

· 综 述 ·

良性胆管狭窄形成机制的研究进展

黄峻松 综述, 李光早 审校

[摘要] 本文就良性胆管狭窄的形成机制从分子生物学水平进行阐述,以期对其更全面的认识,便于指导临床。

[关键词] 良性胆管狭窄;机制;综述

[中图分类号] R657.46 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2013.02.021

良性胆管狭窄是指各种非肿瘤性因素导致胆管纤维组织增生、瘢痕挛缩,形成的胆管纤维性狭窄。狭窄部位可发生于肝内及肝外胆管,可单发亦可多发。目前针对良性胆管狭窄所采取的手术修复,效果较差,术后再狭窄发生率高^[1],近年来,随着基因与分子生物学等的发展,一些基因表达产物及细胞因子介导的信号传导在瘢痕组织所起的作用不断被揭示,进而应用到良性胆管狭窄中。现就良性胆管狭窄形成机制的进展作一综述。

1 肌成纤维细胞

伤口的愈合均伴随着瘢痕的形成,没有瘢痕伤口就不能愈合,瘢痕是伤口愈合必然经历的一个过程^[2]。瘢痕部位胶原的过量沉积导致瘢痕过度增生^[3]。胆道瘢痕性挛缩和管腔狭窄是良性胆管狭窄突出表现。马晓等^[4]通过制作家兔胆总管损伤修复模型,发现胆管愈合方式属于过度愈合,愈合时间延长,胆管黏膜上皮修复较差,慢性炎症持续存在,成纤维细胞增生活跃,愈合后黏膜下胶原纤维过度沉积,改建较差,结果导致瘢痕增生,吻合口狭窄发生率较高。近年来,人们逐渐认识到肌成纤维细胞(MFB)与瘢痕挛缩关系密切^[5],其特征介于平滑肌细胞和成纤维细胞之间。正常情况下,MFB通过细胞凋亡而死亡、消失,而在增生性瘢痕和纤维化疾病中持续存在^[6]。有研究表明巨噬细胞及转化生长因子(TGF- β_1)的高表达与胆道瘢痕增生有密切关系^[7]。其原因可能与管壁慢性炎症有关。炎症反应持续存在造成上皮愈合后巨噬细胞仍大量聚集,持续合成、分泌多肽生长因子,导致成纤维细胞增殖旺盛,胶原过度合成,管腔瘢痕性狭窄。耿智敏等^[8]在制作犬肝外胆管损伤修复模型中观察到胆

管瘢痕组织存在大量肌成纤维细胞。细胞功能活跃,细胞质内有发达的粗面内质网、高尔基复合体,靠近细胞膜处有发育良好的微丝和密体,核卷曲不规则,从而提供了细胞收缩的证据。MFB术后1周时开始出现,3个月时达到高峰,高峰期持续较长一段时间。细胞的生活周期与肉芽组织的增生收缩过程基本一致。

2 血小板衍化生长因子

血小板衍化生长因子(PDGF)是一种与损伤修复有关的生长因子,在损伤修复中可以不同的方式产生。PDGF生物学特性包括:①促分裂效应,PDGF刺激血管平滑肌细胞、成纤维细胞、胶质细胞的分裂增生;②趋化活性,对中性粒细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞有趋化性;③参与细胞凋亡、转化过程的调控。PDGF对成纤维细胞、平滑肌细胞、中性粒细胞、单核细胞等有趋化作用,并刺激成纤维细胞增殖及诱导其合成胶原、纤维连接蛋白和细胞外基质等成分,以形成肉芽组织,促进创面愈合。创伤后释放的PDGF是单核细胞和成纤维细胞(FB)的黏附趋化剂,并促进其增殖,激活巨噬细胞诱导FB产生胶原蛋白和纤维连接蛋白,并使胶原酶活化,调节细胞外基质的更新。FB在过度增生炎症组织中的化学趋化和促进有丝分裂的反应明显高于炎症组织,可能与细胞表面PDGF受体水平不同有关。Ladin等^[9]在病理性瘢痕组织里培养FB,PDGF蛋白的表达升高。创伤后释放的PDGF是单核细胞和FB的黏附趋化剂,并促进其增殖,激活巨噬细胞诱导FB产生胶原蛋白和纤维连接蛋白,并使胶原酶活化,调节细胞外基质的更新。PDGF表达与多种生长因子在调控创面修复方面有相互影响的作用,它们相互协调控制,共同作用影响组织的修复增生^[10-11]。陈卫明等^[12]研究表明,PDGF在肝内、外胆管瘢痕组织的胆管上皮细胞、增生的FB、血管

