

- 16 Kim HJ, Moon KD, Lee DS, *et al.* Ethylether fraction of *Gastrodia elata* Blume protects amyloid peptide-induced cell death [J]. *J Ethnopharmacol*, 2003; 1 (84): 95-8.
- 17 牛 侨. 天麻对铅致大鼠学习记忆障碍的影响 [J]. *卫生研究*, 2004; 1 (33): 45-7.
- 18 孔小卫, 柳听义, 关 键. 天麻多糖对亚急性老模型小鼠自由代谢的影响 [J]. *安徽大学学报 (自然科学版)*, 2005; 29 (2): 95-9.
- 19 廖全斌, 刘小琴, 刘金鹏, 等. 天麻提取物的抗氧化活性与其天麻素含量相关性研究 [J]. *三峡大学学报 (自然科学版)*, 2006; 1 (28): 80-2.
- 20 李 文, 张 村, 耿立冬, 等. 天麻有效部位的药理作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2006; 31 (10): 856-7.
- 21 曹弃元, 李永强, 陈成钦, 等. 五种中药制剂体外抗辐射作用的研究 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 1994; 14 (1): 44-5.
- 22 缪化春, 沈业寿. 天麻多糖的降血压作用 [J]. *高血压杂志*, 2006; 7 (14): 531-4.
- 23 虞 磊, 沈业寿, 吴建民, 等. 培养方式对天麻蜜环菌胞内多糖合成与抗眩晕活性影响的研究 [J]. *中国食用菌*, 2006; 2 (12): 53-8.

[2008-03-19收稿 2008-12-19修回]

(编辑 张 铭)

慢性肾衰竭患者认知障碍研究进展

任建伟^{1,2} 韩布新 (中国科学院心理研究所心理健康院重点实验室, 北京 100101)

【关键词】 认知功能障碍; 慢性肾功能衰竭; 血液透析

【中图分类号】 R395.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-9202(2009)07-0901-03

据国际肾脏病协会统计,慢性肾衰竭(CRF)自然人群年发病率为98~198人/百万人口,且每年以8%左右的速度递增;美国新发病例由1988年的150人/百万人口增到1997年的287人/百万人口^[1]。美国2005年的USRDS报告预测,美国ESRD患者在2010年将达650000人,其中透析患者约520000人^[2]。在现代医学的生物-心理-社会模式中,患者生活质量成为评价临床治疗效果的重要指标。患者的心理调适及如何在延长病人生命的同时提高其生活质量,帮助他们保持相对健康的身、心状态,并重返社会、甚至工作岗位是一个亟待解决的问题。认知功能是影响老年人生活质量的重要因素,老年身心疾病患者的生活质量降低主要原因是由于各种疾病导致老年人认知功能损伤^[3]。本文就CRF患者认知功能研究现状以及治疗方式对其影响做一综述。

1 CRF患者认知状况研究文献检索结果

作者采用汉语和英语“认知、认知功能、慢性肾衰竭、肾衰竭、血液透析、透析、心理测验、事件相关电位、量表”等为检索词,在CNKI和Medline网上分别查找自1991年1月~2008年2月发表的文献201篇(摘要)。根据新近性和代表性筛选出2篇中文和11篇英文进行综述。检索发现目前应用广泛的认知功能评定方法有量表法、测验法和神经电生理技术。除神经电生理方法一直较多的应用以外,近年采用量表法、测验法的研究也越来越多;而评定的目标仍是以透析治疗对改善认知功能效果为主,其次是纠正贫血、肾移植及其他治疗对认知的影响。

1 中国科学院研究生院 2 航空工业中心医院肾病泌外中心

通讯作者:韩布新(1966-),男,博士,研究员,博士生导师,主要从事各种慢性病患者身心健康及其康复的研究。

第一作者:任建伟(1971-),女,副主任医师,在职硕士,主要从事慢性肾衰竭患者认知障碍的诊治研究。

所使用的评定量表有Wechsler成人智力量表(WAIS-RC)、Luria-Nebraska(LNB)及Halstead-Reitan(HR)神经心理成套测验、简易精神状态量表(MMSE)、长谷川痴呆量表(HDS)、认知能力筛查量表(CASD)、快速筛查测验(QCST)等等。神经生理测量技术例如脑电图(EEG)、感觉发电位(EPS)、认知事件相关电位(ERP)、关联性负变异(CNV)、脑干听觉相关电位(BAEP)。神经心理测验主要有连续相加测试(CCT)、连线测验A与B(TMTA, TMTB)、字母划消测验(LCT)、数字记号形态测试(SDMT)、Rey听觉语言测试(RAVLT)、口语联合测试(COW-AT)等。

