

- [4] Kim E, Deppert W. Transcriptional activities of mutant p53: when mutations are more than a loss[J]. *J Cell Biochem*, 2004, 93(5): 878.
- [5] Cristina MV, Magdalena P, Klas G, et al. The p53-induced WIG-1 protein binds double-stranded RNAs with structural characteristics of siRNAs and miRNAs[J]. *FEBS Letters*, 2006, 580(18): 4401.
- [6] Llorens CM, Daniel IS, Antonio FS, et al. MDM2 antagonists activate p53 and synergize with genotoxic drugs in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells[J]. *Blood*, 2006, 107(10): 4109.
- [7] Garnett KE, Chapman P, Chambers JA, et al. Differential gene expression between Zucker Fatty rats and Zucker Diabetic Fatty rats: a potential role for the immediate-early gene *Egr-1* in regulation of beta cell proliferation[J]. *J Mol Endocrinol*, 2005, 35(1): 13.
- [8] Crown Human Genome Center, Department of Molecular Genetics, the Weizmann Institute of Science. Zinc finger, matrin type 3 [DB/OL]. 1996 (2010-1-11) [2010-2-23]. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=Zmat3>.
- [9] Hellborg F, Wiman KG. The p53-induced WIG-1 zinc finger protein is highly conserved from fish to man[J]. *Int J Oncol*, 2004, 24(6): 1559.
- [10] Mendez VC, Wilhelm MT, Hellborg F, et al. The p53-induced mouse zinc finger protein WIG-1 binds double-stranded RNA with high affinity[J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(9): 1991.
- [11] Xi Y, Edwards JR, Ju J. Investigation of miRNA biology by bioinformatic tools and impact of miRNAs in colorectal cancer-regulatory relationship of c-myc and p53 with miRNAs[J]. *Cancer Inform*, 2007, 31(3): 245.
- [12] Wilhelm MT, Mendez Vidal C, Wiman KG. Identification of functional p53-binding motifs in the mouse wig-1 promoter[J]. *FEBS Lett*, 2002, 524(1): 69.
- [13] Higashi YA, Sanuma MM, Iyazaki I, et al. The p53-activated gene, PAG608, requires a zinc finger domain for nuclear localization and oxidative stress-induced apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(44): 42224.
- [14] Issei I, Yasuhiro Y, Itaru S, et al. Identification of ZASC1 Encoding a Krüppel-like Zinc Finger Protein as a Novel Target for 3q26 Amplification in Esophageal Squamous Cell Carcinomas[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(15): 5691.
- [15] MacPherson S, Laroche M, Turcotte B. A fungal family of transcriptional regulators: the zinc cluster proteins[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2006, 70(3): 583.
- [16] Benjamin L. *Gene VIII* [D]. Oxford: Oxford University Press, 2000: 654.
- [17] O'Farrell TJ, Ghosh P, Dobashi N, et al. Comparison of the effect of mutant and wild-type p53 on global gene expression[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(22): 8199.

(收稿日期: 2009-08-10 修回日期: 2009-09-10)

• 综 述 •

## 肿瘤干细胞耐药机制及对策

孙芬芬 综述, 叶小群<sup>△</sup> 审校

(南昌大学第二附属医院呼吸科, 江西南昌 330006)

关键词: 肿瘤干细胞; 耐药机制; 对策

中图分类号: R730.53

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)05-0540-03

肿瘤治疗的障碍之一是出现多药耐药 (multidrug resistance, MDR), 多数化疗方案可以消灭大部分肿瘤细胞但始终缺乏从根本上铲除肿瘤的方法。对肿瘤多药耐药发生机制的研究和寻找开发逆转耐药的药物是当前肿瘤化疗研究的重要课题。近年来, 科学家陆续从实验中找到并分离出肿瘤干细胞而提出“肿瘤干细胞假说”, 这一假说为肿瘤治疗开拓了新思路。随着对肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 研究的深入, 发现 CSCs 和正常干细胞有很多相似之处, 如同样具有自我更新和分裂增殖能力、耐药、DNA 修复活性和抗凋亡等。其耐药性帮助 CSCs 抵抗化疗药物的毒性作用, 从而为肿瘤增殖和复发留下“种子”。本文就 CSCs 及其耐药机制相关研究进行综述。

