

# 肝星状细胞活化增殖和凋亡及奥曲肽的影响\*★

周 贤, 夏国栋, 付祥胜

## Octreotide effects on the proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells

Zhou Xian, Xia Guo-dong, Fu Xiang-sheng

### 文章亮点:

肝星状细胞的活化增殖在肝硬化的发生发展中起关键作用, 根据奥曲肽(生长抑素衍生物)的多种生物学效应推测它对肝星状细胞的活化增殖有影响。

### Abstract

**BACKGROUND:** The proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells play an important role in the development of hepatocirrhosis. Octreotide that is a somatostatin derivative widely used in clinic has many biological effects, but the effect of octreotide on the proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells is unclear.

**OBJECTIVE:** To investigate the effect of octreotide on the proliferation and apoptosis of rat hepatic stellate cells.

**METHODS:** The passage cells of hepatic stellate cells lines HSC-T6 were collected. The effect of different concentrations ( $1 \times 10^{-2}$ ,  $1 \times 10^{-3}$ ,  $1 \times 10^{-4}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-6}$ , 0 mmol/L) of octreotide on the proliferation of hepatic stellate cells was detected with MTT assay after induced for 24, 48 and 72 hours. Apoptosis of hepatic stellate cells after induced by different concentration octreotide ( $1 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-2}$  mmol/L) for 24 hours was evaluated by TUNEL staining.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The higher concentration and longer induction time of octreotide, the inhibitional effect of octreotide on the proliferation of hepatic stellate cells was more obvious (in a dose- and time-dependent manner). The apoptosis of hepatic stellate cells was obviously raised with the increased concentration of octreotide. The results showed that the octreotide inhibited the proliferation of hepatic stellate cells in a dose ( $0-1 \times 10^{-2}$  mmol/L)- and time (24, 48, 72 hours)-dependent manner and could induce the apoptosis of hepatic stellate cells.

Zhou X, Xia GD, Fu XS. Octreotide effects on the proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(31): 5799-5803. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 肝星状细胞的活化增殖在肝硬化的发生发展中起关键作用, 临床广泛应用的生长抑素衍生物奥曲肽有多种生物学效应, 但它对肝星状细胞的活化增殖及凋亡有何影响尚不清楚。

**目的:** 观察奥曲肽对大鼠肝星状细胞增殖和凋亡的影响。

**方法:** 实验选用肝星状细胞株 HSC-T6 的传代细胞。MTT 法检测不同浓度( $1 \times 10^{-2}$ ,  $1 \times 10^{-3}$ ,  $1 \times 10^{-4}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-6}$ , 0 mmol/L)奥曲肽干预 24, 48, 72 h 对肝星状细胞增殖的影响; TUNEL 凋亡检测试剂盒荧光显微镜方法检测不同浓度(0,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-2}$  mmol/L)奥曲肽干预 24 h 对肝星状细胞凋亡的影响。

**结果与结论:** 奥曲肽浓度越高、作用时间越长对培养的肝星状细胞增殖抑制越明显, 呈现浓度和时间依赖性; 奥曲肽对培养的肝星状细胞凋亡随奥曲肽浓度的增加而增加。结果可见奥曲肽对培养的肝星状细胞增殖抑制呈浓度( $0-10^{-2}$  mmol/L)和时间(24, 48, 72 h)依赖性, 并能诱发其凋亡。

**关键词:** 奥曲肽; 肝星状细胞; 增殖; 凋亡; 大鼠

周贤, 夏国栋, 付祥胜. 肝星状细胞活化增殖和凋亡及奥曲肽的影响[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(31): 5799-5803. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

Department of  
Gastroenterology,  
Affiliated Hospital of  
Luzhou Medical  
College, Luzhou  
646000, Sichuan  
Province, China

Zhou Xian★, Master,  
Associate professor,  
Department of  
Gastroenterology,  
Affiliated Hospital of  
Luzhou Medical  
College, Luzhou  
646000, Sichuan  
Province, China  
zhouxian68@  
163.com