2 CRF患者的认知障碍

CRF患者常出现注意力不集中,表情淡漠或易激动、易怒、记忆力减退、警觉力下降、定向力减退、反应较迟钝、思考缓慢、工作效率低等认知功能下降等症状。Murray等^[4]测定374例透析患者的记忆、执行能力和语言能力。共338人完成了至少两到三个认知测验,其中轻度、中度、重度认知障碍的比例分别为13.9%、36.1%和37.3%,12.7%认知正常,2.9%的患者有认知障碍病史。校正后logistic回归分析发现重度认知障碍的影响因素有卒中、透析充分性 $kt/v > 1.2$ 和12年以上的受教育程度。强调透析患者在透析开始及以后应定期进行认知功能评估,以观察透析对认知障碍的影响。Stephanie等^[5]回顾了1979~2006年的资料,发现负面的认知是发生抑郁的危险因素。那些将压力事件归因于内部因素、追求完美、不易改变的个体更易发生抑郁。而且抑郁的再发率也较高。认知疗法可以减少抑郁再发生率。

与脑高级功能有关的长潜伏期事件相关电位主要是P300,可应用于痴呆的分级或分期以及痴呆治疗过程中的疗效判断。P300潜伏期越长认知功能障碍越重,MMSE分值越低。Madan等^[6]报道随着CKD的进展,患者P300潜伏期明显延长,P300

潜伏期与血肌酐、尿素氮及尿酸正相关,与肾小球滤过率(GFR)、血钙和血红蛋白负相关。Bae^[7]等研究发现 ESRD患者与对照组相比有较低的 CNV 值,但血透对 CNV 振幅没有明显影响。CNV 与认知功能的关系研究较少。

上述研究充分表明:CRF患者极易发生认知功能障碍,临床医师有必要对终末期肾病患者,尤其是进入透析治疗的患者进行认知功能评定,对其认知功能障碍进行治疗。目前的问题是缺乏简单、易行的认知功能的评定量表及方法,缺乏统一的诊断标准,限制了其在临床的应用。今后的研究方向应致力于寻找比较简易而可靠的、适合于中国人思维方式的测试方法,如有可能将神经生理检查与生化指标相关联,将有重要的研究与应用价值。

3 不同治疗方式对 CRF患者认知功能的影响

Tilki等^[8]研究表明,血透患者透析前及透析后 P300潜伏期(听觉触发)较腹透患者和正常对照组长。血透患者透析后 MMSE得分较高,P300潜伏期变短($P < 0.001$)。P300的潜伏期与 MMSE分值负相关,其振幅与 MMSE 分值正相关。Lee等^[9]认为透析患者的红细胞比容(Hct)升高可以提高其神经认知功能,并能改善生活质量。Madan等^[10]研究了 15例终末期肾病维持血透患者,在透前 2 h和透后 2 h分别检查其 P300。结果显示透前 P300潜伏期与健康对照组相比明显延长($P = 0.001$),而透后明显减低;P300潜伏期、振幅与生化指标(血红蛋白、血尿素氮、肌酐、尿酸、血钙)无显著相关。透析能通过清除毒素而提高认知功能。Murray等^[11]研究患者透析前 1 h(T1)、透析开始后 1 h(T2)、透后 1 h(T3)、透后 1 d(T4)4个时间段的认知功能变化。结果 28例患者完成了 3~4个测验。评分在 T2期明显低于 T1或 T4期($P < 0.001$),认为透析患者认知功能在透析过程中最差,而在透前 1 h和透后 1 d最好,临床测试应该在这时进行。Jassal等^[12]将 12例每周 3次透析患者改为夜间透析(NHD),用 10个神经心理测验评估其注意力和工作记忆能力、精神运动能力及学习效能,发现 NHD可显著改善精神运动能力和注意力及工作记忆力。Vos等^[13]研究认为与传统的透析方式(每周 3次、每次 4 h)相比,每日短时透析(每周 6次、每次 2 h)可以改善患者生活质量,但对认知功能和脑电图 EEG无影响。

上述研究资料表明透析治疗可以提高患者的认知功能,但研究设计中忽略了一些因素,如透析前的认知功能测定时间。因为透析多是门诊治疗,患者在透析前 1~2 h可能会在去医院的途中,如何具体进行测试,故可能规定其早到医院或是住院治疗时,这一因素才能控制好;其次,透析后患者需回家,临床医师还要接待后面的患者,测试的时间也难以掌控,患者依从性差,研究设计存在缺陷。再者,对于不同文化程度的患者,其理解能力也有所不同,采用同一评定工具是否能真实反映其认知状态,这些在今后的研究中需加以重视。目前还不清楚尿毒症毒素如何影响认知功能,具体损伤何种认知功能,是否老年患者在尿毒症的状态下更易发生认知障碍,其受损功能与一般认知能力是什么关系,这些问题尚未得到回答。

