

- 并发症分析[J]. 中华超声影像学杂志, 2006, 15(9):668.
- [8] 郎景和, 石一复, 王智彪. 子宫肌瘤[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 231.
- [9] 梁志刚, 陈小辉, 肖雁冰, 等. 碘化油在离体子宫肌瘤声学显影特性的实验研究[J]. 临床超声医学杂志, 2012, 14(3): 149-151.
- [10] 程树群, 周信达, 汤钊猷, 等. 碘化油与高功率聚焦超声破坏肝组织的协同升温效应研究[J]. 中国超声医学杂志, 1997, 13(4): 1-4.
- [11] Li Q, Xiao YB, Liang ZG, et al. Ablation of leiomyomas using a combination of HIFU and iodized oil in vitro[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38(9): 1576-1581.
- [12] 李全义, 李发琪, 秦艳. 纳米磁性颗粒增强 HIFU 治疗效率的研究[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(1): 63-65.
- [13] Zhang J, Ye B, Kong J, et al. In vitro protoscolicidal effects of high intensity focused ultrasound enhanced by a superabsorbent polymer[J]. *Parasitol Res*, 2013, 112(1): 385-391.
- [14] 刘丽萍, 肖子文, 肖雁冰, 等. 纳米羟基磷灰石联合聚焦超声对家兔肝脏作用焦域效应的研究[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(18): 1843-1845.
- [15] Chen C, Liu Y, Maruvada S, et al. Effect of ethanol injection on cavitation and heating of tissues exposed to high-intensity focused ultrasound[J]. *Phys Med Biol*, 2012, 57(4): 937-961.
- [16] Huang HW, Shih TC, Liauh CT. Predicting effects of blood flow rate and size of vessels in a vasculature on hyperthermia treatments using computer simulation[J]. *Biomed Eng Online*, 2010, 9: 18.
- [17] 陈锦云, 陈文直, 朱丽, 等. 子宫肌瘤的血液供应特征对超声消融治疗剂量的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(6): 403-406.
- [18] Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization[J]. *Radiology*, 2005, 235(2): 659-667.
- [19] 熊燃, 邹建中. 缩宫素在高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤中的应用现状[J]. 临床超声医学杂志, 2014, 16(9): 619-621.
- [20] Huang X, He M, Liu YJ, et al. Effect of oxytocin on uterine fibroids treated by ultrasound ablation[J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2011, 46(6): 412-415.
- [21] Zhang X, Zou M, Zhang C, et al. Effects of oxytocin on high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of adenomyosis: a prospective study[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(9): 1607-1611.
- [22] 冯桂英, 柳建华. 超声空化消融治疗术的研究进展[J]. 中华生物医学工程杂志, 2014, 20(2): 176-178.
- [23] Yu T, Wang G, Hu K, et al. A microbubble agent improves the therapeutic efficiency of high intensity focused ultrasound: a rabbit kidney study[J]. *Urol Res*, 2004, 32(1): 14-19.
- [24] Kaneko Y, Maruyama T, Takegami K, et al. Use of a microbubble agent to increase the effects of high intensity focused ultrasound on liver tissue[J]. *Eur Radiol*, 2005, 15(7): 1415-1420.
- [25] 付丽媛, 李发琪, 陈首名, 等. 不同剂量微泡造影剂在高强度聚焦超声消融活体羊肝组织中的增效效应[J]. 中华超声影像学杂志, 2009, 18(4): 343-345.
- [26] Peng S, Xiong Y, Li K, et al. Clinical utility of a microbubble-enhancing contrast ("SonoVue") in treatment of uterine fibroids with high intensity focused ultrasound: a retrospective study[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(12): 3832-3838.
- [27] 蒋红, 罗爽, 何敏, 等. HIFU 联合超声微泡增效剂 SonoVue 治疗盆腔手术史子宫肌瘤患者研究[J]. 昆明医科大学学报, 2013, 34(9): 58-62.
- [28] 张奕, 陈菲, 邹建中, 等. 高强度聚焦超声二次辐照兔肝 VX2 移植瘤的实验研究[J]. 中国超声医学杂志, 2010, 26(5): 400-403.
- [29] 邹海蓉, 邹建中, 欧霞, 等. 首次低剂量超声辐照对 HIFU 消融兔肝 VX2 瘤的影响[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(2): 116-118.

