

- 5 杨陈,何晓娟,卢雪琳,等. 卵巢癌特异性结合肽 OSTP 的鉴定 [J]. 中南医学科学杂志,2013,2:109 - 112
- 6 Cannistra SA. Cancer of the ovary [J]. N Engl J Med, 2004, 351 (24):2519 - 2529
- 7 赵营,黄守松,杜佩妍. 紫杉醇作为一线药物在卵巢癌化疗中的应用 [J]. 国际医药卫生导报,2007;13(15):101 - 104
- 8 Gornstein E, Schwarz TL. The paradox of paclitaxel neurotoxicity: Mechanisms and unanswered questions [J]. Neuropharmacology, 2014,76:175 - 183
- 9 阮雯聪. 卵巢癌多耐药机制及其逆转药物的应用 [J]. 山东医药, 2012,52(19):95 - 96
- 10 Solary E, Mannone L, Moreau D, et al. Phase I study of cinchonine, a multidrug resistance reversing agent, combined with the CHVP regimen in relapsed and refractory lymphoproliferative syndromes [J]. Leukemia, 2000, 14(12):2085 - 2094
- 11 Straughn JM Jr, Oliver PG, Zhou T, et al. Anti - tumor activity of TRA - 8 anti - death receptor (DR5) monoclonal antibody in combination with chemotherapy and radiation therapy in a cervical cancer model [J]. Gynecol Oncol, 2006, 101(1):46 - 54

(收稿日期:2013 - 10 - 13)

(修回日期:2013 - 10 - 23)

进展期胃癌应用 SOX 方案新辅助化疗对手术相关并发症的影响

李 涛 冯道夫 梁美霞 李 婷 陈 凇 袁 静 郭 旭

摘 要 **目的** 评估 AJCC II ~ III 期进展期胃癌应用替吉奥胶囊联合注射用奥沙利铂 (SOX 方案) 新辅助化疗对术后相关并发症发生率的影响。**方法** 回顾性研究分析解放军总医院普通外科 2012 年 2 月 ~ 2013 年 9 月收治入组的 170 例进展期胃癌临床病例资料。研究分为新辅助组 (实验组) 和单纯手术组 (对照组)。新辅助组 80 例胃癌患者分别予以 2 ~ 4 个周期 SOX 方案新辅助化疗并进行外科手术。单纯手术组 (对照组) 为 90 例直接进行外科手术患者, 对新辅助化疗疗效和术后并发症的发生情况进行综合并进行统计学分析。**结果** 实验组患者对比临床和病理学 TNM 分期, 肿瘤降期明显 ($P < 0.05$)。实验组患者手术时间和失血量较对照组相比, 分别具有统计学差异 ($P = 0.017$; $P = 0.05$)。两组术后并发症发病率无统计学差异 ($P = 0.704$), 其中在最为关注的手术相关并发症中, 吻合口瘘的发生率无统计学差异 (0% vs 2.2%, $P = 0.499$); 术后出血发生率亦相近 (3.8% vs 1.1%, $P = 0.343$)。**结论** 进展期胃癌应用 SOX 方案新辅助化疗后肿瘤降期明显, 并不会提高术后并发症的发生。

关键词 胃癌 新辅助化疗 手术 并发症

[中图分类号] R735 [文献标识码] A

Complications after Radical Gastrectomy with SOX Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer Li Tao, Feng Daofu, Liang Meixia, et al. Department of General Surgery, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Abstract Objective To evaluate the impact of S - 1 combined with oxaliplatin (SOX regimen) as neoadjuvant chemotherapy on the morbidity of related complications after radical gastrectomy. **Methods** We randomly assigned 80 patients to the neoadjuvant group and 90 patients to surgery - alone group from February 2012 to September 2013. The patients in the neoadjuvant group had been received D₂ radical gastrectomy after preoperative chemotherapy. In the neoadjuvant group, the treatment was performed 2 - 4 cycles before surgery. The complications after D₂ surgery were statistically analyzed for the patients of two groups. **Results** There were no differences in the morbidity of complications between neoadjuvant and surgery alone groups ($P = 0.704$). For the significant surgical complications, the incidence of anastomotic fistula was of no difference between two groups (0% vs 2.2%, $P = 0.499$). Also, the morbidity of postoperative hemorrhage was similar (3.8% vs 1.1%, $P = 0.343$). **Conclusion** SOX regimen as neoadjuvant chemotherapy did not improve postoperative morbidity compared with surgery alone.

