

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 4 月 18 日 第 24 卷 第 11 期 (Volume 24 Number 11)



11/2016

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

虞必光教授

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
陈凇教授
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
杜满副教授

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
李小荣教授
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
徐泱副主任医师

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
臧潞副主任医师
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
范学工教授
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
刘妍副教授
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
赵春华副主任医师
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
张永生研究员
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
崔杰峰研究员
代智副教授
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
张钰研究员
郑丽端副教授

周福有教授
周建奖教授
朱永良研究员

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
谢璐芬主管护师
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4月18日 第24卷 第11期 (总第523期)

述评

- 1625 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗消化道固有肌层肿瘤的现状

谭玉勇, 唐瑶, 刘德良

- 1632 医源性肛门直肠狭窄的诊断与治疗

李宇飞, 王晓锋, 李华山

基础研究

- 1639 同种异体骨髓间充质干细胞移植对大鼠肝脏缺血-再灌注损伤的影响

郑盛, 杨涓, 张帆, 王玉波

- 1649 艾塞那肽通过激活AMPK抑制脂肪酸诱导肝细胞脂肪沉积及炎症反应

郭南京, 李津, 朱雨霏, 郭丽蓉, 陈庆福, 黄滨

- 1658 改良胆胰转流术对GK大鼠的长期降糖效果

张斌, 翁山耕, 何洪兴, 徐常国, 冯苏

临床研究

- 1664 基于RNA-Seq技术的跨种属跨病因肝癌差异表达基因的筛选

史俊林, 罗旺, 李瑗, 杨春, 唐艳萍, 李科志, 曹骥

文献综述

- 1676 竞争性内源RNA在胃癌发生发展中的作用

徐芳, 龚文倩, 李婷园, 张烁

- 1682 RhoA在肝纤维化发生与发展中的作用

甘达凯, 朱莹

- 1688 乙型肝炎病毒基因分型与肝细胞癌发生发展的研究进展

周晨浩, 任宁

- 1695 肠道微环境与溃疡性结肠炎

周正华

研究快报

- 1701 按部选穴针刺治疗对糖尿病胃轻瘫大鼠延髓内c-fos和神经胶质酸性蛋白表达的影响

刘丽, 陈小丽, 文琪琦, 李萍, 魏歆然, 王艳, 岳增辉

- 1708 GCS通过影响bcl-2的表达介导结肠癌细胞的多药耐药

宋敏, 韩雪, 任秀花, 孟宇, 张顺同

临床经验

- 1714 钛夹治疗食管贲门黏膜撕裂综合征的临床疗效

李阳, 刘梅, 汲书生

- 1718 食管裂孔疝患者高分辨率食管测压的特点

马欣, 彭丽华, 王潇潇, 艾洁, 郭志远, 杨云生

- 1725 胃镜介入治疗消化性溃疡的临床可行性及应用优势

吕吉, 程远

- 1729 ECT胃排空测定技术对功能性消化不良胃排空患者临床评分和血浆酰基化ghrelin水平的评价作用

李明浩, 姜楠

- 1734 新疆维吾尔族人群胃癌与维生素D受体基因
- Fok I*
- 多态性的相关性

方法, 毕兴, 高洁, 韩峰, 王海江

- 1741 儿童不同病理类型肝母细胞瘤的CT表现

王夏婉, 高剑波, 柴亚如

- 1748 桂西地区重症急性胰腺炎病因及治疗10年变迁

李钊, 覃月秋, 黄赞松, 黄桂柳

- 1754 代谢综合征与小肠黏膜损伤的相关性

钟豪杰, 吴礼浩, 陈羽, 陈美慧, 何兴祥

- 1760 数字减影血管造影下置入三腔空肠喂养管的临床应用

苏峥嵘, 李斐, 戴树龙

- 1764 聚乙二醇电解质联合二甲基硅油对结肠镜检查肠道准备的影响

李雪妍, 高卫真, 钱晶瑶

- 1770 肠易激综合征与糖尿病的相关性

陶文华, 严晋, 卜平

病例报告

- 1775 胃镜检查右位胃2例并文献复习

王盛根, 杨春, 常春霞, 李兰花, 王利丽, 李文伦, 李宇, 尹方媛

- 1779 脾脏多发脉管瘤1例

谢阳云, 邹方, 李国光, 陈梅福

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

- 1648 《世界华人消化杂志》栏目设置
1681 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1724 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1733 《世界华人消化杂志》正文要求
1753 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1774 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1778 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1782 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 李华山, 主任医师, 博士, 100053, 北京市西城区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院肛肠科. 肛肠科主任, 学科带头人, 外科教研室主任, 博士后合作导师, 从事大肠肛门疾病的防治与研究34年, 积累了较为丰富的临床经验, 形成了自己长期稳定的三个临床研究方向: 一是痔的病因病理与手术技巧的研究, 提出从形态学角度进行痔的艺术性分类与手术方式的选择; 二是直肠脱垂的发病机制与固脱注射疗法的研究, 首次提出“双层四步注射疗法治疗直肠脱垂”并进一步发展为“直肠周围米字形注射治疗成人完全性直肠脱垂”; 三是高位肛瘘与脓肿的治疗研究, 倡导直肠腔内挂线法治疗肛提肌以上脓肿的新方法.

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 于明茜; 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 2016-04-18

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, 福建医科大学附属协和医院消化内科

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/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 11 April 18, 2016

EDITORIAL

- 1625 Submucosal tunneling endoscopic resection for gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer

Tan YY, Tang Y, Liu DL

- 1632 Diagnosis and treatment of iatrogenic anorectal stenosis

Li YF, Wang XF, Li HS

BASIC RESEARCH

- 1639 Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats

Zheng S, Yang J, Zhang F, Wang YB

- 1649 Exenatide inhibits fatty acid induced hepatocyte steatosis and inflammation through activating AMPK

Guo NJ, Li J, Zhu YF, Guo LR, Chen QF, Huang B

- 1658 Long-term effects of a new biliopancreatic diversion surgery on plasma glucose in Goto-Kakizaki rats

Zhang B, Weng SG, He HX, Xu CG, Feng S

CLINICAL RESEARCH

- 1664 Screening differentially expressed genes in hepatocellular carcinoma by cross-species and cross-carcinogenic factors strategy based on RNA-Seq

Shi JL, Luo W, Li Y, Yang C, Tang YP, Li KZ, Cao J

REVIEW

- 1676 Role of competing endogenous RNAs in development of gastric cancer

Xu F, Gong WQ, Li TY, Zhang S

- 1682 Role of RhoA in occurrence and development of liver fibrosis

Gan DK, Zhu X

- 1688 Relationship between hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma

Zhou CH, Ren N

- 1695 Intestinal micro-ecology and ulcerative colitis

Zhou ZH

RAPID COMMUNICATION

- 1701 Effects of acupuncture at different acupoints on c-fos and glial fibrillary acidic protein expression in the medulla oblongata of rats with diabetic gastroparesis

Liu L, Chen XL, Wen QQ, Li P, Wei XR, Wang Y, Yue ZH

- 1708 Glucosylceramide synthase induces multidrug resistance by regulating bcl-2 expression in human colon cancer cells

Song M, Han X, Ren XH, Meng Y, Zhang ST

CLINICAL PRACTICE

- 1714 Clinical efficacy of endoscopic hemoclips for treatment of Mallory-Weiss syndrome

Li Y, Liu M, Ji SS

- 1718 Characteristics of esophageal motility measured by high resolution esophageal manometry in hiatal hernia patients

Ma X, Peng LH, Wang XX, Ai J, Guo ZY, Yang YS

- 1725 Feasibility and advantages of endoscopic intervention in clinical treatment of peptic ulcer

Lv J, Cheng Y

- 1729 Emission computed tomography for evaluation of factors influencing gastric emptying in patients with functional dyspepsia

Li MH, Jiang N

- 1734 Association of *Fok I* polymorphism in vitamin D receptor gene with risk of gastric cancer in a Xinjiang Uygur population

Fang F, Bi X, Gao J, Han F, Wang HJ

- 1741 CT features of hepatoblastomas of different pathological types in children

Wang XW, Gao JB, Chai YR

- 1748 Changes of etiology and therapeutics for severe acute pancreatitis during past ten years in western Guangxi area

Li Z, Qin YQ, Huang ZS, Huang GL

- 1754 Metabolic syndrome is associated with more serious small intestinal mucosal injury

Zhong HJ, Wu LH, Chen Y, Chen MH, He XX

- 1760 Placement of three lumen gastrojejunal tube under digital subtraction angiography

Su ZR, Li F, Dai SL

- 1764 Use of polyethylene glycol electrolyte powder combined with dimethicone powder in bowel preparation for colonoscopy

Li XY, Gao WZ, Qian JY

- 1770 Correlation between irritable bowel syndrome and diabetes

Tao WH, Yan J, Bo P

CASE REPORT

- 1775 Detection of dextrogastria by gastroscopy: Report of two cases and literature review

Wang SG, Yang C, Chang CX, Li LH, Wang LL, Li WL, Li Y, Yin FY

- 1779 One case of multiple vascular tumors of the spleen

Xie YY, Zou F, Li GG, Chen MF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 11 April 18, 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*, Hua-Shan Li, Chief Physician, Department of Proctology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixian'ge, Xicheng District, Beijing 100053, 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: *Ming-Xi Yu* 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 April 18, 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.

经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗消化道固有肌层肿瘤的现状

谭玉勇, 唐瑶, 刘德良

谭玉勇, 唐瑶, 刘德良, 中南大学湘雅二医院消化内科 湖南省长沙市 410011

刘德良, 教授, 主要从事消化系统疾病内镜诊治的基础与临床研究。

湖南省发改委基金资助项目, No. 湘发改投资(2014)713号

作者贡献分布: 本文由谭玉勇与唐瑶综述与论文写作; 刘德良修改并论文审核。

通讯作者: 刘德良, 教授, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科. liudeliang@medmail.com.cn
 电话: 0731-85295893

收稿日期: 2016-01-18

修回日期: 2016-01-28

接受日期: 2016-01-31

在线出版日期: 2016-04-18

Submucosal tunneling endoscopic resection for gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer

Yu-Yong Tan, Yao Tang, De-Liang Liu

Yu-Yong Tan, Yao Tang, De-Liang Liu, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hu'nan Province, China

Supported by: Foundation of Development and Reform Commission of Hu'nan Province, No. XFGTZ(2014)713

Correspondence to: De-Liang Liu, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, 139 Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hu'nan Province, China. liudeliang@medmail.com.cn

Received: 2016-01-18

Revised: 2016-01-28

Accepted: 2016-01-31

Published online: 2016-04-18

Abstract

Submucosal tunneling endoscopic resection (STER) is a novel endoscopic technique for gastrointestinal submucosal tumors (SMT) originating from the muscularis propria layer, and has been proved to be effective by clinical studies. STER was initially created for esophageal and cardia SMT, but its indications have expanded due to the implication and modification of this technique. Herein, we review the indications, procedure, efficacy and complications of STER.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Submucosal tunneling endoscopic resection; Submucosal tumor; Indication; Endoscopic therapy

Tan YY, Tang Y, Liu DL. Submucosal tunneling endoscopic resection for gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1625-1631
 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1625.asp>
 DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1625>

摘要

经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)是治疗消化道固有肌层起源黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)的内镜新技术, 目

背景资料

随着内镜诊疗技术的发展, 内镜治疗已成为≤5 cm消化道黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)的首选治疗方式, 常用的治疗方式包括内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)、内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR)等。但对于固有肌层起源的SMT, ESD的完整切除率较低, 虽然ESE、EFR的完整切除率较ESD高, 但穿孔、出血、感染等相关并发症也随之升高, 限制了其临床应用。

同行评议者

汪余勤, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院内科

■ 研发前沿

经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)技术自2011年报道以来,已经有较多临床研究报道其安全性、有效性,但其适应症、操作步骤、并发症等是该技术亟需规范的问题。

前已有较多临床研究证实其疗效。STER技术最初主要用于直径<3.5 cm的食管和贲门SMT,随着该技术的推广及改良,其适应症不断拓宽。现就STER技术的适应症、操作要点、疗效、并发症等方面作一述评。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术; 黏膜下肿瘤; 适应症; 内镜治疗

核心提示: 本文结合国内外文献,就经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)技术的适应症、操作要点、疗效、并发症等方面作了详细的述评,有助于STER技术的推广、普及。

谭玉勇,唐瑶,刘德良. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗消化道固有肌层肿瘤的现状. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1625-1631 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1625.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1625>

0 引言

随着胃肠镜和超声内镜检查的普及,消化道黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)的检出率不断升高^[1,2],由于部分固有肌层起源的SMT具有恶性潜能,而内镜下活组织检查、超声内镜细针穿刺常难以获得确切的病理组织学结果,临床上常需要切除肿块行病理组织学检查^[1,3],常用切除方式包括外科手术和内镜下切除。内镜下切除是直径≤5 cm的SMT的首选治疗方式,包括内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)、内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR)^[4-9]。

经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)2011年由徐美东等^[10]最早报道,用于治疗上消化道固有肌层SMT。该方法主要优势在于^[11]: (1)创面小,愈合快; (2)隧道入口与肿瘤剥离处有一定距离,造成胃肠道管壁的进出口异位,同时隧道入口可通过金属夹完全闭合,这既保持了消化道的完整性,又减少了穿孔及继发感染的发生; (3)隧道内视野清晰,可在内镜直视下对出血灶进行及时处理。近5年来,许多学者对该技术进

行了推广和改良,并做了大量临床研究^[12-25]。现就STER技术的适应症、操作要点、疗效、并发症等方面作一述评。

1 STER技术适应症

由于黏膜下隧道内空间有限,建立黏膜下隧道操作难度较大,STER最初主要用于治疗位于食管和贲门且直径<3.5 cm的固有肌层SMT^[12,13,21]。随着该技术在临床的推广、技术及操作相关设备的改良,其适应症不断拓宽,STER现已用于以下SMT的治疗。图1为中南大学湘雅二医院STER患者筛选流程。

1.1 胃SMT 由于胃腔大、有伸缩性、位置不固定、胃黏膜相对肥厚等特点,并非所有胃SMT均可通过建立隧道切除^[26]。除贲门部SMT外,胃体小弯侧、胃窦大弯侧以及近贲门部的胃底和胃体SMT可尝试STER治疗。徐美东等^[27]使用STER技术治疗23例胃SMT,其中11例位于贲门近胃体部,4例位于贲门近胃底部,5例位于胃体小弯侧,3例位于胃窦大弯侧,所有患者均完整切除。Li等^[28]使用STER技术治疗32例胃SMT,其中12例位于胃体近贲门部,3例位于胃底近贲门部,6例位于胃体小弯侧,11例位于胃窦大弯侧,所有患者均完整切除。

1.2 多发SMT 绝大多数SMT为单发,Chen等^[19]最早报道使用一条隧道治疗食管和胃多发黏膜下肿瘤。Zhang等^[15]使用STER技术成功治疗23例上消化道多发SMT患者,共取出SMT49枚,其中3例患者同时存在3个SMT。

1.3 直径>3.5 cm的食管及贲门SMT 由于黏膜下隧道内空间有限,多数学者认为STER主要适用于直径<3.5 cm的SMT,也有少数学者尝试将其运用于直径≥3.5 cm的SMT,目前文献报道的最大直径为7.0 cm^[29-35]。中南大学湘雅二医院对STER治疗直径≥3.5 cm的食管及贲门SMT的可行性、安全性及疗效进行了一些探索,发现其安全有效,且与直径<3.5 cm的SMT相比,并发症发生率及整块切除率并无显著差异^[14,36]。

1.4 直肠SMT 由于直肠壁较薄、走行有一定弧度,在直肠建立黏膜下隧道有一定难度。胡健卫等^[37]报道使用STER技术完整切除8例直肠固有肌层SMT, Hu等^[38]使用STER技术治疗12例直肠固有肌层SMT,瘤体距肛门5-10 cm,

■ 相关报道

STER技术自2011年报道以来, 目前已有应用该技术治疗食管、胃和直肠固有肌层SMT的文献报道。

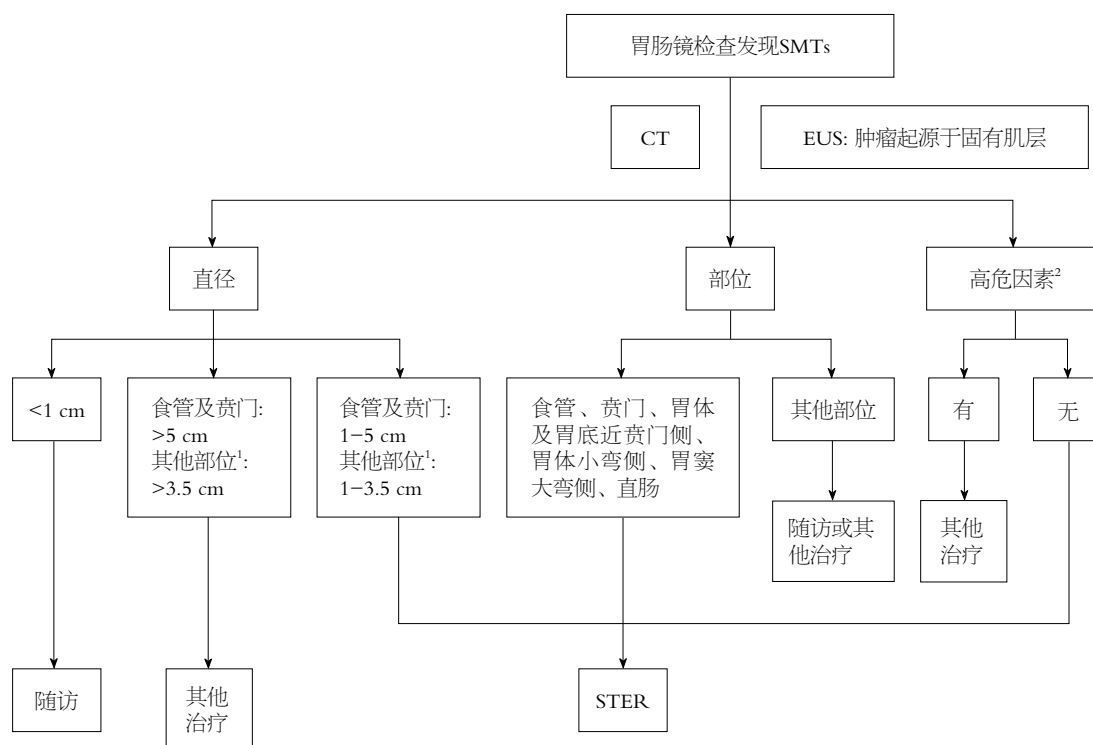


图1 STER患者筛选流程图。¹其他部位: 胃体及胃底近贲门侧、胃体小弯侧、胃窦大弯侧、直肠; ²高危因素包括: 瘤体表面黏膜糜烂、溃疡; EUS示肿瘤边界不规则、坏死、出血、强化、淋巴结肿大; CT示消化道外侵犯或远处转移; 有严重心肺疾病或伴凝血功能障碍。STER: 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术; EUS: 超声内镜; SMT: 黏膜下肿瘤。

均完整切除。

2 STER操作步骤及技巧

2.1 操作步骤 在气管插管全身麻醉条件下进行操作, 患者取左侧卧位: (1)内镜下寻找肿瘤并准确定位; (2)建立隧道入口: 以肿瘤近口侧直线距离3-5 cm处黏膜作为切口, 行黏膜下注射。纵行切开黏膜层约2 cm, 显露黏膜下层, 以建立隧道入口; (3)建立黏膜下隧道: 从隧道入口沿黏膜下层自上而下分离, 建立黏膜下隧道直至跨过肿瘤2 cm; (4)剥离肿瘤: 用切开刀沿肿瘤分离周边固有肌层及周围组织, 术中保持肿瘤包膜完整, 肿瘤剥离后取出; (5)闭合隧道入口: 隧道内彻底止血, 用无菌生理盐水反复冲洗隧道, 将隧道和食管胃腔内气液体吸尽, 多枚金属夹对缝黏膜层切口。操作步骤如图2。

2.2 操作技巧 (1)建议操作过程中使用CO₂气泵注气, 因为CO₂易于机体较快吸收可以减少气体相关并发症的发生^[39-41]; (2)对于胃底的SMT, 建立隧道时不易定位, 可在瘤体处注射少量靛胭脂或美兰协助定位^[27,28]; (3)对于胃体、胃窦、直肠SMT, 隧道入口在距肿瘤2-3 cm处即可^[27,28,37,38]; (4)建立隧道入口时, 建议

纵行黏膜切口为2 cm或以上, 纵行切开黏膜层后再沿黏膜下层向两侧横向分离至少0.5 cm, 这样既可减少气体相关并发症的发生, 又有利于瘤体从隧道入口取出, 尤其是直径≥3.5 cm的SMT^[14,42,43]; (5)充分暴露肿瘤: 隧道应跨过肿瘤远端至少2 cm, 同时尽可能向肿瘤两侧分离1 cm, 以降低内镜在隧道内的操作难度, 有利于肿瘤的完整剥离, 并可减少操作相关并发症的发生; (6)剥离肿瘤时应沿肿瘤包膜外剥离, 尽量保证包膜的完整性, 位于固有肌层深层者, 剥离困难时, 可行包括肿瘤在内的固有肌全层切除。由于胃壁大部分游离于腹腔, 对于胃SMT, 行全层切除是要防止瘤体落入腹腔, 必要时可联合腹腔镜^[44]; (7)肿瘤取出时, 应尽量保证肿瘤长径与食管腔平行, 尤其是直径较大的SMT, 保证肿瘤以最小的横径通过隧道入口及食管狭窄部。肿瘤整块取出困难时, 如证实为良性肿瘤, 可在隧道内将瘤体分为两块或数块; 亦可向瘤体侧延长隧道入口、人为切开瘤体表面或其远端黏膜以利于瘤体整块取出^[30,34]; (8)肿瘤取出后, 应反复冲洗隧道, 并吸尽隧道内气液体, 以减少肿瘤细胞残留的可能。

创新盘点

结合相关文献, 系统阐述了STER技术的适应症, 操作步骤及技巧, 临床疗效及并发症.

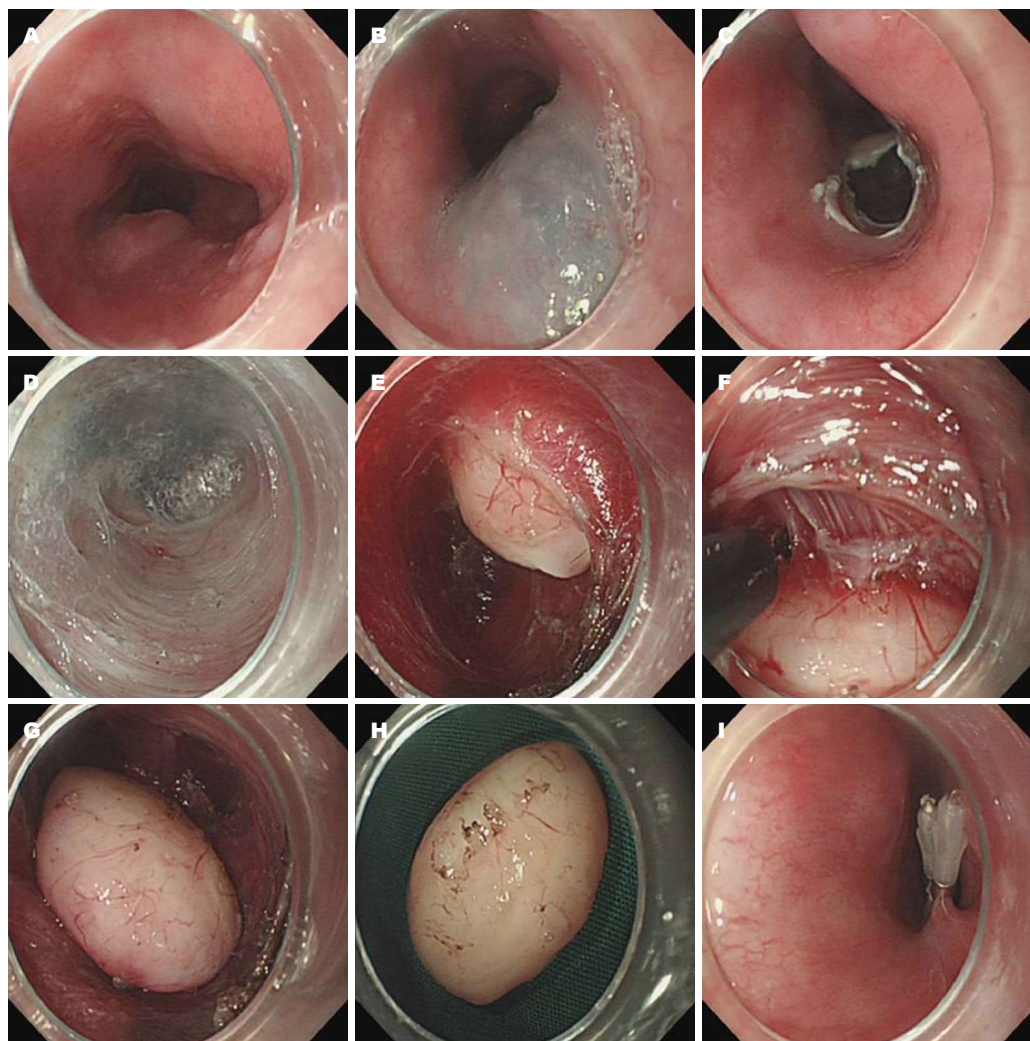


图 2 STER操作步骤图. A: 内镜见食管黏膜下肿瘤; B: 黏膜下注射; C: 隧道入口; D: 建立黏膜下隧道; E: 隧道内见肿瘤; F: 剥离肿瘤; G: 完整剥离后肿瘤; H: 取出后的肿瘤; I: 闭合隧道入口. STER: 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术.

3 STER疗效

3.1 STER疗效 自2011年徐美东等^[10]首次报道STER治疗消化道固有肌层SMT以来, 国内外各中心陆续开展该技术, 目前文献报道接受STER治疗的患者逾2000例. STER的操作时间为15-200 min, 手术成功率在95%以上, 操作时间及操作难度与瘤体直径呈正相关. 文献报道治疗的SMT 95%以上为平滑肌瘤和间质瘤, 神经鞘瘤、血管球瘤、纤维瘤、囊肿等不到5%. STER治疗SMT的整块切除率在85%以上, 直径 ≥ 3.5 cm的SMT有时需分块切除. 目前文献报道未见术后复发病例.

3.2 STER与其他内镜技术的疗效对比

3.2.1 STER与ESD的比较: 共有两项临床研究比较了STER与ESD治疗SMT的疗效. 隋新等^[45]回顾性分析22例食管SMT患者, 其中14例行

ESD治疗, 8例行STER治疗, 研究发现两组患者疗效及并发症无统计学差异, 而STER组操作时间及术中出血量较ESD组减少. Wang等^[46]回顾性分析39例食管平滑肌瘤患者, 其中18例行STER治疗, 21例行ESD治疗, 研究结果显示两组疗效与并发症无统计学差异, 但STER组操作时间及住院时间更短、创面愈合速度更快.

3.2.2 STER与ESE的比较: Lu等^[47]回顾性分析77例上消化道固有肌层SMT患者, 其中42例行STER治疗, 35例行ESE治疗, 研究发现两组疗效和并发症无统计学差异, 但对于直径 > 1 cm的SMT, STER可减少气体渗漏相关的临床症状(如气胸、皮下气肿、纵膈气肿等).

3.3 STER与外科手术的对比 Tan等^[48]回顾性分析了31例直径 ≥ 3.5 cm的食管平滑肌瘤, 其

中18例行STER治疗, 另13例行电视胸腔镜治疗, 发现两者疗效相似, 但STER可减少操作时间、术中出血量、住院时间及住院费用。目前尚缺乏STER与其他外科手术方式如开胸、开腹、腹腔镜等的对比研究。

4 STER并发症

STER术后并发症发生率各文献报道不一, 为3.0%-66.7%不等, 多数无需特殊处理, 需要干预的并发症发生率在10%以内, 目前尚无手术相关死亡病例报道。瘤体形状不规则、位于固有肌深层、操作时间长及操作过程中使用空气注气是发生需干预并发症的危险因素^[41]。常见的并发症如下。

4.1 气体相关并发症 包括皮下气肿、纵膈气肿、气胸、气腹, 为最常见并发症, 通常无需特殊处理, 气体可自行吸收^[41,49]。伴发气胸时如患者有气促、呼吸困难等症状, 可行胸腔闭式引流, 气腹患者腹胀明显时, 可行皮下穿刺放气。

4.2 胸腔积液 同经口内镜下食管环形肌切开术一样^[50], 胸腔积液多为STER术后反应性积液, 如积液量小, 无发热、气促等症状, 可不予处理; 如积液量大, 出现发热、气促时, 可行胸腔穿刺引流。

4.3 感染 主要包括黏膜下“隧道”感染、纵膈感染、肺部感染和腹膜炎。多与术前消化道清洁不充分, 术中、术后黏膜下隧道内出血、积液等原因有关。多可通过使用抗感染药物得到控制, 肺部感染患者如有咳嗽咳痰, 可加强化痰。

4.4 出血 多为术中少量渗血, 在100 mL以内。需要干预的出血发生率为0%-2%, 多可通过保守治疗或输血得到缓解。如为隧道内出血, 可行内镜探查清除隧道内积血。

4.5 隧道黏膜撕裂 发生率≤1%, 小的黏膜撕裂可使用金属夹闭合, 如隧道黏膜撕裂较长, 必要时可置入食管全覆膜支架。

5 结论

STER是一种治疗消化道固有肌层肿瘤的安全、可行的方法, 具有与传统内镜治疗及外科手术类似的临床疗效, 同时具有微创、操作时间短、恢复快等优点, 有望成为部分消化道SMT的首选治疗方式。随着该技术在临床的推广、普及以及医疗器械的发展, 该技术的适应

症有望进一步拓宽, 甚至应用于消化道以外的领域。

6 参考文献

- 1 Nishida T, Kawai N, Yamaguchi S, Nishida Y. Submucosal tumors: comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Dig Endosc* 2013; 25: 479-489 [PMID: 23902569 DOI: 10.1111/den.12149]
- 2 彭贵勇, 代建华, 房殿春, 李向红. 内镜超声在消化道黏膜下肿瘤诊断与治疗中的价值. *中华消化内镜杂志* 2006; 23: 102-105
- 3 Salah W, Faigel DO. When to puncture, when not to puncture: Submucosal tumors. *Endosc Ultrasound* 2014; 3: 98-108 [PMID: 24955339 DOI: 10.4103/2303-9027.131038]
- 4 Schmidt A, Bauder M, Riecken B, Caca K. Endoscopic resection of subepithelial tumors. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 592-599 [PMID: 25512768 DOI: 10.4253/wjge.v6.i12.592]
- 5 Zhang Y, Ye LP, Zhu LH, Zhou XB, Mao XL, Ding JX. Endoscopic muscularis excavation for subepithelial tumors of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria layer. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1335-1340 [PMID: 23192645 DOI: 10.1007/s10620-012-2487-7]
- 6 Shi Q, Zhong YS, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD, Wang P. Endoscopic submucosal dissection for treatment of esophageal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1194-1200 [PMID: 21963065 DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.039]
- 7 Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Cai MY, Xu MD, Zhong YS, Chen WF, Zhang YQ, Qin WZ, Hu JW, Liu JZ. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011; 25: 2926-2931 [PMID: 21424195 DOI: 10.1007/s00464-011-1644-y]
- 8 张明黎, 王业涛, 宋继中, 丁西平, 王巧民, 盛明伶, 卫梅枝. 内镜黏膜下挖除术治疗消化道黏膜下肿瘤108例分析. *中华消化杂志* 2013; 33: 756-760
- 9 Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. Endoscopic resection of submucosal tumors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 659-669 [PMID: 25634074 DOI: 10.1586/17474124.2015]
- 10 徐美东, 姚礼庆, 周平红, 蔡明琰, 钟芸诗, 陈巍峰, 张轶群, 马丽黎, 秦文政, 胡健卫, 任重, 陈世耀. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗源于固有肌层的上消化道黏膜下肿瘤初探. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 606-610
- 11 Wang AY. Endoscopic submucosal tunnel dissection: the space between. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 953-955 [PMID: 24237950 DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.028]
- 12 Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, Yoshida A, Eleftheriadis N, Maselli R, Kudo S. Submucosal endoscopic tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia. *Endoscopy* 2012; 44: 225-230 [PMID: 22354822 DOI: 10.1055/s-0031-1291659]
- 13 Xu MD, Cai MY, Zhou PH, Qin XY, Zhong YS, Chen WF, Hu JW, Zhang YQ, Ma LL, Qin WZ,

应用要点

STER有望成为部分消化道SMT的首选治疗方式, 甚至有可能应用于消化系以外的领域。

■ 名词解释

STER: 在消化道黏膜下层和固有肌层之间建立一条黏膜下隧道, 在隧道内分离切除固有肌层SMT的方法.

- Yao LQ. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 195-199 [PMID: 22056087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.018]
- 14 Wang H, Tan Y, Zhou Y, Wang Y, Li C, Zhou J, Duan T, Zhang J, Liu D. Submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 776-780 [PMID: 25966671 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000394]
- 15 Zhang C, Hu JW, Chen T, Zhou PH, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Li QL, Yao LQ, Xu MD. Submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal multiple submucosal tumors originating from the muscularis propria layer: a feasibility study. *Indian J Cancer* 2015; 51 Suppl 2: e52-e55 [PMID: 25712845 DOI: 10.4103/0019-509X.151989]
- 16 Gong W, Xiong Y, Zhi F, Liu S, Wang A, Jiang B. Preliminary experience of endoscopic submucosal tunnel dissection for upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy* 2012; 44: 231-235 [PMID: 22354823 DOI: 10.1055/s-0031-1291720]
- 17 Zhou DJ, Dai ZB, Wells MM, Yu DL, Zhang J, Zhang L. Submucosal tunneling and endoscopic resection of submucosal tumors at the esophagogastric junction. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 578-583 [PMID: 25593479 DOI: 10.3748/wjg.v21.i2.578]
- 18 Wang XY, Xu MD, Yao LQ, Zhou PH, Pleskow D, Li QL, Zhang YQ, Chen WF, Zhong YS. Submucosal tunneling endoscopic resection for submucosal tumors of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria layer: a feasibility study (with videos). *Surg Endosc* 2014; 28: 1971-1977 [PMID: 24515260 DOI: 10.1007/s00464-014-3420-2]
- 19 Chen H, Xu Z, Huo J, Liu D. Submucosal tunneling endoscopic resection for simultaneous esophageal and cardia submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with video). *Dig Endosc* 2015; 27: 155-158 [PMID: 24444087 DOI: 10.1111/den.12227]
- 20 Ye LP, Zhang Y, Mao XL, Zhu LH, Zhou X, Chen JY. Submucosal tunneling endoscopic resection for small upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2014; 28: 524-530 [PMID: 24013472 DOI: 10.1007/s00464-013-3197-8]
- 21 Liu BR, Song JT, Kong LJ, Pei FH, Wang XH, Du YJ. Tunneling endoscopic muscularis dissection for subepithelial tumors originating from the muscularis propria of the esophagus and gastric cardia. *Surg Endosc* 2013; 27: 4354-4359 [PMID: 23765425 DOI: 10.1007/s00464-013-3023-3]
- 22 Khashab MA, Saxena P, Valeshabad AK, Chavez YH, Zhang F, Akshintala V, Aguila G, Inoue H, Pasricha PJ, Neuhaus H, Kalloo AN. Novel technique for submucosal tunneling and endoscopic resection of submucosal tumors (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 646-648 [PMID: 23352498 DOI: 10.1016/j.gie.2012.11.011]
- 23 刘德良, 谭玉勇, 周雨迁, 张洁, 王永俊, 李陈婕, 霍继荣. 经黏膜下隧道内镜切除术治疗上消化道固有肌层肿瘤的临床应用. *中华消化杂志* 2014; 34: 840-842
- 24 王亚楠, 李艳梅, 卢雪峰. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗上消化道固有肌层肿瘤的临床价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 793-799
- 25 闵寒, 陈志荣, 龚菲, 王皓, 周俊东, 陈巍峰. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗源于固有肌层食管黏膜下肿瘤的回顾性分析. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 915-919
- 26 徐美东, 姚礼庆. 隧道内镜技术在食管胃疾病中的应用价值. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 659-661
- 27 徐美东, 陆巍, 李全林, 周平红, 钟芸诗, 陈巍峰, 张铁群, 姚礼庆. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术在胃固有肌层肿瘤中的应用与评价. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 671-674
- 28 Li QL, Chen WF, Zhang C, Hu JW, Zhou PH, Zhang YQ, Zhong YS, Yao LQ, Xu MD. Clinical impact of submucosal tunneling endoscopic resection for the treatment of gastric submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with video). *Surg Endosc* 2015; 29: 3640-3646 [PMID: 25740640 DOI: 10.1007/s00464-015-4120-2]
- 29 Tan Y, Liu D. En bloc submucosal tunneling endoscopic resection for a giant esophageal leiomyoma. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 399 [PMID: 25922255 DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1904]
- 30 Ng JJ, Chiu PW, Shabbir A, So JB. Removal of a large, 40-mm, submucosal leiomyoma using submucosal tunneling endoscopic resection and extraction of specimen using a distal mucosal incision. *Endoscopy* 2015; 47 Suppl 1 UCTN: E232-E233 [PMID: 26069978 DOI: 10.1055/s-0034-1391904]
- 31 Maydeo A, Sharma A, Bhandari S, Dhir V. Submucosal tunneling and endoscopic resection of a large, esophageal leiomyoma. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 954 [PMID: 26124074 DOI: 10.1016/j.gie.2015.05.037]
- 32 Kumbhari V, Saxena P, Azola A, Messallam AA, El Zein MH, Khashab MA. Submucosal tunneling endoscopic resection of a giant esophageal leiomyoma. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 219-220 [PMID: 24916926 DOI: 10.1016/j.gie.2014.04.010]
- 33 Liu H, Wei LL, Zhang YZ, Sha QM, Huang Y, Qin CY, Xu HW. Submucosal tunnelling endoscopic resection (STER) for the treatment of a case of huge esophageal tumor arising in the muscularis propria: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 15846-15851 [PMID: 26629086]
- 34 Tan Y, Zhu H, Lv L, Liu D. Enlarging an accidental mucosotomy to facilitate tumor extraction during submucosal tunneling endoscopic resection for a giant esophageal leiomyoma. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 248-249 [PMID: 26298844 DOI: 10.1016/j.gie.2015.07.024]
- 35 沙启梅, 刘慧. STER技术切除食管固有肌层巨大肿瘤1例. *山东医药* 2013; 53: 14
- 36 谭玉勇, 周峻峰, 段天英, 周雨迁, 刘德良, 周芝元. 经黏膜下隧道内镜切除术治疗上消化道固有肌层黏膜下肿瘤的临床疗效. *中华消化外科杂志* 2015; 14: 1016-1019
- 37 胡健卫, 周平红, 姚礼庆, 陈巍峰, 张铁群, 钟芸诗,

- 徐美东. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗直肠固有肌层肿瘤. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 1155-1158
- 38 Hu JW, Zhang C, Chen T, Zhou PH, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Li QL, Yao LQ, Xu MD. Submucosal tunneling endoscopic resection for the treatment of rectal submucosal tumors originating from the muscular propria layer. *J Cancer Res Ther* 2014; 10 Suppl: 281-286 [PMID: 25693936 DOI: 10.4103/0973-1482.151533]
- 39 刘雄祥, 刘德良, 李杰, 欧大联, 周芝元. 应用二氧化碳进行结肠镜检查的安全性与其有效性评价. 中南大学学报(医学版) 2009; 34: 825-829
- 40 Maeda Y, Hirasawa D, Fujita N, Obana T, Sugawara T, Ohira T, Harada Y, Yamagata T, Suzuki K, Koike Y, Kusaka J, Tanaka M, Noda Y. A prospective, randomized, double-blind, controlled trial on the efficacy of carbon dioxide insufflation in gastric endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2013; 45: 335-341 [PMID: 23468193 DOI: 10.1055/s-0032-1326199]
- 41 Chen T, Zhang C, Yao LQ, Zhou PH, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Li QL, Cai MY, Chu Y, Xu MD. Management of the complications of submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy* 2015 Oct 30. [Epub ahead of print] [PMID: 26517846 DOI: 10.1055/s-0034-1393244]
- 42 谭玉勇, 刘德良, 张洁, 李陈婕, 段天英, 周峻峰, 王学红, 霍继荣. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症: 单纯纵形切口与改良纵形切口的临床比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4129-4134
- 43 Wang X, Tan Y, Zhang J, Liu D. Risk factors for gas-related complications of peroral endoscopic myotomy in achalasia. *Neth J Med* 2015; 73: 76-81 [PMID: 25753072]
- 44 时强, 钟芸诗, 姚礼庆. 以消化内镜为主的双镜联合治疗在消化道肿瘤治疗中的新进展. 中华普通外科杂志 2013; 28: 813-815
- 45 隋新, 郭长青. ESD及STER在食管平滑肌瘤治疗中的应用. 肿瘤基础与临床 2014; 27: 46-48
- 46 Wang L, Ren W, Zhang Z, Yu J, Li Y, Song Y. Retrospective study of endoscopic submucosal tunnel dissection (ESTD) for surgical resection of esophageal leiomyoma. *Surg Endosc* 2013; 27: 4259-4266 [PMID: 23955726 DOI: 10.1007/s00464-013-3035-z]
- 47 Lu J, Jiao T, Zheng M, Lu X. Endoscopic resection of submucosal tumors in muscularis propria: the choice between direct excavation and tunneling resection. *Surg Endosc* 2014; 28: 3401-3407 [PMID: 24986008 DOI: 10.1007/s00464-014-3610-y]
- 48 Tan Y, Lv L, Duan T, Zhou J, Peng D, Tang Y, Liu D. Comparison between submucosal tunneling endoscopic resection and video-assisted thoracoscopic surgery for large esophageal leiomyoma originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2015 Oct 20. [Epub ahead of print] [PMID: 26487221 DOI: 10.1007/s00464-015-4567-1]
- 49 刘德良, 谭玉勇, 王学红, 张洁, 刘小娟, 霍继荣, 周芝元. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症气体相关并发症的危险因素分析. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 10-13
- 50 Yang S, Zeng MS, Zhang ZY, Zhang HL, Liang L, Zhang XW. Pneumomediastinum and pneumoperitoneum on computed tomography after peroral endoscopic myotomy (POEM): postoperative changes or complications? *Acta Radiol* 2015; 56: 1216-1221 [PMID: 25277388 DOI: 10.1177/0284185114551399]

同行评价

本文系统阐述了STER技术的适应症、操作步骤及技巧、临床疗效及并发症发生率和处理方法, 对内镜下切除SMT有很好的指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



医源性肛门直肠狭窄的诊断与治疗

李宇飞, 王晓锋, 李华山

背景资料

医源性肛门直肠狭窄多由于手术损伤, 操作不规范所致, 严重影响着患者的生活质量。临床中常以大便变形变细甚或排出困难为主要表现, 严重者可出现排便后肛门剧痛、腹痛、腹胀、里急后重、消瘦等症状。因此及时准确对该病作出临床诊断并施以适当的治疗方式显得尤为重要。

李宇飞, 王晓锋, 李华山, 中国中医科学院广安门医院肛肠科北京市 100053

李华山, 主任医师, 主要从事中西医结合防治肛肠疾病的研究。

作者贡献分布: 本文选题设计与审校由李华山完成; 文献资料搜集由李宇飞与王晓锋共同完成; 写作由李宇飞完成。

通讯作者: 李华山, 主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁街5号, 中国中医科学院广安门医院肛肠科。lihuashan@263.net
电话: 010-88001025

收稿日期: 2015-12-26

修回日期: 2016-01-14

接受日期: 2016-02-02

在线出版日期: 2016-04-18

Diagnosis and treatment of iatrogenic anorectal stenosis

Yu-Fei Li, Xiao-Feng Wang, Hua-Shan Li

Yu-Fei Li, Xiao-Feng Wang, Hua-Shan Li, Department of Proctology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Correspondence to: Hua-Shan Li, Chief Physician, Department of Proctology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixian'ge, Xicheng District, Beijing 100053, China. lihuashan@263.net

Received: 2015-12-26

Revised: 2016-01-14

Accepted: 2016-02-02

Published online: 2016-04-18

Abstract

Iatrogenic anorectal stenosis is one of serious complications after anorectal surgery, and it is often caused by improper operation in surgical resection of hemorrhoids and anal fistula, procedure for prolapse and hemorrhoids (PPH), internal hemorrhoid agent injection

and saving anal sphincter in low rectal cancer. Because of the difficulty of defecation, severe anal pain may occur. Stenotic ring can be directly touched in anal and low rectal stenosis. The degree and extent of the stenosis can be observed by colonoscopy in upper rectal stenosis. Mild stenosis can be temporarily treated with conservative therapy. If the degree of stenosis does not relieve or stenosis is more severe, we can choose different types of surgery according to the position, scope and the reasons of stenosis, which include scar closed procedure, longitudinal incision and transverse suture procedure, thread-drawing procedure, reconstruction of the anus by skin flap transposition or colostomy. Although only one procedure was adopted in the majority of cases, two or more procedures can be combined. This article reviews the diagnosis and treatment of anorectal stenosis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Iatrogenic anorectal stenosis; Diagnosis; Treatment

Li YF, Wang XF, Li HS. Diagnosis and treatment of iatrogenic anorectal stenosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1632-1638 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1632.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1632>

摘要

医源性肛门直肠狭窄是肛门直肠术后较为严重的并发症之一, 常由痔瘕切除术、痔上黏膜环切术、内痔硬化剂注射术、低位直肠癌保肛术中操作不当等原因引起。临床中因排

同行评议者

许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科

便困难, 甚或便时肛门剧烈疼痛为患者带来极大痛苦。肛门及低位直肠狭窄可于指诊时直接接触及狭窄环, 高位直肠狭窄可于结肠镜下观及狭窄的程度与范围。轻度狭窄可暂予保守治疗为主, 若狭窄程度不缓解或狭窄较重, 可结合狭窄部位、范围及形成原因, 选择不同的手术方式, 常见术式主要包括: 瘢痕封闭术、括约肌部分切开术、纵切横缝术、狭窄挂线术、皮瓣转移肛门成形术及结肠造口术等, 临床治疗时常以一种术式为主, 必要时可选择2种及以上术式联合应用。本文对肛门直肠狭窄的诊断与治疗策略作一综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 医源性肛门直肠狭窄; 诊断; 治疗

核心提示: 医源性肛门直肠狭窄是肛门直肠部手术操作不当导致的较为严重的并发症之一。解除狭窄使排便通畅是治疗本病的最终目的。轻度狭窄以保守治疗为主, 若非手术治疗效果欠佳时, 可结合狭窄的具体成因、部位、程度、范围选择适宜的手术治疗, 以期从根本上解除狭窄。

李宇飞, 王晓峰, 李华山. 医源性肛门直肠狭窄的诊断与治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1632-1638 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1632.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1632>

0 引言

医源性肛门直肠狭窄多由手术损伤、操作不规范所致, 是肛门直肠术后较为严重的并发症之一, 严重影响着患者的生活质量。临床中常以大便变形变细甚或排出困难为主要表现, 严重者可出现排便后肛门剧痛、腹痛、腹胀、里急后重、消瘦等症状。狭窄的形成多由局部组织感染引起, 初起肠黏膜充血水肿、糜烂, 形成溃疡, 在炎症修复过程中, 炎细胞浸润, 纤维组织增生, 纤维结缔组织取代上皮层形成瘢痕而导致狭窄的发生^[1]。低位肛门直肠狭窄可通过直肠指诊明确诊断, 指诊时食指指尖可触及无弹性的瘢痕组织或狭窄环; 高位狭窄可在肠镜下明确狭窄环所在位置及狭窄程度, 同时全消化道造影检查可辅助诊断。

1 诊断

医源性肛门直肠狭窄是指肛门和直肠由于手术损伤等因素造成的肛管直肠内腔径缩小, 以

致大便变形变细甚或排出困难的一类疾病。患者既往多有痔瘕切除术、内痔注射术、括约肌成形术、肛周尖锐湿疣电灼术、直肠癌放射治疗、低位直肠癌保肛术等病史^[2]。临床中常以排便困难为主症, 常见表现为大便排出困难、排便时间延长、便条变形变细、便感频繁或排便次数增多、大便不尽感或肛门坠胀不适、脓血便、里急后重、肛门疼痛^[3], 甚或出现腹痛、腹胀、恶心、食欲不振、消瘦等全身症状, 分泌物刺激肛周皮肤可继发肛周湿疹、皮炎等不适。严重排便困难者常依靠泻剂、灌肠、栓剂、甚或指抠等方法辅助排便^[4]。肛门指诊时可感知肛门直肠腔狭窄变小, 肛门括约肌痉挛, 可触及腔内半环状、环状或手镯状狭窄环, 质硬, 无弹性, 活动度差, 严重者手指通过困难, 伴明显触痛。临床执行时因疼痛剧烈, 部分患者不能很好的评估狭窄情况, 因此需于局麻下行肛门指诊检查。纤维结肠镜检查可了解狭窄的位置、范围及程度, 镜下可见肠腔缩小, 瘢痕纤维化形成, 亦或狭窄环表面黏膜糜烂、溃疡或出血, 严重者肠镜不可通过, 镜下行活组织病理诊断有助于了解狭窄的性质, 尤其是直肠癌保肛术后狭窄, 更应排除肿瘤局部复发的可能。气钡灌肠双重造影检查亦可提示狭窄环的具体位置, 狭窄的范围和程度, 影像中可见狭窄部位呈缩窄形, 狭窄近端肠腔明显扩张。经会阴3D超声检查可提供狭窄长度、程度及肛门括约肌的详细信息, 为手术方式的选择提供有力依据^[5]。直肠腔内B超、盆腔计算机断层扫描(computed tomography, CT)等检查亦可提供较重要的参考价值。

临床中可根据狭窄的形态及累及范围、狭窄环的直径及手指通过情况以及狭窄位置距齿状线的距离等不同情况, 将狭窄进行分类, 以便更好地评估狭窄程度, 为临床诊断和治疗提供参考。根据狭窄的形态及累及范围可将其分为线状狭窄、环状狭窄及管状狭窄。线状狭窄指肛管直肠部分狭窄, 狭窄呈线状或半环状, 多见于痔瘕术后; 环状狭窄主要环绕肛管直肠周径发生, 其狭窄环的上下长度累计范围不超过2.5 cm, 多见于痔上黏膜环切术后或直肠癌经吻合器吻合术后; 管状狭窄主要沿肛管直肠纵轴发生, 其狭窄环的上下长度累及范围超过2.5 cm, 多见于肠道炎症性病变。根据狭窄环

■ 研究前沿

引起医源性肛门直肠狭窄的原因众多, 临床治疗手段多种多样, 解除狭窄使排便通畅是治疗本病的最终目的。理想治疗方式的选择应在保护肛门功能的前提下, 以操作简便, 并发症低, 患者易于接受及疗效确切为主要治疗原则, 如何合理恰当的选择治疗方案对本病的治疗至关重要。

■ 相关报道

Casadesus报道23例良性肛门狭窄病例, 痔切除术是最主要的致病原因(74%), 19例中重度狭窄患者接受手术治疗. 其中侧方黏膜瓣推进法是最主要的手术方式(63.1%), 4例患者行扩肛治疗(17.3%). 治疗后所有患者症状均有所改善, 无再手术病例, 其中4例患者出现术后轻微并发症, 包括3例肛门瘙痒, 1例暂时性肛门失禁.

