28d腹腔注射,结果显示姜黄素治疗组能明显降低细胞外基质I型胶原的沉积;姜黄素注射7天后肾小球内FN的沉积也明显下调。提示姜黄素可抑制肾炎组织内I型胶原和FN的积聚并可能延缓肾小球硬化的发生发展。鲍华英等^[6]亦用不同浓度姜黄素处理体外培养的人肾小球系膜细胞,结果显示姜黄素为4 μ mol/L时就能明显抑制LPS刺激的系膜细胞I型胶原和III型胶原蛋白分泌,无明显剂量依赖性。崔冰等^[11]用不同浓度的姜黄素对体外高糖培养的大鼠肾小球系膜细胞(MCs)进行干预,结果显示不同浓度姜黄素均能抑制高糖诱导的细胞增

生,并抑制FN的表达。提示姜黄素可能通过阻抑FN表达,减少ECM积聚,从而发挥对糖尿病肾脏的保护作用。

4 姜黄素对氧化应激的影响

研究^[12-13]表明肾脏缺血再灌注损伤和顺铂细胞毒均可引起肾间质内氧化应激的增加。张晓暄等^[14]研究证实氧化应激参与单侧输尿管梗阻(UUO)诱导的大鼠肾间质纤维化的发生。因此,改善肾组织的氧化应激状态,能够抑制肾间质纤维化。E.O. Farombi等^[15]研究发现,姜黄素可降低庆大霉素所致肾损害大鼠血浆和肾组织丙二醛(MDA)含量,同时可以提升谷胱甘肽(GSH)含量和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力,对抗庆大霉素所致的肾组织氧化应激损害。Pidaran Murugan等^[16]研究显示,四氢化姜黄素不仅可以降低血糖、提高胰岛素水平,而且明显上调肝组织超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、GSH-Px、谷胱甘肽S转移酶、还原型谷胱甘肽、维生素C、维生素E的含量,明显下调过氧化氢、丙二酰硫脲活性产物(TBARS)的表达,结论四氢化姜黄素不仅可改善糖尿病的代谢状态,而且明显改善糖尿病大鼠肝组织的氧化应激状态。Shahed Ar等^[17]发现姜黄素可提高UUO或缺血-再灌注损伤大鼠的抗氧化酶Mn-SOD(一种存在于线粒体基质中的抗氧化酶)的含量,发挥抗氧化作用,对肾脏进行保护。

但姜黄素对氧化应激的影响亦有学者持不同的观点,如Lusania等^[18]用顺铂(CDDP)所致的肾毒性大鼠为研究对象,结果发现姜黄素未能明显抑制CDDP引起的肾组织MDA上调,亦未能明显抑制GSH含量下调,结论尚不能说明姜黄素对顺铂引起的肾毒性和脂质过氧化有保护作用。

在此以后,李昱辰等^[19]同样以用CDDP所致的肾毒性大鼠为研究对象,作了更加深入的探讨,其用不同剂量的姜黄素对肾毒性大鼠进行干预,结果显示低剂量姜黄素能抑制CDDP引起的MDA形成增多,提升CDDP引起GSH含量降低和GSH-Px活力下降。说明低剂量姜黄素可能通过抗氧化作用和清除自由基活性对肾组织起到保护作用。然而,较高剂量姜黄素未见防护CDDP所致肾毒性的作用,其原因可能与其助氧化作用有关。

Vladislav Eybl等^[20]研究发现姜黄素在不改变镉在肝肾脑组织分布的情况下,可以改善各组织的脂质过氧化状态,起到对各器官的保护作用。

血红素加氧酶-1(HO-1)具有抗氧化、抗炎、抗凋亡和改善微循环的作用,其在氧化性肾损伤中发挥着重大的保护作用。Elizabeth Balogun等^[21]体外培养的肾脏上皮细胞,在低温、低氧和姜黄素存在的条件下,可以使血红素加氧酶-1(HO-1)的表达上调,可能减轻肾移植器官排斥所造成的损害。这种现象在加入氧化剂后即消失,说明姜黄素可能是通过改善细胞的氧化还原状态达到使HO-1表达上调的作用。Gaedeke等^[22]研究证实无论是体外还是体内姜黄素均可上调血红素加氧酶-1(HO-1)基因的表达,起到对抗肾组织纤维化的作用。