### 1 CSCs 的概念

CSCs 的概念由 Lapidot 等在 1994 年首次提出, 认为在瘤体内存在类似于干细胞功能的一类细胞群体。将这类具有形成

肿瘤能力的细胞群体称为 CSCs。Bonnet 等首先分离出类似正常干细胞的白血病干细胞, 体外培养和动物实验证明其具有成瘤能力。实体瘤干细胞的分离最早是 2003 年 A1-Hajj 等从乳腺癌细胞中分离鉴定出具有干细胞类似生物学特性的细胞群体。采用类似的研究方法, 其他实体瘤 CSCs 也被陆续分离出来。

通过对多药耐药的长期研究, 研究人员已经找到了一群与肿瘤多药耐药相关的蛋白, 其中 ABC 转运蛋白被发现与 CSCs 密切相关。人类多药耐药基因 1 (MDR1 基因) 编码 P-糖蛋白 (P-gp/ABCB1), 其作用是作为各种抗癌药物外排泵。最近研究表明雌激素能下调乳腺癌耐药蛋白 (BCRP/ABCG2) 的表达和多药耐药基因转导 P-gp 的表达水平, 因此调节 P-gp 的表达水平在乳腺癌的治疗中可能是一种有效的策略<sup>[1]</sup>。深入理解多药耐药的分子基础和开发临床试剂及治疗策略是防止耐药性发生的关键<sup>[2]</sup>。

<sup>△</sup> 第三军医大学新桥医院呼吸科在读博士生。 △ 通讯作者, 电话: (0791)6300507; E-mail: yxq-li@tom.com。

## 2 CSCs 的耐药机制

CSCs 是造成肿瘤耐药的最根本原因。现有治疗肿瘤的方法主要是针对肿瘤组织内的大多数细胞,而不是 CSCs。CSCs 多处于细胞 G<sub>0</sub> 期,具有很高的端粒酶活性及 DNA 复制修复能力,通过高表达 ABC 转运蛋白和抗凋亡基因等而逃避化疗及放疗,最终导致肿瘤复发和转移。

**2.1 ABC 转运蛋白的泵作用** 三磷酸腺苷结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC 转运蛋白)是一类跨膜蛋白,可转运肽类、内源性脂类、核苷酸、药物毒素等。目前研究较深入的 ABC 转运蛋白主要有 ABCB1、ABCC1、ABCG2。它们利用 ATP 分解产生的能量主动将细胞内的药物泵出降低细胞内药物浓度,从而保护自身免受细胞毒性药物的损伤,对化疗不敏感。Kondo 等<sup>[3]</sup>研究认为在体外已经建株的肿瘤细胞系中也存在具有干细胞功能相类似的细胞群体,将该类细胞群称为 SP(side population)细胞。SP 细胞最初是 Goodell 等在用 DNA 染料 Hoechst33342 为鼠造血干细胞染色并进行荧光活化细胞分选系统分选时发现的,其染色偏低。研究表明 SP 细胞染色偏低的原因是其细胞膜上的 ABCG2 将 Hoechst33342 泵到细胞外。研究还发现不同组织来源的 SP 细胞均表达 ABCG2/Bcrp1,其功能被认为与参与肿瘤细胞的多药抗性有关。Zhou 等<sup>[4]</sup>对 SP 细胞在胰腺癌细胞系 PANC-1 中的作用及耐药机制的研究中发现,SP 细胞固有的高抗化疗药物有助于肿瘤的复发。Jin 等<sup>[5]</sup>在神经胶质瘤干细胞中证实有 ABCG2 表达且其表达水平与神经胶质瘤的病理分级呈正相关,研究还发现 ABCG2 在神经胶质瘤对米托蒽醌等化疗药物产生耐药中起关键作用。