Supported by:  
Research Project of  
Sichuan Provincial  
Health Department,  
No.08031\*

doi:10.3969/j.issn.  
2095-4344.2012.31.  
022

Received: 2012-02-22  
Accepted: 2012-05-07

泸州医学院附属医院消化内科, 四川省泸州市 646000

周贤★, 女, 1968年生, 四川省泸州市人, 汉族, 2004年重庆医科大学毕业, 硕士, 副教授, 主要从事肝脏纤维化防治研究。zhouxian68@163.com

中图分类号: R318  
文献标识码: B  
文章编号: 2095-4344 (2012)31-05799-05

收稿日期: 2012-02-22  
修回日期: 2012-05-07  
(20120222009/M·C)

## 0 引言

肝星状细胞是肝硬化或纤维化时细胞外基质过多产生和沉积的关键细胞, 肝星状细胞的持续激活是肝硬化发生发展的关键环节, 激活的肝星状细胞一方面通过增生和分泌细胞外基质参与肝纤维化的形成和肝内结构的重建, 另一方面通过细胞收缩使肝窦内压升高, 这两类变化最终奠定了肝纤维化和肝硬化的病理学基础。因此, 对肝星状细胞的研究成为预防、治疗、甚至逆转肝硬化关键环节<sup>[1-4]</sup>。生长抑素及其衍生物临床应用广泛, 研究发现有多种生物学效应, 如抑制平滑肌收缩及抑制细胞增殖<sup>[5-6]</sup>, 可用于肝硬化上消化道出血、胰腺炎等多种疾病的治疗<sup>[7-8]</sup>, 课题组前期研究发现黄芪注射液能通过抑制肝星状细胞增殖延缓肝纤维化的发生<sup>[9-11]</sup>。因此本实验选用大鼠肝星状细胞作为研究工具, 进一步探讨临床广泛使用的生长抑素衍生物奥曲肽对大鼠肝星状细胞活化增殖以及凋亡的影响, 拟阐明奥曲肽相关生物作用机制, 为今后奥曲肽治疗肝硬化等疾病提供更多依据。

## 1 材料和方法

**设计:** 细胞学体外实验。

**时间及地点:** 实验于2010-05/2011-12在泸州医学院附属医院中心实验室完成。

**材料:**

细胞株, 主要试剂和仪器	来源
肝星状细胞株 HSC-T6, 其表型为活化的肝星状细胞	上海中医药大学肝病研究所
奥曲肽	北京诺华制药有限公司
MTT	北京同正生物技术发展公司
TUNEL 凋亡检测试剂盒	美国 Sigma 公司
荧光显微镜	日本 Olympus 公司
酶标计数仪	Bio-TEK 公司

**方法:**

**肝星状细胞培养:** 肝星状细胞株HSC-T6以 $1 \times 10^5/\text{cm}^2$ 接种在100 mL培养瓶中, 在体积分

数为5% CO<sub>2</sub>的培养箱里培养, 肝星状细胞长满单层后, 以 $1 \times 10^5/\text{cm}^2$ 密度接种传代种板用于实验研究。实验所采用的细胞为购买的肝星状细胞株HSC-T6的传代细胞。

**MTT法检测奥曲肽对肝星状细胞活化增殖:** 胰酶消化细胞后, 将细胞悬液浓度调整为 $1 \times 10^8 \text{ L}^{-1}$ , 加入96孔板中, 100  $\mu\text{L}/\text{孔}$ , 培养24 h后, 加入含体积分数为5%胎牛血清的DMEM培养液50  $\mu\text{L}/\text{孔}$ , 同时加入不同浓度的奥曲肽(终浓度 $1 \times 10^{-2}$ ,  $1 \times 10^{-3}$ ,  $1 \times 10^{-4}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-6}$ , 0 mmol/L)10  $\mu\text{L}/\text{孔}$ , 分别培养24, 48, 72 h, 在额定时间内取出培养板, 换入MTT液10  $\mu\text{L}/\text{孔}$ 以及无血清的DMEM培养液90  $\mu\text{L}/\text{孔}$ , 混匀后继续培养4 h, 弃去培养基, 加入二甲苯亚砷100  $\mu\text{L}/\text{孔}$ , 酶标计数仪测定每孔630 nm的吸光度值。

