

及在病理条件下的变化具有重要的意义,并可能成为干预病变的新的靶点。但目前的研究尚处于起始阶段,很多问题尚未清楚。如究竟有多少介质进行跨膜传递,缝隙连接通道如何进行调节,以及介质进入另一细胞后的信号转导过程如何,这些问题均有待进一步阐明。相信随着研究的不断深入以及新的研究方法的建立,这些问题可以逐步解决,从而为探索细胞间信号传递开拓出新的领域,并对干预其病理变化寻找新的靶点。

参考文献:

- [1] Hesketh GG, Shah MH, Halperin VL, et al. Ultrastructure and regulation of lateralized connexin 43 in the failing heart[J]. *Circ Res*, 2010(Epub ahead of print).
- [2] Goodenough DA, Paul DL. Gap junctions[J]. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*, 2009, 1(1):a002576.
- [3] Sohl G, Willecke K. Gap junctions and the connexin protein family[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 62(2):228.
- [4] Hanner F, Sorensen CM, Holstein-Rathlou NH, et al. Connexins and the kidney[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010(Epub ahead of print).
- [5] Isakson BE, Duling BR. Heterocellular contact at the myoendothelial junction influences gap junction organization[J]. *Circ Res*, 2005, 97(1):44.
- [6] Figueroa XF, Duling BR. Gap junctions in the control of vascular function[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(2):251.
- [7] Goldberg GS, Valiunas V, Brink PR. Selective permeability of gap junction channels[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1662(1-2):96.
- [8] Personius KE, Chang Q, Mentis GZ, et al. Reduced gap junctional coupling leads to uncorrelated motor neuron firing and precocious neuromuscular synapse elimination[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(28):11808.
- [9] Segretain D, Falk MM. Regulation of connexin biosynthesis, assembly, gap junction formation, and removal[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1662(1-2):3.
- [10] Johnson TL, Nerem RM. Endothelial connexin 37, connexin 40, and connexin 43 respond uniquely to substrate and shear stress[J]. *Endothelium*, 2007, 14(4-5):215.
- [11] Trexler EB, Bennett MV, Bargiello TA, et al. Voltage gating and permeation in a gap junction hemichannel[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(12):5836.
- [12] Abrams CK, Bennett MV, Verselis VK, et al. Voltage opens unopposed gap junction hemichannels formed by a connexin 32 mutant associated with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(6):3980.
- [13] Niger C, Geneau G, Fiorini C, et al. Endothelin-1 inhibits human osteoblastic cell differentiation; influence of connexin-43 expression level[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 103(1):110.
- [14] Rubin JB, Verselis VK, Bennett MV, et al. A domain substitution procedure and its use to analyze voltage dependence of homotypic gap junctions formed by connexins 26 and 32[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(9):3820.
- [15] Nambara C, Kawasaki Y, Yamasaki H. Role of the cytoplasmic loop domain of Cx43 in its intracellular localization and function; possible interaction with cadherin[J]. *J Membr Biol*, 2007, 217(1-3):63.
- [16] Johnstone S, Isakson B, Locke D. Biological and biophysical properties of vascular connexin channels[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2009, 278:69.
- [17] Liao Y, Regan CP, Manabe I, et al. Smooth muscle-targeted knockout of connexin43 enhances neointimal formation in response to vascular injury [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(5):1037.
- [18] 洪涛,汪阳,蒋丽萍,等. 缝隙连接阻断剂 1-庚醇对脑血管痉挛的抑制作用[J]. *中华神经外科杂志*, 2005, 21(4):244.
- [19] Isakson BE, Ramos SI, Duling BR. Ca^{2+} and inositol 1,4,5-trisphosphate-mediated signaling across the myoendothelial junction[J]. *Circ Res*, 2007, 100(2):246.
- [20] Isakson BE. Localized expression of an Ins(1,4,5)P3 receptor at the myoendothelial junction selectively regulates heterocellular Ca^{2+} communication[J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 21):3664.