Key words Advanced gastric cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Surgery; Complication

基金项目: 全军医学科技青年培育项目计划 (13QNPI85); 解放军总医院临床科研扶持基金资助项目 (2012FC - TSYS - 2028)

作者单位: 100853 北京, 中国人民解放军总医院普通外科 (李涛、梁美霞、冯道夫、李婷、陈凇), 病理科 (袁静), 消化内科 (郭旭); 300071 南开大学医学院 (冯道夫、李婷)

通讯作者: 李涛, 电子信箱: litbj301@sina.com; 陈凇, 电子信箱: chenlinbj@vip.sina.com

胃癌依旧是全世界最严重的消化道恶性肿瘤之一。据统计,诊断出新发胃癌的比例占有新发癌症的 9.9%, 患胃癌致死数占有因癌症死亡人数的 12.1%^[1]。尽管全球胃癌发生率呈下降趋势,但其病死率仍高居世界第 2 位^[2]。对于进展期胃癌而言, D₂ 根治术在国际上被认为是标准术式^[3,4]。尽管肿瘤能够完整切除,但胃癌术后复发的可能性很高^[5]。因此,术前和术后化疗成为清除胃癌根治术后微小癌灶的主要方法,从而提高患者的生存率。可是,大量Ⅲ期临床试验表明,术后辅助化疗对于提高生存率作用有限^[6]。2006 年,英国 MAGIC Ⅲ期临床试验进行了新辅助化疗的效果评估^[7],其结果表明,新辅助组患者 5 年生存率得以显著提高,并且术后复发率明显下降。同时,美国胃癌 NCCN 指南将其列为 A 类证据。许多新辅助化疗方案可以诱导肿瘤缩小,但化疗药物对手术及术后并发症的影响备受外科医师重视^[8]。本研究对进展期胃癌患者予以替吉奥胶囊联合注射用奥沙利铂(SOX 方案)进行新辅助化疗。回顾性分析该方案对于术后并发症的影响,以评估 SOX 方案化疗的安全性。

资料与方法

1. 研究对象:本研究研究对象为经第 7 版 AJCC 分期评估为Ⅱ~Ⅲ期进展期胃癌患者。入组条件为:①胃镜活检穿刺病理学证实为胃癌;②超声胃镜(EUS)、腹部增强 CT 扫描及腹腔镜探查术与脱落细胞学检查综合评估为Ⅱ、Ⅲ期;③年龄 20~75 岁;④均需施行标准 D₂ 手术;⑤既往未曾行化疗;⑥血液检测和身体状况能够耐受化疗药物;⑦签署知情同意书。

解放军总医院普通外科 2012 年 2 月~2013 年 9 月对 80 例诊断为Ⅱ、Ⅲ期胃癌患者施行新辅助化疗,该组患者男性 63 例,女性 17 例,平均年龄 58.4 岁;化疗前肿瘤分期为Ⅱ期 12 例,Ⅲ期 68 例。同期就术前评估为Ⅱ、Ⅲ期胃癌立即行手术治疗的 90 例患者作为对照组,男性 71 例,女性 19 例,平均年龄 59.3 岁;化疗前肿瘤分期为Ⅱ期 11 例,Ⅲ期 79 例。

