

散热量的增加而下降更明显。

在中性、热和冷 3 种环境温度中,氧化震颤素均能引起大鼠低温反应,而且环境温度的降低使氧化震颤素引起的低温反应更明显。提示氧化震颤素激活中枢胆碱能系统引起的低温也是一种调节性低温,可能与体温调定点的下移有关。由此可见,氧化震颤素引起低温的机制与 AVP 相似,所以本实验又观察了氧化震颤素对 AVP 引起低温的影响及其与环境温度变化的关系。实验证明,在中性、热和冷 3 种环境中,氧化震颤素均能使 AVP 引起的低温反应更明显,且动物维持在低温状态的时间更长,体温的恢复明显延迟,说明中枢胆碱能系统可能参与了 AVP 引起的低温反应。本实验室前期研究发现,可逆性抗胆碱酯酶药毒扁豆碱和难逆性抗胆碱酯酶药毒死蜱在引起低温反应的同时均能促进下丘脑 AVP 的分泌^[10,11]。因此,氧化震颤素增强 AVP 引起的大鼠低温反应的作用,可能与其激活中枢胆碱能系统,促进下丘脑视上核和室旁核 AVP 的分泌,进而使血液中 AVP 的浓度在较长时间内维持在较高水平有关。实验中还发现,环境温度的降低使氧化震颤增强 AVP 引起低温反应的作用更明显,提示氧化震颤素可能通过影响体温调定点参与 AVP 引起的低温反应。当体温调定点下移低于体核温度时,动物产热减少而散热增加,由于环境温度的降低使体核温度和环境温度的差距增大,更有利于尾部皮肤散热,所以体温下降更明显。

总之,环境温度的降低使 AVP 引起的低温反应更明显,提示 AVP 引起的低温可能与体温调定点下移有关。氧化震颤素能够增强 AVP 引起的低温反应,而且这种作用在冷环境中更明显,所以氧化震

颤素可能通过影响调定点参与 AVP 引起的低温反应。

参考文献

- 1 Richmond CA. The Role of Arginine Vasopressin in Thermoregulation during Fever [J]. J Neurosci Nurs, 2003, 35(5): 281-286
- 2 Roth J. Endogenous antipyretics [J]. Clin Chim Acta, 2006, 371(1-2): 13-24
- 3 杨永录,沈字玲,黄涛. 精氨酸加压素在调节性低温中的作用及其机制的研究进展 [J]. 成都医学院学报, 2009, 4(1): 61-65
- 4 杨永录,赖雁,唐瑜,等. 内源性精氨酸加压素在昼光期大鼠紧张性体温调节中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(12): 2345-2350
- 5 Rodrigues AG, Lima NRV, Coimbra CC, *et al.* Intracerebroventricular physostigmine facilitates heat loss mechanisms in running rats [J]. J Appl Physiol, 2004, 97(1): 333-338
- 6 Primola-Gomes TN, Pires W, Rodrigues LOC, *et al.* Activation of the central cholinergic pathway increases post-exercise tail heat loss in rats [J]. Neurosci Lett, 2007, 413(1): 1-5
- 7 Raber J, Pich EM, Koob GF, *et al.* IL-1B potentiate the acetylcholine-induced release of vasopressin from the hypothalamus in vitro, but not from the amygdala [J]. Neuroendocrinology, 1994, 59(3): 208-217
- 8 杨永录,刘亚国. 体温生理学——基础与临床 [M]. 北京:人民军医出版社, 2007: 1-88
- 9 Gordon CJ. The therapeutic potential of regulated hypothermia [J]. Emerg Med J, 2001, 18(2): 81-89
- 10 Yang YL, Gordon CJ. Possible role of vasopressin in the thermoregulation response to chlorpyrifos in the rat [J]. Pharmacol Toxicol, 2002, 90(6): 311-316
- 11 Yang YL, Shen ZL, Zou Q, *et al.* Physostigmine-induced hypothermic response in rats and its relationship with endogenous arginine vasopressin [J]. Life Sci, 2009, 85(15-16): 586-591

(收稿:2012-03-28)

(修回:2012-04-23)

