

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 1 月 28 日 第 24 卷 第 3 期 (Volume 24 Number 3)



3/2016

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1040位专家组成。其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王俊平教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委

消化内科学

白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授

池肇春教授

迟宝荣教授

迟雁副教授

褚传莲副教授

崔立红教授

戴菲副主任医师

丁浩主治医师

丁士刚教授

丁雯瑾主治医师

丁震副主任医师

董蕾教授

董卫国教授

杜雅菊主任医师

杜奕奇教授

段志军教授

樊冬梅副主任医师

樊晓明教授

范一宏主任医师

冯百岁教授

冯志杰主任医师

傅春彬主任医师

甘华田教授

高凌副教授

戈之铮教授

关晓辉主任医师

郭津生主任医师

郭晓钟教授

韩双印主任医师

韩英教授

郝建宇教授

郝丽萍副教授

郝微微主任医师

郝英霞主任医师

何继满教授

黄杰安主任医师

黄晓东主任医师

黄颖秋教授

黄缘教授

黄志刚主任医师

霍丽娟主任医师

季光教授

季国忠教授

贾国葆副教授

贾林教授

菅向东主任医师

江米足教授

姜春萌教授

姜慧卿教授

姜相君主任医师

蒋波涛副主任医师

蒋益主任医师

金博主任医师

金海燕教授

蓝宇教授

李淑德教授

李瑜元教授

李兆申教授

梁洁副教授

林军教授

林琳教授

林志辉教授

刘爱群副主任医师

刘冰熔教授

刘德良教授

刘凤斌教授

刘改芳主任医师

刘海峰主任医师

刘亮明副教授

刘鹏飞主任医师

刘平教授

刘文天教授

龙云主治医师

芦永福副教授

罗和生教授

罗素霞主任医师

吕农华教授

吕小平教授

马红主任医师

马欣主任医师

毛恩强教授

毛高平教授

毛华教授

孟庆华教授

孟祥军主任医师

缪应雷主任医师

宁守斌主任医师

牛春燕教授

欧希龙副教授

潘秀珍教授

潘阳林副教授

钦丹萍教授

曲宝戈主任医师

任粉玉教授

沙杰副主任医师

邵先玉教授

沈琳主任医师

沈薇教授

沈卫东副主任医师

施瑞华教授

石定主任医师

石振东副主任医师

时永全教授

宋军副教授

孙自勤教授

汤绍辉教授

唐世刚教授

唐映梅副主任医师

田德安教授

田宇彬教授

庾必光教授

宛新建副教授

汪安江副主任医师

汪余勤副主任医师

王承党教授

王江滨教授

王良静研究员

王蓉主任医师

王甦副教授

王蔚虹教授

王晓娣主任医师

王志荣教授

王忠莉主任医师

吴晓玲副主任医师

夏金荣主任医师

夏时海教授

向晓星主任医师

谢会忠教授

辛永宁副教授

徐灿副教授

徐辉主任医师

徐可树教授

徐萍教授

许翠萍主任医师

许钟副主任医师

薛博瑜教授

阳学风教授

杨建民教授

杨长青教授

姚定康教授

叶丽萍教授

于珮主任医师

展玉涛主任医师

张福奎主任医师

张国顺主任医师

张国主任医师

张海蓉教授

张锦华主任医师

张明鑫主治医师

张庆瑜教授

张秋瓚主任医师

张涛副主任医师

张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军主任医师
郑敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽主任医师

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白玉奎主任医师
卜献民副教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈孝平教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授

范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌教授
黄成副主任医师
黄耿文 副主任医师
计勇教授
姜卫东教授
贾云鹤教授
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博副主任医师
克力木·阿不都热
依木教授
孔静副教授
兰平教授
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华教授
李华山主任医师
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗副教授
李小红教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师

李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金主任医师
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副研究员
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师

孙星副教授
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权主任医师
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王从俊副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明主任医师
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵主任医师
王悦华主任医师
王长森教授
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副教授

许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖主任医师
杨家和主任医师
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧璐副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川主任医师
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副主任医师
朱小朝副主任医师
朱正钢教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
李学工教授
冯金生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
郭国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任技师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任技师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武教授
朱新宇教授
庄林主任医师

庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭湘潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李锐波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生副主任医师
周本杰主任药师
祝晨陈教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰副研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授

胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飏副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副研究员
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰副主任医师
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张佃主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰副研究员
郑丽端副教授

周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樛主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道健副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林主任医师
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
张立玮教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

安增梅副主任医师
蔡文品副主任技师
曾涛副教授
曾柱教授
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邱阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李妹副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授

刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤副研究员

吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任医师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赓宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授

陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师

金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李琬主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李淳副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师

陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦健主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周霞霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师



目次

2016年1月28日 第24卷 第3期 (总第515期)

述评

- 331 长链非编码RNA-ROR功能的研究进展

朱长明, 闫峰

基础研究

- 338 苦参碱对胰腺癌CFPAC-1细胞增殖、凋亡及Hedgehog信号通路的影响

何春游, 张法灿, 郭先文, 黄海宁, 梁列新, 莫可元

临床研究

- 347 幽门螺杆菌感染的密度和在胃黏膜层不同深度的定植对其致病性和抗生素耐药的影响

王莉, 谢会忠, 刘友斌, 王炳淑, 张丽媛, 叶长华, 陈桂妃, 符仲标, 刘昌江, 温必盛

- 355 VEGF165b在肝细胞癌中的表达及其作用机制

赵燕颖, 李亚刚, 颜波群, 刘志忠, 秦国涛, 孙远杰

文献综述

- 362 人脐带间充质干细胞治疗肝硬化的研究进展

段德, 杨婧, 杨晋辉, 唐映梅, 王国园

- 368 氢质子磁共振波谱对胰腺癌诊断的临床运用与进展

方旭, 边云, 王莉

- 375 小肠菌群与肠道及代谢性疾病

秦会平, 王学红

- 382 炎症性肠病患者的妊娠相关问题

戴萌, 金雷, 熊毅敏, 徐维田, 郑国荣

- 390 IgA血管炎发病机制及胃肠道表现的研究进展

杨雅, 许琮, 覃华, 李德民, 赵秋

- 400 大麻素受体2与几种消化系统疾病

张建, 戴二黑, 姜慧卿

临床经验

- 408 治疗胃静脉曲张出血的经皮经肝栓塞术和内镜下组织胶注射术比较及预测影响再出血和死亡的风险因素

李晶, 王广川, 胡锦涛, 崔屹, 张春清

- 415 门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明治疗肝性脑病的临床疗效
杨娟, 周世昌, 张建立, 杨玉秀
- 420 南京市梅山社区脂肪肝患病率及其危险因素回顾
产松苗, 欧希龙, 孙为豪, 朱小兵
- 426 胆囊壁厚度结合ARFI、门静脉宽度及生化指标评估肝炎后肝纤维化
兰琼, 马苏美, 李辉, 邓锡源
- 431 成人斯蒂尔病伴严重肝功能异常临床分析7例
李丽, 勾春燕, 许文君, 李晶莹, 谢玉兰, 李秀惠
- 436 肝硬化门静脉高压症并血小板重度降低患者行脾切断流术的可行性
何淑赛, 李德旭, 王扬, 马正来, 金俊硕
- 443 乙型肝炎肝硬化患者小肠细菌过度生长与外周血树突状细胞异常的相关性
马英杰, 高晓, 魏新朋, 杨丽, 韩际奥, 王志凌, 韩丽
- 449 高龄合并上腹部手术史患者行腹腔镜胆总管探查及T管引流术的临床疗效
刘阳, 王钊, 王群, 袁甲翔, 王佳辰, 申云端, 司亚卿
- 456 介入诊断和栓塞治疗在消化道出血中的应用价值
赵玉山, 温树伟, 畅俊平, 张晓前, 党之俊
- 462 美沙拉嗪联合丹参注射液治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者炎性因子与凝血指标的影响
邓文珺, 马颖才, 马丽莉
- 467 IV期不可切除性直肠癌联合化疗后卡培他滨维持治疗的临床价值
刘景, 徐晶
- 474 基于现代文献针灸治疗术后恶心呕吐的处方刍议
石云舟, 薛媛, 王富春
- 482 OP补片联合腹膜前间隙对比网塞型无张力疝修补术的临床疗效
侯文林, 邱玺鹏, 张建民, 曹汉彬, 邢志亮, 王华, 冉文斌
- 487 幽门螺杆菌根除治疗对幽门螺杆菌阳性的糖尿病胃轻瘫患者疗效及安全性的Meta分析
毕研贞, 乐亚朋, 李锦, 方萧, 左赛, 孔令斌

病例报告

- 493 慢性胰腺炎合并脾假性动脉瘤破裂1例
郑敬允, 任粉玉, 崔敏虎

附录

- I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2016年国内国际会议预告

志谢

- I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 346 《世界华人消化杂志》外文字符标准
354 《世界华人消化杂志》参考文献要求
389 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
407 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
414 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
425 《世界华人消化杂志》栏目设置
455 《世界华人消化杂志》正文要求
481 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 闫峰, 副教授, 医学博士, 博士后, 硕士生导师, 361004, 福建省厦门市思明区湖滨南路201-209号, 厦门大学附属中山医院胃肠外科. 现任厦门大学附属中山医院胃肠外科医疗组长, 厦门市首批创新创业人才, 首批厦门市科技计划杰出青年基金获得者. 在胃肠道肿瘤基础与临床、肿瘤多药耐药相关研究方面成绩突出, 擅长胃癌、结直肠癌的腹腔镜手术微创治疗、胃肠道间质瘤的手术及靶向治疗. 主持国家自然科学基金、中国医学基金会、福建省自然科学基金等课题多项. 发表论文15篇, 其中SCI收录5篇, 研究成果获厦门市科技进步奖. 在多个国家级、省市级学术机构任职, 担任《世界华人消化杂志》编委.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-01-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 24 Number 3 January 28, 2016

EDITORIAL

- 331 Functions of large intergenic non-coding RNA-regulator of reprogramming
Zhu CM, Yan F

BASIC RESEARCH

- 338 Effect of matrine on Hedgehog signaling pathway, cell proliferation and apoptosis in pancreatic carcinoma CFPAC-1 cells
He CY, Zhang FC, Guo XW, Huang HN, Liang LX, Mo KY

CLINICAL RESEARCH

- 347 *Helicobacter pylori* infection density and colonization depth in gastric mucosa: Influence on pathogenicity and drug resistance
Wang L, Xie HZ, Liu YB, Wang BS, Zhang LY, Ye CH, Chen GF, Fu ZB, Liu CJ, Wen BS
- 355 Expression of vascular endothelial growth factor 165b in hepatocellular carcinoma
Zhao YY, Li YG, Yan BQ, Liu ZZ, Qin GT, Sun YJ

REVIEW

- 362 Human umbilical cord mesenchymal stem cells for treatment of cirrhosis
Duan D, Yang J, Yang JH, Tang YM, Wang YY
- 368 Clinical application of magnetic resonance spectroscopy in diagnosis of pancreatic cancer
Fang X, Bian Y, Wang L
- 375 Relationship between small intestinal microbiota and bowel and metabolic diseases
Qin HP, Wang XH
- 382 Pregnancy related problems in inflammatory bowel disease
Dai M, Jin L, Xiong YM, Xu WT, Zheng GR
- 390 Pathogenesis and gastrointestinal manifestations of IgA vasculitis
Yang Y, Xu C, Qin H, Li DM, Zhao Q
- 400 Cannabinoid receptor 2 and several digestive system diseases
Zhang J, Dai EH, Jiang HQ

CLINICAL PRACTICE

- 408 Comparison of percutaneous transhepatic variceal embolization and endoscopic cyanoacrylate injection for gastric variceal rebleeding and identification of risk factors for rebleeding and mortality in gastric varices
Li J, Wang GC, Hu JH, Cui Y, Zhang CQ

- 415 Clinical effects of ornithine aspartate combined with rifaximin in treatment of acute hepatic encephalopathy
Yang J, Zhou SC, Zhang JL, Yang YX
- 420 Prevalence of and risk factors for fatty liver in Meishan community, Nanjing
Chan SM, Ou XL, Sun WH, Zhu XB
- 426 Gallbladder wall thickness combined with acoustic radiation force impulse imaging, portal vein width and biochemical parameters for assessing liver fibrosis caused by hepatitis
Lan Q, Ma SM, Li H, Deng XY
- 431 Analysis of seven cases of adult onset Still's disease with severe liver injury
Li L, Gou CY, Xu WJ, Li JY, Xie YL, Li XH
- 436 Feasibility of splenectomy with pericardial devascularization in patients with cirrhosis portal hypertension and severe thrombocytopenia
He SS, Li DX, Wang Y, Ma ZL, Jin JS
- 443 Correlation between small intestinal bacterial overgrowth and dendritic cell phenotype and function in cirrhotic patients with hepatitis B
Ma YJ, Gao X, Wei XP, Yang L, Han JA, Wang ZL, Han L
- 449 Clinical effects of laparoscopic common bile duct exploration and T-tube drainage in elderly patients with a history of upper abdominal operation
Liu Y, Wang Z, Wang Q, Yuan JX, Wang JC, Shen YD, Si YQ
- 456 Clinical value of interventional diagnosis and embolization therapy in gastrointestinal hemorrhage
Zhao YS, Wen SW, Chang JP, Zhang XQ, Dang ZJ
- 462 Mesalazine in combination with Danshen injection for treatment of ulcerative colitis: Curative efficacy and effect on inflammatory factors and coagulation parameters
Deng WJ, Ma YC, Ma LL
- 467 Clinical value of capecitabine maintenance therapy after first-line combination chemotherapy in patients with unresectable stage IV rectal cancer
Liu J, Xu J
- 474 Analysis of acupuncture prescription for treatment of postoperative nausea and vomiting based on the modern literature
Shi YZ, Xue Y, Wang FC
- 482 Memorable polypropylene OP for tension-free repair of inguinal hernia
Hou WL, Qiu XP, Zhang JM, Cao HB, Xing ZL, Wang H, Ran WB
- 487 Effectiveness and safety of *Helicobacter pylori* eradication in treating diabetic gastroparesis patients with *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis
Bi YZ, Le YP, Li J, Fang X, Zuo S, Kong LB

CASE REPORT

- 493 Chronic pancreatitis complicated with splenic pseudoaneurysm rupture: A case report
Zheng JY, Ren FY, Cui MH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 3 January 28, 2016

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Feng Yan, Associate Professor, Department of Gastrointestinal Surgery, Zhongshan Hospital, Xiamen University, 201-209 Hubin South Road, Siming District, Xiamen 361004, Fujian Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Peng Guo* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 28, 2016

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

长链非编码RNA-ROR功能的研究进展

朱长明, 闫峰

朱长明, 闫峰, 厦门大学附属中山医院胃肠外科 福建省厦门市 361004

闫峰, 副教授, 主要从事胃肠道肿瘤基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文由朱长明完成; 闫峰审核.

通讯作者: 闫峰, 副教授, 硕士生导师, 医学博士, 博士后, 361004, 福建省厦门市湖滨南路201-209号, 厦门大学附属中山医院胃肠外科. yanfeng@xmzsh.com
电话: 0592-2993190

收稿日期: 2015-11-17

修回日期: 2015-12-09

接受日期: 2015-12-14

在线出版日期: 2016-01-28

Functions of large intergenic non-coding RNA-regulator of reprogramming

Chang-Ming Zhu, Feng Yan

Chang-Ming Zhu, Feng Yan, Department of Gastrointestinal Surgery, Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen 361004, Fujian Province, China

Correspondence to: Feng Yan, Associate Professor, Department of Gastrointestinal Surgery, Zhongshan Hospital, Xiamen University, 201-209 Hubin South Road, Xiamen 361004, Fujian Province, China. yanfeng@xmzsh.com

Received: 2015-11-17

Revised: 2015-12-09

Accepted: 2015-12-14

Published online: 2016-01-28

Abstract

In the human genome, there are a large number of non-coding RNAs (ncRNAs). These ncRNAs have attracted considerable attention in recent years. Large intergenic ncRNA-regulator of

reprogramming (lincRNA-ROR), a newly identified lincRNA, was initially found to regulate the process of reprogramming. Studies have indicated that lincRNA-ROR has an important role in induced pluripotent stem cells (iPSCs), DNA damage, and oxidative stress. Besides, it has been shown to be dysregulated in many types of cancer, including breast cancer and hepatocellular carcinoma. ROR functions as a regulatory molecule in a wide variety of biological processes. However, its mechanism of action remains unclear. In this review, we will focus on the research background, functions, and characteristics of ROR, as well as its regulatory mechanisms and its association with cancers.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Large non-coding RNAs; Embryonic stem cells; Induced pluripotent stem cells; Regulator of reprogramming; p53

Zhu CM, Yan F. Functions of large intergenic non-coding RNA-regulator of reprogramming. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 331-337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/331.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.331>

摘要

在人类基因组中, 存在大量的非编码RNA (non-coding RNAs, ncRNAs). 近年来随着研究的发展, 这些ncRNA已成为继microRNAs和siRNAs之后又一研究热点. 长链ncRNA-ROR (large intergenic ncRNA-regulator of reprogramming, lincRNA-ROR), 是最新发现对细胞重编程过程具有重要调控作用的长链

背景资料

在人类基因组中, 存在着大量的长链非编码RNA (large non-coding RNA, lncRNA), 因其在多种水平调控基因的表达且与疾病密切相关, 成为目前研究的热点. 通过不断发现新的lncRNA, 深入研究lncRNA的功能及调控机制, 密切联系lncRNA与疾病之间的关系, 为疾病预防、诊断及治疗的发展开辟新的前景.

同行评议者

卢晓梅, 教授, 研究员, 新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院

■ 研发前沿

虽然ROR发现的时间短,但随着研究的不断深入,ROR越来越受到人们的关注,尤其是在肿瘤上的作用,已发现其与乳腺癌、肝癌密切相关.ROR在肿瘤上的作用是未来研究的重点.

非编码RNA. 现有的研究表明, ROR在诱导多能性干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)形成、DNA损伤、氧化应激等过程中发挥重要的作用;此外,在肿瘤中,目前发现ROR与乳腺癌、肝癌的发生、转移等密切相关. ROR拥有丰富的生物学功能,但其具体的作用机制尚不明确. 本文就ROR的研究背景、发现过程、功能及特点做一概述,对其在肿瘤上的作用及相关调控机制的进行探讨.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 长链非编码RNA; 胚胎干细胞; 诱导多能性干细胞; ROR; p53

核心提示: 长链非编码RNA-ROR(large intergenic non-coding RNA-regulator of reprogramming, lincRNA-ROR)是最新发现对细胞重编程过程具有重要调控作用的lincRNA, 虽然发现时间较短,但其具有丰富的生物学功能及多种调控机制.

朱长明, 闫峰. 长链非编码RNA-ROR功能的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(3): 331-337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/331.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.331>

0 引言

在人类基因组中,大规模基因组测序及高通量转录技术分析显示,蛋白编码基因仅占20000种,不足2%,其余大部分基因转录为非编码RNA^[1-4]. 非编码RNA指不具有开放阅读框,无蛋白编码功能;根据基因的长短,非编码RNA分三种类型,即长链、中链、短链^[5,6], microRNA、siRNA属于短链RNA. 近年来,虽然科研人员对microRNA、siRNA的研究取得了重大进步,但对长链非编码RNA仍然充满未知.

长链非编码RNA(long noncoding RNA, lincRNA)是指一类转录本长度>200核苷酸且不具有蛋白质编码功能的长链RNA分子^[7]. 它具有高度保守的序列元件、特定的空间二级结构,亚细胞定位也较复杂,可位于细胞核内或胞浆中^[8]. lincRNA曾被认为是基因转录噪音而一直未受到重视^[9],近年来越来越多研究显示, lincRNA是一类重要基因表达调控元件,能在多种水平(表观遗传、转录和转录后等)调控基

因表达^[10-13],且异常表达的lincRNA与多种疾病(如代谢性疾病、神经退行性疾病、自身免疫疾病和肿瘤等)密切相关^[14-17].

1 lincRNA-ROR的发现背景及特点

胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs),一方面基于其自我更新和多向分化的潜能对于多种疾病的治疗如帕金森病、脊髓损伤、糖尿病等具有非常重要的意义,一直以来都备受人们的关注^[18];但另一方面,对于人类胚胎干细胞使用所面临的道德伦理问题也一直饱受争议. 而解决这一问题的方法是直接从患者体内诱导产生一种能代替胚胎干细胞的、具有类似干细胞功能的多能性细胞.

细胞重编程(reprogramming)过程是指已分化的细胞在特定的条件下被逆转后恢复到全能性状态,或者形成胚胎干细胞系,或者进一步发育成一个新的个体的过程. 从1962年Gurdon^[19]首次通过核移植技术描述了重编程的过程到1997年第一个哺乳动物体细胞克隆羊“Dolly”^[20]的出现,不仅证明了成熟的体细胞中包含整个机体发展的全部遗传信息,也表明体细胞中的某些“因子”能通过重编程的作用来修饰细胞核. 这些“因子”后来被证实为重编程相关的多能性转录因子(transcription factors, TFs). 随着这些因子不断的发现及胚胎干细胞技术的发展,开创了干细胞研究的大时代. 2006年日本京都大学Yamanaka教授在《Cell》上发表里程碑式文章,将其c-Myc、Oct3/4、Sox2和Klf4这4种转录因子导入小鼠成纤维细胞,发现其诱导转化的细胞在形态、基因和蛋白表达、表观遗传修饰等方面都与胚胎干细胞相似,并将这种细胞命名为诱导多能性干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC),从而迎来了iPSC的新时代^[21,22]. 表观遗传学修饰的分子分析表明,在重编程过程中,谱系确定的细胞(lineage-committed cells)转变成具有胚胎干细胞特性的iPSCs常常伴有表观基因组的重塑,导致基因表达模式的改变^[23-26]. 研究^[27,28]表明,在此过程中以细胞特定方式表达的lincRNAs作为一种表观遗传的调节器(epigenetic regulators)调控谱系确定的细胞转变成成为iPSC细胞.

lincRNA-ROR发现正是以此为背景,研究

人员利用基因芯片技术, 发现在ESCs及诱导产生的iPSCs中有多种lincRNAs表达明显上调, 通过进一步的筛选及功能测试等研究, 最终发现了能调控转录因子表达的基因, 因其对细胞重编程过程具有重要的调控作用, 研究人员将其命名为regulator of reprogramming, 即lincRNA-ROR. ROR位于第18号染色体, 全长2.6 kb, 由四个外显子构成, 亚细胞定位显示其在胞核和胞浆中都有存在; 最初的研究显示: ROR在ESCs和iPSCs中高表达的状态, 一方面能维持ESCs的自我更新和多能性, 另一方面能促进iPSCs集落的形成; 其对重编程过程的调控作用是通过调节多能性转录因子如Oct4、Sox2和Nanog的表达来实现的^[29].

2 lincRNA-ROR功能及作用机制

2.1 ROR作为miR-145的竞争内源性RNA, 能抑制miR-145介导TFs的退化 MicroRNA, 作为一种小的非编码RNA能在转录后水平调控相关基因的表达, 此外研究发现其在ESC的自我更新、多能性及分化的转录后调控中发挥着关键的作用^[30-32]. Xu等^[33]研究发现miR-145通过作用于Oct4、Sox2和KIF4 mRNA的3'UTR, 抑制这些多能性转录因子的表达, 进而激活hESC的分化程序. 最近的数据表明许多的lincRNA具有“miRNA海绵(microRNA sponges)”的潜能, 即作为miRNA的竞争内源性RNA(competing endogenous RNA, CeRNA), 通过抑制miRNA的表达, 参与相关基因的转录后调控^[34,35]. 由此可见, 在维持hESC的干性及诱导干细胞分化过程中存在着复杂的调控机制.

如上所述, ROR能通过调控Oct4、Sox2和Nanog的表达情况来能维持ESC自我更新和多能性的功能, 但具体的机制不清楚^[33]. 而Wang等^[36]在之后的研究中发现ROR调控TFs的相关机制, 研究表明: ROR和TFs如Oct4、Sox2和Nanog的表达成正相关, 且他们仅仅局限于未分化的hESC中, 对于已分化的细胞, ROR在TFs下降之前就会迅速下降. 此外, ROR启动子上游区域中含有TFs的靶点, 由此说明ROR作为靶基因接受TFs的调控; 但另一方面, 通过干扰或过表达ROR后, TFs都会出现相应的改变, 由此说明ROR与TFs之间还存在着反馈调控通路.

关于ROR对TFs的调控, 研究人员通过构建Oct4启动子载体的荧光素酶报告实验, 发现无论干扰还是过表达ROR都此荧光素的活性毫无影响, 由此可见ROR主要通过转录后的调控机制来调节TFs. 进一步通过生物信息学、RNA免疫共沉淀(RNA immunoprecipitation, RIP)等方法最终通过筛选确定了miR-145参与ROR对TFs的调控. 在TFs的mRNA和ROR上, 都含有miR-145的作用位点, ROR作为竞争内源性RNA, 通过阻止miR-145对Oct4、Sox2和Nanog的抑制作用, 进而间接提高hESC中TFs的表达水平, 维持hESC的自我更新、多能性的能力^[36]. 由此可见, lincRNAs、microRNAs、和TFs的mRNAs这三个RNA组分通过转录后水平的调控机制维持了hESC自我更新和分化的状态平衡^[37].

2.2 在DNA损伤等氧化应激的压力下, ROR-不均一核糖核蛋白I抑制p53的翻译过程 虽然对p53基因的研究开展了30多年, 但其抑癌机制仍然令人难以琢磨. 最近的研究表明, p53通过调控机体的氧化还原平衡来抑制肿瘤的发生. 在此过程中, p53扮演着两种不同的角色: 一方面是“救星”, 通过抗氧化作用来保护细胞, 修复受损的DNA来使得细胞存活下来; 另一方面则是“杀手”, 通过促氧化作用, 介导细胞的衰老和凋亡来杀死受损的细胞^[38]. p53导致细胞存活和死亡两种不同后果的关键取决于不同刺激的性质与强度. 多项研究表明^[39-42]: 在温和或中度刺激的压力下, 低表达的p53通过抗氧化作用来介导细胞存活; 在高强度刺激的压力下, 高表达的p53通过促氧化作用介导细胞的凋亡. 总之, p53基因通过抗氧化与促氧化作用来介导细胞的存活或凋亡, 进而维持体内氧化还原平衡, 发挥其抑癌的关键作用.

在ROR发现的过程中, 研究人员发现: 干扰ROR后与p53有关的反应如氧化应激、DNA损伤、细胞凋亡等相应的基因活性增加^[29], 由此可见, ROR可能通过抑制细胞应激通路如p53反应来维持ESCs和iPSCs的特性, 但具体的机制尚不明确. Zhang等^[43]在随后的研究中发现: 在正常情况下, ROR对p53影响不大; 但在DNA损伤等应激情况下, 胞质中磷酸化的不均一核糖核蛋白I(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein I, hnRNP I)与ROR的28亚基上的hnRNP I绑定序列相结合后, 在翻译水平

■创新亮点

本文系首次对目前发现的ROR的功能机制进行总结, 并对ROR在DNA损伤等氧化应激过程与p53、nrf2之间的相互调控机制做了一定程度的分析.

应用要点

ROR的发现,一方面阐明了细胞重编程过程中的调控机制,促进了iPSCs及ESC研究的进步;另一方面, ROR丰富的生物学功能及对肿瘤的作用,可以为相关肿瘤的预防与诊治提供新的策略。

上来抑制p53的表达,在此过程中,研究人员还发现p53能转录诱导ROR的表达。由此可见,一方面ROR通过抑制p53而参与到p53调控的多种生物学功能中(如细胞凋亡、DNA修复、细胞周期捕获等),另一方面ROR/hnRNP I-p53轴组成一个调控网络能使细胞更好的应对各种应激反应。

2.3 Nrf2的负性调控ROR 转录因子红细胞系-2p45(NF-E2)相关因子-2(nuclear factor erythroid-2 related factor2, Nrf2)是维持体内氧化还原平衡最重要的因子,在氧化应激等压力下,胞核内积聚的Nrf2与抗氧化元件(antioxidant response element, ARE)反应元件结合,组成了Nrf2/ARE信号通路,启动ARE下游的II相解毒酶、抗氧化蛋白等基因转录和表达以使DNA免受损伤,对细胞起到保护作用^[44,45]。此外, Nrf2还能调节造血干细胞的功能^[46]、抑制相关基因的转录^[47]、与多种肿瘤的发生密切相关。Zhang等^[48]研究发现,在乳腺干细胞中干扰Nrf2后, ROR的表达明显增高;利用荧光素酶实验对ROR的启动子进行分析表明: ROR侧翼的两个启动子上存在Nrf2反应元件, Nrf2与其结合后从而抑制ROR的表达。

2.4 在DNA损伤等氧化应激的过程中, Nrf2、p53与ROR之间可能存在相关的调节网络。同样在氧化还原、肿瘤发生发展中具有重要作用的Nrf2,研究人员发现其与p53之间存在复杂的反馈调节系统。如p53通过其靶基因*p21*与*keap1*(Nrf2的负性调控剂)的结合,能抑制Nrf2的泛素化和降解,从而增强Nrf2蛋白及其下游基因的表达^[49]。另一方面, Asher等^[50]在实验中发现Nrf2的靶基因*NQO1*能抑制p53的降解。Chen等^[51]在氧化应激情况下研究p53与Nrf2的相互作用中,发现在Saos-2上(*p53*基因缺失的细胞系)转染不同量的p53会出现两种不同的反应情况:当p53表达较低的时候, p53能增强Nrf2及其靶基因的水平,进而促进细胞的存活;当p53的表达量高时,由Nrf2介导的存活反应则被p53所抑制。这种现在同样出现在H₂O₂或依托泊苷(etoposide)刺激的HRMC(human renal mesangial cells)及HCT116 p53^{+/+}和p53^{-/-}细胞系中。进一步的研究发现,虽然p53对Nrf2调控作用主要是在蛋白水平,但能在mRNA水平调控Nrf2下游基因如*NQO1*、*HO-1*等表达;此外p53对Nrf2的抑制作用需要p21的参与。

总之,可以发现在应对DNA损伤等高强度氧化应激的刺激下, Nrf2、p53与ROR可能存在相互的调控网络,形成复杂的反馈通路。即在DNA损伤等刺激压力下,高水平的p53通过减弱Nrf2的活动,发挥其促氧化作用而导致细胞的凋亡,但同时造成低表达的Nrf2对ROR的抑制活动减弱,结果ROR的相对增加反而反馈抑制p53的增高,抑制其导致的细胞凋亡活动,促进细胞的存活。这种反馈通路进一步丰富了在氧化应激等刺激下p53的功能,为p53发挥其抑癌作用开辟了新思路。

2.5 ROR在肿瘤中的作用 虽然ROR作为一种新发现的lncRNA,但其对肿瘤的发生发展及转移上具有重要的作用。Hou等^[52]在研究中发现: ROR在乳腺癌细胞系及人乳腺癌组织表达均增高;构建ROR过表达载体后,利用划痕实验和侵袭小室发现ROR能促进乳腺癌的侵袭与转移,还发现转染后的细胞形态发生改变,细胞之间的相互联系减弱。由此通过WB和免疫荧光的方法筛选EMT相关的标志物,发现上皮性的标志物如E-钙黏蛋白(E-cadherin)和闭合蛋白(occludin)减弱,而间质性的标志物如波形蛋白(vimentin)、N-钙黏着蛋白(N-cadherin)等表达明显增高,还发现调控EMT的转录因子ZEB1和ZEB2表达也增高,而shRNA干扰ROR后发现ROR能减弱间质性标志物的水平,因此说明ROR能通过调控上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)的过程促进乳腺癌的发生与转移,其具体的机制可能是ROR作为miR-205的竞争内源性RNA,通过抑制miR-205的表达从而降低其对靶基因*ZEB1*和*ZEB2*的抑制作用,进而促进EMT的过程。此外,在三阴乳腺癌(triple-negative breast cancer)中, Eades等^[53]发现ROR通过抑制miR-145的表达,进而减弱了miR-145对ARF6的抑制作用,增强了三阴乳腺癌的侵袭力。

在肝细胞癌中, Takahashi等^[54,55]研究发现,通过胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)转移的ROR,能作为一种细胞间的信号介质,在低氧刺激下通过调控缺氧信号通路(hypoxia-signaling pathways)来促进细胞的生存;此外,在对肝癌耐药机制的研究中,作者发现索拉非尼(Sorafenib)等抗癌药在应用过程中通过各种作用造成肝受损,受损后转化生长因子-β(transforming growth factor-β,

TGF- β)的表达增加可进一步导致肝癌耐药, 而EV及其中包含的ROR的反应性增加和释放, 可减弱化疗药物对细胞的损伤, 进而促进细胞对药物的敏感性。

3 结论

随着lncRNAs的不断发现, 功能的不断发展以及调控机制的不断完善, lncRNA所具有的丰富生物学功能、多样化调控机制, 尤其在疾病发生发展过程中的作用越来越备受到人们的关注。lincRNA-ROR的发现, 一方面阐明了已分化细胞逆转成全能或多能细胞过程中具体的调控机制, 为有效实现iPSCs的形成奠定基础; 另一方面其对ESCs多能性及自我更新能力的维持作用, 则进一步促进了ESCs的研究进步。此外, ROR在DNA损伤、氧化应激过程中与Nrf2、p53三者之间的相互调控机制, 以及作为microRNAs的竞争内源性RNA, 为发现lncRNAs的其他潜在功能提供了新的研究思路; 在肿瘤中, ROR与乳腺癌、肝癌等的研究揭示了ROR与肿瘤之间的关系, 为相关肿瘤提供了潜在的预测指标和新的治疗靶点, 为进一步研究肿瘤的发生发展过程开辟了新途径, 扩展了新视野。当然, 目前对ROR的研究尚不完全, 与其他基因之间的调控机制及其作用产生的影响还不完全清楚。此外虽然已有研究表明, ROR与乳腺癌、肝癌的转移和耐药等方面密切相关, 但其与其他类型肿瘤的相关性研究尚未见报道。总之, 作为一种新发现的、具有多种功能及调控机制的lncRNA, ROR具有丰富的潜能, 有待进一步的研究。

4 参考文献

- 1 International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004; 431: 931-945 [PMID: 15496913 DOI: 10.1038/nature03001]
- 2 Ponting CP, Belgard TG. Transcribed dark matter: meaning or myth? *Hum Mol Genet* 2010; 19: R162-R168 [PMID: 20798109 DOI: 10.1093/hmg/ddq362]
- 3 Guttman M, Amit I, Garber M, French C, Lin MF, Feldser D, Huarte M, Zuk O, Carey BW, Cassady JP, Cabili MN, Jaenisch R, Mikkelsen TS, Jacks T, Hacohen N, Bernstein BE, Kellis M, Regev A, Rinn JL, Lander ES. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature* 2009; 458: 223-227 [PMID: 19182780 DOI: 10.1038/nature07672]
- 4 Nagano T, Fraser P. No-nonsense functions for

- long noncoding RNAs. *Cell* 2011; 145: 178-181 [PMID: 21496640 DOI: 10.1016/j.cell.2011.03.014]
- 5 Frith MC, Bailey TL, Kasukawa T, Mignone F, Kummerfeld SK, Madera M, Sunkara S, Furuno M, Bult CJ, Quackenbush J, Kai C, Kawai J, Carninci P, Hayashizaki Y, Pesole G, Mattick JS. Discrimination of non-protein-coding transcripts from protein-coding mRNA. *RNA Biol* 2006; 3: 40-48 [PMID: 17114936 DOI: 10.4161/rna.3.1.2789]
- 6 胡谦, 胡小云. 长链非编码RNA在胃癌中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 501-507
- 7 Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2011; 43: 904-914 [PMID: 21925379 DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.018]
- 8 Hauptman N, Glavač D. Long non-coding RNA in cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 4655-4669 [PMID: 23443164 DOI: 10.3390/ijms14034655]
- 9 Ponjavic J, Ponting CP, Lunter G. Functionality or transcriptional noise? Evidence for selection within long noncoding RNAs. *Genome Res* 2007; 17: 556-565 [PMID: 17387145 DOI: 10.1101/gr.6036807]
- 10 Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA Biol* 2012; 9: 703-719 [PMID: 22664915 DOI: 10.4161/rna.20481]
- 11 Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 2009; 136: 629-641 [PMID: 19239885 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006]
- 12 Prensner JR, Chinnaiyan AM. The emergence of lncRNAs in cancer biology. *Cancer Discov* 2011; 1: 391-407 [PMID: 22096659 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0209]
- 13 Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs. *Nature* 2012; 482: 339-346 [PMID: 22337053 DOI: 10.1038/nature10887]
- 14 Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease. *Trends Cell Biol* 2011; 21: 354-361 [PMID: 21550244 DOI: 10.1016/j.tcb.2011.04.001]
- 15 Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. *Mol Cancer* 2011; 10: 38 [PMID: 21489289 DOI: 10.1186/1476-4598-10-38]
- 16 Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes Dev* 2009; 23: 1494-1504 [PMID: 19571179 DOI: 10.1101/gad.1800909]
- 17 Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 155-159 [PMID: 19188922 DOI: 10.1038/nrg2521]
- 18 Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282: 1145-1147 [PMID: 9804556 DOI: 10.1126/science.282.5391.1145]
- 19 Gurdon JB. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *J Embryol Exp Morphol* 1962; 10: 622-640 [PMID: 13951335]
- 20 Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal

■名词解释

重编程: 指已分化的细胞在特定的条件下被逆转后恢复到全能性状态, 或者形成胚胎干细胞系, 或者进一步发育成一个新的个体的过程。

同行评价

整篇文章, 思路比较清晰, 结构较好, 可读性较强, 为长链非编码RNA-ROR研究提供了一定的基础。

- and adult mammalian cells. *Nature* 1997; 385: 810-813 [PMID: 9039911 DOI: 10.1038/385810a0]
- 21 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676 [PMID: 16904174 DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024]
- 22 Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: past, present, and future. *Cell Stem Cell* 2012; 10: 678-684 [PMID: 22704507 DOI: 10.1016/j.stem.2012.05.005]
- 23 Chin MH, Mason MJ, Xie W, Volinia S, Singer M, Peterson C, Ambartsumyan G, Aimiwu O, Richter L, Zhang J, Khvorostov I, Ott V, Grunstein M, Lavon N, Benvenisty N, Croce CM, Clark AT, Baxter T, Pyle AD, Teitell MA, Pelegrini M, Plath K, Lowry WE. Induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells are distinguished by gene expression signatures. *Cell Stem Cell* 2009; 5: 111-123 [PMID: 19570518 DOI: 10.1016/j.stem.2009.06.008]
- 24 Mikkelsen TS, Ku M, Jaffe DB, Issac B, Lieberman E, Giannoukos G, Alvarez P, Brockman W, Kim TK, Koche RP, Lee W, Mendenhall E, O'Donovan A, Presser A, Russ C, Xie X, Meissner A, Wernig M, Jaenisch R, Nusbaum C, Lander ES, Bernstein BE. Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. *Nature* 2007; 448: 553-560 [PMID: 17603471 DOI: 10.1038/nature06008]
- 25 Maherali N, Sridharan R, Xie W, Utikal J, Eminli S, Arnold K, Stadtfeld M, Yachechko R, Tchieu J, Jaenisch R, Plath K, Hochedlinger K. Directly reprogrammed fibroblasts show global epigenetic remodeling and widespread tissue contribution. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 55-70 [PMID: 18371336 DOI: 10.1016/j.stem.2007.05.014]
- 26 Lowry WE, Richter L, Yachechko R, Pyle AD, Tchieu J, Sridharan R, Clark AT, Plath K. Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 2883-2888 [PMID: 18287077 DOI: 10.1073/pnas.0711983105]
- 27 Khalil AM, Guttman M, Huarte M, Garber M, Raj A, Rivea Morales D, Thomas K, Presser A, Bernstein BE, van Oudenaarden A, Regev A, Lander ES, Rinn JL. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 11667-11672 [PMID: 19571010 DOI: 10.1073/pnas.0904715106]
- 28 Boyer LA, Plath K, Zeitlinger J, Brambrink T, Medeiros LA, Lee TI, Levine SS, Wernig M, Tajonar A, Ray MK, Bell GW, Otte AP, Vidal M, Gifford DK, Young RA, Jaenisch R. Polycomb complexes repress developmental regulators in murine embryonic stem cells. *Nature* 2006; 441: 349-353 [PMID: 16625203 DOI: 10.1038/nature04733]
- 29 Loewer S, Cabili MN, Guttman M, Loh YH, Thomas K, Park IH, Garber M, Curran M, Onder T, Agarwal S, Manos PD, Datta S, Lander ES, Schlaeger TM, Daley GQ, Rinn JL. Large intergenic non-coding RNA-RoR modulates reprogramming of human induced pluripotent stem cells. *Nat Genet* 2010; 42: 1113-1117 [PMID: 21057500 DOI: 10.1038/ng.710]
- 30 Melton C, Bluelloch R. MicroRNA Regulation of Embryonic Stem Cell Self-Renewal and Differentiation. *Adv Exp Med Biol* 2010; 695: 105-117 [PMID: 21222202 DOI: 10.1007/978-1-4419-7037-4_8]
- 31 Melton C, Judson RL, Bluelloch R. Opposing microRNA families regulate self-renewal in mouse embryonic stem cells. *Nature* 2010; 463: 621-626 [PMID: 20054295 DOI: 10.1038/nature08725]
- 32 Morin RD, O'Connor MD, Griffith M, Kuchenbauer F, Delaney A, Prabhu AL, Zhao Y, McDonald H, Zeng T, Hirst M, Eaves CJ, Marra MA. Application of massively parallel sequencing to microRNA profiling and discovery in human embryonic stem cells. *Genome Res* 2008; 18: 610-621 [PMID: 18285502 DOI: 10.1101/gr.7179508]
- 33 Xu N, Papagiannakopoulos T, Pan G, Thomson JA, Kosik KS. MicroRNA-145 regulates OCT4, SOX2, and KLF4 and represses pluripotency in human embryonic stem cells. *Cell* 2009; 137: 647-658 [PMID: 19409607 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.038]
- 34 Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, Santini T, Sthandier O, Chinappi M, Tramontano A, Bozzoni I. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell* 2011; 147: 358-369 [PMID: 22000014 DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.028]
- 35 Tay Y, Kats L, Salmena L, Weiss D, Tan SM, Ala U, Karreth F, Poliseno L, Provero P, Di Cunto F, Lieberman J, Rigoutsos I, Pandolfi PP. Coding-independent regulation of the tumor suppressor PTEN by competing endogenous mRNAs. *Cell* 2011; 147: 344-357 [PMID: 22000013 DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.029]
- 36 Wang Y, Xu Z, Jiang J, Xu C, Kang J, Xiao L, Wu M, Xiong J, Guo X, Liu H. Endogenous miRNA sponge lincRNA-RoR regulates Oct4, Nanog, and Sox2 in human embryonic stem cell self-renewal. *Dev Cell* 2013; 25: 69-80 [PMID: 23541921 DOI: 10.1016/j.devcel.2013.03.002]
- 37 Cheng EC, Lin H. Repressing the repressor: a lincRNA as a MicroRNA sponge in embryonic stem cell self-renewal. *Dev Cell* 2013; 25: 1-2 [PMID: 23597480 DOI: 10.1016/j.devcel.2013.03.020]
- 38 Bensaad K, Voutsden KH. Savior and slayer: the two faces of p53. *Nat Med* 2005; 11: 1278-1279 [PMID: 16333263 DOI: 10.1038/nm1205-1278]
- 39 Sablina AA, Budanov AV, Ilyinskaya GV, Agapova LS, Kravchenko JE, Chumakov PM. The antioxidant function of the p53 tumor suppressor. *Nat Med* 2005; 11: 1306-1313 [PMID: 16286925 DOI: 10.1038/nm1320]
- 40 Voutsden KH, Lane DP. p53 in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 275-283 [PMID: 17380161 DOI: 10.1038/nrm2147]
- 41 Voutsden KH, Prives C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. *Cell* 2009; 137: 413-431 [PMID: 19410540 DOI: 10.1016/j.cell.2009.04.037]
- 42 Budanov AV. The role of tumor suppressor p53 in the antioxidant defense and metabolism. *Subcell Biochem* 2014; 85: 337-358 [PMID: 25201203 DOI: 10.1007/978-94-017-9211-0_18]
- 43 Zhang A, Zhou N, Huang J, Liu Q, Fukuda K, Ma D, Lu Z, Bai C, Watabe K, Mo YY. The human

- long non-coding RNA-RoR is a p53 repressor in response to DNA damage. *Cell Res* 2013; 23: 340-350 [PMID: 23208419 DOI: 10.1038/cr.2012.164]
- 44 Niture SK, Kaspar JW, Shen J, Jaiswal AK. Nrf2 signaling and cell survival. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 244: 37-42 [PMID: 19538984 DOI: 10.1016/j.taap.2009.06.009]
 - 45 Kaspar JW, Niture SK, Jaiswal AK. Nrf2: INrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2009; 47: 1304-1309 [PMID: 19666107 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.035]
 - 46 Tsai JJ, Dudakov JA, Takahashi K, Shieh JH, Velardi E, Holland AM, Singer NV, West ML, Smith OM, Young LF, Shono Y, Ghosh A, Hanash AM, Tran HT, Moore MA, van den Brink MR. Nrf2 regulates haematopoietic stem cell function. *Nat Cell Biol* 2013; 15: 309-316 [PMID: 23434824 DOI: 10.1038/ncb2699]
 - 47 Shin S, Wakabayashi J, Yates MS, Wakabayashi N, Dolan PM, Aja S, Liby KT, Sporn MB, Yamamoto M, Kensler TW. Role of Nrf2 in prevention of high-fat diet-induced obesity by synthetic triterpenoid CDDO-imidazole. *Eur J Pharmacol* 2009; 620: 138-144 [PMID: 19698707 DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.08.022]
 - 48 Zhang Y, Xia J, Li Q, Yao Y, Eades G, Gernapudi R, Duru N, Kensler TW, Zhou Q. NRF2/long noncoding RNA ROR signaling regulates mammary stem cell expansion and protects against estrogen genotoxicity. *J Biol Chem* 2014; 289: 31310-31318 [PMID: 25231996 DOI: 10.1074/jbc.M114.604868]
 - 49 Chen W, Sun Z, Wang XJ, Jiang T, Huang Z, Fang D, Zhang DD. Direct interaction between Nrf2 and p21(Cip1/WAF1) upregulates the Nrf2-mediated antioxidant response. *Mol Cell* 2009; 34: 663-673 [PMID: 19560419 DOI: 10.1016/j.molcel.2009.04.029]
 - 50 Asher G, Tsvetkov P, Kahana C, Shaul Y. A mechanism of ubiquitin-independent proteasomal degradation of the tumor suppressors p53 and p73. *Genes Dev* 2005; 19: 316-321 [PMID: 15687255 DOI: 10.1101/gad.319905]
 - 51 Chen W, Jiang T, Wang H, Tao S, Lau A, Fang D, Zhang DD. Does Nrf2 contribute to p53-mediated control of cell survival and death? *Antioxid Redox Signal* 2012; 17: 1670-1675 [PMID: 22559194 DOI: 10.1089/ars.2012]
 - 52 Hou P, Zhao Y, Li Z, Yao R, Ma M, Gao Y, Zhao L, Zhang Y, Huang B, Lu J. LincRNA-ROR induces epithelial-to-mesenchymal transition and contributes to breast cancer tumorigenesis and metastasis. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1287 [PMID: 24922071 DOI: 10.1038/cddis.2014.249]
 - 53 Eades G, Wolfson B, Zhang Y, Li Q, Yao Y, Zhou Q. lincRNA-RoR and miR-145 regulate invasion in triple-negative breast cancer via targeting ARF6. *Mol Cancer Res* 2015; 13: 330-338 [PMID: 25253741 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0251]
 - 54 Takahashi K, Yan IK, Haga H, Patel T. Modulation of hypoxia-signaling pathways by extracellular linc-RoR. *J Cell Sci* 2014; 127: 1585-1594 [PMID: 24463816 DOI: 10.1242/jcs.141069]
 - 55 Takahashi K, Yan IK, Kogure T, Haga H, Patel T. Extracellular vesicle-mediated transfer of long non-coding RNA ROR modulates chemosensitivity in human hepatocellular cancer. *FEBS Open Bio* 2014; 4: 458-467 [PMID: 24918061 DOI: 10.1016/j.fob.2014.04.007]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



苦参碱对胰腺癌CFPAC-1细胞增殖、凋亡及Hedgehog信号通路的影响

何春游, 张法灿, 郭先文, 黄海宁, 梁列新, 莫可元

■背景资料

Hedgehog(Hh)信号转导通路是一条高度保守的信号转导通路, 该信号通路异常激活可以诱发内胚层组织器官的肿瘤如胰腺癌、胃癌等。苦参碱具有明显的抗肿瘤作用, 其作用机制是否与Hh信号有关尚不清楚。

何春游, 张法灿, 郭先文, 梁列新, 广西壮族自治区人民医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

黄海宁, 莫可元, 广西壮族自治区人民医院药学部 广西壮族自治区南宁市 530021

何春游, 住院医师, 在读硕士, 主要从事胰腺癌和肠易激综合征的临床研究。

广西卫生厅自筹经费科研课题项目, No. Z2013346

作者贡献分布: 此课题在黄海宁、梁列新及张法灿指导下由郭先文与何春游设计; 研究过程由何春游、郭先文及莫可元主要参与; 数据分析与论文写作由何春游、梁列新、张法灿及黄海宁完成; 黄海宁提供研究经费与负责本课题的理论指导。

通讯作者: 黄海宁, 副主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市青秀区桃源路6号, 广西壮族自治区人民医院药学部。646774817@qq.com
 电话: 0771-2186184

收稿日期: 2015-11-17
 修回日期: 2015-12-14
 接受日期: 2015-12-21
 在线出版日期: 2016-01-28

Effect of matrine on Hedgehog signaling pathway, cell proliferation and apoptosis in pancreatic carcinoma CFPAC-1 cells

Chun-You He, Fa-Can Zhang, Xian-Wen Guo, Hai-Ning Huang, Lie-Xin Liang, Ke-Yuan Mo

Chun-You He, Fa-Can Zhang, Xian-Wen Guo, Lie-Xin Liang, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Hai-Ning Huang, Ke-Yuan Mo, Department of Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous

Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Self-raised Scientific Research Fund of Health Department of Guangxi, No. Z2013346

Correspondence to: Hai-Ning Huang, Associate Chief Pharmacist, Department of Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, 6 Taoyuan Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 646774817@qq.com

Received: 2015-11-17

Revised: 2015-12-14

Accepted: 2015-12-21

Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To assess the effect of matrine on the proliferation and apoptosis of human pancreatic carcinoma CFPAC-1 cells and the potential molecular mechanism.

METHODS: MTT assay was used to detect the inhibitory effect of matrine on the proliferative rate of CFPAC-1 cells. Flow cytometry was performed to evaluate cell apoptosis. Western blot was applied to determine the expression levels of Hedgehog signaling pathway molecules such as Ptch, Smo, Gli-1 and Bcl-1.

RESULTS: Matrine treatment dose- and time-dependently suppressed proliferation of CFPAC-1 cells ($P < 0.05$). IC_{50} of matrine at 24 h was 1.266 mg/mL. Compared with control cells, treatment with matrine at a concentration of 0.25, 0.50, 1.00, 2.00, or 4.00 mg/mL for 24 h significantly increased cell apoptosis, and the apoptosis rates were $8.2367\% \pm 1.685\%$,

■同行评议者

高道健, 副教授, 副主任医师, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科; 吕农华, 教授, 主任医师, 南昌大学第一附属医院

11.3867% \pm 0.4652%, 13.6167% \pm 0.5785%, 17.0433% \pm 0.72501%, 23.8700% \pm 3.31107% and 46.1333% \pm 1.61398%, respectively ($P < 0.05$). There was a significant difference in cell apoptosis between matrine treated groups ($P < 0.05$) except for the comparison between the concentrations of 0.25 mg/mL and 0.50 mg/mL. Western blot analysis indicated that compared with control cells, protein expression of Bcl-2, Gli-1, Ptch and Smo was significantly decreased in CFPAC-1 cells treated with 1 mg/mL matrine for 24 h ($F = 15.557, 8.745, 24.386, 12.768, P < 0.05$).

CONCLUSION: Matrine can effectively inhibit proliferation and induce apoptosis of human pancreatic carcinoma CFPAC-1 cells, via mechanisms possibly involving the Hedgehog signal pathway and Bcl-2.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Matrine; Pancreatic carcinoma; Hedgehog signal pathway; Bcl-2

He CY, Zhang FC, Guo XW, Huang HN, Liang LX, Mo KY. Effect of matrine on Hedgehog signaling pathway, cell proliferation and apoptosis in pancreatic carcinoma CFPAC-1 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 338-346 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/338.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.338>

摘要

目的: 探讨苦参碱对人胰腺癌CFPAC-1细胞增殖、凋亡的影响及其可能的分子机制。

方法: 应用MTT法检测苦参碱对人胰腺癌CFPAC-1细胞增殖的抑制作用, 流式细胞仪分析细胞的凋亡率, Western blot法检测苦参碱对Hedgehog(Hh)通路中Ptch、Smo、Gli-1、Bcl-2蛋白表达的影响。

结果: MTT实验显示: 经浓度为0.25、0.50、1.00、2.00、4.00 mg/mL的苦参碱作用6、12、24、48 h后, 苦参碱对CFPAC-1细胞的生长抑制作用呈明显的浓度依赖性和时间依赖性($P < 0.05$), 其中24 h的 IC_{50} 为1.266 mg/mL。FCM分析显示与对照组(8.2367% \pm 1.685%)比较, 不同浓度苦参碱作用24 h后CFPAC-1细胞的凋亡率分别11.3867% \pm 0.4652%、13.6167% \pm 0.5785%、17.0433% \pm 0.72501%、23.8700% \pm 3.31107%、46.1333% \pm

1.61398%, 均高于对照组($P < 0.05$)。其中除药物浓度为0.25 mg/mL与0.50 mg/mL浓度组比较时, 无统计学意义($P > 0.05$), 余浓度组两两对比均有统计学意义($P < 0.05$)。Western blot结果显示: 1.00 mg/mL苦参碱作用24 h后, CFPAC-1细胞的Bcl-2、Gli-1、Ptch、Smo蛋白表达均显著低于阴性对照组(F 值分别为: 15.557, 8.745, 24.386, 12.768, $P < 0.05$)。

结论: 苦参碱能够有效地抑制胰腺癌细胞的增殖并促进其凋亡, 其机制可能与Hh通路及其下游的Bcl-2有关。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 苦参碱; 胰腺癌; Hedgehog信号通路; Bcl-2

核心提示: Hedgehog(Hh)信号转导通路的激活与胰腺癌的发病机制密切相关。苦参碱可能通过影响Hh信号通路的激活, 从而抑制胰腺癌细胞的增殖并促进其凋亡。

何春游, 张法灿, 郭先文, 黄海宁, 梁列新, 莫可元. 苦参碱对胰腺癌CFPAC-1细胞增殖、凋亡及Hedgehog信号通路的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(3): 338-346 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/338.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.338>

0 引言

胰腺癌是一种常见的、恶性程度极高且预后极差的消化系统肿瘤。近年来, 胰腺癌在全球的发病率呈逐年上升趋势^[1]。胰腺癌的发生、发展是遗传和环境因素相互作用的结果, 其发病机制与原癌基因的过度表达及抑癌基因的失活密切相关^[2]。原癌基因的突变可通过异常激活一系列信号转导通路调控癌细胞分化、增殖、浸润及转移, 与胰腺癌相关的主要细胞信号通路包括Ras-raf-MEK-ERK、PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin、MAPK、JAK/STAT和Hedgehog(Hh)通路^[3]。Hh信号转导通路是一条高度保守的信号转导通路, 该信号途径中的许多分子已经被作为癌基因或抑癌基因所认识^[4]。苦参碱广泛存在于苦参、苦豆子及广豆根等中草药中, 目前苦参碱抗肿瘤作用已成为中药抗癌研究的热点^[5]。体外研究^[6]表明, 苦参碱通过促进凋亡抑制胰腺癌细胞

■ 研究前沿

近年来, 以肿瘤细胞内异常信号通路为靶点的特异性抗肿瘤药物的研究已成为肿瘤防治研究领域的热点。

■ 相关报道

2011年杨昨非等研究发现,苦参碱能抑制胰腺癌PC-3细胞的生长且诱导凋亡,且呈药物浓度及时间依赖性,其作用与PC-3细胞*Bcl-2*和*bax*基因mRNA的表达密切相关。

生长,并下调血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2的表达而抑制癌细胞的侵袭能力。但苦参碱抑制胰腺癌细胞的信号通路并未清楚。本研究以人胰腺癌CFPAC-1细胞系为研究对象,应用分子生物学的方法,研究苦参碱对胰腺癌CFPAC-1细胞增殖、凋亡的影响,并初步探讨苦参碱抗胰腺癌作用及其分子机制,为深入了解胰腺癌的发病机制和治疗药物开发提供一定的理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 人胰腺癌细胞株CFPAC-1细胞来自中国科学院上海生物研究所细胞库,苦参碱(纯度>98%)来自广西大学,DMEM/(高糖)培养基购于Hyclon公司,现配现用。MTT试剂盒购自美国Sigma公司,Annexin V-FITC凋亡检测试剂盒购自美国BD公司。胎牛血清型号为A96D22E购自澳洲。Ptch、Smo、Gli-1、Bcl-2抗体购自Santa Cruz Biotechnology公司,其二抗抗体均购自Bioss博奥森公司。Actin抗体购自碧云天公司。酶标仪型号为GF-M300,流式细胞仪购自BD FACSCalibur,Western Blot相关设备使用的是Bio-rad系统购自美国Bio-rad公司。CO₂培养箱购自Thermo SCIENTIFIC。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养:人胰腺癌CFPAC-1细胞培养于含10%胎牛血清、1%双抗的DMEM/(高糖)培养基中,37℃、50 mL/L CO₂培养箱中培养,每4-5 d传代1次。

1.2.2 MTT法检测苦参碱对胰腺癌细胞增殖的影响:设对照组(0 mg/mL苦参碱)和加药组(0.25、0.50、1.00、2.00、4.00 mg/mL浓度的苦参碱),取对数生长期细胞,常规胰酶消化计数细胞后用含10%胎牛血清DMEM培养液制成单细胞悬液,按约 6×10^3 个细胞(200 μL)接种于96孔培养板,待第2天细胞贴壁后去除培养液,用PBS 100 μL洗3遍后加入含有0.25、0.50、1.00、2.00、4.00 mg/mL浓度的苦参碱的DMEM培养完全培养基,每个浓度设3个复孔,另设3个空白对照孔(不加细胞,只加200 μL培养液),继续培养6、12、24、48 h后检测。弃上清,每孔加入200 μL含有5 mg/mL MTT溶液20 μL及180 μL的完全培养基溶液后再培养4 h。后弃上清,每孔加入DMSO 150 μL,37℃

水平摇床上振荡15 min,在全自动酶标仪上选490 nm波长测定各孔吸光度(A)值。以空白组平均值调零。实验重复3次。按以下公式计算细胞的生长抑制率:生长抑制率 = (1-加药组平均A值/对照组平均A值) × 100%;绘制生长抑制率-苦参碱浓度曲线。

1.2.3 流式细胞仪检测苦参碱对胰腺癌细胞凋亡的影响:取对数生长期细胞,常规胰酶消化后用含10%胎牛血清的DMEM培养液制成单细胞悬液,计数后接种于六孔板中,每孔约含 5×10^5 个细胞,待细胞贴壁后去培养液并加药,分别加入4 mL含有0.00、0.25、0.50、1.00、2.00、4.00 mg/mL苦参碱的培养液,培养24 h后检测,用不含EDTA的胰酶消化,1500 r/min,离心5 min,收集细胞,去上清,用冷的PBS洗涤细胞2次。然后用100 μL 1×Binding Buffer悬浮细胞,在细胞悬液中加入5 μL Annexin V-FITC染色液及5 μL PI染色液,混匀25℃避光反应15 min,后再加入200 μL 1×Binding Buffer,1 h内上流式细胞仪行细胞凋亡检测。实验重复3次。

1.2.4 Western blot检测苦参碱对胰腺癌细胞中Ptch、Smo、Gli-1、Bcl-2蛋白表达的影响:将细胞分别接种于六孔培养板中,1.00 mg/mL苦参碱处理24 h后提取细胞总蛋白并使用考马斯亮蓝法测定蛋白含量。配制10%分离胶使胶充分凝固加入5%浓缩胶,将Marker液及已加入上样缓冲液的待测样品加入样品槽内后通电:100 V电泳30 min,后改为120 V 90 min电泳。转移蛋白质到PVDF膜,按要求浸泡膜后由下至上逐张叠放:海绵垫、2层厚滤纸、凝胶、转印膜、1层滤纸、海绵垫插入电极,打开电泳仪开关调至300 mA转膜,转膜时间为Bcl-2及Actin蛋白40 min, Ptch、Smo、Gli-1、蛋白100 min。洗涤后用5%牛奶(TBST配制)室温振荡封闭60 min。加入一抗[一抗分别为山羊抗人Ptch多抗(1:100)、小鼠抗人Smo单抗(1:200)、兔抗人Gli1多抗(1:100)和兔抗人Bcl-2多抗(1:400),小鼠抗人β-actin单抗(1:1000)]检测作为内对照4℃过夜,后加入二抗IgG孵育2 h。最后使用ECL发光试剂盒,目标蛋白在暗室中显影。以ImageJ软件测定显影条带的灰度值大小,计算目的蛋白与内参灰度值比值。实验重复3次。

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计

表 1 不同浓度苦参碱对CFPAC-1细胞生长4值的影响 ($n = 3$, mean \pm SD)

剂量(mg/mL)	6 h	12 h	24 h	48 h
0.25	0.053 \pm 0.021	0.209 \pm 0.021	0.283 \pm 0.015	0.453 \pm 0.010
0.50	0.157 \pm 0.034	0.292 \pm 0.018	0.362 \pm 0.007	0.495 \pm 0.009
1.00	0.270 \pm 0.016	0.365 \pm 0.016	0.446 \pm 0.004	0.528 \pm 0.005
2.00	0.326 \pm 0.029	0.405 \pm 0.020	0.475 \pm 0.006	0.576 \pm 0.010
4.00	0.278 \pm 0.001	0.315 \pm 0.007	0.285 \pm 0.015	0.213 \pm 0.009

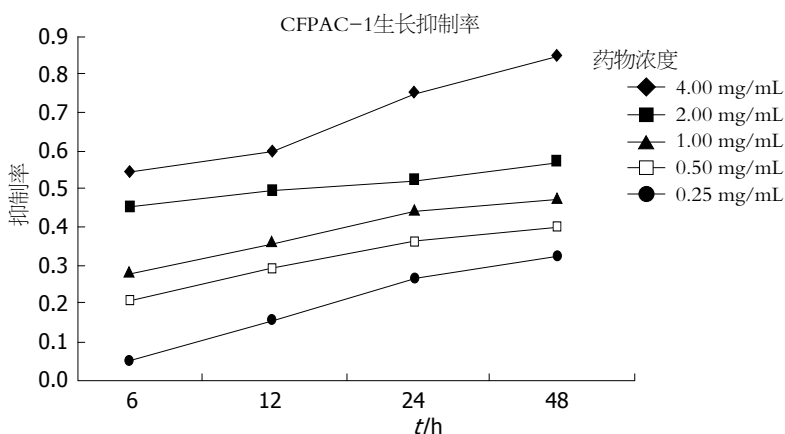


图 1 不同时间条件下, 苦参碱对CFPAC-1细胞生长的浓度效应图。

分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 计数资料以率或百分比表示, 应用单因素方差分析进行统计学处理, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 苦参碱对CFPAC-1细胞生长的影响 MTT结果显示, 在不同时间条件下, 不同浓度苦参碱对CFPAC-1细胞的生长抑制作用均显著增加。同一时间, 不同浓度苦参碱对CFPAC-1细胞的抑制率随着苦参碱作用浓度的增加抑制率逐渐增大, 且不同浓度之间的抑制率存在明显差异, 差异有显著性统计学意义($P < 0.05$); 同一浓度苦参碱, 不同时间点对CFPAC-1细胞的抑制作用随着时间的增加抑制率逐渐增加, 且不同时间点之间的抑制率存在明显差异, 且差异有显著性统计学意义($P < 0.05$)。且随着苦参碱处理的时间不同, 半数抑制浓度(IC_{50})也有明显的不同, 6 h为2.175 mg/mL, 12 h为2.156 mg/mL, 24 h为1.266 mg/mL, 48 h为0.850 mg/mL。苦参碱抑制胰腺癌细胞CFPAC-1呈现量-效与时-效关系(表1, 图1)。

2.2 流式细胞仪分析细胞凋亡率 细胞在培养皿中贴壁生长, 在苦参碱作用下, 他们生长速

度减慢, 形态发生改变, 部分细胞变圆、脱壁。经0.25、0.50、1.00、2.00、4.00 mg/mL浓度的苦参碱作用24 h后CFPAC-1细胞的凋亡率分别11.38670% \pm 0.46520%、13.61670% \pm 0.57850%、17.04330% \pm 0.72501%、23.87000% \pm 3.31107%、46.13330% \pm 1.61398%, 细胞总凋亡率逐渐增加。分别与对照组(0 mg/mL)的凋亡率(8.2367% \pm 1.685%)比较, 差异均有显著性统计学意义($P < 0.05$)。其中除药物浓度为0.25 mg/mL与0.50 mg/mL浓度组比较时, 无统计学意义($P > 0.05$), 余浓度组两两对比均有统计学意义($P < 0.05$)(图2)。

2.3 CFPAC-1细胞Bcl-2、Gli-1、Ptch、Smo蛋白表达Western blot检测结果 实验组经浓度1.00 mg/mL苦参碱作用24 h后, CFPAC-1细胞中Bcl-2、Gli-1、Ptch、Smo蛋白表达量受到不同程度的抑制, 与对照组相比均有统计学意义($P < 0.05$)(图3)。

3 讨论

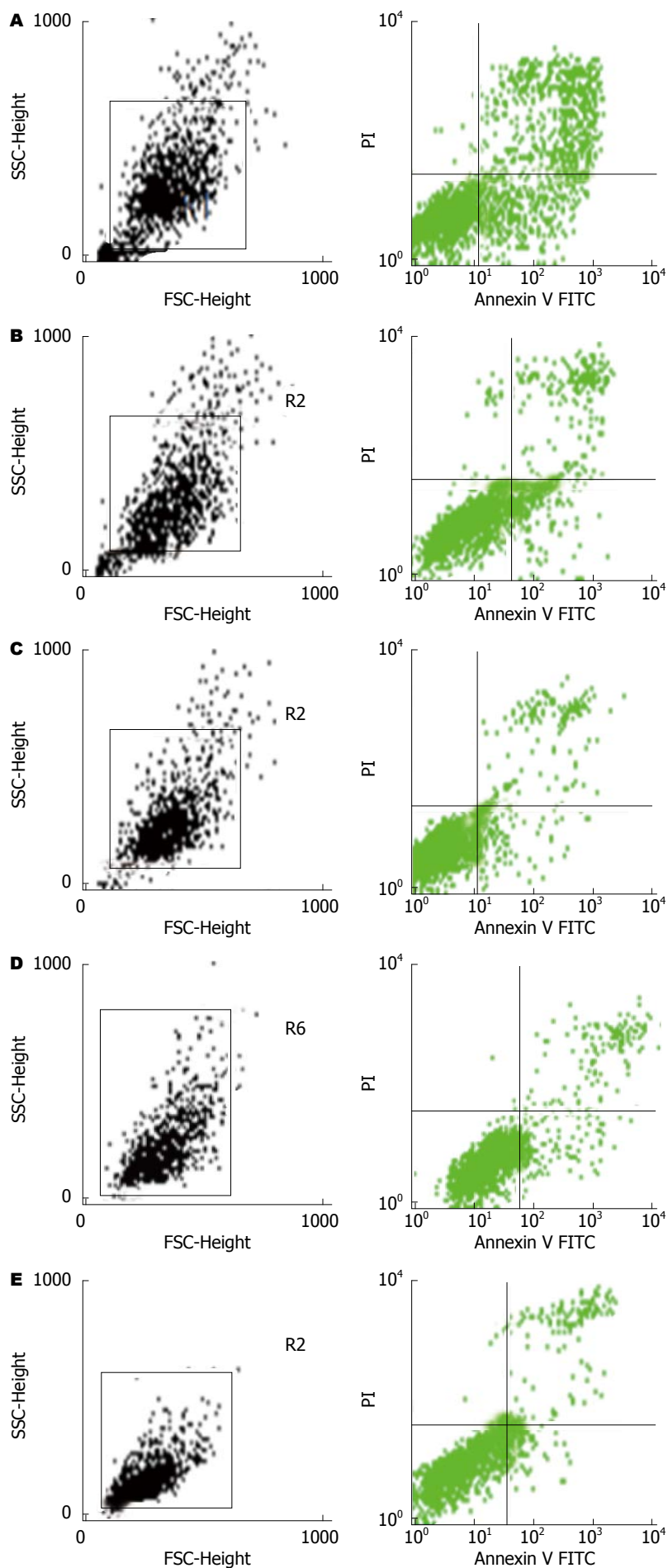
苦参碱广泛存在于苦参、苦豆子及广豆根等中草药中^[7]。近年来对苦参碱的研究发现他的化学式为 $C_{15}H_{24}N_{20}$, 属于四环的喹啉啉类^[8]。

创新点

部分研究表明, 苦参碱对胰腺癌细胞具有抑制增殖、诱导凋亡的作用。但到目前为止, 苦参碱抗胰腺癌作用的体外实验研究资料甚少。本研究主要探讨苦参碱对人胰腺癌CFPAC-1细胞增殖、凋亡的影响及其可能的分子机制。

■应用要点

本实验显示苦参碱具有较好的诱导胰腺癌细胞凋亡的作用, 在治疗胰腺癌方面具有较好的应用前景.



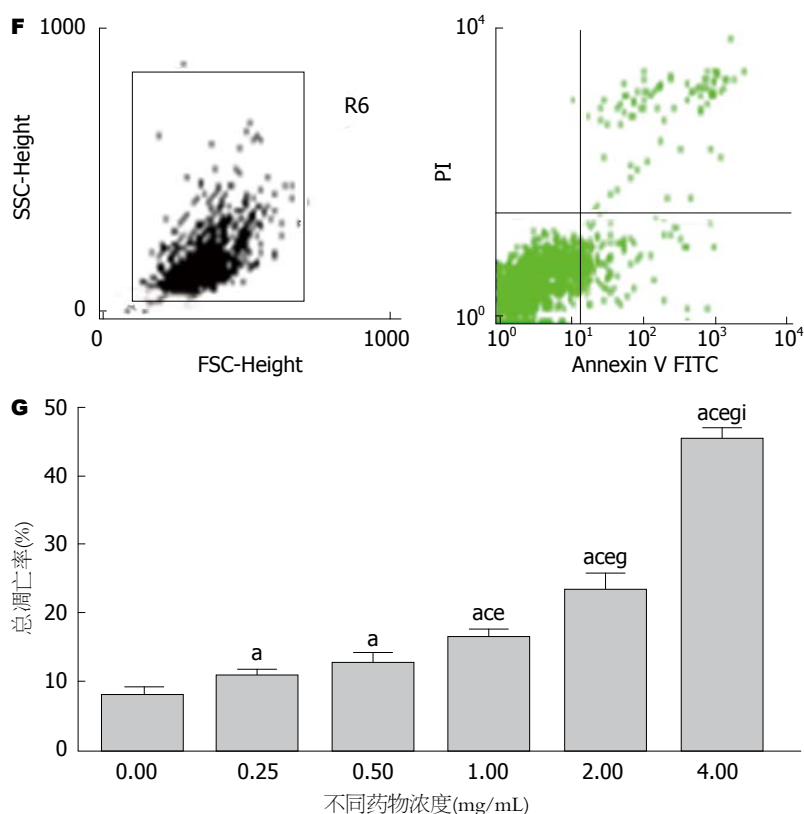


图 2 流式细胞仪检测不同浓度苦参碱作用于CFPAC-1的凋亡率. A: 4.00 mg/mL; B: 2.00 mg/mL; C: 1.00 mg/mL; D: 0.50 mg/mL; E: 0.25 mg/mL; F: 0 mg/mL (对照组); G: 各浓度总凋亡率比较. ^a $P < 0.05$ vs 0 mg/mL; ^a $P < 0.05$ vs 0.25 mg/mL; ^a $P < 0.05$ vs 0.50 mg/mL; ^a $P < 0.05$ vs 1.00 mg/mL; ^a $P < 0.05$ vs 2.00 mg/mL.

众多基础和临床研究^[8,9]表明苦参碱具有抗病毒、抗菌消炎、抗肝损伤、调节免疫、抗寄生虫、治疗皮肤病、抗纤维化、抑制血管内皮细胞生长、抗心律失常、抗哮喘等多种药理作用. 近年来大量研究^[10-14]发现苦参碱还对多种肿瘤细胞具有细胞毒作用, 可以抑制肿瘤细胞的生长并诱导凋亡. 范悦等^[15]发现, 苦参碱对肝癌细胞HepG2的抑制作用与药物浓度及作用时间正相关, 苦参碱处理后, 细胞数量减少, 散在生长, 形态呈多形性, 细胞浆内充满圆形、透明的颗粒. 杨昨非等^[16]和侯武卫等^[17]研究发现, 苦参碱作用于人胰腺癌pc-3、SW990细胞后呈现明显的浓度依赖性和时间依赖性的生长抑制作用. Liu等^[18]也研究发现, 苦参碱能够抑制体外培养的人胰腺癌细胞BxPC-3和PANC-1细胞的生长. 本研究中MTT实验结果显示, 经不同浓度苦参碱作用6、12、24及48 h后, 胰腺癌细胞CFPAC-1的增殖明显受到抑制, 且药物浓度越大, 增殖抑制越明显, 呈时间剂量依赖性. 因此, 苦参碱对胰腺癌细胞的增殖具有抑制作用. 从表1中可以看出, CFPAC-1细胞在高浓度苦参碱长时间作用

时效果最佳. 但随着药物浓度的加大, 特别是4.00 mg/mL浓度苦参碱作用于CFPAC-1细胞时, 其A值偏小, 且随着作用时间的延长反而出现A值越来越小, 可能因为高浓度苦参碱作用于CFPAC-1细胞时由于存活细胞比较少, 且CFPAC-1细胞属于生长速度稍慢的细胞, 活细胞竞争性生长少导致细胞生长慢, 甚至出现死亡. 并且在高浓度苦参碱长时间作用下, 细胞生长所需营养少从而出现A值越来越小.

细胞凋亡是指为维持内环境稳定, 由基因控制的细胞自主地有序地死亡. 他涉及一系列基因的激活、表达以及调控等作用, 凋亡过程的紊乱与许多疾病的发生、发展有着直接或间接的关系, 尤其与肿瘤的发展有着密切关系. 有研究^[19]表明苦参碱具有诱导人骨肉瘤细胞的凋亡的作用, 其机制可能通过上调Fas/FasL及Bax、下调Bcl-2或者激活Caspase3、8、9等密切相关. 本研究FCM分析结果显示, 随苦参碱浓度增大, 总凋亡细胞百分比逐渐增多, 呈量效关系, 表明苦参碱能够明显抑制胰腺癌细胞的生长并促进其凋亡, 与Liu等^[18]的研究一致. 但药物浓度为0.25 mg/mL与0.50 mg/mL浓度

同行评价

本文主要就苦参碱对CFPAC-1细胞的增殖、凋亡及Hh信号通路的影响进行初步的探讨, 有一定的意义.

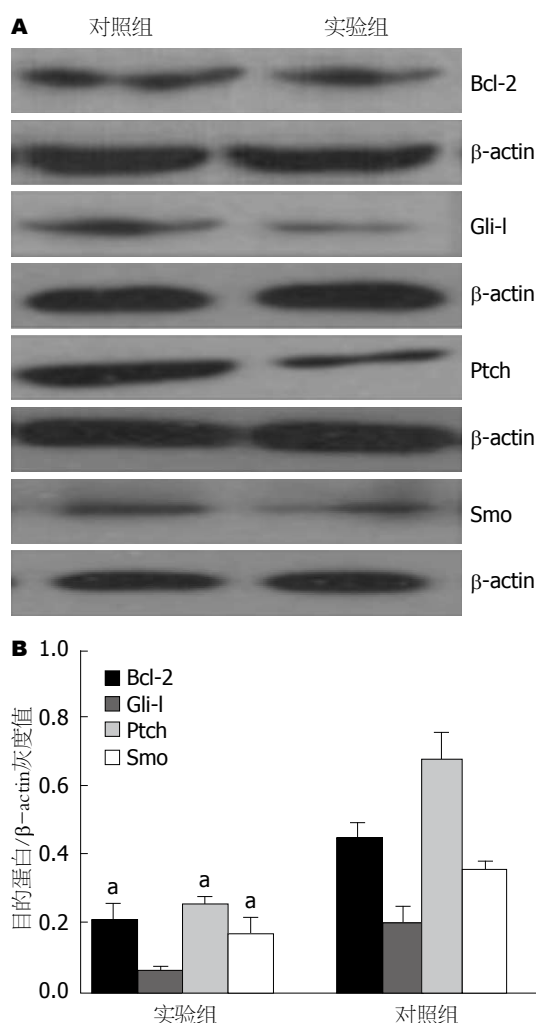


图3 苦参碱对目的蛋白(Bcl-2、Gli-1、Ptch、Smo)表达水平的影响. A: Western blot检测; B: 蛋白相对表达量. 对照组为0 mg/mL; 实验组为1.00 mg/mL. ^a $P < 0.05$ vs 对照组.

组比较总凋亡率时, 组间无统计学意义, 说明当苦参碱药物浓度过低时, 对CFPAC-1细胞的凋亡影响小, 其具体原因还有待进一步研究. 结合本研究MTT实验的结果, 参照各时间段的 IC_{50} 的浓度, 我们选择了浓度为1.00 mg/mL的苦参作用于CFPAC-1细胞24 h进行下一步Western blot实验.

Hh信号转导通路是一条高度保守的信号转导通路, 其组成包括: 分泌型信号糖蛋白配体(Hh), 跨膜蛋白受体(Ptch, Smo)受体复合物及下游转录因子Gli家族等组成^[20]. 早期发现Hh信号通路异常激活可以诱发内胚层组织器官的肿瘤. 该信号通路异常激活最早在痣样基底细胞癌综合征中被证实, 其后在基底细胞癌、胃癌、结直肠癌、食管癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、

子宫内膜癌及原发性肝癌等肿瘤中相继被发现^[21,22]. Lau等^[23]研究发现Hh信号转导通路参与调控胰腺的正常发育, 而在正常的成熟胰腺组织中却无表达或仅轻度表达. Thayer等^[24]对26株来自原发及继发胰腺癌的细胞系进行Hh信号成员的筛查发现每株均可检测到两种及以上的Hh信号成员(Ptch1、Smo、Gli-1)的表达; Rodova等^[25]发现Hh信号通路在胰腺癌干细胞中高度活化. 因此, Hh信号转导通路的激活可能在胰腺癌的发生和发展中起一定的作用.

苦参碱类生物碱对消化、血液、生殖系统等各种肿瘤具有治疗作用^[26]. 目前发现苦参碱抗肿瘤的机制主要有: (1)抑制细胞增殖; (2)诱导肿瘤细胞凋亡; (3)阻止癌细胞的浸润及转移; (4)抑制端粒酶活性; (5)调控细胞信号转导. 多项研究^[27-29]发现, 苦参碱对肝癌SMMC-7721细胞MAPK、JAK-STAT信号通路具有抑制作用. 此外, 苦参碱还可通过通路抑制肿瘤细胞内皮生长因子/血管内皮生长因子及受体产生^[30]. 黄建等^[31]发现苦参碱可作用环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)通路下调大肠癌HT-29细胞COX-2 mRNA、PGE2及COX-2蛋白表达水平的表达. 然而, 苦参碱抑制胰腺癌细胞增殖作用是否与Hh信号通路相关未见报道. 本研究表明: 苦参碱对Smo、Gli、Ptch蛋白表达有明显的抑制作用, 提示苦参碱能可能通过影响Hh信号通路的激活, 而抑制胰腺癌细胞增殖.

*Bcl-2*是细胞凋亡的抑制基因, 有研究发现Hh信号通路中Gli可能直接诱导其下游具有抗凋亡作用的*Bcl-2*基因的表达以抑制癌细胞凋亡. 曹双双等^[32]研究发现胰腺癌组织中*Bcl-2*表达水平明显上调, 从而抑制了癌细胞凋亡. 金刚等^[20]通过阻断Hh信号通路, *Bcl-2*表达下调导致细胞周期阻滞和促进细胞凋亡, 对胰腺癌细胞增殖产生了抑制效应. 多项实验证明凋亡抑制基因*Bcl-2*在苦参碱作用下表达下降^[33-35]. 本研究发现, 苦参碱对*Bcl-2*蛋白表达有明显的抑制作用. 因此, 苦参碱可能通过影响Hh信号通路的激活, 抑制*Bcl-2*的表达, 从而促进胰腺癌细胞的凋亡.

总之, 苦参碱能显著抑制胰腺癌细胞的体外增殖及促进凋亡, 其作用可能与Hh信号通路

有关. 但是, 苦参碱的确切抗胰腺癌作用仍有待进一步的体内研究阐明. 且本实验显示苦参碱具有较好的诱导胰腺癌细胞凋亡的作用, 在治疗胰腺癌方面具有较好的应用前景.

4 参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 叶尔买克, 张明鑫, 王健生. 胰腺癌发病分子机制研究进展. 北京联合大学学报(自然科学版) 2010; 24: 23-28
- 3 郭世奎, 龚昆梅, 肖乐, 包维民, 王昆华. 胰腺癌相关信号转导通路研究新进展. 中国肿瘤临床与康复 2010; 17: 563-565
- 4 潘国宗, 鲁素彩, 柯美云, 韩少梅, 郭慧平, 方秀才. 北京地区肠易激综合征的流行病学研究: 一个整群、分层、随机的调查. 中华流行病学杂志 2000; 21: 26-29
- 5 肖硕. 苦参碱多种抗癌功效研究. 实用医学杂志 2010; 26: 4605-4606
- 6 冀润利, 邸瑶, 夏时海, 李飞. 氧化苦参碱对SW1990细胞MMP-2表达的抑制作用及对细胞侵袭力的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19: 19-24
- 7 冀润利, 夏时海, 李飞, 邸瑶. 氧化苦参碱对人胰腺癌细胞血管内皮生长因子表达的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3402-3406
- 8 Sun M, Cao H, Sun L, Dong S, Bian Y, Han J, Zhang L, Ren S, Hu Y, Liu C, Xu L, Liu P. Antitumor activities of kushen: literature review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 373219 [PMID: 22969826 DOI: 10.1155/2012/373219]
- 9 刘伟, 唐金花, 王亚娣. 苦参的研究进展. 时珍国医国药 2006; 17: 829-830
- 10 Dai ZJ, Gao J, Ji ZZ, Wang XJ, Ren HT, Liu XX, Wu WY, Kang HF, Guan HT. Matrine induces apoptosis in gastric carcinoma cells via alteration of Fas/FasL and activation of caspase-3. *J Ethnopharmacol* 2009; 123: 91-96 [PMID: 19429345 DOI: 10.1016/j.jep.2009.02.022]
- 11 Luo C, Zhu Y, Jiang T, Lu X, Zhang W, Jing Q, Li J, Pang L, Chen K, Qiu F, Yu X, Yang J, Huang J. Matrine induced gastric cancer MKN45 cells apoptosis via increasing pro-apoptotic molecules of Bcl-2 family. *Toxicology* 2007; 229: 245-252 [PMID: 17134813 DOI: 10.1016/j.tox.2006.10.020]
- 12 Zhang LP, Jiang JK, Tam JW, Zhang Y, Liu XS, Xu XR, Liu BZ, He YJ. Effects of Matrine on proliferation and differentiation in K-562 cells. *Leuk Res* 2001; 25: 793-800 [PMID: 11489473]
- 13 Zhang S, Qi J, Sun L, Cheng B, Pan S, Zhou M, Sun X. Matrine induces programmed cell death and regulates expression of relevant genes based on PCR array analysis in C6 glioma cells. *Mol Biol Rep* 2009; 36: 791-799 [PMID: 18392946 DOI: 10.1007/s11033-008-9247-y]
- 14 Liu XY, Fang H, Yang ZG, Wang XY, Ruan LM, Fang DR, Ding YG, Wang YN, Zhang Y, Jiang XL, Chen HC. Matrine inhibits invasiveness and metastasis of human malignant melanoma cell line A375 in vitro. *Int J Dermatol* 2008; 47: 448-456 [PMID: 18412860 DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03627.x]
- 15 范悦, 王世明, 石青青. 苦参碱对肝癌细胞增殖及其细胞自噬的影响. 中国当代医药 2013; 20: 11-13
- 16 杨昨非, 张军辉. 苦参碱对胰腺癌PC-3细胞凋亡及Bcl-2和bax表达的影响. 中国医学工程 2011; 19: 62-64
- 17 侯武卫, 徐玉生, 苗金红. 苦参碱诱导胰腺癌细胞凋亡的实验研究. 医药论坛杂志 2007; 28: 20-21
- 18 Liu T, Song Y, Chen H, Pan S, Sun X. Matrine inhibits proliferation and induces apoptosis of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 1740-1745 [PMID: 20930385]
- 19 Liang CZ, Zhang JK, Shi Z, Liu B, Shen CQ, Tao HM. Matrine induces caspase-dependent apoptosis in human osteosarcoma cells in vitro and in vivo through the upregulation of Bax and Fas/FasL and downregulation of Bcl-2. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 317-331 [PMID: 21717192 DOI: 10.1007/s00280-011-1699-4]
- 20 金刚, 代建国, 黄志立, 张丽君, 张燕, 李世敏. 肿瘤细胞Hedgehog信号通路及其抑制剂. 细胞生物学杂志 2008; 30: 312-316
- 21 王琪琳, 苏玲, 刘相国. Hedgehog信号通路与肿瘤. 生命的化学 2011; 31: 21-26
- 22 Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature* 2003; 425: 846-851 [PMID: 14520411 DOI: 10.1038/nature01972]
- 23 Lau J, Kawahira H, Hebrok M. Hedgehog signaling in pancreas development and disease. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 642-652 [PMID: 16465449 DOI: 10.1007/s00018-005-5357-z]
- 24 Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, Nielsen CM, Roberts DJ, Lauwers GY, Qi YP, Gysin S, Fernández-del Castillo C, Yajnik V, Antoniu B, McMahon M, Warshaw AL, Hebrok M. Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis. *Nature* 2003; 425: 851-856 [PMID: 14520413 DOI: 10.1038/nature02009]
- 25 Rodova M, Fu J, Watkins DN, Srivastava RK, Shankar S. Sonic hedgehog signaling inhibition provides opportunities for targeted therapy by sulforaphane in regulating pancreatic cancer stem cell self-renewal. *PLoS One* 2012; 7: e46083 [PMID: 23029396 DOI: 10.1371/journal.pone.0046083]
- 26 项海芝, 袁汀. 苦参碱类生物碱对消化系统肿瘤作用机制的研究进展. 实用药物与临床 2012; 15: 364-366
- 27 Zheng YM, Li X, Zhao HY, Zhao JY. [Effect of matrine and oxymatrine on proliferation and expression of Stat3 and Stat5 in SMMC-7721 cell line]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2008; 33: 2234-2237 [PMID: 19166015]
- 28 殷飞, 赵军艳, 姚树坤. 苦参碱对SMMC-7721细胞MAPK、JAK-STAT信号通路的影响. 肿瘤防治研究 2008; 35: 84-87
- 29 殷飞, 赵军艳, 姚树坤. 苦参碱对肝癌SMMC-7721细胞JAK-STAT信号通路的影响. 中草药 2008; 39: 873-877
- 30 Yu P, Liu Q, Liu K, Yagasaki K, Wu E, Zhang G. Matrine suppresses breast cancer cell proliferation and invasion via VEGF-Akt-NF-kappaB signaling.

- Cytotechnology* 2009; 59: 219-229 [PMID: 19760125 DOI: 10.1007/s10616-009-9225-9]
- 31 黄建, 张鸣杰, 邱福铭. 苦参碱抑制大肠癌HT-29细胞环氧化酶-2表达的研究. 中国中西医结合杂志 2005; 25: 240-243
- 32 曹双双, 苏安平, 杜晓炯, 李昂, 胡伟明, 张肇达, 田伯乐, 陆慧敏, 柯能文, 何兆鹏. Bcl-2和Beclin-1在胰腺癌中的表达及其相关性研究. 四川大学学报(医学版) 2012; 43: 156-160
- 33 Zhang Z, Wang X, Wu W, Wang J, Wang Y, Wu X, Fei X, Li S, Zhang J, Dong P, Gu J, Liu Y. Effects of matrine on proliferation and apoptosis in gallbladder carcinoma cells (GBC-SD). *Phytother Res* 2012; 26: 932-937 [PMID: 22162124 DOI: 10.1002/ptr.3657]
- 34 Zhao B, Li B, Bai S, Shen L, Ren R, Jonas JB, Xu X, Lu Q, Liu Q. Effects of matrine on proliferation and apoptosis of cultured retinoblastoma cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 897-905 [PMID: 21866335 DOI: 10.1007/s00417-011-1751-4]
- 35 Zhang S, Cheng B, Li H, Xu W, Zhai B, Pan S, Wang L, Liu M, Sun X. Matrine inhibits proliferation and induces apoptosis of human colon cancer LoVo cells by inactivating Akt pathway. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 2101-2108 [PMID: 24452711 DOI: 10.1007/s11033-014-3059-z]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*ln*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

幽门螺杆菌感染的密度和在胃黏膜层不同深度的定植对其致病性和抗生素耐药的影响

王莉, 谢会忠, 刘友斌, 王炳淑, 张丽媛, 叶长华, 陈桂妃, 符仲标, 刘昌江, 温必盛

王莉, 刘友斌, 王炳淑, 叶长华, 陈桂妃, 海南省农垦总医院病理科 海南省海口市 570311

谢会忠, 符仲标, 刘昌江, 海南省农垦总医院消化内科 海南省海口市 570311

张丽媛, 海南省农垦总医院肝病科 海南省海口市 570311

温必盛, 海南省农垦总医院内镜科 海南省海口市 570311

王莉, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事临床病理的研究。

海南省自然科学基金资助项目, No. 811170

作者贡献分布: 王莉与谢会忠对此文所作贡献均等; 课题设计由谢会忠完成; 病理阅片由王莉完成; 论文撰写由王莉和谢会忠完成; 病理学染色由刘友斌完成; 病理资料收集由王炳淑、叶长华、陈桂妃完成; 统计学分析及部分临床资料收集由刘昌江、张丽媛和符仲标完成; 内镜下胃黏膜病变诊断由温必盛完成。

通讯作者: 谢会忠, 教授, 主任医师, 博士生导师, 570311, 海南省海口市龙华区白水塘路48号, 海南省农垦总医院消化内科. 13687590067@163.com
 电话: 0898-66808029

收稿日期: 2015-11-02
 修回日期: 2015-12-15
 接受日期: 2015-12-21
 在线出版日期: 2016-01-28

***Helicobacter pylori* infection density and colonization depth in gastric mucosa: Influence on pathogenicity and drug resistance**

Li Wang, Hui-Zhong Xie, You-Bin Liu, Bing-Shu Wang, Li-Yuan Zhang, Chang-Hua Ye, Gui-Fei Chen, Zhong-Biao Fu, Chang-Jiang Liu, Bi-Sheng Wen

Li Wang, You-Bin Liu, Bing-Shu Wang, Chang-Hua

Ye, Gui-Fei Chen, Department of Pathology, Nongken Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Hui-Zhong Xie, Zhong-Biao Fu, Chang-Jiang Liu, Department of Gastroenterology, Nongken Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Li-Yuan Zhang, Department of Hepatopathy, Nongken Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Bi-Sheng Wen, Department of Endoscopy, Nongken Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hainan Province, No. 811170

Correspondence to: Hui-Zhong Xie, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Nongken Hospital, 48 Baishuitang Road, Longhua District, Haikou 570311, Hainan Province, China. 13687590067@163.com

Received: 2015-11-02
 Revised: 2015-12-15
 Accepted: 2015-12-21
 Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To observe the influence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection density and colonization depth in the gastric mucosa on the severity of gastric mucosal inflammation, in order to approach the pathogenicity and the mechanism of antibiotic resistance caused by the *H. pylori* biofilm.

METHODS: Gastric mucosal biopsy specimens were histopathologically studied in 158 patients with *H. pylori* positive chronic gastritis and peptic ulcer. The severity of gastric mucosa inflammation and the *H.*

背景资料

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染密度(数量)与胃黏膜病变严重性有相关性。细菌生物膜形成有赖于细菌本身的数量, 前者益于细菌生存或导致病变迁延不愈或复发。*H. pylori* 在胃黏膜层不同深度定植, 或许可以逃避抗生素打击。*H. pylori* 生物膜形成与深层定植或许可以解释细菌致病强度的差异及产生对抗生素耐药性的部分机制。

同行评议者

王江滨, 教授, 主任医师, 吉林大学中日联谊医院消化内科, 吉林大学白求恩医学部内科学系; 张炜, 副教授, 主任医师, 江苏大学附属医院消化科

■ 相关报道

2014年Percival等研究发现*H. pylori*自身形成的生物膜可以使其在不利于繁殖的环境中得以存活,生物膜是*H. pylori*致病性基础并且可以使细菌逃避机体防御因素和抗菌素清除作用,维持*H. pylori*持续感染。生物膜的形成具有细菌感染数量(密度)依赖性。通过观察*H. pylori*感染密度与在胃黏膜层不同深度定植对胃黏膜病变的影响,从生物膜角度探讨*H. pylori*的致病性和抗生素耐药的形成理论,则罕有报道。

pylori infection density were evaluated using haematoxylin-eosin staining to explore the relationship between *H. pylori* infection density and the severity of gastric mucosa inflammation. The colonization of *H. pylori* in different layers of the gastric mucosa (gastric mucosa surface, gastric pits, and superficial glands) was observed by immunohistochemistry. The relationship between the *H. pylori* colonization depth and the severity of gastric mucosa inflammation was analyzed statistically.