(收稿日期:2009-10-13 修回日期:2010-01-13)

• 综 述 •

NF- κ B/I κ B 信号通路与皮肤病*

郁 博^{1,2}综述,何 威^{1 Δ} 审校

(1. 第三军医大学新桥医院皮肤科,重庆 400037;2. 青岛大学医学院附属医院皮肤科 266003)

关键词: NF- κ B; I κ B; 信号转导; 皮肤病

中图分类号: R365.751

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)11-1450-04

核因子- κ B (nuclear factor kappa binding, NF- κ B)是广泛存在于细胞中的具有多向调节作用的蛋白质分子,可调节 100 多种靶基因的表达,其中的大多数均参与了宿主的免疫和炎症

反应。NF- κ B 抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 是 NF- κ B 的抑制因子。本文主要就 NF- κ B/I κ B 信号通路的概况及其在某些皮肤病发病机制中的作用进行综述。

* 基金项目:第三军医大学第二附属医院 1520 人才基金资助课题(2006-188)。 Δ 通讯作者, E-mail: weihegj@yahoo.com。

1 NF- κ B/I κ B 信号通路的构成

1.1 NF- κ B/Rel 蛋白结构和主要功能 NF- κ B 是由 Rel 蛋白家族成员组成的二聚体。哺乳动物细胞中有 6 个 NF- κ B/Rel 家族成员,分别为 NF- κ B1(p50 及其前体 p105)、NF- κ B2(p52 及其前体 p100)、RelA(p65)、c-Rel、v-Rel 和 RelB。其中 p50 和 p52 二者分别由其蛋白前体 p105 和 p100 裂解而来,其 C 端不含有反式激活功能域 (transactivation domain, TAD),无转录激活活性,与靶 DNA 序列结合后表现为抑制基因转录。而 RelA(p65)、RelB 和 c-Rel 的 C 端均含 TAD,与靶 DNA 序列结合后可促进基因转录。这些家族成员以一定的方式组合成同源或异源二聚体,即为不同的转录因子。目前发现的异源二聚体有 p50/RelA、p50/c-Rel、RelA/c-Rel 和同源二聚体 RelA/RelA、p50/p50、p52/p52 等,其中 p50/RelA 在多种细胞中含量丰富,即通常所说的 NF- κ B。由于 NF- κ B 是序列特异的转录因子,不同的二聚体有不同的转录激活特性,因而对基因调控的特异性也有所不同^[1]。

1.2 I κ B 蛋白结构和主要功能 I κ B 蛋白家族的成员主要包括:I κ B α 、I κ B β 、I κ B ϵ 、Bcl-3、I κ B γ 、I κ B δ 、p100 和 p105 等。I κ B 分子的 N 端和 C 端均有重要的功能特性。N 端是信号反应区,含有磷酸化位点和泛素化位点,其磷酸化位点中的两个丝氨酸残基对于调节 I κ B 抑制 NF- κ B 的激活是非常重要的,其泛素化位点与 I κ B 分子的泛素化及其降解有关。I κ B α 和 I κ B β 的 C 端含有一个富含脯氨酸(P)、谷氨酸(E)、丝氨酸(S)和苏氨酸(T)的区域,称为 PEST 区,而 I κ B ϵ 则不含有此区。PEST 区是一个磷酸化的位点,被认为在调节 I κ B 的稳定性方面发挥作用,它可直接与 DNA 相互作用,从而抑制 DNA 与 NF- κ B/Rel 二聚体的结合,并可促使已与 DNA 结合的 NF- κ B 复合体从 DNA 上分离。此外,I κ B α 还可通过其 C 端与 p53 结合^[2]。

