

生长抑素与前列腺素 E1 联合应用治疗重症急性胰腺炎初步临床研究*

瞿星光,张朝晖[△],周刚,龚勋,张蓉,曾超,李灵丰,钟建华,姚玲
(三峡大学第一临床医学院/宜昌市中心人民医院重症医学科,湖北宜昌 443003)

摘要:目的 观察生长抑素(SS)和前列腺素 E1(PGE1)联合应用对重症急性胰腺炎(SAP)的临床效果,探讨两者联合应用的作用机制。方法 将收治的 31 例 SAP 的患者分为对照组(SS 治疗组, $n=15$)和联合治疗组(SS+PGE1 组, $n=16$),于入院后第 1、4、7 天检测外周血内毒素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、IL-10 及 CRP 的变化;监测血小板(PLT)、凝血酶凝结时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)和 D-二聚体;检测血清淀粉酶和乳酸脱氢酶和清蛋白;观察 ICU 入住时间、治疗 14 d 后 APACHE II 评分、Binder 积分、中转手术率、28 d 病死率。结果 与对照组比较,联合治疗组于治疗 7、14 d 后上述临床及实验室检测指标均有改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 SS 和 PGE1 联合应用可显著改善 SAP 患者的预后,缩短 ICU 入住时间,降低 28 d 病死率,其可能的作用机制是减轻急性期炎症介质和细胞因子的过度释放,提高机体免疫能力等多层次,改善胰腺的微循环,纠正高凝状态,避免 SAP 患者并发多器官功能障碍。

关键词:重症急性胰腺炎;生长抑素;前列腺素 E1;联合治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.01.027

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)01-0077-03

Preliminary clinical study of somatostatin combined with prostaglandin E1 in patients with severe acute pancreatitis*

Qu Xingguang, Zhang Zhaohui[△], Zhou Gang, Gong Xun, Zhang Rong,

Zeng Chao, Li Lingfeng, Zhong Jianhua, Yao Ling

(the First College of Clinical Medical Science, Three Gorges University/Department of Intensive Medicine, Yichang Central People's Hospital, Yichang, Hubei 443003, China)

Abstract: Objective To study the effect of somatostatin(SS) combined with prostaglandin E1 (PGE1) in patients with severe acute pancreatitis (SAP) and to elucidate its underlying mechanisms. Methods 31 cases of SAP patients were randomly divided into control group (SS group, $n=15$) and combined treatment group (group SS+PGE1, $n=16$). On the first, 4th, 7th day after admission, the peripheral blood endotoxin, TNF- α , IL-6, IL-10 and CRP changes of patients in two groups were detected; PLT, TT, PT, APTT, FIB and D two dimer were monitored; serum amylase and lactate dehydrogenase (LDH) and serum albumin (ALB) were detected; and ICU occupancy time, after 14 d treatment APACHE II, Binder integral, transit operation rate, the mortality of 28 d were also observed. Results Compared with control group, the treatment group for the treatment of 7, 14 days after the clinical and laboratory parameters were improved, and there were significant difference. Conclusion SS and PGE1 combination can significantly improve the prognosis of patients with SAP, reduce ICU inpatient time and the mortality of 28 d, its possible mechanism of action would be to reduce acute phase inflammatory mediators and the release of cytokines, improve the immunity of the organism, multi-level, improve the pancreatic microcirculation, correct the hypercoagulable state, and avoid complications of multiple organ dysfunction in SAP patients.