(收稿日期: 2015-03-16)

## 肾上腺皮质癌研究进展

王文博, 闫文华 综述, 母义明 审校(解放军总医院内分泌科, 北京 100853)

【关键词】 肾上腺皮质癌; 胰岛素样生长因子; 米托坦; 综述

doi:10.3969/j.issn.1009-5519.2015.11.014 文献标识码: A 文章编号: 1009-5519(2015)11-1637-04

肾上腺皮质癌是发生于肾上腺皮质的恶性肿瘤<sup>[1-2]</sup>, 发病率远低于肾上腺良性肿瘤, 每年发病率为(0.7~2.0)/100 万人<sup>[3]</sup>, 但在巴西南部儿童中发病率可达(3.4~4.2)/100 万人, 且最近 15 年来呈越来越低龄化趋势, 如此异常升高的发病率可能与当地人种抑癌基因——TP53 基因的高突变率有关<sup>[4]</sup>。肾上腺皮质癌的发生在年龄分布上有 2 个高发年龄段, 即小于 5 岁的幼儿和 40~60 岁的成年人, 女性发病率高于男性, 约为 1.5:1<sup>[5]</sup>。多为单侧肾脏受累, 左侧多于右侧, 约占 55%<sup>[6]</sup>。肾上腺皮质癌恶性程度高, 侵袭性强, 患者生存时间为从确诊之日起 4~30

个月, 5 年生存率为 37%~47%。容易向肝脏、肺、后腹膜及淋巴转移。目前, 由于肾上腺皮质癌临床罕见且缺乏特异性诊断标准, 其早期确诊率仍较低。现将肾上腺皮质癌临床特点、发病机制、基因变异、病理检查、预后、诊治等综述如下。

### 1 临床特点

肾上腺皮质癌根据是否分泌过量肾上腺皮质激素分为功能性与无功能性肾上腺皮质癌。50%~60% 患者为功能性肾上腺皮质癌<sup>[7]</sup>。以皮质醇增多症(Cushing 综合征)的症状和体征最为常见, 但由于疾病进展迅速, 一

基金项目: 国家科技支撑计划项目(2012DAI09B13)。

作者简介: 王文博(1984-), 女, 山东临沂人, 博士研究生, 主治医师, 主要从事内分泌与代谢病的研究; E-mail: 392093209@qq.com。

通讯作者: 母义明(E-mail: muyiming@301hospital.com.cn)。

些患者可能并没有明显的体质量增加和向心性肥胖等,而以肌肉萎缩、严重高血压、糖尿病为主要临床表现。过量分泌的糖皮质激素可与 11- $\beta$ -羟类固醇脱氢酶 2 结合使其达到饱和,进而与盐皮质激素受体结合而导致低血钾<sup>[8]</sup>。一些女性患者除具有皮质醇增多的临床表现外,过量分泌的雄激素导致女性男性化也较为常见,如痤疮、多毛、月经稀少、男性样脱发等。约 7% 男性肾上腺皮质癌患者存在雌激素分泌过量而导致男性女性化,如男性乳腺发育、性欲低下、睾丸萎缩等。其机制可能与肿瘤细胞合成和过表达 19 羟化酶有关<sup>[9]</sup>。值得注意的是,目前报道的伴男性女性化的肾上腺皮质癌患者均有男性乳房发育病史,时间为数月至 5 年,且很多时候无痛性男性乳房发育可能是患者唯一的临床体征,而无其他任何不适<sup>[9]</sup>。

分泌过量醛固酮的肾上腺皮质癌相对少见,以高血压和低血钾为主要表现。在一些肾上腺皮质癌患者的主诉中常有反复发作的低血糖,这主要与肿瘤细胞大量分泌胰岛素样生长因子-2 (insulin like growth factor-2, IGF-2) 使葡萄糖利用增加有关<sup>[10]</sup>。

无功能性肾上腺皮质癌患者临床表现多不典型,多以肿瘤引起的局部症状及全身症状为主,表现为腰胀、腰痛、腹胀、发热、消瘦、乏力、疲劳及腹部肿物等。少数患者因肿瘤自发破裂而引起腹膜后出血为首发症状。