1.3 I κ B 激酶复合物 I κ B 激酶(I κ B kinase,IKK)复合物是外来刺激导致 NF- κ B 信号传导通路改变的重要枢纽环节。IKK 在外源刺激物作用下激活 I κ B 蛋白的磷酸化和降解途径。IKK 复合物由多个亚基组成,主要起作用的亚基有 IKK α 、IKK β 和 IKK γ 。IKK α 和 IKK β 称为催化亚基,IKK γ 又称结构亚基。IKK α 和 IKK β 的基因结构相似,但抑制 IKK α 和 IKK β 活性所产生的病理生理学结果却各不相同^[3]。IKK α 蛋白可与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)受体家族成员中的 NF- κ B 受体激活蛋白(receptor activator of NF- κ B,RANK)作用,影响 NF- κ B 蛋白的 DNA 结合活性。而 IKK β 蛋白与炎症反应有关,可保护多种细胞抵御炎症引起的凋亡。IKK γ 亚基自身无激酶区域,但具有参与蛋白质相互作用的亮氨酸拉链膜体,影响 IKK 复合物和 NF- κ B 代谢。

2 NF- κ B/I κ B 信号通路的活化与调节

包括 TNF- α 、IL-1 β 、LPS、氧化剂、放射线、紫外线、病毒及其代谢产物在内的多种因素可以诱导 NF- κ B 的活化。与细胞分裂和增殖有关的因素也可促进 NF- κ B 的活化。尽管上述激活物的细胞内信号传导途径不尽相同,但最终都通过 IKK 使 I κ B 降解,使后者与 NF- κ B 解离,NF- κ B 被激活^[4]。

活化的 NF- κ B 调控许多基因的表达,以直接或间接的方式调节机体的生理或病理反应。在细胞内外信号通路正、负反馈的精细调节下,正常细胞内 NF- κ B 的活化维持在适当水平。如果刺激因素未能及时清除甚至加强,则导致 NF- κ B 过度活化,引起 TNF- α 、IL-1 β 等前炎性细胞因子大量合成、释放。这些前炎性细胞因子进一步活化 NF- κ B/I κ B 信号通路,诱发更多的致炎因子生成,产生正反馈放大作用,形成“瀑布效应”^[5]。

这是 NF- κ B 迅速增加,反应灵敏的重要机制,必然导致机体的病理反应和损伤。NF- κ B 的主要负反馈调节取决于 I κ B 的作用。I κ B α 本身是 NF- κ B 作用的靶基因,NF- κ B 的活化使 I κ B α 合成增加;新合成的 I κ B α 蛋白进入核内,与结合在 DNA 上的 NF- κ B 结合,并使其从 DNA 上脱落,重新形成复合物,经核孔移出,在胞浆中以静息状态等待下一次的激活。此外,NF- κ B 活化可激活 p105 的表达,使 p50 同源二聚体增加,由于 p50 缺乏 TAD,竞争性结合于 DNA 调控序列而抑制靶基因的表达。正、负两种反馈调节往往同时进行,NF- κ B 是否处于活化状态取决于何种调节占优势。

3 NF- κ B/I κ B 信号通路与皮肤病

3.1 NF- κ B/I κ B 信号通路与银屑病 免疫介导是银屑病的主要发生机制,银屑病患者皮损区一些细胞因子及黏附分子表达异常,其中包括 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18、TNF- α 和神经生长因子(NGF)等^[6],而这些因子编码基因的启动子或增强子上都有 NF- κ B 的结合位点。对银屑病患者皮损的研究发现 NF- κ B 表达量高于正常人,其中在 Munro 微脓疡处表达更强,提示活化的 NF- κ B 可能参与了银屑病的病理过程。在 I κ B α 缺陷的转基因鼠出现表皮增厚现象以及银屑病样皮损,这进一步提示 NF- κ B 参与银屑病的发病。但是与上述结论相反,在加入 NF- κ B 抑制物的局部皮肤,表皮也出现了过度增殖。最近报道慢性银屑病斑块中 NF- κ B 活化缺陷与皮损的形成有关,因此 NF- κ B 在银屑病的发病过程中可能具有两种不同的作用。对此的可能解释在于 NF- κ B 作用的复杂性,NF- κ B 在疾病的不同阶段可能作用不同^[7]。一些对 NF- κ B 起作用的药物治疗银屑病有效,如糖皮质激素、环孢素及他克莫司等,这些药物作用的机制正是通过减少 I κ B 的降解而抑制 NF- κ B 的活性^[8]。