2. 方法:SOX 新辅助化疗方案的应用具体内容:替吉奥胶囊(S-1)80mg/m²,第 1~14 天,口服;奥沙利铂 130mg/m²,第 1 天,静脉滴注。同时常规口服保肝药物和升白药物,以减少化疗药物所致的不良反应。每周期需检测血象情况。若出现较明显不良反应,则需减少化疗药物剂量^[9]。应用两个周期后,行胃镜、CT 检查并依据 RECIST 1.1 标准判断肿瘤的改善情况,如评估结果为有效或稳定,应继续行此化疗方案,一般可进行 2~4 个周期;若出现肿瘤进展,则立即终止化疗并行手术治疗。新辅助化疗完成 4 周后可行手术治疗。近端、远端或全胃切除术的选择是依据肿瘤的生长部位以及尽可能达到 R0 切除为目的。D₂ 淋巴清扫术是以日本胃癌研究会指南作为标准^[10]。所有患者在围手术期阶段均予以胃肠

减压、肠外营养、预防性应用生长抑素及抗生素等支持治疗。

3. 肿瘤降期和手术相关并发症:实验组患者经 SOX 方案新辅助化疗后,对比临床分期和病理学分期,观察肿瘤降期情况。比较两组手术后并发症的发生率、术后住院天数以及手术相关与手术非相关并发症发生率。手术相关并发症包括:手术部位感染、吻合口瘘(碘水造影)、术后出血、切口裂开、粘连性肠梗阻、胆瘘(引流液中胆红素含量增高)及乳糜瘘等;非手术相关并发症:胃肠功能紊乱、肺部感染、血小板减少症、血栓形成、PICC 导管感染、酸中毒及急性肾损伤等。

4. 统计学方法:应用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析,双侧 $P < 0.05$ 为有统计学差异。两组患者临床数据应用 t 检验、 χ^2 检验以及秩和检验。

结 果

1. 患者术前状态评估:该研究共入组 170 例,其中男性 134 例,女性 36 例,21~82 岁,平均年龄为 59 岁,新辅助组与单纯手术组患者年龄无差异(58 岁 vs 59 岁, $P = 0.630$)。依据美国东部肿瘤协作组(ECOG)制定评分标准^[11],所有患者术前评分均为 0~1。170 例患者中,55 例患者(32.4%)体重属于超重或者肥胖(BMI $> 25\text{kg/m}^2$),两组间 BMI 值无显著性差异($P = 0.709$)。两组患者血小板及白细胞数均在正常范围内,但新辅助组血小板和白细胞数均低于单纯手术组,这与新辅助化疗药物对患者的血液毒性相一致。新辅助组,癌胚抗原和 CA19-9 出现异常的例数分别为 17 例(21.8%)和 13 例(16.7%),而单纯手术组的例数分别为 14 例(16.3%)和 16 例(18.6%),并无统计学意义。两组中均有一半以上的患者合并有其他系统的疾病(53.8% vs 60.0%, $P = 0.335$),其中心血管疾病所占比例较多。新辅助组与单纯手术组之间,合并肺部疾病、糖尿病、胃肠道疾病、肾脏疾病、肝脏疾病或既往手术史所占例数均无统计学差异(表 1)。

2. 新辅助化疗疗效:由于目前对于胃癌化疗有效性评估主要采用 RECIST 1.1 标准,但是仍然存在一定的缺陷。本研究重点观察化疗前后肿瘤 TNM 分期情况。结果显示,实验组患者经新辅助化疗后,临床分期和病理学分期对比肿瘤降期具有统计学差异($P < 0.05$,表 2)。

3. 手术相关事件及术后并发症:实验组患者经新辅助化疗后在一定程度上增加了手术时间和失血量,对比单纯手术组别具有统计学差异($P = 0.017$, $P = 0.05$,表 3)。两组患者仅有极少数患者出现术后并发症,并发症发生率无统计学差异($P = 0.704$,表 4)。两组患者术后住院天数相近($P = 0.920$),新辅助组