食管癌患者纤维蛋白原与 D-二聚体检测的临床意义

刘 瑜 林晓铭 池 闯 程德志

摘 要 目的 检测并研究食管癌患者血浆中纤维蛋白原(FIB)和 D-二聚体(D-dimer,DD)的变化及其临床意义。**方法** 对 60 例食管癌患者和 8 例健康人血浆中 FIB 和 D-二聚体进行检测并同临床指标间进行统计学分析。**结果** 食管癌组血浆中的 FIB 和 D-二聚体水平明显高于正常对照组($P < 0.01$);同患者的淋巴结转移情况及 P-TNM 分期有关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而同性别及年龄不相关($P > 0.05$)。**结论** 食管癌患者的 FIB 及 D-二聚体高于正常,并同淋巴结转移及 P-TNM 分期相关且与患者的生存期呈明显的负相关。

基金项目:温州市科技局基金资助项目(Y20100052)

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院胸外科

关键词 食管癌 纤维蛋白原 D-二聚体

Clinical Significance of Fibrinogen and D-dimer Detection in Esophageal Cancer. Liu Yu, Lin Xiaoming, Chi Chuang, Cheng Dezhi. Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To explore the clinical significance of fibrinogen and D-dimer detection in esophageal squamous cell cancer. **Methods** The fibrinogen and D-dimer were detected in 60 esophageal cancer patients and 8 healthy adults, and the data were analyzed with clinical indexes by SPSS. **Results** Level of fibrinogen and D-dimer in esophageal cancer patients were higher than that in healthy group ($P < 0.01$). There was relationship between fibrinogen and D-dimer levels and lymph node metastases and p-TNM stage ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Otherwise, there was no relationship between fibrinogen and D-dimer levels and sex and age ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with healthy group, significantly higher serum fibrinogen and D-dimer levels were detected in esophageal cancer patients. There was closely relationship between fibrinogen and D-dimer levels in esophageal cancer patients and lymph node metastases, p-TNM stage, and they were negatively correlated with lifetime.

Key words Esophageal cancer; Fibrinogen; D-dimer

纤维蛋白原(FIB)是由肝细胞合成和分泌一种黏蛋白,是参与止血、血栓形成的主要物质,是影响凝血活性的主要因素之一;D-二聚体是纤维蛋白单体的降解产物,是特异性反映纤溶亢进及高凝状态的敏感指标。近年来研究发现恶性肿瘤患者血液中的FIB及D-二聚体升高与肿瘤扩散和转移密切相关。本研究通过检测2002年8月~2007年2月在笔者所在科室行食管鳞癌根治术的60例患者术前血浆中的FIB和D-二聚体,并探讨同临床指标之间的关系及临床意义。

资料与方法

1. 一般资料:病例纳入标准:①临床资料保存完好;随访资料齐全;②未接受过放疗或化疗;③两周内未服用抗凝、止血药,消炎镇痛类药,女性未服用避孕药;④无高脂血症、糖尿病、肝硬化、血栓栓塞等史;⑤未输血;⑥近期无炎症感染。选择符合条件的病例60例。其中男性48例,女性12例,年龄42~76岁,平均年龄 58.9 ± 7.7 岁;术后病理证实为鳞癌。术后均未发生出血或血栓等相关并发症;8例健康志愿者作为对照组,其中男性7例,女性1例,年龄30~69岁,平均年龄 53.3 ± 11.8 岁。

2. 方法:两组均清晨抽取肘静脉血,血标本排除了采血时间过长和创伤采血的干扰,标本立即离心后储存在 -70°C 下待测。利用法国Stago STAR自动血液凝固分析仪检测血浆FIB、D-二聚体的含量。

3. 统计学方法:应用SPSS 17.0统计软件分析,FIB和D-二聚体与各临床因素之间采用Pearson卡方检验;根据笔者医院的临床参考范围值,以 $\text{FIB} > 4.0\text{g/L}$, $\text{D-二聚体} > 0.5\text{mg/L}$, $\text{AT-III} < 98\%$, $\text{PT} < 11.6\text{s}$, $\text{APTT} < 28\text{s}$ 为测验值阳性,用Kaplan-Meier乘极限法估计生存率,并绘制积累生存曲线,单因素分析采用Log-rank检验各组内生存曲线有无差异,多因素分析采用COX比例风险模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 对照组血浆中的FIB和D-二聚体阳性率均为0.0%,而实验组中明显上升,阳性率分别为36.7%和71.7%,两组比较有显著性差异($P < 0.01$)。