作者单位: 233004 安徽蚌埠,蚌埠医学院第一附属医院整形外科

通讯作者: 李光早, E-mail: lgzbah@sina.com

内皮细胞及一些炎症细胞中均有强阳性表达。主要定位于细胞膜和细胞质表达。正常胆管组表达较弱,甚至无表达。说明 PDGF 与胆管瘢痕形成有着密切的关系。

3 结缔组织生长因子

结缔组织生长因子 (CTGF) 是富含半胱氨酸的分泌型肝磷脂结合蛋白^[13], 属即刻早反应基因 (CCN) 家族一员, 它是一种新发现的促成纤维细胞分裂和胶原沉积的生长因子。正常情况下, 结缔组织生长因子信使核糖核酸 (CTGF mRNA) 在心脏、肺、胎盘、肝、肌肉及肾脏等脏器中均有表达, 其生物效应包括促进细胞肥大、黏附、增生、分化、迁移、血管形成和凋亡, 参与胚胎发育、胎盘形成、肿瘤形成等。在机体损伤和纤维化时, CTGF 高表达并作为 TGF- β_1 的下游元件, 介导 TGF- β_1 、血管内皮生长因子、脂质过氧化物等多种信号刺激的促纤维化作用, 促进包括肝星状细胞 (HSC) 在内的多种纤维活性细胞因子合成并分泌细胞外基质^[14-15], 而 TGF- β_1 对 CTGF 的产生有明显调控作用。体外培养的人增生性瘢痕成纤维细胞与正常皮肤的相比较, 胶原合成、CTGF 及 CTGF 基因表达均显著增高。这些均表明在瘢痕疙瘩、增生性瘢痕纤维化进程中 CTGF 发挥了重要作用, 随着 CTGF DNA 向 CTGF mRNA 的高水平转录, 大量的 CTGF 蛋白被合成, 从而刺激成纤维细胞的增殖及胶原沉积, 通过自分泌、旁分泌作用, 增殖的成纤维细胞又会产生更多的 CTGF, 形成正向反馈, 最终形成大量纤维组织。目前的研究认为, CTGF 的致纤维化作用可能是依赖 Ras/细胞外调节激酶活化激酶 (MEK)/细胞外调节激酶 (ERK) 和 Smad 信号途径介导的^[16]。最近研究发现 CTGF 与胆管纤维化程度呈正相关, 耿智敏等^[17] 对 23 例良性胆管狭窄的病例进行研究发现, CTGF、CTGF mRNA 在良性狭窄胆管组织中的阳性率分别为 82.6% 和 65.2%; 而在正常胆管组织中的阳性率分别为 50.0% 和 16.7%, 两组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。既往的研究发现, 人良性狭窄胆管组织中可检测到 TGF- β_1 及其受体高表达于肉芽组织、成纤维细胞、巨噬细胞及血管内皮细胞, 说明 CTGF 作为 TGF- β_1 的下游效应递质, 在术后狭窄胆管组织中呈高表达, 介导 TGF- β_1 的致纤维化生物学作用。这提示在胆管组织瘢痕增生、良性狭窄形成过程中, 被激活的成纤维细胞和增殖的内皮细胞表达 TGF- β_1 , 进一步生成更多的 CTGF, 继而刺激成纤维细胞合成胶原和其他细胞外基质, 抑制胶原蛋

白分解, 增加新生小血管, 诱导创伤修复。TGF- β_1 和 CTGF 的高表达, 扰乱了胶原合成与降解的平衡, 刺激成纤维细胞产生胶原及其基质成分并沉积, 导致瘢痕增生, 最终导致胆管狭窄形成。

