

- regulated gene 1 is required for differentiation of the murine retina [J]. *Curr Biol*, 2005, 15(6): 501-512.
- 17 Ma F, Wang SH, Cai Q, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes cell proliferation and metastasis by negatively regulating miR-300 in gallbladder carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 863-869.
- 18 Wang SH, Wu XC, Zhang MD, et al. Long noncoding RNA H19 contributes to gallbladder cancer cell proliferation by modulated miR-194-5p targeting AKT2 [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 9721-9730.
- 19 Wang SH, Ma F, Tang ZH, et al. Long non-coding RNA H19 regulates FOXM1 expression by competitively binding endogenous miR-342-3p in gallbladder cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 160.
- 20 Wang XS, Zhang Z, Wang HC, et al. Rapid identification of UCA1 as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(16): 4851-4858.
- 21 Cai Q, Jin L, Wang S, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes gallbladder cancer progression by epigenetically repressing p21 and E-cadherin expression [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 47957-47968.
- 22 Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA; a tumor suppressor [J]. *J Mol Endocrinol*, 2012, 48(3): R45-R53.
- 23 da Rocha ST, Edwards CA, Ito M, et al. Genomic imprinting at the mammalian Dlk1-Dio3 domain [J]. *Trends Genet*, 2008, 24(6): 306-316.
- 24 Hermeking H. MicroRNAs in the p53 network: micromanagement of tumour suppression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(9): 613-616.
- 25 Muller PA, Vousden KH. p53 mutations in cancer [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(1): 2-8.
- 26 Su W, Xie W, Shang Q, et al. The long noncoding RNA MEG3 is downregulated and inversely associated with VEGF levels in osteoarthritis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:356893.
- 27 Liu B, Shen ED, Liao MM, et al. Expression and mechanisms of long non-coding RNA genes MEG3 and ANRIL in gallbladder cancer [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 9875-9886.
- 28 Ma MZ, Zhang Y, Weng MZ, et al. Long Noncoding RNA GCASPC, a Target of miR-17-3p, Negatively Regulates Pyruvate Carboxylase-Dependent Cell Proliferation in Gallbladder Cancer [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(18): 5361-5371.
- 29 Doose G, Haake A, Bernhart SH, et al. MINCR is a MYC-induced LncRNA able to modulate MYC's transcriptional network in Burkitt lymphoma cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(38): E5261-E5270.
- 30 Wang SH, Yang Y, Wu XC, et al. Long non-coding RNA MINCR promotes gallbladder cancer progression through stimulating EZH2 expression [J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(1): 122-133.

[收稿日期 2017-12-18] [本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

扩张型心肌病常见致病基因及其致病机制的研究进展

黄妹丹, 何凤珍, 张倬华, 韦勤将, 潘兴寿, 程初勇(综述), 刘莉(审校)

基金项目: 国家自然科学基金地区项目(编号:81560076)

作者单位: 533000 百色, 右江民族医学院(黄妹丹, 何凤珍, 张倬华, 韦勤将); 533000 百色, 右江民族医学院临床医学院心血管内科(潘兴寿, 程初勇, 刘莉)

作者简介: 黄妹丹(1990-), 女, 在读研究生, 研究方向: 心血管疾病基础与临床。E-mail: 1347289742@qq.com

通讯作者: 刘莉(1980-), 女, 医学博士, 讲师, 研究方向: 心血管疾病分子生物学。E-mail: liuli011258@sina.com

[摘要] 扩张型心肌病(DCM)是以“左心室和(或)右心室扩大, 伴心肌收缩功能障碍”为主要临床特征, 以心肌细胞变性、坏死及心肌间质纤维化为主要病理特点的一类原发性心肌疾病。目前 DCM 的病因及发病机制尚未完全明确, 治疗仅以对症为主, 缺乏有效的干预手段。基因突变及遗传因素所致 DCM 是近期的研究热点, 常见的与 DCM 发病相关的基因有 TTN、LMNA、SCN5A、MYBPC3、PLN、TNNT2 等, 它们以常染色体显性方式遗传, 但具体的致病机制仍未明晰。为进一步明确各基因突变的分子生物学机制, 为建立 DCM 早期诊断、精准靶向治疗和评估预后的医疗模式提供可能, 该文对 DCM 常见的致病基因及其致病机制的研究进展进行综述。