RESULTS: *H. pylori* can colonize at the surface, pits and superficial glands of the gastric mucosa as revealed by immunohistochemistry. Of 158 gastric mucosa specimens, 41 had low *H. pylori* density (+) at the surface of the gastric mucosa, 38 had moderate *H. pylori* density (++), and 79 had high density (+++); the corresponding figures were 29, 42 and 74 at the pits, and 51, 51 and 39 at the superficial glands. There was a significant association between *H. pylori* density and the inflammatory severity at the surface and pits ($P < 0.05$), but not at the superficial glands ($P > 0.05$). Of 158 gastric mucosa specimens, 40 had low *H. pylori* density (+) at the surface of the gastric mucosa, 39 had moderate *H. pylori* density (++), and 79 had high density (+++); the corresponding figures were 29, 41 and 74 at the pits, and 48, 53 and 29 at the superficial glands. There were significant associations between *H. pylori* density and inflammatory activity at the surface, pits, and superficial glands ($P < 0.05$). Higher *H. pylori* density was associated with more severe mucosal inflammation.

CONCLUSION: *H. pylori* can colonize at the surface, pits and superficial glands of the gastric mucosa layer. There is a significant association between *H. pylori* infection density and the severity of gastric mucosa inflammation. *H. pylori* biofilm, which is formed depending on bacterial number (infection density), may participate in the pathogenicity and antibiotics resistance of *H. pylori*.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Colonization; Infection density; Biofilm; Pathogenicity; Antibiotics resistance

Wang L, Xie HZ, Liu YB, Wang BS, Zhang LY, Ye CH, Chen GF, Fu ZB, Liu CJ, Wen BS. *Helicobacter pylori* infection density and colonization depth in gastric mucosa: Influence on pathogenicity and drug resistance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 347-354 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/347.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.347>

摘要

目的: 观察幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 在胃黏膜的感染密度及在胃黏膜层不同深度的分布定植对胃黏膜炎症的影响,探讨*H. pylori*生物膜在其致病性及对抗生素产生耐药机制中的作用。

方法: 组织病理学观察158例*H. pylori*阳性慢性胃炎或消化性溃疡患者的胃黏膜病变活检标本,应用苏木精-伊红染色对胃黏膜炎症程度及活动程度分级并观察*H. pylori*感染密度,比较两者的相关性。应用免疫组织化学染色观察*H. pylori*在黏膜表面、胃小凹及浅层腺体的分布,比较胃黏膜层不同深度*H. pylori*定植情况及其感染密度与炎症的关系。

结果: 免疫组织化学染色显示*H. pylori*定植在胃黏膜层表面、小凹及浅层腺体。158例胃黏膜组织,黏膜表面*H. pylori*(+)41例、(++)38例、(+++)79例;小凹(+)29例、(++)42例、(+++)74例;浅层腺体(+)51例、(++)51例、(+++)39例。胃黏膜表面及小凹*H. pylori*密度与黏膜炎症程度有相关性($P < 0.05$);浅层腺体*H. pylori*密度与黏膜炎症程度无明显相关性($P > 0.05$)。158例胃黏膜组织,黏膜表面*H. pylori*(+)40例、(++)39例、(+++)79例;小凹(+)29例、(++)41例、(+++)74例;浅层腺体(+)48例、(++)53例、(+++)29例。胃黏膜层表面、小凹及浅层腺体*H. pylori*密度与胃黏膜炎症活动性均有相关性($P < 0.05$),*H. pylori*在胃黏膜层不同深度密度越高胃黏膜炎症活动程度越重。

结论: *H. pylori*可以定植在胃黏膜层表面、小凹和浅层腺体,*H. pylori*感染密度与胃黏膜炎症程度有相关性。具有细菌数量(感染密度)依赖性的*H. pylori*生物膜可能参与了其致病性及对抗生素的耐药。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 定植; 感染密度; 生物膜; 致

病性; 抗生素耐药

核心提示: 该研究观察了幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染密度及其在胃黏膜层不同深度定植对胃黏膜炎症程度和活动性的影响, 从细菌生物膜形成及细菌深层休眠状态等方面解释了*H. pylori*的致病强度及对抗生素耐药性的形成机制, 提出对初治失败的患者, 在拟定补救方案时, 除了检测*H. pylori*耐药基因及抗生素药敏, 还需考虑从病理组织学角度观察*H. pylori*感染密度及定植深度等因素。

王莉, 谢会忠, 刘友斌, 王炳淑, 张丽媛, 叶长华, 陈桂妃, 符仲标, 刘昌江, 温必盛. 幽门螺杆菌感染的密度和在胃黏膜层不同深度的定植对其致病性和抗生素耐药的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(3): 347-354 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/347.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.347>

0 引言

近30年的研究证实人类致病菌-幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴样组织(mucosal-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤和胃癌的主要致病因素^[1], *H. pylori*感染根除治疗是目前的研究热点之一^[2,3]。随着抗生素的广泛使用, *H. pylori*对抗生素耐药问题亦日益严重^[4], *H. pylori*对抗生素耐药是导致其根除治疗失败的主要原因^[5,6]。本研究在既往研究的基础上^[7], 通过胃黏膜病理组织学观察胃黏膜*H. pylori*感染密度(细菌数量)对胃黏膜损伤程度及其在胃黏膜层不同深度的定植状态, 从依赖细菌数量(感染密度)形成的生物膜效应理论及*H. pylori*定植深度两个方面讨论解释*H. pylori*致病强度差异及产生抗生素耐药的机制, 为临床医生拟定抗*H. pylori*感染的个体化方案提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-01-01/2012-12-31在海南省农垦总医院消化内科接受胃镜检查的门诊及住院患者共计408例, 男性305例、74.75%(305/408), 女性103例、25.25%(103/408), 男女比例2.96:1; 年龄在21-82岁之间、平均年龄50.61岁±15.61岁(均数±标准差)。患者在胃镜检查前均签署知情同意书, 408例患者胃镜诊断消化性溃疡190

例、慢性胃炎218例。患者空腹行胃镜检查, 所有患者均在距幽门2.5 cm处取胃黏膜组织2块, 进行病理组织学诊断分析。

1.2 方法

1.2.1 组织病理学染色: 病理组织学对408例胃窦黏膜活组织送检标本进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色切片, 病理组织学诊断胃黏膜炎症程度和炎症活动程度及*H. pylori*感染。对HE染色显示阳性的*H. pylori*组织标本进行免疫组织化学染色, 半定量分析*H. pylori*感染密度及*H. pylori*在黏膜不同深度的定植状态。HE常规病理染色, 诊断胃黏膜病变及*H. pylori*感染密度分级。免疫组织化学染色, 观察*H. pylori*在胃黏膜层不同深度(黏膜表面、小凹及浅层腺体)的定植分布情况。

1.2.2 组织病理学诊断: (1)胃黏膜病变观察: HE染色胃窦黏膜活组织, 由一位资深病理医师观察胃窦黏膜炎症程度及活动程度。低倍镜(10×10)下观察胃窦黏膜炎症的不同程度。轻度炎症: 炎症细胞较少并局限于黏膜浅层, 不超过黏膜层1/3; 中度炎症: 炎症细胞较密集, 超过黏膜层1/3, 但不超过2/3; 重度炎症: 炎症细胞密集, 累及黏膜全层。高倍镜(40×10)下观察胃窦黏膜炎症的活动程度, 根据胃窦黏膜固有层、上皮内嗜中性粒细胞浸润量分级。炎症静止期: 无中性粒细胞浸润; 炎症轻度活动期: 黏膜固有层见少数中性粒细胞浸润; 炎症中度活动期: 中性粒细胞较多且存在于黏膜层并出现在表面上皮间, 小凹上皮间, 腺管上皮间; 炎症重度活动期: 中性粒细胞较密集或除了中度所见外亦有小凹脓肿存在^[8]; (2)胃黏膜*H. pylori*定植及密度观察: 免疫组织化学染色胃窦黏膜活组织, 由一位资深病理医师进行胃窦黏膜*H. pylori*半定量分析并观察*H. pylori*在胃窦黏膜定植状态。高倍镜(40×10)下观察胃窦黏膜表面、胃小凹及浅层腺腔内*H. pylori*定植状态, 镜下见染色呈棕黄色逗点状或短棒状小体为*H. pylori*阳性。*H. pylori*感染密度定为+~+++级, “+”偶见或小于标本全长1/3有少量*H. pylori*; “++”*H. pylori*分布超过全长1/3, 未在标本全长2/3或似连续性或稀疏地存在于上皮表面; “+++”*H. pylori*成堆存在, 基本分布于标本全长^[9]。

■创新点

*H. pylori*对抗生素耐药是目前临床医生关注的热点, *H. pylori*株出现基因突变是产生耐药的主要原因。该研究通过观察*H. pylori*的感染密度及在胃黏膜层不同深度的定植, 从病理学方面解释了具有细菌数量依赖性的生物膜形成及深层菌休眠状态对胃黏膜损伤的不同强度、抗生素耐药增加及胃黏膜病变反复发作难以治愈的原因。

应用要点

该研究表明, 对 *H. pylori* 感染相关性胃黏膜病变临床初治失败的患者, 除了检测 *H. pylori* 耐药基因及抗生素药敏, 还需要从胃黏膜组织病理学方面观察患者 *H. pylori* 的感染密度及在胃黏膜层的定植深度, 从而分析初治失败的原因, 为拟定补救方案提供个体化的支持依据。

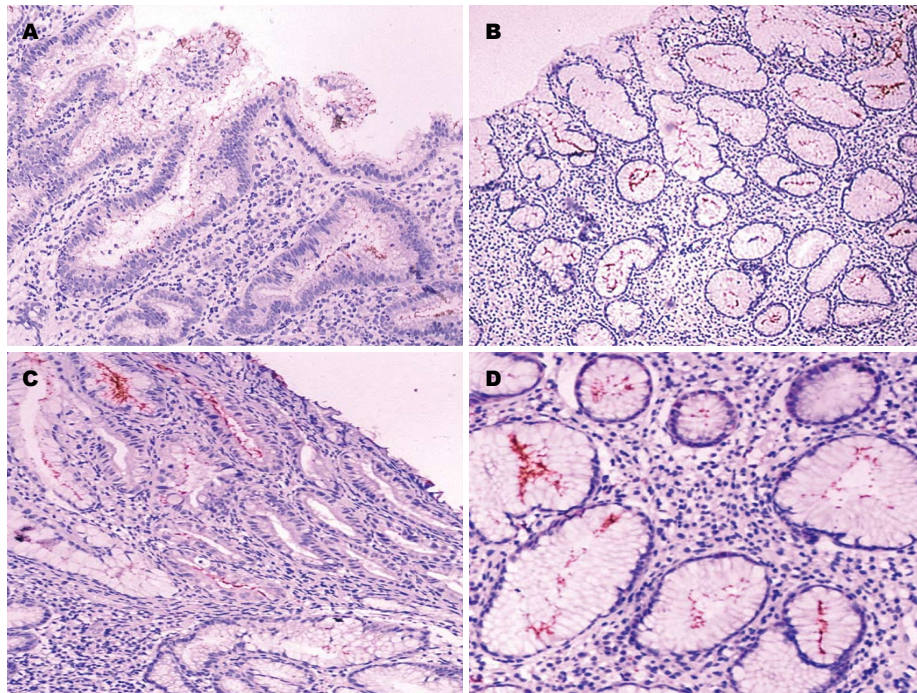


图 1 *H. pylori* 在胃黏膜层不同深度定植密度, 免疫组织化学染色 *H. pylori* 呈棕色短棒状小体。A: 胃黏膜表面及胃小凹连续密集分布(10×10); B: 胃小凹及浅层腺体连续密集分布(4×10); C: 胃小凹连续密集团状分布(10×10); D: 胃黏膜浅层腺体连续密集团状分布(20×10)。 *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

统计学处理 采用SPSS统计软件17.0统计学分析, 配对设计双向有序资料的卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *H. pylori* 在胃黏膜层不同深度的定植 胃镜诊断190例消化性溃疡(胃溃疡和/或十二指肠溃疡)及218例慢性胃炎, 病理HE染色胃窦黏膜组织 *H. pylori* 阳性158例。免疫组织化学染色显示 *H. pylori* 呈棕色短棒状小体, 主要定植分布在胃黏膜表面及胃黏膜小凹, 少许分布在胃黏膜浅层腺体(图1)。

2.2 胃黏膜层不同深度 *H. pylori* 感染密度与胃黏膜炎症程度 158例 *H. pylori* 阳性组织样本, 胃黏膜层表面 *H. pylori* 密度(+)41例、(++)38例、(+++)79例; 胃黏膜层小凹 *H. pylori* 密度(+)29例、(++)42例、(+++)74例; 胃黏膜层浅层腺体 *H. pylori* 密度(+)51例、(++)51例、(+++)39例。统计学分析, 胃黏膜表面及胃小凹 *H. pylori* 定植密度与胃黏膜炎症程度有相关性, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 胃黏膜浅层腺体 *H. pylori* 定植密度与胃黏膜炎症程度无明显相关性($P > 0.05$)(表1)。

2.3 胃黏膜层不同深度 *H. pylori* 感染密度与胃黏

膜炎症活动程度 158例 *H. pylori* 阳性组织样本, 胃黏膜层表面 *H. pylori* 密度(-)0例、(+)40例、(++)39例、(+++)79例; 胃黏膜层小凹 *H. pylori* 密度(-)14例、(+)29例、(++)41例、(+++)74例; 胃黏膜浅层腺体 *H. pylori* 密度(-)28例、(+)48例、(++)53例、(+++)29例。统计学分析, 胃黏膜层表面、小凹及浅层腺体 *H. pylori* 定植密度与胃黏膜炎症活动性有相关性($P < 0.05$), *H. pylori* 在胃黏膜层不同深度定植密度越高胃黏膜炎症活动程度也越重(表2)。

3 讨论

3.1 细菌生物膜构成及作用 细菌生物膜由多糖、细胞外DNA、脂质和蛋白质构成^[10,11], 其可以使微生物长期存活并抵抗抗菌素和机体免疫反应的作用。在生物膜内的病原微生物, 具有更强地在不利环境中的生存能力^[12]。细菌生物膜的形成是一个动态演化过程, 生物膜内的细菌在形成生长过程中分泌一种或多种诱导分子到外环境中, 随着细菌数量(密度)的增加, 分泌信号分子的浓度也随之增加。当浓度达到一定阈值时可激发一系列特定基因表达, 以调节细菌的群体行为, 这种现象称为密度感应(quorum sensing, QS)。QS系统是细菌

表 1 胃黏膜层不同深度 *H. pylori* 密度与胃黏膜炎症程度关系的比较

慢性胃炎 炎症程度	黏膜表面 <i>H. pylori</i> 密度 ¹				胃小凹 <i>H. pylori</i> 密度 ²				浅层腺体 <i>H. pylori</i> 密度 ³			
	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
轻度	0	8	2	0	2	5	0	3	3	4	2	1
中度	0	26	26	52	8	18	35	43	18	35	37	14
重度	0	7	10	27	3	6	7	28	5	12	12	15

¹黏膜表面 *H. pylori* 密度与炎症程度, $\chi^2 = 19.279$, $P = 0.001$; ²胃小凹 *H. pylori* 密度与炎症程度, $\chi^2 = 18.305$, $P = 0.006$; ³浅层腺体 *H. pylori* 密度与炎症程度, $\chi^2 = 10.985$, $P = 0.089$. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 2 胃黏膜层不同深度 *H. pylori* 感染密度与胃黏膜炎症活动关系的比较

慢性胃炎炎症 活动性	黏膜表面 <i>H. pylori</i> 密度 ¹				胃小凹 <i>H. pylori</i> 密度 ²				浅层腺体 <i>H. pylori</i> 密度 ³			
	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
静止	0	6	0	1	3	3	1	0	4	2	1	0
轻度	0	20	15	18	6	14	16	16	15	18	16	3
中度	0	11	17	33	5	9	14	33	7	16	22	15
重度	0	3	7	27	0	3	10	25	2	12	14	11

¹黏膜表面 *H. pylori* 密度与炎症活动程度, $\chi^2 = 30.302$, $P = 0.000$; ²胃小凹 *H. pylori* 密度与炎症活动程度, $\chi^2 = 30.806$, $P = 0.000$; ³浅层腺体 *H. pylori* 密度与炎症活动程度, $\chi^2 = 25.500$, $P = 0.002$. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

之间信号传递的重要机制, 细菌通过感应这些诱导分子来判断菌群密度和周围环境变化, 避免细菌因过度生长而造成空间和营养物质缺乏, 更重要的是通过QS系统共同对周围环境刺激做出反应, 极大提高了整个细菌群体的生存能力^[13].

3.2 *H. pylori* 生物膜 1999年Stark等^[14]报道 *H. pylori* 在体外具有形成生物膜的能力, Cole等^[15]、Cellini等^[16]报道 *H. pylori* 在体内外环境均具有形成生物膜的能力. 从胃及十二指肠溃疡患者中分离出的 *H. pylori* 菌株TK1402在体内外均显示极强的生物膜形成能力^[16-20].

H. pylori 作为嗜胃黏膜的定植细菌, 本身具有形成生物膜的能力^[21,22]. 生物膜可以使 *H. pylori* 免受外界环境变换的干扰^[18,23], 生物膜可以使 *H. pylori* 在不利于繁殖的环境中得以存活, *H. pylori* 生物膜的重要性在于其是致病性的基础^[12]. 细菌生物膜的特性决定了其强大的环境适应能力, 具有生物膜形成能力的细菌引起的机体持续性炎症反应和组织损伤被认为是慢性感染形成或恶化的原因^[24]. 在细菌生物膜内, 表层菌容易获得营养而易于生长具有生命力(致病性较强), 接近基质的深层菌处于

缓慢生长或不生长的休眠静止状态^[25]. 本研究免疫组织化学显示, *H. pylori* 可以定植在胃黏膜层表面、胃小凹及较深部位的浅层腺体. 本研究认为, *H. pylori* 形成的生物膜有助于其在胃黏膜上皮存活, 黏膜表面的 *H. pylori* 处于生长活跃状态而对外界攻击因素抗生素或铋剂等容易起应答反应, 被杀灭清除; 寄居在黏膜深层的 *H. pylori* 处于休眠静止状态而对外界攻击因素不应答, 加之细菌本身生物膜的保护作用, 使 *H. pylori* 能够持续存活. 本研究认为可以用细菌深度定植及生物膜理论解释 *H. pylori* 相关性胃黏膜病变不易治愈或停药后复发的原因.

3.3 *H. pylori* 感染密度与生物膜 本研究结果显示 *H. pylori* 在胃黏膜层表面及小凹的感染密度与黏膜炎症程度有相关性 ($P < 0.05$), 随着 *H. pylori* 感染密度增加, 黏膜炎症程度越重(表1). *H. pylori* 在胃黏膜层表面、小凹及浅层腺体的感染密度与黏膜炎症活动性有相关性 ($P < 0.05$), 随着 *H. pylori* 感染密度增加, 黏膜炎症活动性越趋明显(表2). 本研究结果表明 *H. pylori* 感染密度(数量)不同对胃黏膜损伤的程度亦不同. *H. pylori* 的QS系统具有细菌密度依赖性^[25].

同行评价

该研究表明 *H. pylori* 感染数量(密度)及在胃黏膜层不同深度的定植与胃黏膜炎症程度和活动性有相关性. 从胃黏膜病理组织学方面解释了 *H. pylori* 感染数量对细菌生物膜形成及在胃黏膜层深度定植对抗生素耐药形成的原因, 对于临床 *H. pylori* 感染相关性胃黏膜病变初治失败的患者, 需要从 *H. pylori* 抗生素耐药基因突变、细菌感染数量及细菌定植深度等方面考虑补救方案的拟定.

*H. pylori*的QS系统调整细菌生存环境, 益于细菌生长, 结果是细菌本身的致病性增强, 这一过程的开始有赖于细菌的感染数量(密度), *H. pylori*生物膜对胃黏膜具有致病性^[20]. 本研究认为, 依赖*H. pylori*感染数量形成的QS, 可以产生促进细菌生长, 进一步形成细菌数量递级性增加的效应, 使其致病性更加增强. 藉此可以解释同为*H. pylori*感染的患者, 但黏膜病变严重程度有异的原因. 另外, *H. pylori*分泌的细胞外聚合物(extracellular polymeric substance, EPS)可以促进细菌生存和生长, 使细菌逃避机体防御因素和抗菌素的清除作用, 维持了*H. pylori*的持续感染^[12].

*H. pylori*生物膜的大量黏性基质形成物理屏障, 限制了吞噬细胞呼吸爆发产生的活性氧产物渗透进入生物膜, 导致吞噬细胞无法破坏生物膜内细菌^[26]. 包裹细菌的黏性基质以及细菌释放出的抗原性物质刺激机体产生大量的特异性抗体. 这些抗体与可溶性抗原结合形成免疫复合物, 沉积在感染病灶周围, 与黏附菌体诱导胃上皮细胞产生的白介素8(interleukin 8, IL-8), 共同趋化大量中性粒细胞浸润并释放蛋白水解酶^[27], 这种免疫复合物效应能引起宿主严重的免疫损害^[26,28], 却无法对生物膜内的细菌起作用^[24].

3.4 *H. pylori*定植深度对抗生素耐药的影响 根除*H. pylori*感染对治疗其相关性疾病具有重要价值^[29,30], 这一治疗原则已成为全球推荐的治疗指南^[31]. 随着抗生素的广泛使用, *H. pylori*对抗生素耐药问题已呈逐年上升趋势^[5], *H. pylori*对抗生素耐药是导致其根除失败的主要原因^[4]. Glupczynski等^[32]、史彤等^[33]认为耐药菌株出现基因突变是导致*H. pylori*产生对抗生素耐药的主要原因, 患者在使用抗生素时, 其存在的靶位结构极易出现变化, 使抗菌药物的抗菌作用失效或降低抗菌药物的活性, 因此极易产生耐药情况.

本研究免疫组织化学显示, *H. pylori*可以定植分布在胃黏膜层的表面、胃小凹及较深部位的浅层腺体. *H. pylori*生物膜结构的复杂性和其代谢活动造成深层菌不易获得足够的营养和氧气, 结果导致深层菌生长缓慢或处于休眠状态. 大部分抗生素主要针对表层代谢活跃的细菌, 因此深层菌在很大程度上增

强了*H. pylori*生物膜的耐药性^[34]. 另外, 由于局部代谢产物的堆积使得深层菌处于偏酸的微环境中, 需要中性理化环境的克拉霉素抗菌活性在偏酸性生物膜深层大大降低. 抗菌药物能够很快地根除表层菌, 停药后, 残存在深层的细菌可迅速繁殖形成新的生物膜, 造成了临床上感染的反复发作, 难以治愈, 也可能导致生物膜对抗菌药物耐受的遗传性^[25]. 即使抗生素浸润至黏膜深层, 或许也难以奏效. *H. pylori*生物膜自身分泌的EPS带有大量阴离子, 通过氢键、共价键、范德华力吸附部分带有阳离子的抗菌药物; 另外, EPS含有多种抗菌药物降解酶, 导致抗菌药物水解和钝化灭活^[24]. *H. pylori*生物膜可以引起耐药株增加^[25].

*H. pylori*在生物膜内的生长繁殖对于其清除治疗是一个危险的内环境. 生物膜内的*H. pylori*在宿主体内或环境中长期存活、抵抗力增强而且获得毒性增强的基因特性, 这些特性导致*H. pylori*存活、基因变异、对抗生素耐药性增加和持续感染^[12]. 本研究认为, *H. pylori*生物膜的形成有赖于细菌感染密度(数量), 不同的细菌感染密度可以引起胃黏膜损伤程度的不同, 在胃黏膜层深层定植的*H. pylori*可以形成新的生物膜并逃避抗生素打击. 对临床初治失败的患者, 除了检测*H. pylori*耐药基因外, 胃黏膜组织病理学观察*H. pylori*感染密度及*H. pylori*在胃黏膜定植深度是有必要的, 籍此分析初治失败的原因, 为拟定抗*H. pylori*补救方案提供个体化支持依据, 除了使用个体化剂量的质子泵抑制剂、抗生素及铋剂等制剂, 佐以抗生物膜制剂或许是较好的选择.

4 参考文献

- 1 Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 449-490 [PMID: 16847081 DOI: 10.1128/CMR.00054-05]
- 2 成虹, 胡伏莲, 李江华. 幽门螺杆菌耐药性对其根除治疗影响的研究. *中华医学杂志* 2006; 86: 2679-2682
- 3 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781 [PMID: 17170018 DOI: 10.1136/gut.2006.101634]
- 4 成虹, 胡伏莲. 北京地区幽门螺杆菌耐药情况及其变

- 化趋势. 中华医学杂志 2005; 85: 2754-2757
- 5 Broutet N, Tchamgoué S, Pereira E, Lamouliatte H, Salamon R, Mégraud F. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy--results of an individual data analysis of 2751 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 99-109 [PMID: 12492738 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01396.x]
 - 6 Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Kim YJ, Song IS. Distribution of antibiotic MICs for *Helicobacter pylori* strains over a 16-year period in patients from Seoul, South Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4843-4847 [PMID: 15561865 DOI: 10.1128/AAC.48.12.4843-4847.2004]
 - 7 王莉, 谢会忠, 刘友斌, 符仲标, 杨维忠, 王炳淑, 叶长华, 陈桂妃, 刘昌江. 幽门螺杆菌定植部位和密度对胃黏膜炎症及耐药性的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2997-3002
 - 8 Rugge M, Correa P, Dixon MF, Fiocca R, Hattori T, Lechago J, Leandro G, Price AB, Sipponen P, Solcia E, Watanabe H, Genta RM. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1249-1259 [PMID: 12144574 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01301.x]
 - 9 Karttunen T, Niemelä S, Lehtola J. *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients: quantitative association with severity of gastritis, intragastric pH, and serum gastrin concentration. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991; 186: 124-134 [PMID: 1759120]
 - 10 Whitchurch CB, Tolker-Nielsen T, Ragas PC, Mattick JS. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science* 2002; 295: 1487 [PMID: 11859186]
 - 11 Costerton JW, Lewandowski Z, DeBeer D, Caldwell D, Korber D, James G. Biofilms, the customized microniche. *J Bacteriol* 1994; 176: 2137-2142 [PMID: 8157581]
 - 12 Percival SL, Suleman L. Biofilms and *Helicobacter pylori*: Dissemination and persistence within the environment and host. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 122-132 [PMID: 25133015 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.122]
 - 13 Jayaraman A, Wood TK. Bacterial quorum sensing: signals, circuits, and implications for biofilms and disease. *Annu Rev Biomed Eng* 2008; 10: 145-167 [PMID: 18647113 DOI: 10.1146/annurev.biomed.10.061807.160536]
 - 14 Stark RM, Gerwig GJ, Pitman RS, Potts LF, Williams NA, Greenman J, Weinzwieg IP, Hirst TR, Millar MR. Biofilm formation by *Helicobacter pylori*. *Lett Appl Microbiol* 1999; 28: 121-126 [PMID: 10063642]
 - 15 Cole SP, Harwood J, Lee R, She R, Guiney DG. Characterization of monospecies biofilm formation by *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol* 2004; 186: 3124-3132 [PMID: 15126474 DOI: 10.1128/JB.186.10.3124-3132.2004]
 - 16 Cellini L, Grande R, Di Campli E, Di Bartolomeo S, Di Giulio M, Traini T, Trubiani O. Characterization of an *Helicobacter pylori* environmental strain. *J Appl Microbiol* 2008; 105: 761-769 [PMID: 18410343 DOI: 10.1111/j.1365-2672.2008.03808.x]
 - 17 Yonezawa H, Osaki T, Kurata S, Fukuda M, Kawakami H, Ochiai K, Hanawa T, Kamiya S. Outer membrane vesicles of *Helicobacter pylori* TK1402 are involved in biofilm formation. *BMC Microbiol* 2009; 9: 197 [PMID: 19751530 DOI: 10.1186/1471-2180-9-197]
 - 18 Yonezawa H, Osaki T, Kurata S, Zaman C, Hanawa T, Kamiya S. Assessment of in vitro biofilm formation by *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 Suppl 1: S90-S94 [PMID: 20586874 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06213.x]
 - 19 Yonezawa H, Osaki T, Woo T, Kurata S, Zaman C, Hojo F, Hanawa T, Kato S, Kamiya S. Analysis of outer membrane vesicle protein involved in biofilm formation of *Helicobacter pylori*. *Anaerobe* 2011; 17: 388-390 [PMID: 21515394 DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.020]
 - 20 Cellini L, Grande R, Di Campli E, Traini T, Giulio MD, Lannutti SN, Lattanzio R. Dynamic colonization of *Helicobacter pylori* in human gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 178-185 [PMID: 17918004 DOI: 10.1080/00365520701675965]
 - 21 Andersen LP. Colonization and infection by *Helicobacter pylori* in humans. *Helicobacter* 2007; 12 Suppl 2: 12-15 [PMID: 17991171]
 - 22 Percival SL, Thomas JG. Transmission of *Helicobacter pylori* and the role of water and biofilms. *J Water Health* 2009; 7: 469-477 [PMID: 19491497 DOI: 10.2166/wh.2009.070]
 - 23 Azevedo NF, Pinto AR, Reis NM, Vieira MJ, Keevil CW. Shear stress, temperature, and inoculation concentration influence the adhesion of water-stressed *Helicobacter pylori* to stainless steel 304 and polypropylene. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72: 2936-2941 [PMID: 16598000 DOI: 10.1128/AEM.72.4.2936-2941.2006]
 - 24 Hall-Stoodley L, Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. *Cell Microbiol* 2009; 11: 1034-1043 [PMID: 19374653]
 - 25 胡玢婕, 赵付菊, 赵虎. 幽门螺杆菌生物膜形成与其耐药机制的相关性. 检验医学 2014; 29: 865-870
 - 26 Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284: 1318-1322 [PMID: 10334980]
 - 27 Cole SP, Cirillo D, Kagnoff MF, Guiney DG, Eckmann L. Coccoid and spiral *Helicobacter pylori* differ in their abilities to adhere to gastric epithelial cells and induce interleukin-8 secretion. *Infect Immun* 1997; 65: 843-846 [PMID: 9009355]
 - 28 谢会忠, 王莉, 符仲标, 刘昌江, 杨维忠. 幽门螺杆菌感染密度与血清IL-6、IL-8及TNF- α 表达的关系研究. 医学综述 2015; 21: 142-144
 - 29 Zhou L, Sung JJ, Lin S, Jin Z, Ding S, Huang X, Xia Z, Guo H, Liu J, Chao W. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 11-14 [PMID: 12667379]
 - 30 Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer

- in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187-194 [PMID: 14722144]
- 31 邵恒骏, 盛海辉. 耐药基因检测与幽门螺旋杆菌根除治疗. *中华医学杂志* 2012; 92: 657-658
- 32 Glupczynski Y, Mégraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 820-823 [PMID: 11783701]
- 33 史彤, 刘文忠, 萧树东, 徐蔚文. 上海地区幽门螺杆菌对抗生素耐药率的变迁. *中华内科杂志* 2000; 39: 576-576
- 34 Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 322: 107-131 [PMID: 18453274]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序.提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码.文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码.如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7].文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8].所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>).期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

VEGF165b在肝细胞癌中的表达及其作用机制

赵燕颖, 李亚刚, 颜波群, 刘志忠, 秦国涛, 孙远杰

赵燕颖, 李亚刚, 颜波群, 刘志忠, 秦国涛, 孙远杰, 吉林大学第四医院消化内科 吉林省长春市 130011

赵燕颖, 副主任医师, 博士, 主要从事肝脏和胃肠道疾病的临床诊治及基础研究。

吉林省卫生厅基金(青年基金)资助项目, No. 2013Q024

作者贡献分布: 课题设计由赵燕颖与李亚刚完成; 病例收集由刘志忠与孙远杰完成; 实验试剂由李亚刚提供; RT-PCR, Western blot实验过程由赵燕颖与秦国涛; 数据统计由颜波群与秦国涛完成; 赵燕颖与孙远杰负责论文写作。

通讯作者: 孙远杰, 主任医师, 硕士生导师, 130011, 吉林省长春市东风大街2643号, 吉林大学第四医院消化内科。
wszdhands@sina.com

收稿日期: 2015-09-25
修回日期: 2015-10-21
接受日期: 2015-12-21
在线出版日期: 2016-01-28

Expression of vascular endothelial growth factor 165b in hepatocellular carcinoma

Yan-Ying Zhao, Ya-Gang Li, Bo-Qun Yan, Zhi-Zhong Liu, Guo-Tao Qin, Yuan-Jie Sun

Yan-Ying Zhao, Ya-Gang Li, Bo-Qun Yan, Zhi-Zhong Liu, Guo-Tao Qin, Yuan-Jie Sun, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Jilin University, Changchun 130011, Jilin Province, China

Supported by: Jilin Provincial Health Department Funded Projects (Youth Fund), No. 2013Q024

Correspondence to: Yuan-Jie Sun, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Jilin University, 2643 Dongfeng Street, Changchun 130011, Jilin Province, China. wszdhands@sina.com

Received: 2015-09-25
Revised: 2015-10-21

Accepted: 2015-12-21
Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To detect the expression of vascular endothelial growth factor 165b (VEGF165b) in hepatocellular carcinoma (HCC), and to investigate the relationship between VEGF165b and HCC.

METHODS: Expression of VEGF165b protein in 28 HCC specimens and 30 normal liver tissue specimens was detected by immunohistochemistry. The expression of VEGF165 and VEGF165b mRNAs was detected by RT-PCR. The expression of VEGF165, VEGF165b, FAK and P-Akt proteins in HCC and normal liver tissues was detected by Western blot.

RESULTS: The positive rate of VEGF165b protein expression in normal liver tissues was significantly higher than that in HCC tissues [96.67% (29/30) vs 21.4% (6/28), $P < 0.05$]. VEGF165b mRNA and protein expression in HCC tissues was significantly lower than that in normal liver tissues ($P < 0.01$). The expression of VEGF165 mRNA and protein in HCC tissues was significantly higher than that in normal liver tissues ($P < 0.01$). The expression of FAK and P-Akt proteins in HCC tissues was significantly higher than that in normal liver tissues ($P < 0.01$).

CONCLUSION: The expression of VEGF165b in HCC tissues is significantly lower than that in normal liver tissues, and the expression of VEGF165, FAK and P-Akt in HCC tissues is

背景资料

近年来发现的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)165b具有抑制VEGF165介导的血管生成和肿瘤生长作用。FAK参与的RAS-MAPK信号转导途径可引起促进细胞铺展、移动、增殖和分化等细胞生物学变化。他们都是VEGF信号传导通路中的关键蛋白。

同行评议者

黄成, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝外科

■ 研发前沿

目前抑制肿瘤血管生成和肿瘤转移是抗肿瘤治疗的研究热点, 对VEGF165b作用以及机制的研究期望可以为抗肿瘤增殖及转移的治疗提供新的方法。本研究组已经对VEGF165b和VEGF165的相关作用的体内和体外实验做进一步的研究, 还将再对转染VEGF165b和干扰VEGF165的体内实验做进一步的研究, 并对其信号传导通路中的关键蛋白进行进一步的研究。

significantly higher than that in normal liver tissues. These findings suggest that VEGF165b may be related to the occurrence and development of HCC possibly by inhibiting the expression of VEGF165, FAK and P-Akt and their effects on angiogenesis and tumor growth.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Vascular endothelial growth factor 165b; Vascular endothelial growth factor 165; Focal adhesion kinase; Phosphorylated serine/threonine kinase

Zhao YY, Li YG, Yan BQ, Liu ZZ, Qin GT, Sun YJ. Expression of vascular endothelial growth factor 165b in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 355-361 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/355.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.355>

摘要

目的: 研究血管内皮生长因子165b(vascular endothelial growth factor 165b, VEGF165b)在肝细胞癌和正常肝组织中的表达情况, 初步探讨其与肝细胞癌的关系和作用机制。

方法: 用免疫组织化学法检测28例肝细胞癌组织和30例正常肝组织中VEGF165b蛋白的表达情况; 用RT-PCR法分别检测肝细胞癌和正常肝组织中VEGF165b和VEGF165 mRNA的表达情况。用Western blot法检测上述肝细胞癌组织和正常肝组织中VEGF165b和VEGF165蛋白的表达情况。用Western blot法检测上述肝细胞癌和正常肝组织中FAK和P-Akt蛋白的表达情况。

结果: 正常肝脏组织中VEGF165b蛋白表达率为96.67%(29/30), 肝细胞癌组织中VEGF165b蛋白的表达率为21.4%(6/28), 表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。VEGF165b mRNA和蛋白在肝癌组织中的表达明显低于正常肝脏组织的表达($P < 0.01$)。VEGF165 mRNA和蛋白在肝癌组织中的表达明显高于正常肝脏组织的表达($P < 0.01$)。FAK和P-Akt蛋白在肝癌组织中的表达明显高于正常肝脏组织的表达($P < 0.01$)。

结论: VEGF165b在肝细胞癌组织中的表达明显低于正常肝组织的表达, 而VEGF165和FAK、P-Akt在肝细胞癌组织中的表达明显高于正常肝组织的表达。提示VEGF165b与肝

癌发生、发展有关, 其机制可能是VEGF165b抑制VEGF165、FAK和P-Akt表达及他们的促进血管生成、肿瘤生长作用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞癌; 血管内皮生长因子165b; 血管内皮生长因子165; 黏着斑激酶; 磷酸化-丝氨酸苏氨酸蛋白激酶

核心提示: 目前对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)165b和肿瘤相关性的研究不是很多, 还未见对VEGF165b和肝癌的相关研究的报道。本文对VEGF165b在肝癌和正常肝组织中表达差异进行了研究, 同时对其信号传导通路中的蛋白进行的检测, 初步阐述了VEGF165b和肝癌的关系以及其作用机制。

赵燕颖, 李亚刚, 颜波群, 刘志忠, 秦国涛, 孙远杰. VEGF165b在肝细胞癌中的表达及其作用机制. *世界华人消化杂志* 2016; 24(3): 355-361 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/355.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.355>

0 引言

肿瘤的生长和转移依赖于血管的形成, 促血管生成因子中作用最强的就是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。VEGF165是体内最多而且生物活性最强的亚型^[1,2], 近年来又发现一种内源性剪接变构体-VEGF165b^[3], 他因具有抑制VEGF165介导的血管生成和肿瘤生长作用而受到关注^[4]。本研究通过检测肝细胞癌和正常肝组织中的VEGF165b和VEGF165表达差异, VEGF和VEGFR结合后可使局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)磷酸化, 同时可促进PI3K发生酪氨酸磷酸化。配体与受体结合亦可激活PI3-K, 从而使Akt/PKB发生磷酸化。同时对其传导途径中的FAK和P-Akt表达进行检测, 初步探讨VEGF165b在肝癌的发生和发展中的作用及机制。

1 材料和方法

1.1 材料 收集吉林大学第四医院2005-01/2014-06手术肝细胞癌标本共28例, 病理确诊, 全部病例术前均未行放射、化学治疗; 其中男性18例, 女性10例。年龄51-86岁, 平均68岁。肝正常组织30例, 为肝良性疾病患者的正常肝组织或

取自肝癌患者远离癌组织的正常肝组织. 每例取新鲜标本2块, 于离体后立即放入液氮速冻待检. 鼠抗人VEGF165b、VEGF165和P-Akt单克隆抗体购自Abcam公司, FAK抗体、辣根酶标记抗生物素IgG抗体、Western blot Luminol Reagent和PVDF膜均购自美国Santa Cruz公司. DAB显色试剂盒购自中杉公司. 总RNA提取试剂RNAisoReagent及RT-PCR试剂盒购自大连宝生物(TaKaRa)公司. 引物由上海生工生物工程公司合成.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法检测: (1)免疫组织化学染色: VEGF165b检测采用免疫组织化学SP法: 石蜡4 μm 切片后常规脱蜡、水化, 3%过氧化氢孵育20 min后PBS冲洗2次, 切片置入枸橼酸缓冲液100 $^{\circ}\text{C}$ 加热15 min, 自然冷却后PBS液洗2次; 山羊血清封闭, 37 $^{\circ}\text{C}$ 温育20 min; 滴加VEGF165b一抗工作浓度为1:200, 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜孵育, 加二抗37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育30 min, PBS冲洗, DAB显色5 min, 苏木精复染, 中性树胶封片; (2)结果判定: VEGF165b阳性表现为胞质内呈棕黄色颗粒为阳性. 判定标准: 每例标本随机选取10个高倍视野, 计数100个细胞中阳性反应细胞数, 阳性表达率(PI) = (阳性细胞数/100) \times 100%, 取其表达率平均值, PI > 5%为阳性, PI < 5%为阴性.

1.2.2 RT-PCR法检测: (1)引物设计: 按照GenBank中已发表的VEGF165和VEGF165b基因序列设计引物. VEGF165b上游引物: 5'-GAGATGAGCTTCTACAGCAC-3', 下游引物: 5'-TCAGTCTTTCTGGTGAGAGATCTGCA-3', 产物大小为222 bp. VEGF165上游引物: 5'-GGATCCGCACCCATGGCAGAAGGAGGAGGGCAG-3', 下游引物: 5'-CTCGAGTCACCGCCTCGGCTTGTCACATCTG-3', 产物大小为490 bp, GAPDH上游引物5'-GGTCGGAGTCAACGGATTGGTTCG-3', 下游引物5'-CCTCCGACGCCTGCTTACCAC-3', 产物大小为748 bp; (2)组织总RNA提取: 采用总RNA提取试剂RNAisoReagent提取总RNA, 按试剂说明书操作. 所提取总RNA完整性经1.5%琼脂糖凝胶电泳, 可见明显18S和28S条带. 用紫外分光光度计定量并检测其纯度, $A_{260/280}$ 比值为1.8-2.0者可用于逆转录反应, -80 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用; (3)检测: 所有操作均按照TaKaRa公司RT-PCR试剂盒操

作步骤进行. PCR产物经1.5%琼脂糖凝胶电泳验证, 条带位于222 bp为VEGF165b mRNA表达产物, 条带位于490 bp为VEGF165 mRNA表达产物, 条带位于748 bp为GAPDH mRNA表达产物. 以GAPDH作为内参, 比较各组产物表达情况. 目的条带灰度值应用图像分析软件进行分析比较, 以VEGF165, VEGF165b/GAPDH比值为最终结果, 实验重复3次.

1.2.3 Western blot检测VEGF165b和VEGF165, FAK, P-Akt蛋白表达情况: 用4 $^{\circ}\text{C}$ 预冷的PBS洗净培养液, 吸干后加入含PMSF的裂解液, 于冰上裂解1 h; 4 $^{\circ}\text{C}$ 下12000 r/min离心30 min; 取上清BCA法进行蛋白质定量. 煮沸10 min使蛋白变性; SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(130 V)2 h; 在80 V电流下转膜2 h至PVDF膜上; 用5%脱脂奶粉/TBST室温封闭30 min; 分别加入VEGF165b、VEGF165、FAK和P-Akt一抗和 β -actin一抗(稀释比例均为1:500), 4 $^{\circ}\text{C}$ 培育过夜后, TBST洗膜3次, 每次10 min; 加入二抗IgG(稀释比例均为1:5000), 室温振摇培育2 h后, TBST洗膜3次, 每次10 min; DAB显色, 膜拍照记录; 观察结果. 以 β -actin作为内参, 光密度分析显影照片上的蛋白条带. 目的条带灰度值应用图像分析软件进行分析比较, 以VEGF165b、VEGF165、FAK和P-Akt/ β -actin的比值为最终结果, 实验重复3次.

统计学处理 运用统计分析软件SPSS13.0对资料进行统计学分析, 实验结果中计量和计数资料以mean \pm SD表示, 均数间比较采用 t 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 免疫组织化学检测结果 VEGF165b阳性表达表现为细胞质内均匀分布棕褐色颗粒. VEGF165b蛋白在绝大多数正常肝脏组织中表达, 阳性率为96.67%(29/30), 而在肝癌组织中表达明显降低, 其阳性率为21.4%(6/28), 两者间差异有统计学意义($P < 0.01$)(图1).

2.2 RT-PCR检测结果 各组引物的扩增基因片段经电泳和EB染色后显示扩增片段大小与所设计的大小完全一致. 对VEGF165 mRNA和VEGF165b mRNA进行定性定量分析, 将VEGF165b和GAPDH的DNA条带进行灰度扫描, 肝癌组织和正常肝脏组织中VEGF165b和GAPDH的灰度比值分别为0.25和0.975. 肝癌

■ 相关报道

目前已经有VEGF165和VEGF165b在肾癌、膀胱癌、食管癌、结肠癌的研究, 都证实了VEGF165b在肿瘤组织中的表达和肿瘤的生长抑制有关, 但是对细胞传导通路的研究很少. 有部分研究对缺氧诱导因子做了初步的研究, 但研究得不够深入. 但是研究者已经注意到了VEGF家族的这个抑制性的异构体, 期望可以提供给大家新的抗肿瘤策略.

创新盘点

目前还未见对VEGF165b和肝癌的相关研究的报道, 尤其是对其作用传导通路的蛋白的研究. 本文对VEGF165b在肝癌和正常肝组织中表达差异进行了研究, 同时对其信号传导通路中的蛋白进行的检测. 联合了RT-PCR和Western blot等方法, 初步阐述了VEGF165b和肝癌的关系以及其作用机制, 从基因和蛋白方面分别阐述了本文观点.

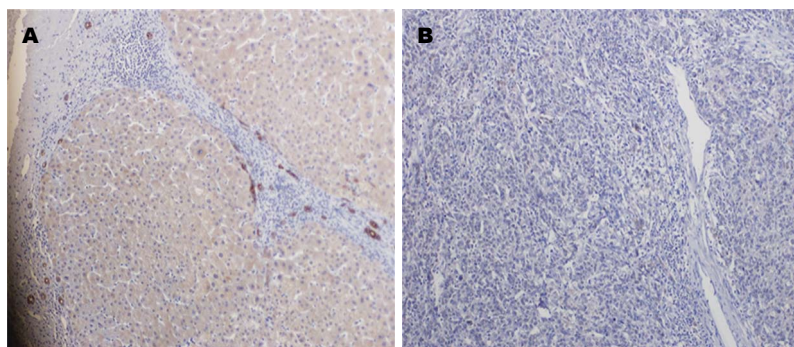


图1 VEGF165b在肝细胞癌和正常肝组织中表达的免疫组织化学结果(SP × 100). A: 肝癌组织; B: 正常肝组织. VEGF165b: 血管内皮生长因子165b.

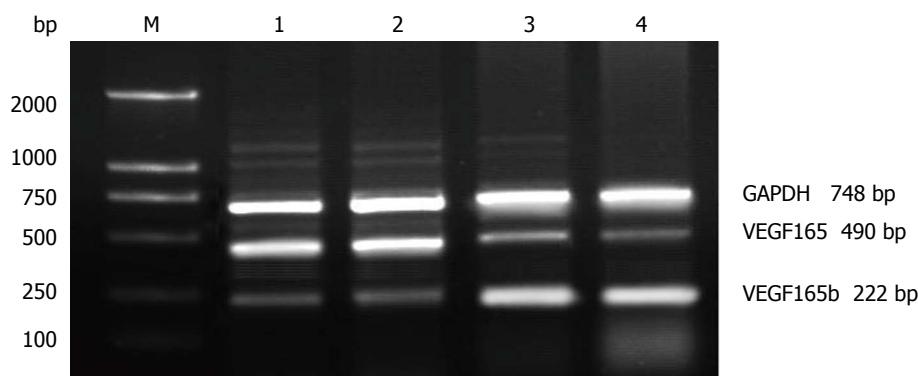


图2 VEGF165b、VEGF165 mRNA在肝细胞癌及正常肝脏组织中的表达. M: DL2000 Marker; 1, 2: 肝细胞癌组织; 3, 4: 肝脏正常组织. VEGF: 血管内皮生长因子.

组织和正常肝脏组织中VEGF165和GAPDH的灰度比值分别为1.009和0.310(图2). 肝癌组织中VEGF165b mRNA表达水平明显低于正常肝脏组织, 而肝癌组织中VEGF165 mRNA表达水平明显高于正常肝脏组织($P < 0.01$).

2.3 Western blot检测结果 肝癌组织和正常肝脏组织中VEGF165b和 β -actin的灰度比值分别为0.199和0.806. 肝癌组织和正常肝脏组织中VEGF165和 β -actin的灰度比值分别为0.899和0.207, 肝癌组织中VEGF165b蛋白表达水平明显低于正常肝脏组织, 而肝癌组织中VEGF165蛋白表达水平明显高于正常肝脏组织($P < 0.01$). 肝癌组织和正常肝脏组织中FAK和 β -actin的灰度比值分别为0.672和0.187; P-Akt和 β -actin的灰度比值分别为0.727和0.191, 肝癌组织中FAK和P-Akt蛋白表达水平明显高于正常肝脏组织, 差异均具有统计学差异($P < 0.01$)(图3).

3 讨论

肿瘤的生长和转移的形态学基础是肿瘤血管

生成, VEGF是促血管新生的关键因子, 其中VEGF165在血管形成过程中起着重大作用^[5-7]. 由VEGF mRNA前体的8号外显子的近端剪切, 产生刺激血管新生的VEGF剪切异构体; 远端剪切, 产生抑制血管新生的VEGF异构体. 最新发现了一些可以抑制肿瘤新生血管形成的抑制性VEGF异构体, 其中主要是VEGF165b, 其是一种内源性的血管生成抑制因子^[8-10]. 研究^[11,12]发现, VEGF165b在正常组织中高水平表达, 而在肾细胞癌、前列腺癌、膀胱癌、结直肠癌、恶性黑色素瘤等多种肿瘤组织中表达下调, 具有拮抗血管生成和抑制肿瘤组织生成的作用.

VEGF165可以与VEGF受体2(VEGFR2)结合, 而受体胞浆区的酪氨酸残基发生自主磷酸化, 进而导致胞浆区的信号转导蛋白的磷酸化. 这就可以促进血管生成、细胞增殖及增加细胞迁移的能力^[13-16]. VEGF165b与VEGFR2结合的亲和力与VEGF165相同, 但激活受体的能力明显下降, VEGF165b不依赖VEGFR2下游的信号通路^[17-19], 与VEGF165竞争性结

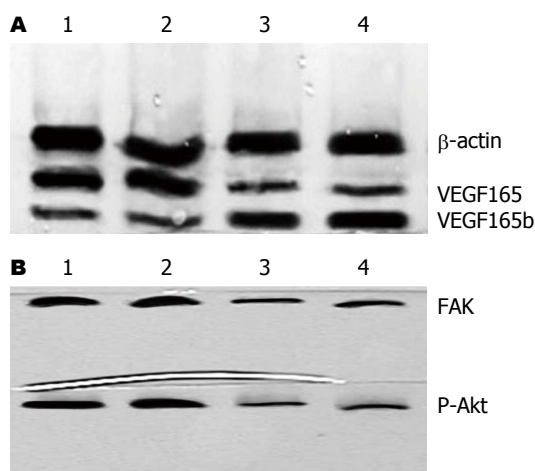


图3 Western blot检测肝细胞癌及正常肝脏组织中的蛋白表达情况. A: VEGF165b和VEGF165蛋白; B: FAK和P-Akt蛋白. 1, 2: 肝细胞癌组织; 3, 4: 肝脏正常组织. VEGF: 血管内皮生长因子.

合VEGFR2, 导致抑制下游信号传导通路发挥肿瘤增殖和血管生成作用^[20,21]. 而起到抑制VEGF165介导的内皮细胞的增殖、迁移和血管舒张及血管形成作用.

FAK介导的信号转导系统是影响细胞的黏附、运动与迁移最为重要的细胞信号转导途径之一^[22]. FAK亦是VEGF165信号转导途径中关键因子之一, VEGFR2和VEGF结合后的C末端区域所介导FAK激活后促进细胞迁移. ECM-整合蛋白介导的, FAK参与的RAS-MAPK信号转导途径可引起的促进细胞铺展、移动、增殖和分化等细胞生物学变化^[23]. 另外, 阻断FAK表达或活性可使细胞增殖受到显著抑制, 这种抑制主要体现在G₂/M期细胞比率的增加及S期细胞比率的下降^[24,25]. VEGF165信号转导中另一主要的是Ras-Raf-MEK途径, 被激活的酶可磷酸化一系列胞浆蛋白, 可以使Akt/PKB发生磷酸化, 从而促进细胞的增殖和基因表达^[26-28]. 同时, 上述通路可以介导VEGF表达上调^[29], 活化的Akt通过磷酸化作用激活或抑制其下游靶蛋白Bad、Caspase9、核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、糖原合成酶激酶-3(glycogen synthesis kinase-3, GSK-3)、FKHR、p21Cip1和p27 Kip1等, 进而调节细胞的增殖、分化、凋亡以及迁移等^[30-32].

本研究探讨了VEGF165b和VEGF165在肝癌组织和正常肝脏组的表达情况, 同时对磷酸化的Akt和FAK进行了检测, 从而进一步明确

VEGF165b与肝癌的发生和发展的关系和作用机制. Western blot和RT-PCR结果显示, 肝癌组织中VEGF165b mRNA和蛋白表达明显低于肝正常组织中的表达, 与之相反, 肝癌组织中VEGF165 mRNA和蛋白表达明显高于正常肝组织中的表达. 同时, 肝癌组织中P-Akt和FAK蛋白表达明显高于正常肝组织中的表达. 我们的结果提示, 肝癌组织中VEGF165b蛋白表达明显降低, 这一结果与既往VEGF165b在其他肿瘤组织中的表达情况的研究结果相同^[33]. 同时, 正常肝脏组织中磷酸化的Akt和FAK表达明显低于肝癌组织, 考虑可能是VEGF165b信号途径可以抑制磷酸化的Akt和FAK活性, 这和既往VEGF165b在其他细胞中的相关研究结果也相一致. 这可能是VEGF165b抑制VEGF165作用的机制之一, 亦是VEGF165b抑制肝癌生长和转移的机制之一.

总之, VEGF165b在肝癌中表达明显下调, 具有抑制肿瘤生长的作用, 将成为肝癌诊断、治疗和预后重要的靶点. 其机制可能与VEGF165、P-Akt和FAK表达下调以及相关作用被抑制有关, 但还需要进一步的研究和探讨.

4 参考文献

- 1 Panoilia E, Schindler E, Samantas E, Aravantinos G, Kalofonos HP, Christodoulou C, Patrinos GP, Friberg LE, Sivolapenko G. A pharmacokinetic binding model for bevacizumab and VEGF165 in colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75: 791-803 [PMID: 25687989 DOI: 10.1007/s00280-015-2701-3]
- 2 Zhu D, Li W, Wen HM, Yu S, Miao ZY, Kang A, Zhang A. Silver nanoparticles-enhanced time-resolved fluorescence sensor for VEGF(165) based on Mn-doped ZnS quantum dots. *Biosens Bioelectron* 2015; 74: 1053-1060 [PMID: 26276542 DOI: 10.1016/j.bios.2015.08.005]
- 3 Zhu RY, Xin X, Dai HY, Li Q, Lei JY, Chen Y, Jin J. Expression and purification of recombinant human serum albumin fusion protein with VEGF165b in *Pichia pastoris*. *Protein Expr Purif* 2012; 85: 32-37 [PMID: 22750397 DOI: 10.1016/j.pep.2012.06.009]
- 4 Tayama M, Furuhashi T, Inafuku Y, Okita K, Nishidate T, Mizuguchi T, Kimura Y, Hirata K. Vascular endothelial growth factor 165b expression in stromal cells and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4867-4874 [PMID: 22171127 DOI: 10.3748/wjg.v17.i44.4867]
- 5 Amouzadeh Tabrizi M, Shamsipur M, Farzin L. A high sensitive electrochemical aptasensor for the determination of VEGF(165) in serum of lung cancer patient. *Biosens Bioelectron* 2015; 74: 764-769 [PMID: 26217879 DOI: 10.1016/j.bios.2015.07.032]

同行评价

本文思路尚清晰, 行文可, 具有一定的研究意义.

- 6 Miura S, Ichikawa T, Arima K, Takeshita S, Muraoka T, Matsuzaki T, Ootani M, Shibata H, Akiyama M, Ozawa E, Miyaaki H, Taura N, Takeshima F, Nakao K. Branched-chain amino acid deficiency stabilizes insulin-induced vascular endothelial growth factor mRNA in hepatocellular carcinoma cells. *J Cell Biochem* 2012; 113: 3113-3121 [PMID: 22581719 DOI: 10.1002/jcb.24188]
- 7 Shi C, Gao F, Gao X, Liu Y. A novel anti-VEGF165 monoclonal antibody-conjugated liposomal nanocarrier system: physical characterization and cellular uptake evaluation in vitro and in vivo. *Biomed Pharmacother* 2015; 69: 191-200 [PMID: 25661357 DOI: 10.1016/j.biopha.2014.11.025]
- 8 Afkhami F, Durocher Y, Prakash S. Investigation of antiangiogenic tumor therapy potential of microencapsulated HEK293 VEGF165b producing cells. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 645610 [PMID: 20976076 DOI: 10.1155/2010/645610]
- 9 Hua J, Spee C, Kase S, Rennel ES, Magnussen AL, Qiu Y, Varey A, Dhayade S, Churchill AJ, Harper SJ, Bates DO, Hinton DR. Recombinant human VEGF165b inhibits experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 4282-4288 [PMID: 20237252 DOI: 10.1167/iovs.09-4360]
- 10 Rennel ES, Hamdollah-Zadeh MA, Wheatley ER, Magnussen A, Schüller Y, Kelly SP, Finucane C, Ellison D, Cebe-Suarez S, Ballmer-Hofer K, Mather S, Stewart L, Bates DO, Harper SJ. Recombinant human VEGF165b protein is an effective anti-cancer agent in mice. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1883-1894 [PMID: 18657413 DOI: 10.1016/j.ejca.2008.05.027]
- 11 Díaz R, Peña C, Silva J, Lorenzo Y, García V, García JM, Sánchez A, Espinosa P, Yuste R, Bonilla F, Domínguez G. p73 Isoforms affect VEGF, VEGF165b and PEDF expression in human colorectal tumors: VEGF165b downregulation as a marker of poor prognosis. *Int J Cancer* 2008; 123: 1060-1067 [PMID: 18546269 DOI: 10.1002/ijc.23619]
- 12 Rennel E, Waine E, Guan H, Schüller Y, Leenders W, Woolard J, Sugiono M, Gillatt D, Kleinerman E, Bates D, Harper S. The endogenous anti-angiogenic VEGF isoform, VEGF165b inhibits human tumour growth in mice. *Br J Cancer* 2008; 98: 1250-1257 [PMID: 18349828 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604309]
- 13 Zhang L, Wang JN, Tang JM, Kong X, Yang JY, Zheng F, Guo LY, Huang YZ, Zhang L, Tian L, Cao SF, Tuo CH, Guo HL, Chen SY. VEGF is essential for the growth and migration of human hepatocellular carcinoma cells. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 5085-5093 [PMID: 22161247 DOI: 10.1007/s11033-011-1304-2]
- 14 Wang D, Hu L, Su M, Wang J, Xu T. Preparation and functional characterization of human vascular endothelial growth factor-melittin fusion protein with analysis of the antitumor activity in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2015; 47: 1160-1168 [PMID: 26166416 DOI: 10.3892/ijo.2015.3078]
- 15 Beckouche N, Bignon M, Lelarge V, Mathivet T, Pichol-Thievent C, Berndt S, Hardouin J, Garand M, Ardidie-Robouant C, Barret A, Melino G, Lortat-Jacob H, Muller L, Monnot C, Germain S. The interaction of heparan sulfate proteoglycans with endothelial transglutaminase-2 limits VEGF165-induced angiogenesis. *Sci Signal* 2015; 8: ra70 [PMID: 26175493 DOI: 10.1126/scisignal.aaa0963]
- 16 Henry L, Labied S, Fransolet M, Kirschvink N, Blacher S, Noel A, Foidart JM, Nisolle M, Munaut C. Isoform 165 of vascular endothelial growth factor in collagen matrix improves ovine cryopreserved ovarian tissue revascularisation after xenotransplantation in mice. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13: 12 [PMID: 25888918 DOI: 10.1186/s12958-015-0015-2]
- 17 Bohlmann MK, Hoerster JC, Bundschuh D, Boemicke P, Luedders DW, Köster F. Growth-modulatory effects of heparin and VEGF165 on the choriocarcinoma cell-line JEG-3 and its expression of heparanase. *Anticancer Res* 2014; 34: 7071-7076 [PMID: 25503134]
- 18 Bunni J, Shelley-Fraser G, Stevenson K, Oltean S, Salmon A, Harper SJ, Carter JG, Bates DO. Circulating levels of anti-angiogenic VEGF-A isoform (VEGF-A_{xxx}b) in colorectal cancer patients predicts tumour VEGF-A ratios. *Am J Cancer Res* 2015; 5: 2083-2089 [PMID: 26269767]
- 19 Carter JJ, Wheal AJ, Hill SJ, Woolard J. Effects of receptor tyrosine kinase inhibitors on VEGF165 a- and VEGF165 b-stimulated gene transcription in HEK-293 cells expressing human VEGFR2. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 3141-3150 [PMID: 25684635 DOI: 10.1111/bph.13116]
- 20 Woolard J, Wang WY, Bevan HS, Qiu Y, Morbidelli L, Pritchard-Jones RO, Cui TG, Sugiono M, Waine E, Perrin R, Foster R, Digby-Bell J, Shields JD, Whittles CE, Mushens RE, Gillatt DA, Ziche M, Harper SJ, Bates DO. VEGF165b, an inhibitory vascular endothelial growth factor splice variant: mechanism of action, in vivo effect on angiogenesis and endogenous protein expression. *Cancer Res* 2004; 64: 7822-7835 [PMID: 15520188]
- 21 刘强, 刘静. 肝细胞性肝癌相关分子信号通路的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 15-17
- 22 Baquero P, Jiménez-Mora E1, Santos A1, Lasa M2, Chiloeches A. TGFβ induces epithelial-mesenchymal transition of thyroid cancer cells by both the BRAF/MEK/ERK and Src/FAK pathways. *Mol Carcinog* 2015 Sep 21. [Epub ahead of print] [PMID: 26392228 DOI: 10.1002/mc.22415]
- 23 Li WX, Chen LP, Sun MY, Li JT, Liu HZ, Zhu W. 3'-Diindolylmethane inhibits migration, invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma by suppressing FAK signaling. *Oncotarget* 2015; 6: 23776-23792 [PMID: 26068982]
- 24 Moen I, Gebre M, Alonso-Camino V, Chen D, Epstein D, McDonald DM. Anti-metastatic action of FAK inhibitor OXA-11 in combination with VEGFR-2 signaling blockade in pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Exp Metastasis* 2015; 32: 799-817 [PMID: 26445848]
- 25 Serrels A, Lund T, Serrels B, Byron A, McPherson RC, von Kriegsheim A, Gómez-Cuadrado L, Canel M, Muir M, Ring JE, Maniati

- E, Sims AH, Pachter JA, Brunton VG, Gilbert N, Anderton SM, Nibbs RJ, Frame MC. Nuclear FAK controls chemokine transcription, Tregs, and evasion of anti-tumor immunity. *Cell* 2015; 163: 160-173 [PMID: 26406376 DOI: 10.1016/j.cell.2015.09.001]
- 26 Kitano H, Chung JY, Ylaya K, Conway C, Takikita M, Fukuoka J, Doki Y, Hanaoka J, Hewitt SM. Profiling of phospho-AKT, phospho-mTOR, phospho-MAPK and EGFR in non-small cell lung cancer. *J Histochem Cytochem* 2014; 62: 335-346 [PMID: 24487999 DOI: 10.1369/0022155414523022]
- 27 Lozano-Santos C, Amigo-Jiménez I, Nova-Gurumeta S, Pérez-Sanz N, García-Pardo A, García-Marco JA. Arsenic trioxide synergistically potentiates the cytotoxic effect of fludarabine in chronic lymphocytic leukemia cells by further inactivating the Akt and ERK signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 461: 243-248 [PMID: 25869069 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.04.007]
- 28 Kim N, Jeong S, Jing K, Shin S, Kim S, Heo JY, Kweon GR, Park SK, Wu T, Park JI, Lim K. Docosahexaenoic Acid Induces Cell Death in Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells by Repressing mTOR via AMPK Activation and PI3K/Akt Inhibition. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 239764 [PMID: 26339598 DOI: 10.1155/2015/239764]
- 29 Simonetti O, Lucarini G, Rubini C, Lazzarini R, DI Primio R, Offidani A. Clinical and prognostic significance of survivin, AKT and VEGF in primary mucosal oral melanoma. *Anticancer Res* 2015; 35: 2113-2120 [PMID: 25862867]
- 30 Cerezo-Guisado MI, Zur R, Lorenzo MJ, Risco A, Martín-Serrano MA, Alvarez-Barrientos A, Cuenda A, Centeno F. Implication of Akt, ERK1/2 and alternative p38MAPK signalling pathways in human colon cancer cell apoptosis induced by green tea EGCG. *Food Chem Toxicol* 2015; 84: 125-132 [PMID: 26303273 DOI: 10.1016/j.fct.2015.08.017]
- 31 Henderson V, Smith B, Burton LJ, Randle D, Morris M, Otero-Marrah VA. Snail promotes cell migration through PI3K/AKT-dependent Rac1 activation as well as PI3K/AKT-independent pathways during prostate cancer progression. *Cell Adh Migr* 2015; 9: 255-264 [PMID: 26207671 DOI: 10.1080/19336918.2015.1013383]
- 32 Lin HP, Lin CY, Huo C, Jan YJ, Tseng JC, Jiang SS, Kuo YY, Chen SC, Wang CT, Chan TM, Liou JY, Wang J, Chang WS, Chang CH, Kung HJ, Chuu CP. AKT3 promotes prostate cancer proliferation cells through regulation of Akt, B-Raf, and TSC1/TSC2. *Oncotarget* 2015; 6: 27097-27112 [PMID: 26318033 DOI: 10.18632/oncotarget.4553]
- 33 Bates DO, Mavrou A, Qiu Y, Carter JG, Hamdollah-Zadeh M, Barratt S, Gammons MV, Millar AB, Salmon AH, Oltean S, Harper SJ. Detection of VEGF-A(xxx)b isoforms in human tissues. *PLoS One* 2013; 8: e68399 [PMID: 23935865 DOI: 10.1371/journal.pone.0068399]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



人脐带间充质干细胞治疗肝硬化的研究进展

段德, 杨婧, 杨晋辉, 唐映梅, 王园园

■背景资料

原位肝移植 (orthotopic liver transplantation, OLT) 被认为是终末期肝硬化最有效的治疗手段, 但基于供肝紧缺、免疫排斥等因素限制其开展。人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cells, HUC-MSCs) 具有来源丰富、易于采集保存、增殖分化能力强、免疫源性低、无伦理争议等独特优势, 使之迅速成为理想的细胞移植种子。

段德, 杨婧, 杨晋辉, 唐映梅, 王园园, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科 云南省昆明市 650101

段德, 在读硕士, 主要从事肝胆胰疾病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由段德完成; 王园园收集文献; 杨晋辉、杨婧及唐映梅审核。

通讯作者: 杨晋辉, 教授, 主任医师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科, yangjing_dl@163.com
电话: 0871-65351281

收稿日期: 2015-11-23

修回日期: 2015-12-16

接受日期: 2015-12-21

在线出版日期: 2016-01-28

Human umbilical cord mesenchymal stem cells for treatment of cirrhosis

De Duan, Jing Yang, Jin-Hui Yang, Ying-Mei Tang, Yuan-Yuan Wang

De Duan, Jing Yang, Jin-Hui Yang, Ying-Mei Tang, Yuan-Yuan Wang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jin-Hui Yang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. yangjing_dl@163.com

Received: 2015-11-23

Revised: 2015-12-16

Accepted: 2015-12-21

Published online: 2016-01-28

■同行评议者

姚定康, 教授, 第二军医大学附属长征医院内科

Abstract

The incidence of liver cirrhosis in China is

increasing year by year. About one million people die from liver cirrhosis each year, which is a serious threat to human health. Unfortunately, the treatment effect for end stage liver cirrhosis is poor. Orthotopic liver transplantation (OLT) is considered the most effective treatment, but it has limited use because of the shortage of donor liver, high cost, high risk of surgery, and immune rejection after transplantation. With the deep research of stem cell transplantation technology, human umbilical cord mesenchymal stem cells (HUC-MSCs), which have many unique advantages such as rich source, easy collection and preservation, high proliferation and differentiation capacity, low immunity, and no ethical disputes, show a broad prospect for clinical application. In this paper, we review the biological characteristics of HUC-MSCs, the theoretical basis for the treatment of liver cirrhosis using HUC-MSCs, as well as their clinical application, problems and prospects.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Human umbilical cord mesenchymal stem cells; Cirrhosis; Treatment; Research progress

Duan D, Yang J, Yang JH, Tang YM, Wang YY. Human umbilical cord mesenchymal stem cells for treatment of cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 362-367 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/362.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.362>

摘要

我国肝硬化发病率逐年升高, 每年约有100

万人死于肝硬化, 严重威胁人类健康. 而终末期肝硬化的内科治疗效果不佳, 原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)被认为是最有效的治疗手段, 但因供肝紧缺、费用昂贵、手术风险大、移植后免疫排斥反应等问题, 限制了OLT的广泛开展. 随着干细胞移植技术的深入研究, 人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, HUC-MSCs)因其来源丰富、易于采集保存、增殖分化能力强、免疫源性低、无伦理争议等独特优势, 展现出广阔的临床应用前景, 有望成为治疗各类肝硬化的有效方式. 本文就其生物学特性、肝硬化治疗的理论基础、临床应用进展、存在的问题及展望作一综述.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 人脐带间充质干细胞; 肝硬化; 治疗; 研究进展

核心提示: 人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, HUC-MSCs)具有强增殖分化能力、低免疫源性等优势, 应用于肝硬化治疗中临床疗效显著. 本文详细阐述HUC-MSCs治疗肝硬化的理论基础及其临床进展, 就目前存在的问题提出展望, 对临床及科研具有一定参考价值.

段德, 杨婧, 杨晋辉, 唐映梅, 王园园. 人脐带间充质干细胞治疗肝硬化的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(3): 362-367 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/362.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.362>

0 引言

肝硬化(liver cirrhosis)是由病毒、酒精等多种病因引起的、以肝小叶破坏、假小叶形成为病理表现的一种慢性肝病. 目前我国肝硬化发病率逐年升高, 每年肝硬化病例数新增超过600万, 每年约近100万人死于肝硬化, 严重威胁到人类生命健康^[1]. 而终末期肝硬化的内科治疗效果不佳, 原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)被认为是治疗终末期肝病最理想的治疗手段, 但供肝紧缺、费用昂贵、手术风险大、移植后免疫排斥反应等一系列问题, 限制了OLT的广泛开展. 因此, 寻找积极有效的替代治疗策略势在必行.

近年来, 干细胞移植技术受到广泛关注. 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)

是来源于中胚层的成体多能干细胞, 他广泛存在于骨髓、脐带组织、脐血、外周血及脂肪等组织中, 骨髓是其主要的来源. 但骨髓中MSCs含量极少, 且采集为有创性操作, 并与供者的年龄及身体条件等相关, 其临床应用受到一定的限制, 而人脐带MSCs(human umbilical cord-MSCs, HUC-MSCs)较其有着显著优势. 现就HUC-MSCs治疗肝硬化的研究进展作一综述.

1 HUC-MSCs的生物学特点及优势

HUC-MSCs首次由Mitchell等^[2]在脐带沃顿胶(Wharton's jelly, WJ)中成功地分离出成纤维样细胞, 并证实此类细胞具有多向分化潜能. 有研究证明HUC-MSCs体外诱导可以分化为软骨细胞、骨细胞、骨骼肌细胞、心肌细胞、神经元/神经胶质前体细胞、内皮细胞, 还能分化为肝细胞^[3,4]. 国内外专家研究证实, HUC-MSCs具有干细胞的特性, 能高度自我更新, 并向其他组织、细胞增殖和分化的能力^[5,6], 在体外诱导培养下可转化为具备功能活性的类肝细胞^[7].

HUC-MSCs有着异于骨髓MSCs的独特优势: (1)他含有丰富的抑制性T细胞, 低表达MHC I, 不表达MHC II类分子, 使其对HLA配型不符有更大程度的耐受性, 免疫原性更弱, 无异体排斥反应, 移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)发生风险及严重程度较低, 也避免了肝移植相关伦理争议^[8]; (2)脐带作为医疗废弃物, 具有来源广, 取材方便, 易于采集, 可低温保存, 且对胎儿及产妇无任何痛苦和不良影响; (3)HUC-MSCs增殖分化能力强, 体外倍增时间短, 克隆形成率高, 细胞数量多; (4)脐带由于胎盘屏障的作用, 疾病感染几率低, 生物安全性高. 因其众多的优势, 使之迅速成为理想的细胞移植种子, HUC-MSCs移植成为当今国内外最热门的医疗新技术之一.

2 HUC-MSCs治疗肝硬化的理论基础

2.1 HUC-MSCs的作用机制研究 国外专家Kadam等^[9]运用DAPI标记HUC-MSCs并免疫荧光染色后, 发现经移植后的肝组织中有HUC-MSCs的存在. Kuo等^[10]同样发现MSCs移植后可归巢到肝衰竭小鼠肝脏中, 能分化为成熟肝细胞, 并通过旁分泌作用来促进肝细胞增

■研究前沿

HUC-MSCs可归巢于受损肝脏, 并通过直接分化、旁分泌及免疫调控等相关机制抑制HSCs的活化、降解过量的细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 抑制肝纤维化, 但其治疗肝硬化的具体作用机制尚不明确以及移植剂量、途径的选择及安全性等现实问题亟待进一步大量科学研究证实.

■相关报道

HUC-MSCs移植对人肝损伤修复、肝细胞再生起着显著作用, 且有良好的临床疗效. Bahk等报道HUC-MSCs移植治疗终末期肝硬化患者后, 临床症状好转, 肝功能有所改善, 生活质量有所提高, 生存期延长, 安全有效.

■ 创新盘点

目前HUC-MSCs的免疫调控作用及机制报道相对较少, 本文较为详实综述了HUC-MSCs通过促进Treg的产生及抑制T细胞、NK细胞、抗原提呈细胞等的成熟和增殖来发挥免疫调控作用, 减轻肝脏炎症反应, 促进失代偿期肝硬化尤其是自身免疫性疾病的治疗。

殖。同时, Tsai等^[8]报道HUC-MSCs移植能在肝脏中存活并分泌多种细胞因子, 促进了肝细胞的修复, 有效治疗肝纤维化。Parekkadan等^[11]将活化的肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)和MSCs共培养后, 发现胶原沉积显著减少, 通过旁分泌白介素-10(interleukin 10, IL-10)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等细胞因子抑制HSCs的增殖, 从而抑制肝纤维化。国内专家张英杰等^[12]发现HUC-MSCs通过抑制kupffer细胞的增生活化而抑制HSCs, 减少细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的产生, 进而抑制肝纤维化的形成。李晓飞^[13]研究表明HUC-MSCs移植后可以归巢并于病损肝组织中存活, 通过促进HGF、抑制转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)的表达, 刺激肝细胞增殖, 修复肝纤维化。刘祥忠^[14]研究报道HUC-MSCs可以显著降低肝硬化大鼠肝酶水平, 脂肪病变和肝细胞坏死显著减少, 并可能通过上调rno-miR-369-5p、rno-miR-3584-5p和rno-miR-153*这3种miRNA基因表达, 下调rno-miR-93、rno-miR-199a-3p等相关miRNA基因表达来抑制胶原沉积, 促进细胞增殖, 修复肝损伤。

结合目前国内外大量的基础研究, HUC-MSCs治疗肝硬化的作用机制有了初步认识: HUC-MSCs归巢定植于受损肝脏中, 通过分泌可溶性相关细胞因子及免疫调节过程抑制HSCs的活化, 高表达金属蛋白酶, 降解过量的ECM, 直接分化、旁分泌或细胞融合等一系列复杂机制抑制肝纤维化, 促进肝硬化的治疗。然而, 具体作用机制极为复杂, 目前尚无明确统一的研究证实。

2.2 HUC-MSCs的免疫调控机制研究

近年来, HUC-MSCs的免疫调控作用倍受国内外专家的关注, Zuo等^[15]研究表明, MSCs的免疫调节作用可能通过促进调节性T细胞(Treg)的增殖、抑制T细胞的增殖来实现。叶盛等^[16]报道Treg为免疫负调节细胞, 能抑制CD4⁺ T和CD8⁺ T细胞的增殖和活化, 诱导免疫耐受, 减轻GVHD。Di Ianni等^[17]研究发现, MSCs通过上调FoxP3、下调CD127的表达水平来促进Treg生成, 进而发挥免疫耐受、抑制GVHD的作用。Glennie等^[18]研究发现MSCs免疫调节的抑制作用与其数量的增加呈正相关, 数量多时

为表现为免疫负调控, 反之为免疫正调控。张颢等^[19]也发现HUC-MSCs抑制T淋巴细胞增殖, 呈细胞数量剂量依赖性。同时, MSCs可通过分泌可溶性细胞因子介导免疫抑制及诱导免疫耐受^[20]。Th2和CD4⁺CD25⁺ Treg通过释放细胞因子IL-4、IL-10、TGF- β 等能抑制自身免疫应答而缓解疾病进展^[21]。范斌等^[22]研究表明HUC-MSCs可能诱导T淋巴细胞向Th2细胞发生极化, Th2型细胞因子IL-4分泌增多, Th1型细胞因子干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)分泌减少, 减轻免疫炎症反应, 发挥免疫调控作用。另外, 树突状细胞(dendritic cells, DC)作为强大的专职抗原提呈细胞, 是激发机体免疫反应的始动者, 研究报道^[23]HUC-MSCs能通过抑制DC的分化成熟, 上调其表面活化性受体的配体MICA/B的表达, 从而增强NK细胞对DC的杀伤能力, 减轻获得性免疫反应强度。同时, 国外有报道MSCs能抑制B淋巴细胞的增殖及其表面趋化细胞因子受体如CXCR5等的表达^[24], 并分泌免疫球蛋白^[25], 发挥免疫负调节作用。而国内学者及月茹等^[26]研究发现HUC-MSCs促进B淋巴细胞的增殖、分化和免疫球蛋白的产生, 且部分依赖于可溶性细胞因子PGE2对B细胞的免疫调控。目前MSCs对B淋巴细胞的免疫调节作用仍存在争议。

总之, HUC-MSCs不仅能促进Treg的产生, 而且能抑制多种淋巴细胞的成熟和增殖, 发挥免疫负调控作用, 减轻肝脏损伤和炎症反应, 促进肝硬化尤其是自身免疫性肝病的修复及治疗。

3 HUC-MSCs治疗肝硬化的临床应用进展

迄今为止, HUC-MSCs已应用于多种疾病的治疗, 尤其对失代偿期肝硬化、自身免疫性肝病患者的临床应用及研究, 已成为当下的热点问题。

Bahk等^[27]对51例HUC-MSCs移植治疗终末期肝硬化患者的疗效观察中, 其中Child-Pugh C级和B级分别为46例和5例, 治疗后患者肝功能均有改善, 生活质量提高。朱明慧等^[28]报道HUC-MSCs治疗失代偿期肝硬化患者后4和8 wk, 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)及凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)水平等均有改善, 短期疗效

较好。金旭鹏等^[29]观察到HUC-MSCs经肝动脉移植治疗失代偿期肝硬化患者后, 肝功能及临床症状显著改善, 并能促进肝脏修复。佟立新等^[30]的研究报道与上述一致, 并且Child-Pugh A、B级患者的疗效优于Child-Pugh C级患者。另外, 刘红虹^[31]报道HUC-MSCs经外周静脉回输治疗原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者后可显著降低ALP水平, 肝功能得到改善, 疲劳和皮肤瘙痒等临床症状减轻, 随访1年内MRS保持稳定, 无近期及远期不良反应。Wang等^[32]观察到HUC-MSCs治疗难治性PBC患者后, 肝功能及Mayorisk评分和MELD评分有所好转, 生命质量提高, 临床疗效明显。

另外, 鉴于不同病因不同时期肝硬化患者的细胞免疫功能状态不同, 应该选择不同类型的干细胞。针对早期酒精性肝硬化、自身免疫性肝病、肝硬化合并慢加急性肝衰竭的早期患者细胞免疫功能亢进或无明显减弱, 而MSCs具有免疫负调节作用, 更适合HUC-MSCs移植治疗, 相反的, 晚期酒精性肝硬化、病毒性肝炎后肝硬化以及肝硬化合并慢加急性肝衰竭晚期的患者较适合使用造血干细胞移植治疗^[33]。

以上大量的研究均表明, HUC-MSCs移植对人肝损伤修复、肝细胞再生起着显著作用, 而且治疗后的肝硬化患者, 临床一般情况好转, 肝功能改善, 生存率提高, 治疗肝纤维化疗效肯定, 具有广阔的临床应用前景。

4 存在的问题及展望

虽然HUC-MSCs的基础及临床研究获得许多可喜成果, 但是仍有诸多的现实问题, 比如HUC-MSCs移植途径、移植剂量、疗程及时间、远期安全性即是否有致瘤性等尚存在异议。

4.1 移植途径问题 目前应用于临床的移植途径主要包括经肝动脉移植、门静脉移植、肝内移植、外周静脉移植、腹腔腔移植、脾内移植等。移植途径的选择可能会直接影响干细胞归巢定植量及治疗效果。经肝动脉移植途径具有创伤小、营养丰富、疗效肯定等优点, 常应用于临床治疗中。但经门静脉移植途径在肝硬化门脉高压的患者中, 有出血倾向且易致门静脉血栓, 并因出现逆肝血流致干细胞不易到达肝脏定居, 临床应用受到极大限制。而经腹膜

腔移植虽有移植细胞数量大、技术简单、营养交换快等优点, 但易引起腹膜炎及腹腔粘连, 临床应用偏少。外周静脉移植方便安全、损伤小, 尤其适用于不耐受介入手术人群, 但经全身血液循环后, 是否影响归巢并定居于肝脏的干细胞数目仍需进一步深入研究^[34,35]。迄今仍缺乏HUC-MSCs各种移植途径比较的相关文献报道, 近年来综合安全性及有效性的临床研究, 经外周静脉移植与肝动脉移植途径常优先考虑。

4.2 移植剂量问题 移植不同剂量的HUC-MSCs, 其临床疗效、安全性及耐受性均有不同。Ezzat等^[36]将 5×10^6 个HUC-MSCs移植到急性肝损伤大鼠模型后, 大鼠肝功能均得到好转。Zhou等^[37]利用 2×10^7 个HUC-MSCs移植到60例病毒性肝炎患者体内, 结果发现ALB、PAB、TBIL、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、纤维蛋白原(plasma fibrinogen, FIB)均有改善, 而且食欲好转, 体力明显增强, 腹水减轻。傅青春等^[38]通过HUC-MSCs剂量递增方法输注失代偿期肝硬化患者, 结果表明HUC-MSCs安全有效, 具有良好耐受性, 随访2年无肿瘤发生, 最大耐受剂量为 2×10^8 个/次, 是至今报道治疗终末期肝硬化的最大细胞剂量。

4.3 移植细胞的安全性问题 HUC-MSCs有独特的免疫表型及免疫调节作用, 使得同种异体移植时无免疫排斥反应, 移植治疗安全有效。林沪^[39]研究证实HUC-MSCs治疗失代偿期肝硬化患者后临床症状改善, 除了移植组4例有自限性低热外, 均无近期不良反应, 随访48 wk内无远期不良反应如肝外肿瘤、免疫抑制等。陈建华等^[40]同上报道, HUC-MSCs移植组在观察期内均无肝脏及其他器官肿瘤发生。同时, Ma等^[41]研究发现, 在体外试验中HUC-MSCs和人乳腺癌细胞系中分离的肿瘤干细胞共培养组形成的集落明显减少; 在体内试验中, 发现不同浓度的HUC-MSCs均可明显减少移植瘤中PI3K和AKT蛋白水平, 且高浓度组可明显减少肿瘤的体积和重量。但也有专家研究表明HUC-MSCs有致瘤可能。Karnoub等^[42]研究发现乳腺癌细胞诱导MSCs分泌细胞因子腺体5(CCL5), 该因子可促进乳腺癌细胞的侵袭性及转移。韩丽鑫等^[43]研究分析HUC-MSCs不促进MCF-7裸鼠肿瘤的生长, 但可能促进MCF-7裸鼠转移瘤的形成。目前尚无1例报道

应用要点

HUC-MSCs具有来源丰富、增殖分化能力强、免疫源性低、无伦理争议等异于骨髓干细胞的优势, 体外培养后可诱导分化为具备功能活性的类肝细胞, 治疗肝硬化疗效肯定, 拓展了肝硬化的治疗手段, 有望成为替代OLT的治疗新策略。

■名词解释

HUC-MSCs: 于脐带沃顿胶(WJ)中分离出的一种多向分化潜能的成体多能干细胞, 在体外诱导培养下可转化为具备功能活性的类肝细胞, 具有来源丰富、增殖分化能力强、低免疫原性、无伦理争议等独特优势, 可归巢于受损肝脏, 抑制肝纤维化, 对肝硬化治疗有良好的临床疗效。

关于HUC-MSCs治疗肝病导致肿瘤病例, 但安全性问题仍存在质疑, 未来仍需长期追踪随访, 通过大样本、多中心随机等临床试验来验证HUC-MSCs移植的长期有效性和安全性。

5 结论

HUC-MSCs移植后能够归巢并定植到病损的肝组织, 在一定程度上能刺激肝细胞增殖, 修复受损的肝组织, 对肝硬化患者有良好的临床疗效。但HUC-MSCs抑制肝纤维化、促进肝细胞再生的作用机制尚不明确, 相关细胞因子参与免疫调控的具体机制仍不清楚, HUC-MSCs移植治疗肝硬化患者的远期安全性及剂量选择等问题仍待进一步大量科学的研究阐明。相信随着细胞移植、组织工程学的快速发展, 上述问题的不断深入研究及解决, 更好的保障HUC-MSCs的临床疗效及安全性, HUC-MSCs将会给终末期肝病患者的治疗带来曙光, 也将显现出极为广阔的应用前景。

6 参考文献

- 1 中华医学会医学工程学会干细胞工程专业学组. 干细胞移植规范化治疗失代偿期肝硬化的专家共识. 中华细胞与干细胞杂志(电子版) 2014; 4: 1-5
- 2 Mitchell KE, Weiss ML, Mitchell BM, Martin P, Davis D, Morales L, Helwig B, Beerenstrauch M, Abou-Easa K, Hildreth T, Troyer D, Medicetty S. Matrix cells from Wharton's jelly form neurons and glia. *Stem Cells* 2003; 21: 50-60 [PMID: 12529551 DOI: 10.1634/stemcells.21-1-50]
- 3 Karahuseyinoglu S, Cinar O, Kilic E, Kara F, Akay GG, Demiralp DO, Tukun A, Uckan D, Can A. Biology of stem cells in human umbilical cord stroma: in situ and in vitro surveys. *Stem Cells* 2007; 25: 319-331 [PMID: 17053211 DOI: 10.1634/stemcells.2006-0286]
- 4 Weiss ML, Medicetty S, Bledsoe AR, Rachakatla RS, Choi M, Merchav S, Luo Y, Rao MS, Velagaleti G, Troyer D. Human umbilical cord matrix stem cells: preliminary characterization and effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease. *Stem Cells* 2006; 24: 781-792 [PMID: 16223852 DOI: 10.1634/stemcells.2005-0330]
- 5 Park UC, Cho MS, Park JH, Kim SJ, Ku SY, Choi YM, Moon SY, Yu HG. Subretinal transplantation of putative retinal pigment epithelial cells derived from human embryonic stem cells in rat retinal degeneration model. *Clin Exp Reprod Med* 2011; 38: 216-221 [PMID: 22384445 DOI: 10.5653/cerm.2011.38.4.216]
- 6 Varela C, Denis JA, Peschanski M, Lefort N. [Jumping translocations of chromosome 1q are recurring chromosomal -aberrations in neural derivatives of pluripotent stem cells]. *Med Sci (Paris)* 2012; 28: 219-221 [PMID: 22377313 DOI: 10.1051/medsci/2012282023]

- 7 任红英, 赵钦军, 邢文, 杨少光, 卢士红, 任倩, 张磊, 韩忠朝. 脐带间充质干细胞体外分化为有功能的低免疫原性肝细胞样细胞. 中国医学科学院学报 2010; 32: 190-194, 246
- 8 Tsai PC, Fu TW, Chen YM, Ko TL, Chen TH, Shih YH, Hung SC, Fu YS. The therapeutic potential of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly in the treatment of rat liver fibrosis. *Liver Transpl* 2009; 15: 484-495 [PMID: 19399744 DOI: 10.1002/lt.21715]
- 9 Kadam SS, Bhonde RR. Islet neogenesis from the constitutively nestin expressing human umbilical cord matrix derived mesenchymal stem cells. *Islets* 2010; 2: 112-120 [PMID: 21099303 DOI: 10.4161/isl.2.2.11280]
- 10 Kuo TK, Hung SP, Chuang CH, Chen CT, Shih YR, Fang SC, Yang VW, Lee OK. Stem cell therapy for liver disease: parameters governing the success of using bone marrow mesenchymal stem cells. *Gastroenterology* 2008; 134: 2111-2121, 2111-2121 [PMID: 18455168 DOI: 10.1053/j.Gastro.2008.03.015]
- 11 Parekkadan B, van Poll D, Suganuma K, Carter EA, Berthiaume F, Tilles AW, Yarmush ML. Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure. *PLoS One* 2007; 2: e941 [PMID: 17895982 DOI: 10.1371/journal.pone.0000941]
- 12 张英杰, 李玉云, 郝晓娜, 郝艳梅. 人脐带源间充质干细胞静脉移植治疗大鼠肝纤维化. 中国组织工程研究 2014; 18: 4485-4490
- 13 李晓飞. 人脐带间充质干细胞对CC14致大鼠肝硬化的疗效研究. 锦州: 辽宁医学院, 2012
- 14 刘祥忠, 邹志强, 王贵强, 李栋, 邵志英. 人脐带间充质干细胞移植肝硬化大鼠肝脏miRNA的差异表达. 中国组织工程研究 2015; 19: 3674-3680
- 15 Zuo D, Liu X, Shou Z, Fan H, Tang Q, Duan X, Cao D, Zou Z, Zhang L. Study on the interactions between transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells and regulatory T cells for the treatment of experimental colitis. *Int J Mol Med* 2013; 32: 1337-1344 [PMID: 24142133 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1529]
- 16 叶盛, 陈兵, 周敏. CD4+CD25+调节性T细胞防治移植宿主病的研究进展. 国际免疫学杂志 2012; 35: 461-465
- 17 Di Ianni M, Del Papa B, De Ioanni M, Moretti L, Bonifacio E, Cecchini D, Sportoletti P, Falzetti F, Tabilio A. Mesenchymal cells recruit and regulate T regulatory cells. *Exp Hematol* 2008; 36: 309-318 [PMID: 18279718 DOI: 10.1016/j.exphem.2007.11.007]
- 18 Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, Lam EW, Dazzi F. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood* 2005; 105: 2821-2827 [PMID: 15591115 DOI: 10.1182/blood-2004-09-3696]
- 19 张颢, 龚伟, 孟磊, 池颖, 张浪辉, 陈志哲, 刘拥军, 韩忠朝. 脐带间充质干细胞对T细胞的免疫调控研究. 中国免疫学杂志 2007; 12: 1102-1105
- 20 Rasmusson I, Ringdén O, Sundberg B, Le Blanc K. Mesenchymal stem cells inhibit lymphocyte proliferation by mitogens and alloantigens by different mechanisms. *Exp Cell Res* 2005; 305: 33-41 [PMID: 15777785 DOI: 10.1016/j.yexcr.2004.12.013]