## 2 发病机制与基因改变

肾上腺皮质癌发病原因目前尚不十分清楚。大量研究表明,多种遗传性肿瘤综合征有关的致病基因与肾上腺皮质癌的发生密切相关。2/3 肾上腺皮质癌患者为散发病例,在这些患者中利用比较基因组学方法证明,1p、17p、22p、22q、2q 和 11q 染色体存在完全或部分基因缺失,利用微卫星方法发现,绝大多数患者 11q13、17p13 和 2p16 染色体存在杂合性缺失或等位基因失衡<sup>[11-13]</sup>。致癌基因的过表达和抑癌基因的突变被认为是肾上腺皮质癌发生的主要原因。与肾上腺皮质癌的发生密切相关的致癌基因主要包括 IGF-2、 $\beta$ -连环蛋白、类固醇生长因子-1 (steroid growth factor -1, SF-1)、生长因子等<sup>[6]</sup>。IGF 信号通路与肾上腺发育及功能的维持密切相关。IGF-2 基因为父本表达的等位基因,位于染色体 11p15,当丢失来自母本的等位基因,即发生父本单亲二体型,而导致 IGF-2 成倍表达,大量自分泌或旁分泌的 IGF-2 与胰岛素样生长因子-1 受体 (insulin like growth factor -1 receptor, IGF-1R) 相互作用,促进病理细胞大量增殖,最终导致肾上腺皮质癌的发生<sup>[13-15]</sup>。

另外,Wnt 信号通路与多种肿瘤的发生相关,在缺少 Wnt 信号的情况下糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 beta, GSK3 $\beta$ ) 可通过轴抑制蛋白 (axis inhibition protein, AXIN) 与腺瘤病蛋白形成的复合物结合,使  $\beta$ -连环蛋白氨基末端磷酸化,促进其被降解。Wnt 可使 GSK3 $\beta$  失活,从而增强  $\beta$ -连环蛋白的稳定性。 $\beta$ -连环蛋白进入

核内,与 T 细胞因子/淋巴增强因子 (T-cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 结合,促进下游基因的表达。而  $\beta$ -连环蛋白的突变亦可消除或减少 GSK3 $\beta$  对其的磷酸化<sup>[16-17]</sup>;同时,有研究发现,在转基因小鼠中  $\beta$ -连环蛋白的持续产生可促进肾上腺皮质的增生及肾上腺皮质癌的发生<sup>[18]</sup>。

SF-1 在胚胎期开始便参与了肾上腺的发育<sup>[19]</sup>,SF-1 缺陷会导致先天性肾上腺增生,众多研究发现,在儿童肾上腺皮质癌患者中存在 SF-1 过表达<sup>[20]</sup>。在体外实验中发现,SF-1 还可促进肾上腺皮质细胞增殖<sup>[21-22]</sup>。并且 SF-1 被认为是区别肾上腺皮质细胞与非皮质细胞的标志物<sup>[5]</sup>。除 IFG 外,成纤维生长因子 2、转录生长因子、血管内皮生长因子在肾上腺皮质癌中的表达也有升高的趋势<sup>[23]</sup>。Else 等<sup>[6]</sup>发现,表皮生长因子受体在肾上腺皮质癌中表达,而在肾上腺皮质腺瘤中几乎不表达;同时,抑癌基因——TP53、促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 受体基因突变也被认为是肾上腺皮质癌发生的另一类原因。

## 3 病理检查与预后

肾上腺皮质癌和皮质腺瘤在细胞形态上缺乏特征性改变,目前,国际上公认的以 Weiss 评分作为区别肾上腺皮质良、恶性肿瘤的标准:(1)核异型大小;(2)核分裂指数大于或等于 5/50 高倍视野;(3)不典型核分裂;(4)透明细胞占全部细胞小于或等于 25%;(5)肿瘤细胞呈弥漫性分布;(6)肿瘤坏死;(7)静脉侵犯;(8)囊状样结构浸润;(9)包膜浸润<sup>[24]</sup>。以上 9 个组织学检查标准各赋值 1 分,>3 分则被分类为恶性。其中核分裂指数、不典型核分裂、静脉或包膜侵犯及肿瘤坏死是典型的病理组织学检查的恶性指标。而疾病预后又与核分裂指数和浸润的关系最为密切。