Key words: severe acute pancreatitis; somatostatin; prostaglandin E1; combined therapy

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)由于病情凶险、发展迅速,病死率仍较高,进一步探讨其有效的治疗方法乃是改善其预后的关键。动物实验和临床研究表明,生长抑素(Somatostatin, SS)可以通过直接抑制胰腺外分泌来减少 SAP 的全身炎症反应综合征(SIRS)发生而发挥作用,主张在 SAP 治疗中应用^[1]。而前列腺素 E1(PGE1)在临床中也被证实 SAP 患者中能显著改善胰腺微循环,纠正高凝状态,对脏器功能有很好的保护作用。本科收治 SAP 患者 31 例,其中 16 例采用 SS 与 PGE1 联合应用治疗 SAP,探讨两者联合应用的有效性和可行性,并从机制上阐述两者联合应用的可能作用途径。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院重症医学科自 2010 年 11 月至 2011 年 8 月以来共收治的确诊为 SAP 并符合本研究条件资料完整的住

院患者 31 例,其中男 19 例,女 12 例,年龄 35~64 岁,平均(42±11)岁。病例选择标准:参照中华医学会消化病学会 2004 年制定的《中国急性胰腺炎诊治指南(草案)》^[2]选取病例标准:(1)根据临床症状、体征、血淀粉酶及影像学检查(B 超或 CT)诊断为急性胰腺炎(AP)。(2)在明确诊断为 AP 基础上出现脏器衰竭、和(或)胰腺坏死、脓肿、假性囊肿等局部并发症,或 Ranson 标准大于或等于 3 分;或 APACHE II 评分大于或等于 8 分;或 Balthazar CT 积分 D 级以上,诊断为 SAP。(3)年龄小于 70 岁、发病后在 72 h 内入院者。(4)因胆道梗阻所致 SAP,对 SS 和 GH 有禁忌者,哺乳期、孕产妇或合并肿瘤患者为剔除对象。

1.2 实验设计与治疗分组 采用前瞻性、随机、对照临床研究。对符合上述入选条件并按要求完成试验的 31 例 SAP 患

* 2010 年第四届 PROGRESS ACADEMY 大会课题征集二等奖。作者简介:瞿星光(1976-),副主任医师,硕士,主要研究严重感染、急危重症等。△ 通讯作者, Tel:15071737290; E-mail: zhangzhaohui0316@163.com。

者,分成对照组(SS治疗)和联合治疗组(SS+PGE1),其中对照组 15 例,联合治疗组 16 例。对照组:在综合治疗的基础上应用 SS 6 mg+生理盐水 48 mL,2 mL/h 持续静脉微量泵入,共 7 d。SS+PGE1 组:在对照组治疗的基础上同时应用 PGE1(商品名凯时,北京泰德制药公司生产)20 μ g/d 加入生理盐水 250 mL 静滴 7 d。综合治疗措施包括:重症监护、胃肠减压、持续血液净化治疗、抗生素应用、改善脏器微循环、营养支持等治疗。在确诊为坏死胰腺组织继发感染和/和腹腔间隔室综合征时则转外科手术治疗。

1.3 观察项目与检测指标 两组患者于入院后第 1、7、14 天均检测外周血内毒素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、IL-10 以及 CRP 的变化;检测血清淀粉酶、乳酸脱氢酶(LDH)、清蛋白(ALB);入院后第 1、4、7 天检测血小板计数(PLT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体、纤维蛋白原(FIB)。观察治疗 14 d 后 APACHE II 评分、ICU 入住时间、28 d 病死率。内毒素采用偶氮显色法测定,TNF- α 、IL-6、IL-10 测定用酶联免疫吸附法,试剂盒购自晶美公司,由本院实验室独立进行。

1.4 统计学处理 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t

检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SAP 患者入院时的临床资料 对照组与联合治疗组患者入院时年龄、性别、病因构成及 APACHE II 评分、Binder 并发症评分方面差异无统计学意义($P > 0.05$),资料具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者入院时的临床资料($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男/女(n)	年龄(岁)	APACHE II 评分	Binder 评分
联合治疗组	16	10/6	51.2 \pm 10.2	12.82 \pm 3.24	7.11 \pm 3.01
对照组	15	11/4	50.2 \pm 9.5	13.44 \pm 2.46	6.83 \pm 2.76