[关键词] 扩张型心肌病; 致病基因; 病因学

[中图分类号] R 542.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)10-1052-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.10.29

Research progress of common pathogenic genes and their pathogenic mechanisms in dilated cardiomyopathy

HUANG Mei-dan, HE Feng-zhen, ZHANG Zhuo-hua, et al. Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, China

[Abstract] Dilated cardiomyopathy (DCM) is mostly appeared as “left ventricular and (or) ventricular enlargement, accompanied with myocardial contractile dysfunction” clinically, and belongs to a kind of primary myocardial disease, with myocardial cell degeneration, necrosis and myocardial interstitial fibrosis as the main pathological features. At present, the etiology and pathogenesis of DCM are not yet completely clear, and the treatment is only symptomatic lacking effective medical interventions. Gene mutations and genetic factors leading to DCM are research hotspots recently. The common pathogenic genes that are related to DCM are TTN, LMNA, SCN5A, MYBPC3, PLN and TNNT2 which are autosomal dominant manner, but the specific pathogenesises are still unknown. Clarifying the molecular biological mechanism of each gene mutation provides the possibility to establish the early diagnosis of DCM, focus on the accurate targeted therapy and the prognosis of the medical model. This review summarizes the research progress of common pathogenic genes and their pathogenic mechanisms in dilated cardiomyopathy

[Key words] Dilated cardiomyopathy (DCM); Pathogenic genes; Etiology

近年来,扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)发病呈增长趋势,平均发病年龄约为40岁,男性多于女性(3:1),全球年发病率为7/10万,患病率为40/10万^[1],国内2年病死率为41.2%,5年病死率为80%^[2],心脏移植是有效的根治手段,但受供体来源限制,术后并发症和排斥反应的影响,心脏移植难以广泛应用。随着基因遗传学和分子生物学技术的发展,已知60% DCM患者有家族遗传倾向,且超过400个突变位点的60个致病性基因被证明与DCM相关联^[1],这些致病基因多为编码心脏结构及功能相关基因,包括心肌收缩力的产生和传导基因、心肌细胞骨架基因、细胞核膜基因、离子通道基因、线粒体基因等。大多数的病理解释是获得性或失用性突变改变氨基酸的编码序列,破坏RNA的合成和转录,产生异常结构或数量的蛋白质,在病理形态学上表现为心肌细胞肥大、凋亡及心肌组织纤维化,在功能上表现为心肌收缩力的产生和传导障碍、离子通道缺陷、离子稳态破坏、核膜脆性增加、供能受阻等,最终发生心肌收缩障碍和心室扩张而导致DCM。目前基因突变诱导DCM的机制尚未完全明确,仍缺乏从分子、细胞到临床表型的精确致病机制,探索针对基因水平的治疗手段有望成为未来解决DCM的关键。本文对DCM常见致病基因及其致病机制的研究进展进行综述。

1 编码收缩蛋白(TTN)

TTN基因编码结蛋白(Titin),具有维持细胞静息张力和电活动、稳定收缩蛋白及传导收缩力等多种生物学功能,是构成肌小节的重要组成部分。基因突变改变Titin的结构和功能,破坏肌小节完整性,导致心脏收缩力产生和传导障碍,从而引发DCM