2. 在淋巴结转移组和无转移组中FIB的阳性率分别为56.3%和14.3%,D-二聚体的阳性率分别为84.4%和57.1%;在I期、II期、III期各组中FIB的阳性率分别为16.7%、24.0%和60.9%,D-二聚体的阳性率分别为33.3%、72.0%、91.3%。统计分析显示FIB和D-二聚体的阳性表达与淋巴结转移情况及P-TNM分期有关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而同性别及年龄不相关($P > 0.05$,表1)。

表1 FIB和D-二聚体同食管鳞癌临床指标的关系

临床指标	n	FIB		P	D-二聚体		P
		(+)	(-)		(+)	(-)	
性别							
男性	48	20	28		37	11	
女性	12	2	10	0.180	6	6	0.081
年龄(岁)							
<60	33	13	20		24	9	
≥60	27	9	18	0.789	19	8	1.000
淋巴结转移							
无	28	4	24		16	12	
有	32	18	14	0.001	27	5	0.024
P-TNM分期							
I期	12	2	10		4	8	
II期	25	6	19		18	7	
III期	23	14	9	0.008	21	2	0.001

3. 预后单因素分析:本研究中60例食管癌患者的5年生存率为28.3%。以5年生存率为标准,经过单因素分析显示:淋巴结转移组的术后生存率低于无转移组,差异有统计学意义(图1);III期患者组的术后生

存率低于Ⅱ期和Ⅰ期患者组,差异有统计学意义(图2);FIB阳性组的术后生存率低于阴性组,差异有统计学意义(图3);D-二聚体阳性组的术后生存率低于阴性组,差异有统计学意义(图4);而患者的性别及年龄的差异对患者术后生存率均无统计学意义。