- 21 Korn T, Anderson AC, Bettelli E, Oukka M. The dynamics of effector T cells and Foxp3+ regulatory T cells in the promotion and regulation of autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2007; 191: 51-60 [PMID: 17916388 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2007.09.009]
- 22 范斌. 脐带间充质干细胞移植治疗肝硬化及免疫调控的初步研究. 苏州: 苏州大学, 2010
- 23 赵一俏, 曹东林, 陈伟. 脐带间充质干细胞可增强自然杀伤细胞对树突状细胞的杀伤活性. 南方医科大学学报 2013; 33: 121-124
- 24 Fan CG, Tang FW, Zhang QJ, Lu SH, Liu HY, Zhao ZM, Liu B, Han ZB, Han ZC. Characterization and neural differentiation of fetal lung mesenchymal stem cells. *Cell Transplant* 2005; 14: 311-321 [PMID: 16052912 DOI: 10.3727/00000005783983070]
- 25 Pérez-Simón JA, Tabera S, Sarasquete ME, Díez-Campelo M, Canchado J, Sánchez-Abarca LI, Blanco B, Alberca I, Herrero-Sánchez C, Cañizo C, San Miguel JF. Mesenchymal stem cells are functionally abnormal in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Cytotherapy* 2009; 11: 698-705 [PMID: 19878056 DOI: 10.1080/14653240903051558]
- 26 及月茹. 人脐带间充质干细胞促进B细胞增殖和终末分化. 北京: 北京协和医学院, 2013
- 27 Bahk JY, Piao Z, Jung JH, Han H. Treatment of the end stage liver cirrhosis by human umbilical cord blood stem cells: Preliminary results//Gholamrezanezhad A. Stem cells in clinic and research. InTech, 2011: 469-500 [DOI: 10.5772/22684]
- 28 朱明慧, 刘旭华, 韩际奥. 人脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化的疗效观察. 郑州大学学报(医学版) 2013; 48: 117-118
- 29 金旭鹏, 李晓飞, 郭莲怡. 人脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化的疗效观察. 军医进修学院学报 2012; 33: 757-758
- 30 佟立新, 张岁, 闫宝勇, 张君, 王海舫, 解从君, 李保欣. 人脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗失代偿期肝硬化的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2457-2462
- 31 刘红虹. 原发性胆汁性肝硬化的免疫发病机制和人脐带间充质干细胞治疗的安全性及有效性的研究. 北京: 解放军医学院, 2013
- 32 Wang L, Li J, Liu H, Li Y, Fu J, Sun Y, Xu R, Lin H, Wang S, Lv S, Chen L, Zou Z, Li B, Shi M, Zhang Z, Wang FS. Pilot study of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transfusion in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 85-92 [PMID: 23855301 DOI: 10.1111/jgh.12029]
- 33 黄朝刚, 刘保池. 干细胞移植治疗肝硬化的基础研究及临床. 全国中西医结合灾害医学学术大会江苏省中西医结合学会灾害医学、重症医学专业委员会成立大会暨健康产业成果展示洽谈会学术论文集, 2014: 5
- 34 Najimi M, Sokal E. Update on liver cell transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 311-319 [PMID: 15448415]
- 35 卢昆云, 杨晋辉. 干细胞移植治疗肝硬化的移植途径及优缺点比较. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 1226-1232
- 36 Ezzat T, Dhar DK, Malago M, Olde Damink SW. Dynamic tracking of stem cells in an acute liver failure model. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 507-516 [PMID: 22363116 DOI: 10.3748/wjg.v18.i6.507]
- 37 Zhou BX, Guo JX, Han SY. Effect and safety of umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation on end-stage liver cirrhosis. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research* 2011; 15: 5987-5990
- 38 傅青春, 姜舒, 王晓今, 罗朝霞, 倪鑫达, 叶圣勤, 李莉, 陈进进, 施莉琴, 汪照静, 周丰, 刘沐芸, 臧祖胜, 佳娜, 李震宇, 胡祥, 陈成伟. 人脐带间充质干细胞剂量递增静脉输注治疗失代偿性肝硬化的安全性研究. 肝脏 2014; 19: 3-7
- 39 林沪. 人脐带间充质干细胞治疗失代偿肝硬化患者的前瞻性对照研究. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2012
- 40 陈建华, 胡祥. 重复测量分析脐带间充质干细胞移植治疗肝硬化的疗效. 中国组织工程研究 2015; 19: 3027-3031
- 41 Ma Y, Hao X, Zhang S, Zhang J. The in vitro and in vivo effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on the growth of breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 473-485 [PMID: 21947651 DOI: 10.1007/s10549-011-1774-x]
- 42 Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, Richardson AL, Polyak K, Tubo R, Weinberg RA. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007; 449: 557-563 [PMID: 17914389 DOI: 10.1038/nature06188]
- 43 韩丽鑫, 韩之波, 耿洁, 王斌, 严淑玲, 毛爱斌, 韩忠朝. 脐带间充质干细胞对乳腺癌细胞系MCF-7裸鼠移植瘤生长的影响. 中国组织工程研究 2015; 19: 2986-2992

同行评价

本文结合大量实验及临床研究文献, 详细阐述HUC-MSCs移植治疗肝纤维化及肝硬化的理论基础和临床疗效, 并综述HUC-MSCs的移植途径、移植剂量及移植安全性等现实问题, 对临床应用及科研拓展有一定指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



氢质子磁共振波谱对胰腺癌诊断的临床运用与进展

方旭, 边云, 王莉

背景资料

大多数胰腺癌诊断明确时已属中晚期。大量的文献资料表明, 手术切除率<20%, 大多患者确诊时已失去手术机会, 多于诊断后1年内死亡, 术后5年生存率<5%, 平均生存期仅15-19 mo。由此可见, 早期诊断、早期手术治疗是改善预后的关键。

方旭, 边云, 王莉, 中国人民解放军第二军医大学第一附属医院影像医学科 上海市 200433

方旭, 在读硕士, 主要从事腹部影像诊断的研究。

上海市科学技术委员会医学引导类科技计划基金资助项目, No. 14411960100

作者贡献分布: 文献检索、论文撰写由方旭完成; 论文修改由边云完成; 审阅由王莉完成。

通讯作者: 王莉, 教授, 主任医师, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 中国人民解放军第二军医大学第一附属医院影像医学科. wangli_changhai@163.com
电话: 021-31162147

收稿日期: 2015-11-12

修回日期: 2015-12-03

接受日期: 2015-12-14

在线出版日期: 2016-01-28

Accepted: 2015-12-14

Published online: 2016-01-28

Abstract

Pancreatic cancer (PC) is one of the most frequent malignant tumors of the digestive system, which is difficultly detected and highly aggressive. More than 80% of patients with PC present with advanced disease that is incurable by surgery. Thus, early diagnosis and surgery before frank invasion occurs are critical for improving PC patients' outcomes. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is conducive to screening, early diagnosis and differential diagnosis of PC. Nowadays, MRS is preeminently a tool for nondestructive chemical analysis and metabolic profiling. MRS is expected to be a sensitive and accurate method for PC diagnosis and differential diagnosis, for tracking tumor change and for assessing treatment response.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreas; Pancreatic cancer; Magnetic resonance spectroscopy

Fang X, Bian Y, Wang L. Clinical application of magnetic resonance spectroscopy in diagnosis of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 368-374 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/368.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.368>

Clinical application of magnetic resonance spectroscopy in diagnosis of pancreatic cancer

Xu Fang, Yun Bian, Li Wang

Xu Fang, Yun Bian, Li Wang, Department of Medical Imaging, the First Affiliated Hospital of the Second Military Medical University of PLA, Shanghai 200433, China

Supported by: Medical Guide Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, No. 14411960100

Correspondence to: Li Wang, Professor, Chief Physician, Department of Medical Imaging, the First Affiliated Hospital of the Second Military Medical University of PLA, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. wangli_changhai@163.com

Received: 2015-11-12

Revised: 2015-12-03

同行评议者

任小军, 副主任医师, 西安西电集团医院影像科

摘要

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种临床表现隐匿, 早期诊断困难, 发展迅速和

预后极差的消化系恶性肿瘤, 大约80%的PC患者确诊时已不可手术切除。由此可见, 早期发现、早期手术治疗是改善预后的关键。磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)有助于PC的筛选、早期诊断及鉴别诊断, 是目前唯一能无创性观察活体组织代谢及生化变化的技术, 有望成为早期诊断PC、跟踪肿瘤的变化、观察治疗效果的一种全新、敏感、准确的诊断方法。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺; 胰腺癌; 磁共振波谱分析

核心提示: 胰腺癌临床表现隐匿且早期诊断困难, 早期发现是改善预后的关键。磁共振波谱有助于胰腺癌的筛选、早期诊断及鉴别诊断, 是目前唯一能无创性观察活体组织代谢及生化变化的技术, 分析出胰腺癌所具有的特征性标志物。

方旭, 边云, 王莉. 氢质子磁共振波谱对胰腺癌诊断的临床运用与进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(3): 368-374 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/368.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.368>

0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种临床表现隐匿, 早期诊断困难、发展迅速和预后极差的消化系恶性肿瘤, 大多数PC诊断明确时已属中晚期, 并且其发病率在全球范围内呈上升趋势^[1,2]。大量的文献资料表明, PC的手术切除率<20%, 大多患者确诊时已失去手术机会, 多于诊断后1年内死亡, 术后5年生存率<5%^[3,4], 术后85%的患者会复发和肝转移, 平均生存期仅15-19 mo^[5-7]。由此可见, 早期发现、早期手术治疗是改善预后的关键。

迄今为止, 仍未找到对PC特别是早期PC有效的筛查方法。近年来, 国内外学者一直致力于探索一种敏感、特异的早期诊断及疗效评价方法, 其中氢质子(¹H)磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)分析是最具潜力的方法之一^[8,9]。MRS分析是一种利用核磁共振现象和化学位移作用对一系列特定原子核及其化合物进行分析的方法, 能无创的研究活体器官、组织能量代谢、生化改变及化合物定量分析, 是检测活体组织器官生理或病理过程

中的化学变化的一种无创的技术, 是生物代谢研究的重要工具^[10]。在临床应用中, MRS已在非肿瘤病变的鉴别, 评价肿瘤的浸润、进展和治疗反应、肿瘤的分级诊断等方面广泛运用于中枢神经系统和前列腺疾病, 并且取得一定研究成果^[11-14]。由于胰腺位置深, 磁共振(magnetic resonance, MR)扫描时易受到呼吸运动、心脏和大血管的影响, 因此对代谢产物信息的获取有一定难度。胰腺在体¹H MRS分析在临床运用尚处于起步阶段, 目前主要运用于正常人胰腺波谱成像方法比较研究^[15,16]。但是, 由于¹H MRS分析灵敏度高, 即便是穿刺活检组织块也能探测到其代谢变化, 评价人体组织肿瘤的发生和发展具有很高的灵敏度和特异度, 有望成为早期PC诊断和鉴别较为可靠的无创新技术。由于¹H在人体含量最多, 所以目前最常运用于临床^[17], 本文就¹H MRS对PC诊断现状作一综述。

1 在体¹H MRS技术

1.1 检查前的准备 要获得高质量的¹H MRS图像, 检查前的准备工作非常重要。检查前受检者需空腹并禁食禁水6 h。扫描前20-30 min, 需对受检者进行呼吸训练, 如有条件, 可让患者注射少许解痉剂(如Buscopan)来防止肠道的过度蠕动产生气体而影响图像质量。扫描时, 将呼吸门控置于呼吸幅度最强处, 线圈中心对准胸骨剑突下, 三平面定位图像上观察胰腺, 确保胰腺位于线圈中央。

1.2 ¹H MRS容积选择序列 扫描时, 胰腺¹H MRS易受到磁共振静磁场场强的高低和均匀性、射频脉冲的稳定性、回波时间(time of echo, TE)、重复时间(time of repetition, TR)、刺激次数、感兴趣区容积(volume of interest, VOI)的采集、呼吸运动等诸多因素影响。其中较为重要的影响因素有VOI的采集序列的选取、VOI的设置、TE、TR时间。

准确的采集VOI, 而不被VOI以外的信号污染, 是¹H MRS成功的关键和前提。主要包括活体影像选择波谱(image selected in-vivo spectroscopy, ISIS)、点分辨波谱(point-resolved spectroscopy, PRESS)和激励回波采集模式(stimulated-echo acquisition method, STEAM)。ISIS序列主要运用于射频场不均匀的表面线圈, 并且磁化矢量全部反应在Z轴上, 缺点是

■ 研发前沿

如何对胰腺癌做出早期诊断及鉴别诊断仍是研究的热点和难点。到目前为止, 除了多层螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)、常规磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)序列、正电子发射断层扫描仪(positron emission tomography CT, PET-CT)、超声内镜等检查对胰腺癌早期诊断及鉴别诊断仍有较大局限性, 因此探索新的诊断方法是今后面临的挑战。

■ 相关报道

近年来磁共振波谱已在中枢神经系统 and 前列腺疾病等方面广泛运用, 并且取得一定研究成果, 在胰腺疾病诊断的相关研究报道也越来越多, 并得出具有特征性的代谢产物。

费时, 对运动伪影敏感, 主要运用于 ^{31}P MRS^[18]。STEAM的优点是一次激发就可采集, 不需要相位再循环, 水抑制充分, 缺点是近50%信号丢失。PRESS优点是减少了STEAM序列信号的丢失, 但当TE时间长时会导致短T2代谢产物的丢失, 图像信噪比(signal noise ratio, SNR)下降^[19]。

1.3 回波时间的设定 波谱信息依赖于扫描状态, 特别是所应用的TR时间和TE时间。最常运用于胰腺疾病诊断的代谢物为胆碱(choline, Cho)和脂质(lipids, Lip)。Cho应用长, 短TE确定, 而Lip应用短TE确定。运用于PC诊断常用中等TE(144 ms)。

1.4 体素定位 无论采用上述哪种VOI扫描序列, ^1H MRS都可以选择单体素(single voxel, SV)或多体素技术(multivoxel, MV)。单体素技术采用三个互相垂直的层面选择脉冲, 而采集的仅为与三个平面相交的体素的回波信号, 通常需要3-5 min。选取肿块内部相对均匀的部分作为VOI, 在进行三平面VOI选取时需结合胰腺T1WI、T2WI图像, 并且避开肿瘤坏死囊变区和周围血管、肠管和胰胆管区。文献报道^[20]VOI勾绘的体积通常采用20 mm×20 mm×20 mm, VOI过小会导致组织信息过少, 使谱线SNR降低, VOI过大会覆盖周围组织, 产生容积效应, 使匀场困难, 谱线分辨率下降。为了避免周围组织对VOI的影响, 我们还需加上、下、前、后、左、右共计六个方向的饱和带, 如图1。该技术的所覆盖的病灶范围有限, 一次扫描只能分析一个区域, 因此体素定位应该准确。

多体素技术又称化学位移成像或磁共振波谱成像, 分为二维和三维多体素采集。优点是一次采集覆盖范围大, 在选定的VOI内可得到多个体素的代谢物谱线, 相对单体素采集而言效率有所提高。但是, 该技术对硬件和软件要求均较高, 需要较大的相位梯度编码, 反复多次采集, 需要在空间和谱线两个领域进行傅立叶转换, 较为耗时, 所得谱线质量不如单体素可靠^[10]。随着3T场强以上的磁共振在临床的广泛运用, 大部分 ^1H MRS的研究均采用单体素PRESS序列, 因为PRESS序列可以提高双倍的SNR, 优于其他序列。

1.5 水脂抑制 胰腺 ^1H MRS采集前必须水脂抑制。因为波谱的信号与所测物质的浓度成正比,

水的浓度是其他代谢产物浓度的10000-100000倍, 因此在 ^1H MRS检查时如果不采用水抑制, 其他代谢产物的共振峰会被掩盖。脂肪抑制的目的是在多体素和容积采集时, 避免周围脂肪信号的影响。水和脂肪抑制的不充分均会导致波谱基线变形。胰腺 ^1H MRS常用的水抑制序列为化学位移饱和脉冲(chemical shift selective saturation, CHESS), 脂肪抑制序列为脂肪抑制反转回复序列(short time inversion recovery, STIR)。

1.6 数据后处理 ^1H MRS的数据含有多个代谢物的信号, 因此 ^1H MRS的数据处理与磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)数据处理不同, 并较MRI处理复杂许多。MRS数据处理需要去卷积, 计算出每一代谢物的信号强度。 ^1H MRS处理步骤包括时间域的预处理, 傅立叶转化, 频率域的预处理和谱线的定量计算^[21]。在定量计算上分为相对定量和绝对定量。临床上以相对定量计算较常用。在 ^1H MRS相对定量计算上, 通常以肌酸(Cr)的峰为参照物, 其他个各代谢物峰值的高度或峰下面积与之比较的比值进行定量分析。值得注意的是, 谱线后处理方式有多种, 不同的处理方法数据不具有可比性, 不可以进行直接比较。目前, ^1H MRS后处理软件有SAGE软件包、LC Model软件包、MRUI软件包等。

1.7 ^1H MRS伪影 在所获得的 ^1H MRS图像中常会出现各种伪影, 这种伪影与MRI普通图像伪影不同, 较难识别。 ^1H MRS伪影包括化学位移伪影、磁敏感伪影、运动伪影。这些伪影多由于硬件的诸多因素造成的, 因此很难识别, 即便是专家也可能在最终的谱线上无法确定是何种原因造成的。

MRS技术目前主要运用于中枢神经系统和前列腺疾病的诊断, 在胰腺疾病诊断中还未广泛运用。限制MRS广泛运用于临床的因素较多, 如体素大小、代谢物浓度、患者配合、图像信噪比等。为了提高MRS技术的成功率, 检查前受试者需禁食禁水6 h, 扫描前注射解痉剂来防止肠道的蠕动, 扫描时我们采用呼吸触发技术而不采用屏气技术, 为了保证较高的SNR, 要求选取直径2 cm以上的肿块, VOI大小至少需8 cm³, 周边施加多重饱和带。通过上述技术参数的优化, 可大大提升MRS的成功率。

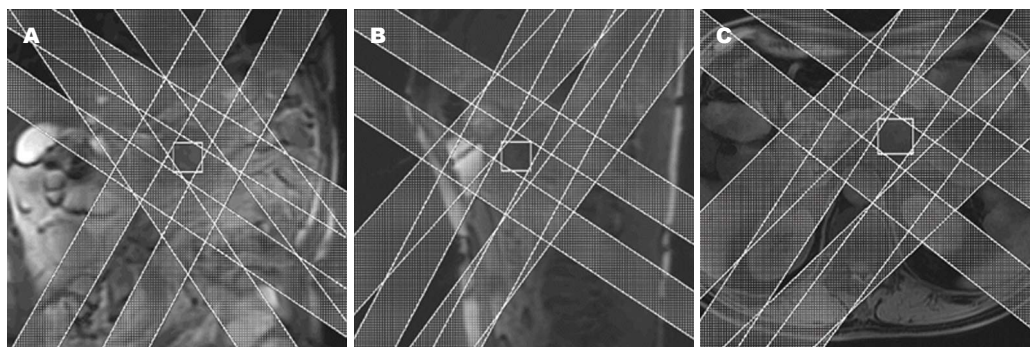


图1 胰腺癌在体¹H MRS分析三平面VOI定位. A: 冠状面; B: 矢状面; C: 横断面. ¹H MRS: 氢质子磁共振波谱; VOI: 感兴趣区容积.

创新盘点

本研究是目前唯一能无创性观察胰腺癌组织代谢及生化变化的技术, 是生物代谢研究的重要工具, 有望成为早期诊断胰腺癌、跟踪肿瘤的变化、观察治疗效果的一种全新、敏感、准确的诊断方法, 对胰腺癌做更深层次的影像学评估.

2 ¹H MRS分析对PC的诊断现状及运用价值

MRI现已广泛的运用于PC的诊断. T1加权是一个重点显示胰腺解剖形态的序列, T2加权是一个对水非常敏感的序列. 胰腺发生肿瘤时, 通常T1加权信号减低, T2加权信号较正常胰腺组织略高. 磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)可以清晰地显示胰管和胆管系统的细微结构, 明确胰腺肿瘤与胰管的位置关系. 磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)是能够检测活体组织中水分子扩散运动方法, PC在DWI图像上常常表现为高信号. 结合压脂多期动态增强MRI可以提高胰腺肿瘤的诊断准确率. 多种MRI序列的联合运用使得其对小胰癌和早期胰腺癌的检测优于常规计算机断层扫描(computed tomography, CT). Meta分析显示常规MRI诊断PC的敏感性为84%, 特异性为82%, 但仍有部分PC存在漏诊、误诊等问题. 随着MR技术的飞跃发展, MRS从生物代谢组学角度为PC的诊断提供了更多有价值的信息, 从而使PC的早期诊断成为可能^[22-24].

由于¹H的旋磁比最大(42.58 MHz/T), 在生物体内最丰富, 因此产生的MRS信号最强, 并且与常规MRI所用的激发和接收频率一致, 因此临床应用技术最成熟和广泛^[19]. 用¹H MRS观察胰腺的特征性代谢为胆碱. 胆碱是细胞膜代谢产物之一, 而胆碱是细胞膜磷脂合成(如肿瘤细胞增殖)的重要代谢成分, 胆碱含量升高反应了细胞膜成分增加和细胞增殖加快^[25]. 目前在前列腺、乳腺、脑等研究中被认为是恶性肿瘤的标志物^[26-28], 在评价肿瘤细胞增殖活性和恶性度中起首要作用^[29]. 何新红等^[30]在大鼠正常胰腺组织和PC比较研究中, 发现大鼠

PC的Cho峰强度比正常胰腺组织增加. Kaplan等^[31]利用高分辨率魔角MRS技术发现牛磺酸(Taurine)增高是PC恶性转化的特征, 乳酸峰(Lactate)和胆碱峰(Cho)在胰腺癌中含量增高. 但是, 马霄虹等^[32]选取经病理证实的33例PC组和正常胰腺30例对照组, 通过在体¹H MRS分析对PC代谢特征的半定量研究, 发现PC的脂肪酸(FA, 5.4 ppm)、总胆碱复合物(t-Cho, 3.2 ppm)、Lip(1.3 ppm)均在病变区减低. 其从PC的病理特点考虑^[33], PC的肿瘤区域以大量纤维结缔组织增生性间质反应为主, 散在分布小的细胞或细胞团, 此病理特点表明PC的肿瘤区域的肿瘤细胞密度比正常区域的胰腺导管细胞密度低, 所以肿瘤区域的胆碱量较正常胰腺组织低. 以上研究结论则出现较大差异性, 我们推测PC中Cho峰升高或降低取决于病灶区域肿瘤组织和炎症所致的纤维组织所占的比例, 若以肿瘤组织成分为主, 则Cho峰升高, 若以纤维成分为主, 则Cho峰降低. 这仍需日后大样本数据并结合病理结果来证实.

另外, 胰腺腺体内含有较多的脂肪组织, 在谱线上可见到高而宽大的波峰, 可作为对照的波峰. ¹H MRS运用于PC的诊断已经在临床多个机构开展, 尤其与肿块型胰腺炎(mass forming pancreatitis, MFP)之间的鉴别一直以来是难点和热点. 苏天昊等^[34]发现PC组中胆固醇和不饱和脂肪酸的混合峰/脂肪峰(Chol+Unsat/Lip)较正常人明显增高. 黄文才等^[35]发现PC的脂质峰降低, 残留水峰增加为特征, 胰腺脂质成分定量分析对PC定性诊断有潜在价值. 姚秀忠等^[36]对28例正常志愿者的胰头与25例由手术病理证实的胰头癌的¹H MRS研究结果表明PC的脂水比及胆碱比均较

应用要点

胰腺癌诊断现今常规使用多层螺旋CT或者常规MRI, 但是对于胰腺癌早期诊断及鉴别诊断仍有一定局限性. 本文介绍的磁共振波谱从生化代谢组学角度诊断及鉴别胰腺癌, 为临床诊断提供更精准的检查方式, 值得推广.

正常胰腺组织小, 而脂肪酸与脂肪之比较正常胰腺组织高. Wang等^[37]发现PC较MFP及正常组织的Lip含量低, 乳酸及牛磺酸(lactate and taurine)含量高. Cho等^[38]采用在体¹H MRS技术用于鉴别PC与MFP, 研究发现MFP较正常组织及癌组织Lip显著减少, 认为PC和MFP因广泛的纤维化造成脂质含量减低, 而PC基质的纤维化程度更重, 因此脂质含量较MFP更低.

3 其他影像学手段对早期PC诊断的价值比较

PC的早期诊断主要依赖于各种影像学检查, 目前用于PC早期诊断的主要影像学手段有超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)、胰管内超声、胰管镜、正电子发射断层扫描仪(positron emission tomography computed tomography, PET-CT)、多层螺旋CT(multislice computed tomography, MSCT)和磁共振多序列和功能成像扫描等, 对PC的早期诊断有一定帮助, 将PC诊断的敏感性、特异性提高到71.8%-88.4%、84.6%-92.3%左右^[39-42]. EUS可排除了肠道气体的干扰, 探头可清晰显示胰腺组织, 对于胰腺实质或胰管内5 mm大小的肿块敏感性为95%-100%, 准确率超过90%^[43]. 此外, EUS引导下细针穿刺活检术对早期PC检出率较高. 内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)可显示胆管和胰管近壶腹侧影像或肿瘤以远的胆、胰管扩张的影像, 并可通过胰管刷检或活检获取细胞学检查结果. 但是, EUS和ERCP均为有创检查, 但对操作者技术依赖性大, 可能引起急性胰腺炎、胰瘘等并发症^[44-46], 不作为胰腺常规检查. 胰管镜是一种子母镜系统, 他以十二指肠镜作为母镜, 而以细的内镜作为子镜通过十二指肠镜的操作孔插入胰管直接进行检查. 从某种意义上来说他是ERCP技术的一种发展与延伸. 胰管镜最大的适应症就是ERCP诊断不明的病变, 如不明原因的胰管扩张或狭窄, 临床上怀疑PC或MFP者而ERCP又不能确诊者; 胰管镜的风险较ERCP小, 主要是易并发急性胰腺炎. PET-CT检查对PC定性诊断的敏感度和特异性高于其他影像学检查方法, 但由于PET-CT对器官肿瘤准确定位和大小测量存在偏差, 因此多用于CT和MRI难以定性的肿瘤性质的鉴别以及对是否存在远处

转移的判断^[24,47]. MSCT通过获取薄层(甚至几毫米), 轴向, 胰腺和门静脉期对比强化获得双时相胰腺成像, 目前认为是胰腺影像学首选的成像手段^[23,47,48], 对判定肿瘤可切除性有重要意义, 但对于MFP与PC不易鉴别. 随着影像技术的飞速发展, 磁共振多序列联合诊断PC成为继MSCT后又一主流检查. 以T1WI、T2WI为主体, 结合特殊序列或功能成像序列如MRCP、磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)、磁共振扩散加权成像(DWI)、磁共振灌注成像(perfusion weighted imaging, PWI)等大大提高早期PC的检出率. 但是, MRI对于钙化的检出有局限, 部分成像序列对机器硬件要求较高, 此外对于体内安装心脏起搏器、金属异物、幽闭恐惧的患者均不适宜MR检查. 以上的各种检查手段虽然使得早期PC检出成为可能, 但均没有突破性进展, 对于早期PC、小胰癌以及与MFP的鉴别诊断仍较困难^[49,50].

总之, 尽管¹H MRS对PC的诊断尚处于起步阶段, 但其所检测出的PC生化改变及化合物信息, 不但有助于PC的筛选、早期诊断及鉴别诊断, 而且可对放化疗患者提供个性化信息. ¹H MRS是目前唯一能无创性观察活体组织代谢及生化变化的技术, 有望成为早期诊断PC, 跟踪肿瘤的变化, 观察治疗效果的一种全新、敏感、准确的诊断方法.

4 结论

MRS是检测活体组织器官生理或病理过程中的化学变化的一种无创的技术, 是生物代谢研究的重要工具. 胰腺MRS仍处于研究阶段, 还需要大量实验验证, 但MRS已展现出其巨大的潜力, 为PC的诊断及鉴别诊断开辟了新的视角. 随着影像设备和成像技术的发展, MRS在胰腺疾病应用中必将发挥越来越重要的作用.

5 参考文献

- 赵平, 王成峰. 胰腺癌分册. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 24-56
- 谢德荣, 马林, 林显敢. 胰腺癌临床实践-争论与共识. 广州: 广东科技出版社, 2009: 371-373
- DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 252-271 [PMID: 24890451 DOI: 10.3322/caac.21235]
- Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC,

- Zhang L, Qin R, Gullerud RE, Donohue JH, Nagorney DM, Farnell MB. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg* 2008; 247: 456-462 [PMID: 18376190 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181613142]
- 5 贾其稳, 李兆申. 胰腺癌早期诊断研究进展. *中华胰腺病杂志* 2011; 11: 151-154
 - 6 Wang L, Yang GH, Lu XH, Huang ZJ, Li H. Pancreatic cancer mortality in China (1991-2000). *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1819-1823 [PMID: 12918128]
 - 7 Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004; 363: 1049-1057 [PMID: 15051286 DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15841-8]
 - 8 Condon B. Magnetic resonance imaging and spectroscopy: how useful is it for prediction and prognosis? *EPMA J* 2011; 2: 403-410 [PMID: 23199177 DOI: 10.1007/s13167-011-0086-x]
 - 9 An L, Willem van der Veen J, Li S, Thomasson DM, Shen J. Combination of multichannel single-voxel MRS signals using generalized least squares. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 1445-1450 [PMID: 23172656 DOI: 10.1002/jmri.23941]
 - 10 Gilles FH, Bluml S, Panigraliy A. MR spectroscopy of pediatric brain disorders. New York: Springer, 2013
 - 11 Bulik M, Jancalck R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 146-153 [PMID: 23237636 DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.11.002]
 - 12 Levin BE, Katzen HL, Maudsley A, Post J, Myerson C, Govind V, Nahab F, Scanlon B, Mittel A. Whole-brain proton MR spectroscopic imaging in Parkinson's disease. *J Neuroimaging* 2014; 24: 39-44 [PMID: 23228009 DOI: 10.1111/j.1552-6569.2012.00733.x]
 - 13 Caivano R, Cirillo P, Balestra A, Lotumolo A, Fortunato G, Macarini L, Zandolino A, Vita G, Cammarota A. Prostate cancer in magnetic resonance imaging: diagnostic utilities of spectroscopic sequences. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 56: 606-616 [PMID: 23210579 DOI: 10.1111/j.1754-9485.2012.02449.x]
 - 14 Tiwari P, Kurhanewicz J, Madabhushi A. Multi-kernel graph embedding for detection, Gleason grading of prostate cancer via MRI/MRS. *Med Image Anal* 2013; 17: 219-235 [PMID: 23294985 DOI: 10.1016/j.media.2012.10.004]
 - 15 Su TH, Jin EH, Shen H, Zhang Y, He W. In vivo proton MRS of normal pancreas metabolites during breath-holding and free-breathing. *Clin Radiol* 2012; 67: 633-637 [PMID: 22316597 DOI: 10.1016/j.crad.2011.05.018]
 - 16 Livingstone RS, Begovatz P, Kahl S, Nowotny B, Strassburger K, Giani G, Bunke J, Roden M, Hwang JH. Initial clinical application of modified Dixon with flexible echo times: hepatic and pancreatic fat assessments in comparison with (1)H MRS. *MAGMA* 2014; 27: 397-405 [PMID: 24306514 DOI: 10.1007/s10334-013-0421-4]
 - 17 马霄虹, 周纯武. 磁共振功能成像在胰腺癌诊断中的应用及新进展. *癌症进展* 2009; 7: 605-609
 - 18 Bakermans AJ, Abdurrahim D, van Nierop BJ, Koeman A, van der Kroon I, Baartscheer A, Schumacher CA, Strijkers GJ, Houten SM, Zuurbier CJ, Nicolay K, Prompers JJ. In vivo mouse myocardial (31)P MRS using three-dimensional image-selected in vivo spectroscopy (3D ISIS): technical considerations and biochemical validations. *NMR Biomed* 2015; 28: 1218-1227 [PMID: 26269430 DOI: 10.1002/nbm.3371]
 - 19 朱锡旭, 郑玲, 王俊鹏, 李林, 田建明. 磁共振氢质子波谱序列PRESS和STEAM比较. *放射学实践* 2003; 5: 359-360
 - 20 梁长虹, 徐莉, 刘再毅. 在体肝脏单体素3.0T质子MR波谱采集参数优化研究. *中华放射学杂志* 2009; 43: 1191-1195
 - 21 杨正汉, 冯逢, 王霄英. 磁共振成像技术指南. 北京: 人民军医出版社, 2010: 333-368
 - 22 金钢, 邵卓, 胡先贵, 张怡杰, 刘瑞, 周颖奇, 邵成浩, 何天霖, 李刚. 胰腺癌2061例外科手术的疗效与预后分析. *中华胰腺病杂志* 2013; 13: 1-4
 - 23 中国临床肿瘤学会胰腺癌专家委员会. 胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014年版). *临床肝胆病杂志* 2014; 29: 970-980
 - 24 杨尹默, 刘子文, 廖泉, 赵玉沛. 《胰腺癌诊治指南(2014)》热点问题解读. *中华外科杂志* 2014; 52: 891-893
 - 25 Sardanelli F, Fausto A, Di Leo G, de Nijs R, Vorbuchner M, Podo F. In vivo proton MR spectroscopy of the breast using the total choline peak integral as a marker of malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 1608-1617 [PMID: 19457825 DOI: 10.2214/AJR.07.3521]
 - 26 Bartella L, Huang W. Proton (1H) MR spectroscopy of the breast. *Radiographics* 2007; 27 Suppl 1: S241-S252 [PMID: 18180230 DOI: 10.1148/rg.27si075504]
 - 27 Faria JF, Goldman SM, Szejnfeld J, Melo H, Kater C, Kenney P, Huayllas MP, Demarchi G, Francisco VV, Andreoni C, Srougi M, Ortiz V, Abdalla N. Adrenal masses: characterization with in vivo proton MR spectroscopy--initial experience. *Radiology* 2007; 245: 788-797 [PMID: 18024453 DOI: 10.1148/radiol.2453061854]
 - 28 Loening NM, Chamberlin AM, Zepeda AG, Gonzalez RG, Cheng LL. Quantification of phosphocholine and glycerophosphocholine with 31P edited 1H NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 2005; 18: 413-420 [PMID: 16075415 DOI: 10.1002/nbm.973]
 - 29 Qayyum A. MR spectroscopy of the liver: principles and clinical applications. *Radiographics* 2009; 29: 1653-1664 [PMID: 19959513 DOI: 10.1148/rg.296095520]
 - 30 何新红, 陆建平, 方芳, 廖专, 陆靖, 邓惠文, 余亦华, 汪剑, 李兆申. 大鼠慢性胰腺炎离体组织块高分辨氢质子磁共振波谱分析. *中华胰腺病杂志* 2008; 8: 393-396
 - 31 Kaplan O, Kushnir T, Askenazy N, Knubovets T, Navon G. Role of nuclear magnetic resonance spectroscopy (MRS) in cancer diagnosis and treatment: 31P, 23Na, and 1H MRS studies of three models of pancreatic cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 1452-1459 [PMID: 9108445]
 - 32 马霄虹, 欧阳汉, 赵心明, 孙非, 张红梅, 周纯武, 申皓, 赵燕凤. 3.0TMR在体氢质子波谱分析对胰腺癌代谢特征的半定量研究. *实用放射学杂志* 2012; 28: 1040-1044

■名词解释

磁共振波谱: 是一种利用核磁共振现象和化学位移作用对一系列特定原子核及其化合物进行分析的方法, 能无创的研究活体器官、组织能量代谢、生化改变及化合物定量分析, 是检测活体组织器官生理或病理过程中的一种无创的技术, 是生物代谢研究的重要工具。

同行评价

作者选题新颖, 内容具有很强的先进性, 对将来的研究和临床应用起到很好的启示作用.

- 33 武忠弼译. 里德病理学. 上海: 上海科学技术出版社, 2007: 737-740
- 34 苏天昊, 申皓, 靳二虎等. 3.0T质子磁共振波谱在诊断胰腺癌中的初步应用. 临床和实验医学杂志 2011; 10: 964-966
- 35 黄文才, 陆建平. 磁共振波谱在胰腺癌诊断中的临床应用. 华南国防医学杂志 2012; 26: 488-491
- 36 姚秀忠, 曾蒙苏, 孙非, 王鹤, 饶圣祥, 周纯武. 3.0T 1H-MRS在胰头癌中的应用研究. 放射学实践 2010; 25: 1153-1156
- 37 Wang AS, Lodi A, Rivera LB, Izquierdo-Garcia JL, Firpo MA, Mulvihill SJ, Tempero MA, Bergers G, Ronen SM. HR-MAS MRS of the pancreas reveals reduced lipid and elevated lactate and taurine associated with early pancreatic cancer. *NMR Biomed* 2014; 27: 1361-1370 [PMID: 25199993 DOI: 10.1002/nbm.3198]
- 38 Cho SG, Lee DH, Lee KY, Ji H, Lee KH, Ros PR, Suh CH. Differentiation of chronic focal pancreatitis from pancreatic carcinoma by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 163-169 [PMID: 15772531]
- 39 Zhang Y, Huang J, Chen M, Jiao LR. Preoperative vascular evaluation with computed tomography and magnetic resonance imaging for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatology* 2012; 12: 227-233 [PMID: 22687378 DOI: 10.1016/j.pan.2012.03.057]
- 40 Rao SX, Zeng MS, Cheng WZ, Yao XZ, Jin DY, Ji Y. Small solid tumors (< or = 2 cm) of the pancreas: relative accuracy and differentiation of CT and MR imaging. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 996-1001 [PMID: 21830431]
- 41 Takakura K, Sumiyama K, Munakata K, Ashida H, Arihiro S, Kakutani H, Tajiri H. Clinical usefulness of diffusion-weighted MR imaging for detection of pancreatic cancer: comparison with enhanced multidetector-row CT. *Abdom Imaging* 2011; 36: 457-462 [PMID: 21643939 DOI: 10.1007/s00261-011-9728-7]
- 42 Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H, Sou H, Muhi A, Kimura K, Sano K, Araki T. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* 2011; 260: 446-453 [PMID: 21693662 DOI: 10.1148/radiol.11103548]
- 43 杨秀疆, 陈士葆. 内镜超声检查对胰腺癌的诊断价值. 中国新药与临床杂志 2004; 23: 54-56
- 44 于凤海, 张薇, 孙媛媛, 纪义梅, 胡冰, 王书智, 陆蕊. 治疗性ERCP并发症分析及其防治体会. 中华消化内镜杂志 2009; 26: 256-259
- 45 Liao Z, Hu LH, Xin L, Li ZS. ERCP service in China: results from a national survey. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 39-46.e1 [PMID: 23261093 DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.035]
- 46 DiMaggio MJ, Spaete JP, Ballard DD, Wamsteker EJ, Saini SD. Risk models for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (PEP): smoking and chronic liver disease are predictors of protection against PEP. *Pancreas* 2013; 42: 996-1003 [PMID: 23532001 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31827e95e9]
- 47 张太平, 曹喆, 赵玉沛. 《2015年美国国立综合癌症网络胰腺癌临床实践指南(V2版)》外科相关部分解读. 临床肝胆病杂志 2015; 30: 654-656
- 48 赵平, 田艳涛. 胰腺癌诊治的现状与展望. 中华肿瘤杂志 2010; 32: 161-163
- 49 杜云鹏. 128层螺旋CT增强检查及其后处理技术对胰腺癌的诊断价值. 中国医药指南 2015; 13: 22-23
- 50 杨文兵, 孟连英. CT在慢性胰腺炎与胰腺癌诊断中的临床价值. 中国医药指南 2014; 12: 229-230

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



小肠菌群与肠道及代谢性疾病

秦会平, 王学红

秦会平, 王学红, 中南大学湘雅二医院消化内科 湖南省长沙市 410011

秦会平, 在读硕士, 主要从事肠道微生态与肥胖的研究。

湖南省自然科学基金资助项目, No. 14JJ7014

作者贡献分布: 查找文献、写作由秦会平完成; 王学红审核。

通讯作者: 王学红, 副教授, 硕士生导师, 410011, 湖南省长沙市芙蓉区人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科。
wxh05271@126.com
电话: 0731-85295149

收稿日期: 2015-11-26

修回日期: 2015-12-15

接受日期: 2015-12-21

在线出版日期: 2016-01-28

Relationship between small intestinal microbiota and bowel and metabolic diseases

Hui-Ping Qin, Xue-Hong Wang

Hui-Ping Qin, Xue-Hong Wang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Xiangya, Central South University, Changsha 410011, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Xue-Hong Wang, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Xiangya, Central South University, 139 Renmin Middle Road, Furong District, Changsha 410011, Hu'nan Province, China. wxh05271@126.com

Received: 2015-11-26

Revised: 2015-12-15

Accepted: 2015-12-21

Published online: 2016-01-28

Abstract

Microbiota plays a vital role in human health and diseases. Colonic microbiota has been

deeply studied because it is abundant and easy to get. The small intestine is the main place where most nutrients are digested and absorbed, and the microbiota which dwells in the small intestine has also profound effects on the host. As it is difficult to obtain samples from the small intestine, small intestinal microbiota composition is seldom reported. A few recent studies show that a significant distinction exists in microbiota between the small intestine and colon. The small intestinal microbiota participates in energy storage, intestinal endocrine function and immune maturation of the host. Therefore, more and more studies are focusing on the small intestinal microbiota. This paper reviews recent advances in understanding the relationship between small intestinal microbiota and related diseases.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Small intestinal microbiota; Inflammatory bowel disease; Irritable bowel syndrome; Celiac disease; Diabetes; Obesity

Qin HP, Wang XH. Relationship between small intestinal microbiota and bowel and metabolic diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 375-381 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/375.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.375>

摘要

肠道菌群对人类健康与疾病有重要作用。结肠菌群因丰度高且标本易于获取而研究较为深入。小肠是营养物质消化、吸收的主要场所, 聚居在其中的微生物也具有不容忽视

背景资料

小肠与结肠理化环境存在很大差异, 因此群落结构也不尽相同。小肠解剖部位特殊, 标本不易获得, 故对其群落结构研究较少。然而小肠菌群结构变化与疾病存在怎样的因果关系, 这也逐渐引起研究者的关注。

同行评议者

高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

■ 研究前沿

疾病状态下, 特殊细菌增加或减少, 当调节小肠菌群至正常, 疾病得到缓解. 因为个体差异, 菌群易受各种因素影响, 目前对于具体哪些菌种参与疾病发生、转归仍存在争议.

的功能. 但因小肠菌群标本难以获取而不易研究. 近年来, 有研究表明, 小肠菌群参与机体调节能量存储、肠内分泌、促进肠道免疫系统发育等, 小肠菌群与结肠菌群存在明显差异. 小肠菌群已越来越受研究者关注, 本文就小肠菌群与相关疾病关系研究进展进行综述.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 小肠菌群; 炎症性肠病; 肠易激综合征; 乳糜泻; 糖尿病; 肥胖

核心提示: 小肠是营养物质消化吸收的主要场所, 定居于小肠的微生物在促进能量吸收的同时也参与机体疾病的发生、发展和转归. 前人研究多集中于粪便和结肠菌群, 近年来, 部分学者注意到小肠菌群与消化道本身、代谢性疾病的关系.

秦会平, 王学红. 小肠菌群与肠道及代谢性疾病. 世界华人消化杂志 2016; 24(3): 375-381 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/375.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.375>

0 引言

人类是由自身和共生微生物组成的“超级生物体”, 肠道内聚居的微生物种类就超过1000种, 数量达10-100万亿, 相当于人体自身细胞总数的10倍^[1,2], 拥有3.3百万独特基因, 是人类基因数的150倍^[3]. 硬壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门是四种主要的肠道细菌, 硬壁菌门、拟杆菌门比例占90%以上^[2]. 肠道菌群数量庞大、功能复杂, 能将宿主不能消化的多糖酵解为单糖和短链脂肪酸(short chain fat acid, SCFA), 增加宿主能量吸收, 促进肠上皮细胞增殖分化和肠道免疫系统的发育成熟, 抵御病原微生物入侵^[4]. 肠道微生物与人类健康疾病息息相关, 动物或人类的结肠、粪便菌群分析表明, 肠道菌群与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、乳糜泻(ceeliac disease, CD)、肥胖、糖尿病、脂肪肝、中枢神经系统疾病有关^[4]. 小肠是人类营养物质消化吸收的主要场所, 几乎所有的蛋白质、脂质、单糖(如葡萄糖)、部分二糖(乳糖、蔗糖)和淀粉在小肠被吸收, 而结肠吸收的营养只占10%^[5]. 肠道不同节段菌群种类和

丰度差异很大, 由于肠道蠕动速度快、肠分泌杀菌物质导致小肠菌群数量较少($10^4/\text{mL}$ - $10^8/\text{mL}$)^[6], 但小肠菌群具有调节免疫、代谢、内分泌等功能, 对宿主健康有多方面影响^[7]. 由于小肠位置特殊, 标本不易获得, 目前研究疾病与菌群关系的标本绝大多数取自结肠或粪便, 对小肠菌群研究不多. 本文就近年来小肠菌群与相关疾病关系研究进行综述.

1 小肠菌群概述

小肠菌群与结肠菌群存在明显差异, 且易受环境、饮食、时间影响, 具有波动性大、不稳定性、物种多样性较低、有独特优势菌等特点^[8,9]. 培养、非培养方法均被用于小肠菌群检测. Hayashi使用末端限制性片段长度多样性(terminal restriction fragment length polymorphism, T-RFLP)方法对空肠、回肠样本菌群测序显示小肠菌群大部分为需氧菌和兼性厌氧菌, 链球菌属、乳酸杆菌属、 γ 变形菌纲的肠球菌属、拟杆菌属在小肠中比例均较高^[10]. Zilberstein等^[11]对健康人小肠标本进行培养, 观察到十二指肠主要菌是韦荣氏菌属、乳酸杆菌属、梭菌属, 空肠、回肠仍主要为拟杆菌属、变形杆菌属. Wang等^[12]通过聚合酶链式反应(PCR)方法发现空肠链球菌占60%以上, *Clostridium clusters XIVa*和*IV*均是远端回肠的优势菌. 对健康人群十二指肠样本进行Illumina高通量测序, 观察到较高比例的蓝藻菌门、放线菌门^[13]. 很多证据表明小肠微生物含量低于结肠, 物种丰富性也较低, 但最近有研究者得到与前人相反结果, 454高通量测序小鼠不同肠段菌群, 证实十二指肠物种多样性与结肠相当, 空肠回肠物种多样性稍低, 同样的检测方法观察到十二指肠物种多样性高于直肠^[14,15]. 目前研究表明, 链球菌属、韦荣氏菌属、乳酸杆菌属是小肠主要菌群, 已有研究^[16]证实人类小肠分离出的链球菌属、韦荣氏菌属、肠球菌属、乳酸杆菌属参与小肠免疫调节.

2 小肠菌群与肠道疾病

2.1 小肠菌群与IBD IBD是一种慢性、自发性、反复发作的胃肠道炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病^[17]. IBD是环境、个体易感性及肠道菌群相互作用的结果^[18]. 共生菌和

自身免疫系统在IBD中起重要作用, 肠道菌群细胞成分与TLRs作用激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路, 促炎症因子、黏附分子、主要组织相容性抗原分泌增加引起IBD, 肠道菌群能破坏肠上皮细胞完整性而加剧炎症^[19]. 许多研究^[20,21]表明肠道菌群与IBD相关, 拟杆菌门、硬壁菌门减少, 变形菌门、放线菌门增加. 侵袭性大肠杆菌、艰难梭菌、脆弱类拟杆菌、鸟分枝杆菌副结核亚种(*Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis*, MAP)加剧肠道炎症^[17], 柔嫩梭菌能改善IBD患者炎症状态^[22]. 肠道菌群与IBD关系的研究样本多数来自于结肠或粪便, 对于小肠菌群变化了解较少. Suchodolski等^[18,23]分析IBD动物模型的小肠活检样本菌群, 发现十二指肠菌群门水平变形菌门增加, 拟杆菌门、硬壁菌门和梭杆菌门减少, 属水平以*Diaphorobacter*和不动杆菌属增加为主, 一些参与SCFA代谢且具有保护肠道作用的菌群如瘤胃球菌科、韦荣氏球菌科和毛螺菌科减少. IBD患者手术获取小肠标本, 与非IBD患者相比, 前者小肠变形菌门明显增加, 芽孢杆菌纲丰度较低, 拟杆菌门、毛螺菌科无明显差异^[20]. 小肠菌群与IBD关系密切, 但仍需进一步深入研究, 为IBD诊治提供相关理论依据.

2.2 小肠菌群与IBS IBS是一种以腹痛、腹部不适、腹胀和大便性状改变(腹泻、便秘或两者交替出现)为主要表现的疾病, 全球发病率为4%-30%, 肠道菌群在IBS病理生理及临床症状出现中起重要作用^[24,25]. 许多粪便菌群研究揭示IBS患者存在肠道菌群失调, 如变形菌门增加, 尤以包含多种致病菌的未分类肠杆菌纲增加明显, 韦荣氏球菌属、多形拟杆菌、铜绿假单胞菌、*Ruminococcus productus*-*Clostridium coccoides*增多可能与肠上皮细胞炎症及腹胀等症状相关, 而具有抗炎、保护肠黏膜作用的柔嫩梭菌、益生菌如双歧杆菌、乳酸菌减少^[26,27]. IBS患者常合并有小肠细菌过度生长综合征^[24], 因此近年来小肠菌群变化与IBS关系引起学者关注. 对比IBS患者与健康人群十二指肠菌群发现, IBS患者双歧杆菌比例明显减少, *B. catenulatum*减少最显著, 提示调节小肠*B. catenulatum*水平可能对IBS患者有益^[28]. 使用变性梯度凝胶电泳(denaturing gradient gel electrophoresis, DGGE)方法分析IBS患者十二

指肠菌群, 假单胞菌属、克雷伯杆菌属比例最多, 而健康对照组主要为沙雷氏菌属、不动杆菌属、泛生菌属和未培养的梭菌目, IBS患者假单胞菌、克雷伯菌属明显增加, 可能与IBS病理生理有关^[29]. 然而也有学者比较35例IBS患者与16名健康人小肠菌群, 结果出乎意料, 他们观察到IBS患者小肠菌群门水平及属水平主要菌群与健康人群无明显差异, 普雷沃氏菌是主要的小肠菌^[30]. 小肠菌群与IBS发病及转归是否相关仍存在争议, 如果相关, 那么哪些菌促进IBS进展呢? 这都需要研究者进一步探索.

2.3 小肠菌群与CD CD是一种自身免疫性疾病, 患者对食物中麦麸不耐受, 摄入的麦麸引起炎症反应导致小肠绒毛萎缩、肠壁渗透性增加, 有研究^[31,33]表明易感基因HLA DQ2/DQ8, 免疫细胞Th1、Th17, 细胞因子等参与CD的病理生理过程. 微生物感染和肠道菌群失调也与CD的发生有关^[32], 一项分析CD患者粪便及小肠菌群研究发现, CD患者粪便、小肠的革兰氏阴性菌(大肠杆菌和葡萄球菌)较对照组高, 革兰氏阳性菌(双歧杆菌)则减少^[34]. 活动期与缓解期CD患者小肠菌群存在差异, 对十二指肠黏膜菌群测序表明, 活动期CD患者变形菌门丰度高于缓解期CD组和正常组, 而硬壁菌门呈相反趋势, 活动期CD组产酸克雷伯杆菌(肠杆菌科), 表皮葡萄球菌和巴氏葡萄球菌(链球菌科)也明显多于正常组^[35]. 经过治疗并且严格坚持无麦麸饮食仍有持续存在症状的CD患者, 症状持续存在可能与肠道菌群失调有关. 比较治疗后仍有症状的CD组和无症状CD组十二指肠菌群, 与无症状组相比, 有症状组十二指肠变形菌增多而硬壁菌门、拟杆菌门、普雷沃氏菌属丰度减低, 物种多样性也减少, 补充益生菌改善肠道菌群失调可能缓解CD症状^[36].

3 小肠菌群与代谢性疾病

3.1 小肠菌群与糖尿病 糖尿病是一组以高血糖为表现的代谢性疾病, 可造成多器官损害的远期并发症, 如糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病周围神经病变等. 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2014年统计结果显示, 全世界糖尿病患者人口已达34.7亿^[37]. I型糖尿病、II型糖尿病是两种主要糖尿病

■ 相关报道

有学者报道小肠双歧杆菌、产丁酸盐菌减少, 假单胞菌、链球菌增加与肠易激综合征、炎症性肠病、乳糜泻有关. 小肠丁酸盐菌霍氏真杆菌增加可改善胰岛素抵抗. 最近也有研究表明, 肥胖患者小肠菌群种类与正常人无明显差异.

■ 创新盘点

2011年国外学者曾对小肠菌群与肠道本身疾病关系进行综述, 国内并未见这方面综述. 本文在前人综述基础上增加小肠菌群与肠道本身疾病最新的研究进展, 并首次对小肠菌群与代谢性疾病进行综述.

类型, 很多证据表明肠道菌群对两型糖尿病发生起重要作用. I型糖尿病患者放线菌门、硬壁菌门减少, 拟杆菌门明显增加, 梭菌属、拟杆菌属、韦荣氏菌属增加, 乳酸杆菌属、双歧杆菌属、*Blautia coccoides*/*Eubacterium rectale*和*Prevotella*减少. 血糖水平与双歧杆菌属、乳酸杆菌属和硬壁菌门/拟杆菌门呈明显负相关, 而与梭状芽孢杆菌属呈正相关^[38]. II型糖尿病患者粪便菌群硬壁菌门、梭状芽孢杆菌纲减少, 尤其是一些产丁酸菌如柔嫩梭菌、罗氏菌属减少, 革兰氏阴性菌 β 变形菌纲、乳酸杆菌属增加, 拟杆菌门/硬壁菌门、*Bacteroides-Prevotella/C.coccoides-E. rectale*、 β 变形菌纲与血糖水平高度正相关, 乳酸杆菌属与血糖、糖化血红蛋白水平呈正相关^[39,40]. 小肠菌群参与肠道黏膜免疫形成、营养物质吸收, 因此其与糖尿病关系密切. 比较链霉素诱导的I型糖尿病小鼠、胰岛素治疗后及正常对照组小鼠十二指肠、回肠菌群差异, 发现十二指肠菌群丰度、多样性在各组间差异不明显. 3组间回肠菌群差异显著, 糖尿病组、对照组主要菌均为硬壁菌门、变形菌门和乳酸杆菌属, 但对照组变形菌门主要为埃希氏杆菌属和志贺菌属, 而糖尿病组变形菌门中克雷伯杆菌最多, 且硬壁菌门中链球菌和放线菌门的棒状杆菌属丰度高于对照组. 胰岛素治疗后回肠菌群拟杆菌门、放线菌门比例升高显著, 双歧杆菌替代棒状杆菌属, 虽Firmicutes总数变化不明显, 但梭菌属和消化链球菌属取代了乳酸杆菌属, 克雷伯菌是常见的引起肠道炎症细菌, 胰岛素治疗后克雷伯菌几乎观察不到, 可能因此减轻糖尿病的炎症反应^[41]. 绿茶和植物乳杆菌(*green tea powder+Lactobacillus plantarum*, GT+Lp)能促进小鼠小肠乳酸菌生长, 缓解高脂饮食诱导的炎症反应, 虽然黏膜降解菌*Akkermansia*在GT+Lp组与高脂组间无明显差异, 但小肠*Akkermansia*与一些糖尿病危险因素相关的代谢参数如胰岛素、血糖、甘油三酯水平呈负相关, GT+Lp治疗后小鼠小肠细菌群落多样性也明显增加^[42]. 将正常人粪便菌群经十二指肠注射移植给代谢综合征患者, 6 wk后患者胰岛素敏感性增加, 同时取十二指肠活检样本检测菌群组成, 发现产丁酸盐菌霍氏真杆菌增加^[43]. 十二指肠菌群通过改变丁酸盐产量而调节胰岛素敏感性.

3.2 小肠菌群与肥胖 肥胖症是世界性疾病, 是全球死亡率升高的重要危险因素, 其病因复杂, 涉及环境、饮食、生活方式、遗传因素等^[44]. 肠道菌群失调是肥胖发生的重要病理生理因素, 他们通过增加能量吸收储存、影响肠道激素分泌、破坏肠壁完整性促进脂多糖吸收入血、调节内源性大麻素系统等方式参与肥胖的发生发展^[44]. 结肠及粪便样本已被许多学者用于研究肠道菌群与肥胖关系. 遗传性肥胖小鼠(ob/ob)肠道拟杆菌门比例较瘦型小鼠增加50%, 硬壁菌门比例相应减少, 硬壁菌门/拟杆菌门比例升高^[45,46]. 肥胖小鼠古生菌(*Euryarcheota*和*Crenarcheota*)比例较瘦型鼠高^[46]. 将ob/ob小鼠和瘦型小鼠粪便移植给无菌小鼠, 接受ob/ob小鼠粪便组肠道硬壁菌门丰度高于接受瘦型小鼠粪便组^[46], 以*Erysipelotrichi*、*Clostridium innocuum*、*Eubacterium dolichum*、*Catenibacterium mitsuokai*和*Bacilli*增多明显, 而拟杆菌门比例减少^[47]. 肥胖的根本在于能量收支失衡, 小肠是营养物质吸收主要场所, 小肠菌群在能量吸收、储存过程中起重要作用, 可能是肥胖发生发展的重要因素. 高脂组小鼠空肠*Lactobacillus/Enterococcus(LAB)*增多, *Bacteroides/Prevotella(BAC)*减少, LAB/BAC比例升高, 体质量、外周脂肪组织也增加^[48]. 添加益生菌饮食的肥胖小鼠, 与对照组相比, 益生菌组小鼠小肠硬壁菌门和*Clostridium cluster XIVab*丰度减低, 拟杆菌门量无明显变化, 硬壁菌门/拟杆菌门减低, 同时小鼠体质量增长减慢, 肥胖相关代谢指标下降^[49]. 使用Illumina MiSeq平台对5例肥胖患者和5名健康志愿者十二指肠菌群测序, 结果显示肥胖组和健康组十二指肠门水平主要为硬壁菌门、放线菌门、变形菌门, 而拟杆菌门比例较少, 且除*Rubrobacter*外, 其余在门、属、种水平主要菌无明显差异^[50]. 肥胖组十二指肠厌氧菌比例、乙酰辅酶A脱氢酶基因较健康组增加, 而需氧菌和蔗糖磷酸酶和1-4 α 葡萄糖支链酶减少^[50]. 目前研究表明结肠菌群通过各种机制参与肥胖及相关代谢性疾病的形成, 但小肠菌群与肥胖关系仍存在争议, 值得进一步研究.

4 结论

小肠菌群与肠道本身病变、代谢性疾病、自

身免疫性疾病等可能存在千丝万缕的联系。技术限制、标本来源困难等限制了对小肠菌群的研究,但研究者们在小肠菌群与IBD、IBS、CD、糖尿病、肥胖等关系探索中取得重要进展。应用益生菌、益生元、抗生素等调节小肠菌群,应用小肠粪便移植等都有研究表明对疾病治疗有益。认识小肠菌群与疾病关系,合理利用小肠菌群将为人类对抗疾病提供又一有力武器。小肠菌群作为消化道菌群重要组成部分,在人类健康与疾病中扮演重要角色,其相关研究仍然存在很多未知之谜,有待进一步深入探讨。

5 参考文献

- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-214 [PMID: 22699609 DOI: 10.1038/nature11234]
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JL. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449: 804-810 [PMID: 17943116 DOI: 10.1038/nature06244]
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
- Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26191 [PMID: 25651997 DOI: 10.3402/mehd.v26.26191]
- Krajmalnik-Brown R, Ilhan ZE, Kang DW, DiBaise JK. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 201-214 [PMID: 22367888 DOI: 10.1177/0884533611436116]
- Leser TD, Mølbak L. Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environ Microbiol* 2009; 11: 2194-2206 [PMID: 19737302 DOI: 10.1111/j.1462-2920.2009.01941.x]
- El Aidy S, van den Bogert B, Kleerebezem M. The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health. *Curr Opin Biotechnol* 2015; 32: 14-20 [PMID: 25308830 DOI: 10.1016/j.copbio.2014.09.005]
- Booijink CC, El-Aidy S, Rajilić-Stojanović M, Heilig HG, Troost FJ, Smidt H, Kleerebezem M, De Vos WM, Zoetendal EG. High temporal and inter-individual variation detected in the human ileal microbiota. *Environ Microbiol* 2010; 12: 3213-3227 [PMID: 20626454 DOI: 10.1111/j.1462-2920.2010.02294.x]
- Zoetendal EG, Raes J, van den Bogert B, Arumugam M, Booijink CC, Troost FJ, Bork P, Wels M, de Vos WM, Kleerebezem M. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *ISME J* 2012; 6: 1415-1426 [PMID: 22258098 DOI: 10.1038/ismej.2011.212]
- Hayashi H, Takahashi R, Nishi T, Sakamoto M, Benno Y. Molecular analysis of jejunal, ileal, caecal and recto-sigmoidal human colonic microbiota using 16S rRNA gene libraries and terminal restriction fragment length polymorphism. *J Med Microbiol* 2005; 54: 1093-1101 [PMID: 16192442 DOI: 10.1099/jmm.0.45935-0]
- Zilberstein B, Quintanilha AG, Santos MA, Pajecski D, Moura EG, Alves PR, Maluf Filho F, de Souza JA, Gama-Rodrigues J. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. *Clinics (Sao Paulo)* 2007; 62: 47-54 [PMID: 17334549]
- Wang M, Ahrné S, Jeppsson B, Molin G. Comparison of bacterial diversity along the human intestinal tract by direct cloning and sequencing of 16S rRNA genes. *FEMS Microbiol Ecol* 2005; 54: 219-231 [PMID: 16332321 DOI: 10.1016/j.femsec.2005.03.012]
- Stearns JC, Lynch MD, Senadheera DB, Tenenbaum HC, Goldberg MB, Cvitkovitch DG, Croitoru K, Moreno-Hagelsieb G, Neufeld JD. Bacterial biogeography of the human digestive tract. *Sci Rep* 2011; 1: 170 [PMID: 22355685 DOI: 10.1038/srep00170]
- Gu S, Chen D, Zhang JN, Lv X, Wang K, Duan LP, Nie Y, Wu XL. Bacterial community mapping of the mouse gastrointestinal tract. *PLoS One* 2013; 8: e74957 [PMID: 24116019 DOI: 10.1371/journal.pone.0074957]
- Li G, Yang M, Zhou K, Zhang L, Tian L, Lv S, Jin Y, Qian W, Xiong H, Lin R, Fu Y, Hou X. Diversity of Duodenal and Rectal Microbiota in Biopsy Tissues and Luminal Contents in Healthy Volunteers. *J Microbiol Biotechnol* 2015; 25: 1136-1145 [PMID: 25737115 DOI: 10.4014/jmb.1412.12047]
- van den Bogert B, Meijerink M, Zoetendal EG, Wells JM, Kleerebezem M. Immunomodulatory properties of Streptococcus and Veillonella isolates from the human small intestine microbiota. *PLoS One* 2014; 9: e114277 [PMID: 25479553 DOI: 10.1371/journal.pone.0114277]
- Becker C, Neurath MF, Wirtz S. The intestinal microbiota in inflammatory bowel disease. *ILAR J* 2015; 56: 192-204 [PMID: 26323629 DOI: 10.1093/ilar/ilv030]
- Suchodolski JS, Dowd SE, Wilke V, Steiner JM, Jergens AE. 16S rRNA gene pyrosequencing reveals bacterial dysbiosis in the duodenum of dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2012; 7: e39333 [PMID: 22720094 DOI: 10.1371/journal.pone.0039333]
- Ohkusa T, Koido S. Intestinal microbiota and ulcerative colitis. *J Infect Chemother* 2015; 21: 761-768 [PMID: 26346678 DOI: 10.1016/j.jiac.2015.07.010]
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA,

应用要点

本文引起科研临床工作者注意,希望更多学者加入对小肠菌群与疾病关系研究,更加透彻理解小肠菌群在疾病的发生、发展、转归机制,研发并利用小肠微生态制剂治疗更多疾病。

同行评价

小肠菌群是消化道菌群重要组成部分, 在人类健康与疾病中起重要作用。目前研究疾病与菌群关系标本绝大多数取自结肠或粪便, 综述引用较新参考文献, 就近年来小肠菌群与疾病关系相关研究进行综述。

- Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 13780-13785 [PMID: 17699621 DOI: 10.1073/pnas.0706625104]
- 21 Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012; 13: R79 [PMID: 23013615 DOI: 10.1186/gb-2012-13-9-r79]
- 22 Martín R, Miquel S, Chain F, Natividad JM, Jury J, Lu J, Sokol H, Theodorou V, Bercik P, Verdu EF, Langella P, Bermúdez-Humarán LG. Faecalibacterium prausnitzii prevents physiological damages in a chronic low-grade inflammation murine model. *BMC Microbiol* 2015; 15: 67 [PMID: 25888448 DOI: 10.1186/s12866-015-0400-1]
- 23 Suchodolski JS, Xenoulis PG, Paddock CG, Steiner JM, Jergens AE. Molecular analysis of the bacterial microbiota in duodenal biopsies from dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Vet Microbiol* 2010; 142: 394-400 [PMID: 19959301 DOI: 10.1016/j.vetmic.2009.11.002]
- 24 Ghoshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2482-2491 [PMID: 24627585 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2482]
- 25 Moraru IG, Moraru AG, Dumitraşcu DL. Irritable Bowel Syndrome and the Small Intestinal Microflora. What Do We Know? *Rom J Intern Med* 2015; 53: 103-107 [PMID: 26076568]
- 26 Carroll IM, Ringel-Kulka T, Siddle JP, Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 521-530, e248 [PMID: 22339879 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01891.x]
- 27 Shukla R, Ghoshal U, Dhole TN, Ghoshal UC. Fecal microbiota in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls using real-time polymerase chain reaction: an evidence of dysbiosis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2953-2962 [PMID: 25784074 DOI: 10.1007/s10620-015-3607-y]
- 28 Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, Ben-Amor K, Akkermans LM. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2887-2892 [PMID: 19533811]
- 29 Kerckhoffs AP, Ben-Amor K, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, Akkermans LM. Molecular analysis of faecal and duodenal samples reveals significantly higher prevalence and numbers of *Pseudomonas aeruginosa* in irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol* 2011; 60: 236-245 [PMID: 20947663 DOI: 10.1099/jmm.0.022848-0]
- 30 Dlugosz A, Winckler B, Lundin E, Zakikhany K, Sandström G, Ye W, Engstrand L, Lindberg G. No difference in small bowel microbiota between patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *Sci Rep* 2015; 5: 8508 [PMID: 25687743 DOI: 10.1038/srep08508]
- 31 Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, Zhernakova A, Heap GA, Adány R, Aromaa A, Bardella MT, van den Berg LH, Bockett NA, de la Concha EG, Dema B, Fehrmann RS, Fernández-Arquero M, Fialal S, Grandone E, Green PM, Groen HJ, Gwilliam R, Houwen RH, Hunt SE, Kaukinen K, Kelleher D, Korponay-Szabo I, Kurppa K, MacMathuna P, Mäki M, Mazzilli MC, McCann OT, Mearin ML, Mein CA, Mirza MM, Mistry V, Mora B, Morley KL, Mulder CJ, Murray JA, Núñez C, Oosterom E, Ophoff RA, Polanco I, Peltonen L, Platteel M, Rybak A, Salomaa V, Schweizer JJ, Sperandeo MP, Tack GJ, Turner G, Veldink JH, Verbeek WH, Weersma RK, Wolters VM, Urcelay E, Cukrowska B, Greco L, Neuhausen SL, McManus R, Barisani D, Deloukas P, Barrett JC, Saavalainen P, Wijmenga C, van Heel DA. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet* 2010; 42: 295-302 [PMID: 20190752 DOI: 10.1038/ng.543]
- 32 Rostami Nejad M, Ishaq S, Al Dulaimi D, Zali MR, Rostami K. The role of infectious mediators and gut microbiome in the pathogenesis of celiac disease. *Arch Iran Med* 2015; 18: 244-249 [PMID: 25841946 DOI: 015184/AIM.0010]
- 33 Sjöberg V, Sandström O, Hedberg M, Hammarström S, Hernell O, Hammarström ML. Intestinal T-cell responses in celiac disease - impact of celiac disease associated bacteria. *PLoS One* 2013; 8: e53414 [PMID: 23326425 DOI: 10.1371/journal.pone.0053414]
- 34 Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J Clin Pathol* 2009; 62: 264-269 [PMID: 18996905 DOI: 10.1136/jcp.2008.061366]
- 35 Sánchez E, Donat E, Ribes-Koninckx C, Fernández-Murga ML, Sanz Y. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children. *Appl Environ Microbiol* 2013; 79: 5472-5479 [PMID: 23835180 DOI: 10.1128/AEM.00869-13]
- 36 Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K, Collin P, Salmi T, Lähdeaho ML, Saavalainen P, Mäki M, Mättö J, Kurppa K, Kaukinen K. Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1933-1941 [PMID: 25403367 DOI: 10.1038/ajg.2014.355]
- 37 Tai N, Wong FS, Wen L. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Rev Endocr Metab Disord* 2015; 16: 55-65 [PMID: 25619480 DOI: 10.1007/s11154-015-9309-0]
- 38 Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ, Cardona F, Soriguer F, Queipo-Ortuño MI. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med* 2013; 11: 46 [PMID: 23433344 DOI: 10.1186/1741-7015-11-46]

- 39 Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498: 99-103 [PMID: 23719380 DOI: 10.1038/nature12198]
- 40 Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreassen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010; 5: e9085 [PMID: 20140211 DOI: 10.1371/journal.pone.0009085]
- 41 Wirth R, Bódi N, Maróti G, Bagyánszki M, Talapka P, Fekete É, Bagi Z, Kovács KL. Regionally distinct alterations in the composition of the gut microbiota in rats with streptozotocin-induced diabetes. *PLoS One* 2014; 9: e110440 [PMID: 25469509 DOI: 10.1371/journal.pone.0110440]
- 42 Axling U, Olsson C, Xu J, Fernandez C, Larsson S, Ström K, Ahrné S, Holm C, Molin G, Berger K. Green tea powder and *Lactobacillus plantarum* affect gut microbiota, lipid metabolism and inflammation in high-fat fed C57BL/6J mice. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9: 105 [PMID: 23181558 DOI: 10.1186/1743-7075-9-105]
- 43 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stoes ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-916.e7 [PMID: 22728514 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031]
- 44 Lau E, Carvalho D, Pina-Vaz C, Barbosa JA, Freitas P. Beyond gut microbiota: understanding obesity and type 2 diabetes. *Hormones (Athens)* 2015; 14: 358-369 [PMID: 26188221 DOI: 10.14310/horm.2002.1571]
- 45 Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JL. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 11070-11075 [PMID: 16033867 DOI: 10.1073/pnas.0504978102]
- 46 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
- 47 Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JL. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009; 1: 6ra14 [PMID: 20368178 DOI: 10.1126/scitranslmed.3000322]
- 48 Mozes S, Bujnáková D, Sefčíková Z, Kmet V. Developmental changes of gut microflora and enzyme activity in rat pups exposed to fat-rich diet. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 2610-2615 [PMID: 18927555 DOI: 10.1038/oby.2008.435]
- 49 Ji YS, Kim HN, Park HJ, Lee JE, Yeo SY, Yang JS, Park SY, Yoon HS, Cho GS, Franz CM, Bomba A, Shin HK, Holzapfel WH. Modulation of the murine microbiome with a concomitant anti-obesity effect by *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus sakei* NR28. *Benef Microbes* 2012; 3: 13-22 [PMID: 22348905 DOI: 10.3920/BM2011.0046]
- 50 Angelakis E, Armougom F, Carrière F, Bachar D, Laugier R, Lagier JC, Robert C, Michelle C, Henrissat B, Raoult D. A metagenomic investigation of the duodenal microbiota reveals links with obesity. *PLoS One* 2015; 10: e0137784 [PMID: 26356733 DOI: 10.1371/journal.pone.0137784]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



炎症性肠病患者的妊娠相关问题

戴萌, 金雷, 熊毅敏, 徐维田, 郑国荣

背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 好发于育龄期, 许多IBD患者虽期望妊娠, 却因缺乏相关知识而选择不育; 因担心药物不良反应而拒绝用药, 却不知疾病活动期如无积极干预, 可能导致更为严重的妊娠结局。而且目前我国并没有对IBD妊娠患者的治疗指导意见及缺乏相关研究。

戴萌, 熊毅敏, 徐维田, 郑国荣, 广州军区武汉总医院消化内科 湖北省武汉市 430000

金雷, 湖北省第三人民医院消化内科 湖北省武汉市 430000

作者贡献分布: 本文综述由戴萌、金雷、徐维田及郑国荣完成; 熊毅敏审校。

通讯作者: 金雷, 主治医师, 430000, 湖北省武汉市中山大道26号, 湖北省第三人民医院消化内科. 15634619@qq.com
电话: 027-83743302

收稿日期: 2015-11-16

修回日期: 2015-11-29

接受日期: 2015-12-15

在线出版日期: 2016-01-28

Pregnancy related problems in inflammatory bowel disease

Meng Dai, Lei Jin, Yi-Min Xiong, Wei-Tian Xu, Guo-Rong Zheng

Meng Dai, Yi-Min Xiong, Wei-Tian Xu, Guo-Rong Zheng, Department of Gastroenterology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Command, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Lei Jin, Department of Gastroenterology, the Third General Hospital of Hubei Province, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Lei Jin, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Third General Hospital of Hubei Province, 26 Zhongshan Road, Wuhan 430000, Hubei Province, China. 15634619@qq.com

Received: 2015-11-16

Revised: 2015-11-29

Accepted: 2015-12-15

Published online: 2016-01-28

同行评议者

张志宏, 副主任医师, 四川省人民医院消化内科

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) often

affects the young population and is prominent in the reproductive phase of their lives. Women with IBD often experience activation or flare during pregnancy and delivery, which complicates the patients' conditions. The important effects of IBD on pregnancy outcome and the potential need for medical or surgical interventions raise concerns about pregnancy issues. Questions about fertility, pregnancy and breast feeding are often asked by patients. The aim of this review is to discuss fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease and the safety of drugs during pregnancy and lactation. We recommend that clinicians guide patients to eliminate fear, plan conception during stable remission, and accept the individual treatment with the minimum risk, in order to obtain a good pregnancy outcome.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Fertility; Pregnancy; Breast feeding; Delivery

Dai M, Jin L, Xiong YM, Xu WT, Zheng GR. Pregnancy related problems in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 382-389 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/382.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.382>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)好发于育龄期, 女性患者在妊娠、分娩期可出现IBD活动或暴发加剧, 使患者病情复杂化。IBD对妊娠结局的影响及育龄患者对药物或手术治疗干预的潜在需求, 使得

IBD患者妊娠问题的关注度逐年提高, 患者也往往就生育、妊娠及母乳喂养问题进行咨询。本文就IBD患者的生育、妊娠及药物安全性进行探讨, 建议临床医生指导患者消除恐惧心理, 于静止期计划受孕, 接受风险最小的个体化治疗, 以获得良好的妊娠结局。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 炎症性肠病; 生育力; 妊娠; 哺乳; 分娩方式

核心提示: 炎症性肠病活动期虽然对妊娠结局产生影响, 但如选择于静止期受孕, 则可极大降低这种负面影响。妊娠期如疾病活动应使用药物控制病情发展, 首选5-氨基水杨酸或泼尼松, 重症患者可考虑英夫利昔单抗, 如病情稳定, 于第三孕期开始时停用英夫利昔单抗。

戴萌, 金雷, 熊毅敏, 徐维田, 郑国荣. 炎症性肠病患者的妊娠相关问题. 世界华人消化杂志 2016; 24(3): 382-389 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/382.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.382>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 是一种病因和发病机制至今不明的慢性非特异性肠道疾病。近年来我国发病率呈逐年升高趋势。IBD发病年龄高峰为15-30岁, 大约有1/4的患者在诊断时尚未生育。因此妊娠是育龄IBD患者面临的一个重要问题, 包括受孕时机的选择、药物的安全性、分娩方式等。许多IBD患者因缺乏IBD相关知识, 担心流产、早产、胎儿先天畸形等妊娠不良结局而选择不育, 因此临床医生应对IBD的妊娠问题有全面地认识, 才能给患者提供科学、合理的指导, 使其有良好的妊娠结局。因此本文就此作一详细阐述。

1 IBD疾病对妊娠的影响

1.1 IBD对患者生育力的影响 目前观点认为大部分非活动期IBD患者的生育能力并未受损^[1], 但活动期患者的生育力有所下降, 其原因与疾病活动期的发热、腹痛、腹泻、营养不良、精神性交困难、性欲减退、精神抑郁及继

发性闭经等有关^[1,2], 尤其存在肛周病变或盆腔脓肿时。

研究^[2,3]表明活动性CD会致输卵管受损、卵巢功能紊乱、肛周或盆腔疾病引起的性交痛等原因导致生育能力降低。UC的结直肠切除术后回肠储袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)明显降低生育率。部分男性患者接受IPAA术后会逆行射精和勃起功能障碍。一些Meta分析认为IPAA手术和药物治疗相比不孕风险增加2-3倍, 可能造成输卵管积水、堵塞、输卵管伞的破坏^[4,5]。因腹腔镜IPAA手术降低黏连率, 不孕的几率较开放手术小^[6], 因而, 对于必须进行手术的育龄女性IBD患者, 应采用回直肠吻合术或采用腹腔镜IPAA手术以维持其生育力, 此外, 有研究^[7]表明IPAA术后体外受精的成功率和未接受手术的成功一样。

1.2 IBD疾病活动对妊娠安全的影响 IBD患者疾病活动的不良妊娠结局风险增高, 最常发生的是早产(孕37 wk前), 低出生体质量(low birth weight, LBW)(<2500 g)和小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)^[8-12], 特别是妊娠期孕妇体质量增加少于12 kg的患者^[9]。Stephansson等^[11,12]比较了2010-2011年共2377例CD患者与968202例健康对照者及2637例UC患者与868942例健康对照者。结果发现CD和UC患者都增加了中度早产(孕32-36 wk)、极早产(32 wk之前)、剖宫产、新生儿死亡率以及轻度增加SGA的出生率, 但不增加先天性畸形发生率。一例Meta分析^[13]研究了5449例CD患者和6559例UC患者对比4614271例健康对照者。其中发现, 早产[患比值比(prevalence odds ratio, POR)] = 1.85, SGA(POR = 1.36), 死胎(POR = 1.57)和先天性畸形(POR = 1.29)的比例增高。但是此研究仍指出因发表偏倚先天性畸形比例增高的可靠性仍值得怀疑。另外在IBD妊娠不良结局的预测指标中, 除了疾病的活动, 还包括IBD家族史, 疾病部位和IBD手术。目前尚不明确什么程度的疾病活动影响妊娠结局, 即使是在疾病活动的患者中仍有正常的妊娠结局, 其原因可能是由于治疗改善了疾病活动对妊娠不良结局的影响, 强调疾病活动需要一个积极的治疗。

1.3 IBD对分娩方式的影响 欧洲克罗恩病和结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)建议分娩方式必须以个人

■ 研究前沿

目前IBD活动对妊娠结局的影响尚无权威统计数据, 许多国外关于药物对IBD妊娠安全性的影响的研究, 因疾病活动程度不同的影响致结果差异。另外目前尚无我国IBD妊娠患者疾病对妊娠结局影响及药物治疗的相关研究。

■ 相关报道

许多IBD父母会咨询新生儿疫苗的选择, 有研究认为宫腔暴露于免疫抑制剂及生物制剂的新生儿应避免活菌疫苗. 本文中同样建议如果母亲在孕晚期接受生物制剂治疗, 必须避免新生儿接种活菌疫苗.

为基础, 坚持产科原则^[14]. 在某些情况下, 如活动性的肛周、会阴或直肠疾病推荐剖宫产. 另外IPAA术后患者高度依赖于完整的肛门括约肌, 可考虑剖宫产. 重症UC和或需要生物治疗的IBD患者, 有IPAA手术高风险, 应谨慎考虑分娩方式, 但并不是剖宫产的绝对指征. 女性CD患者如无肛周及直肠疾病, 从产科的角度可以考虑阴道分娩, 但应避免会阴侧切, 这种干预可能引起肛周感染.

2 IBD治疗药物对患者生育力、妊娠安全及哺乳的影响

妊娠期IBD的药物治疗要比普通患者复杂困难得多. 由于患者对于药物不良反应的恐惧, 影响了服药的依从性, 治疗前需与患者充分沟通, 现已有足够地证据支持IBD妊娠患者的最大危险因素为疾病活动, 而不是积极的药物治疗可能带来的不良妊娠结局. 临床上应根据IBD孕妇的实际病情, 参照美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)关于孕妇药物安全等级划分, 进行药物的个体化治疗. 一般来说, 除了甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)和沙利度胺强烈禁止用于妊娠, 大多数IBD治疗药物, 被视为低风险, 目前5-氨基水杨酸(5-amino-2-hydroxybenzoic acid, 5-ASA)或泼尼松是首选治疗.

2.1 氨基水杨酸类 氨基水杨酸类药物适用于治疗轻中度UC和维持缓解, 在治疗CD的疗效是有限的. 5-ASA, 柳氮磺胺吡啶(salazosulfapyridine, SASP)对女性IBD患者的生育力的负面影响尚未见报道^[15]. 一项包括了642例服用5-ASA妊娠IBD患者的Meta分析^[16], 显示先天性畸形、死胎、流产、早产或低出生体质量率与对照组相比没有统计学差异. SASP作为叶酸拮抗剂, 服药同时每天需补充2 mg叶酸, 以减少不良反应. 在男性中, SASP治疗可导致精子活力和数量可逆性降低, 转换为5-ASA后可改善, 因此建议男性患者生育前3-4 mo更换药物为5-ASA^[17]. 大多数氨基水杨酸类药物属于FDA B级, 可少量通过胎盘, 目前普遍认为常规剂量的氨基水杨酸制剂包括柳氮磺胺吡啶在孕期使用是安全的, 动物和人类实验数据和近期Meta分析均没有说明有致畸作用^[16]. 对于服用较大剂量5-ASA的妊娠安全性仍需进一步研究.

美沙拉嗪制剂中的安莎科(ASACOL)是覆盖有特殊肠溶包衣, 当pH>7时该包衣崩解. ASACOL的肠溶包衣原料中含有邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP). 使用ASACOL患者尿中DBP的平均浓度是非使用者的50倍, 动物试验中有男性泌尿系畸形的风险^[18]. 有研究发现高水平的DBP可能与人类性早熟相关^[19]. 因此, 近期ASACOL从FDA B降至C级, 不宜在妊娠期使用, 而其他美沙拉嗪控释制剂未见有DBP报道.

氨基水杨酸制剂可微量存在于乳汁中, 但仍可用于哺乳期^[20]. 曾有报道母亲使用美沙拉嗪致婴儿出现腹泻^[21], 故如发现新生儿腹泻应停止母乳喂养.

2.2 糖皮质激素 目前没有发现糖皮质激素对女性的生育力有不良影响, 对男性的尚不明确. 所有的糖皮质激素(全身、口服和外用)都可以通过胎盘进入胎儿体内, 但胎盘内有11- α 脱氢酶, 可将泼尼松等短效制剂转化为无活性代谢产物, 该类剂型属B类妊娠用药. 地塞米松及倍他米松等长效制剂, 不被代谢可通过胎盘进入胎儿体内, 属C类妊娠用药. 因此, 泼尼松更有效地经过胎盘代谢, 使得胎儿体内的量最少而被推荐为首选. 动物研究表明妊娠期间口服糖皮质激素增加唇腭裂风险^[22], 但是在人类中没有得到证实. 最近的一次大规模的研究包括51973例孕妇在孕早期暴露于糖皮质激素也没有发现颜面部畸形的风险增加^[23]. 但最近的一项在丹麦进行的包括了1996-2002年的超过85000例IBD女性妊娠患者的调查中^[24], 孕期全身性使用皮质类固醇的女性中, 严重子痫前期, 未足月胎膜早破及早产的风险增加[危险比(HRs)>7], 但不能排除其为严重疾病活动所致. 另外也有在孕晚期使用糖皮质激素致新生儿肾上腺皮质抑制和肾上腺皮质激素的不足的报道^[25]. 因此受孕前1 mo及妊娠早期仍应避免大剂量使用, 并需考虑妊娠期应用糖皮质激素引起妊娠妇女出现高血压、糖尿病、骨质疏松及感染等. 因急性发作的影响比药物不良反应更大, 需与患者讨论使用糖皮质激素. 对于布地奈德, 仅有1个包括了8例CD患者的回顾性分析, 口服布地奈德6-9 mg/d, 没有发现不良妊娠结局^[26]. 泼尼松和布地奈德经母乳排泄量少, 但为减少胎儿的药物浓度, 建议服药后4 h

哺乳^[27].

2.3 硫唑嘌呤/6-巯基嘌呤 硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)/6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)用于在UC和CD激素依赖性或非难治性患者的维持治疗. 有研究^[28,29]表明受孕前男性患者口服AZA 3 mo并没有影响精子质量, 与受孕失败和生育力受损无明显相关. 该药物能通过胎盘, 属D类妊娠用药, 且他的代谢物可在胎儿红细胞中检测出. 有研究^[30,31]表明妊娠期用AZA/6-MP增加早产、LBW和SGA的风险. 然而这些研究并没有排除疾病活动的因素. 最近的对照研究^[29,32-34]和Meta分析^[35]认为在孕期中使用AZA和未治疗组对比不良妊娠结局没有增加. 一项前瞻性多中心随访研究的数据^[36]显示妊娠期使用硫嘌呤类药物未发现对儿童长期发育或免疫功能不利的影响. 对于先天性畸形, 在妊娠过程中AZA安全性仍有争论, 虽然一些研究表明宫内巯基嘌呤暴露和先天畸形之间的关联^[30,37], 但尚未在几个较大的研究里复制^[29,31]. 现已普遍认为IBD疾病活动度对胎儿的影响大于药物本身的影响, 若停药可能会造成疾病复发, 以致产下不良新生儿, 而且有效的临床资料提示妊娠期间使用AZA不会增加妊娠不良反应的发生风险. 当有使用指征时, 妊娠期硫唑嘌呤用量每天不应超过2 mg/kg. 相关研究^[38]表明, 母乳中有活性成分的6-巯基嘌呤含量很低, 婴儿通过母乳摄入量低.

2.4 其他免疫抑制剂 MTX是叶酸拮抗剂氨基蝶呤的甲基化产物, 可拮抗胎儿对叶酸的利用, 引起以中枢神经系统为主的先天畸形, 属X类妊娠用药. 甲氨蝶呤的细胞内的代谢物, 有很长的半衰期, 约需6 wk达到稳定状态或完全清除. 为避免暴露于MTX, 男性和女性患者必须在计划怀孕之前停止MTX至少3 mo, 最好停用6-9 mo^[39], 并开始大剂量的叶酸补充. 沙利度胺同样具有胎儿致畸作用, 应禁忌使用, 目前没有数据建议孕前多久停用沙利度胺.

钙调磷酸酶抑制剂用于重度UC的诱导和维持缓解, 大多数数据对他克莫司和环孢素在孕期的使用数据来自移植医学. 环孢素的FDA分级为C级, 一个包括了15项研究共410例孕妇的Meta分析^[40]没有发现先天性畸形增加的风险, 由于通过哺乳婴儿的血药浓度已达到治疗浓度, 因此哺乳期不推荐使用. 他克莫司为T淋

巴细胞抑制剂, 属C类妊娠用药, 其在妊娠期的安全性尚无达成共识.

2.5 生物制剂 生物制剂是用于诱导和维持缓解中度至重度CD和UC. IBD治疗的生物制品包括英夫利昔单抗(IgG1), 阿达木单抗(IgG1), 戈利木单抗(IgG1)和赛妥珠单抗(Fab)等. 胎盘的主动运输转运G类免疫球蛋白, 4个亚类中IgG1具有最高的经胎盘转运率, 这种主动运输从孕13 wk开始显著增高, 第三孕期最高. 目前使用英夫利昔单抗(infliximab, IFX)在IBD治疗中最有经验, 属B类妊娠用药. 小部分男性患者中IFX显示出对精子运动力的影响, 但是精液浓度却增加^[41]. 有越来越多地证据表明, IFX暴露于妊娠期是低风险的. 一项多中心前瞻性的初步研究中^[42], 患者分组暴露于硫嘌呤类药物单药治疗, 抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)药物单药治疗及联合治疗, 研究发现暴露于硫嘌呤或抗TNF治疗组先天性畸形和短期不良妊娠结局无差异. 但是联合治疗组的胎儿第一年感染风险增加. 在IBD妊娠期使用阿达木单抗(ADA)的数据目前仅限于低病例数报道^[42], 并未发现不良反应. 赛妥珠单抗(certolizumab pegol, CZP)目前仅在瑞士和美国批准用于治疗IBD, 并划为FDA B级, 有一个包括10例CD患者的小研究^[43], 在孕期接受CZP治疗, 未发现先天畸形和不良反应.

IFX和ADA的胎盘主动转运在孕晚期达到峰值, 如果患者处于稳定的缓解期, 考虑在第三孕期的开始时结束生物制剂治疗. 因为新生儿的持续的药物浓度可能导致新生儿潜在免疫抑制或影响儿童免疫系统的发展. 一项包括29例患者的前瞻性研究^[44]显示第二孕期停用IFX, 并未加重母亲的疾病, 且脐带血中IFX的水平明显降低. 另外, 如果母亲在孕晚期接受IFX治疗, 新生儿必须避免接种活菌疫苗.

3 妊娠对IBD疾病活动及自然病程的影响

妊娠期IBD疾病活动主要取决于受孕期的疾病活动, 有研究表明, 患者在缓解期及轻度活动期受孕, 则大多数患者在妊娠期没有复发及出现并发症. Bortoli等^[45]回顾性对照研究发现, 若受孕时病情处于缓解期, 约70%-80%的UC患者和70%的CD患者在妊娠期间将处于缓解状态, 这与IBD未妊娠患者相同, 即使病情复发也仅为轻度, 而且药物的控制效果良好. 但

■创新盘点

本文综合国内外研究报道, 总结了IBD受孕时机和分娩方式的选择, 活动期是否需要药物干预, 选择何种药物干预, 药物安全性和注意事项, 生物制剂停药时间等问题, 并对其进行阐述及建议.

■应用要点

临床医生应对IBD的妊娠问题有全面地认识, 才能给患者进行正确的指导, 使其有良好的妊娠结局. 本文对IBD患者的妊娠相关问题总结及建议, 在临床中较实用.

如果受孕时病情处于活动期, 约50%-70%的UC患者和67%的CD患者在妊娠期间会出现病情加重或呈慢性活动状态, 在头2个孕期观察到更高的再发率^[46,47]. 故建议患者于静止期受孕.

从长远来看, 妊娠可能对IBD自然病程产生积极作用, 可降低疾病复发率, 减少患者对手术的需求. Riis等^[48]开展的一项欧洲为期10年针对173例UC和93例CD患者的队列研究显示, 妊娠不仅未影响病变纤维化和狭窄等疾病表型以及手术率, 反而降低了IBD的复发率. 推测这可能与妊娠前后激素水平的变化对纤维化和狭窄形成抑制作用有关. 另有研究^[49]表明有生育史的CD患者较未生育患者有更少的切除手术要求或二次手术之间时间更长, 并且怀孕后较孕前有更低的复发率, 但是一些特殊因素如吸烟没有被研究及剔除出多变量分析之外^[50]. 另外一个小的回顾性研究^[51]分析表明50%的妊娠患者在孕期生活质量提高, 这些结果可能归结为妊娠影响了免疫系统^[52].

4 结论

IBD患者在孕前、妊娠及哺乳期间治疗的基本原则是: (1)治疗方案个体化; (2)如果无禁忌, 一个有效地治疗不应终止; (3)急性发作必须处理及时、有效; (4)维持期的药物治疗必须充分告知患者治疗的价值与可能出现的风险; (5)尽可能选择对母亲和胎儿的风险最小的药物; (6)疾病稳定期为受孕最佳时间点.

5 参考文献

- Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 58: 229-237 [PMID: 9252260 DOI: 10.1016/S0020-7292(97)00088-X]
- van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P, Mahadevan U, Mackillop L, Dignass A. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 493-510 [PMID: 21122553 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.07.004]
- Ørding Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122: 15-19 [PMID: 11781275 DOI: 10.1053/gast.2002.30345]
- Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, Fearnhead

- NS. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1365-1374 [PMID: 21766164 DOI: 10.1007/s00384-011-1274-9]
- Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1575-1580 [PMID: 16772310 DOI: 10.1136/gut.2005.090316]
- Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013; 258: 275-282 [PMID: 23360923 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182813741]
- Pabby V, Oza SS, Dodge LE, Hacker MR, Moragianni VA, Correia K, Missmer SA, Fox JH, Ibrahim Y, Penzias A, Burakoff R, Cheifetz A, Friedman S. In Vitro Fertilization Is Successful in Women With Ulcerative Colitis and Ileal Pouch Anal Anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 792-797 [PMID: 25512339 DOI: 10.1038/ajg.2014.400]
- Lin HC, Chiu CC, Chen SF, Lou HY, Chiu WT, Chen YH. Ulcerative colitis and pregnancy outcomes in an Asian population. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 387-394 [PMID: 19809415 DOI: 10.1038/ajg.2009.562]
- Oron G, Yogev Y, Shcolnick S, Hod M, Fraser G, Wiznitzer A, Melamed N. Inflammatory bowel disease: risk factors for adverse pregnancy outcome and the impact of maternal weight gain. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 2256-2260 [PMID: 22524421 DOI: 10.3109/14767058.2012.684176]
- Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Nagahori M, Yamamoto H, Kimura H, Sako M, Kawaguchi T, Takazoe M, Yamamoto S, Matsui T, Hibi T, Watanabe M. Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease: A multicentre study from Japan. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 317-323 [PMID: 21683301 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.02.003]
- Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, Falconer H, Ekblom A, Sørensen HT, Nørgaard M. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 509-515 [PMID: 20202483 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.02.014]
- Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, Falconer H, Ekblom A, Sørensen HT, Nørgaard M. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 795-801 [PMID: 20564537 DOI: 10.1002/ibd.21369]
- O'Toole A, Nwanne O, Tomlinson T. Inflammatory bowel disease increases risk of adverse pregnancy outcomes: A Meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2750-2761 [PMID: 26070523 DOI: 10.1007/s10620-015-3677-x]
- van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, Kolacek S, Juillerat P, Mulders AG, Pedersen N, Selinger

- C, Sebastian S, Sturm A, Zelinkova Z, Magro F. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 107-124 [PMID: 25602023 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju006]
- 15 Di Paolo MC, Paoluzi OA, Pica R, Iacopini F, Crispino P, Rivera M, Spera G, Paoluzi P. Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 563-569 [PMID: 11816545 DOI: 10.1016/S1590-8658(01)80108-0]
 - 16 Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 271-275 [PMID: 18242053 DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.11.010]
 - 17 Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. *Gut* 1981; 22: 452-455 [PMID: 6114898 DOI: 10.1136/gut.22.6.452]
 - 18 Lyche JL, Gutleb AC, Bergman A, Eriksen GS, Murk AJ, Ropstad E, Saunders M, Skaare JU. Reproductive and developmental toxicity of phthalates. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2009; 12: 225-249 [PMID: 20183522 DOI: 10.1080/10937400903094091]
 - 19 Jurewicz J, Hanke W. Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health* 2011; 24: 115-141 [PMID: 21594692 DOI: 10.2478/s13382-011-0022-2]
 - 20 Silverman DA, Ford J, Shaw I, Probert CS. Is mesalazine really safe for use in breastfeeding mothers? *Gut* 2005; 54: 170-171 [PMID: 15591526 DOI: 10.1136/gut.2004.048058]
 - 21 Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1393-1399 [PMID: 8498418 DOI: 10.1016/S0002-9378(11)90771-6]
 - 22 Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 968-970 [PMID: 14745915 DOI: 10.1002/bdra.10134]
 - 23 Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011; 183: 796-804 [PMID: 21482652 DOI: 10.1503/cmaj.101063]
 - 24 Boyd HA, Basit S, Harpsøe MC, Wohlfahrt J, Jess T. Inflammatory bowel disease and risk of adverse pregnancy outcomes. *PLoS One* 2015; 10: e0129567 [PMID: 26083614 DOI: 10.1371/journal.pone.0129567]
 - 25 Homar V, Grosek S, Battelino T. High-dose methylprednisolone in a pregnant woman with Crohn's disease and adrenal suppression in her newborn. *Neonatology* 2008; 94: 306-309 [PMID: 18784429 DOI: 10.1159/000151652]
 - 26 Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, Rosenbaum L, Skaros S, Newcomer JR, Kuhlmann RS, Otterson MF, Emmons J, Knox J, Binion DG. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 25-28 [PMID: 18680195 DOI: 10.1002/ibd.20640]
 - 27 Ost L, Wettrell G, Björkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985; 106: 1008-1011 [PMID: 3998938]
 - 28 Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 15-22 [PMID: 22434610 DOI: 10.1002/ibd.22948]
 - 29 Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hébuterne X, Lerebours E, Lémann M, Baumer P, Cosnes J, Bourreille A, Gendre JP, Seksik P, Blain A, Metman EH, Nisard A, Cadiot G, Veyrac M, Coffin B, Dray X, Carrat F, Marteau P. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011; 60: 198-203 [PMID: 21115547 DOI: 10.1136/gut.2010.222893]
 - 30 Cleary BJ, Källén B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85: 647-654 [PMID: 19343728 DOI: 10.1002/bdra.20583]
 - 31 Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, Cohen-Kerem R, Diav-Citrin O, Malm H, Reuvers-Lodewijks ME, Rost van Tonningen-van Driel MM, Arnon J, Ornoy A, Clementi M, Di Gianantonio E, Koren G, Braunstein R, Berkovitch M. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 696-701 [PMID: 17847119 DOI: 10.1002/bdra.20399]
 - 32 Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, Iglesias E, Gomollón F, Rodrigo L, Calvet X, Esteve M, García-Planella E, García-López S, Taxonera C, Calvo M, López M, Ginard D, Gómez-García M, Garrido E, Pérez-Calle JL, Beltrán B, Piqueras M, Saro C, Botella B, Dueñas C, Ponferrada A, Mañosa M, García-Sánchez V, Maté J, Gisbert JP. Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 433-440 [PMID: 23318480 DOI: 10.1038/aig.2012.430]
 - 33 Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, Miehsler W, Novacek G, Vogelsang H, Dejaco C. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 95-100 [PMID: 21453877 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.10.005]
 - 34 Shim L, Eslick GD, Simring AA, Murray H, Weltman MD. The effects of azathioprine on birth outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis* 2011; 5: 234-238 [PMID: 21575887 DOI: 10.1016/j.crohn.2011.01.009]
 - 35 Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME, Koren G. The fetal safety of thiopurines for the treatment

■名词解释

小于胎龄儿: 又称小样儿或宫内生长迟缓。是指出生体质量低于同胎龄正常值的第10百分位数, 或低于同胎龄平均值的2个标准差的新生儿。

同行评价

文章观点明确, 条理清晰, 对于IBD相关的是否可以怀孕及新生儿有无影响等的阐述非常清晰准确, 对于临床医生的指导价值较大, 具有较好的可读性.