的相关临床表型。TTN是目前最常见的肌小节突变基因,也是DCM最常见的致病性突变基因,其突变率在家族性和散发性DCM患者中分别约为25%和18%。目前发现已有37个TTN突变位点与DCM发病相关^[1],但也有认为TTN突变在DCM致病因素中所占比例没有那么高,原因可能是由于其结构巨大,相关的基因型-表型研究仍受限^[3]。TTN截断性突变(TTN truncating variants, TTNtv)是TTN最常见的致病性突变类型,突变率为14%~25%,表型外显率随年龄增加而增加,40岁为95%,到70岁高达100%,包括无义突变、错义突变、框移突变、剪切突变、重复数突变等,因改变了肌联蛋白的氨基酸序列,故名截断性突变^[4]。最新研究^[5]数据表明,TTNtv突变率在DCM年轻患者中将近23.6%,而在家族性DCM患者中则高达30.3%,其中大部分患者没有传导系统障碍,男性携带者的严重心脏事件发生率较女性携带者高,且预后较差,原因可能与男性携带者中TTN的磷酸化作用和氧化应激有关^[6]。TTNtv位于不同的区域和段带所影响肌节的信号和稳定性不同,A带具有力的感应和传导,为肌球蛋白和粗肌丝提供连结位点等重要功能,也是TTNtv最主要的致病位点,发生于A带区域的突变其潜在的致病危险性也更高^[5,7],具体原因未明晰,可能位于A带区域的突变是以负性效应为主。既往研究^[8]认为肌小节突变基因携带者比非携带者在50岁以后表现出更快速的死亡进程,但最新的研究^[3,9]结果表明,携带TTNtv和非携带TTNtv的DCM患者,其心功能、心力衰竭、心律失常、心脏猝死、房室腔容积等临床表型及发病率、病死率的差异均无统计学意义。

2 细胞核膜蛋白(LMNA)

LMNA 基因编码的细胞核膜 V 型中间核纤维蛋白 lamin, 具有保护核膜结构、延缓核衰老、促进 DNA 修复、抑制凋亡及维持细胞兴奋收缩耦联等作用。LMNA 是 DCM 第二常见的致病性突变基因, 突变率为 10% ~ 15%, 目前已发现 114 个 LMNA 突变位点与 DCM 相关^[1]。LMNA 突变的 DCM 患者多以恶性心律失常为首发症状, 包括频发房室传导阻滞、室上性和室性心律失常等, 心功能减退进展迅速, 预后差, 且具有发病年龄轻、高外显率和易猝死等特点, 心脏移植率将近 20%^[10]。如对 DCM 患者的多个致病基因进行基因型-表型荟萃分析, LMNA 突变携带者的心律失常发生率位居榜首: 73% 伴有传导障碍, 61% 可发生室上性心动过速, 50% 表现为室性心律失常, 且心脏移植 (HTx) 率高达 27%^[4]。其致病机制尚未明确, 推测其高心律失常发生率与 lamin 蛋白参与的细胞核膜结构和离子动力学稳态发生异常相关。如 LMNA S143P 突变可增加 lamin 蛋白脆性, 降低细胞抗压能力, 破坏细胞正常的片层结构和应激反应, 通过改变 laminA/C 蛋白在细胞膜上的位置、流动性和装配性能而影响细胞膜结构稳定性^[11]。在影响离子动力学稳态方面, 如 LMNA R321X 突变可削弱内质网对 Ca^{2+} 的处理能力, 减少质膜对 Ca^{2+} 的摄取, 增加细胞内 Ca^{2+} 浓度而促进细胞凋亡, 破坏 Ca^{2+} 稳态平衡而导致心律失常发生, 表明 Ca^{2+} 可能成为该突变潜在的治疗靶点^[12]。另外 LMNA N195K 突变显著增加钠峰电流和晚期钠电流, 加快 0 期去极速度, 延长动作电位时程, 出现触发活动, 应用雷诺嗪阻断晚期钠电流, 可缩短动作电位时程, 消除触发活动, 表明抑制晚期钠电流可能是阻止心律失常发生的治疗新策略^[13]。

3 SCN5A

SCN5A 基因编码心脏钠离子通道 α 亚基 (Nav1.5 蛋白), 是促进钠离子内流和介导动作电位快速上升相 (0 期) 的主要功能基因, 具有维持心脏兴奋-收缩耦联的重要作用。与 TTN 和 LMNA 等心脏结构装置的基因不同, SCN5A 基因突变的致病机制与电传导缺陷相关。自 McNair 等^[14] 首次报道 SCN5A D1275N 突变与 DCM 相关以来, 目前已发现 16 个 SCN5A 突变位点与 DCM 相关, 占 DCM 致病因素的 2%^[1, 15], 但各突变的具体致病机制尚未完全明确。目前针对 SCN5A 突变引发 DCM 的致病机制主要有两种观点, 一种观点认为基因突变直接损伤心肌细胞, 促进细胞凋亡, 破坏心脏组织结构而导致 DCM, 如 SCN5A