的直径及手指通过情况, 亦可将其分为轻度狭窄、中度狭窄及重度狭窄. 狭窄环直径 <2.0 cm, 食指可通过, 患者无明显症状, 或仅感便意频、排便不尽感者为轻度狭窄; 狭窄环直径 <1.5 cm, 食指通过困难, 小指可通过, 患者大便变细, 排便不畅, 伴肛门会阴下坠填塞不适感者为中度狭窄; 狭窄环直径 <1.0 cm, 小指不能通过, 大便不能排出, 重者伴低位不全性梗阻症状为重度狭窄. 根据狭窄位置距齿状线的距离, 亦可将其分为低位狭窄, 中位狭窄及高位狭窄. 狭窄位置位于齿状线以下 ≥ 0.5 cm者为低位狭窄; 狭窄位置位于齿状线 ≤ 0.5 cm或接近齿状线者为中位狭窄; 狭窄位置位于齿状线以上 ≥ 0.5 cm者为高位狭窄^[3].

2 治疗

临床中根据狭窄产生的不同病因、位置、程度及范围等情况采取不同的治疗方案. 轻度狭窄可以保守治疗为主, 主要包括膳食及药物调理, 指法或器械扩肛, 坐浴熏洗等物理疗法以保持大便通畅, 中、重度狭窄在保守治疗无效时, 应结合狭窄的严重程度合理选择不同的手术方式^[6]. 肛门及直肠狭窄的治疗方案亦有明显差别, 本文对医源性肛门直肠狭窄的治疗策略简述如下, 旨在更好地指导临床实践.

2.1 扩肛治疗 对于轻度肛门直肠狭窄者, 可首先采取扩肛疗法, 该方法旨在物理作用下有效松弛狭窄环以达到治疗目的, 临床中较为常见的治疗方式包括单纯扩肛法及内镜下扩张疗法.

2.1.1 单纯扩肛法: 轻度肛门或直肠下段狭窄者可应用单纯扩肛疗法, 该法于肛门周围局部浸润麻醉后, 应用手指、肛门镜或扩肛器, 在肛门松弛的情况下, 扩张肛门及狭窄环, 使狭窄环逐渐松解消散^[7]. 指法扩肛时应先以食指沿直肠狭窄环逆时针方向用力扩肛, 待肛门松弛后改为左右食指指尖向反方向反复扩肛, 每次扩肛约3-5 min为宜^[8], 低位直肠癌保肛术后2、4、8、12、24 wk亦可分别行指法扩肛以保持吻合口正常口径, 预防狭窄的发生^[9].

临床中亦可根据狭窄的具体情况选择不同的扩肛器械以达到较好的治疗效果. 晏仲舒^[10]早期应用不同型号的宫颈扩张器在充分润滑后扩张肛门, 或采用牙科的打样膏以热水泡饮后搓成适当大小的条状物作为扩张器, 并根据狭窄程度及治疗进程逐渐增大扩张器直径以

达到更好地治疗效果. 临床中亦可应用不同型号的探条扩张肛门以达到安全有效的治疗目的^[11]. 李清等^[12]以无菌纱条包裹在直径1.5 cm的硬质硅胶引流管外, 用10号丝线缠绕包紧制成空心梭形棒, 直接放置于狭窄部位扩张肛门治疗肛门直肠狭窄380例, 效果满意, 该法可使肛管直肠环受力均匀, 扩肛持续时间长, 扩肛到位, 无括约肌、直肠环、黏膜、血管、皮肤等损伤撕裂之弊. 在扩肛结束后联合外用丝裂霉素C亦可起到较好的治疗作用^[13], 该药是一种化疗剂, 可以抑制RNA和蛋白质的合成, 有效预防成纤维细胞过度增殖产生瘢痕而诱发再狭窄的发生, 且无明显不良反应.

2.1.2 内镜下扩张疗法: 若狭窄位置较高的结肠狭窄, 或直肠癌术后吻合口狭窄经肛门难以触及者, 可采用内镜介入治疗技术, 包括球囊扩张法及支架植入术^[14]. 直肠癌术后吻合口狭窄常由吻合口处缺血、出血、吻合口瘘或盆腔感染等原因导致吻合口局部组织充血水肿、瘢痕挛缩所致^[15,16], 近年来因吻合器的广泛使用, 吻合口狭窄的发生率呈逐年上升趋势. 内镜下球囊扩张法通过产生放射状扩张力直接作用于狭窄部位, 可避免沿肠管纵向撕脱和其他扩张器产生的切割力而造成肠管损害^[17], 疗效可靠安全, 术后并发症及死亡率低, 可作为肠癌术后吻合口狭窄的首选治疗方法^[18,19]. 球囊扩张导管多由高弹性橡胶材料制成, 具有高强度扩张和回缩功能, 支持力强, 弹性好, 可根据病情需要采用不同的压力和扩张直径, 并可在肠镜直视下进行, 必要时可重复扩张^[20]. 于恩达等^[21]报道应用Olympus肠镜及直径为25 mm的球囊扩张器, 在准确测量吻合口大小及长度的前提下, 将涂有润滑剂的球囊扩张器经肠镜活检孔直插至吻合口狭窄处, 并逐渐向球囊内注入生理盐水后扩张治疗直肠狭窄. 治疗过程中应使气囊完全膨胀, 固定于狭窄部位约1-2 min, 并保证球囊的中间部分恰好位于狭窄环的最细部位, 同时操作应仔细, 避免扩张器头端对肠壁的损伤, 该法须长期随访, 必要时可重复扩张治疗. 临床中亦有报道使用金属橄榄状扩张器, 该法与球囊扩张术相比, 疗效相当, 然而因其设备成本较低, 考虑到第一次治疗的经济利益时明显优于球囊扩张法^[22].

2.2 手术治疗 对于狭窄程度较重, 肛门直肠狭窄的上下长度范围超过2 cm呈管状狭窄者, 或经

非手术治疗效果欠佳者, 需选择手术治疗^[23,24]. 临床中可供选择的手术方法众多, 主要包括瘢痕封闭术、括约肌部分切开术、狭窄挂线术、纵切横缝术、皮瓣转移肛门成形术及结肠造口术等, 临证时应合理选择不同术式, 避免术后并发症及再狭窄的发生.

2.2.1 瘢痕封闭术: 临床中可选用糖皮质激素联合亚甲蓝、利多卡因于狭窄瘢痕周围行注射封闭疗法. 余文芳等^[25]应用切开挂线联合封闭治疗8例医源性肛门直肠狭窄, 疗效确切. 肾上腺皮质激素具有较强的抗炎、抗过敏作用, 可使瘢痕软化, 减轻局部充血, 降低血管通透性, 抑制炎症渗出, 消除肛门内括约肌长期痉挛, 以改善局部组织缺血及营养障碍, 促进局部代谢, 使黏连和瘢痕软化吸收, 最终达到促进溃疡愈合、消除狭窄的目的.

2.2.2 括约肌部分切开术: 肛门括约肌有括约肛门的功, 由于其收缩痉挛或手术瘢痕挛缩可致肛门狭窄. 肛门括约肌部分切开后, 可部分甚至完全解除由于括约肌挛缩而引起的肛门狭窄及肛门疼痛^[26]. 该操作较为简单, 多与其他术式联合使用. 若患者肛门狭窄程度较轻时, 亦可单独操作使用, 若患者肛门狭窄程度较重, 可分别于两个点位同时切开部分括约肌, 但不可多处切开, 防止术后肛门失禁的发生. 操作时一般予蚊氏钳于肛管侧方挑起部分肛门内括约肌与外括约肌皮下部, 行锐性切开, 并反复扩肛, 以肛管顺利通过2-3指为度^[27].

2.2.3 挂线疗法: 挂线疗法是指应用普通丝线、药制丝线或橡皮筋等材料, 缠扎患病组织, 利用“挂线”的紧箍作用, 使气血阻断, 肌肉坏死, 最终达到挂断瘻管、窦道或狭窄环的目的. 该法属中医特色疗法, 首载于明代的《古今医统大全》, 现广泛应用于高位肛瘻、肛周脓肿及直肠狭窄等肛肠疾病的治疗. 采用中医挂线治疗肛门直肠狭窄, 主要取其以线代刀, 缓慢切开狭窄环处瘢痕组织, 达到松解狭窄环, 边切割边修复的目的^[28].

手术操作时, 患者常取右侧卧位, 麻醉满意后, 常规消毒肛周皮肤及肛管, 食指探查狭窄部位及狭窄范围, 以确定挂线部位及挂线数量, 若狭窄位置较低, 可先于肛周7点位做放射状切口, 挑出部分内括约肌及外括约肌皮下部, 锐性切开, 以肛门容纳2指为宜. 若狭窄位置较高, 可于狭窄部位直接挂线, 先以食指伸入狭

窄基底部做引导, 摸清狭窄位置后, 以中弯钳自狭窄环下缘经肛门内外括约肌之间向上至狭窄环上缘穿出, 以橡皮筋挂线, 以适当力度拉紧橡皮筋后于基底部结扎, 并视情况择期紧线. 根据狭窄的高度及范围不同, 临床中可分别选择硬质探针、直止血缝合针、钩止血缝合针、止血钳持圆针挂线, 或应用弯钳、探针、锁穿针等器械挂线.

挂线治疗医源性狭窄具有缓慢切割, 压迫止血, 损伤小、痛苦轻、恢复快、简便安全等优点, 同时可避免因直接切开导致的出血及括约肌损伤所致的大便失禁, 尤适合于直肠狭窄位置较高伴有肛门狭窄者; 由于挂线的引流作用, 亦可避免肛周或直肠下段感染的发生^[29]; 该法疗效确切, 橡皮筋勒开处边勒开边被黏膜上皮覆盖, 狭窄松解彻底, 能完全解除排便困难等症.

手术时可根据狭窄程度选择1-3处同时挂线, 保证充分切断狭窄环; 一般直肠前壁不予挂线, 因女性可能损伤阴道后壁, 男性可能损伤前列腺、精囊腺或尿道等器官^[30]; 穿入探针过程中需摸清穿入处是否有动脉搏动, 挂线时应避开动脉, 以免伤及动脉导致不可控制的大出血或直肠壁血肿的发生^[31]; 同时需把握好狭窄环的上下缘, 橡皮筋的上下范围应完全包绕狭窄环, 保证橡皮筋的穿行层次位于肛门内、外括约肌之间, 以确保疗效^[32]; 若狭窄环位置较高, 距肛缘超过7 cm者, 挂线时需小心, 挂线过高可能进入腹腔, 尤为直肠两侧挂线, 一旦进入腹腔可导致腹膜炎等严重并发症; 术后应早期扩肛, 根据橡皮筋的松紧程度择期紧线, 并尽早恢复饮食, 促进胃肠功能恢复, 以恢复排便对狭窄处的机械扩张作用.

2.2.4 肛门成形术: 若肛门部狭窄症状明显, 亦可选择肛门成形术以减轻患者痛苦. 临床中可将肛门成形术分为3种类型: 纵切横缝术, 简单随意皮瓣转移术, 全层推进皮瓣转移术^[33]. 简单随意皮瓣的血供通过皮桥到达真皮及皮下血管丛, 如Y-V皮瓣, 黏膜推进皮瓣及旋转C形或S形皮瓣等. 全层滑行推进皮瓣无皮桥, 其血供是由下面的肌肉脂肪蒂提供, 如W-Y皮瓣, 菱形皮瓣, 房形推进皮瓣等^[34]. (1)纵切横缝术: 对于肛门部狭窄, 位置较低者, 可于直视下行狭窄瘢痕纵切横缝术. 该术式操作简单, 手术时于瘢痕组织最明显处作纵形切开, 上至瘢痕上

■创新盘点

本文从诊断和治疗两个方面对医源性肛门直肠狭窄做了系统阐述, 并结合狭窄的部位、程度及形成原因, 介绍了不同的治疗方式, 以期更好的指导临床实践.

应用要点

本文对医源性肛门直肠狭窄的诊断与治疗做了详细介绍,并系统地介绍了扩肛疗法、瘢痕封闭术、括约肌部分切开术、狭窄挂线术、纵切横缝术、皮瓣转移肛门成形术及结肠造口术等主要治疗方法及要点,旨在更好地指导临床实践。

0.5 cm, 下至瘢痕下1.0 cm, 使切口贯穿瘢痕组织, 深至健康组织, 游离切口下端皮肤, 以减轻张力, 用圆针带4号线从切口上端进针, 通过基底部从切口下端穿出, 拉拢丝线两端结扎, 使纵形切口变为横形, 间断缝合5-8针; (2)皮瓣转移术: 皮瓣转移肛门成形术多用于肛门中、重度狭窄, 该术式在切除瘢痕、松解狭窄的同时, 采用皮肤或黏膜皮瓣转移的方式重建肛管狭窄区域, 同时术中可辅以内括约肌部分切开术以达到充分扩大肛管口径的目的^[35]。该术式对肛门局部解剖学狭窄及缓解排便困难有良好的治疗效果, 其有效率可高达80%以上, 且存在复发率低、症状缓解率高及患者易接受等优点^[36]。然而术后仍存在皮瓣转移失败, 组织血供欠佳及局部感染等风险。

临床中根据肛门狭窄的位置与不同程度, 可选择不同的皮瓣转移法, 常见的手术方式包括: 黏膜瓣下移法, 房形皮瓣推进法^[37], 菱形皮瓣推进法, 岛形皮瓣推进法^[38], 侧方V形皮瓣推进法, Z形整形法, 旋转S形皮瓣法, W星状皮瓣成形术及腹壁皮瓣转移肛门成形术^[33]等。直肠癌经括约肌间保肛术后所致的肛门狭窄亦可采用臀沟皮瓣转移法^[39]。上述术式均可在解剖学上纠正肛门狭窄, 使患者排便困难的症状得到不同程度的改善, 临床中报道应用较多的是Y-V成形术^[40], 该法主要适用于黏膜和黏膜下疤痕狭窄, 肛门括约肌功能尚好者, 尤适用于疤痕深达肌层或形成广泛狭窄者^[41]。射频Y-V肛门成形术亦是一种行之有效的治疗方法, 该法可明显缩短手术及伤口的愈合时间^[42]。房形皮瓣转移在扩大肛管口径、改善患者临床症状和提高生活质量方面明显优于菱形皮瓣转移和Y-V皮瓣转移成形术, 该法可以较好的保留肛门括约功能, 可用于结直肠术后所致的重度肛门狭窄^[43], 且术后并发症少, 唯一不足之处在于手术时间较长^[44]。S形皮瓣转移术的优势在于可以覆盖更大的肛门缺损, 尤其当肛门全周受影响时可考虑行该术式^[1]。手术操作过程中应根据肛门的狭窄程度选择不同术式, 术中亦可逐步转换。若狭窄部分涉及肌肉组织, 术中应将部分内括约肌切除, 然后行横缝术, 若肛门仍紧, 可于纵行切开的肛缘末端行V形切开, 尝试行Y-V皮瓣移植术。若肛门直径仍不满意, V形皮瓣可改为菱形切开, 形成菱形皮瓣, 若肛门狭窄程度严重, 可于对侧再次

行菱形皮瓣转移以解除狭窄。

无论采取何种术式, 术中在最大限度切除瘢痕组织的同时勿过多切除正常组织, 避免大范围损伤肛门括约肌, 导致不全失禁的发生; 游离皮瓣应充分, 皮瓣的血液及神经供应均源自皮下脂肪蒂^[23], 因此游离时应连带部分皮下结缔组织, 不可切除过多, 应保留较宽的蒂, 以保证皮瓣充足的血液供应, 增加皮瓣的成活率^[45]。移植时所取皮瓣臂长度应视肛门狭窄程度而定, 而皮瓣基底宽度应大于皮瓣的长径, 以免皮瓣远端缺血坏死^[46]。行Y-V成形术时, 每个“V”形皮瓣的宽度以1.5-2.0 cm为度^[47]。移植后将皮瓣转移嵌入瘢痕切口处, 将直肠黏膜、肛管皮肤与皮瓣用细丝线间断缝合。缝合时, 应将皮瓣全层与直肠黏膜及肛门内括约肌间断缝合, 将直肠黏膜及皮瓣两端固定在齿状线处, 在较好地恢复肛管解剖学形态的同时, 可防止因皮肤张力牵拉而导致直肠黏膜下移。皮瓣缝合时应避免张力过大, 以免皮瓣回缩, 如行房式滑行皮瓣转移时应完全游离皮瓣与周围组织, 形成岛状形态, 使其向肛管转移的活动度更大, 有利于降低肛管皮肤及直肠黏膜缝合后张力, 更利于皮瓣成活与伤口愈合^[48]。若皮瓣张力较大, 除充分游离外, 可在皮瓣外侧做横向减张切口, 防止皮瓣移植失败, 对于严重的肛管狭窄, 可以同时行两侧皮瓣转移成形术, 亦可辅助行内括约肌部分切开术以达到扩大肛管口径的目的^[49]。皮瓣移植后整个肛管周长应>6.30 cm, 直径应>2.05 cm^[47]。术后创面敷料固定勿过紧压迫, 以免皮瓣血运欠佳坏死。因皮瓣移植肛管成形术后创面均呈闭合式, 术后应严防感染, 延长术后第一次排便时间, 同时术前充足的肠道准备及术后预防性使用抗生素对于手术的成败极其关键。

2.2.5 结肠或盲肠造口术: 该术式仅用于因广泛会阴部缺损致瘢痕挛缩引起的肛门直肠狭窄或低位直肠恶性肿瘤致管腔狭窄而无法手术切除者, 因该术式极大地增加了患者的心理及身体负担, 因此临床中应用较少。

3 结论

医源性肛门直肠狭窄多由于肛门直肠部手术损伤、局部注射治疗或放射治疗等原因引起, 是肛门直肠部手术操作不当导致的较为严重的并发症之一。解除狭窄使排便通畅是治疗本

病的最终目的. 轻度狭窄可选择以保守治疗为主, 若非手术治疗效果欠佳时, 可根据不同的发病原因、发病部位以及狭窄的程度、范围选择适宜的手术方式. 理想术式的选择应以操作简便, 术后并发症低, 患者易于接受为主要原则, 同时术中需重视保护及恢复肛门功能, 术后着重强调扩肛的重要性, 以利疾病的恢复并预防再狭窄的发生. 因此临床诊疗时, 应结合狭窄的具体成因, 部位, 程度, 范围选择合适的治疗方案, 个体化治疗, 采取单一术式或多术式联合治疗, 以期从根本上解除狭窄, 提高肛门直肠狭窄的整体治疗效果.

4 参考文献

- González AR, de Oliveira O, Verزارo R, Nogueras J, Wexner SD. Anoplasty for stenosis and other anorectal defects. *Am Surg* 1995; 61: 526-529 [PMID: 7762903]
- Brisinda G, Vanella S, Cadeddu F, Marniga G, Mazzeo P, Brandara F, Maria G. Surgical treatment of anal stenosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1921-1928 [PMID: 19399922 DOI: 10.3748/wjg.15.1921]
- Liberman H, Thorson AG. How I do it. Anal stenosis. *Am J Surg* 2000; 179: 325-329 [PMID: 10875995 DOI: 10.1016/S0002-9610(00)00344-5]
- Lagares-Garcia JA, Nogueras JJ. Anal stenosis and mucosal ectropion. *Surg Clin North Am* 2002; 82: 1225-131, vii [PMID: 12516850 DOI: 10.1016/S0039-6109(02)00081-6]
- Kolodziejczak M, Santoro GA, Słapa RZ, Szopiński T, Sudol-Szopińska I. Usefulness of 3D transperineal ultrasound in severe stenosis of the anal canal: preliminary experience in four cases. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 495-501 [PMID: 24081548 DOI: 10.1007/s10151-013-1078-8]
- Mitchem JB, Paul EW. Anal strnosis after hemorrhoidectomy: avoidance and management. *Gastrointestinal Surgery* 2015; 28: 461-470 [DOI: 10.1007/978-1-4939-2223-9-44]
- 闻震远. 肛肠疾病术后肛门直肠狭窄的治疗体会. *上海中医药杂志* 2014; 48: 75-77
- 赵燕, 苏学荣, 姜福全, 杨鹤鸣, 李成林, 张宏文, 崔彦. PPH术后直肠狭窄34例临床处理. *中国现代普通外科进展* 2013; 16: 809-811
- Yagyu T, Yamamoto T, Mochizuki H. Regular finger dilation for preventing anastomotic stenosis after low anterior resection. *Surg Today* 2002; 32: 220-223 [PMID: 11991506]
- 晏仲舒. 肛门直肠良性狭窄的治疗. *腹部外科* 1989; 2: 114-116
- Kashkooli SB, Samanta S, Rouhani M, Akbarzadeh S, Saibil F. Bougie dilators: simple, safe and cost-effective treatment for Crohn's-related fibrotic anal strictures. *Can J Surg* 2015; 58: 347-348 [PMID: 26204140]
- 李清, 张磊, 李群涛, 贺向东. 空心梭形棒扩肛治疗肛门直肠狭窄380例. *陕西中医* 2006; 27: 447-448
- Mueller CM, Beaunoyer M, St-Vil D. Topical mitomycin-C for the treatment of anal stricture. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 241-244 [PMID: 20105611 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.10.038]
- Adler DG. Colonic strictures: dilation and stents. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 359-371 [PMID: 25839690 DOI: 10.1016/j.giec.2014.11.001]
- Schlegel RD, Dehni N, Parc R, Caplin S, Turet E. Results of reoperations in colorectal anastomotic strictures. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1464-1468 [PMID: 11598475 DOI: 10.1007/BF02234598]
- Garcea G, Sutton CD, Lloyd TD, Jameson J, Scott A, Kelly MJ. Management of benign rectal strictures: a review of present therapeutic procedures. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1451-1460 [PMID: 14605561 DOI: 10.1007/s10350-004-6792-x]
- Johansson C. Endoscopic dilation of rectal strictures: a prospective study of 18 cases. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 423-428 [PMID: 8878503 DOI: 10.1007/BF02054058]
- Ragg J, Garimella V, Cast J, Hunter IA, Hartley JE. Balloon dilatation of benign rectal anastomotic strictures -- a review. *Dig Surg* 2012; 29: 287-291 [PMID: 22922944 DOI: 10.1159/000341657]
- Belvedere B, Frattaroli S, Carbone A, Viceconte G. Anastomotic strictures in colorectal surgery: treatment with endoscopic balloon dilation. *G Chir* 2012; 33: 243-245 [PMID: 22958808]
- 黎顺松, 蔡长春, 徐美东, 姚礼庆. 内镜治疗大肠狭窄的临床价值. *右江民族医学院学报* 2005; 27: 183-184
- 于恩达, 孟荣贵, 林苗. 经内镜球囊扩张术治疗结直肠吻合口良性狭窄. *中华消化内镜杂志* 2001; 18: 145-147
- Xinopoulos D, Kypreos D, Bassioulas SP, Korkolis D, Mavridis K, Scorilas A, Dimitroulopoulos D, Loukou A, Paraskevas E. Comparative study of balloon and metal olive dilators for endoscopic management of benign anastomotic rectal strictures: clinical and cost-effectiveness outcomes. *Surg Endosc* 2011; 25: 756-763 [PMID: 20927548 DOI: 10.1007/s00464-010-1247-z]
- 官莉, 芮有臣. 肛门直肠良性狭窄外科治疗体会. *蚌埠医学院学报* 2001; 26: 113-114
- 余愚. 肛门直肠狭窄. *实用外科杂志* 1985; 5: 618-619
- 余文芳, 杨超, 白凤全. 切开挂线加封闭治疗8例医源性肛管直肠狭窄临床分析. *结直肠肛门外科* 2010; 16: 382-383
- Diana G, Guercio G, Cudia B, Ricotta C. Internal sphincterotomy reduces postoperative pain after Milligan Morgan haemorrhoidectomy. *BMC Surg* 2009; 9: 16 [PMID: 19852840 DOI: 10.1186/1471-2482-9-16]
- Eu KW, Teoh TA, Seow-Choen F, Goh HS. Anal stricture following haemorrhoidectomy: early diagnosis and treatment. *Aust N Z J Surg* 1995; 65: 101-103 [PMID: 7857219]
- 毛红, 徐廷翰, 李薇, 唐平. 医源性肛门狭窄16例中西医结合治疗的临床分析. *四川中医* 2008; 26: 102-103
- 刘磊. 挂线疗法治疗肛门直肠狭窄的临床观察. *中国现代药物应用* 2011; 5: 50-51
- 李华山, 马树梅, 王晓峰. 中医挂线治疗直肠狭窄12例. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3928-3931
- 张树峰, 李庆梅. 挂线疗法治疗直肠下段良性狭窄28例报告. *大肠肛门病外科杂志* 2003; 9: 194-195
- 潘良富. 挂线疗法一次治愈肛管直肠狭窄22例. *大肠肛门病外科杂志* 2005; 11: 144

■名词解释

医源性肛门直肠狭窄: 指由于手术损伤, 操作不规范等原因导致的肛管直肠腔径缩小, 以致大便变细变形甚或排出困难的一类疾病, 严重者可能出现排便后肛门剧痛, 腹痛, 腹胀, 里急后重, 消瘦等症状.

同行评价

本文对医源性肛门直肠狭窄的诊断与治疗做出详细的说明, 题目简明, 能够体现出综述的独到之处, 反映了研究工作的科学问题和特定内容。摘要能够准确、简短陈述了所要综述的内容。引言较好地提供必要的背景材料, 较好地交代了综述讨论的范围。正文部分对“医源性肛门直肠狭窄的诊断与治疗”这个内容的陈述上主题突出、叙述清楚、结构合理, 文章的小结能较好地总结全文的主要论点。

- 33 Szeto P, Ambe R, Tehrani A, Cagir B. Full-thickness skin graft anoplasty: novel procedure. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 109-112 [PMID: 22156876 DOI: 10.1097/DCR.0b013e318236b513]
- 34 Duieb Z, Appu S, Hung K, Nguyen H. Anal stenosis: use of an algorithm to provide a tension-free anoplasty. *ANZ J Surg* 2010; 80: 337-340 [PMID: 20557507 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2009.05044.x]
- 35 Casadesus D, Villasana LE, Diaz H, Chavez M, Sanchez IM, Martinez PP, Diaz A. Treatment of anal stenosis: a 5-year review. *ANZ J Surg* 2007; 77: 557-559 [PMID: 17610693 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2007.04151.x]
- 36 Rakhmanine M, Rosen L, Khubchandani I, Stasik J, Riether RD. Lateral mucosal advancement anoplasty for anal stricture. *Br J Surg* 2002; 89: 1423-1424 [PMID: 12390385 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02230.x]
- 37 Alver O, Ersoy YE, Aydemir I, Erguney S, Teksoz S, Apaydin B, Ertem M. Use of "house" advancement flap in anorectal diseases. *World J Surg* 2008; 32: 2281-2286 [PMID: 18679744 DOI: 10.1007/s00268-008-9699-1]
- 38 Pidala MJ, Slezak FA, Porter JA. Island flap anoplasty for anal canal stenosis and mucosal ectropion. *Am Surg* 1994; 60: 194-196 [PMID: 8116980]
- 39 Tsuchiya S, Sakuraba M, Asano T, Miyamoto S, Saito N, Kimata Y. New application of the gluteal-fold flap for the treatment of anorectal stricture. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 653-659 [PMID: 21212967 DOI: 10.1007/s00384-010-1115-2]
- 40 Gingold BS, Arvanitis M. Y-V anoplasty for treatment of anal stricture. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 241-242 [PMID: 3952615]
- 41 Rashid KA, Wakhlu A, Tandon RK, Husain N. Anorectal junction stenosis: diagnosis and management. *Eur J Pediatr Surg* 2008; 18: 303-306 [PMID: 19051395 DOI: 10.1055/s-2008-1038607]
- 42 Filingeri V, Gravante G, Cassisa D. Radiofrequency Y-V anoplasty in the treatment of anal stenosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; 10: 263-267 [PMID: 17121320]
- 43 Ettorre GM, Paganelli L, Alessandrini L, Baiano G, Tersigni R. [Anoplasty with House advancement flap for anal stenosis after hemorrhoidectomy. Report of a clinical case]. *Chir Ital* 2001; 53: 571-574 [PMID: 11586579]
- 44 Farid M, Youssef M, El Nakeeb A, Fikry A, El Awady S, Morshed M. Comparative study of the house advancement flap, rhomboid flap, and y-v anoplasty in treatment of anal stenosis: a prospective randomized study. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 790-797 [PMID: 20389213 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181d3205a]
- 45 曾晓玲, 罗碧华. 皮瓣成形术治疗中重度医源性肛管狭窄21例临床体会. *山西医药杂志* 2009; 38: 816-817
- 46 方基兴, 吴春晓. 直肠肛管狭窄切开Y-V成形术. *实用外科杂志* 1990; 10: 597
- 47 杨伟, 岳尖, 王章志. Y-V皮瓣移植术治疗肛管狭窄21例临床总结. *大肠肛门病外科杂志* 1997; 3: 41-42
- 48 Sentovich SM, Falk PM, Christensen MA, Thorson AG, Blatchford GJ, Pitsch RM. Operative results of House advancement anoplasty. *Br J Surg* 1996; 83: 1242-1244 [PMID: 8983616 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1996.02266.x]
- 49 Carditello A, Milone A, Stilo F, Mollo F, Basile M. [Surgical treatment of anal stenosis following hemorrhoid surgery. Results of 150 combined mucosal advancement and internal sphincterotomy]. *Chir Ital* 2002; 54: 841-844 [PMID: 12613333]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



同种异体骨髓间充质干细胞移植对大鼠肝脏缺血-再灌注损伤的影响

郑盛, 杨涓, 张帆, 王玉波

郑盛, 杨涓, 张帆, 王玉波, 云南省第三人民医院消化内科
云南省昆明市 650011

郑盛, 副教授, 医学硕士, 主要从事肝胆疾病的基础和临床研究。

云南省自然科学基金资助项目, No. 2012FD095
云南省教育厅科研基金重点资助项目,
Nos. 2014Z125, 2015Z146

作者贡献分布: 课题设计由郑盛与杨涓负责; 研究过程由郑盛、杨涓及张帆完成; 数据分析由郑盛、杨涓及王玉波完成; 论文写作由郑盛与杨涓共同完成。

通讯作者: 杨涓, 主治医师, 医学硕士, 650011, 云南省昆明市
北京路292号, 云南省第三人民医院消化内科。
53573885@qq.com
电话: 0871-63193947

收稿日期: 2016-02-11
修回日期: 2016-02-27
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-04-18

Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats

Sheng Zheng, Juan Yang, Fan Zhang, Yu-Bo Wang

Sheng Zheng, Juan Yang, Fan Zhang, Yu-Bo Wang,
Department of Digestive Diseases, the Third People's
Hospital of Yunnan Province, Kunming 650011, Yunnan
Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Yunnan
Province, No. 2012FD095; Research Fund of Education
Department of Yunnan Province, Nos. 2014Z125 and
2015Z146

Correspondence to: Juan Yang, Attending Physician,
Department of Digestive Diseases, the Third People's
Hospital of Yunnan Province, 292 Beijing Road, Kunming
650011, Yunnan Province, China. 53573885@qq.com

Received: 2016-02-11
Revised: 2016-02-27
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To assess the therapeutic effects of transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) on hepatic ischemia-reperfusion injury (HIRI) in rats and explore the underlying mechanism.

METHODS: BMSCs were isolated from bone tissues of SD rats, cultured, and identified. SD rats were randomly divided into three groups: a control group, an HIRI group and a BMSCs transplantation group. HIRI was induced by the pringle occlusion method. After hepatic ischemia-reperfusion injury induction, blood samples were taken at 1, 2, and 3 weeks. Serum alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), interleukin (IL)-18 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were determined. Liver pathological changes were assessed by HE staining after 2 wk. Expression of hepatocyte growth factor (HGF) and alpha-smooth muscle protein (α -SMA) in the liver was detected by RT-PCR and Western blot.

RESULTS: At 1 wk, the levels of serum

背景资料

近年来干细胞及其“横向分化”特性的发现为多种消化系统疾病的治疗提供了一种新的思路。多项实验表明骨髓间充质干细胞可以分化为肝细胞样细胞, 并具有较强的免疫调控能力。这为肝脏缺血-再灌注损伤的治疗提供了一个新的研究方向。

同行评议者

徐洪, 副主任医师, 上海复旦大学附属中山医院

■ 研究前沿

临床上多种疾病的发生、发展与缺血-再灌注密切相关, 目前针对缺血-再灌注的治疗仍然主要集中在药物治疗上, 如多种钙离子阻滞剂(如异搏定)、氧自由基清除剂(如超氧化物歧化酶、辅酶Q10等)以及中药(如丹参、茜草等)等, 对于细胞移植治疗的报道鲜见。

ALT, AST, IL-18, TNF- α and MDA in the transplantation group and HIRI group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$ for all), and the levels of serum SOD were lower than that in the control group ($P < 0.05$). At 2 wk, the levels of serum ALT, AST, IL-18, TNF- α and MDA in the transplantation group were significantly lower than those in the HIRI group ($P < 0.05$ for all), but the level of serum MDA was higher and the level of serum SOD was lower in the transplantation group than in the control group ($P < 0.05$ for both). Hepatic degeneration, necrosis and fibrosis in the transplantation group were reduced significantly compared with the HIRI group ($P < 0.05$). HGF expression in the liver tissue was significantly higher and α -SMA expression was significantly lower in the transplantation group than in the HIRI group ($P < 0.05$ for both).

CONCLUSION: Transplantation of BMSCs can alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury *via* mechanism possibly associated with inhibiting inflammatory factors and enhancing anti-oxidation.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bone marrow mesenchymal stem cells; Immune regulation; Interleukin-18; Transplantation; Ischemia-reperfusion; Oxidative damage

Zheng S, Yang J, Zhang F, Wang YB. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1639-1648 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1639.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1639>

摘要

目的: 观察同种异体骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)移植对大鼠肝脏缺血-再灌注损伤(hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI)的修复作用并对其可能的治疗机制进行探讨。

方法: 将健康雌性清洁级SD大鼠的股骨髓进行分离、培养、鉴定获得BMSCs; 选取60只SD大鼠建立大鼠HIRI模型。动物模型建立后, 将90只SD大鼠随机分为BMSCs移植组($n = 30$, 予以尾静脉注射BMSC悬液

1 mL, 1.0×10^7 /mL), HIRI组($n = 30$, 予以尾静脉注射L-DMEM 1 mL), 另设空白对照组($n = 30$, 予以尾静脉注射生理盐水1 mL)。分别于移植后的1、2、3 wk于各组随机选取5只大鼠取血检测丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-18(interleukin-18, IL-18)水平; 移植后2 wk对肝组织行HE染色, 观察移植后肝组织的形态学变化; 利用RT-PCR法及Western blot法检测肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)及 α -平滑肌蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)在肝组织中的表达水平。

结果: 移植后1 wk, BMSCs移植组、HIRI组的血清ALT、AST、MDA、TNF- α 和IL-18水平明显高于对照组, SOD活性明显低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 移植后2、3 wk, BMSCs移植组ALT、AST、MDA、TNF- α 和IL-18水平与HIRI组比较明显下调, SOD活性明显升高(均 $P < 0.05$), 但与对照组相比SOD活性仍偏低($P < 0.05$)。HE染色后发现, BMSCs移植组大鼠肝细胞变性、坏死及纤维化程度较HIRI组均有明显减轻($P < 0.05$)。RT-PCR法检测得知, 与HIRI组比较, BMSCs移植组中HGF基因表达水平明显升高, 而 α -SMA的基因表达水平明显下降(均 $P < 0.05$)。Western blot法检测得知, 与HIRI组比较, BMSCs移植组中HGF蛋白表达水平明显升高, 而 α -SMA的蛋白表达水平明显下降(均 $P < 0.05$)。

结论: 同种异体BMSCs移植能有效减轻大鼠HIRI, 其机制可能是通过降低血清TNF- α 、IL-18水平和调节肝脏中HGF及 α -SMA的表达水平。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 骨髓间充质干细胞; 免疫调节; 白介素-18; 移植; 缺血-再灌注; 氧化损伤

核心提示: 肝脏缺血-再灌注损伤是临床的常见问题, 其发生目前认为与钙超载、氧化应激、代谢性酸中毒、一氧化氮和内皮素平衡失衡等诸多因素有关。骨髓间充质干细胞目前证实除了具有多向分化能力外, 还具有强大的免疫调

控功能. 本研究证实了骨髓间充质干细胞移植可通过降低血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α)、白介素-18(interleukin-18)水平和调节肝脏中肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor)及 α -平滑肌蛋白(alpha-smooth muscle actin)的表达等机制改善大鼠肝脏缺血-再灌注损伤.

郑盛, 杨涓, 张帆, 王玉波. 同种异体骨髓间充质干细胞移植对大鼠肝脏缺血-再灌注损伤的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1639-1648 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1639.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1639>

0 引言

肝脏缺血-再灌注损伤(hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI)是临床常见的问题^[1], 他是一个多因素参与的过程, 其发生机制尚未完全阐明. 目前认为他的发生与血清钙超载、氧化应激、中性粒细胞和Kuffer细胞释放炎症细胞因子、代谢性酸中毒、一氧化氮和内皮素平衡失衡等诸多因素有关, 其中氧化应激与炎症反应在肝脏HIRI过程中扮演了非常重要的角色^[2-4]. 近年来干细胞及其“横向分化”特性的发现为多种消化系统疾病的治疗提供了一种新的思路, 尤其是部分实验证实间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具备定向分化能力, 也为HIRI的治疗提供了新的希望. 目前已证实骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)经体外诱导培养后可分化成神经细胞、胰腺细胞、心肌细胞等来自3个胚层的细胞^[5,6]. 而目前, 国内外研究^[7-9]也表明BMSCs可以分化为肝细胞样细胞, 提示肝损伤后进行BMSCs移植为临床肝病治疗提供可能. 本研究主要通过对大鼠HIRI模型进行同种异体BMSCs移植, 检测其血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-18(interleukin, IL-18)水平的影响、肝脏病理组织学变化以及肝组织特定蛋白的表达, 探讨了BMSCs移植对HIRI的保护作用及其机制.

1 材料和方法

1.1 材料 健康♀清洁级SD大鼠90只(购自中

院昆明动物研究所), 体质量200-250 g, 饲养于云南省第三人民医院消化实验所, 恒温、恒湿条件下自由摄食饮水. 实验过程中对动物的处置符合中华人民共和国科学技术部2006年颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》标准. 胰蛋白酶购自上海化工公司, DNase I消化液购自美国Never公司, L-DMEM培养基购自北京百奥莱博科技有限公司, TRIzol购自北京全式金公司, RT试剂盒以及PCR试剂盒购自天根生化科技(北京)有限公司. ALT和AST试剂盒为北京北化康泰临床试剂有限公司产品. SOD、MDA、TNF- α 试剂盒为南京建成生物工程研究所产品. IL-18试剂盒为武汉博士德生物工程有限公司产品. HE染色试剂盒购自北京博通生化公司.