**奥曲肽对肝星状细胞凋亡的影响:** 胰酶消化细胞后, 将细胞悬液浓度调整为 $1 \times 10^8 \text{ L}^{-1}$ , 按 $1 \times 10^5/\text{cm}^2$ 接种至24孔板中, 培养24 h后, 吸去培养基, 加入含不同浓度的奥曲肽的DMEM培养液(终浓度为0,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-2}$  mmol/L)作用24 h, Transferase dUTP Nick End Labeling (TUNEL)凋亡检测试剂盒荧光显微镜方法观察不同浓度的奥曲肽作用于肝星状细胞后细胞凋亡情况, 在荧光显微镜下计数TUNEL阳性细胞数。蓝色代表细胞核, 红色代表凋亡细胞。

$$\text{凋亡率}(\%) = \frac{\text{凋亡细胞}}{\text{细胞核}} \times 100\%$$

**主要观察指标:** ①不同浓度奥曲肽作用不同时间对肝星状细胞增殖的影响( $A_{630}$ 值)。②奥曲肽对肝星状细胞凋亡的影响(肝星状细胞凋亡率)。

**统计学分析:** 采用SPSS 10.0统计软件, 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用 $t$ 检验, 多组间均数比较经方差齐性检验后用方差分析, 各组间两两比较用 $q$ 检验, 计数资料用 $\chi^2$ 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有显著性意义。

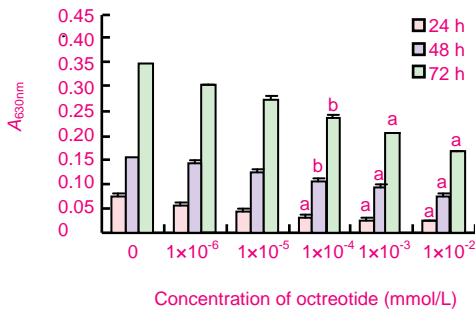
## 2 结果

**2.1 MTT法检测奥曲肽对肝星状细胞活化增殖的影响** 奥曲肽对培养的肝星状细胞增殖抑制呈现浓度和时间依赖性, 见表1和图1。

表 1 不同浓度奥曲肽作用不同时间对肝星状细胞增殖的影响  
Table 1 Effect of different concentrations of octreotide on the proliferation of hepatic stellate cells after induced for different time ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ ,  $A_{630nm}$ )

Concentration of octreotide	24 h	48 h	72 h
0 mmol/L	0.082±5.888×10 <sup>-3</sup>	0.176±1.913×10 <sup>-2</sup>	0.387±2.591×10 <sup>-2</sup>
1×10 <sup>-6</sup> mmol/L	0.062±4.556×10 <sup>-3</sup>	0.157±6.715×10 <sup>-3</sup>	0.341±1.279×10 <sup>-2</sup>
1×10 <sup>-5</sup> mmol/L	0.050±5.583×10 <sup>-3</sup>	0.138±4.902×10 <sup>-3</sup>	0.304±2.262×10 <sup>-2</sup>
1×10 <sup>-4</sup> mmol/L	0.038±3.115×10 <sup>-3a</sup>	0.121±1.428×10 <sup>-2b</sup>	0.267±3.370×10 <sup>-2b</sup>
1×10 <sup>-3</sup> mmol/L	0.030±6.022×10 <sup>-3a</sup>	0.101±7.912×10 <sup>-3a</sup>	0.228±1.499×10 <sup>-2a</sup>
1×10 <sup>-2</sup> mmol/L	0.029±2.179×10 <sup>-3a</sup>	0.083±9.851×10 <sup>-3a</sup>	0.187±2.209×10 <sup>-2a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.01$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ , vs. 0 mmol/L