获得性突变可导致持续性钠离子内流, 细胞内 Na^+ 浓度增加, 代偿性促进 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 和 Na^+/H^+ 交换, 使细胞内 Ca^{2+} 和 H^+ 浓度增加, 两者均具有细胞毒害作用而促进细胞凋亡^[16]; 而另一种则认为基因突变通过诱导心律失常, 影响血流动力学, 继发心肌结构改变而导致 DCM^[17, 18], 研究^[19] 表明, SCN5A 突变的 DCM 多伴发心律失常, 包括室上速、室速、传导阻滞和房颤等。其心律失常发生的机制: 基因突变改变钠通道蛋白, 使曲线发生超极化或去极化偏移, 影响钠离子内流、去极和复活时程及自动去极化, 形成异常动作电位, 从而导致各类型心律失常。此外钠通道的变异导致心肌纤维化、心脏扩大, 而心肌的结构性改变也会增加对心律失常的易感性, 两者相互促进疾病发生发展。

4 其他常见致病基因

除上述基因外, 还有多个常见基因与 DCM 发病相关, 如 MYBPC3、PLN、TNNT2、MYH7 等。2017 年, Kayvanpour 等^[4] 在对超过 8 000 例 DCM 患者进行基因型-表型荟萃分析时, 发现: (1) MYBPC3 基因突变率为 4%, 男性患者比例高达 79%, LVEF 平均值最低, 为 27%, 分析原因可能是由于 MYBPC3 编码的心肌肌球蛋白结合蛋白 C, 是构成粗肌丝的重要组分, 具有调节肌小节舒缩, 保证心脏完成射血的重要功能。突变的肌小节可因收缩功能缺陷而产生严重的机械应力, 从而导致细胞损害并加速其死亡, 这可以解释 MYBPC3 突变后可严重影响心肌收缩功能而表现为 LVEF 平均值明显降低。另外, DCM 小鼠模型中 MYBPC3 截断性突变 cMyBP-C (t/t) 可增强心肌细胞氧化应激能力, 上调炎症反应通路, 显著增加 IL-6 生成, 促进炎症发生发展, 致使心肌细胞损害、心肌收缩功能障碍和心室重构^[20, 21], 这可能是导致 DCM 发生发展的生理病理机制之一。(2) PLN 基因突变率为 2%, 具有女性性别优势等特点, 可能与性别和激素水平等有关, 具体机制仍未明确, 相关证据有待进一步拓展。其室性心律失常发生率较高, 为 43%, 可能是由于该基因编码受磷蛋白, 为 Ca^{2+} ATP 酶调节器, 对细胞内外 Ca^{2+} 平衡调节具有重要作用。如 Liu 等^[22] 研究发现 PLN R25C 突变可通过抑制心肌肌浆网是 Ca^{2+} -ATP 酶, 影响对 Ca^{2+} 的摄取和释放, 扰乱细胞内外 Ca^{2+} 稳态, 破坏离子平衡, 从而增加室性心律失常发生率。(3) TNNT2 最主要特点是其发病年龄较轻, 平均发病年龄 35 岁, 可能是与心肌细胞结构过早受损和破坏有关。该基因编码心肌肌钙蛋白 T, 是构成细肌丝的重要

组分,通过 Ca^{2+} 的介导,与心肌肌动蛋白和肌球蛋白重链的相互作用引发构象改变而调节肌肉收缩活动。体外研究^[23]表明,心肌细胞对 Ca^{2+} 的敏感性与舒缩能力相关,如 TNNT2 R141W 突变可降低 Ca^{2+} 敏感性和 ATP 活性,降低 Ca^{2+} 振幅瞬变峰值,扰乱 Ca^{2+} 稳态,延长动作电位时程等, Ca^{2+} 脱敏可能为 DCM 的致病机制之一。