表 1 患者基线特点[<i>n</i> (%)]			
项目	新辅助组 (<i>n</i> = 80)	单纯手术组 (<i>n</i> = 90)	<i>P</i>
年龄(岁)	58.4 ± 11.0	59.3 ± 12.4	0.630
性别(男性/女性)	63(78.8)/	71(78.9)/	1.000
	17(21.2)	19(21.1)	
体重指数(BMI) > 25kg/ m ²	26(32.5)	29(32.2)	1.000
白细胞计数(×10 ⁹ 个/升)	4.73	5.63	0.000
血小板计数(×10 ⁹ 个/升)	156.7 ± 52.1	240.4 ± 7.6	0.000
血红蛋白(g/L)	125.1 ± 17.7	121.5 ± 25.7	0.291
血清白蛋白(g/L)	39.4 ± 3.4	38.9 ± 5.5	0.520
癌胚抗原(CEA) > 5μg/L	17(21.8)	14(16.3)	0.427
CA 19-9 > 37U/ml	13(16.7)	16(18.6)	0.839
合并疾病	43(53.8)	54(60.0)	0.441
心血管疾病	31(38.8)	28(31.1)	0.335
肺部疾病	3(3.8)	5(5.6)	0.724
糖尿病	2(2.5)	9(10.0)	0.062
胃肠道疾病	7(8.8)	4(4.4)	0.352
肾脏疾病	4(5.0)	1(1.1)	0.189
肝脏疾病	4(5.0)	8(8.9)	0.381
手术史	22(27.5)	21(23.3)	0.597
其他疾病	12(15.0)	20(22.2)	0.245

表 2 实验组肿瘤临床分期和病理学期对比(<i>n</i>)			
TNM 分期	临床 TNM 分期	病理 TNM 分期	<i>P</i>
pCR	0	10	0.001
I	0	32	0.000
II	4	13	0.020
III	76	25	0.000
IV	0	0	-

表 3 两组手术情况对比[<i>n</i> (%)]			
项目	新辅助组 (<i>n</i> = 80)	单纯手术组 (<i>n</i> = 90)	<i>P</i>
手术时间(min)	230.4 ± 49.3	212.2 ± 48.2	0.017
手术失血量(ml)	300	200	0.050
失血量 ≥ 200ml	66(83.5)	60(66.7)	0.014
手术术式			
全胃切除术	23(28.8)	30(33.3)	0.249
Roux-en-Y	23(100.0)	27(90.0)	
Braun	0(0)	3(10.0)	0.425
远端胃切除术	33(41.2)	42(46.7)	
Billroth - I	26(78.8)	28(66.7)	-
Billroth - II	2(6.1)	6(14.3)	
Roux-en-Y	5(15.1)	8(19.0)	0.872
近端胃切除术	24(30.0)	18(20.0)	
食管残胃吻合	24(100.0)	18(100.0)	
根治性切除			
R0	76(95.0)	85(94.4)	0.317
R1/R2	4(5.0)	5(5.6)	
清扫淋巴结数(个)	28.5 ± 11.2	30.1 ± 10.4	

表 4 手术并发症对比[<i>n</i> (%)]			
项目	新辅助组 (<i>n</i> = 80)	单纯手术组 (<i>n</i> = 90)	<i>P</i>
术后住院天数(天)	11(7~33)	11(5~51)	0.920
发生并发症住院天数(天)	14.80 ± 5.58	16.60 ± 9.99	0.503
未发生并发症住院天数(天)	11(7~18)	10.93 ± 2.43	0.972
出现并发症患者例数	15(18.8)	20(22.2)	0.704
非手术相关并发症			
肺炎	1(1.3)	3(3.3)	0.623
胸腔积液	0(0.0)	2(2.2)	0.499
胃肠功能障碍	3(3.8)	3(3.3)	1.000
血栓形成	1(1.3)	1(1.1)	1.000
肾损伤	1(1.3)	1(1.1)	1.000
PICC 导管感染	1(1.3)	0(0.0)	0.471
其他(心脏、尿路、酸中毒、 血小板减少)	1(1.3)	4(4.4)	0.372
手术相关并发症			
吻合口瘘	0(0.0)	2(2.2)	0.499
切口感染感染	5(6.2)	6(6.7)	1.000
术后出血	3(3.8)	1(1.1)	0.343
切口裂开	0(0.0)	2(2.2)	0.499
淋巴瘘	2(2.5)	1(1.1)	0.602
肠梗阻	0(0.0)	1(1.1)	1.000
胆瘘	1(1.3)	0(0.0)	0.471