3.2 NF- κ B/I κ B 信号通路与结缔组织病 研究报道提取的系统性硬皮病患者外周血单个核细胞(PBMC)的核提取物,发现 NF- κ B 的表达明显增加。在皮炎炎和多发性肌炎的肌肉中,所有的活肌纤维及 20%~40% 的坏死肌纤维的细胞质中都有 NF- κ B 的表达,而且是 p65 表达,这可能提示 NF- κ B 可能在调节肌病以及肌肉的修复中起作用^[9]。对 SLE 患者外周血单一核细胞 NF- κ B 的检测表明,其外周血 PBMC 中 NF- κ B 活性较正常对照显著增高,且在活动期高于缓解期。通过基因敲除技术的研究发现,NF- κ B 对 B 细胞产生抗体也具有调节作用。对自身免疫性小鼠使用含假性 NF- κ B 诱导剂的寡脱氧核苷酸,可使 NF- κ B 的 p50 减少,而免疫球蛋白 IgM 和 IgG 的合成减少,同时抗 dsDNA 抗体的产生也明显减少^[10]。这些实验结果都说明 SLE 患者中存在 NF- κ B 信号通路的异常,而且这种异常与抗 dsDNA、IgG 分泌密切相关。

3.3 NF- κ B/I κ B 信号通路与特应性皮炎 在他克莫司软膏治疗 AD 患者的研究发现,角质形成细胞 NF- κ B 过度活化是启动或维持 AD 皮肤炎症反应的基础,他克莫司通过直接或间接作用抑制角质形成细胞的 NF- κ B 在细胞核的表达,从而抑制与 NF- κ B 调控有关的免疫及炎症反应^[11]。

在以泛发性皮炎为特征的 I κ B α 缺陷小鼠的真皮成纤维细胞中,TNF- α 可诱导嗜酸粒细胞活化趋化因子-1 的表达,随着 TNF- α 减少,二者的 mRNA 水平均减少;而显性表达 I κ B α 的小鼠则完全抑制了 TNF- α 介导的嗜酸粒细胞活化趋化因子-1 的产生,然而即使在缺乏 TNF- α 的情况下,仅仅激活 IKK β 就足以使该因子完全表达,因此 NF- κ B/I κ B 信号转导通路对于调节成纤维细胞的嗜酸粒细胞活化趋化因子-1 的表达起关键

性的作用^[12]。

近来研究发现在树突状细胞和巨噬细胞中,IgE 高亲和力受体 (FcεRI) 可以通过 IκBα 丝氨酸磷酸化及降解来激活 NF-κB^[13]。NF-κB 的抑制剂可以抑制 FcεRI 诱导的 TNF-α 的释放。RelB(-/-) 小鼠出现的皮损与 AD 患者相似,皮损中有 CD4⁺ T 细胞和嗜酸粒细胞浸润。Tanaka 等^[14]证实,一种诱导 NF-κB 活化的寡聚脱氧核苷酸软膏外用可改善 NC/Nga 特异性小鼠模型的皮炎症状,显示 NF-κB 缺陷与 AD 的发病有关。

3.4 NF-κB/IκB 信号通路 with 日光性皮炎 紫外线中主要由中波紫外线引起急性皮肤晒伤、皮肤老化、皮肤肿瘤形成及免疫抑制反应。暴露于紫外线下,可导致 DNA 损伤,诱导几种信号转导途径,最终激活 NF-κB 和激活蛋白-1 等一些核转录因子。将小鼠暴露于中波紫外线,然后通过系统和局部应用寡聚脱氧核苷酸可以抑制紫外线引起的皮肤水肿、淋巴细胞浸润、表皮增生、前炎症因子聚集等炎性变化,同时抑制 IL-1、IL-6 和 TNF-α 等细胞因子的分泌。长波紫外线照射后,人角质形成细胞中 NF-κB 的激活明显减少;而且用长波紫外线预处理后的角质形成细胞对 NF-κB 的诱导剂无反应,这提示长波紫外线可能调控 NF-κB 依赖的基因表达^[15]。