临床上,MMSE(MiniMental State Examination)、STMS

(Short Test of Mental Status)、3MS(Modified MMSE)等综合性认知行为筛查测验被广泛采用,但它们鉴别 CRF患者的认知功能可能会产生“天花板效应”。目前对于 CRF患者的情境记忆、工作记忆等对正常和病理性老年化比较敏感的认知功能研究很少,透析患者情境记忆和工作记忆是否受损,透析患者能否有效地利用记忆支持条件,CRF患者的认知损伤与高血压、糖尿病、轻度认知损伤等常见老年病患者的有何异同,高血压患者、老年 T2DM 患者的认知能力下降包括增龄性老化与病理性损伤,但皆可有效利用综合性记忆支持条件改善记忆。这些研究提示同为慢性疾病,终末期肾病维持血液透析患者的记忆可能受损。慢性病的认知功能损害是否有着共同的规律可循,与轻度认知损害的关系和异同点,早期认知干预能否有效延缓甚至阻止病程的进展,血液滤过、血液滤过透析、血液灌流等新的治疗方法能否改善患者认知功能,这些皆需要进一步研究。

4 结 语

CRF患者认知功能受损,主要表现为学习能力下降、语词记忆损伤、脑电(P300)潜伏期延长等。透析治疗可改善患者的认知能力。临床医师应关注透析患者的认知功能损伤,并进行针对性干预以改善患者自我管理能力和生活质量,使患者和谐回归家庭和社会。

5 参考文献

- 1 王海燕,王梅.慢性肾脏病及透析的临床实践指南[M].北京:人民卫生出版社,2003:22-3.
- 2 David T. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the Year 2015 [J]. J Am Soc Nephrol, 2005; (16): 3736-41.
- 3 刘仙芸,韩布新.认知损伤对老年人生活质量影响的研究进展[J].中国老年学杂志,2004;24(11):1083-4.
- 4 Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common [J]. Neurology, 2006; 67(2): 216-23.
- 5 Burcusa SL, Lacono WG. Risk for recurrence in depression [J]. Clin Psychol Rev, 2007; 27(8): 959-85.
- 6 Madan P, Kalra OP, Agarwal S, et al. Cognitive impairment in chronic kidney disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2007; 22(2): 440-4.
- 7 BJ Sae, Park SS. Contingent negative variation before and after hemodialysis among patients with end-stage renal disease [J]. J Neuro Sci, 2007; 9: 39.
- 8 Tilki HE, Akpolat T, Tunali G, et al. Effects of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis on P300 cognitive potentials in uraemic patients [J]. Ups J Med Sci, 2004; 109(1): 43-8.
- 9 Lee SY, Lee HJ, Kim YK, et al. Neurocognitive function and quality of life in relation to hematocrit levels in chronic hemodialysis patients [J]. J Psychosom Res, 2004; 57(1): 5-10.
- 10 Madan P, Agarwal S, Kalra OP, et al. Effect of hemodialysis on cognitive function in ESRD patients [J]. Ren Fail, 2007; 29(6): 699-703.
- 11 Murray AM, Pederson SL, Tupper DE, et al. Acute variation in cognitive function in hemodialysis patients: a cohort study with repeated measures [J]. Am J Kidney Dis, 2007; 50(2): 270-8.

- 12 Jassal SV, Devins GM, Chan CT, *et al.* Improvements in cognition in patients converting from thrice weekly hemodialysis to nocturnal hemodialysis: a longitudinal pilot study [J]. *Kidney Int*, 2006; 70 (5): 956-62.
- 13 Vos PF, Zilch O, Jennekens-Schinke LA, *et al.* Effect of short daily home haemodialysis on quality of life, cognitive functioning and the electroen-

cephalogram [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006; 21 (9): 2529-35.

[2008-03-17收稿 2008-07-31修回]

(编辑 张 铭)

端粒酶抑制剂用于肿瘤治疗的研究新进展

张景泽 杨智勇 丁 鹏 (昆明医学院第一附属医院神经外科, 云南 昆明 650031)

[关键词] 端粒酶; 端粒酶抑制剂; 肿瘤治疗

[中图分类号] R730.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9202(2009)07-0903-03

在诸多探索中, 肿瘤细胞永生化的“端粒-端粒酶学说”已为越来越多的研究结果所证实。已有的研究表明, 80%~90%的恶性肿瘤中均有端粒酶的活性表达, 而大多数体细胞无端粒酶的活性, 由此可见端粒酶的激活在细胞永生化和肿瘤的形成中具有十分重要的作用。近年来端粒酶抑制剂的研究和开发为肿瘤治疗提供了新的思路, 并有可能成为肿瘤治疗的突破。本文中对近年来端粒酶的最新研究进展, 特别是有关端粒酶抑制剂以及在肿瘤等疾病治疗中的应用前景, 进行综述和分析。