出现并发症的患者平均住院日为 14 天,而单纯手术组为 16 天($P=0.503$),而两组未发生并发症的患者平均住院日为 11 天($P=0.972$)。新辅助组和单纯手术组发生手术相关和非手术相关并发症的例数相近。两组中,手术切口感染则为最常见的手术相关并发症(6.2% vs 6.7%, $P=1.000$)。最为常见的非手术相关并发症为胃肠功能障碍(3.8% vs 3.3%, $P=1.000$)。两组患者中没有出现死亡病例,对照组中仅有 2 例患者因并发症行二次手术,主要原因为术后腹腔感染和术后发生粘连性肠梗阻。由这些结果来看,SOX 新辅助化疗方案并未增加术后并发症发生率、二次手术率和病死率。

讨 论

胃癌根治术的意义是将癌肿以及受累区域淋巴结进行清除,并且在肉眼下切除全部癌灶。新辅助化疗的目标则是将肿瘤降期,从而提高进展期胃癌的 R0 切除,最终能够延长患者生命。同时,与术后辅助化疗相比,新辅助化疗具有较好的耐受性。一般而言,术后患者进食量减少、食欲下降并且体重下降,营养状态较差会使得患者无法耐受术后辅助化疗。而行新辅助化疗的患者则对化疗药物耐受性增强,不会影响术后化疗的应用^[12]。MAGIC 试验使得新辅助化疗为进展期胃癌的治疗开辟了更加有利的方法和

思路。大量的胃癌新辅助化疗方案得以开展,并且达到降期的目标^[13]。因此,制定更好的化疗方案来进行治疗成为胃癌新辅助化疗的焦点。

2007 年《新英格兰医学杂志》刊登了 S-1 单药对进展期胃癌术后化疗的应用疗效,3 年总体生存率达 80.1%,术后无复发生存率达 72.2%^[14]。此后,Yamada 等^[15]在 ASCO 会议上报道了 51 例Ⅳ期胃癌患者应用 SOX 方案化疗后的结果,总体有效率接近 60%,且毒性不良反应小。但是很少有文献报道该方案应用于新辅助化疗来评估术后患者的并发症发生率及病死率的情况。如果想把 SOX 方案作为一种标准治疗方案,评估新辅助化疗对外科手术的影响是必不可少的。本研究采用 SOX 方案对胃癌Ⅱ、Ⅲ期患者进行新辅助化疗,目的在于比较研究新辅助化疗后行手术治疗患者与同时期同术者直接行手术治疗患者的术后并发症发生率。结果显示 SOX 方案新辅助化疗后进展期胃癌患者进行外科并不会增加手术并发症,但是一定程度上增加了手术时间和出血量。分析原因认为部分患者经化疗后,肿瘤细胞坏死瘢痕形成,组织容易渗血。

胃癌术后并发症的发生受到外科医生高度重视,其中最常发生的并发症是吻合口瘘、出血、腹腔感染以及切口感染^[16-19]。影响并发症发生的因素很多,其中包括多脏器联合切除、年龄>70 岁且合并有心肺疾病或肾脏疾病的老人以及淋巴扩大清扫。接受不同新辅助化疗方案的胃癌患者,其术后的并发症发生率在 22%~40% 之间^[20]。相对于其他研究而言,本研究中新辅助组的并发症发生率较低,更进一步强调了 SOX 新辅助化疗不会提高术后并发症的发生。