在众多与肾上腺皮质癌预后相关的分子标志物中,Ki67 指数不但可用于区分皮质癌与皮质腺瘤,还可用于判断预后,Ki67 指数越高,提示预后越差<sup>[25]</sup>;Snail 与皮质癌的转移与预后密切相关,有研究发现,在临床分期为 I、II 期的皮质癌患者中 95% 以上表达阳性<sup>[26]</sup>;雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性的皮质癌患者 5 年生存率较 ER 阴性者高,且不容易发生转移<sup>[27]</sup>;BUB1B 和 PINK1 均高表达则提示预后良好;基质金属蛋白酶-2 阳性与肾上腺皮质癌复发相关;葡萄糖转运蛋白 1 阳性预示皮质癌患者无病生存期较短;切除修复交叉互补基因阳性的皮质癌患者提示其生存期较短<sup>[28]</sup>;98% 皮质癌患者 SF-1 阳性,且生存率明显低于 SF-1 阴性者<sup>[29-30]</sup>。此外,影响肾上腺皮质癌预后的主要因素还包括肿瘤临床分期、患者年龄、出现症状后就诊时间、肿瘤质量等,而肿瘤直径可能与预后无关<sup>[6]</sup>。

## 4 诊断

肾上腺皮质癌的术前诊断主要依靠实验室及影像学检查。欧洲肾上腺肿瘤研究网络建议,对疑似肾上腺

皮质癌患者应完善术前相关实验室检查(表1)。值得注意的是,对疑似肾上腺皮质癌患者,即便无 Cushing 综合征的临床表现,也应于术前进行午夜 1 mg 地塞米松抑制试验以排除皮质醇增多,以避免术后肾上腺皮质危象的发生<sup>[6]</sup>。

表 1 疑似肾上腺皮质癌患者需完善的实验室检查项目

| 激素检查           | 内分泌试验                      |
|----------------|----------------------------|
| 糖皮质激素过度分泌(4选3) | 午夜 1 mg 地塞米松抑制试验           |
|                | 24 小时尿游离皮质醇                |
|                | 血浆基础皮质醇                    |
|                | 血浆基础 ACTH                  |
| 醛固酮过度分泌        | 血清钾                        |
|                | 醛固酮-肾素比(仅限高血压或合并低血钾者)      |
| 性类固醇及类固醇前体     | 脱氢表雄酮                      |
|                | 17 羟孕酮                     |
|                | 睾酮                         |
| 除外嗜铬细胞瘤        | 17 $\beta$ 雌二醇(仅限男性及绝经后妇女) |
|                | 24 小时尿儿茶酚胺                 |
|                | 血浆肾上腺素及去甲肾上腺素              |

对肾上腺皮质癌患者首选薄层 CT 扫描,核磁共振扫描对静脉癌栓的显示明显优于 CT,另外,一些新的影像学检查技术,如 18F-脱氧葡萄糖 PET 在区分肾上腺良、恶性病变方面具有良好的效果;11C-美托咪酯正电子发射断层扫描可清楚分辨复发性还是转移性肾上腺皮质癌。

## 5 治疗

肾上腺皮质癌的治疗仍首选手术治疗,同时,辅以药物治疗及放疗。米托坦(氯苯二氯乙烷)是一种杀虫剂(滴滴涕)类似物,具有肾上腺皮质毒性作用,是目前治疗肾上腺皮质癌最有效的药物,主要作用于肾上腺皮质束状带和网状带细胞线粒体,诱导其变性、坏死。欧洲肾上腺肿瘤研究网络推荐的肾上腺皮质癌的临床路径:对于能够行根治术的肾上腺皮质癌患者首选手术切除,术后根据病理检查结果辅以米托坦及依托泊苷、多柔比星、顺铂(EDP)或链脲霉素(链佐星)等化疗及放疗,每 3 个月复查影像学及肿瘤标志物;不能进行手术根治的肾上腺皮质癌患者仍推荐首选减瘤手术,术后辅以米托坦化疗及放疗,每 3 个月进行复查<sup>[31-32]</sup>。米托坦治疗期间需监测血药浓度,米托坦的最佳血药浓度为 14~20 mg/L。Chortis 等<sup>[33]</sup>和 Daffara 等<sup>[34]</sup>发现,米托坦可增强 CYP3A4 活性,可迅速灭活糖皮质激素,故有别于一般情况下的糖皮质激素替代治疗,在米托坦治疗期间应辅以大剂量或个体化氢化可的松替代治疗。Chortis 等<sup>[33]</sup>还发现,米托坦可抑制 5 $\alpha$ -还原酶及雄激素活性,故可根据患者临床表现及实验室检查结果进行活性雄激素替代治疗;米托坦还可提高血液中结合蛋白水平,应根据游离甲状腺素水平及患者临床症状考虑给予甲状腺激素替代治疗。除米托坦外,一些新的治疗策略,如 IGF-1R 抑制剂被认为是未来治疗肾上腺皮质癌的新方法<sup>[35]</sup>。