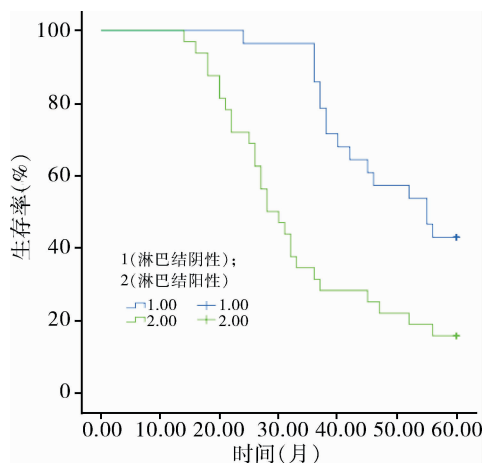


图1 淋巴结有无转移的术后生存曲线

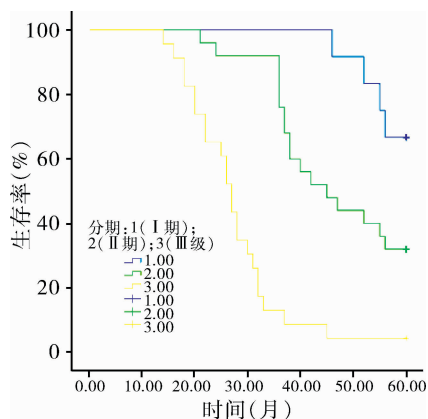


图2 P-TNM不同分期组的术后生存曲线

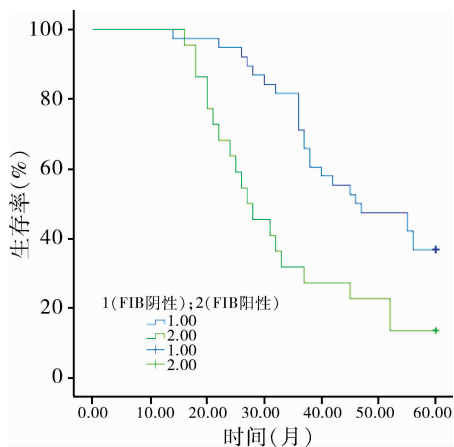


图3 FIB表达不同的术后生存曲线

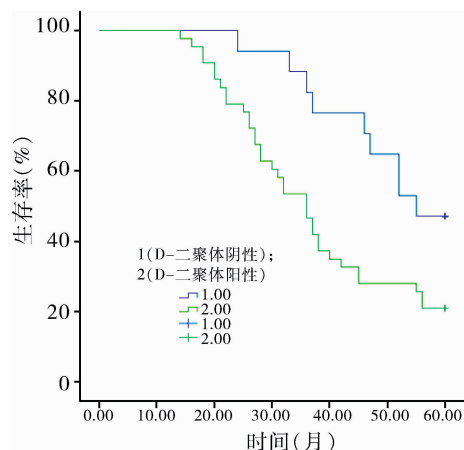


图4 D-二聚体表达不同的术后生存曲线

4. 预后的多因素分析:将经过单因素分析筛选出来的淋巴结转移,P-TNM分期,FIB,D-二聚体4项因素一起纳入COX比例风险模型进行多因素分析,结果仅显示P-TNM分期是影响食管癌患者预后的独立因素。

讨 论

凝血异常在恶性肿瘤患者中有较高发生率,血栓并发症比出血更多见^[1]。研究证明恶性肿瘤患者的血液呈高凝状态,可表现为血液凝固性升高、血液流变学异常及微循环障碍。这种高凝状态既可造成动、静脉血栓,也是肿瘤增殖和转移的危险因素^[2]。肿瘤患者的各种凝血因子的异常可导致血液黏度增高,不仅促使血栓形成,导致血栓栓塞性疾病,而且肿瘤易形成癌栓和转移,尤其是在肺癌、胃癌和结肠癌等中表现特别明显^[3,4]。其产生机制可能为:①癌细胞出现黏附、聚集、坏死,其浸润促使正常细胞坏死,从而释放促凝血物质;②癌细胞又分泌大量纤维蛋白原激活物,加速降解纤维蛋白,导致高凝状态及继发性纤溶亢进;③纤溶亢进及高凝状态也会不同程度地促进肿瘤的生长与迁徙;④纤溶蛋白水解过程能破坏血管壁的基膜及结缔组织屏障,为肿瘤的转移创造条件;⑤纤维蛋白原尚可形成瘤核的基质,并弥散于血管外组织和肿瘤细胞之间,在一定程度上保护了肿瘤细胞不受化疗药物和抗体的杀伤^[5]。

本研究结果证明食管癌患者血浆中的FIB和D-二聚体阳性率明显高于对照组($P < 0.01$),说明食管癌患者的FIB和D-二聚体的浓度较正常人是明显增高的,同相关报道一致^[6]。将FIB和D-二聚体同各临床因素之间进行统计分析后发现:血浆中FIB及D-二聚体的阳性率与淋巴结转移、p-TNM

分期相关,差异有统计学意义($P < 0.01$),而同患者的性别及年龄无关($P > 0.05$),说明 FIB 和 D-二聚体的增高与食管癌的恶性程度相关。因此术前检测该两项指标对预测食管癌的浸润和淋巴结转移具有一定的价值,而且对研究 FIB 和 D-二聚体高表达的患者进行抗凝治疗具有一定的临床意义。对本组 60 例患者的 5 年生存率预后单因素分析显示性别和年龄对术后生存率的影响无统计学差异,而淋巴结转移、p-TNM 分期、FIB 和 D-二聚体的表达水平则影响患者的预后。其中 FIB 和 D-二聚体的表达水平与患者的生存期呈明显的负相关。

恶性肿瘤具有多种生物学特性,对特异性血清肿瘤标志物的检测在肿瘤诊治和预后判断上具有重要作用。但是与食管癌相关的特异性肿瘤标志物还在探索中。目前国内外对食管癌患者凝血指标同临床指标之间相关性及其预后因素的研究尚未报道。通过本研究作者认为:由于 FIB 和 D-二聚体的化验相对