1.2 方法

1.2.1 大鼠BMSCs的分离、培养和鉴定: 按参考文献^[10]的方法对实验大鼠进行BMSCs的分离和培养. BMSCs的鉴定采用流式细胞术, 进行鉴定的细胞选择取第3代BMSCs行流式细胞术鉴定, 使用流式细胞仪检测细胞表面抗原标记CD34⁺、CD45⁺且CD29⁺、CD44⁺、CD90⁺以明确为BMSCs, 选择第4代BMSCs作为治疗细胞来源, 将其通过经胰蛋白酶消化、而后PBS冲洗, 最后加入0.9%氯化钠溶液制备成BMSCs细胞悬液, 该细胞悬液的密度为 $1.0 \times 10^7/\text{mL}$, 实验备用用于后续移植实验.

1.2.2 大鼠肝脏HIRI模型建立: 大鼠术前禁食12 h, 禁水4 h. 10%水合氯醛腹腔注射麻醉下切开大鼠后腿内侧皮肤显露隐静脉, 行隐静脉置管给予肝素及补液. 取腹部正中于尖突下0.5 cm处纵向切约3 cm长的切口. 小心剥离暴露肝门, 用无创伤微血管夹按Pringle法夹闭肝十二指肠韧带, 阻断全肝血流. 缺血30 min后取出夹闭肝十二指肠韧带的无创伤血管夹, 恢复肝脏血流. 松动肝门处软组织后用丝线缝合切口, 经2 h血液复流即形成HIRI模型. 术后护理: 术后大鼠置于单笼饲养, 术后严格禁食3 d, 注意保暖, 为预防术后感染, 每日按40万U/kg体质量标准肌注青霉素.

1.2.3 尾静脉移植BMMSCs, 观察其对大鼠肝脏HIRI模型的影响: 将造模成功的肝脏HIRI大鼠随机分为2组: BMSCs移植组($n = 30$), 于尾静脉注射制备好的BMSCs悬液1 mL, 细胞数约 1×10^7 个; HIRI组($n = 30$), 于尾静脉注射

■ 相关报道

已有报道骨髓间充质干细胞移植可部分改善肝纤维化大鼠动物模型的肝脏组织病理损伤, 此外也有报道证实人脐带间充质干细胞移植对于急性肝衰竭具有一定程度的缓解作用.

■ 创新亮点

目前干细胞的研究多集中其多向分化潜能上, 对于其免疫调控的研究不多, 事实上干细胞的免疫调控对于许多临床疾病的治疗同样具有重大的临床意义。

表 1 引物序列

基因名称	序列(5'-3')	扩增长度(bp)
HGF	Forward primers: TTCCAGCTGGTCTATGGTC	236
	Reverse primers: TGGTGCTGACTGCATTCTC	
α -SMA	Forward primers: CTGACAGAGGCAACCACTGAA	143
	Reverse primers: CATCTCCAGAGTCCAGCACA	
GAPDH	Forward primers: CAAGTTCACGGCACAGTCA	258
	Reverse primers: CCACCACATACTCAGCACCAG	

HGF: 肝细胞生长因子; α -SMA: α -平滑肌蛋白。

L-DMEM 1 mL; 另设空白对照组($n = 30$), 于相同时间点尾静脉注射生理盐水0.5 mL。

1.2.4 术后处理及测定指标: 根据文献[11,12]及本实验室预实验结果, 移植后的1、2、3 wk后分别于各组随机抽选5只大鼠采集血液标本, 经下腔静脉取3 mL血, 低温离心(4℃, 3500 r/min, 10 min), 分离血清(-80℃封存)。分别检测血清ALT、AST、MDA、SOD、IL-18及TNF- α 含量。取血后处死大鼠, 取出肝组织用40 g/L甲醛固定, 常规制作病理标本, HE染色, 以备组织学观察。

1.2.5 RT-PCR法检测HGF及 α -平滑肌蛋白的基因表达水平: 移植后的2 wk取BMSCs移植组大鼠肝组织于研钵中反复研磨后置入无酶管中, 据RNA提取试剂盒说明书提取RNA, 然后根据PrimeScript RT reagent Kit Perfect Real Time(Takara公司)反转录体系说明书合成cDNA。检索基因库中HGF、 α -平滑肌蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)正常序列, 利用Primer 5.0软件设计引物, 昆明医科大学基因研究中心负责引物合成, 引物序列设计详如表1。将反转录后cDNA分别按梯度稀释10、 1×10^2 、 1×10^3 、 1×10^4 和 1×10^5 倍后进行qPCR; 反应体系为20 μ L: SYBR Primer EX Taq酶™ II (2 \times) 10 μ L, 上下游引物各0.5 μ L, cDNA 1.0 μ L, ddH₂O 8.0 μ L。反应程序为: 95℃(预变性)30 s; 95℃ 5 s; 60℃ 30 s, 40个循环; 添加熔解曲线95℃ 15 s; 60℃ 30 s; 95℃ 15 s, 选取线性较好的3-4点绘制标准曲线; 反应液配置需要在冰上进行, 以GAPDH为内参, ddH₂O代替样本cDNA为阴性对照实验, 实验重复3次。

1.2.6 Western blot法检测HGF及 α -SMA的蛋白表达水平: 移植后的2 wk取BMSCs移植组大鼠肝

组织放置于研钵中磨碎, 加入蛋白裂解液, 通过超声破碎仪充分裂解, 以上过程于冰上进行低温操作, 离心机设置4℃, 12000 r/min, 10 min, 取上清后BCA法测定HGF及 α -SMA蛋白浓度, 按30 μ g蛋白量作为标准上样量。SDS-PAGE浓缩胶80 V, 30 min; 分离胶120 V, 120 min, 然后转膜100 V, 100 min; 加入5%脱脂奶粉室温封闭1 h, 一抗4℃封闭过夜, 之后将HRP标记二抗室温孵育1 h, ECL法曝光、显影、照相, 过程以 β -actin为内参基因。

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件进行统计分析, 计量资料应用mean \pm SD表示, 两样本均数比较采用 t 检验或Mann-Whitney U 检验, 显著性检验采用单因素方差分析, 组间比较方差齐时采用LSD方法, 方差不齐时采用Tamhane's T^2 方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BMSCs的形态学观察和鉴定 原代BMSC培养3 d后, 镜下可见单个细胞呈单个或少量或少许细胞聚集后贴壁生长, 细胞外形多呈短梭形; 培养7-10 d后, 细胞不断扩大聚集并融合成单层, 其外形转为多呈长梭形或多角形; 传代至第3、4代, 镜下可见细胞的形态和胞质的透光性均良好, 外形类似成纤维细胞, 呈漩涡状生长。流式细胞术鉴定提示第3代细胞中细胞表面抗原标记CD34⁺、CD45⁺且CD29⁺、CD44⁺、CD90⁺表达的细胞占总细胞的比例>95%, 证实第3代细胞为BMSCs。第4代BMSCs加入成脂诱导剂14 d后成功分化为脂肪细胞, 经成骨诱导培养液培养21 d后成功分化为成骨细胞(图1), 可知贴壁培养法分离获得的BMSCs具有多向分化能力, 细胞活性较好。

表 2 3组大鼠血清ALT、AST变化 (mean ± SD, U/L)

分组	1 wk		2 wk		3 wk	
	ALT	AST	ALT	AST	ALT	AST
对照组	46.0 ± 3.2	48.6 ± 3.5	45.8 ± 4.6	49.2 ± 6.3	48.8 ± 3.7	47.7 ± 5.1
HIRI组	423.6 ± 32.7 ^a	482.3 ± 61.5 ^a	533.4 ± 62.0 ^a	592.5 ± 64.1 ^a	539.0 ± 69.8 ^a	524.3 ± 48.8 ^a
BMSC移植组	390.0 ± 54.8 ^a	444.8 ± 47.6 ^a	62.6 ± 8.7 ^c	78.5 ± 6.6 ^c	53.5 ± 11.6 ^c	72.8 ± 5.7 ^c
F值	16.172	19.795	10.961	11.198	19.652	17.767
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

^a*P* < 0.05 vs 对照组; ^c*P* < 0.05 vs HIRI组. HIRI: 肝脏缺血-再灌注损伤; BMSC: 骨髓间充质干细胞; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶.

表 3 3组大鼠血清TNF-α、IL-18变化 (mean ± SD)

分组	1 wk		2 wk		3 wk	
	TNF-α(ng/L)	IL-18(pg/mL)	TNF-α(ng/L)	IL-18(pg/mL)	TNF-α(ng/L)	IL-18(pg/mL)
对照组	68.1 ± 6.2	46.2 ± 5.5	65.8 ± 7.6	49.2 ± 5.9	69.2 ± 8.4	48.6 ± 4.3
HIRI组	232.8 ± 26.1 ^a	196.2 ± 33.4 ^a	213.9 ± 42.0 ^a	188.5 ± 36.7 ^a	169.0 ± 39.0 ^a	154.6 ± 26.6 ^a
BMSC移植组	211.5 ± 34.0 ^a	174.3 ± 27.9 ^a	94.4 ± 12.5 ^c	88.1 ± 10.6 ^c	83.5 ± 11.2 ^c	62.7 ± 12.2 ^c
F值	30.671	32.126	11.354	17.662	18.763	10.842
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

^a*P* < 0.05 vs 对照组; ^c*P* < 0.05 vs HIRI组. HIRI: 肝脏缺血-再灌注损伤; BMSC: 骨髓间充质干细胞; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-18: 白介素-18.

2.2 各组大鼠血清ALT、AST水平变化 移植后1 wk, BMSCs移植组、HIRI组的血清ALT、AST水平明显高于对照组, 差异有统计学意义(均*P* < 0.05); 移植后2、3 wk, BMSCs移植组血清ALT、AST水平与HIRI组比较明显下调, 差异有统计学意义(均*P* < 0.05), 与对照组比较差异无统计学意义(均*P* > 0.05)(表2).

2.3 各组大鼠血清TNF-α、IL-18水平变化 移植后1 wk, BMSCs移植组、HIRI组的血清TNF-α、IL-18水平明显高于对照组, 差异有统计学意义(均*P* < 0.05); 移植后2、3 wk, BMSCs移植组血清TNF-α、IL-18水平与HIRI组比较明显下调, 差异有统计学意义(均*P* < 0.05), 与对照组比较差异无统计学意义(均*P* > 0.05)(表3).

2.4 各组大鼠血清MDA、SOD水平变化 移植后1 wk, BMSCs移植组、HIRI组的血清MDA水平明显高于对照组, SOD活性明显低于对照组, 差异均有统计学意义(均*P* < 0.05); 移植后2、3 wk, BMSCs移植组MDA与HIRI组比较明显下调, SOD活性明显升高(均*P* < 0.05), 但与对照组比较SOD活性仍偏低(*P* < 0.05)(表4).

2.5 肝组织形态学变化 移植后2 wk, HE染色后显微镜下观察可见对照组肝组织结构清楚, 细胞索排列有序, 细胞形态基本正常. HIRI组肝组织有明显的细胞坏死灶及大量炎性细胞浸润, 肝小叶结构破坏较为严重, 肝脏有较严重的纤维化. BMSCs移植组病变明显轻于HIRI组, 肝细胞坏死较少, 亦可见假小叶形成, 但数量较HIRI组减少, 肝脏纤维化、脂肪变性程度明显减轻(图2).

2.6 RT-PCR法检测各组大鼠肝组织HGF及α-SMA基因表达水平 移植后2 wk, RT-PCR法检测得知, 与HIRI组比较, BMSCs移植组中HGF基因表达水平明显升高, 而α-SMA基因表达水平明显下降, 差异有统计学意义(均*P* < 0.05)(图3).

2.7 Western blot法检测各组大鼠肝组织HGF及α-SMA蛋白表达水平 移植后2 wk, Western blot法检测得知, 与HIRI组比较, BMSCs移植组中HGF蛋白表达水平明显升高, 而α-SMA的蛋白表达水平明显下降, 差异有统计学意义(均*P* < 0.05)(图4).

应用要点

本文通过一系列的实验证实了骨髓间充质干细胞移植可通过降低血清肿瘤坏死因子-α、白介素-18水平和调节肝脏中肝细胞生长因子及α-平滑肌蛋白的表达等机制改善大鼠肝脏缺血-再灌注损伤, 对于下一步的临床应用奠定了良好的实验基础.

名词解释

缺血-再灌注损伤：指遭受一定时间缺血的组织细胞恢复血流(再灌注)后，组织损伤程度迅速增剧的情况，是广泛组织细胞损伤的主要发病机制。

表 4 3组大鼠血清MDA、SOD变化 (mean ± SD)

分组	1 wk		2 wk		3 wk	
	MDA(mmol/L)	SOD(U/mL)	MDA(mmol/L)	SOD (U/mL)	MDA(mmol/L)	SOD(U/mL)
对照组	5.4 ± 1.2	240.6 ± 35.1	5.6 ± 0.6	242.9 ± 45.6	5.5 ± 0.8	239.2 ± 34.8
HIRI组	23.8 ± 6.2 ^a	86.5 ± 13.3 ^a	20.4 ± 5.5 ^a	88.7 ± 16.8 ^a	18.6 ± 4.0 ^a	104.2 ± 18.6 ^a
BMSC移植组	21.5 ± 3.3 ^a	94.1 ± 14.9 ^a	8.0 ± 2.5 ^c	148.6 ± 21.4 ^c	7.4 ± 1.6 ^c	176.4 ± 22.7 ^{ac}
F值	32.188	28.821	21.314	15.547	14.547	13.386
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

^aP<0.05 vs 对照组; ^cP<0.05 vs HIRI组. HIRI: 肝脏缺血-再灌注损伤; BMSC: 骨髓间充质干细胞; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛.

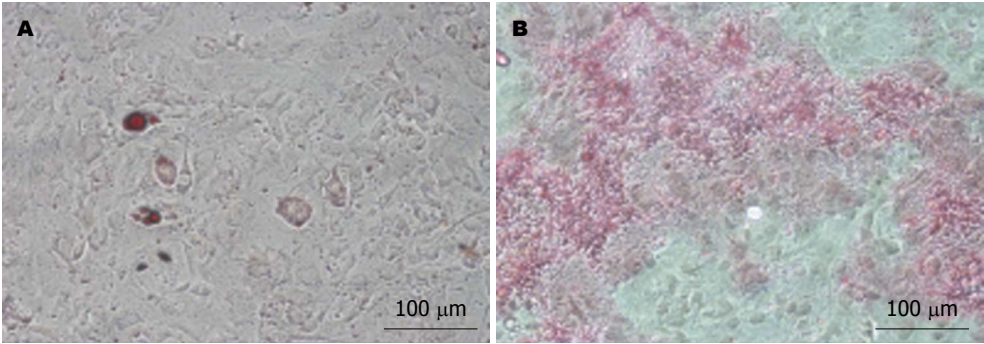


图 1 BMSCs成脂、成骨分化能力的鉴定(× 10). A: 油红染色呈红色; B: 茜素红染色矿化结节呈现红色. BMSCs: 骨髓间充质干细胞.

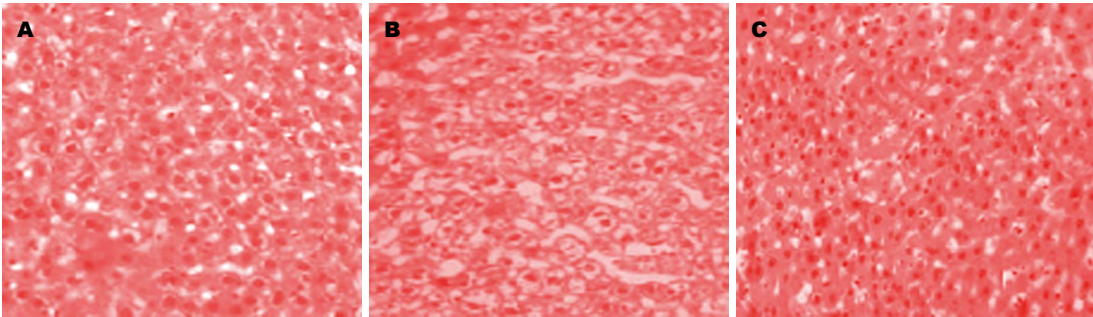


图 2 大鼠肝脏组织镜下病理表现(HE × 100). A: 对照组; B: HIRI组; C: BMSCs移植组. BMSCs: 骨髓间充质干细胞.

3 讨论

HIRI是临床常见的一种病症，他是一个多因素参与的过程，其发生机制尚未完全阐明. 目前认为缺血期钙超载、氧自由基大量产生、生物膜破裂、各种酶漏出和炎性介质大量释放等均与之有关. HIRI分为早期和晚期两个阶段. 其中肝细胞的损伤都与TNF-α等细胞因子网络密切相关，而TNF-α在此细胞网络发挥核心作用^[13]. IL-18是近年发现的一种新的致炎因子，研究发现IL-18具有多种生物学活性，可诱导T细胞、NK细胞、中性粒细胞等多种细

胞产生IFN-γ、TNF-α、IL-1、IL-18等细胞因子^[14,15]. IL-18过度表达会加重局部组织继发性损伤. 有研究表明，IL-18在缺血性组织中表达水平明显上升. 其在病毒性肝炎患者血清的表达与ALT水平呈正相关，肝脏炎症越重IL-18水平越高. 本文HIRI组ALT和AST水明显高于对照组. 前者镜下可见明显的肝细胞坏死灶，并伴大量炎性细胞浸润，同时ALT、AST水平与IL-18的表达同向上升，两者具有明显的正相关关系. 根据文献和本文实验结果，我们推测IL-18的过度产生可能是肝功能损害及其病理

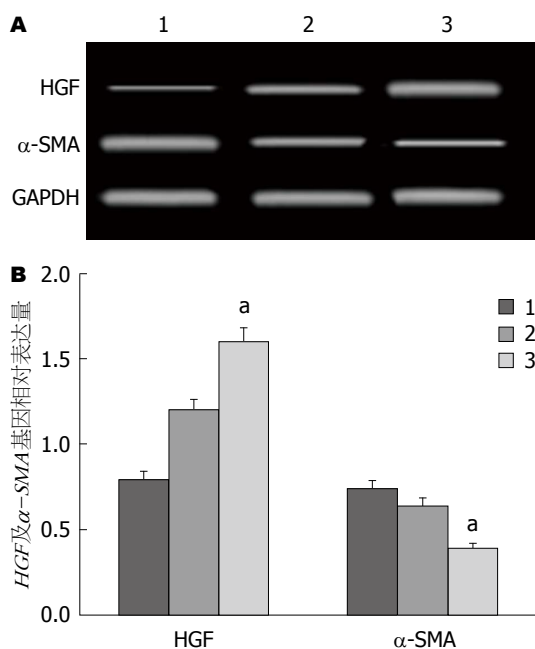


图 3 RT-PCR检测各组大鼠肝组织HGF、α-SMA基因表达。A: 各组大鼠肝组织HGF、α-SMA基因电泳图; B: HGF、α-SMA基因表达灰度分析结果。1: 对照组; 2: HIRI组; 3: BMSCs移植组。^a $P < 0.05$ vs HIRI组。HIRI: 肝脏缺血-再灌注损伤; BMSC: 骨髓间充质干细胞; HGF: 肝细胞生长因子; α-SMA: α-平滑肌蛋白。

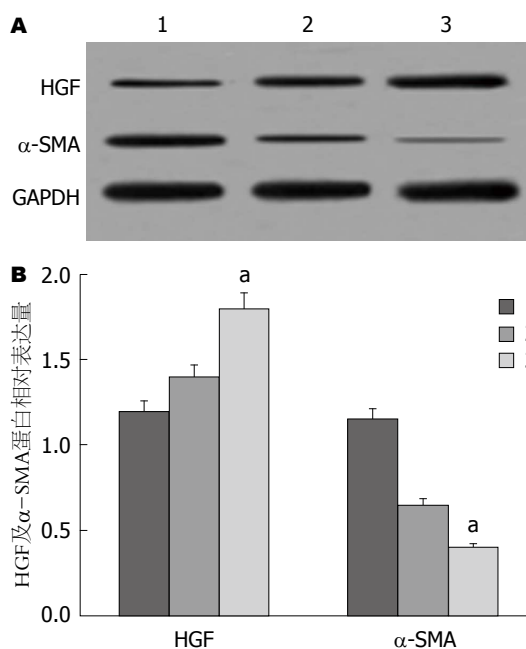


图 4 Western blot检测各组大鼠肝组织HGF、α-SMA蛋白表达。A: 各组大鼠肝组织HGF、α-SMA蛋白电泳图; B: HGF、α-SMA蛋白表达灰度分析结果。1: 对照组; 2: HIRI组; 3: BMSCs移植组。^a $P < 0.05$ vs HIRI组。HIRI: 肝脏缺血-再灌注损伤; BMSC: 骨髓间充质干细胞; HGF: 肝细胞生长因子; α-SMA: α-平滑肌蛋白。

同行评价

本文研究骨髓间充质细胞移植对大鼠肝脏缺血-再灌注损伤的保护作用及机制, 研究角度有一定的创新。

性改变的直接原因之一。各种原因造成组织器官血液灌流减少时由于缺血缺氧而发生氧化应激损伤。HIRI时一方面由于细胞缺血缺氧产生大量的无氧代谢产物, 另一方面ATP分解增加和内源性抗氧化酶失活或消耗, 使氧自由基在短时间内爆发性增多, 引起生物膜脂质过氧化^[16-18]。由于脂质过氧化导致血小板、粒细胞在微血管黏附、聚集改变膜的流动性和通透性, 抑制线粒体的氧化磷酸化, 造成微循环障碍使肝细胞肿胀、变性, 最终导致细胞坏死。SOD是内源性抗氧化酶, 其活性高低反映组织清除氧自由基的能力^[19]。MDA是氧自由基攻击生物膜引发脂质过氧化反应的产物, 其在组织含量可反映脂质过氧化的程度^[20]。本文HIRI组血清MDA含量高于对照组, SOD活性低于对照组。这表明HIRI引起抗氧化物质减少和氧自由基大量产生是HIRI的重要原因, 后者过度产生会加重组织继发性损伤。

近年来干细胞及其“横向分化”特性的发现为多种消化系统疾病的治疗提供了一种新的思路, 尤其是部分实验证实MSCs可定向分化为肝样细胞, 也为肝脏HIRI的治疗提供了新的希望。越来越多的研究表明BMSC可在一定的微环境中通过细胞替代和旁分泌作用等

促进肝损伤后的内源性肝细胞重建, 并减轻氧化应激反应^[21-24]。Zou等^[25]发现BMSCs可产生部分“保护性”的细胞因子, 他们可以减少和延缓肝细胞坏死及凋亡, 提高急性肝衰竭的生存率。目前另一些研究^[26]发现BMSCs具有抑制肝细胞凋亡、促进肝细胞增殖、分化的作用。BMSCs的这种作用考虑主要是一种旁分泌的作用机制^[27,28]。BMSCs可以产生、分泌和释放多种与肝细胞增殖相关的细胞因子和促生长因子, 促进肝细胞分化、再生和增殖, 同时也可以抑制肝脏组织的炎症反应及肝细胞的凋亡。目前研究显示在肝脏严重受损、肝细胞增殖受抑制时, BMSCs具有持续增殖、分化成为肝细胞和胆管细胞的能力。肝脏组织损伤后, 其具有较强的自我修复能力, 在此过程中, 如果采取了移植BMSCs, 则移植的BMSCs可参与分化、增殖形成新的肝细胞, 从而补充了坏死、凋亡的肝细胞, 参与被损伤破坏肝组织结构的修复和重构。国内外多个研究^[29,30]表明, 将BMSCs移植入受损的肝脏组织中, 通过免疫荧光标记的方法以及体内成像追踪等方式均提示了移植的BMSCs可在肝脏有效的定植, 此外部分研究还对比了BMSCs移植入肝损伤组和空白对照组的肝脏, 结果显示BMSCs在肝损伤

组的肝脏中定植的数量、分布范围明显高于空白对照组。

本研究结果显示: 移植后1 wk, BMSCs移植组、HIRI组的血清ALT、AST、MDA水平明显高于对照组, SOD活性明显低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$); 移植后2、3 wk, BMSCs移植组ALT、AST、MDA水平与HIRI组比较明显下调, SOD活性明显升高(均 $P<0.05$), 但与对照组SOD活性仍偏低($P<0.05$)。结果说明了, 移植组大鼠肝功能在BMSCs移植后明显改善, 脂质过氧化反应程度减轻, 进一步论证了BMSCs移植可促进修复HIRI。此外, 本研究也显示移植后2、3 wk, BMSCs移植组TNF- α 和IL-18水平与HIRI组比较明显下调, 肝脏组织病理性改变明显减轻, 提示BMSCs移植对HIRI具有明显保护作用。研究^[31,32]表明, HIRI后肝脏中的Kupffer细胞激活, 分泌大量的TNF- α 、IL-18等炎性因子。TNF- α 可诱导产生氧自由基及脂质过氧化, 是触发HIRI时炎症瀑布效应的关键因子。我们的研究结果提示BMSCs移植可通过减弱HIRI对Kupffer细胞的刺激, 下调TNF- α 和IL-18水平, 对HIRI的发生起到预防保护作用。

肝脏损害基础是发生肝纤维化, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)激活是肝纤维化发生的中心环节, HSC活化后细胞表型改变, 特征性表达 α -SMA, 导致肝纤维化, 其表达量的高低与HSC活化、肝细胞纤维化程度均呈正相关, 所以, α -SMA表达量的检测, 可较好反应肝脏损伤程度^[33]。本实验中对照组大鼠HIRI动物模型在恢复肝脏血供后肝功恢复较为缓慢, 出现了肝纤维化的表现, 提示HIRI同样也是肝纤维化的发病机制之一。本实验结果显示BMSCs移植组大鼠肝组织 α -SMA表达水平显著低于HIRI组, 说明BMSCs可抑制损伤肝组织中HSC的活化, 抑制肝细胞发展为纤维母细胞, 肝损伤程度减轻。HGF是发现的刺激原代培养肝细胞生长的细胞因子, 具有多种生物学功能, 作为强效的促有丝分裂剂, 在促进成熟肝细胞分裂、血管新生与侧支微循环的建立方面发挥重要作用^[34]。研究发现^[35,36], HGF在肝细胞发生变性、坏死等病理改变后表达增高, 表明HGF可促使肝组织再生与修复。本研究通过利用RT-PCR与Western blot技术检测后发现BMSCs移植组HGF表达量显著高于HIRI组, 表

明BMSCs移植后HGF的表达量增加, 促使肝细胞的增殖与再生, 抑制细胞凋亡, 进一步改善肝细胞纤维化, 从而修复HIRI。

总之, HIRI大鼠经尾静脉注射BMSCs后肝功能明显改善, 病理损伤程度明显减轻, 说明BMSCs移植可以减轻HIRI引起的肝损伤, 其机制可能是通过抑制氧自由基和TNF- α 、IL-18等细胞因子的过度产生, 降低抗氧化物质的消耗, 稳定细胞膜及内环境以及通过诱导调节肝细胞纤维化因子 α -SMA及促进肝细胞有丝分裂因子HGF的表达等途径减轻肝损伤, 更多的作用机制有待于进一步研究。

4 参考文献

- 1 Zheng W, Men H, Li J, Xing Y, Wu B, Wang Z, Li J, Teng D, Shi Y, Li J, Jiang P, Cai J. Global microRNA expression profiling of mouse livers following ischemia-reperfusion injury at different stages. *PLoS One* 2016; 11: e0148677 [PMID: 26859886 DOI: 10.1371/journal.pone.0148677]
- 2 Bal A, Gonul Y, Hazman O, Kocak A, Bozkurt MF, Yilmaz S, Kokulu S, Oruc O, Demir K. Interleukin 18-binding protein ameliorates liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2016; 201: 13-21 [PMID: 26850179 DOI: 10.1016/j.jss.2015.10.008]
- 3 Tong Y, Ding XB, Chen ZX, Jin SQ, Zhao X, Wang X, Mei SY, Jiang X, Wang L, Li Q. WISP1 mediates hepatic warm ischemia reperfusion injury via TLR4 signaling in mice. *Sci Rep* 2016; 6: 20141 [PMID: 26821752 DOI: 10.1038/srep20141]
- 4 Taghizadieh M, Hajipour B, Asl NA, Khodadadi A, Somi MH, Banei M. Combination effect of melatonin and dexamethasone on liver ischemia/reperfusion injury. *Bratisl Lek Listy* 2016; 117: 47-53 [PMID: 26810170]
- 5 de Kroon LM, Narcisi R, Blaney Davidson EN, Cleary MA, van Beuningen HM, Koevoet WJ, van Osch GJ, van der Kraan PM. Activin receptor-like kinase receptors ALK5 and ALK1 are both required for TGF β -induced chondrogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *PLoS One* 2015; 10: e0146124 [PMID: 26720610 DOI: 10.1371/journal.pone.0146124]
- 6 Bi L, Wang G, Yang D, Li S, Liang B, Han Z. Effects of autologous bone marrow-derived stem cell mobilization on acute tubular necrosis and cell apoptosis in rats. *Exp Ther Med* 2015; 10: 851-856 [PMID: 26622404]
- 7 郑盛, 杨涓, 唐映梅. 间充质干细胞在免疫调节中的作用及应用进展. *中国组织工程研究* 2015; 19: 7362-7368
- 8 Yuan S, Jiang T, Zheng R, Sun L, Cao G, Zhang Y. Effect of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on acute hepatic failure in rats. *Exp Ther Med* 2014; 8: 1150-1158 [PMID: 25187814]
- 9 Qingqing M, Xin Z, Meizhong S. Bone marrow mesenchymal stem cells altered the immunoregulatory activities of hepatic natural killer cells. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;

- 38: 689-698 [PMID: 25241998 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.06.001]
- 10 Dalakas E, Newsome PN, Boyle S, Brown R, Pryde A, McCall S, Hayes PC, Bickmore WA, Harrison DJ, Plevris JN. Bone marrow stem cells contribute to alcohol liver fibrosis in humans. *Stem Cells Dev* 2010; 19: 1417-1425 [PMID: 20025456 DOI: 10.1089/scd.2009.0387]
- 11 Whiting L, Stewart KW, Hay DL, Harris PW, Choong YS, Phillips AR, Brimble MA, Cooper GJ. Glicentin-related pancreatic polypeptide inhibits glucose-stimulated insulin secretion from the isolated pancreas of adult male rats. *Physiol Rep* 2015; 3: pii: e12638 [PMID: 26634904 DOI: 10.14814/phy2.12638]
- 12 Shadrin KV, Morgulis II, Pahomova VG, Rupenko AP, Khlebopros RG. Characteristics of oxygen transport through the surface of the isolated perfused rat liver. *Dokl Biochem Biophys* 2015; 464: 298-300 [PMID: 26518552 DOI: 10.1134/S1607672915050075]
- 13 Sarikus Z, Bedirli N, Yilmaz G, Bagriacik U, Bozkirli F. The effects of epidural bupivacaine on ischemia/reperfusion-induced liver injury. *Bratisl Lek Listy* 2016; 117: 41-46 [PMID: 26810169]
- 14 Xie Y, Hou W, Song X, Yu Y, Huang J, Sun X, Kang R, Tang D. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ* 2016; 23: 369-379 [PMID: 26794443 DOI: 10.1038/cdd.2015.158]
- 15 Guan L, Liu H, Fu P, Li Z, Li P, Xie L, Xin M, Wang Z, Li W. The protective effects of trypsin inhibitor on hepatic ischemia-reperfusion injury and liver graft survival. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 1429835 [PMID: 26783413 DOI: 10.1155/2016/1429835]
- 16 Go KL, Lee S, Zendejas I, Behrns KE, Kim JS. Mitochondrial dysfunction and autophagy in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 183469 [PMID: 26770970 DOI: 10.1155/2015/183469]
- 17 Pantazi E, Bejaoui M, Folch-Puy E, Adam R, Roselló-Catafau J. Advances in treatment strategies for ischemia reperfusion injury. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 169-179 [PMID: 26745388 DOI: 10.1517/14656566.2016.1115015]
- 18 Striffler G, Tuboly E, Szél E, Kaszonyi E, Cao C, Kaszaki J, Mészáros A, Boros M, Hartmann P. Inhaled methane limits the mitochondrial electron transport chain dysfunction during experimental liver ischemia-reperfusion injury. *PLoS One* 2016; 11: e0146363 [PMID: 26741361 DOI: 10.1371/journal.pone.0146363]
- 19 Wang Y, Liu ZS, Zhang SL, Diao QX, Ge YJ. Effect and Mechanism of Portal Blood Stasis Removal on Intestinal Endotoxemia and Hepatic Ischemia Reperfusion Injury. *Transplant Proc* 2015; 47: 2752-2756 [PMID: 26680087 DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.09.039]
- 20 Yang HJ, Tang LM, Zhou XJ, Qian J, Zhu J, Lu L, Wang XH. Ankaflavin ameliorates steatotic liver ischemia-reperfusion injury in mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 619-625 [PMID: 26663010]
- 21 Jia S, Liu X, Li W, Xie J, Yang L, Li L. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma negatively regulates the differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells toward myofibroblasts in liver fibrogenesis. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 2085-2100 [PMID: 26599535 DOI: 10.1159/000438567]
- 22 Lin J, Meng L, Yao Z, Chen S, Yang J, Tang Z, Lin N, Xu R. Use an alginate scaffold-bone marrow stromal cell (BMSC) complex for the treatment of acute liver failure in rats. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 12593-12600 [PMID: 26550170]
- 23 Lukashyk SP, Tsyrukunov VM, Isaykina YI, Romanova ON, Shymanskiy AT, Aleynikova OV, Kravchuk RI. Mesenchymal bone marrow-derived stem cells transplantation in patients with HCV related liver cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 217-221 [PMID: 26356872 DOI: 10.14218/JCTH.2014.00027]
- 24 Guo CH, Han LX, Wan MR, Deng GJ, Gan JH. Immunomodulatory effect of bone marrow mesenchymal stem cells on T lymphocytes in patients with decompensated liver cirrhosis. *Genet Mol Res* 2015; 14: 7039-7046 [PMID: 26125913 DOI: 10.4238/2015.June.26.13]
- 25 Zou Z, Cai Y, Chen Y, Chen S, Liu L, Shen Z, Zhang S, Xu L, Chen Y. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate acute liver injury and regulate the expression of fibrinogen-like-protein 1 and signal transducer and activator of transcription 3. *Mol Med Rep* 2015; 12: 2089-2097 [PMID: 25901902 DOI: 10.3892/mmr.2015.3660]
- 26 Song YM, Lian CH, Wu CS, Ji AF, Xiang JJ, Wang XY. Effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells transplanted via the portal vein or tail vein on liver injury in rats with liver cirrhosis. *Exp Ther Med* 2015; 9: 1292-1298 [PMID: 25780424]
- 27 郑盛, 肖琼怡, 殷芳. 骨髓间充质干细胞移植对急性肝功能衰竭大鼠肝组织miRNA-155和TNF-α表达的影响. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)* 2014; 4: 79-83
- 28 郑盛, 尤丽英. 间充质干细胞分化为功能性肝细胞的研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2013; 19: 396-400
- 29 Shiratsuki S, Terai S, Murata Y, Takami T, Yamamoto N, Fujisawa K, Burganova G, Quintanilha LF, Sakaida I. Enhanced survival of mice infused with bone marrow-derived as compared with adipose-derived mesenchymal stem cells. *Hepatol Res* 2015; 45: 1353-1359 [PMID: 25692387 DOI: 10.1111/hepr.12507]
- 30 Wang X, Zhao W, Wang J, Shi K, Qin X, Kong Q, Wang G, Mu L, Li H, Sun B, Shi L. Bone marrow stromal cells inhibit the activation of liver cirrhotic fat-storing cells via adrenomedullin secretion. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1325-1334 [PMID: 25445161 DOI: 10.1007/s10620-014-3423-9]
- 31 Lim C, Broqueres-You D, Brouland JP, Merkulova-Rainon T, Faussat AM, Hilal R, Rouquie D, Eveno C, Audollent R, Levy BI, Pocard M. Hepatic ischemia-reperfusion increases circulating bone marrow-derived progenitor cells and tumor growth in a mouse model of colorectal liver metastases. *J Surg Res* 2013; 184: 888-897 [PMID: 23726239 DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.069]
- 32 Jin G, Qiu G, Wu D, Hu Y, Qiao P, Fan C, Gao F. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate hepatic ischemia-reperfusion injury by suppressing oxidative stress and inhibiting apoptosis in rats. *Int J Mol Med* 2013; 31: 1395-1401 [PMID: 23589072 DOI: 10.3892/

- ijmm.2013.1340]
- 33 Iswandana R, Pham BT, van Haaften WT, Luangmonkong T, Oosterhuis D, Mutsaers HA, Olinga P. Organ- and species-specific biological activity of rosmarinic acid. *Toxicol In Vitro* 2016; 32: 261-268 [PMID: 26804033 DOI: 10.1016/j.tiv.2016.01.009]
- 34 Ma H, Shi X, Yuan X, Ding Y. IL-1 β siRNA adenovirus benefits liver regeneration by improving mesenchymal stem cells survival after acute liver failure. *Ann Hepatol* 2016; 15: 260-270 [PMID: 26845604 DOI: 10.5604/16652681.1193723]
- 35 Wu JP, Ho TJ, Tsai CC, Yeh YL, Lin CC, Lin KH, Hsieh DJ, Chen LM, Pan LF, Huang CY. Hepatoprotective effects of traditional Chinese medicine on liver fibrosis from ethanol administration following partial hepatectomy. *Chin J Physiol* 2015; 58: 393-403 [PMID: 26717918 DOI: 10.4077/CJP.2015.BAD339]
- 36 Kanazawa H, Fujimoto Y, Teratani T, Iwasaki J, Kasahara N, Negishi K, Tsuruyama T, Uemoto S, Kobayashi E. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate hepatic ischemia reperfusion injury in a rat model. *PLoS One* 2011; 6: e19195 [PMID: 21559442 DOI: 10.1371/journal.pone.0019195]

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》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.

艾塞那肽通过激活AMPK抑制脂肪酸诱导肝细胞脂肪沉积及炎症反应

郭南京, 李津, 朱雨霏, 郭丽蓉, 陈庆福, 黄滨

郭南京, 李津, 朱雨霏, 郭丽蓉, 陈庆福, 厦门大学附属第一医院保健病房 福建省厦门市 361003

黄滨, 厦门医学高等专科学校临床系 福建省厦门市 361008

郭南京, 主治医师, 主要从事糖尿病及其并发症防治方面的研究。

福建省卫生厅青年科研课题基金资助项目, No. 2013-2-87

作者贡献分布: 郭南京与李津对此文所作贡献两均等; 郭南京与李津负责研究过程、数据分析和论文写作; 朱雨霏与郭丽蓉负责试剂提供; 陈庆福负责研究过程; 黄滨负责课题设计、研究过程、数据分析和论文写作。

通讯作者: 黄滨, 讲师, 主治医师, 361008, 福建省厦门市思明区岩前路8号, 厦门医学高等专科学校临床系. hhgbin@163.com

收稿日期: 2016-01-11

修回日期: 2016-02-28

接受日期: 2016-03-08

在线出版日期: 2016-04-18

Exenatide inhibits fatty acid induced hepatocyte steatosis and inflammation through activating AMPK

Nan-Jing Guo, Jin Li, Yu-Fei Zhu, Li-Rong Guo, Qing-Fu Chen, Bin Huang

Nan-Jing Guo, Jin Li, Yu-Fei Zhu, Li-Rong Guo, Qing-Fu Chen, VIP Wards, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Bin Huang, Department of Clinical Medicine, Xiamen Medical College, Xiamen 361008, Fujian Province, China

Supported by: Fund of Health Department of Fujian Province, No. 2013-2-87

Correspondence to: Bin Huang, Lecturer, Attending Physician, Department of Clinical Medicine, Xiamen Medical College, 8 Yanqian Road, Siming District, Xiamen 361008, Fujian Province, China. hhgbin@163.com

Received: 2016-01-11

Revised: 2016-02-28

Accepted: 2016-03-08

Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To detect the effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonist exenatide (EXE) on fat deposition in liver cells and explore the underlying mechanism.

METHODS: A HepG2 cell deposition model was induced with palmitic acid (PA). After cells were incubated with different doses of EXE (25-100 nmol/L) and PA (500 μ mol/L) for 24 h, fatty deposition was assessed by oil red O staining and the level of intracellular triglyceride (TG). Real-time quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression of lipid metabolism related genes, including fatty acid synthase (FAS), tumor necrosis factor α (TNF- α), and interleukin 6 (IL-6). The expression of p-AMPK and AMPK protein was tested by Western blot. An AMPK inhibitor was used to explore the role of AMPK in fat deposition and inflammation.

RESULTS: Compared with the control group, PA significantly elevated TG and oil red O content, as well as the expression of FAS in HepG2 cells ($P < 0.05$). EXE significantly inhibited PA induced elevation of TG and oil red O content, as well as FAS gene expression in a

■背景资料

目前, 国内外还没有对于肝脏细胞脂肪沉积特效的治疗药物。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂是一类具有与GLP-1相似结构, 能激活GLP-1受体的多肽, 是治疗2型糖尿病的上市药物。临床及实验研究已证实GLP-1受体激动剂具有抗脂质沉积及抗炎的作用, 然而机制尚不明确。腺苷酸激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是一种调控糖脂代谢的关键酶, 其激活还具有抗炎作用。本文探索AMPK在GLP-1调控肝细胞脂质沉积及炎症反应中的作用。

■同行评议者

李树德, 副教授, 昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系

■ 研究前沿

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病治疗药物研究一直是该领域的热点、难点。研究表明, 抗氧化剂、胰岛素增敏剂、降脂药物具有治疗NAFLD的作用, 然而这些药物治疗NAFLD的疗效并不显著, 缺乏针对性的药物。

dose dependent manner ($P < 0.05$). The expression of TNF- α and IL-6 significantly increased in the PA treated group ($P < 0.05$). EXE significantly inhibited the expression of TNF- α and IL-6 in PA treated HepG2 cells ($P < 0.05$). Co-treatment with AMPK inhibitor significantly reduced the effect of EXE on AMPK, and reduced the inhibitory effect of EXE on fatty deposition and PA induced FAS activation ($P < 0.05$). AMPK inhibitor significantly diminished the inhibitory effect of EXE on TNF- α and IL-6 activation induced by PA ($P < 0.05$).

CONCLUSION: EXE reduces fatty acid induced fatty deposition and inflammatory response in liver cells through activation of AMPK.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Exenatide; Fatty deposition; Inflammation; AMP-activated protein kinase

Guo NJ, Li J, Zhu YF, Guo LR, Chen QF, Huang B. Exenatide inhibits fatty acid induced hepatocyte steatosis and inflammation through activating AMPK. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1649-1657 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1649.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1649>

摘要

目的: 探讨胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂艾塞那肽(exenatide, EXE)对肝细胞脂肪沉积作用及机制。

方法: 采用棕榈酸(palmitic acid, PA)诱导HepG2细胞沉积模型, 将不同剂量的EXE(25-100 nmol/L)与PA(500 μ mol/L)共同孵育24 h。采用油红O染色及细胞内甘油三酯(triglyceride, TG)含量检测观察脂肪沉积程度; 实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)以及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)的表达; Western blot检测p-腺苷酸激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)及AMPK表达。我们还采用AMPK抑制剂对调控AMPK在EXE抑制脂肪沉积及炎症反应中的作用进一步的验证。

结果: PA显著升高HepG2细胞中的TG及油红O含量, 增加FAS的表达, 与对照组比较有

统计学差异(均 $P < 0.05$)。EXE能剂量依赖性抑制PA诱导的TG及油红O含量升高及FAS基因激活, 与PA组比较有统计学差异(均 $P < 0.05$)。PA处理组TNF- α 、IL-6的表达较对照组显著升高, 与对照组比较有统计学差异(均 $P < 0.05$)。EXE能剂量依赖性抑制PA诱导TNF- α 、IL-6的表达升高, 与PA组比较有统计学差异(均 $P < 0.05$)。AMPK抑制剂能显著降低EXE对AMPK的激活作用, 还显著降低了EXE对PA诱导脂肪沉积及FAS激动的抑制作用, 与EXE单独作用组比较有统计学差异(均 $P < 0.05$)。此外, AMPK抑制剂能显著降低EXE对PA诱导TNF- α 、IL-6激活的抑制作用, 与EXE单独作用组比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

结论: EXE可能通过激活AMPK减少脂肪酸诱导肝细胞脂肪沉积及炎症反应。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 艾塞那肽; 脂肪沉积; 炎症; 腺苷酸激活的蛋白激酶

核心提示: 本文探索了胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)激动剂治疗非酒精性脂肪性肝病的机制, 结果显示GLP-1激动剂艾塞那肽(exenatide, EXE)通过激活腺苷酸激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase)抑制脂肪酸诱导的肝细胞脂肪沉积及炎症反应, 为EXE治疗非酒精性脂肪性肝病的临床应用提供了实验依据。

郭南京, 李津, 朱雨霏, 郭丽蓉, 陈庆福, 黄滨. 艾塞那肽通过激活AMPK抑制脂肪酸诱导肝细胞脂肪沉积及炎症反应. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1649-1657 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1649.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1649>

0 引言

近年来, 随着生活水平的提高, 脂质代谢紊乱疾病的发病率快速提高, 如非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)在我国已经发展为第二大肝脏疾病, 仅次于病毒性肝炎^[1]。NAFLD发生的主要病理改变是肝脏细胞的脂质沉积, 但目前国内外还没有对于肝脏细胞脂肪沉积特效的治疗药物。胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂是一类具有与GLP-1相似结构, 能激活

GLP-1受体的多肽^[2]. GLP-1受体激动剂能促进血糖依赖性的胰岛素分泌, 抑制餐后胰高血糖素释放, 延缓胃排空, 减轻体质量^[3]. 近年来有临床及实验研究^[4]均证实GLP-1受体激动剂具有抗脂质沉积的作用, 然而机制尚不明确. 腺苷酸激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)被发现与各种代谢综合征相关疾病的发病关系密切. AMPK对于脂质稳态的调控是由于提高了线粒体功能增加脂肪的代谢, 并通过抑制脂肪酶活性降低脂肪的合成^[5]. 除了显著的调节脂质稳态作用外, AMPK还有显著的抗炎症效应使得AMPK成为了目前脂质沉积的研究热点^[6]. 本文将探讨AMPK在艾塞那肽(exenatide, EXE)防治肝细胞脂肪沉积及炎症反应中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 艾塞那肽购自美国礼来公司, 胎牛血清、DMEM培养基购自GIBICO公司; 棕榈酸(palmitic acid, PA)、油红O购自美国Sigma公司; BML-275购自Santa公司; p-AMPK、AMPK抗体购自CST公司; 脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)抗体购自Bioworld公司; GAPDH抗体购自Santa公司; BCA蛋白定量试剂盒购自上海碧云天生物技术公司; 甘油三酯(triglyceride, TG)检测试剂盒购自南京建成生物科技有限公司. 实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)引物购自Lifetechnologies公司; 逆转录试剂盒及qRT-PCR试剂盒购自Takara公司. HepG2细胞株, 购自中国科学院细胞所(上海)细胞库并保存于本实验室. HepG2细胞用含有10%胎牛血清的DEME培养液, 在37℃、50 mL/L CO₂培养, 2-3 d后1:3传代, 对数生长期细胞用于实验.