- of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 1-8 [PMID: 23259868 DOI: 10.3109/01443615.2012.716106]
- 36 de Meij TG, Jharap B, Kneepkens CM, van Bodegraven AA, de Boer NK. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 38-43 [PMID: 23675854 DOI: 10.1111/apt.12334]
- 37 Nørgård BM. Birth outcome in women with ulcerative colitis and Crohn's disease, and pharmacoepidemiological aspects of anti-inflammatory drug therapy. *Dan Med Bull* 2011; 58: B4360 [PMID: 22142578]
- 38 Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1209-1213 [PMID: 18761704 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03843.x]
- 39 Martínez Lopez JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 678-684 [PMID: 19772806]
- 40 Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71: 1051-1055 [PMID: 11374400]
- 41 Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 395-399 [PMID: 15803031 DOI: 10.1097/01.MIB.0000164023.10848.c4]
- 42 A SPECIAL MEETING REVIEW EDITION: Highlights in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Digestive Disease Week 2012 May 19-22, 2012 • San Diego, California Special Reporting on: • Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab Induction Therapy in Patients with Moderately to Severely Active UC: PURSUIT-SC • The Future of IBD Therapy: Individualized and Optimized Therapy and Novel Mechanisms • Infliximab Concentration and Clinical Outcome in Patients with UC • Vedolizumab Induction Therapy for UC: Results of GEMINI I, A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter, Phase III Trial • Novel Infliximab and Antibody-to-Infliximab Assays Are Predictive of Disease Activity in Patients with CD • Accelerated Step-Care Therapy with Early Azathioprine Versus Conventional Step-Care Therapy in CD • PIANO: A 1,000-Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women with IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy PLUS Meeting Abstract Summaries With Expert Commentary by: William J. Sandborn, MD Chief of the Division of Gastroenterology Director of the UCSD IBD Center UC San Diego Health System La Jolla, California. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2012; 8: 1-24 [PMID: 24847182]
- 43 Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, Ullman T, Glover S, Valentine JF, Rubin DT, Miller J, Abreu MT. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 286-292; quiz e24 [PMID: 23200982 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.11.011]
- 44 Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, van Baalen O, Vermeulen HG, Smalbraak HJ, Ouwendijk RJ, Hoek AC, van der Werf SD, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 318-321 [PMID: 23103819 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.10.024]
- 45 Bortoli A, Saibeni S, Tatarella M, Prada A, Beretta L, Rivolta R, Politi P, Ravelli P, Imperiali G, Colombo E, Pera A, Daperno M, Carnovali M, de Franchis R, Vecchi M. Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases: retrospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 542-549 [PMID: 17376049 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04754.x]
- 46 Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007; 133: 1106-1112 [PMID: 17764676 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.07.019]
- 47 Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, D Inca R, Panelli MR, Gisbert JP, Zoli G, López-Sanromán A, Castiglione F, Riegler G, Annese V, Gionchetti P, Prada A, Pont ED, Timmer A, Felley C, Shuhaibar M, Tsianos EV, Dejaco C, Baert FJ, Jess T, Lebech M, Hommes DW, Munkholm P. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 501-512 [PMID: 23855425 DOI: 10.1111/apt.12412]
- 48 Riis L, Vind I, Politi P, Wolters F, Vermeire S, Tsianos E, Freitas J, Mouzas I, Ruiz Ochoa V, O'Morain C, Odes S, Binder V, Moum B, Stockbrügger R, Langholz E, Munkholm P. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1539-1545 [PMID: 16863558 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00602.x]
- 49 Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, Tekkis PP. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56: 830-837 [PMID: 17185356 DOI: 10.1136/gut.2006.108324]
- 50 Agret F, Cosnes J, Hassani Z, Gornet JM, Gendre JP, Lémann M, Beaugier L. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 509-513 [PMID: 15740532 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02384.x]
- 51 Ananthakrishnan AN, Zadvornova Y, Naik AS, Issa M, Perera LP. Impact of pregnancy on health-related quality of life of patients with

inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2012; 13: 472-477 [PMID: 22908973 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00618X]

52 Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani

S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000; 109: 30-33 [PMID: 10969178 DOI: 10.1016/S0165-5728(00)299-X]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)》.(郭鹏)

IgA血管炎发病机制及胃肠道表现的研究进展

杨雅, 许琮, 覃华, 李德民, 赵秋

■背景资料

IgA血管炎为累及小血管的白细胞脆裂性血管炎, 一般在儿童患者中多见, 然成人患者亦不少, 多发于秋冬季节, 可累及全身多系统, 主要临床表现分为单纯型、腹型、关节型、肾型、混合型及其他。

杨雅, 许琮, 覃华, 李德民, 赵秋, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

杨雅, 主要从事消化系疾病的研究。

武汉市科技局应用基础研究基金资助项目,
No. 2014060101010052

作者贡献分布: 此课题由赵秋、覃华及杨雅设计; 文献检索及文章撰写由杨雅与许琮完成; 赵秋与李德民审校。

通讯作者: 赵秋, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. zhaoqiu@medmail.com.cn
电话: 027-83663334

收稿日期: 2015-11-03
修回日期: 2015-12-07
接受日期: 2015-12-15
在线出版日期: 2016-01-28

Pathogenesis and gastrointestinal manifestations of IgA vasculitis

Ya Yang, Cong Xu, Hua Qin, De-Min Li, Qiu Zhao

Ya Yang, Cong Xu, Hua Qin, De-Min Li, Qiu Zhao, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: Wuhan Science and Technology Department Applied Basic Research Project, No. 2014060101010052

Correspondence to: Qiu Zhao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhaoqiu@medmail.com.cn

Received: 2015-11-03
Revised: 2015-12-07
Accepted: 2015-12-15
Published online: 2016-01-28

Abstract

Immunoglobulin A (IgA) vasculitis is a form of leukocytoclastic vasculitis of small vessels, clinically characterized by purpuric skin lesions unrelated to any underlying coagulopathy, gastrointestinal manifestations, arthritis and/or arthralgia and renal involvement. The etiology remains unknown, but various triggers including infections, vaccination, drugs and malignancy have been hypothesized to be associated with the development of IgA vasculitis. Although the pathogenesis has not been completely figured out, genetic predisposition, aberrant glycosylation of the hinge region of IgA1, activated complements, cytokines and chemokines were put out to play important roles in the immunopathogenesis of IgA vasculitis. Histologically, the infiltration of small blood vessels with polymorphonuclear leukocytes and the presence of leukocytoclasia are typical pathologic findings in IgA vasculitis. The treatment is usually supportive, and advanced treatments include immunosuppressive drugs (glucocorticoids and immunosuppressive agents), hemopurification and surgery. The prognosis depends on the age at the disease onset and the renal involvement or not.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: IgA vasculitis; Gastrointestinal manifestation; Pathogenesis; Endoscopy; Treatment

Yang Y, Xu C, Qin H, Li DM, Zhao Q. Pathogenesis and gastrointestinal manifestations of IgA vasculitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 390-399 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/390.asp> DOI:

■同行评议者

常丽丽, 主任医师, 石家庄市第一医院消化内科; 刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

摘要

IgA血管炎是累及小血管的白细胞脆裂性小血管炎, 主要临床表现为与凝血功能无关的皮肤紫癜性病变、胃肠道表现、关节炎或关节疼痛、肾脏病变。病因目前尚不明确, 可能与感染、疫苗、药物及肿瘤性疾病等相关。发病机制目前考虑与患者自身遗传易感性、IgA1免疫球蛋白“O”铰链区糖基化异常、补体系统异常激活、炎症因子与促炎性因子和自身抗体的产生等方面密切相关。IgA血管炎病理学上典型表现为多形核白细胞渗出及白细胞脆裂性血管炎。IgA血管炎治疗分为对症支持治疗、免疫抑制治疗(糖皮质激素和免疫抑制剂)、血液净化治疗及外科手术治疗。IgA血管炎预后与发病年龄及是否累及肾脏相关。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: IgA血管炎; 腹型; 发病机制; 内镜检查; 治疗

核心提示: 本文陈述了腹型IgA血管炎的发病机制、临床特点、内镜下改变及治疗方案。

杨雅, 许琮, 覃华, 李德民, 赵秋. IgA血管炎发病机制及胃肠道表现的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(3): 390-399 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/390.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.390>

0 引言

IgA血管炎^[1,2], 曾被命名为过敏性紫癜, 为IgA1免疫复合物沉积在血管壁而引起一种系统性血管炎, 一般累及小血管。该病首次在1801年由Heberden教授进行了详细的阐述, 随后Schonlein教授在1837年揭示了紫癜与关节炎的联系并命其名为“风湿性紫癜”, 后来在1874年, 其学生Henoch教授进一步发现并详细阐述了紫癜与胃肠道症状的关系, 并在1899年报道该病还可累及肾脏^[3]。IgA血管炎主要累及皮肤、关节、胃肠道、肾脏, 引起皮肤紫癜, 关节炎或关节肿痛, 腹痛、消化道出血, 血尿、蛋白尿、肾功能不全等临床表现, 其他少见的还可累及心脏、眼睛、肺脏^[4]、睾丸^[5]及中枢神经系统^[6]等。

1 一般情况

IgA血管炎在儿童患者中多见, 各家报道其年发病率从3/10万-26.7/10万不等^[7-9], 在3-12岁儿童中尤为多见^[10], 成人发病率则相对较低, 年发病率从0.8/10万至1.8/10万不等^[10-12], 平均发病年龄为45-50岁^[10,12,13]。发病年龄最小者为6 mo^[14], 最大为86岁^[15]。很多研究结果均表明在IgA血管炎患者中, 男性略多于女性^[8,13]。IgA血管炎一般多发于秋、冬季节, 夏季最少见^[16,17]。

2 病因

IgA血管炎病因尚不明确, 但其多于秋冬季节发病且大部分患者起病前有上呼吸道感染的病史^[18-20]的特点均提示感染为引起IgA血管炎重要的病因, 这些致病菌包括Weiss等^[21]提出的微小病毒B19、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、腺病毒、A组β溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌、支原体、幽门螺杆菌^[22,23], 还有另外一些原因包括药物的使用^[24]、肿瘤性疾病^[25-27]、接种疫苗^[28]等均可能导致IgA血管炎的发生。

3 发病机制

IgA血管炎的发病机制并不完全清楚, 目前认为其发病与患者自身遗传易感性、IgA1免疫球蛋白“O”铰链区糖基化异常、补体系统异常激活、炎症因子与促炎性因子和自身抗体的产生等方面密切相关^[29,30]。

3.1 遗传易感性 研究^[31]发现, *HLA-DRB1*基因及其等位基因, *HLA-B35*基因^[32]、*HLA-DQA1*基因^[33]、*HLA-A*基因(*HLA-A1101*、*HLA-A2601*)和*HLA-B*基因(*HLA-B1501*、*HLA-B3503*、*HLA-B52*、*HLA-B07*、*HLA-B40*)^[34]均与IgA血管炎的发生及发展密切相关, 此外, 一些炎症因子及RAS相关的靶基因正越来越成为研究的热点。

3.2 IgA1铰链区糖基化异常 IgA分为IgA1(80%-90%)和IgA2两种亚型, 其中IgA1的重链区铰链(O)上分布着5-6个糖基化位点, 此为其区别于IgA2和其他免疫球蛋白的重要标志^[35-37]。IgA1铰链区糖基化异常, 使其不能被肝细胞识别清除, 更易于自我聚集或形成抗原抗体高分子免疫复合物, 并在系膜区或内皮下沉积, 从而引起小血管内皮细胞的损伤, 引起白细胞脆裂性血管炎^[38,39]。

■ 相关报道

Zhang等回顾性分析总结了腹型IgA血管炎的临床特点及内镜下改变, 指出内镜检查在腹型IgA血管炎诊治过程中的重要作用。

■ 创新盘点

本文阐述了腹型IgA血管炎的临床表现、内镜下特点及治疗方案,并相对全面的总结了IgA血管炎的发病机制。

3.3 补体系统 补体系统通过经典激活途径^[40]、替代激活途径^[41-45]、凝集素激活途径^[45,46]参与IgA免疫复合物清除障碍过程^[47]。

3.4 炎症因子与促炎性因子 Th17细胞产生的炎症因子如IL-6、IL-17等^[48]在一些促炎性因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-2、IL-6、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等^[49-53]刺激血管内皮细胞产生的趋化因子的作用下,被诱导黏附在血管壁,作用于血管内皮细胞而引起血管炎症性改变^[54,55]。

3.5 自身抗体 抗磷脂抗体^[56,57]、狼疮抗凝物抗体^[58,59]、抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)^[60]、抗核抗体和IgA类风湿因子^[61,62]、IgA抗内皮细胞抗体^[63]等在IgA血管炎的不同发病环节中发挥着一定的作用,但其具体作用机制尚不明确。

4 临床表现

腹型IgA血管炎临床表现多样,包括腹痛、消化道出血(多表现为黑便、粪潜血为阳性)、恶心呕吐、腹泻、呕血等,其发生率在成人患者与儿童患者之间并无很大差别^[24,64]。腹痛是腹型患者中最常见的临床表现^[65-67],常见腹痛部位为脐周及上腹部,弥漫性全腹痛少见。还有少数患者表现为转移性右下腹痛,导致该病易误诊为急性阑尾炎^[67]。腹痛常为持续性的绞痛,进食后加重,这与肠道局部缺血及肠绞窄不无关系^[68,69]。

消化道出血如黑便、粪隐血试验阳性等往往伴随腹痛症状一起出现,出血量一般不多,极少会出现消化道大出血而致出血性休克需要急诊内镜或外科干预的情况^[70-72]。

若上述症状得不到及时缓解,病情可进一步加重而出现肠套叠、肠梗阻、肠穿孔、肠痿等外科急症而需内镜或手术干预治疗^[68,69,73]。一般而言,肠套叠多见于儿童患者^[74-76],多表现为腹部可触性包块。其按发生部位可分为回回型(51%)、回结型(39%)和空空型(7%)^[69]。回回型、空空型肠套叠因其位置较高,灌肠效果不理想,如24 h之内不能自行缓解,则需外科手术处理^[77]。回结型肠套叠80%-90%为自发性肠套叠,多因肠道远端淋巴组织异常增生引

起^[76],多见于2岁以下小儿,若2岁以上患者出现回结型肠套叠,需警惕腹型IgA血管炎所致肠套叠^[8],该型肠套叠可通过空气灌肠或钡剂灌肠缓解^[78]。肠套叠与肠穿孔密切相关。肠穿孔部位多为回肠,且多发生在使用激素治疗2 wk以内^[79],可能与激素的应用掩盖了真实病情且加重了感染有关^[80],往往在肠穿孔之前会出现病情好转的假象^[81]。肠梗阻多发于十二指肠球部和/或回盲部^[78,82-84],与胃肠道局部缺血相关^[85]。

其他少见的并发症还包括蛋白丢失性肠病^[86]、脂肪泄^[87]、肠痿^[73]、壁间血肿^[88]、胆囊炎^[89,90]、浆膜炎^[91,92]、乳糜腹水^[93]、梗阻性黄疸^[94]等。

5 检查

5.1 内镜检查 内镜下胃肠道黏膜病变通常表现为弥漫性黏膜充血水肿、瘀点瘀斑、糜烂出血点、溃疡性病变、结节样改变等^[95-97],少数患者表现为病变部位梗阻或过度狭窄以至内镜无法通过。其中溃疡性病变多为形态不规则小溃疡,基底面积0.2-1.0 cm²不等,基底干净。十二指肠降部、末端回肠分别为胃镜、肠镜检查中最常见的病变部位^[97,98],且这两个部位的病变表现通常也最严重。超声内镜下病变部位一般表现为黏膜及黏膜下层水肿^[94]。但胃镜及肠镜所能看到的范围有限,在胃镜及肠镜检查结果均阴性时,胶囊内镜因其拥有纵观消化道全程、检查无痛苦的优势,对腹型IgA血管炎的诊断很有帮助^[99],且对治疗也有一定的指导意义^[100]。需要注意的是,对于胃肠道蠕动功能减弱、可能合并肠梗阻的患者胶囊内镜忌用^[99]。

5.2 彩色多普勒超声 彩色多普勒超声可发现病变部位肠壁增厚(多为对称性),肠壁回声均匀减低,肠腔狭窄,黏膜皱襞不清、肠道蠕动减弱甚至消失,呈“腊肠”样表现。长轴面显示肠管呈管状狭窄,横断面显示圆形低回声肿块,肠腔呈向心性 or 偏心性狭窄^[101]。还可发现腹腔积液、肠套叠(呈典型的“同心环”征和“肾”征)^[102-104]。彩色多普勒超声检查通过红、蓝血流信号可判断病变肠管血供情况,对疾病严重程度的判断有一定的帮助^[105]。

5.3 CT扫描 CT扫描能发现多部位的肠道病变,主要位于空肠和回肠^[106],与其血管分布相对较

多的解剖学特点相关. 表现为肠壁节段性增厚, 肠腔呈不对称性狭窄. 由于损伤血管的渗出液主要集中在肠道黏膜下层, 增厚的肠壁表现为密度减低, 增强后较正常肠壁强化程度低, 故呈典型“靶征”表现. 受累肠管周围的血管充血肿胀, 淋巴结增多增大, 部分可伴有腹腔积液^[106,107]. 此外, CT检查还能显示腹型IgA血管炎较常见的并发症如肠套叠、肠穿孔及肠梗阻. 肠套叠CT影像学特点: 当扫描层面与套叠肠管平行时, 肿块内呈分层状, 高低密度相间, 其间可见肠系膜脂肪影; 当扫描层面与套叠肠管垂直时, 肿块内呈同心环状^[101]. 肠穿孔即显示为膈下可见游离气体密度影. CT扫描不仅可显示梗阻扩张的肠管, 同时还可以显示造成梗阻的狭窄段肠管.

5.4 腹部平片 腹部平片对于怀疑腹型IgA血管炎合并肠梗阻、肠穿孔等并发症的患者是首选检查, 能通过是否有肠管扩张及液气平面、是否可见膈下气体密度影快速确认是否合并上述急腹症.

5.5 实验室检查 Kimura等^[108]在研究中曾指出腹型IgA血管炎疾病过程中IL-6及IgM型抗磷脂酰丝氨酸-凝血酶原复合物抗体(antiphosphatidylserine-prothrombin complex antibody, anti-PSPT)水平升高, 而ASO、CRP、IL-8、抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, aCL)及TNF- α 水平与腹型IgA血管炎缺乏明确的关系. 另有报道^[109]提出部分腹型IgA血管炎患者可表现为血清IgA水平升高. Prenzel等^[110]曾指出VIII因子活性减低与腹型IgA血管炎严重程度相关. 还有一些指标与腹型IgA血管炎相关如血小板计数增高、白细胞计数增多、血小板平均体积减小、嗜酸性粒细胞减低、血沉增快等, 但均缺乏特异性^[110-112].

6 病理

典型胃肠道病变部位活检标本表现为血管壁红染、纤维素样坏死、脆裂, 管腔内血栓形成, 红细胞溢出, 符合白细胞脆裂性血管炎^[113,114], 免疫组织化学染色可见IgA颗粒样沉积于血管壁.

7 诊断及鉴别诊断

7.1 诊断标准

7.1.1 1990年诊断标准: 1990年美国风湿病学会

(ACR)诊断标准^[115]为具备以下2条或2条以上: (1)与凝血功能无关的可触性皮疹; (2)发病年龄 ≤ 20 岁; (3)急性腹痛; (4)组织活检示小动脉小静脉粒细胞浸润.

7.1.2 2006年诊断标准: 2006年欧洲抗风湿病联盟和欧洲儿科风湿病学会(EULAR/PRES)^[116]制定了新的诊断标准: 可触性(必要条件)皮疹伴以下任何一条: (1)弥漫性腹痛; (2)任何部位活检示IgA沉积; (3)关节炎和/或关节痛; (4)肾脏受损表现(血尿和/或蛋白尿).

7.1.3 2012年更名: 2012 Chapel Hill年会议(International Chapel Hill Consensus Conference, CHCC)在新的血管炎分类标准中将过敏性紫癜(henoch-schonlein purpura, HSP)改名为IgA血管炎^[2].

7.2 鉴别诊断

7.2.1 IgG4相关性疾病: IgG4相关性疾病^[117]累及消化系统时可出现腹痛、恶心呕吐等临床症状, 有时与腹型IgA血管炎引起的胃肠道表现不易鉴别, 但前者有其自身疾病特点: 一个或多个器官或组织似肿瘤性的肿胀增大; IgG4阳性淋巴细胞大量增生, 在组织中浸润; 血清IgG4细胞水平显著增高; 对糖皮质激素反应良好.

7.2.2 系统性红斑狼疮: 系统性红斑狼疮^[118]患者约30%出现食欲减退、腹痛、呕吐、腹泻等消化系统症状, 少数可并发急腹症如胰腺炎、肠坏死、肠梗阻等, 需注意与腹型IgA血管炎鉴别. 前者血清中可以查到多种自身抗体如抗核抗体、抗双链DNA抗体、抗ENA抗体、抗磷脂抗体等, 并伴其他系统表现如皮肤表现(颊部红斑、盘状红斑)、关节表现(关节炎)、肾脏病变、神经系统等.

7.2.3 急性阑尾炎: 急性阑尾炎患者多有转移性右下腹痛史, 胃肠道症状突出, 右下腹麦氏点有固定压痛, 腹膜刺激征阳性. 随病情进展, 腹部压痛及肌紧张范围可加大.

7.2.4 急性肠系膜淋巴结炎: 急性肠系膜淋巴结炎常常先表现为以发热为主的上呼吸道感染症状, 继而出现腹痛, 主要表现为脐周或右下腹钝痛, 体检时腹痛部位随体位而变化, 不伴腹肌紧张, 抗感染治疗短期内腹痛可减轻、缓解.

腹型IgA血管炎患者腹痛多表现为脐周或下腹绞痛或钝痛, 进食后加重, 无腹肌紧张, 对糖皮质激素反应佳.

应用要点

糖皮质激素及免疫抑制剂治疗可以明显改善腹型IgA血管炎的临床症状, 必要时可进一步行血液净化治疗.

■名词解释

腹型IgA血管炎: 指临床上以胃肠道表现为主的IgA血管炎, 主要表现为腹痛、消化道出血等, 内镜下表现为弥漫性黏膜充血水肿、瘀点瘀斑、糜烂出血点、溃疡性病变、结节样改变等。十二指肠降部及回盲部为常见累及部位, 激素治疗有效。

8 治疗

IgA血管炎具有一定的自愈倾向, 且症状、病变程度及受累系统差异较大, 其具体治疗方案应遵循个体化原则。IgA血管炎的治疗总体上分为对症支持治疗、免疫抑制治疗、血液净化治疗及外科手术治疗。

8.1 对症支持治疗 对于病变程度轻微、受累系统少的患者可仅予以对症支持处理, 包括缓解关节疼痛、腹痛及胃肠道出血等临床表现。对于常规处理胃肠道症状缓解不满意的患者, 可进一步考虑免疫抑制治疗及血液净化治疗。

8.2 免疫抑制治疗 免疫抑制治疗包括糖皮质激素治疗及免疫抑制剂治疗。Ronkainen等^[119]、Jauhola等^[120]分别通过研究证实应用糖皮质激素2 wk之内可减轻腹痛程度, 并能缩短腹痛病程。《儿童过敏性紫癜诊治建议》^[109]中指出对有腹痛症状患者推荐使用激素治疗: (1)口服泼尼松治疗, 1-2 mg/kg(最大剂量60 mg) 1-2 wk, 后1-2 wk减量。胃肠道症状较重(持续腹痛、胃肠道出血、肠系膜血管炎及胰腺炎等)不能口服药物治疗者推荐使用静脉激素治疗, 一般剂量为氢化可的松琥珀酸钠5-10 mg/(kg·d), 根据病情可间断4-8 h重复使用; (2)甲泼尼龙5-1 mg/(kg·d)[病情严重者如肠系膜血管炎大量出血者给予激素冲击治疗量可达15-30 mg/(kg·d), 最大剂量<1 g/d, 连用3 d, 必要时1-2 wk后重复冲击3 d]; (3)或地塞米松0.3 mg/(kg·d), 严重症状控制后应改口服糖皮质激素, 并逐渐减量, 总疗程推荐2-4 wk, 注意疗程不宜过长。然而, 糖皮质激素的应用并不能阻止IgA血管炎进一步累及肾脏, 也不能降低对腹型IgA血管炎发生肠套叠、肠梗阻、肠穿孔等胃肠道并发症的发生率^[120-123]。常用的免疫抑制剂包括环磷酰胺、秋水仙碱、氨苯砜、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、环孢素A、利妥昔单抗等, 其中常用于治疗腹型IgA血管炎的免疫抑制剂为环磷酰胺^[124]和氨苯砜^[125]。

8.3 血液净化治疗 对于激素和免疫抑制剂治疗效果不理想的腹型患者, 可考虑行血液净化治疗: 血浆置换^[126]、血液灌流^[127]等, 通过清除体内异常免疫球蛋白、抗原抗体免疫复合物、自身抗体、炎性因子等而减轻异常免疫反应, 从而缓解临床症状。

8.4 外科手术 对于肠梗阻、肠穿孔等内科保守

治疗无效的患者, 需及时行外科手术治疗, 以免耽误最佳治疗时机。

9 预后

IgA血管炎多为自限性疾病, 一般预后良好。腹型IgA血管炎临床表现中症状较重的情况如消化道出血、肠套叠、肠穿孔、肠梗阻、肠痿等影响患者近期预后, 需及时的识别及处理, 否则会耽误患者病情, 甚至危及患者生命。而起病年龄<20岁、肾脏受累、紫癜持续超过1 mo则为影响IgA血管炎远期预后的危险因素^[64,128,129]。

10 参考文献

- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512-1523 [PMID: 9366584]
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11 [PMID: 23045170 DOI: 10.1002/art.37715]
- Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2637-2644 [PMID: 10589705]
- Chaussain M, de Boissieu D, Kalifa G, Epelbaum S, Niaudet P, Badoual J, Gendrel D. Impairment of lung diffusion capacity in Schönlein-Henoch purpura. *J Pediatr* 1992; 121: 12-16 [PMID: 1625069]
- Ben-Sira L, Laor T. Severe scrotal pain in boys with Henoch-Schönlein purpura: incidence and sonography. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 125-128 [PMID: 10663526 DOI: 10.1007/s002470050029]
- Chen CL, Chiou YH, Wu CY, Lai PH, Chung HM. Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: a case report with sequential magnetic resonance imaging changes and treated with plasmapheresis alone. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 276-278 [PMID: 11149126]
- Aalberse J, Dolman K, Ramnath G, Pereira RR, Davin JC. Henoch Schonlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1648-1650 [PMID: 17472987 DOI: 10.1136/ard.2006.069187]
- Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360: 1197-1202 [PMID: 12401245 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11279-7]
- Watson L, Richardson AR, Holt RC, Jones CA, Beresford MW. Henoch schonlein purpura--a 5-year review and proposed pathway. *PLoS One*

- 2012; 7: e29512 [PMID: 22235302 DOI: 10.1371/journal.pone.0029512]
- 10 Penny K, Fleming M, Kazmierczak D, Thomas A. An epidemiological study of Henoch-Schönlein purpura. *Paediatr Nurs* 2010; 22: 30-35 [PMID: 21294500 DOI: 10.7748/paed2010.12.22.10.30.c8135]
- 11 Watts RA, Jolliffe VA, Grattan CE, Elliott J, Lockwood M, Scott DG. Cutaneous vasculitis in a defined population--clinical and epidemiological associations. *J Rheumatol* 1998; 25: 920-924 [PMID: 9598892]
- 12 García-Porrúa C, González-Gay MA. Comparative clinical and epidemiological study of hypersensitivity vasculitis versus Henoch-Schönlein purpura in adults. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28: 404-412 [PMID: 10406408]
- 13 Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1271-1278 [PMID: 11961015 DOI: 10.1097/01.asn.0000013883.99976.22]
- 14 ALLEN DM, DIAMOND LK, HOWELL DA. Anaphylactoid purpura in children (Schonlein-Henoch syndrome): review with a follow-up of the renal complications. *AMA J Dis Child* 1960; 99: 833-854 [PMID: 13792721]
- 15 Tancrede-Bohin E, Ochonisky S, Vignon-Pennamen MD, Flageul B, Morel P, Rybojad M. Schönlein-Henoch purpura in adult patients. Predictive factors for IgA glomerulonephritis in a retrospective study of 57 cases. *Arch Dermatol* 1997; 133: 438-442 [PMID: 9126006]
- 16 Dolezalová P, Telekesová P, Nemcová D, Hoza J. Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey. *J Rheumatol* 2004; 31: 2295-2299 [PMID: 15517648]
- 17 Tabel Y, Inanc FC, Dogan DG, Elmas AT. Clinical features of children with Henoch-Schonlein purpura: risk factors associated with renal involvement. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6: 269-274 [PMID: 22797096]
- 18 Lardhi AA. Henoch-Schonlein purpura in children from the eastern province of Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2012; 33: 973-978 [PMID: 22964809]
- 19 Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, Fernández-Iglesias JL, Rodríguez-Ledo P, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 279-290 [PMID: 11552081]
- 20 Martínez López MM, Rodríguez Arranz C, Peña Carrión A, Merino Muñoz R, García-Consuegra Molina J. [Henoch-Schönlein purpura. Study of factors associated with the development and course of the disease]. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66: 453-458 [PMID: 17517199]
- 21 Weiss PF, Klink AJ, Luan X, Feudtner C. Temporal association of Streptococcus, Staphylococcus, and parainfluenza pediatric hospitalizations and hospitalized cases of Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2010; 37: 2587-2594 [PMID: 20843903 DOI: 10.3899/jrheum.100364]
- 22 高晓琳, 黄永坤, 刘梅, 李琪, 曾洁, 李海林. 儿童过敏性紫癜与不同类型幽门螺杆菌感染的相关性. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 198-201
- 23 星学花. 儿童过敏性紫癜与幽门螺旋杆菌感染的相关性及临床治疗. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4200-4204
- 24 Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 859-864 [PMID: 9153547]
- 25 Pertuiset E, Lioté F, Launay-Russ E, Kemiche F, Cerf-Payastre I, Chesneau AM. Adult Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 360-367 [PMID: 10924021]
- 26 Zickerman AM, Allen AC, Talwar V, Olczak SA, Brownlee A, Holland M, Furness PN, Brunskill NJ, Feehally J. IgA myeloma presenting as Henoch-Schönlein purpura with nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: E19 [PMID: 10977812 DOI: 10.1053/ajkd.2000.16221]
- 27 Mitsui H, Shibagaki N, Kawamura T, Matsue H, Shimada S. A clinical study of Henoch-Schönlein Purpura associated with malignancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 394-401 [PMID: 19207675 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.03065.x]
- 28 Goodman MJ, Nordin JD, Belongia EA, Mullooly JP, Baggs J. Henoch-Schönlein purpura and polysaccharide meningococcal vaccine. *Pediatrics* 2010; 126: e325-e329 [PMID: 20624811 DOI: 10.1542/peds.2009-3195]
- 29 Park SJ, Suh JS, Lee JH, Lee JW, Kim SH, Han KH, Shin JI. Advances in our understanding of the pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura and the implications for improving its diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9: 1223-1238 [PMID: 24215411 DOI: 10.1586/1744666X.2013.850028]
- 30 Rigante D, Castellazzi L, Bosco A, Esposito S. Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch-Schönlein purpura? *Autoimmun Rev* 2013; 12: 1016-1021 [PMID: 23684700 DOI: 10.1016/j.autrev.2013.04.003]
- 31 Soylemezoglu O, Peru H, Gonen S, Cetinyurek A, Ozkaya O, Bakkaloglu S, Buyan N, Hasanoglu E. CTLA-4 +49 A/G genotype and HLA-DRB1 polymorphisms in Turkish patients with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1239-1244 [PMID: 18449568 DOI: 10.1007/s00467-008-0837-7]
- 32 Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, García-Porrúa C, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. HLA-B35 association with nephritis in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2002; 29: 948-949 [PMID: 12022355]
- 33 Jin DK, Kohsaka T, Koo JW, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. Complement 4 locus II gene deletion and DQA1*0301 gene: genetic risk factors for IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nephron* 1996; 73: 390-395 [PMID: 8832595]
- 34 Ren SM, Yang GL, Liu CZ, Zhang CX, Shou QH, Yu SF, Li WC, Su XL. Association between HLA-A and -B polymorphisms and susceptibility to Henoch-Schönlein purpura in Han and Mongolian children from Inner Mongolia. *Genet Mol Res* 2012; 11: 221-228 [PMID: 22370889 DOI: 10.4238/2012.

同行评价

本文综述分析了腹型IgA血管炎的发病机制、临床表现和临床治疗, 有较好的学术水平。

- February.3.2]
- 35 Kerr MA. The structure and function of human IgA. *Biochem J* 1990; 271: 285-296 [PMID: 2241915 DOI: 10.1042/bj2710285]
- 36 Yoo EM, Morrison SL. IgA: an immune glycoprotein. *Clin Immunol* 2005; 116: 3-10 [PMID: 15925826 DOI: 10.1016/j.clim.2005.03.010]
- 37 Renfrow MB, Mackay CL, Chalmers MJ, Julian BA, Mestecky J, Kilian M, Poulsen K, Emmett MR, Marshall AG, Novak J. Analysis of O-glycan heterogeneity in IgA1 myeloma proteins by Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry: implications for IgA nephropathy. *Anal Bioanal Chem* 2007; 389: 1397-1407 [PMID: 17712550 DOI: 10.1007/s00216-007-1500-z]
- 38 Allen AC, Willis FR, Beattie TJ, Feehally J. Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schönlein purpura restricted to patients with clinical nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 930-934 [PMID: 9568852]
- 39 常建民. 白细胞碎裂性血管炎. 临床皮肤科杂志 2007 36: 62-64
- 40 Kawana S, Shen GH, Kobayashi Y, Nishiyama S. Membrane attack complex of complement in Henoch-Schönlein purpura skin and nephritis. *Arch Dermatol Res* 1990; 282: 183-187 [PMID: 2369144]
- 41 Spitzer RE, Urmson JR, Farnett ML, Stitzel AE, Post EM. Alteration of the complement system in children with Henoch Schönlein purpura. *Clin Immunol Immunopathol* 1978; 11: 52-59 [PMID: 699388]
- 42 Garcia-Fuentes M, Martin A, Chantler C, Williams DG. Serum complement components in Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 1978; 53: 417-419 [PMID: 666358 DOI: 10.1136/adc.53.5.417]
- 43 Smith GC, Davidson JE, Hughes DA, Holme E, Beattie TJ. Complement activation in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 477-480 [PMID: 9260249]
- 44 Davin JC, Vandenbroeck MC, Foidart JB, Mahieu PR. Sequential measurements of the reticulo-endothelial system function in Henoch-Schönlein disease of childhood. Correlations with various immunological parameters. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 201-206 [PMID: 3993366]
- 45 Hisano S, Matsushita M, Fujita T, Iwasaki H. Activation of the lectin complement pathway in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 295-302 [PMID: 15685507]
- 46 Ault BH, Stapleton FB, Rivas ML, Waldo FB, Roy S, McLean RH, Bin JA, Wyatt RJ. Association of Henoch-Schönlein purpura glomerulonephritis with C4B deficiency. *J Pediatr* 1990; 117: 753-755 [PMID: 2231209]
- 47 Lawrence S, Fussell BA, Charlesworth JA. Mesangial IgA nephropathy: detection of defective reticulophagocytic function in vivo. *Clin Nephrol* 1983; 19: 280-283 [PMID: 6223769]
- 48 Chen O, Zhu XB, Ren H, Wang YB, Sun R. The imbalance of Th17/Treg in Chinese children with Henoch-Schönlein purpura. *Int Immunopharmacol* 2013; 16: 67-71 [PMID: 23562836 DOI: 10.1016/j.intimp.2013.03.027]
- 49 Besbas N, Saatci U, Ruacan S, Ozen S, Sungur A, Bakkaloglu A, Elnahas AM. The role of cytokines in Henoch Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 456-460 [PMID: 9433407]
- 50 Yang YH, Lai HJ, Huang CM, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Sera from children with active Henoch-Schönlein purpura can enhance the production of interleukin 8 by human umbilical venous endothelial cells. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1511-1513 [PMID: 15479906 DOI: 10.1136/ard.2003.016196]
- 51 Wu TH, Wu SC, Huang TP, Yu CL, Tsai CY. Increased excretion of tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta in urine from patients with IgA nephropathy and Schönlein-Henoch purpura. *Nephron* 1996; 74: 79-88 [PMID: 8883024]
- 52 Lin CY, Yang YH, Lee CC, Huang CL, Wang LC, Chiang BL. Thrombopoietin and interleukin-6 levels in Henoch-Schönlein purpura. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 476-482 [PMID: 17164950]
- 53 Yang YH, Chuang YH, Wang LC, Huang HY, Gershwin ME, Chiang BL. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 179-184 [PMID: 18190875 DOI: 10.1016/j.autrev.2007.11.012]
- 54 Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068-2101 [PMID: 7522621]
- 55 Rostoker G, Rymer JC, Bagnard G, Petit-Phar M, Griuncelli M, Pilatte Y. Imbalances in serum proinflammatory cytokines and their soluble receptors: a putative role in the progression of idiopathic IgA nephropathy (IgAN) and Henoch-Schönlein purpura nephritis, and a potential target of immunoglobulin therapy? *Clin Exp Immunol* 1998 114: 468-476 [PMID: 9844059 DOI: 10.1046/j.1365-2249.1998.00745.x]
- 56 Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Suzuki T, Sumida T, Yasuda T, Koike T. Heterogeneity of anticardiolipin antibodies defined by the anticardiolipin cofactor. *J Immunol* 1992; 148: 3885-3891 [PMID: 1602135]
- 57 Sokol DK, McIntyre JA, Short RA, Gutt J, Wagenknecht DR, Biller J, Garg B. Henoch-Schönlein purpura and stroke: antiphosphatidylethanolamine antibody in CSF and serum. *Neurology* 2000; 55: 1379-1381 [PMID: 11087785]
- 58 Abend NS, Licht DJ, Spencer CH. Lupus anticoagulant and thrombosis following Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 345-347 [PMID: 17509470 DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.01.005]
- 59 Shin JI, Lee JS, Kim HS. Lupus anticoagulant and IgM anti-phospholipid antibodies in Korean children with Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 73-74; author reply 74-75 [PMID: 19191188 DOI: 10.1080/03009740802482469]
- 60 Ozaltin F, Bakkaloglu A, Ozen S, Topaloglu R, Kavak U, Kalyoncu M, Besbas N. The significance of IgA class of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 426-429 [PMID: 15278754 DOI: 10.1007/s10067-004-0910-y]
- 61 Saulsbury FT. Heavy and light chain composition

- of serum IgA and IgA rheumatoid factor in Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1377-1380 [PMID: 1445457]
- 62 Saulsbury FT, Pearl ER. Cold reacting antinuclear antibody in Henoch-Schönlein Purpura. *J Clin Lab Immunol* 1983; 12: 123-127 [PMID: 6363709]
 - 63 Yang YH, Huang YH, Lin YL, Wang LC, Chuang YH, Yu HH, Lin YT, Chiang BL. Circulating IgA from acute stage of childhood Henoch-Schönlein purpura can enhance endothelial interleukin (IL)-8 production through MEK/ERK signalling pathway. *Clin Exp Immunol* 2006; 144: 247-253 [PMID: 16634798 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03076.x]
 - 64 Kang Y, Park JS, Ha YJ, Kang MI, Park HJ, Lee SW, Lee SK, Park YB. Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 198-203 [PMID: 24550645 DOI: 10.3346/jkms.2014.29.2.198]
 - 65 Zhang Y, Huang X. Gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1038-1043 [PMID: 18609159 DOI: 10.1080/00365520802101861]
 - 66 Calvo-Río V, Loricera J, Mata C, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Alvarez L, González-Vela MC, González-Lamuño D, Rueda-Gotor J, Fernández-Llaca H, González-López MA, Armesto S, Peiró E, Arias M, González-Gay MA, Blanco R. Henoch-Schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 106-113 [PMID: 24646467 DOI: 10.1097/MD.0000000000000019]
 - 67 Fan Z, Tian X, Pan J, Li Y, Zhang Y, Jing H. Terminal ileitis induced by Henoch-Schönlein purpura that presented as acute appendicitis: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e492 [PMID: 25654396 DOI: 10.1097/MD.0000000000000492]
 - 68 Choong CK, Beasley SW. Intra-abdominal manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 405-409 [PMID: 9767498]
 - 69 Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schönlein Purpura. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2011-2019 [PMID: 18351468 DOI: 10.1007/s10620-007-0147-0]
 - 70 Ebina K, Kato S, Abukawa D, Nakagawa H. Endoscopic hemostasis of bleeding duodenal ulcer in a child with Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr* 1997; 131: 934-936 [PMID: 9427906]
 - 71 Lippl F, Huber W, Werner M, Nekarda H, Berger H, Weigert N. Life-threatening gastrointestinal bleeding due to a jejunal lesion of Henoch-Schönlein purpura. *Endoscopy* 2001; 33: 811-813 [PMID: 11558038 DOI: 10.1055/s-2001-16529]
 - 72 Agha FP, Nostrant TT, Keren DF. Leucocytoclastic vasculitis (hypersensitivity angiitis) of the small bowel presenting with severe gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 195-198 [PMID: 3485374]
 - 73 Gow KW, Murphy JJ, Blair GK, Magee JF, Hailey J. Multiple entero-entero fistulae: an unusual complication of Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 809-811 [PMID: 8783109]
 - 74 Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1427-1431 [PMID: 15513566 DOI: 10.1080/08035250410020181]
 - 75 Nielsen HE. Epidemiology of Schönlein-Henoch purpura. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 125-131 [PMID: 3369292]
 - 76 Schwab J, Benya E, Lin R, Majd K. Contrast enema in children with Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1221-1223 [PMID: 16080921 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.05.001]
 - 77 Sönmez K, Turkyilmaz Z, Demirogullari B, Karabulut R, Aral YZ, Konuş O, Başaklar AC, Kale N. Conservative treatment for small intestinal intussusception associated with Henoch-Schönlein's purpura. *Surg Today* 2002; 32: 1031-1034 [PMID: 12541018 DOI: 10.1007/s005950200209]
 - 78 Katz S, Borst M, Seekri I, Grosfeld JL. Surgical evaluation of Henoch-Schönlein purpura. Experience with 110 children. *Arch Surg* 1991; 126: 849-853; discussion 853-854 [PMID: 1854244]
 - 79 Wu CS, Tung SY. Henoch-Schönlein purpura complicated by upper gastrointestinal bleeding with an unusual endoscopic picture. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 128-131 [PMID: 7963359]
 - 80 Yavuz H, Arslan A. Henoch-Schönlein purpura-related intestinal perforation: a steroid complication? *Pediatr Int* 2001; 43: 423-425 [PMID: 11472592]
 - 81 Smith HJ, Krupski WC. Spontaneous intestinal perforation in Schönlein-Henoch purpura. *South Med J* 1980; 73: 603-66, 610 [PMID: 7375978]
 - 82 Chung DJ, Park YS, Huh KC, Kim JH. Radiologic findings of gastrointestinal complications in an adult patient with Henoch-Schönlein purpura. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: W396-W398 [PMID: 16985111 DOI: 10.2214/AJR.05.1596]
 - 83 Lombard KA, Shah PC, Thrasher TV, Grill BB. Ileal stricture as a late complication of Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics* 1986; 77: 396-398 [PMID: 3951919]
 - 84 Kawasaki M, Hizawa K, Aoyagi K, Kuroki F, Nakahara T, Sakamoto K, Iida M, Fujishima M. Ileitis caused by Henoch-Schönlein purpura. An endoscopic view of the terminal ileum. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 396-398 [PMID: 9412933]
 - 85 Lipsett J, Byard RW. Small bowel stricture due to vascular compromise: a late complication of Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Pathol Lab Med* 1995; 15: 333-340 [PMID: 8597821]
 - 86 Reif S, Jain A, Santiago J, Rossi T. Protein losing enteropathy as a manifestation of Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 482-485 [PMID: 2058402]
 - 87 Roy S. Steatorrhea in Henoch's syndrome. *Br Med J* 1972; 3: 682 [PMID: 4650848 DOI: 10.1136/bmj.3.5828.682]
 - 88 Nistala K, Hyer W, Halligan S. Jejunal haemorrhage in Henoch-Schönlein syndrome. *Arch Dis Child* 2003; 88: 434 [PMID: 12716719 DOI: 10.1136/adc.88.5.434]
 - 89 Kumon Y, Hisatake K, Chikamori M, Hara H, Numata Y, Yamano T, Ohno F. A case of vasculitic cholecystitis associated with Schönlein-Henoch

- purpura in an adult. *Gastroenterol Jpn* 1988; 23: 68-72 [PMID: 3350280]
- 90 Hoffmann JC, Cremer P, Preiss JC, Ebhardt H, Kruschewski M, Buhr HJ, Zeitz M. Gallbladder involvement of Henoch-Schönlein purpura mimicking acute acalculous cholecystitis. *Digestion* 2004; 70: 45-48 [PMID: 15297777 DOI: 10.1159/000080080]
- 91 Archimandritis A, Kalos A, Pantzos A, Sakellariou D, Malamas N, Fertakis A. Hemorrhagic ascites in a patient with anaphylactoid purpura. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 257-258 [PMID: 8034936]
- 92 Santiago J, Blanco R, González-Gay MA, Mateos A, Rosés L, Andrade AS, González-Vela C. Henoch-Schönlein purpura with hemorrhagic ascites and intestinal serositis. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 624-625 [PMID: 8934178]
- 93 Lee TH, Lee EY, Cho YS, Yoo B, Moon HB, Lee CK. Concurrent occurrence of chylothorax and chylous ascites in a patient with Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 378-379 [PMID: 15080272]
- 94 Viola S, Meyer M, Fabre M, Tounian P, Goddon R, Dechelotte P, Valayer J, Gruner M, Bernard O. Ischemic necrosis of bile ducts complicating Schönlein-Henoch purpura. *Gastroenterology* 1999; 117: 211-214 [PMID: 10381929]
- 95 Sasaki K, Nukuda Y, Masuda T, Sato E. Endoscopically and histologically documented gastrointestinal lesions in an adult patient with Henoch-Schönlein purpura. *Endoscopy* 1994; 26: 629-630 [PMID: 8001494 DOI: 10.1055/s-2007-1009054]
- 96 Esaki M, Matsumoto T, Nakamura S, Kawasaki M, Iwai K, Hirakawa K, Tarumi K, Yao T, Iida M. GI involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 920-923 [PMID: 12447314 DOI: 10.1067/mge.2002.129592]
- 97 刘卓刚, 矮德馨. 腹型过敏性紫癜临床特点及内镜检查结果分析. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1494-1495
- 98 刘尔玺, 朱方攀, 林浩, 文萍, 文剑波. 成人腹型过敏性紫癜临床表现及内镜特点分析26例. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2364-2366
- 99 Preud'Homme DL, Michail S, Hodges C, Milliken T, Mezoff AG. Use of wireless capsule endoscopy in the management of severe Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics* 2006; 118: e904-e906 [PMID: 16880250 DOI: 10.1542/peds.2005-3111]
- 100 Li M, Omi T, Matano Y, Fujimori S, Kawana S. The diagnostic usefulness of video capsule endoscopy in adolescent immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *J Nippon Med Sch* 2014; 81: 114-117 [PMID: 24805100]
- 101 李欣, 李林, 王春祥, 赵滨. 儿童过敏性紫癜胃肠道损害的CT、US表现. *中华放射学杂志* 2002; 36: 449-451
- 102 Pery M, Alon U, Lachter JH, Kaftori JK, Gaitini D, Rosenberger A. The value of ultrasound in Schoenlein-Henoch purpura. *Eur J Pediatr* 1990; 150: 92-94 [PMID: 2279515]
- 103 Ozdemir H, Işik S, Buyan N, Hasanoğlu E. Sonographic demonstration of intestinal involvement in Henoch-Schönlein syndrome. *Eur J Radiol* 1995; 20: 32-34 [PMID: 7556249]
- 104 Couture A, Veyrac C, Baud C, Galifer RB, Armelin I. Evaluation of abdominal pain in Henoch-Schönlein syndrome by high frequency ultrasound. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 12-17 [PMID: 1594303]
- 105 Shirahama M, Umeno Y, Tomimasu R, Dohmen K, Miyamoto Y, Shimoda Y, Irie K, Ishibashi H. The value of colour Doppler ultrasonography for small bowel involvement of adult Henoch-Schönlein purpura. *Br J Radiol* 1998; 71: 788-791 [PMID: 9771392 DOI: 10.1259/bjr.71.847.9771392]
- 106 Jeong YK, Ha HK, Yoon CH, Gong G, Kim PN, Lee MG, Min YI, Auh YH. Gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein syndrome: CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 965-968 [PMID: 9124151 DOI: 10.2214/ajr.168.4.9124151]
- 107 Siskind BN, Burrell MI, Pun H, Russo R, Levin W. CT demonstration of gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein syndrome. *Gastrointest Radiol* 1985; 10: 352-354 [PMID: 4054503]
- 108 Kimura S, Takeuchi S, Soma Y, Kawakami T. Raised serum levels of interleukins 6 and 8 and antiphospholipid antibodies in an adult patient with Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 730-736 [PMID: 24073654 DOI: 10.1111/ced.12089]
- 109 中华医学会儿科学分会免疫学组. 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童过敏性紫癜诊治建议. *中华儿科杂志* 2013; 51: 502-507
- 110 Prenzel F, Pfäffle R, Thiele F, Schuster V. Decreased factor XIII activity during severe Henoch-Schönlein purpura -- does it play a role? *Klin Padiatr* 2006; 218: 174-176 [PMID: 16688675 DOI: 10.1055/s-2006-933401]
- 111 Makay B, Türkyilmaz Z, Duman M, Unsal E. Mean platelet volume in Henoch-Schönlein purpura: relationship to gastrointestinal bleeding. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1225-1228 [PMID: 19543767 DOI: 10.1007/s10067-009-1219-7]
- 112 Evans-Jones LG, Clough JV. Thrombocytosis in Henoch-Schönlein syndrome. *Clin Lab Haematol* 1990; 12: 137-139 [PMID: 2208944]
- 113 Gibson LE. Cutaneous vasculitis: approach to diagnosis and systemic associations. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 221-229 [PMID: 1968112]
- 114 Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1074-1087 [PMID: 1975173]
- 115 Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1114-1121 [PMID: 2202310]
- 116 Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, Buoncompagni A, Lazar C, Bilge I, Uziel Y, Rigante D, Cantarini L, Hilario MO, Silva CA, Alegria M, Norambuena X, Belot A, Berkun Y, Estrella AI, Olivieri AN, Alpigiani MG, Rumba I, Sztajnbock F, Tambic-Bukovac L, Breda L, Al-Mayouf S, Mihaylova D, Chasnyk V, Sengler C, Klein-Gitelman M, Djeddi D, Nuno L, Pruunsild C, Brunner J, Kondi A, Pagava K, Pederzoli S, Martini A, Ruperto N. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis

- nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798-806 [PMID: 20413568 DOI: 10.1136/ard.2009.116657]
- 117 林玮, 张文. IgG4相关性疾病. 中华临床免疫和变态反应杂志 2010; 4: 307-311
 - 118 李圣楠, 黄慈波. 系统性红斑狼疮的诊断治疗进展. 临床药物治疗杂志 2010; 8: 6-10
 - 119 Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J, Ormälä T, Turtinen J, Nuutinen M. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006; 149: 241-247 [PMID: 16887443 DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.03.024]
 - 120 Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T, Jahnukainen T, Rajantie J, Ormälä T, Nuutinen M. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schönlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch Dis Child* 2010; 95: 871-876 [PMID: 20371584 DOI: 10.1136/adc.2009.167874]
 - 121 Bluman J, Goldman RD. Henoch-Schönlein purpura in children: limited benefit of corticosteroids. *Can Fam Physician* 2014; 60: 1007-1010 [PMID: 25551129]
 - 122 Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, Burnham JM, Feudtner C. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Pediatrics* 2007; 120: 1079-1087 [PMID: 17974746 DOI: 10.1542/peds.2007-0667]
 - 123 Chartapisak W, Opastiraku S, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Arch Dis Child* 2009; 94: 132-137 [PMID: 18701559 DOI: 10.1002/14651858.CD005128.pub2]
 - 124 Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillevin L, Thervet E, Terrier B. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 579-585 [PMID: 25688001 DOI: 10.1016/j.autrev.2015.02.003]
 - 125 Iqbal H, Evans A. Dapsone therapy for Henoch-Schönlein purpura: a case series. *Arch Dis Child* 2005; 90: 985-986 [PMID: 16113142 DOI: 10.1136/adc.2004.061598]
 - 126 Başaran Ö, Cakar N, Uncu N, Çelikel BA, Kara A, Cayci FS, Taktak A, Gür G. Plasma exchange therapy for severe gastrointestinal involvement of Henoch Schönlein purpura in children. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: S-176-S-180 [PMID: 25436762]
 - 127 Chen L, Wang Z, Zhai S, Zhang H, Lu J, Chen X. Effects of hemoperfusion in the treatment of childhood Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Int J Artif Organs* 2013; 36: 489-497 [PMID: 23661557 DOI: 10.5301/ijao.5000223]
 - 128 Byun JW, Song HJ, Kim L, Shin JH, Choi GS. Predictive factors of relapse in adult with Henoch-Schönlein purpura. *Am J Dermatopathol* 2012; 34: 139-144 [PMID: 22441366 DOI: 10.1097/DAD.0b013e3182157f90]
 - 129 Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 196-201 [PMID: 12014385 DOI: 10.1007/s00431-002-0922-z]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



大麻素受体2与几种消化系统疾病

张 建, 戴二黑, 姜慧卿

■背景资料

内源性大麻素系统包括内源性大麻素物质、特异性大麻素受体1(cannabinoid receptor 1, CB1)和CB2。其在胃肠道疾病、肝脏疾病、胰腺疾病和肿瘤的发生发展过程中扮演了众多的生理效应和病理生理角色。

张建, 河北省人民医院消化科 河北省石家庄市 050051

戴二黑, 石家庄市第五医院 河北省石家庄市 050021

姜慧卿, 河北医科大学第二医院消化科 河北省消化病重点实验室 河北省消化病研究所 河北省石家庄市 050000

张建, 医师, 主要从事慢性肝病基础与临床研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81170411, 81570546
中国肝炎防治基金会王宝恩肝纤维化研究基金资助项目, No. 20080013
河北省自然科学基金资助项目, No. C2010000530

作者贡献分布: 本文综述由张建完成; 戴二黑与姜慧卿审校。

通讯作者: 姜慧卿, 教授, 050000, 石家庄市和平东路215号, 河北医科大学第二医院消化科, 河北省消化病重点实验室, 河北省消化病研究所. jianghq@aliyun.com
电话: 0311-66002955

收稿日期: 2015-10-31
修回日期: 2015-11-25
接受日期: 2015-11-30
在线出版日期: 2016-01-28

Cannabinoid receptor 2 and several digestive system diseases

Jian Zhang, Er-Hei Dai, Hui-Qing Jiang

Jian Zhang, Department of Gastroenterology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Er-Hei Dai, the Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050021, Hebei Province, China

Hui-Qing Jiang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology; Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation

of China, Nos. 81170411 and 81570546; Wang Bao-En Liver Fibrosis Foundation of Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control, No. 20080013; the Natural Science Foundation of Hebei Province, No. C2010000530

Correspondence to: Hui-Qing Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology; Hebei Institute of Gastroenterology, 215 Heping East Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. jianghq@aliyun.com

Received: 2015-10-31
Revised: 2015-11-25
Accepted: 2015-11-30
Published online: 2016-01-28

Abstract

The endocannabinoid system is made up of endocannabinoid, cannabinoid receptor type 1 (CB1) and cannabinoid receptor type 2 (CB2). A multitude of physiological effects and putative pathophysiological roles have been proposed for the endogenous cannabinoid system in the gastrointestinal tract, liver, pancreas and tumors. This paper aims to review the endocannabinoid system and the relations of CB2 with irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, pancreatitis, hepatic disease and digestive system tumors.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cannabinoid receptor type 2; Irritable bowel syndrome; Inflammatory bowel disease; Pancreatitis; Hepatic disease; Digestive system tumor

Zhang J, Dai EH, Jiang HQ. Cannabinoid receptor 2 and several digestive system diseases. Shijie Huaren

■同行评议者

张艳丽, 副主任医师, 中日友好医院 消化内科

Xiaohua Zazhi 2016; 24(3): 400-407 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/400.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.400>

摘要

内源性大麻素系统包括内源性大麻素物质、特异性大麻素受体1(cannabinoid receptor 1, CB1)和CB2. 内源性大麻素系统在胃肠道疾病、肝脏疾病、胰腺疾病和肿瘤的发生发展过程中扮演了众多的生理效应和病理生理角色. 本文就内源性大麻素系统、CB2与肠易激综合征、炎症性肠病、胰腺炎、肝脏疾病及消化系肿瘤的关系等作一综述.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 大麻素受体2; 肠易激综合征; 炎症性肠病; 胰腺炎; 肝脏疾病; 消化系肿瘤

核心提示: 内源性大麻素系统包括内源性大麻素物质、特异性大麻素受体1(cannabinoid receptor 1, CB1)和CB2. 本文介绍了CB2与肠易激综合征、炎症性肠病、胰腺炎、肝脏疾病及消化系肿瘤的关系. 基于CB2研究, 有可能开发出治疗以上疾病的有效药物.

张建, 戴二黑, 姜慧卿. 大麻素受体2与几种消化系统疾病. 世界华人消化杂志 2016; 24(3): 400-407 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/400.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.400>

0 引言

长期以来大麻类物质作为一种成瘾性物质被人类限制使用, 但是他也作为一种药物发挥着他的良好功效. 随着内源性大麻素系统理论的形成, 大麻类物质是怎样在人体中发挥功效逐渐被人们所认识. 内源性大麻素系统包括内源性大麻素物质、特异性大麻素受体1(cannabinoid receptor 1, CB1)和CB2. 1964年, 科学家阐释清楚了大麻素的主要活性成分 Δ^9 -四氢大麻酚(Δ^9 -tetrahydrocannabinol, Δ^9 -THC)的化学结构^[1], 从此对大麻素的研究不断加速. CB1主要在中枢和外周神经系统表达, 在消化系, CB1主要调节神经递质相关疾病, CB2主要调节与免疫相关的各种疾病^[2]. CB2也在脑质中存在并与呕吐有关^[3]. 在哺乳动物组织中, 内源性

大麻素物质是激动内源性CB的配体. 目前研究最为广泛的内源性大麻素类物质是2-AG、大麻素, 另外还有一些其他内源性脂肪酸衍生物如Noladinethe和Virodhamine等^[4]. 当机体需要时, 内源性大麻素物质在细胞的磷脂膜上生成, 然后从细胞内释放出来, 作用于CB发挥生物学作用, 然后他们被细胞膜上的转运体重摄取或者被酶类分解, 大麻素主要在脂肪酰胺水解酶(fatty acid amide hydrolase, FAAH)作用下快速水解, 2-AG主要在单酰基甘油酯酶(monoacylglycerol lipase, MAGL)作用下快速水解^[5-8]. 已经得知在消化系统的多种生理反应中内源性大麻素系统都发挥着重要作用, 同时在多种病理生理过程中扮演重要角色, 由此我们推断出根据内源性大麻素系统可以研究出多种治疗消化系统疾病的具有神奇效能的药物. 根据以往实验和临床研究, 本文对CB2与几种消化系统疾病的关系作一综述.

1 内源性大麻素系统

内源性大麻素系统包括内源性大麻素物质、CB1和CB2. 最早获得内源性大麻素类物质是在1992年, 科学家在猪脑中分离出大麻素^[9]. 若干年后科学家又通过同样的方法从外周器官中分离出另外一种内源性大麻素类物质2-AG^[10]. 和大多数神经递质不同, 内源性大麻素类物质主要是在神经系统突触后部分生成和发挥作用的. 他们发挥作用后, 被一些酶分解或者被细胞膜上的转运体重摄取. 最初人们认为CB1主要存在于中枢神经系统, 但是现在发现CB1存在于多种组织和器官中, 并且在中枢和外周神经的调节过程中发挥着重要作用^[4,11]. CB1最主要的作用是在神经系统中发生的, 他的激活可以让人兴奋和赶到快感, 同时他还在神经系统、循环系统、消化系统、生殖系统中发挥着特殊作用, 这对解释脊椎动物和非脊椎动物的生理活动至关重要. 对于CB2作为CB的认识目前存在一些挑战^[12]. 最初人们推断CB2存在于中枢神经系统, 后来研究发现在脾脏中存在大量CB2 mRNA. 最近的研究发现CB2大量存在于小神经胶质细胞, 特别是当神经炎症激活小神经胶质细胞后CB2的表达量明显上升^[12]. 科学家们对CB2主要存在于神经系统

■ 研究前沿

内源性大麻素系统在消化系统的多种生理反应中发挥着重要作用, 同时在多种病理生理过程中扮演重要角色, 根据内源性大麻素系统可以研究出多种治疗消化系统疾病的具有神奇效能的药物.

■ 相关报道

CB2除了与消化系统疾病关系密切, 他与神经系统疾病、心血管疾病、泌尿系统疾病、内分泌代谢疾病等各种疾病有密切联系。

的认识也不一致^[13]。与CB1相比, 更少的CB2即可以调节Ca²⁺通道, 促进促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)激活和神经酰胺的产生, 进而发挥一些作用^[12]。

2 CB2与肠易激综合症

有研究发现FAAH基因的变化与以腹泻为主要表现的肠易激综合症(irritable bowel syndrome, IBS)和以多种症状为表现的IBS有一定关系^[14]。因此我们可以推断内源性大麻素系统与人的结肠运动关系密切。内源性大麻素类物质对CB2的激活可以降低内脏性疼痛。内源性大麻素类物质可以降低发炎的肠道运动, 此种作用可能是通过CB2介导的^[15]。在一项有健康志愿者参加的实验中, CB激动剂可以降低胃肠道的排空功能, 也可以降低结肠的运动, 特别是对饮食引起的结肠期象运动^[16]。在通常条件下, 激活CB1和CB2可以抑制大鼠腹部对结直肠扩张的敏感性, 在肠道存在感染时, 更低剂量的CB激动剂即可通过CB1和CB2降低肠道敏感性^[17]。激活CB2可以通过疼痛相关缓激肽降低内脏感觉。在一些动物模型中, 乳酸杆菌可以上调肠道上皮细胞中CB2的表达, 这样可以增加肠道的疼痛阈值, 进而引发更为强烈的结直肠运动。总之, 在IBS疾病中, CB2对人类内脏感觉的调节尚不完全清楚, 还需要大量的研究去做。但是内源性大麻素系统与IBS关系密切是公认的事实。由于IBS病理生理的复杂性以及动物实验的限制性, 基于内源性大麻素系统开发的药物应用于临床还为时尚早, 但是这为我们开发治疗IBS药物指明了一个新的方向^[18]。

3 CB2与炎症性肠病

在正常肠道内, CB2在小鼠的结肠上皮细胞表达并参与免疫反应, 但是大鼠的结肠上皮细胞内却少有CB2的表达。当肠道内有益菌群增多时, 在小鼠、大鼠和人的结肠上皮细胞内CB2的表达明显增高^[19]。免疫细胞内也可发现有CB2表达。当发生炎症性疾病时, 组织中的CB2和内源性大麻素类物质的表达增加^[20]。CB2在结肠黏膜中的表达情况怎样是存在争议的, 也有研究显示在大鼠和人的黏膜下层和

肠肌层的肠道神经系统的神经元中存在CB2的表达^[21-23]。

在许多应用化学物质制造的炎症模型中, 在发炎的肠道中CB2的表达比正常肠道中多, 在普通小鼠模型中应用CB2激动剂干预可以减轻大肠炎症反应, 应用CB2拮抗剂可以加重大肠炎症反应, 但是在CB2基因敲除小鼠中, 这种干预并不能产生明显作用^[24-26]。在普通小鼠中, 阻断内源性大麻素类物质降解酶的活性和促进大麻素的功能可以减轻大肠炎症反应, 但是在CB2敲除的小鼠中则不能产生这种作用, 这进一步表明了CB2在调节实验性小鼠结肠炎的作用^[25]。另外CB2在调节肠道炎症所引起恶心、疼痛等不良症状方面也起到一定作用, 并有可能通过抑制炎症反应进而减少癌症的发生或抑制癌症的生长, 因为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)与癌症有着难以分开的联系^[20,27]。

在IBD患者病变部位取材行免疫组织化学检查, 其病变部位的CB2表达量较正常组织增加, 在一些炎症性肠病动物模型中, 可以发现内源性大麻素类物质可以通过CB1或CB2降低炎症反应^[24,28,29]。CB2参与调解炎症反应过程, 激活CB2可以阻断人的结肠表皮细胞释放炎症因子^[30]。内源性大麻素系统有可能通过CB1或CB2减低炎症肠道的运动^[15]。总之, 内源性大麻素类物质可以通过CB1或CB2减轻IBD的反应, 具体表现在抑制炎症介质的产生、减少肠道的运动和调节肠道的敏感性^[31]。

4 CB2与胰腺炎

科学家研究发现内源性大麻素系统在调节胰腺炎症反应方面起到一定作用, 尤其是急性胰腺炎^[32]。在急性胰腺炎患者组织中, 内源性大麻素类物质和内源性CB均增加, CB2的增加不如CB1增加的明显。应用可以作用于CB1和CB2的CB激动剂干预急性胰腺炎小鼠, 可以减轻胰腺炎相关性腹痛、降低炎症反应并且胰腺组织病理变化, 同时没有产生明显的中枢神经系统不良反应^[32]。后来的研究发现内源性大麻素系统在慢性胰腺炎中也发挥着重要作用^[33]。有研究发现在急性胰腺炎发生过程中, 内源性大麻素类物质和内源性CB和胰腺炎的关系存在时间依赖性^[34]。

5 CB2与肝脏疾病

在正常肝脏和大脑中, 内源性大麻素类物质和内源性大麻素相关酶类的含量无明显差别, 内源性CB在生理条件下的表达较少. 在许多肝脏疾病中, 内源性大麻素系统都扮演着重要角色, 比较突出的有: 非酒精性脂肪性肝病^[35-37]、肝脏缺血再灌注损伤^[38,39]、肝纤维化和肝硬化^[40-43].

在正常的肝脏中, CB2的表达主要存在于静止的内皮细胞^[44]和肝星状细胞, 在肝脏的病理过程中, CB2主要表达于肝细胞和各种炎症细胞^[45-47]. 众所周知, 在胰岛素抵抗及非酒精性脂肪肝病过程中, 脂肪组织炎症反应发挥着重要作用^[35]. CB2在肝脏炎症反应中占据重要地位, 在肥胖大鼠的脂肪组织中, CB2明显高表达, 并且CB2激动剂JWH-133促进脂肪组织炎症反应. 在CB2低表达的动物中, 胰岛素敏感性增加, 抑制脂肪肝的发生^[36,37]. 可见, CB2受体可以促进胰岛素抵抗并促进肥胖相关的肝脏脂肪病变. 但是激活CB2可以促进肝星状细胞凋亡和抗纤维化^[45,48,49].

激活CB2对内皮细胞、枯否细胞和炎症细胞的影响主要表现在调节肝脏缺血再灌注损伤和其他病理反应过程中的炎症反应、活性氧的产生和氮类物质的产生^[46,50]. 在肝脏缺血前和缺血后早期采用CB2激动剂干预, 可以降低肝脏缺血再灌注损伤血清转氨酶增高量. 激动CB2可以降低肝脏缺血后一天时的组织损伤和嗜中性多型核白细胞浸润, 因此可以产生对肝脏损伤有益的影响^[38,39]. 缺血再灌注损伤可以促进肝细胞分泌内源性大麻素类物质大麻素和2-AG, 并且内源性大麻素类物质产生的量和损伤程度及炎症因子水平有关^[39].

有研究发现, 通过四氯化碳干预小鼠制造肝纤维化模型, 在CB2缺失大鼠中, 其肝纤维化的发生发展更明显, 可见CB2可以抑制肝纤维化的发生^[40]. 应用CB2受体激动剂JWH-133干预小鼠, 小鼠的肝纤维化发生减缓且程度减轻, 肝脏组织中胶原纤维少, 促进肝纤维化发生的一些因子低表达, 如基质金属蛋白-2等^[41]. 同样用四氯化碳制造肝纤维化模型, 在CB2(-/-)小鼠中, 其发生肝纤维化迅速, 肝脏损伤明显, 在用JWH-133干预小鼠中, 肝纤维化发生慢. 用JWH-133干预体外培养肝星状细胞,

其产生的基质金属蛋白-2明显减少^[42]. 另外有研究^[51]显示激活CB2对自身免疫性肝病可以产生有益的影响.

虽然许多证据表明在肝脏炎症反应及各种组织损伤中, 内源性大麻素类物质和CB2扮演着重要角色, 但是其中确切调节机制仍然没有研究清楚. 还需要更多的关于内源性大麻素系统和固有免疫反应中各种细胞之间关系的研究, 因为这些细胞不仅仅在宿主清除微生物和抑制肿瘤发生方面, 而且在肝脏疾病的各种炎症反应中扮演着重要角色. 进而设计具有临床意义的基于内源性大麻素系统的治疗肝脏疾病药物.

6 CB2和消化系肿瘤

内源性大麻素系统在肿瘤中的作用是非常复杂的, 他扮演什么角色决定于肿瘤的类型、CB在肿瘤组织中的表达情况、肿瘤微环境及其他各种因素. 另外有研究发现内源性大麻素系统不仅可以作为在肿瘤姑息治疗方面将会发挥重要作用, 还可能在抑制肿瘤生长和转移方面发挥作用^[52].

研究^[53]发现CB2在人类结肠癌组织表皮细胞中表达, 并且和肿瘤的生长密切相关. 在高表达的环氧化酶2的肿瘤细胞系中, 大麻素可以通过CB抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡, 大麻素的这种抗肿瘤作用部分是因为环氧化酶2导致的大麻素代谢产物介导的^[54]. 有研究发现, 原发性肝癌组织中CB1/CB2的表达和原发性肝癌两种临床病理参数有关(组织分化程度和门静脉瘤栓), 并且CB1/CB2高表达与原发性肝癌较好的预后有关^[55]. 激动内源性大麻素系统可以抑制肝细胞增殖^[56]. 内源性大麻素系统可能影响胆管上皮癌的生长. 胆管上皮癌细胞系表达CB1和CB2, 大麻素和2-AG通过CB1和CB2可能对胆管上皮癌细胞增殖和凋亡产生不同的影响. 大麻素可以抑制胆管上皮癌细胞的增殖并促进其凋亡, 大麻素在胆管上皮癌细胞中的这种做作用可能与神经酰胺的积聚有关. 相反, 2-AG会促进胆管上皮癌细胞的增殖^[57]. CB1和CB2在结缔组织中高表达, CB2介导的免疫反应可以促进胰腺癌中单核细胞浸润^[58]. 在体外研究发现, 内源性大麻素类物质可以通过CB2促进胰腺癌细胞的凋亡, 在体内研究中, 内源性大麻素类

应用要点

基于CB2及现代药理学研究, 有可能开发出治疗肠易激综合征、炎症性肠病、胰腺炎、肝脏疾病及消化系统肿瘤等疾病的有效药物.

■名词解释

内源性大麻素系统: 包括内源性大麻素物质、CB1和CB2。研究最为广泛的内源性大麻素类物质是2-AG和大麻素。

物质可以通过CB2明显地抑制胰腺癌组织生长, 包括肿瘤的浸润和远处转移。可见内源性大麻素类物质可以通过CB1/CB2产生抗肿瘤作用, 其机制包括抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、通过抑制血管生成和肿瘤细胞迁移来控制肿瘤转移。因此CB2在抗肿瘤方面发挥着重要作用^[59]。

7 结论

大量的实验和临床研究发现CB2在胃肠道疾病、肝脏疾病和胰腺疾病中扮演着重要角色, 这些疾病包括: IBS、IBD、胰腺炎、肝炎、非酒精性脂肪性肝病、药物性肝损伤、肝脏缺血再灌注损伤、肝纤维化和肝硬化及肝性脑病、结肠癌、胆管上皮癌、原发性肝癌、胰腺癌。基于CB2和现代药理学原则的研究, 有可能开发出治疗胃肠道疾病、肝脏疾病和胰腺疾病的有效药物。

8 参考文献

- 1 Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, Konje JC, Kunos G, Mechoulam R, Pacher P, Sharkey KA, Zimmer A. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36: 277-296 [PMID: 25796370 DOI: 10.1016/j.tips.2015.02.008]
- 2 Console-Bram L, Marcu J, Abood ME. Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 38: 4-15 [PMID: 22421596 DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.02.009.]
- 3 Jayant S, Sharma BM, Bansal R, Sharma B. Pharmacological benefits of selective modulation of cannabinoid receptor type 2 (CB2) in experimental Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 2015; 140: 39-50 [PMID: 26577751 DOI: 10.1016/j.pbb.2015.11.006]
- 4 Cabral GA, Ferreira GA, Jamerson MJ. Endocannabinoids and the Immune System in Health and Disease. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 231: 185-211 [PMID: 26408161 DOI: 10.1007/978-3-319-20825-1_6]
- 5 Battista N, Bari M, Maccarrone M. Endocannabinoids and Reproductive Events in Health and Disease. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 231: 341-365 [PMID: 26408167 DOI: 10.1007/978-3-319-20825-1_12]
- 6 Matias I, Gonthier MP, Petrosino S, Docimo L, Capasso R, Hoareau L, Monteleone P, Roche R, Izzo AA, Di Marzo V. Role and regulation of acylethanolamides in energy balance: focus on adipocytes and beta-cells. *Br J Pharmacol* 2007; 152: 676-690 [PMID: 17704823 DOI: 10.1038/sj.bjp.0707424]
- 7 Pertwee RG. Endocannabinoids and Their

- Pharmacological Actions. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 231: 1-37 [PMID: 26408156 DOI: 10.1007/978-3-319-20825-1_1]
- 8 Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 195-209 [PMID: 23386598 DOI: 10.1002/phar.1187]
 - 9 Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-1949 [PMID: 1470919 DOI: 10.1126/science.1470919]
 - 10 Onyango MG, Beebe NW, Gopurenko D, Bellis G, Nicholas A, Ogugo M, Djikeng A, Kemp S, Walker PJ, Duchemin JB. Assessment of population genetic structure in the arbovirus vector midge, *Culicoides brevitarsis* (Diptera: Ceratopogonidae), using multi-locus DNA microsatellites. *Vet Res* 2015; 46: 108 [PMID: 26408175 DOI: 10.1007/978-3-319-20825-1_2]
 - 11 Raphael B, Gabet Y. The skeletal endocannabinoid system: clinical and experimental insights. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2015 Oct 10. [Epub ahead of print] [PMID: 26457774 DOI: 10.1515/jbcpp-2015-0073]
 - 12 Atwood BK, Mackie K. CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 467-479 [PMID: 20590558 DOI: 10.1111/j.1476-5381]
 - 13 Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, Stella N, Makriyannis A, Piomelli D, Davison JS, Marnett LJ, Di Marzo V, Pittman QJ, Patel KD, Sharkey KA. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 2005; 310: 329-332 [PMID: 16224028 DOI: 10.1126/science.1115740]
 - 14 Fichna J, Salaga M, Stuart J, Saur D, Sobczak M, Zatorski H, Timmermans JP, Bradshaw HB, Ahn K, Storr MA. Selective inhibition of FAAH produces antidiarrheal and antinociceptive effect mediated by endocannabinoids and cannabinoid-like fatty acid amides. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 470-481 [PMID: 24460851 DOI: 10.1111/nmo.12272]
 - 15 Mathison R, Ho W, Pittman QJ, Davison JS, Sharkey KA. Effects of cannabinoid receptor-2 activation on accelerated gastrointestinal transit in lipopolysaccharide-treated rats. *Br J Pharmacol* 2004; 142: 1247-1254 [PMID: 15249429 DOI: 10.1038/sj.bjp.0705889.PMID:]
 - 16 Esfandyari T, Camilleri M, Ferber I, Burton D, Baxter K, Zinsmeister AR. Effect of a cannabinoid agonist on gastrointestinal transit and postprandial satiation in healthy human subjects: a randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 831-838 [PMID: 16918762 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00834.x]
 - 17 Sanson M, Bueno L, Fioramonti J. Involvement of cannabinoid receptors in inflammatory hypersensitivity to colonic distension in rats.

- Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 949-956 [PMID: 16961698 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00819.x]
- 18 Kaitsas V. [Esthetic-preventive conservation of first molars in mixed dentition]. *Attual Dent* 1989; 5: 29-31 [PMID: 2640817 DOI: 10.1007/978-3-319-20825-1_15]
- 19 Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, Dubuquoy C, Merour E, Geboes K, Chamailard M, Ouwehand A, Leyer G, Carcano D, Colombel JF, Ardid D, Desreumaux P. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13: 35-37 [PMID: 17159985 DOI: 10.1038/nm1521]
- 20 Izzo AA, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther* 2010; 126: 21-38 [PMID: 20117132 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.12.005]
- 21 Di Sabatino A, Battista N, Biancheri P, Rapino C, Rovedatti L, Astarita G, Vanoli A, Dainese E, Guerri M, Piomelli D, Pender SL, MacDonald TT, Maccarrone M, Corazza GR. The endogenous cannabinoid system in the gut of patients with inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 574-583 [PMID: 21471961 DOI: 10.1038/mi.2011.18]
- 22 Marqu  ez L, Suárez J, Iglesias M, Bermudez-Silva FJ, Rodríguez de Fonseca F, Andreu M. Ulcerative colitis induces changes on the expression of the endocannabinoid system in the human colonic tissue. *PLoS One* 2009; 4: e6893 [PMID: 19730730 DOI: 10.1371/journal.pone.0006893]
- 23 Duncan M, Mouihate A, Mackie K, Keenan CM, Buckley NE, Davison JS, Patel KD, Pittman QJ, Sharkey KA. Cannabinoid CB2 receptors in the enteric nervous system modulate gastrointestinal contractility in lipopolysaccharide-treated rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G78-G87 [PMID: 18483180 DOI: 10.1152/ajpgi.90285.2008]
- 24 Kimball ES, Schneider CR, Wallace NH, Hornby PJ. Agonists of cannabinoid receptor 1 and 2 inhibit experimental colitis induced by oil of mustard and by dextran sulfate sodium. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G364-G371 [PMID: 16574988 DOI: 10.1152/ajpgi.00407.2005]
- 25 Storr MA, Keenan CM, Zhang H, Patel KD, Makriyannis A, Sharkey KA. Activation of the cannabinoid 2 receptor (CB2) protects against experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1678-1685 [PMID: 19408320 DOI: 10.1002/ibd.20960]
- 26 Storr MA, Keenan CM, Emmerdinger D, Zhang H, Y  ce B, Sibaev A, Massa F, Buckley NE, Lutz B, G  ke B, Brand S, Patel KD, Sharkey KA. Targeting endocannabinoid degradation protects against experimental colitis in mice: involvement of CB1 and CB2 receptors. *J Mol Med (Berl)* 2008; 86: 925-936 [PMID: 18493729 DOI: 10.1007/s00109-008-0359-6]
- 27 Patel KD, Davison JS, Pittman QJ, Sharkey KA. Cannabinoid CB(2) receptors in health and disease. *Curr Med Chem* 2010; 17: 1393-1410 [PMID: 20166925 DOI: 10.2174/092986710790980041]
- 28 Alhouayek M, Muccioli GG. The endocannabinoid system in inflammatory bowel diseases: from pathophysiology to therapeutic opportunity. *Trends Mol Med* 2012; 18: 615-625 [PMID: 22917662 DOI: 10.1016/j.molmed.2012.07.009]
- 29 Lin XH, Wang YQ, Wang HC, Ren XQ, Li YY. Role of endogenous cannabinoid system in the gut. *Shengli Xuebao* 2013; 65: 451-460 [PMID: 23963077]
- 30 Ihenetu K, Molleman A, Parsons ME, Whelan CJ. Inhibition of interleukin-8 release in the human colonic epithelial cell line HT-29 by cannabinoids. *Eur J Pharmacol* 2003; 458: 207-215 [PMID: 12498928 DOI: 10.1016/S0014-2999(03)01379-7]
- 31 Naftali T, Mechulam R, Lev LB, Konikoff FM. Cannabis for inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2014; 32: 468-474 [PMID: 24969296 DOI: 10.1159/000358155]
- 32 Michalski CW, Laukert T, Sauliunaite D, Pacher P, Bergmann F, Agarwal N, Su Y, Giese T, Giese NA, B  tkai S, Friess H, K  ner R. Cannabinoids ameliorate pain and reduce disease pathology in cerulein-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1968-1978 [PMID: 17484889 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.035]
- 33 Michalski CW, Maier M, Erkan M, Sauliunaite D, Bergmann F, Pacher P, B  tkai S, Giese NA, Giese T, Friess H, Kleeff J. Cannabinoids reduce markers of inflammation and fibrosis in pancreatic stellate cells. *PLoS One* 2008; 3: e1701 [PMID: 18301776 DOI: 10.1371/journal.pone.0001701]
- 34 Petrella C, Agostini S, Alema' GS, Casolini P, Carpino F, Giuli C, Improta G, Linari G, Petrozza V, Broccardo M. Cannabinoid agonist WIN55,212 in vitro inhibits interleukin-6 (IL-6) and monocyte chemo-attractant protein-1 (MCP-1) release by rat pancreatic acini and in vivo induces dual effects on the course of acute pancreatitis. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 1248-1256, e323 [PMID: 20659297 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01569.x]
- 35 Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-1846 [PMID: 21038418 DOI: 10.1002/hep.24001]
- 36 Deveaux V, Cadoudal T, Ichigotani Y, Teixeira-Clerc F, Louvet A, Manin S, Nhieu JT, Belot MP, Zimmer A, Even P, Cani PD, Knauf C, Burcelin R, Bertola A, Le Marchand-Brustel Y, Gual P, Mallat A, Lotersztajn S. Cannabinoid CB2 receptor potentiates obesity-associated inflammation, insulin resistance and hepatic steatosis. *PLoS One* 2009; 4: e5844 [PMID: 19513120 DOI: 10.1371/journal.pone.0005844]
- 37 Agudo J, Martin M, Roca C, Molas M, Bura AS, Zimmer A, Bosch F, Maldonado R. Deficiency of CB2 cannabinoid receptor in mice improves insulin sensitivity but increases food intake and obesity with age. *Diabetologia* 2010; 53: 2629-2640 [PMID: 20835701 DOI: 10.1007/s00125-010-1894-6]
- 38 Rajesh M, Pan H, Mukhopadhyay P, B  tkai

同行评价

本文内容新颖, 通过本文可以了解内源性大麻素系统尤其是CB2与消化系统疾病关系密切, 为后续研究及药物开发提供基础支持, 具有较高可读性。

- S, Osei-Hyiaman D, Haskó G, Liaudet L, Gao B, Pacher P. Cannabinoid-2 receptor agonist HU-308 protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 1382-1389 [PMID: 17652447 DOI: 10.1189/jlb.0307180]
- 39 Bátkai S, Osei-Hyiaman D, Pan H, El-Assal O, Rajesh M, Mukhopadhyay P, Hong F, Harvey-White J, Jafri A, Haskó G, Huffman JW, Gao B, Kunos G, Pacher P. Cannabinoid-2 receptor mediates protection against hepatic ischemia/reperfusion injury. *FASEB J* 2007; 21: 1788-1800 [PMID: 17327359 DOI: 10.1096/fj.06-7451com]
- 40 Julien B, Grenard P, Teixeira-Clerc F, Van Nhieu JT, Li L, Karsak M, Zimmer A, Mallat A, Lotersztajn S. Antifibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver. *Gastroenterology* 2005; 128: 742-755 [PMID: 15765409 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.12.050]
- 41 Muñoz-Luque J, Ros J, Fernández-Varo G, Tugues S, Morales-Ruiz M, Alvarez CE, Friedman SL, Arroyo V, Jiménez W. Regression of fibrosis after chronic stimulation of cannabinoid CB2 receptor in cirrhotic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 475-483 [PMID: 18029545 DOI: 10.1124/jpet.107.131896]
- 42 Teixeira-Clerc F, Belot MP, Manin S, Deveaux V, Cadoudal T, Chobert MN, Louvet A, Zimmer A, Tordjmann T, Mallat A, Lotersztajn S. Beneficial paracrine effects of cannabinoid receptor 2 on liver injury and regeneration. *Hepatology* 2010; 52: 1046-1059 [PMID: 20597071 DOI: 10.1002/hep.23779]
- 43 Baldassarre M, Giannone FA, Napoli L, Tovoli A, Ricci CS, Tufoni M, Caraceni P. The endocannabinoid system in advanced liver cirrhosis: pathophysiological implication and future perspectives. *Liver Int* 2013; 33: 1298-1308 [PMID: 23890208 DOI: 10.1111/liv.12263]
- 44 Hall D, Poussin C, Velagapudi VR, Empsen C, Joffraud M, Beckmann JS, Geerts AE, Ravussin Y, Ibberson M, Oresic M, Thorens B. Peroxisomal and microsomal lipid pathways associated with resistance to hepatic steatosis and reduced pro-inflammatory state. *J Biol Chem* 2010; 285: 31011-31023 [PMID: 20610391 DOI: 10.1074/jbc.M110.127159]
- 45 Lotersztajn S, Teixeira-Clerc F, Julien B, Deveaux V, Ichigotani Y, Manin S, Tran-Van-Nhieu J, Karsak M, Zimmer A, Mallat A. CB2 receptors as new therapeutic targets for liver diseases. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 286-289 [PMID: 17952109 DOI: 10.1038/sj.bjp.0707511]
- 46 Pacher P, Gao B. Endocannabinoids and liver disease. III. Endocannabinoid effects on immune cells: implications for inflammatory liver diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G850-G854 [PMID: 18239059 DOI: 10.1152/ajpgi.00523.2007]
- 47 Basu PP, Aloysius MM, Shah NJ, Brown RS. Review article: the endocannabinoid system in liver disease, a potential therapeutic target. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 790-801 [PMID: 24612021 DOI: 10.1111/apt.12673]
- 48 Mahmoud MF, Swefy SE, Hasan RA, Ibrahim A. Role of cannabinoid receptors in hepatic fibrosis and apoptosis associated with bile duct ligation in rats. *Eur J Pharmacol* 2014; 742: 118-124 [PMID: 25179573 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.08.021]
- 49 Siegmund SV, Qian T, de Minicis S, Harvey-White J, Kunos G, Vinod KY, Hungund B, Schwabe RF. The endocannabinoid 2-arachidonoyl glycerol induces death of hepatic stellate cells via mitochondrial reactive oxygen species. *FASEB J* 2007; 21: 2798-2806 [PMID: 17440119 DOI: 10.1096/fj.06-7717com]
- 50 Pacher P, Haskó G. Endocannabinoids and cannabinoid receptors in ischaemia-reperfusion injury and preconditioning. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 252-262 [PMID: 18026124 DOI: 10.1038/sj.bjp.0707582]
- 51 Pandey R, Hegde VL, Singh NP, Hofseth L, Singh U, Ray S, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Use of cannabinoids as a novel therapeutic modality against autoimmune hepatitis. *Vitam Horm* 2009; 81: 487-504 [PMID: 19647124 DOI: 10.1016/S0083-6729(09)81019-4]
- 52 Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Endocannabinoids and Cancer. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 231: 449-472 [PMID: 26408171 DOI: 10.1007/978-3-319-20825-1_16]
- 53 Martínez-Martínez E, Gómez I, Martín P, Sánchez A, Román L, Tejerina E, Bonilla F, Merino AG, de Herreros AG, Provencio M, García JM. Cannabinoids receptor type 2, CB2, expression correlates with human colon cancer progression and predicts patient survival. *Oncoscience* 2015; 2: 131-141 [PMID: 25859556 DOI: 10.18632/oncoscience.119]
- 54 Patsos HA, Hicks DJ, Dobson RR, Greenhough A, Woodman N, Lane JD, Williams AC, Paraskeva C. The endogenous cannabinoid, anandamide, induces cell death in colorectal carcinoma cells: a possible role for cyclooxygenase 2. *Gut* 2005; 54: 1741-1750 [PMID: 16099783 DOI: 10.1136/gut.2005.073403]
- 55 Xu X, Liu Y, Huang S, Liu G, Xie C, Zhou J, Fan W, Li Q, Wang Q, Zhong D, Miao X. Overexpression of cannabinoid receptors CB1 and CB2 correlates with improved prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 171: 31-38 [PMID: 17074588 DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2006.06.014]
- 56 Xu D, Wang J, Zhou Z, He Z, Zhao Q. Cannabinoid WIN55, 212-2 induces cell cycle arrest and inhibits the proliferation and migration of human BEL7402 hepatocellular carcinoma cells. *Mol Med Rep* 2015; 12: 7963-7970 [PMID: 26500101 DOI: 10.3892/mmr.2015.4477]
- 57 DeMorrow S, Glaser S, Francis H, Venter J, Vaculin B, Vaculin S, Alpini G. Opposing actions of endocannabinoids on cholangiocarcinoma growth: recruitment of Fas and Fas ligand to lipid rafts. *J Biol Chem* 2007; 282: 13098-13113 [PMID: 17329257 DOI: 10.1074/jbc.M608238200]
- 58 Michalski CW, Oti FE, Erkan M, Sauliunaite D, Bergmann F, Pacher P, Batkai S, Müller MW,

Giese NA, Friess H, Kleeff J. Cannabinoids in pancreatic cancer: correlation with survival and pain. *Int J Cancer* 2008; 122: 742-750 [PMID: 17943729 DOI: 10.1002/ijc.23114]

59 Schicho R, Storr M. Alternative targets within the endocannabinoid system for future treatment of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 377-383 [PMID: 21876860]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医中药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

治疗胃静脉曲张出血的经皮经肝栓塞术和内镜下组织胶注射术比较及预测影响再出血和死亡的风险因素

李 晶, 王广川, 胡锦涛, 崔 屹, 张春清

背景资料

门静脉高压是肝硬化常见并发症, 可引起食管胃底静脉曲张破裂出血。虽然胃静脉曲张破裂出血的发生率很低, 但出血比食管静脉曲张破裂出血更加严重, 有较高的再出血率和死亡率。目前内镜下胃静脉曲张组织胶注射术是其一线治疗方案, 但经皮经肝胃静脉曲张栓塞术(percutaneous transhepatic variceal embolization, PTVE)也开始逐步应用。

李晶, 王广川, 胡锦涛, 崔屹, 张春清, 山东大学附属省立医院消化内科 山东省济南市 250021

李晶, 主要从事肝硬化的研究。

作者贡献分布: 李晶为此课题的设计者、数据收集、数据分析及论文写作的主要完成者; 王广川、胡锦涛及崔屹参与课题设计和数据分析; 张春清负责论文写作指导、审核。

通讯作者: 张春清, 主任医师, 250021, 山东省济南市市中区经五纬七路324号, 山东大学附属省立医院消化内科。
 zhchqing@medmail.com.cn
 电话: 0531-68773293

收稿日期: 2015-11-11
 修回日期: 2015-12-01
 接受日期: 2015-12-15
 在线出版日期: 2016-01-28

China. zhchqing@medmail.com.cn

Received: 2015-11-11

Revised: 2015-12-01

Accepted: 2015-12-15

Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To compare the safety and long-term efficacy of percutaneous transhepatic variceal embolization (PTVE) with 2-octylcyanoacrylate (2-OCA) and endoscopic gastric variceal obturation (GVO) with an injection of 2-OCA for gastric variceal rebleeding, and to identify risk factors for rebleeding and mortality in gastric varices.