4 IL-6/gp130/STAT3 传导通路

白介素-6 (IL-6)/糖蛋白 130 (gp130)/信号转导因子和转录活化因子 3 (STAT3) 是具有多重生物学效应的细胞信号传导系统, 它在不同的组织及细胞中发挥着不同的作用。IL-6 通过受体作用于细胞表面 IL-6 受体 (IL-6R), 该受体含有两个亚基: IL-6R α 和 IL-6R β , 二者均是 II 型膜糖蛋白分子。IL-6 与 IL-6R α 结合后识别 gp130, 形成由两分子 IL-6、两分子 IL-6R α 、两分子 gp130 构成的六聚体, 该六聚体可激活胞浆区 Janus 激酶 2 (Jak2) 酪蛋白激酶, 后者通过诱导 STAT3 的酪氨酸残基磷酸化而激活 STAT3, 并与 STAT1 蛋白或另一个 STAT3 蛋白的 Src 同源结构域 2 (SH2) 功能区识别并结合, 形成稳定的同源或异源二聚体, 暴露它的核定位区, 易位到核内, 结合到不同靶基因的启动子区而启动转录, 诱导基因表达, 调控细胞的活化、增殖、分化、存活、凋亡抑制及恶性转化^[18]。正常的胆管上皮细胞内通常不表达或低表达白介素-6 信使核糖核酸 (IL-6 mRNA), 但胆管损伤后 (如感染、胆管梗阻、胆汁淤积及免疫损伤等) 可以促进增殖的胆管上皮细胞和其周围的淋巴细胞释放 IL-6 mRNA 及蛋白^[19], 因而改变胆管上皮细胞的微环境, 从而在损伤的胆管上皮细胞内产生 IL-6/STAT3 信号通路的自分泌、旁分泌作用, 致使该通路持续活化。此外, 非新生的胆管上皮细胞在其他炎症因子作用下, 如 IL-1 β 、TNF2 α , 也能合成 IL-6, 成为胆管上皮细胞在应激或损伤状态下的自分泌生长因子^[20]。肝移植术过程的冷保存-再灌注也是造成胆管上皮细胞损伤的因素之一, 也是引起胆管非吻合口性狭窄的常见原因。Demetris 等^[19] 通过应用免疫印迹及免疫组织化学技术检测肝移植术后肝组织中 STAT3 的含量发现, IL-6 +/+ 的小鼠肝组织中 IL-6/gp130/STAT3 信号传导途径处于活化状态, 而 IL-6-/- 者则处于失活状态, 说明 IL-6/STAT3 作为调控细胞增殖的重要信号通路, 可能是介导肝移植后胆管上皮细胞增殖的分子机制之一。陈莉萍等^[21] 应用免疫组化技术对 200 只小鼠进行研究发现, 肝移植术后组肝内炎症反应强而持久, 胆管树周围肝组织 IL-6 mRNA 含量处于较高水平, STAT3 活化程度及肝内胆管上皮细胞增生情况均显著高于只进行开腹手术的对照组

($P < 0.05$), 这提示胆管损伤后胆管上皮细胞的增生存在 IL-6/gp130 传导通路的激活, STAT3 的活化可能来自于 IL-6 的刺激, 且活化程度与 IL-6 mRNA 表达水平呈正相关。