5 姜黄素对信号转导通路的影响

5.1 姜黄素对NF- κ B信号转导通路的影响

核转录因子- κ B(NF- κ B)作为具有多向性调节作用的核

转录因子,参与了多种炎症性细胞因子、趋化因子和促纤维化因子的合成、细胞增殖、ECM 交联及成纤维细胞的分化过程。因此,NF- κ B 的激活可能是肾脏纤维化发生发展的一个中心环节。Kuwabara 等^[23]选用姜黄素及 NF- κ B 抑制剂 pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC)对单侧输尿管梗阻的大鼠进行干预,结果显示:姜黄素对梗阻性肾病所导致的炎症反应和纤维化有保护作用,其保护机制至少是与抑制 NF- κ B 途径有关,而与 AP-1 途径无关。同时发现姜黄素可以减少肾间质单核-巨噬细胞的集聚,这可能与减弱了 MCP-1 和细胞间粘分子 1(ICAM-1)有关。众所周知,NF- κ B 途径在 MCP-1 和 ICAM-1 的转录中担负着重要的作用^[24]。故推测姜黄素可能是通过抑制 NF- κ B 途径,减弱了 MCP-1 和 ICAM-1 的表达,从而减少肾间质单核-巨噬细胞的集聚。Jones 等^[25]选用生物类黄酮(包括槲皮素、姜黄素等)及血管紧张素抑制剂对单侧输尿管梗阻的大鼠进行干预,结果显示:生物类黄酮(包括槲皮素、姜黄素等)及血管紧张素抑制剂能够减弱细胞凋亡基因、趋化因子基因表达,因此可能对肾脏起到保护作用。Santosh 等^[26]发现谷胱甘肽能够抵消姜黄素对 NF- κ B 途径的抑制,同时也能减弱姜黄素对 NF- κ B 途径调控的细胞凋亡(Bcl-2、Bcl-xL、IAP1),由此推断姜黄素是通过调节细胞的氧化还原状态影响 NF- κ B 途径,从而达到抗炎、减弱细胞凋亡,发挥抗纤维化的作用。

5.2 姜黄素对 TGF- β 信号转导通路的影响

TGF- β 是一种强效的致纤维化因子,在肾脏纤维化的形成过程中起着重要作用。因此,对 TGF- β 信号转导通路在肾纤维化中作用的研究具有重要意义。陈丽等^[27]用姜黄素对糖尿病大鼠进行干预,结果显示姜黄素可以抑制系膜基质增生,上调 Smad7 的表达。表明姜黄素抑制肾纤维化至少部分是通过上调 Smad7 蛋白的表达,阻止 R-Smads 的磷酸化,从而抑制 TGF- β 对靶基因的转录。Gaedeke 等^[28]用体外培养的大鼠肾脏细胞(肾成纤维细胞 NRK49F 为主)作为研究对象,结果显示姜黄素通过下调 TGF- β 型受体和抑制转录因子 c-jun 的活性,阻断 TGF- β 级联信号的多个位点,从而减少胶原 I、FN、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)的表达,发挥其抗慢性肾脏纤维化的效应。

5.3 姜黄素对 PI3K/Akt、mTOR 信号转导通路的影响

PI3K/Akt 信号途径和 mTOR 信号途径现被认为是真核细胞生长和增殖的关键信号途径。这两条信号途径被外界刺激激活后,作用于下游靶目标,发挥广泛的生物学效应。张俊等^[2]采用不同浓度的姜黄素、姜黄素联合 mTOR 特异阻断剂雷帕霉素、姜黄素和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 特异抑制剂 LY294002 对体外培养的大鼠肾小球系膜细胞进行干预处理,结果显示姜黄素可能通过对 PI3K/Akt 信号途径和 mTOR 信号途径抑制作用,使肾小球系膜细胞 CTGF 的表达下调,从而发挥抗纤维化效应。

6 姜黄素对肾组织超微结构及细胞增殖的影响

鲍华英等^[29]在肾毒血清肾炎模型中,连续 28d 腹腔注射姜黄素 50mg/(kg·d),结果显示姜黄素治疗组肾小球细胞数明显少于

模型组;间质炎性细胞浸润亦较模型组明显减少,14d 后小管间质损伤指数也低于模型组。电镜显示,姜黄素可明显阻止肾小球上皮细胞足突融合以及基膜增厚,抑制系膜细胞、内皮细胞增殖,减少肾组织内炎性细胞浸润,尤其是对间质单核样细胞浸润的减少作用更为明显,免疫组化也证实姜黄素应用 7d 后即可降低增殖细胞核抗原(PCNA)的表达。结论姜黄素能明显改善肾炎时肾小球超微结构的改变,并抑制系膜细胞、内皮细胞增殖,减轻小管间质损伤及肾组织内炎性细胞的浸润。鲍华英等^[30]以体外培养的人系膜细胞为受试对象,采用不同浓度的姜黄素进行干预,当姜黄素浓度 $\geq 6.25 \mu\text{mol/L}$ 时,系膜细胞增殖明显受到抑制,且表现为浓度依赖性;当姜黄素浓度 $\geq 50 \mu\text{mol/L}$ 时,姜黄素抑制系膜细胞增殖的作用明显强于地塞米松($P < 0.05$)。