综上所述,肾上腺皮质癌极为罕见,且临床表现多种多样,恶性程度高,容易发生转移,但早期确诊率较低,临床医生需提高对其的认知。肾上腺皮质癌的发病机制尚不明确,目前研究表明,IGF-2 过表达及  $\beta$ -连环蛋白的持续激活是肾上腺皮质癌发生的关键分子机制。越来越多的研究发现,基因突变及异常蛋白的表达与该病的发生、发展及预后密切相关。术前内分泌实验室及影像学检查对诊断至关重要,病理诊断中的分子标志物对该病预后、复发及转移具有重要的提示作用。由于肾上腺皮质癌患者术后复发率非常高,因此,术后仍需给予辅助治疗。米托坦是目前最有效的治疗肾上腺皮质癌的药物,但在用药过程中需监测血药浓度及药物不良反应。

## 参考文献

- [1] 张溪,丰琅,张道新,等.肾上腺皮质癌 24 例临床分析[J].中华临床医师杂志,2013,7(6):2489-2492.
- [2] 赵勤余,韩志江,陈克敏,等.肾上腺皮质癌的 CT 诊断及鉴别诊断[J].放射学实践,2012,27(9):975-978.
- [3] Erickson LA, Rivera M, Zhang J. Adrenocortical carcinoma: review and update[J]. Adv Anat Pathol, 2014, 21(3): 151-159.
- [4] Custodio G, Parise GA, Kiesel Filho N, et al. Impact of neonatal screening and surveillance for the TP53 R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(20): 2619-2626.
- [5] Bourdeau I, MacKenzie-Feder J, Lacroix A. Recent advances in adrenocortical carcinoma in adults[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013, 20(3): 192-197.
- [6] Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma[J]. Endocr Rev, 2014, 35(2): 282-326.
- [7] Griffin AC, Kelz R, LiVolsi VA. Aldosterone-secreting adrenal cortical carcinoma. A case report and review of the literature[J]. Endocr Pathol, 2014, 25(3): 344-349.
- [8] Alzahrani AS, Aljuhani N, Qasem E, et al. Apparent mineralocorticoid excess caused by a novel mutation in 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 2 enzyme: its genetics and response to therapy[J]. Endocr Pract, 2014, 20(9): e151-156.
- [9] Saito T, Tojo K, Furuta N, et al. Feminizing adrenocortical carcinoma with selective suppression of follicle-stimulating hormone secretion and disorganized steroidogenesis: a case report and literature review[J]. Intern Med, 2011, 50(13): 1419-1424.
- [10] Heaton JH, Wood MA, Kim AC, et al. Progression to adrenocortical tumorigenesis in mice and humans through insulin-like growth factor 2 and beta-catenin[J]. Am J Pathol, 2012, 181(3): 1017-1033.
- [11] Assie G, Letouze E, Fassnacht M, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma[J]. Nat Genet, 2014, 46(6): 607-612.
- [12] Fernandez-Ranvier GG, Weng J, Yeh RF, et al. Candidate diagnostic markers and tumor suppressor genes for adrenocortical carcinoma by expression profile of genes on chromosome 11q13[J]. World J Surg, 2008, 32(5): 873-881.
- [13] Lerario AM, Moraitis A, Hammer GD. Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 386(1/2): 67-84.
- [14] Zhu Y, Xu Y, Chen D, et al. Expression of STAT3 and IGF2 in adrenocortical carcinoma and its relationship with angiogenesis[J]. Clin Transl Oncol, 2014, 16(7): 644-649.
- [15] Drelon C, Berthon A, Val P. Adrenocortical cancer and IGF2: is the game



over or our experimental models limited? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2):505-507.

[16] Parviainen H, Schrade A, Kiiveri S, et al. Expression of Wnt and TGF-beta pathway components and key adrenal transcription factors in adrenocortical tumors: association to carcinoma aggressiveness[J]. *Pathol Res Pract*, 2013, 209(8):503-509.

[17] Tadjine M, Lampron A, Ouadi L, et al. Frequent mutations of beta-catenin gene in sporadic secreting adrenocortical adenomas[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68(2):264-270.

[18] Berthon A, Sahut-Barnola I, Lambert-Langlais S, et al. Constitutive beta-catenin activation induces adrenal hyperplasia and promotes adrenal cancer development[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(8):1561-1576.

[19] Gardiner JR, Shima Y, Morohashi K, et al. SF-1 expression during adrenal development and tumorigenesis[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 351(1):12-18.