3.5 NF-κB/IκB 信号通路 with 皮肤肿瘤 NF-κB/IκB 信号通路的失调会导致与肿瘤生长、侵袭和转移相关的基因表达,并参与肿瘤细胞抵抗放疗及化疗的机制。NF-κB/IκB 信号异常活化可导致细胞周期调节失控,表现为细胞无限增殖和自主分裂,肿瘤形成。另一方面,NF-κB 可通过上调促细胞存活基因和抗凋亡基因表达,从而保护细胞使其免于凋亡^[16]。

Torabian 等^[17]证实黑素瘤迁移与 NF-κB 有关,Dimas 等^[18]在对黑素瘤的研究中也发现 NF-κB 与肿瘤的转移机制密切相关。研究发现,皮肤淋巴瘤中 NF-κB p65 与原癌基因 c-myc 均呈高表达,且两者的表达呈显著正相关。其相关机制可能在于各种刺激因子作用下 NF-κB 被激活,其与 c-myc 上的相应位点结合而激活 c-myc 的表达^[19]。

3.6 NF-κB/IκB 信号通路 with 遗传性皮肤病 色素失禁症是一种 X 连锁显性遗传病,目前确认是由于编码 IKK 的 NEMO 基因突变所致。Aradhya 等^[20]确认了 357 例色素失禁症患者中 277 例的突变位点,其中 90% 共同存在 NEMO 基因的缺失。外胚层发育不良至少有 3 个基因与 NF-κB 活化有关,产生的症状各异^[21]。

3.7 NF-κB/IκB 信号通路 with 扁平苔藓 扁平苔藓的发病免疫学机制倾向于以细胞介导的免疫反应为主,激发或伴随体液免疫反应。Rhodus 等^[22]报道在口腔和皮肤扁平苔藓皮损的角质形成细胞中 NF-κB 表达升高,且与细胞毒性 T 细胞浸润密切相关,提示 NF-κB 在扁平苔藓发病机制中起重要作用。在口腔扁平苔藓的渗出液中 NF-κB 及其介导的细胞因子 TNF-α、IL-1α、IL-6 和 IL-8 表达明显增高,且与疾病的严重程度成正相关^[23]。任晓丽和白莉^[24]也发现与正常人皮肤相比较,扁平苔藓皮损表皮和真皮浸润淋巴细胞中 NF-κB p65、ICAM-1 表达增强,由此推测 NF-κB p65 调控 ICAM-1 产生炎症和免疫反应,从而在扁平苔藓发病机制中发挥重要作用。

4 结 语

进一步了解 NF-κB/IκB 信号通路及调节机制,将可能对免疫和炎症性皮肤病的治疗提供理论依据。随着分子生物学技术的发展,以 NF-κB/IκB 信号通路为靶点使用 NF-κB 特异的选择性抑制剂或 IκB 特异的选择性增强剂进行基因治疗,有望

为皮肤疾病治疗开辟新的道路。

参考文献:

- [1] Viatour P, Merville MP, Bours V, et al. Phosphorylation of NF-kappa B and I kappa B protein: implications in cancer and inflammation[J]. Trends Biochem Sci, 2005, 30(1): 43.
- [2] Ropars V, Despouy G, Stern MH, et al. The TCL1A oncoprotein interacts directly with the NF-kappaB inhibitor I kappa B[J]. PLoS One, 2009, 4(8): e6567.
- [3] Idris AI, Libouban H, Nyangoga H, et al. Pharmacologic inhibitors of I kappa B kinase suppress growth and migration of mammary carcinosarcoma cells in vitro and prevent osteolytic bone metastasis in vivo[J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8(8): 2339.
- [4] 梁道兰, 张良清, 徐军发, 等. 腺苷预处理对缺血再灌注心肌细胞凋亡及 NF-κB 表达的影响[J]. 广东医学, 2004, 25(2): 140.
- [5] Aquila S, Weng ZY, Zeng YQ, et al. Inhibition of NF-kappaB activation and iNOS induction by ent-kaurane diterpenoids in LPS-stimulated RAW264.7 murine macrophages[J]. J Nat Prod, 2009, 72(7): 1269.
- [6] 郁博, 陈德宇, 何威. 与银屑病发病相关的某些细胞因子[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2007, 23(8): 696.
- [7] Abdou AG, Hanout HM. Evaluation of survivin and NF-kappaB in psoriasis, an immunohistochemical study[J]. J Cutan Pathol, 2008, 35(5): 445.
- [8] Tsuruta D. NF-kappaB links keratinocytes and lymphocytes in the pathogenesis of psoriasis[J]. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2009, 3(1): 40.
- [9] Kurylowicz A, Nauman J. The role of nuclear factor-kappaB in the development of autoimmune diseases: a link between genes and environment [J]. Acta Biochim Pol, 2008, 55(4): 629.
- [10] Orozco G, Sánchez E, Collado MD, et al. Analysis of the functional NFkB1 promoter polymorphism in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [J]. Tissue Antigens, 2005, 65(2): 183.
- [11] 谢志强, 刘玲玲, 窦侠, 等. 特异性皮炎皮损角质形成细胞 NF-κB 表达及外用他克莫司对其的影响[J]. 北京大学学报: 医学版, 2004, 36(5): 487.
- [12] Pokharel YR, Lim SC, Kim SC, et al. Sopungyangjae-tang inhibits development of dermatitis in Nc/Nga mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2008, 5(2): 173.
- [13] Wong CK, Cheung PF, Lam CW. Leptin-mediated cytokine release and migration of eosinophils: implications for immunopathophysiology of allergic inflammation [J]. Eur J Immunol, 2007, 37(8): 2337.
- [14] Tanaka A, Muto S, Jung K, et al. Topical application with a new NF-kappaB inhibitor improves atopic dermatitis in NC/NgaTnd mice [J]. J Invest Dermatol, 2007, 127(4): 855.
- [15] Lee YR, Noh EM, Kwon KB, et al. Radix clematidis extract inhibits UVB-induced MMP expression by sup-

- pressing the NF-kappaB pathway in human dermal fibroblasts[J]. *Int J Mol Med*, 2009, 23(5):679.
- [16] Hinz M, Krappmann D, Eichten A, et al. Nuclear factor-kappa B, cancer, and apoptosis[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(4):2690.
- [17] Torabian SZ, de Semir D, Nosrati M, et al. Ribozyme-mediated targeting of IkappaBgamma inhibits melanoma invasion and metastasis[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(3):1009.
- [18] Dimas K, Tsimplouli C, Anagnostopoulos AK, et al. The proteome profile of two cell lines and their xenografts isolated from a patient with clear cell sarcoma (soft tissue melanoma)[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2008, 5(3):175.
- [19] 王海林, 侯建新, 周桂芝, 等. 皮肤淋巴瘤中 c-myc 和 NF- κ B 的表达及意义[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2007, 23(5):384.
- [20] Aradhya S, Wofsiendin H, Jakins T, et al. A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO(IKK-gamma) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations[J]. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(19):2171.
- [21] Smahi A, Courtois G, Rabia SH, et al. The NF-kappa B signaling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes[J]. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(20):2371.
- [22] Rhodus NL, Cheng B, Bowles W, et al. Proinflammatory cytokine levels in saliva before and after treatment of (erosive) oral lichen planus with dexamethasone[J]. *Oral Dis*, 2006, 12(2):112.
- [23] Rhodus NL, Cheng B, Myers S, et al. The feasibility of monitoring NF-kappaB associated cytokines: TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6, and IL-8 in whole saliva for the malignant transformation of oral lichen planus[J]. *Mol Carcinog*, 2005, 24(2):77.
- [24] 任晓丽, 白莉. 核因子 κ B、细胞间黏附分子 1 在扁平苔藓中的表达和意义[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2007, 23(7):596.
- (收稿日期:2009-07-21 修回日期:2009-11-16)
- 综 述 •