**2.2 高水平表达抗凋亡基因** 诱导细胞凋亡是众多化疗药物杀伤肿瘤细胞的共同机制。bcl-2 是一类新的癌基因家族,按其凋亡的调节功能可分为抑制凋亡基因(如 bcl-2, bcl-x, bcl-w, Mcl-1, AL/Bfl-1 等)和促进凋亡基因(bax, bcl-xs, bad, bak, 等),其过度表达使化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用转变为对细胞死亡的抑制而耐药。除 bcl-2 外,CSCs 也持续表达一些其他抗凋亡基因参与耐药,如死亡相关蛋白激酶(DAPK)。DAPK 是一种钙调蛋白调节的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,负责启动诱导程序性细胞死亡,其启动子区 CpG 岛高甲基化使基因转录沉默而失去功能,与肿瘤细胞的形成转移有关等原因备受人们的关注。新近一项关于胃癌的研究结果表明,DAPK 基因启动子甲基化在胃癌癌前病变和早期胃癌的发病机制中发挥着重要作用<sup>[6]</sup>。

**2.3 DNA 复制和修复机制** DNA 作为多种抗癌药物攻击的靶分子,其损伤修复能力异常与肿瘤的耐药性形成有密切关系。DNA 修复机制主要有:碱基切除修复(BER)、核苷酸切除修复(NER)、错配修复(MMR)、同源重组(HR)和非同源末端连接(NHEJ)。新近有关错配修复蛋白的研究日益受到重视,错配修复蛋白是一组高度保守的生物大分子,在维持基因组稳定中起重要作用。目前认为主要通过以下途径导致肿瘤发生:(1)MMR 基因自身发生突变,失去错配修复功能,在 DNA 复制过程中产生大量的复制错误及微卫星不稳定。在结直肠癌、卵巢癌、黑色素瘤等多种肿瘤中发现错配修复蛋白基因突变与微卫星不稳定的关系<sup>[7]</sup>。(2)错配修复蛋白功能缺陷导致细胞突变,引起癌基因、抑癌基因突变,如基因易位、扩增、染色体丢失等,突变癌细胞群体持续优势生长,促进肿瘤形成。(3)错配修复蛋白功能缺陷可通过一些致癌物如烷化剂引起 DNA 损伤,导致肿瘤形成。(4)错配修复蛋白参与细胞周期的调控,其

缺陷可导致细胞周期改变,从而引起肿瘤的发生<sup>[8]</sup>。

**2.4 自我更新能力** 人们认为肿瘤不断生长的另一个重要原因是干细胞的自我更新。Bim-1、Notch、Shh、Wnt 等信号通路对 CSCs 的自我更新发挥着重要作用。Hedgehog 信号通路是调控胚胎组织分化发育过程中重要的决定因素,主要有信号分子 Shh、膜受体 patched(PTCH)、smoothened(Smo)、一些中间传递分子和核转录因子 Glis 组成<sup>[9]</sup>。一般认为 Hedgehog 信号的活化只有通过激活膜蛋白 Smo 才能实现信号的传递,但在成熟组织的更新和维持中 Hh 信号传导通路的功能机制尚未确定。Zhao 等<sup>[10]</sup>研究发现 Smo 受体的缺失是通过 BCR-ABL1 蛋白的作用来损害造血干细胞的更新和减少对慢性骨髓源性白血病(CML)的诱导,此外 Hh 信号传导通路的抑制剂还减弱了小鼠和人类 CML 对伊马替尼的耐药性。

**2.5 端粒酶活性增高** 端粒酶是一种能够催化延长端粒末端的核糖核酸蛋白复合物,具有逆转录酶活性,由一个端粒酶催化亚基(TERT)和模板 RNA(TR)组成,能够以自身携带的 RNA 为模板逆转录合成端粒 DNA 并添加于染色体末端维持端粒长度的稳定,保持染色体的动态平衡。端粒酶的重新活化可能是正常体细胞向肿瘤转化的关键步骤。研究表明除一些更新组织的增殖细胞如生殖细胞、造血干细胞、表皮基底细胞等之外正常体细胞无端粒酶活性或不表达 TERT。90% 以上的恶性肿瘤细胞尤其是 CSCs 高表达 TERT 并且有很高的端粒酶活性。研究表明,苏拉明(suramin)抑制端粒酶的活性呈剂量依赖性,在 250 microM 和 175 microM 时苏拉明明显抑制端粒酶的活性和脑胶质瘤 C6 球体的增长及细胞增殖<sup>[11]</sup>。在癌变和耐药性中端粒酶作为潜在治疗策略引起越来越多的关注。