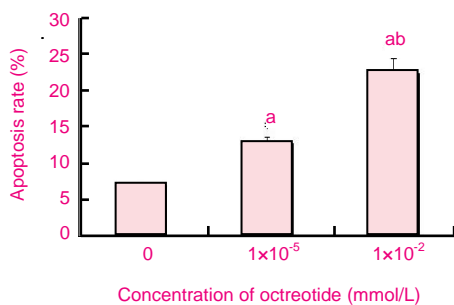


<sup>a</sup> $P < 0.01$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ , vs. 0 mmol/L

Figure 1 Effect of different concentrations octreotide on the proliferation of hepatic stellate cells after induced for different time

图 1 不同浓度奥曲肽作用不同时间对肝星状细胞增殖的影响

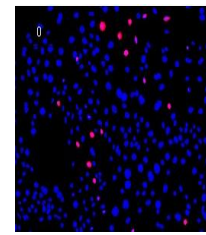
2.2 奥曲肽对肝星状细胞凋亡的影响 随奥曲肽浓度的增加, 肝星状细胞的凋亡也逐渐增多, 0, 1×10<sup>-5</sup>, 1×10<sup>-2</sup> mmol/L奥曲肽组肝星状细胞的凋亡率为6.92%, 12.77%, 22.34%, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ), 见图2和图3。



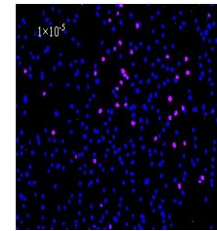
1×10<sup>-5</sup> mmol/L compared with 0 mmol/L,  $\chi^2=4.227$ , <sup>a</sup> $P < 0.05$ ;  
1×10<sup>-5</sup> mmol/L compared with 1×10<sup>-2</sup> mmol/L,  $\chi^2=4.278$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$

Figure 2 Effect of different concentrations of octreotide on apoptosis of hepatic stellate cells

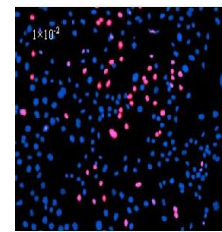
图 2 不同浓度奥曲肽对肝星状细胞凋亡的影响



a: 0 mmol/L



b: 1×10<sup>-5</sup> mmol/L



c: 1×10<sup>-2</sup> mmol/L

Figure 3 Effect of different concentration octreotide on apoptosis of hepatic stellate cells (×100)

图 3 不同浓度的奥曲肽对肝星状细胞凋亡影响(×100)

### 3 讨论

奥曲肽是人工合成的天然生长抑素的八肽衍生物, 其药理作用与生长抑素相似但作用持续时间更长, 它比天然生长抑素半衰期长, 作用持久<sup>[8]</sup>, 已广泛使用于急性重症胰腺炎和肝硬化失代偿期胃底食管静脉曲张破裂出血等疾病的治疗, 尤其对肝硬化失代偿期大出血的患者止血效果好<sup>[12-16]</sup>, 但作用机制仍不太清楚, 若较长时间使用对肝硬化是否有治疗作用也不清楚。因此, 本实验观察了奥曲肽对肝星状细胞活化增殖的影响, 实验结果发现奥曲肽对肝星状细胞的活化增殖表现为浓度和时间依赖性抑制, 奥曲肽浓度越高, 作用于肝星状细胞的时间越长, 肝星状细胞的活化增殖抑制越明显。该实验结果表明奥曲肽有抑制肝星状细胞活化增殖作用, 与相关文献报道生长抑素对细胞分泌和细胞分化的抑制作用一致<sup>[17-18]</sup>, 因为现已明确自身体内的生长抑素是广泛存在于中枢神经系统神经元、肝脏、胃肠道、胰腺D细胞的多肽, 它通过与其受体(SSR)结合产生广泛的