5 结语

综上所述,得出以下认识:(1)基因突变除了通过改变功能蛋白的结构和数量、促进细胞凋亡、破坏心肌组织外,还可通过多种方式导致 DCM,如激素调节、氧化应激及炎症反应等。(2)TTN 和 MYBPC3 均具有男性性别优势特点,其原因可能与氧化应激和磷酸化作用有关。(3)高室性心律失常发生率不仅与细胞结构传导异常有关,如 LMNA 突变破坏细胞结构和传导,还与离子稳态破坏、电传导缺陷相关,如 SCN5A、PLN 通过破坏细胞内外 Na^+ 、 Ca^{2+} 平衡,影响正常细胞电位形成而增加室性心律失常易感性。(4)携带 LMNA、SCN5A、PLN 基因突变的患者比 TTN、MYBPC3、TNNT2 等肌小节基因突变携带者具有更高的室性心律失常发生率,并且可能在出现 DCM 临床症状和心力衰竭症状之前就已发生恶性心律失常甚至猝死。目前 DCM 的病因及致病机制仍未完全明确,基因突变所致 DCM 的致病机制也仅为探索阶段,基因突变的靶向治疗尚未能应用于临床,目前对 DCM 及其心律失常等并发症的治疗仍以对症为主,DCM 病因治疗学仍面临着巨大挑战。随着遗传学和分子生物学技术的日趋成熟,DCM 基因型-表型之间具体关系的研究得以深入开展,基因遗传学对鉴别症前突变携带者、风险层化分层和评估预后以及制定个性化治疗策略均具有重要意义。

参考文献

- Perez-Serra A, Toro R, Sarquella-Brugada G, et al. Genetic basis of dilated cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 224(16): 461 - 472.
- 杨英珍,陈瑞珍. 扩张型心肌病发病机制和治疗的研究新动向[J]. *中华心血管病杂志*, 2006, 158(3): 196 - 197.
- Akinrinade O, Ollila L, Vattulainen S, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in Finnish patients with dilated cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(34): 2327 - 2337.
- Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals[J]. *Clin Res Cardiol*, 2017, 106(2): 127 - 139.
- Franaszczyk M, Chmielewski P, Truszkowska G, et al. Titin Truncating Variants in Dilated Cardiomyopathy - Prevalence and Genotype-

- Phenotype Correlations[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169007.
- Beckendorf L, Linke WA. Emerging importance of oxidative stress in regulating striated muscle elasticity[J]. *J Muscle Res Cell Motil*, 2015, 36(1): 25 - 36.
- Akinrinade O, Alastalo TP, Koskenvuo JW. Relevance of truncating titin mutations in dilated cardiomyopathy[J]. *Clin Genet*, 2016, 90(1): 49 - 54.
- Menally EM. Genetics: broken giant linked to heart failure[J]. *Nature*, 2012, 483(7389): 281 - 282.
- Tayal U, Newsome S, Buchan R, et al. Phenotype and Clinical Outcomes of Titin Cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(18): 2264 - 2274.
- Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation[J]. *Eur Heart J*, 2017, 91(34): 463 - 485.
- West G, Gullmets J, Virtanen L, et al. Deleterious assembly of the lamin A/C mutant p. S143P causes ER stress in familial dilated cardiomyopathy[J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(14): 2732 - 2743.
- Carmosino M, Gerbino A, Schena G, et al. The expression of Lamin A mutant R321X leads to endoplasmic reticulum stress with aberrant Ca^{2+} handling[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(11): 2194 - 2207.
- Markandeya YS, Tsubouchi T, Hacker TA, et al. Inhibition of late sodium current attenuates ionic arrhythmia mechanism in ventricular myocytes expressing LaminA-N195K mutation[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(11): 2228 - 2236.
- McNair WP, Ku L, Taylor MR, et al. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia[J]. *Circulation*, 2004, 110(15): 2163 - 2167.
- Zaklyazminskaya E, Dzemeshevich S. The role of mutations in the SCN5A gene in cardiomyopathies[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(7 Pt B): 1799 - 1805.
- Gosselin-Badaroudine P, Keller DI, Huang H, et al. A proton leak current through the cardiac sodium channel is linked to mixed arrhythmia and the dilated cardiomyopathy phenotype[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e38331.
- Towbin JA, Lorts A. Arrhythmias and dilated cardiomyopathy common pathogenetic pathways? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(21): 2169 - 2171.
- Bezzina CR, Remme CA. Dilated cardiomyopathy due to sodium channel dysfunction: what is the connection? [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008, 1(2): 80 - 82.
- McNair WP, Sinagra G, Taylor MR, et al. SCN5A mutations associate with arrhythmic dilated cardiomyopathy and commonly localize to the voltage-sensing mechanism[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(21): 2160 - 2168.
- Lynch TLT, Sivaguru M, Velayutham M, et al. Oxidative Stress in Dilated Cardiomyopathy Caused by MYBPC3 Mutation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 20(15): 424 - 451.
- Lynch TLT, Ismahil MA, Jegga AG, et al. Cardiac inflammation in genetic dilated cardiomyopathy caused by MYBPC3 mutation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 102(36): 83 - 93.

