



刘谦 教授,主任医师,美国新泽西西医学和牙科大学(UMDNJ)人体器官研究室首席科学家。享受国务院颁发政府特殊津贴待遇。曾任吉林省肿瘤医院、肿瘤研究所名誉院、所长,吉林大学白求恩医学院肿瘤学系首席教授,高级顾问。任吉林大学第一院肿瘤中心专家、顾问。中国抗癌协会、吉林省肿瘤学科领域创始人之一。先后出版十余部肿瘤专著,百余篇论著。1973年出版《肿瘤诊断与防治》填补了中国肿瘤专著空白。

再生食管在癌症治疗研究上的评价

刘 谦^① 王桂茹^②

摘要 人工食管的材料选择,术后并发症的发生始终未能解决,导致迄今尚缺乏理想人工食管问世。由于碳素是人体固有元素,无异质性,作为支架诱导的再生食管是癌症根治术的食管缺损修补与恢复人体固有进食管道的最佳选择。

关键词 碳素 人工食管 再生食管 癌症

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20131530

Evaluation of esophageal regeneration in cancer research

Qian LIU¹, Guiru WANG²

Correspondence to: Qian LIU; E-mail: cs3596@163.com

¹Cancer Center and ²Expert Group, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Abstract Long-term failure in choice of materials for artificial esophagus (AE) and in treating incidence of postoperative complications of esophageal cancer has resulted in lack of ideal AE regeneration. As one of the innate elements forming the human body, carbon possesses high tissue affinity. Artificial esophagus as the induced stent of esophageal regeneration is the best choice for replacing esophageal defects and for reintroducing oral feeding after cancer radical resection.

Keywords: carbon, artificial esophagus, esophageal regeneration, carcinoma

1 人工食管再生的研究推动癌症根治的研发进程

自1952年Berman^[1]使用了机械材料,如金属管、硅胶管后,相继出现生物或复合材料以及组织工程人工食管等用以填补食管缺损,但至今尚无理想的人工食管问世^[2]。无细胞生物活性支架的人工食管及动物组织工程人工食管的材料选择非单使机体“人工化”,且因人与异种动物的巨大差异,而产生诸多忧虑。1)生物类替代物:应用猪动脉经理化处理制成生物人工食管,但只能短暂的起替代和支撑作用,其后迅即消失,不能承担持久应用。2)生物性复合材料人工食管:仅适于食管短缺损者的修复,不能反映食管重建全貌。3)动物组织的人工食管:此种人工食管不仅存在种系的差异,并因个性免疫排斥、基因重组,而造成后代基因不稳定导致致畸、致突变、致癌等。1979年刘谦等^[3]在国内、外首先启用无

细胞的碳素人工食管,作为食管再生的诱导支架使自体食管重塑,完善人体自家消化通道重建,以适应机体固有功能的需要。

1.1 碳素人工食管与其诱导的再生食管的特点

碳素为人体内固有元素,既无异质性和免疫排斥,又无非自体组织工程人工食管的诸多忧虑。当其完成支架“细胞育成桥”工程后,自然脱落排出体外,不遗后患,所诱导的再生食管可满足消化道重建的需求。

1.1.1 碳素人工食管的物理学检测 碳素人工食管在移植前后分别进行高温及放射性CO⁶⁰照射,其物理性能无改变。拉力及压力检测时,有一定韧性弹力和机械强度。食管造型的张缩、体态和内壁光滑等无异状。

1.1.2 碳素人工食管的化学及组织相容性检测 1)

化学检测:以75%酒精和各种消毒液及酸碱液浸泡,人工食管未见变形和损伤。2)组织相容性检测:聂毓秀等^[4]报道组织细胞培养有良好的相容性,无免疫排斥和异物异常反应。且对组织细胞无毒、无抑制作用,细胞可正常增殖与分化。对新生食管组织结构再生与修复有诱导作用。