7 小结

综上所述,姜黄素可以通过影响细胞因子、血管活性物质、胶原、纤维连接蛋白、氧化应激、信号通路、肾组织超微结构及细胞增殖等多方面机制,对肾脏起到保护作用。

[参考文献]

- [1] 黄映红,刘晓城,黄征宇,等.姜黄素对大鼠糖尿病肾的实验研究[J].中国现代医学杂志,2004,14(7):94-97.
- [2] 张俊,刘晓城,周文祥,等.姜黄素对大鼠肾系膜细胞结缔组织生长因子表达的影响[J].华中科技大学学报(医学版),2006,35(1):99-102.
- [3] 朱方强,江军,黄宏.姜黄素抑制内毒素所致小鼠急性肾功能损害的作用[J].第三军医大学学报,2005,27(11):1074-1077.
- [4] 鲍华英,陈荣华,潘晓勤,等.姜黄素对脂多糖诱导的系膜细胞单核细胞趋化蛋白 1 基因及蛋白表达的影响[J].南京医科大学学报(自然科学版),2003,23(6):536-541.
- [5] 鲍华英,陈荣华,黄松明,等.姜黄素抑制脂多糖刺激的系膜细胞增殖及其白细胞介素 1β 和巨噬细胞趋化蛋白 1 基因的表达[J].中华儿科杂志,2003,41(11):822-826.
- [6] 王岩,李建华,梁昭红,等.姜黄素对单侧输尿管梗阻大鼠肾脏表达 Ang- 1 、ET-1 的影响[J].中国现代医学杂志,2008,8(18):1052-1059.
- [7] Punithavathi D, Venkatesan N, Babu M. Curcumin inhibition of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. Br J Pharmacol, 2000, 131(2): 169-172.
- [8] Chiarelli F, Cipollone F, Romano F, et al. Increased circulating nitric oxide in young patients with type 1 diabetes and persistent microalbuminuria: relation to glomerular hyperfiltration[J]. Diabetes, 2000, 49(7): 1258-1263.
- [9] 于冬青,邓华聪.姜黄素对糖尿病大鼠肾脏一氧化氮水平的影响[J].重庆大学学报,2005,30(3):398-401.
- [10] 鲍华英,陈荣华,黄松明,等.姜黄素对大鼠肾毒血清肾炎肾组织细胞外基质积聚的影响[J].中西医结合学报,2004,2(1):30-32.
- [11] 崔冰,刘晓城,张俊,等.姜黄素对高糖培养的大鼠肾小球系膜细胞增殖及纤维连接蛋白表达的影响[J].郑州大学学报(医学版),2006,41(4):683-685.
- [12] Lieberthal W, Triaca V, Levine J. Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs. necrosis[J]. Am J Physiol, 1996, 270(4 Pt 2): F700-708.