除上述机制外,CSCs 还存在其他耐药机制,如干细胞通常处于 G<sub>0</sub> 期,故对那些靶向细胞增殖周期的药物耐药,此外还有 DAN 拓扑异构酶发生活性改变使抗癌药物的靶点减少或过表达达到多药耐药等。

## 3 克服 CSCs 耐药性策略

CSCs 概念的提出提供了选择性杀伤 CSC 的靶分子疗法,可以克服耐药性从而防止肿瘤治疗后复发与转移。根据 CSCs 的生物学特性,目前已有一些治疗肿瘤的方法和思路。

**3.1 ABC 转运蛋白抑制剂** ABC 转运蛋白抑制剂的应用是源于对 ABC 转运蛋白功能的认识,第 1、2 代 ABC 转运蛋白抑制剂临床效果不佳其主要原因在于其与化疗药物药代动力学相互影响,然而即便是如此,ABC 转运蛋白抑制剂的研究还是取得了一定进展。tariquidar(XR9576)是邻氨基甲酸的新型衍生物,也是目前被认为最有希望治疗肿瘤的非竞争 P-gp 抑制剂,它能抑制 P-gp 的 ATP 酶活性,临床实验联合阿霉素、长春新碱及紫杉醇等药物有良好逆转肿瘤细胞耐药性的效果<sup>[12]</sup>。Hu 等<sup>[13]</sup>研究发现 Akt 信号通路能够调节 SP 细胞的药物外排活动,其机制是改变 ABCG2 蛋白亚细胞的定位,同时还证明了抑制 Akt 信号通路可以减少阿霉素从 MHCC-97L 细胞中的泵出从而增加药物的疗效。

**3.2 靶向治疗** CSCs 胞膜内存有特异性细胞因子,将药物以纳米材料及共价键结合方式特异性地定点于靶细胞,从而特异性针对靶定 CSCs 进行治疗。恶性肿瘤生长、转移均依赖新生血管生成,抗血管生成治疗也因其具有高效性、不易产生耐药性及无明显毒副作用等优点成为当今肿瘤治疗领域的热点。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是针对内皮细胞特异性最高、促血管生长作用最强的一种因子,可能在多种血管生长因子中起着中心调控作用,因此多数

研究将 VEGF 或其受体作为治疗的靶点。近年来利用 RNA 干扰技术进行的抗肿瘤血管治疗受到广泛重视, RNA 干扰为 dsRNA 在 mRNA 水平上阻止相关基因表达的过程, 是一项新兴的基因阻断技术。Mulkeen 等<sup>[14]</sup> 在结肠癌的研究中发现 VEGF 的 siRNA 可以沉默 VEGF 的表达且通过影响这一表达减少结肠癌细胞的增殖。

**3.3 免疫诱导** 免疫诱导的原理主要是用 CSCs 表面特异性表达的抗原, 诱导自身机体对肿瘤细胞产生细胞免疫和体液免疫, 杀伤带有干细胞抗原的肿瘤细胞。前列腺干细胞抗原 (prostate stem cell antigen, PSCA) 是前列腺细胞特有的, PSCA 在肿瘤生物学和临床预后上是一种有效的预测指标, 在 LAPC-9 癌裸鼠模型中证实了单克隆抗体 (mAb) 1G8 与 PSCA 特异性结合有显著抗肿瘤作用, 这种抗体有望成为临床试验中的靶向治疗策略<sup>[15]</sup>。

**3.4 诱导分化** 干细胞的自我更新、增殖、分化主要依赖于其生存的特殊微环境 (niche)。CSCs 可能存活在异常的 niche 中, 打破这种异常的 niche 就能减弱 CSCs 的自我更新, 从而抑制肿瘤的生长。通过靶向 CSC 微环境抑制血管生成, 或改变微环境来诱导 CSC 分化<sup>[16]</sup>。现已证实全反式维甲酸可诱导分化治疗急性髓性白血病 (AML), 并对其他肿瘤也有一定疗效。Hallaert 等<sup>[17]</sup> 报道 c-Abl 激酶抑制剂 (伊马替尼或达沙替尼) 可显著减少由 CD40 介导的耐药性慢性骨髓源性白血病细胞的增殖, 其可能作用机制是通过 c-Abl 激酶抑制剂影响干细胞特性的微环境而诱导 LSC 分化。也可通过细胞因子等促使 CSCs 分化, 然后加用增殖期化疗药物杀死肿瘤细胞。