METHODS: One hundred and eighteen patients with cirrhosis and gastric variceal bleeding were recruited. All patients underwent either endoscopic 2-OCA (GVO) or PTVE using 2-OCA. Rebleeding rate, survival rate and complications were compared between the two groups (PTVE and GVO). COX regression analysis was used to detect possible independent predictors of variceal rebleeding and death.

RESULTS: Of 51 patients who received PTVE, during the mean follow-up duration of 25.86 mo \pm 17.67 mo, rebleeding occurred in 8 (15.7%) patients, and 6 (11.8%) patients died. Of 67 patients who received GVO, during the mean follow-up period of 19.85 months \pm 13.12 months, rebleeding occurred in 25 (37.3%) patients, and 9 (13.4%) patients

Comparison of percutaneous transhepatic variceal embolization and endoscopic cyanoacrylate injection for gastric variceal rebleeding and identification of risk factors for rebleeding and mortality in gastric varices

Jing Li, Guang-Chuan Wang, Jin-Hua Hu, Yi Cui, Chun-Qing Zhang

Jing Li, Guang-Chuan Wang, Jin-Hua Hu, Yi Cui, Chun-Qing Zhang, Department of Gastroenterology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, Shandong Province, China

Correspondence to: Chun-Qing Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, 324 Jingwuwei Road, Shizhong District, Ji'nan 250021, Shandong Province,

同行评议者

白彬, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院介入科; 冯茂辉, 副教授, 主任医师, 武汉大学中南医院肿瘤外科

died. The rebleeding rates of the two groups had a significant difference ($\chi^2 = 6.723$, $P = 0.013$). The cumulative rebleeding-free rates at 1, 2 and 3 years were 91%, 81.3% and 76.7%, respectively, in the PTVE group, and 68.6%, 49.5% and 42.4%, respectively, in the GVO group ($P = 0.004$). The survival rates of the two groups had no significant difference ($\chi^2 = 0.073$, $P = 0.788$). The cumulative survival rates at 1, 2 and 3 years were 93.4%, 89.6%, and 73.6%, respectively, in the PTVE group, and 91.3%, 84.9% and 68.9%, respectively, in the GVO group. The survival rates were not significantly different between the two groups ($P = 0.46$). Cox analysis revealed that choice of treatment ($P = 0.006$), Child-Pugh classification ($P = 0.022$), HVPG > 16 mmHg ($P = 0.039$), partial splenic embolization or splenectomy ($P = 0.000$), and red color sign ($P = 0.003$) were independent factors for predicting rebleeding. Child-Pugh classification was the most significant prognostic factor for survival ($P = 0.001$). The incidence of complications was similar between the two groups ($\chi^2 = 0.249$, $P = 0.705$).

CONCLUSION: In the long run, PTVE with 2-OCA is superior to endoscopic 2-OCA injection for preventing gastric variceal rebleeding, and PTVE with 2-OCA is considered a safe and effective method for the treatment of gastric varices.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Portal hypertension; Percutaneous transhepatic variceal embolization; Endoscopic gastric variceal obturation; Tissue adhesive

Li J, Wang GC, Hu JH, Cui Y, Zhang CQ. Comparison of percutaneous transhepatic variceal embolization and endoscopic cyanoacrylate injection for gastric variceal rebleeding and identification of risk factors for rebleeding and mortality in gastric varices. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 408-414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/408.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.408>

摘要

目的: 比较经皮经肝胃静脉曲张栓塞术(percutaneous transhepatic variceal embolization, PTVE)和内镜下组织胶注射术(gastric variceal obturation, GVO)治疗胃静脉曲张出血的安全性和远期疗效以及预测影

响再出血和死亡的风险因素。

方法: 纳入肝硬化胃底静脉曲张破裂出血行PTVE或GVO患者118例, 比较两种手术治疗后患者再出血率、生存率和并发症的情况, 采用COX回归分析模型探讨影响再出血和死亡的独立预测因素。

结果: PTVE组($n = 51$ 例)随访 $25.86 \text{ mo} \pm 7.67 \text{ mo}$, 8例(15.7%)发生再出血, 6例(11.8%)死亡; GOV组($n = 67$ 例)随访 $19.85 \text{ mo} \pm 13.12 \text{ mo}$, 25(37.3%)例发生再出血, 9例(13.4%)死亡。两组再出血率差异有统计学意义($\chi^2 = 6.723$, $P = 0.013$); PTVE组患者1年、2年、3年累计未出血发生率分别为91%、81.3%、76.7%, 而GOV组患者1年、2年、3年累计未出血发生率分别为68.6%、49.5%、42.4%, 差异有统计学意义($P = 0.004$)。两组死亡率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.073$, $P = 0.788$); PTVE组患者1年、2年、3年累计生存率分别为93.4%、89.6%、73.6%, 而GOV组患者1年、2年、3年累计生存率分别为91.3%、84.9%、68.9%, 差异无统计学意义($P = 0.46$)。影响再出血发生率的因素有: 治疗方式($P = 0.006$)、Child分级($P = 0.022$)、HVPG $>16 \text{ mmHg}$ ($P = 0.039$)、脾栓或脾切($P = 0.000$)和红色征($P = 0.003$); Child分级是影响生存率唯一预测因子($P = 0.001$)。两组并发症发生率无统计学差异($\chi^2 = 0.249$, $P = 0.705$)。

结论: 从远期疗效看, PTVE优于内镜下组织胶注射, 是安全且有效治疗胃静脉曲张的方法。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 门静脉高压; 经皮经肝胃静脉曲张栓塞术; 内镜下组织胶注射术; 组织黏合剂

核心提示: 经皮经肝胃静脉曲张栓塞术(percutaneous transhepatic variceal embolization)因广泛和持久栓塞曲张静脉, 优于内镜下组织胶注射, 降低了胃静脉曲张远期再出血的发生率。

李晶, 王广川, 胡锦涛, 崔屹, 张春清. 治疗胃静脉曲张出血的经皮经肝栓塞术和内镜下组织胶注射术比较及预测影响再出血和死亡的风险因素. *世界华人消化杂志* 2016; 24(3): 408-414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/408.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.408>

■ 研究前沿

目前国内开始重视胃静脉曲张的介入治疗, PTVE是一种较新的技术和方法, 是研究热点; 降低胃静脉曲张再出血率是临床上较为关注的问题和研究方向。

■ 相关报道

吴蕾等的研究同样证实PTVE治疗胃静脉曲张优于内镜下组织胶注射术, 但样本量较小; 且并未详细对再出血率和生存率进行多因素预测。

0 引言

肝硬化门静脉高压患者胃静脉曲张发生率达18%-70%^[1], 尽管胃静脉曲张破裂出血的发生率低, 但出血比食管静脉曲张破裂更加严重, 有较高的再出血率和死亡率^[2]。近年来指南和共识均推荐内镜下胃静脉曲张组织胶注射(gastric variceal obliteration, GVO)作为胃静脉曲张破裂出血的一线治疗方案^[3], 但远期再出血率很高^[4]; 此外, 伴胃肾分流的患者存在异位栓塞的风险^[5]。经皮经肝胃静脉曲张栓塞术(percutaneous transhepatic variceal embolization, PTVE)因同时栓塞曲张静脉和供血静脉, 从而能彻底消除静脉曲张, 被认为是一种安全、有效的方法^[6], 但目前并未广泛使用, 他的远期临床疗效也需进一步研究。本研究回顾性分析PTVE和GVO治疗胃静脉曲张出血的安全性和远期有效率有无差异以及预测影响再出血和死亡的风险因素, 为胃静脉曲张破裂出血治疗选择提供临床依据。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究收集山东省立医院消化科2010-04/2015-08因肝硬化胃底静脉曲张破裂出血行PTVE或GVO患者142例, 因24例患者失访, 最终纳入118例。纳入标准为: (1)根据实验室、影像学检查或肝组织活检诊断为肝硬化; (2)急性上消化道出血经生长抑素或血管加压素等药物治疗后出血稳定或既往3 mo内有上消化道出血病史; (3)术前内镜检查证实重度胃底静脉曲张, 并除外食管静脉曲张出血、消化性溃疡出血。排除标准: (1)出血行TIPSS术或内镜下硬化剂注射者; (2)合并肝癌或其他恶性肿瘤; (3)门静脉严重狭窄阻塞者; (4)肝性脑病> II级; (5)合并肝肾综合症; (6)PT>25有明显出血倾向者; (7)严重的高血压、冠心病, 呼吸、循环衰竭。本研究术前行强化计算机断层扫描(computed tomography, CT)+门静脉血管成像, 注意有无粗大的门-腔分流, 尤其是胃肾分流, 证实有粗大胃肾分流的患者优先行PTVE术, 无或胃肾分流细小患者优先行EVO。除此之外, 充分告知患者两种手术操作方法、风险及并发症, 由患者自主选择治疗方式, 并签署手术同意书。

1.2 方法

1.2.1 PTVE操作: B超引导下经皮经肝穿刺至

门静脉分支后, 在X线监视下, 用5 F Cobra导管插入脾静脉和门静脉, 造影评估胃曲张静脉的供应血管。若无粗大胃肾分流, 根据曲张静脉容积、血流速度, 注入适量TH胶, 使其堵塞曲张静脉及供血静脉; 对有粗大胃肾分流、曲张静脉血流速度快的患者, 先经右股静脉穿刺、在左肾静脉中插入6 F球囊导管, 阻断左肾静脉及曲张静脉内血流, 再经门静脉内导管行组织胶栓塞, 以避免组织胶异位栓塞。术后再次行脾门静脉造影, 评估曲张静脉是否闭塞成功。如仍存在其他供血静脉(如胃短静脉、胃后静脉), 重复以上操作直至曲张静脉及所有供血静脉完全闭塞。

1.2.2 GVO操作: 采用Olympus胃镜, 内镜检查确定曲张静脉注射点, 采用硬化剂-组织胶-硬化剂“三明治”法, 穿刺针刺入曲张静脉内快速注入组织胶1-2 mL, 再迅速注入硬化剂1.5 mL; 导管触摸血管以评估血管的硬度, 若静脉曲张仍触感柔软, 可重复上述步骤, 直至曲张静脉质地坚硬、血管完全闭塞。如有必要, 可在首次治疗2-3 wk后再次注射。

1.2.3 随访: 术后1-3 mo、6 mo及之后每半年行内镜检查, 观察静脉曲张消除或缓解情况, 是否复发。对于发生再出血的患者, 内镜检查证实食管胃底静脉曲张破裂出血后可根据情况进行内镜下套扎、组织胶注射、TIPSS或外科手术。术后1 mo行腹部CT和门静脉造影, 其后1次/6 mo, 观察组织胶分布和有无门静脉血栓形成。本试验采用门诊和电话随访, 记录患者病史、体格检查和实验室检查; 出血时间、原因; 死亡时间、原因和并发症。

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学分析, 所有结果均表达为mean±SD或百分比; 两组数值变量比较采用两独立样本t检验, 两组分类变量比较采用 χ^2 检验及Fisher确切概率法。两组再出血率和生存率分析采用Kaplan-Meier法, 进一步组间比较采用Log-rank检验; 探讨影响再出血和死亡的独立预测因素采用COX回归模型分析。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者一般情况比较 本次试验最终纳入118例, 行PTVE治疗有51例, GVO治疗有67例。平均随访时间: PTVE组为25.86 mo±17.67 mo,

表 1 两组患者一般情况比较

分组	PTVE组(<i>n</i> = 51)	GVO组(<i>n</i> = 67)	检验值	<i>P</i> 值
平均年龄(岁)	50.43 ± 11.59	52.91 ± 11.46	<i>t</i> = -1.159	0.249
性别(男/女)	30/21	49/18	$\chi^2 = 2.680$	0.102
门脉高压病因			$\chi^2 = 0.906$	0.950
HBV	35	44		
HCV	4	7		
酒精性肝硬化	5	5		
自免肝肝硬化	4	5		
其他	3	6		
胃静脉曲张大小(F2/F3)	28/23	43/24	$\chi^2 = 1.040$	0.346
胃静脉曲张分型(GOV2/IGV1)	42/9	53/14	$\chi^2 = 0.195$	0.815
HVPG(mmHg)	15.95 ± 4.72	13.95 ± 6.27	<i>t</i> = 1.258	0.213
有无红色征(有/无)	26/25	36/31	$\chi^2 = 0.880$	0.853
HB(g/L)	84.68 ± 25.30	93.31 ± 26.27	<i>t</i> = -1.786	0.077
WBC($1 \times 10^9/L$)	3.75 ± 2.78	3.91 ± 2.28	<i>t</i> = -0.349	0.728
PLT($1 \times 10^9/L$)	104.00 ± 82.55	142.18 ± 246.66	<i>t</i> = -1.06	0.291
ALT(U/L)	45.29 ± 90.70	36.47 ± 30.23	<i>t</i> = 0.74	0.461
AST(U/L)	68.16 ± 185.33	46.77 ± 35.34	<i>t</i> = 0.917	0.361
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	23.23 ± 12.83	26.12 ± 23.19	<i>t</i> = -0.802	0.424
ALB(g/L)	33.66 ± 6.52	32.93 ± 5.88	<i>t</i> = 0.635	0.527
BUN(mmol/L)	5.63 ± 2.49	5.83 ± 2.70	<i>t</i> = -0.406	0.685
PT(s)	14.80 ± 1.71	14.75 ± 2.10	<i>t</i> = 0.143	0.886
Child分级(A/B/C)	24/24/3	23/34/10	$\chi^2 = 3.408$	0.189
有无腹水(有/无)	23/28	40/27	$\chi^2 = 2.482$	0.138
有无脾栓或脾切(有/无)	25/26	22/45	$\chi^2 = 3.165$	0.089

■ 创新亮点

本研究通过大样本回顾性研究, 比较PTVE和内镜下组织胶注射术(gastric variceal obturation, GVO)治疗胃静脉曲张的远期疗效, 证实PTVE优于GVO; 并预测影响再出血率及生存率的因素, 为临床评估患者预后提供依据。

PTVE: 经皮经肝胃静脉曲张栓塞术; GVO: 内镜下组织胶注射术; HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒; HVPG: 肝静脉压力梯度; WBC: 白细胞计数; PLT: 血小板; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; PT: 凝血酶原时间。

GOV组为19.85 mo ± 13.12 mo。经统计学分析, 两组患者一般情况比较无明显差异(表1)。

2.2 手术情况 PTVE组中, 急诊手术4例, 止血率达100%; 21例因有粗大胃肾分流, 行PTVE联合肾静脉球囊封堵。术中20例栓塞胃冠状静脉、4例栓塞胃左静脉、2例栓塞胃后静脉、5例栓塞胃冠状静脉和胃短静脉、13例栓塞胃冠状静脉和胃后静脉、7例栓塞胃冠状、胃短及胃后静脉。使用栓塞剂平均为6.63 mL ± 4.64 mL, 术后门静脉造影显示49例(96.01%)患者胃静脉曲张取得完全闭塞。GVO组中, 急诊手术5例, 止血率达100%; 使用栓塞剂平均为3.20 mL ± 1.82 mL。术后胃静脉曲张消失率为83.6%(56/67), 其中39例行单次栓塞, 17例行多次栓塞。

2.3 胃镜随访 3 mo内均行胃镜随访, PTVE组中27例曲张静脉完全消失、20例曲张静脉萎缩、4例曲张静脉无明显变化; GVO组中28例曲张静脉完全消失、27例曲张静脉萎缩、12

例去曲张静脉无明显变化。

2.4 再出血 随访期间, PTVE组中8例发生再出血, 3例因胃静脉曲张破裂出血、2例因食管静脉曲张破裂出血、1例因门脉高压性胃病出血、2例因胃溃疡出血。GOV组中25例发生再出血, 11例因胃静脉曲张破裂出血、8例因食管静脉曲张破裂出血、3例因门脉高压性胃病出血、3例因胃溃疡出血。两组再出血发生率为分别为15.7%和37.3%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.723, P = 0.013$)。Kaplan-Meier分析显示PTVE组患者1年、2年、3年累计未出血发生率分别为91%、81.3%、76.7%; 而GOV组患者1年、2年、3年累计未出血发生率分别为68.6%、49.5%、42.4%; 差异有统计学意义(Log-rank检验, $P = 0.004$)(图1A)。采用COX回归模型分析可能影响再出血发生率的因素, 变量包括: 性别、年龄、病因、治疗方式、胃静脉曲张分型及大小、红色征、组织胶用量、HVPG、腹水、脾栓或脾切、Child分级。结

应用要点

本研究显示因PTVE广泛和持久栓塞曲张静脉, 较好控制了急性出血, 降低了再出血的发生率, 同时也适用于合并胃肾分流的患者, 是一种安全且有效的治疗胃静脉曲张的方法, 具有一定的应用前景。

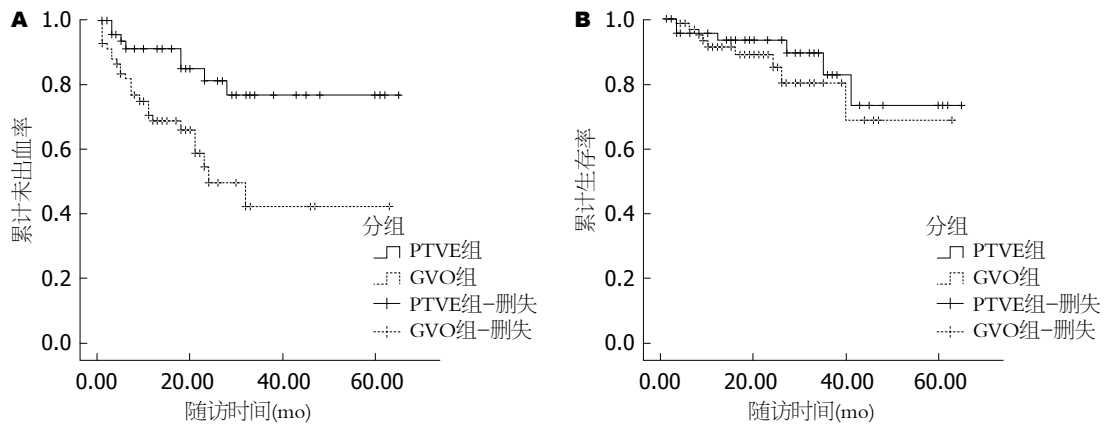


图1 肝硬化胃静脉曲张出血行PTVE与GVO患者Kaplan-Meier分析曲线. A: 术后未发生上消化道再出血曲线; B: 术后生存曲线. PTVE: 经皮经肝胃静脉曲张栓塞术; GVO: 内镜下组织胶注射术.

表2 COX回归模型分析再出血的预测因子

分组	OR	95%CI	P值
治疗方式	3.097	1.383-6.934	0.006
Child分级	1.856	1.094-3.149	0.022
HVPG>16 mmHg	2.537	1.048-6.142	0.039
脾栓或脾切	0.159	0.061-0.417	0.000
红色征	3.221	1.494-6.946	0.003

HVPG: 肝静脉压力梯度.

果表明: 治疗方式($P = 0.006$)、Child分级($P = 0.022$)、HVPG>16 mmHg($P = 0.039$)、脾栓或脾切($P = 0.000$)和红色征($P = 0.003$)是再出血的独立预测因素(表2).

2.5 生存率 随访期间, PTVE组中6例患者死亡, 1例死于出血、1例死于肝癌、4例死于肝衰. GVO组中9例患者死亡, 3例死于出血、4例死于肝癌、2例死于肝衰. 两组死亡率分别为11.8%和13.4%, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.073$, $P = 0.788$). Kaplan-Meier分析显示PTVE组患者1年、2年、3年累计生存率分别为93.4%、89.6%、73.6%; 而GVO组患者1年、2年、3年累计生存率分别为91.3%、84.9%、68.9%; 差异无统计学意义(Log-rank检验, $P = 0.46$)(图1B). 采用COX回归模型分析可能影响生存率的因素, 变量包括: 性别、年龄、病因、治疗方式、胃静脉曲张分型及大小、红色征、组织胶用量、HVPG、腹水、脾栓或脾切、Child分级. 结果显示Child分级是影响生存率唯一预测因子(OR = 3.884, 95%CI: 1.697-8.888, $P = 0.001$).

2.6 并发症 PTVE组有32例出现并发症, 发热29

例、腹痛31例、感染4例、溃疡5例、自发性细菌性腹膜炎6例、腹水18例、门静脉血栓2例; GVO组有39例出现并发症, 发热36例、腹痛37例、感染6例、溃疡7例、自发性细菌性腹膜炎5例、腹水15例、门静脉血栓0例. 两组并发症的发生率无统计学差异($\chi^2 = 0.249$, $P = 0.705$).

3 讨论

α -氰基丙烯酸正辛酯(TH胶)注入曲张静脉内, 血液迅速固化, 形成血栓后再与组织镶嵌在一起, 达到闭塞管腔的目的^[7]. 内镜下注射TH胶主要作用于黏膜下静脉丛, 对胃壁肌层、浆膜层静脉难以彻底栓塞, 内镜治疗短时间内曲张的静脉丛可能又会复发; 而且胃静脉曲张患者多半有胃肾分流存在, 内镜下组织胶栓塞有异位栓塞之虑. PTVE术可以将组织胶注入所有供血静脉、胃壁内的穿支静脉及胃黏膜下的曲张静脉, 因而栓塞更广泛^[8]; 本试验PTVE术中组织胶用量大于GVO组, 这也说明PTVE术栓塞范围更广. 若存在粗大胃肾分流道, 可联合行肾静脉球囊封堵, 避免组织胶的异位栓塞. 本研究PTVE组49例(96.01%)胃静脉曲张取得完全闭塞, GVO组胃静脉曲张消失率为83.6%(56/67); 随访中PTVE组和GVO组再出血发生率为分别为15.7%(6/51)和37.3%(25/67), 差异有统计学意义($P = 0.013$); 这些结果进一步证实PTVE治疗胃静脉曲张破裂出血较内镜下注胶更加有效.

PTVE术后有较低的再出血风险, 这与PTVE术后曲张静脉及其供血血管的广泛、持久栓塞有关, 该技术在X监视下将组织胶注入曲张静脉、胃底穿支静脉、胃周静脉和所有

的供血静脉内, CT也显示胶沉积在所有曲张静脉, 比内镜下注射位置更广泛。另外, 随访中胃黏膜下的组织胶随时间的推移而消失, 但注射至胃壁、胃底周围曲张静脉及冠状静脉、胃后静脉或胃短静脉等供血静脉中的组织胶能长期滞留, 长期滞留的组织胶能预防曲张静脉的再形成和复发^[9]。

对本试验118例胃静脉曲张治疗患者进行预测再出血和死亡的多因素分析。根据COX回归模型分析, 研究发现治疗方式($P = 0.006$)、Child分级($P = 0.022$)、HVPG >16 mmHg($P = 0.039$)、脾栓或脾切($P = 0.000$)和红色征($P = 0.003$)是独立的再出血预测因素。既往有研究表明胃静脉曲张破裂出血的风险因素有曲张静脉大小、曲张静脉位置和红色征^[10]。肝硬化失代偿期患者, HVPG >16 mmHg是临床不良预后的重要指标^[11], 可能会引起静脉栓塞后再出血。段旭华等^[12]研究表明PTVE术后门静脉压力较术前明显升高, 而PTVE术后行脾栓治疗能有效降低因PTVE导致的门静脉压力增高; 同时, 脾栓塞后脾功能亢进得以缓解, 血小板升高; 这些因素降低了再出血的风险, 说明脾栓是保护指标。许多研究^[13,14]同样证实Child分级是预测再出血的因素。

本研究PTVE组中6例死亡, GOV组中9例死亡, 两组死亡率分别为11.8%和13.4%, 差异无统计学意义($P = 0.788$)。说明PTVE术虽然能减少再出血风险, 但对生存率没有影响。根据COX回归模型分析显示Child分级是影响生存率唯一预测因子($P = 0.001$)。我们发现再出血和生存率的预测因素不同, 尽管出血可能引起死亡, 但死亡不仅因为出血引起, 他主要受本身肝脏疾病影响^[15]。Amitrano等^[16]证实Child C级是早期再出血和死亡的主要独立预测因素, 与本研究结果一致。

异位栓塞是组织胶注射最严重的并发症, 发生率低^[17]。本研究中两组未发生异位栓塞, 可能是因为PTVE组采取“经肾静脉阻断血流”的定位栓塞技术, 未发生顺流和逆流造成严重栓塞; GOV组采用未稀释TH胶, 注入血管内, 血液迅速固化, 未造成全身性栓塞。两组患者并发症无统计学差异, 主要为发热和腹痛, 术后积极抗感染、支持和对症处理后均缓解。

总之, 因PTVE广泛和持久栓塞曲张静脉, 较好的控制了急性出血, 降低了再出血率。故

从远期疗效看, PTVE优于内镜下组织胶注射, 是胃静脉曲张患者、尤其是合并胃肾分流患者安全且有效的治疗方法。

4 参考文献

- Kang EJ, Jeong SW, Jang JY, Cho JY, Lee SH, Kim HG, Kim SG, Kim YS, Cheon YK, Cho YD, Kim HS, Kim BS. Long-term result of endoscopic Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection for treatment of gastric varices. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1494-1500 [PMID: 21472110 DOI: 10.3748/wjg.v17.i11.1494]
- Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology* 2004; 126: 1175-1189 [PMID: 15057756 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.058]
- Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-938 [PMID: 17879356 DOI: 10.1002/hep.21907]
- Hou MC, Lin HC, Lee HS, Liao WC, Lee FY, Lee SD. A randomized trial of endoscopic cyanoacrylate injection for acute gastric variceal bleeding: 0.5 mL versus 1.0 mL. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 668-675 [PMID: 19559427 DOI: 10.1016/j.gie.2009.02.005]
- Kazi S, Spanger M, Lubel J. Education and imaging: gastrointestinal: pulmonary embolism of cyanoacrylate glue following endoscopic injection of gastric varices. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1874 [PMID: 23304730 DOI: 10.1111/jgh.12002]
- Zhang CQ, Liu FL, Liang B, Xu HW, Xu L, Feng K, Liu ZC. A modified percutaneous transhepatic varices embolization with 2-octyl cyanoacrylate in the treatment of bleeding esophageal varices. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 463-469 [PMID: 19142166 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31817ff90f]
- 解天华, 刘锋, 张春清, 刘福利, 许洪伟, 徐麟, 冯凯. 影响经皮经肝食管胃曲张静脉组织胶栓塞术远期疗效因素分析. *医学影像学杂志* 2009; 19: 4416-4420
- 吴蕾, 李兰花, 张春清, 刘福利, 朱强, 许洪伟, 冯凯, 刘吉勇. 经皮经肝TH胶栓塞治疗胃静脉曲张的疗效分析. *中华消化内镜杂志* 2009; 26: 580-583
- 吴蕾, 冯华, 胡锦华, 王广川, 崔屹, 张春清. 经皮经肝组织胶栓塞术与内镜下注射对治疗胃静脉曲张破裂出血的疗效比较. *中华消化内镜杂志* 2013; 30: 273-276
- Triantafyllou M, Stanley AJ. Update on gastric varices. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 168-175 [PMID: 24891929 DOI: 10.4253/wjge.v6.i5.168]
- Suk KT. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2014; 20: 6-14 [PMID: 24757653 DOI: 10.3350/cmh.2014.20.1.6]
- 段旭华, 韩新巍, 任建庄, 徐苗, 黄郭瀛, 张凯, 张萌帆, 陈鹏飞. 经皮胃冠状静脉栓塞术序贯脾栓塞治疗肝硬化消化道大出血的疗效观察. *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 372-375
- Tantau M, Crisan D, Popa D, Vesa S, Tantau A. Band ligation vs. N-Butyl-2-cyanoacrylate

■名词解释

异位栓塞: 是内镜下胃静脉曲张组织胶注射严重的并发症, 包括肺动脉、门静脉、肾静脉栓塞、脾栓塞、脑栓塞、冠状静脉及肾上腺的栓塞等。目前报道最多的是肺部栓塞, 可出现肺炎、胸水、憋喘、呼吸困难等症状。

■同行评价

PTVE目前是一种较新的技术和方法,是热门话题,值得探讨;研究与GVO远期疗效比较,并探讨影响再出血及死亡的因素,证实了PTVE优于内镜下组织胶注射,尤其是合并胃肾分流的患者,具有一定的临床应用意义。

- injection in acute gastric variceal bleeding: a prospective follow-up study. *Ann Hepatol* 2013; 13: 75-83 [PMID: 24378269]
- 14 Wang J, Tian XG, Li Y, Zhang CQ, Liu FL, Cui Y, Liu JY. Comparison of modified percutaneous transhepatic variceal embolization and endoscopic cyanoacrylate injection for gastric variceal rebleeding. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 706-714 [PMID: 23430149 DOI: 10.3748/wjg.v19.i5.706]
- 15 Zhao JR, Wang GC, Hu JH, Zhang CQ. Risk factors for early rebleeding and mortality in acute variceal hemorrhage. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17941-17948 [PMID: 25548492]
- 16 Amitrano L, Guardascione MA, Manguso F, Bennato R, Bove A, DeNucci C, Lombardi G, Martino R, Menchise A, Orsini L, Picascia S, Riccio E. The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: refining short-term prognosis and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1872-1878 [PMID: 23007003 DOI: 10.1038/ajg.2012.313]
- 17 Tian X, Wang Q, Zhang C, Liu F, Cui Y, Liu F, Liu J. Modified percutaneous transhepatic variceal embolization with 2-octylcyanoacrylate for bleeding gastric varices: long-term follow-up outcomes. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 502-509 [PMID: 21785101 DOI: 10.2214/AJR.10.6005]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿,保证稿件尽快公平、公正的处理,《世界华人消化杂志》编辑部研究决定,从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费.审稿周期及发表周期不变.(《世界华人消化杂志》编辑部)

门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明治疗肝性脑病的临床疗效

杨娟, 周世昌, 张建立, 杨玉秀

杨娟, 周世昌, 张建立, 郑州市第二人民医院消化内科一病区 河南省郑州市 450000

杨玉秀, 河南省人民医院消化内科 河南省郑州市 450000

作者贡献分布: 本文课题设计、论文撰写由杨娟完成; 数据分析由周世昌与张建立完成; 论文由杨玉秀负责修改与审校。

通讯作者: 杨娟, 主治医师, 硕士, 450000, 河南省郑州市航海中路90号, 郑州市第二人民医院消化内科一病区。
yangjuan719@126.com
电话: 0371-68993311

收稿日期: 2015-11-22
修回日期: 2015-12-09
接受日期: 2015-12-21
在线出版日期: 2016-01-28

Clinical effects of ornithine aspartate combined with rifaximin in treatment of acute hepatic encephalopathy

Juan Yang, Shi-Chang Zhou, Jian-Li Zhang, Yu-Xiu Yang

Juan Yang, Shi-Chang Zhou, Jian-Li Zhang, First Division of Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Zhengzhou City, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Yu-Xiu Yang, Department of Gastroenterology, He'nan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Correspondence to: Juan Yang, Attending Physician, First Division of Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Zhengzhou City, 90 Hanghai Middle Road, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. yangjuan719@126.com

Received: 2015-11-22
Revised: 2015-12-09
Accepted: 2015-12-21
Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of ornithine aspartate combined with rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy with liver cirrhosis.

METHODS: Eighty cirrhotic patients with hepatic encephalopathy treated at the Second Hospital of Zhengzhou and He'nan Provincial People's Hospital from February 2014 to February 2015 were randomly divided into an ornithine aspartate treatment group (group A), a rifaximin treatment group (group B) and an ornithine aspartate plus rifaximin treatment group (group C). One week later, efficacy and the changes of blood ammonia concentration and hepatic functions were compared.

RESULTS: After seven days of treatment, the concentrations of blood ammonia, ALT and TBIL in groups A and B were significantly higher compared with those in group C (blood ammonia: $68.14 \mu\text{mol/L} \pm 11.13 \mu\text{mol/L}$, $85.22 \mu\text{mol/L} \pm 11.19 \mu\text{mol/L}$ vs $45.16 \mu\text{mol/L} \pm 11.18 \mu\text{mol/L}$, $t = 3.014$, 2.011 , $P < 0.05$, < 0.01 ; ALT: $89.21 \text{ U/L} \pm 11.14 \text{ U/L}$, $78.16 \text{ U/L} \pm 13.02 \text{ U/L}$ vs $56.26 \text{ U/L} \pm 14.04 \text{ U/L}$, $t = 2.106$, 2.057 , $P < 0.05$ for both; TBIL: $40.06 \mu\text{mol/L} \pm 8.05 \mu\text{mol/L}$, $43.22 \mu\text{mol/L} \pm 8.122 \mu\text{mol/L}$ vs $34.09 \mu\text{mol/L} \pm 6.18 \mu\text{mol/L}$, $t = 1.085$, 1.024 , $P < 0.05$ and < 0.01). The total effective rate and the improvement rate for the treatment group (85.00% and 55.00%, respectively) were significantly higher than those of groups A and B ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: Ornithine aspartate combined with rifaximin in treatment of acute hepatic

■背景资料

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)会导致患者出现一系列性格、行为、智能改变和意识障碍的症状, 重则昏迷致死。目前有关HE的诊治已经取得了很大的进展, 并且一些新的治疗观点逐渐得到认可, 如何更有效的从根本上有效地降低血氨的生成及加速血氨的清除是目前治疗HE关注的热点。

■同行评议者

许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

■ 研发前沿

目前门冬氨酸鸟氨酸、抗生素、乳果糖、益生菌等是治疗HE的热点。

encephalopathy can effectively ameliorate clinical symptoms and improve the curative effect.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ornithine aspartate; Rifaximin; Hepatic encephalopathy with liver cirrhosis

Yang J, Zhou SC, Zhang JL, Yang YX. Clinical effects of ornithine aspartate combined with rifaximin in treatment of acute hepatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 415-419 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/415.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.415>

摘要

目的: 研究门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明治疗肝硬化相关性显性肝性脑病的临床疗效。

方法: 选取河南省人民医院及郑州市第二人民医院2014-02/2015-02诊治的80例合并肝硬化的肝性脑病患者, 随机分为门冬氨酸鸟氨酸组(对照组A)、利福昔明治疗组(对照组B)和门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明治疗组(治疗组), 治疗7 d后, 分别检测各组治疗前后血氨浓度、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平进行评价和比较。

结果: 7 d治疗后, 对照组A、对照组B患者血氨浓度、ALT浓度及TBIL浓度与治疗组对比差异均有统计学意义(血氨: $68.14 \mu\text{mol/L} \pm 11.13 \mu\text{mol/L}$, $85.22 \mu\text{mol/L} \pm 11.19 \mu\text{mol/L}$ vs $45.16 \mu\text{mol/L} \pm 11.18 \mu\text{mol/L}$, $t = 3.014$, $P < 0.05$; $t = 2.011$, $P < 0.01$; ALT: $89.21 \text{ U/L} \pm 11.14 \text{ U/L}$, $78.16 \text{ U/L} \pm 13.02 \text{ U/L}$ vs $56.26 \text{ U/L} \pm 14.04 \text{ U/L}$, $t = 2.106$, $P < 0.05$; $t = 2.057$, $P < 0.05$; TBIL: $40.06 \mu\text{mol/L} \pm 8.05 \mu\text{mol/L}$, $43.22 \mu\text{mol/L} \pm 8.122 \mu\text{mol/L}$ vs $34.09 \mu\text{mol/L} \pm 6.18 \mu\text{mol/L}$, $t = 1.085$, $P < 0.05$; $t = 1.024$, $P < 0.01$). 且治疗组总有效率及显效率(85.00%, 55.00%)明显高于对照组(52.50%, 35.00%)($P < 0.05$).

结论: 门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明可以显著改善临床症状并提高临床疗效。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 门冬氨酸鸟氨酸; 利福昔明; 肝硬化相关性肝性脑病

核心提示: 肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是一个严重危害人类健康的疾病, 小肠细菌过度生长(small intestine bacterial overgrowth)易加重血氨的生成, 利福昔明可以降低肠道细菌产氨, 本研究联合门冬氨酸鸟氨酸和利福昔明治疗HE, 从HE的发病机制出发, 寻找有益于临床的治疗方案。

杨娟, 周世昌, 张建立, 杨玉秀. 门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明治疗肝性脑病的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(3): 415-419 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/415.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.415>

0 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是由急、慢性肝功能严重障碍和/或门静脉-体循环分流异常所致^[1], 以代谢紊乱为基础的中枢神经系统功能失调综合征, 临床多表现为行为、精神异常、意识障碍, 严重者甚至会出现昏迷、肌张力增高等症状^[2], 并具有潜在可逆性. HE是肝硬化患者最主要的并发症之一, 并且严重影响患者生活质量^[3]. 因此及时有效的治疗、降低血氨、改善肝功能对HE患者的预后有着重要的作用. 而小肠细菌过度生长(small intestine bacterial overgrowth, SIBO)亦影响HE患者血氨浓度, 且发病频率与肝病严重程度相关^[4]. 本研究以80例急性HE患者为研究对象, 应用门冬氨酸鸟氨酸、利福昔明以及两者联合用药的治疗效果进行分析, 现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取河南省人民医院及郑州市第二人民医院2013-02/2015-02诊治的80例急性HE患者作为研究对象, 所有患者均符合以下诊断标准^[5]: (1)有HE的诱因, 如上消化道出血、放腹水、高蛋白饮食、感染等; (2)有严重肝病和/或广泛门体侧支循环形成的基础, 如肝硬化、肝癌等; (3)出现情绪和意识异常、精神紊乱、定向障碍、嗜睡和兴奋交替, 严重者可出现昏睡或昏迷等精神症状, 以及扑翼样震颤, 肌张力增高等体征; (4)实验室检查血氨浓度升高, 肝功能检查提示慢性肝功能损害; (5)脑电图检查显示两侧前额及顶部出现对称的特征性θ波或极慢的δ

■ 相关报道

有研究显示小肠细菌过度生长(small intestine bacterial overgrowth, SIBO)是轻微病理性HE(MHE)的唯一相关因素。

波. 80例急性HE患者中, 男59例, 女21例, 其中乙型肝炎后肝硬化46例, 酒精性肝硬化26例, 重型肝炎患8例, HE分级: I级46例, II级28例, III级6例. 患者排除标准: (1)治疗前2-4 wk应用抗生素、抑酸药、乳果糖以及任何影响胃肠动力功能的药物; (2)其他脑部疾患影响神经精神紊乱者; (3)患有导致胃肠动力功能差的疾病, 比如心、肺、肾功能不全以及糖尿病; (4)自发性腹膜炎或者其他较严重的感染; (5)依从性差的患者. 随机分为门冬氨酸鸟氨酸治疗组(对照A组)20例、利福昔明治疗组(对照B组)20例和门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明组(治疗组)40例, 本研究所用注射用门冬氨酸鸟氨酸(商品名: 瑞甘, 武汉启瑞制药有限公司, 规格2.5 g×10支, 批号H20060632), 利福昔明片(商品名: 昔服申, 意大利ALFA WASSERMANN S.p.A, 规格0.2 g×12片, 批号H20120381), 研究结束共有脱落病例6例, 治疗结束, 对照组死亡4例, 治疗组死亡2例. 各组患者在年龄、性别、病情分类及HE分级方面比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(表1).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组、治疗组患者分别进行对症治疗, 慎用镇静药及肝损伤药物, 纠正水电解质紊乱、补充支链氨基酸、口服乳果糖、输注白蛋白、血浆等. 在上述基础上, 同时为减轻消化道不良反应, 本研究所用门冬氨酸鸟氨酸剂量均为15 g/d. 对照A组加用注射用门冬氨酸鸟氨酸15 g加入5%葡萄糖250 mL静脉滴注, 1次/d; 对照B组加用利福昔明片0.2 g/次, 口服, 3次/d^[6]; 治疗组给予门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明, 剂量同对照组. 所有患者疗程均为7 d, 于治疗前1 d、治疗7 d后凌晨抽取静脉血测定血氨、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平.

1.2.2 疗效评定标准: 观察治疗前后血氨浓度、ALT、TBIL以及意识变化、神志转清时间, 对比各组患者的临床疗效. 评定标准分为3种, 显效: 患者在24 h内意识转清醒、临床症状消失, 并且治疗7 d后其血氨浓度、肝功能指标恢复正常; 有效: 患者在48 h内意识转清醒, 临床症状并未消失但有所好转, 肝功能指标亦有所好转; 无效: 治疗72 h未清醒, 临床症状及肝功能

指标无改善甚至加重^[7].

统计学处理 采用SPSS17.0软件对所得数据进行统计学处理及分析, 计量资料采用mean±SD表示, 治疗前后计量资料比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组患者治疗前后血氨浓度、ALT、TBIL结果检测 治疗前各组患者血氨浓度、ALT、TBIL无明显差异($P>0.05$); 治疗前后各组血氨、ALT、TBIL水平均显著下降, 差异有统计学意义($P<0.05$), 治疗后对照B组血氨浓度明显高于其他两组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2).

2.2 各组患者治疗后临床疗效比较 治疗组有效例数12例, 显效例数22例, 无效例数6例, 总有效率及显效率(85.00%, 55.00%), 对照组有效例数7例, 显效例数14例, 无效例数19例, 总有效率及显效率(52.50%, 35.00%), 两组相比, 差异具有统计学意义($P<0.05$).

3 讨论

HE发病机制复杂, 预防HE的发作是治疗肝病患者的主要目标^[8]. 目前主要有五种学说: 氨中毒学说、假性神经递质学说、GABA学说和血浆氨基酸失衡学说, 其中氨中毒学说是人们普遍认可的HE的发病机制^[9], 因此降低血氨是目前治疗HE的主要方法. 也有学者认为炎症反应参与HE的发生, 严重肝病患者免疫功能低下, 易感染诱发体内炎症, 研究表明^[10], III或IV级HE的发展与炎症反应密切相关.

门冬氨酸鸟氨酸是鸟氨酸和左旋门冬氨酸的复合物, 可增加氨基甲酰磷酸合成酶和鸟氨酸氨基甲酰转移酶的活性, 促进尿素循环, 降低血氨; 鸟氨酸在人体内可作为尿素循环的底物, 加速血氨的代谢; 而门冬氨酸可参与肝细胞的三羧酸循环, 加速肝细胞的修复, 从而降低转氨酶水平, 改善肝脏功能^[11].

利福昔明是一种肠道选择性的口服抗生素, 利福霉素的衍生物, 是从利福霉素钠得到的非氨基糖苷类半合成抗菌药, 他通过与细菌DNA-依赖RNA聚合酶的 β -亚单位不可逆地结合而抑制细菌RNA的合成, 最终抑制细菌蛋白质的合成. 多因素分析提示SIBO是轻微型HE

■ 创新点

既往治疗HE临床上主要应用支链氨基酸、非吸收性双糖等改善氨基酸失衡、酸化肠道、减少氨的吸收, 本研究利用门冬氨酸鸟氨酸和利福昔明促进尿素循环降低血氨以及抑制肠道产氨细菌, 并比较了单用及联合应用的疗效.

■名词解释

SIBO: 是指肠道菌群在小肠过度增殖, 从而导致胃肠道出现运动功能障碍, 吸收不良.

表 1 患者一般资料对比

项目	对照组A	对照组B	治疗组
<i>n</i>	20	20	40
性别			
男	14	15	30
女	6	5	10
平均年龄(岁)	44.52 ± 5.23	46.42 ± 4.83	45.65 ± 5.01
肝性脑病相关疾病分类			
乙型肝炎后肝硬化	12	12	22
酒精性肝硬化	5	6	15
重型肝炎	3	2	3
肝性脑病分级			
I 级	10	12	24
II 级	8	7	13
III 级	2	1	3

表 2 各组患者治疗前后血氨、ALT、TBIL 情况比较

分组	<i>n</i>	时间	血氨(μmol/L)	ALT(U/L)	TBIL(μmol/L)
对照组A	20	治疗前	130.12 ± 10.21	202.14 ± 12.01	68.04 ± 9.06
		治疗后	68.14 ± 11.13 ^a	89.21 ± 11.14 ^a	40.06 ± 8.05 ^a
对照组B	20	治疗前	129.15 ± 12.01	196.24 ± 13.09	69.21 ± 7.15
		治疗后	85.22 ± 11.19 ^b	78.16 ± 13.02 ^b	43.22 ± 8.12 ^b
治疗组	40	治疗前	132.24 ± 10.11	202.14 ± 12.01	70.12 ± 9.23
		治疗后	45.16 ± 11.18	56.26 ± 14.04	34.09 ± 6.18

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 治疗组. ALT: 谷丙转氨酶; TBIL: 总胆红素.

的唯一相关因素^[12], 利福昔明是一种针对革兰氏阳性菌和阴性菌均有效的广谱抗生素, 通过减少肠道中生成氨的细菌而减少氨的生成且全身不良反应较少^[13], 许多研究数据支持利福昔明在SIBO以及HE中的治疗中有着很有效的作用^[14,15].

本研究显示, 联合应用门冬氨酸鸟氨酸和利福昔明治疗有效率明显高于单用门冬氨酸鸟氨酸和利福昔明组(*P*<0.05), 治疗组患者在治疗后, 血氨水平及肝功能改善情况均明显优于对照组A、B. 因此门冬氨酸鸟氨酸联合利福昔明治疗HE, 不仅可以缓解临床症状, 有效地降低血氨浓度, 同时其临床疗效也较单独用药有显著的提高, 是临床治疗急性HE较好的药物选择.

4 参考文献

1 Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic

encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715-735 [PMID: 25042402 DOI: 10.1002/hep.27210]
2 唐承薇. 内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 463-468
3 Zullo A, Hassan C, Ridola L, Lorenzetti R, Campo SM, Riggio O. Rifaximin therapy and hepatic encephalopathy: Pros and cons. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3: 62-67 [PMID: 22966484 DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i4.62]
4 Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1273-1281 [PMID: 19302262 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03994.x]
5 苑林. 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗急性肝性脑病的临床疗效观察. *胃肠病学和肝病学杂志* 2014; 23: 825-827
6 Zhang Y, Feng Y, Cao B, Tian Q. Effects of SIBO and rifaximin therapy on MHE caused by hepatic cirrhosis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 2954-2957 [PMID: 25932262]
7 万云方, 王红玲. 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗急性肝性脑病的临床疗效. *武汉大学学报* 2015; 36:

- 129-131
- 8 Munoz SJ. Hepatic encephalopathy. *Med Clin North Am* 2008; 92: 795-812, viii [PMID: 18570943 DOI: 10.1016/j.mcna.2008.03.009]
- 9 Romero-Gómez M, Jover M, Del Campo JA, Royo JL, Hoyas E, Galán JJ, Montoliu C, Baccaro E, Guevara M, Córdoba J, Soriano G, Navarro JM, Martínez-Sierra C, Grande L, Galindo A, Mira E, Mañes S, Ruiz A. Variations in the promoter region of the glutaminase gene and the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 153: 281-288 [PMID: 20820037]
- 10 Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, Yeoman AD, Abeles RD, Taylor NJ, Auzinger G, Bernal W, Wendon JA. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 54: 640-649 [PMID: 21163546]
- 11 Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Chen YP. L-Ornithine-l-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 9-14 [PMID: 18823442]
- 12 Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, Agarwal R, Duseja A, Chawla Y. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010; 53: 849-855 [PMID: 20675008 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.017]
- 13 Welliver M. Improving treatments for hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Nurs* 2012; 35: 291-292 [PMID: 22847290 DOI: 10.1097/SGA.0b013e31825ad583]
- 14 Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-1081 [PMID: 20335583 DOI: 10.1056/NEJMoa0907893]
- 15 Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 349-358 [PMID: 19243285 DOI: 10.1517/13543780902780175]

同行评价

本文从病因角度出发, 寻求治疗HE的最佳途径和用药剂量, 对临床有较好的指导价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



南京市梅山社区脂肪肝患病率及其危险因素回顾

产松苗, 欧希龙, 孙为豪, 朱小兵

背景资料

目前脂肪性肝病已成为严重威胁人类健康的常见肝脏疾病之一。脂肪肝(fatty liver, FL)为代谢综合征的组分之一, 常伴发血脂、血糖异常和心脑血管疾病。迄今江苏省尚缺乏大样本的社区人员FL患病率、主要危险因素及自然史的流行病学研究。

产松苗, 朱小兵, 上海梅山医院消化科 江苏省南京市 210039

欧希龙, 东南大学临床医学院附属中大医院消化科 江苏省南京市 210009

孙为豪, 南京医科大学第一附属医院老年医学科 江苏省南京市 210029

产松苗, 副教授, 副主任医师, 主要从事脂肪肝的发病机制、干预和胃癌的研究。

南京市卫生局课题基金资助项目, No. YKK13191
南京市卫生青年人才基金资助项目, No. QRX11132

作者贡献分布: 此课题由产松苗设计; 由欧希龙与孙为豪指导; 研究过程由产松苗与朱小兵完成; 数据分析由产松苗完成; 本论文写作由产松苗完成。

通讯作者: 欧希龙, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 210009, 江苏省南京市湖南路87号, 东南大学临床医学院附属中大医院消化科. ouxilong@126.com

收稿日期: 2015-11-14
修回日期: 2015-12-13
接受日期: 2015-12-21
在线出版日期: 2016-01-28

Prevalence of and risk factors for fatty liver in Meishan community, Nanjing

Song-Miao Chan, Xi-Long Ou, Wei-Hao Sun, Xiao-Bing Zhu

Song-Miao Chan, Xiao-Bing Zhu, Department of Gastroenterology, Shanghai Meishan Hospital, Nanjing 210039, Jiangsu Province, China

Xi-Long Ou, Department of Gastroenterology, the Affiliated Zhongda Hospital of Clinical Medical College of Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

Wei-Hao Sun, Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

同行评议者

展玉涛, 主任医师, 首都医科大学附属北京同仁医院消化科; 谢春娥, 主任医师, 北京中医药大学东方医院

Supported by: Nanjing City Health Bureau Project, No. YKK13191; the Nanjing City Health Youth Talent Fund, No. QRX11132

Correspondence to: Xi-Long Ou, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Zhongda Hospital of Clinical Medical College of Southeast University, 87 Hu'nan Road, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China. ouxilong@126.com

Received: 2015-11-14

Revised: 2015-12-13

Accepted: 2015-12-21

Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To investigate the prevalence of and risk factors for fatty liver (FL) in Meishan community, Nanjing and its relationship with other components of the metabolic syndrome.

METHODS: A retrospective study was performed to analyze the prevalence of and risk factors for FL in 25897 residents in Meishan community, Nanjing who participated in health examination at the Shanghai Meishan Hospital. Variables for the analysis included gender, age, body mass index (BMI), laboratory tests and abdominal ultrasound examination. FL status and its relationship with other components of the metabolic syndrome were analyzed.

RESULTS: The total prevalence rate of fatty liver was 29.81%, and the prevalence between age groups was statistically significant ($P < 0.05$). The prevalence of fatty liver was significantly associated with age in the female group ($P < 0.05$), but not in the male group ($P > 0.05$). The prevalence of fatty liver in the 41-50 age group

was significantly higher in males than in females ($P < 0.05$). Logistic multivariate regression analysis indicated that the prevalence of FL was correlated to BMI, systolic blood pressure, red blood cell count, platelet, blood glucose, ALT, triglyceride, and cholesterol.

CONCLUSION: The prevalence of FL in Meishan community, Nanjing is higher and related to multiple metabolic factors. Bad living habits need to be improved in patients with fatty liver and positive interventions should be taken to prevent and treat fatty liver.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fatty liver; Risk factors; Prevalence

Chan SM, Ou XL, Sun WH, Zhu XB. Prevalence of and risk factors for fatty liver in Meishan community, Nanjing. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 420-425 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/420.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.420>

摘要

目的: 明确南京市梅山社区脂肪肝(fatty liver, FL)患病率、相关危险因素及其与代谢综合征其他组分的关系。

方法: 回顾性分析上海梅山医院体检中心25897例南京市梅山社区居民体检信息, 根据性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、实验室检查及腹部超声检查结果, 分析FL患病情况及其与代谢综合征其他组分的关系。

结果: 有完整病例资料的体检人群为19950例, 检出FL患者共5948例, FL患病率为29.81%, 其中男性4253例, 男性患病率为30.24%, 女性1695例, 患病率为28.80%。FL的总患病率与年龄相关, 各年龄组间差异有统计学意义($P = 0.000 < 0.05$); 其中, 女性FL与年龄相关, 各年龄组间差异有统计学意义($P = 0.022 < 0.05$); 男性各年龄组间差异无统计学意义($P = 0.191 > 0.05$)。41-50岁组男性FL患病率高于女性, 差异有统计学意义($P = 0.031 < 0.05$)。Logistic回归分析显示BMI、收缩压、红细胞计数、血小板、血糖、谷丙转氨酶、甘油三酯、胆固醇是FL的危险因素。

结论: 南京市梅山社区FL患病率较高, 与多重代谢紊乱因素有关, 应改善不良生活习惯, 对此类人员可采取积极干预措施。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 脂肪肝; 危险因素; 患病率

核心提示: 南京市梅山社区人员密集, 样本量较大, 因此我们对在南京市梅山社区居民健康体检资料进行分析, 探讨南京市梅山社区居民脂肪肝(fatty liver, FL)患病率、相关危险因素, 旨在为早期防治FL提供参考依据。在本研究中, FL患病率为29.81%, 女性FL与各年龄组间差异有统计学意义; 男性各年龄组间差异无统计学意义。41-50岁组男性FL患病率高于女性。

■ 相关报道

近十年来国内外已有众多关于FL患病率的现况研究, 因研究人群的差异, 报道的患病率亦各不相同, 一般在15%-45%, Farrell等报道在一些高危人群如肥胖者中FL则可高达80%。

产松苗, 欧希龙, 孙为豪, 朱小兵. 南京市梅山社区脂肪肝患病率及其危险因素回顾. *世界华人消化杂志* 2016; 24(3): 420-425 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/420.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.420>

0 引言

目前脂肪肝(fatty liver, FL)已成为严重威胁人类健康的常见肝脏疾病之一, 也是代谢综合征的组分之一, 常伴发血脂、血糖异常和心脑血管疾病。近十年来国内外已有众多关于FL患病率的现况研究^[1], 因研究人群的差异, 报道的患病率亦各不相同, 一般在15%-45%, 在一些高危人群如肥胖者中则可高达80%。迄今江苏省尚缺乏大样本的社区人员FL患病率、主要危险因素及自然史的流行病学研究。而南京市梅山社区人员密集, 样本量较大, 因此我们对在南京市梅山社区居民健康体检资料进行分析, 探讨南京市梅山社区居民FL患病率、相关危险因素, 旨在为早期防治FL提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-01/2014-12在上海梅山医院体检中心进行健康体检的25897例南京市梅山社区居民体检信息并进行回顾性分析, 有完整病例资料的体检人群为19950例, 其中男性14064例, 女性5886例, 年龄17-95岁, 平均46.48岁±12.30岁。

1.2 方法

1.2.1 一般项目采集: 采用统一健康体检表逐

■ 创新亮点

多因素Logistic回归分析,结果显示体质量指数(body mass index, BMI)、收缩压、红细胞计数、血小板、血糖、谷丙转氨酶、甘油三酯、胆固醇是FL患病的危险因素,且以中老年(50-70岁)为高发年龄段。

项填写性别、年龄、吸烟史、饮酒史、既往史及人体测量学指标,包括身高(m)、体质量(kg)、腰围(cm)、血压(收缩压、舒张压)及体质量指数(body mass index, BMI), BMI = 体质量(kg)/身高²(m²)。以FL患病为因变量,以性别(男 = 1, 女 = 2)、年龄(≤40岁 = 1, >40岁 = 2)、BMI(<23 kg/m² = 1, 23-25 kg/m² = 2, ≥25 kg/m² = 3)、收缩压(<140 mmHg = 1, ≥140 mmHg = 2)、舒张压(<90 mmHg = 1, ≥90 mmHg = 2)、空腹血糖(<6.1 mmol/L = 1, 6.1-7.0 mmol/L = 2, ≥7.0 mmol/L = 3)、谷丙转氨酶(<40 U/L = 1, ≥40 U/L = 2)、TC(<6.22 mmol/L = 1, ≥6.22 mmol/L = 2)、甘油三酯(<1.7 mmol/L = 1, ≥1.7 mmol/L = 2)为自变量,进行多因素Logistic回归分析

1.2.2 血清生化学检测: 留取空腹静脉血,应用日本奥林巴斯AU5400全自动生化分析仪检测血清谷丙氨酸转氨酶、血糖、总胆固醇、三酰甘油。

1.2.3 腹部超声检查: 应用SONOLINE G60S实时超声显像仪,检测肝脏、胆囊与脾脏形态,肝脂肪变程度,门静脉宽度及血流情况。

1.2.4 诊断标准: (1)FL诊断标准依据“非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)”超声诊断标准^[2]即上腹部超声具备以下三项表现中任意两项者即诊断为FL: 肝脏近场回声弥漫性增强(明亮肝),回声强于肾脏;肝内管道结构显示不清;肝脏远场回声逐渐衰减;(2)超重/肥胖参照“中国成人肥胖症防治专家共识”^[3];(3)高血压参照“中国高血压防治指南(2010年版)”^[4];(4)血糖分级依据“中国2型糖尿病防治指南(2010年版)”^[5];(5)血脂异常参照“中国成人血脂异常防治指南(2007年版)”^[6]。

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件进行数据分析。计量资料以mean±SD表示,各组间均数比较采用单因素方差分析。计数资料采用 χ^2 检验。相关危险因素分析采用二项分类变量Logistic回归分析。 $P<0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 不同性别、年龄间FL发病率 有完整病例资料的体检人群为19950例,检出FL患者共5948例,FL患病率为29.81%,其中男性4253例,

男性患病率为30.24%,女性1695例,患病率为28.80%。FL的总患病率与年龄相关,各年龄组间差异有统计学意义($P = 0.000<0.05$);其中,女性FL患病率与年龄相关,各年龄组间差异有统计学意义($P = 0.022<0.05$);男性各年龄组间差异无统计学意义($P = 0.191>0.05$);41-50岁组男性FL患病率高于女性,差异有统计学意义($P = 0.031<0.05$)(表1)。

2.2 Logistic回归分析 多因素Logistic回归分析结果显示BMI、收缩压、红细胞计数、血小板、血糖、谷丙转氨酶、甘油三酯、胆固醇在FL和非FL两组间统计学意义($P<0.05$),性别、年龄、舒张压、身高、体质量、白细胞、血红蛋白在FL和非FL两组间无统计学意义($P>0.05$),提示BMI、收缩压、红细胞计数、血小板、血糖、谷丙转氨酶、甘油三酯、胆固醇是FL患病的危险因素,而与性别、年龄、舒张压、身高、体质量、白细胞、血红蛋白无明显相关性。其中,用单因素方差分析提示FL组体检人群谷丙转氨酶值为33.10 U/L±24.476 U/L,非FL组为19.50 U/L±21.073 U/L,两组比较 $F = 1573.856$, $P = 0.000$,差异有显著统计学意义(表2)。

3 讨论

随着人们饮食结构及生活方式的改变,FL患病率呈明显的上升趋势。Li等^[7]回顾了国内1997-2013年报告的48个非酒精性FL患病率的研究显示:整体非酒精性FL患病率为20.09%(17.95%-22.31%),男性:24.81%(21.88%-27.87%),女性:13.16%(11.33%-15.11%),18-30岁:9.22%(6.93%-11.81%),30-40岁:16.77%(13.22%-20.66%),41-50岁:23.50%(19.57%-27.66%),50-60岁:26.89%(21.11%-33.09%);城市患病率:21.83%(18.00%-25.92%);农村患病率:20.43%(8.01%-36.74%);总患病率2000-2006年:18.22%(14.32%-22.48%),2007-2009年20.00%(16.84%-23.36%),2010-2013年为18.93%(15.41%-22.72%)。国外的META分析^[8]提示:非酒精性FL患者大约5%-20%的发展成为脂肪性肝炎,脂肪性肝炎患者10%-20%发展成为肝纤维化,约5%的肝纤维化患者进展为肝硬化,大约2%的肝硬化患者发展成肝癌。FL目前被认为是原发性肝细胞癌、2-型糖尿病^[1,3]及心血管疾病^[9-11]、尤其

表 1 不同性别、年龄间FL发病率比较

年龄(岁)	总发病		男性		女性		χ^2 值	P值
	n	FL	n	FL	n	FL		
≤20	18	5(27.78)	16	5(31.25)	2	0(0.00)	0.865	0.649
21-30	2096	589(28.10)	1743	485(27.83)	353	104(29.46)	0.389	0.823
31-40	4053	1178(29.06)	2942	877(29.80)	1111	301(27.09)	2.887	0.236
41-50	7196	2113(29.36)	4681	1423(30.40)	2515	690(27.44)	6.930	0.031
51-60	4139	1280(30.93)	2962	911(30.76)	1177	369(31.35)	0.139	0.933
61-70	1635	528(32.29)	1164	368(32.99)	471	160(33.97)	0.851	0.654
71-80	813	255(31.37)	556	184(33.09)	257	71(27.63)	2.440	0.295
χ^2 值	123.245		8.703		14.796			
P值	0.000		0.191		0.022			

FL: 脂肪肝.

表 2 Logistic回归分析结果

变量	回归系数	标准误	χ^2 值	P值	OR	95%CI
性别	0.051	0.061	0.702	0.402	1.052	0.934-1.186
年龄	-0.001	0.002	0.221	0.638	0.999	0.994-1.003
舒张压	0.004	0.003	1.856	0.173	1.004	0.998-1.009
收缩压	0.188	0.003	3379.872	0.000	1.207	1.199-1.214
身高	0.030	0.033	0.834	0.361	1.030	0.966-1.099
体质量	-0.036	0.038	0.866	0.352	0.965	0.895-1.040
体质量指数	-0.318	0.106	9.011	0.003	0.728	0.591-0.895
红细胞	-0.186	0.094	3.877	0.049	0.831	0.691-0.999
白细胞	-0.029	0.018	2.558	0.110	0.971	0.937-1.007
血红蛋白	-0.001	0.003	0.219	0.640	0.999	0.992-1.005
血小板	-0.004	0.001	36.304	0.000	0.996	0.995-0.998
血糖	-0.150	0.020	55.135	0.000	0.861	0.827-0.895
谷丙转氨酶	-0.014	0.001	101.618	0.000	0.986	0.983-0.989
甘油三酯	-0.406	0.024	291.850	0.000	0.666	0.636-0.698
胆固醇	-0.321	0.027	140.413	0.000	0.726	0.688-0.765
常量	10.614	5.465	3.772	0.052	0.000	

是急性冠状动脉综合征^[12]发病的独立危险因素, 对其在不同人群中患病率的流行病学调查, 是针对FL患病危险因素进行该疾病防控的第一步.

本研究结果显示, 南京市梅山社区居民FL患病率为29.81%, 明显高于近年来普通人群患病率18.93%. 提示梅山社区居民为FL高发人群, 梅山社区居民为钢铁公司职工, 可能与长期的高强度、紧张而持续的工作、饮食规律性欠佳、有氧运动缺乏等因素有关. 且以中老年(50-70岁)为高发年龄段. 中老年人性激素水平发生改变, 导致脂肪向心性分布,

形成腹型肥胖或内脏脂肪堆积亦可能为FL形成因素之一. 41-50岁组男性FL患病率高于女性($P<0.05$), 可能是由于男性体内雄激素的水平较高, 促进内脏脂肪增加和胰岛素抵抗导致FL; 此外, 男性饮酒、外出就餐等机会明显多于女性, 亦为FL发病的重要致病因素. 经Logistic回归分析表明BMI、收缩压、红细胞计数、血小板、血糖、谷丙转氨酶、甘油三酯、胆固醇均为FL的患病危险因素, 尤其是收缩压、血糖、甘油三酯、胆固醇的P值为0.000, 提示FL与高血压、糖尿病、高血脂等因素密切相关, 这些风险因素最近被认为是代

应用要点

南京市梅山社区FL患病率较高, 与多重代谢紊乱因素有关, 应改善不良生活习惯, 对此类人员可采取积极干预措施.

■名词解释

代谢综合征:是指人体的蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态,是一组复杂的代谢紊乱症候群,是导致糖尿病心脑血管疾病的危险因素。

谢综合征的新组件。胰岛素抵抗、肥胖引起的慢性炎症反应和高浓度的游离脂肪酸脂毒性以及可能的遗传、饮食和环境因素(生活方式)等因素在FL的发病机制中起着关键作用^[13,14]。肥胖亦通过胰岛素抵抗和致癌的机制加速肝脏老化^[15]。

当前治疗FL患者的措施侧重于生活方式干预,尤其是饮食和锻炼,缺乏一个关于最有效和适当的药物治疗的共识^[16]。近阶段研究^[17]显示,因为血管损伤的发病机制在非酒精性FL病的发展中扮演着重要的角色,流行病学证据证实全谷物和全麦食品的摄入能降低血管疾病的发生,因而能预防肝硬化和脂肪变性。超过6 wk的地中海饮食干预能明显降低肝脂肪含量^[18];乳制品脂肪改善葡萄糖耐量,其可能的机制是通过改善肝和系统性胰岛素敏感性来降低肝脂肪的堆积^[19]。适量咖啡的摄入亦可降低非酒精性FL的风险^[20]。

总之,南京市梅山社区居民FL患病率显著高于普通城市人群,以FL为基础的代谢综合征相关代谢紊乱相互促进、相互影响。因此,对尚无明显临床症状及体征而体检发现FL或相关代谢紊乱者,应在调整饮食结构、减轻工作强度、多做户外运动、戒酒、减少外出就餐次数等生活习惯的基础上,及早采取有效措施,减轻或逆转糖脂代谢紊乱及相关症状,以减缓或阻止FL及心脑血管疾病等相关疾病的发生。

4 参考文献

- Farrell GC, Wong VW, Chitturi S. NAFLD in Asia--as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 307-318 [PMID: 23458891 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.34]
- 中华医学会肝病学会脂肪肝与酒精性肝病学会. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 中华肝脏病杂志 2010; 18: 163-166
- 中华医学会内分泌学会肥胖学组. 中国成人肥胖症防治专家共识. 中华内分泌代谢杂志 2011; 27: 711-717
- 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010. 中华高血压杂志 2011; 39: 579-616
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版). 中国糖尿病杂志 2012; 20: 1-36
- 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志 2007; 35: 390-419
- Li Z, Xue J, Chen P, Chen L, Yan S, Liu L. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies. *J*

- Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 42-51 [PMID: 24219010 DOI: 10.1111/jgh.12428]
- Weiß J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 447-452 [PMID: 25019921]
- Jacobs S, Schiller K, Jansen EH, Boeing H, Schulze MB, Kröger J. Evaluation of various biomarkers as potential mediators of the association between Δ5 desaturase, Δ6 desaturase, and stearoyl-CoA desaturase activity and incident type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 155-164 [PMID: 25971719 DOI: 10.3945/ajcn.114.102707]
- Jäger S, Jacobs S, Kröger J, Stefan N, Fritsche A, Weikert C, Boeing H, Schulze MB. Association between the Fatty Liver Index and Risk of Type 2 Diabetes in the EPIC-Potsdam Study. *PLoS One* 2015; 10: e0124749 [PMID: 25902304 DOI: 10.1371/journal.pone.0124749]
- Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 330-344 [PMID: 23507799 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41]
- Agaç MT, Korkmaz L, Cavusoglu G, Karadeniz AG, Agaç S, Bektas H, Erkan H, Varol MO, Vatan MB, Acar Z, Mentese U, Celik S. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease complexity in patients with acute coronary syndrome: a pilot study. *Angiology* 2013; 64: 604-608 [PMID: 23439214 DOI: 10.1177/0003319713479155]
- Drapkina OM, Deeva TA, Volkova NP, Ivashkin VT. [Current approaches to diagnosing and treating nonalcoholic fatty liver disease]. *Ter Arkh* 2014; 86: 116-123 [PMID: 25509904]
- Gruben N, Shiri-Sverdlov R, Koonen DP, Hofker MH. Nonalcoholic fatty liver disease: A main driver of insulin resistance or a dangerous liaison? *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 2329-2343 [PMID: 25128743]
- Horvath S, Erhart W, Brosch M, Ammerpohl O, von Schönfels W, Ahrens M, Heits N, Bell JT, Tsai PC, Spector TD, Deloukas P, Siebert R, Sipos B, Becker T, Röcken C, Schafmayer C, Hampe J. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 15538-15543 [PMID: 25313081 DOI: 10.1073/pnas.1412759111]
- Malinowski SS, Byrd JS, Bell AM, Wofford MR, Riche DM. Pharmacologic therapy for nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 223-242 [PMID: 23359475 DOI: 10.1002/phar.1190]
- Sacco R, Pucci L, Sivozhlezov V, Pellegrini L, Giacomelli L, Longo V. Prevention of vascular damage with Lisosan G wheat extract: the in vitro basis for a clinical investigation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 1517-1519 [PMID: 25967728]
- Koch M, Nöthlings U, Lieb W. Dietary patterns and fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26: 35-41 [PMID: 25501880 DOI: 10.1097/MOL.

- 0000000000000141]
- 19 Kratz M, Marcovina S, Nelson JE, Yeh MM, Kowdley KV, Callahan HS, Song X, Di C, Utzschneider KM. Dairy fat intake is associated with glucose tolerance, hepatic and systemic insulin sensitivity, and liver fat but not β -cell function in humans. *Am J Clin Nutr* 2014; 99:

- 1385-1396 [PMID: 24740208 DOI: 10.3945/ajcn.113.075457]
- 20 Yesil A, Yilmaz Y. Review article: coffee consumption, the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1038-1044 [PMID: 24024834 DOI: 10.1111/apt.12489]

■同行评价

FL已成为目前最常见的慢性肝病,但其流行病学研究相对较少,本文通过对南京市某一社区25897例体检人员的回顾性研究,揭示了该社区FL的患病率及其危险因素,因此,该研究提供了一些有意义的信息。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

胆囊壁厚度结合ARFI、门静脉宽度及生化指标评估肝炎后肝纤维化

兰 琼, 马苏美, 李 辉, 邓锡源

■背景资料

胆囊壁增厚是肝炎后肝纤维化患者常见的肝外表现, 已有较多文献报道肝纤维化及肝硬化时胆囊壁增厚的机制, 而本研究则通过逆向思维, 分析当胆囊壁增厚时, 肝纤维化进展至何种程度, 因肝纤维化的早期发现及治疗可明显延缓或中断肝纤维化至肝硬化的进展, 故此研究对临床诊治具有明确的指导作用。

兰琼, 马苏美, 李辉, 邓锡源, 兰州大学第一医院超声科 甘肃省兰州市 730000

兰琼, 主要从事影像医学与核医学超声方向的研究。

作者贡献分布: 兰琼与马苏美对此文所作贡献均等; 此课题由兰琼与马苏美共同设计; 数据的收集及分析由兰琼完成; 本论文由兰琼与马苏美共同完成; 李辉与邓锡源提供文献及部分资料。

通讯作者: 马苏美, 教授, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路1号, 兰州大学第一医院超声诊断科。
 lzmsm6711@163.com

收稿日期: 2015-11-13
 修回日期: 2015-12-07
 接受日期: 2015-12-15
 在线出版日期: 2016-01-28

Gallbladder wall thickness combined with acoustic radiation force impulse imaging, portal vein width and biochemical parameters for assessing liver fibrosis caused by hepatitis

Qiong Lan, Su-Mei Ma, Hui Li, Xi-Yuan Deng

Qiong Lan, Su-Mei Ma, Hui Li, Xi-Yuan Deng, Department of Ultrasound, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Su-Mei Ma, Professor, Chief Physician, Department of Ultrasound, the First Hospital of Lanzhou University, 1 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. lzmsm6711@163.com

Received: 2015-11-13
 Revised: 2015-12-07
 Accepted: 2015-12-15
 Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship between the thickness of the gallbladder wall and the progress and severity of hepatic fibrosis, in order to provide a reference for clinical diagnosis and treatment of hepatic fibrosis.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 76 patients with different stages of liver fibrosis who underwent acoustic radiation force impulse imaging from March 2014 to March 2015 at the First Hospital of Lanzhou University. All patients had a history of liver disease, typical clinical manifestations and laboratory tests. The patients with a history of gallbladder disease were excluded. The thickness of the gallbladder wall, liver elasticity index, width of portal vein, the presence of ascites, serum albumin, serum bilirubin, and prothrombin time were statistically analyzed.

RESULTS: Grade of hepatic fibrosis was significantly positively correlated with gallbladder wall thickness, liver elasticity index, portal vein width, serum albumin and ascites volume ($P < 0.05$). Gallbladder wall thickness was significantly positively associated with elasticity index, portal width and ascites volume ($P < 0.05$), but negatively associated with serum albumin ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Combined use of thickness of the gallbladder wall, elasticity index, portal width, serum albumin and ascites can improve the assessment of the progress and severity

■同行评议者

吕小平, 教授, 广西医科大学第一附属医院消化内科; 危安, 主任医师, 硕士生导师, 湖南省人民医院超声科

of fibrosis. Gallbladder wall thickness may be used as independent indicator to assess liver fibrosis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver fibrosis; Gallbladder wall; Elasticity index; Width of portal vein

Lan Q, Ma SM, Li H, Deng XY. Gallbladder wall thickness combined with acoustic radiation force impulse imaging, portal vein width and biochemical parameters for assessing liver fibrosis caused by hepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 426-430 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/426.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.426>

摘要

目的: 本研究旨在探讨肝炎后肝纤维化胆囊壁的厚度与肝纤维化的进展及其严重程度的关系, 为临床诊治提供参考。

方法: 回顾性分析2014-03/2015-03兰州大学第一医院收住的确诊为不同阶段肝纤维化并行声辐射力脉冲成像检查的76例患者。所有纳入病例均有明确肝病病史、典型临床表现及实验室检查。排除既往有胆囊疾病的患者。收集胆囊壁厚度、肝脏弹性指数、门静脉宽度及有无腹水、血清白蛋白、血胆红素、凝血酶原时间等相关检查数据, 用SPSS19.0统计软件进行数据分析及处理。

结果: 肝纤维化分级与胆囊壁厚度、肝脏弹性指数、门脉宽度、血清白蛋白及腹水量呈正相关($P<0.05$), 差异具有统计学意义; 而胆囊壁厚度与弹性指数、门脉宽度及腹水量亦呈正相关($P<0.05$), 与血清白蛋白呈负相关($P<0.05$), 差异均具有统计学意义。

结论: 胆囊壁的厚度结合弹性指数、门脉宽度、血清白蛋白及腹水量可以评估纤维化的进展及其严重程度。胆囊壁厚度亦可作为独立指标评估肝纤维化。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝纤维化; 胆囊壁; 肝脏弹性指数; 门静脉宽度

核心提示: 本研究通过利用肝功能Child-Pugh分

级方法将所收集的肝纤维化患者分为A、B、C三级, 然后将胆囊壁厚度、弹性指数、门静脉宽度、血清白蛋白、凝血酶原时间及腹水量与其进行相关性分析, 得出这些变量均与肝纤维化分级呈正相关, 故而可用胆囊壁的厚度结合弹性指数、门脉宽度、血清白蛋白及腹水量可以评估纤维化的进展及其严重程度。胆囊壁厚度亦可作为独立指标评估肝纤维化。

兰琼, 马苏美, 李辉, 邓锡源. 胆囊壁厚度结合ARFI、门静脉宽度及生化指标评估肝炎后肝纤维化. *世界华人消化杂志* 2016; 24(3): 426-430 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/426.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.426>

0 引言

胆囊壁增厚在超声检查过程非常常见, 可见于胆囊疾病, 如急性或慢性胆囊炎、胆囊癌或腺肌增生症。此外, 胆囊壁增厚也可继发于低蛋白血症、右心衰竭、肝功能不全和肾功能衰竭等疾病。而胆囊外的腹腔炎性疾病, 如肝炎、胰腺炎和肾盂肾炎也可导致胆囊壁增厚^[1,2]。而在肝炎后肝纤维化的患者中, 胆囊壁增厚是常见的肝外表现^[3], 其特征表现为胆囊壁水肿、毛糙、弥漫性增厚或出现双边影等^[4]。肝纤维化是肝硬化的早期改变, 早期发现并诊治可有效预防向肝硬化的进展, 甚至可发生逆转^[5]。而胆囊壁的厚度常规超声就可探查, 故本研究的目的为探讨研究胆囊壁的厚度的改变与病毒性肝炎所引起的肝纤维化的进展的关系, 以便更好地指导临床诊疗。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性收集了2014-03/2015-03在兰州大学第一医院住院并行声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)检查的76例患者, 其中男46例(60.5%), 女30例(39.5%), 平均年龄为48.43岁±12.97岁。纳入标准: (1)全部患者均有明确的病毒性肝炎病史, 病毒表面抗原阳性; (2)均在ARFI检查下呈现不同程度肝纤维化表现, 肝脏实质回声增粗增强, 肝脏弹性指数增加; (3)排除由病毒性肝炎以外因素所致的肝纤维化; (4)排除既往患有胆囊及其余可导致胆囊壁增厚的相关疾病。

1.2 方法

1.2.1 检查: 采用西门子S2000彩色多普勒超声

■ 研究前沿

肝炎后肝纤维化的早期诊断及治疗一直为热点话题, 而肝纤维化及肝硬化时胆囊壁增厚一直被学者们研究报道, 本研究则得出可将胆囊壁厚度作为评估肝炎后肝纤维化的独立指标, 且因本研究所用病例数较少, 也将肝炎统计分析, 未将乙型肝炎、丙型肝炎分开独立分析, 以后可将其研究做得更细更全面。

应用要点

肝炎后肝纤维化的早期诊断及治疗可对其进展肝硬化起到极其重要的作用, 本研究得出的胆囊壁厚度评估肝硬化, 在常规超声检查中亦可发现, 在超声检查发展比较落后的地区亦可应用, 也可避免患者进行肝脏穿刺活检等有创检查。

表 1 不同肝功能程度的患者相关指标分析 $n(\%)$

肝功能分级	A级	B级	C级
腹水	45(59.2)	31(40.8)	0
白蛋白	51(67.1)	20(26.3)	5(6.6)
凝血酶原时间延长	66(86.8)	6(7.9)	4(5.3)
总胆红素	45(59.2)	17(22.4)	14(18.4)

诊断仪, 探头频率选用3.5 MHz. 患者需在检查前禁食、禁饮8 h以上, 于次日清晨空腹检查, 目的是将胆囊充分充盈并减少胃肠内容物及肠道气体对检查的干扰, 一般让患者采用平卧位或左侧卧位. 使用ARFI技术分别测量患者肝右叶(肝5、肝6段为主)被膜下至肝内4.5-5.5 cm处的弹性指数, 用所选定位置的声波传播速度表示, 进行多点或重复测量, 尤其对感兴趣区域重点测量, 取其平均值. ARFI弹性指数测量由一位具有腹部超声操作丰富经验的高年资医师完成, 并测量相应胆囊壁厚度、门静脉的宽度及有无腹水或腹水量。

1.2.2 肝纤维化分级: 肝功能Child-Pugh分级标准是一种临床上常用的用以对肝硬化患者的肝脏储备功能进行量化评估的分级标准. 有文献报道^[6,7], 评估肝纤维化程度的血清学标志物与肝功能Child-Pugh分级呈正相关, 故肝功能损害加重, 肝纤维化化的血清学标志物增高, Child-Pugh分级亦随之升高, 故而Child-Pugh分级越高, 肝纤维化程度越严重. 本文则根据Child-Pugh分级标准将患者分为三个等级, 评分标准: (1)肝性脑病: 无, 计1分; 轻度, 计2分; 重度, 计3分; (2)腹水: 无, 计1分; 少-中量, 计2分; 大量, 计3分; (3)总胆红素: $<34 \mu\text{mol/L}$, 计1分; $34-51 \mu\text{mol/L}$, 计2分; $>51 \mu\text{mol/L}$, 计3分; (4)血清白蛋白: $>35 \text{ g/L}$, 计1分; $28-35 \text{ g/L}$, 计2分; $<28 \text{ g/L}$, 计3分; (5)凝血酶原时间: $<15 \text{ s}$, 计1分; $15-17 \text{ s}$, 计2分; $>17 \text{ s}$, 计3分; 其中5-6分为A级, 7-9分为B级, 10-15为C级. 收集患者均无肝性脑病。

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件分析及数据处理. 服从正态分布的计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 3组变量用方差分析进行组间比较, 两组变量并独立样本 t 检验进行组间比较. 计数资料用百分数表示, 采用Pearson χ^2 或Fisher精确概率法检验. $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

将性别、年龄、胆囊壁厚度、肝脏弹性指数、门脉宽度、血清白蛋白、凝血酶原时间、总胆红素及腹水量与肝纤维化分级(表1)进行相关性分析. 结果显示肝纤维化分级与性别、年龄及弹性指数无明显相关性($P > 0.05$), 差异无统计学意义; 而胆囊壁厚度、门脉宽度、白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间及有无腹水与肝纤维化的分级呈正相关($P < 0.05$), 差异具有统计学意义(表2). 因此, 患者肝纤维化程度越严重, 胆囊壁的厚度随之增加, 门脉宽度随之增宽, 出现腹水的情况亦随之增加. 将弹性指数、门脉宽度、白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间及与胆囊壁厚度进行相关性分析, 结果示(表3), 胆囊壁与弹性指数呈正相关, 与白蛋白呈负相关, 而与门脉宽度、胆红素、凝血酶原时间无明显相关性($P > 0.05$).

3 讨论

正常胆囊在超声上表现为轮廓清, 囊壁光滑、纤细, 厚度不超过3 mm. 肝炎后肝纤维化进展过程中常伴有胆囊壁的改变, 所以胆囊壁的厚度可作为超声诊断慢性肝病的独立指标. 肝炎后肝纤维化时引起胆囊壁增厚的因素较多, 肝脏炎症与低蛋白血症等为常见因素^[4,8,9]. 病毒性肝炎时, 肝炎病毒不断侵害患者的肝脏及胆囊. 肝炎病毒可直接或间接的形成免疫复合物沉积于胆囊壁, 造成炎性改变, 长期刺激使胆汁浓缩, 对胆红素的代谢发生障碍, 同时破坏胆囊壁的局部屏障功能, 造成胆囊壁的充血水肿及增厚. 肝纤维化逐渐进展过程中患者肝脏合成白蛋白能力下降而发生低蛋白血症, 血浆胶体渗透压下降, 血管内液体外渗增加, 同时血管通透性增加而致血管内液体进入组织间隙, 在腹腔内形成腹水. 胆囊长时间在腹水中浸泡也可导致胆囊壁增厚^[10,11], 许琳琳等^[12]认为胆囊壁的增厚先于腹水出现, 随着胆囊壁厚

表 2 临床基线及试验数据

分组	总人群	肝纤维化程度			P值
		A级	B级	C级	
性别[n(%)]					
女性	30(39.5)	19(45.2)	10(32.3)	1(33.3)	0.520
男性	46(60.5)	23(54.8)	21(67.7)	2(66.7)	0.520
年龄(岁)	48.43 ± 12.97	49.02 ± 12.98	46.65 ± 13.15	58.57 ± 6.81	0.284
弹性指数	2.21 ± 0.54	2.16 ± 1.24	2.35 ± 0.58	2.12 ± 0.50	0.039
胆囊壁(mm)	4.16 ± 1.49	3.62 ± 0.99	4.87 ± 1.80	4.33 ± 0.58	0.001
门脉宽度(mm)	12.46 ± 2.04	11.90 ± 1.49	13.13 ± 2.51	13.33 ± 0.58	0.028
白蛋白(g/L)	40.98 ± 10.98	44.00 ± 8.98	38.32 ± 12.19	26.30 ± 40.97	0.004
总胆红素(μmol/L)	55.35 ± 112.35	23.00 ± 10.06	60.50 ± 93.87	455.10 ± 277.10	0.000
凝血酶原时间(s)	15.40 ± 12.80	12.40 ± 1.74	14.45 ± 3.17	66.23 ± 43.02	0.000
腹水[n(%)]					
无	45(59.2)	39(92.9)	6(29.4)	0(0.0)	0.000
少-中量	31(40.8)	3(7.1)	25(80.6)	3(100.0)	

表 3 胆囊壁与其余临床指标的相关性分析

分析	胆囊壁	弹性指数	门脉宽度	白蛋白	凝血酶原时间	总胆红素
Pearson相关性	1	0.230	0.222	-0.226	0.137	0.065
P值		0.045	0.054	0.049	0.240	0.575

度的增加, 腹水的阳性率增加。

现已有文献报道^[3,11,13], 胆囊壁的厚度的亦与门脉压力相关。门静脉的宽度可较为准确的反映门静脉的压力^[14], 门静脉正常内径为0.6-1.0 cm, 内径>14 mm时则证明患者门静脉压力增高。胆囊与肝脏之间有小静脉相通, 胆囊静脉与肝外胆道静脉直接汇入门静脉, 而门静脉高压导致胆囊静脉回流受阻, 胆囊毛细血管静水压增高, 故当门脉压力升高时, 毛细血管有效滤过压增高, 胆囊壁组织液生成增多, 回流减少, 造成水钠潴留, 从而引发胆囊壁水肿, 导致胆囊壁增厚。而胆囊壁的淋巴回流受阻, 同样会引起胆囊壁的肿胀增厚。

本研究结果显示, 胆囊壁的厚度与肝纤维化的分级、门静脉的宽度及有无腹水均呈正相关, 与血清白蛋白呈负相关, 与上述讨论原因相符, 患者肝纤维化程度越严重, 胆囊壁的厚度随之增加。而低蛋白血症、门静脉高压、腹水等均为肝纤维化进展至肝硬化时可出现的并发症, 因此, 可以利用胆囊壁的厚度评估肝纤维化的进展程度。且门脉宽度、血清白蛋白及腹水量也与肝纤维化的分析有明显相关性, 故胆囊壁可结合其评估肝纤维化。

现有文献报道^[15-17]肝纤维化的严重程度可利用ARFI来评估。ARFI是一种无创评估肝组织弹性硬度的超声成像技术, 可从横向弹性参数上间接反映肝组织的弹性硬度, 从而推测肝纤维化的程度。而本研究中, 同样提示了弹性指数与肝纤维化的程度呈正相关, 而将胆囊壁厚度与弹性指数进行相关性分析提示两者亦呈正相关, 故胆囊壁厚度增加, 肝脏硬度增加, 肝纤维化程度加重。

本研究通过胆囊壁的厚度结合ARFI检查得出的肝脏硬度、门脉宽度、患者腹水量及生化血清学指标来评估肝纤维化的进展, 研究证明胆囊壁的厚度可以准确地提示肝炎后肝纤维化的病情进展及严重程度。进而可提示临床医师肝炎后肝纤维化的进展及严重程度, 早期迅速有效的治疗从而有效推迟或中断肝纤维化向肝硬化的发展。即使无法开展ARFI检查的地区也可直接通过常规超声检查检测胆囊壁厚度来评估肝纤维化。

4 参考文献

1 van Breda Vriesman AC, Engelbrecht MR, Smithuis RH, Puylaert JB. Diffuse gallbladder

■名词解释

肝纤维化分级: 肝纤维化患者的血清透明质酸、III型前胶原、IV型胶原及层黏连蛋白等血清学标志物可反映肝纤维化的程度, 而已有研究证明肝脏Child-Pugh分级与肝纤维化标志物密切相关。肝功能Child-Pugh分级标准是一种临床上常用的以对肝硬化患者的肝脏储备功能进行量化评估的分级标准。肝功能损害加重, 肝纤维化化的血清学标志物增高, Child-Pugh分级亦随之升高, 故而Child-Pugh分级越高, 肝纤维化程度越严重。

■ 同行评价

本文具有一定的科学性、创新性和可读性, 对肝纤维化的临床诊治提供一定的参考价值。

- 1 wall thickening: differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 495-501 [PMID: 17242260 DOI: 10.2214/AJR.05.1712]
- 2 Runner GJ, Corwin MT, Siewert B, Eisenberg RL. Gallbladder wall thickening. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: W1-W12 [PMID: 24370153 DOI: 10.2214/AJR.12.10386]
- 3 Son JY, Kim YJ, Park HS, Yu NC, Ko SM, Jung SI, Jeon HJ. Diffuse gallbladder wall thickening on computed tomography in patients with liver cirrhosis: correlation with clinical and laboratory variables. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 535-538 [PMID: 21926844 DOI: 10.1097/RCT.0b013e31822d2ade]
- 4 宋如昕, 唐碧秋, 杨东红, 马苏美. 肝硬化不同胆囊壁增厚或改变超声分型与病理生理机制的关系研究进展. *中国临床新医学* 2014; 7: 784-787
- 5 Santantonio TA, Fasano M. Chronic hepatitis B: Advances in treatment. *World J Hepatol* 2014; 6: 284-292 [PMID: 24868322 DOI: 10.4254/wjh.v6.i5.284]
- 6 庄燕, 范婷婷. 肝纤维化血清指标在各型肝炎诊断中的应用. *检验医学与临床* 2011; 8: 322-324
- 7 孙安民, 王伟. 肝纤维化指标与肝硬化Child-pugh分级的关系. *中国伤残医学* 2014; 22: 12-13
- 8 闫丽娟, 马苏美, 周怀琪, 杨东红. 非胆源性疾病胆囊壁双边影与低蛋白血症的关系. *临床超声医学杂志* 2009; 11: 750-752
- 9 Suk KT, Kim CH, Baik SK, Kim MY, Park DH, Kim KH, Kim JW, Kim HS, Kwon SO, Lee DK, Han KH, Um SH. Gallbladder wall thickening in patients with acute hepatitis. *J Clin Ultrasound* 2009; 37: 144-148 [PMID: 19035335 DOI: 10.1002/jcu.20542]
- 10 Colli A, Cocciolo M, Buccino G, Parravicini R, Martinez E, Rinaldi G, Scaltrini G. Thickening of the gallbladder wall in ascites. *J Clin Ultrasound* 1991; 19: 357-359 [PMID: 1658055 DOI: 10.1002/jcu.1870190606]
- 11 Wang TF, Hwang SJ, Lee EY, Tsai YT, Lin HC, Li CP, Cheng HM, Liu HJ, Wang SS, Lee SD. Gallbladder wall thickening in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 445-449 [PMID: 9195402 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1997.tb00464.x]
- 12 许琳琳, 王建国. 肝硬化患者胆囊壁增厚的临床分析. 杭州: 浙江大学, 2009
- 13 Loreno M, Travalì S, Bucceri AM, Scalisi G, Virgilio C, Brogna A. Ultrasonographic study of gallbladder wall thickness and emptying in cirrhotic patients without gallstones. *Gastroenterol Res Pract* 2009; 2009: 683040 [PMID: 19680454]
- 14 罗璐. 肝硬化门脉高压诊断中彩色B超的应用价值解析. *临床辅助检查* 2015; 11: 89-9015
- 15 Trovato FM, Atzori S, Musumeci G, Tooley V, Marcinkowski H, Crossey MM, Ladep NG, Martines GF, Goldin RD, Taylor-Robinson SD. Liver and spleen transient elastography and Acoustic Radiation Force Impulse Measurements. Performance and comparison of measurements in the same area concurrently assessed for liver fibrosis by biopsy. *Adv Med Sci* 2015; 60: 300-306 [PMID: 26143473 DOI: 10.1016/j.advms.2015.06.001]
- 16 冯菲, 马苏美, 杨亚宁, 王蕊, 张晓媛. 超声弹性成像对慢性肝炎肝纤维化诊断的研究进展. *兰州大学学报* 2014; 40: 76-80
- 17 Thielsen P, Wilkens R, Rafaelsen SR, Christensen PB. [Liver fibrosis can be assessed by non-invasive ultrasound elastography]. *Ugeskr Laeger* 2015; 177: 1155-1158 [PMID: 26554053]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



成人斯蒂尔病伴严重肝功能异常临床分析7例

李丽, 勾春燕, 许文君, 李晶滢, 谢玉兰, 李秀惠

李丽, 勾春燕, 许文君, 李晶滢, 谢玉兰, 李秀惠, 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合肝病中心 北京市 100069

李丽, 副主任医师, 主要从事急慢性肝炎、肝硬化、肝衰竭、肝癌及相关并发症的研究。

国家中医药管理局传染病重点学科建设基金资助项目
国家自然科学基金资助项目, No. 81473500

作者贡献分布: 李丽负责文章设计、病例管理与资料分析、总结、文献回顾、撰写文章; 勾春燕、许文君、李晶滢及谢玉兰负责病例管理与资料分析; 李秀惠负责文章设计与写作指导、病例讨论与资料分析、文献回顾及分析。

通讯作者: 李秀惠, 教授, 主任医师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合肝病中心, lixihui@sohu.com

收稿日期: 2015-11-23

修回日期: 2015-12-16

接受日期: 2015-12-21

在线出版日期: 2016-01-28

Analysis of seven cases of adult onset Still's disease with severe liver injury

Li Li, Chun-Yan Gou, Wen-Jun Xu, Jing-Ying Li, Yu-Lan Xie, Xiu-Hui Li

Li Li, Chun-Yan Gou, Wen-Jun Xu, Jing-Ying Li, Yu-Lan Xie, Xiu-Hui Li, Department of Combined TCM and Western Medicine, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: Infectious Disease Key Discipline Construction Fund of State Administration of Traditional Chinese Medicine; National Natural Science Foundation of China, No. 81473500

Correspondence to: Xiu-Hui Li, Professor, Chief Physician, Department of Combined TCM and Western Medicine, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, 8 Xitoutiao, You'an Menwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. lixihui@sohu.com

Received: 2015-11-23

Revised: 2015-12-16

Accepted: 2015-12-21

Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To analyze the clinical characteristics of seven cases of adult onset Still's disease (AOSD) with severe liver injury to raise the awareness of the disease.

METHODS: The clinical data for seven patients with AOSD with severe liver injury were obtained since 2000 and retrospectively analyzed to find the possible reason of severe liver injury in these patients.

RESULTS: The duration of disease in the seven patients lasted from 10 d to 5 years. The patients presented with fever (100%), rash (100%), sore throat (71.4%), arthralgia (71.4%), lymphadenopathy (42.8%), hepatomegaly and/or splenomegaly (71.4%), or severe liver dysfunction (100%). One case progressed into acute liver failure, and another case presented with hemophagocytic syndrome. AOSD with severe liver dysfunction might be related to insufficient dosage of glucocorticoid or inadequate treatment, infection and/or drugs, and delayed diagnosis or treatment.