22 Liu GS, Morales A, Vafiadaki E, et al. A novel human R25C-phospholamban mutation is associated with super-inhibition of calcium cycling and ventricular arrhythmia[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(1): 164-174.

23 Ramratnam M, Salama G, Sharma RK, et al. Gene-Targeted Mice

with the Human Troponin T R141W Mutation Develop Dilated Cardiomyopathy with Calcium Desensitization[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167681.

[收稿日期 2018-01-17][本文编辑 谭毅 吕文娟]

新进展综述

多原发食管癌的内镜诊断现状与展望

易楠(综述), 梁列新(审校)

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z20170358)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院消化内科

作者简介: 易楠(1984-),女,医学硕士,主治医师,研究方向:消化内镜,超声内镜诊断及治疗。E-mail:08elaine@163.com

通讯作者: 梁列新(1961-),男,医学博士,主任医师,研究方向:消化病系的诊疗。E-mail:mdlialngx@126.com

[摘要] 多原发食管癌是指食管内发现2个或更多彼此之间不连续的癌灶,其术前诊断直接影响治疗方式的选择和患者的预后及生存期,内镜是其最直观可靠的诊断方法。目前各种色素内镜、电子染色内镜、放大内镜等新型内镜的应用,有效地提高了食管癌及多原发食管癌的检出率。该文就多原发食管癌的内镜诊断现状与展望作一综述。

[关键词] 食管肿瘤; 多原发性; 窄带成像技术; 联动成像技术; 蓝激光内镜

[中图分类号] R 735.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)10-1056-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.10.30

Current status and prospect of endoscopic diagnosis of multiple primary esophageal carcinoma *YI Nan, LI-ANG Lie-xin. Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China*

[Abstract] Multiple primary esophageal carcinoma is the presence of two or more discontinuous cancers in the esophagus. Preoperative diagnosis directly affects the choice of treatment modalities and the prognosis and survival time of the patients. Endoscopy is the most intuitive and reliable diagnostic method. Currently, the application of new endoscopes, such as pigmented endoscopy, electronic staining endoscopy and magnifying endoscopy, has effectively improved the detection rates of esophageal carcinoma and multiple primary esophagus. In this paper, the current status and prospect of endoscopic diagnosis of multiple primary esophageal carcinoma are reviewed.

[Key words] Esophageal carcinoma; Multiple primary; Narrow band imaging(NBI); Linked color imaging(LCI); Blue laser imaging(BLI)

食管癌作为发病率较高的恶性肿瘤之一已引起越来越多人的重视,其发病率在全球范围居恶性肿瘤第8位,在我国大陆居各类肿瘤第5位,其病死率在全球范围居恶性肿瘤第6位,在我国大陆居第4位^[1,2]。食管内发现2个或更多彼此之间不连续的癌灶称为多原发食管癌,按其出现的时间间隔不同分为同时性和异时性多原发食管癌,其间隔时间尚

无明确规定,国内一般以半年为界。多原发食管癌并非罕见,文献^[3]报道其发生率占有食管癌的2.42%~9.88%。此数据差异较大,其发生来源尚存有争议,一种观点认为是癌细胞经黏膜下淋巴管播散所致;另一观点则认为认为是多克隆同时性多原发肿瘤^[4]。目前多采用 Warren 和 Gates^[5]提出的多原发癌的诊断标准:(1)每个肿瘤必须有明确的恶性