5 Smad 蛋白

TGF- β_1 是目前公认的与瘢痕形成关系最密切、最具代表性的生长因子^[22]。TGF- β_1 的生物学效应是通过特定的信号转导途径调控, 其中 Smad 是该路径中的关键蛋白, 被称为 TGF- β 信号跨细胞转导的重要换能器, 它是 TGF- β_1 受体后信号分子, 参与对细胞增殖、转化、合成、分泌和凋亡的调控。根据 Smad 蛋白在 TGF- β_1 转导通路中结构和功能特点的不同, 可分为 3 类^[23]: ①受体激活型 Smad, 主要有 Smad 1、2、3、5、8, 它们是 T β R 复合物的下游信号分子, 其中 Smad 2、3 主要介导 TGF- β_1 和生物素的信号; ②共同通路型 Smad, 是 TGF- β_1 必需的信号转导分子, 目前在哺乳动物发现的有 Smad 4; ③抑制性 Smad, 主要有 Smad 6、7, 抑制其他两类 Smad 的活性。TGF- β_1 /Smad 信号传导通路通过正、负反馈调节环路进行调控的, Smad 4/Smad 7 分别是两个环路中的重要因子。TGF- β_1 可通过 I、II 型受体、Smad 通路传递并放大信号, 由磷酸化的 Smad 激活核内 TGF- β_1 启动子, 诱导内源性 TGF- β_1 的表达, 形成正反馈调节环路; 同时, 磷酸化的 Smad 激活抑制性因子 Smad 7 的启动子, 瞬时上调 Smad 7 表达; 磷酸化的 Smad 2 和磷酸化的 Smad 3 还作用于自身的基因启动子区抑制基因的转录, 下调细胞中受体调节型 Smad (R-Smad) 的水平, 抑制自身的信号传递。于是, TGF- β_1 通过激活 Smad 7 和下调 R-Smad 的表达形成负反馈调节环路从而抑制自身的信号传导。耿智敏等^[24]应用免疫组化等方法对 23 例良性胆管狭窄的研究显示, Smad 4 在良性胆管狭窄组织中阳性率为 78.3%, 而在正常胆管组织中为 33.3%, 在狭窄胆管组的阳性率明显高于正常胆管组 ($P < 0.05$)。此实验说明 Smad 蛋白与良性胆管狭窄形成有着密切关系, TGF- β_1 水平增高通过正反馈途径增强自身及受体的表达, 使生物活性放大, 引起 Smad 4 高表达, 同时上调的 Smad 7 发挥不了有效的拮抗作用, 使成纤维细胞活跃, 扰乱了胶原合成与降解平衡, 大量的胶原及其基质成分沉积, 导致瘢痕增生, 最终狭窄形成。

6 原癌基因蛋白 C-MYC 和 C-FOS

早期基因 C-MYC 和直接早期基因 C-FOS 均属

于核内结合蛋白类癌基因, 是细胞内信息传递的终端, 它们的产物核蛋白 (C-MYC、C-FOS) 主要分布于基底层细胞、血管内皮细胞及成纤维细胞等功能活跃的细胞, 对调节转录水平及介导细胞由静止期向增殖期转化并在伤口愈合中起重要作用。C-MYC 与 C-FOS 在增生性瘢痕的成纤维细胞中可被持续存在的较高水平的 TGF- β_1 所激活, C-MYC 原癌基因活化后, 可以促进细胞由静止期 (G0 期) 进入分裂期 (S 期), 促进细胞的分裂增殖。C-MYC 原癌基因表达的蛋白定位于核内, 与某些癌基因协调转化细胞, 最终使细胞进入 S 期。C-MYC 基因参与了此过程并起重要作用, 尤其是细胞从 G0 期进入 G1 期的过程。C-MYC 原癌基因表达是细胞有丝分裂的中介物, 它可与多种生长因子在调控创面修复方面相互影响, 相互协调, 共同作用影响组织的修复增生^[25-26]。C-FOS 基因在成纤维细胞、成肌细胞、造血细胞等多种细胞的增殖和分化中起重要的作用。在正常的胆管组织中, C-FOS 基因仅呈极低水平表达, 但在胆管组织的炎症、局部低氧及胆汁中的胆盐、卵磷脂或返流的肠液等各种因素的刺激下, C-FOS 能迅速表达, 其编码的细胞核磷酸蛋白具有 DNA 结合活性, 被看做是细胞核内的“第三信使”。C-FOS 能使细胞由 G0 期启动而进入细胞周期。在细胞周期中, 细胞周期蛋白与相应的细胞周期依赖蛋白激酶结合, 经磷酸化/脱磷酸化修饰后具有活性, 促使与周期有关的蛋白基因表达, 从而控制细胞周期的进程, 促进胆管组织中成纤维细胞等的增殖与合成。此外 C-MYC 与 C-FOS 蛋白表达的细胞定位、阳性信号形态及强度较为相似, 说明两者在促进瘢痕形成的过程中具有相互协同的作用, 参与了成纤维细胞的增殖和功能调控以及胶原合成与降解, 从而导致异常瘢痕的增生。张小文等^[27]应用免疫组织化学等方法对 12 例肝内胆管狭窄及 8 例肝外胆管狭窄组织中 C-MYC、C-FOS 基因表达程度的研究发现, 肝内、外胆管瘢痕组织中 C-MYC、C-FOS 基因表达均较高, 而在正常胆管组织表达较弱, 甚至无表达, 经两两比较, 肝内、外胆管瘢痕组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而两组与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 说明原癌基因 C-MYC 和 C-FOS 与胆管瘢痕形成有密切的关系。