CONCLUSION: Raising the awareness of AOSD with liver injury, early diagnosis, and timely treatment and management might help to reduce the incidence of severe liver injury.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■背景资料

成人斯蒂尔病 (adult onset Still's disease, AOSD) 多以发热起病, 伴皮疹、关节痛/关节炎、白细胞计数升高、淋巴结肿大, 常常首诊于感染科、风湿免疫科, 少数患者因肝功能异常就诊于肝病科, 提高肝病科医生对该病的认识, 有助于及时完善相关检查, 早期诊断, 早期有效激素治疗, 减少患者重症器官损伤的风险。

■同行评议者

刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院

■ 研究前沿

AOSD近来被认为属于“自身炎症性疾病”, 可导致全身多脏器损伤。在合并严重并发症或难治性AOSD治疗过程中可考虑应用生物制剂, 如抗肿瘤坏死因子- α 、抗白介素(interleukin, IL)-1受体制剂和抗IL-6受体制剂。

Key Words: Adult onset Still's disease; Severe liver injury; Inflammatory autoimmune disease

Li L, Gou CY, Xu WJ, Li JY, Xie YL, Li XH. Analysis of seven cases of adult onset Still's disease with severe liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 431-435 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/431.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.431>

摘要

目的: 总结成人斯蒂尔病(adult onset Still's disease, AOSD)伴严重肝功能异常患者临床特征, 提高对该病的认识。

方法: 回顾性分析北京佑安医院2000年以来诊断为AOSD、同时伴有严重肝功能异常的患者临床资料, 总结患者发生严重肝功能异常的可能原因。

结果: 7例患者病程10 d-5年, 全部出现发热(100%); 伴随或相继出现的症状包括: 皮疹(100%)、咽痛(71.4%)、关节痛(71.4%)、淋巴结肿大(42.8%)、肝大和/或脾大(71.4%), 严重肝功能异常(100%), 合并亚急性肝衰竭1例, 合并噬血综合征1例。AOSD伴严重肝功能异常可能与糖皮质激素剂量或疗程不够、感染和/或药物诱发、未能及时正确诊断、延误治疗有关。

结论: 加强对AOSD的认识, 早期诊断、重视治疗过程的管理有助于减少重症肝损伤的发生。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 成人斯蒂尔病; 严重肝功能异常; 自身炎症性疾病

核心提示: 成人斯蒂尔病(adult onset Still's disease, AOSD)是一组病因尚不清楚、以发热、关节痛和/或关节炎、中性粒细胞增多、严重者可伴系统损害的临床综合征。部分AOSD患者出现肝酶升高, 但严重肝功能异常少见。发生严重肝功能异常的可能原因包括: (1)糖皮质激素剂量或疗程不够; (2)感染和/或药物诱发; (3)未能及时进行正确诊断及有效治疗、病情进展导致肝功能恶化。提高对AOSD可能导致严重肝损伤甚至肝衰竭的认识, 早期诊断, 规范治疗有可能减少严重肝损伤的发生。

李丽, 勾春燕, 许文君, 李晶滢, 谢玉兰, 李秀惠. 成人斯蒂尔病伴严重肝功能异常临床分析7例. 世界华人消化

杂志 2016; 24(3): 431-435 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/431.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.431>

0 引言

成人斯蒂尔病(adult onset Still's disease, AOSD)是一组病因尚不清楚、以发热、关节痛和/或关节炎、中性粒细胞增多、严重者可伴系统损害的临床综合征^[1]。部分AOSD患者出现肝酶升高, 但严重肝功能异常少见。近年北京佑安医院收治AOSD伴严重肝功能异常患者7例, 现对其临床特点进行总结并对相关文献报道进行复习。

1 材料和方法

1.1 材料 2000年至今首都医科大学附属北京佑安医院诊断AOSD合并严重肝功能异常患者共7例, 男性1例, 女性6例, 发病年龄20-61岁, 中位年龄38岁。AOSD的诊断依据为2010年《成人斯蒂尔病诊断及治疗指南》推荐的日本标准: 主要条件: (1)发热 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 并持续1 wk以上; (2)关节痛持续2 wk以上; (3)典型皮疹; (4)血白细胞 $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$; 次要条件: (1)咽痛; (2)淋巴结和/或脾肿大; (3)肝功能异常; (4)RF和ANA阴性。符合5项或更多条件(至少含2项主要条件), 并排除感染性疾病、恶性肿瘤、其他风湿性疾病可诊断为AOSD^[1]。严重肝功能异常定义为丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)和/或总胆红素(total bilirubin, TBIL) >10 倍正常值上限, 即ALT >500 U/L, TBIL $>171 \mu\text{mol/L}$ 。

1.2 方法 采集患者临床表现包括发热、皮疹、关节痛、肝脾大及特殊并发症、既往诊疗经过等资料, 分析严重肝功能异常的发生特点, 总结患者的诊疗结果及预后。

统计学处理 所得数据均使用Excel进行统计, 计数资料以率(%)表示。

2 结果

2.1 主要临床表现及辅助检查特点 7例患者病程10 d-5年, 全部出现发热(100%); 伴随或相继出现的症状包括: 皮疹(100%)、咽痛(71.4%)、关节痛(71.4%)、淋巴结肿大(42.8%)、肝大和/或脾大(71.4%), 严重肝功能异常(100%), 其中1例凝血酶原活动度 $<40\%$ 被诊断为亚急性肝衰竭,

■ 相关报道

本文对发表的AOSD合并严重肝损伤文献中患者情况进行了梳理, 国内报道16例, 国外2例; 发病以女性为主, 与首都医科大学附属北京佑安医院报道一致; 合并肝衰竭4例, 合并噬血综合征1例, 难治性AOSD 1例。其肝功能恶化甚至衰竭的原因与本组病例观察结果一致: (1)糖皮质激素剂量或疗程不够; (2)感染和/或药物诱发; (3)未能及时进行正确诊断及有效治疗、病情进展导致肝功能恶化。

表 1 7例患者临床表现及辅助检查特点

病例性别/年龄(岁)	病程	症状	其他情况	TB(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	SFng/mL	PTA(%)	WBC(10 ⁹ /L)	治疗	转归
F/25	5年	发热、纳差、乏力、关节痛、皮疹	AOSD病史6年	207.0	708.9	1077.0	252.3	201.8	205.3	80.0	5.85	糖皮质激素	好转
F/31	6 mo	发热、关节痛、皮疹、咽痛、淋巴结肿大、脾大	合并亚急性肝衰竭	324.2	1093.2	2904.3	105.0	119.0	>2000.0	30.0	4.98	糖皮质激素	好转
M/44	3 mo	发热、咽痛、关节痛、皮疹、脾大	/	209.3	1633.3	1288.7	159.8	213.4	>2000.0	75.0	18.16	糖皮质激素	好转
F/44	10 mo	发热、咽痛、关节痛、皮疹	AOSD病史10 mo	185.0	524.0	514.0	117.0	122.0	>2000.0	90.2	16.38	糖皮质激素	恶化
F/38	10 d	发热、咽痛、关节痛、皮疹、脾大、淋巴结肿大	合并血尿、溶血综合征	221.7	2195.7	1291.4	163.3	174.9	>2000.0	63.0	22.60	糖皮质激素	死亡
F/20	2 mo	发热、淋巴结肿大、皮疹、咽痛、脾大	合并噬血综合征	647.0	1221.0	371.0	266.0	2447.0	>2000.0	188.0	4.06	糖皮质激素	好转
F/61	3 wk	黄疸、发热、关节痛、皮疹、脾大	/	324.0	1298.0	1435.0	215.0	318.0	>2000.0	63.0	6.01	糖皮质激素	好转

TB: 总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶; SF: 血清铁蛋白; PTA: 凝血酶原活动度; WBC: 白细胞。

1例患者合并噬血综合征(表1)。

发热特点: 7例患者全部出现高热, 且为首发症状, 2例患者最高体温达41℃, 热型为弛张热4例、间歇热3例; 所有患者病程中曾应用抗感染治疗, 疑似感染部位为胆系感染(3例)、肺部感染(2例)、上呼吸道感染(1例)、败血症(1例), 抗感染治疗疗效不佳, 最终退热依赖糖皮质激素。

皮疹特点: 所有患者病程中均曾出现皮疹, 但与发热、肝功能异常不一定同步, 皮疹反复间歇出现4例, 皮疹仅于病程中短暂出现(2-3 d即消失)者3例。皮疹形态多样, 反复发作荨麻疹样皮疹2例, 充血性斑丘疹5例, 其中2例为荨麻疹与斑丘疹不规则交替出现。

关节表现: 4例患者出现关节痛, 其中1例游走性关节炎, 表现为腕、肘、肩、膝、掌指关节不对称游走性红肿热痛, 每个关节炎症持续约1-2 d后可完全缓解, 约2 wk后游走性关节炎症体征完全消失。

2.2 本组患者严重肝功能异常的发生特点: 既往诊断为AOSD的2例患者, 其严重肝功能异常发生于糖皮质激素减量过程中, 伴有发热、皮疹等其他症状再次出现。另外5例患者发热至肝功能损伤出现的时间间隔为0-6 mo, 3例患者发热初期即发现肝功能异常, 另外2例起病时肝功能正常。除1例开始即表现为严重肝功能异常外, 其余4例的严重肝功能异常发生在反复发热、大量、反复应用抗菌药物且病情无有效控制的情况下, 其中1例患者为敏感体质, 对多种药物尤其是抗菌敏感(用药后皮疹明显增多、停药后减轻), 有2例分别明确存在胆系感染、肺部真菌感染证据, 但感染指标恢复至正常后仍有发热、严重肝功能异常。肝功能异常的严重程度与皮疹的时间、程度无明显关联, 与关节痛和关节炎也无时间上的关联性。

2.3 诊治经过及预后: 所有患者均接受糖皮质激素治疗。2例已确诊AOSD、正在接受糖皮质激素减量治疗的患者加大激素剂量后症状逐渐好转; 1例合并亚急性肝衰竭患者经甲泼尼龙冲击及保肝、对症等治疗后症状消失、肝功能恢复正常; 2例患者经激素治疗后发热、肝功能恢复, 其中1例逐渐减量并于6 mo后停药, 随访至今未复发, 另外1例口服泼尼松5 mg至今, 病情稳定; 1例合并噬血综合征的患者经激素治疗后肝功能好转, 但血小板仍不能有效上升, 转至外院风湿免疫科。

创新点
AOSD伴严重肝损伤少见, 本组例数较多, 对国内外相关文献报道进行了综述, 提出了重度肝损伤发生的可能原因。

■名词解释

AOSD: 是一组病因尚不清楚、以发热、关节痛和/或关节炎、中性粒细胞增多、严重者可伴系统损害的临床综合征。

表 2 AOSD合并严重肝损伤文献资料

病例/性别/年龄[1]	病程	肝病病程	TB(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	SFmg/mL	并发症	治疗	转归
M/27 ^[7]	8.0 mo	2 wk	326.00	724	542	/	/	甲基泼尼松龙	好转
F/20 ^[8]	1.5 mo	5 d	372.00	526	698	/	浆膜腔积液	甲基泼尼松龙	好转
F/19 ^[9]	1.3 mo	9 d	168.00	2524	1797	/	噬血综合征	丙种球蛋白/甲基泼尼松龙	好转
F/59 ^[10]	6.0 mo	治疗过程中加重	39.00	3125	2568	>3000	肝衰竭	甲基泼尼松龙加倍	好转
F/32 ^[11]	2.0年	减量后加重	60.00	2041	1493	>1500	/	甲基泼尼松龙加量	好转
F/37 ^[12]	1.0 mo	激素加用甲氨蝶呤5 d后加重	229.00	224	223	/	/	泼尼松龙	好转
F/30 ^[13]	1.0年	加用风湿灵关节炎后胶囊加重	247.20	1068	1025	/	亚急性肝衰竭	肝移植	死亡
3例 ^[14]	/	病史不详	>200.00	>1000	/	/	/	糖皮质激素	均好转
M/67 ^[15]	2.0 wk	病史不详	204.00	2111	2341	1500	/	糖皮质激素	好转
F/27 ^[16]	2.0 wk	病史不详	263.80	1057	1164	/	/	糖皮质激素	好转
F/21 ^[17]	2.0 wk	发热、皮疹、关节痛	/	2500	/	12000	难治性AOSD	糖皮质激素+Etanercept(75 mg/wk)	好转
F/22 ^[18]	3.0 mo	减量后加重	92.34	2522	4974	15000	急性肝衰竭	甲基泼尼松龙1 g/d, 连用3 d, 之后逐渐减量	好转
F/29 ^[19]	/	激素+抗炎治疗过程中肝功能异常	/	/	/	/	急性肝衰竭	糖皮质激素	死亡

AOSD: 成人斯蒂尔病; TB: 总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; SF: 血清铁蛋白。

科继续治疗; 1例患者治疗过程中发生血浆渗漏综合征死亡。

3 讨论

AOSD近来被认为属于“自身炎症性疾病”^[2], 可导致全身多脏器损伤。轻度转氨酶升高在AOSD较为常见, 国内报道发生率为42%-71%^[3-5], 国外报道48%-100%^[6], 而严重肝损伤则少见。

我们对文献中报道^[7-19]的合并严重肝损伤的患者情况进行了梳理(表2), 国内报道16例, 国外2例; 发病以女性为主, 与首都医科大学附属北京佑安医院报道一致; 合并肝衰竭4例, 合并噬血综合征1例, 难治性AOSD 1例。其肝功能恶化甚至衰竭的原因与本组病例观察结果一致: (1)糖皮质激素剂量或疗程不够; (2)感染和/或药物诱发; (3)未能及时进行正确诊断及有效治疗、病情进展导致肝功能恶化。

在诊断方面, 由于无特异性的诊断方法和标准, AOSD为非排除性诊断, 需除外感染、肿瘤以及其他结缔组织病。文献和首都医科大学附属北京佑安医院资料表明, AOSD也是引起重症肝损伤的原因之一, 明确诊断的关键是对具有发热、皮疹、肝功能损伤的患者想到AOSD的可能, 以便进一步检查以确诊。

治疗方面, 首都医科大学附属北京佑安医院收治的7例患者均接受糖皮质激素治疗, 除1例发生血浆渗漏综合征死亡外, 其余病例病情均得到很好地控制。文献中除了糖皮质激素, 还选用改变病情抗风湿药物如甲氨喋呤, 难治和重症患者可考虑生物制剂, 如抗肿瘤坏死因子- α 、抗白介素(interleukin, IL)-1受体制剂和抗IL-6受体制剂, 国外已开始用于治疗AOSD并取得了较好疗效^[17]。发生肝衰竭的4例患者中, 1例接受肝移植, 移植后仍死亡, 2例接受糖皮质激素为主的治疗后好转, 1例快速进展死亡。提示AOSD是导致肝衰竭的原因之一, 一旦发生, 死亡率高。

AOSD合并严重肝功能异常临床少见, 多数经积极给予抗炎、保肝治疗能够好转, 但有一定的死亡率。加强认识、早期诊断、重视治疗过程的管理有助于减少重症肝损伤的发生。

4 参考文献

- 中华医学会风湿病学分会. 成人斯蒂尔病诊断及治疗指南. 中华风湿病学杂志 2010; 14: 487-489
- Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, Iannone F, Anelli MG, Andreozzi L, Lapadula G, Galeazzi M, Rigante D. Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 194864 [PMID: 25784780 DOI: 10.1155/2015/194864]
- 石颜军, 范蓉. 成人斯蒂尔病38例误诊分析. 中国医师杂志 2003; 5: 1653-1653
- 陈林因, 齐名, 胡兵. 成人斯蒂尔病的肝损害. 医学研究生学报 2002; 15: 57-58
- 何夏秀, 于孟学. 成人斯蒂尔病109例临床分析. 北京医学 2002; 24: 109-111
- Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 564-572 [PMID: 16219707 DOI: 10.1136/ard.2005.042143]
- 郑以山, 曹耀军, 隋云华, 钟正江, 钱祥凯, 纪国庆. 成人STILL'S病合并重症肝损害的成功救治. 实用医技杂志 2004; 11: 2170-2171
- 蔡存良, 艾脉兴, 马丽. 成人Still病并发急性肝衰竭1例. 中日友好医院学报 2008; 22: 233-235
- 王广义, 石小举, 蒋超, 孙晓东, 邱伟, 吕国悦. 成人Still病致肝功能衰竭行肝移植1例报告. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 67-68
- 刘宇鹏, 夏欣田. 成人斯蒂尔病并严重肝损害2例及文献复习. 实用医学杂志 2008; 24: 1006-1007
- 宋长城, 陈铖. 老年成人Still病合并严重肝损伤及继发性糖尿病1例. 实用医学杂志 2010; 26: 3177
- 汪文, 黄卫, 陈挺芳. 以重度肝损害为首发症状的成人Still病1例. 广东医学 2013; 34: 2744
- 卢清, 陈澍, 尹有宽, 翁心华. 成人斯蒂尔病合并肝脏损害24例. 中华传染病杂志 2001; 19: 117-119
- 史玉媛, 马晓惠. 成人斯蒂尔病合并肝脏损害37例分析. 中国实用医药 2011; 6: 111
- 靳晓利. 成人斯蒂尔病误诊为急性黄疸型肝炎1例分析. 中国误诊学杂志 2011; 11: 4348
- 杭小锋, 徐文胜. 成人Still病合并肝功能损害33例临床分析. 肝脏 2008; 13: 110-111
- Naniwa T, Tamechika S, Iwagaitsu S, Maeda S, Togawa H. Successful Use of Higher-Dose Etanercept for Multirefractory Systemic Flare of Adult-Onset Still's Disease with Liver Failure with No Response to Tocilizumab Therapy. *Case Rep Rheumatol* 2013; 2013: 923497 [PMID: 24455384 DOI: 10.1155/2013/923497]
- Valluru N, Tammana VS, Windham M, Mekonen E, Begum R, Sanderson A. Rare Manifestation of a Rare Disease, Acute Liver Failure in Adult Onset Still's Disease: Dramatic Response to Methylprednisolone Pulse Therapy-A Case Report and Review. *Case Rep Med* 2014; 2014: 375035 [PMID: 24991218 DOI: 10.1155/2014/375035]
- Thabrah MM, Singh KK, Madhavan SM, Gupta R. Adult onset Still's disease as a cause of acute liver failure. *Trop Gastroenterol* 2008; 29: 35-36 [PMID: 18564666]

同行评价

本文报告7例AOSD伴严重肝功能异常病例的特点并复习相关文献, 报告例数较多, 这对提高对这种相对少见病例的认识和提高诊断和治疗水平有参考意义。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



肝硬化门静脉高压症并血小板重度降低患者行脾切断流术的可行性

何淑赛, 李德旭, 王 扬, 马正来, 金俊硕

■背景资料

对于门静脉高压症并发上消化道出血且内镜治疗后反复出血患者, 目前外科手术干预可能为最有效的选择, 但血小板重度降低患者行此手术的出血程度、渗血风险尚无确切结论, 国内外有学者认为, 患者血小板计数较低时, 剖腹手术极易出血, 甚至对手术治疗提出质疑。

何淑赛, 李德旭, 金俊硕, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科 河南省郑州市 450052

王 扬, 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合中心 北京市 100069

马正来, 首都医科大学科技园肝病转化医学研究所 北京市 100069

何淑赛, 主要从事肝胆系统疾病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 此课题由李德旭与何淑赛共同设计; 研究过程由李德旭、何淑赛、王 扬、马正来及金俊硕共同完成; 数据分析和论文写作由何淑赛完成。

通讯作者: 李德旭, 教授, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科。zzuldx@163.com
电话: 0371-67967126

收稿日期: 2015-11-10
修回日期: 2015-12-19
接收日期: 2015-12-29
在线出版日期: 2016-01-28

Feasibility of splenectomy with pericardial devascularization in patients with cirrhosis portal hypertension and severe thrombocytopenia

Shu-Sai He, De-Xu Li, Yang Wang, Zheng-Lai Ma, Jun-Shuo Jin

Shu-Sai He, De-Xu Li, Jun-Shuo Jin, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Yang Wang, Integrative Medicine Center, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Zheng-Lai Ma, Translational Hepatology Institute, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Correspondence to: De-Xu Li, Professor, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. zzuldx@163.com

Received: 2015-11-10
Revised: 2015-12-19
Accepted: 2015-12-29
Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To evaluate the feasibility of splenectomy with pericardial de-vascularization in patients with intra-hepatic portal hypertension and severe thrombocytopenia.

METHODS: We retrospectively analyzed the clinical data of patients who had undergone splenectomy with pericardial de-vascularization from September 2009 to September 2014 at the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. According to the severity of thrombocytopenia, patients were divided into three groups: severe, moderate and mild groups.

RESULTS: A total of 184 patients were included in the analysis; the baseline characteristics of the three groups were matched ($P > 0.05$). For the severe group, it took 10 days for platelet return to normal range after surgery, and the time was longer than that for the moderate and mild groups. The average drainage volume within 3 days after surgery, intraoperative blood loss and

■同行评议者

褚海波, 主任医师, 中国人民解放军第89医院普外中心; 谢敏, 主任医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院普外科

length of hospital stay in the severe group were $950 \text{ mL} \pm 279 \text{ mL}$, $46.6 \text{ g} \pm 7.4 \text{ g}$ and $16.0 \text{ d} \pm 3.5 \text{ d}$, respectively; these values were significantly higher than those in the other two groups ($P < 0.01$). The bleeding rate and the rates of grade I / II and grade III/IV portal vein thrombosis in the severe group were 11.62%, 23.26% and 4.65%, respectively, and these value were significantly higher than those in the other two groups ($P > 0.05$). The cumulative survival rates at 1 year, 3 years, and 5 years were 95.3%, 88.4% and 76.7%, respectively, and there were no significant differences in the three groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Through aggressive perioperative management, splenectomy and pericardial de-vascularization may be feasible in patients with portal hypertension and severe thrombocytopenia.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Portal hypertension; Severe thrombocytopenia; Splenectomy with pericardial de-vascularization

He SS, Li DX, Wang Y, Ma ZL, Jin JS. Feasibility of splenectomy with pericardial devascularization in patients with cirrhosis portal hypertension and severe thrombocytopenia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 436-442 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/436.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.436>

摘要

目的: 探讨肝硬化门静脉高压症伴血小板重度降低患者行脾切除并贲门周围血管离断术的可行性。

方法: 回顾性分析郑州大学第一附属医院肝胆胰外科2009-09/2014-09收治的脾切除并贲门周围血管离断术患者的临床资料。根据术前血小板降低程度分为重度、中度、轻度3组, 对比分析3组患者的临床资料。

结果: 184例患者的临床资料纳入分析, 3组患者基线临床资料匹配($P > 0.05$); 血小板重度降低组术后血小板计数恢复至正常范围内所用时间为10 d, 较轻度、重度组长; 血小板重度降低组患者术后3 d日平均引流量($950 \text{ mL} \pm 279 \text{ mL}$)、血红蛋白丢失量($46.6 \text{ g} \pm 7.4 \text{ g}$)、住院天数($16.0 \text{ d} \pm 3.5 \text{ d}$), 均大于中度组与轻度组, 且差异均有统计学意义($P < 0.01$); 血小板重度降低组患者再出血率、I / II级及

III/IV级门静脉血栓形成率分别为11.62%、23.26%和4.65%, 3组之间差异无统计学意义($P > 0.05$); 血小板重度降低组患者术后1年、3年和5年的生存率分别为95.3%、88.4%和76.7%, 3组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 肝硬化门静脉高压症并重度血小板降低的患者, 通过积极的围手术期处理, 脾切除并贲门周围血管离断术可能是安全可行的。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 门静脉高压症; 血小板重度降低; 脾切除并贲门周围血管离断术

核心提示: 在门静脉高压症并血小板重度降低患者中, 药物或内镜治疗效果不佳, 再次出血风险仍然较大的情况下, 通过充分的术前评估及积极的围手术期处理, 脾切除并贲门周围血管离断术仍是可行的临床治疗选择。

何淑赛, 李德旭, 王扬, 马正来, 金俊硕. 肝硬化门静脉高压症并血小板重度降低患者行脾切断流术的可行性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(3): 436-442 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/436.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.436>

0 引言

门静脉高压症并发上消化道出血严重威胁肝硬化患者的生命, 目前指南推荐的治疗方式以药物与内镜为主, 对于内镜治疗后反复出血或难治性出血的病例, 外科手术干预仍为最有效的选择^[1]. 目前手术方式最常见的即为脾切除+贲门周围血管离断术^[2,3], 但血小板重度降低患者行此手术的出血程度、渗血风险尚无确切结论, 国内外有学者认为, 患者血小板计数低于 $50 \times 10^9/\text{L}$ 时, 剖腹手术极易出血, 甚至对手术治疗提出质疑^[4], 我们通过对近年来行手术治疗的门静脉高压症并血小板重度降低患者的临床资料进行回顾性分析, 初步探讨脾切除并贲门周围血管离断术在此类患者中的可行性。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2009-09/2014-09郑州大学第一附属医院肝胆胰外科肝硬化门静脉高压症行脾切除并贲门周围血管离断术患者的221例临床资料. 纳入分析的标准包括门静脉高压

■ 研究前沿

目前对于门静脉高压症伴血小板重度降低患者是否行手术治疗仍饱受争议, 且针对脾切除并贲门周围血管离断术后门静脉血栓形成的研究尚无明确定论, 本文回顾性对比探讨了患者行手术治疗的预后情况, 具有一定的前瞻性。

■ 相关报道

据国内外文献报道, 在药物及内镜治疗效果不佳时, 开放外科手术是必要的, 可能是唯一有效控制出血的方法, 并且外科手术方法对患者肝功能储备要求相对较低。

合并食管胃底静脉中重度曲张、脾肿大并脾功能亢进患者。所有病例均经胃镜检查, 明确食管胃底静脉曲张诊断及严重程度分级。依据患者术前腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)平扫和增强、白细胞及血小板水平确定脾功能亢进诊断。依据影像检查及生化指标确定肝功能Child-Pugh分级、APRI评分及FIB4评分。排除标准: (1)非肝硬化原因引起的门静脉高压症患者; (2)肝功能Child-Pugh分级为C级的患者; (3)患有消化道溃疡或其他胃肠道并发症的患者; (4)除肝脏外其他重要器官患有严重疾病的患者; (5)年龄超过70岁。筛选流程如图1所示, 共184例患者纳入研究, 其中男性119例, 女性65例, 平均年龄48岁 \pm 2.1岁; 乙型肝炎肝硬化128例, 丙型肝炎肝硬化48例, 酒精性肝硬化8例; 食管胃底静脉曲张程度中, 重度108例, 中度71例, 轻度5例, 其中伴红色征179例。

1.2 方法

1.2.1 手术方式及术后抗凝: 所有患者均行经典标准化的脾切除+贲门周围血管离断术^[5]。所有患者均于术后24 h判断无活动性出血后给予抗凝治疗, 方案为低分子右旋糖酐500 mL/L静脉滴注, 48 h后应用低分子肝素钙, 每12 h皮下注射4100 U, 应用710 d。

1.2.2 血小板分层及检测: 血小板减少程度分级: 根据术前血小板减少程度分为重度($<30 \times 10^9/L$)、中度($30 \times 10^9/L-50 \times 10^9/L$)、轻度($>50 \times 10^9/L$)3组^[6]。血小板检测均采用Sysmex XE-2100血液分析仪(希森美康公司, 日本)。

1.2.3 门静脉血栓分型: 根据Yeld分型^[7]将血栓分为以下四个等级: I级, 血栓面积 $<50\%$ 门静脉管腔面积的微小血栓或附壁血栓, 且未蔓延至肠系膜上静脉; II级, 血栓面积 $>50\%$ 门静脉管腔面积的有或没有蔓延至肠系膜上静脉的血栓, 包括门静脉完全闭塞型; III级, 门静脉全段及肠系膜上静脉近端血栓形成且完全闭塞, 但肠系膜上静脉远端通畅; IV级, 门静脉全段、肠系膜上静脉近端及远端血栓形成且完全闭塞。

1.2.4 术后随访: 经手术治疗后进行1-5年随访, 随访主要通过门诊复查及电话问讯, 以患者死亡、再出血、门静脉血栓形成记为终点事件发生, 失访患者记为数据的删失。

1.2.5 观察指标: 3组患者术前及术后第1、3、

5、7、10天的血小板计数; 3组患者术中出血量、手术时间、术后3 d平均引流量、血红蛋白丢失量及住院天数; 3组患者术后再出血率、Yeld分级中I/II级及III/IV级门静脉血栓形成率和术后1、3、5年的累积生存率。

统计学处理 连续型变量采用mean \pm SD的表达方式, 如果数据符合正态分布且方差齐, 采用 t 检验, 如果正态分布不齐采用校正的 t 检验, 如果非正态分布采用秩和检验; 计数资料采用百分率的表达方式, 比较采用 χ^2 检验(其中两两比较采用Fisher确切概率法); 3组定量资料间的比较采用单因素方差分析(其中两两比较采用LSD- t 检验); 累积生存率的计算采用Kaplan-Meier法并行Log-rank检验。所有数据使用SPSS18.0统计软件分析, 行双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者的一般临床特征 共184例患者纳入分析, 3组患者临床特征匹配。血小板重度降低组43例, 血小板术前最低值为 $14 \times 10^9/L$, 其中37例为择期手术, 即经药物及内镜治疗效果不佳反复出血, 6例为上消化道出血急诊手术(表1)。

2.2 术前及术后血小板的动态演变特征 血小板重度、中度、轻度降低组, 血小板计数分别于术后第3天、第5天和第10天上升至正常范围($>135 \times 10^9/L$)。重度组患者术后血小板计数恢复至正常范围所需时间为最长, 轻度组患者所需时间最短; 3组患者术后血小板计数比较中, 第1天和第3天3组之间均无差异($P > 0.05$), 术后第5、7、10天3组之间均出现差异($P < 0.05$)。亚组分析表明, 术后第5天和第7天, 重度与中度、重度与轻度、中度与轻度组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 术后第10天, 重度与中度、重度与轻度组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 中度与轻度组间差异无统计学意义($P > 0.05$)(图2)。

2.3 3组患者术后临床特征比较 血小板重度、中度和轻度降低3组患者, 术后3 d平均引流量分别为 $469 \text{ mL} \pm 84 \text{ mL}$ 、 $442 \text{ mL} \pm 81 \text{ mL}$ 和 $443 \text{ mL} \pm 72 \text{ mL}$, 血红蛋白丢失量分别为 $46.6 \text{ g} \pm 7.4 \text{ g}$ 、 $27.9 \text{ g} \pm 4.2 \text{ g}$ 和 $25.9 \text{ g} \pm 3.1 \text{ g}$, 住院天数分别为 $16.0 \text{ d} \pm 3.5 \text{ d}$ 、 $11.9 \text{ d} \pm 1.7 \text{ d}$ 和 $12.3 \text{ d} \pm 2.0 \text{ d}$; 重度降低组术后3 d平均引流量、血红蛋

表 1 3组患者的基线临床特征

分组	重度组(<i>n</i> = 43)	中度组(<i>n</i> = 65)	轻度组(<i>n</i> = 76)	统计量	<i>P</i> 值
年龄(岁)	46.4 ± 7.4	49.9 ± 10.1	47.6 ± 6.9	<i>F</i> = 0.316	0.792
男:女	27:16	44:21	51:25	χ^2 = 0.079	0.778
BMI(<25 kg/m ²)	11(25.6)	16(24.6)	19(25)	χ^2 = 0.013	0.908
最近呕血距本次手术时间(d)	25.5 ± 17.0	20.5 ± 18.0	21.3 ± 17.7	<i>F</i> = 0.642	0.559
ALT(U/L)	49.3 ± 30.0	48.8 ± 23.9	56.8 ± 23.6	<i>F</i> = 0.363	0.698
AST(U/L)	41.1 ± 16.3	37.1 ± 16.0	37.6 ± 7.5	<i>F</i> = 0.295	0.747
PT(s)	15.1 ± 1.2	15.7 ± 4.2	14.7 ± 4.3	<i>F</i> = 0.075	0.928
TBiL(μmol/L)	21.6 ± 5.5	22.2 ± 3.3	22.3 ± 4.4	<i>F</i> = 0.084	0.920
ALB(g/L)	34.8 ± 2.9	35.8 ± 3.4	35.2 ± 4.3	<i>F</i> = 0.216	0.807
PA(g/L)	142.1 ± 42.6	145.8 ± 24.6	147.1 ± 14.0	<i>F</i> = 0.135	0.874
CP分值	8.8 ± 0.5	9.0 ± 0.7	8.8 ± 0.6	<i>F</i> = 0.012	0.912
APRI评分	2.63 ± 1.54	2.35 ± 1.73	2.5 ± 1.91	<i>F</i> = 0.744	0.519
FIB4评分	2.6 ± 1.9	2.1 ± 1.5	2.3 ± 1.4	<i>F</i> = 0.732	0.524

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; PT: 凝血酶原时间; TBiL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; PA: 前白蛋白; APRI评分 = 天冬氨酸转氨酶/血小板; FIB4评分 = (年龄 × 谷草转氨酶)/(血小板 × 谷丙转氨酶的平方根)。

表 2 3组患者之间住院期间资料对比

临床指标	重度组(<i>n</i> = 43)	中度组(<i>n</i> = 65)	轻度组(<i>n</i> = 76)	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
术中出血量(mL)	469 ± 84	442 ± 81	443 ± 72	0.422	0.659
手术时间(h)	3.77 ± 0.37	3.72 ± 0.44	3.78 ± 0.63	0.057	0.945
术后3 d日均引流量(mL)	950 ± 279	495 ± 164 ^b	454 ± 134 ^b	20.761	0.000
血红蛋白丢失总量(g)	46.6 ± 7.4	26.7 ± 4.2 ^b	25.9 ± 3.1 ^b	56.617	0.000
住院天数(d)	16.0 ± 3.5	11.9 ± 1.7 ^b	12.1 ± 2.0 ^b	9.539	0.001

^b*P* < 0.01 vs 重度组。

白减少量及住院天数显著多于中度和轻度降低组, 3组患者之间进行比较, 其差异有统计学意义(*F* = 20.761、56.617、9.539, *P* < 0.01); 亚组分析显示, 重度与中度、重度与轻度组间术后3 d平均引流量、血红蛋白减少量及住院天数的差异均具有统计学意义(*P* < 0.01), 中度与轻度组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05); 3组间比较术中出血量及手术时间差异无统计学意义(*P* > 0.05)(表2)。

2.4 3组患者术后再出血率及门静脉血栓形成率 随访期间术后再次发生呕血或黑便者共20例, 其中重度组11.62%(5/43), 中度组10.76%(7/65), 轻度组10.52%(8/76), 3组之间对比差异无统计学意义(*F* = 0.035, *P* > 0.05)。重度、中度和轻度3组患者术后 I / II级门静脉血栓形成率分别为23.26%(8/43)、20.00%(13/65)和21.05%(16/76), 3组之间差异无统计学意

义(*F* = 0.103, *P* > 0.05); III/IV级门静脉血栓形成率分别为4.65%(2/43)、3.07%(2/65)和2.63%(2/76), 3组之间差异无统计学意义(*F* = 0.059, *P* > 0.05)(表3)。

2.5 长期随访结果 平均随访时间30.05 mo ± 9.80 mo, 3组患者5年生存率如表4所示; 血小板重度降低组患者1年、3年和5年累积存活率分别是95.3%、88.4%、76.7%, 3组之间累积生存率差异无统计学意义(χ^2 = 0.246, *P* = 0.884)(图3)。

3 讨论

现肝硬化门静脉高压症并发症治疗策略的选择已呈现多样化的趋势。我国慢性肝炎后肝硬化是门静脉高压的主要发病原因, 其并发症中上消化道静脉曲张破裂出血最为凶险, 且治疗后再出血率高, 尽管70%-80%的患者可以通过

■ 创新亮点

本次临床研究依据患者血小板减少程度分为重度组、中度组及轻度组3组, 重点对比分析3组患者的临床数据, 对门静脉高压症伴重度血小板降低患者的手术可行性评估更为直观。

应用要点

目前对于门静脉高压症患者, 血小板计数的重度降低仍对临床治疗方式的选择影响较大, 甚至有学者认为在反复或难以控制出血的情况下仍规避外科手术治疗, 本文对临床治疗具有一定的导向作用。

表 3 3组患者术后再出血率及血栓形成率比较 [% (n1/n)]

临床指标	重度组(n = 43)	中度组(n = 65)	轻度组(n = 76)	F值	P值
再出血率	11.62(5/43)	10.76(7/65)	10.52(8/76)	0.035	0.982
I / II 级门静脉血栓形成率	23.26(8/43)	20.00(13/65)	21.05(16/76)	0.103	0.950
III/IV 级门静脉血栓形成率	4.65(2/43)	3.07(2/65)	2.63(2/76)	0.059	0.971

再出血率之间比较采用 χ^2 检验, 血栓形成率之间比较采用Fisher确切概率法。

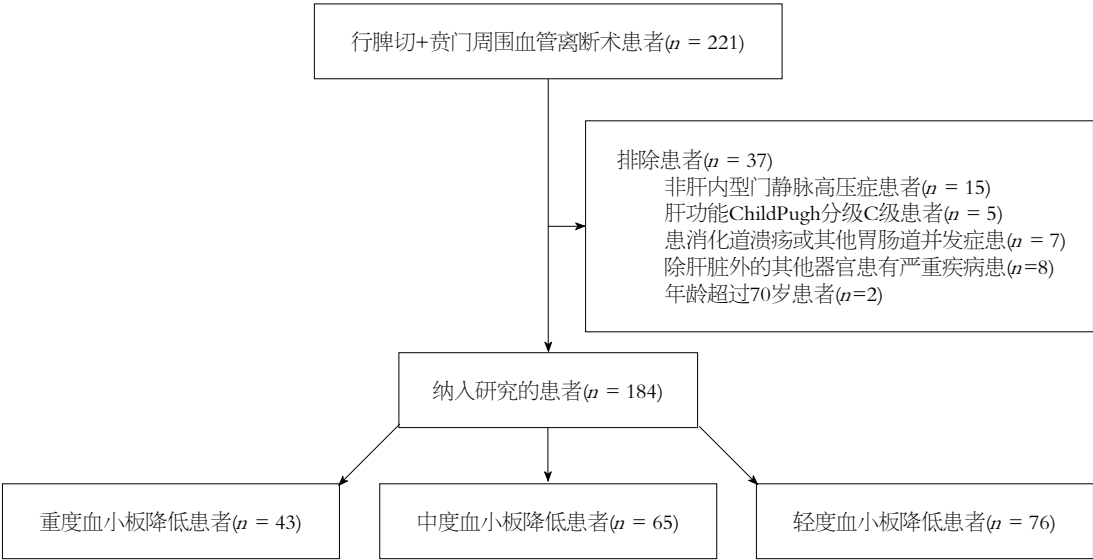


图 1 纳入研究病例筛查流程图。

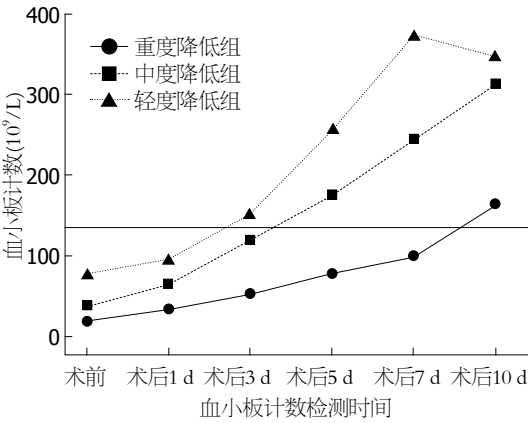


图 2 重度、中度和轻度组患者手术前后血小板动态演变特征(正常低限值为135 × 10⁹/L)。

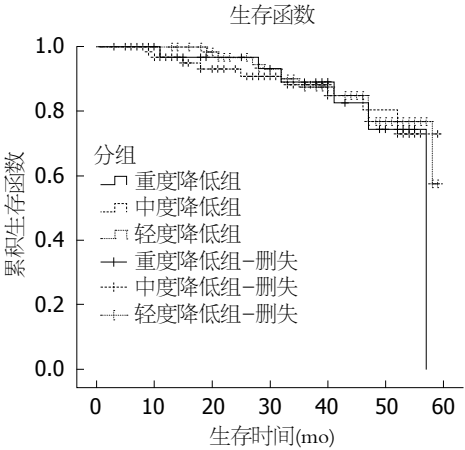


图 3 重度、中度和轻度3组患者的生存情况。

非选择性 β 受体阻滞剂联合内镜套扎术使出血得到有效控制, 但20%-30%的患者却仍然需要进一步的临床治疗^[8]。近年来, 经颈静脉肝内门体静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt, TIPS)得到迅速的推广^[9], 但止血失败率为10%-20%, 且TIPS术后30%的患者可并发肝性脑病^[10,11]。在中国, 由于

肝源的短缺, 多数难治性上消化道出血患者没有机会行肝移植术, 因此, 在这种情况下, 开放外科手术是必要的, 并且可能是唯一有效控制出血的方法, 目前国内开展最多的即为脾切断流术, 该术式能够在直视下确切地控制出血, 维持营养肝细胞的向肝血流, 对患者肝功能储备要求相对较低, 适用于急诊手术并且在临床

表 4 血小板减少程度对生存率的影响 $n(\%)$

分组	n	生存	死亡
重度组	43	33(76.7)	10(23.3)
中度组	65	51(78.4)	14(21.6)
轻度组	76	59(77.6)	17(22.4)

实践中广泛应用^[12,13]。

血小板重度降低患者的手术治疗饱受争议。有国外学者认为患者血小板计数重度降低时不宜行外科手术治疗^[14,15]，他们提出血小板下降程度直接影响术后并发症的发生率，但是也有学者认为血小板重度降低患者在积极术前准备的前提下可行开腹手术治疗^[16]。我们的研究显示，通过手术治疗后3组患者术后10 d内血小板均上升至正常范围，脾功能亢进均在一定程度上得到改善，但血小板重度降低组患者上升至正常范围所需时间较长，这可能提示我们，在临床实践中，血小板重度降低患者术后抗凝或抗血小板治疗的起始时间需要相对后延。血小板重度降低组患者术后3 d平均引流量、术中血红蛋白丢失量、住院天数均较中度组和轻度组差，由此可以推测，术前病情准确评估及围手术期积极对症治疗对于术后的恢复至关重要^[17]，如肝功能不良的患者应加强护肝治疗，改善肝功能，凝血机制障碍者需要积极对症支持治疗。同时可能间接反映了血小板重度降低并非脾切断流的绝对禁忌。

门静脉血栓形成被认为是脾切断流术后的一个潜在致命并发症，在术后评估中占有很重要的地位。门静脉血栓的临床表现可以是对无症状、发热、腹痛、恶心、呕吐及肠梗阻^[18,19]，门静脉血栓形成及其延展会进一步提高门静脉压力以及恶化肝功能^[20]。目前关于门静脉血栓和肺栓塞的防治已趋于完善^[21]，而针对门静脉血栓的研究仍尚无明确定论；此外，有研究^[22]表明，未经临床干预治疗的门静脉高压症并发上消化道出血的患者，2年内再次出血概率为65%。我们的研究结果显示，血小板重度降低患者术后再出血率、附壁血栓形成率与中度、轻度降低组相比无差异，这可能提示血小板重度降低患者行脾切断流术后不会反跳性引起血栓形成而导致风险上升。5年累积生存率差异无统计学意义，可能也说明患者术后生存时间并没有明显受到血小板重度降

低的影响。即便如此，但并不提倡把脾切断流术作为门脉高压伴血小板重度降低患者出血的首选措施，而强调在现有医疗资源可用的情况下，在保守及内镜治疗无效时采用。同样，我们的研究也有一些局限性，不同地区的疗效受医疗资源可用性的影响，并且回顾性研究设计的局限并没有涉及到门静脉血流速度及门静脉压力的测定。

总之，在门静脉高压症并血小板重度降低患者中，药物或内镜治疗效果不佳，再次出血风险仍然较大的情况下，通过充分的术前评估及积极的围手术期处理，脾切除并贲门周围血管离断术仍是可行的临床治疗选择；虽然最佳的治疗策略尚需进一步的研究探讨，但仅仅以血小板重度降低而放弃手术治疗可能还有待商榷。

4 参考文献

- 1 Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, Austin A, Ferguson JW, Olliff SP, Hudson M, Christie JM. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015; 64: 1680-1704 [PMID: 25887380 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309262]
- 2 杨镇, 裘法祖. 贲门周围血管离断术彻底断流的探讨. *中国实用外科杂志* 2001; 21: 550-551
- 3 Zhang Y, Wen TF, Yan LN, Yang HJ, Deng XF, Li C, Wang C, Liang GL. Preoperative predictors of portal vein thrombosis after splenectomy with periesophagogastric devascularization. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1834-1839 [PMID: 22553410 DOI: 10.3748/wjg.v18.i15.1834]
- 4 Maithel SK, Kneuerz PJ, Kooby DA, Scoggins CR, Weber SM, Martin RC, McMasters KM, Cho CS, Winslow ER, Wood WC, Staley CA. Importance of low preoperative platelet count in selecting patients for resection of hepatocellular carcinoma: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 638-648; discussion 648-650 [PMID: 21463803 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.01.004]
- 5 杨镇, 裘法祖. 贲门周围血管离断术的解剖学基础和手术步骤. *中国实用外科杂志* 2001; 21: 173-175
- 6 Djordjević J, Svorcan P, Vrinić D, Dapcević B. [Splenomegaly and thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis]. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67: 166-169 [PMID: 20337100 DOI: 10.2298/VSP1002166D]
- 7 Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçin K, Olliff S, Buckels J, Mayer D, McMaster P, Pirenne J. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000; 69: 1873-1881 [PMID: 10830225 DOI: 10.1097/00007890-200005150-00023]
- 8 Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, Abu-Elmagd K, Connor J. Distal splenorenal shunt versus transjugular

同行评价

本文题涉及门静脉高压症血小板减少脾切除术的安全性及切脾后门静脉血栓的发生率，本组研究没涉及门静脉压力与脾亢程度的相关性是一遗憾。

- intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1643-1651 [PMID: 16697728 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.008]
- 9 Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1166-1175 [PMID: 22468079 DOI: 10.3748/wjg.v18.i11.1166]
- 10 Peter P, Andrej Z, Katarina SP, Manca G, Pavel S. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with recurrent variceal hemorrhage. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 398172 [PMID: 23606833 DOI: 10.1155/2013/398172]
- 11 Funes FR, Silva Rde C, Arroyo PC, Duca WJ, Silva AA, Silva RF. Mortality and complications in patients with portal hypertension who underwent transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) - 12 years experience. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 143-149 [PMID: 22767002 DOI: 10.1590/S0004-28032012000200009]
- 12 Murata K, Ito K, Yoneda K, Shiraki K, Sakurai H, Ito M. Splenectomy improves liver function in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1407-1411 [PMID: 18795700]
- 13 李德旭, 许冰. 急诊手术治疗门静脉高压症并上消化道大出血手术疗效评价. *临床外科杂志* 2008; 15: 680-682
- 14 Burcham P, Blais D, Firstenberg MS. Platelet inhibition and surgical bleeding. A plea for more science and evidence-based guidelines. *Circ J* 2011; 75: 2751-2752 [PMID: 22082816 DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1201]
- 15 Delaney M, Meyer E, Cserti-Gazdewich C, Haspel RL, Lin Y, Morris A, Pavenski K, Dzik WH, Murphy M, Slichter S, Wang G, Dumont LJ, Heddle N. A systematic assessment of the quality of reporting for platelet transfusion studies. *Transfusion* 2010; 50: 2135-2144 [PMID: 20497518 DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02691.x]
- 16 Yoneoka Y, Tokita K, Yamauchi JI, Takeda N, Ohta H, Shindo T. Successful management for spontaneous intracranial haemorrhage under critical thrombocytopenia (platelets < 1000/mm³) due to adolescence-onset idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 199-201 [PMID: 14963758 DOI: 10.1007/s00701-003-0185-0]
- 17 Witters P, Freson K, Verslype C, Peerlinck K, Hoylaerts M, Nevens F, Van Geet C, Cassiman D. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1017-1029 [PMID: 18331464 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03674.x]
- 18 Li MX, Zhang XF, Liu ZW, Lv Y. Risk factors and clinical characteristics of portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 512-519 [PMID: 24103282 DOI: 10.1016/S1499-3872(13)60081-8]
- 19 Rattner DW, Ellman L, Warshaw AL. Portal vein thrombosis after elective splenectomy. An underappreciated, potentially lethal syndrome. *Arch Surg* 1993; 128: 565-569; discussion 565-569 [PMID: 8489390 DOI: 10.1001/archsurg.1993.01420170101015]
- 20 D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612 [PMID: 12939586 DOI: 10.1053/jhep.2003.50385]
- 21 Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, Kearon C, Schunemann HJ, Crowther M, Pauker SG, Makdissi R, Guyatt GH. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e351S-e418S [PMID: 22315267 DOI: 10.1378/chest.11-2299]
- 22 Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345: 669-681 [PMID: 11547722 DOI: 10.1056/NEJMra003007]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



乙型肝炎肝硬化患者小肠细菌过度生长与外周血树突状细胞异常的相关性

马英杰, 高晓, 魏新朋, 杨丽, 韩际奥, 王志凌, 韩丽

马英杰, 杨丽, 郑州市人民医院消化科 河南省郑州市 450003

高晓, 魏新朋, 新乡医学院研究生部 河南省新乡市 453003

韩际奥, 王志凌, 韩丽, 郑州消化疾病研究所 河南省郑州市 450003

马英杰, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事肝胆胰疾病的临床及科学研究。

河南省院科技合作项目基金资助项目, No. 092106000032
郑州科技攻关项目基金资助项目, No. 20140460

作者贡献分布: 马英杰与高晓对此文同等贡献; 此课题由马英杰与韩际奥设计; 研究过程由高晓、魏新朋、杨丽及韩际奥操作完成; 数据分析由杨丽、高晓及魏新朋完成; 文献检索由王志凌与韩丽完成; 论文写作由马英杰与高晓完成。

通讯作者: 马英杰, 教授, 主任医师, 450003, 河南省郑州市黄河路33号, 郑州市人民医院消化科. mayingjie19@sina.com
电话: 0371-67077119

收稿日期: 2015-10-30

修回日期: 2015-12-17

接受日期: 2015-12-21

在线出版日期: 2016-01-28

Correlation between small intestinal bacterial overgrowth and dendritic cell phenotype and function in cirrhotic patients with hepatitis B

Ying-Jie Ma, Xiao Gao, Xin-Peng Wei, Li Yang, Ji-Ao Han, Zhi-Ling Wang, Li Han

Ying-Jie Ma, Li Yang, Department of Gastroenterology, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China

Xiao Gao, Xin-Peng Wei, Xinxiang Medical College,

Xinxiang 453003, He'nan Province, China

Ji-Ao Han, Zhi-Ling Wang, Li Han, Digestive Disease Institute, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China

Supported by: Foundation for He'nan Science and Technology Association and Academician Workstation Cooperation Medical Research, No. 092106000032; Zhengzhou Science and Technology Development Plan, No. 20140460

Correspondence to: Ying-Jie Ma, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhengzhou People's Hospital, 33 Huanghe Road, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China. mayingjie19@sina.com

Received: 2015-10-30

Revised: 2015-12-17

Accepted: 2015-12-21

Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship between dendritic cells (DCs) and small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in cirrhotic patients with hepatitis B.

METHODS: Flow cytometry was used to analyze the counts of peripheral blood DCs in 47 cirrhotic patients with HBV infection and 15 healthy volunteers. SIBO was determined by lactulose hydrogen breath test (LHBT).

RESULTS: Of the 47 cirrhotic patients, 22 (46.8%) had SIBO, which was significantly higher than that in healthy controls (6.7%, $P = 0.005$). The prevalence of SIBO increased with the Child-Pugh classification of cirrhosis (A: 18.2%, B: 43.8% and C: 65%). The prevalence of

背景资料

树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 在机体的原始及获得性免疫应答中起着重要的作用, 近年来, 越来越多关于 DCs 表型和功能与肝硬化、肝硬化与肠道菌群的研究, 但有关乙型肝炎肝硬化肠道菌群与 DCs 表型和功能研究较少。

同行评议者

向邦德, 主任医师, 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科二病区; 庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

■ 研究背景

DCs在免疫应答的诱导中发挥着重要的作用。然而恢复慢乙型肝炎患者DCs的功能或DCs疫苗的应用能否重新启动机体的免疫应答, 是否有利于改善慢乙型肝炎患者免疫功能缺陷或低下的状态, 是否有助于体内乙型肝炎病毒的清除, 是否能够减少小肠细菌过度生长(small intestinal bacteria overgrowth, SIBO)的发生等仍有待进一步研究。

SIBO in patients with decompensated cirrhosis was significantly higher than that in patients with compensated cirrhosis (55.6% vs 18.2%, $P = 0.030$). The expression of CD80, CD83, and CD1a on the surface of DCs in cirrhotic patients was significantly lower than that in healthy controls ($P < 0.05$). The expression rates of CD80, CD83, CD1a and HLA-DR on the surface of DCs in SIBO positive cirrhotic patients were lower than those in SIBO negative cirrhotic patients ($17.22\% \pm 2.08\%$ vs $22.13\% \pm 2.34\%$, $24.65\% \pm 1.47\%$ vs $34.52\% \pm 2.84\%$, $14.05\% \pm 1.33\%$ vs $17.40\% \pm 3.22\%$, $81.47\% \pm 7.56\%$ vs $70.15\% \pm 6.32\%$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The functional abnormality of DCs in cirrhotic patients with hepatitis B is associated with the presence of SIBO.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B; Cirrhosis; Small intestinal bacteria overgrowth; Dendritic cells

Ma YJ, Gao X, Wei XP, Yang L, Han JA, Wang ZL, Han L. Correlation between small intestinal bacterial overgrowth and dendritic cell phenotype and function in cirrhotic patients with hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 443-448 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/443.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.443>

摘要

目的: 探讨乙型肝炎肝硬化患者树突状细胞(dendritic cells, DCs)表面标志物表达异常与小肠细菌过度生长(small intestinal bacteria overgrowth, SIBO)的关系。

方法: 乙型肝炎肝硬化患者47例, 健康对照者15例, 作为研究对象。乳果糖氢呼气试验(lactulose hydrogen breath test, LHBT)评估小肠细菌过生长情况。采集外周血体外诱导、培养DCs, 采用流式细胞仪检测DCs表型。多组间比较采用单因素方差分析。

结果: 47例肝硬化中22例有SIBO, 患病率(46.8%)显著高于正常对照组的6.7%($P = 0.005$)。Child-Pugh A、Child-Pugh B、Child-Pugh C的SIBO患病率分别为18.2%、43.8%、65.0%; 肝硬化失代偿期(Child-Pugh B、C级)SIBO患病率55.6%, 显著高于肝硬化代偿期(A级)的18.2%($P = 0.030$)。乙型肝炎肝硬化组DCs表面标志物HLA-DR阳

性率与对照组比较无显著性差异($P = 0.338$), CD80、CD83、CD1a的表达率与健康对照组比较有显著性差异($P < 0.05$)。肝硬化SIBO阳性组患者CD80、CD83、CD1a表达率(分别为 $17.22\% \pm 2.08\%$ 、 $24.65\% \pm 1.47\%$ 、 $14.05\% \pm 1.33\%$)显著低于SIBO阴性组($22.13\% \pm 2.34\%$ 、 $34.52\% \pm 2.84\%$ 、 $17.40\% \pm 3.22\%$, $P < 0.05$)。肝硬化SIBO阳性组患者HLA-DR表达率高于SIBO阴性组($81.47\% \pm 7.56\%$ vs $70.15\% \pm 6.32\%$, $P < 0.05$)。

结论: 肝硬化患者SIBO发生率明显升高, 这种小肠菌群的异常与DCs异常存在相关性。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乙型肝炎; 肝硬化; 小肠细菌过度生长; 树突状细胞

核心提示: 慢性乙型肝炎患者体内存在树突状细胞(dendritic cells, DCs)数量和功能下降、成熟障碍, 抗原提呈功能缺陷, 不能有效发挥其在抗乙型肝炎病毒感染免疫应答中的作用, 促进了肝纤维化、肝硬化的发生。研究发现, 肝硬化的程度与小肠细菌过度生长(small intestinal bacteria overgrowth, SIBO)的发生率有关, 因此我们推断DCs的表面标志物和SIBO的发生率也有一定的关系。

马英杰, 高晓, 魏新朋, 杨丽, 韩际奥, 王志凌, 韩丽. 乙型肝炎肝硬化患者小肠细菌过度生长与外周血树突状细胞异常的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(3): 443-448 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/443.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.443>

0 引言

乙型肝炎肝硬化患者存在程度不同、形式多样的树突状细胞(dendritic cells, DCs)异常。由于肝硬化时门脉高压、肝功能减退、肠道黏膜充血水肿、运动障碍、胆盐肝肠循环障碍等一系列病理生理改变, 影响了肠道内菌群的种属、定植能力及代谢能力, 促进肠道菌群紊乱和细菌易位的发生, 但是有关肝硬化肠道菌群与DCs功能研究较少, 本课题就乙型肝炎肝硬化患者小肠细菌过度生长与外周血DCs表面标记进行研究, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2014-06/2015-09收住院的乙型肝炎

肝硬化患者47例, 其中肝功能Child-Pugh分级A级11例、B级16例、C级20例, 男30例, 女17例, 年龄32-75岁, 平均年龄 45.91 ± 12.40 岁, 诊断符合2010年版慢性乙型肝炎防治指南^[1]的诊断标准。同期选择15例健康人作为正常对照, 其中男9例, 女6例, 年龄23-78岁, 平均 42.25 ± 14.18 岁。均无腹腔外科手术史、肾功能不全; 无合并可能引起胃肠动力不良的肝外疾病(如糖尿病, 假性肠梗阻等); 近2 wk未使用抗生素、乳果糖、制酸药或其他促胃肠动力的药物。RPMI 1640培养基、人淋巴细胞分离液(北京索莱宝科技有限公司产品); rhIL-4、rhGM-CSF(Pepro Tech公司); 抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)标记的CD83(eBioscience公司); 鼠抗人单克隆抗体FITC标记的CD80、PE标记的CD1a及PerCP标记的HLA-DR(美国BD公司), 流式细胞仪(FACSAria, 美国BD公司)。设备为英国Bedfont公司生产的EC60Gastrolyzer氢气检测仪, 底物为乳果糖口服液(杜密克)。

1.2 方法

1.2.1 小肠细菌生长评估: 通过乳果糖氢呼气试验(lactulose hydrogen breath test, LHBT)气体检测, 受试者试验前1 d禁食牛奶制品和豆制品、粗纤维食物以及辛辣刺激食物, 晚餐以淀粉类食物为主。检测当日禁食。按照操作手册的操作规程, 先测空腹氢气浓度, 然后口服乳果糖10 g(可加少许温水送服), 每15 min测试1次呼气氢浓度, 共2 h。基础值超过20 ppm或口服乳果糖后呼气氢浓度上升超过12 ppm为小肠细菌过度生长(small intestinal bacteria overgrowth, SIBO)阳性。

1.2.2 外周血培养DCs: 无菌条件抽取研究对象外周血20 mL, 肝素抗凝, Hanks液对倍稀释, 将稀释后的抗凝血沿管壁加在人淋巴细胞分离液上(1:1), 室温2000 r/min离心20 min。离心后用吸管轻轻吸出位于血浆层与淋巴细胞分离液层之间的单个核细胞层。将所得悬液用5倍体积的Hanks液洗涤2次, 依次以1800 r/min、1200 r/min离心5 min。末次离心后弃上清, 用RPMI 1640培养液(含2%自体血清)重悬混匀, 调整细胞浓度为 4×10^6 mL⁻¹~ 5×10^6 mL⁻¹, 置于37℃、50 mL/L CO₂培养箱培养2 h。洗去非贴附细胞, 在剩余含贴壁细胞的培养瓶中, 加入AIM-V无血清培养基及细胞因子(1000

U/mL GM-CSF、1000 U/mL白介素-4)置于37℃、50 mL/L CO₂培养箱培养。第3天半量换液1次并补充细胞因子。培养的第7天收获DCs。

1.2.3 DCs表型检测: 在培养的第7天收集细胞培养液于5 mL PBS中, 1000 r/min, 8 min离心洗去血清等特异抗原, 调整细胞浓度至 1.5×10^6 mL⁻¹, 1000 μ L/管分装, 分别加入20 μ L鼠抗人单克隆抗体(PE-CD1a、FITC-CD80、APC-CD83、PerCP-HLA-DR), 4℃, 15 min。以3 mL PBS 1000 r/min, 8 min离心洗涤2次, 最后以PBS重悬调浓度至 1.0×10^6 细胞/mL。用流式细胞仪进行免疫表型分析。

统计学处理 采用SPSS17.0进行数据处理, 计数资料以率(%)表示, 用 χ^2 检验或Fisher确切概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组SIBO阳性率及LHBT检测结果比较 肝硬化患者47例中有22例SIBO阳性, 阳性率为46.8%, 显著高于正常对照组6.7%($\chi^2 = 7.852$, $P = 0.005$)。患者肝硬化患者Child-Pugh A级、B级、C级的SIBO阳性率分别为18.2%、43.8%、65.0%。肝硬化B级组和肝硬化C级组较健康对照组差异有统计学意义($P = 0.037$ 、 0.001), 肝硬化A级组较对照组差异无统计学意义($P = 0.556$), 肝硬化代偿期(Child-Pugh A级)和肝硬化失代偿期(Child-Pugh B级、Child-Pugh C级)比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.727$, $P = 0.030$, 表1)。

2.2 小肠细菌生长与DCs表型分析 DCs表面标示在正常人、肝硬化患者有无合并SIBO有不同水平表达(图1)。乙型肝炎肝硬化组DCs表面标志物HLA-DR阳性率与对照组比较无显著性差异($P > 0.05$), CD1a、CD80及CD83阳性率显著低于对照组($P < 0.01$); 肝硬化SIBO阳性者DCs表面标志CD1a、HLA-DR、CD80及CD83阳性率均显著低于未合并SIBO者组($P < 0.05$, 表2)。

3 讨论

DCs是一种最强的抗原提呈细胞, 起源于骨髓, 广泛分布于人体的多个部位, 如血液以及肝脾、淋巴结、肺、肾、胃肠道等组织间质中, 但正常组织里面含量极微。DCs通过其表面的

■ 相关报道

通过相关研究报道发现, 慢乙型肝炎患者DCs功能缺陷、发育成熟障碍、抗原提呈能力下降, 不能有效的诱导机体的免疫应答, 不能有效的清除病毒, 进而导致乙型肝炎的迁延。

■ 创新盘点

本研究不仅用乳果糖氢呼气试验(lactulose hydrogen breath test, LHBT)评估SIBO的发生率,而且用LHBT集值评估小肠细菌生长情况,并研究了小肠细菌生长情况与白蛋白和胆红素的关系.另外研究了DCs表面标志物在肝硬化SIBO阳性和阴性中的表达.

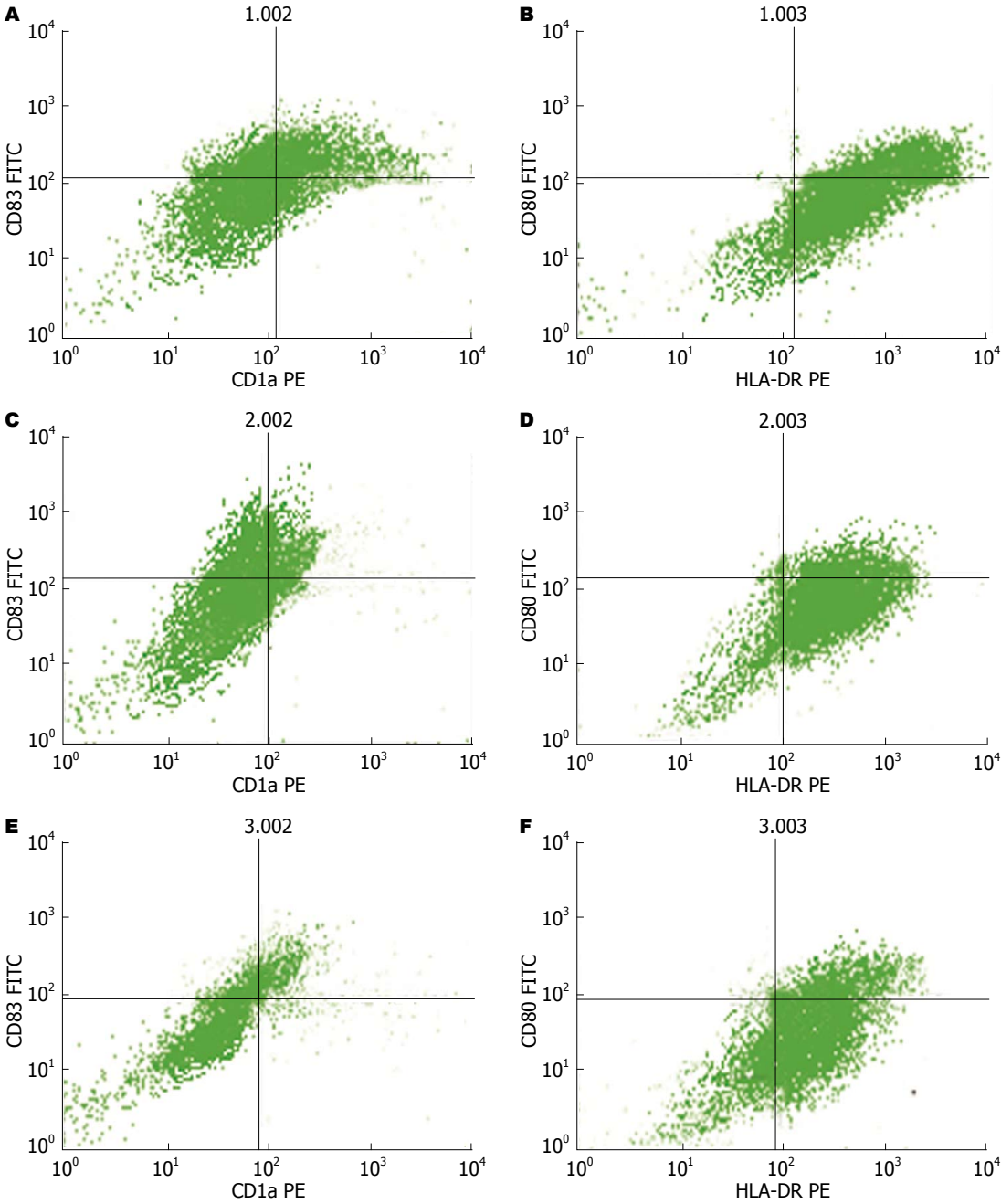


图 1 DCs表面标志流式检测结果. A, B: 健康对照组(A: CD83和CD1a; B: CD80和HLA-DR); C, D: 合并SIBO肝硬化(C: CD83和CD1a; D: CD80和HLA-DR); E, F: 未合并SIBO肝硬化(E: CD83和CD1a; F: CD80和HLA-DR). DCs: 树突状细胞; SIBO: 小肠细菌过度生长.

表 1 各组间的SIBO阳性率				
分组	n	阳性	阳性率(%)	χ^2 /Fisher确切概率
对照组	15	1	6.7	
肝硬化	47	22	46.8	0.005
A级组	11	2	18.2	0.556
B级组	16	7	43.8	0.037
C级组	20	13	65.0	0.001

SIBO: 小肠细菌过度生长.

Toll样受体选择性地识别侵入机体的细菌、病毒等病原微生物中共有、保守的致病原相关分子,还表达主要组织相容性复合体类分子、辅助刺激分子CD80及CD86等,诱导和激发特异性免疫应答.在抗病原微生物、抗肿瘤免疫反应及维持正常机体免疫系统稳定中发挥着十分重要的作用^[2,3].
慢性乙型肝炎患者体内存在DCs数量和功能下降、成熟障碍,抗原提呈功能缺陷,不能

表 2 健康人、肝硬化者DCs表面标志阳性表达率的比较 (mean \pm SD, %)

分组	n	CD80	CD83	CD1a	HLA-DR
健康对照组	15	26.79 \pm 3.40	41.57 \pm 7.26	25.21 \pm 2.48	74.56 \pm 7.47
肝硬化患者	47	19.85 \pm 2.01 ^a	30.19 \pm 3.04 ^a	15.76 \pm 1.55 ^a	76.82 \pm 8.03
SIBO阴性	25	22.13 \pm 2.34	34.52 \pm 2.84	17.40 \pm 3.22	70.15 \pm 6.32
SIBO阳性	22	17.22 \pm 2.08 ^c	24.65 \pm 1.47 ^c	14.05 \pm 1.33 ^c	81.47 \pm 7.56 ^c

^a $P < 0.05$ vs 健康组; ^c $P < 0.05$ vs SIBO阴性组. DCs: 树突状细胞; SIBO: 小肠细菌过度生长.

有效地把病毒抗原传递给T淋巴细胞, 不能有效发挥其在抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)免疫应答中的作用, 导致机体对HBV的清除不足从而使感染持续存在, 进而进展为肝纤维化、肝硬化^[4-8]. 研究^[9,10]也发现肝硬化发生后DCs数量和功能存在更严重的异常. 已知肝脏在结构功能上密切关联, 肝脏通过门静脉系统和胆道系统与肠道建立了直接输入和输出关系; 通过分泌胆汁和胆汁肝肠循环影响肠道的功能; 肠道通过门静脉把其吸收的物质(包含细菌及细菌产物)输送到肝脏, 激活、影响肝脏的功能^[11]. 肝硬化由于肠道运动异常、胃肠道淤血等因素, 导致胃肠道生态紊乱, 并影响肝硬化预后^[12,13]. 有学者认为SIBO的出现和肝脏疾病严重程度有关^[14]. DCs在维持对肠道共生菌、食物抗原的免疫耐受, 启动对肠道病原微生物的免疫应答反应, 预防控制宿主体内的感染的过程中发挥着重要作用. 肠道DCs诱导T细胞表达CCR9、整合素等相对特异趋化因子受体, 是决定细胞毒性T细胞向肠道弥散淋巴组织和非淋巴区域迁移, 而非向脾等处迁移的关键因素^[15]. 本课题进行了研究有无SIBO的肝硬化DCs表面标识的差异, 探讨SIBO与肝硬化互相影响的可能机制.

本组资料显示肝硬化患者SIBO患病率46.8%, 与国内外文献报道^[16-18]相近. 肝硬化代偿期(Child-Pugh A级)和肝硬化失代偿期(Child-Pugh B级、Child-Pugh C级)比较差异有统计学意义, 提示SIBO有病情严重程度有关.

DCs表达丰富的免疫分子, 目前主要用CD1a阳性细胞的多少来反映DCs的数量, CD83是DCs的成熟标志^[19], 当成熟时才表达CD83分子, 此时DCs激活T细胞功能最强. 乙型肝炎肝硬化组DCs表面标志物HLA-DR阳性率与对照组比较无显著性差异($P > 0.05$), CD1a、CD80及CD83阳性率显著低于对照组($P < 0.01$);

肝硬化SIBO阳性者DCs表面标志CD1a、HLA-DR、CD80及CD83阳性率均显著低于未合并SIBO者组($P < 0.05$), 提示DCs表面标志物表达在肝硬化SIBO阳性和阴性者中不同. 研究^[20]表明DCs数量随病程进展而进行性降低, 表现为慢性肝炎、低于健康人, 肝硬化低于慢性肝炎患者, 这种DCs数量随病程进展而进行性降低的原因有白细胞减少、细胞凋亡增加、转移等. DCs细胞表面标志表达不同与其功能缺陷有关, 也与其来源不同、成熟度不同而异^[21]. 在肝硬化有无SIBO者DCs表面标志物表达差异, 原因尚不清楚. 但是DCs功能的差异, 尚可成为肠道细菌容易能进入血液、淋巴液以及肝脏的因素, 这也是该研究的意义所在. 进一步研究DCs在肝硬化并发症和SIBO关联中的确切身份.

4 参考文献

- 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志 2011; 16: 1-16
- Yao V, Platell C, Hall JC. Dendritic cells. *ANZ J Surg* 2002; 72: 501-506 [PMID: 12123513 DOI: 10.1046/j.1445-2197.2002.02450.x]
- Hu J, Wan Y. Tolerogenic dendritic cells and their potential applications. *Immunology* 2011; 132: 307-314 [PMID: 21208205 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2010.03396.x]
- Holmannova D, Kolackova M, Kunes P, Krejssek J, Mandak J, Andrys C. Impact of cardiac surgery on the expression of CD40, CD80, CD86 and HLA-DR on B cells and monocytes. *Perfusion* 2015 Oct 25. [Epub ahead of print] [PMID: 26503949 DOI: 10.1177/0267659115612905]
- Wang K, Fan X, Fan Y, Wang B, Han L, Hou Y. Study on the function of circulating plasmacytoid dendritic cells in the immunoactive phase of patients with chronic genotype B and C HBV infection. *J Viral Hepat* 2007; 14: 276-282 [PMID: 17381720 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2006.00819.x]
- Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 29-60 [PMID: 7612225 DOI: 10.1146/annurev.iy.13.040195.000333]

应用要点

通过检测肝硬化患者和健康人外周血DCs表面标志物的变化以及肝硬化患者SIBO的发生率, 了解乙型肝炎肝硬化患者DCs表面标志物与SIBO的关系. 说明肝硬化患者DCs表型及功能的变化影响机体的免疫功能, 导致SIBO的发生, 进而导致肠道细菌进入血液、肝脏、淋巴结, 为肝硬化患者SIBO的发生机制有了更进一步的研究.

■同行评价

本文有科学性、创新性和可读性, 可以较好反映我国胃肠病学临床和基础研究的先进水平. 该研究具有以下特点: (1) 本组资料显示肝硬化患者SIBO患病率与国内外文献相近; (2) 研究结果提示SIBO的发生与病情严重程度相关; (3) DCs表面标志物表达在肝硬化SIBO阳性和阴性者中不同.

- 7 Ma YJ, He M, Han JA, Yang L, Ji XY. A clinical study of HBsAg-activated dendritic cells and cytokine-induced killer cells during the treatment for chronic hepatitis B. *Scand J Immunol* 2013; 78: 387-393 [PMID: 23841728 DOI: 10.1111/sji.12097]
- 8 朱斌, 张平, 禹萌, 王天宝, 毛乾国. 替比夫定对HBeAg慢性乙型肝炎患者外周血树突状细胞及淋巴细胞亚群的影响. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2577-2582
- 9 段学章, 王福生, 王敏, 庄辉, 刘敬超. 肝炎肝硬化患者外周血Ⅱ型树突状细胞数量和功能变化及意义. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 274-277
- 10 郑盛, 唐映梅, 杨晋辉. 乙型肝炎肝硬化患者外周血树突状细胞亚群的鉴定及其临床意义. *实用肝脏病杂志* 2014; 17: 275-278
- 11 Goel A, Gupta M, Aggarwal R. Gut microbiota and liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1139-1148 [PMID: 24547986 DOI: 10.1111/jgh.12556]
- 12 Muñoz L, José Borrero M, Ubeda M, Lario M, Díaz D, Francés R, Monserrat J, Pastor O, Aguado-Fraile E, Such J, Alvarez-Mon M, Albillos A. Interaction between intestinal dendritic cells and bacteria translocated from the gut in rats with cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 1861-1869 [PMID: 22611024 DOI: 10.1002/hep.25854]
- 13 Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2978-2990 [PMID: 20572300 DOI: 10.3748/wjg.v16.i24.2978]
- 14 Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1273-1281 [PMID: 19302262 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03994.x]
- 15 Eksteen B, Mora JR, Haughton EL, Henderson NC, Lee-Turner L, Villablanca EJ, Curbishley SM, Aspinall AI, von Andrian UH, Adams DH. Gut homing receptors on CD8 T cells are retinoic acid dependent and not maintained by liver dendritic or stellate cells. *Gastroenterology* 2009; 137: 320-329 [PMID: 19233184 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.046]
- 16 Sánchez E, Casafont F, Guerra A, de Benito I, Pons-Romero F. Role of intestinal bacterial overgrowth and intestinal motility in bacterial translocation in experimental cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 805-814 [PMID: 16438624 DOI: 10.4321/S1130-01082005001100005]
- 17 Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzel AK, Schwacha H, Aponte JJ, Pelz K, Kist M, Blum HE. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2962-2967 [PMID: 11693333 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04668.x]
- 18 王锦辉, 陈旻湖, 孙光裕, 陈曼彤, 何瑶, 刘思纯, 胡品津. 肝硬化患者小肠细菌过度生长与内毒素血症. *中华内科杂志* 2002; 41: 459-461
- 19 Hilly O, Rath-Wolfson L, Koren R, Mizrahi A, Hamzany Y, Bachar G, Shpitzer T. CD1a-positive dendritic cell density predicts disease-free survival in papillary thyroid carcinoma. *Pathol Res Pract* 2015; 211: 652-656 [PMID: 26073685 DOI: 10.1016/j.prp.2015.05.009]
- 20 Cella M, Jarrossay D, Facchetti F, Alebardi O, Nakajima H, Lanzavecchia A, Colonna M. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. *Nat Med* 1999; 5: 919-923 [PMID: 10426316 DOI: 10.1038/11360]
- 21 Duan XZ, Zhuang H, Wang M, Li HW, Liu JC, Wang FS. Decreased numbers and impaired function of circulating dendritic cell subsets in patients with chronic hepatitis B infection (R2). *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 234-242 [PMID: 15683426 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03529.x]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



高龄合并上腹部手术史患者行腹腔镜胆总管探查及T管引流术的临床疗效

刘阳, 王钊, 王群, 袁甲翔, 王佳辰, 申云端, 司亚卿

刘阳, 王钊, 王群, 袁甲翔, 王佳辰, 申云端, 司亚卿, 郑州大学第一附属医院微创外科 河南省郑州市 450052

刘阳, 在读硕士, 主要从事肝胆疾病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文课题由刘阳、王钊及司亚卿共同设计; 研究过程由刘阳操作完成; 数据收集有王群、袁甲翔、王佳辰及申云端共同完成; 数据分析由刘阳与王钊共同完成; 论文写作由刘阳完成; 司亚卿完成修改。

通讯作者: 司亚卿, 教授, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市建设路1号, 郑州大学第一附属医院微创外科。
siyaqing2008@163.com
电话: 0371-67967387

收稿日期: 2015-11-19
修回日期: 2015-12-06
接受日期: 2015-12-14
在线出版日期: 2016-01-28

Clinical effects of laparoscopic common bile duct exploration and T-tube drainage in elderly patients with a history of upper abdominal operation

Yang Liu, Zhao Wang, Qun Wang, Jia-Xiang Yuan, Jia-Chen Wang, Yun-Duan Shen, Ya-Qing Si

Yang Liu, Zhao Wang, Qun Wang, Jia-Xiang Yuan, Jia-Chen Wang, Yun-Duan Shen, Ya-Qing Si, Department of Minimally Invasive Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Ya-Qing Si, Professor, Department of Minimally Invasive Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. siyaqing2008@163.com

Received: 2015-11-19
Revised: 2015-12-06
Accepted: 2015-12-14
Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To assess the feasibility, effectiveness, and safety of laparoscopic common bile duct exploration and T-tube drainage (LCBDE-TD) in elderly patients with a history of upper abdominal operation, and summarize the surgical methods and skills.

METHODS: The clinical data for 28 elderly patients (>60 years) with a history of upper abdominal operation from January 2012 to December 2013 were retrospectively analyzed. Of these patients, 15 underwent LCBDE-TD and 13 underwent open common bile duct exploration and T-tube drainage (OCBDE-TD). The average time of operation, intro-operative blood loss, time to recovery of gastrointestinal function and postoperative hospitalization time were compared between the two groups.

RESULTS: All the patients were operated successfully. The operative time for the laparoscopy group and open group was, respectively, 120.4 min \pm 40.6 min and 164.4 min \pm 47.9 min ($P = 0.014 < 0.05$). The intro-operative blood loss was 62.0 mL \pm 33.4 mL and 110.8 mL \pm 52.8 mL, respectively ($P = 0.006 < 0.05$). The time to postoperative recovery of gastrointestinal function was 3.9 d \pm 1.0 d and 4.9 d \pm 1.1 d, respectively ($P = 0.022 < 0.05$).

■背景资料

胆总管结石是一种常见的胆道系统疾病,腹腔镜手术具有创伤小、恢复快、痛苦少、美容效果好等优点,已逐渐取代传统开腹手术成为手术治疗胆总管结石的首选。

■同行评议者

房学东, 教授, 吉林大学中日联谊医院普通外科

■ 研究背景

随着腹腔镜技术的发展, 其在胆总管结石的治疗上应用日趋广泛, 但是对于高龄合并上腹部手术史的胆总管结石患者来说手术难度较大, 应用较少。

The postoperative hospitalization time was $8.5 \text{ d} \pm 2.2 \text{ d}$ and $13.4 \text{ d} \pm 5.0 \text{ d}$, respectively ($P = 0.002 < 0.05$).

CONCLUSION: LCBDE-TD for elderly patients with a history of upper abdominal operation has the advantages of shorter operative time, less intra-operative blood loss, faster recovery of gastrointestinal function, and shorter hospitalization than open surgery.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopy; Common bile duct exploration and T-tube drainage; Choledocholithiasis; Elderly patients; Upper abdominal operation

Liu Y, Wang Z, Wang Q, Yuan JX, Wang JC, Shen YD, Si YQ. Clinical effects of laparoscopic common bile duct exploration and T-tube drainage in elderly patients with a history of upper abdominal operation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 449-455 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/449.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.449>

摘要

目的: 探讨高龄合并上腹部手术史患者行腹腔镜胆总管探查及T管引流术(laparoscopic common bile duct exploration and T-tube drainage, LCBDE-TD)的可行性、有效性和安全性, 总结其手术方法与技巧。

方法: 回顾性分析2012-01/2013-12 28例65岁以上高龄合并上腹部手术史的胆总管结石患者, 其中15例行LCBDE-TD, 13例行开腹胆总管探查及T管引流术(open common bile duct exploration and T-tube drainage, OCBDE-TD)。对比两种手术方式的手术时间、术中失血量、术后通气时间、术后住院天数等指标。

结果: 28例手术均获成功。腹腔镜组与开腹组平均手术时间分别为 $120.4 \text{ min} \pm 40.6 \text{ min}$ 、 $164.4 \text{ min} \pm 47.9 \text{ min}$ ($P = 0.014 < 0.05$); 术中出血量分别为 $62.0 \text{ mL} \pm 33.4 \text{ mL}$ 、 $110.8 \text{ mL} \pm 52.8 \text{ mL}$ ($P = 0.006 < 0.05$); 术后通气时间分别为 $3.9 \text{ d} \pm 1.0 \text{ d}$ 、 $4.9 \text{ d} \pm 1.1 \text{ d}$ ($P = 0.022 < 0.05$); 术后住院天数分别为 $8.5 \text{ d} \pm 2.2 \text{ d}$ 和 $13.4 \text{ d} \pm 5.0 \text{ d}$ ($P = 0.002 < 0.05$); 两组差异均具有统计学意义。

结论: 高龄合并上腹部手术史患者行LCBDE-TD, 具有手术时间短、术中出血少、术后

胃肠功能恢复快、住院时间短等优点, 值得推广。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腹腔镜; 胆总管探查及T管引流术; 胆总管结石; 高龄; 上腹部手术

核心提示: 本研究对高龄合并上腹部手术史患者行腹腔镜胆总管探查及T管引流术这一手术方式进行了研究, 并与传统开腹手术进行对比, 发现其在手术效果上的优势, 总结其手术方法与技巧。

刘阳, 王钊, 王群, 袁甲翔, 王佳辰, 申云端, 司亚卿. 高龄合并上腹部手术史患者行腹腔镜胆总管探查及T管引流术的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(3): 449-455 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/449.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.449>

0 引言

腹腔镜手术与传统开腹手术相比具有创伤小、恢复快、痛苦少、美容效果好等优点。随着腹腔镜技术的发展和进步, 腹腔镜胆总管探查及T管引流术(laparoscopic common bile duct exploration and T-tube drainage, LCBDE-TD)在临床上的应用日趋广泛, 已经逐渐取代了传统的开腹手术成为胆总管结石手术治疗的首选^[1]。但是对于高龄合并上腹部手术史的胆总管结石患者来说, 高龄往往病程长、合并心肺疾病、抵抗力差、对手术耐受力低、手术风险大、术后恢复慢; 既往有腹部手术史, 则出现腹腔黏连的概率增加, 尤其是上腹部手术史, 肝区黏连严重, 严重影响手术的进行, 也曾一度被视为是腹腔镜手术的禁忌或者相对禁忌证^[2]。郑州大学第一附属医院在积累了大量腹腔镜胆总管探查手术的成功经验之后, 对多名高龄合并上腹部手术史胆总管结石患者成功实施了LCBDE-TD, 现将2012-01/2013-12 15例腹腔镜手术患者, 与同期13例行传统开腹手术的患者进行对比, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入标准: 年龄 ≥ 65 岁, 且有上腹部手术史的患者; 术前均行彩超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、内镜

逆行磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)确诊胆总管结石, 且肝内胆管未发现明显结石者; 术前查心肺功能, 无手术禁忌的患者。排除标准: 既往行胆囊、胆总管手术的患者; 腹腔镜手术中转开腹的患者; 胆总管直径 $<5\text{ mm}$ 者; 因急性炎症引起水肿、黏连导致胆道解剖结构无法辨认的患者; 存在先天胆道解剖变异的患者。本研究28例患者, 腹腔镜组15例, 其中男7例, 女8例, 年龄66-87岁, 平均 $77.5\text{岁} \pm 6.5\text{岁}$; 结石数目超过3个的9例, ≤ 3 个的6例; 合并高血压7例、冠心病3例、糖尿病4例、脑梗病史3例、心梗病史1例; 既往行1次上腹部手术的11例, 2次的4例, 末次手术距今时间1-20年, 平均 $6.5\text{年} \pm 5.2\text{年}$ 。开腹组13例, 其中男7例, 女6例, 年龄67-88岁, 平均 $74.1\text{岁} \pm 7.3\text{岁}$; 结石数目超过3个的8例, ≤ 3 个的5例; 合并高血压4例、冠心病3例、糖尿病3例、脑梗病史2例; 既往行1次上腹部手术的10例, 2次的3例。末次手术距今时间2-20年, 平均 $7.9\text{年} \pm 6.3\text{年}$ 。两组患者曾做的手术包括脾脏切除术、剖腹探查术、肝血管瘤切除术、肝囊肿去顶减压术、胃大部切除术、胃穿孔修补术、腹腔脓肿切开引流术、十二指肠憩室切除术、肠黏连松解术、胃空肠吻合术等。两组患者术前指标如表1。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 所有患者术前均行彩超、腹部CT、MRCP明确胆总管结石数目、梗阻部位。查心肺功能了解心肺情况, 请相关科室会诊排除手术禁忌。服用阿司匹林、利血平等抗凝药物的患者停药1 wk, 术前改用低分子肝素。合并高血压患者血压控制在 $150/90\text{ mmHg}$ 。合并糖尿病患者空腹血糖控制在 $8-10\text{ mmol/L}$ 。合并心脏病患者, 术前应用强心、扩张冠脉药物改善心脏功能。

1.2.2 手术: 腹腔镜组: 患者取平卧位, 全麻达成后, 常规消毒铺巾, 气腹压力设定在 $10-12\text{ mmHg}$, 常规4孔法。观察孔于脐周尽量避开原手术切口, 采用开放法建立气腹, 其余操作孔在内镜直视下穿刺, 调整患者体位为反Trendelenburg体位(头高脚低左侧卧位)。探查穿刺点下方有无出血及肠管损伤等, 顺时针探查腹腔, 钝性分离腹腔及肝门部黏连(图

1A, B), 避免损伤肠管, 最后探查胆囊区, 分离胆囊管及胆囊动脉, 关系明确后用Hem-o-lok夹夹闭(图1C), 暂不切除胆囊以便于牵拉胆总管暴露手术视野。充分暴露胆总管, 细针试穿确认后采用胆管切开刀于胆总管前壁纵行切开 $1.0-1.5\text{ cm}$ 切口(图1D), 吸尽胆汁, 自剑突下操作孔置入标本带, 自此孔采用开腹胆道器械进行胆总管及左右胆管取石(图1E), 将结石放入标本带。置入胆道镜, 检查胆总管、肝总管及左、右肝管是否有残石, 利用胆道镜冲洗及取石网篮等方法取出残石。取石结束后, 留置合适T管于胆总管切开处, 3-0可吸收线连续缝合胆管前壁(图1F), 之后常规切除胆囊, 装入标本带和结石一起取出, 于小网膜孔留置腹腔引流管1根, 和T管分别自右侧操作孔引出。T管注水检查胆囊床、胆管缝合处有无渗漏。检查术区无出血及胆漏后, 确切缝合切口。

开腹组: 患者取平卧位, 全麻达成后, 常规消毒铺巾。于右上腹肋缘下行 $5.0-15.0\text{ cm}$ 切口, 逐层分离腹壁进入腹腔, 钝性分离腹腔及肝门部黏连, 牵拉胆囊底及壶腹部, 暴露胆囊三角, 分离并结扎胆囊管、胆囊动脉, 胆囊暂不切除。分离胆总管, 先用细针穿刺确认后于胆总管前壁纵行切开 $1.0-1.5\text{ cm}$ 切口, 吸尽胆汁, 采用胆道器械进行胆总管及左右胆管取石。置入胆道镜, 检查胆总管、肝总管及左、右肝管是否有残石, 利用胆道镜冲洗及取石网篮等方法取出残石。取石结束后, 留置合适T管于胆总管切开处, 3-0可吸收线连续缝合胆管前壁, 常规切除胆囊, 于小网膜孔留置腹腔引流管1根, 和T管分别自右侧腹壁引出。T管注水检查胆囊床、胆管缝合处有无渗漏。检查术区无出血及胆漏后, 逐层确切缝合切口。

1.2.3 术后处理: 严密监测患者生命体征及血氧饱和度, 给予心电监护及持续低流量吸氧。应用两联抗生素抗感染, 质子泵抑制剂预防应激性溃疡, 应用扩张支气管药物, 给予营养支持, 同时注意输液量与速度, 避免补液过多、过快造成心脏负荷加重。定期复查血常规、电解质、肝肾功, 维持水、电解质及酸碱平衡。监测血压、血糖, 注意观察T管及引流管引流液情况。定期换药, 观察切口愈合情

■ 相关报道

随着近年来腹腔镜技术的发展, 以往的手术禁忌已经逐渐成为了相对禁忌或者非禁忌。

■ 创新盘点

对于传统的腹腔镜胆总管探查及T管引流术, 相关报道较多, 但是对于高龄合并上腹部手术史患者, 腹腔镜治疗报道较少. 本研究就此类患者所行的两组手术方式进行对比研究.

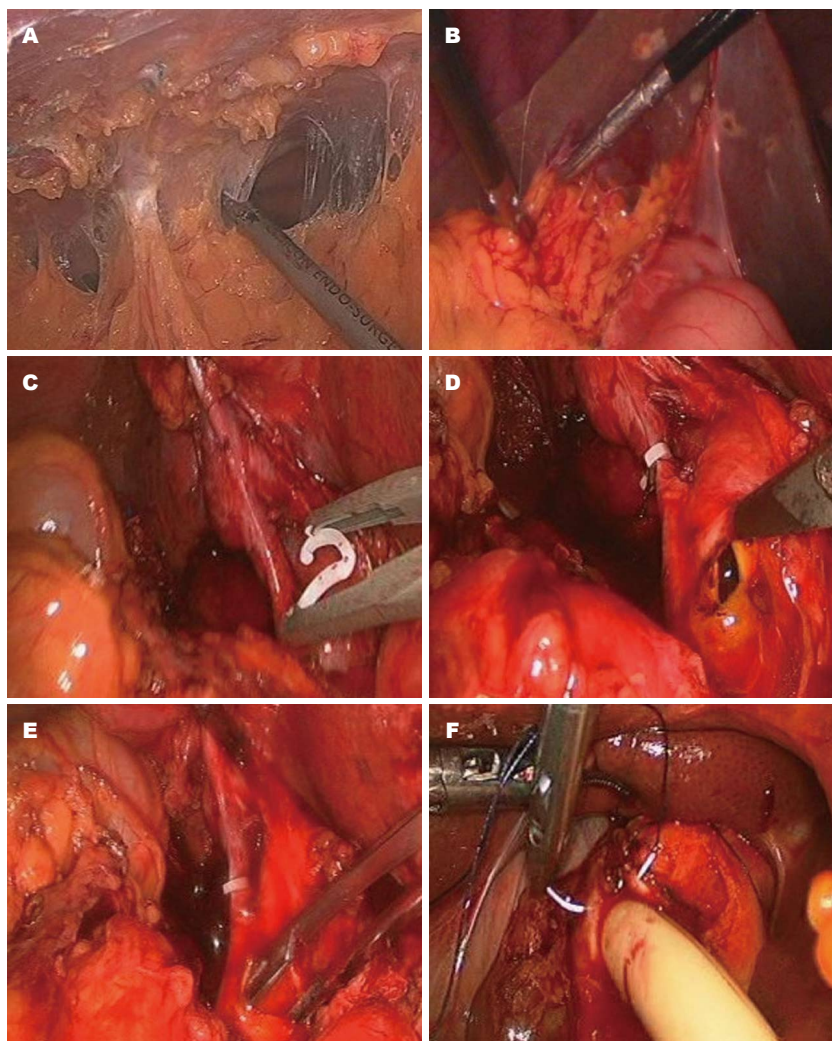


图1 腹腔镜组手术过程. A: 分离腹腔黏连; B: 分离肝门部黏连; C: 分离胆囊三角夹闭胆囊管; D: 胆总管切开; E: 胆管探查取石; F: 胆管缝合.

况. 嘱患者早日下床活动, 加强呼吸功能锻炼. 密切关注术后患者病情变化, 发现异常及时处理.

统计学处理 应用统计学软件SPSS17.0进行数据分析, 研究数据采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义.