2.2 内毒素、细胞因子以及 CRP 变化 两组患者在治疗第 7、14 天后血浆内毒素、TNF- α 、IL-6 及 CRP 水平均较治疗前有所下降,但与对照组比较,联合治疗组下降的趋势更为明显($P < 0.05$);两组患者的 IL-10 在治疗第 7、14 日均较治疗前升高,但与对照组比较,联合治疗组升高的程度更为明显($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后内毒素、细胞因子以及 CRP 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	内毒素(ng/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-10(ng/L)	CRP(mg/L)
联合治疗组(n=16)	第 1 天	66.24 \pm 36.19	94.51 \pm 58.63	103.29 \pm 67.41	59.24 \pm 12.34	312.81 \pm 88.52
	第 7 天	42.23 \pm 16.12*	69.73 \pm 32.56*	69.46 \pm 34.87*	79.21 \pm 13.04*	159.51 \pm 57.43*
	第 14 天	22.76 \pm 8.32*	42.13 \pm 17.83*	46.76 \pm 22.27*	99.45 \pm 13.43*	76.22 \pm 37.53*
对照组(n=15)	第 1 天	68.23 \pm 35.47	98.63 \pm 53.52	99.52 \pm 67.12	56.74 \pm 11.67	298.63 \pm 97.64
	第 7 天	57.62 \pm 20.53	86.72 \pm 38.64	87.87 \pm 44.19	65.87 \pm 11.74	186.13 \pm 68.62
	第 14 天	39.24 \pm 9.55	67.34 \pm 25.17	66.82 \pm 24.45	79.64 \pm 12.84	103.13 \pm 60.14

*: $P < 0.05$,与同期对照组比较。

2.3 两组患者治疗前后生化指标的动态变化 两组患者在治疗第 7、14 天血清淀粉酶及 LDH 均逐步下降,但与对照组比较,联合治疗组下降的趋势更为明显($P < 0.05$);两组患者血清 ALB 水平在第 7 天均出现下降,但在第 14 天又出现上升,与对照组比较,第 14 天血清 ALB 浓度升高趋势更为明显($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组治疗前后凝血指标比较 治疗前两组患者 PT、TT、FIB、PLT 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组 4、7d 后较对照组 PT、TT 缩短,D-二聚体、FIB 下降,指标间差异有统计学意义($P < 0.05$);PLT 增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者治疗前后生化指标的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	入院时间	淀粉酶(U/L)	LDH(U/L)	ALB(g/L)
联合治疗组(n=16)	第 1 天	3 651 \pm 1 282	381 \pm 167	32.81 \pm 11.84
	第 7 天	1 459 \pm 872*	224 \pm 93*	28.63 \pm 9.87
	第 14 天	331 \pm 138*	101 \pm 72*	37.55 \pm 5.77*
对照组(n=15)	第 1 天	3 789 \pm 1 198	369 \pm 172	34.62 \pm 10.22
	第 7 天	1 963 \pm 768	292 \pm 88	27.46 \pm 9.18
	第 14 天	578 \pm 197	162 \pm 63	30.72 \pm 6.46*