1.2 方法

1.2.1 分组: 为了探索EXE对脂肪沉积、炎症反应及AMPK激活的影响, 我们将细胞分成以下各组: 对照组(Control, 等体积DMSO)、PA组(PA, 500 μmol/L)、EXE低剂量组(EXE-L, 500 μmol/L PA+50 nmol/L EXE)、EXE高剂量组(EXE-H, 500 μmol/L PA+100 nmol/L EXE). 为了探索AMPK在EXE抑制脂肪沉积、炎症反应中的作用, 我们将细胞分为以下各组: 对照组(Control, 等体积DMSO)、PA组(PA, 500 μmol/L PA)、EXE高剂量组(EXE-H, 500

μmol/L PA+100 nmol/L EXE)、EXE高剂量+AMPK抑制剂BML-275组(EXE-H+BML-275, 500 μmol/L PA+100 nmol/L EXE+10 μmol/L BML-275).

1.2.2 油红O染色: HepG2细胞在不同处理作用下培养48 h后, 弃去原细胞培养液, PBS漂洗3次, 用4%多聚甲醛固定细胞15 min, PBS漂洗3次, 新鲜配置的油红O染色液室温孵育30 min, PBS洗2次, 显微镜下拍摄图片. 为了量化细胞内的油红O含量, 新鲜配置的油红O染色液室温孵育30 min, PBS洗2次, 加入异丙醇室温下孵育5 min溶解油红O, 在510 nm处测定OD值.

1.2.3 细胞内甘油三酯含量检测: HepG2细胞在不同处理作用下培养48 h后, 弃去原细胞培养液, PBS洗2-3次, 加入细胞裂解液, 氯仿/甲醇混合溶液(2:1, v/v)提取细胞内脂质, 采用TG检测试剂盒检测TG含量.

1.2.4 qRT-PCR: 采用qRT-PCR检测mRNA表达水平. HepG2细胞加入1 mL/孔TRIzol, 室温裂解10 min, 加入0.2 mL三氯甲烷, 剧烈颠倒混匀15 s. 静置10 min后4℃ 12000 r/min, 离心15 min, 吸取上层水样层加入0.5 mL异丙醇, 颠倒混匀后, 25℃放置10 min, 4℃ 12000 r/min离心15 min, 移去上清. 750 mL/L乙醇1 mL沉淀RNA, 4℃ 7500 r/min离心5 min, 在防止丢失RNA沉淀的前提下吸尽上清, 静置以挥发乙醇. DEPC水30 μL溶解RNA, 参照Takara逆转录试剂盒说明书进行逆转录. 以GAPDH作为内参, 按SYBR Premix Ex Taq试剂盒说明书进行qRT-PCR检测. 实验所用引物序列如表1.

1.2.5 Western blot检测: PBS洗涤HepG2细胞3次, 加入RIPA细胞裂解液充分裂解细胞, 4℃超速离心(12000 r/min, 5 min)收集各组上清液, 用BCA法测定蛋白浓度. 收集的蛋白提取物加入5×SDS-PAGE蛋白上样缓冲液, 100℃加热5 min使蛋白变性. 取15 μg总蛋白加入SDS-PAGE凝胶加样孔内电泳分离. 将凝胶分离的蛋白转移至PVDF膜, 转移膜置于含5%脱脂奶粉的TBST缓冲液(含0.05% Tween-20)中封闭2 h, 加入一抗p-AMPK(1:1000)、AMPK(1:1000)、FAS(1:1000)、GAPDH(1:1000) 4℃孵育过夜, TBST缓冲液洗涤3次, 加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1:5000) 37℃孵育2-3 h, 蛋白条带通过ECL液荧光显色, X线曝光拍照, 用Image J软件分析结果.

■ 相关报道

近年来有临床研究发现艾塞那肽(exenatide, EXE)能降低2型糖尿病合并NAFLD患者的肝酶水平. 实验研究发现, EXE可以减少ob/ob肥胖大鼠的肝脏脂肪含量, 提示可能对于NAFLD有一定的治疗效果. 还有研究发现, EXE能抑制NAFLD小鼠模型的肝脏脂质沉积.

■ 创新盘点

国内未见有EXE调控AMPK治疗NAFLD的报道。在国外, 2014年*Diabetes*杂志报道EXE能调控AMPK上游激酶Sirt1抑制NAFLD的发展, 但是该研究没有对AMPK在EXE调控NAFLD中的作用进行验证, 也未探索AMPK在EXE抑制脂肪酸诱导炎症中的作用。

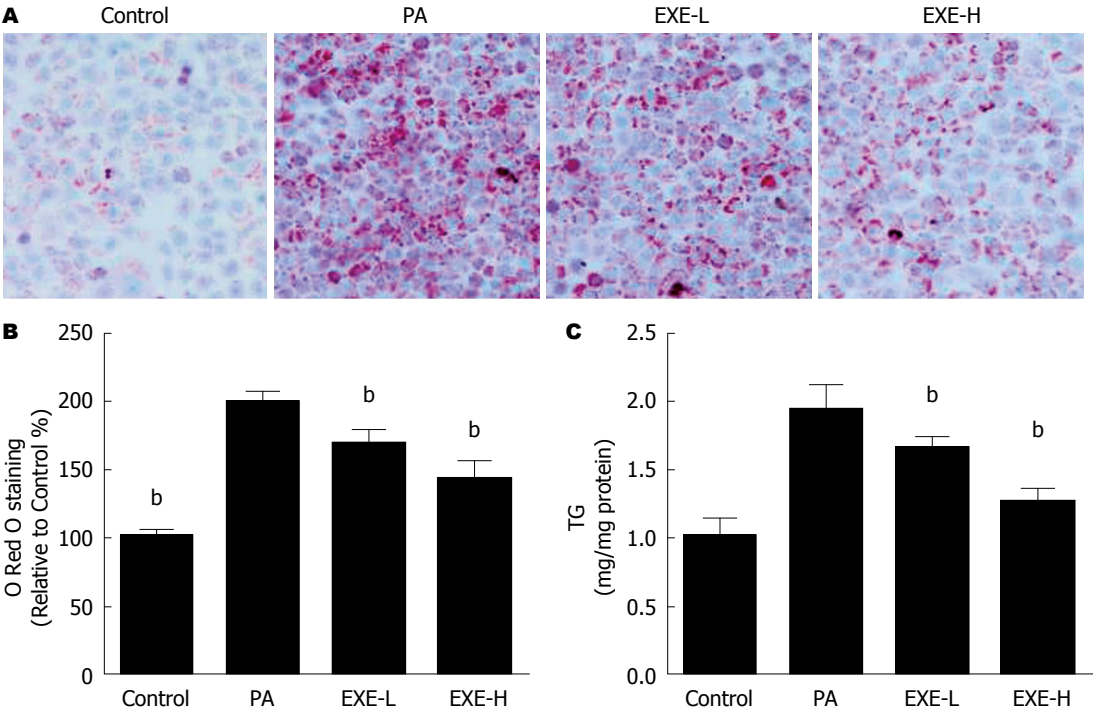


图 1 EXE对PA诱导肝细胞脂质沉积的影响。A: 油红O染色图像($\times 200$); B: 油红O染色定量; C: TG含量。* $P < 0.01$ vs PA组。EXE: 艾塞那肽; PA: 棕榈酸; FAS: 脂肪酸合酶。

表 1 qRT-PCR引物序列

基因	引物	扩增长度(bp)
FAS	上游: 5'-CTA GGT TTG ATG CCT CCT TCT T-3'	98
	下游: 5'-GAT GGC TTC ATA GGT GAC TTC C-3'	
TNF- α	上游: 5'-CCA GGG ACC TCT CTC TAA TCA-3'	106
	下游: 5'-TCA GCT TGA GGG TTT GCT AC-3'	
IL-6	上游: 5'-GGA GAC TTG CCT GGT GAA A-3'	99
	下游: 5'-CTG GCT TGT TCC TCA CTA CTC-3'	
GAPDH	上游: 5'-GGT GTG AAC CAT GAG AAG TAT GA-3'	123
	下游: 5'-GAG TCC TTC CAC GAT ACC AAA G-3'	

FAS: 脂肪酸合酶; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6。

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计分析, 实验数据采用mean \pm SD表示, 组间差异比较采用单因素方差分析法, 方差齐性采用LSD进行两两比较, 方差不齐则采用Dunnetts T3进行两两比较, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 EXE抑制PA诱导肝细胞脂质沉积 油红O染色结果如图1A, B所示, 空白对照组中HepG2细胞呈近卵球形生长, 边缘清晰, 胞浆丰富, 细胞边缘未见红色油滴沉积。PA处理组中, 细胞

内可见明显的红色脂滴环绕于胞核周围, 油红O染色含量显著高于对照组, 与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。不同浓度EXE处理组的红色脂滴较PA组显著降低, 油红O染色含量显著低于PA, 与PA组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。细胞内TG含量结果如图1C所示, PA处理组的TG含量较对照组显著升高($P < 0.01$)。与PA组相比, EXE-H、EXE-L组中的TG均下降($P < 0.01$), 差异有统计学意义。

2.2 EXE对PA组FAS、肿瘤坏死因子- α 、白介素-6及AMPK活性的影响 与对照组相比, PA组的FAS的蛋白表达水平、mRNA表达水平显著升

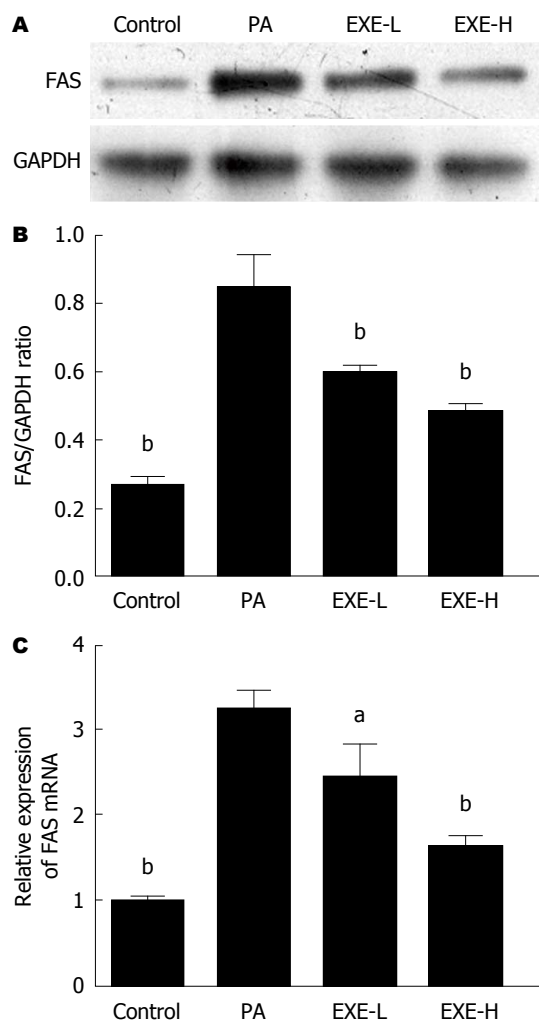


图2 EXE对PA诱导FAS的表达的影响。A: FAS表达条带图; B: 对蛋白表达的影响; C: 对mRNA表达的影响。* $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs PA组。EXE: 艾塞那肽; PA: 棕榈酸。

高($P<0.01$)(图2); PA组的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、IL-6表达水平显著升高($P<0.01$); PA组的p-AMPK表达水平显著降低($P<0.01$); 与PA组比较, EXE-H、EXE-L组中的FAS蛋白表达水平、mRNA表达水平均下降($P<0.05$, $P<0.01$)。qRT-PCR显示出与Western blot相同的趋势。与PA组比较, EXE-H、EXE-L组中的TNF- α 水平、IL-6水平均下降($P<0.01$)(图3A, B)。EXE-H、EXE-L组中的p-AMPK水平均显著升高($P<0.01$)(图3C, D)。

2.3 BML-275的阻断作用 与BML-275、EXE(100 nmol/L)共同孵育预处理48 h后, EXE及BML-275共处理组的p-AMPK表达显著低于EXE单独处理组, 与单独预处理组比较差异有统计学意义($P<0.01$)(图4)。油红O定量及TG含量均显著高于EXE单独处理组, 与单独预处理组比较差异有统计学意义(油红O: $P<0.05$;

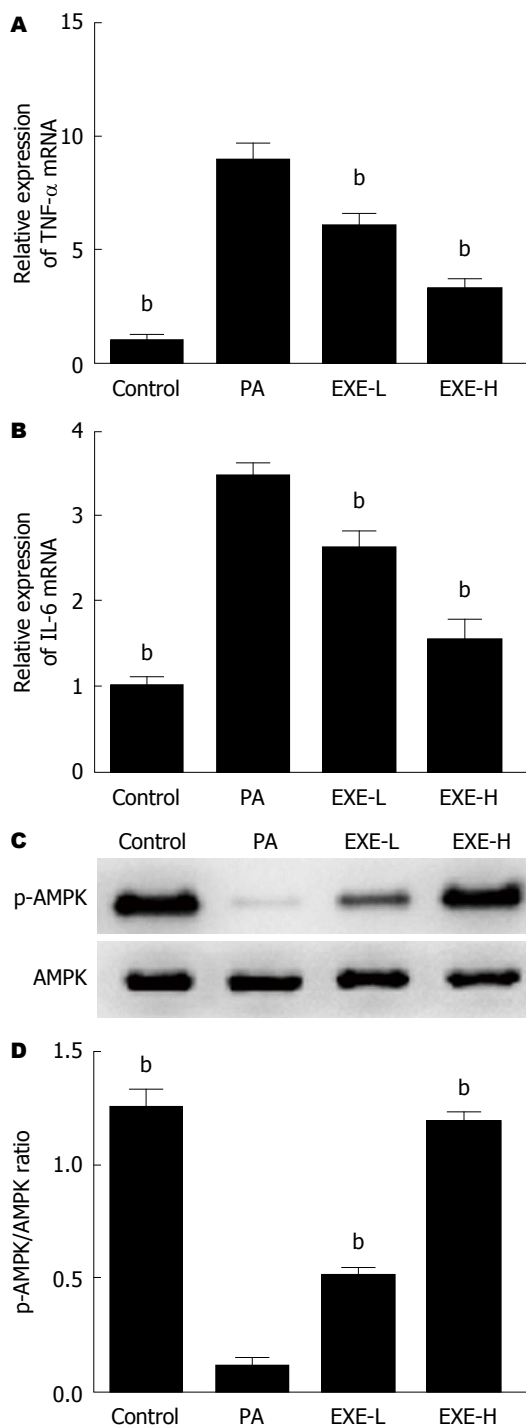


图3 EXE对PA组TNF- α 、IL-6及AMPK活性的影响。A: TNF- α 相对表达量; B: IL-6相对表达量; C: p-AMPK表达条带图; D: EXE对PA处理肝细胞AMPK活性的影响。^b $P<0.01$ vs PA组。EXE: 艾塞那肽; PA: 棕榈酸; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6; AMPK: 腺苷酸激活的蛋白激酶。

TG: $P<0.01$)(图5)。EXE、BML-275共处理组的FAS的蛋白及mRNA表达显著高于EXE单独处理组, 与单独预处理组比较差异有统计学意义($P<0.01$)(图6A-C)。EXE、BML-275共处理组的TNF- α 、IL-6表达均显著高于EXE单独处

名词解释

GLP-1受体激动剂: 是一类具有与GLP-1相似结构, 能激活GLP-1受体的多肽, 能促进血糖依赖性的胰岛素分泌, 抑制餐后胰高血糖素释放, 延缓胃排空; 非酒精性脂肪性肝病: 指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。

同行评价

本文研究内容具有重要的意义, 研究具有一定的创新性.

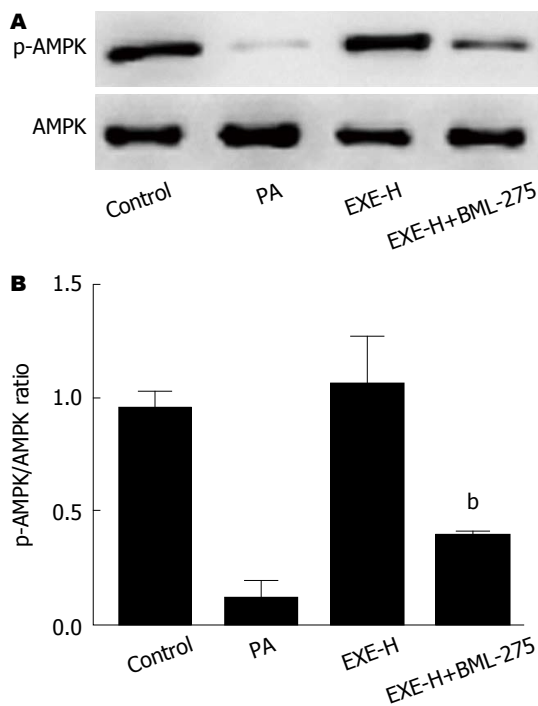


图4 BML-275对EXE激活AMPK的影响. A: AMPK表达条带图; B: AMPK表达量. ^b $P < 0.01$ vs EXE-H组. EXE: 艾塞那肽; AMPK: 腺苷酸激活的蛋白激酶.

理组, 与单独预处理组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (图6D, E).

3 讨论

随着社会的进步, 脂质代谢性疾病成为了影响人类健康的主要原因, 如NAFLD已经取代了乙型肝炎成为了中国人最主要的慢性肝病^[7,8]. NAFLD突出表现是弥漫性的肝细胞脂肪性病变, 包括脂肪肝、脂肪性肝炎以及肝硬化等^[9]. 肝脏脂质沉积是NAFLD的主要原因, 而造成肝脏脂质沉积的发病机制目前尚未完全清楚, 目前占主流的观点是由脂肪代谢紊乱、炎症反应等原因.

目前对于肝脏脂肪沉积并没有非常特效的药物, 实验研究证明二甲双胍^[10,11]、罗格列酮^[12]等有减少胰岛素抵抗效果的降糖药物, 以及抗氧化药物如维生素E^[13], 降脂药如吉非贝齐^[14], 有一定的治疗作用, 但效果并不理想. GLP-1受体激动剂EXE于2005年上市, 是一种肠促胰岛素系统的新型降糖药物, 主要通过GLP-1结合后发挥作用, 在治疗糖尿病的同时可以减轻患者的体质量和胰岛素抵抗状态^[15]. 近年来有临床研究^[16,17]发现EXE能降低2型糖尿病合并NAFLD患者的肝酶水平. 实验研究^[18,19]发

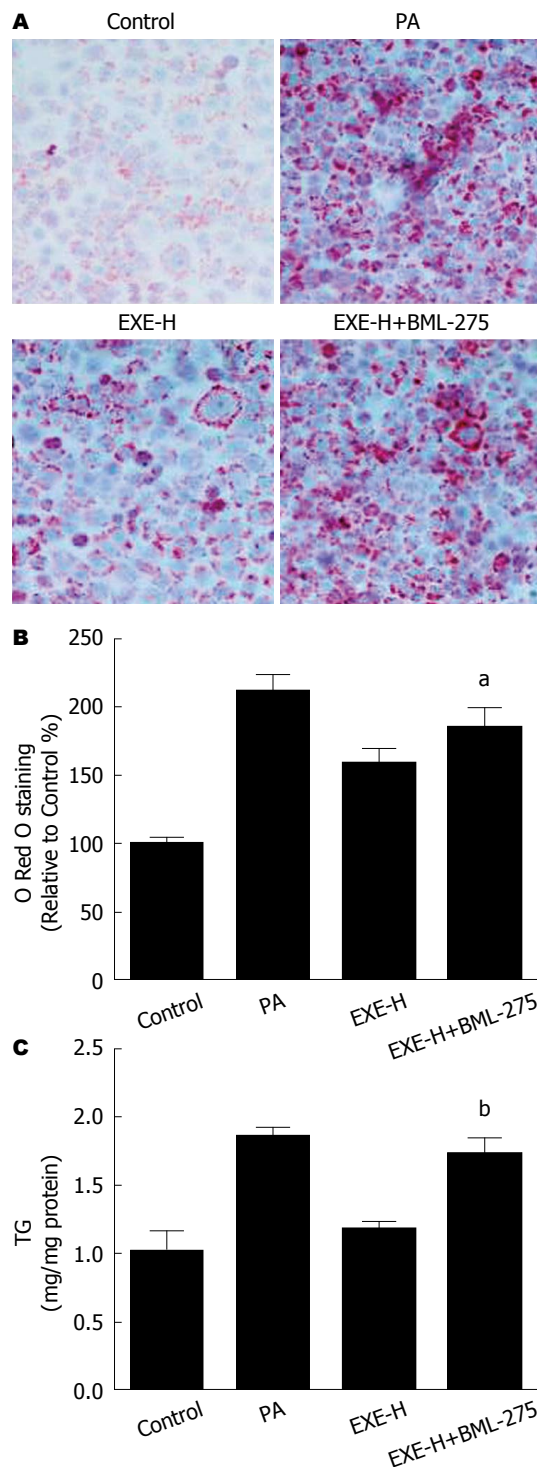


图5 BML-275对EXE抑制PA诱导脂肪沉积的影响. A: 油红O染色图像 ($\times 200$); B: 油红O染色定量; C: TG含量. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs EXE-H组. EXE: 艾塞那肽; PA: 棕榈酸; TG: 甘油三酯.

现, EXE可以减少ob/ob肥胖大鼠的肝脏脂肪含量, 提示可能对于NAFLD有一定的治疗效果. 还有研究^[20]发现, EXE能抑制NAFLD小鼠模型的肝脏脂质沉积. 本研究用PA诱导HepG2脂肪沉积模型, 同时以不同剂量的EXE处理该细

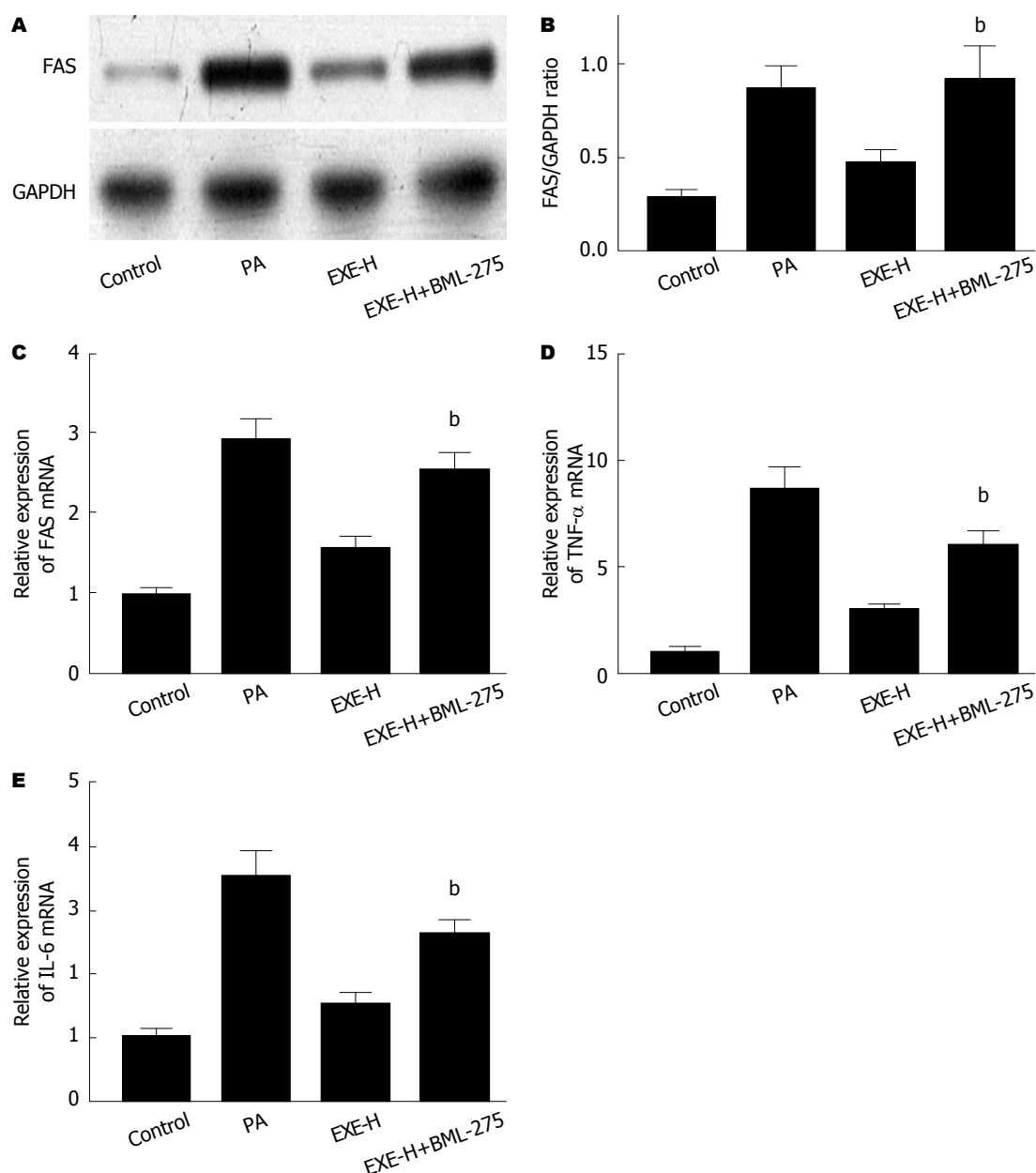


图 6 BML-275对EXE抑制PA诱导FAS、TNF- α 、IL-6表达的影响。A: FAS表达条带图; B: 对FAS蛋白表达的影响; C: 对FAS mRNA表达的影响; D: TNF- α 相对表达量; E: IL-6相对表达量。^b $P < 0.01$ vs EXE-H组。EXE: 艾塞那肽; PA: 棕榈酸; FAS: 脂肪酸合酶; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6。

胞,发现细胞内的TG水平显著下降降低,表明GLP-1受体激动剂EXE具有改善脂质沉积和脂质代谢紊乱状态的作用。

AMPK具有显著的调节脂质稳态作用及抗炎效应^[21]。AMPK复合物由 α 、 β 、 γ 三个亚单位构成,其中 α 亚单位的磷酸化对AMPK活性起重要调节作用,当 α 中172位苏氨酸磷酸化后,AMPK变为有活动的p-AMPK形式,AMPK激活后可以增加葡萄糖的摄取,脂肪酸的氧化等,在肝脏脂质稳态的调节及炎症反应发挥重要作用^[21,22]。AMPK对于脂质代谢的影

响是通过抑制乙酰辅酶A羧化酶(ACC)、FAS等脂肪酶的活性抑制脂肪合成,同时增加脂肪酸的氧化等方式^[5,23]。本次实验中PA显著抑制HepG2细胞中p-AMPK表达,增加FAS的表达,提示PA能抑制AMPK通路的激活。我们还发现EXE能剂量依赖性抑制PA对AMPK的抑制及对FAS基因激活作用。为了进一步研究其作用机制,我们使用了AMPK的抑制剂BML-275研究EXE对于脂肪沉积的作用。BML-275能显著降低EXE对AMPK的激活作用,还显著降低了EXE对PA诱导脂肪沉积及FAS激动的抑制作

用, 与EXE单独作用组比较有统计学差异. 我们结果提示EXE可能通过激活AMPK抑制游离脂肪酸诱导的肝脏脂肪沉积.

既往研究^[24]表明炎症反应在NAFLD的发展过程中起了关键的作用. NAFLD患者外周血TNF- α 、IL-6等炎症因子水平升高^[25,26]. 采用TNF- α 抗体能抑制NAFLD的炎症反应, 减少了肝细胞坏死和脂质沉积^[27,28]. 本项目研究发现, EXE能剂量依赖性的降低PA诱导的TNF- α 、IL-6表达升高. 这提示, EXE具有抗炎作用. 研究^[29]证实AMPK除了在脂代谢的调节作用外, 在体内炎症过程也发挥重要作用, 有研究^[30]表明在游离脂肪酸刺激的小鼠巨噬细胞中, AMPK可以显著抑制NF- κ B的活性及TNF- α 的表达; 在大鼠巨噬细胞和小胶质细胞中, 转染AMPK可减少LPS导致的TNF- α 、IL-1 β 及IL-6的表达^[31]. 本次实验中, PA处理组TNF- α 、IL-6的表达较对照组显著升高, 而EXE能剂量依赖性抑制PA诱导TNF- α 、IL-6的表达升高. 为了进一步验证AMPK在EXE抗炎中的作用, 实验中使用AMPK抑制剂BML-275进行实验, AMPK抑制剂能显著降低EXE对PA诱导TNF- α 、IL-6激活的抑制作用, 表明EXE可能通过激活AMPK减少脂肪酸诱导肝细胞炎症反应.

总之, GLP-1受体激动剂EXE可能有缓解脂质沉积的效应, 该作用可能与激活AMPK有关. 因此, GLP-1受体激动剂EXE有可能成为治疗脂质代谢紊乱疾病(如NAFLD)的有效药物.

4 参考文献

- 1 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]
- 2 Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context* 2015; 4: 212283 [PMID: 26213556 DOI: 10.7573/dic.212283]
- 3 Ryan D, Acosta A. GLP-1 receptor agonists: Nonglycemic clinical effects in weight loss and beyond. *Obesity* (Silver Spring) 2015; 23: 1119-1129 [PMID: 25959380 DOI: 10.1002/oby.21107]
- 4 Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2013; 123: 2764-2772 [PMID: 23863634 DOI: 10.1172/JCI67227]
- 5 Lee JW, Choe SS, Jang H, Kim J, Jeong HW, Jo H, Jeong KH, Tadi S, Park MG, Kwak TH, Man Kim J, Hyun DH, Kim JB. AMPK activation with glabridin ameliorates adiposity and lipid dysregulation in obesity. *J Lipid Res* 2012; 53: 1277-1286 [PMID: 22493094 DOI: 10.1194/jlr.M022897]
- 6 Kumase F, Takeuchi K, Morizane Y, Suzuki J, Matsumoto H, Kataoka K, Al-Moujahed A, Maidana DE, Miller JW, Vavvas DG. AMPK-Activated Protein Kinase Suppresses Ccr2 Expression by Inhibiting the NF- κ B Pathway in RAW264.7 Macrophages. *PLoS One* 2016; 11: e0147279 [PMID: 26799633 DOI: 10.1371/journal.pone.0147279]
- 7 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的研究现状与展望. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 999-1001
- 8 Baršić N, Lerotić I, Smirčić-Duvnjak L, Tomašić V, Duvnjak M. Overview and developments in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3945-3954 [PMID: 22912545 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.3945]
- 9 Tessari P, Coracina A, Cosma A, Tiengo A. Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 291-302 [PMID: 19359149 DOI: 10.1016/j.numecd.2008.12.015]
- 10 Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000; 6: 998-1003 [PMID: 10973319 DOI: 10.1038/79697]
- 11 Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23-28 [PMID: 15225167 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02025.x]
- 12 Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, Shiffman ML, Clore J, Mills AS. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1107-1115 [PMID: 15625656]
- 13 Fukui A, Kawabe N, Hashimoto S, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Kan T, Nakaoka K, Ohki M, Takagawa Y, Takamura T, Kamei H, Yoshioka K. Vitamin E reduces liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 2749-2756 [PMID: 26644818 DOI: 10.4254/wjh.v7.i27.2749]
- 14 Angulo P. Current best treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 611-623 [PMID: 12739988 DOI: 10.1517/14656566.4.5.611]
- 15 Madsbad S. A review of head-to-head comparisons of GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2015 Oct 29. [Epub ahead of print] [PMID: 26511102 DOI: 10.1111/dom.12596]
- 16 Fan H, Pan Q, Xu Y, Yang X. Exenatide improves type 2 diabetes concomitant with non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013; 57: 702-708 [PMID: 24402015]
- 17 Shao N, Kuang HY, Hao M, Gao XY, Lin WJ, Zou W. Benefits of exenatide on obesity and non-alcoholic fatty liver disease with elevated liver enzymes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 521-529 [PMID: 24823873 DOI: 10.1002/dmrr.2561]

- 18 Salehi M, Aulinger BA, D'Alessio DA. Targeting beta-cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins. *Endocr Rev* 2008; 29: 367-379 [PMID: 18292465 DOI: 10.1210/er.2007-0031]
- 19 Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology* 2006; 43: 173-181 [PMID: 16374859 DOI: 10.1002/hep.21006]
- 20 Kawaguchi T, Itou M, Taniguchi E, Sata M. Exendin 4, a glucagon like peptide 1 receptor agonist, modulates hepatic fatty acid composition and $\Delta 5$ desaturase index in a murine model of non alcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Med* 2014; 34: 782-787 [PMID: 24993337 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1826]
- 21 O'Neill LA, Hardie DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. *Nature* 2013; 493: 346-355 [PMID: 23325217 DOI: 10.1038/nature11862]
- 22 Hardie DG. AMPK--sensing energy while talking to other signaling pathways. *Cell Metab* 2014; 20: 939-952 [PMID: 25448702 DOI: 10.1016/j.cmet.2014.09.013]
- 23 Liu JF, Ma Y, Wang Y, Du ZY, Shen JK, Peng HL. Reduction of lipid accumulation in HepG2 cells by luteolin is associated with activation of AMPK and mitigation of oxidative stress. *Phytother Res* 2011; 25: 588-596 [PMID: 20925133 DOI: 10.1002/ptr.3305]
- 24 Arrese M, Cabrera D, Kalergis AM, Feldstein AE. Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH. *Dig Dis Sci* 2016 Feb 3. [Epub ahead of print] [PMID: 26841783 DOI: 10.1007/s10620-016-4049-x]
- 25 Poniachik J, Csendes A, Díaz JC, Rojas J, Burdiles P, Maluenda F, Smok G, Rodrigo R, Videla LA. Increased production of IL-1 α and TNF- α in lipopolysaccharide-stimulated blood from obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine* 2006; 33: 252-257 [PMID: 16564703 DOI: 10.1016/j.cyto.2006.02.006]
- 26 García-Galiano D, Sánchez-Garrido MA, Espejo I, Montero JL, Costán G, Marchal T, Membrives A, Gallardo-Valverde JM, Muñoz-Castañeda JR, Arévalo E, De la Mata M, Muntané J. IL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2007; 17: 493-503 [PMID: 17608262 DOI: 10.1007/s11695-007-9087-1]
- 27 Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, Desimone C, Song XY, Diehl AM. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343-350 [PMID: 12540784 DOI: 10.1053/jhep.2003.50048]
- 28 Koca SS, Bahcecioglu IH, Poyrazoglu OK, Ozercan IH, Sahin K, Ustundag B. The treatment with antibody of TNF- α reduces the inflammation, necrosis and fibrosis in the non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine- and choline-deficient diet. *Inflammation* 2008; 31: 91-98 [PMID: 18066656 DOI: 10.1007/s10753-007-9053-z]
- 29 Gao H, Zeng Z, Zhang H, Zhou X, Guan L, Deng W, Xu L. The Glucagon-Like Peptide-1 Analogue Liraglutide Inhibits Oxidative Stress and Inflammatory Response in the Liver of Rats with Diet-Induced Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Biol Pharm Bull* 2015; 38: 694-702 [PMID: 25947915 DOI: 10.1248/bpb.b14-00505]
- 30 Yang Z, Kahn BB, Shi H, Xue BZ. Macrophage $\alpha 1$ AMP-activated protein kinase ($\alpha 1$ AMPK) antagonizes fatty acid-induced inflammation through SIRT1. *J Biol Chem* 2010; 285: 19051-19059 [PMID: 20421294 DOI: 10.1074/jbc.M110.123620]
- 31 Giri S, Nath N, Smith B, Viollet B, Singh AK, Singh I. 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside inhibits proinflammatory response in glial cells: a possible role of AMP-activated protein kinase. *J Neurosci* 2004; 24: 479-487 [PMID: 14724246 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4288-03.2004]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



改良胆胰转流术对GK大鼠的长期降糖效果

张斌, 翁山耕, 何洪兴, 徐常国, 冯苏

背景资料

十二指肠改道术 (duodenal-jejunal bypass, DJB) 可以改善GK大鼠的血糖已是不争的事实, 而胆胰转流术 (new billiopancreatic diversion, NBDP) 仅转流胆胰液而没有旷置肠管, 同样能够改善GK大鼠血糖, 其机制尚不明确且NBDP远期效果未知。

张斌, 翁山耕, 何洪兴, 徐常国, 冯苏, 福建医科大学附属第一医院肝胆胰外科 福建省福州市 350005

张斌, 医师, 主要从事糖尿病的外科治疗及肝胆胰外科相关疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81341024
福建省自然科学基金资助项目, No. 2014J01312
福建省卫计委中青年骨干人才培养重点基金资助项目, No. 2014-ZQN-20-17
福建医科大学教授发展基金资助项目, No. JS14020

作者贡献分布: 本课题由翁山耕设计; 张斌与翁山耕撰写; 研究过程由张斌、何洪兴、冯苏及徐常国共同完成; 数据分析由张斌与何洪兴完成; 本论文写作由张斌完成。

通讯作者: 翁山耕, 教授, 350005, 福建省福州市茶中路20号, 福建医科大学附属第一医院肝胆胰外科. shangeng@sina.com
电话: 0591-87982087

收稿日期: 2016-01-31
修回日期: 2016-03-07
接受日期: 2016-03-15
在线出版日期: 2016-04-18

Long-term effects of a new billiopancreatic diversion surgery on plasma glucose in Goto-Kakizaki rats

Bin Zhang, Shan-Geng Weng, Hong-Xing He, Chang-Guo Xu, Su Feng

Bin Zhang, Shan-Geng Weng, Hong-Xing He, Chang-Guo Xu, Su Feng, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81341024; Fujian Provincial Natural Science Foundation, No. 2014J01312; Fujian Province Development Planning Commission Personnel Key Fund for Training Distinguished Middle-aged and Young Talents, No. 2014-ZQN-20-17; Fujian Medical University Professor Development Fund, No. JS14020

Correspondence to: Shan-Geng Weng, Professor, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, 20 Chazhong Road, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. shangeng@sina.com

Received: 2016-01-31
Revised: 2016-03-07
Accepted: 2016-03-15
Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To observe the effects of a new billiopancreatic diversion (NBDP) surgery and duodenal-jejunal bypass (DJB) on plasma glucose and blood lipids in Goto-Kakizaki (GK) rats, and to explore the possible mechanisms involved.

METHODS: Thirty rats were randomly divided into an NBDP group, a DJB group and a sham operation group. Body weight, plasma glucose and blood lipids were measured before and after surgery. Morphology of islet cells was observed 48 weeks after surgery.

RESULTS: One week after surgery, random plasma glucose level decreased from $9.729 \text{ mmol/L} \pm 0.652 \text{ mmol/L}$ to $17.743 \text{ mmol/L} \pm 3.734 \text{ mmol/L}$ in the NBDP group, from $9.367 \text{ mmol/L} \pm 1.118 \text{ mmol/L}$ to $16.500 \text{ mmol/L} \pm 3.272 \text{ mmol/L}$ in the DJB group, and both were significantly lower than those in the sham operation group. Twenty-four weeks after surgery, random plasma glucose level rose to $14.233 \text{ mmol/L} \pm 2.759 \text{ mmol/L}$ in the NBDP group. However, random plasma glucose level was still maintained at $14.233 \text{ mmol/L} \pm 2.759 \text{ mmol/L}$ in the DJB group, which was significantly lower than those in the NBDP

同行评议者

李哲夫, 主任医师, 青岛市中心医院肝胆外科

and sham-operation groups. Forty-eight weeks after surgery, the number of islet cells in the DJB group was more than those in the other two groups.

CONCLUSION: Both NBPD and DJB can decrease plasma glucose in GK rats in the early stage after surgery, but long-term effect of NBPD is not satisfactory. Biliopancreatic diversion may be an important factor in early stage. Changes in the digestive tract may be the most important factor involved in the surgical treatment of type 2 diabetes.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Goto-Kakizaki rats; Duodenal-jejunal bypass surgery; New biliopancreatic diversion; Glucose tolerance; Islet cells

Zhang B, Weng SG, He HX, Xu CG, Feng S. Long-term effects of a new biliopancreatic diversion surgery on plasma glucose in Goto-Kakizaki rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1658-1663 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1658.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1658>

摘要

目的: 观察改良胆胰转流术(new biliopancreatic diversion, NBPD)和十二指肠改道术(duodenal-jejunal bypass, DJB)对GK大鼠的血糖、血脂的长期影响, 并探讨其可能的降糖机制。

方法: 将30只12周龄♂ SPF级GK大鼠随机分为3组, 每组10只, 分别行DJB、NBPD组和假手术。检测手术前后体质量、血糖、血脂等水平, 观察术后48 wk胰岛细胞形态。

结果: 与本组术前1 wk随机血糖相比, 术后1 wk NBPD和DJB组大鼠随机血糖下降($9.729 \text{ mmol/L} \pm 0.652 \text{ mmol/L}$ vs $17.743 \text{ mmol/L} \pm 3.734 \text{ mmol/L}$, $9.367 \text{ mmol/L} \pm 1.118 \text{ mmol/L}$ vs $16.500 \text{ mmol/L} \pm 3.272 \text{ mmol/L}$)。术后24 wk, NBPD组大鼠血糖升至 $18.043 \text{ mmol/L} \pm 6.970 \text{ mmol/L}$, 与假手术组相比差异无统计学意义, 而DJB组大鼠随机血糖 $14.233 \text{ mmol/L} \pm 2.759 \text{ mmol/L}$, 明显低于假手术组及NPBD组。术后48 wk, DJB组大鼠胰岛细胞数量较NBPD组和假手术组明显增多。

结论: NBPD及DJB术后早期均能明显降低GK大鼠血糖, 但NBPD术后长期降糖效果

不佳。这可能是术后早期胆胰液转流影响了GK大鼠消化吸收功能, 造成血糖降低。远期肠道功能代偿, 而NBPD并无肠道旷置, 从而造成血糖回升。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: GK大鼠; 十二指肠改道术; 改良胆胰转流术; 糖耐量; 胰岛细胞

核心提示: 胆胰转流术(new biliopancreatic diversion, NBPD)和十二指肠改道术(duodenal-jejunal bypass, DJB)早期均有降糖效果, 但DJB的远期降糖效果明显优于NBPD。我们认为, 由于DJB旷置了十二指肠和近端空肠这两个甘油三酯吸收的主要部位, 术后脂类吸收较前减少, 改善了胰岛素的敏感性, 减少胰岛细胞的破坏, 使胰岛素的分泌增加, 从而改善血糖。

张斌, 翁山耕, 何洪兴, 徐常国, 冯苏. 改良胆胰转流术对GK大鼠的长期降糖效果. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1658-1663 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1658.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1658>

0 引言

外科治疗2型糖尿病的效果已得到大量临床及基础实验的证实^[1-3], 但其机制仍不明确。在我们先前的研究^[4]中证实, 仅转流胆胰液而不旷置肠道的改良胆胰转流术(new biliopancreatic diversion, NBPD)可以改善GK大鼠的血糖, 但目前仍缺乏对其降糖效果的长期观察及机制的研究。因此, 我们设计这一课题, 对GK大鼠行十二指肠改道术(duodenal-jejunal bypass, DJB)及NBPD, 长期观察手术前后GK大鼠的血糖、血脂变化情况以及术后大鼠胰岛细胞数量, 探讨手术降糖可能机制。

1 材料和方法

1.1 材料 10周龄SPF级♂ GK大鼠30只, 体质量300-320 g/只, 饲养于福建医科大学实验动物中心屏障系统内, 12 h明暗变化, 适应环境2 wk, 动物自由进饮, 喂食5%脂肪的饲料, 20-25 g/d。

1.2 方法

1.2.1 分组手术: 30只大鼠随机分为NBPD组, DJB组和假手术组, 每组10只。NBPD: 将胆肠汇合点处肠管切断约1 cm, 将近端及远端的

同行评价

本研究通过对GK大鼠行DJB及NBPD, 长期观察手术前后GK大鼠的血糖、血脂变化情况, 具有探索性价值。

表 1 各组大鼠手术前后空腹体质量 (mean ± SD, g)

时间	DJB组	NBPD组	假手术组
术前1 wk	316.683 ± 6.576	331.771 ± 15.993	340.557 ± 16.031
术后6 wk	323.383 ± 7.345 ^a	343.786 ± 14.562	355.657 ± 18.615
术后12 wk	354.850 ± 12.622	369.343 ± 19.432	373.357 ± 19.686
术后24 wk	362.433 ± 15.367	378.200 ± 21.949	384.429 ± 19.963
术后48 wk	399.967 ± 36.860	402.143 ± 39.533	421.457 ± 37.479

^a*P*<0.05 vs 假手术组. NBPD: 胆胰转流术; DJB: 十二指肠改道术.