经济简便,临床上可将其与 p-TNM 分期相结合,作为食管癌患者的病程进展程度和预后判断的参考指标,更好的进行个体化治疗。

参考文献

- 1 林粤,韩玲霞.恶性肿瘤患者凝血指标测定的临床评价[J].现代中西医结合杂志,2006,15(5):636-637
- 2 Elalamy L,Verdy E, Gerolziafas G, *et al.* Pathogenesis of venous thromboembolic disease in cancer[J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2008, 56(4):184-194
- 3 姜正华,朱慕,桑慧颖,等.肺癌患者凝血常规指标检测的临床意义[J].临床肺科杂志,2009,14(6):56-58
- 4 Tang JQ, Fan Q, Wu WH, Jia ZC, *et al.* Extrahepatic synthesis of coagulation factor VII by colorectal cancer cells promotes tumor invasion and metastasis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(24):3559-3565
- 5 黄松音,段朝晖,梁穆兴,等.肿瘤患者凝血指标变化的临床意义[J].止血与血栓,2002,8(4):156-157
- 6 龚帅,樊青霞,陈道云.7996 食管癌患者凝血功能检测及临床意义探讨[J].齐齐哈尔医学院学报,2011,32(9):1376-1378

(收稿:2012-04-24)

(修回:2012-05-29)

基于气相色谱-质谱的肥胖抵抗大鼠尿液代谢组学研究

辛衍代 季虹 刘兴艳 张丽 荣海钦

摘要 目的 对肥胖抵抗大鼠尿液进行代谢组学分析,研究高糖高脂饮食对非肥胖型代谢紊乱的影响,探讨非肥胖型 2 型糖尿病的发病机制。**方法** 建立肥胖抵抗大鼠模型,取静脉血,测其生化指标,同时对尿液进行气相色谱-质谱分析,得到的数据进行代谢组学分析。**结果** 除羧基戊二酸($RSD = 11.77\%$)外,其他 14 种代谢物的相对标准偏差(RSD)均在 10% 以内, R^2Y 和 Q^2 值分别为 0.929 和 0.905;与对照组相比,肥胖抵抗组大鼠尿液中能量代谢过程的相关代谢物羟基乙酸、苏氨酸、丝氨酸、丁二酸、延胡索酸、2,3-二羟基-丁酸、苹果酸、羧基戊二酸减少,同时与肠道菌群代谢相关的代谢物对羟基苯甲酸、葡萄糖醇、反式乌头酸、果糖、葡萄糖、肌醇含量也明显减少。**结论** 饮食干预 16 周之后,肥胖抵抗组大鼠能量代谢过程中的主要代谢物发生异常,基于 GC-MS 的代谢组学分析方法能较为全面的反应能量代谢状况,发现差异代谢物,可用于非肥胖型 2 型糖尿病发病机制的研究。

关键词 气相色谱-质谱 代谢组学 尿液 肥胖抵抗

Gas Chromatography - Mass Spectrometry Based Metabonomic Studies of the Urine from the Non-obese Rats. Xin Yandai, Ji Hong, Liu Xingyan, Zhang Li, Rong Haiqin. Shandong Institute of Endocrine and Metabolic Diseases, Shandong 250062, China

Abstract Objective A GC-MS based methodology was developed in order to investigate the differences of the metabolite profiles of the urine from the Wistar rats after 16 weeks of high-fat and high-sugar feeding. **Methods** A obesity resistant rat model was constructed and the biochemical criteria in dnding the level of fasting plasma glucose, triglyceride, total cholesterol, high density lipoprotein and lower density lipoprotein were analyzed. The metabolites in the urine were exhaustively separated and detected by GC-MS. Multivariate metabonomics analysis was performed after peak alignment. Collected data were transformed, the peak alignment between different chromatograms was performed to generate the peak table, then orthogonal signal correction filtered partial least-squares discriminate anal-

作者单位:250062 济南,山东省内分泌与代谢病研究所

通讯作者:荣海钦,电子信箱:haiqinrong@126.com