7 人类细胞同源 Fas 相关死亡域样白介素 1 β 转化酶样抑制蛋白

Fas 相关死亡域样白介素 1 β 转化酶 (FLICE) 样抑制蛋白 (c-FLIP) 是表达于多种肿瘤细胞中的重要

的抗凋亡蛋白之一^[28],其串联结构中含有两个死亡效应域,可通过竞争性结合某些凋亡受体的死亡域结构如 Fas 相关死亡域(FADD)和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体,导致天冬氨酸特异的半胱氨酸蛋白酶-8(caspase-8)前体激活受阻,从而引起凋亡失败。目前所知的 FLIP 家族包括病毒 FLIP(v-FLIP)和细胞内 FLIP(c-FLIP)。后者包括长链 c-FLIP(c-FLIPL)、短链 c-FLIP(c-FLIPS)和 c-FLIPR 等 3 种蛋白表达。其中,c-FLIPL 的氨基酸碳末端含有两个串联的死亡效应域(DED),其后连接有一个类 caspase 域。两个 DED 可使 FLIP 偶联调节分子 FADD 或者 caspase-8、caspase-10 前体,从而阻断凋亡^[29]。何贵金等^[30]通过多聚寡核苷酸原位探针杂交的检测方法发现,c-FLIP 基因 mRNA 在胆管损伤修复的各个时间段均呈明显阳性表达,主要定位于成纤维细胞及炎症细胞,而假手术组很少表达。说明胆管愈合实际是一个正常凋亡受抑制的过程,以纤维修复为主,而炎症细胞的表达或许与胆管环境下的慢性炎症刺激有关。同时也发现,c-FLIP 在淋巴细胞、单核巨噬细胞以血管内皮细胞中有程度不等的表达。这些炎症免疫细胞将直接参与炎症过程并不断释放大炎症介质及细胞因子,c-FLIP 的表达将造成这些炎症细胞的凋亡减少,增殖加速,进而释放更多炎症因子促进炎症的持续进行,于是反过来又将持续性激活 c-FLIP 上游核因子 kappa B(NF- κ B)引起更多的 c-FLIP 表达,这是一个正反馈的过程,或许也是造成胆管成纤维细胞大量增殖的原因之一。

综上所述,良性胆管狭窄的形成是一个极其复杂的过程,可能涉及多种基因表达产物和多种信号传导途径因素的参与,而这些因素之间可能存在交叉交互作用。目前对良性胆管狭窄形成机制只是初步了解,暂没有一个整体观念。要真正阐明其发病机制及发展过程,进而为胆管狭窄的早期诊断及有效防治提供理论依据,需要基础和临床工作者做更多的工作。