*: $P < 0.05$,与同期对照组比较。

表 4 联合治疗组与对照组治疗前后凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	入院时间	TT(s)	PT(s)	APTT(s)	D-二聚体(mg/L)	FIB(g/L)	PLT($\times 10^9$)
联合治疗组(n=16)	第 1 天	18.11 \pm 9.27	22.13 \pm 6.11	40.08 \pm 7.52	19.05 \pm 8.42	4.57 \pm 0.72	144.24 \pm 48.53
	第 4 天	14.35 \pm 6.39	14.33 \pm 4.23*	33.28 \pm 5.98*	10.28 \pm 5.95*	3.25 \pm 0.63*	183.44 \pm 36.52*
	第 7 天	9.74 \pm 3.67*	10.71 \pm 3.47*	28.02 \pm 4.73*	4.02 \pm 1.23*	2.11 \pm 0.55*	224.44 \pm 39.02*
对照组(n=15)	第 1 天	18.41 \pm 8.87	23.34 \pm 5.37	39.19 \pm 7.97	18.19 \pm 7.17	4.81 \pm 0.68	149.39 \pm 50.93
	第 4 天	15.79 \pm 5.66	17.81 \pm 4.27	36.47 \pm 6.43	14.47 \pm 6.33	3.71 \pm 0.81	151.77 \pm 35.21
	第 7 天	12.59 \pm 5.47	15.81 \pm 2.82	34.87 \pm 5.72	8.98 \pm 1.73	3.82 \pm 0.77	189.73 \pm 33.93

*: $P < 0.05$,与同期对照组比较。

2.5 两组患者相关临床资料的比较 在 ICU 治疗期间,联合治疗组患者入住 ICU 的时间较对照组明显缩短($P < 0.05$);两组患者治疗前 APACHE II 评分差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后均有下降,但治疗组降低更为明显($P < 0.05$)。联合治疗组无中转手术,对照组有 4 例中途转手术治疗,其中因腹腔感染 3 例,因腹腔间隔室综合征 1 例;两组患者住院期间共死亡 4 例,2 例死于多器官功能衰竭,1 例死于术后腹腔大出血,1 例死于严重腹腔感染。其中对照组死亡 3 例,28 d 病死率为 20.0%;联合治疗组死亡 1 例,28 d 病死率 6.3%,两组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

表 5 两组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

指标	联合治疗组(n=16)	对照组(n=15)
入住 ICU 时间(d)	15.24±7.32*	23.00±8.43
APACHE II 评分(第 14 天)	2.83±1.75*	5.81±2.15
Binder 评分(第 14 天)	2.11±3.01*	6.53±2.76
中转手术率[n(%)]	0(0.0)*	4(26.7)
28 d 病死率[n(%)]	1(6.3)*	3(20.0)

*: $P < 0.05$, 与对照组比较。

3 讨论

AP 的发生、发展与以下 4 个因素相关:(1)胰腺分泌增多;(2)胰腺排泄受阻;(3)胰腺循环障碍;(4)生理性抑酶物质减少或缺乏。在针对胰腺分泌增多方面,目前临床研究表明,在 SAP 发作早期,应用生长抑素能迅速控制病情,缓解症状,使淀粉酶快速下降,并减少并发症,缩短住院时间,提高治愈率^[3]。而现有研究也表明^[4],微循环障碍是 AP 的始动因素之一,胰微血管的痉挛导致胰腺缺血和微循环瘀滞贯穿于 AP 发生发展的全过程,也是 MAP 向 SAP 转化的重要因素,随着对 PG 作用机制研究的深入,它在 SAP 发病中的作用日益受到重视。近年来研究结果认为,前列腺素尤其 PGE1 具有抑制胰腺分泌,增加胰腺血流量和细胞保护作用^[5],因而对于 SAP 的治疗,抑制胰酶分泌和胰酶活性以及改善胰腺微循环,维持正常的胰腺血供是有效改善 AP 的预后,防止 MAP 发展为 SAP 的关键。