[20] Almeida MQ, Soares IC, Ribeiro TC, et al. Steroidogenic factor 1 overexpression and gene amplification are more frequent in adrenocortical tumors from children than from adults[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(3):1458-1462.

[21] Takai Y, Sano T, Watanabe T, et al. A case of metastatic adrenocortical carcinoma diagnosed with steroidogenic factor-1 in a sprague-dawley rat[J]. *J Toxicol Pathol*, 2013, 26(3):319-323.

[22] Doghman M, Cazareth J, Douguet D, et al. Inhibition of adrenocortical carcinoma cell proliferation by steroidogenic factor-1 inverse agonists[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(6):2178-2183.

[23] Kool MM, Galac S, Kooistra HS, et al. Expression of angiogenesis-related genes in canine cortisol-secreting adrenocortical tumors[J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2014, 47:73-82.

[24] Bocker W. WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics[J]. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 2002, 86:116-119.

[25] Morimoto R, Satoh F, Murakami O, et al. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas[J]. *Endocr J*, 2008, 55(1):49-55.

[26] Waldmann J, Feldmann G, Slater EP, et al. Expression of the zinc-finger transcription factor Snail in adrenocortical carcinoma is associated with decreased survival[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(11):1900-1907.

[27] Shen XC, Gu CX, Qiu YQ, et al. Estrogen receptor expression in adrenocortical carcinoma[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2009, 10(1):1-6.

[28] Jain M, Rechache N, Kebebew E. Molecular markers of adrenocortical tumors[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(5):549-556.

[29] Sbiera S, Schull S, Assie G, et al. High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(10):E161-171.

[30] Ragazzon B, Assie G, Bertherat J. Transcriptome analysis of adrenocortical cancers: from molecular classification to the identification of new treatments[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18(2):R15-27.

[31] Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer[J]. *Eur Urol*, 2010, 57(5):873-878.

[32] Brix D, Allolio B, Fenske W, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients[J]. *Eur Urol*, 2010, 58(4):609-615.

[33] Chortis V, Taylor AE, Schneider P, et al. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5alpha-reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1):161-171.

[34] Daffara F, De Francia S, Reimondo G, et al. Prospective evaluation of mitotane toxicity in adrenocortical cancer patients treated adjuvantly[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(4):1043-1053.

[35] Bendell JC, Jones SF, Hart L, et al. A phase Ib study of linsitinib (OSI-906), a dual inhibitor of IGF-1R and IR tyrosine kinase, in combination with everolimus as treatment for patients with refractory metastatic colorectal cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(1):187-193.

(收稿日期:2015-03-23)

## 脐血间充质干细胞临床应用进展

谢新林 综述, 杨云华 审校 (南华大学附属第一医院儿科, 湖南 衡阳 421001)

【关键词】 干细胞; 细胞移植; 心肌炎; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-5519.2015.11.015

文献标识码: A

文章编号: 1009-5519(2015)11-1640-05

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 移植是目前治疗心血管疾病、自身免疫性疾病及恶性肿瘤的主要手段之一, 而脐血作为 MSCs 的重要来源之一, 较骨髓中采集的 MSCs 更具有易于采集、来源广泛、自我更新、免疫调控、向不同组织分化潜能、促进微血管形成及被病原体污染可能性小等优点<sup>[1]</sup>, 广泛应用于组织工程、细胞治疗等领域。脐血间充质干细胞 (umbilical cord blood mesenchymal stem cells, UCB-MSCs) 表达 MSCs 表面标志物, 如 CD105、CD166、CD90 及 CD73, 不表达造

血细胞标志物, 如 CD45、CD34、CD14 和 CD19 等, 中等表达组织相容性复合体- (histocompatibility complex- , MHC- ), 低表达或不表达组织相容性复合体- (histocompatibility complex- , MHC- ) 类分子, 具有不被受体免疫系统所识别、移植物抗宿主病极少见、无人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 配型问题等优点。越来越受到高度关注。大量实验动物研究和临床前期试验结果均显示, UCB-MSCs 移植优势明显<sup>[2]</sup>。本文就近年来 UCB-MSCs 的来源、分化、归巢、免疫调控及其在

作者简介: 谢新林 (1980-), 男, 湖南衡阳人, 在读硕士研究生, 主要从事小儿心血管疾病的研究; E-mail: xiexinlin8068@163.com。

通讯作者: 杨云华 (E-mail: yangyunhua48@163.com)。