**3.5 抑制端粒酶活性** 目前研究比较广泛的端粒酶抑制剂主要有反义寡核苷酸 (ASODN)、小分子干扰 RNA (siRNA)、锤头状核酶、逆转录酶抑制剂等, 其中 RNA 干扰技术由于长期高效的基因沉默效果, 特异性强、快速持久而备受青睐。RNA 干扰是由短的双链 RNA 诱发的基因沉默, 与该双链 RNA 有同源序列的 mRNA 被降解, 从而阻止特定基因的表达。siRNA 是比较广泛的端粒酶抑制剂<sup>[18]</sup>。采用 HERT 的 siRNA 转染入乳腺癌细胞株中, 发现能有效地下调 HERTmRNA 的表达, 降低了端粒酶的活性, 同时使癌细胞群落减小。研究还发现低剂量阿霉素和 siRNA 联合应用能更有效地抑制端粒酶的活性, 而且还可加强和持久性诱导乳腺癌细胞凋亡<sup>[19]</sup>。

**3.6 干细胞移植的应用** 造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplant, HSCT) 泛指将各种来源的正常造血干细胞在患者接受超剂量化 (放) 疗后, 通过静脉输注移植入受体内, 以替代原有的病理性造血干细胞, 从而使患者正常的造血及免疫功能得以重建。异基因干细胞移植 (allo-HSCT) 是治疗造血系统恶性疾病、代谢疾病和自身免疫疾病的一种方法。丁邦和等<sup>[20]</sup> 采用 FBCA 方案 (氟达拉滨加马利兰加环磷酰胺加 Ara-c) 对 12 例恶性血液病患者预处理行异基因干细胞移植, 移植后第 30 天开始给予淋巴细胞 (DLL) 输注, 结果证明非清髓性异基因干细胞移植 (non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation, NAST) 联合 DLL 治疗恶性血液病安全可靠, 造血功能恢复迅速且持久稳定, 长期无病生存率高, 急性移植物抗宿主病 (GVHD) 发病率低。

#### 4 展 望

CSCs 概念的提出, 是人们认识肿瘤和治疗肿瘤的新突破点。进一步研究 CSCs 耐药相关的细胞生物学、分子生物学改变以及异常信号转导通路的组成, 是 CSCs 靶向治疗的基础。目前对于 CSCs 的治疗还有些急需解决的问题, 如应该如何特

异性标识 CSCs 表面标记物以更好地分离和鉴定 CSCs; 怎样才能保证药物能特异性杀死 CSCs 而不影响其他正常干细胞以及控制 HSCT 的不良反应和降低其使用风险等, 对这些问题的探索还需要进行长期的科学研究和论证。