SAP 的发病机制中,由于单核巨噬细胞、中性粒细胞、内皮细胞及免疫系统的参与,使得胰腺炎的开始阶段就成为过度炎症反应的全身性疾病。在此炎症反应中,同时存在着促炎和抗炎两类不同性质的细胞因子,前者以 TNF- α 及 IL-1 等为主,对炎症反应起上调作用,后者以 IL-2、IL-10、IL-12 等为主,对炎症反应起下调作用。炎症细胞因子的表达升高是炎症反应及炎症损伤的主要原因,其中 TNF- α 是导致胰腺炎使胰腺及胰外器官组织损伤的主要细胞因子,是 SAP 发生后较早升高的炎症介质之一。内毒素血症产生的原因可能是 AP 时由于胰腺及其周围组织水肿、胃肠道蠕动缓慢、胃肠黏膜屏障损害而引起肠道细菌入血并释放出内毒素。另外,引起 AP 的诱因如胆道感染等可能也起一定的作用。国外学者 Wig^[6]及 Larvin^[7]的早期研究结果表明血浆内毒素和 TNF- α 水平是判断急性胰腺炎严重程度和预后的重要指标。本研究结果表明,与对照组比较,联合治疗组血浆内毒素、TNF- α 和 CPR 水平下降较快;在炎症因子方面,IL-6 和 IL-10 的改善也较对照组明显,另外,血清 ALB 浓度于入院第 14 天较 SS 组明显升高。这说明在控制全身炎症反应综合征方面,联合应用生长抑素和 PGE1 能更好地通过抑制炎症因子的释放,减少炎症细胞损伤

和细胞因子链的启动,减少内毒素血症和全身并发症的产生。

本研究中作者选取了 PLT、CRP、D-二聚体来作为评估 SAP 患者凝血功能的变化。研究表明,下降的程度与脓毒症反应程度呈正相关,可以为 SAP 提供敏感而简易的临床监测指标^[8]。目前,国内外多数研究已证实 CRP 作为胰腺炎的诊断指标之一,其水平动态变化与胰腺炎的严重程度、并发症及预后密切相关^[9]。而 D-二聚体是交联纤维蛋白特异性降解产物中的小片段,是微循环障碍的敏感指标,监测 D-二聚体变化有助于 AP 患者病情判断^[10]。PGE1 是一种强扩张血管药物,使血管平滑肌舒张,其重要机制是激活血小板膜上腺苷环化酶,使 PLT 内 cAMP 升高,抑制血栓素 A2 释放,抑制 PLT 聚集。还可以抑制血管平滑肌细胞的游离钙离子^[11],抑制血管交感神经末梢释放去甲肾上腺素,使血管平滑肌舒张从而改善微循环。同时 PGE1 还能直接抑制胰腺外分泌,抑制血小板聚集、合成和释放血栓素^[12]。国内王兴鹏等^[13]等临床研究证实 PGE1 在 SAP 能改善胰腺的血液循环,纠正高凝状态,在 SIRS 期能对脏器功能有很好的保护作用,在 SAP 的综合治疗基础上,PGE1 的应用大大地提高了临床治愈率^[14],这与作者在临床中观察的结果较为一致。

在临床指标方面,联合治疗组患者入住 ICU 的时间较对照组明显缩短($P < 0.05$);治疗后两组 APACHE II 评分均降低,但联合治疗组降低更明显($P < 0.05$),且联合治疗组 28 d 病死率为 6.3%,明显低于对照组中的 20.0%,这初步表明 SS 联合应用 PGE1 不仅能明显改善 SAP 患者的病情,而且也能明显改善 SAP 患者的生存率。这与国内赵光丽等^[15]用 8 肽生长抑素类似物(奥曲肽)联合 PGE1 治疗 SAP 的结论较为一致。

综上所述,本研究证实 SS 联合应用 PGE1 对 SAP 患者各项指标均得到不同程度的改善,初步证实了两者联合应用对 SAP 胰液的过量分泌和胰腺微循环障碍均有一定的疗效,具有一定的临床价值,但其具体的作用机制尚需进一步的研究。

参考文献:

- [1] 刘文明,王承党.生长抑素在重症急性胰腺炎中的作用机制的研究[J].医学综述,2007,13(10):723-724.
- [2] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组.中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J].中华消化杂志,2004,24(3):190-192.
- [3] 陈婧华,陈垦,王晖.急性胰腺炎发病机制研究进展[J].世界华人消化杂志,2009,17(24):2478-2483.
- [4] Banerjee AK,Sleele RJ.Current views on the pathophysiology of acute billiary pancreatitis [J]. Nephrol Dial Transplant,2001,16(5):939.
- [5] Yucel K,Alhan E,Kucuktulu U, et al. The effect s of prostaglandin E1 on the microperfusion of the pancreas during acute necrotizing pancreatitis in rats[J]. Hepato gastroenterology,2002,49(44):544-548.
- [6] Wig JD,Kochhar R,Ray JD, et al. Endotoxemia predicts outcome in acute pancreatitis[J]. J C lin Gastroenterol, 1998,26(2):121-124.
- [7] Larvin M. Circu lating mediaors in acute pancreatitis as predictors of severity [J]. Scan J Gastroenterol, 1996, 219:16-19.

PCDH8 是原钙黏蛋白家族中的一新成员,其蛋白结构包括 6 个重复的细胞外区域、1 个跨膜区和 1 个胞内区。PCDH8 在细胞的生长、分化、细胞骨架形成以及细胞间的信号传导等方面发挥着重要作用^[6,8]。Yu 等^[6]研究发现在人类乳腺癌中存在 PCDH8 基因甲基化现象,并且与乳腺癌细胞的生长和迁移密切相关,启动子甲基化是 PCDH8 基因表达下调的主要原因。吕顺莉等^[13]研究发现 PCDH8 基因在正常胰腺组织中没有发生甲基化,但在胰腺癌细胞株中却出现甲基化现象,从而认为 PCDH8 基因甲基化是导致该基因表达减少的主要原因,与胰腺癌的发展密切相关。PCDH8 基因是一种抑癌基因,位于人染色体 13q14.3。在多种肿瘤中该基因常因启动子异常甲基化而表达减少或缺失,并与肿瘤的发生发展密切相关,PCDH8 基因启动子甲基化可以作为一种肿瘤诊断、检测和预后判断的分子标志物。在本研究中作者应用 MSP 同时检测了 20 例正常膀胱黏膜组织和 79 例膀胱移行细胞癌组织中 PCDH8 基因启动子的甲基化状态,发现 55.7% (44/79) 的膀胱移行细胞癌组织中存在 PCDH8 基因甲基化,而在 20 例正常膀胱黏膜组织中均未检测到 PCDH8 基因甲基化,提示 PCDH8 基因启动子甲基化具有肿瘤特异性,是一个有价值的膀胱移行细胞癌的诊断标志物。

本研究中作者将 PCDH8 基因启动子甲基化状态与患者的临床病理资料以及患者的预后资料进行了分析时发现,直径小于或等于 3 cm 的膀胱癌中 PCDH8 基因甲基化率 43.5%, >3 cm 膀胱癌中 PCDH8 基因甲基化率为 72.7%;乳头状肿瘤中的甲基化率为 48.2%,非乳头状肿瘤中的甲基化率为 73.9%;原发性肿瘤中的甲基化率为 71.1%,复发性肿瘤中的甲基化率为 35.3%;高分化肿瘤中 PCDH8 基因甲基化率为 43.4%,在中低分化肿瘤中为 80.8%;在肌层浸润性膀胱癌中为 74.2%,非肌层浸润性膀胱癌中为 43.7%;差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。这些结果提示 PCDH8 基因启动子甲基化与膀胱癌的生长方式、形状大小、是否复发、分化程度及浸润深度等肿瘤的生物行为有关^[14]。

综上所述,作者的研究结果表明在膀胱癌组织中 PCDH8 基因具有较高的甲基化率,并且与膀胱癌的发生、发展密切相关,原发性膀胱癌及浅表性膀胱癌均存在 PCDH8 基因甲基化现象,其可能成为膀胱癌早期诊断和监测的分子标志物。

参考文献:

- [1] Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world[J]. *World J Urol*, 2009, 27(3): 289-293.
- [2] Scosyrev E, Golijanin D, Wu G, et al. The burden of bladder cancer in men and women; analysis of the years of life lost[J]. *BJU Int*, 2012, 109(1): 57-62.
- [3] Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer [J]. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 2008, 218(Suppl 1): 12-20.
- [4] Marzese DM, Gago FE, Orozco JO, et al. Aberrant DNA methylation of cancer-related genes in giant breast fibroadenoma: a case report [J]. *J Med Case Reports*, 2011, 5(1): 516.
- [5] Caffarelli E, Filetici P. Epigenetic regulation in cancer development[J]. *Front Biosci*, 2011, 16: 2682-2694.
- [6] Yu JS, Koujak S, Nagase S, et al. PCDH8, the human homolog of PAPC, is a candidate tumor suppressor of breast cancer[J]. *Oncogene*, 2008, 27(34): 4657-4665.
- [7] Morris MR, Ricketts CJ, Gentle D, et al. Genome-wide methylation analysis identifies epigenetically inactivated candidate tumour suppressor genes in renal cell carcinoma [J]. *Ncogene*, 2011, 30(12): 1390-1401.
- [8] He D, Zeng Q, Ren G, et al. Protocadherin8 is a functional tumor suppressor frequently inactivated by promoter methylation in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2012, 21(6): 569-575.
- [9] Jacobs BL, Lee CT, Montie JE. Bladder cancer in 2010: how far have we come? [J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(4): 244-272.
- [10] Morgan TM, Clark PE. Bladder cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22: 242-249.
- [11] Kim WJ, Kim YJ. Epigenetics of bladder cancer [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 863: 111-118.
- [12] Hoffman AM, Cairns P. Epigenetics of kidney cancer and bladder cancer[J]. *Epigenomics*, 2011, 3(1): 19-34.
- [13] 吕顺莉, 高军, 杜奕奇, 等. 胰腺癌细胞株原钙黏附蛋白 8 基因的甲基化状[J]. *中华胰腺病杂志*, 2010, 10(3): 190-192.
- [14] Heichman KA, Warren JD. DNA methylation biomarkers and their utility for solid cancer diagnostics [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(10): 1707-1721.

(收稿日期: 2013-08-15 修回日期: 2013-09-20)

(上接第 79 页)

- [8] 汤大明, 张红金, 景炳文, 等. 血小板在危重病患者全身炎症反应监测中的意义[J]. *中国危重病急救医学*, 2003, 15(1): 35-37.
- [9] 张燕, 吴建新. C 反应蛋白对重症急性胰腺炎的诊断价值 [J]. *胃肠病学*, 2006, 11(4): 251-253.
- [10] Salomone T, Tosi P, Palareti G, et al. Coagulative disorders in human acute pancreatitis role for the D-dimer[J]. *Pancreas*, 2003, 26(2): 111-116.
- [11] 陈国胜, 欧希龙, 孙为豪, 等. 前列地尔对重症急性胰腺炎患者血小板参数的影响[J]. *四川医学*, 2006, 26(9): 913-914.

- [12] 赵艳玲, 徐玉兰. 前列地尔注射液对糖尿病肾病患者血浆纤维蛋白原的影响[J]. *安徽医药*, 2008, 12(4): 351-352.
- [13] 王兴鹏, 吴恺, 张汝玲, 等. 前列腺素 E1 脂微球载体制剂对重症急性胰腺炎的治疗作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2006, 15(5): 433-436.
- [14] 周峰, 王春友, 万赤丹, 等. 前列腺素 E1 在重症急性胰腺炎脏器功能保护中临床疗效观察[J]. *临床外科杂志*, 2004, 12(9): 540-541.
- [15] 赵光丽. 奥曲肽与前列地尔联合治疗急性胰腺炎疗效观察[J]. *牡丹江医学院学报*, 2008, 29(3): 46-47.

(收稿日期: 2013-08-23 修回日期: 2013-09-22)