十二指肠吻合, 并将切断的1 cm胆肠汇合点段肠管一端封闭, 另一端与距Trize韧带远端20 cm处肠管行端侧吻合术^[5]. DJB: 幽门下0.5 cm处切断肠管, 远端封闭; 将Trize韧带远端10 cm处空肠切断, 远端空肠与近端的十二指肠吻合, 近端空肠与Trize韧带远端20 cm处空肠吻合^[6]. 假手术: 幽门下0.5 cm处切断十二指肠后原位吻合^[7]. 体质量检测: 术前1 wk和术后第1、6、12、24、48周, 大鼠隔夜禁食, 电子秤称质量. 1.2.2 血糖、血脂及胰岛细胞的检测: 术前1 wk和术后第1、4、8、12、24周, 大鼠隔夜禁食, 尾部取血, 使用微量血糖仪检测空腹血糖, 相同周数时测自由进食状态下随机血糖. 术前1 wk及术后第6、12、24、48周, 大鼠正常饮食, 内眦静脉取血, 测血清甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇、游离脂肪酸含量(福建医科大学附属第一医院检验科). 术后第48周, 取大鼠胰腺组织, 免疫组织化学法观察胰岛细胞数量.

统计学处理 数据以mean±SD表示, 使用SPSS17.0统计软件分析, 采用*F*检验, *t*检验等进行统计学处理. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 体质量及血糖 术后6 wk, DJB组大鼠体质量较假手术组低(323.383 g±7.345 g vs 355.657 g±18.615 g), 差异具有统计学意义(*P*<0.05). 术后48 wk, 3组大鼠在体质量及空腹血糖上, 组间差异无统计学意义. 与本组术前1 wk随机血糖相比, 术后1 wk NBPD和DJB组大鼠随机血糖分别下降(9.729 mmol/L±0.652 mmol/L vs 17.743 mmol/L±3.734 mmol/L)、(9.367 mmol/L±1.118 mmol/L vs 16.500 mmol/L±3.272 mmol/L). 与假手术组术后1 wk血糖值相比, 差异具有统计学意义(*P*<0.05). 术后24 wk, NBPD组大鼠随机血糖升至18.043 mmol/L±6.970 mmol/L, 与假

手术组相比, 差异无统计学意义. 而DJB组大鼠随机血糖14.233 mmol/L±2.759 mmol/L, 与假手术组及NBPD组相比, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表1, 2).

2.2 餐后各项指标检测结果 术后48 wk, 假手术组和NBPD组游离脂肪酸分别升至883.833 μEq/L±460.493 μEq/L和511.167 μEq/L±246.515 μEq/L. DJB组游离脂肪酸降至347.167 μEq/L±129.685 μEq/L, 与假手术组相比, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(图1A). 术后6 wk, DJB组和BPD组大鼠餐后胆固醇分别降至2.040 mmol/L±0.264 mmol/L和1.938 mmol/L±0.310 mmol/L, 二者与假手术组相比, 差异均有统计学意义(*P*<0.05); 术后第48 wk, DJB组大鼠餐后胆固醇降至1.337 mmol/L±0.511 mmol/L, 与假手术组及术前相比, 差异具有统计学意义(*P*<0.05). NBPD组大鼠餐后胆固醇水平升至3.233 mmol/L±0.922 mmol/L, 与假手术组相比, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(图1B). 术后48 wk, DJB组餐后TG降至0.863 mmol/L±0.325 mmol/L, NBPD组及假手术组大鼠餐后TG分别升至1.552 mmol/L±0.463 mmol/L和3.460 mmol/L±1.078 mmol/L. DJB组与其他两组相比, 差异均有统计学意义(*P*<0.05)(图1C).

2.3 胰岛细胞及肠道形态学变化 术后48 wk, DJB组胰岛细胞与其他2组相比, 数量增多, 差异具有统计学意义. DJB组大鼠胃肠吻合口及空肠管直径5.0 mm±0.2 mm, 十二指肠及上段空肠萎缩明显, 直径2.0 mm±0.4 mm, 肠肠吻合口直径3.0 mm±0.3 mm; NBPD组十二指肠段肠管明显扩张, 直径6.0 mm±0.4 mm, 胆肠吻合口扩张, 直径4.0 mm±0.2 mm(图2, 3).

3 讨论

DJB可以改善GK大鼠的血糖已是不争的事实^[8-10],

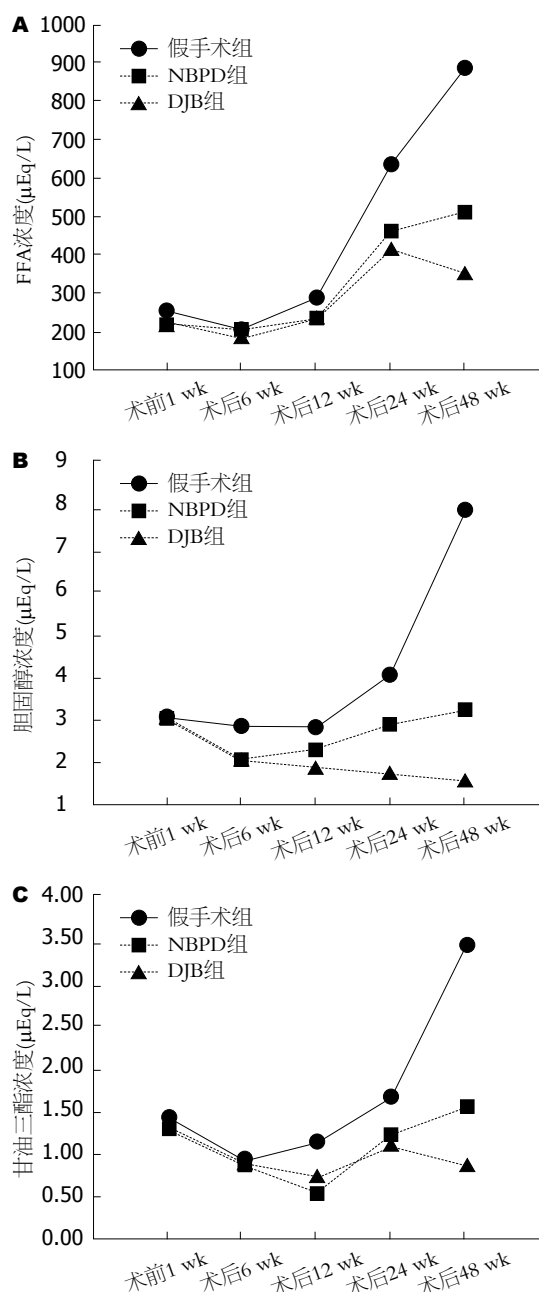


图 1 3组大鼠手术前后指标检测. A: 3组大鼠手术前后餐后FFA变化; B: 3组大鼠手术前后餐后胆固醇变化; C: 3组大鼠手术前后餐后TG变化. FFA: 游离脂肪酸; NBDP: 胆胰转流术; DJB: 十二指肠改道术.

而NBDP仅转流胆胰液而没有旷置肠管, 同样能够改善GK大鼠血糖^[4,6], 其机制尚不明确且NBDP远期效果未知.

本实验结果中, 术后1 wk起NBDP组和DJB组大鼠随机血糖即得到明显改善. 但是, 从术后第12周开始, NBDP组大鼠随机血糖回升, 至术后第48周时, 与假手术组无差异, 而DJB组大鼠始终波动于12 mmol/L上下, 在第48周时明显低于NBDP组及假手术组. 由此可见,

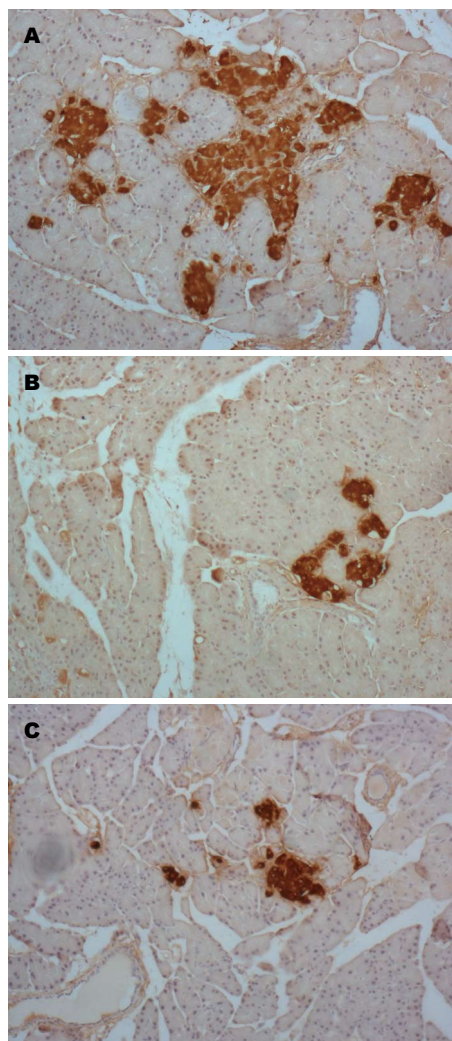


图 2 3组大鼠术后胰岛细胞免疫组织化学图($\times 200$). A: DJB组; B: NBDP组; C: 假手术组. NBDP: 胆胰转流术; DJB: 十二指肠改道术.

NBDP早期能够改善GK大鼠血糖, 但远期效果不佳. 对比NBDP与DJB术式, 主要区别在于NBDP仅转流胆胰液而没有旷置肠管. NBDP早期能够改善GK大鼠血糖, 我们推测是胆胰液的转流起到了关键作用. 胆胰液作为最重要的消化液, 转流后必然影响食物的消化吸收, 因此术后第1周开始至术后第12周, NBDP组和DJB组大鼠血糖明显下降. 随着术后大鼠消化吸收功能的恢复和代偿, NBDP并无旷置肠管, 而吻合口周围肠管明显变粗, 可能使大鼠对食物的消化吸收恢复正常, 从而导致血糖回升. DJB组术后十二指肠及近端空肠旷置, 且血糖一直维持在低水平, 说明该段肠管的旷置对血糖的改善起了重要作用.

胰岛素抵抗和胰岛素分泌的相对不足是2型糖尿病的重要特点之一, 2型糖尿病患者常

表 2 各组大鼠术前及术后血糖值 (mean ± SD, mmol/L)

时间	DJB组		NBDP组		假手术组	
	空腹血糖	随机血糖	空腹血糖	随机血糖	空腹血糖	随机血糖
术前1 wk	6.533 ± 0.473	16.500 ± 3.272	6.950 ± 0.602	17.743 ± 3.734	6.200 ± 0.210	16.771 ± 1.660
术后1 wk	6.167 ± 0.306	9.367 ± 1.118 ^{ac}	6.033 ± 0.489	9.729 ± 0.652 ^{ac}	5.800 ± 0.593	14.471 ± 2.531
术后4 wk	7.167 ± 0.635	10.250 ± 1.973 ^{ac}	6.317 ± 0.700	9.986 ± 1.573 ^{ac}	6.250 ± 0.599	16.714 ± 1.753
术后8 wk	6.933 ± 0.586	11.733 ± 1.498 ^{ac}	6.200 ± 0.660	12.443 ± 3.028 ^{ac}	6.633 ± 0.403	15.800 ± 2.643
术后12 wk	6.733 ± 0.702	12.850 ± 3.100 ^{ac}	6.217 ± 0.741	14.643 ± 4.387	6.667 ± 1.140	16.671 ± 3.303
术后24 wk	7.033 ± 0.643	14.233 ± 2.759 ^{ac}	6.400 ± 1.123	18.043 ± 6.970	5.100 ± 0.420	21.443 ± 2.140
术后48 wk	—	12.150 ± 4.786	—	18.986 ± 5.036	—	17.871 ± 5.161

^a*P*<0.05 vs 术前; ^c*P*<0.05 vs 假手术组. NBDP: 胆胰转流术; DJB: 十二指肠改道术.

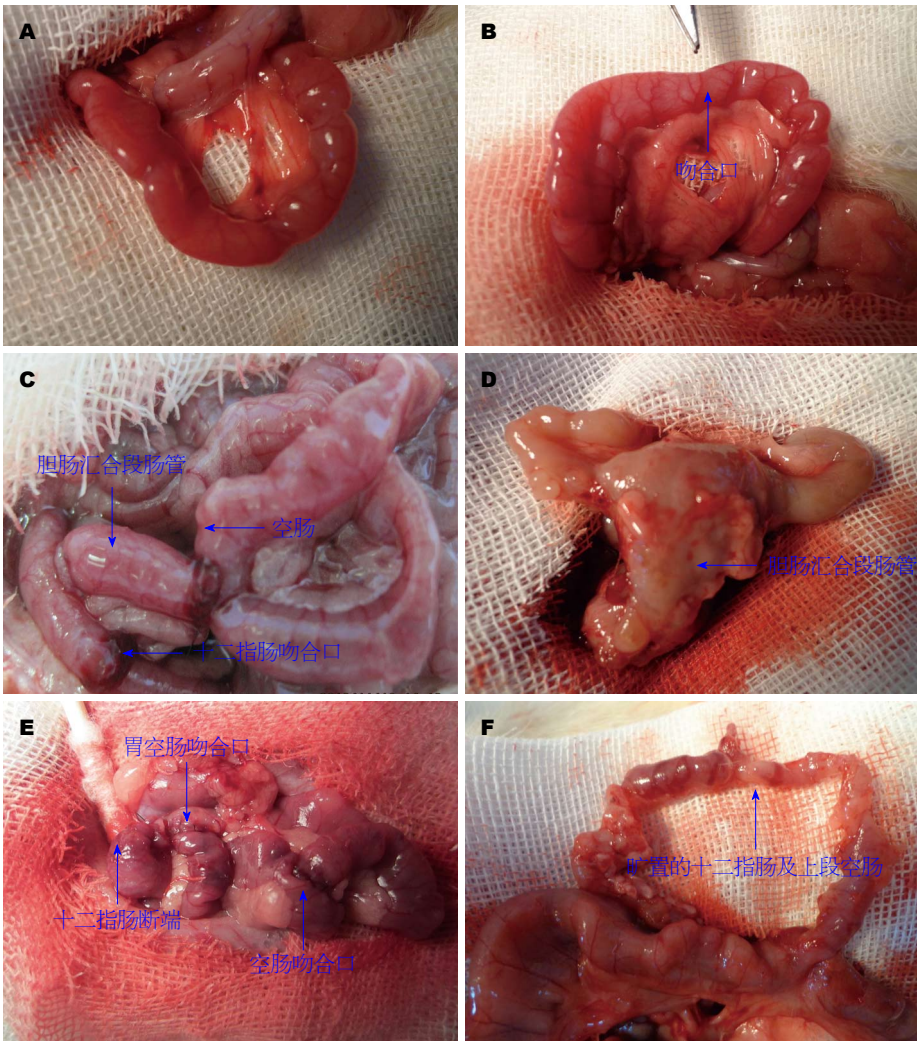


图 3 3组大鼠术后48 wk与手术时肠道形态学图. A: 假手术组术中; B: 假手术组术后48 wk; C: NBDP组术中; D: NBDP组术后48 wk; E: DJB组术中; F: DJB组术后48 wk. NBDP: 胆胰转流术; DJB: 十二指肠改道术.

合并有脂代谢紊乱, TG作为体内含量最多的脂类, 其含量增高与胰岛素抵抗密切相关, 且持续的高血脂会破坏胰岛细胞, 损害其分泌功能^[11-14]. 食物中的TG大约有30%在口腔及胃中

被消化, 余下的70%与十二指肠和空肠的胆汁结合, 并在胰脂肪酶的作用下消化和吸收, 在体内重新合成TG储存^[15]. 本实验结果显示, 术后12 wk NBDP组和DJB组大鼠餐后TG水平明

显低于术前及假手术组. 术后48 wk NBDP组大鼠TG水平虽然低于假手术组, 但高于DJB组大鼠. 术后48 wk, NBDP组大鼠胆肠吻合口处肠管明显增粗. 我们推测其原因可能是: NBDP和DJB术后, 胆胰液的转流影响了TG的消化吸收, 造成术后早期TG水平下降. 由于NBDP并没有旷置十二指肠和近端空肠, 该段肠管是TG的主要吸收部位, 因此术后随着肠道功能恢复, 对TG水平吸收逐渐升高, 导致TG水平升高. 而DJB旷置了十二指肠和近端空肠这两个TG的主要吸收部位, 因此术后TG水平较NBDP组和假手术组明显下降, 且随着时间的增加, TG水平并无升高. 此外, 在术后第48周, DJB组大鼠的胰岛细胞数量显著多于NBDP组和假手术组, 而其余2组胰岛细胞数量无明显差异. 因此, DJB术后, TG水平的降低, 改善了胰岛素敏感性, 同时, 较低的血脂水平减少了对胰岛细胞的破坏, 使胰岛素分泌增加, 最终导致血糖降低. 而NBDP术后, 随着肠道功能的代偿、恢复, 使得血脂升高, 胰岛素敏感性的降低, 且胰岛细胞的破坏并未得到改善, 从而导致远期降糖效果不佳.

总之, NBDP和DJB早期均有降糖效果, 但DJB的远期降糖效果明显优于NBDP. 我们认为, 由于DJB旷置了十二指肠和近端空肠这两个TG吸收的主要部位, 术后脂类吸收较前减少, 改善了胰岛素的敏感性, 减少胰岛细胞的破坏, 使胰岛素的分泌增加, 从而改善血糖. 而NBDP仅转流胆胰液并未旷置肠管, 术后早期降糖效果明显, 但随着肠道消化吸收功能的代偿、恢复, 使得血脂、血糖的吸收增加, 导致血糖回升. 因此, 消化吸收功能的改变可能是外科手术治疗2型糖尿病的重要因素之一.

4 参考文献

- 1 Peluso L, Vanek VW. Efficacy of gastric bypass in the treatment of obesity-related comorbidities. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 22-28 [PMID: 17242451 DOI: 10.1177/011542650702200122]
- 2 Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric

- surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 628-642 [PMID: 21480973 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03306.x]
- 3 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会外科学分会. 手术治疗糖尿病专家共识. *中华糖尿病杂志* 2011; 3: 205-208
- 4 Weng SG, Zhang B, Feng S, Xu CG, Lin CZ. Effects of modified biliopancreatic diversion on glucose tolerance of GK rats. *Obes Surg* 2013; 23: 522-530 [PMID: 23207830 DOI: 10.1007/s11695-012-0830-x]
- 5 Weng SG. Modified biliopancreatic diversion for GK rats: a proposal for a simpler technique and mechanism research. *Obes Surg* 2012; 22: 997-998 [PMID: 22477054 DOI: 10.1007/s11695-012-0638-8]
- 6 Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004; 239: 1-11 [PMID: 14685093 DOI: 10.1097/01.sla.0000102989.54824.fc]
- 7 翁山耕, 张斌, 刘赵琪, 石铮. 改良胃旁路术对GK大鼠的降糖作用及其机制. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3778-3781
- 8 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会外科学分会. 手术治疗糖尿病专家共识. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 367-370
- 9 Nannipieri M, Mari A, Anselmino M, Baldi S, Barsotti E, Guarino D, Camastra S, Bellini R, Berta RD, Ferrannini E. The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1372-E1379 [PMID: 21778221 DOI: 10.1210/jc.2011-0446]
- 10 Araujo AC, Bonfleur ML, Balbo SL, Ribeiro RA, de Freitas AC. Duodenal-jejunal bypass surgery enhances glucose tolerance and beta-cell function in Western diet obese rats. *Obes Surg* 2012; 22: 819-826 [PMID: 22411572 DOI: 10.1007/s11695-012-0630-3]
- 11 Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 2005; 36: 232-240 [PMID: 15925013 DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.01.005]
- 12 Kim DS, Jeong SK, Kim HR, Kim DS, Chae SW, Chae HJ. Effects of triglyceride on ER stress and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 140-145 [PMID: 17868644]
- 13 陆再英, 钟南山. 内科学(第七版). 北京: 人民卫生出版社 2008; 770-773
- 14 Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2011; 54: 10-18 [PMID: 20871975 DOI: 10.1007/s00125-010-1896-4]
- 15 Pan X, Hussain MM. Gut triglyceride production. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 727-735 [PMID: 21989069]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



基于RNA-Seq技术的跨种属跨病因肝癌差异表达基因的筛选

史俊林, 罗旺, 李瑗, 杨春, 唐艳萍, 李科志, 曹骥

■背景资料

肝细胞癌是世界第五大恶性肿瘤, 我国则是肝癌重灾区, 发病率和死亡率均居亚洲之首。肝癌的分子发病机制极其复杂, 迄今被报道的海量肝癌相关基因罕有被一致认可者。这一局面向大家调整肝癌研究策略提出了新的课题。

史俊林, 罗旺, 李瑗, 杨春, 唐艳萍, 李科志, 曹骥, 广西医科大学附属肿瘤医院实验研究部 广西壮族自治区南宁市 530021

史俊林, 广西医科大学转化医学研究中心 广西医科大学研究生院 广西壮族自治区南宁市 530021

史俊林, 助理研究员, 主要从事肝癌病因学的基础与临床研究以及肿瘤转移和肿瘤微环境方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 30960428, 81260080
广西医科大学青年科学基金资助项目,
No. GXMUYSF2014023

作者贡献分布: 本课题由曹骥设计; 研究过程由史俊林、罗旺、杨春、唐艳萍及李科志完成; 论文撰写由史俊林、曹骥及李瑗完成。

通讯作者: 曹骥, 研究员, 530021, 广西壮族自治区南宁市市堤路71号, 广西医科大学附属肿瘤医院实验研究部。
caojicn@163.com

收稿日期: 2016-02-01
修回日期: 2016-02-26
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-04-18

Screening differentially expressed genes in hepatocellular carcinoma by cross-species and cross-carcinogenic factors strategy based on RNA-Seq

Jun-Lin Shi, Wang Luo, Yuan Li, Chun Yang, Yan-Ping Tang, Ke-Zhi Li, Ji Cao

Jun-Lin Shi, Wang Luo, Yuan Li, Chun Yang, Yan-Ping Tang, Ke-Zhi Li, Ji Cao, Department of Experimental Pathology, Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous, China

Jun-Lin Shi, Center for Translational Medicine of Guangxi Medical University; Graduate School of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30960428 and 81260080; Youth Foundation of Guangxi Medical University, No. GXMUYSF2014023

Correspondence to: Ji Cao, Researcher, Department of Experimental Pathology, Tumor Hospital of Guangxi Medical University, 71 Hedi Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous, China. caojicn@163.com

Received: 2016-02-01
Revised: 2016-02-26
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To identify key molecules involved in progression of hepatocellular carcinoma (HCC) by cross-species (human and tupaia) and cross-carcinogenic factors (HBV and AFB1) strategy based on RNA sequencing (RNA-Seq).

METHODS: The transcripts in human and tupaia HCC, tumor adjacent liver tissue (para-HCC) and normal liver tissue were thoroughly analyzed by RNA sequencing. Tupaia HCC was induced by HBV infection or aflatoxin B1 (AFB1). Differentially expressed genes were collected between these tissues, and common differential genes which cross human and Tupaia as well as HBV and AFB1 carcinogenic factors were identified.

RESULTS: Compared to human para-HCC and normal liver tissues, 68 differential genes were screened in human HCC, among which 14 were

■同行评议者

王友亮, 副研究员, 中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所; 李成刚, 副教授, 副主任医师, 解放军总医院肿瘤外科

up-regulated and 54 down-regulated. Compared to Tupaia para-HCC and normal liver tissues, 314 differential genes were screened in HBV induced Tupaia HCC, and 20 were screened in AFB1 induced Tupaia HCC. There were 11 common differential genes between HBV and AFB1 induced Tupaia HCC, all of which were down-regulated. There were 2 common differential genes between human HCC and Tupaia HCC, and they were apolipoprotein F (APOF) and insulin-like growth factor binding protein, acid labile subunit (IGFALS), both of which were down-regulated in HCC.

CONCLUSION: The cross-species, cross-carcinogenic factors screening strategy based on RNA-Seq may promote the process of identifying key molecules for human HCC. APOF and IGFALS may be important factors for HCC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: RNA sequencing; Hepatocellular carcinoma; Cross-species; Cross-carcinogenic factors; Apolipoprotein F; IGFALS

Shi JL, Luo W, Li Y, Yang C, Tang YP, Li KZ, Cao J. Screening differentially expressed genes in hepatocellular carcinoma by cross-species and cross-carcinogenic factors strategy based on RNA-Seq. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1664-1675 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1664.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1664>

摘要

目的: 运用全转录组测序(RNA sequencing, RNA-Seq)技术和跨种属、跨病因筛选策略, 定位出影响肝癌发生发展的关键因子。

方法: 运用RNA-Seq技术, 对人肝癌、癌旁和正常肝组织, 以及乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和黄曲霉毒素B1(aflatoxins, AFB1)诱发的树鼩肝癌、癌旁和正常肝组织标本进行全转录组测序、基因表达水平分析和比较; 分别筛选出人肝癌差异表达分子、HBV和AFB1致癌的树鼩肝癌差异表达因子, 最后定位出跨人和树鼩两个物种、跨HBV和AFB1两种致癌因素的肝癌共同差异表达分子。

结果: 各标本总RNA提取质量合格, RNA-Seq测序数据质量合格, 测序数据与参考基因对比匹配率合格, 样品间基因表达相关

性合格。人肝癌差异表达基因有68个, 其中上调基因14个, 下调基因54个; HBV诱发的树鼩肝癌差异表达基因有314个, AFB1诱发的树鼩肝癌差异表达基因有20个, HBV和AFB1诱发的树鼩肝癌共同差异表达基因11个, 均为下调基因。人肝癌和树鼩肝癌共同差异表达基因为2个, 分别是载脂蛋白F(apolipoprotein F, APOF)和人胰岛素样生长因子酸不稳定亚基(insulin-like growth factor binding protein, acid labile subunit, IGFALS), 其mRNA表达水平在肝癌中均下调。

结论: 运用RNA-Seq技术, 跨种属、跨病因筛选肝癌关键基因的研究策略有可能推动肝癌关键基因的定位; APOF和IGFALS有可能是影响肝癌发生发展的重要分子。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 全转录组测序; 肝癌; 跨种属; 跨病因; 载脂蛋白F; 胰岛素样生长因子酸不稳定亚基

核心提示: 基于全转录组测序这一新的技术, 结合跨种属、跨病因肿瘤关键基因筛选策略, 我们初步发现了载脂蛋白F和胰岛素样生长因子酸不稳定亚基两个可能影响肝癌发生发展的候选关键基因。

史俊林, 罗旺, 李媛, 杨春, 唐艳萍, 李科志, 曹骥. 基于RNA-Seq技术的跨种属跨病因肝癌差异表达基因的筛选. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1664-1675 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1664.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1664>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界第五大恶性肿瘤^[1,2], 严重危害人类健康。我国是肝癌重灾区, 发病率和死亡率均居亚洲之首^[3,4]。全转录组测序(RNA sequencing, RNA-Seq)是转录组测序的新一代技术, 已成为转录组研究中的一项强大平台^[5-7], 并得到越来越广泛的应用。在肿瘤研究领域, RNA-Seq已广泛应用于白血病、淋巴瘤、前列腺癌、结肠癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌及肝癌等的肿瘤标志物、致癌机制及干预措施的研究^[8-16]。

跨种属筛选肿瘤关键基因是本课题组前期提出的一项肿瘤研究策略^[17], 并通过应用这一研究策略和基因芯片、蛋白芯片技术,

■ 研究前沿

全转录组测序(RNA sequencing, RNA-Seq)技术为肿瘤研究提供了强大的新平台, 而跨种属与跨病因肿瘤研究策略国内除作者所在课题组外尚少见这方面的相关报道。本研究首次将RNA-Seq技术, 与跨种属、跨病因的研究策略相结合, 其可能在人类战胜肿瘤的进程中有所作为。

■ 创新盘点

本文基于RNA-Seq这一新的技术, 同时运用跨种属、跨病因筛选策略初步筛选出肝癌关键基因载脂蛋白F(apolipoprotein F, *APOF*)和人胰岛素样生长因子酸不稳定亚基(insulin-like growth factor binding protein, acid labile subunit, *IGFALS*). 目前国内外均尚未见与本文报道相似的研究路线及结果.

对人、树鼩和大鼠的肝癌、癌旁及正常肝组织进行了跨种属差异表达因子的筛选和验证等研究^[18,19]. 本研究应用新技术RNA-Seq进一步对人肝癌、癌旁及正常肝组织以及对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和黄曲霉毒素B1(aflatoxins, AFB1)暴露诱发的树鼩肝癌、癌旁及正常肝组织, 进行了全转录组测序和比较、分析, 筛选出由不同因素诱发的、不同种属的肝癌组织中共同存在的差异表达分子, 后者作为候选的肝癌关键因子值得进一步研究.

1 材料和方法

1.1 材料 3例人肝癌及其相应的癌旁组织(距离肿瘤边缘2 cm以外)冷冻标本为广西医科大学肿瘤医院肝胆外科2014/2015年手术切除后保存, 均为男性, 平均年龄59岁, 术前均未接受放疗、生物治疗等干预措施; 3例正常人肝组织冷冻标本为广西医科大学第一附属医院普通外科保存. 1例HBV感染诱发的树鼩肝癌及其癌旁组织、3例AFB1摄入诱发的树鼩肝癌及其癌旁组织以及3例树鼩正常肝组织来自本课题组的前期动物实验^[20,21].

1.2 方法

1.2.1 高通量测序: RNA测序由北京诺禾致源生物信息科技有限公司完成, 主要步骤为: 提取样品总RNA, 对样品进行质量检测, 用带有Oligo(dT)的磁珠富集样品中的mRNA, 随后将mRNA打成短片段并以其为模板合成双链cDNA, 后者经纯化、末端修复、加A尾并连接测序接头后进行片段大小选择, 然后通过PCR富集得到cDNA文库, 对文库进行库检, 最后对库检合格的cDNA进行HiSeq测序.

1.2.2 生物信息学分析: 首先对测序获得的高通量原始数据进行质量评估, 包括测序错误率分布检查(Phred分值表示, 20对应的碱基正确识别率为99%, 30对应的碱基正确识别率为99.9%)、A/T/C/G含量分布检查、测序数据过滤(去掉带接头的以及低质量的原始序列); 然后应用软件TopHat2对测序数据与参考基因组进行比对, 正常情况下, 实验所产生的测序序列定位的百分比会高于70%(Total Mapped), 其中具有多个定位的序列(Multiple Mapped)占总体的百分比通常不超过10%. 采用FKPM(Fragments Per Kilo bases per Million

reads, 来自某一基因每千碱基长度的测序片段数目, 是目前最常用的基因表达水平估算方法)^[22]估算样本中的基因表达量, 我们认为FKPM>1为基因表达. 应用Pearson相关系数来检测样本间表达基因的相关程度, 即线性相关程度. 本实验在进行低等灵长类动物树鼩和人基因对比时, 通过Ensemble进行基因名称转换.

1.2.3 差异基因表达分析: 首先分别将人肝癌组织、癌旁组织与人正常肝组织的基因表达水平进行对比, 找到与癌旁组织和正常肝组织相比均有差异的人肝癌组织的差异表达基因, 再以同样的方法找到HBV和AFB1致癌的树鼩肝癌组织的差异表达基因, 然后将这些差异表达基因分别进行对比, 最终筛选出跨物种、跨病因的人和树鼩肝癌共有的差异表达基因.

统计学处理 差异表达基因的筛选, 从基因表达水平分析中得到数据经过校正后, 先应用DESeq方法^[23]进行生物学变异的消除, 再以padj<0.05为标准筛选差异表达基因.

2 结果

2.1 测序数据质量评估 如表1所示, 所有样本的Q20在95.38%-97.46%之间, Q30在89.33%-93.69%之间(Q20、Q30分别显示Phred数值大于20、30的碱基占总体碱基的百分比). 其中Raw reads为统计原始序列数据; Clean reads为统计过滤后的测序数据, 此系列数据是后续的生物信息分析的基础; Clean bases为Clean reads的个数乘以长度, 并转化为以G为单位; 错误率是通过公式 $Q_{phred} = -10\log_{10}(e)$ 计算得到的; GC含量显示碱基G和C的数量总和占总碱基数量的百分比.

2.2 生物信息学分析 如表2所示, 本研究所有标本的Total Mapped在70.11%-90.68%之间, Multiple Mapped在1.97%-3.40%之间. Total reads为测序序列经过测序数据过滤后的数量统计(Clean data); Uniquely mapped为在参考序列上有唯一比对位置的测序序列的数量统计; Reads map to '+'和Reads map to '-'分别为测序序列比对到基因组上正链和负链的统计; Non-splice reads为整段比对到外显子的测序序列的统计; Splice reads为Total mapped中分段比对到两个外显子上的测序序列(也称为Junction

表 1 测序产出数据质量情况一览表

样品名称	Raw reads	Clean reads	Clean bases	错误率(%)	Q20(%)	Q30(%)	GC含量
HUC1	37206882	36445722	4.56G	0.01	97.46	93.69	50.49
HUC2	39980478	39286974	4.91G	0.01	97.23	93.17	51.93
HUC3	41432656	40844192	5.11G	0.01	97.34	93.36	49.73
HUP1	30008898	28825038	3.60G	0.02	96.02	90.74	51.36
HUP2	30599356	29416982	3.67G	0.02	95.66	89.83	52.33
HUP3	27131834	26121448	3.26G	0.02	96.07	90.79	50.29
HUNL1	31350434	30130374	3.76G	0.02	96.25	91.18	50.02
HUNL2	35092444	33942944	4.24G	0.02	96.33	91.29	48.28
HUNL3	40344662	38802132	4.84G	0.02	96.26	91.34	49.48
TSBC	25802062	24849984	3.10G	0.02	95.94	90.43	50.08
TSBP	30744812	29447898	3.67G	0.02	96.03	90.74	50.77
TSFC1	27993940	26848966	3.35G	0.02	95.89	90.40	49.62
TSFC2	31917292	30852496	3.85G	0.02	96.20	91.00	49.10
TSFC3	30277814	29078526	3.63G	0.02	95.75	90.02	51.59
TSFP1	28105204	26992530	3.37G	0.02	96.03	90.66	50.46
TSFP2	30496114	29218694	3.64G	0.02	96.10	90.81	50.88
TSFP3	27089406	26041320	3.25G	0.02	95.73	89.77	50.90
TSNL1	26407954	25418372	3.17G	0.02	96.02	90.66	49.41
TSNL2	28104302	26866832	3.35G	0.02	95.38	89.33	49.61
TSNL3	33759030	31788066	3.96G	0.02	96.24	91.28	52.30

HUC1、2、3为人肝癌组织标本, HUP1、2、3为相应的人肝癌癌旁组织, HUNL1、2、3为人正常肝组织标本; TSBC为HBV诱发的树鼩肝癌组织, TSBP为相应树鼩癌旁组织, TSFC1、2、3为AFB1诱发的树鼩肝癌组织, TSFP1、2、3为相应的树鼩癌旁组织, TSNL1、2、3为树鼩正常肝组织。

reads)的统计, 他的百分比取决于测序片段的长度。表3所示为所有标本在不同表达水平区间的基因数量统计。

2.3 差异表达基因分析

2.3.1 人肝癌差异表达基因: 在人的组织标本中, 样品间基因表达相关系数均 >0.8 (图1A), 整体FPKM层次聚类图分析表明人肝癌、癌旁和正常肝组织间的差异表达基因分布情况(图1B)。火山图分析表明人肝癌、癌旁和正常肝组织间有统计学意义的差异表达基因分布情况。与相应的癌旁组织相比, 人肝癌组织的差异表达基因有100个, 其中上调14个、下调86个(图1C); 与人正常肝组织相比, 人肝癌组织的差异表达基因有272个, 其中上调90个、下调182个(图1D); 与相应的癌旁和人正常肝组织相比, 人肝癌组织的差异表达基因有68个(图1E), 其中上调14个、下调54个。

2.3.2 树鼩肝癌差异表达基因: 在树鼩组织标本中, 样品间基因表达相关系数均 >0.8 (图2A), 整体FPKM层次聚类图分析表明树鼩肝癌、癌旁

和树鼩正常肝组织间的差异表达基因分布情况(图2B)。火山图分析表明树鼩肝癌、癌旁和树鼩正常肝组织间有统计学意义的差异表达基因分布情况。经对比, 与相应的癌旁组织相比, HBV致癌的树鼩肝癌差异表达基因为2717个, 其中上调1702个、下调1015个(图2C); 与树鼩正常肝组织相比, HBV诱发的树鼩肝癌组织中的差异表达基因为400个, 其中上调252个、下调148个(图2D); 另一方面, 与相应的癌旁组织相比, AFB1诱发的树鼩肝癌差异表达基因为30个, 均为下调(图2E); 与树鼩正常肝组织相比, AFB1致癌的树鼩肝癌差异表达基因为203个, 其中上调26个、下调177个(图2F); 同时与相应的癌旁和正常肝组织相比, HBV诱发的树鼩肝癌组织中的差异表达基因有314个, 其中上调203个、下调111个(图2G)。与相应的癌旁组织和树鼩正常肝组织相比, AFB1致癌的树鼩肝癌差异表达基因有20个, 均为下调(图2H)。而将HBV及AFB1诱发的树鼩肝癌差异表达因子进行对比, 发现这两种致癌因素所

应用要点

本文不仅提示了APOF和IGFALS有可能是肝癌发生发展的关键基因, 同时, 本研究涉及的这种将RNA-Seq技术与跨种属、跨病因筛选策略相结合的研究肝癌差异表达基因的方法, 或可为肿瘤相关研究提供新的思路和线索。

■名词解释

RNA-Seq: 即转录组测序技术, 就是把mRNA, small RNA, NONcoding RNA等或者其中一些用高通量测序技术把他们的序列测出来, 反映出他们的表达水平; 跨种属、跨病因肝癌差异表达基因: 是指通过比较2个以上的物种, 2种以上的诱癌病因在肝癌基因表达谱间的相似改变。

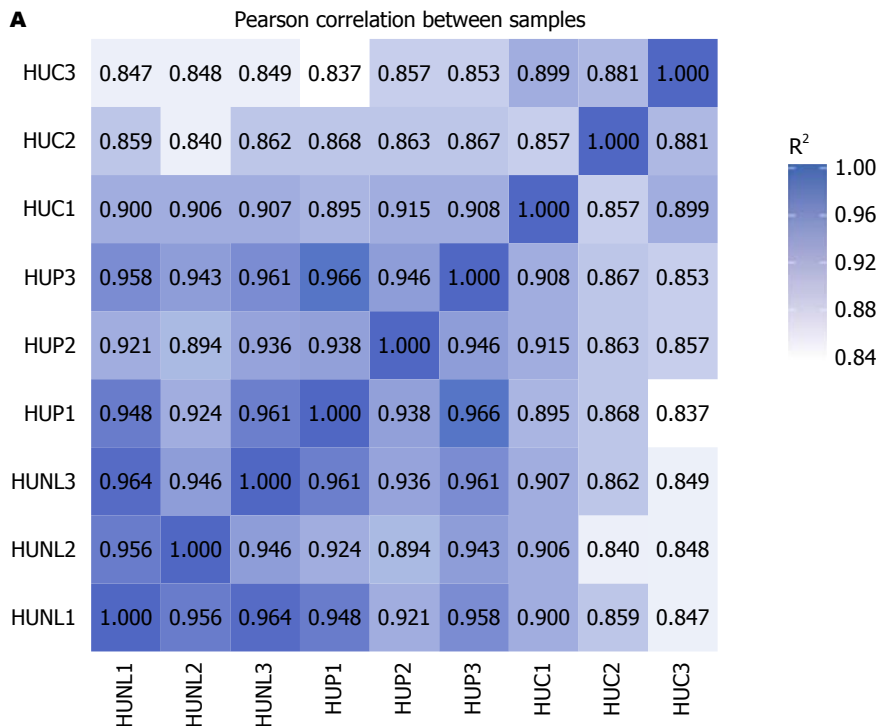
表 2 Reads与参考基因组比对情况一览表

样品名称	Total reads	Total mapped[%(%)]	Multiple mapped[%(%)]	Uniquely mapped[%(%)]	Reads map to '+' [%(%)]	Reads map to '-' [%(%)]	Non-splice reads[%(%)]	Splice reads[%(%)]
HUC1	36445722	32670253(89.64)	902942(2.48)	31767311(87.16)	15883705(43.58)	15883606(43.58)	19414598(53.27)	12352713(33.89)
HUC2	39286974	35182541(89.55)	1337075(3.40)	33845466(86.15)	16902604(43.02)	16942862(43.13)	22266843(56.68)	11578623(29.47)
HUC3	40844192	37036980(90.68)	894244(2.19)	36142736(88.49)	18044358(44.18)	18098378(44.31)	22278103(54.54)	13864633(33.95)
HUP1	28825038	24692788(85.66)	729078(2.53)	23963710(83.14)	11974500(41.54)	11989210(41.59)	16050121(55.68)	7913589(27.45)
HUP2	29416982	25345056(86.16)	842482(2.86)	24502574(83.29)	12251984(41.65)	12250590(41.64)	16617415(56.49)	7885159(26.80)
HUP3	26121448	22625535(86.62)	711245(2.72)	21914290(83.89)	10951977(41.93)	10962313(41.97)	14151326(54.18)	7762964(29.72)
HUNL1	30130374	26312376(87.33)	715190(2.37)	25597186(84.95)	12793386(42.46)	12803800(42.49)	15534005(51.56)	10063181(33.40)
HUNL2	33942944	30050836(88.53)	841963(2.48)	29208873(86.05)	14587310(42.98)	14621563(43.08)	15736894(46.36)	13471979(39.69)
HUNL3	38802132	33493766(86.32)	1004978(2.59)	32488788(83.73)	16234641(41.84)	16254147(41.89)	22506362(58.00)	9982426(25.73)
TSBC	24849984	18710366(75.29)	705691(2.84)	18004675(72.45)	8974953(36.12)	9029722(36.34)	9993900(40.22)	8010775(32.24)
TSBP	29447898	22482581(76.35)	637820(2.17)	21844761(74.18)	10898661(37.01)	10946100(37.17)	13060258(44.35)	8784503(29.83)
TSFC1	26848966	20049832(74.68)	654623(2.44)	19395209(72.24)	9657952(35.97)	9737257(36.27)	12109987(45.10)	7285222(27.13)
TSFC2	30852496	21632114(70.11)	609183(1.97)	21022931(68.14)	10470694(33.94)	10552237(34.20)	12900309(41.81)	8122622(26.33)
TSFC3	29078526	21826058(75.06)	669998(2.30)	21156060(72.75)	10547223(36.27)	10608837(36.48)	11840645(40.72)	9315415(32.04)
TSFP1	26992530	20716728(76.75)	591861(2.19)	20124867(74.56)	10060447(37.27)	10064420(37.29)	11516169(42.66)	8608698(31.89)
TSFP2	29218694	20576757(70.42)	604349(2.07)	19972408(68.35)	9978186(34.15)	9994222(34.20)	11189601(38.30)	8782807(30.06)
TSFP3	26041320	20182818(77.50)	654774(2.51)	19528044(74.99)	9774814(37.54)	9753230(37.45)	10583948(40.64)	8944096(34.35)
TSNL1	25418372	18226500(71.71)	514545(2.02)	17711955(69.68)	8828112(34.73)	8883843(34.95)	9953996(39.16)	7757959(30.52)
TSNL2	26866832	19460969(72.43)	617362(2.30)	18843607(70.14)	9401317(34.99)	9442290(35.14)	9717239(36.17)	9126368(33.97)
TSNL3	31788066	24301296(76.45)	663093(2.09)	23638203(74.36)	11765212(37.01)	11872991(37.35)	15042194(47.32)	8596009(27.04)

HUC1、2、3为肝癌组织标本, HUP1、2、3为相应的人肝癌组织标本; TSBC为HBV诱发的人肝癌组织, TSBP为相应树鼩肝癌组织, TSFC1、2、3为AFB1诱发的人肝癌组织, TSFP1、2、3为相应的人肝癌组织, TSNL1、2、3为树鼩正常肝组织。

致的树鼩肝癌共同差异表达基因共11个, 均为下调(图2I)。

2.3.3 人肝癌组织和两种不同因素诱发的树鼩肝癌组织的共同差异表达基因: 经对比发现跨种属、跨病因的肝癌差异表达基因共有2个(图3), 分别为载脂蛋白F(apolipoprotein F, APOF)和胰岛素样生长因子酸不稳定亚基(insulin-like growth factor binding protein, acid labile subunit, IGFALS)。其在肝癌组织中的差异表达方式



同行评价

本文基于RNA-Seq技术, 结合跨种属跨病因筛选策略, 初步发现APOF和IGFALS在肝癌中均下调, 提示APOF和IGFALS有可能在肝癌发生发展过程中发挥重要作用, 选题新颖, 技术新, 结果可靠, 具有较好的研究前景, 也有一定的临床意义。

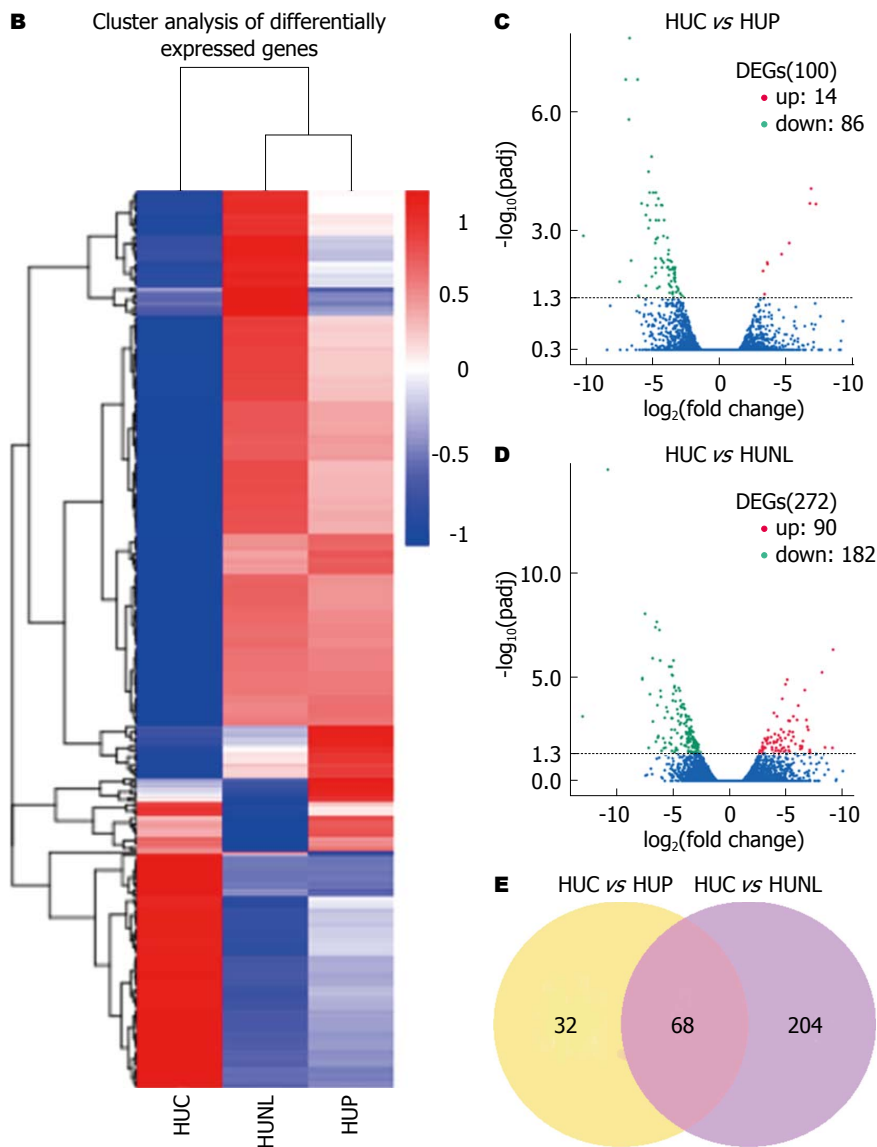


图 1 人肝癌差异表达基因. A: 人肝癌、癌旁和人正常肝组织中表达的基因之间的相关性; B: 整体FPKM层次聚类图. 以log10(FPKM+1)值进行聚类, 红色表示高表达基因, 蓝色表示低表达基因. 颜色从红到蓝, 表示log10(FPKM+1)从大到小; C, D: 差异表达基因火山图. 红点: 筛选出的有统计学意义的差异表达上调基因, 绿点: 筛选出的有统计学意义的下调差异表达基因, 蓝点: 无显著统计学意义的差异表达基因; E: 与相应的人癌旁组织及人正常肝组织相比, 人肝癌差异表达基因. R²: Pearson相关系数. HUC1、2、3为人肝癌组织标本, HUP1、2、3为相应的人肝癌癌旁组织, HUNL1、2、3为人正常肝组织标本; TSBC为HBV诱发的树鼩肝癌组织, TSBP为相应树鼩癌旁组织, TSFC1、2、3为AFB1诱发的树鼩肝癌组织, TSFP1、2、3为相应的树鼩癌旁组织, TSNL1、2、3为树鼩正常肝组织.