1.1.3 动物生物行为与再生食管组织学检测 1)动物生活质量检测:实验用幼犬与对照组比较正常生长,生活质量良好。实验用成犬不仅生活质量良好,而且对如抛物寻求等高级神经反射的指令通达。此外,动物性功能和怀孕产子与对照犬无异。2)定期对动物进行血、尿、便常规和肝、肾功能生化学检查,均在正常范围。3)再生食管的组织学检测:①形态所见:新生食管黏膜上皮光滑平整,柔软富有弹性,压力测定随空气进入及容量不同而同步张缩;②镜下组织学所见:新生食管有复层坚实的鳞状上皮覆盖,黏膜下层有新生血管、腺体、肌肉及神经再生。实验犬于1年后组织结构稳定,形成新的食管再生,重塑自家消化通道。

2 再生食管应用价值

食管是机体唯一的营养补给线,如何对食管伤病,特别是因癌症治疗导致的食管缺损修补,并使其恢复至正常,成为人们高度关切的问题。

2.1 食管缺损修补的需求

食管癌外科手术的成败关键是切缘有无癌细胞残留、淋巴结清扫程度和消化道重建。因再生食管做底衬,不仅有利于消化道重建,而且可增大食管癌切除长度,达到病灶清除和扩建“无瘤区”。食管癌手术后所致的食管缺失修复,以及修补后的诸多并发症是食管外科的棘手问题,再生食管可为其排忧解难。1)自体再生食管施以消化道重建,可免除另取自机体来替代脏器(胃肠)的痛苦。2)替代脏器受损无法替代时,再生食管可进行替代。3)自体食管回归原位,可以减免因“胸胃”造成对呼吸循环的影响。4)自体食管再生的利用可大大缩短修补食管缺损的手术时间,减少医药费用^[5]。并可降低手术风险,开辟了微创外科由解剖微创向生理微创的新途径^[6]。5)提供实现癌症根治的两个最大(最大限度根治癌症、最大限度保护机体功能)原则,重视改善患者生活质量的先导作用^[7]。

此外由于婴幼儿先天性食管畸形(缺如、闭锁和短缩),囊肿(恶变)和肿瘤手术需行食管缺损修补^[8]。自体再生食管属自身固有组织,不仅通过食管重塑和重建消化通道补给营养,而且与婴幼儿同步生长。

2.2 再生食管与其诱导体碳素人工食管的顺应

新生食管属自身固有组织,因此可以减除外来

异物刺激导致的基因组学(genomics)异常表达。mRNA翻译后蛋白组学(proteomics)修饰调节的异化以及遗传组学的不稳定可致癌,并对机体产生不良的影响。

3 碳素人工食管诱导食管的再生机制的探讨

食管再生机制的研发是食管再生的基础和促进其完善与应用的根本。食管再生研究虽获初步成功,但对其演化的研究却是各持己见。

3.1 组织相容性修复与新生食管的关系

碳素人工食管有良好的组织相容性和细胞爬行界面。当将其植入后,机体的免疫监视误认为是“自家组织”,从而启动自身修复机制,进行再生修复。碳素人工食管有良好的空间支架结构,可为食管新生提供修复的土壤,植入的人工食管对体内细胞起到锚定和支撑作用,其三维结构不仅有利于细胞的黏附,更重要的是可提供空间以利细胞爬行再生以及营养成分渗透和血管长入。生长因子可促进再生修复的调节。良性的碳素细胞外基质能刺激生长因子分泌,如EGF、FGF- α 、FGF- β 、NGF、转化因子(TGF)和血液中生长因子(血小板衍生生长因子、血管内皮生长因子),以及与生长因子相关的受体和信号传递系统等。加之促炎症因子的趋化、附着产生炎症修复,强化新生食管的重塑。

3.2 食管再生与机体对外界的适应变化

新生食管的高级结构(腺体、肌肉、神经)的再生,除与机体修复相关外,也与机体长期被动使用“新生食管”相关联。食管为适应进食蠕动需求,可随吞咽运动加大部分结构的再生与重建。尤其人是立位进食,重力学的作用会增加机体的自然修复机制。