生理学作用, 主要表现为: ①抑制神经传导。②抑制腺体分泌。③抑制平滑肌收缩。④抑制细胞增殖, 这些效应与生长抑素抑制细胞生长和产生细胞毒性作用有关<sup>[19-22]</sup>, 也有研究发现肝星状细胞上存在生长抑素受体, 这也表明奥曲肽可能通过与肝星状细胞上生长抑素受体结合抑制肝星状细胞活化增殖<sup>[21]</sup>。因此本实验发现的奥曲肽对肝星状细胞活化增殖的明显抑制作用可能有助于临床防治肝硬化的进一步发展和肝硬化病情的恶化, 这可能也是奥曲肽对临床肝硬化失代偿期患者胃底食管静脉曲张破裂出血具有良好效果的机制之一。另有研究报道生长抑素能诱发多种肿瘤细胞发生凋亡<sup>[23-27]</sup>, 因此本实验进一步观察了奥曲肽对肝星状细胞凋亡的影响, 结果发现随奥曲肽浓度的增加, 肝星状细胞的凋亡也逐渐增多, 0,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-2}$  mmol/L奥曲肽致肝星状细胞的凋亡率分别是6.92%, 12.77%, 22.34%, 该结果说明奥曲肽对肝星状细胞也有一定的促凋亡作用, 推测可能与生长抑素及其衍生物奥曲肽对肝星状细胞分泌的炎性因子(如转化生长因子 $\beta 1$ 、血小板衍生生长因子、白细胞介素等)有一定抑制作用有关, 肝星状细胞分泌的炎性因子在肝星状细胞的活化增殖及凋亡中发挥了重要作用<sup>[28-30]</sup>, 其发生机制及对分子水平的影响也有待于通过进一步实验研究(包括Estern blot 和Real time PCR检测肝星状细胞蛋白质及mRNA)来证实。

综上所述, 生长抑素衍生物奥曲肽对临床上肝硬化失代偿期患者胃底食管静脉曲张破裂出血具有良好效果的机制之一可能与奥曲肽抑制肝星状细胞活化增殖并促进凋亡来减轻肝血窦血管张力, 从而减轻门脉压力, 改善门脉血流状态有关, 但其对肝纤维化有确切疗效, 有待体内实验及进一步实验证实。