2 结果

腹腔镜组出现结石残留1例, 胆瘘1例; 开腹组出现切口感染2例, 结石残留2例, 胆瘘1例. 切口感染患者给予积极换药、抗炎、营养等处理, 切口愈合后出院; 结石残留患者于术后6-8 wk经T管窦道胆道镜取石后均治愈; 胆瘘患者给予禁食、保持引流管充分引流、抗感染治疗后治愈. 随访14-40 mo, 两组患者均无腹痛、腹胀、黄疸、发热等不适, 复查彩超

未发现结石复发. 两组手术时间、术中出血量、术后通气时间、术后住院天数相比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 术后各项统计指标如表2.

3 讨论

胆总管结石是一种较为常见胆道系统疾病, 结石成因复杂, 大多好发于胆总管下端, 以腹痛、寒战发热、黄疸(Charcot三联征)为典型临床表现^[3], 成年人的发病率达到10%-25%, 多数继发于胆囊结石, 临床上约15%-18%的胆囊结石患者合并胆总管结石, 少数表现为原发性胆总管结石, 随着年龄的增高, 发病率也呈增长趋势^[4-6]. 对于胆总管结石的治疗主要以手术治疗为主, 常用的手术方法有: 胆总管探查及T管引流术、胆总管一期缝合术、经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde

表 1 两组患者术前指标对比 (mean ± SD)

项目	腹腔镜组	开腹组	t值	P值
年龄(岁)	77.5 ± 6.5	74.1 ± 7.3	1.269	0.216
曾做手术次数(n)	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.4	0.211	0.835
末次手术距今时间(年)	6.5 ± 5.2	7.9 ± 6.3	-0.631	0.534
总胆红素(μmol/L)	48.8 ± 34.2	46.9 ± 34.4	0.142	0.888
谷丙转氨酶(U/L)	72.6 ± 51.0	85.9 ± 62.9	-0.616	0.543
白细胞数(× 10 ⁹ /L)	11.9 ± 3.2	10.0 ± 5.1	1.222	0.233

表 2 两组患者观察指标对比 (mean ± SD)

项目	腹腔镜组	开腹组	t值	P值
手术时间(min)	120.4 ± 40.59	164.4 ± 47.9	-2.631	0.014
术中出血量(mL)	62.0 ± 33.4	110.8 ± 52.8	-2.961	0.006
术后通气时间(d)	3.9 ± 1.0	4.9 ± 1.1	-2.437	0.022
术后住院天数(d)	8.5 ± 2.2	13.4 ± 5.0	-3.427	0.002

应用要点

本研究探讨了高龄合并上腹部手术史患者行腹腔镜手术的优势, 总结其手术方法与技巧, 可供同行参考。

cholangiopancreatography, ERCP)和内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)等。胆总管探查术及T管引流术又有开腹胆总管探查及T管引流术(open common bile duct exploration and T-tube drainage, OCBDE-TD)和LCBDE-TD两种。早在1991年Phillips等^[7]就首次成功实施了腹腔镜胆总管探查术, 国内首次报道为1993年^[8]。随着腔镜技术的发展, 腹腔镜在胆总管结石的治疗上的应用日趋广泛, 但是对于高龄合并上腹部手术史的患者来说, 由于其自身的特点, 增加了腔镜手术难度, 临床应用相对较少。

对于高龄患者来说, 机体的器官功能衰竭, 对手术的耐受能力下降, 术后恢复较慢, 较易出现并发症。传统开腹手术需要于右上腹肋缘下行5.0-15.0 cm切口, 手术本身就是对患者的又一次打击, 且手术时间长, 手术视野局限等都会增加手术风险; 再加上老年患者体质较差, 伤口愈合缓慢, 也会增加并发症的发生率。而腹腔镜手术本身具有损伤小、恢复快等优点, 同时也能一定程度上放大手术视野, 因此能够有效降低手术风险与并发症的发生率。本研究发现腹腔镜组的手术时间、术中出血量和患者出院时间要优于传统开腹组。但是对于高龄患者腹腔镜手术也有其不利的一面。有文献指出腹腔镜CO₂气腹可引起心率、血压的改

变, 使患者术中出现心率失常及T波改变的几率增加^[9], 同时也可引起内脏(肝、肾、肠等)血流明显减少。高龄患者往往合并一些心肺疾病, 气腹的建立在一定程度上会增加手术风险, 因此所有患者术前应查心肺功能, 请相关科室会诊评估心肺功能, 术中气腹压力应调至略低于成年人2-4 mmHg, 应控制在10-12 mmHg, 术后监测患者心肺功能, 出现问题及时治疗和处理。

对于既往上腹部手术史的患者来说, 腹腔黏连概率增加, 据有关报道高达60%-90%, 且黏连部位多位于切口下方, 黏连物多为网膜或肠管, 术后半年至1年内黏连最为严重, 黏连程度随着手术距今时间的增加而减轻^[10-12], 再次开腹手术会加重黏连及并发症发生的概率。对于腹腔镜手术来说, 由于其切口小, 腹腔再次黏连的概率降低, 并发症发生概率也降低。黏连对腹腔镜手术操作有一定的影响, 特别是对气腹和第一观察孔的建立影响较大。建立气腹的方法主要有开放法和闭合法。对于穿刺方法的选择国内外学者意见不一, Nuzzo等^[13]、李建国等^[14]认为开放法可以避免损伤肠管。嵇武等^[15]认为采用开方法容易产生漏气延长手术时间, 因此可采用闭合法在距原手术切口5 cm处穿刺, 这样也能够一定程度上避开黏连带。秦兴陆等^[16]认为下腹部手术史对“闭合式”人工CO₂气腹的建立妨碍不

同行评价

本文研究内容确切可行, 信息充足有说服力, 具有一定学术价值, 总结了手术方法与技巧, 为肝胆外科同道提供了良好的经验。

大, 可采用闭合法, 如果脐周有多次手术史, 采用开放法建立气腹相对安全. 我们认为, 为了避免损伤无论手术部位位于上腹部、脐周还是下腹部均采用开方法较为安全, 漏气可用布巾钳夹闭。

对于高龄合并上腹部手术史胆总管结石患者来说, 腹腔镜手术虽然优于传统开腹手术, 但由于手术难度较大, 对术者要求较高, 仅在少数省市级大型医院有所开展. 通过15例腹腔镜手术的成功, 我们有如下体会: (1)对术者要求: 施术者应具有丰富的LCBDE-TD手术经验与开腹手术经验, 高龄合并多次腹部手术胆总管结石患者较传统胆总管结石患者手术难度大, 中转开腹率高, 对术者要求也高, 有经验的术者能够沉着应对术中出现的各种突发情况; (2)术前准备: 术前请相关科室会诊, 加强合并症的治疗, 同患者及家属做好沟通; (3)穿刺孔位置的选择: 第一穿刺孔可采用开放法建立, 且应距原切口位置5 cm以上, 可先用食指探查切口下是否有黏连, 其余穿刺孔的穿刺可在腹腔镜直视下进行, 不必拘泥传统四孔法位置, 穿刺位置可依据黏连情况调整; (4)气腹压的控制: 老年患者往往合并心肺疾病, 手术风险大, 对气腹压的设定应遵循低压低流量原则, 压力控制在10-12 mmHg, CO₂流速控制在0.8-1.5 L/min; (5)适时开腹: 通过第一观察孔观察腹腔镜手术是否可行, 当建立气腹较为困难, 腹腔内黏连严重无法显示术野, 胆囊周围黏连严重无法显示胆囊和calot三角时可考虑中转开腹. 中转开腹并不意味着手术的失败, 而是选择更为恰当的手术方式; (6)黏连的分离: 腹腔黏连可使用超声刀分离, 避免出血及损伤肠管, 分离黏连时只需分离影响手术操作的黏连, 对于不影响操作的黏连不予处理, 以避免不必要的损伤, 暂不切除胆囊以便于更好的暴露胆管; (7)胆管的探查: 应注意缩短手术时间, 不盲目追求一次性取石干净, 应以解除梗阻症状为主, 结石残留的可于术后6-8 wk经窦道胆道镜取石, 探查要轻柔避免胆道出血; (8)胆管的缝合: 为了防止胆瘘, 缝合时针距及边距应<2 mm, 胆管壁切缘应对合整齐, 缝合完毕后应注水观察有无测漏, 注水时应避免用力过猛而使T管脱落; (9)关腹前应注意检查胆囊床、胆管缝

合处、黏连松解部位、戳卡下方是否有活动性出血; (10)术后应加强护理, 预防并发症的发生。

总之, 腹腔镜胆总管探查及T管引流术较传统开腹手术有手术时间短, 损伤小, 恢复快等优点, 应用于高龄合并上腹部手术史胆总管结石的治疗上方法可行, 值得推广. 但本研究例数少、随访时间短、均为回顾性研究等, 有关高龄合并既往上腹部手术史胆总管结石患者行腹腔镜手术仍需进一步探讨。

参考文献

- 1 朱信强, 丁闯, 张明, 管小青, 陈焰. 腹腔镜联合胆道镜治疗胆总管结石107例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2496-2499
- 2 姜雪鹏, 张文新, 黄安华, 徐安安, 陈柄官. 腹部手术后腹腔镜胆囊切除术52例报告. 腹腔镜外科杂志 2011; 16: 844-866
- 3 van Dijk AH, Lamberts M, van Laarhoven CJ, Drenth JP, Boermeester MA, de Reuver PR. Laparoscopy in cholecysto-choledocholithiasis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 195-209 [PMID: 24485266 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.11.015]
- 4 Gonzalez FJ, Dominguez E, Lede A, Jose P, Miguel P. Migration of vessel clip into the common bile duct and late formation of choledocholithiasis after laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 2011; 202: e41-e43 [PMID: 21943951 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.08.011]
- 5 Huang J, Zhu J. Spontaneously removed endobiliary J stent drainage after laparoscopic common bile duct exploration. *Surg Endosc* 2009; 23: 1398-1402 [PMID: 19263135 DOI: 10.1007/s00464-009-0368-8]
- 6 Lee A, Min SK, Park JJ, Lee HK. Laparoscopic common bile duct exploration for elderly patients: as a first treatment strategy for common bile duct stones. *J Korean Surg Soc* 2011; 81: 128-133 [PMID: 22066112 DOI: 10.4174/jkss.2011.81.2.128]
- 7 Phillips EH, Carroll BJ. New techniques for the treatment of common bile duct calculi encountered during laparoscopic cholecystectomy. *Probl Gen Surg* 1991; 8: 387-394
- 8 牛军, 寿楠海, 胡三元, 孙学英, 刘凤军, 智绪亭. 电视腹腔镜胆管切开纤维胆道镜取石T管引流术的研究(附50例报告). 实用外科杂志 1993; 13: 281-283
- 9 张建良, 徐克森, 傅勤辉, 胡三元, 王建新, 李波. 二氧化碳气腹对老年胆石症病人心血管系统影响的临床研究. 中国现代普通外科进展 2004; 7: 243-245
- 10 常亚东, 杨闯, 古广强, 李华国. 腹部手术后腹腔镜胆总管探查的临床体会. 中国内镜杂志 2008; 14: 427-429, 432
- 11 刘瑞文, 陈健, 于亚平. 上腹部手术史患者行腹腔镜胆总管切开取石术的应用体会. 腹腔镜外科杂志 2013; 18: 764-766
- 12 陈定伟, 周伟, 牟一平. 有上腹部手术史者行腹腔镜胆囊切除术的有关问题. 中国实用外科杂志 2006;

- 26: 226-227
- 13 Nuzzo G, Giulante F, Tebala GD, Vellone M, Cavicchioni C. Routine use of open technique in laparoscopic operations. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 58-62 [PMID: 8989301]
- 14 李建国, 韩明瑞, 陈培臻, 蔡丽生. 腹部手术后腹腔镜胆总管切除术初探附46例分析. *中国内镜杂志* 2003; 9: 93
- 15 嵇武, 董家鸿, 别平, 马宽生, 何振平, 陈训如. 多次上腹部手术后腹腔镜胆总管切除术. *中国微创外科杂志* 2002; 2: 32-33
- 16 秦兴陆, 尹子坤, 郑南, 段体德. 腹部手术史病人采用“闭合式”气腹人工CO₂气腹施行腹腔镜胆总管切除术的临床探讨. *中国内镜杂志* 2002; 8: 81-82

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm}\times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

介入诊断和栓塞治疗在消化道出血中的应用价值

赵玉山, 温树伟, 畅俊平, 张晓前, 党之俊

■背景资料

消化道出血是临床常见急症之一, 多数临床能够准确诊断, 但对部分原因不明的消化道出血, 常规检查作用有限, 特别是下消化道出血, 临床上尚缺乏有效的检查方法。

赵玉山, 温树伟, 畅俊平, 张晓前, 党之俊, 山西省肿瘤医院介入科 山西省太原市 030001

赵玉山, 住院医师, 主要从事肿瘤介入治疗方面研究。

作者贡献分布: 本文章写作由赵玉山完成; 温树伟负责校审; 研究治疗过程由赵玉山、温树伟、畅俊平、张晓前及党之俊操作完成。

通讯作者: 温树伟, 主任医师, 030001, 山西省太原市杏花岭区职工新街3号, 山西省肿瘤医院介入科。
ganmuren006@163.com

收稿日期: 2015-11-08
修回日期: 2015-12-09
接受日期: 2015-12-15
在线出版日期: 2016-01-28

Clinical value of interventional diagnosis and embolization therapy in gastrointestinal hemorrhage

Yu-Shan Zhao, Shu-Wei Wen, Jun-Ping Chang, Xiao-Qian Zhang, Zhi-Jun Dang

Yu-Shan Zhao, Shu-Wei Wen, Jun-Ping Chang, Xiao-Qian Zhang, Zhi-Jun Dang, Department of Interventional Therapy, Shanxi Tumor Hospital, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Shu-Wei Wen, Chief Physician, Department of Interventional Therapy, Shanxi Tumor Hospital, 3 Zhigong New Street, Xinghualing District, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. ganmuren006@163.com

Received: 2015-11-08
Revised: 2015-12-09
Accepted: 2015-12-15
Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To assess the clinical value of interventional

diagnosis and therapy in gastrointestinal hemorrhage.

METHODS: Twenty-nine patients with gastrointestinal hemorrhage underwent digital subtraction angiography (DSA). When positive signs of bleeding appeared, 16 patients underwent embolization with coils and gel foam after superselective catheterization.

RESULTS: The positive signs were observed in 20 of 29 cases, including direct positive signs in 15 cases and indirect positive signs in 5 cases. Transcatheter arterial embolization was carried out in 16 patients, and successful hemostasis was achieved in 14 cases, with a success rate of 87.5% (14/16). The two failed cases were treated by surgical operation. No rebleeding or intestinal ischaemia was observed in 30 days.

CONCLUSION: Selective angiography and intra-arterial embolization are effective and safe in the diagnosis and therapy of gastrointestinal hemorrhage.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal hemorrhage; Angiography; Embolization; Therapeutic

Zhao YS, Wen SW, Chang JP, Zhang XQ, Dang ZJ. Clinical value of interventional diagnosis and embolization therapy in gastrointestinal hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 456-461
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/456.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.456>

■同行评议者

王悦华, 主任医师, 首都医科大学附属宣武医院外科; 诸葛宇征, 主任医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院

摘要

目的: 探讨介入诊断和栓塞治疗在消化道出血中的临床应用及价值。

方法: 对29例消化道出血病例进行数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA), 并对16例发现出血征象者采用明胶海绵配合弹簧圈进行栓塞治疗。

结果: 29例造影中发现出血阳性征象20例, 占69%(20/29), 其中15例表现为直接阳性征象, 5例表现为间接阳性征象。共有16例接受栓塞治疗, 14例止血成功, 30 d内无复发出血, 无肠缺血坏死等并发症, 最终成功率87.5%(14/16)。2例失败病例转而接受外科手术治疗。

结论: 选择性动脉造影对消化道出血的定位和诊断有重要价值, 介入栓塞治疗止血迅速、安全有效。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 消化道出血; 血管造影; 栓塞; 治疗性

核心提示: 动脉造影因其良好的特诊性尤适用于不明原因消化道出血以及急性大出血。不同情况的消化道出血应采用不同栓塞剂治疗。下消化道出血栓塞治疗在严格把握适应症及栓塞水平下效果确切可行。

赵玉山, 温树伟, 畅俊平, 张晓前, 党之俊. 介入诊断和栓塞治疗在消化道出血中的应用价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(3): 456-461 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/456.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.456>

0 引言

消化道出血是临床工作中常遇到的急症, 病因较多, 准确及时的诊断和治疗非常重要。但对于部分患者, 传统内镜或内科保守治疗仍难以及时判断出血部位和原因并控制大量出血, 血管介入技术对消化道出血的诊治优势明显, 其临床应用越来越广泛, 特别是对下消化道出血的诊治具有独特优势, 本文对山西省肿瘤医院29例急诊消化道出血介入诊断和栓塞治疗进行回顾性分析, 并报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 山西省肿瘤医院2012-10/2015-10因

消化道大出血行动脉造影共29例, 所有患者均为内科保守治疗不能控制出血各种原因不能进行外科手术而选择数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)检查及介入治疗, 其中男24例, 女5例, 年龄16-78岁, 平均年龄44.8岁, 有出血病史1 h-3年不等, 临床表现为反复呕血8例, 便血24例, 急性大出血伴失血性休克征象者15例, 估计出血量800-1500 mL/24 h。围外科手术期患者3例, 包括胰腺癌切除术后1例, 胆囊切除术后2例, 其中胰腺癌切除术后患者一般情况欠佳, 不宜剖腹探查, 另1例胆囊切除术后患者拒绝二次手术治疗, 同意DSA造影检查。所有患者除部分急性消化道出血伴明显休克征象者及3例围手术期患者外, 其他DSA检查前均已行计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 部分行胃镜及肠镜检查, 临床已明确胃底血管畸形1例, 贲门癌2例, 胆管癌胰头转移1例, 胰腺癌1例, 十二指肠间皮瘤1例, 升结肠静脉曲张1例, 直肠癌1例, 出血原因部位不明者21例。所有患者检查治疗采用设备统一为Philips-FD20, 所用3F微导管为日本Terumo公司Progreat。

1.2 方法 所有患者, 特别是有休克征象者均在积极输血、补液、止血治疗及心电监护下行造影及栓塞治疗。常规以Seldinger技术穿刺右侧或左侧股动脉, 以4/5F造影导管分别选择肝总动脉、胃十二指肠动脉、胃左动脉、脾动脉及肠系膜上、下动脉进行数字减影血管造影, 造影发现出血征象后采用3F微导管超选择出血动脉进行造影。造影可发现的出血征象包括直接征象和间接征象两种, 直接征象即动脉期对比剂外溢并局部滞留, 间接征象表现为: (1)动脉增粗紊乱, 局部对比剂浓聚(肿瘤); (2)动脉瘤样扩张(动脉瘤); (3)静脉早显(动静脉畸形)。

造影后有20例出现阳性征象, 其中有16例同意介入栓塞治疗。选择插管至出血动脉后采用明胶海绵(1 mm×1 mm×1 mm)配合不锈钢弹簧圈(美国Cook公司)进行栓塞, 部分病例仅用明胶海绵, 反复选择多支出血动脉栓塞, 直至造影出血征象消失, 栓塞部位远端不再显影。1例患者术后保留动脉鞘管, 术后12 h内出血未停止, 行二次栓塞后止血成功。术后随访30 d, 观察有无复发或出现并发症。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进

■创新盘点

重视外科手术后的消化道出血, 不同的出血部位、出血量决定不同的栓塞方式。本文对下消化道出血及良恶性肿瘤导致消化道出血的动脉造影及栓塞治疗进行了探讨。

应用要点

本文较详细的研究了29例不同原因、部位的消化道出血病例, 阐述了不同情况下消化道出血介入诊断及治疗中的要点。

表 1 16例栓塞病例出血部位及栓塞材料

出院诊断	n	出血动脉	栓塞材料
胆道出血	5	肝左动脉	明胶海绵+弹簧圈
		肝右动脉	
		胃十二指肠动脉	
胃底动脉畸形	1	胃左动脉	明胶海绵
胃溃疡	1	胃左动脉	明胶海绵
Dieulafoy病	1	胃左动脉	明胶海绵+弹簧圈
贲门癌	1	胃左动脉	明胶海绵+弹簧圈
胆管癌胰头转移	1	胃十二指肠动脉	明胶海绵
十二指肠溃疡	1	胃十二指肠动脉	明胶海绵
十二指肠间质瘤	1	胃十二指肠动脉	明胶海绵+弹簧圈
结肠动脉瘤	1	肠系膜上动脉	明胶海绵+弹簧圈
		肠系膜上动脉	
		肠系膜上动脉	
升结肠动静脉畸形	1	肠系膜上动脉	明胶海绵+弹簧圈
空肠间质瘤	1	肠系膜上动脉	明胶海绵+弹簧圈
降结肠动脉畸形	1	肠系膜下动脉	明胶海绵+弹簧圈

行统计分析. 止血率和阳性率采用百分比(%)表示.

2 结果

2.1 选择性动脉造影 29例患者中造影发现阳性出血征象20例, 未见明确异常征象9例, 阳性率69%. 20例DSA检查阳性患者中, 可见动脉期对比剂外溢并局部滞留15例, 出血部位分别为肝左动脉1例, 肝右动脉5例, 胃十二指肠动脉1例, 胃左动脉3例, 肠系膜上动脉1例, 肠系膜下动脉1例, 直肠下动脉2例, 最终临床诊断为胃底动脉畸形1例(图1). 胃溃疡2例, Dieulafoy病1例, 胃癌1例, 胆道出血5例(图2), 结肠动脉瘤1例, 十二指肠溃疡1例, 十二指肠间皮瘤1例, 直肠癌2例. 间接征象5例, 结合临床诊断为贲门癌1例, 胆管癌胰头转移1例, 空肠间质瘤1例, 结肠血管畸形1例, 升结肠动静脉畸形1例.

2.2 介入治疗 20例发现出血征象的患者中16例同意行介入治疗(表1), 另3例转外科治疗, 1例因多器官功能衰竭死亡. 经栓塞治疗的患者中, 13例24 h内出血停止未复发, 初止血率81.3%. 3例继续出血, 其中1例患者术后保留动脉鞘管, 12 h内行二次栓塞治疗后, 出血停止未再复发, 另2例转外科手术治疗, 最终止血成功率87.5%. 14例止血成功患者术后出血压回升, 各项生命体征平稳, 术后随访30 d均无肠穿孔、肠坏死等并发症发生, 其中肿瘤患者, 包括贲

门癌、十二指肠间质瘤、空肠间质瘤各1例, 在介入止血成功后1 wk内分别行外科手术治疗, 胆管癌胰头转移1例放弃手术转内科保守治疗.

3 讨论

3.1 消化道出血诊断方法的选择 消化道出血是临床常见急症之一, 常引发严重的失血性休克而危及生命, 随着内镜、CT扫描、核素显像等在临床诊疗中的普遍应用, 虽对确定出血的原因和部位有一定帮助, 但仍有其局限性. 常规内镜检查直观有效, 临床上最为常用, 但除部分患者不能耐受外, 下消化道出血亦是检查的盲区^[1]. 核素扫描对消化道出血灵敏性很高, 可以发现0.04 mL/min的出血灶^[2], 但是不能准确定位及定性是其缺点. 近年来, 随着扫描技术的发展, 多层螺旋CT在消化道出血中的诊断价值越来越受到重视, 其动物实验证实0.3 mL/min的出血灶^[3]就可以被发现, 敏感性要高于动脉造影, 目前已有临床研究对比其与动脉造影的应用价值^[4,5]. 内镜、CT扫描、核素显像检查方法在不同时期消化道出血中, 发挥着不同的重要作用, 而DSA诊断方法因其良好的特诊性尤其适用于不明原因消化道出血、内科治疗效果欠佳又不宜手术的消化道出血以及急性大出血. 当消化道出血超过0.5 mL/min时, 动脉造影就可以发现出血部位对比剂外溢^[6], 这种直接征象



名词解释

数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA): 是通过计算机把血管造影片上的骨与软组织的影像消除, 仅在影像片上突出血管的一种摄影技术。

图 1 患者男性58岁, 反复呕血1年, 大出血3 h. A: 胃左动脉造影示动脉分支增粗迂曲, 局部可见造影剂浓染(如箭头所示); B: 用微导管超选择性造影片状对比剂外溢并局部滞留(如箭头所示); C: 采用明胶海绵栓塞后再次造影示对比剂外溢消失。

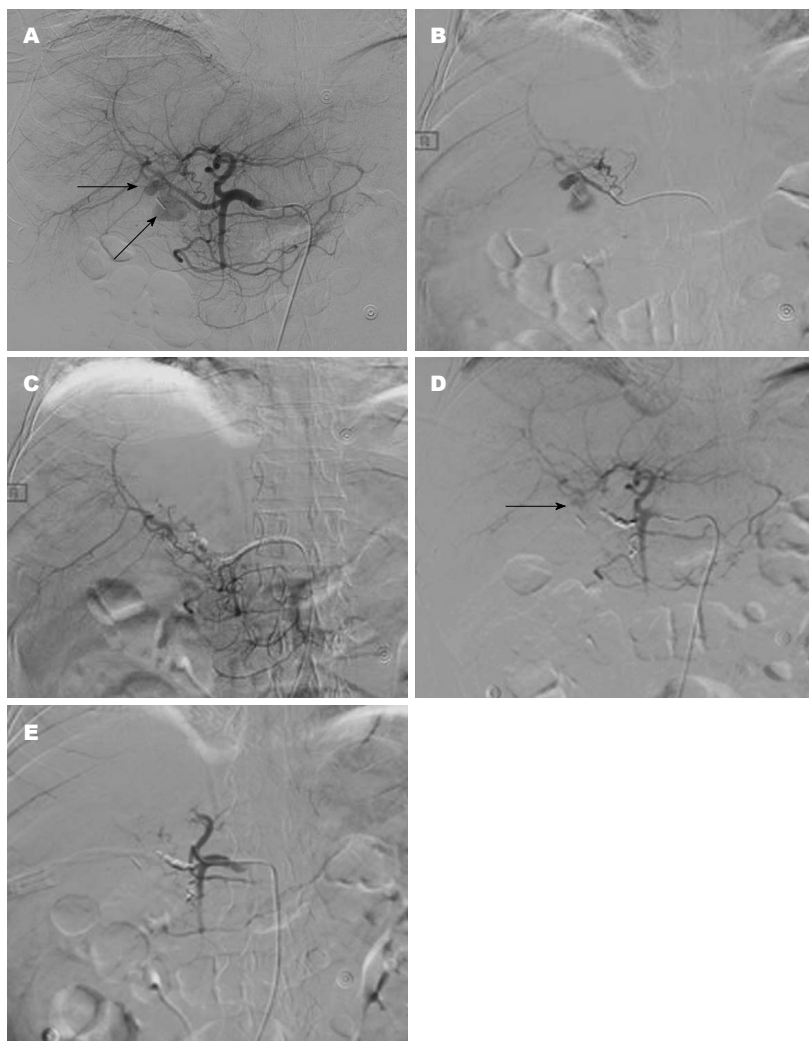


图 2 男性55岁, 1 mo前行胆囊切除术, 间断上腹痛、血便、皮肤黄染、发热20 d. A: 肝总动脉造影示近胆囊区假性动脉瘤形成(箭头); B: 超选择肝右动脉造影示假性动脉瘤显影; C: 用明胶海绵及弹簧圈栓塞肝右动脉后行胃十二指肠动脉造影示其分支与肝右动脉沟通; D: 用弹簧圈栓塞胃十二指肠动脉分支后再次造影仍可见假性动脉瘤(如箭头所示), 由肝左动脉供血; E: 采用明胶海绵栓塞肝左动脉后再次造影示假性动脉瘤消失。

是诊断出血最可靠的征象, 定位准确, 特异性强, 为下一步治疗提供了直接依据。同时, 动脉造影还可发现引起出血的基础病变等间接征象, 清楚显示异常血管的形态范围、染色特点, 这对定位定性诊断也有重要意义, 尤其是在造影诊断的同时就可行栓塞治疗, 大大

节省了治疗时间。因此, 动脉造影作为微创且高效的诊断方法已经得到了临床医师的广泛认可。

但在现实工作中应当注意到, 消化道出血患者多已经过内科止血, 出血可能减轻或处于间歇期, 此时行造影往往得不到直接征

■同行评价

该研究通过对自身科室消化道出血病例行DSA及治疗的总结研究, 讨论DSA对急诊消化道出血诊治的重要意义, 有较好的临床实践基础。

象, 阳性率不高, 因此造影时机的选择非常重要, 对出血量大、出血原因和部位不明的患者, 在抗休克的同时就应积极行急诊动脉造影, 以免延误最佳诊断和治疗时机^[7,8]。本组29例患者均在出血急性期行血管造影, 有阳性发现20例, 阳性率69%, 这与文献报道^[7,9]相近。目前临床公认消化性溃疡是消化道出血的主要原因, 而本组病例有胃溃疡2例及十二指肠溃疡1例, 这与本院收治患者以良恶性肿瘤为主有关。肿瘤所致消化道出血严重者如能行DSA造影检查则多可见明显的对比剂外溢并局部滞留, 而出血情况较轻者多以慢性出血为主, 本组病例有间接出血征象者最终均诊断为消化系肿瘤。

3.2 动脉栓塞治疗消化道出血 在动脉造影明确出血部位后行动脉栓塞治疗对消化道出血能够起到立竿见影的效果, 文献报道, 栓塞治疗的有效率多在80%以上, 本组病例初止血率81.3%, 最终止血成功率87.5%, 高于平均, 考虑与均在出血急性期行检查治疗, 并积极进行输血补液等措施补充血容量以及病例构成有关。本组病例中, 检查前已明确诊断8例, 包括部分良恶性肿瘤病例以及胃底血管畸形内镜下诊断但止血失败1例, 贲门癌内镜检查后出血难以控制1例, 另有外伤或医源性损伤导致出现胆道出血三联征者5例, 这为动脉造影及栓塞提供了良好的指引作用, 这也体现出介入诊疗的另一优势, 造影检查与栓塞治疗高度结合, 介入与临床高度结合。

由于上、下消化道供血动脉的不同, 动脉栓塞治疗亦有不同的治疗情况。上消化道出血来源于胃左动脉、胃十二指肠动脉、胃网膜动脉、肝动脉, 由于血供和侧支循环丰富, 栓塞治疗后一般不会并发缺血^[10], Aina等^[11]对75例上消化道出血采用明胶海绵、弹簧钢圈、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)及组织凝胶进行了栓塞治疗, 成功率达到98.7%, 证实了各种栓塞物栓塞治疗的安全、有效性。目前, 常用的栓塞物质有明胶海绵、弹簧钢圈、PVA等, 栓塞物的选择需根据其特性、病变的部位和性质来确定, 明胶海绵维持7-21 d, 其优点是便宜易得, 不易造成缺血坏死, 但由于其可降解的特性, 何时再通不可预测, 故适用于暂时控制出血后, 基础病变可愈合的病例。永久性栓塞材料如弹簧圈、PVA等不仅能达到止血

的目的, 而且可以起到临床治愈的效果, 因此可用于血管畸形、假性动脉瘤等血管性病变引起的消化道出血以及不愿手术或不宜手术的肿瘤性出血。而弹簧圈的优点在于栓塞位置准确, 不会栓塞末梢毛细血管床, 从而降低了缺血坏死的发生率, 因此特别适用于侧支循环相对较差的下消化道出血病例^[12,13]。本组病例中采用明胶海绵及弹簧钢圈为栓塞物, 如溃疡性良性病出血即以明胶海绵栓塞即可, 如出血量风险大或恶性病出血则采用明胶海绵与弹簧钢圈相结合的方法以保证栓塞确切, 止血成功。

下消化道血供特异, 末梢动脉弓发出的直动脉相互无吻合支, 栓塞后有发生肠梗死的危险^[14], 这是最严重的并发症, 因此对下消化道出血栓塞治疗普遍采取慎重态度。近年来, 随着DSA设备及微导管技术的发展, 动脉栓塞治疗下消化道出血的成功报道逐年增多, 有学者认为, 严格掌握栓塞适应症, 采用直径420 μm以上栓塞剂, 剂量适当, 超选择末梢弓状动脉栓塞, 可有效地避免肠道缺血坏死^[15,16]。本组5例下消化道出血采用超选择性插管, 尽量选择出血动脉的末级动脉分支注入弹簧圈栓塞, 保证吻合支通畅, 均获成功, 术后随访无肠缺血坏死发生。

总之, 消化道出血进行动脉栓塞治疗, 操作简单、止血迅速、安全可重复, 亦可为其他治疗争取时间, 具有重要的临床应用价值, 随着介入技术的不断发展, 介入治疗在消化道出血的治疗中有着更为广阔的前景。

4 参考文献

- 徐海栋, 刘博, 李兆申. 消化道出血诊断与治疗研究近况. 国外医学(消化系统疾病分册) 2003; 23: 144-147
- Zuckier LS. Acute gastrointestinal bleeding. *Semin Nucl Med* 2003; 33: 297-311 [PMID: 14625841 DOI: 10.1016/S0001-2998(03)00033-3]
- Kuhle WG, Sheiman RG. Detection of active colonic hemorrhage with use of helical CT: findings in a swine model. *Radiology* 2003; 228: 743-752 [PMID: 12954894 DOI: 10.1148/radiol.2283020756]
- 焦建新, 周茂义, 原皓, 张红梅, 李蕾, 季万红, 高志星, 赵兴星. 64排螺旋CT诊断下消化道出血的临床应用. *实用放射学杂志* 2009; 19: 1002-1007
- 李晓光, 金征宇, 孙昊, 薛华丹, 刘炜, 王怡宁, 孔令燕. 多层螺旋CT与DSA检出与定位急性消化道出血的前瞻性对照研究. *中国医学影像学杂志* 2009; 17: 175-179
- Tan KK, Wong D, Sim R. Superselective

- embolization for lower gastrointestinal hemorrhage: an institutional review over 7 years. *World J Surg* 2008; 32: 2707-2715 [PMID: 18843444 DOI: 10.1007/s00268-008-9759-6]
- 7 周汝明, 邱水波, 刘闽华, 杨慧君, 庄少育. 消化道出血的DSA诊断和栓塞治疗. *中华放射学杂志* 2006; 40: 1086-1088
 - 8 Venclauskas L, Bratlie SO, Zachrisson K, Maleckas A, Pundzius J, Jönson C. Is transcatheter arterial embolization a safer alternative than surgery when endoscopic therapy fails in bleeding duodenal ulcer? *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 299-304 [PMID: 20017710 DOI: 10.3109/003655209.03486109]
 - 9 周东海, 任伟新, 赵志文, 兰勇军, 刘豫辉, 田煜. 介入治疗急性大出血25例临床总结. *介入放射学杂志* 2010; 19: 729-731
 - 10 王永利, 崔世涛, 张家兴, 汝复明, 徐家华, 徐霁充. 动脉性上消化道出血的急症介入诊疗价值和影响因素. *介入放射学杂志* 2009; 18: 409-413
 - 11 Aina R, Oliva VL, Therasse E, Perreault P, Bui BT, Dufresne MP, Soulez G. Arterial embolotherapy for upper gastrointestinal hemorrhage: outcome assessment. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 195-200 [PMID: 11265883 DOI: 10.1016/S1051-0443(07)61825-9]
 - 12 佟小强, 邹英华, 孙晓伟, 王健, 吕永兴, 彭勃, 蒋学祥. 微钢圈对急性出血性疾病的栓塞治疗作用. *中华放射学杂志* 2003; 37: 1087-1091
 - 13 李洁. 弹簧圈在胰十二指肠切除术出血治疗中的临床应用. *首都医科大学学报* 2015; 36: 483-487
 - 14 甘万崇, 刘晋新, 王巧兮, 林怡蕊, 郭玉鑫. 介入栓塞治疗下消化道大出血. *中华放射学杂志* 1999; 33: 327-330
 - 15 黄国鑫, 窦永充, 张彦舫, 沈新颖, 徐坚民. 下消化道出血DSA诊断及栓塞结合小剂量垂体后叶素灌注治疗. *介入放射学杂志* 2005; 14: 382-384
 - 16 Horiguchi J, Naito A, Fukuda H, Nakashige A, Ito K, Kiso T, Mori M. Morphologic and histopathologic changes in the bowel after super-selective transcatheter embolization for focal lower gastrointestinal hemorrhage. *Acta Radiol* 2003; 44: 334-339 [PMID: 12752008 DOI: 10.1034/j.1600-0455.2003.00062.x]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



美沙拉嗪联合丹参注射液治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者炎症因子与凝血指标的影响

邓文珺, 马颖才, 马丽莉

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 属于一种较为常见的肠道疾病, 发病机制尚未完全明确, 反复发作、病情迁延, 明显影响患者生活及正常工作。目前, UC 主要采用药物治疗, 方案较多, 但疗效有待进一步提高。

邓文珺, 马颖才, 马丽莉, 青海省人民医院消化内科 青海省西宁市 810001

邓文珺, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的治疗研究。

作者贡献分布: 本课题由邓文珺设计; 研究过程由邓文珺与马颖才操作完成; 数据测定和分析由马丽莉完成; 论文写作由邓文珺完成。

通讯作者: 邓文珺, 主治医师, 810001, 青海省西宁市共和路2号, 青海省人民医院消化内科。sf197908@163.com
电话: 0971-8066122

收稿日期: 2015-09-25
修回日期: 2015-12-04
接受日期: 2015-12-14
在线出版日期: 2016-01-28

Mesalazine in combination with Danshen injection for treatment of ulcerative colitis: Curative efficacy and effect on inflammatory factors and coagulation parameters

Wen-Jun Deng, Ying-Cai Ma, Li-Li Ma

Wen-Jun Deng, Ying-Cai Ma, Li-Li Ma, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810001, Qinghai Province, China

Correspondence to: Wen-Jun Deng, Attending Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Qinghai Province, 2 Gonghe Road, Xining 810001, Qinghai Province, China. abudu197701@163.com

Received: 2015-09-25
Revised: 2015-12-04
Accepted: 2015-12-14
Published online: 2016-01-28

■同行评议者

迟雁, 副教授, 北京大学第一医院
消化内科

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of mesalazine in combination with Danshen injection in the treatment of ulcerative colitis (UC) and its effects on inflammatory factors and coagulation parameters.

METHODS: One hundred cases of UC treated at our hospital from January 2013 to December 2014 were included and randomly divided into two groups equally. Besides conventional treatments, the control group was additionally given mesalazine, while the observation group was additionally given mesalazine in combination with Danshen injection. The curative efficacy, levels of inflammatory factors and coagulation parameters were compared. After 6-month follow-up, recurrence rates of UC between the two groups were compared. Adverse reactions were also observed and compared.

RESULTS: The total response rate of the observation group was statistically higher than that of the control group (94.5% vs 80.0%, $P < 0.05$). In comparison with the control group after treatment, tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL)-6, and IL-8 in the observation group were statistically lower ($P < 0.05$ for all). As to coagulation parameters, in comparison with the control group after treatment, the observation group had statistically lower levels of plasma fibrinogen (FIB), platelet count (PLT) and higher level of mean platelet volume (MPV) ($P < 0.05$ for all). At the 6-month follow-up, the recurrence rate of UC in the observation group

was statistically lower than that in the control group (5.4% vs 20.0%, $P < 0.05$). During the treatment, incidence of adverse reactions in the observation group and the control group was 10.9% and 7.3%, respectively, with no statistical difference ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Combined treatment of mesalazine and Danshen injection is effective for UC, which can significantly increase curative efficacy, alleviate inflammatory reaction, improve coagulation parameters and decrease recurrence rate with minor adverse reactions.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mesalazine; Danshen injection; Ulcerative colitis; Inflammatory factors; Coagulation parameters

Deng WJ, Ma YC, Ma LL. Mesalazine in combination with Danshen injection for treatment of ulcerative colitis: Curative efficacy and effect on inflammatory factors and coagulation parameters. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 462-466 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/462.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.462>

摘要

目的: 探讨美沙拉嗪联合丹参注射液治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)疗效及对患者炎性因子与凝血指标的影响。

方法: 选取2013-01/2014-12于青海省人民医院接受治疗的110例UC患者作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组55例和观察组55例。在常规治疗基础上,对照组给予美沙拉嗪治疗,观察组在对照组的基础上联合给予丹参注射液治疗。比较两组患者临床疗效、炎性因子及凝血指标。随访6 mo,比较组间UC复发率。并于治疗期间,观察患者不良反应的发生情况。

结果: 疗效评价结果显示,观察组治疗总有效率明显高于对照组(94.5% vs 80.0%)($P < 0.05$)。治疗后,与对照组相比,观察组炎性因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-8水平降低,凝血指标纤维蛋白原(plasma fibrinogen, FIB)、血小板(blood platelet, PLT)水平降低,血小板平均体积(mean platelet volume, MPV)水平升高(均 $P < 0.05$)。随访6 mo,观察组复发率明显

低于对照组(5.4% vs 20.0%)($P < 0.05$)。治疗期间,观察组和对照组不良反应发生率无显著差异(10.9% vs 7.3%, $P > 0.05$)。

结论: 美沙拉嗪联合丹参注射液治疗UC疗效可靠,能够明显提高临床疗效,减轻机体炎性反应,改善凝血指标,降低复发率,且不良反应轻微,值得临床推广使用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 美沙拉嗪; 丹参注射液; 溃疡性结肠炎; 炎性因子; 凝血指标

核心提示: 本文通过前瞻性临床研究,探索了新治疗方案美沙拉嗪联合丹参注射液治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)的疗效及可能机制,结果表明该治疗方案疗效较好并且可靠。

邓文琚, 马颖才, 马丽莉. 美沙拉嗪联合丹参注射液治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者炎性因子与凝血指标的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(3): 462-466 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/462.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.462>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于一种炎症性肠病,发病机制尚未完全明确,多认为与感染、免疫、遗传等多方面因素有关^[1]。临床上,该疾病多表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便,且反复发作、病情迁延,明显影响患者生活及正常工作^[2]。研究^[3]显示,炎症反应具有促进UC发生发展的作用。进一步的研究表明^[4],UC患者凝血指标存在异常,可以作为疾病病情判断及疗效评价指标。目前,UC主要采用药物治疗,方案较多,但疗效有待进一步提高,且关于药物对UC患者凝血指标影响的研究较少。本研究旨在探讨美沙拉嗪联合丹参注射液治疗UC疗效及对患者炎性因子与凝血指标的影响,以期UC的药物治疗提供一定参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2014-12于青海省人民医院接受治疗的110例UC患者作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组55例和观察组55例。入选标准: (1)符合UC的相关诊断标准^[5],并经电子结肠镜确诊; (2)排除克罗恩病、肠结

■ 研发前沿

寻找较好的UC治疗方案是肠道疾病的热点问题之一。近年来的研究发现,炎症反应和凝血指标异常均可能参与UC发生发展,而这些方面的改善则可能改善患者治疗效果,引起医学界广泛关注。

■ 相关报道

多项研究表明,UC患者血清促炎性因子水平和促凝血指标的降低可以使患者临床症状显著缓解,并且同患者预后密切相关。美沙拉嗪是一种5-氨基水杨酸制剂,可迅速缓解UC症状。丹参注射液具有改善循环、促进溃疡愈合的作用。

■ 创新盘点

目前关于美沙拉嗪联合丹参注射液治疗UC尚未见报道,其作为新的治疗方案,疗效与机制值得探索。另外,尽管炎症反应与凝血异常与UC发生发展相关,关于药物治疗对这些指标影响的报道却较少,机制尚未阐明。

核、血液系统疾病、凝血功能异常、机体器官功能不全、药物应用禁忌、依从性差等患者。对照组男性患者23例,女性患者32例,年龄41-64岁,平均57.6岁 \pm 7.5岁;病程1.5-7.0年,平均4.5 d \pm 1.3 d;疾病严重程度:轻度38例,中度17例, Mayo评分7.4分 \pm 3.2分。观察组男性患者25例,女性患者30例,年龄43-63岁,平均58.3岁 \pm 8.2岁;病程1-7.5年,平均4.8年 \pm 1.4年;疾病严重程度:轻度36例,中度19例, Mayo评分7.8分 \pm 3.6分。对照组和观察组在一般资料方面比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书。美沙拉嗪,法国爱的发制药公司,批准文号: H20100063; 丹参注射液,正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字Z32021228。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有入选患者均给予清淡饮食、禁烟酒、维持水电解质、酸碱平衡等基础治疗措施。在此基础上,对照组给予美沙拉嗪治疗,给药方案: 1.0 g, 口服, 3/d; 观察组在对照组基础上联合应用丹参注射液治疗, 给药方案: 5%葡萄糖250 mL+丹参注射液20 mL, 静滴, 1/d。两组疗程均为4 wk。所有患者缓解期均给予柳氮磺胺吡啶维持治疗。

1.2.2 疗效评价及观察指标: 4 wk后, 进行疗效评价。痊愈: 治疗后患者腹痛、腹泻、黏液脓血便等临床症状完全消失, 复查结肠镜显示肠黏膜基本恢复正常; 好转: 治疗后患者上述临床症状明显缓解, 复查结肠镜显示肠黏膜病变较有明显改善; 无效: 治疗后患者临床症状及复查结肠镜无明显改善甚至进一步加重。其中痊愈和好转均为治疗有效。治疗前后, 采用ELISA法比较组间肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis α , TNF- α)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、IL-8等炎症因子水平, 试剂盒均由南京森贝伽生物科技有限公司提供。全自动血凝分析仪测定比较纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平, 全自动血常规分析仪测定比较血小板(platelet, PLT)和平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)水平。随访6 mo, 观察比较UC复发率。并于治疗期间, 观察组间不良反应发生情况。

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 采

用 t 检验比较分析, 计数资料采用 χ^2 检验比较分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗后, 观察组痊愈24例, 好转28例, 无效3例, 总有效率为94.5%, 对照组痊愈18例, 好转26例, 无效11例, 总有效率为80.0%。与对照组相比, 观察组总有效率显著提高, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.24, P = 0.02$)。

2.2 两组炎症因子水平比较 治疗前, 两组患者炎症因子TNF- α 、IL-6、IL-8水平无明显差异(均 $P>0.05$)。治疗后, 两组上述炎症因子水平均有不同程度降低(均 $P<0.05$), 与对照组相比, 观察组治疗后TNF- α 、IL-6、IL-8水平明显降低, 差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)(表1)。

2.3 两组凝血指标比较 治疗前, 两组患者凝血指标FIB、PLT、MPV比较无统计学差异(均 $P>0.05$)。治疗后, 对照组上述指标无明显改变(均 $P>0.05$), 而观察组上述指标明显改善(均 $P<0.05$)。与对照组相比, 观察组治疗后FIB、PLT水平降低, MPV水平升高, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)(表2)。

2.4 复发率 随访6 mo, 对照组11例复发, 复发率为20.0%。观察组3例复发, 复发率为5.4%, 与对照组相比, 观察组复发率明显降低, 比较有统计学意义($\chi^2 = 5.24, P = 0.02$)。

2.5 不良反应 治疗期间, 观察组6例(10.9%)出现不良反应, 其中腹泻3例, 皮肤瘙痒1例, 腹痛2例; 对照组腹泻4例(7.3%)出现不良反应, 其中腹泻2例, 皮肤瘙痒1例, 腹痛1例。组间不良反应发生率比较无统计学意义($\chi^2 = 0.44, P = 0.51$)。不良反应轻微, 对症处理后均缓解, 药物安全性好。

3 讨论

UC是一种非特异性肠道炎性疾病, 其反复发作的腹痛、腹泻、黏液脓血便等临床症状明显困扰着患者的日常生活工作, 严重者会出现肠道出血、穿孔、中毒性巨结肠等并发症, 甚至有研究显示该疾病与结肠癌发病存在一定关系^[6,7]。因此, UC的及早治疗具有重要的临床意义。目前, 临床上常采用联合用药缓解症状、促进溃疡愈合, 方案较多, 但仍未攻克UC这一现代难治性疾病。

■ 应用要点

美沙拉嗪联合丹参注射液治疗UC不但疗效可靠, 还可以在在一定程度上减轻机体炎症反应, 改善凝血指标, 降低复发率, 且不良反应轻微, 值得临床上进一步推广应用。

表 1 两组炎症因子水平比较 ($n = 55$, mean \pm SD, ng/mL)

分组	时间	TNF- α	IL-6	IL-8
对照组	治疗前	224.55 \pm 25.74	171.56 \pm 15.43	1.13 \pm 0.32
	治疗后	184.91 \pm 23.83 ^a	123.87 \pm 12.13 ^a	0.71 \pm 0.22 ^a
观察组	治疗前	225.12 \pm 26.25	172.36 \pm 16.22	1.20 \pm 0.42
	治疗后	125.52 \pm 20.38 ^{ac}	97.58 \pm 10.41 ^{ac}	0.31 \pm 0.13 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组. TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL: 白介素.

表 2 两组凝血指标比较 ($n = 55$, mean \pm SD)

分组	时间	FIB(g/L)	PLT($\times 10^9$ /L)	MPV(fl)
对照组	治疗前	3.61 \pm 1.12	223.54 \pm 97.66	7.02 \pm 0.41
	治疗后	3.43 \pm 0.72	218.62 \pm 95.14	7.15 \pm 0.63
观察组	治疗前	3.72 \pm 0.90	226.81 \pm 90.42	7.11 \pm 0.42
	治疗后	2.50 \pm 0.33 ^{ac}	182.73 \pm 88.25 ^{ac}	9.95 \pm 0.53 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 观察治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后. FIB: 纤维蛋白原; PLT: 血小板; MPV: 平均血小板体积.

美沙拉嗪是临床上常用于UC治疗的一种5-氨基水杨酸制剂,在迅速缓解UC临床症状、促进溃疡愈合方面疗效确切^[8].丹参注射液的主要成分为丹参,具有改善微循环、清除氧自由基、促进溃疡愈合等多种作用^[9].刘超^[10]研究显示,丹参注射液能够缓解UC患者临床症状,且能有效改善结肠黏膜病变.但目前关于美沙拉嗪联合丹参注射液治疗UC的研究较少.本研究中,与单一应用美沙拉嗪组相比,联合应用丹参注射液组的治疗总有效率显著提高,复发率明显降低,表明丹参注射液能够增强UC治疗疗效,并有效减少疾病复发.

研究^[11]表明,炎症反应在促进UC发生发展中发挥重要作用,多种促炎因子参与了结肠黏膜损伤过程,导致溃疡的发生.其中,TNF- α 、IL-6、IL-8等促炎因子水平在UC患者中明显升高,导致肠道炎症反应,并损伤肠道黏膜而引起溃疡病变^[12].同时,霍红等^[13]、陆明琳等^[14]的研究显示,UC患者存在血液高凝状态,发生血栓的风险增加,从而加重肠道黏膜溃疡,并能够进一步加重炎症反应,不利于疾病治疗及预后.与血栓形成相关的凝血指标中,FIB、PLT、MPV等指标容易检测,临床上常用.与健康人群相比,UC患者FIB、

PLT水平显著增高,MPV水平明显下降,均表明患者存在血液高凝状态,血栓形成相关凝血指标异常^[15].因此,减轻机体炎症反应,改善凝血指标是UC治疗的重要环节.本研究中,与单用美沙拉嗪组相比,联合应用丹参注射液组治疗后炎症因子TNF- α 、IL-6、IL-8水平降低,凝血指标FIB、PLT水平降低,MPV水平升高,比较均具有统计学差异,结果表明丹参注射液能够减轻UC患者的炎症反应,并改善凝血指标,这可能是该联合方案提高UC治疗疗效,减少疾病复发的重要作用机制.分析原因,一方面,丹参能够抑制白细胞趋化性,清除抑制中性粒细胞产生的氧自由基,从而稳定细胞膜,减轻炎症反应^[16];另一方面,丹参具有活血化瘀、抑制血小板聚集、降低血液黏稠度等作用,从而改善凝血指标,纠正高凝状态,从多个方面促进溃疡愈合,改善临床症状^[10].

总之,美沙拉嗪联合丹参注射液治疗UC疗效可靠,能够明显提高临床疗效,减轻机体炎症反应,改善凝血指标,降低复发率,且不良反应轻微,值得临床应用.

4 参考文献

- 1 Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC,

■名词解释

溃疡性结肠炎:是一种非特异性肠道炎症性疾病,其反复发作的腹痛、腹泻、黏液脓血便等临床症状明显困扰着患者的日常生活工作,严重者会出现肠道出血、穿孔、中毒性巨结肠等并发症,甚至有研究显示该疾病与结肠癌发病存在一定关系.

■同行评价

本文立意新颖, 课题设计合理, 文章撰写条理清楚、有理有据, 为溃疡性结肠炎的治疗提供了较为可靠的新治疗方案, 在临床上具有一定价值, 值得推广应用。

- 2 Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392-400.e3 [PMID: 24512909]
- 2 Han J, Wang J, Wang JH. Effects of jianpi herbal suppository on hemorheology and CD62p in patients with ulcerative colitis. *J Tradit Chin Med* 2014; 34: 155-158 [PMID: 24783925 DOI: 10.1016/S0254-6272(14)60070-4]
- 3 林燕. 解毒化瘀中药灌肠对溃疡性结肠炎活动期及缓解期炎症反应的影响. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 61-64
- 4 潘庚, 朱楨. 改良康复新液保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效及对血清凝血指标的影响. *河北医药* 2012; 34: 1623-1625
- 5 胡品津. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)解读. 2012中国消化系统疾病学术大会论文集, 2012: 89-89
- 6 程华, 李雪梅, 杨爱萍, 黎兆艳, 何孝燕, 陈健. 美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对ESR, PLT, D-二聚体影响的多中心研究. *中国生化药物杂志* 2014; 34: 134-136,139
- 7 张永锋, 郭长军, 谭永港, 杨敏, 陈曼茵. 溃疡性结肠炎相关性结肠癌差异表达的miRNA的筛选研究. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 65-68
- 8 谭悦, 杨俊, 郑长青. 美沙拉嗪口服联合灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效评价. *实用药物与临床* 2012; 15: 344-346
- 9 蒋劲松, 曹火留. 丹参联合柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎的系统评价. *河南中医* 2015; 35: 334-337
- 10 刘超. 丹参注射液联合双歧三联活菌佐治溃疡性结肠炎36例. *中国药业* 2013; 22: 97
- 11 王承党, 郭晓雄. 溃疡性结肠炎缓解期的肠道黏膜低度炎症反应及其意义. *国际消化病杂志* 2014; 34: 3-5
- 12 王艳萍, 姬林松, 倪猛, 樊宏伟. 不同严重程度溃疡性结肠炎患者血清TNF- α 、IL-6及IL-8的表达及意义. *中国老年学杂志* 2015; 35: 3940-3941
- 13 霍红, 李艳梅, 王灿, 郝丽君, 王立新, 信朝霞, 吴贵恺, 刘国祥, 司雁菱. 低分子肝素治疗溃疡性结肠炎高凝状态的效果. *广东医学* 2014; 35: 2209-2210
- 14 陆琳琳, 沈洪, 朱庆平, 张露. 清肠化湿方治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对ESR, PLT, D-二聚体的影响. *中国实验方剂学杂志* 2014; 20: 199-202
- 15 巩俊卿, 鄢春风, 张立生. 口服美沙拉嗪联合康复新液灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效及其对凝血指标的影响. *武警医学* 2015; 26: 440-443
- 16 Teixeira LG, Leonel AJ, Aguilar EC, Batista NV, Alves AC, Coimbra CC, Ferreira AV, de Faria AM, Cara DC, Alvarez Leite JI. The combination of high-fat diet-induced obesity and chronic ulcerative colitis reciprocally exacerbates adipose tissue and colon inflammation. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 204 [PMID: 22073943 DOI: 10.1186/1476-511X-10-204]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



IV期不可切除性直肠癌联合化疗后卡培他滨维持治疗的临床价值

刘景, 徐晶

刘景, 吉安市中心人民医院肿瘤科 江西省吉安市 343000

徐晶, 吉安市中心人民医院功能科 江西省吉安市 343000

刘景, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤综合治疗的基础和临床研究。

作者贡献分布: 刘景与徐晶对此文所作贡献均等; 此课题由刘景与徐晶设计; 研究过程由刘景操作完成; 研究所用病例及分析工具由刘景提供; 数据分析由徐晶完成; 本论文写作由刘景与徐晶完成。

通讯作者: 刘景, 主治医师, 343000, 江西省吉州区井冈山大道106号, 吉安市中心人民医院肿瘤科。
physiciujing@163.com
电话: 0796-8259307

收稿日期: 2015-11-14
修回日期: 2015-11-27
接受日期: 2015-12-14
在线出版日期: 2016-01-28

Clinical value of capecitabine maintenance therapy after first-line combination chemotherapy in patients with unresectable stage IV rectal cancer

Jing Liu, Jing Xu

Jing Liu, Department of Oncology, the People's Hospital of Ji'an City, Ji'an 343000, Jiangxi Province, China

Jing Xu, Department of Functional, the People's Hospital of Ji'an City, Ji'an 343000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Jing Liu, Attending Physician, Department of Oncology, the People's Hospital of Ji'an City, 106 Jinggangshan Road, Jizhou District, Ji'an 343000, Jiangxi Province, China. physiciujing@163.com

Received: 2015-11-14

Revised: 2015-11-27

Accepted: 2015-12-14

Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To investigate the efficacy and safety of capecitabine maintenance therapy after first-line combination chemotherapy in patients with unresectable stage IV rectal cancer.

METHODS: Fifty-three patients with unresectable stage IV advanced rectal cancer who achieved clinical response after first-line chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI, q2w, 12 cycles) from June 2011 to June 2014 at the People's Hospital of Ji'an City were randomly divided into two groups: A and B. Group A (28 patients) received maintenance therapy with capecitabine (1000 mg/m², po, bid, d1-14, q21d). Group B (25 patients) did not receive any further chemotherapy. Progression-free survival (PFS) and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS: The 28 patients treated with capecitabine maintenance therapy achieved a median progression free survival (PFS) of around 11.6 mo, significantly longer than the value (6.5 mo) in the 25 patients who did not receive maintenance treatment ($P < 0.05$). The response rate (RR) after first-line chemotherapy was 39.2% in the maintenance group and 32% in the non-maintenance group ($P > 0.05$). The adverse effects were reduced significantly in the maintenance therapy group

背景资料

直肠癌早期症状不明显, 加之其浸润和转移性强等特点, 导致发现时大多数患者已处于晚期并失去了手术机会。联合化疗是目前晚期直肠癌的主要治疗措施, 但长时间多药联合化疗不良反应大。因此, 对晚期直肠癌联合化疗得到控制后, 采用低毒、有效的药物维持治疗成了当前研究的新方向。

同行评议者

王成峰, 主任医师, 中国医学科学院肿瘤医院腹部肿瘤外科; 贾云鹤, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

■ 研究前沿

晚期直肠癌国内外常见, 联合化疗是目前晚期不可切除性直肠癌的主要治疗措施, 但长时间联合化疗患者不良反应增加、生活质量明显降低。因此, 寻求有效、低毒的单药维持治疗方案成了人们近年的研究热点。

and control group compared with those in first-line combination chemotherapy ($P < 0.05$). There was no statistical difference in adverse effects between the maintenance treatment and observation groups except for hand-foot syndrome and pigmentation ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Patients with unresectable stage IV rectal cancer could benefit from capecitabine maintenance therapy in terms of longer PFS, better tolerance and milder adverse reactions.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectal cancer; Capecitabine; Maintenance therapy

Liu J, Xu J. Clinical value of capecitabine maintenance therapy after first-line combination chemotherapy in patients with unresectable stage IV rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 467-473 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/467.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.467>

摘要

目的: 研究IV期不可切除性直肠癌患者经联合化疗后继续行卡培他滨维持化疗, 观察其有效性及安全性。

方法: 回顾性分析2011-06/2014-06吉安市中心人民医院收治的53例IV期不可切除性晚期直肠癌给予常规联合化疗(FOLFOX或FOLFIRI q2W方案×12周期), 使肿瘤缩小, 然后采用随机数字表法分组: A组($n = 28$)卡培他滨维持组(卡培他滨片1000 mg/m², 口服bid, d1-14, q3w), B组($n = 25$)对照组(未接受维持治疗)。比较两组无进展生存期(progression free survival, PFS)以及A组维持化疗前后临床不良反应发生率。

结果: 28例卡培他滨维持治疗组患者中位PFS为11.6 mo±0.79 mo, 95%CI: 10.04-13.16, 治疗有效率(response rate, RR)为39.2%。25例对照组患者中位无疾病进展时间为6.5 mo±1.08 mo, 95%CI: 4.38-8.62, RR = 32%。A、B组RR间无统计学差异($P > 0.05$), 但中位PFS疗效有统计学差异($P < 0.05$)。联合化疗时的所有不良反应在进入维持治疗组或观察组后都有明显减少或减轻($P < 0.05$), 而维持治疗组和对照组间除手足综合征及色素沉着外, 余不良反应无统计学差异($P > 0.05$)。

结论: IV期不可切除性晚期直肠癌患者在联合方案化疗后卡培他滨单药维持治疗可获得较长的PFS, 并且耐受性好, 不良反应轻, 值得临床推广。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 直肠癌; 卡培他滨; 维持治疗

核心提示: 晚期直肠癌患者, 在控制肿瘤生长的同时, 还应考虑不良反应及并发症的发生。因此卡培他滨单药维持化疗正好解决了这一棘手的问题, 其治疗的有效性既能提高无进展生存期, 又能减轻患者的不良反应, 值得临床推广。

刘景, 徐晶. IV期不可切除性直肠癌联合化疗后卡培他滨维持治疗的临床价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(3): 467-473 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/467.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.467>

0 引言

直肠癌是国内外常见的恶性肿瘤之一, 在全球范围内直肠癌发病率仅次于肺癌和乳腺癌位居第3位^[1-3]。由于早期直肠癌症状不明显, 无特异性, 加之其浸润和转移的特点, 多数患者在初诊时就已处于晚期并失去了手术机会, 因此联合化疗成了当前晚期直肠癌的应用最广泛的治疗措施。但是, 随着联合化疗使用时间的延长, 不良反应也相应增加, 且患者的生活质量明显降低^[4]。基于此现状, 有学者提出, 对晚期直肠癌联合化疗得到控制后, 采用低毒、有效的药物维持治疗成了近年来的研究新方向^[5]。因此本研究将观察53例临床IV期不可切除性直肠癌(即诊断时已发生远处转移, 并失去手术机会的晚期直肠癌患者), 通过联合化疗后应用卡培他滨单药维持治疗或观察等待, 评价分析两组间的临床疗效及安全性。

1 材料和方法

1.1 材料 收集吉安市中心人民医院2011-06/2014-06中的晚期直肠癌患者53例(经伦理委员会批准, 签订知情同意书), 所有患者均已发生远处转移, 分期为IV期, 并经肿瘤多学科综合诊断和治疗(Multidisciplinary Approach for Cancer Diagnosis and Treatment, MDT)组讨论确定为已失去手术机会, 均完成FOLFOX或FOLFIRI q2w方案×12周期的辅助化疗,

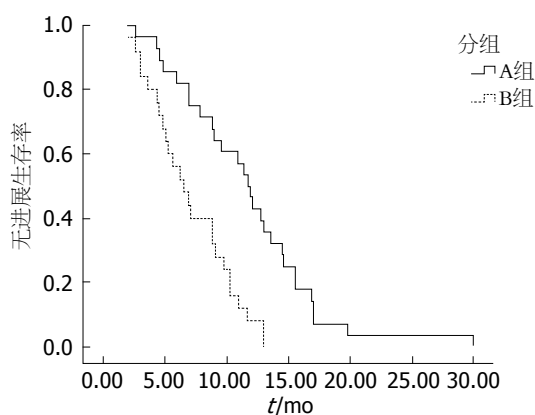


图1 卡培他滨维持组(A组)与对照组(B组)中位生存曲线。

ECOG评分均为0-1分, 其中男27例, 女性26例, 18岁≤年龄≤74岁, 平均年龄为59岁, 全部病例均经病理活检证实为直肠癌。其中28例患者接受维持治疗为A组(维持组), 25例患者不愿接受维持治疗及其他任何治疗方案的为B组(对照组)。A、B两组患者在治疗前入组时平均年龄相仿(A组为50.9岁±10.3岁, B组为49.3岁±10.3岁, 两组间无统计学差异, $P>0.05$); 此外, A、B两组患者在性别、转移部位及分化程度等基本特征方面也无统计学差异($P>0.05$)(表1)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有53例患者均完成基因多态性检测(*XRCC1*、*ERCC1*、*TS*、*UGT1A1**6、*UGT1A1**28), 依据基因检测结果确定为使用FOLFOX或FOLFIRI q2w方案×12周期的辅助化疗, 联合化疗后再经MDT组讨论, 53例患者中没有出现可以手术根治的病例。A组维持治疗(维持组), 卡培他滨片1000 mg/m², 口服bid, d1-14, q3w, 共8周期; B组不愿接受维持治疗及其他任何治疗方案。

1.2.2 评估: 所有患者每周期化疗前均进行完整的体格检查, 包括肝肾功能、血常规及肿瘤指标检测、心电图、ECOG评分以及3周期化疗结束后行上下腹部+胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查等, 随后在化疗结束后3年内, 常规每3 mo进行1次CT检查进行肿瘤评估, 每隔6 mo复查1次肠镜检查, 但是如果患者临床表现考虑有疾病进展可能, 则立即进行相关检查。肿瘤病灶经过实体瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)进行疗效评价^[6]: 完全缓解

(complete response, CR), 即所有目标病灶消失, 任何病理性淋巴结的短轴值必须<10 mm; 部分缓解(partial response, PR), 即以临界半径的总和为参照, 所有目标病灶半径的总和至少减小30%; 进展(progressive disease, PD), 即以研究目标病灶半径的总和最小值为参照, 所有目标病灶半径的总和至少增加20%; 稳定(stable disease, SD), 即以研究目标病灶半径的总和最小值为参照, 既达不到缓解标准, 也达不到恶化标准; 总有效率(response rate, RR) = (完全缓解+部分缓解)/总例数×100%; 中位无进展生存期(progression free survival, PFS), 即从第1天的治疗到发现临床/放射学进展或死亡之间的时间间隔。不良反应评定参照美国国立癌症研究所通用毒性分级标准(NCI CTCAE 3.0)^[7]。

统计学处理 采用SPSS17.0统计分析软件分析, 生存分析采用Kaplan-Meier分析法。统计中位数值和95%可信区间(CI)。组间差采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A组卡培他滨维持治疗的周期数 预定化疗周期数为8个, 其中2例患者因不良反应事件出现而中断治疗, 28例患者共完成216个周期化疗, 最少化疗周期数为3个。

2.2 治疗效果 A组与B组的CR、PR、SD等结果对比如表2, 其中A、B两组治疗的RR分别为39.2%和32%, 两组间比较无统计学差异($P>0.05$); A组中位无疾病进展时间为11.6 mo±0.79 mo, 95%CI: 10.04-13.16, B组中位无疾病进展时间为6.5 mo±1.08 mo, 95%CI: 4.38-8.62, 两组间有统计学差异($P<0.05$)。根据生存曲线分析: A组与B组中位生存有统计学差异($P<0.05$, 图1)。

2.3 不良反应 53例患者在联合化疗过程中, 大部分不良事件严重程度为I或II级。4例III-IV级白细胞下降, 2例III-IV级血小板下降, 1例III级腹泻, 3例III-IV级神经病变, 1例III级手足综合征, 2例III级恶心呕吐。联合化疗后进入卡培他滨维持组或是停药观察组, 大部分不良反应的发生率下降, 且程度有减轻。各组间差采用 χ^2 检验, 发现卡培他滨维持组与本组联合化疗期间不良反应比较, 除口腔黏膜反应及神经性病变外, 其余大部分不良反应均有统计学差异($P<0.05$); 卡培他滨维持组与对照组不良反应

■ 相关报道

众多学者都进行过这方面的临床试验并证实了卡培他滨维持治疗对晚期直肠癌是安全有效的。

■ 创新盘点

本研究总立意新颖, 且治疗过程中患者不良反应小、耐受性好, 其结果为晚期直肠癌的治疗提供了新的、初步的临床依据, 同时也为进一步寻找晚期直肠癌的后续治疗拓宽了思路。

表 1 卡培他滨维持组与对照组患者基本特征比较 *n*(%)

基本特征	卡培他滨维持组(<i>n</i> = 28)	对照组(<i>n</i> = 25)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别			0.164	0.685
男	15(53.6)	12(48)		
女	13(46.4)	13(52)		
转移部位			0.043	0.998
肝脏	9(32.1)	8(32)		
肺	5(17.9)	5(20)		
腹膜后淋巴结	7(25.0)	6(24)		
其他(多发部位转移)	7(25.0)	6(24)		
病理类型			0.002	0.963
高分化	8(28.6)	7(28)		
中低分化	20(71.4)	18(72)		

表 2 卡培他滨维持组与对照组疗效比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	CR	PR	SD	RR(%)
卡培他滨组(A组)	28	2(7.1)	9(32.1)	17(60.8)	39.2
对照组(B组)	25	2(8.0)	6(24.0)	17(68.0)	32.0

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; RR: 总有效率。

表 3 卡培他滨维持组与本组联合化疗期间及与对照组间不良反应比较 *n*(%)

不良反应	卡培他滨维持组(A组)	A组患者在联合化疗期间	对照组(B组)
白细胞下降	3(10.7)	10(35.7) ^a	2(8)
贫血	3(10.7)	15(53.6) ^a	2(8)
血小板下降	2(7.1)	8(28.6) ^a	1(4)
腹泻	3(10.7)	11(39.3) ^a	2(8)
口腔黏膜反应	3(10.7)	4(14.3)	2(8)
神经性病变	5(17.9)	6(21.4)	4(16)
手足综合征	13(46.4)	6(21.4) ^a	3(12) ^a
色素沉着	18(64.3)	7(25.0) ^a	4(16) ^a

^a*P*<0.05 vs 卡培他滨维持组。

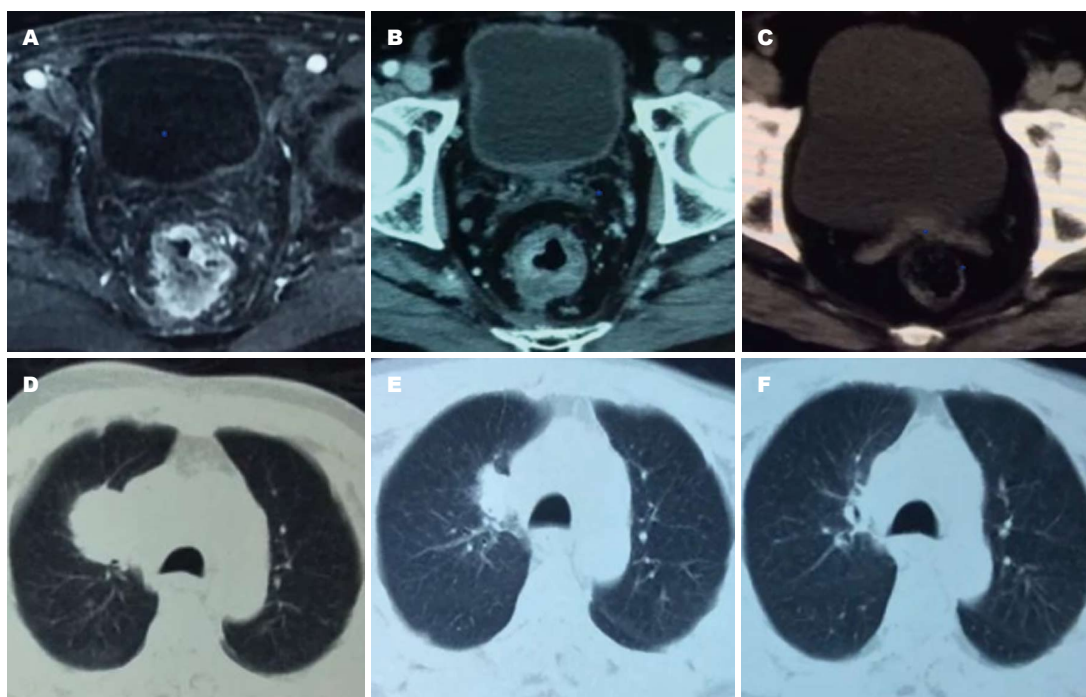
比较, 除手足综合征及色素沉着等反应有统计学差异(*P*<0.05), 其余大部分不良反应无统计学差异(表3)。

2.4 典型病例 男性, 72岁, 便血6 mo余。电子肠镜+病理活检示: 直肠中分化腺癌, 盆腔MRI示: 直肠占位, 侵及盆壁组织并黏连固定(图2A); 胸部CT示: 右肺门占位伴上腔静脉压迫, 侵犯周边大血管(图2D); 穿刺活检病理示: 右肺转移性腺癌; MDT讨论无手术机会; 经UGT1A1检测后行FOLFIRI方案化疗12周期后复查CT见直肠肿瘤及右肺转移瘤均有明显缩小, 纵隔

血管仍受侵(图2B, E), 再次评估并确定患者仍无手术机会; 患者随机入组卡培他滨维持治疗A组, 治疗结束后再行CT复查见直肠原发肿瘤及右肺转移瘤完全退缩(图2C, F)。

3 讨论

在2015年胃肠肿瘤论坛会议上, 刘云鹏教授提出: 患者之所以要进行治疗, 是因为病灶持续存在, 一线治疗又很有效, 那么有效的药物在有病灶的患者身上就不能停, 一旦停药肿瘤就会再次进展, 因此就需要维持治疗。而且维持



应用要点

本研究采用卡培他滨单药维持应用于联合化疗后取得的结果,可能成为晚期直肠癌治疗的一个新选择,同时也有望在其他类型肿瘤治疗中取得新的突破。

图2 直肠腺癌并肺转移治疗前后影像表现. A: 直肠腺癌原发灶治疗前; B: 直肠腺癌原发灶联合化疗后; C: 直肠腺癌原发灶维持治疗后; D: 肺转移病灶治疗前; E: 肺转移病灶联合化疗后; F: 肺转移病灶维持治疗后。

治疗的提出及实施已从早年的白血病的治疗中就获得了非常多的有益经验^[8]。但是对于晚期直肠癌的治疗,如果用一线治疗有效的联合化疗方案维持化疗,患者很难耐受,当患者一般情况下降后,他不能从中获益,相反还会影响他的生活质量^[4,9]。Tournigand等^[10]研究发现,由FOLFOX方案化疗后,予单药5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)维持治疗,与持续原联合方案FOLFOX强烈化疗相比,单药5-Fu维持治疗组的不良反应明显降低,且延长PFS,总生存与持续强烈化疗相当。但3、4度严重不良反应有所减少,特别是在单药维持治疗阶段,3度神经毒性明显减少,有效地改善了患者的生活质量。

因此说我们在临床肿瘤治疗中要求选择一个低毒、有效的治疗药物进行维持,这样既能发挥药物的治疗作用,又能保证患者的生活质量。卡培他滨是氟尿嘧啶类治疗药物,其治疗作用也是通过独特的肿瘤内选择性激活这一途径,卡培他滨能迅速通过肠道以原形吸收,在肝内经羧酸酯酶(分布在肝脏)转变成脱氧氟胞苷,再通过胞苷脱氨酶(分布在肝脏和肿瘤)成为脱氧氟尿苷,然后特异性在肿瘤内由胸苷磷酸化酶激活,在肿瘤内产生高浓度的5-Fu起作用^[11]。且低毒的原因是对肿瘤细胞的

细胞毒性作用具有高选择性,对正常组织具有低的相关毒性。正因为此,卡培他滨在临床的应用越来越广泛,特别是维持治疗领域,其有效性已经开始渗透到所有胃肠肿瘤。且已有相当多的学者进行过这方面的临床试验并证实了卡培他滨维持治疗对晚期直肠癌是安全有效的^[12-14]。同样,最近的一项研究^[15]表明,进展期胃癌经一线联合化疗(XELOX方案)后,进行卡培他滨维持治疗也能显著延长患者的PFS和OS,而且患者毒性轻微,具有较好的耐受性。此外,卡培他滨是一种口服类药物,其应用于消化系肿瘤的治疗,较常规静脉5-Fu化疗相比使用更方便,Twelves等^[16]报道了一项在大肠癌患者的辅助治疗中比较使用卡培他滨和Mayo Clinic方案的研究结果(X-ACT试验),共有1987例患者进入研究,结果表明卡培他滨在DFS及OS方面优于5-Fu,除了手足综合征之外,其他不良反应卡培他滨组都显著低于5-Fu组($P<0.001$)。

总之,结合本研究结果,我们不难发现,临床IV期不可切除性直肠癌经一线联合方案化疗后卡培他滨维持治疗可延长患者PFS。本研究中28例卡培他滨维持治疗组患者中位PFS为11.6 mo \pm 0.79 mo, 95%CI: 10.04-13.16, 25例对照观察组患者中位PFS为6.5 mo \pm 1.08 mo,

■名词解释

不可切除性直肠癌: 即诊断时已发生远处转移, 并失去手术机会的晚期直肠癌患者, 如侵犯重要脏器或血管, 包括肝门部、纵隔血管、腹主动脉等部位受侵, 以及患者因年龄或本身患有重要的内科疾病不能耐受手术。

95%CI: 4.38-8.62, 两组间中位PFS疗效有统计学差异($P<0.05$)。且在不良反应方面, 联合化疗后进入卡培他滨维持治疗组, 大部分不良反应的发生率下降, 而且程度均有减轻。本研究中卡培他滨维持治疗组与本组联合化疗期间不良反应比较, 除口腔黏膜反应及神经性病变外, 其余大部分不良反应均有统计学差异($P<0.05$); 卡培他滨维持组与对照组不良反应比较, 除手足综合征及色素沉着等反应有统计学差异($P<0.05$), 其余大部分不良反应无统计学差异。

由此可见, 本研究采用卡培他滨单药维持应用于晚期直肠癌联合化疗后不仅使患者生存上获益, 而且具有良好的耐受性。这一可喜的结果, 为晚期直肠癌的治疗提供了新的、初步的临床依据, 同时也为进一步寻找晚期直肠癌的后续治疗拓宽了思路。但是本研究因病例数较少, 为非随机的回顾性分析, 不足之处难免。因此希望在以后的工作中, 需要大样本及多中心前瞻性的随机对照研究来进一步证实维持治疗在临床晚期直肠癌治疗中的有效性, 这将有助于探索出更优更佳的治疗方案。

4 参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- 2 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 3 Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 212-236 [PMID: 21685461 DOI: 10.3322/caac.20121]
- 4 Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9441-9442 [PMID: 16361649 DOI: 10.1200/JCO.2005.04.4792]
- 5 Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennamoun M, Mabro M, Artru P, Carola E, Flesch M, Dupuis O, Colin P, Larsen AK, Afchain P, Tournigand C, Louvet C, de Gramont A. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5727-5733 [PMID: 19786657 DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4344]
- 6 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S,

- Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247 [PMID: 19097774 DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026]
- 7 Liu YJ, Zhu GP, Guan XY. Comparison of the NCI-CTCAE version 4.0 and version 3.0 in assessing chemoradiation-induced oral mucositis for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2012; 48: 554-559 [PMID: 22289637 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2012.01.004]
- 8 Toyoda Y, Manabe A, Tsuchida M, Hanada R, Ikuta K, Okimoto Y, Ohara A, Ohkawa Y, Mori T, Ishimoto K, Sato T, Kaneko T, Maeda M, Koike Ki, Shitara T, Hoshi Y, Hosoya R, Tsunematsu Y, Bessho F, Nakazawa S, Saito T. Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1508-1516 [PMID: 10735899]
- 9 Di Francia R, Siesto RS, Valente D, Del Buono A, Pugliese S, Cecere S, Cavaliere C, Nasti G, Facchini G, Berretta M. Current strategies to minimize toxicity of oxaliplatin: selection of pharmacogenomic panel tests. *Anticancer Drugs* 2013; 24: 1069-1078 [PMID: 24025562 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000002]
- 10 Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, André T, Tabah-Fisch I, de Gramont A. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFFOX4 or FOLFFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 394-400 [PMID: 16421419 DOI: 10.1200/JCO.2005.03.0106]
- 11 Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, Shimma N, Umeda I, Ishitsuka H. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1274-1281 [PMID: 9849491 DOI: 10.1016/S0959-8049(98)00058-6]
- 12 Waddell T, Gollins S, Soe W, Valle J, Allen J, Bentley D, Morris J, Lloyd A, Swindell R, Taylor MB, Saunders MP. Phase II study of short-course capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) followed by maintenance capecitabine in advanced colorectal cancer: XelQuali study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 1111-1117 [PMID: 20676676 DOI: 10.1007/s00280-010-1322-0]
- 13 Li YH, Luo HY, Wang FH, Wang ZQ, Qiu MZ, Shi YX, Xiang XJ, Chen XQ, He YJ, Xu RH. Phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as first-line treatment and followed by maintenance of capecitabine in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 503-510 [PMID: 19777259 DOI: 10.1007/s00432-009-0682-5]
- 14 Novello S, Bruzzi P, Barone C, Buosi R, Masotti A, Michetti G, Fioretti M, Barbera S, Spatafora M, Garetto L, Mazzanti P, Dongiovanni V, Selvaggi G, Crinò L, Scagliotti GV. Phase III study in stage IV

- non-small-cell lung cancer patients treated with two courses of cisplatin/gemcitabine followed by a randomization to three additional courses of the same combination or gemcitabine alone. *Ann Oncol* 2007; 18: 903-908 [PMID: 17351253 DOI: 10.1093/annonc/mdm061]
- 15 Qiu MZ, Wei XL, Zhang DS, Jin Y, Zhou YX, Wang DS, Ren C, Bai L, Luo HY, Wang ZQ, Wang FH, Li YH, Yang DJ, Xu RH. Efficacy and safety of capecitabine as maintenance treatment after first-line chemotherapy using oxaliplatin and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma patients: a prospective observation. *Tumour Biol* 2014; 35: 4369-4375 [PMID: 24515655 DOI: 10.1007/s13277-013-1574-5]
- 16 Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Hussein F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schüller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-2704 [PMID: 15987918 DOI: 10.1056/NEJMoa043116]

■同行评价
文章立意比较新颖, 对目前直肠癌晚期治疗提供了一个新的思路.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



基于现代文献针灸治疗术后恶心呕吐的处方刍议

石云舟, 薛媛, 王富春

■背景资料

手术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)是手术麻醉后最常见的并发症之一, 尽管出现了新型治疗药物, 但价格高昂, 且术后24 h内出现PONV的患者仍达25%-30%, 近年来, 针灸以其安全, 有效, 经济的特点被广泛应用于PONV的临床治疗, 然其针灸方式, 手法等表述各一, 故积极总结探寻针灸治疗PONV的最佳方案非常重要。

石云舟, 薛媛, 王富春, 长春中医药大学针灸推拿学院 吉林省长春市 130117

石云舟, 在读硕士, 主要从事特定穴理论与临床的研究。

国家重点基础研究发展计划(“973”计划)基金资助项目, No. 2014CB543100

作者贡献分布: 石云舟负责科研设计及论文撰写; 薛媛与石云舟负责文献查询; 王富春资助课题并指导写作与修改。

通讯作者: 王富春, 教授, 130117, 吉林省长春市净月区博硕路1035号, 长春中医药大学针灸推拿学院。
fuchenwang420@126.com
电话: 0431-86178823

收稿日期: 2015-10-20
修回日期: 2015-11-26
接受日期: 2015-11-30
在线出版日期: 2016-01-28

Analysis of acupuncture prescription for treatment of postoperative nausea and vomiting based on the modern literature

Yun-Zhou Shi, Yuan Xue, Fu-Chun Wang

Yun-Zhou Shi, Yuan Xue, Fu-Chun Wang, Department of Acupuncture and Massage, Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130117, Jilin Province, China

Supported by: the Major State Basic Research Development Program of China (973 Program), No. 2014CB543100

Correspondence to: Fu-Chun Wang, Professor, Department of Acupuncture and Massage, Changchun University of Traditional Chinese Medicine, 1035 Boshuo Road, Jingyue District, Changchun 130117, Jilin Province, China. fuchenwang420@126.com

Received: 2015-10-20

Revised: 2015-11-26
Accepted: 2015-11-30
Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To summarize clinical studies on acupuncture for the treatment of postoperative nausea and vomiting over the last ten years, and to analyze acupuncture prescription for postoperative nausea and vomiting with regards to acupuncture method, acupoint selection, compatibility of acupoints, and acupuncture technique.

METHODS: PubMed, Chinese Journal Full-text Database (CNKI), Wanfang, and VIP Database were searched by computer from September 2005 to September 2015 to identify studies evaluating acupuncture or acupuncture combined with other treatments for postoperative nausea and vomiting. Finally, 52 articles were identified to analyze acupuncture prescription.

RESULTS: Main methods of acupuncture were filiform needle acupuncture, percutaneous electrical stimulation, electric acupuncture, acupoint pressure, and acupoint injection. For the selection of acupoints, a specific point was selected in most cases and bilateral acupoints were often punctured. For the compatibility of acupoints, the site and meridians are the main principles of acupuncture points. For the acupuncture technique, filling purging methods, time and intensity of acupuncture needle were described differently, and the best stimulation method is still uncertain.

■同行评议者

唐勇, 研究员, 成都中医药大学针灸与时间生物学四川省重点实验室

CONCLUSION: The optimal acupuncture treatment for postoperative nausea and vomiting remains to be studied. In the future, randomized, multicenter larger sample clinical studies should be carried out to examine acupuncture intervention timing, duration and intensity for postoperative nausea and vomiting.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Modern literature; Acupuncture; Postoperative nausea and vomiting; Prescription analysis

Shi YZ, Xue Y, Wang FC. Analysis of acupuncture prescription for treatment of postoperative nausea and vomiting based on the modern literature. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 474-481 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/474.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.474>

摘要

目的: 本文通过检索10年来国内外针灸治疗术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)的临床研究, 并从针灸方法、腧穴选择、腧穴配伍、针灸操作四个方面对治疗PONV的针灸处方进行深入剖析。

方法: 采用计算机检索, 计算机检索范围为PubMed(2005-09/2015-09)、中国期刊全文数据库(CNKI)(2005-09/2015-09)、万方数据资源系统(2005-09/2015-09)、维普期刊全文数据库(VIP)(2005-09/2015-09)中符合针灸或针灸结合其他疗法治疗PONV相关文献。通过检索及梳理, 得到相关文献52篇, 分析其处方规律。

结果: 分析发现, 在针灸方法上, 以经皮电刺激、毫针针刺、电针、穴位按压、穴位注射等为主; 在腧穴选择上, 多选取具有调理脾胃功效的特定穴, 按部、循经选穴, 多取双侧腧穴; 在腧穴配伍上, 遵循按部配伍和循经配伍的配伍原则; 在针灸操作上, 补泻方式、针刺时间和针刺强度上都表述各一, 最佳刺激方法仍未确定。

结论: 针灸治疗PONV的最佳方案有待研究, 今后我们应该在针灸的介入时间、持续时间和针刺强度方面继续探索, 开展针灸治疗PONV多中心大样本的随机对照临床研究, 以期对针灸治疗PONV奠定更坚实的

的理论基础。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 现代文献; 针灸; 术后恶心呕吐; 处方刍议

核心提示: 本文通过检索10年来国内外针灸治疗术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)的临床研究, 并从针灸方法、腧穴选择、腧穴配伍、针灸操作四个方面对治疗PONV的针灸处方进行深入剖析, 以期对针灸治疗PONV的最佳方案进行进一步探究, 为针灸治疗PONV奠定更坚实的理论基础。

石云舟, 薛媛, 王富春. 基于现代文献针灸治疗术后恶心呕吐的处方刍议. *世界华人消化杂志* 2016; 24(3): 474-481 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/474.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.474>

0 引言

术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)是手术麻醉最常见的并发症之一^[1,2]。由于其可降低患者术后恢复期满意度, 延长住院时间, 并可能导致患者抑郁等精神症状^[3]。因此, PONV受到了国内外学者的广泛关注, 并对其防治措施进行了多方面的探讨。目前, 使用昂丹司琼等止吐药物是临床常用的治疗方案, 但这些药物费用高昂且不良反应大。近年来, 针灸以其安全、有效、经济的特点被广泛应用于PONV的临床治疗。其机制可能与针灸能够改善胃动力^[4,5], 抑制胃扩张引发的暂时性食管下端括约肌松弛^[6]以及胃逆行蠕动性收缩^[7]等有关。针灸处方是针对患者病证情况, 在辨病辨证基础上提出的具体治疗方案, 其主要涵盖针灸方法、腧穴选择、腧穴配伍以及针灸操作四大要素。本文通过检索10年来国内外针灸治疗PONV的临床研究, 并从针灸方法、腧穴选择、腧穴配伍、针灸操作四个方面对治疗PONV的针灸处方进行分析。

1 材料和方法

1.1 材料 采用计算机检索, 计算机检索范围为PubMed(2005-09/2015-09)、中国期刊全文数据库(CNKI)(2005-09/2015-09)、万方数据资源系统(2005-09/2015-09)、维普期刊全文数据库(VIP)(2005-09/2015-09)。检索目标限定为符合

■ 研究前沿

针灸治疗PONV的作用机制、介入时间、针刺强度等方面的研究是本领域的研究重点, 建立针灸治疗PONV的最佳方案是亟待解决的问题。

■ 相关报道

陈敏等第一次系统的从穴位选择、刺灸方法、介入时间等方面介绍了国外针刺治疗PONV的研究概况, 为国内进一步的研究提供了思路。

表 1 针灸方法运用频次统计表

序号	针灸方法	文献数
1	经皮电刺激	18
2	毫针针刺	15
3	穴位按压	4
4	穴位注射	4
5	电针	4
6	穴位敷贴(辣椒素贴膏)	4
7	艾灸	1
8	激光穴位照射	1
9	电子脉冲	1

针灸或针灸结合其他疗法治疗PONV的现代文献, 语种限制为中文和英文。

1.2 方法

1.2.1 文献检索策略: 分别以“针灸、针、灸、电针”等针灸治疗方法为主题词和自由检索词, 以“OR”相连; 根据疾病名称分别进行主题词检索和自由词检索。英文医学主题词参照美国国立医学词表(MeSH)中译本, 英文疾病检索词限定为“postoperative nausea and vomiting”, 中文医学主题词照美国国立医学词表(MeSH)中译本、《中国中医药学主题词表》, 中文疾病检索词限定为“手术后恶心呕吐”。

1.2.2 文献纳入标准: 临床文献研究中, 研究对象明确为PONV, 以膻穴为主要作用点, 以针灸疗法为主要治疗手段, 单独或结合其他方法治疗。

1.2.3 文献排除标准: 综述性文献; 重复发表的文献, 保留发表年限最早的1篇; 单纯实验研究的文献。

1.2.4 数据的规范化: 规范文献信息, 内容包括作者、刊名、膻穴名称(取穴个数、膻穴所在部位、膻穴所属经脉、特定穴情况等)。录入时膻穴用词统一参考《膻穴名称与定位》。

统计学处理 将纳入的文献进行分类整理后, 将相关资料输入到Microsoft Excel 2010电子表格进行保存, 对纳入的膻穴进行分析提取, 用Microsoft Excel 2010电子表格对膻穴资料进行统计分析。

2 结果

2.1 针灸方式 通过检索国内外针灸治疗PONV的刺灸方法, 共检索相关文献52篇^[8-59], 研究发

现: 刺灸方法包括经皮电刺激、毫针针刺、电针、穴位按压、穴位注射、激光穴位照射以及电子脉冲、艾灸等方式(表1), 如Lee等^[33]通过术前按压内关穴防治PONV, 观察发现内关穴按压组与对照组相比, 具有统计学意义。白红梅等^[46]研究发现, 电针联合托烷司琼可有效降低全子宫切除术后PONV的发生率, 改善胃肠功能。刘焱红等^[48]对128例女性乳腺癌患者通过经皮穴位电刺激内关穴治疗PONV及疼痛, 发现与对照组相比, 患者PONV及疼痛评分明显低于其他组。

2.2 膻穴选择

2.2.1 选穴运用频次: 我们查阅针灸治疗PONV的临床文献, 并对所选膻穴进行统计分析。统计显示, 针灸治疗PONV共涉及全身8条经脉的21个膻穴, 应用频次共计87次。膻穴按应用频次排序依次为内关、足三里、合谷、耳穴神门、天枢、中脘、三阴交、上巨虚、太冲、脾俞、胃俞等(表2)。

2.2.2 选穴所属经脉: 针灸治疗PONV的临床文献中所选用的膻穴, 共涉及8条经脉, 其中包括6条正经、任脉和督脉。按应用频次排序依次为手厥阴心包经、足阳明胃经、任脉、手阳明大肠经、足厥阴肝经、督脉、足太阴脾经、足太阳膀胱经(表3)。

2.2.3 选穴所在部位: 膻穴的主治与其所属部位密切相关^[60], 恶心呕吐病位在胃, 属中医“痞满”、“呕吐”等范畴, 其主要病因为胃失和降, 冲气上逆所致。根据膻穴所在部位分析统计结果显示, 针灸治疗PONV, 主要选取上部、下部、胸腹部的膻穴(表4)。

2.3 膻穴配伍 膻穴配伍是指在选穴的基础上, 将两个或两个以上主治作用类似的膻穴配伍应用, 其目的在于加强膻穴之间的协同作用, 相辅相成, 提高疗效^[61]。通过对针灸治疗PONV的临床文献分析发现, 在国外临床研究中常常选用循证治疗呕吐有效的单一膻穴如内关穴^[9], 多数并未进行膻穴配伍。在国内临床研究中, 常常选取内关, 占选穴总穴次的48.28%, 足三里, 占取穴总穴次的13.79%作为主穴(表2), 然后根据患者兼症辩证加减配穴。

2.4 针灸操作 目前, 国内外临床上治疗PONV的针灸操作手法众多, 然而在补泻方式、针刺时间和针刺强度上表述各一, 最佳刺激方法仍未确定。

表 2 选穴运用频次分析统计表

序号	腧穴	频次	百分比(%)
1	内关	42	48.280
2	足三里	12	13.790
3	合谷	6	6.900
4	耳穴神门	4	4.590
5	天枢、中脘	3	3.450
6	太冲、上巨虚、三阴交	2	2.306
7	三阴交、内庭、梁丘、下巨虚、上脘、神阙、关元、气海、公孙、百会、人中、脾俞、胃俞	1	1.150

表 3 选穴所属经脉分析统计表

序号	经络	频次统计	
		频数	百分比(%)
1	手厥阴心包经	42	48.28
2	足阳明胃经	20	22.99
3	任脉	7	8.05
4	手阳明大肠经	6	6.90
5	耳穴	4	4.60
5	足厥阴肝经	2	2.30
6	足太阴脾经	2	2.30
7	督脉	2	2.30
8	足太阳膀胱经	2	2.30

■ 创新盘点

本文从针灸处方出发,从针灸方法、腧穴选择、腧穴配伍、针灸操作四个方面对针灸治疗PONV进行研究,从国内外两方面对比,对刺灸方法、针灸操作进行了系统整理,厘清国内外的区别与联系,并对腧穴选择的所属经脉,所在部位以及腧穴选择依据进行了深入分析,以期今后针灸治疗PONV的腧穴选择上提供依据。

3 讨论

PONV是术后的常见并发症,虽然并不危及生命,但面对如今西药疗法所带来的各种不良反应,针灸作为一种自然疗法,在治疗PONV上有很大优势。本文通过检索10年来国内外针灸治疗PONV的临床文献,从针灸方法、腧穴选择、腧穴配伍、针灸操作四个方面对其进行深入剖析。分析发现,由于其思想理念的不同,在针灸方法上,国外研究,常以非侵入性方法的穴位按压和穴位经皮电刺激为主,而国内则常采用针刺、电针或穴位注射等刺激性较强的侵入性方法;侵入性方法大部分研究均在针刺后加入电针辅助治疗。在电针强度上以低频电刺激为主,而非侵入性方法,在针灸强度上尚无统一结论。研究发现侵入性方法刺激较强,比非侵入性方法更能达到理想效果。国内外运用侵入性方法治疗腹腔镜术后、子宫切除PONV疗效显著,而Windle等^[62]研究发现,通过对157例易于发生PONV的患者采取持续按压单侧或双侧内关穴,观察发现与对照组相比并没有减少PONV的发生率。更多的是只有半效,

Zárate等^[63]通过对腹腔镜胆囊切除术后使用内关经皮电刺激的方法进行观察发现,对改善恶心症状有效而对呕吐无效,且与假经皮电刺激对照组相比在降低PONV的发生率上没有差别,这些都表明非侵入性刺激强度不足未达到理想疗效。

在腧穴选择上,多双侧取穴,选取特定穴,常常选取内关、足三里作为主穴,从经络循行来看,内关为心包经之络穴、八脉交会穴,通阴维脉,具有沟通三焦、和内调外的作用,其脉循经于胃,胃经亦由头走足,循行于胃。足三里位于下肢部,乃足阳明胃经之合穴,《灵枢·邪气脏腑病形》谓其:“胃病者,腹月真胀,胃脘当心而痛,上支而胁,膈咽不通,饮食不下,取之三里也”。现代研究^[64]发现内关、足三里对胃肠功能具有调节作用可能与下丘脑室旁核中存在同时对胃扩张刺激和针刺刺激起反应的躯体内脏汇聚神经元有关,杨琦等^[65]亦证实电针足三里穴对大鼠胃电具有明显的促进作用;其机制可能通过激活胃肠道起搏细胞(interstitial cells of Cajal,

应用要点

明晰国内外针灸治疗PONV的相关概况,对腧穴选择所属经脉,所在部位以及腧穴选择依据的探讨,将为今后临床选穴提供思路。

表 4 选穴所在部位分析统计表

序号	部位	频次统计	
		频数	百分比(%)
1	上肢部	42	48.28
2	下肢部	17	19.54
3	胸腹部	10	11.49
4	手部	6	6.90
5	头部	6	6.90
6	足部	4	4.60
7	腰背部	2	2.30

ICCs)而产生显著电生理活动,通过ICCs及平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMC)之间的缝隙连接蛋白传递达到平滑肌进而调节胃运动. 这一作用的完成,可能是通过ICCs信号转导丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径中细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路实现的. 而从腧穴所属经脉、所在部位分析统计结果来看,主要选取手厥阴心包经内关穴和足阳明胃经所属腧穴以及上肢部、下肢部、胸腹部的腧穴,从中医经典理论来看,遵循了针灸循经取穴与按部取穴原则,体现了益气 and 胃,降逆止呕的治疗原则,符合针灸“经脉所过,主治所及”与“腧穴所在,主治所在”基本规律.