表 3 不同表达水平区间的基因数量统计表 n(%)

FPKM Interval	0-1	1-3	3-15	15-60	>60
HUC1	41566(72.63)	3578(6.25)	5650(9.87)	4640(8.11)	1798(3.14)
HUC2	43595(76.17)	3153(5.51)	5182(9.05)	3534(6.17)	1768(3.09)
HUC3	42720(74.64)	3072(5.37)	5268(9.20)	4340(7.58)	1832(3.20)
HUP1	43421(75.87)	3713(6.49)	5610(9.80)	3071(5.37)	1417(2.48)
HUP2	42840(74.85)	3663(6.40)	5687(9.94)	3410(5.96)	1632(2.85)
HUP3	43430(75.88)	3640(6.36)	5649(9.87)	3179(5.55)	1334(2.33)
HUNL1	43776(76.49)	3506(6.13)	5538(9.68)	3129(5.47)	1283(2.24)
HUNL2	43678(76.32)	3388(5.92)	5647(9.87)	3274(5.72)	1245(2.18)
HUNL3	42677(74.57)	3727(6.51)	5837(10.20)	3478(6.08)	1513(2.64)
TSBC	22965(64.12)	2187(6.11)	5201(14.52)	3786(10.57)	1679(4.69)
TSBP	23101(64.50)	2773(7.74)	5739(16.02)	2964(8.28)	1241(3.46)
TSFC1	21840(60.97)	2298(6.42)	5296(14.79)	4505(12.58)	1879(5.25)
TSFC2	23561(65.78)	2658(7.42)	5047(14.09)	3081(8.60)	1471(4.11)
TSFC3	23693(66.15)	2395(6.69)	5062(14.13)	3184(8.89)	1484(4.14)
TSFP1	23276(64.98)	2732(7.63)	5355(14.95)	3014(8.41)	1441(4.02)
TSFP2	24445(68.25)	2825(7.89)	4806(13.42)	2597(7.25)	1145(3.20)
TSFP3	24571(68.60)	3080(8.60)	4923(13.74)	2166(6.05)	1078(3.01)
TSNL1	24162(67.46)	2932(8.19)	4956(13.84)	2514(7.02)	1254(3.50)
TSNL2	24347(67.97)	3052(8.52)	4948(13.81)	2311(6.45)	1160(3.24)
TSNL3	24544(68.52)	3271(9.13)	4591(12.82)	2197(6.13)	1215(3.39)

HUC1、2、3为人肝癌组织标本, HUP1、2、3为相应的人肝癌癌旁组织, HUNL1、2、3为人正常肝组织标本; TSBC为HBV诱发的树鼩肝癌组织, TSBP为相应树鼩癌旁组织, TSFC1、2、3为AFB1诱发的树鼩肝癌组织, TSFP1、2、3为相应的树鼩癌旁组织, TSNL1、2、3为树鼩正常肝组织.

均为下调. 两者测序中的reads数如表4.

3 讨论

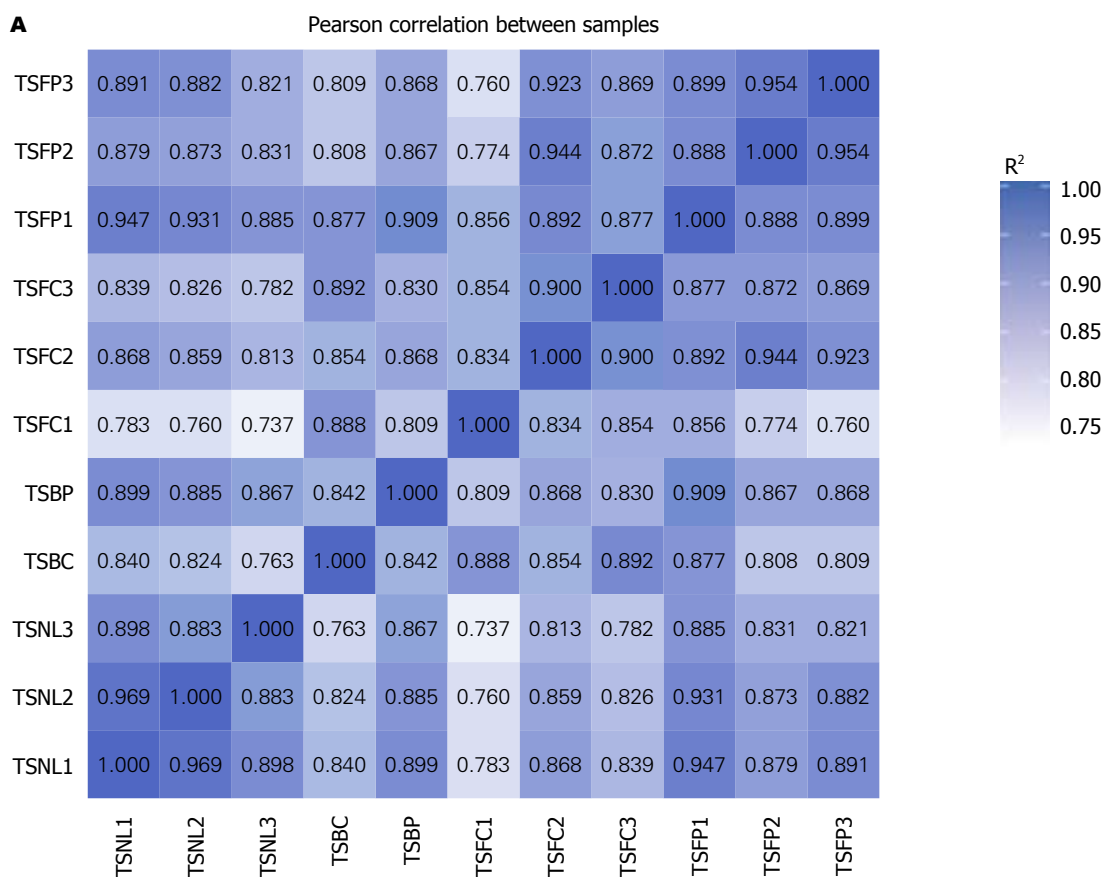
本课题组在早期研究中发现不同因素诱发的树鼩肝癌的基因表达谱存在一些相同改变^[21,24], 随后在此基础上提出人和其他动物肝癌共同拥有的基因改变可能是影响肝癌发生发展的关键因子以及跨种属的肿瘤基因筛选策略^[17], 并应用这一策略发现和研究了表皮型脂肪酸结合蛋白(E-FABP), 认为其可能在肝癌的发生发展过程中起重要作用^[18,19]. 近年来, 跨物种研究策略在肿瘤相关研究中已经得到广泛的应用^[25-28].

RNA-Seq是近年兴起的一项新技术. 与芯片相比, RNA-Seq可进行全基因组水平的基因

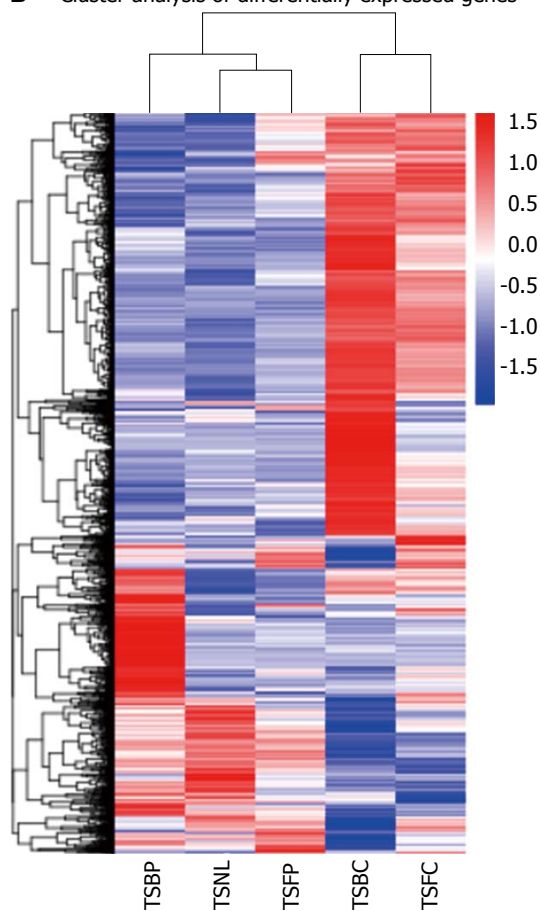
表达差异研究, 具有定量更准确、可重复性更高、检测范围更广、分析更可靠等特点. 其提供的是目标区域的序列读取计数, 而非芯片那样仅提供间接的、模拟的信号^[29]. 由于不同物种的基因表达可能存在一些差异, RNA-Seq能够更加直接的对不同物种的同一基因进行比较, 因而更适合于本研究中的跨种属分析. 已经有学者将RNA-Seq技术用于跨种属的研究中^[30-34].

基于上述研究策略和分子生物学技术的高速发展, 本研究应用RNA-Seq进行跨种属、跨病因地筛选影响肝癌发生发展的关键基因, 初步结果显示的2个候选基因为APOF和IGFALS.

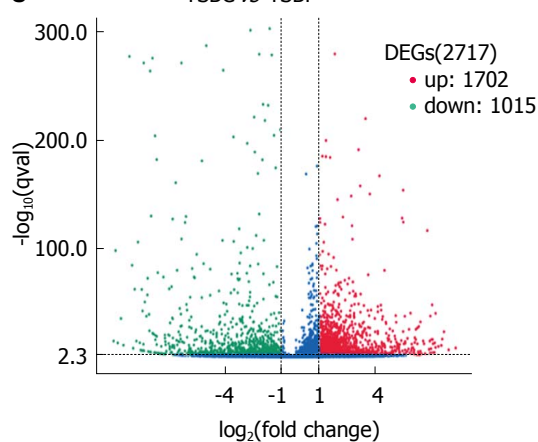
APOF被认为是转脂蛋白抑制剂^[35], 主要功



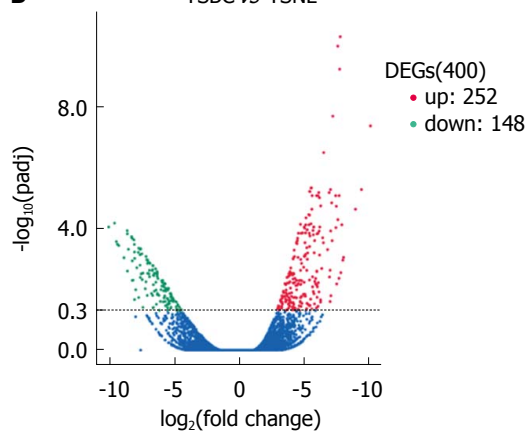
B Cluster analysis of differentially expressed genes



C TSBC vs TSBP



D TSBC vs TSNL



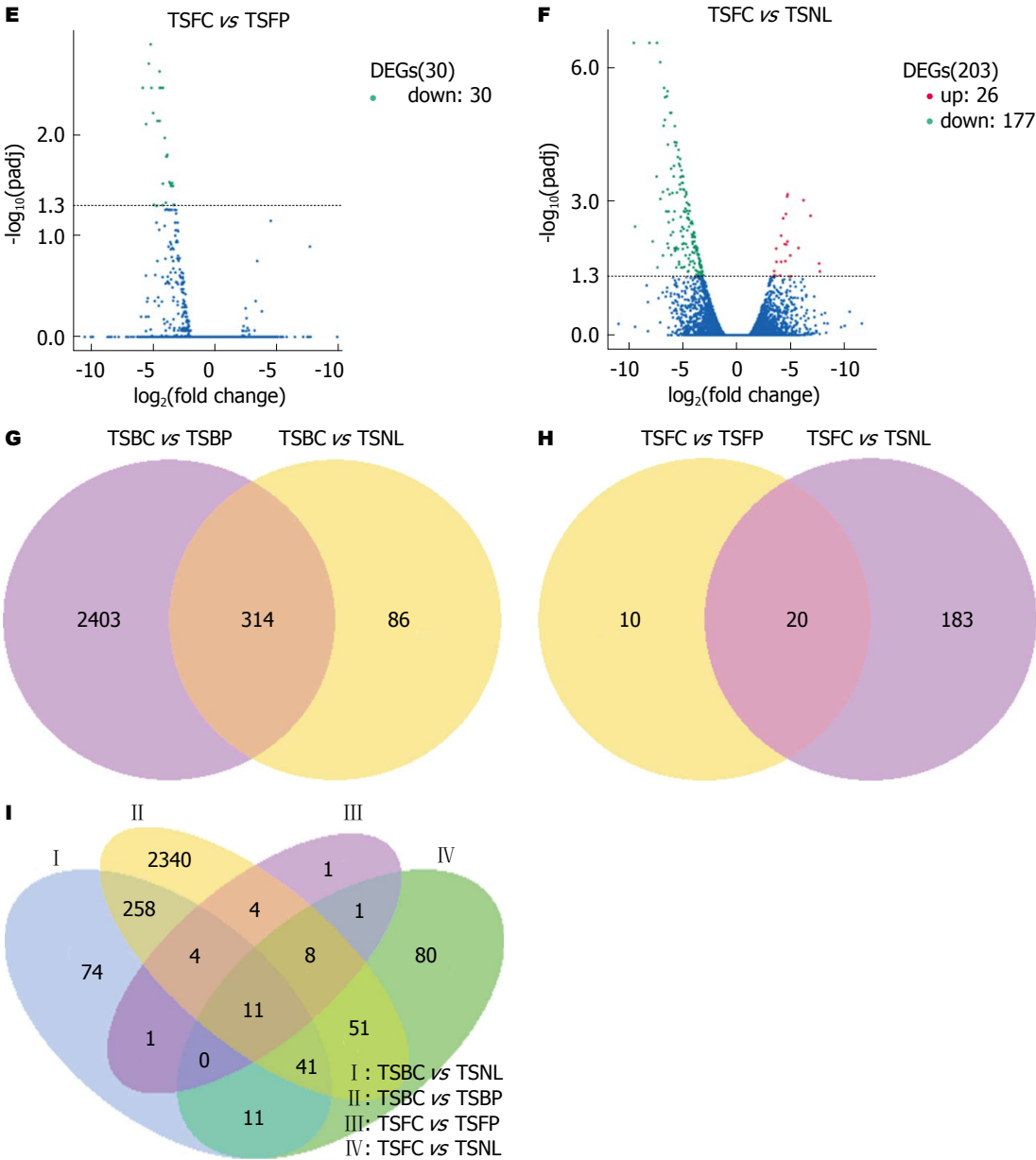


图 2 树鼯肝癌差异表达基因. A: 树鼯肝癌、癌旁和树鼯正常肝组织中表达的基因之间的相关性; B: 整体FPKM层次聚类图. 以 $\log_{10}(\text{FPKM}+1)$ 值进行聚类, 红色表示高表达基因, 蓝色表示低表达基因. 颜色从红到蓝, 表示 $\log_{10}(\text{FPKM}+1)$ 从大到小; C-E: 差异表达基因火山图. 红点: 筛选出的有统计学意义的差异表达上调基因, 绿点: 筛选出的有统计学意义的下调差异表达基因, 蓝点: 无显著统计学意义的差异表达基因; G: 与相应的树鼯癌旁组织及树鼯正常肝组织相比, HBV树鼯肝癌差异表达基因; H: 与相应的树鼯癌旁组织及树鼯正常肝组织相比, AFB1树鼯肝癌差异表达基因; I: HBV和AFB1致癌的树鼯肝癌共同差异表达基因. R^2 : Pearson相关系数. HUC1、2、3为人肝癌组织标本, HUP1、2、3为相应的人肝癌癌旁组织, HUNL1、2、3为人正常肝组织标本; TSBC为HBV诱发的树鼯肝癌组织, TSBP为相应树鼯癌旁组织, TSFC1、2、3为AFB1诱发的树鼯肝癌组织, TSFP1、2、3为相应的树鼯癌旁组织, TSNL1、2、3为树鼯正常肝组织.

能为抑制胆固醇酯转移蛋白的活性, 在脂质代谢中发挥重要作用^[36], 与胆固醇逆向转运^[37]、高脂血症^[38]、动脉粥样硬化^[39]等病变关系密切, 却至今罕有与肿瘤相关的报道. 本研究结果显示APOF可能与肝癌的发生发展有关, 这一新的发现可能会给肝癌防治相关研究带来新的线索.

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)的半衰期非常短, 不足以维持

其到达靶器官发挥作用. IGFALS具有通过与IGFs及胰岛素样生长因子结合蛋白-3/5(insulin-like growth factor binding protein-3/5, IGFBP-3/5)(IGFs-IGFBP-3/5)结合形成异源三聚体复合物从而延长IGFs在血液中半衰期的功能^[40], 是小鼠血清中IGF-1和IGFBP-3累积的必要条件^[41]. 此外, 已有一些研究表明IGFALS与肝癌或肿瘤的发生发展有关, 如Gu等^[42]2010年报道

表 4 差异表达基因的reads数

基因	APOF	IGFALS
HUC1	694	28
HUC2	450	258
HUC3	153	47
HUP1	1928	2839
HUP2	2619	1319
HUP3	2657	2292
HUNL1	4383	2760
HUNL2	4439	1769
HUNL3	3960	3006
TSBC	22	22
TSBP	473	605
TSFC1	35	46
TSFC2	82	43
TSFC3	3	35
TSFP1	579	559
TSFP2	295	215
TSFP3	299	414
TSNL1	2143	922
TSNL2	2121	934
TSNL3	1018	2318

HUC1、2、3为人肝癌组织标本, HUP1、2、3为相应的人肝癌癌旁组织, HUNL1、2、3为人正常肝组织标本; TSBC为HBV诱发的树鼩肝癌组织, TSBP为相应树鼩癌旁组织, TSFC1、2、3为AFB1诱发的树鼩肝癌组织, TSFP1、2、3为相应的树鼩癌旁组织, TSNL1、2、3为树鼩正常肝组织, IGFALS: 胰岛素样生长因子酸不稳定亚基。

IGFALS通过调节循环中IGF-1和IGFBP-3的水平而与前列腺癌和乳腺癌的发生危险性相关, Neumann等^[43]2012年报道的研究发现IGFALS在肝癌中是肿瘤抑制因子, Marquardt等^[44]随后也于2014年报道发现IGFALS在肝癌中表达下调。这些结果与本研究结果相符, 提示该基因值得进一步、多方面的研究探讨。

总之, 本研究运用了新技术RNA-Seq对肝癌差异表达基因进行了跨种属、跨病因筛选, 初步定位出候选的肝癌关键基因APOF和IGFALS。下一步, 一方面我们将对这些候选基因进行表达验证及体内外功能验证, 另一方面还将通过增加筛选的标本量、与时俱进地应用新技术和新数据库等资源进行更大范围的筛选, 以期通过推动肝癌关键基因的定位来揭示肝癌发生发展的机制及防治手段。

4 参考文献

1 Wachsmann J, Peng F. Molecular imaging

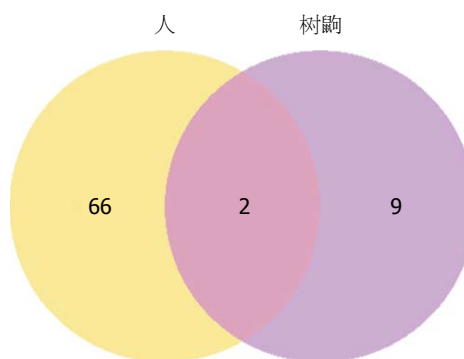


图 3 跨种属、跨病因的肝癌差异表达基因。

- and therapy targeting copper metabolism in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 221-231 [PMID: 26755872 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.221]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]
- Ma L, Chua MS, Andrisani O, So S. Epigenetics in hepatocellular carcinoma: an update and future therapy perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 333-345 [PMID: 24574704 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.333]
- Lin H, van den Esschert J, Liu C, van Gulik TM. Systematic review of hepatocellular adenoma in China and other regions. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 28-35 [PMID: 21175790 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06502.x]
- Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 57-63 [PMID: 19015660 DOI: 10.1038/nrg2484]
- Mutz KO, Heilkenbrinker A, Lönne M, Walter JG, Stahl F. Transcriptome analysis using next-generation sequencing. *Curr Opin Biotechnol* 2013; 24: 22-30 [PMID: 23020966 DOI: 10.1016/j.copbio.2012.09.004]
- Mantione KJ, Kream RM, Kuzelova H, Ptacek R, Raboch J, Samuel JM, Stefano GB. Comparing bioinformatic gene expression profiling methods: microarray and RNA-Seq. *Med Sci Monit Basic Res* 2014; 20: 138-142 [PMID: 25149683 DOI: 10.12659/MSMBR.892101]
- Mansouri L, Gunnarsson R, Sutton LA, Ameur A, Hooper SD, Mayrhofer M, Juliusson G, Isaksson A, Gyllensten U, Rosenquist R. Next generation RNA-sequencing in prognostic subsets of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2012; 87: 737-740 [PMID: 22674506 DOI: 10.1002/ajh.23227]
- Lee CS, Ungewickell A, Bhaduri A, Qu K, Webster DE, Armstrong R, Weng WK, Aros CJ, Mah A, Chen RO, Lin M, Sundram U, Chang HY, Kretz M, Kim YH, Khavari PA. Transcriptome sequencing in Sezary syndrome identifies Sezary cell and mycosis fungoides-associated lncRNAs and novel transcripts. *Blood* 2012; 120: 3288-3297 [PMID: 22936659 DOI: 10.1182/blood-2012-04-423061]
- Zhang XM, Ma ZW, Wang Q, Wang JN, Yang JW, Li XD, Li H, Men TY. A new RNA-seq method to detect the transcription and non-coding RNA in

- prostate cancer. *Pathol Oncol Res* 2014; 20: 43-50 [PMID: 24043589 DOI: 10.1007/s12253-013-9618-0]
- 11 Zhai W, Yao XD, Xu YF, Peng B, Zhang HM, Liu M, Huang JH, Wang GC, Zheng JH. Transcriptome profiling of prostate tumor and matched normal samples by RNA-Seq. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 1354-1360 [PMID: 24867513]
- 12 Wu Y, Wang X, Wu F, Huang R, Xue F, Liang G, Tao M, Cai P, Huang Y. Transcriptome profiling of the cancer, adjacent non-tumor and distant normal tissues from a colorectal cancer patient by deep sequencing. *PLoS One* 2012; 7: e41001 [PMID: 22905095 DOI: 10.1371/journal.pone.0041001]
- 13 Zhuang X, Herbert JM, Lodhia P, Bradford J, Turner AM, Newby PM, Thickett D, Naidu U, Blakey D, Barry S, Cross DA, Bicknell R. Identification of novel vascular targets in lung cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 485-494 [PMID: 25535734 DOI: 10.1038/bjc.2014.626]
- 14 Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H, Van Loo P, Greenman C, Wedge DC, Nik-Zainal S, Martin S, Varela I, Bignell GR, Yates LR, Papaemmanuil E, Beare D, Butler A, Cheverton A, Gamble J, Hinton J, Jia M, Jayakumar A, Jones D, Latimer C, Lau KW, McLaren S, McBride DJ, Menzies A, Mudie L, Raine K, Rad R, Chapman MS, Teague J, Easton D, Langerød A, Lee MT, Shen CY, Tee BT, Huimin BW, Brooks A, Vargas AC, Turashvili G, Martens J, Fatima A, Miron P, Chin SF, Thomas G, Boyault S, Mariani O, Lakhani SR, van de Vijver M, van 't Veer L, Foekens J, Desmedt C, Sotiriou C, Tutt A, Caldas C, Reis-Filho JS, Aparicio SA, Salomon AV, Børresen-Dale AL, Richardson AL, Campbell PJ, Futreal PA, Stratton MR. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature* 2012; 486: 400-404 [PMID: 22722201 DOI: 10.1038/nature11017]
- 15 Cohen S, Mosig R, Moshier E, Pereira E, Rahaman J, Prasad-Hayes M, Halpert R, Billaud JN, Dottino P, Martignetti JA. Interferon regulatory factor 1 is an independent predictor of platinum resistance and survival in high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 591-598 [PMID: 24995581 DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.06.025]
- 16 Peng G, Dan W, Jun W, Junjun Y, Tong R, Baoli Z, Yang X. Transcriptome profiling of the cancer and adjacent nontumor tissues from cervical squamous cell carcinoma patients by RNA sequencing. *Tumour Biol* 2015; 36: 3309-3317 [PMID: 25586346 DOI: 10.1007/s13277-014-2963-0]
- 17 史俊林, 李瑗. 应用跨种属肿瘤基因筛选策略探寻肿瘤关键分子. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1255-1260
- 18 史俊林, 曹骥, 苏建家, 杨春, 欧超, 汪多平, 李瑗. 表皮型脂肪酸结合蛋白在跨种属肝癌组织中的表达. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 270-274
- 19 史俊林, 曹骥, 苏建家, 杨春, 欧超, 汪多平, 李瑗. 表皮型脂肪酸结合蛋白在不同种属肝癌组织中的高表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 963-969
- 20 Yang C, Ruan P, Ou C, Su J, Cao J, Luo C, Tang Y, Wang Q, Qin H, Sun W, Li Y. Chronic hepatitis B virus infection and occurrence of hepatocellular carcinoma in tree shrews (*Tupaia belangeri chinensis*). *Virol J* 2015; 12: 26 [PMID: 25889678 DOI: 10.1186/s12985-015-0256-x]
- 21 Li Y, Wan DF, Su JJ, Cao J, Ou C, Qiu XK, Ban KC, Yang C, Qin LL, Luo D, Yue HF, Zhang LS, Gu JR. Differential expression of genes during aflatoxin B(1)-induced hepatocarcinogenesis in tree shrews. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 497-504 [PMID: 14966905 DOI: 10.3748/wjg.v10.i4.497]
- 22 Mortazavi A, Williams BA, McCue K, Schaeffer L, Wold B. Mapping and quantifying mammalian transcriptomes by RNA-Seq. *Nat Methods* 2008; 5: 621-628 [PMID: 18516045 DOI: 10.1038/nmeth.1226]
- 23 Anders S, Huber W. Differential expression analysis for sequence count data. *Genome Biol* 2010; 11: R106 [PMID: 20979621 DOI: 10.1186/gb-2010-11-10-r106]
- 24 Li Y, Su JJ, Cao J, Ou C, Qiu XK, Yang C, Ban KC, Yue HF, Wei W, Ou SJ, Zhang LS, Wan DF, Gu JR. [Differentially expressed genes in hepatocellular carcinoma of tree shrew induced by different factors]. *Ai Zheng* 2003; 22: 1018-1022 [PMID: 14558942]
- 25 Caulin AF, Graham TA, Wang LS, Maley CC. Solutions to Peto's paradox revealed by mathematical modelling and cross-species cancer gene analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015; 370 [PMID: 26056366 DOI: 10.1098/rstb.2014.0222]
- 26 White RM. Cross-species oncogenomics using zebrafish models of cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2015; 30: 73-79 [PMID: 26070506 DOI: 10.1016/j.gde.2015.04.006]
- 27 van der Weyden L, Patton EE, Wood GA, Foote AK, Brenn T, Arends MJ, Adams DJ. Cross-species models of human melanoma. *J Pathol* 2016; 238: 152-165 [PMID: 26354726 DOI: 10.1002/path.4632]
- 28 Tong Y, Merino D, Nimmervoll B, Gupta K, Wang YD, Finkelstein D, Dalton J, Ellison DW, Ma X, Zhang J, Malkin D, Gilbertson RJ. Cross-Species Genomics Identifies TAF12, NFYC, and RAD54L as Choroid Plexus Carcinoma Oncogenes. *Cancer Cell* 2015; 27: 712-727 [PMID: 25965574 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.04.005]
- 29 Raz T, Kapranov P, Lipson D, Letovsky S, Milos PM, Thompson JF. Protocol dependence of sequencing-based gene expression measurements. *PLoS One* 2011; 6: e19287 [PMID: 21573114 DOI: 10.1371/journal.pone.0019287]
- 30 Zhu Y, Li M, Sousa AM, Sestan N. XSAAnno: a framework for building ortholog models in cross-species transcriptome comparisons. *BMC Genomics* 2014; 15: 343 [PMID: 24884593 DOI: 10.1186/1471-2164-15-343]
- 31 LoVerso PR, Cui F. A Computational Pipeline for Cross-Species Analysis of RNA-seq Data Using R and Bioconductor. *Bioinform Biol Insights* 2015; 9: 165-174 [PMID: 26692761 DOI: 10.4137/BBI.S30884]
- 32 LoVerso PR, Wachter CM, Cui F. Cross-species Transcriptomic Comparison of In Vitro and In Vivo Mammalian Neural Cells. *Bioinform Biol Insights* 2015; 9: 153-164 [PMID: 26640375 DOI: 10.4137/BBI.S33124]
- 33 Jiang Z, Dong H, Zheng X, Marjani SL, Donovan DM, Chen J, Tian XC. mRNA Levels of Imprinted Genes in Bovine In Vivo Oocytes, Embryos and Cross Species Comparisons with Humans, Mice and Pigs. *Sci Rep* 2015; 5: 17898 [PMID: 26638780 DOI: 10.1038/srep17898]

- 34 Lamanna F, Kirschbaum F, Waurick I, Dieterich C, Tiedemann R. Cross-tissue and cross-species analysis of gene expression in skeletal muscle and electric organ of African weakly-electric fish (Teleostei; Mormyridae). *BMC Genomics* 2015; 16: 668 [PMID: 26335922 DOI: 10.1186/s12864-015-1858-9]
- 35 Wang X, Driscoll DM, Morton RE. Molecular cloning and expression of lipid transfer inhibitor protein reveals its identity with apolipoprotein F. *J Biol Chem* 1999; 274: 1814-1820 [PMID: 9880564]
- 36 Shen XB, Huang L, Zhang SH, Wang DP, Wu YL, Chen WN, Xu SH, Lin X. Transcriptional regulation of the apolipoprotein F (ApoF) gene by ETS and C/EBP α in hepatoma cells. *Biochimie* 2015; 112: 1-9 [PMID: 25726912 DOI: 10.1016/j.biochi.2015.02.013]
- 37 Vlachová M, Heczková M, Jirsa M, Poledne R, Kovář J. The response of hepatic transcriptome to dietary cholesterol in Prague hereditary hypercholesterolemic (PHHC) rat. *Physiol Res* 2014; 63 Suppl 3: S429-S437 [PMID: 25428749]
- 38 Morton RE, Nunes V, Izem L, Quintão E. Markedly elevated lipid transfer inhibitor protein in hypercholesterolemic subjects is mitigated by plasma triglyceride levels. *Arterioscler Thromb Biol* 2001; 21: 1642-1649 [PMID: 11597939]
- 39 Lagor WR, Fields DW, Bauer RC, Crawford A, Abt MC, Artis D, Wherry EJ, Rader DJ. Genetic manipulation of the ApoF/Stat2 locus supports an important role for type I interferon signaling in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2014; 233: 234-241 [PMID: 24529150 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.043]
- 40 Domené HM, Hwa V, Argente J, Wit JM, Camacho-Hübner C, Jasper HG, Pozo J, van Duyvenvoorde HA, Yakar S, Fofanova-Gambetti OV, Rosenfeld RG. Human acid-labile subunit deficiency: clinical, endocrine and metabolic consequences. *Horm Res* 2009; 72: 129-141 [PMID: 19729943 DOI: 10.1159/000232486]
- 41 Ueki I, Ooi GT, Tremblay ML, Hurst KR, Bach LA, Boisclair YR. Inactivation of the acid labile subunit gene in mice results in mild retardation of postnatal growth despite profound disruptions in the circulating insulin-like growth factor system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 6868-6873 [PMID: 10823924]
- 42 Gu F, Schumacher FR, Canzian F, Allen NE, Albanes D, Berg CD, Berndt SJ, Boeing H, Bueno-de-Mesquita HB, Buring JE, Chabbert-Buffet N, Chanock SJ, Clavel-Chapelon F, Dumeaux V, Gaziano JM, Giovannucci EL, Haiman CA, Hankinson SE, Hayes RB, Henderson BE, Hunter DJ, Hoover RN, Johansson M, Key TJ, Khaw KT, Kolonel LN, Lagiou P, Lee IM, LeMarchand L, Lund E, Ma J, Onland-Moret NC, Overvad K, Rodriguez L, Sacerdote C, Sánchez MJ, Stampfer MJ, Stattin P, Stram DO, Thomas G, Thun MJ, Tjønneland A, Trichopoulos D, Tumino R, Virtamo J, Weinstein SJ, Willett WC, Yeager M, Zhang SM, Kaaks R, Riboli E, Ziegler RG, Kraft P. Eighteen insulin-like growth factor pathway genes, circulating levels of IGF-I and its binding protein, and risk of prostate and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2877-2887 [PMID: 20810604 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0507]
- 43 Neumann O, Kesselmeier M, Geffers R, Pellegrino R, Radlwimmer B, Hoffmann K, Ehemann V, Schemmer P, Schirmacher P, Lorenzo Bermejo J, Longerich T. Methylome analysis and integrative profiling of human HCCs identify novel protumorigenic factors. *Hepatology* 2012; 56: 1817-1827 [PMID: 22689435 DOI: 10.1002/hep.25870]
- 44 Marquardt JU, Seo D, Andersen JB, Gillen MC, Kim MS, Conner EA, Galle PR, Factor VM, Park YN, Thorgeirsson SS. Sequential transcriptome analysis of human liver cancer indicates late stage acquisition of malignant traits. *J Hepatol* 2014; 60: 346-353 [PMID: 24512821]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



竞争性内源RNA在胃癌发生发展中的作用

徐芳, 龚文倩, 李婷园, 张烁

背景资料

竞争性内源RNA(competiting endogenous RNA, ceRNA)的调控机制是由哈佛大学的Salmena首次提出, 传统的“miRNAs-RNAs”转化到“RNAs-miRNAs-RNAs”作用模式。近年来, 随着对ceRNA的深入研究, 明确ceRNA在胃癌发生发展发挥着重要的作用, 吸引着人们的眼球。

徐芳, 龚文倩, 李婷园, 浙江中医药大学第一临床医学院浙江省杭州市310000

张烁, 浙江中医药大学第一附属医院消化内科 浙江省杭州市310000

徐芳, 主要从事是消化系早癌、功能性胃肠道疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81573760
浙江省自然科学基金资助项目, No. Y16H030033

作者贡献分布: 本文综述由徐芳完成; 李婷园与龚文倩查阅文献; 张烁审校。

通讯作者: 张烁, 副教授, 副主任医师, 310000, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学第一附属医院消化内科。
zhangshuotcm@163.com
电话: 0571-87034117

收稿日期: 2016-01-28
修回日期: 2016-03-07
接受日期: 2016-03-23
在线出版日期: 2016-04-18

Role of competing endogenous RNAs in development of gastric cancer

Fang Xu, Wen-Qian Gong, Ting-Yuan Li, Shuo Zhang

Fang Xu, Wen-Qian Gong, Ting-Yuan Li, the First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Shuo Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573760; Natural Science Foundation of Zhejiang Province of China, No. Y16H030033

Correspondence to: Shuo Zhang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology,

the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. zhangshuotcm@163.com

Received: 2016-01-28

Revised: 2016-03-07

Accepted: 2016-03-23

Published online: 2016-04-18

Abstract

Gastric cancer is one of the most common digestive system tumors and the second cause of malignancy related death, and it is caused by multiple factors such as genetic susceptibility, environment and living habits. It is reported that members of competitive endogenous RNAs, including microRNAs and long non-coding RNAs, play an important role in gastric cancer development. This article reviews the role of competing endogenous RNAs in the development of gastric cancer.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Competing endogenous RNAs; MicroRNAs; Long non-coding RNAs; Circular RNAs; Gastric cancer

Xu F, Gong WQ, Li TY, Zhang S. Role of competing endogenous RNAs in development of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1676-1681
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1676.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1676>

摘要

胃癌是常见的消化系肿瘤之一, 在全球癌症死亡中排名第2位。其发病与遗传、环境及

同行评议者

臧路, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科; 范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科; 邱江锋, 主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

生活习惯等多种因素有关。近几年研究发现竞争性内源RNA成员中微小RNA和长链非编码RNA在胃癌的发生发展起着重要作用。本文就竞争性内源RNA在胃癌中作用作一综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 竞争性内源RNA; 微小RNA; 长链非编码RNA; 环状RNA; 胃癌

核心提示: 竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)成员中微小RNA(microRNAs)、长链非编码RNA(long non-coding RNAs)和环状RNA(circular RNAs)在胃癌的发生发展起着重要作用。本文从ceRNA调节机制及ceRNA的调控网络阐述胃癌的发生发展。

徐芳, 龚文倩, 李婷园, 张烁. 竞争性内源RNA在胃癌发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1676-1681
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1676.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1676>

0 引言

胃癌是常见的消化系肿瘤之一, 在全球癌症死亡中排名第2位^[1]。虽然胃癌可以通过早期检测筛查及先进手术的治疗, 但是仍有不少患者被发现进展期胃癌而错失最佳的治疗时间^[2,3]。目前研究胃癌发生发展涉及病因学^[4,5]、基因学^[6,7]、遗传学^[8,9]及分子学^[10]等。近年来对于胃癌分子学及基因学研究热点, 包括微小RNA(microRNAs, miRNAs)、长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)和环状RNA(circular RNAs, circRNAs)在胃癌中的作用的研究, 为胃癌的发生发展机制提供了重要依据。

多种竞争性结合miRNA的RNAs转录产物, 包括miRNAs、lncRNAs和circRNAs, 此类RNA叫做竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA), 又称miRNA“海绵”^[11]。因此, 本文从ceRNA调节机制及ceRNA的调控网络阐述胃癌的发生发展。

1 ceRNA调控机制

ceRNA的调控机制是由哈佛大学的Salmena等^[12]在miRNA相关研究基础上首次提出。研究指出, 传统的“miRNAs-RNAs”转化

到“RNAs-miRNAs-RNAs”作用模式。也就是说拥有相同的MRE(miRNA response elements)即miRNA反应元件的内源mRNA分子互相之间通过竞争结合相同的miRNA进而有效地调控对方, 同时可以隔绝其他拥有相同的MREs的ceRNAs, 进而实现对其他ceRNAs的调控。

ceRNA包括了miRNAs、lncRNAs和circRNA。研究证实lncRNAs及circRNAs均与miRNA结合并能互相调控。在肝癌细胞中发现lncRNA(HULC)可以下调miR-372分子的表达水平^[13]。linc-MD1下调miR-133的分子的表达水平, 进而调节MAML1的表达^[14]。Wang等^[15]研究发现linc-ROR可以调控miR-145表达水平。Tay等^[16]研究发现PTEN、SERINC1、VAPA及CNOT6L等基因可以通过ceRNA调控机制进行相互调节, 从而起到抑癌作用。ceRNA调控机制在多系统肿瘤的发生发展起着重要作用。

2 ceRNA与胃癌

虽然目前还不太清楚绝大多数ceRNA的致病机制, 但大量研究表明ceRNA参与肿瘤的发生、发展, 对胃癌相关ceRNA的探讨将为胃癌的发生发展机制的提供新思路。

2.1 miRNAs与胃癌 miRNAs是含有19-25个核苷酸的单链非编码RNA, 通过与靶向RNA的3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)端结合调控30%的人类蛋白编码基因, 抑制靶向RNA的分裂或翻译, 从而调节细胞生长、分化、凋亡^[17,18]。miRNAs包含的MREs被所有ceRNAs分享。多个miRNA能调节不同MREs, 进而调控mRNA的复制, 因此, miRNA在ceRNA中担任重要的角色。

目前应用荧光定量PCR(qRT-PCR)、RNA印迹法等技术发现与多种胃癌细胞生长、转移凋亡等相关的miRNAs, 其中表达上调: miR-21、miR-130a、miR-324-5p、miR-34a等; 表达下调: miR-125a、miR-199a、miR-100、miR-203等^[19-21]。目前认为在肿瘤细胞中miRNAs表达上调, 类似“癌基因”, 可以促进肿瘤的发展; 而表达下调的miRNAs类似“抑癌基因”。miRNAs通过下调肿瘤抑制因子及相关靶基因, 促进肿瘤细胞生长、转移, 抑制肿瘤细胞凋亡等, 进而调控胃癌的发生、发展。

■ 研究前沿

目前, 了解部分ceRNA可以通过靶基因促进胃癌细胞的增殖或影响细胞凋亡等, 然而ceRNA的功能、定位等仍需进一步的研究, 如何干预胃癌的发生发展的进程仍需要进一步的研究。

■ 相关报道

Zhang等发现miR-373在胃癌组织中表达上调, 可抑制TNFAIP1基因, 促进细胞生长, 提示miR-373参与促进胃癌的发生。Yang等研究发现CCAT1可与c-Myc结合, CCAT1启动子E-Box活性增加, 从而促进细胞迁移和增殖。