致谢: 衷心感谢本院中心实验室各位老师 在实验过程中给予的帮助和支持。

#### 4 参考文献

- [1] Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1655-1669.
- [2] Mormone E, George J, Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches. *Chem Biol Interact*. 2011;193(3):225-231.
- [3] Senoo H, Yoshikawa K, Morii M, et al. Hepatic stellate cell (vitamin A-storing cell) and its relative--past, present and future. *Cell Biol Int*. 2010;34(12):1247-1272.
- [4] Tsukamoto H, Zhu NL, Wang J, et al. Morphogens and hepatic stellate cell fate regulation in chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27 Suppl 2:94-98.
- [5] Thompson KJ, Lakner AM, Cross BW, et al. S-adenosyl-L-methionine inhibits collagen secretion in hepatic stellate cells via increased ubiquitination. *Liver Int*. 2011;31(6):891-901.
- [6] Zhou DX, Zhou HB, Wang Q, et al. The effectiveness of the treatment of octreotide on chylous ascites after liver cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2009;54(8):1783-1788.
- [7] Sass DA, Chopra KB. Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin North Am*. 2009;93(4):837-853.
- [8] Li J, Wang R, Tang C. Somatostatin and octreotide on the treatment of acute pancreatitis - basic and clinical studies for three decades. *Curr Pharm Des*. 2011;17(16):1594-1601.
- [9] Zhou X, Dai LL, Jia LP. *Linchuang Xiaohuabing Zazhi*. 2005;17(3):106-110.  
周贤,戴立里,贾丽萍. 黄芪注射液对大鼠肝星状细胞作用的研究[J]. *临床消化病杂志*, 2005,17(3):106-110.
- [10] Zhou X, Dai LL, Jia LP. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi*. 2005;13(8):575-578.  
周贤,戴立里,贾丽萍,等. 黄芪注射液对肝纤维化抑制作用的实验研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2005,13(8):575-578.
- [11] Zhou X, Dai LL, Jia LP, et al. *Chongqing Yike Daxue Xuebao*. 2005;30(1):50-52.  
周贤,戴立里,贾丽萍,等. 黄芪注射液对CCI4诱导的大鼠肝纤维化的防治[J]. *重庆医科大学学报*, 2005,30(1):50-52.
- [12] Jingmin O, Xiping Z, Chun W, et al. Study of dexamethasone, baicalin and octreotide on brain injury of rats with severe acute pancreatitis. *Inflamm Res*. 2012;61(3):265-275.
- [13] Barreto SG, Carati CJ, Schlothe AC, et al. Octreotide negates the benefit of galantide when used in the treatment of caerulein-induced acute pancreatitis in mice. *HPB (Oxford)*. 2010;12(6):403-411.
- [14] Zhan Q, Zheng KL, Mu HJ. Serum angiotensin I-converting enzyme levels and the therapeutic effects of octreotide in esophageal variceal hemorrhage. *Am J Med Sci*. 2011;342(1):20-23.
- [15] Karwa R, Woodis CB. Midodrine and octreotide in treatment of cirrhosis-related hemodynamic complications. *Ann Pharmacother*. 2009;43(4):692-699.
- [16] Skagen C, Einstein M, Lucey MR, et al. Combination treatment with octreotide, midodrine, and albumin improves survival in patients with type 1 and type 2 hepatorenal syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(7):680-685.
- [17] Tang X, Takekoshi S, Itoh J, et al. Somatostatin analogue inhibits the mobility of prostate carcinoma cells: a new therapeutic method for advanced prostate carcinoma. *Int J Oncol*. 2010;37(5):1077-1083.
- [18] Gerasimou G, Moravidis E, Gotzamani-Psarrakou A. Somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide in gastro-intestinal tract and lung neuroendocrine tumors-Impact on targeted treatment. *Hell J Nucl Med*. 2010;13(2):158-162.
- [19] Pan Q, Li DG, Lu HM, et al. Antiproliferative and proapoptotic effects of somatostatin on activated hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol*. 2004;10(7):1015-1018.

- [20] Margheri M, Pacini N, Tani A, et al. Combined effects of melatonin and all-trans retinoic acid and somatostatin on breast cancer cell proliferation and death: molecular basis for the anticancer effect of these molecules. *Eur J Pharmacol.* 2012;681(1-3):34-43.
- [21] Teijeiro R, Rios R, Costoya JA, et al. Activation of human somatostatin receptor 2 promotes apoptosis through a mechanism that is independent from induction of p53. *Cell Physiol Biochem.* 2002;12(1):31-38.
- [22] Grozinsky-Glasberg S, Shimon I, Korbonits M, et al. Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumours: efficacy and mechanisms. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15(3):701-720.
- [23] Oberg KE, Reubi JC, Kwekkeboom DJ, et al. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology.* 2010;139(3):742-753.
- [24] Gatto F, Hofland LJ. The role of somatostatin and dopamine D2 receptors in endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(6):R233-251.
- [25] Körner M, Waser B, Schonbrunn A, et al. Somatostatin receptor subtype 2A immunohistochemistry using a new monoclonal antibody selects tumors suitable for in vivo somatostatin receptor targeting. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(2):242-252.
- [26] Romiti A, Di Rocco R, Milione M, et al. Somatostatin receptor subtype 2 A (SSTR2A) and HER2 expression in gastric adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2012;32(1):115-119.
- [27] Bousquet C, Lasfargues C, Chalabi M, et al. Clinical review: Current scientific rationale for the use of somatostatin analogs and mTOR inhibitors in neuroendocrine tumor therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):727-737.
- [28] Lang A, Sakhnini E, Fidler HH, et al. Somatostatin inhibits pro-inflammatory cytokine secretion from rat hepatic stellate cells. *Liver Int.* 2005;25(4):808-816.
- [29] Strickertsson JA, Døssing KB, Aabakke AJ, et al. Interferon- $\gamma$  inhibits ghrelin expression and secretion via a somatostatin-mediated mechanism. *World J Gastroenterol.* 2011;17(26):3117-3125.
- [30] Vindeløv SD, Hartoft-Nielsen ML, Rasmussen ÅK, et al. Interleukin-8 production from human somatotroph adenoma cells is stimulated by interleukin-1 $\beta$  and inhibited by growth hormone releasing hormone and somatostatin. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21(3):134-139.