1 端粒与端粒酶的生物学特性

端粒是真核细胞染色体末端由重复 DNA 序列和蛋白质组成的复合物, 是保持染色体完整性和稳定性的重要结构。Muller 于 1938 年首次发现这一结构并将其命名为端粒 (telomers)。1991 年, Blackburn^[1]描述了真核生物染色体的端粒结构并指出端粒的长度在 DNA 复制时不断缩短, 当端粒的长度缩短到一定程度时, 细胞即停止分化而衰老死亡, 这使细胞具有一定的分裂寿命。故端粒长度是决定细胞增殖能力和寿命的分子标志。

而以上这一过程均由端粒酶进行调控。端粒酶是一种能延长端粒末端的核糖核酸蛋白酶, 可以延长端粒 DNA, 阻滞因端粒缩短诱发的细胞衰老凋亡。1985 年 Greider 和 Blackburn^[2]首次从四膜虫细胞提取液合成端粒的实验中, 发现了端粒酶活性并同时证实了端粒酶具有维持端粒长度的作用。一般认为端粒酶由端粒酶 RNA (hTR)、端粒酶相关蛋白 (TP1/TP2) 和端粒酶催化亚基 (hTERT) 3 部分组成。hTERT 是端粒酶的催化亚基, 通过逆转录 hTR 模板序列, 合成端粒 DNA 序列并添加到染色体末端, 催化末端的端粒 DNA 复制和延长。hTR 基因在人的组织细胞中广泛表达, 而 hTERT 基因只在端粒酶活性阳性的细胞中 (如生殖细胞、各种具有分裂分化能力的组织干细胞和绝大多数的肿瘤细胞) 表达。hTERT 是控制细胞端粒酶活性的限制性成分。因此端粒与端粒酶的生物活性机制已被认

为是细胞分裂、增殖的基础, 与细胞的衰老、永生化和肿瘤发生密切相关。

2 端粒、端粒酶与肿瘤的演进

近年来随着肿瘤分子生物学的不断发展, 越来越多的研究表明绝大部分恶性肿瘤细胞的端粒长度较正常细胞缩短。自 1994 年, Kim^[3]开始应用一种灵敏的基于 PCR 的端粒酶检测方法 TRAP 法来探测人体组织中的端粒酶活性后, 研究发现, 90% 的恶性肿瘤组织中都存在端粒酶活性, 在常见恶性肿瘤细胞中端粒酶活化的阳性检出率分别为: 胃癌 85%、肺癌 80.1%、肝癌 85%、乳腺癌 85%、肾癌 71%、胰腺癌 95% 等^[4-7]。由此可见端粒酶基因的异常激活是绝大多数恶性肿瘤发生的共同途径^[8-10]。

端粒酶在恶性肿瘤增殖中的重要性及其高表达率, 使之成为恶性肿瘤化疗和基因治疗的重要靶点^[11,12]。当端粒酶催化亚基基因在转入细胞内既能延长细胞寿命又不影响细胞的正常功能时, 延长寿命的细胞就能有效的抑制衰老, 如皮肤的老化、肌肉的退缩和动脉硬化等。由此可见, 端粒酶与老年人的多发肿瘤疾病也有着密切关系。故通过抑制肿瘤细胞增殖和诱导其衰老凋亡而发挥治疗作用的端粒酶活性抑制剂成为肿瘤基因治疗的重点。

3 端粒酶抑制剂作用机制及治疗肿瘤的研究

目前基于对端粒酶结构、功能和调控机制的理解认为抑制端粒酶活性或基因表达的抑制剂, 使肿瘤细胞不能有效合成端粒序列, 从而发生“凋亡”, 达到治愈肿瘤的目的。主要有以下途径: 阻断端粒酶 RNA 模板作用, 抑制端粒酶活性。包括: 反义 hTR, 反义寡核苷酸; 肽苷酸; 锤头状核酶。对端粒酶蛋白组分的抑制剂: 端粒酶蛋白抗体; PKC 调节剂; hTERT 抑制剂。其他抑制剂。

3.1 以端粒酶 RNA 为靶点

3.1.1 反义寡核苷酸 (ODN) 端粒酶 RNA 序列中含有与 DNA 互补的模板序列, 因此可设计能与之结合的 ODN 来使端粒酶失活, 从而阻止端粒序列的合成。Feng^[13]通过反义 hTR 转染人 HeLa 细胞发现, 癌细胞系中端粒长度的维持可被与人

通讯作者: 杨智勇 (1961-), 男, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事胶质瘤的基础与临床研究。

第一作者: 张景泽 (1981-), 男, 硕士, 主要从事胶质瘤的基础与临床研究。