- [13] Noiri E, Nakao A, Uchida K, et al. Oxidative and nitrosative stress in acute renal ischemia[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, 281(5): F948-957.
- [14] 张晓暄, 李银辉, 郑伟等. 单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化中氧化应激的变化[J]. *中国现代医学杂志*, 2007, 17(4): 414-417.
- [15] E.O. Farombi, M. Ekor. Curcumin attenuates gentamicin-induced renal oxidative damage in rats[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2006, 44(14): 1443-1448.
- [16] Pidan Murugan, Leelavinothan Pari. Antioxidant effect of tetrahydrocurcumin in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats[J]. *Life Sciences*, 2006, 79(17): 1720-1728.
- [17] Shahed AR, Jones E, Shoskes D. Quercetin and curcumin up-regulate antioxidant gene expression in rat kidney after ureteral obstruction or ischemia/reperfusion injury[J]. *Transplantation Proceedings*, 2001, 33(12): 2988.
- [18] Lusania M, Gregg ANTUNES, Joana D'ARC C, et al. Effects of the antioxidants curcumin or Selenium on cisplatin induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in rats[J]. *Pharmacological Research*, 2001, 43(2): 145-150.
- [19] 李昱辰, 仲来福. 姜黄素对顺铂所致大鼠肾毒性的防护作用[J]. *毒理学杂志*, 2006, 20(2): 91-93.
- [20] Vladislav Eybl, Dana Kotyzova, Jaroslav Koutensky. Comparative study of natural antioxidants- curcumin, resveratrol and melatonin- in cadmium-induced oxidative damage in mice[J]. *Toxicology*, 2006, 225: 150-156.
- [21] Elizabeth Balogun, Roberta Foresti, Colin J. Green, et al. Changes in temperature modulate heme oxygenase-1 induction by curcumin in renal epithelial cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communica-*
- tions, 2003(308): 950-955.
- [22] Gaedeke, Noble NA, Border WA. Curcumin blocks fibrosis in anti-Thy1 glomerulonephritis through up-regulation of heme oxygenase-1[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(5): 2042-2049.
- [23] Kuwabara N, Tamada S, Iwai T, et al. Attenuation of renal fibrosis by curcumin in rat obstructive nephropathy[J]. *Urology*, 2006, 67(2): 440-446.
- [24] Guijarro C, Egido. Transcription factor- κ B (NF- κ B) and renal disease [J]. *Kidney Int*, 2001, 59: 415-424.
- [25] Jones EA, Shahed A, Shoskes DA, et al. Modulation of apoptotic and inflammatory genes by bioflavonoids and angiotensin inhibition in ureteral obstruction[J]. *Urology*, 2000, 56(2): 346-351.
- [26] Santosh K, Sandur, Haruyo Ichikawa, Manoj K. Pandey, et al. Role of pro-oxidants and antioxidants in the anti-inflammatory and apoptotic effects of curcumin (diferuloylmethane) [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2007, 43: 568-580.
- [27] 陈丽, 刘晓城, 宁勇. 姜黄素对糖尿病大鼠肾脏病变的作用及对肾脏 Smad7 表达的影响[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2004, 33(4): 438-444.
- [28] Gaedeke J, Noble NA, Border WA. Curcumin blocks multiple sites of the TGF- β signaling cascade in renal cells[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(1): 112-120.
- [29] 鲍华英, 陈荣华, 郭梅等. 姜黄素对肾毒血清肾炎大鼠肾组织超微结构及细胞增殖的影响[J]. *江苏医药*, 2004, 30(2): 104-106.
- [30] 鲍华英, 陈荣华, 潘晓勤, 等. 姜黄素对肾小球系膜细胞增殖的影响及其意义[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2003, 23(3): 238-239.

(收稿日期 2009-09-17)

(上接第 12 页)

献报道结直肠癌淋巴结的阳性表达与临床病理因素无明显的相关性^[6]。本研究表明 CEA 的阳性表达与淋巴管浸润及侵袭肠壁深度有关, 与其它临床病理因素(如性别、年龄、肿瘤部位、大体分型、分化程度、血管浸润和肿瘤直径)无关。故 CEA 可被认为是检测结直肠癌淋巴结微转移的敏感指标。本研究表明临床病理因素与 5 年无瘤生存率无相关性, 与文献报道一致^[7]。而 MCM 与 CEA(-) 的患者, 术后 5 年无瘤生存率出现明显差异, 故我们认为 pNo 结直肠癌(I 或 II 期), 不论其临床病理因素, 只要淋巴结找到 MCM, 其预后较差, 术后应予以积极的化疗。而对淋巴结为阴性, 术后不必予以化疗。通过 CEA 检测结直肠癌淋巴结微转移情况, 可以为临床医师制订术后化疗方案提供更多的信息, 为后续治疗提供重要的依据。

[参考文献]

- [1] Greenson JK, Isenhardt CE, Rice R, et al. Identification of occult micrometastasis in periodic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49: correlation with long-term survival[J]. *Cancer*, 1994, 73: 563-569.
- [2] Clark G, Ryan E, O'Keane JC, et al. The detection of cytokeratins in lymph nodes of Duke's B colorectal cancer subjects predicts a poor outcome[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 12(5): 549-552.
- [3] Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastasis in lymph nodes of colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(3): 759-767.
- [4] Isaka N, Nozue M, Doy M, et al. Prognostic significance of perirectal lymph node micrometastases in Dukes' B rectal carcinoma: an immunohistochemical study by CAM5.2[J]. *Clinical Cancer Research*, 1999, 5: 2065-2068.
- [5] Rosenberg R, Hoos A, Mueller J, et al. Prognostic significance of cytokeratin-20 reverse transcriptase polymerase chain reaction in lymph nodes of node-negative colorectal cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 1049-1055.
- [6] Lee MR, Hong CW, Yoon SN, et al. Isolated tumor cells in lymph nodes are not a prognostic marker for patients with stage I and stage II colorectal cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2006, 93(1): 13-18.
- [7] Fleming FJ, Hayanga AJ, Glynn F, et al. Incidence and prognostic influence of lymph node micrometastases in rectal cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(8): 998-1002.

(收稿日期 2009-10-29)