■ 创新盘点

本文以近期胃癌相关的分子学和基因学研究中的热点miRNAs、lncRNAs等方面介绍了ceRNA在胃癌中发生发展过程中的作用机制进行总结分析。

Zhang等^[22]发现miR-373在胃癌组织中表达上调,可抑制*TNFAIP1*基因,促进细胞生长,提示miR-373参与促进胃癌的发生。miR-21可调控*TMPI*、*PTEN*和*PECK*等基因,促进胃癌细胞增殖,抑制细胞凋亡^[23]。Zhang等^[24]发现miR-199a可抑制Smad4,进而下调转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)介导的细胞周期阻滞和促凋亡效应,进而促进胃癌细胞的生长。另外,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是胃癌发生的危险因素之一。研究^[25]证实在*H. pylori*感染后胃组织中的miRNA(miR-21、miR-155、miR-194、miR-196等)增加。Hayashi等^[26]研究发现*H. pylori*可下调Let-7,进而增加Ras的表达,参与胃癌的发生。总之,miRNAs作为ceRNA成员之一,与胃癌的发生、发展密切相关。

2.2 lncRNA与胃癌 lncRNA是一类转录长度超过200个核苷酸的RNA,以RNA的形式在多种层面上调控基因的表达水平^[27]。lncRNA通过与对应的调节因子如转录因子、染色质修复酶或DNA结合蛋白作用,或者转录后通过组蛋白修饰或染色质折叠等方式使RNA结构稳定,改变基因表达量。从而调控生物过程,如肿瘤发生、胚胎发育等^[28,29]。按照与编码蛋白基因距离的关系可分为正义lncRNA、反义lncRNA、双向lncRNA、内含子lncRNA及基因间lncRNA^[30]。

近几年,lncRNA在肿瘤领域研究成为一大热点。lncRNA在胃癌发生发展机制中扮演了重要的角色。Cao等^[31]在胃癌组织中发现88种lncRNAs表达异常,其中71种上调,17种下调,但大多数基因功能未知,提示lncRNAs与胃癌的发生发展密切相关。其中,H19、CCAT1及HOTAIR等lncRNA均在胃癌发生发展中起着重要作用。H19基因是最早发现的基因之一,H19基因的血浆水平在胃癌患者中升高,而在胃癌根治术后患者的血浆中降低,提示H19基因对与胃癌的发生密切相关^[32]。Zhou等^[33]研究发现胃癌细胞株中下调H19的表达,可抑制肿瘤细胞的增殖能力,抑制胃癌的发生发展。Yang等^[34]研究发现CCAT1可与c-Myc结合,CCAT1启动子E-Box活性增加,从而促进细胞迁移和增殖。另外,*H. pylori*是胃癌发生的高危因素之一,可诱导DNA的异常甲基化。另外,研

究发现*H. pylori*感染患者的胃黏膜表达上调的lncRNA24条,下调24条,提示lncRNA参与胃癌相关疾病的发生^[35]。

另外,研究证实lncRNAs可通过miRNAs诱导靶基因变化,调控胃癌的发生发展。Liu等^[23]研究发现胃癌组织lncRNA HOTAIR可沉默miR-331-3p进而调节HER2表达。Lü等^[36]研究发现在胃癌组织中的lncRNA BC032469可下调miR-1027-5p介导的hTERT,影响肿瘤细胞凋亡。Xia等^[37]研究发现在胃癌组织中的lncRNA FER1L4(fer-1-like family member 4, pseudogene)可下调miR-106a-5p介导的PTEN,从而下调细胞转移及增殖。研究^[38]发现过表达的lncRNA MEG3(maternally expressed gene 3)癌细胞株通过DNA去甲基化后,MEG3的表达量增加。另一实验发现lncRNA MEG3可调控miR-181家族,进而影响Bcl2,促进细胞凋亡^[39]。

当然,目前lncRNAs在胃癌的发生、发展、侵袭、转移及预后均有表达异常,但lncRNA的致病机制尚不清楚。相信随着对lncRNA的深入研究,会使lncRNAs成为治疗胃癌新的生物靶点。

2.3 circRNA与胃癌 circRNA是由两个及以上并且来自蛋白质编码基因的外显子构成的环形RNA分子。circRNA已被证实与很多疾病有关系,如多系统肿瘤^[40-42]、动脉粥样硬化^[43]、神经性疾病^[44-46]、糖尿病^[47]等。研究发现circRNA通过结合miRNA阻断后者对靶RNA的抑制作用,从而调控miRNA靶标的表达作用。circRNA扩充了ceRNA的调控功能。Hansen等^[48]发现CDR1as能间接调控miR-7靶标的表达,从而多途径影响肿瘤的发生和发展。目前关于circRNA在胃癌中的研究较少。Li等^[49]对hsa-circ-002059的研究显示,其在胃癌标本中的表达增高,提示胃癌发生发展与hs-circ-002059密切相关。

3 结论

最近几年虽然通过基因等技术发现ceRNA在包括胃癌在内的多种肿瘤的发生发展中发挥着重要作用,但对于ceRNA的研究刚起步。我们仍需要对ceRNA的调控机制深入探索,有助于更全方面了解相关基因的定位及功能和为研究肿瘤治疗提供新的生物靶点。

4 参考文献

- 1 Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. *Gut Liver* 2015; 9: 5-17 [PMID: 25547086 DOI: 10.5009/gnl14118]
- 2 Pang Q, Ge J, Shao Y, Sun W, Song H, Xia T, Xiao B, Guo J. Increased expression of long intergenic non-coding RNA LINC00152 in gastric cancer and its clinical significance. *Tumour Biol* 2014; 35: 5441-5447 [PMID: 24523021 DOI: 10.1007/s13277-014-1709-3]
- 3 Ishihara R. Infrared endoscopy in the diagnosis and treatment of early gastric cancer. *Endoscopy* 2010; 42: 672-676 [PMID: 20486079 DOI: 10.1055/s-0029-1244205]
- 4 Compare D, Rocco A, Nardone G. Risk factors in gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 302-308 [PMID: 20496539]
- 5 Krejs GJ. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Dig Dis* 2010; 28: 600-603 [PMID: 21088409 DOI: 10.1159/000320277]
- 6 Song HR, Kweon SS, Kim HN, Piao JM, Yun WJ, Choi JS, Hwang JE, Yoon JY, Kim HR, Park YK, Kim SH, Choi YD, Shin MH. p53 codon 72 polymorphism in patients with gastric and colorectal cancer in a Korean population. *Gastric Cancer* 2011; 14: 242-248 [PMID: 21461655 DOI: 10.1007/s10120-011-0034-4]
- 7 Shirai O, Ohmiya N, Taguchi A, Nakamura M, Kawashima H, Miyahara R, Itoh A, Hirooka Y, Watanabe O, Ando T, Goto Y, Hamajima N, Goto H. P53, p21, and p73 gene polymorphisms in gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1595-1601 [PMID: 21443127]
- 8 Cooper CS, Foster CS. Concepts of epigenetics in prostate cancer development. *Br J Cancer* 2009; 100: 240-245 [PMID: 19002169 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604771]
- 9 Xu Z, Zhu H, Luk JM, Wu D, Gu D, Gong W, Tan Y, Zhou J, Tang J, Zhang Z, Wang M, Chen J. Clinical significance of SOD2 and GSTP1 gene polymorphisms in Chinese patients with gastric cancer. *Cancer* 2012; 118: 5489-5496 [PMID: 22517484 DOI: 10.1002/cncr.27599]
- 10 Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 354-362 [PMID: 16489633]
- 11 Li PF, Chen SC, Xia T, Jiang XM, Shao YF, Xiao BX, Guo JM. Non-coding RNAs and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5411-5419 [PMID: 24833871 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5411]
- 12 Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L, Pandolfi PP. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell* 2011; 146: 353-358 [PMID: 21802130 DOI: 10.1016/j.cell.2011.07.014]
- 13 Wang J, Liu X, Wu H, Ni P, Gu Z, Qiao Y, Chen N, Sun F, Fan Q. CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 5366-5383 [PMID: 20423907 DOI: 10.1093/nar/gkq285]
- 14 Legnini I, Morlando M, Mangiacavacchi A, Fatica A, Bozzoni I. A feedforward regulatory loop between HuR and the long noncoding RNA linc-MD1 controls early phases of myogenesis. *Mol Cell* 2014; 53: 506-514 [PMID: 24440503 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.12.012]
- 15 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]
- 16 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]
- 17 Li J, Yang J, Zhou P, Le Y, Zhou C, Wang S, Xu D, Lin HK, Gong Z. Circular RNAs in cancer: novel insights into origins, properties, functions and implications. *Am J Cancer Res* 2015; 5: 472-480 [PMID: 25973291]
- 18 Smyth LA, Boardman DA, Tung SL, Lechler R, Lombardi G. MicroRNAs affect dendritic cell function and phenotype. *Immunology* 2015; 144: 197-205 [PMID: 25244106 DOI: 10.1111/imm.12390]
- 19 Nishida N, Nagahara M, Sato T, Mimori K, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Sugihara K, Doki Y, Mori M. Microarray analysis of colorectal cancer stromal tissue reveals upregulation of two oncogenic miRNA clusters. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 3054-3070 [PMID: 22452939 DOI: 10.1158/1078-0432]
- 20 Zhai Z, Wu F, Chuang AY, Kwon JH. miR-106b fine tunes ATG16L1 expression and autophagic activity in intestinal epithelial HCT116 cells. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2295-2301 [PMID: 23899543 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829e71cf]
- 21 Li X, Zhang Y, Zhang Y, Ding J, Wu K, Fan D. Survival prediction of gastric cancer by a seven-microRNA signature. *Gut* 2010; 59: 579-585 [PMID: 19951901 DOI: 10.1136/gut.2008.175497]
- 22 Zhang HH, Gu GL, Zhang XY, Li FZ, Ding L, Fan Q, Wu R, Shi W, Wang XY, Chen L, Wei XM, Yuan XY. Primary analysis and screening of microRNAs in gastric cancer side population cells. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3519-3526 [PMID: 25834316 DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3519]
- 23 Liu XH, Sun M, Nie FQ, Ge YB, Zhang EB, Yin DD, Kong R, Xia R, Lu KH, Li JH, De W, Wang KM, Wang ZX. Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer. *Mol Cancer* 2014; 13: 92 [PMID: 24775712 DOI: 10.1186/1476-4598-13-92]
- 24 Zhang Y, Fan KJ, Sun Q, Chen AZ, Shen WL, Zhao ZH, Zheng XF, Yang X. Functional screening for miRNAs targeting Smad4 identified miR-199a as a negative regulator of TGF- β signalling pathway. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: 9286-9297 [PMID: 22821565 DOI: 10.1093/nar/gks667]

应用要点

介绍了ceRNA在胃癌中发生发展过程中的目前研究进展,对消化、肿瘤专业研究生科研选题具有借鉴作用。

■ 名词解释

ceRNA: 又称 miRNA “海绵”, 多种竞争性结合 miRNAs 的 RNAs 转录产物, 包括 miRNAs、lncRNAs 和 circRNAs。

- 25 Guo LL, Song CH, Wang P, Dai LP, Zhang JY, Wang KJ. Competing endogenous RNA networks and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11680-11687 [PMID: 26556995 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11680]
- 26 Hayashi Y, Tsujii M, Wang J, Kondo J, Akasaka T, Jin Y, Li W, Nakamura T, Nishida T, Iijima H, Tsuji S, Kawano S, Hayashi N, Takehara T. CagA mediates epigenetic regulation to attenuate let-7 expression in *Helicobacter pylori*-related carcinogenesis. *Gut* 2013; 62: 1536-1546 [PMID: 22936674 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301625]
- 27 Li T, Mo X, Fu L, Xiao B, Guo J. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs on gastric cancer. *Oncotarget* 2016 Jan 17. [Epub ahead of print] [PMID: 26788991 DOI: 10.18632/oncotarget.6926]
- 28 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]
- 29 Ørom UA, Derrien T, Guigo R, Shiekhattar R. Long noncoding RNAs as enhancers of gene expression. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2010; 75: 325-331 [PMID: 21502407 DOI: 10.1101/sqb.2010.75.058]
- 30 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]
- 31 Cao WJ, Wu HL, He BS, Zhang YS, Zhang ZY. Analysis of long non-coding RNA expression profiles in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3658-3664 [PMID: 23801869 DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3658]
- 32 Arita T, Ichikawa D, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Shoda K, Kawaguchi T, Hirajima S, Nagata H, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating long non-coding RNAs in plasma of patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2013; 33: 3185-3193 [PMID: 23898077]
- 33 Zhou X, Ye F, Yin C, Zhuang Y, Yue G, Zhang G. The interaction between MiR-141 and lncRNA-H19 in regulating cell proliferation and migration in gastric Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2015; 36: 1440-1452 [PMID: 26160158]
- 34 Yang F, Xue X, Bi J, Zheng L, Zhi K, Gu Y, Fang G. Long noncoding RNA CCAT1, which could be activated by c-Myc, promotes the progression of gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 437-445 [PMID: 23143645 DOI: 10.1007/s13277-014-2526-4]
- 35 Yang L, Long Y, Li C, Cao L, Gan H, Huang K, Jia Y. Genome-wide analysis of long noncoding RNA profile in human gastric epithelial cell response to *Helicobacter pylori*. *Jpn J Infect Dis* 2015; 68: 63-66 [PMID: 25420666 DOI: 10.7883/yoken.JJID.2014.149]
- 36 Lü MH, Tang B, Zeng S, Hu CJ, Xie R, Wu YY, Wang SM, He FT, Yang SM. Long noncoding RNA BC032469, a novel competing endogenous RNA, upregulates hTERT expression by sponging miR-1207-5p and promotes proliferation in gastric cancer. *Oncogene* 2015 Nov 9. [Epub ahead of print] [PMID: 26549025 DOI: 10.1038/onc.2015.413]
- 37 Xia T, Chen S, Jiang Z, Shao Y, Jiang X, Li P, Xiao B, Guo J. Long noncoding RNA FER1L4 suppresses cancer cell growth by acting as a competing endogenous RNA and regulating PTEN expression. *Sci Rep* 2015; 5: 13445 [PMID: 26306906 DOI: 10.1038/srep13445]
- 38 Li J, Bian EB, He XJ, Ma CC, Zong G, Wang HL, Zhao B. Epigenetic repression of long non-coding RNA MEG3 mediated by DNMT1 represses the p53 pathway in gliomas. *Int J Oncol* 2016; 48: 723-733 [PMID: 26676363 DOI: 10.3892/ijo.2015.3285]
- 39 Peng W, Si S, Zhang Q, Li C, Zhao F, Wang F, Yu J, Ma R. Long non-coding RNA MEG3 functions as a competing endogenous RNA to regulate gastric cancer progression. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 79 [PMID: 26253106 DOI: 10.1186/s13046-015-0197-7]
- 40 Peng L, Yuan XQ, Li GC. The emerging landscape of circular RNA ciRS-7 in cancer (Review). *Oncol Rep* 2015; 33: 2669-2674 [PMID: 25873049 DOI: 10.3892/or.2015.3904]
- 41 Bachmayr-Heyda A, Reiner AT, Auer K, Sukhbaatar N, Aust S, Bachleitner-Hofmann T, Mesteri I, Grunt TW, Zeillinger R, Pils D. Correlation of circular RNA abundance with proliferation--exemplified with colorectal and ovarian cancer, idiopathic lung fibrosis, and normal human tissues. *Sci Rep* 2015; 5: 8057 [PMID: 25624062 DOI: 10.1038/srep08057]
- 42 Baccelli I, Trumpp A. The evolving concept of cancer and metastasis stem cells. *J Cell Biol* 2012; 198: 281-293 [PMID: 22869594 DOI: 10.1083/jcb.201202014]
- 43 Burd CE, Jeck WR, Liu Y, Sanoff HK, Wang Z, Sharpless NE. Expression of linear and novel circular forms of an INK4/ARF-associated non-coding RNA correlates with atherosclerosis risk. *PLoS Genet* 2010; 6: e1001233 [PMID: 21151960 DOI: 10.1371/journal.pgen.1001233]
- 44 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, Kjems J. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 2013; 495: 384-388 [PMID: 23446346 DOI: 10.1038/nature11993]
- 45 Junn E, Lee KW, Jeong BS, Chan TW, Im JY, Mouradian MM. Repression of alpha-synuclein expression and toxicity by microRNA-7. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 13052-13057 [PMID: 19628698 DOI: 10.1073/pnas.0906277106]
- 46 Armakola M, Higgins MJ, Figley MD, Barmada SJ, Scarborough EA, Diaz Z, Fang X, Shorter J, Krogan NJ, Finkbeiner S, Farese RV, Gitler AD. Inhibition of RNA lariat debranching enzyme suppresses TDP-43 toxicity in ALS disease models. *Nat Genet* 2012; 44: 1302-1309 [PMID: 23104007 DOI: 10.1038/ng.2434]
- 47 Correa-Medina M, Bravo-Egana V, Rosero S, Ricordi C, Edlund H, Diez J, Pastori RL. MicroRNA miR-7 is preferentially expressed in endocrine cells of the developing and adult human pancreas. *Gene Expr Patterns* 2009; 9: 193-199 [PMID: 19135553 DOI: 10.1016/j.gexp.2008.

- 12.003]
- 48 Hansen TB, Kjems J, Damgaard CK. Circular RNA and miR-7 in cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 5609-5612 [PMID: 24014594 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1568]

- 49 Li P, Chen S, Chen H, Mo X, Li T, Shao Y, Xiao B, Guo J. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer. *Clin Chim Acta* 2015; 444: 132-136 [PMID: 25689795 DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.018]

同行评价

本文以近期胃癌相关的分子学和基因学研究中的热点miRNAs、lncRNAs等介绍了ceRNA在胃癌发生发展过程中的作用机制进行总结分析, 为研究ceRNA的研究拓宽了思路。

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》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/wjcd/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 Inc, 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)

RhoA在肝纤维化发生与发展中的作用

甘达凯, 朱 萱

■背景资料

因RhoA参与调控细胞骨架、促进细胞迁移收缩,因此可以调节各器官血管内皮细胞的活动,与肺动脉高压、高血压及门静脉高压等关系密切;促进肿瘤细胞的迁移,导致恶性肿瘤转移,而RhoA对肝星状细胞活动的调节目前研究不多。

甘达凯, 朱萱, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

甘达凯, 主要从事肝纤维化与肝硬化方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81260082

作者贡献分布: 本文综述由甘达凯完成; 朱萱审核。

通讯作者: 朱萱, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科. jyfyzx@163.com
电话: 0791-88692505

收稿日期: 2016-02-03
修回日期: 2016-03-10
接受日期: 2016-03-13
在线出版日期: 2016-04-18

Role of RhoA in occurrence and development of liver fibrosis

Da-Kai Gan, Xuan Zhu

Da-Kai Gan, Xuan Zhu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260082

Correspondence to: Xuan Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jyfyzx@163.com

Received: 2016-02-03
Revised: 2016-03-10
Accepted: 2016-03-13
Published online: 2016-04-18

Abstract

Liver fibrosis is a pathophysiologic process

resulting from a variety of chronic liver injuries, characterized by the excessive accumulation of extracellular matrix or the formation of scar. The transdifferentiation from quiescent hepatic stellate cells (HSCs) or portal fibroblasts (PFs) to activated myofibroblasts (MFBs) is a key step of producing extracellular matrix. RhoA can regulate the cell cytoskeleton and is involved in activating HSCs/PFs, thus having a significant fibrogenic effect. In this paper, we review the recent advances in understanding the role of RhoA in the occurrence and development of liver fibrosis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: RhoA; Liver fibrosis; Hepatic stellate cells; Portal fibroblasts; Myofibroblasts

Gan DK, Zhu X. Role of RhoA in occurrence and development of liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1682-1687 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1682.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1682>

摘要

肝纤维化是由各种慢性肝损害所导致的病理过程,主要表现为大量的细胞外基质沉积或瘢痕形成。肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)以及门脉成纤维细胞(portal fibroblasts, PFs)向肌成纤维细胞(myofibroblasts)转化,是生成细胞外基质的关键步骤。RhoA主要功能是调控细胞骨架,参与了HSCs/PFs活化的调节,具有明显的促纤维化作用。本文就该信号通路在肝纤维化发生、发展中作用的研究进展作一综述。

■同行评议者

张秋璐, 主任医师, 天津市第四中心医院消化科

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: RhoA; 肝纤维化; 肝星状细胞; 门脉成纤维细胞; 肌成纤维细胞

核心提示: 目前许多研究表明肝星状细胞或门脉成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化是肝纤维化发生的关键。研究RhoA对肝星状细胞或门脉成纤维细胞的调控机制有望进一步阐明肝纤维化发生的机制, 为抗纤维化找到新的分子靶点。

甘达凯, 朱萱. RhoA在肝纤维化发生与发展中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1682-1687 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1682.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1682>

0 引言

肝纤维化是肝脏应对各种慢性肝损害因子的损伤修复反应, 伴随肝内持续大量的细胞外基质沉积, 纤维瘢痕的形成及肝脏结构的改变, 并最终导致肝硬化甚至肝癌^[1-3]。其中, 静止型肝星状细胞向增殖型肌成纤维细胞的转化是肝纤维化发病的中心事件^[1]。另外, 门脉成纤维细胞也可以向肌成纤维细胞转化^[1,4]。增殖型肌成纤维细胞特异性表达 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)为细胞骨架的主要成分之一, 引起细胞形态的改变^[5,6], 而RhoA作为调节肌动蛋白细胞骨架的关键分子^[7], 参与了对HSCs和PFs活化的调控^[8], 因此, RhoA在肝纤维化的发生发展中扮演重要角色。

1 RhoA

在Rho GTP酶超家族已发现超过20个成员, 其中, RhoA、Rac1和Cdc42是目前研究最多的Rho GTP酶^[9,10]。鸟苷酸交换因子(guanine nucleotide exchanging factors, GEFs)、GTP酶活化蛋白(GTPase activating protein, GAP)和GDP解离抑制因子(GDP dissociation inhibitor, GDI)共同调节Rho家族蛋白在活性型和失活型构象之间转换^[11-13]。Rho GTP酶是细胞内多条信号转导通路的关键分子, 活化的Rho GTP酶可参与肌动蛋白骨架、细胞极性、细胞黏附、内吞作用、细胞形态形成、胞浆移动、基因转录、G₁细胞周期、微管动力学、囊泡运输、酶活

化、细胞增殖和凋亡的调节, 并与肿瘤的发生和转移密切相关^[10,11,14]。RhoA通过调节肌动蛋白张力纤维和肌球蛋白收缩调节细胞骨架。张力纤维由肌动蛋白、肌球蛋白、原肌球蛋白等组成, 与细胞间或细胞与基质表面的黏着有密切关系^[15], 且肌动、肌球蛋白相对运动产生的收缩力是细胞迁移动力的主要来源^[16]。

2 RhoA与肝纤维化

当GEFs磷酸化后, RhoA从GDP结合向GTP结合的构象转变, RhoA活化^[14], 激活的RhoA可通过以下途径调节肝纤维化: 首先, 在肝脏血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)中, RhoA一方面激活其下游的Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶1(Rho associated coiledcoil forming protein kinase 1, ROCK1)可抑制肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)的活性, 提升肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)的磷酸化水平, 增加肌动-肌球蛋白的收缩力, 血管平滑肌细胞收缩增强^[17,18], 另一方面, ROCK2激活LIM激酶(LIM-kinase, LIMK), 抑制球状肌动蛋白(globular actin, G-actin), 解聚纤维状肌动蛋白(fibros actin, F-actin), 导致肌动蛋白重组, 促进细胞运动和收缩, RhoA还可以增加VSMCs对钙离子的敏感性及调节下游血清反应因子(serum response factor, SRF)的活化, 增加并维持血管平滑肌的收缩, 使肝血管抵抗增加^[14,19]; 此外, 活化的RhoA使内皮细胞功能紊乱, 负性调控eNOS的功能, 导致舒血管物质NO减少, 血管收缩增强^[20,21], 上述效应使门静脉压力增高, 肝硬化加重。最近研究也表明, RhoA还可以通过调控HSCs的活化参与肝纤维化的调节。

2.1 RhoA加速HSCs/PFs的活化 HSCs和PFs向MFBs转化后大量增殖, 产生细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 合成I型胶原, 特异性表达 α -SMA, 并获得收缩、黏附及迁移能力^[22]。HSCs的活化伴随于细胞骨架的改变, 作为细胞骨架主要组成成分之一的肌动蛋白是引起细胞骨架改变的关键, 随着 α -SMA的增加, G-actin单体向F-actin多聚体转化, 细胞骨架的重组是驱使细胞活化的主要动力^[8,23], Cui等^[5]通过张力纤维形成评估肌动蛋白细胞骨架发现, 给予HSC-T6细胞jasplakinolide(Jas)(诱

■ 研究前沿

目前对于肝纤维化发生发展的机制中的信号网络的研究很多, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)活化是肝纤维化发生的关键, 且肝纤维的发生与多种信号网络的相互调节有关。但抗肝纤维化仍缺乏突破性药物, 因此在研究肝纤维化发病机制的同时需探讨肝纤维化潜在的治疗靶点。

■ 相关报道

研究发现RhoA可以使血管平滑肌细胞和内皮细胞功能紊乱, 导致多个器官的生理功能紊乱。这些研究都比较明确地阐述将RhoA对这两种细胞的调控机制, 且有许多关于RhoA抑制剂治疗疾病的报道, 此外RhoA还通过调控HSCs/门脉成纤维细胞(portal fibroblasts, PFs)/肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFBs)参与纤维化的调节。

■创新盘点

HSCs/PFs的活化是肝纤维化发生的关键, 本文综述了RhoA加速HSCs/PFs活化, 促进HSCs/PFs迁移、黏附及收缩, 促进肌成纤维细胞的增殖、抑制其凋亡的机制。

导肌动蛋白聚合成F-actin)处理后, α -SMA和I型胶原表达上调; 然而给予细胞松弛素D(cytochalasin D, Cyto D)(促使F-actin解聚)处理后, HSC-T6细胞形态完整, 因此F-actin细胞骨架与HSCs的活化密切相关。而RhoA直接参与调控细胞骨架^[24], 由上可以认为RhoA参与调控HSCs及PFs的活化。

2.2 RhoA促进HSCs/PFs迁移、黏附和收缩 越来越多的证据表明, HSCs/PFs向纤维化区域的迁移和集聚是肝纤维化发生的首要步骤^[25,26]。作为一个重要的细胞过程, 细胞迁移参与了众多生理活动, 包括: 胚胎发生、伤口愈合、炎症及组织再生, 尤其在癌症细胞的浸润和转移中发挥关键作用。细胞迁移通常发生在化学引诱物或趋化因子出现在细胞周围后, 这一过程也称为趋化性^[14]。当HSCs或PFs向MFBs转化后, MFBs周围ECM, 各种细胞因子如白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)等及各种生长因子如转化生长因子- β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等分泌增加^[27], ECM、细胞因子及生长因子作为化学引诱物又将导致更多的细胞向其迁移^[28], 这一恶性循环及ECM、细胞因子和生长因子间的共同作用导致纤维化相关基表达上调, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及基质金属蛋白酶类组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)代谢失调, ECM逐渐沉积, 胶原生成增加, 最终形成肝纤维化^[29,30]。此外, RhoA与核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)相互作用共同加重细胞炎症^[31], 而RhoA/ROCK抑制剂可以直接抑制炎症因子IL-6、TNF- α 、MCP-1的表达^[32-34], 趋化因子生成减少, 间接地使细胞迁移减少。而肌动蛋白细胞骨架改变是细胞迁移的关键^[35], 因此RhoA可以直接参与细胞迁移的调控。此外, 随着肌动蛋白的增加, 大量F-actin聚集形成张力纤维, 张力纤维和黏着斑相互作用共同调节细胞的黏附^[26]。另有研究^[14]发

现, RhoA的活化可以稳定黏着斑黏附于ECM, 细胞黏附于ECM可以激活Rac1和Cdc42, 进而促进细胞迁移。同时细胞收缩能力也是影响细胞运动的主要因素之一。在细胞迁移时, 细胞体后缘脱离胞体, 同时引起细胞收缩, 进而使细胞向前移动。Klein等^[36]利用3D压力松弛胶原晶格收缩模型发现, Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)可通过激活RhoA/ROCK信号通路, 参与调节HSCs的收缩; Liu等^[37]利用3D压力松弛胶原晶格收缩模型同样发现, RhoA/Rho激酶的活化可以使HSCs收缩增强。

2.3 RhoA促进MFBs增殖, 抑制MFBs凋亡 在真核细胞中, 细胞周期的调节主要依赖于细胞周期蛋白(cyclins), 细胞周期蛋白依赖激酶(cyclin-dependent protein kinases, CDKs)及细胞周期蛋白依赖激酶抑制因子(cyclin-dependent protein kinases inhibitor, CKIs)等。作为CKIs家族中一员的P27在调节细胞增殖方面起重要作用, 调控细胞周期G₁向S期的转化, RhoA通过下调P27, 阻碍G₁向S期转化的进程, 抑制活化型HSCs的增殖, 并促进其凋亡, RhoA负性调控细胞增殖^[38,39]。RhoA的异常活化可以直接抑制CDKs的活性, 抑制细胞凋亡, 延长细胞生命周期^[14]。HSCs活化过程中, 除了肌动蛋白细胞骨架成分增加之外, 肌动蛋白丝结合蛋白-豆蔻酰化的富含丙氨酸的蛋白激酶C的底物(myristoylated alanine-rich kinase C substrate, Marcks)也增加, 且Marcks在活化HSCs的迁移、收缩及增殖中起重要作用, 干扰Marcks可以阻断细胞骨架重组, 进而抑制HSCs的增殖^[40,41]。细胞信号转导中G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)的配体凝血酶、溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)、1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)和血栓素A2(thromboxane A2, TXA2)可以活化RhoA, 刺激多种细胞和组织的增殖、分化和炎症。RhoA还通过调节转录因子激活蛋白1(activator protein-1, AP-1)、NF- κ B、Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)及心肌相关转录因子A(myocardin-related transcription factor, MRTF-A)基因表达影响细胞增殖^[42,43]。RhoA通过调节磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶B(serine/threonine protein kinase

B, AKT)、同源性磷酸酶-张力蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN)促进细胞生存^[44,45]. MFBs的凋亡是肝脏清除纤维瘢痕的内源性反应. 研究^[46]表明RhoA参与调控心肌成纤维细胞(cardiac fibroblast, CFs)和心肌成纤维细胞(cardiac myofibroblast, CMFs)凋亡的调节, 给予RhoA抑制剂肉毒杆菌C3胞外酶处理后CFs和CMFs凋亡增加.

3 RhoA/ROCK信号通路与抗肝纤维化

大量体外研究表明肉毒杆菌C3胞外酶、耶尔森氏菌外膜蛋白T(Yersinia outer protein T, YopT)和耶尔森氏菌外膜蛋白E(Yersinia outer protein E, YopE)可以使RhoA失活, 活化的RhoA还可以通过E3泛素连接酶Smurf1或多聚体E3泛素连接酶复合体SCF-BACLRD进行降解, *RhoA*基因敲除或基因干扰后, RhoA表达同样下调^[10], HSCs中转染显性失活突变的RhoA(DN-RhoA)后, RhoA促HSCs分化的作用明显减轻^[47]. 予Y27632阻断RhoA下游ROCK信号分子后, RhoA的促肝纤维化效应同样被阻断^[48], 体内研究^[49]发现靶向给予HSCs甘露糖-6-磷酸修饰人血清白蛋白携带的Y26732后, 肝纤维化同样减轻. 他汀类药物可抑制胆固醇合成的关键酶3-羟基-3-甲基戊二酰单酰辅酶A还原酶(HMG)-CoA的活性, 抑制胆固醇生物合成过程中类异戊二烯中间产物的生成, 这些中间产物包括甲羟戊酸、法尼基焦磷酸(farnesyl pyrophosphate, FPP)和香叶基焦磷酸香叶酯(geranylgeranyl pyrophosphate, GGPP), 这些产物为RhoA蛋白翻译后修饰所必需, 因此他汀类药物可以阻止RhoA的活化, 阻断PFs向MFBs的转化, 并抑制MFBs的增殖, 加速MFBs的凋亡^[46,50]. 另有研究^[37,51]表明阿魏酸钠同样可以通过减少GGPP的生成, 阻断RhoA的活化, 使HSCs收缩减轻, 凋亡增加, 减轻继发性胆汁性肝硬化导致的门静脉高压. 纤溶酶原激活物抑制剂1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)可以使纤维蛋白沉积增加, 纤维化加重, PAI-1缺乏的小鼠肺纤维化明显减轻, 法舒地尔可以阻断RhoA/ROCK信号通路的活化, 部分抑制PAI-1进而加速纤维蛋白的降解, 减轻纤维化^[52,53].

4 结论

RhoA与肝纤维化的发生与发展密切相关, 目

前对于肝纤维化仍缺乏突破性药物, RhoA在肝纤维化中的研究为我们提供了潜在的治疗靶点. 特异性阻断RhoA及其下游ROCK分子已被大量证实可以减轻肝纤维化基因的表达, 然而目前仍缺乏RhoA特异性抑制剂用于体内抗肝纤维化的证据, 因此研究RhoA及其阻断剂对肝纤维化的作用, 将为肝纤维化的治疗带来新的方向.

应用要点

RhoA与肝纤维化的发生、发展密切相关, 目前治疗肝纤维化仍缺乏突破性药物, RhoA在肝纤维化中的研究为研究者提供了潜在的治疗靶点. 研究RhoA及其阻断剂对肝纤维化的作用, 将为抗肝纤维化带来新的方向.

5 参考文献

- 1 Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut* 2015; 64: 830-841 [PMID: 25681399 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306842]
- 2 Thompson AI, Conroy KP, Henderson NC. Hepatic stellate cells: central modulators of hepatic carcinogenesis. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 63 [PMID: 26013123 DOI: 10.1186/s12876-015-0291-5]
- 3 Zhang DY, Friedman SL. Fibrosis-dependent mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2012; 56: 769-775 [PMID: 22378017 DOI: 10.1002/hep.25670]
- 4 Iwaisako K, Jiang C, Zhang M, Cong M, Moore-Morris TJ, Park TJ, Liu X, Xu J, Wang P, Paik YH, Meng F, Asagiri M, Murray LA, Hofmann AF, Iida T, Glass CK, Brenner DA, Kisseleva T. Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: E3297-E3305 [PMID: 25074909 DOI: 10.1073/pnas.1400062111]
- 5 Cui X, Zhang X, Yin Q, Meng A, Su S, Jing X, Li H, Guan X, Li X, Liu S, Cheng M. F actin cytoskeleton reorganization is associated with hepatic stellate cell activation. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1641-1647 [PMID: 24626324 DOI: 10.3892/mmr.2014.2036]
- 6 Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008; 88: 125-172 [PMID: 18195085 DOI: 10.1152/physrev.00013.2007]
- 7 Riching KM, Keely PJ. Rho family GTPases: making it to the third dimension. *Int J Biochem Cell Biol* 2015; 59: 111-115 [PMID: 25478651 DOI: 10.1016/j.biocel.2014.11.007]
- 8 Ni J, Dong Z, Han W, Kondrikov D, Su Y. The role of RhoA and cytoskeleton in myofibroblast transformation in hyperoxic lung fibrosis. *Free Radic Biol Med* 2013; 61: 26-39 [PMID: 23517783 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.012]
- 9 Boureux A, Vignal E, Faure S, Fort P. Evolution of the Rho family of ras-like GTPases in eukaryotes. *Mol Biol Evol* 2007; 24: 203-216 [PMID: 17035353 DOI: 10.1093/molbev/msl145]
- 10 Ridley AJ. Historical overview of Rho GTPases. *Methods Mol Biol* 2012; 827: 3-12 [PMID: 22144264 DOI: 10.1007/978-1-61779-442-1_1]
- 11 Etienne-Manneville S, Hall A. Rho GTPases in cell biology. *Nature* 2002; 420: 629-635 [PMID: 12478284 DOI: 10.1038/nature01148]
- 12 Hobbs GA, Zhou B, Cox AD, Campbell SL. Rho GTPases, oxidation, and cell redox control. *Small GTPases* 2014; 5: e28579 [PMID: 24809833 DOI: 10.4161/sgtp.28579]

■名词解释

MFB: 肌成纤维细胞, HSC/PF活化后的表型, 具有增殖的特性, 其增殖促进肝纤维化的发生发展。

- 13 Zuo Y, Oh W, Frost JA. Controlling the switches: Rho GTPase regulation during animal cell mitosis. *Cell Signal* 2014; 26: 2998-3006 [PMID: 25286227 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.09.022]
- 14 Hanna S, El-Sibai M. Signaling networks of Rho GTPases in cell motility. *Cell Signal* 2013; 25: 1955-1961 [PMID: 23669310 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.04.009]
- 15 Ridley AJ, Hall A. The small GTP-binding protein rho regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors. *Cell* 1992; 70: 389-399 [PMID: 1643657 DOI: 10.1016/0092-8674(92)90163-7]
- 16 Braga VM, Machesky LM, Hall A, Hotchin NA. The small GTPases Rho and Rac are required for the establishment of cadherin-dependent cell-cell contacts. *J Cell Biol* 1997; 137: 1421-1431 [PMID: 9182672 DOI: 10.1083/jcb.137.6.1421]
- 17 Hennenberg M, Biecker E, Trebicka J, Jochem K, Zhou Q, Schmidt M, Jakobs KH, Sauerbruch T, Heller J. Defective RhoA/Rho-kinase signaling contributes to vascular hypocontractility and vasodilation in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 2006; 130: 838-854 [PMID: 16530523 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.029]
- 18 Zhou Q, Hennenberg M, Trebicka J, Jochem K, Leifeld L, Biecker E, Sauerbruch T, Heller J. Intrahepatic upregulation of RhoA and Rho-kinase signalling contributes to increased hepatic vascular resistance in rats with secondary biliary cirrhosis. *Gut* 2006; 55: 1296-1305 [PMID: 16492715 DOI: 10.1136/gut.2005.081059]
- 19 Lauriol J, Keith K, Jaffré F, Couvillon A, Saci A, Goonasekera SA, McCarthy JR, Kessinger CW, Wang J, Ke Q, Kang PM, Molkentin JD, Carpenter C, Kontaridis MI. RhoA signaling in cardiomyocytes protects against stress-induced heart failure but facilitates cardiac fibrosis. *Sci Signal* 2014; 7: ra100 [PMID: 25336613 DOI: 10.1126/scisignal.2005262]
- 20 Trebicka J, Hennenberg M, Laleman W, Shelest N, Biecker E, Schepke M, Nevens F, Sauerbruch T, Heller J. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology* 2007; 46: 242-253 [PMID: 17596891 DOI: 10.1002/hep.21673]
- 21 Loirand G, Pacaud P. The role of Rho protein signaling in hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 637-647 [PMID: 20808285 DOI: 10.1038/nrcardio.2010.136]
- 22 Jatho A, Hartmann S, Kittana N, Mügge F, Wuertz CM, Tiburcy M, Zimmermann WH, Katschinski DM, Lutz S. RhoA ambivalently controls prominent myofibroblast characteristics by involving distinct signaling routes. *PLoS One* 2015; 10: e0137519 [PMID: 26448568 DOI: 10.1371/journal.pone.0137519]
- 23 von der Ecken J, Müller M, Lehman W, Manstein DJ, Penczek PA, Raunser S. Structure of the F-actin-tropomyosin complex. *Nature* 2015; 519: 114-117 [PMID: 25470062 DOI: 10.1038/nature14033]
- 24 Hall A. Rho GTPases and the actin cytoskeleton. *Science* 1998; 279: 509-514 [PMID: 9438836 DOI: 10.1126/science.279.5350.509]
- 25 Meng Y, Li T, Zhou GS, Chen Y, Yu CH, Pang MX, Li W, Li Y, Zhang WY, Li X. The angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin (1-7)/Mas axis protects against lung fibroblast migration and lung fibrosis by inhibiting the NOX4-derived ROS-mediated RhoA/Rho kinase pathway. *Antioxid Redox Signal* 2015; 22: 241-258 [PMID: 25089563 DOI: 10.1089/ars.2013.5818]
- 26 Li L, Wang JY, Yang CQ, Jiang W. Effect of RhoA on transforming growth factor β 1-induced rat hepatic stellate cell migration. *Liver Int* 2012; 32: 1093-1102 [PMID: 22498718 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02809.x]
- 27 Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195-206 [PMID: 21497738 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.005]
- 28 Gjorevski N, Piotrowski AS, Varner VD, Nelson CM. Dynamic tensile forces drive collective cell migration through three-dimensional extracellular matrices. *Sci Rep* 2015; 5: 11458 [PMID: 26165921 DOI: 10.1038/srep11458]
- 29 Rozario T, DeSimone DW. The extracellular matrix in development and morphogenesis: a dynamic view. *Dev Biol* 2010; 341: 126-140 [PMID: 19854168 DOI: 10.1016/j.ydbio.2009.10.026]
- 30 Bowers SL, Banerjee I, Baudino TA. The extracellular matrix: at the center of it all. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48: 474-482 [PMID: 19729019 DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.08.024]
- 31 Tong L, Tergaonkar V. Rho protein GTPases and their interactions with NF κ B: crossroads of inflammation and matrix biology. *Biosci Rep* 2014; 34 [PMID: 24877606 DOI: 10.1042/bsr20140021]
- 32 Wang C, Song S, Zhang Y, Ge Y, Fang X, Huang T, Du J, Gao J. Inhibition of the Rho/Rho kinase pathway prevents lipopolysaccharide-induced hyperalgesia and the release of TNF- α and IL-1 β in the mouse spinal cord. *Sci Rep* 2015; 5: 14553 [PMID: 26416580 DOI: 10.1038/srep14553]
- 33 Tang X, Guo D, Lin C, Shi Z, Qian R, Fu W, Liu J, Li X, Fan L. hCLOCK Causes Rho-Kinase-Mediated Endothelial Dysfunction and NF- κ B-Mediated Inflammatory Responses. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 671839 [PMID: 26583060 DOI: 10.1155/2015/671839]
- 34 Li H, Peng W, Jian W, Li Y, Li Q, Li W, Xu Y. ROCK inhibitor fasudil attenuated high glucose-induced MCP-1 and VCAM-1 expression and monocyte-endothelial cell adhesion. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 65 [PMID: 22694757 DOI: 10.1186/1475-2840-11-65]
- 35 Blanchoin L, Boujemaa-Paterski R, Sykes C, Plastino J. Actin dynamics, architecture, and mechanics in cell motility. *Physiol Rev* 2014; 94: 235-263 [PMID: 24382887 DOI: 10.1152/physrev.00018.2013]
- 36 Klein S, Rick J, Lehmann J, Schierwagen R, Schierwagen IG, Verbeke L, Hittatiya K, Uschner FE, Manekeller S, Strassburg CP, Wagner KU, Sayeski PP, Wolf D, Laleman W, Sauerbruch T, Trebicka J. Janus-kinase-2 relates directly to portal hypertension and to complications in rodent and human cirrhosis. *Gut* 2015 Sep 17. [Epub ahead of print] [PMID: 26385087 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309600]
- 37 Liu J, Peng L, Yang J, Wang M, Xu S, Liu J, Han P, He J, Tian D, Zhou Q. Sodium ferulate reduces