#### 参考文献:

- [1] Mutoh K, Tsukahara S, Mitsuhashi J, et al. Estrogen-mediated post transcriptional down-regulation of P-glycoprotein in MDR1-transduced human breast cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2006, 97(11):1198.
- [2] Dean M. ABC transporters, drug resistance, and cancer stem cells[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2009, 14(1):3.
- [3] Kondo T, Setoguchi T, Taga T, et al. Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(3):781.
- [4] Zhou J, Wang CY, Liu T, et al. Persistence of side population cells with high drug efflux capacity in pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(6):925.
- [5] Jin Y, Bin ZQ, Qiang H, et al. ABCG2 is related with the grade of glioma and resistance to mitoxantone, a chemotherapeutic drug for glioma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(10):1369.
- [6] Zou XP, Zhang B, Zhang XQ, et al. Promoter hypermethylation of multiple genes in early gastric adenocarcinoma and precancerous lesions[J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(11):1534.
- [7] Yoon BS, Kim YT, Kim JH, et al. Clinical significance of microsatellite instability in sporadic epithelial ovarian tumors [J]. *Yonsei Med J*, 2008, 49(2):272.
- [8] Schroering AG, Edelbrock MA, Richards TJ, et al. The cell cycle and DNA mismatch repair[J]. *Exp Cell Res*, 2007, 313(2):292.
- [9] Huangfu D, Anderson KV. Signaling from Smo to Ci/Gli: conservation and divergence of Hedgehog pathways from Drosophila to vertebrates[J]. *Development*, 2006, 133(1):3.
- [10] Zhao C, Chen A, Jamieson CH, et al. Hedgehog signalling is essential for maintenance of cancer stem cells in myeloid leukaemia[J]. *Nature*, 2009, 458(7239):776.
- [11] Erguven M, Akev N, Ozdemir A, et al. The inhibitory effect of suramin on telomerase activity and spheroid growth of C6 glioma cells[J]. *Med Sci Moint*, 2008, 14(8):165.
- [12] Fox E, Bates SE, Tariquidar (XR9576): a P-glycoprotein drug efflux pump inhibitor[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2007, 7(4):447.
- [13] HU C, Li H, Li J, et al. Analysis of ABCG2 expression and side population identifies intrinsic drug efflux in the HCC cell line MHCC-97L and its modulation by Akt signaling[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(12):2287.
- [14] Mulkeen AL, Silva T, Yoo PS, et al. Short interfering RNA-mediated gene silencing of vascular endothelial growth factor: effects on cellular proli- (下转第 544 页)

**2.2 典型病例** 患者,男,14岁,因鼻翼塌陷,鼻小柱短小,唇珠缺失影响美观要求手术治疗。手术采用上唇V形皮瓣联合下唇Abbe瓣修复双侧唇裂术后鼻唇畸形,术后鼻唇畸形明显改善,效果满意,见图1。

### 3 讨论

鼻、上唇是颌面部美学的重要组成部分,一旦破坏,严重影响美感<sup>[1-2]</sup>。双侧唇裂由于其前唇过多的组织缺损,I期手术后通常遗留较明显的畸形。双侧唇裂术后继发鼻唇畸形的严重程度不仅与唇裂程度、手术医师的经验及手术方法有关,而且与患者发育和解剖结构异常有关。由于其畸形的复杂多样性,使双侧唇裂术后鼻唇畸形的整复具有挑战性<sup>[3-5]</sup>。所以在对双侧唇裂患者行II期整形修复时,必须对上唇、鼻部畸形的特点做个性化的评估,了解畸形的异常解剖结构和畸形间的相互关系,手术设计时尽可能地针对个体化的解剖特点改变所致的畸形。

V形皮瓣修复鼻小柱短小畸形。上唇V形皮瓣设计时应先勾画出正常的人中嵴形态,在人中嵴与瘢痕间设计成蒂部在鼻小柱的双V形瓣。充分利用了前唇过宽的组织,在减小前唇宽度、去除局部瘢痕的同时,缩小了过宽的鼻底,在鼻小柱基部与前唇间充分游离后,V形皮瓣行V-Y推进缝合后抬高鼻小柱的同时,可以适当下推前唇,一定程度上矫正了前唇短小畸形。术后瘢痕与人中嵴一致,外形自然,瘢痕不明显。且上唇口轮匝肌暴露充分,对位缝合,可以恢复口轮匝肌的连续性,对于上唇机能的恢复有重要作用。刘庆丰等<sup>[6]</sup>利用前唇瘢痕组织瓣修复双侧唇裂继发红唇缺损,同时去除了局部瘢痕,取得了较满意的治疗效果。本研究利用前唇瘢痕组织瓣设计成蒂部在鼻小柱的双V形瓣,将V形瓣尖端设计至唇红缘,这样可以利用口轮匝肌的重新对位缝合,调整并对齐唇红缘,使双侧唇峰对称。V形皮瓣尖端过多的皮肤可以根据术中具体情况适当修整后弃用。

Abbe瓣修复唇珠。双侧唇裂I期修复术后易形成口哨畸形,甚至唇珠缺失。由于同时伴发腭裂,上颌骨发育不足,患者下唇发育正常,下唇相对上唇肥厚,失去了正常的协调关系。患者下唇组织相对显得丰厚而有盈余,按照组织移植的“以余济缺”和“同物相济”的原则,下唇唇红组织是修复上唇组织缺