Shchepotin 等的报道表明在胃癌术后并发症的处理过程中,有 2.1%~4.4% 的患者需要再次行剖腹探查术。吻合口瘘和胰腺坏死是需要进行二次手术的重要指标。吻合口瘘的处理均应先行保守治疗,若保守治疗无效,再行剖腹探查。本研究中,新辅助组没有出现吻合口瘘的情况,对照组共有两例发生吻合口瘘,但均通过保守治疗得以治愈(0 vs 2.2%, $P=0.499$)。随着医疗器械的发展,吻合口瘘的发生率得以控制,该研究吻合口瘘的发生率只占 1.8%。值得一提的是,本研究没有出现术后急性胰腺炎的情况,主要是提倡术后及时检测淀粉酶、脂肪酶、血钙等生化指标并预防性应用生长抑素,这也是避免二次手术的重要原因。手术部位的感染仍是最常见的术后并发症之一,该研究术后感染的发生事件为 11 例

(6.2% vs 6.7%, $P=1.000$),无菌操作、通畅引流以及抗生素的有效运用是降低该类并发症发生的主要方法。

总之,对于进展期胃癌而言,SOX 新辅助化疗方案不会增高术后并发症的发生率和病死率。然而,虽然本研究作为回顾性研究结果,存在病例数少的缺点。但是本研究的初步结果仍然深受鼓舞,对于外科医生更为关注的手术并发症方面进行研究分析,对于更好地开展胃癌新辅助化疗研究提供参考。为了更充分地评估 SOX 新辅助化疗方案对进展期胃癌的疗效,由笔者医院发起的多中心随机对照大型临床试验(RESONANCE TRIAL)的研究正在进行中;更进一步的研究将证实 SOX 新辅助化疗方案能否提高胃癌患者的 5 年生存率。

参考文献

- 1 Parkin D, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin,1999,49:33-64
- 2 Pisani P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990[J]. Int J Cancer,1999,83:18-29
- 3 Sasako M. Principles of surgical treatment for curable gastric cancer[J]. J Clin Oncol,2003, 21(s):274-275
- 4 Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1 D2 trial[J]. Lancet Oncol,2010,11(5):439-449
- 5 Cardoso R, Coburn N, Seevaratnam R, et al. A systematic review of patient surveillance after curative gastrectomy for gastric cancer: a brief review[J]. Gastric Cancer,2012;353-356
- 6 Yoshikawa T, Rino Y, Yukawa N, et al. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer in Japan: a standing position by comparing with adjuvant chemotherapy[J]. Surg Today,2012,5:529-561
- 7 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. N Engl J Med,2006,355:11-20
- 8 Mezhir JJ, Tang LH, Coit DG. Neoadjuvant therapy of locally advanced gastric cancer[J]. J Surg Oncol,2010, 101(4):305-314
- 9 Tao L, Lin C. Efficacy and safety of SOX regimen as neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. Chin J Gastrointest Surg,2011, 14(2):104-106
- 10 Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology[J]. Jpn J Surg,1981, 11(2):127-139
- 11 Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group[J]. Am J Clin Oncol, 1982,5:649-655
- 12 Fujitani K. Overview of adjuvant and neoadjuvant therapy for resectable gastric cancer in the East[J]. Dig Surg,2013,30(2):119-129
- 13 Mezhir JJ, Tang LH, Coit DG. Neoadjuvant therapy of locally advanced gastric cancer[J]. J Surg Oncol,2010, 101(4):305-314
- 14 Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy

- for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine[J]. N Engl J Med, 2007, 357: 1810-1820
- 15 Yamada Y, Koizumi W, Takiuchi H, *et al.* Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study)[J]. Ann Oncol, 2010, 21(5): 1001-1005
- 16 Sasako M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch Gastric Cancer Trial[J]. Br J Surg, 1997, 84(11): 1567-1571
- 17 Grossmann EM, Longo WE, Virgo KS, *et al.* Morbidity and mortality of gastrectomy for cancer in department of veterans affairs medical centers[J]. Surgery, 2002, 131(5): 484-490
- 18 Shehepotin IB, Evans SR, Chorny VA, *et al.* Postoperative complications requiring relaparotomies after 700 gastrectomies performed for gastric cancer[J]. Am J Surg, 1996, 171(2): 270-273
- 19 Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, *et al.* Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients[J]. Lancet, 1995, 345(8952): 745-748
- 20 Marcus SG, Cohen D, Lin K, *et al.* Complications of gastrectomy following CPT-11-based neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2003, 7(8): 1015-1022