在针灸操作上,补泻方式、针刺时间和针刺强度上国内外学者表述各一,最佳刺激方法仍未确定. 就补泻方式而言,大部分文献并未直接提及,大部分研究均在针刺后加入电针辅助治疗. 在电针强度上以低频电刺激为主,但是否运用提插捻转等补泻手法尚存争议,吕建琴等^[53]使用0.25 mm×40.00 mm的一次性毫针直刺入皮下1-2 cm,行提插捻转手法得气后,在内关、足三里双穴接通电针,选用1.4 Hz电流,以肌肉轻微颤动患者耐受的强度针刺,疗效显著. 张重钢等^[55]取用华佗牌0.35 mm×0.40 mm毫针,内关、合谷两穴直刺、人中穴向上斜刺0.3-0.5寸,针刺进针后不做提插捻转等手法,配用6805型的电针治疗仪,给予电针治疗. 对照组给予5-羟色胺3受体拮抗剂类药物盐酸托烷司琼 2 mg,结合氟哌利多2 mg静脉推注. 30 min,每日上午10时左右针刺1次. 结果显示试验组患者的恶心呕吐得分情况均低于对照组($P<0.01$).

就针灸介入时间而言,何时介入针灸来治疗PONV才是最合理的,目前未有统一标准和指南,国内有研究在治疗腹腔镜术后^[42]、开颅术后^[22]恶心呕吐时采用内关穴刺激并且通常是手术开始之前就开始针刺直到手术结束方才拔出. 而在国外, Vichers^[66]认为在患者清醒时或手术开始前针刺内关穴的治疗效果要高于麻醉后针刺组. Arnberger等^[36]认为术中持续刺激内关穴位减少24 h内PONV的发病率,其作用类似于止呕药.

因此,针灸治疗PONV的最佳方案有待研究,今后我们应该在针灸的介入时间、持续时间和针刺强度方面继续探索,开展针灸治疗PONV多中心大样本的随机对照临床研究,加强对针灸治疗PONV的机制研究,以期针灸治疗PONV奠定更坚实的理论基础.

4 参考文献

- 1 Eberhart LH, Högel J, Seeling W, Staack AM, Geldner G, Georgieff M. Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 480-488 [PMID: 10757586]
- 2 Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting--can it be eliminated? *JAMA* 2002; 287: 1233-1236 [PMID: 11886298]
- 3 Habib AS, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anaesth* 2004; 51: 326-341 [PMID: 15064261 DOI: 10.1007/BF03018236]
- 4 Shiotani A, Tatewaki M, Hoshino E, Takahashi T. Effects of electroacupuncture on gastric myoelectrical activity in healthy humans. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 293-298 [PMID: 15198651]
- 5 Huang ST, Chen GY, Lo HM, Lin JG, Lee YS, Kuo CD. Increase in the vagal modulation by acupuncture at neiguan point in the healthy subjects. *Am J Chin Med* 2005; 33: 157-164 [PMID: 15844844]
- 6 Zou D, Chen WH, Iwakiri K, Rigda R, Tippet M, Holloway RH. Inhibition of transient lower esophageal sphincter relaxations by electrical acupoint stimulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G197-G201 [PMID: 15831714]
- 7 Tatewaki M, Strickland C, Fukuda H, Tsuchida D, Hoshino E, Pappas TN, Takahashi T. Effects of acupuncture on vasopressin-induced emesis in conscious dogs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R401-R408 [PMID: 15458968]
- 8 Liudden I, Sandvik L, Valeberg BT, Borud E, Norheim AJ. Acupuncture versus usual care for postoperative nausea and vomiting in children after tonsillectomy/adenoidectomy: a pragmatic, multicentre, double-blinded, randomised trial. *Acupunct Med* 2015; 33: 196-203

- [PMID: 25870177 DOI: 10.1136/acupmed-2014-010738]
- 9 Ertas G, Bengi Sener E, Kaya C, Ozkan F, Ustun YB, Koksall E. Effects of P6 acustimulation with the ReliefBand on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecological laparoscopy. *Holist Nurs Pract* 2015; 29: 6-12 [PMID: 25470475 DOI: 10.1097/HNP.0000000000000061]
 - 10 Alizadeh R, Esmaeili S, Shoar S, Bagheri-Hariri S, Shoar N. Acupuncture in preventing postoperative nausea and vomiting: efficacy of two acupuncture points versus a single one. *J Acupunct Meridian Stud* 2014; 7: 71-75 [PMID: 24745865 DOI: 10.1016/j.jams.2013.04.005]
 - 11 Chen ZY, Lin L, Wang HH, Zhou Y, Yan JQ, Huang YL, Guo QL. Ondansetron combined with ST36 (Zusanli) acupuncture point injection for postoperative vomiting. *Acupunct Med* 2014; 32: 124-131 [PMID: 24440809 DOI: 10.1136/acupmed-2013-010340]
 - 12 Yin XQ, Zhou YC, Zhou H, Yang H, Wang YQ, Zhang H. [Effect of transcutaneous electrical stimulation of Zusanli (ST 36) and Liangqiu (ST 34) combined with general anesthesia on pain and gastrointestinal symptoms in patients undergoing gynecological laparoscopic operation]. *Zhenci Yanjiu* 2013; 38: 431-434 [PMID: 24579355]
 - 13 Koo MS, Kim KS, Lee HJ, Jeong JS, Lee JW. Antiemetic efficacy of capsicum plaster on acupuncture points in patients undergoing thyroid operation. *Korean J Anesthesiol* 2013; 65: 539-543 [PMID: 24427460 DOI: 10.4097/kjae.2013.65.6.539]
 - 14 Jin W, Lu Y, Chen SD, Qin JL, Fang JQ, Wang JL. [Efficacy of preventing postoperative nausea and vomiting after thyroid tumor surgery by TAES at neiguan (P1): a clinical observation]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2013; 33: 1199-1202 [PMID: 24273973]
 - 15 Lü JQ, Feng RZ, Pan H, Li N. [A randomized controlled clinical trial for acupuncture stimulation of Neiguan (PC 6) to prevent postoperative nausea and vomiting]. *Zhenci Yanjiu* 2013; 38: 245-248 [PMID: 24006673]
 - 16 Lv JQ, Feng RZ, Li N. P6 acupoint stimulation for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 153 [PMID: 23710881 DOI: 10.1186/1745-6215-14-153]
 - 17 Jung HJ, Park SY. [Combination effects of capsicum plaster at the Korean hand acupuncture points k-d2 with prophylactic antiemetic on postoperative nausea and vomiting after gynecologic laparoscopy]. *J Korean Acad Nurs* 2013; 43: 215-224 [PMID: 23703599 DOI: 10.4040/jkan.2013.43.2.215]
 - 18 Tang W, Ma W, Fu GQ, Yuan L, Shen WD. [Impacts of electroacupuncture at different frequencies on the postoperative nausea and vomiting of patients with laparoscopic surgery]. *Zhongguo Zhenjiu* 2013; 33: 159-162 [PMID: 23620949]
 - 19 Noroozina H, Mahoori A, Hasani E, Gerami-Fahim M, Sepehrvand N. The effect of acupressure on nausea and vomiting after cesarean section under spinal anesthesia. *Acta Med Iran* 2013; 51: 163-167 [PMID: 23605600]
 - 20 Lee S, Lee MS, Choi DH, Lee SK. Electroacupuncture on PC6 prevents opioid-induced nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *Chin J Integr Med* 2013; 19: 277-281 [PMID: 23546631 DOI: 10.1007/s11655-013-1425-7]
 - 21 Li JZ, Li XZ, Wang MS, Li JP, Shi F, Yu HF. [Effects of transcutaneous electrical stimulation of auricular Shenmen point on postoperative nausea and vomiting and patient-controlled epidural analgesia in cesarean section]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2012; 92: 1892-1895 [PMID: 23134960]
 - 22 Xu M, Zhou SJ, Jiang CC, Wu Y, Shi WL, Gu HH, Cai HD, Wang XQ. The effects of P6 electrical acustimulation on postoperative nausea and vomiting in patients after infratentorial craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2012; 24: 312-316 [PMID: 22732720 DOI: 10.1097/ANA.0b013e31825eb5ef]
 - 23 El-Deeb AM, Ahmady MS. Effect of acupuncture on nausea and/or vomiting during and after cesarean section in comparison with ondansetron. *J Anesth* 2011; 25: 698-703 [PMID: 21761206 DOI: 10.1007/s00540-011-1198-0]
 - 24 Majholm B, Møller AM. Acupressure at acupoint P6 for prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 412-419 [PMID: 21544020 DOI: 10.1097/EJA.0b013e3182833f6f42]
 - 25 Liødden I, Howley M, Grimsgaard AS, Fønnebo VM, Borud EK, Alraek T, Norheim AJ. Perioperative acupuncture and postoperative acupressure can prevent postoperative vomiting following paediatric tonsillectomy or adenoidectomy: a pragmatic randomised controlled trial. *Acupunct Med* 2011; 29: 9-15 [PMID: 21169634 DOI: 10.1136/aim.2010.002915]
 - 26 Zhu HX, Xu YJ, Meng SF, Feng H, Liu Y, Su XJ. [Preventive effect of acupoint injection at neiguan (PC 6) on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic gynecologic surgery]. *Zhongguo Zhenjiu* 2010; 30: 72-74 [PMID: 20353120]
 - 27 Wang XQ, Yu JL, Du ZY, Xu R, Jiang CC, Gao X. Electroacupoint stimulation for postoperative nausea and vomiting in patients undergoing supratentorial craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010; 22: 128-131 [PMID: 20308818 DOI: 10.1097/ANA.0b013e3181c9fbde]
 - 28 Ouyang MW, Qin ZS, Lin CS, Gu MN. [Prophylactic effect of acupuncture on nausea and vomiting after laparoscopic operation]. *Zhongguo Zhenjiu* 2009; 29: 915-918 [PMID: 19994693]
 - 29 Xu SY, Zheng SL, Wang QL, Jin LL, Chen WD, Li YR, Lei LH. [Effect of ear-acupoint acupuncture and pressing on postoperative nausea and vomiting in gynecological surgery]

■名词解释

针灸处方: 在辨证和立法的基础上, 选用有效的腧穴、术式和刺激量, 简称方穴或方术。

同行评价

本文从针灸处方出发, 从针灸方法、腧穴选择、腧穴配伍、针灸操作四个方面对针灸治疗PONV进行研究, 具有一定意义。

- patients]. *Zhenci Yanjiu* 2009; 34: 143-144 [PMID: 19685733]
- 30 Frey UH, Funk M, Löhlein C, Peters J. Effect of P6 acustimulation on post-operative nausea and vomiting in patients undergoing a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 1341-1347 [PMID: 19681777 DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.02081.x]
- 31 Frey UH, Scharmann P, Löhlein C, Peters J. P6 acustimulation effectively decreases postoperative nausea and vomiting in high-risk patients. *Br J Anaesth* 2009; 102: 620-625 [PMID: 19246457 DOI: 10.1093/bja/aep014]
- 32 Sahmeddini MA, Fazlzadeh A. Does auricular acupuncture reduce postoperative vomiting after cholecystectomy? *J Altern Complement Med* 2008; 14: 1275-1279 [PMID: 19130635 DOI: 10.1089/acm.2008.0264]
- 33 Lee MY, Min HS. [Effects of the Nei-Guan acupressure by wrist band on postoperative nausea and vomiting after middle ear surgery]. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 2008; 38: 503-512 [PMID: 18753802]
- 34 Liu YY, Duan SE, Cai MX, Zou P, Lai Y, Li YL. Evaluation of transcutaneous electroacupoint stimulation with the train-of-four mode for preventing nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Chin J Integr Med* 2008; 14: 94-97 [PMID: 18679598 DOI: 10.1007/s11655-008-0094-4]
- 35 Schaechter J, Neustein SM. P6 acupuncture point stimulation for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2008; 109: 155-156; author reply 155-156 [PMID: 18580190 DOI: 10.1097/ALN.0b013e31817b5ab1]
- 36 Arnberger M, Stadelmann K, Alischer P, Ponert R, Melber A, Greif R. Monitoring of neuromuscular blockade at the P6 acupuncture point reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2007; 107: 903-908 [PMID: 18043058]
- 37 Scuderi PE. P6 stimulation: a new approach to an ancient technique. *Anesthesiology* 2007; 107: 870-872 [PMID: 18043053]
- 38 Ahlburg P, Mortensen FV, Nielsen JO, Holme JB. [Stimulation of the acupuncture point P6 as prophylaxis against postoperative nausea and vomiting]. *Ugeskr Laeger* 2006; 168: 37-40 [PMID: 16393561]
- 39 Kabalak AA, Akcay M, Akcay F, Gogus N. Transcutaneous electrical acupoint stimulation versus ondansetron in the prevention of postoperative vomiting following pediatric tonsillectomy. *J Altern Complement Med* 2005; 11: 407-413 [PMID: 15992223]
- 40 Misra MN, Pullani AJ, Mohamed ZU. Prevention of PONV by acustimulation with capsicum plaster is comparable to ondansetron after middle ear surgery. *Can J Anaesth* 2005; 52: 485-489 [PMID: 15872126]
- 41 Butkovic D, Toljan S, Matolic M, Kralik S, Radesić L. Comparison of laser acupuncture and metoclopramide in PONV prevention in children. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 37-40 [PMID: 15649161]
- 42 欧阳铭文, 秦再生, 林春水, 古妙宁. 针刺对腹腔镜术后恶心、呕吐的预防作用. *中国针灸* 2009; 29: 915-918
- 43 姚爱军, 李经纬, 谭洪光. 针刺配合穴位注射防治术后呕吐疗效观察. *亚太传统医药* 2012; 8: 82-83
- 44 林美珍, 黄笑玉, 谭丽婵, 黎玉明, 卜娜分, 梁雪芳. 足三里穴位注射维生素B6预防腹腔镜全子宫切除术后恶心呕吐临床观察. *新中医* 2011; 43: 104-105
- 45 黄毅, 贾志强, 戴海螺, 胡世特, 吴秀国, 赵敏, 吴安生. 昂丹司琼联合针灸内关穴预防高危患者术后恶心呕吐的疗效观察. *中国高等医学教育* 2013; 4: 124-125
- 46 白红梅, 梅孙建, 华张杰. 电针联合托烷司琼预防全子宫切除术后恶心呕吐的效果. *临床麻醉学杂志* 2012; 28: 1158-1160
- 47 毛宪杰. 隔物灸治疗胰腺癌术后呕吐腹胀泄泻1例. *针刺研究* 2010; 26: 32
- 48 刘焱红, 于辉, 王博, 王国年. 经皮穴位电刺激对女性乳腺癌术后恶心呕吐的影响. *中国中医药科技* 2011; 18: 67-68
- 49 陆伟慧, 徐静艳, 李成. 募穴相配治疗术后胃瘫19例. *上海针灸杂志* 2013; 32: 46-47
- 50 金玮, 吕雅, 陈双懂, 秦金玲, 方剑乔, 王均炉. 内关穴经皮穴位电刺激防治甲状腺肿瘤术后恶心呕吐疗效的临床观察. *中国中西医结合杂志* 2013; 33: 1199-1202
- 51 赵洪魁, 马刚, 史霖瑶. 内关穴注射托烷司琼对防治全麻后恶心呕吐的临床观察. *中国冶金工业医学杂志* 2013; 30: 557-559
- 52 张冬云. 食道癌术后剧吐案. *中国针灸* 2007; 27: 248
- 53 吕建琴, 潘慧, 李宁. 针刺治疗术后恶心呕吐一例并文献复习. *华西医学* 2013; 28: 1726-1729
- 54 朱丽萍, 曾红玲, 严白莉. 针灸对腹腔镜胆囊切除术脚吐的护理干预. 第二届第二次中医护理学术交流会会议论文汇编, 2007: 386-387
- 55 张重钢, 赵滨滨, 张丹琦, 孙莹, 宫昌磊. 针灸对椎管内麻醉下盆腹腔手术中恶心、呕吐的转归研究. *中医药信息* 2013; 30: 119-120
- 56 王瑜, 蒙珊, 莫小勤. 针灸治疗乳腺癌术后化疗不良反应的临床观察. *中外妇儿健康* 2011; 19: 241-242
- 57 卢璐. 针药结合防治妇科子宫全切术后恶心、呕吐(PONV)的临床研究. 南京: 南京中医药大学, 2012
- 58 李井柱, 刘延莉, 马福国, 王明山, 时飞, 毕燕琳. 自控经皮电刺激耳神门穴对剖宫产术后恶心及呕吐发生率的影响. *针灸临床杂志* 2012; 28: 1-4
- 59 路强, 丁路, 韩正飞, 李同海, 杨志珂. 针刺内关穴预防全麻术后恶心呕吐疗效观察. *中医药临床杂志* 2014; 26: 836-837
- 60 赵京生. 另一种对称-论腧穴部位与主治关系的规律. *中国针灸* 2005; 25: 366-368
- 61 石学敏. 针灸治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 50-56
- 62 Windle PE, Borromeo A, Robles H, Ilacio-Uy V. The effects of acupressure on the incidence of postoperative nausea and vomiting in postsurgical patients. *J Perianesth Nurs* 2001; 16: 158-162 [PMID: 11395836]
- 63 Zárate E, Mingus M, White PF, Chiu JW, Scuderi P, Loskota W, Daneshgari V. The use of transcutaneous acupoint electrical stimulation for preventing nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 629-635 [PMID: 11226090]
- 64 陈姝, 雍春燕, 陈恒, 初晓, 张超, 谭程, 叶兰, 李江山.

针刺胃扩张模型大鼠内关、足三里等穴位下丘脑室旁核相关神经元的反应. 中国组织工程研究 2014; 18: 675-680

65 杨琦, 黄裕新, 李慧艳, 陈慧群, 秦明, 王景杰. 电针足三里穴促胃动力机制研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 462-465

66 Vickers AJ. Can acupuncture have specific effects on health? A systematic review of acupuncture antiemesis trials. *J R Soc Med* 1996; 89: 303-311 [PMID: 8758186]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》国外相关文摘与检索系统收录.

OP补片联合腹膜前间隙对比网塞型无张力疝修补术的临床疗效

侯文林, 邱玺鹏, 张建民, 曹汉彬, 邢志亮, 王 华, 冉文斌

■背景资料

腹股沟疝多发于老年, 腹股沟疝的发病率约为0.1%-0.5%, 是普外科的最常见疾病之一。腹膜前间隙疝修补术是基于“耻骨肌孔”、“腹膜前间隙”这些概念的提出, 和对腹股沟区解剖结构再认识的基础上所开展的一种新的疝修补术式。

侯文林, 邱玺鹏, 张建民, 曹汉彬, 邢志亮, 王华, 冉文斌, 陕西省长庆油田职工医院普外科 陕西省西安市 710201

侯文林, 主任医师, 主要从事腹壁疝及消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 侯文林进行实验设计; 实验实施及评估由邱玺鹏、张建民及曹汉彬完成; 资料收集由冉文斌、邢志亮及王华完成; 侯文林与邱玺鹏审核; 侯文林对文章负责。

通讯作者: 邱玺鹏, 主治医师, 710201, 陕西省西安市高陵县马家湾乡, 陕西省长庆油田职工医院普外科。
qiuxp220@163.com

收稿日期: 2015-11-29
修回日期: 2015-12-17
接受日期: 2015-12-21
在线出版日期: 2016-01-28

Memorable polypropylene OP for tension-free repair of inguinal hernia

Wen-Lin Hou, Xi-Peng Qiu, Jian-Ming Zhang, Han-Bin Cao, Zhi-Liang Xing, Hua Wang, Wen-Bin Ran

Wen-Lin Hou, Xi-Peng Qiu, Jian-Ming Zhang, Han-Bin Cao, Zhi-Liang Xing, Hua Wang, Wen-Bin Ran, Department of General Surgery, Changqing Oil Field Worker's Hospital, Xi'an 710201, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Xi-Peng Qiu, Attending Physician, Department of General Surgery, Changqing Oil Field Worker's Hospital, Majiawan Town, Gaoling County, Xi'an 710201, Shaanxi Province, China. qiuxp220@163.com

Received: 2015-11-29
Revised: 2015-12-17
Accepted: 2015-12-21
Published online: 2016-01-28

■同行评议者

孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

Abstract

AIM: To compare the efficacy and safety of polypropylene OP patch and EasyProsthesis surgical mesh in tension-free repair of inguinal hernia.

METHODS: From June 2013 to December 2014, 192 patients aged 23-75 years were included. They were divided into two groups: an OP patch group ($n = 96$) and an EasyProsthesis surgical mesh group ($n = 96$). Operation time, duration of pain, time to ambulation, hospital stay, complications and recurrence were compared for the two groups.

RESULTS: Compared with EasyProsthesis surgical mesh, polypropylene OP patch significantly decreased operation time ($57.32 \text{ min} \pm 17.39 \text{ min}$ vs $75.42 \text{ min} \pm 15.33 \text{ min}$, $P < 0.05$) and duration of pain ($1.34 \text{ d} \pm 0.56 \text{ d}$ vs $1.76 \text{ d} \pm 0.76 \text{ d}$, $P < 0.05$), and reduced the rates of local foreign body sensation [25 (26.04%) vs 9 (9.38%), $P < 0.05$] and numbness [16 (16.70%) vs 3 (1.04%), $P < 0.05$]. Beside, no recurrence or chronic pain was reported in both groups during 6 mo of follow-up. There was no significant difference in time to ambulation or hospital stay between the two groups.

CONCLUSION: OP patch for tension-free repair of inguinal hernia is safe and effective, and can simplify the surgical procedure and reduce postoperative patient discomfort.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: OP patch; Inguinal hernia; Hernia repair

Hou WL, Qiu XP, Zhang JM, Cao HB, Xing ZL, Wang H, Ran WB. Memorable polypropylene OP for tension-free repair of inguinal hernia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(3): 482-486 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/482.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.482>

摘要

目的: 对比分析聚丙烯可记忆OP补片和善释网塞型补片的疗效和安全性。

方法: 选取2013-06/2014-12就诊于本院的192例腹股沟疝无张力修补术患者, 年龄23-75岁, 根据补片类型分为OP补片组和善释网塞组各96例, 记录手术时间、疼痛持续时间、下床活动时间、住院时间、并发症和随访时复发率等指标, 进行统计分析。

结果: OP补片显著缩短了患者的手术时间($57.32 \text{ min} \pm 17.39 \text{ min}$ vs $75.42 \text{ min} \pm 15.33 \text{ min}$, $P < 0.05$)和疼痛持续时间($1.34 \text{ d} \pm 0.56 \text{ d}$ vs $1.76 \text{ d} \pm 0.76 \text{ d}$, $P < 0.05$), 降低了术后局部异物感和麻木感的发生率[25(26.04%) vs 9(9.38%), 16(16.70%) vs 3(1.04%), $P < 0.05$], 同时两组随访6 mo时复发及术后慢性疼痛无显著性差异。而两组在下床活动时间和住院时间方面无显著性差异。

结论: OP补片应用于腹膜前间隙腹股沟疝无张力修补术是安全和有效的, 其在一定程度上简化了手术操作, 同时减低了患者术后不适感。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: OP补片; 腹股沟疝; 无张力疝修补术

核心提示: 现代疝手术理念除了关注疝的复发率之外, 更着重于综合判定其他的指标, 包括患者的舒适度、满意度、微创、简化手术操作等。单独的改进术式和补片材料均无法实现面面俱到, 联合先进的手术理念和修补材料对于实现现代疝修补手术理念有重要意义。

侯文林, 邱玺鹏, 张建民, 曹汉彬, 邢志亮, 王华, 冉文斌. OP补片联合腹膜前间隙对比网塞型无张力疝修补术的临床疗效. 世界华人消化杂志 2016; 24(3): 482-486 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/482.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.482>

0 引言

腹股沟疝多发于老年, 流行病学资料显示, 腹股沟疝的发病率约为0.1%-0.5%, 是普外科的最常见疾病之一^[1]。腹膜前间隙疝修补术是基于“耻骨肌孔”、“腹膜前间隙”这些概念的提出, 和对腹股沟区解剖结构再认识的基础上所开展的一种新的疝修补术^[2]。相关研究^[3]报道, 其与采用疝环充填式疝修补术效果相当。限于腹膜前间隙空间相对狭小、解剖关系不熟悉等因素, 其治疗效果往往与术者的经验密切相关^[4]。对于国内基层医院和年轻医生具有一定的挑战。疝修补材料的研究一直是疝修补研究的重点和热点^[5], 从最初金属网片到人工材料, 而其中补片的类型多种多样。目前证明轻量型的补片临床应用效果优于重量型补片^[6], 但价格相对昂贵。而新型修补材料和改进术式的联合, 可能对于实现临床疗效和经济效益的共同提升有重要意义。因此, 为了研究其临床的治疗效果, 我们选取了陕西省长庆油田职工医院普外科的腹股沟疝患者, 对比分析了OP补片同善释网塞型疝修补片, 初步发现联合新型的修补材料和改进的术式相对于传统的术式和疝修补材料具有一定的优势, 现将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-06/2014-12在长庆油田职工医院住院、有手术适应症的腹股沟疝患者, 按照纳入排除标准共纳入患者192例, 研究设计为非随机平行对照试验, 所有患者知情同意并术前签署知情同意书, 研究方案符合各项伦理要求并上报本院科研处批准。按采用术式和修补材料, 将患者分为两组, 其中治疗组96例, 其中男性83例, 女性13例; 年龄23-75岁, 平均年龄56.3岁, 接受OP补片腹膜前间隙腹股沟疝无张力修补术。同期住院病例按年龄、性别和诊断类型进行匹配对照组96例, 其中男性89例, 女性7例; 年龄38-69岁, 平均年龄54.7岁, 采用善释网塞型疝修补片充填式疝修补术。两组患者在性别、年龄、疝的分类及合并疾病等基线资料方面无显著差异。所有病例均根据临床病史、症状、体格检查和必要时的辅助检查作出诊断, 主要内容根据《成人腹股沟疝诊疗指南》制定的诊断标准^[7,8]。纳入标准: (1) 按照分类的不同, 纳入包括原发/复发性疝, 直疝/斜疝/股疝; (2) 典型症

■ 研究前沿

本研究对比分析了OP补片同善释网塞型疝修补片, 初步发现联合新型的修补材料和改进的术式相对于传统的术式和疝修补材料具有一定的优势, 其更加符合现代疝的手术理念。

■ 相关报道

在术式方面, 腹膜前间隙疝修补术与采用疝环充填式疝修补术效果相当; 在补片材料方面, 轻量型的补片临床应用效果优于重量型补片。而疝环充填式疝修补术因其只针对腹股沟管后壁, 存在漏诊风险, 且不能预防其他二次疝的发生。

■ 创新盘点

本研究显示改进的术式联合新型材料, 相对于传统的善释网塞型补片可进一步缩短手术时长, 减少术后局部异物感及伤口麻木感的发生率, 从而可一定程度显著提高了患者术后的生活质量。

状为腹股沟区的可复性肿块, 即平卧时消失, 站立或鼓气时出现。排除标准: (1)术前麻醉评估结果, 排除年龄>80岁, 严重心血管疾病、肺脏疾病, 以及感染等禁忌症患者; (2)术中探查结果, 排除绞窄性疝伴肠管坏死, 肿大淋巴结, 软组织肿瘤等严重或异常情况。修补材料: 治疗组采用意大利赫美聚丙烯可记忆型OP椭圆形补片, 规格11 cm×14 cm、8 cm×12 cm; 该补片介绍特点为: 网塞较大, 约2 cm; 良好的组织相容性和抗感染; “控制性记忆”即始终保持没有皱缩或打卷的趋势。对照组采用北京天助公司的善释网塞型疝修补片; 该补片介绍特点为: 聚丙烯材料, 有一定的抗感染和组织排异功能, 价格低廉。

1.2 方法

1.2.1 手术: 自内环口体表投影处向同侧耻骨结节做与腹股沟韧带平行斜切口, 长5-6 cm。均采用硬膜外联合表面浸润麻醉。按标记切开皮肤、皮下组织、腹外斜肌腱膜(注意保护髂腹下神经和髂腹股沟神经)。嘱患者膨腹, 寻找并游离疝囊。若斜疝囊较小或可完全游离者, 将疝囊完全游离至疝囊颈部, 不必提起精索。如疝囊大已降入阴囊者及疝囊与精索黏连紧密者, 为避免过度分离导致局部渗血及精索损伤, 自中段将疝囊横行切断, 远端开放, 近端缝合关闭后再游离疝囊至疝囊颈部。直疝及股疝可直接将疝囊还纳入腹腔。将腹横筋膜沿疝囊的颈肩结合部切开一圈, 显露腹膜外脂肪, 游离并牵开腹壁下动脉, 于腹壁下动脉深面以手指向四周钝性分离腹膜前间隙, 内侧至腹直肌后方, 内下越过耻骨梳韧带至股环下方2 cm处, 外上缘至疝外侧3-4 cm处, 对于有黏连者分离前应注意仔细辨认, 同时分离过程中应注意避免损伤危险三角区血管(变异的闭孔血管分支-“死亡冠”)。依据薄弱区大小充分分离腹膜前间隙, 并选择适宜大小补片, 腹股沟区三个潜在的缺损区即在此间隙内, 即内环、直疝三角及股环。因腹膜前间隙修补要求下界能够完全覆盖股环, 故将补片沿腹股沟方向卷曲后自腹横筋膜切口置入, 先置入内下方间隙, 后塞入其余部分。以手指展平补片, 使其平铺在腹膜前间隙, 3/5在腹股沟韧带上方, 2/5在腹股沟韧带下方。嘱患者增加腹压后未见腹膜膨出, 证实疝修补成功。将内环口处切开的腹横筋膜以可吸收线缝合固定。拭净腹膜前

隙内的渗血, 于精索后方间断缝合腹横筋膜切口, 精索前缝合腹外斜肌腱膜。

1.2.2 术后处理及结局指标: 手术切口包扎压迫24 h后观察伤口情况, 12 h后鼓励下床活动和正常饮食, 未常规使用术前和术后抗生素。随访主要通过电话询问和来院复查两种方式。结局指标包括手术时间、疼痛持续时间、下床活动时间、住院时间、并发症和随访时复发率, 其中并发症主要包括局部异物感、伤口麻木感和其他。

统计学处理 采用SPSS11.5统计软件包进行数据处理, 两组计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 两组以上计量资料采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料 两组患者在基线资料如性别和年龄方面无显著性差异。在疝的特点如诊断、类型和分型方面亦无显著性差异, 其中治疗组斜疝76例, 直疝17例, 股疝3例, 对照组斜疝71例, 直疝24例, 股疝1例($P>0.05$); 大部分患者均为原发性疝, 其中治疗组有8例为复发性, 对照组复发性疝13例; 同时按疝环缺损大小、疝环周围腹横筋膜的坚实程度和腹股沟管后壁的完整性分型^[9], 治疗组 I / II / III / IV 分别为8/38/42/8例, 对照组6/36/44/12例。在合并疾病如心血管系统疾病、糖尿病、前列腺增生和慢性阻塞性肺疾病方面两组亦无显著性差异, 故两组患者的临床资料具有可比性, 具体如表1。

2.2 临床疗效比较 结果显示治疗组的手术时间和疼痛持续时间均显著低于对照组(57.32 min \pm 17.39 min vs 75.42 min \pm 15.33 min, 1.34 d \pm 0.56 d vs 1.76 d \pm 0.76 d, $P<0.05$)。在术后恢复指标方面, 治疗组和对照组的下床活动时间住院时候方面的差异均无统计学意义(11.69 d \pm 4.23 d vs 12.41 d \pm 3.55 d, 5.11 d \pm 1.35 d vs 5.10 d \pm 1.98 d, $P>0.05$)。

2.3 随访结果和并发症的比较 在6 mo时的随访结果显示, 对照组有2例患者术后发生复发, 4例患者术后出现慢性疼痛, 而治疗组仅有1例患者出现慢性疼痛, 然而结果显示两组在术后复发和慢性疼痛方面均无统计学差异性($P>0.05$); 在不良反应方面, 对照组患者出现局部异物感者25例, 术后伤口麻木者16例, 而治疗组出现

■ 应用要点

腹膜前间隙疝修补术联合新型OP补片, 其临床效果可靠, 并降低了术后的并发症, 同时可在一定程度上提高患者的生活质量, 更加符合现代疝手术的要求, 限于腹膜前间隙空间相对狭小、解剖关系不熟悉, 对术者经验有一定要求。

表 1 两组患者的基线资料

项目	治疗组(<i>n</i> = 96)	对照组(<i>n</i> = 96)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	56.3(23–75)	54.7(38–69)	>0.05
性别(男/女)	83/13	89/7	0.16
诊断(斜疝/直疝/股疝)	76/17/3	71/24/1	>0.05
类型(原发性/复发性)	88/8	83/13	0.25
分型(I/II/III/IV)	8/38/42/8	6/36/44/12	
合并疾病(<i>n</i>)			
心血管疾病	48	52	0.56
糖尿病	19	9	0.05
前列腺增生	55	43	0.08
慢性阻塞性肺疾病	9	2	0.06

表 2 两组随访和不良反应发生情况的比较 (*n* = 96, *n*[%])

分组	复发	慢性疼痛	局部异物感	伤口麻木感
对照组	2(2.1)	4(4.2)	25(26.04)	16(16.7)
治疗组	0(0.0)	1(1.1)	9(9.38)	3(1.04)
<i>P</i> 值	0.290	0.210	0.004	0.005

局部异物感者9例, 术后伤口麻木者3例, 统计结果显示治疗组降低了局部异物感和伤口麻木感的发生率, 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 此外, 两组均未见切口感染、皮下积液、积血及阴囊肿胀等并发症, 具体如表2。

3 讨论

腹股沟疝是外科常见及多发病, 占腹外疝的90%以上^[7,10]。由于腹股沟区的深层解剖结构特点, 薄弱的“耻骨肌孔”只有一层腹横筋膜来抵挡腹腔内的压力, 故而常见的腹股沟斜疝、直疝、股疝均因发生在该区域内的不同缺损所致^[11]。同时随着现代人们生活习惯的改变和人口老龄化, 腹股沟疝的发病率近年来呈现出逐年缓慢升高的趋势。对于腹股沟疝的患者而言, 一旦患病后, 生活质量会因病情的变化而受到不同程度的影响。

传统的张力性疝修补术, 采用增强或修补腹股沟管后壁的方法对疝进行修补, 这种对于不同组织、不同解剖结构、不同层次的手术缝合和修补, 未能完全符合机体的解剖学特点, 术后疼痛及不适感较明显, 复发率较高。而疝环充填式疝修补术因其只针对腹股沟管后壁, 不能修补耻骨肌孔的缺损, 存在漏诊风险, 且不能预防其他二次疝的发生^[12]。而本研

究中试验组采取的腹膜前间隙疝修补术更加符合人体解剖学关系及力学原理, 是符合腹股沟生理、病理和解剖结构的一种新的手术方式^[13,14]。通过将补片植入腹膜前间隙, 该间隙内组织疏松, 易于分离, 出血少。腹膜可吸收渗液, 术后不易出现局部感染、积液等并发症。补片完全展平放置在腹膜前间隙内, 理论上其未改变术区的解剖结构、未增加局部组织张力, 有效加强了该薄弱区域的强度, 将补片与内环口处腹横筋膜缝合固定, 可阻止补片移位, 该术式体现了“全腹股沟区”增强修复的理念^[15]。

本研究结果显示, 在腹膜前间隙疝修补术联合新型OP补片, 相对于传统的善释网塞型补片可进一步缩短手术时长, 减少术后局部异物感及伤口麻木感的发生率, 从而可一定程度显著提高了患者术后的生活质量。同时该手术因为术中不需要在腹外斜肌腱膜下间隙直接游离疝囊, 无需剥离提睾肌、精索和输精管周围组织, 补片放置于深在的腹膜前间隙, 不包绕任何管状结构, 有效地避免了可能出现的阴囊积液或血肿、回流障碍、精索静脉曲张、缺血性睾丸炎或睾丸萎缩等并发症^[16], 可达到微创手术效果。此外, 该术式与全腹膜外腹腔镜疝修补术位置相同, 但却无全麻及人工气腹的要求, 因而应用于对美容要求相对较低的老年患者时, 可显著降低手术费用, 及有效避免因全麻及气腹所导致的医源性并发症的发生^[17]。同时OP补片采用可记忆性聚丙烯材料, 需要注意腹膜前间隙游离的范围需要至少应与下层圆形补片面积一样, 才能确保补片完全展开铺平, 从而在疝修补手术后不易

■名词解释

腹膜前间隙疝修补术: 将专用的椭圆形补片置于腹膜前间隙, 同时覆盖了直疝三角、内环口、股管入口, 是近年来新开展的一种腹股沟疝手术方法, 是目前最理想的腹股沟疝修补术式之一。

同行评价

腹股沟疝的发病率逐年升高, 无张力疝修补术目前广泛采用, 腹膜前间隙疝修补术也是现在疝修补的经典术式, 作者采用临床数据进行对比分析, 明确腹膜前间隙疝修补术的优越性, 有一定的临床意义。

发生皱缩、局部折叠等情况, 从而保证了疝修补手术的长期效果。

此外, 虽然本研究结果证实, 两组在主要治疗结果如复发、慢性疼痛和恢复时间方面并无差异。相对于常见的充填式疝修补术, OP新型补片联合腹膜前间隙腹股沟疝无张力修补术在患者的舒适度和满意度方面有优势, 表现为试验组的术后麻木感和异物感发生率较低。而事实上现代疝手术理念除了关注疝的复发率之外, 更着重于综合判定其他的指标, 包括患者的舒适度、满意度、微创、简化手术操作、减缓疼痛、减少并发症和加快术后恢复。而在目前的疝研究中, 单独的改进术式和补片材料均无法实现面面俱到, 联合先进的手术理念和修补材料对于实现现代疝修补手术理念有重要意义。然而, 在实际临床工作中, 限于不同补片之间的价格差异较大, 术者经验有限, 以及手术条件等一系列的问题, 临床决策仍应全面考虑患者机体功能、疝的特点及患者的意向等, 从而在一定程度上实现临床治疗和经济效益的一致性和最大化。

总之, OP补片相对于善释网塞型补片进行经腹股沟腹膜前间隙腹股沟疝修补术时, 其临床效果可靠, 并降低了术后的并发症, 同时可在一定程度提高患者的生活质量。

参考文献

- 1 李建国, 胡旭, 郑兴斌, 李永杰, 方孟园, 李茜茜. 完全腹膜外疝修补术与Lichtenstein修补术治疗成人腹股沟疝随机对照试验的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1683-1689
- 2 赵鹏, 校宏兵. 腹膜前疝修补术的解剖研究及术式进展. 解剖与临床 2008; 13: 374-376
- 3 王雷, 彭泉, 赵成功. 下腹正中切口开放式腹膜前修补术治疗腹股沟复发疝的临床研究. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版) 2012; 6: 537-541

- 4 Goodney PP, Birkmeyer CM, Birkmeyer JD. Short-term outcomes of laparoscopic and open ventral hernia repair: a meta-analysis. *Arch Surg* 2002; 137: 1161-1165 [PMID: 12361426]
- 5 陈双. 疝修补材料的进展与展望. 中国实用外科杂志 2006; 26: 874-876
- 6 燕东, 王权, 薛美珍, 孙学强, 刘登瑞, 王丽艳, 牛强龙, 高明太. 轻量型网片和重量型网片应用于Lichtenstein腹股沟疝修补术长期疗效的Meta分析. 循证医学 2014; 14: 304-312
- 7 陈双, 唐健雄, 马颂章. 成人腹股沟疝诊疗指南(2012年版). 临床外科杂志 2013; 21: 405-407
- 8 陈双, 杨斌, 江志鹏, 张育超, 周军. 欧洲疝学会《成人腹股沟疝治疗指南》的解读. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版) 2011; 5: 74-76
- 9 马颂章, 李燕青. 疝环充填式无张力疝修补术. 临床外科杂志 1998; 6: 234
- 10 时德, 赵渝. 疝修补材料特征与新概念. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版) 2012; 6: 1-3
- 11 陈革, 唐健雄. 我国疝和腹壁外科治疗指南及相关质量控制标准解读. 中国实用外科杂志 2014; 34: 409-412
- 12 郑晶晶, 胡平, 吴丹, 罗德胜. 经前人路腹膜前修补术治疗腹股沟疝256例分析. 温州医科大学学报 2014; 44: 138-140
- 13 Pokorny H, Klingler A, Schmid T, Fortelny R, Hollinsky C, Kawji R, Steiner E, Pernthaler H, Függer R, Scheyer M. Recurrence and complications after laparoscopic versus open inguinal hernia repair: results of a prospective randomized multicenter trial. *Hernia* 2008; 12: 385-389 [PMID: 18283518 DOI: 10.1007/s10029-008-0357-1]
- 14 Srinivasan A, Schuricht A. Long-term follow-up of laparoscopic preperitoneal hernia repair in professional athletes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2002; 12: 101-106 [PMID: 12019567]
- 15 Bracale U, Melillo P, Pignata G, Di Salvo E, Rovani M, Merola G, Pecchia L, 陈大伟. Meta分析方法系统性分析腹腔镜疝修补术的选择-TEP与TAPP. 中华疝和腹壁外科杂志: 电子版 2013; 7: 79-80
- 16 段鑫, 王勇, 何涛, 李明杰, 郑英健. 局麻无张力疝修补术与腹腔镜全腹膜外疝修补术的临床对比分析. 中国普通外科杂志 2007; 16: 678-680
- 17 Zhu Q, Mao Z, Yu B, Jin J, Zheng M, Li J. Effects of persistent CO(2) insufflation during different laparoscopic inguinal hernioplasty: a prospective, randomized, controlled study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19: 611-614 [PMID: 19845453 DOI: 10.1089/lap.2009.0084]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



幽门螺杆菌根除治疗对幽门螺杆菌阳性的糖尿病胃轻瘫患者疗效及安全性的Meta分析

毕研贞, 乐亚朋, 李锦, 方萧, 左赛, 孔令斌

毕研贞, 李锦, 方萧, 山东大学医学院 山东省济南市 250100

乐亚朋, 左赛, 济宁医学院研究生处 山东省济宁市 272013

孔令斌, 济宁医学院诊断学教研室 山东省济宁市 272013

毕研贞, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤防治及胃肠动力学的研究。

作者贡献分布: 本课题由毕研贞与孔令斌设计; 乐亚朋与李锦负责文献检索筛选; 资料提取整理由方萧与左赛完成; 论文写作由毕研贞完成; 孔令斌审核。

通讯作者: 孔令斌, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 272013, 山东省济宁市太白湖新区荷花路16号, 济宁医学院诊断学教研室. klb3904@163.com

收稿日期: 2015-11-11

修回日期: 2015-12-10

接受日期: 2015-12-21

在线出版日期: 2016-01-28

Effectiveness and safety of *Helicobacter pylori* eradication in treating diabetic gastroparesis patients with *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis

Yan-Zhen Bi, Ya-Peng Le, Jin Li, Xiao Fang, Sai Zuo, Ling-Bin Kong

Yan-Zhen Bi, Jin Li, Xiao Fang, Shandong University School of Medicine, Ji'nan 250100, Shandong Province, China

Ya-Peng Le, Sai Zuo, Department of Graduate, Jining Medical College, Jining 272013, Shandong Province, China

Ling-Bin Kong, Department of Diagnostics, Jining

Medical College, Jining 272013, Shandong Province, China

Correspondence to: Ling-Bin Kong, Professor, Chief Physician, Department of Diagnostics, Jining Medical College, 16 Hehua Road, Taibaihu New District, Jining 272013, Shandong Province, China. klb3904@163.com

Received: 2015-11-11

Revised: 2015-12-10

Accepted: 2015-12-21

Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To evaluate the effectiveness and safety of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication in treating diabetic gastroparesis (DGP) patients with *H. pylori* infection.

METHODS: Online databases (PubMed, Embase, Cochrane Library, Wangfang, CNKI and CBMdisc) were searched for randomized controlled trials investigating therapeutic effects of *H. pylori* eradication *vs* conventional treatment. Outcomes were analyzed with RevMan 5.3.

RESULTS: Six randomized controlled trials containing 508 patients were included. The results of meta-analysis showed that *H. pylori* eradication was superior to conventional treatment for DGP patients in clinical effects (RR = 1.33, 95% CI: 1.21-1.47, $P < 0.00001$). The incidence of adverse events was similar between the two therapies ($P = 0.39$).

CONCLUSION: Compared with the conventional treatment, *H. pylori* eradication has more

背景资料

随着糖尿病患者逐渐增多, 糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)越来越被认为是一个显著的健康问题, 近年来, 有研究发现DGP与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染有关, 根除*H. pylori*可以显著缓解DGP患者的不适症状。

同行评议者

罗茂, 副研究员, 四川医科大学药物研究中心; 于珮, 主任医师, 天津医科大学代谢病医院

■ 研发前沿

目前对于DGP患者常规给予控制血糖、营养支持、促胃动力药物等治疗,但效果不佳,新的治疗方案及药物有待开发。

significant clinical effects and comparable incidence of adverse events.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Eradication; Diabetic gastroparesis; Meta-analysis

Bi YZ, Le YP, Li J, Fang X, Zuo S, Kong LB. Effectiveness and safety of *Helicobacter pylori* eradication in treating diabetic gastroparesis patients with *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 487-492 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/487.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.487>

摘要

目的: 评价幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除治疗对幽门螺杆菌阳性的糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)患者的疗效及安全性。

方法: 计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane Library、万方数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBMdise)等中英文数据库,收集采用*H. pylori*根除治疗和常规治疗来比较治疗*H. pylori*阳性的胃轻瘫患者的随机对照试验,利用Revman5.3软件对纳入资料进行Meta分析。

结果: 共纳入6篇符合标准文献,合计508例患者资料。Meta分析结果显示:同对照组相比,*H. pylori*根除治疗组在缓解糖尿病胃轻瘫方面存在优势(RR = 1.33, 95%CI: 1.21-1.47, $P < 0.00001$);治疗组与对照组的不良反应发生率无统计学差异($P = 0.39$)。

结论: 与对照组相比*H. pylori*根除治疗组的临床疗效明显,可使糖尿病胃轻瘫患者的不适症状得到显著缓解,而且不会增加不良反应的发生率。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 根除治疗; 糖尿病胃轻瘫; Meta分析

核心提示: 糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染有关,*H. pylori*阳性的DGP患者经*H. pylori*根除治疗后,临床症状明显缓解,不良反

应发生率未增加,是安全、有效的。但未来仍需要设计严格、多中心、大样本的随机双盲对照试验加以验证。

毕研贞, 乐亚朋, 李锦, 方萧, 左赛, 孔令斌. 幽门螺杆菌根除治疗对幽门螺杆菌阳性的糖尿病胃轻瘫患者疗效及安全性的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2016; 24(3): 487-492 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/487.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.487>

0 引言

糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是糖尿病患者在没有机械性梗阻的情况下出现的胃延迟排空综合征,常伴有恶心、呕吐、早饱、餐后饱胀、腹胀、上腹痛等症状,是糖尿病患者常见的慢性并发症^[1,2]。DGP发生与自主神经病变、胃肠平滑肌细胞变性、Cajal间质细胞的异常、血糖持续偏高、胃肠激素紊乱等密切相关^[3]。随着糖尿病患者的逐渐增多,DGP越来越被认为是一个显著的健康问题,目前临床常规给予控制血糖、营养支持、促胃动力药物等治疗,也有采用中药、胃电刺激等来促进胃排空,但都只有有限的治疗功效,并且许多患者不能耐受治疗药物的不良反应^[4]。近年来,有研究^[5]发现DGP与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染有关,合并有*H. pylori*感染的糖尿病患者更易出现胃轻瘫的表现,且症状较无感染者严重,最新的一项荟萃分析^[6]也证实了这一点。目前已有不少临床报道根除*H. pylori*治疗DGP的疗效显著、安全性高,但尚没有出现根除*H. pylori*治疗DGP的系统评价或Meta分析,从而给临床治疗的循证决策带来不便。因此,本研究旨在采用Meta分析方法评价国内外采用*H. pylori*根除治疗方案和常规治疗方案比较治疗*H. pylori*阳性DGP的随机对照试验,以期临床合理有效治疗DGP提供循证学证据。

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane Library、万方数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBMdise)等中英文数据库。检索时限截至2015-10,限中文和英文。手工检索相关文献的参考文献和重要胃肠病会议的摘要。英文关键

■ 相关报道

研究发现*H. pylori*感染是糖尿病的危险因素,合并有*H. pylori*感染的糖尿病患者更易出现胃轻瘫的表现,且症状较无感染者严重,最新的一项荟萃分析也证实了这一点。

词: diabetic gastroparesis和*Helicobacter pylori*;
中文关键词: 糖尿病胃轻瘫和幽门螺杆菌. 例
如PubMed检索式: #1 *Helicobacter pylori* OR *H.*
pylori; #2 Eradication; #3 diabetic gastroparesis
OR DGP; #4 random controlled trials OR
random OR control OR trials; #5 #1 AND #2
AND #3 AND #4.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)研究设计类型: 随机对照试验; 语种限中英文; (2)研究对象: 经临床确诊的的*H. pylori*阳性的DGP患者; *H. pylori*感染阳性
诊断方法为快速尿素酶实验、¹³C或¹⁴C呼气实验、*H. pylori*培养及组织病理学检查的1项或者
多项为阳性; DGP目前尚无统一诊断标准, 自定义为符合下列条件: 符合1999年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)糖尿病
诊断标准; 具有早饱、餐后腹胀, 恶心, 发作性
干呕或呕吐, 体质量减轻等表现; 有关检查排
除了肝、胆、胰腺等原发性疾病; 内镜下或X
线钡餐检查显示胃内有多量潴留物; 胃排空试
验提示胃固体或液体排空障碍; (3)干预措施:
试验组给予*H. pylori*根除治疗和促胃肠动力药
物治疗, 对照组仅给予促胃肠动力药物治疗,
给药时间、疗程、剂量等不限; (4)结局指标:
报告两组总例数, 并采用显效、有效、无效等
疗效指标.

1.2.2 排除标准: (1)非随机对照试验; (2)对照
设计不合理; (3)重复发表文献、综述评论或
无法提取数据的研究; (4)未采用相应疗效结局
指标.

1.2.3 文献提取与质量评估: 由两名评价员对符
合纳入标准的文献资料进行独立的筛选并核
对, 对于有异议的文献, 与第三位研究者讨论
决定纳入与否. 纳入研究和文献质量评价采用
改良Jadad量表^[7]. 评价内容包括随机序列的产
生、分配隐藏、盲法、退出/失访. 评分为1-3
分, 视为低质量, 4-7分则视为高质量.

统计学处理 采用RevMan5.3软件进行
Meta分析^[8], 计数资料采用相对危险度(relative
risk, RR)及其95%CI作为效应量, 为疗效分析
统计量, $P \leq 0.05$ 认为差异有统计学意义. 对纳
入研究结果间的统计学异质性采用 χ^2 检验, 检
验水平为 $\alpha = 0.1$, 同时采用 I^2 对异质性进行定
量分析, 当 $P \geq 0.1$ 和 $I^2 \leq 50\%$ 时, 认为研究结果
间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行

Meta分析; 当 $P < 0.1$ 和 $I^2 > 50\%$ 时, 认为研究结果
间统计学异质性较大, 进一步分析产生异质性
的原因, 若无明显临床异质性, 可采用随机效
应模型进行Meta分析^[9].

2 结果

2.1 文献检索结果 初筛获得中文文献123篇, 英
文文献16篇, 经过阅读文献标题、摘要、全文
后, 最终纳入6个随机对照试验^[10-15], 全部为中文
文献, 共计患者508例, 文献筛选如图1, 纳入研
究的基本特征如表1; 纳入研究的方法学质量评
价结果如表2.

2.2 总有效率 6个研究比较了*H. pylori*根除治疗
与常规治疗对*H. pylori*阳性DGP临床疗效即总有
效率. 各研究结果间无异质性($P = 0.85$, $I^2 = 0\%$),
故采用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示
在治疗*H. pylori*阳性的DGP总有效率方面, *H.*
*pylori*根除治疗优于常规治疗($RR = 1.33$, 95%CI:
1.21-1.47, $P < 0.00001$)(图2).

2.3 不良反应发生率 4项研究报道了不良反应的
发生情况, 常见腹泻、腹胀、便秘、舌苔黑、
恶心、纳差、头昏、溢乳、腹痛等. 各研究结
果间无异质性($P = 0.61$, $I^2 = 0\%$), 故采用固定效
应模型进行Meta分析, 结果显示*H. pylori*根除治
疗和常规治疗在不良反应发生率方面差异无统
计学意义($P = 0.39$)(图3).

2.4 敏感性分析 对纳入的6个文献进行敏感性
分析, 结果显示总有效率和不良反应发生率的
效应量未发生较大变化, 说明敏感性较低, 结
果稳健可信.

3 讨论

DGP是糖尿病患者常见的慢性并发症, 但对
其发病机制目前了解甚少, 诊断也没有统一
标准, 需要内镜检查和测量胃排空来确定, 治
疗上一般是促进胃动力和调节神经功能^[16]. *H.*
*pylori*感染目前呈现全球性, 国内成人感染率
也在40%-60%左右, 而关于*H. pylori*感染是糖
尿病高危因素的观点目前仍存在争议, 不少学
者研究后发现*H. pylori*感染在糖尿病患者和非
糖尿病之间并没有明显差异^[17,18], 但都是小
样本的病例对照研究或者横断面研究; 2012年
Eshraghian等^[19]通过前瞻性研究发现*H. pylori*
感染者发生糖尿病的风险是无感染者的2.7倍,
提示*H. pylori*感染可增加糖尿病的发生率, 但

创新盘点

已经有Meta分
析证实*H. pylori*
感染是DGP的危
险因素, 但国内
外尚没有出现根
除*H. pylori*治疗
DGP的系统评价
或Meta分析, 本
文首次应用Meta
分析来评价*H.*
*pylori*根除治疗
DGP的疗效及安
全性.

应用要点

*H. pylori*根除治疗DGP是安全有效的, 可以为临床治疗DGP提供一定的循证学依据, 但因纳入文献质量和数量所限, 仍需要多中心、大样本的随机双盲对照试验加以验证。

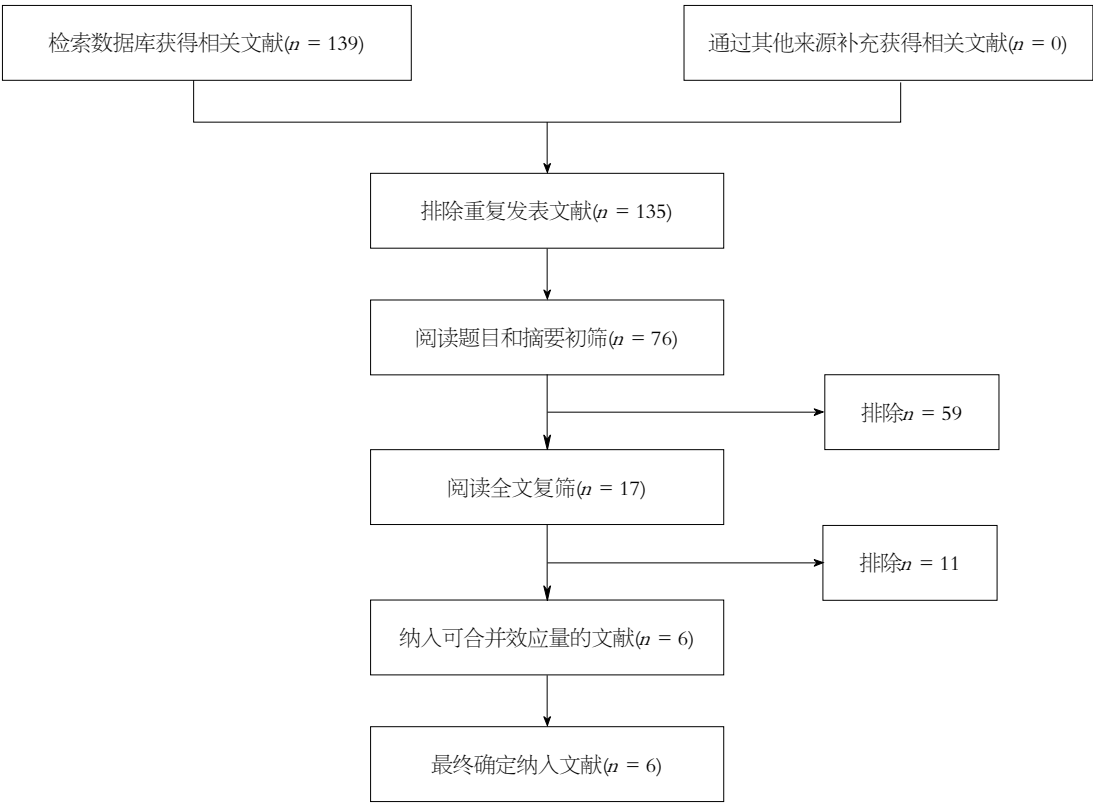


图 1 文献筛选流程及结果.

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究分组	n	平均年龄(岁)	干预措施	结局指标
张荔群等 ^[10] 2009	T	32	56.5	雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素+多潘立酮	1
	C	32	55.9	多潘立酮	
孙士东等 ^[11] 2009	T	43	56.3	丽珠得乐+阿莫西林+克拉霉素+多潘立酮	1, 2
	C	44	54.5	多潘立酮	
代小松等 ^[12] 2012	T	48	61.5	埃索美拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮+多潘立酮	1, 2
	C	49	61.5	多潘立酮	
姚林华等 ^[13] 2014	T	56	51.0	埃索美拉唑+左氧氟沙星+呋喃唑酮+多潘立酮	1, 2
	C	56	51.0	多潘立酮	
靳红等 ^[14] 2011	T	47	55.0	埃索美拉唑+克拉霉素+阿莫西林+莫沙必利	1
	C	45	55.0	莫沙必利	
谢延等 ^[15] 2010	T	28	56.3	奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素+多潘立酮	1, 2
	C	28	54.5	多潘立酮	

T: 实验组; C: 对照组; 1: 临床疗效; 2: 不良反应.

是具体机制目前并不清楚, 有研究者推论可能与*H. pylori*感染患者大都存在炎症和免疫因素有关^[20]. 目前研究^[6]认为糖尿病患者大约有5%的患者会出现DGP的临床表现, 并且越来越多的研究支持*H. pylori*感染和DGP感染有关, 国内一项Meta分析显示DGP患者*H. pylori*感染的危险性是正常对照组的4.09倍, 表明DGP是*H.*

*pylori*感染的危险因素. 近来有研究^[21,22]报道, *H. pylori*感染还容易影响糖尿病患者的血糖控制, 增加患者心脑血管并发症的发生率. 因此, *H. pylori*感染和糖尿病及DGP之间相互影响, 关系密切. 但是*H. pylori*可以导致DGP的机制目前研究甚少, 有学者认为糖尿病相关的氧化应激会激活巨噬细胞, 引起炎症反应参与DGP

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	退出/失访(T/C)	Jadad评分(分)
张荔群等 ^[10] 2009	未描述	未提及	不清楚	无	4
孙士东等 ^[11] 2009	随机数字表法	未提及	单盲	有(2/1)	6
代小松等 ^[12] 2012	计算机随机	未提及	不清楚	有(1/0)	6
姚林华等 ^[13] 2014	未描述	未提及	不清楚	无	4
靳红等 ^[14] 2011	随机数字表法	未提及	不清楚	有(3/5)	5
谢延等 ^[15] 2010	未描述	未提及	不清楚	无	4

■名词解释

DGP: 是糖尿病患者在没有机械性梗阻的情况下出现的胃延迟排空综合征, 常伴有恶心、呕吐、早饱、餐后饱胀、腹胀、上腹痛等症状, 是糖尿病患者常见的慢性并发症。

T: 实验组; C: 对照组; 单盲对象为受试者。

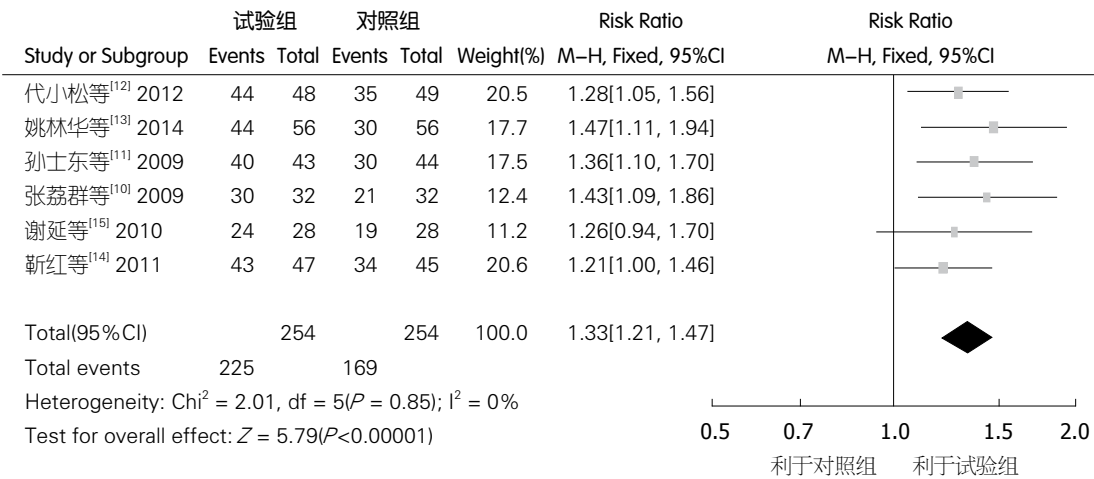


图 2 *H. pylori*根除治疗与常规治疗对*H. pylori*阳性DGP患者总有效率比较的Meta分析. DGP: 糖尿病胃轻瘫; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

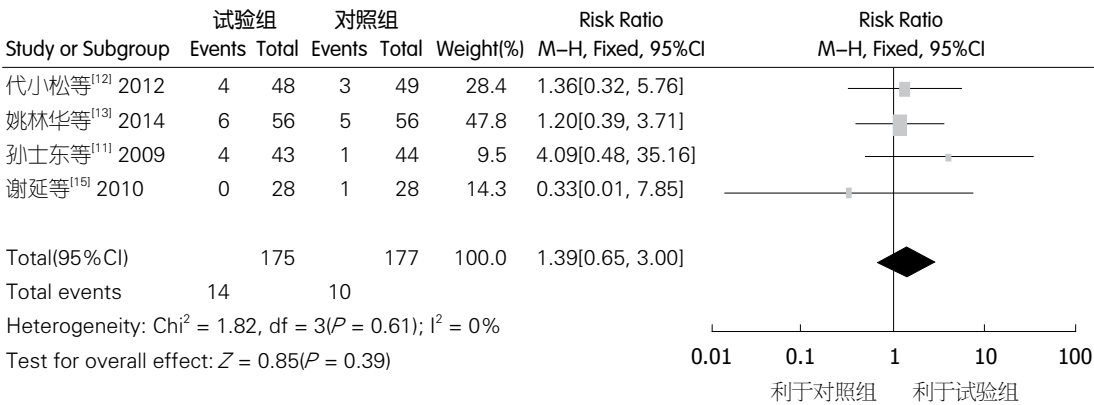


图 3 *H. pylori*根除治疗与常规治疗对*H. pylori*阳性DGP患者不良反应发生率比较的Meta分析. DGP: 糖尿病胃轻瘫; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

的发生, *H. pylori*感染也可能通过该途径来促进DGP的发生^[23,24]。

目前国内外尚无*H. pylori*根除治疗与常规治疗对*H. pylori*阳性DGP患者疗效的Meta分析, 本Meta分析结果显示: *H. pylori*根除治疗组总有效率要明显优于对照组, 可以有效缓解

DGP患者的不适症状, 且不增加不良反应的发生率, 因此我们认为*H. pylori*根除治疗*H. pylori*阳性的DGP患者是高效、安全的。并且建议临床医生对*H. pylori*阳性的DGP患者常规进行*H. pylori*根除治疗, 对DGP或者血糖不易控制的糖尿病患者根据个体情况适当进行*H. pylori*检

■ 同行评议

本文采用Meta分析方法评价国内外采用H. pylori根除治疗方案和常规治疗方案比较治疗H. pylori阳性DGP的随机对照试验, 初步评价H. pylori根除治疗对H. pylori阳性的DGP患者的疗效, 可为临床合理有效治疗DGP提供一定的循证学证据。

测, 阳性者予以根除治疗。本Meta分析的局限性包括: (1)纳入文献的方法学质量评价不高, 全部是国内研究, 仅有一篇文献使用单盲法, 绝大多数在随机方法和分配隐藏的描述上过于简单, 可导致选择性偏倚; (2)仅纳入已发表文献, 而未对有关灰色文献进行检索, 可导致发表偏倚; (3)纳入研究样本量较小, DGP目前尚没有统一的诊断标准。将来仍需要进一步收集高质量的和未发表的研究资料, 作进一步分析。

总之, H. pylori阳性DGP患者经H. pylori根除治疗后, 总有效率显著提高, 不良反应发生率未增加, 是安全、有效的。但本系统评价因纳入文献质量和数量所限, 以上结论仍需要设计严格、多中心、大样本的随机双盲对照试验加以验证。

4 参考文献

- Sfarti C, Trifan A, Hutanasu C, Cojocariu C, Singeap AM, Stanciu C. Prevalence of gastroparesis in type 1 diabetes mellitus and its relationship to dyspeptic symptoms. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 279-284 [PMID: 20922192]
- Thazhath SS, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Diabetic gastroparesis: recent insights into pathophysiology and implications for management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 127-139 [PMID: 23363262 DOI: 10.1586/egh.12.82]
- Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 5-12; quiz e7 [PMID: 20951838 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.022]
- Aljarallah BM. Management of diabetic gastroparesis. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17: 97-104 [PMID: 21372345 DOI: 10.4103/1319-3767.77237]
- Ojetti V, Migneco A, Silveri NG, Ghirlanda G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. The role of H. pylori infection in diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2005; 1: 343-347 [PMID: 18220610 DOI: 10.2174/157339905774574275]
- 潘友欣, 张红, 万远太, 梅勇. 2型糖尿病胃轻瘫与幽门螺杆菌感染Meta分析. *健康必读旬刊* 2014; 12: 12-13
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797 DOI: 10.1016/0197-2456(95)0134-4]

- 方积乾. 生物医学研究的统计方法. 北京: 高等教育出版社, 2007: 501-527
- 张天嵩, 钟文昭, 李博. 实用循证医学方法学(第2版). 湖南: 中南大学出版社, 2014: 238-279
- 张荔群, 张鸣青. 2型糖尿病患者幽门螺杆菌感染致胃轻瘫临床分析. *中国慢性病预防与控制* 2009; 17: 413-414
- 孙士东, 王淑芳, 倪永泽, 解洪媛, 徐飞, 毕英杰. 根除幽门螺杆菌对糖尿病胃轻瘫的疗效观察. *现代消化及介入诊疗* 2009; 14: 24-25
- 代小松, 陈和平, 张莉. 根除幽门螺杆菌对糖尿病胃轻瘫的疗效研究. *中国医药导刊* 2012; 14: 2144-2145
- 姚林华, 胡奕, 张玲, 张国新. 根除幽门螺杆菌对糖尿病胃轻瘫的影响. *中国现代医生* 2014; 22: 151-153
- 靳红, 斯俚. 根除幽门螺杆菌对糖尿病胃轻瘫的治疗作用研究. *华西医学* 2011; 26: 189-191
- 谢延, 赵云鹏, 张胜男, 袁芹. 抗幽门螺杆菌治疗对糖尿病胃轻瘫的临床观察. *实用预防医学* 2010; 17: 2260-2262
- Vanormelingen C, Tack J, Andrews CN. Diabetic gastroparesis. *Br Med Bull* 2013; 105: 213-230 [PMID: 23363458 DOI: 10.1093/bmb/ldt003]
- Ciortescu I, Sfarti C, Stan M, Graur M, Stanciu C. [Prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with diabetes mellitus]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2009; 113: 1048-1055 [PMID: 20191872]
- Oluyemi A, Anomneze E, Smith S, Fasanmade O. Prevalence of a marker of active helicobacter pylori infection among patients with type 2 diabetes mellitus in Lagos, Nigeria. *BMC Res Notes* 2012; 5: 284 [PMID: 22686510 DOI: 10.1186/1756-0500-5-284]
- Eshraghian A, Pellicano R. Comment on: Jeon et al. Helicobacter pylori infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 520-525. *Diabetes Care* 2013; 36: e20 [PMID: 23264304 DOI: 10.2337/dc12-0570]
- 孙丽. 糖尿病与幽门螺杆菌的研究进展. *吉林医学* 2015; 36: 3362-3363
- Kodama M, Kitada Y, Ito M, Kai H, Masuda H, Tanaka S, Yoshihara M, Fujimura K, Chayama K. Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after Helicobacter pylori eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* 2007; 12: 36-42 [PMID: 17241299 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00477.x]
- 李伟, 杨桢, 黄德强, 吕农华. 幽门螺杆菌感染与糖化血红蛋白表达相关性的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2179-2181
- Neshatian L, Gibbons SJ, Farrugia G. Macrophages in diabetic gastroparesis--the missing link? *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 7-18 [PMID: 25168158 DOI: 10.1111/nmo.12418]
- Farrugia G. Histologic changes in diabetic gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 31-38 [PMID: 25667021 DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.004]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



慢性胰腺炎合并脾假性动脉瘤破裂1例

郑敬允, 任粉玉, 崔敏虎

郑敬允, 任粉玉, 崔敏虎, 吉林省延边大学附属医院消化内科 吉林省延吉市 133000

郑敬允, 医师, 主要从事肝脏病学研究。

作者贡献分布: 收集资料并完成写作由郑敬允完成; 任粉玉负责诊治, 组织会诊; 崔敏虎收集资料并完成写作。

通讯作者: 任粉玉, 教授, 133000, 吉林省延吉市局子街1327号, 吉林省延边大学附属医院消化内科. fenyu65@163.com
电话: 0433-2660061

收稿日期: 2015-11-23

修回日期: 2015-12-08

接受日期: 2015-12-21

在线出版日期: 2016-01-28

Chronic pancreatitis complicated with splenic pseudoaneurysm rupture: A case report

Jing-Yun Zheng, Fen-Yu Ren, Min-Hu Cui

Jing-Yun Zheng, Fen-Yu Ren, Min-Hu Cui, Department of Gastroenterology and Hepatology, Yanbian University Hospital, Yanji 133000, Jilin Province, China

Correspondence to: Fen-Yu Ren, Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Yanbian University Hospital, 1327 Juzi Street, Yanji 133000, Jilin Province, China. fenyu65@163.com

Received: 2015-11-23

Revised: 2015-12-08

Accepted: 2015-12-21

Published online: 2016-01-28

Abstract

Massive abdominal hemorrhage is a rare but fatal complication of chronic pancreatitis. Chronic pancreatitis complicated with splenic

pseudoaneurysm rupture is one of the important reasons for massive hemorrhage. Here, we report a case of chronic pancreatitis complicated with splenic pseudoaneurysm rupture. We also performed a literature review to summarize the pathogenesis, diagnosis and treatment.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic pancreatitis; Splenic pseudoaneurysm; Rupture hemorrhage

Zheng JY, Ren FY, Cui MH. Chronic pancreatitis complicated with splenic pseudoaneurysm rupture: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 493-496 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/493.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.493>

摘要

消化道及腹腔大出血是慢性胰腺炎比较少见但致命的并发症, 其中慢性胰腺炎并发脾脏假性动脉瘤破裂是导致大出血的重要原因之一。本文报道慢性胰腺炎合并脾假性动脉瘤破裂1例, 并结合文献, 就其发病机制、诊断及治疗进行讨论。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 慢性胰腺炎; 脾脏假性动脉瘤; 破裂出血

核心提示: 慢性胰腺炎脾脏并发症多继发于胰腺炎病情加重或胰腺炎反复发作, 其中血管损伤以脾动脉最多见, 假性动脉瘤一旦形成, 将不断膨胀扩张, 直致破裂, 病死率较高。

背景资料

随着生活质量的提高, 胰腺炎的发生率较前明显增高, 胰腺炎的危害主要因胰酶强大的消化作用, 使组织损伤加重。一般情况下胰腺炎经治疗可缓解甚至治愈, 但也有少数患者因胰腺炎所引发的并发症而死亡。

同行评议者

丁震, 副主任医师, 武汉协和医院消化内科

■ 研究前沿

胰腺炎并发脾动脉假性动脉瘤的发生率较低, 目前通过对患者症状的细致观察及影像学、检验报告的详细思考, 不难想到, 而治疗成为其较难攻克的问题。国内外对于胰腺炎并发脾动脉假性动脉瘤的治疗方案较多, 但尚无相关报道涉及患者胰腺炎并发脾动脉假性动脉瘤的高危因素, 若能依据高危因素及时筛查, 可明显降低其死亡率。

■ 相关报道

目前国内外相关报道以影像学表现为主, 而对治疗尚无一致的治疗标准。胰腺炎并发假性动脉瘤的治疗包括保守治疗、血管栓塞及传统手术, 也可内镜下或超声引导下注射凝血酶, 查看国内外近20年的文献报道, 对于手术治疗或血管栓塞治疗为首选治疗方案的支持率相当, 尚无统一论。

郑敬允, 任粉玉, 崔敏虎. 慢性胰腺炎合并脾假性动脉瘤破裂1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(3): 493-496 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/493.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.493>

0 引言

慢性胰腺炎血管并发症以脾动脉受累多见, 临床表现多不典型, 诊断率较低。本文就吉林省延边大学附属医院1例以腹腔内出血为主要表现的慢性胰腺炎合并脾动脉假性动脉瘤进行简要报道。

1 病例报告

患者男, 54岁, 因“间断上腹部疼痛2 mo, 加重2 d”于2015-09-16收入院。否认高血压病史。患者于入院2 mo前大量饮酒后出现左上腹部疼痛, 伴腰背部疼痛, 弯腰抱膝位缓解, 轻度恶心, 无呕吐及发热, 到吉林省延边大学附属医院行相关检查后诊断为“慢性胰腺炎急性发作”, 经治疗好转后出院, 出院后仍间断腹痛。入院2 d前无明显诱因上述症状加重。

查体: 体温36.5 °C, 脉搏72次/min, 呼吸18次/min, 血压140/90 mmHg。贫血貌, 心肺无异常, 腹软, 中上腹及脐周压痛明显, 未触及包块, 肝不大, 脾脏触不清。辅助检查: 血常规: 白细胞计数(white cell count, WBC): $10.44 \times 10^9/L$, N%: 85.3%, 红细胞计数(red cell count, RBC): $3.47 \times 10^9/L$, 血红蛋白(hemoglobin, Hb): 92 g/L, 血小板(platelet, PLT): $208 \times 10^9/L$; 血淀粉酶18 U/L; C反应蛋白: 199.22 mg/L。腹部强化计算机断层扫描(computed tomography, CT): 胰腺肿胀, 实质密度不均, 增强扫描后不均匀强化, 可见多发斑片状钙化灶, 胰尾部及胰腺周围可见片状低密度影, 较前增多、加重, 与脾门、胃壁分界不清, 胰腺周围脂肪间隙模糊, 左侧肾前筋膜增厚(图1A)。脾动脉旁见类圆形高密度影, 大小约3.3 cm×2.0 cm, 增强程度与动脉同步, 与脾动脉分界不清。脾静脉局部轻度受压、变扁, 胃底、脾门区静脉扩张、迂曲。脾脏增大, 脾门区可见斑片状低密度影, 腹腔及腹膜后见数枚轻度肿大淋巴结影。脾动脉CT血管造影脾动脉近段见向外突起的瘤样血管团, 边缘凹凸不平, 约为3.6 cm×2.8 cm(图1B)。对比患者2015-07 CT病情明显加重, 胰腺腺体基本不存在, 周围片状低密度影较前增多、加

重, 考虑胰腺腺体有出血坏死, 胰腺钙化明显, 脾静脉基本看不清, 侧支循环明显, 脾门区可见斑片状低密度影, 考虑脾脏可能有坏死, 脾脏血管旁见低密度影, 考虑为腹腔内出血。入院后诊断为“慢性胰腺炎急性发作, 脾动脉假性动脉瘤”, 给予抑制胰液分泌及活性、抗炎、抑酸、控制血压、支持、对症治疗。因患者病程长, 反复发作胰腺炎导致腹腔内粘连严重, 无法开腹行脾动脉结扎术; 患者动脉瘤3.6 cm×2.8 cm, 瘤体较大, 介入栓塞动脉难度高、风险大、成功几率小。考虑外科手术及介入术难以成功, 只能内科保守治疗。患者入院期间2次发生短暂意识丧失、大汗、四肢冰冷, 当时测血压71/46 mmHg, 脉搏: 60次/min, 约20 s后恢复意识, Hb由92 g/L降至64 g/L, 考虑失血性休克, 给予扩容、输血治疗后复测血压为117/89 mmHg, 意识恢复。患者在未见呕血、黑便等消化道出血症状的情况下, 血红蛋白较前明显下降, 结合强化CT结果补充诊断为“脾动脉瘤破裂”。于入院第5天患者再次出现头晕、大汗、烦躁、意识模糊, 自感燥热, 腹部明显膨隆、腹痛明显、腹胀明显, 全身苍白, 血压由120/85 mmHg降至60/40 mmHg, 并持续下降, 患者表现为失血性休克, 经抗休克及输血等积极抢救无效死亡。

2 讨论

慢性胰腺炎脾脏并发症仅占其并发症的1%-5%, 多继发于胰腺炎病情加重或胰腺炎反复发作, 常提示胰腺炎病情危重及预后不良, 胰腺炎脾脏并发症包括脾脏的假性囊肿、脓肿、出血、梗死、破裂、缺血性坏死、血管损伤以及包膜下积液、包膜下血肿等^[1]。其中血管损伤程度依次为: 脾动脉(45%)>胃十二指肠动脉(17%)>胰十二指肠动脉(12%)>胰横动脉^[2,3]。其中脾动脉假性动脉瘤的发生率仅为3.5%-10%, 动脉瘤一旦形成, 将不断膨胀扩张, 直致破裂^[4], 一旦发生破裂, 病死率高达90%, 国外也有少数病例报道脾动脉假性动脉瘤自然消退的情况, 但假性动脉瘤自愈的机制尚不清楚^[5]。综合国内外近20年的报道, 慢性胰腺炎合并脾动脉假性动脉瘤破裂的患者多为42-75岁慢性胰腺炎反复发作的患者, 平均年龄50岁, 男性较女性多见。

胰腺炎并发脾假性动脉瘤有其特殊的解

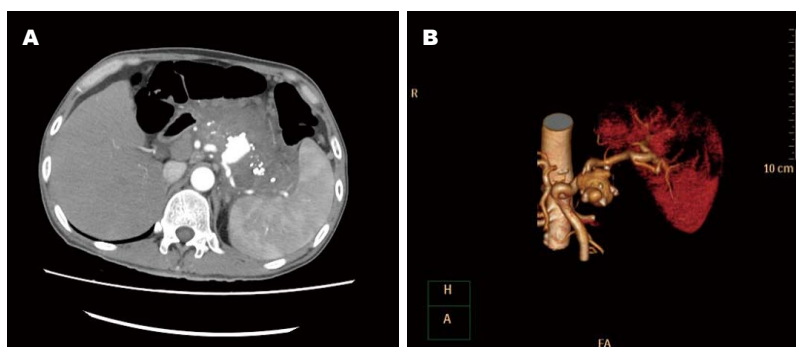


图1 病例检查图片. A: 腹部强化CT; B: 脾动脉CTA. CT: 计算机断层扫描; CTA: CT血管造影.

创新盘点

目前国内外相关报道多以影像学表现为主, 而对治疗尚无一致的治疗标准, 本文就临床表现、诊断及治疗做全面复习.

剖学基础. 根据国内外连续面解剖发现89%的胰尾插入脾肾韧带中, 75.6%与脾门相贴^[6], 因此慢性胰腺炎时胰液极易通过二者间潜在通道侵蚀脾脏和脾血管, 导致慢性胰腺炎脾血管及脾实质并发症的发生.

根据假性动脉瘤出血流入腹腔内或胃肠道内, 其临床表现: (1)慢性隐匿性腹腔内出血、腹腔积血, 患者有胰腺炎及低血容量的表现, 可引起致命的低血容量休克, 常难以抢救而致死亡; (2)突发急性、剧烈的腹痛, 呕血、黑便, 行纤维十二指肠镜检查, 可见出血来自十二指肠乳头. 本例为腹腔内出血, 这种腹腔内出血一般较为隐匿性, 临床上不易被发现, 仅在行腹部CT或腹部超声检查时偶然发现^[7]. 胰腺炎并发脾假性动脉瘤的影像学诊断方法常用腹部彩超、CT和血管造影, 彩超为较普遍的检查, 但对于较小的动脉瘤诊断价值较局限; 而CT的诊断价值较彩超高, 且CT平扫对于胰腺积液、囊肿及积血的鉴别价值低, 需行强化CT进一步诊断; 血管造影为假性动脉瘤诊断的金标准, 但对于合并出血时间异常的患者有一定风险^[7,8]. 胰腺炎并发假性动脉瘤的治疗包括保守治疗、血管栓塞及传统手术, 目前也有内镜下或超声引导下注射凝血酶的治疗方法, 国外虽有成功病例的报道, 但国内尚无统一论^[9]. 血管栓塞因损伤小, 临床上较为常用, 但究竟血管栓塞或手术哪一种方法是治疗首选, 尚有争论^[10,11]. 栓塞后复发出血仍较为常见(因为基础疾病胰腺炎症仍持续存在), 但复发出血可再次行栓塞治疗^[12,13]. 外科手术对于不适合进行介入治疗或介入治疗失败的慢性胰腺炎并发假性动脉瘤患者仍是治疗的重要方法^[14]. 在微创术发达的现在, 外科手术治疗较普遍, 相对于开腹手术也较易被患者接受,

如果病情允许, 行手术治疗可基本根治假性动脉瘤. 手术方法中结扎并切除动脉瘤较为常见, 也可在腹腔镜下钳夹相应血管, 或行脾切除伴或不伴远端胰腺切除术, 但对于胰腺周围广泛黏连的患者仍存在一定的困难^[15]. 但因解剖位置复杂, 术后并发症与死亡率相较一般手术有所增加. 对有出血症状但血管造影未发现动脉瘤者可先保守治疗, 但不除外再出血风险, 较假性动脉瘤诊断明确者相比死亡率不高. 对于慢性胰腺炎腹痛、腹胀伴出血者, 应快速补充血容量、抗休克. 胰腺炎脾脏并发症改善预后依赖于早期诊断及有效的控制出血, 同时紧急行血管造影明确出血部位并迅速栓塞病变血管, 止血后视患者病情再考虑是否需要行外科手术治疗.

3 参考文献

- 1 蔡翊, 易为民. 慢性胰腺炎并脾动脉假性动脉瘤形成致反复消化道出血. 临床误诊误治 2014; 27: 3-4
- 2 Yagmur Y, Akbulut S, Gumus S, Demircan F. Giant Splenic Artery Pseudoaneurysm: A Case Report and Literature Review. *Int Surg* 2015; 100: 1244-1248 [PMID: 26595501 DOI: 10.9738/INTSURG-D-15-00043.1]
- 3 阿孜肯, 哈那提. 胰腺炎并发假性动脉瘤的CT表. 现代医用影像学 2011; 20: 98-99
- 4 张予蜀, 袁捷, 张振玉, 王军洁. 胰腺周围假性动脉瘤2例并文献复习. 临床荟萃 2005; 20: 1417-1418
- 5 Castillo-Tandazo W, Ortega J, Mariscal C. Spontaneous regression of splenic artery pseudoaneurysm: a rare complication of acute pancreatitis. *Int Med Case Rep J* 2013; 6: 17-20 [PMID: 23750106 DOI: 10.2147/IMCRJ.S43682]
- 6 Shestopalov SS, Mikhaïlova SA, Tarasov AN, Efremov AP, Zinich NF, Sarsenbaev BKh. [Splenic artery pseudoaneurysm as a rare complication of acute and chronic pancreatitis]. *Khirurgiia* (Mosk) 2012; (12): 14-18 [PMID: 23257695]
- 7 Varshney P, Songra B, Mathur S, Gothwal S, Malik P, Rath M, Arya R. Splenic artery pseudoaneurysm presenting as massive hematemesis: a diagnostic dilemma. *Case Rep*

应用要点

该病例在临床实践中相对少见, 胰腺炎脾脏并发症改善预后依赖于早期诊断及有效的控制出血, 同时紧急行血管造影明确出血部位并迅速栓塞病变血管, 止血后视患者病情再考虑是否需要行外科手术治疗.

同行评价

本文是关于1例慢性胰腺炎合并脾假性动脉瘤破裂的病例, 建议更新参考文献, 最好以国外为主.

- 8 Surg 2014; 2014: 501937 [PMID: 24716077]
- 9 Saba L, Anzidei M, Lucatelli P, Mallarini G. The multidetector computed tomography angiography (MDCTA) in the diagnosis of splenic artery aneurysm and pseudoaneurysm. *Acta Radiol* 2011; 52: 488-498 [PMID: 21498313 DOI: 10.1258/ar.2011.100283]
- 10 Robinson M, Richards D, Carr N. Treatment of a splenic artery pseudoaneurysm by endoscopic ultrasound-guided thrombin injection. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 515-517 [PMID: 17171306 DOI: 10.1007/s00270-006-0081-0]
- 11 Kim JH, Kim JS, Kim CD, Lee HS, Cho YJ, Lee JS, Choi do W, Han WS, Kim YH, Yeon JE, Park JJ, Byun KS, Bak YT. [Clinical features of pseudoaneurysms complicating pancreatitis: single center experience and review of Korean literature]. *Korean J Gastroenterol* 2007; 50: 108-115 [PMID: 17928754]
- 12 Hsu JT, Yeh CN, Hung CF, Chen HM, Hwang TL, Jan YY, Chen MF. Management and outcome of bleeding pseudoaneurysm associated with chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 3 [PMID: 16405731 DOI: 10.1186/1471-230X-6-3]
- 13 Czernik M, Stefańczyk L, Szubert W, Chrzastek J, Majos M, Grzelak P, Majos A. Endovascular treatment of pseudoaneurysms in pancreatitis. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2014; 9: 138-144 [PMID: 25097678 DOI: 10.5114/wiitm.2014.41621]
- 14 Kim J, Shin JH, Yoon HK, Ko GY, Gwon DI, Kim EY, Sung KB. Endovascular intervention for management of pancreatitis-related bleeding: a retrospective analysis of thirty-seven patients at a single institution. *Diagn Interv Radiol* 2015; 21: 140-147 [PMID: 25616269]
- 15 马周鹏, 陈忠达, 朱建忠. 胰腺炎并发假性动脉瘤2例分析. *肝胆胰外科杂志* 2010; 22: 247-249
- 16 Massani M, Brida A, Caratozzolo E, Bonariol L, Antoniutti M, Bassi N. Hemosuccus pancreaticus due to primary splenic artery aneurysm: a diagnostic and therapeutic challenge. *JOP* 2009; 10: 48-52 [PMID: 19129615]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

■《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T, V_{max} 不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$ CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如 $3614.5 \text{ g} \pm 420.8 \text{ g}$, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成 $3.6 \text{ kg} \pm 0.4 \text{ kg}$, 过多的位数并无意义. 又如 $8.4 \text{ cm} \pm 0.27 \text{ cm}$, 其 $\text{SD}/3 = 0.09 \text{ cm}$, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该 $23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24$. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象。应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线

提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2016年国内国际会议预告

- | | |
|---|--|
| 2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/ | 2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/ |
| 2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/ | 2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/ |
| 2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/ | 2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/ |
| 2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/ | 2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/ |
| 2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/ | 2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/ |
| 2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/ | 2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/ |
| 2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/ | 2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com |
| 2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/ | 2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/ |
| 2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/ | 2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/ |
| 2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/ | 2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/ |
| 2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/ | 2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/ |

柏愚 副教授 副主任医师
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

陈卫刚 教授 主任医师
新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

褚海波 主任医师
中国人民解放军第89医院普外中心

代智 副研究员
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院消化内科

董卫国 教授
武汉大学人民医院消化内科

杜雅菊 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

段义农 教授
南通大学医学院病原生物学系

甘华田 教授
四川大学华西医院老年消化内科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

顾岩 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

江建新 教授 主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

姜又红 教授 研究员
中国医科大学附属第一医院

金山 主任医师
内蒙古医学院附属医院普通外科

卡世全 副主任医师
甘肃省兰州市第一人民医院消化科

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

李华山 主任医师
中国中医科学院广安门医院肛肠科

李健丁 教授
山西医科大学第一医院放射科CT室

李苏宜 教授 主任医师
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科(肿瘤内三科)

李元新 教授 主任医师
中国人民解放军第309医院普通外科

刘德良 教授 主任医师
中南大学湘雅二医院消化内科

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘杰民 主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘金钢 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

刘丽江 教授
江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室

卢根娣 教授
上海长征医院

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学中医学院

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马立恒 副主任医师
广东药学院附属第一医院医学影像科

马丽娜 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院

马欣 主任医师
甘肃省人民医院消化科

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

任宁 主任医师
复旦大学附属中山医院

孙丽娟 副主任护师
延边大学附属医院普外一科

孙星 副教授 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院普外科

唐磊 主任医师
北京大学肿瘤医院门诊部/医学影像科

王承党 教授
福建医科大学附属第一医院消化内科

王富春 教授
长春中医药大学

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

肖文华 主任医师
中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

谢春娥 主任医师
北京中医药大学东方医院

徐庆 教授
桂林医学院药理教研室

徐泱 副主任医师
上海复旦大学附属中山医院

杨桦 教授
中国人民解放军第三军医大学新桥医院

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

杨薇 副教授 副主任医师
北京大学肿瘤医院超声科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

殷正丰 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

袁红霞 研究员
天津中医药大学

张安平 副教授 副主任医师
第三军医大学大坪医院胃肠外科

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

张进祥 副教授
华中科技大学同济医学院附属协和医院

周晓武 副主任医师
中国人民解放军空军总医院普外科

朱永良 副研究员
浙江大学医学院附属第二医院

庄林 主任医师
昆明市第三人民医院肝病科

邹小明 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