吻合器痔上黏膜环切术的应用现状

黄越海 综述, 龚建平 审校

(重庆医科大学附属第二医院外科 400010)

关键词: 吻合器; 环切术; 痔

中图分类号: R657.1805

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)11-1453-03

自从 20 世纪 70 年代肛垫下移学说提出之后, 很多学者的研究使其进一步得到充实、完善和发展。目前认为, 肛垫是由肛管内黏膜、血管、纤维支持结构共同构成的正常解剖结构, 起着维持肛门自制的功能, 当其发生病理改变而出现临床症状时才可称为痔或痔病(hemorrhoids disease)。大多数有症状的痔如 I、II 度痔主要采用非手术的门诊治疗, 而较大的脱垂痔如 III、IV 度内痔则需要手术治疗。近年来兴起的吻合器痔上黏膜环切术(procedure for prolapse and haemorrhoids, PPH)因近期疗效理想而得到迅速推广^[1]。现就 PPH 临床应用及现状综述如下。

1 PPH 开展情况

对于 III、IV 度脱垂性内痔的治疗, 传统手术方法为 1937 年提出的外剥内扎术。该手术方法简单、根治效果好、复发率低、但术后肛门部位疼痛时间长, 创面愈合慢, 且术后肛门失禁及肛管狭窄等并发症发生率较高。PPH 最早于 1993 年应用于临床。2000 年 7 月国内中山医院率先开展此手术, 2001 年报道其近期疗效以来, PPH 在国内各地迅速开展起来。现 PPH 术的应用范围越来越广, 住院行痔手术治疗的, 无论分期如何, 只要经济许可, 多选择 PPH 术^[1-2]。目前, 全世界 PPH 手术已超过 40 万例, 国内开展 5 万余例。

2 PPH 的理论依据和手术原理

PPH 对重度脱垂痔的治疗建立在肛垫学说理论之上。按照该理论的解释, 人体肛管内齿状线上方有宽 1.5~2.0 cm 的环形组织带, 是一种高度特化的血管性垫衬, 为平滑肌、结缔组

织及血管丛构成的复合体。在此基础上, 有学者认为内痔是肛垫病理性肥大或下移的结果, 并于 1994 年提出了肛垫下移学说。依据此理论, PPH 通过吻合器环形切除齿状线上方部分直肠黏膜和黏膜下组织, 并同时完成远近端吻合, 可缩短松弛的直肠黏膜, 使脱垂的肛垫重新恢复到解剖位置, 从而消除痔核脱垂的基本症状。由于不破坏肛垫, 保留了肛管黏膜层, 恢复了肛门的自制排便功能, 避免了术后肛门狭窄、失禁及精细控便障碍等的发生。同时, 由于切断了黏膜下层供应痔的直肠上动脉和直肠中动脉的分支, 使痔逐渐萎缩, 从而减轻粪块对黏膜的创伤性摩擦所致的出血。另外, 直肠黏膜与黏膜下层的切除和吻合口上 1.5 cm 的区域范围感觉神经减少, 减轻了术后肛门疼痛和不适^[1]。

3 PPH 手术方法

3.1 术前准备 (1)常规术前检查;(2)术前肠道准备一般采用生理盐水清洁灌肠, 也有用 33%硫酸镁灌肠法, 可取得较好效果;(3)常用器械为进口和国产吻合器。总体上来说, 进口吻合器的性能优于国产吻合器, 但国产吻合器在价格上具有一定优势, 且性能在不断改进, 目前在国内市场上已占优势。

3.2 手术过程 骶管内麻醉或腰麻, 也有报道采用局麻或全麻下进行手术者。体位有左侧卧位、俯卧式折刀位或膀胱截石位。常规消毒铺巾, 扩肛后固定透明肛管扩张器, 置入肛肠缝合器。其中荷包缝合是 PPH 手术的关键步骤^[3-4], 通常主张 PPH 手术以齿状线上方 2.5~4.0 cm 作为荷包缝合定位标准^[5], 荷包缝针最好自出针点原位进针, 有利于防止术后出血。