【参考文献】

- [1] 王上忠,张培军,陈 剑,等.肝内胆管结石合并肝门部胆管狭窄的手术处理分析[J].东南国防医药,2006,8(5):350-352.
- [2] 耿智敏,刘青光,潘承恩,等.良性胆管狭窄形成机制的实验研究[J].中华肝胆外科杂志,2001,7(10):618-619.
- [3] 周林斌,郭善禹,张 莉,等.合成粘合剂在胆道损伤修复重建术中预防吻合口狭窄的研究[J].中华肝胆外科杂志,2001,7(12):735-738.
- [4] 马 晓,赵国忠.肌成纤维细胞与医源性胆管狭窄的相关性研究[J].临床合理用药,2009,2(8):7-8.
- [5] Nedelec B, Ghahary A, Scott PG. Control of wound contraction: Basic and clinical features[J]. Hand Clin, 2000, 16(2):289-302.
- [6] Desmouliere A, Rechard M, Darby L, et al. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar[J]. Am J Pathol, 1995, 146:56-66.
- [7] 徐 军,耿智敏,刘青光,等.胆管损伤愈合过程中显微结构和超微结构的变化[J].第四军医大学学报,2002,23(16):1497-1500.
- [8] 耿智敏,向国安,韩 庆,等.肌成纤维细胞在胆道愈合过程中的表达及意义[J].中华实验外科杂志,2001,18(3):205-206.
- [9] Ladin DA, Hou Z, Patel D, et al. P53 and apoptosis alterations in keloids and keloid fibroblasts[J]. Wound Repair Regen, 1998, 6(1):28-37.
- [10] Ghosh M, Liu G, Randall G, et al. Transcription factor binding and induced transcription alter chromosomal c-myc replicator activity[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(23):10193-10207.
- [11] Lepique AP, Moraes MS, Rocha KM, et al. c-Myc protein is stabilized by fibroblast growth factor 2 and destabilized by ACTH to control cell cycle in mouse Y1 adrenocortical cells[J]. J Mol Endocrinol, 2004, 33(3):623-638.
- [12] 陈卫明,李颜旭,柴新群,等.胆管炎性狭窄疤痕组织中 PDGF 和 CTGF 的表达及意义[J].世界华人消化杂志,2009,17(9):891-895.
- [13] Gressner OA, Gressner AM. Connective tissue growth factor: A fibrogenic master switch in fibrogenic liver diseases[J]. Liver International, 2008, 28(8):1065-1079.
- [14] Qi W, Chen X, Poronnik P, et al. Transforming growth factor- β /connective tissue growth factor axis in the kidney[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2008, 40(1):9-13.
- [15] Qi W, Chen X, Polhill TS, et al. TGF- β 1 induces IL-8 and MCP-1 through a connective tissue growth factor-independent pathway[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290(3):703-709.
- [16] Phanish MK, Wahab NA, Hendry BM, et al. TGF- β 1-induced connective tissue growth factor(CCN2) expression in human renal proximal tubule epithelial cells requires Ras/MEK/ERK and Smad signalling[J]. Nephron Exp Nephrol, 2005, 100(4):156-165.
- [17] 耿智敏,张晓雪,王 林,等.良性胆管狭窄组织中 CTGF 表达的意义[J].第四军医大学学报,2007,28(21):1951-1953.
- [18] Yang J, Chatterjee-Kishore M, Staugaitis SM, et al. Novel roles of unphosphorylated STAT3 in oncogenesis and transcriptional regulation[J]. Cancer Res, 2005, 65(3):939-947.
- [19] Demetris AJ, Lunz JG 3rd, Specht S, et al. Biliary wound healing, ductular reactions, and IL-6/gp130 signaling in the development of liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(22):3512-3522.
- [20] Yokomuro S, Lunz JG, Sakamoto T, et al. The effect of interleukin-6(IL-6)/gp 130 signaling on biliary epithelial cell growth, in vitro[J]. Cytokine, 2000, 12(6):727-730.
- [21] 陈莉萍,郭毅斌,戴睿武,等.IL-6/STAT3 活化在大鼠肝移植胆管上皮细胞增殖中的作用[J].解放军医学杂志,2008,33(2):155-158.

患扁桃体脓肿时,更易造成颈胸部的大面积坏死性软组织感染^[5],从而导致患者的死亡。最近有文献^[6]报道扁桃体周围脓肿高发危险组已经从青少年组改变为 20~40 岁的成年人组,另外扁桃体脓肿周围组织致病菌由以前的革兰阳性菌(主要是溶血性链球菌和金黄色葡萄球菌)为主开始向革兰阴性的坏死梭杆菌改变^[7],亦有 2 种细菌并存的复杂感染。由于金黄色葡萄球菌的耐药性逐年上升^[8],以往通过破坏溶血性链球菌和金黄色葡萄球菌这类革兰阳性菌的细胞壁生成,而发挥杀菌作用的青霉素类和头孢类抗生素已经达不到满意的治疗效果。

舒血宁注射液为银杏叶提取物,有效成分可以扩张血管,改善微循环,降低血小板聚集^[9],另外还可清除自由基,抑制膜酯质过氧化反应,保护细胞膜;银杏内酯与血小板活化因子受体结合,拮抗其活性,降低全血黏度、血浆黏度及血浆纤维蛋白原浓度,减少微血栓形成等^[10],促进伤口愈合。银杏叶多糖还能抑制中性粒细胞在活化血管内皮细胞上的滚动、黏附和渗出,影响白细胞的聚集,有效增强药物的抗炎效果。因此应用舒血宁注射液是一种全新的抗炎方式,近几年来笔者的临床应用也发现,舒血宁注射液联合头孢他啶注射液治疗 PTA 具有一定的协同效应,短期疗效优于单独给药,值得临床推广应用,但是对其联合用药的长期效应、作用机制和不良反应仍需进一步观察研究。