4 结语

综上所述,再生食管虽经动物实验获得成功,但其发生机制尚需理化与生物工程学的进一步深入研究。应用“转基因工程”活化再生食管的诱导体以期加速其功能组织适时构建完善。增加临床实践,以期进一步获得临床应用的循证医学证据。

参考文献

- 1 Berman EF. The experimental replacement of portion of the esophagus by a plastic tube[J]. Ann Surg, 1952, 135(3):337-343.
- 2 Li NX, Gao XP. Safety evaluation of artificial esophagus[J]. J Clin Rehabilitative Tissue Engineering Res, 2008, 12(39):7719-7721.[李年秀,高雪萍.人工食管应用中的安全性评价[J].中国组织工程研究与临床康复,12(39):7719-7721.]
- 3 Liu Q, Liu GJ, Wang GR, et al. Experimental research of artificial esophagus[J]. Chin J Pediat Surg, 1983, 4(2):80-82.[刘谦,刘国津,王桂茹,等.人工食管的实验研究[J].中华小儿外科杂志,1983,4(2):80-82.]

- 4 Nie YX, Chen YL, Wang SL, et al. The effects of carbon fiber artificial esophagus on cultured cells[J]. J Norman Bethune University Med Sci, 1986, 12(4):289-291.[聂毓秀,陈玉兰,王淑兰,等.碳纤维人工食管材料对体外培养细胞的影响[J].白求恩医科大学学报, 1986,12(4):289-291.]
- 5 Liu Q. Three prevention strategies to conquer cancer[M]. Changchun: Jilin Sci Technol Press, 2012:95.[刘 谦.战胜癌症需"三防"[M].长春:吉林科学技术出版社,2012:95.]
- 6 Liu Q, Liu XG, Wang GR. Cancer Diagnosis, Prevention and Rehabilitation:Improvement of esophageal surgery method[M]. Changchun: Jilin Sci Technol Press, 2009:152.[刘 谦,刘晓光,王桂茹.肿瘤诊断防治与康复:食管癌外科手术方法的改进[M].长春:吉林科学技术出版社,2009:152.]
- 7 Liu Q, Wang GR. Conservative treatment is a protection for cancer radical therapy and new medical model[J]. J Pract Oncol, 2013, 27(3):285-288.[刘 谦,王桂茹.保护治疗是根除癌症卫士和新医学模式的探讨[J].实用肿瘤学杂志,2013,27(3):285-288.]
- 8 Zhang JZ. Modern Pediatric Oncology[M]. Second Edition. Beijing: Science Press, 2009:378.[张金哲.现代小儿肿瘤外科学[M].第2版.北京:科学出版社,2009:378.]

(2013-11-12收稿)

(2014-01-17修回)

(本文编辑:张佷)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

科技论文讨论的撰写要求

讨论作为一篇科技论文的结束,应紧密结合本文研究所获得的重要发现,以及从中引出的结论进行讨论,而不是重复结论部分的内容。特别要对新的发现,文献尚未报道的内容进行深入讨论,包括可能的机制、临床应用范围以及从研究结果对总体的推论。讨论所需引用的文献材料应尽量概括,而不是抄袭别人的文献资料。同样也不是试验、实验结果的简单重复,结果与分析的简单缩写。从试验、实验结果及其有关信息的深层次进行揭示,阐明本研究结果与他人结果之异同,突出本研究的新发现、新发明,分析与他人结果不同的原因,说明本研究的不足以及可能存在的问题,提出本研究工作的遗留问题或者尚需要进一步深入研究和探讨的问题。

讨论中应注意的主要问题:

1)忌重复叙述研究结果。

2)忌综述文献,罗列一大堆他人研究结果,而不将本研究结果与他人的结果进行比较。

3)切忌无目的泛泛而谈。即对结果展开讨论,这种讨论是切实的,不是空泛的堆砌数据,而是由现象到本质的揭示、探讨过程。对于研究数据应有代表性,能够说明论文观点与主题,重点应放在实际数据的分析、统计、总结上,以及与文献对比而不是数据的本身。

《中国肿瘤临床》编辑部