#### 来自本文课题的更多信息一

**基金声明:** 四川省卫生厅科研课题(08031)。

**作者贡献:** 实验设计为周贤, 实验实施周贤、夏国栋、付祥胜, 实验评估为周贤、付祥胜, 资料收集为周贤、夏国栋、付祥胜。周贤成文, 付祥胜审校, 周贤对文章负责。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**伦理要求:** 没有与相关伦理道德冲突的内容。

## 本期专题: 器官移植的免疫用药<sup>②</sup>

### 5 肾移植后不同抗排斥治疗方案感染及急性排斥发生率的比较

黄效维(广州市番禺区中心医院肾内科, 广东省广州市 511400)

**推荐理由:** 实验采用了前瞻性队列研究, 比较各种目前现行肾移植后抗排斥方案的急性排斥及感染发生率, 结果较有说服力; 结果发现联合单克隆与多克隆抗体免疫抑制诱导治疗方案与单用甲基泼尼龙组或单独使用单克隆或多克隆抗体治疗组比较, 不增加感染的发生, 且急性排斥反应发生率较低。为肾移植后联合使用多种抗体治疗提供了临床依据。

### 6 肾移植受者CYP3A5基因多态性对他克莫司血药浓度及疗效的影响

李新长(江西省人民医院器官移植科, 江西省南昌市 330006)

**推荐理由:** 文章通过检测CYP3A5的多态性比较不同基因型之间他克莫司浓度/剂量的差异, 研究细胞色素P450(CYP3A5)基因多态性对他克莫司血药浓度的影响, 探讨他克莫司在不同个体间吸收、代谢差异的基因背景, 从基因水平的角度去揭示肾移植患者术后他克莫司个体化用药的遗传学基础, 建立个体化用药的药物代谢遗传学监控体系。

### 7 他克莫司和西罗莫司对行肝癌肝移植患者Foxp3+调节性T细胞产生及肝癌复发的影响

陈国勇(郑州市人民医院, 河南省郑州市 450003)

**推荐理由:** 纳入符合米兰标准的肝癌肝移植患者40例, 随机分为西罗莫司组和他克莫司组, 移植后第2~12个月间每月抽取受试者外周血检测Foxp3+调节性T细胞, 并行彩超和外周

血检测甲胎蛋白, 必要时肝穿刺活检观察排斥反应及肿瘤的复发情况。结果显示西罗莫司在肝癌肝移植中对肿瘤复发的抑制作用方面优于他克莫司, 且排斥反应较他克莫司并未增加, 甚至有更好的免疫耐受效果。

### 8 免疫抑制药物在肝移植中的应用现状

郭宁(重庆医科大学附属第一医院肝胆外科, 重庆市 400016)

**推荐理由:** 目前临床用于肝移植的各种免疫抑制药物都存在着较多不良反应; 各种新型、高效、低毒的免疫抑制药物仍在不断研发中, 具有广阔前景。激素撤除与免疫抑制剂撤除等新治疗方案的尝试, 在一定条件下取得了不错的临床效果, 其长期的疗效和安全性有待证实。合理选择和使用免疫抑制药物、开发新型药物、探索新的免疫抑制治疗方案, 使肝移植受者的生活质量和生存率得到不断改善。