(收稿日期: 2013-11-19)

(修回日期: 2013-11-27)

MT-ND1 3571C>T 突变与 Leber 遗传性视神经病变相关研究

朱金萍 孟祥娟 张 赛 高 敏 张娟娟 赵福新 刘晓玲 童 绎 管敏鑫

摘 要 目的 探讨 3 个携带 m. 3571C>T 突变的中国 Leber 遗传性视神经病变家系 (Leber's hereditary optic neuropathy, LHON) 的临床和分子遗传学特征。方法 对 3 个 LHON 家系中 66 名成员和 116 例正常对照者线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 相关区域进行 PCR 扩增突变、纯化及测序, 并对测序结果进行生物信息学分析。结果 线粒体 DNA 序列分析结果显示, 3 个家系所有受试者和正常对照者均未发现 m. 3460G>A、m. 11778G>A 和 m. 14484T>C 这 3 个常见的原发突变位点, 而 3 个先证者及其母系成员均携带 m. 3497C>T 和 m. 3571C>T 突变位点, 非母系成员和 116 例正常对照均不携带 m. 3497C>T 和 m. 3571C>T 突变位点。m. 3497C>T 是已知与 LHON 相关的突变位点。结论 m. 3497C>T 和 m. 3571C>T 突变可能协同增加 LHON 的发生, 考虑为 LHON 的易感位点。

关键词 Leber 遗传性视神经病变 线粒体 DNA ND1 突变 不完全外显

[中图分类号] R3 [文献标识码] A

Study on MT-ND1 3571C>T Mutation in Leber's Hereditary Optic Neuropathy Pedigrees. Zhu Jinping, Meng Xiangjuan, Zhang Sai, *et al.* School of Laboratory Medicine and Life Science, Wenzhou Medical University, Zhejiang 325035, China

Abstract Objective To study clinical, genetic, and molecular characterization of Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) with MT-ND1 3571C>T mutation in three Chinese families. **Methods** Sixty-six members in 3 pedigrees and 116 healthy people were enrolled. PCR and DNA sequencing were used to screen for the presence of mtDNA mutation. The results were analyzed by bioinformatics. **Results** Molecular analysis of mitochondrial DNA in these pedigrees revealed the absence of three common LHON associated m. 3460G>A, m. 11778G>A and m. 14484T>C mutations but the presence of homoplasmic LHON associated m. 3497C>T and m. 3571C>T mutations in probands and all matrilineal relatives, and not in paternal relatives and 116 Chinese healthy controls. It is well known that m. 3497C>T is associated with LHON. **Conclusion** m. 3497C>T and m. 3571C>T mutations may increase the danger of LHON development. We can consider the susceptibility locus of LHON family.

Key words Leber's hereditary optic neuropathy; Mitochondrial DNA; ND1 mutations; Incomplete penetrance

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81200724); 温州医学院眼视光创新引导课题 (YNCX201010)

作者单位: 325035 温州医科大学检验医学院、生命科学学院 (朱金萍、孟祥娟、张赛、高敏、管敏鑫); 310023 杭州, 浙江大学生命科学学院 (张娟娟、管敏鑫); 325000 温州医科大学附属眼视光医院 (赵福新、刘晓玲); 350005 福州, 福建医科大学附属第一医院 (童绎)

通讯作者: 管敏鑫, 电子信箱: gminxin88@gmail.com

Leber 遗传性视神经病变 (Leber's hereditary optic neuropathy, LHON) 呈母系遗传方式, 是一种主要累及视盘黄斑束纤维, 导致视神经退行性的遗传疾病。本病男性患者居多, 常于 20~35 岁发病^[1,2]。自 1988 年 Wallance 等^[3]发现 LHON 与线粒体 DNA 突变 (mitochondrial DNA, mtDNA) 突变相关以来, 目前