【参考文献】

- [1] Passy V. Pathogenesis of peritonsillar abscess[J]. Laryngoscope, 1994,104(2):185-190.
- [2] Jensen A, Hagelskjaer Kristensen L, Prag J. Detection of fusobacterium necrophorum subsp. funduliforme in tonsillitis in young adults by real-time PCR[J]. Clin Microbiol Infect, 2007, 13(7):695-701.
- [3] Johnson RF, Stewart MG. The contemporary approach to diagnosis and management of peritonsillar abscess[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2005, 13(3):157-160.
- [4] Bauer PW, Lieu JEC, Suskind DL, et al. The safety of conscious sedation in peritonsillar abscess drainage[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001, 127(12):1477-1480.
- [5] Skitarelic N, Mladina R, Morovic M, et al. Cervical necrotizing fasciitis: Sources and outcomes[J]. Infection, 2003, 31(1):39-44.
- [6] Steyer TE. Peritonsillar abscess: Diagnosis and treatment[J]. Am Fam Physician, 2002, 65(1):93-97.
- [7] Megalamani SB, Suria G, Manickan U, et al. Changing trends in bacteriology of peritonsillar abscess[J]. J Laryngol Otol, 2008, 122(9):928-930.
- [8] 黄学忠, 林佩佩, 陈晓飞. 1385 株临床流行菌株调查及耐药分析[J]. 东南国防医药, 2011, 13(3):219-222.
- [9] 李海滨, 杨生健, 蔡春茂, 等. 甲钴胺和银杏叶联合治疗老年糖尿病周围神经病变 22 例[J]. 东南国防医药, 2011, 13(4):362.
- [10] 李红梅, 朱颖. 舒血宁注射液治疗椎基底动脉供血不足性眩晕临床观察[J]. 北京中医药大学学报:中医临床版, 2009, 16(4):31-32.

(收稿日期:2012-07-27;修回日期:2012-12-25)

(本文编辑:张仲书)

(上接第 163 页)

- [22] Meran S, Thomas DW, Stephens P, et al. Hyaluronan facilitates transforming growth factor- β_1 mediated fibroblast proliferation[J]. J Biol Chem, 2008, 283(10):6530-6545.
- [23] Vrljicak P, Myburgh D, Ryan AK, et al. Smad expression during kidney development[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2004, 286(4):625-633.
- [24] 耿智敏, 张晓雪, 王林, 等. Smad4/Smad7 在良性胆管狭窄组织中的表达及意义[J]. 西安交通大学学报, 2007, 28(6):665-667.
- [25] Ghosh M, Liu G, Randall G. Transcription factor binding and induced transcription alter chromosomal c-myc replicator activity[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(23):10193-10207.
- [26] Okabe C, Takeshima H, Murphy NP. Methamphetamine sensitization in nociceptin receptor knockout mice: Locomotor and c-fos ex-

pression[J]. Eur J Pharmacol, 2005, 507(1-3):57-67.

- [27] 张小文, 卢晖, 王琨, 等. 原癌基因蛋白 C-MYC 和 C-FOS 在良性胆道狭窄瘢痕组织中的表达及相关性研究[J]. 云南医药, 2007, 28(2):108-110.
- [28] 高文超, 孙延平, 阮灿平, 等. cFLIP 在大肠癌组织中的表达及意义[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2009, 12(3):218-222.
- [29] Djerbi M, Darreh-Shori T, Zhivotovsky B, et al. Characterization of the human FLICE-inhibitory protein locus and comparison of the anti-apoptotic activity of four different flip isoforms[J]. Scand J Immunol, 2001, 54(1-2):180-189.
- [30] 何贵金, 高沁怡, 许书河, 等. 103 靶支架诱导犬胆管增殖平滑肌细胞凋亡与防治胆管狭窄关系研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2005, 12(4):340-342.

(收稿日期:2012-06-29;修回日期:2012-08-28)

(本文编辑:黄攸生)