损的首选供区<sup>[7-9]</sup>。袁湘斌和朱晓海<sup>[10]</sup>利用前唇皮瓣加高鼻小柱联合全厚下唇Abbe瓣重建前唇及唇珠修复双侧唇裂术后继发鼻唇畸形,由于术中将前唇整块切除修复鼻小柱,创伤较大。本研究采用下唇Abbe瓣在恢复上唇唇珠的同时,缩小下唇宽度,使上下唇更加协调。该术式缺点是需2~3周后再次手术断蒂,其间不能张口影响患者正常饮食。总之,上唇V形皮瓣联合下唇Abbe瓣修复双侧唇裂术后鼻唇畸形,可以明显改善患者鼻唇部畸形,是修复鼻小柱短小并伴有上唇较松弛的双侧唇裂术后鼻唇畸形的一个理想手术方法。

### 参考文献:

- [1] 李伟,石崇荣,张恒术,等.单侧唇裂术后唇部畸形的整复[J].重庆医学,2003,32(5):539.
- [2] 石冰.提高双侧唇裂整复效果的理论与技术要点[J].口腔颌面外科杂志,2008,18(5):305.
- [3] Mulliken JB. Bilateral cleft lip[J]. Clin Plast Surg, 2004, 31(2):209.
- [4] 宋庆高,石冰,郑谦,等.双侧唇裂与鼻畸形同期整复的初步探讨[J].中国修复重建外科杂志,2006,20(9):899.
- [5] 纪影畅,李宇,李宏生,等.双侧唇裂术后继发鼻畸形的治疗[J].中国美容医学,2006,15(1):43.
- [6] 刘庆丰,黎冻,韦强,等.瘢痕组织瓣旋转修复双侧唇裂继发红唇缺损[J].中华整形外科杂志,2003,19(6):474.
- [7] Millard DR. 整形外科原则[M].程宁新,王原路,熊兵译.广州:广东科技出版社,2004:197.
- [8] 黄海滨,梁建,郝新光,等.下唇动脉弓岛状红唇瓣修复上唇红唇缺损[J].中华整形外科杂志,2005,21(4):264.
- [9] 刘彦普,于擘,王新木,等.改良Abbe瓣修复上唇缺损[J].中国美容医学,2003,12(1):74.
- [10] 袁湘斌,朱晓海.前唇皮瓣及下唇交叉瓣联合修复双侧唇裂术后继发唇鼻畸形[J].第二军医大学学报,2005,26(1):55.

(收稿日期:2009-08-10 修回日期:2009-09-10)

(上接第542页)

- feration in colon cancer cells [J]. Arch Surg, 2006, 141(4):367.
- [15] Li Y, Cozzi PJ, Russell PJ, et al. Promising tumor-associated antigens for future prostate cancer therapy[J]. Med Res Rev, 2009, 18(Epub ahead of print).
  - [16] Yang ZJ, Wechsler-Reya RJ. Hit'em where they live: targeting the cancer stem cell niche[J]. Cancer Cell, 2007, 11(1):3.
  - [17] Hallaert DY, Jaspers A, van Noesel CJ, et al. c-Abl kinase inhibitors overcome CD40-mediated drug resistance in CLL: implications for therapeutic targeting of chemoresistant niches[J]. Blood, 2008, 112(13):5141.
  - [18] Shammam MA, Koley H, Baichu RB, et al. Telomerase inhibition by siRNA causes senescence and apoptosis in Barrett's adenocarcinoma cells: mechanism and therapeutic potential[J]. Mol Cancer, 2005, 15(4):24.
  - [19] Dong X, Liu A, Zer C, et al. siRNA inhibition of telomerase enhances the anti-cancer effect of doxorubicin in breast cancer cells[J]. BMC Cancer, 2009, 5(9):133.
  - [20] 丁邦和,李玉峰,钱芳.非清髓性异基因造血干细胞移植联合供着淋巴细胞输注治疗恶性血液病[J].临床肿瘤学杂志,2008,13(6):545.

(收稿日期:2009-09-27 修回日期:2009-10-22)