- portal pressure through inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase in cirrhotic rats. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2019-2029 [PMID: 25724163 DOI: 10.1007/s10620-015-3544-9]
- 38 Qin S, Jiang H, Su S, Wang D, Liang Z, Zhang J, Yang W. Inhibition of hepatic stellate cell proliferation by bone marrow mesenchymal stem cells via regulation of the cell cycle in rat. *Exp Ther Med* 2012; 4: 375-380 [PMID: 23181102 DOI: 10.3892/etm.2012.628]
 - 39 Morin P, Flors C, Olson MF. Constitutively active RhoA inhibits proliferation by retarding G(1) to S phase cell cycle progression and impairing cytokinesis. *Eur J Cell Biol* 2009; 88: 495-507 [PMID: 19515453 DOI: 10.1016/j.ejcb.2009.04.005]
 - 40 Rombouts K, Mello T, Liotta F, Galli A, Caligiuri A, Annunziato F, Pinzani M. MARCKS actin-binding capacity mediates actin filament assembly during mitosis in human hepatic stellate cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 303: C357-C367 [PMID: 22555845 DOI: 10.1152/ajpcell.00093.2012]
 - 41 Odena G, Bataller R. Actin-binding proteins as molecular targets to modulate hepatic stellate cell proliferation. Focus on "MARCKS actin-binding capacity mediates actin filament assembly during mitosis in human hepatic stellate cells". *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 303: C355-C356 [PMID: 22744005 DOI: 10.1152/ajpcell.00192.2012]
 - 42 Yu OM, Brown JH. G Protein-Coupled Receptor and RhoA-Stimulated Transcriptional Responses: Links to Inflammation, Differentiation, and Cell Proliferation. *Mol Pharmacol* 2015; 88: 171-180 [PMID: 25904553 DOI: 10.1124/mol.115.097857]
 - 43 Yu OM, Miyamoto S, Brown JH. Myocardin-related transcription factor A and Yes-associated protein exert dual control in G protein-coupled receptor- and RhoA-mediated transcriptional regulation and cell proliferation. *Mol Cell Biol* 2015; 36: 39-49 [PMID: 26459764 DOI: 10.1128/MCB.00772-15]
 - 44 Del Re DP, Miyamoto S, Brown JH. Focal adhesion kinase as a RhoA-activable signaling scaffold mediating Akt activation and cardiomyocyte protection. *J Biol Chem* 2008; 283: 35622-35629 [PMID: 18854312 DOI: 10.1074/jbc.M804036200]
 - 45 Li Z, Dong X, Wang Z, Liu W, Deng N, Ding Y, Tang L, Hla T, Zeng R, Li L, Wu D. Regulation of PTEN by Rho small GTPases. *Nat Cell Biol* 2005; 7: 399-404 [PMID: 15793569 DOI: 10.1038/ncb1236]
 - 46 Copaja M, Venegas D, Aránguiz P, Canales J, Vivar R, Catalán M, Olmedo I, Rodríguez AE, Chiong M, Leyton L, Lavandero S, Díaz-Araya G. Simvastatin induces apoptosis by a Rho-dependent mechanism in cultured cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 255: 57-64 [PMID: 21651924 DOI: 10.1016/j.taap.2011.05.016]
 - 47 Cho IJ, Kim YW, Han CY, Kim EH, Anderson RA, Lee YS, Lee CH, Hwang SJ, Kim SG. E-cadherin antagonizes transforming growth factor β 1 gene induction in hepatic stellate cells by inhibiting RhoA-dependent Smad3 phosphorylation. *Hepatology* 2010; 52: 2053-2064 [PMID: 20890948 DOI: 10.1002/hep.23931]
 - 48 van Beuge MM, Prakash J, Lacombe M, Post E, Reker-Smit C, Beljaars L, Poelstra K. Increased liver uptake and reduced hepatic stellate cell activation with a cell-specific conjugate of the Rho-kinase inhibitor Y27632. *Pharm Res* 2011; 28: 2045-2054 [PMID: 21442374 DOI: 10.1007/s11095-011-0430-9]
 - 49 Klein S, Van Beuge MM, Granzow M, Beljaars L, Schierwagen R, Kilic S, Heidari I, Huss S, Sauerbruch T, Poelstra K, Trebicka J. HSC-specific inhibition of Rho-kinase reduces portal pressure in cirrhotic rats without major systemic effects. *J Hepatol* 2012; 57: 1220-1227 [PMID: 22878469 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.033]
 - 50 Mun JH, Kim YM, Kim BS, Kim JH, Kim MB, Ko HC. Simvastatin inhibits transforming growth factor- β 1-induced expression of type I collagen, CTGF, and α -SMA in keloid fibroblasts. *Wound Repair Regen* 2014; 22: 125-133 [PMID: 24471776 DOI: 10.1111/wrr.12136]
 - 51 Wei L, Yang J, Wang M, Xu SN, Liang HM, Zhou Q. Sodium ferulate lowers portal pressure in rats with secondary biliary cirrhosis through the RhoA/Rho-kinase signaling pathway: a preliminary study. *Int J Mol Med* 2014; 34: 1257-1267 [PMID: 25174394 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1905]
 - 52 Shi J, Wei L. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology: the effect of fasudil. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 62: 341-354 [PMID: 23921309 DOI: 10.1097/FJC.0b013e3182a3718f]
 - 53 Jiang C, Huang H, Liu J, Wang Y, Lu Z, Xu Z. Fasudil, a Rho-kinase inhibitor, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 8293-8307 [PMID: 22942703 DOI: 10.3390/ijms13078293]

同行评价

本文层次较为清晰, 选题较为新颖, 把握了肝纤维化研究的热点问题, 学术价值较好, 对研究肝纤维化发生发展的分子机制有一定指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



乙型肝炎病毒基因分型与肝细胞癌发生发展的研究进展

周晨浩, 任宁

■背景资料

全世界感染乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的患者比例较高, HBV 的感染是发生肝硬化、肝衰竭、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的主要因素。目前针对HBV基因分型与HCC发生发展关系的研究可能为患者找到病毒基因标志来指导预防和治疗HCC, 减少HCC的发生。

周晨浩, 任宁, 复旦大学附属中山医院肝外科 上海市 200032

周晨浩, 在读硕士, 主要从事肝癌转移复发分子诊断与预测的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81472672

作者贡献分布: 本文由周晨浩完成; 任宁审校。

通讯作者: 任宁, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院肝外科。renning@fudan.edu.cn
电话: 021-54237446

收稿日期: 2016-01-27
修回日期: 2016-03-10
接受日期: 2016-03-13
在线出版日期: 2016-04-18

Relationship between hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma

Chen-Hao Zhou, Ning Ren

Chen-Hao Zhou, Ning Ren, Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81472672

Correspondence to: Ning Ren, Chief Physician, Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. renning@fudan.edu.cn

Received: 2016-01-27
Revised: 2016-03-10
Accepted: 2016-03-13
Published online: 2016-04-18

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) genotype is closely

related to response to antiviral therapy and the development of liver diseases. In this paper, we will review HBV genotypes, geographic distributions, their modes of transmission, and the occurrence of hepatocellular carcinoma (HCC). HBV genotypes have extensive connections with clinical pathology of HCC. Genotype B HBV is closely related to large-sized HCC, multiple tumors and vascular invasion. Patients with genotypes A or B HBV infection have better responses to interferon therapy, but genotypes seem not to influence the response to nucleotide analogue treatment. Therefore, HBV genotypes can be used as a genetic marker to predict the occurrence of HCC, and help practicing physicians choose optimal anti-viral therapy to prevent the occurrence of HCC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Genotypes; Hepatocellular carcinoma

Zhou CH, Ren N. Relationship between hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1688-1694 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1688.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1688>

摘要

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 基因分型与抗病毒治疗的反应及肝脏疾病的进展密切相关。本文就HBV的基因分型、地理分布、传播方式及其与肝细胞癌的发生发展作一综述。综合各项研究发现, HBV基因分型与肝细胞癌的临床病理特征有着广泛的

■同行评议者

伦永志, 副教授, 大连大学医学院

联系, 其中感染基因型B的患者与大肝癌、多发肿瘤及血管侵犯密切相关。在治疗上, 感染HBV基因型A和B的患者对于干扰素的治疗反应较好, 但是对于核苷酸类似物, 不同的基因型对其反应差异不大。因此, HBV基因分型可以作为病毒基因标志来预测肝细胞癌的发生发展, 同时可以帮助医生在临床工作中选择最佳的治疗方案, 指导肝癌的预防。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乙型肝炎病毒; 基因分型; 肝细胞癌

核心提示: 本文就乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)基因分型的地理分布特点、传播方式、各基因型与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma)发生发展的关系、及其病理特点、治疗作一综述, 以期对HBV患者找到病毒基因标志来指导和预防肝细胞癌。

周晨浩, 任宁. 乙型肝炎病毒基因分型与肝细胞癌发生发展的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1688-1694
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1688.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1688>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是最常见的易感染人体的病毒之一, 血清学检查发现全世界乙型肝炎表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)阳性的人数大约有3.61%。持续性的HBV感染有着不同的临床表现和转归, 包括非活动携带状态、慢性肝炎、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。HBV携带者中有15%-40%的有机会会发展成为肝硬化、肝衰竭或者肝癌^[2]。随着人们对于HBV基因分型和地理分布认识的不断深化, 充足的证据表明HBV基因分型与HBV的传播方式、地方特点以及临床表现密切相关^[3]。此外, HBV基因的突变有着临床和流行病学意义, 例如前核心区/核心启动子区(precore/core promoter)(即前C区/C区)突变和前S区/S区缺失突变均提示与肝脏疾病的进程以及发生肝细胞癌的风险密切相关^[4]。本文将对HBV基因分型的地理分布特点、传播方式、各基因型与HCC发生发展的关系、及其病理特点、治疗进行综述和讨论。

1 HBV基因型和亚型的地理分布

根据HBV核苷酸全序列异质性 $\geq 8\%$ 或S基因序列差异 $\geq 4\%$, HBV至少有10个基因分型(包括A到J)以及一些基因亚型^[5,6]。HBV基因型和亚型有着较明显的地理分布(表1)。

HBV基因型A1流行于非洲、亚洲和南美, A2流行于欧洲、美国、日本, A3流行于喀麦隆, A4流行于马里, A5流行于东非, A6流行于刚果和卢旺达。基因型B和C在亚洲很普遍, 目前, 基因型B又被分成了B1-B8等8种亚型, 其中B1在日本较常见, B2-B5、B7、B8在东亚和印尼有发现, B6主要发生于北极地区, 比如阿拉斯加、加拿大北部和格陵兰岛。基因型C, 包括C1-C16亚型, 主要存在于东亚、东南亚地区以及大洋洲和澳大利亚。而基因型D, 包括D1-D7, 主要在非洲、欧洲、印度、俄罗斯流行。基因型E集中于西非和中非; 基因型F有4个亚型, 主要发现于美国中部和南部地区以及北极; 基因型G在日本、法国和美国有所报道。基因型H, 发现于美国中部地区。最近, 基因型I在越南和老挝以及中国云南勐腊县发现; 基因型J在日本的琉球群岛发现^[5,7-10]。

2 HBV基因型的传播方式

HBV的传播方式包括垂直传播和水平传播。在亚洲国家, HBV携带者通常在围产期或者在婴幼儿早期通过垂直传播感染病毒, HBV基因型B和C在垂直传播中多见; 然而水平传播(如小孩子之间的亲密接触, 成人之间的血液和性传播)通常发生于非洲和西方国家, 常见于其他基因型, 目前疫苗接种已经可以有效地阻断此传播途径^[11,12]。

3 HBV各基因型与HCC的关系

目前, 有很多关于HBV基因型和HCC发生发展之间关系的研究, 包括新发现的基因型I和J。HBV基因型及其亚型众多, 但是目前研究主要发现HBV A、B、C、D基因型与HCC的发生发展有着密切的联系。

HBV是一种嗜肝双链DNA, 其编码4个互有重叠的开放阅读区: S区为表面或包膜基因; C区为核心基因; P区为聚合酶基因; X区为X基因。研究发现, HCC患者HBV通常发生基本核心启动子区(basal core promoter, BCP)A1762T/G1764A突变(即BCP区双突变)、前C区G1896A

■研究前沿

目前HBV基因分型的研究主要集中在地理分布、传播方式以及HBV少数几个基因型与HCC关系的研究, 而对于HBV其他几个基因型和亚型与HCC的关系、以及病理特点等尚待进一步研究。

■ 相关报道

HBV A、B、C、D基因型与HCC发生密切相关, HCC患者HBV通常发生基本核心启动子区(basal core promoter, BCP)A1762T/G1764A突变、前C区G1896A突变以及前S区缺失突变。本文对以上基因型突变机制做出了系统全面的阐述。

表 1 乙型肝炎病毒基因型和亚型的地理分布

基因型	亚型	地理位置
A	A1	非洲、亚洲、南美
	A2	欧洲、美国、日本
	A3	喀麦隆
	A4	马里
	A5	东非
	A6	刚果、卢旺达
B	B1	日本
	B2-B5, B7, B8	东亚、印尼
	B6	北极(阿拉斯加、加拿大北部和格陵兰岛等)
C	C1-C16	东亚、东南亚地区、大洋洲和澳大利亚
D	D1-D7	非洲、欧洲、印度、俄罗斯
E		西非、中非
F	F1-F4	美国中部和南部地区、北极
G		日本、法国、美国
H		美国中部
I		越南、老挝、中国云南勐腊县
J		日本的琉球群岛

突变以及前S区缺失突变^[4]。

3.1 HBV A基因型 HBV A基因型在非洲地区较其他基因型相比, 发展成为HCC的危险度达4.5倍, 且大多发生在较年轻个体^[13,14]。他有六种亚型, 包括A1-A6。其中基因型A1与发生肝细胞癌的关系较其他基因型相比更密切, 大多发生在年轻患者^[15,16]。基因型A1的患者发生肝细胞癌时较少合并有肝硬化, 这可能与其前C区较少发生突变有关。基因型A2发生肝细胞癌、肝硬化这些并发症的可能性较其他基因型相比较低^[17,18], 其可以通过性传播方式(即水平传播方式)在成年人体内形成慢性感染^[5]; 对于其他基因型的亚型, 目前了解相对较少。

3.2 HBV B基因型 HBV B基因型可以分为Bj和Ba两种类型, 其中Bj包括B1和B6两种亚型, Ba包括B2、B3、B4、B5四种亚型。爆发性肝炎较常发生于基因型B1^[19], 而Ba组所含的亚型(B2-B5)发生基本核心启动子区突变(A1762T/G1764A)的频率较高, 有人认为感染基因型B的患者其BCP双突变的比例是发生肝硬化的独立危险因素^[20], 同时其发生肝硬化和进展为HCC的可能性在年轻时较高, 其发生肝细胞癌的年龄通常在50岁以下^[21]。也有人认为HBV B基因型较易发生前C区G1896A突变, 使得色氨酸密码子TGG变为终止密码子TAG, 终止前C蛋白翻译, 使乙型肝炎e抗原(hepatitis

B e antigen, HBeAg)不能合成, 表达中断, 从而阻止HBV感染者向肝硬化和原发性肝癌方向转变^[22]。

3.3 HBV C基因型 HBV基因型C有16个亚型, HBV基因型C的患者基本核心启动子区双突变的频率较高^[23]。BCP双突变在HBV C基因型较常见, 其可能的机制为: (1)BCP区双突变使得X基因所对应的编码区密码子AAG和GTC突变成ATC和ATC, 从而增强HBV X蛋白的反式激活作用, 激发其较强的免疫原性, 从而促进肝细胞癌变; (2)BCP区双突变可以增加HBV复制, 促进HBV DNA与肝细胞DNA的整合, 在各种因素的刺激下导致肿瘤的发生^[24]; (3)高水平的BCP突变更易造成基因型B、C患者发生肝硬化^[20]; (4)BCP区双突变使得HBeAg血清转换水平较低, 基因型C患者HBeAg阳性率和HBV DNA、ALT水平均较高, 基因型C患者HBeAg更易在年龄偏大时发生血清转换延迟, 对干扰素的应答率也较低, 因此C型患者易慢性化, 更易发展为严重肝脏损害^[25]。

也有人认为C基因型容易在前S基因区发生缺失突变^[23,26], 通过影响免疫因素使肝细胞进一步损伤从而发生HCC^[27]。前S区有T细胞和B细胞识别位点, 突变可以使得免疫靶点的改变, 逃离免疫监视^[28]; 或者使得与主要组织相容性复合体的结合力下降^[29]。C基因型感

染者ATL水平较B基因型感染者高, 非特异性细胞免疫清除作用较弱, 从而导致HBV DNA水平、HBeAg阳性率、肝功能损害高于B基因型感染者^[30]. 另有文献认为HBV C基因型发展为HCC, 除了HBV C2基因型、垂直传播感染和BCP区双突变等, 与C区突变位点(如C-P5H/L/T, C-E83D, C-I97F/L和C-L100I)多位于主要组织相容性复合体 II 类分子(major histocompatibility complex II, MHC-II)区域, 影响CD4辅助T细胞对其识别, 从而逃避其免疫反应有关^[31].

以往研究均表明, 感染基因型C的患者其肝脏疾病进展较快, 且其有增加肝硬化和肝细胞癌的风险. 基因型C的患者发生肝细胞癌的同时常伴有肝硬化且发病年龄通常>50岁, 进行肝癌切除后其预后较基因型B相比较差^[32].

3.4 HBV D基因型 感染HBV D基因型的患者其e抗原血清转换发生时间较早, 大多数在青少年时期或者成年早期; HBV D基因型可以分为D1-D7七种基因型, 其较易发展成为e抗原阴性的乙型肝炎^[33], 但是其基本核心启动子和前C区突变频率也较高, 可以加快肝纤维化和发展为肝细胞癌^[34]. 与基因型C类似, 基因型D与基因型A和B相比, 发生肝硬化和肝细胞癌的可能性较高.

3.5 HBV E和G基因型 感染HBV基因型E的患者分布于西非和中非, 前核心区和基本核心启动子突变的频率也较高, 但是对于他的临床表现, 目前了解还是很少^[35].

HBV G基因型则较少发生前C区和BCP区双突变, 可能需要其他基因型提供HBeAg才能感染患者, 从而加快疾病进程; 通常发现其与HBV A2基因型共同感染患者^[36]. 也有研究认为G基因型是肝脏纤维化的独立危险因素, 提示这一基因型导致更快的肝脏疾病进程可以不与其他基因型发生共同感染^[37].

3.6 HBV F和H基因型 与HBV基因型A、D和C2基因型相比, HBV F基因型的HBV DNA水平较高, 其发生与肝脏相关的死亡事件和在年龄较小时发生肝细胞癌的概率较高^[18,38]. 其易发生爆发性的肝炎, 且常与丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)共感染^[39].

HBV H基因型和F基因型的关系密切, 但是目前除了了解基因型H的地理分布情况, 关于其临床表现目前知之甚少^[40].

3.7 HBV I和J基因型 基因型I在越南和老挝发现为基因型A、C和G之间的一种新型的跨基因型重组体^[41]; 同时目前在中国云南勐腊县也有发现. 基因型J在日本的琉球群岛发现, 这个基因型与长臂猿或猩猩的基因型以及人类的基因型C密切相关^[9], 同时也发现其与HBV的S区密切相关^[42].

4 HBV基因型和HCC之间的临床病理特征关系

有人认为HBV基因型B相关性肝癌与基因型C相比, 其肝硬化发生率低, 多发肿瘤及血管侵犯发生率较高^[43]; 也有研究认为HBV B基因型与C基因型相比较易发生大肝癌, 且常合并卫星病灶^[44]; 肝脏的炎症反应则C基因型高于B基因型^[45].

5 HBV基因型和抗病毒治疗

目前, 针对HBV有两种治疗方法, 包括干扰素治疗和核苷酸类似物治疗, 从而通过抗病毒治疗减缓病程, 减少HCC的发生. 对于HBeAg阳性的亚洲人群, 感染基因型A、B的患者对于干扰素, 无论是聚乙二醇干扰素或是标准干扰素, 与感染基因型C和D的患者相比反应更好^[46]; 而感染基因型C的患者其对聚乙二醇干扰素治疗的效果较标准的效果好^[47]. 在使用聚乙二醇干扰素时, 我们可以通过检测HBsAg水平来监测HBeAg阳性患者的治疗效果, 若治疗6 mo后其水平一直>2000 IU/mL, 则无论何种基因型都应停止治疗^[48]. 而对于核苷酸类似物的治疗, 2015年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在HBV药物中推荐首选高耐药屏障的核苷酸类似物(替诺福韦酯和恩替卡韦), 此两种药物均为强效的HBV抑制剂, 长期使用可以逆转肝脏纤维化, 延缓发生HCC等疾病的发生. 同时, 核苷酸类似物较干扰素相比服用方便, 1次/d, 不良反应发生较少, 较少需要对其毒性进行监测^[49]. 有研究发现各个基因型对核苷酸类似物的治疗反应差异性不大, 无论是e抗原阳性或阴性; 但要注意基因型B有抵抗拉米夫定和阿德福韦酯的不良反应, 在临床使用中应当注意.

6 结论

在过去的几十年中, 有很多关于HBV基因分型

同行评价

本文系统综述了HBV基因分型与肝细胞癌关系, 并阐述其与肝细胞癌的临床病理特征有着广泛的联系, 对临床有较高的参考价值.

及其临床表现、变异性和肝癌发生发展关系的分子生物学研究. 简而言之, 感染基因型C和D的患者其发生肝硬化和HCC的可能性较基因型A和B相比较高, 导致较差的临床表现; 而前S区和基本核心启动子区的突变可以增加患者发生HCC的风险. 此外, 感染基因型A和B的患者对于干扰素的治疗与感染基因型C和D的患者相比反应更好, 但是对于核苷酸类似物的治疗反应, 似乎不同的基因型之间治疗效果关系不是很大. 目前临床上尚未将HBV基因型的检测纳入对于HBV患者HCC发生和治疗预后的观测指标, 但是HBV基因分型可能可以作为潜在的病毒基因标志来预测肝脏疾病的进程, 从而在未来帮助临床医生在工作中选择最佳的治疗方案, 指导预防肝癌.

7 参考文献

- MacLachlan JH, Locarnini S, Cowie BC. Estimating the global prevalence of hepatitis B. *Lancet* 2015; 386: 1515-1517 [PMID: 26231458 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61116-3]
- Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-352 [PMID: 18096267 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.11.011]
- Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 123-130 [PMID: 21199523 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06541.x]
- Kao JH, Chen PJ, Chen DS. Recent advances in the research of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiologic and molecular biological aspects. *Adv Cancer Res* 2010; 108: 21-72 [PMID: 21034965 DOI: 10.1016/B978-0-12-380888-2.00002-9]
- Araujo NM, Waizbort R, Kay A. Hepatitis B virus infection from an evolutionary point of view: how viral, host, and environmental factors shape genotypes and subgenotypes. *Infect Genet Evol* 2011; 11: 1199-1207 [PMID: 21539937 DOI: 10.1016/j.meegid.2011.04.017]
- Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology* 2014; 57: 141-150 [PMID: 25034481 DOI: 10.1159/000360947]
- Zhu HL, Wang CT, Xia JB, Li X, Zhang ZH. Establishment of reference sequences of hepatitis B virus genotype C subgenotypes. *Genet Mol Res* 2015; 14: 16521-16534 [PMID: 26662451 DOI: 10.4238/2015.December.9.24]
- Lin CL, Kao JH. Hepatitis B virus genotypes and variants. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: a021436 [PMID: 25934462 DOI: 10.1101/cshperspect.a021436]
- Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T, Nakayoshi T, Wakuta M, Miyakawa Y, Mizokami M. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol* 2009; 83: 10538-10547 [PMID: 19640977 DOI: 10.1128/JVI.00462-09]
- Shen T, Yan XM, Liu HX, Zhang BX, Li L, Zhang JP, Wang JL, Xiao CJ. Genotype I of hepatitis B virus was found in east Xishuangbanna, China and molecular dynamics of HBV/I. *J Viral Hepat* 2015; 22: 37-45 [PMID: 24548532 DOI: 10.1111/jvh.12231]
- Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, Gane E, Locarnini S, Lim SG, Han KH, Amarapurkar D, Cooksley G, Jafri W, Mohamed R, Hou JL, Chuang WL, Lesmana LA, Sollano JD, Suh DJ, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-561 [PMID: 26201469 DOI: 10.1007/s12072-012-9365-4]
- Ni YH, Chang MH, Wu JF, Hsu HY, Chen HL, Chen DS. Minimization of hepatitis B infection by a 25-year universal vaccination program. *J Hepatol* 2012; 57: 730-735 [PMID: 22668640 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.05.021]
- Suhail M, Abdel-Hafiz H, Ali A, Fatima K, Damanhour GA, Azhar E, Chaudhary AG, Qadri I. Potential mechanisms of hepatitis B virus induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12462-12472 [PMID: 25253946 DOI: 10.3748/wjg.v20.i35.12462]
- Kim DW, Lee SA, Hwang ES, Kook YH, Kim BJ. Naturally occurring precore/core region mutations of hepatitis B virus genotype C related to hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e47372 [PMID: 23071796 DOI: 10.1371/journal.pone.0047372]
- Kimbi GC, Kramvis A, Kew MC. Distinctive sequence characteristics of subgenotype A1 isolates of hepatitis B virus from South Africa. *J Gen Virol* 2004; 85: 1211-1220 [PMID: 15105537 DOI: 10.1099/vir.0.19749-0]
- Kew MC, Kramvis A, Yu MC, Arakawa K, Hodgkinson J. Increased hepatocarcinogenic potential of hepatitis B virus genotype A in Bantu-speaking sub-saharan Africans. *J Med Virol* 2005; 75: 513-521 [PMID: 15714494 DOI: 10.1002/jmv.20311]
- Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 1848-1856 [PMID: 12454842 DOI: 10.1053/gast.2002.37041]
- Livingston SE, Simonetti JP, McMahon BJ, Bulkow LR, Hurlburt KJ, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, Williams JL, Chulanov VP. Hepatitis B virus genotypes in Alaska Native people with hepatocellular carcinoma: preponderance of genotype F. *J Infect Dis* 2007; 195: 5-11 [PMID: 17152003 DOI: 10.1086/509894]
- Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoue T, Murawaki Y, Hino K, Onji M,

- Yatsuhashi H, Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326-334 [PMID: 16871568 DOI: 10.1002/hep.21249]
- 20 Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Chen CL, Yang WT, Tsai CS, Kuo SF, Verbree FC, Su TH, Wang CC, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Higher proportion of viral basal core promoter mutant increases the risk of liver cirrhosis in hepatitis B carriers. *Gut* 2015; 64: 292-302 [PMID: 24763132 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306977]
 - 21 Chan HL, Tsui SK, Tse CH, Ng EY, Au TC, Yuen L, Bartholomeusz A, Leung KS, Lee KH, Locarnini S, Sung JJ. Epidemiological and virological characteristics of 2 subgroups of hepatitis B virus genotype C. *J Infect Dis* 2005; 191: 2022-2032 [PMID: 15897987 DOI: 10.1086/430324]
 - 22 Zhang D, Ma S, Zhang X, Zhao H, Ding H, Zeng C. Prevalent HBV point mutations and mutation combinations at BCP/preC region and their association with liver disease progression. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 271 [PMID: 20846420 DOI: 10.1186/1471-2334-10-271]
 - 23 Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 395-403 [PMID: 12127351]
 - 24 Yeh CT, So M, Ng J, Yang HW, Chang ML, Lai MW, Chen TC, Lin CY, Yeh TS, Lee WC. Hepatitis B virus-DNA level and basal core promoter A1762T/G1764A mutation in liver tissue independently predict postoperative survival in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 52: 1922-1933 [PMID: 20814897 DOI: 10.1002/hep.23898]
 - 25 黄亚琴, 杨丽莎, 吴淋玲. HBV基因型在HBV感染性肝癌及慢性HBV感染自然史不同阶段的分布. 第三军医大学学报 2011; 33: 1258-1261
 - 26 Lin CL, Liu CH, Chen W, Huang WL, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Association of pre-S deletion mutant of hepatitis B virus with risk of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1098-1103 [PMID: 17608857 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04515.x]
 - 27 Sugauchi F, Ohno T, Orito E, Sakugawa H, Ichida T, Komatsu M, Kuramitsu T, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Influence of hepatitis B virus genotypes on the development of preS deletions and advanced liver disease. *J Med Virol* 2003; 70: 537-544 [PMID: 12794715 DOI: 10.1002/jmv.10428]
 - 28 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]
 - 29 Milich DR, Jones JE, McLachlan A, Bitter G, Moriarty A, Hughes JL. Importance of subtype in the immune response to the pre-S(2) region of the hepatitis B surface antigen. II. Synthetic Pre-S(2) immunogen. *J Immunol* 1990; 144: 3544-3551 [PMID: 1691763]
 - 30 顾锡炳, 杨小娟, 王栋, 华忠, 吴杭源, 陈浩坤, 徐月琴, 陆忠华. 乙型肝炎病毒B₁C基因型引起的慢性乙型肝炎患者特异性、非特异性细胞免疫比较. 中国科学: 生命科学 2010; 40: 428-432
 - 31 Kim BJ. Hepatitis B virus mutations related to liver disease progression of Korean patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 460-467 [PMID: 24574714 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.460]
 - 32 Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, Iloeje UH, Jen CL, Su J, Wang LY, Lu SN, You SL, Chen DS, Liaw YF, Chen CJ. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1134-1143 [PMID: 18695135 DOI: 10.1093/jnci/djn243]
 - 33 Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N, Archimandritis AJ, Papoutselis K. Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the Interreg I-II/EC-project). *J Med Virol* 2005; 77: 173-179 [PMID: 16121378 DOI: 10.1002/jmv.20434]
 - 34 Sharma S, Sharma B, Singla B, Chawla YK, Chakraborti A, Saini N, Duseja A, Das A, Dhiman RK. Clinical significance of genotypes and precore/basal core promoter mutations in HBV related chronic liver disease patients in North India. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 794-802 [PMID: 20043209 DOI: 10.1007/s10620-009-1083-y]
 - 35 Suzuki S, Sugauchi F, Orito E, Kato H, Usuda S, Siransy L, Arita I, Sakamoto Y, Yoshihara N, El-Gohary A, Ueda R, Mizokami M. Distribution of hepatitis B virus (HBV) genotypes among HBV carriers in the Cote d'Ivoire: complete genome sequence and phylogenetic relatedness of HBV genotype E. *J Med Virol* 2003; 69: 459-465 [PMID: 12601751 DOI: 10.1002/jmv.10331]
 - 36 Sánchez LV, Tanaka Y, Maldonado M, Mizokami M, Panduro A. Difference of hepatitis B virus genotype distribution in two groups of mexican patients with different risk factors. High prevalence of genotype H and G. *Intervirology* 2007; 50: 9-15 [PMID: 17164552 DOI: 10.1159/000096307]
 - 37 Kato H, Orito E, Gish RG, Bzowej N, Newsom M, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Hepatitis B e antigen in sera from individuals infected with hepatitis B virus of genotype G. *Hepatology* 2002; 35: 922-929 [PMID: 11915040 DOI: 10.1053/jhep.2002.32096]
 - 38 Marciano S, Galdame OA, Gadano AC. HBV genotype F: natural history and treatment. *Antivir Ther* 2013; 18: 485-488 [PMID: 23792712 DOI: 10.3851/IMP2604]
 - 39 McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009; 3: 334-342 [PMID: 19669359 DOI: 10.1007/s12072-008-9112-z]
 - 40 Kiesslich D, Crispim MA, Santos C, Ferreira Fde L, Fraiji NA, Komninakis SV, Diaz RS. Influence of hepatitis B virus (HBV) genotype on the clinical course of disease in patients coinfecting with HBV and hepatitis delta virus. *J Infect Dis* 2009; 199: 1608-1611 [PMID: 19388852 DOI: 10.1086/598955]
 - 41 Phung TB, Alestig E, Nguyen TL, Hannoun C, Lindh M. Genotype X/C recombinant (putative genotype I) of hepatitis B virus is rare in Hanoi,

- Vietnam--genotypes B4 and C1 predominate. *J Med Virol* 2010; 82: 1327-1333 [PMID: 20572069 DOI: 10.1002/jmv.21775]
- 42 Locarnini S, Littlejohn M, Aziz MN, Yuen L. Possible origins and evolution of the hepatitis B virus (HBV). *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 561-575 [PMID: 24013024 DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.08.006]
- 43 高延超. 乙型肝炎病毒基因型B、C与肝细胞性肝癌临床病理方面的相关性研究. 济南: 山东大学, 2008
- 44 赵洪灿, 袁春宁, 项国谦, 陈岳明. 慢性乙型肝炎病毒感染者病毒基因型分布及其与肝纤维化和肝细胞癌的关系. *中华临床感染病杂志* 2013; 6: 157-161
- 45 Lin CL, Chen JD, Liu CJ, Lee PH, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Clinicopathological differences between hepatitis B viral genotype B- and C-related resectable hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2007; 14: 64-69 [PMID: 17212646 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2006.00776.x]
- 46 Raimondi S, Maisonneuve P, Bruno S, Mondelli MU. Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype? *J Hepatol* 2010; 52: 441-449 [PMID: 20137824 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.12.014]
- 47 Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008; 13: 211-220 [PMID: 18505172]
- 48 Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Xie Q, Heathcote EJ, Chan HL, Janssen HL. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013; 58: 872-880 [PMID: 23553752 DOI: 10.1002/hep.26436]
- 49 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization, 2015: 45-61 [PMID: 26225396]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



肠道微环境与溃疡性结肠炎

周正华

周正华, 天津中医药大学第一附属医院脾胃科 天津市 300381

周正华, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事脾胃病学的研究。

作者贡献分布: 本文综述由周正华完成。

通讯作者: 周正华, 主任医师, 300381, 天津市西青区昌凌路 88号, 天津中医药大学第一附属医院脾胃科。
15202248272@139.com
电话: 022-27986658

收稿日期: 2016-01-17

修回日期: 2016-03-10

接受日期: 2016-03-13

在线出版日期: 2016-04-18

Intestinal micro-ecology and ulcerative colitis

Zheng-Hua Zhou

Zheng-Hua Zhou, Department of Spleen and Stomach, the First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

Correspondence to: Zheng-Hua Zhou, Chief Physician, Department of Spleen and Stomach, the First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 88 Changling Road, Xiqing District, Tianjin 300381, China. 15202248272@139.com

Received: 2016-01-17

Revised: 2016-03-10

Accepted: 2016-03-13

Published online: 2016-04-18

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a subtype of inflammatory bowel disease, and its etiology and pathogenesis are not yet clear. UC often shows lesions (mainly ulcer) in the mucosa of the colon, rectum and sigmoid colon, even

involving the entire colon. In recent years, with the constant breakthroughs in theoretical research of intestinal microbiology, its use in the diagnosis and treatment of UC has emerged as a new hot spot. Clarification of the classification of intestinal flora and its effect on the intestinal mucosa and intestinal immunity may provide a new avenue for treatment of UC. In this paper, we will review the relationship between intestinal micro-environment and UC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal micro-environment; Ulcerative colitis; Intestinal mucosal barrier; Intestinal immunity

Zhou ZH. Intestinal micro-ecology and ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1695-1700
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1695.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1695>

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的一个亚型, 其病因及发病机制尚未明确, 主要表现为结肠黏膜病变, 多以溃疡为主, 病变部位多发生在直肠和乙状结肠, 甚则累及整个结肠。近年来, 随着肠道微生物学理论研究的不断突破, 其在UC的诊断和治疗方面涌现出新的热点, 包括肠道菌群的分类及其对肠道黏膜和肠道免疫的影响等, 这可能会突破UC原有的诊疗方法, 发展为研究UC诊治的新方向, 本文就肠道微环境与UC的内在机制作一综述。

背景资料

近年来, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病率成逐年上升趋势, 而UC的发病原因目前尚不明确, 亟需寻找新的突破口。而肠道微生态的平衡则影响着UC的发生发展, 故研究肠道微环境必然成为寻求UC诊治的新突破口。

同行评议者

张涛, 副主任医师, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科; 郝微微, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科

■ 研究前沿

近几年, 肠道微生态的研究越来越热, 如何运用肠道微生态来治疗肠道疾病成为当今研究的热点.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠道微环境; 溃疡性结肠炎; 肠道黏膜屏障; 肠道免疫

核心提示: 本文探讨了肠道微环境及其对肠道黏膜、肠道免疫的影响, 并对粪菌移植的应用做了全面的综述, 提出了对未来粪菌移植发展的展望, 让读者对肠道微环境的历史研究及未来的发展有一个全面的了解.

周正华. 肠道微环境与溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1695-1700 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1695.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1695>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性肠道炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD). UC的临床表现主要以腹痛、腹泻、里急后重、黏液脓血便及不同程度的全身症状为主. 目前认为, UC的发生主要与机体的感染、遗传、免疫密切相关^[1,2], 近年来肠道微环境的研究也成为了治疗UC的主要热点. 随着微生态学的发展, 肠道微环境作为一个复杂的微生态系统与IBD的发病有着密切的联系. 本文就肠道微环境中菌群的分类、分布以及肠道微环境的变化对肠道黏膜屏障功能和肠道免疫的影响作一综述.

1 肠道微环境

正常人体肠道中的微生物的数量约有 10×10^{13} 个^[3], 种类约有500-1000种, 其庞大的细菌数量在人类长期进化过程中逐渐与机体相互依赖、相互影响、相互制约, 共同构成了一个和谐的、平衡的整体, 当这一平衡被外界因素打破, 则机体便会发生疾病.

正常肠道菌群的作用是促进消化道的吸收代谢及维持肠道的内环境, 同时还参与了抵御病原菌的过度繁殖、调节肠上皮细胞的增生凋亡等稳定肠道内环境的作用^[4].

国外研究^[5]报道, 肠道微生物中除了数目最多的细菌之外, 还存在着病毒、真菌及寄生虫等. 这些菌群主要分布在结肠及末端小肠里, 且其数量的分布与肠道的pH环境有着密切的联系, 上段小肠中的菌群以需氧菌较多, 回盲部及结肠的菌群以厌氧菌较多^[6].

虽然目前为止尚未发现与UC发病相关的特异性细菌, 但有学者研究^[7]发现, 肠道菌群失调可能是UC发生、发展的始动因素. 当肠道菌群失调时, 肠道内大量致病菌繁殖, 破坏了肠道黏膜屏障, 同时肠道中的致病菌分泌肠毒素进一步增加了肠道通透性, 使得大量的细菌及代谢产物透过肠道屏障进入机体, 影响了肠道免疫, 最终导致了UC的发病^[8]. 通过对比UC患者与正常患者的肠道菌群, 发现UC患者优势菌群种类较少, 如乳酸杆菌、双歧杆菌及消化链球菌数量减少, 而致病菌如大肠杆菌、空肠弯曲菌等数量明显增多^[9]. 这说明肠道微环境的改变对UC发病具有关键性作用, 其内在发病机制还有待于深入研究.

2 肠道菌群的分类及对UC的影响

肠道菌群具有多样性, 有学者分析了肠道中常见的菌群, 发现菌群的结构在IBD患者中出现严重失衡, 如大肠杆菌、假单胞菌属、沙门菌、空肠弯曲菌、艰难梭菌、瘤胃球菌属、肠杆菌科、变形菌门、放线菌门等普遍增高; 柔嫩梭菌、厚壁菌门、梭菌群IV、拟杆菌门等均减少^[10].

肠道菌群依据其对人体的影响, 大体可分为三类, 即有益菌、致病菌和中性菌. 其中, 有益菌和中性菌属于肠道固有菌群, 正常情况下对人体有益而无害. 致病菌有潜在的危害性, 一旦发生数量增长, 就会引起疾病^[11].

2.1 有益菌 有益菌也被称作益生菌, 主要包括专性厌氧菌, 如双歧杆菌、类杆菌属、优杆菌属等, 这些菌群具有营养、防御、延缓衰老、促进生长及抑制肿瘤的作用, 在参与机体代谢、调节肠道局部免疫方面有着重要的作用^[12].

有学者把UC患者的粪便菌群与健康对照组进行了比较, 发现UC患者的粪便菌群中的固有菌双歧杆菌、杆菌类属和链球菌的数量显著减少, 尤以双歧杆菌的检出率最低^[13]. Kitajima等^[14]在动物实验UC造模中发现, 无菌小鼠出血及死亡的严重程度要比正常菌群小鼠高. Dotan等^[15]通过临床研究发现, 双歧杆菌和乳酸杆菌的数量在处于急性期和缓解期的UC患者体内明显减少.

另外, 益生菌具有拮抗作用, 如双歧杆菌可以通过竞争营养、代谢产物等来抑制致病

菌的生长^[16]。乳酸杆菌所产生的乳酸等酸性代谢产物,通过降低pH值来抑制致病菌的生长^[17]。

2.2 致病菌 致病菌又称病原菌,这些菌在人体内相对数量较少,在正常的菌群平衡条件下,不会引起发病,如大肠杆菌、梭状芽胞杆菌(艰难梭菌)等^[18]。但是,如果破坏了肠道菌群平衡,致病菌的数量超过了正常水平,则会引起各种肠道疾病^[19]。

外国学者Hooper等^[20]研究发现,UC患者的结肠黏液中致病菌的数量比健康人群更多。另外,把UC患者的粪便菌群与健康对照组进行了比较,发现UC患者的粪便菌群中大肠杆菌和肠球菌的数量明显增加^[13]。Allen-Vercoe等^[21]通过临床实验发现,UC患者结肠黏膜组织上的具核梭杆菌的数量与正常对照组相比丰度较高,且可作为一种生物指标来衡量IBD患者的病情轻重。

另有一项研究^[22]表明,将UC患者体内的梭杆菌株分离出来,并通过体外人工培养,取其上清液,并通过动物实验,将其上清液通过直肠灌肠来诱导小鼠肠黏膜损伤,由此可见梭杆菌株可能是UC发病的重要因素之一。Wang等^[23]采用PCR技术在UC患者的结肠组织样本中发现大肠杆菌、脆弱拟杆菌等的数量远高于正常人,并认为这是引起UC发病的重要原因。

3 B/E值

肠道微环境的稳定性对于人体内环境的影响非常重要,如何判定肠道的微环境是否稳定也需要一种量化标准。由荷兰微生物学家van der Waaij等^[24]教授提出的肠道微生物定植抗力对肠道微生物的量化奠定了基础。

对肠道微生物定植抗力的测量主要是通过粪便中双歧杆菌与大肠杆菌的数量比值(即B/E值)来作为肠道微生物定植抗力的一个指标,因其是由专性厌氧菌双歧杆菌与需氧菌大肠杆菌的数量比值得出,故可以更全面地反应肠道定植抗力。有研究发现,正常情况下B/E值 ≥ 1 ,即双歧杆菌的数量多于大肠杆菌;若B/E值 < 1 则表示肠道菌群的定植抗力下降,UC患者的B/E值常 < 1 ^[25]。肠道微生物定植抗力B/E值的提出为研究肠道菌群对UC及其他肠道疾病的影响提供了量化的标准,对实验及临床研究

具有重要意义。

4 肠道菌群与肠道黏膜屏障的关系

肠道中数亿的菌群与人体肠道共同保持和谐稳定,这种平衡有赖于肠道菌群与肠道黏膜屏障的关系。

肠道黏膜屏障中紧密连接对人体肠道起着重要的保护作用,其功能的正常与否直接影响着肠道黏膜的通透性,也可能是UC发病的机制之一。有研究^[26]表明,益生菌可以通过上调肠道紧密连接中的Occludin蛋白的表达,进而起到维持肠道通透性的作用,同时通过检测肠道紧密连接Occludin蛋白的水平含量来反映肠道菌群失调对肠道屏障影响程度。

另外,肠道益生菌如双歧杆菌、乳杆菌等可以调节肠道菌群失调,从而具有保护和改善肠道黏膜屏障的作用^[27],且益生菌还可以通过诱导肠上皮细胞分泌黏液,增强肠道抵抗致病菌的能力^[28]。Mack等^[29]将益生菌及大肠杆菌加入到HT29细胞中培养,发现益生菌可以诱导并上调MUC3的mRNA表达,从而减少大肠杆菌的黏附。此外,Rao等^[30]认为益生菌所分泌的分子可以被Toll样受体或NOD样受体等模式识别受体所识别,通过活化相关通路信号来保护肠上皮细胞。

5 肠道菌群对免疫的影响

肠道微环境的变化除了对肠道黏膜屏障有调节作用外,其对人体的免疫也存在着至关重要的作用。从最开始的胚胎时期,肠道处于无菌状态,此时肠道的免疫功能也发育不全,从机体与外界接触开始,各种菌群开始定居于肠道,并刺激肠道形成免疫机制,在漫长的进化中,肠道的菌群开始稳定下来,肠道的免疫机制也具有了识别能力,对各种菌群进行监控。然而,肠道微环境和人体的免疫之间的作用机制是一个复杂的系统体系。

人体肠道免疫中最重要的免疫系统是肠道淋巴组织(gut associated lymphatic tissues, GALTs),GALTs的形成是由肠道的各种菌群刺激的结果,通过小鼠实验发现,与对照组无菌小鼠相比,实验组的肠道菌群对GALTs的形成有明显的促进作用^[31]。国外学者Duchmann等^[32,33]通过临床实验发现,正常人体中GALTs对自身存在的肠道菌群有耐受作用,但UC患

■ 相关报道

张发明等对肠道微环境以及肠道黏膜屏障这一领域进行了全面的解析。

■ 创新盘点

本文从肠道微环境、肠道菌群的分类及对UC的影响、肠道微生物定植抗力值、肠道菌群与肠道黏膜屏障的关系及其与肠道免疫的影响等方面,结合国内外最新研究动态进行综述,使读者更全面、系统的了解肠道微环境,激发读者兴趣。

者体内不存在这种耐受。另外,基于HLA-B27转基因大鼠动物实验发现,无菌条件下培养的HLA-B27大鼠不会发生结肠炎。

在正常人体中,肠道中的有益菌会通过免疫作用来抑制病原菌。若因外界环境作用,导致机体肠道菌群失调,微环境的平衡被打破,则有益菌对致病菌的抑制作用减弱,致病菌释放大致炎因子,从而破坏肠道,最终形成UC。但通过恢复和稳定微环境,则会缓解UC,如拟杆菌会诱导Tr细胞的上调,减轻黏膜炎症,双歧杆菌通过调控核因子- κ B(nuclear factor- κ B)信号通路来缓解肠道黏膜炎症^[34]。

6 结论

UC的发病与肠道菌群存在着密切的关系^[35]。近几年,随着肠道菌群研究地不断推进,逐渐产生了一种新的治疗UC的方法-“粪菌移植”^[36,37]。粪菌移植是指提取健康人粪便中的功能菌群,通过移植到患者肠道内,使患者体内的菌群改变、重塑为正常的菌群,从而起到对肠道疾病的治疗作用^[38]。许多学者关于应用“粪菌移植”技术对UC的治疗进行了大量的临床研究,并取得了不错的临床效果^[39-43]。这是继传统的氨基水杨酸^[44]、微生态制剂^[45]、肠内外营养^[46]等治疗手段之外的新方法,但同时也存在一些不完善之处,如粪源的选择就是一个亟待解决的难题。虽然有报道指出^[47],最好选用家庭成员或有共同环境及基因相似的同伴,但大规模筛选粪源的标准尚未有明确的定论,且菌群的保存及使用流程国内目前还没达成共识。此外,菌群的提取和培养、加工等技术尚不完善,步骤繁琐,费用高昂。因此有学者^[48]利用体外培养菌群,以人工培养合成的方式来替代正常人体的粪菌,这一方法有可能成为未来发展的方向。

总之,肠道菌群与人体和谐共存是维持肠道正常功能的重要因素之一,肠道微环境与UC存在着密不可分的联系,不但如此,肠道菌群的紊乱还可使人体发生心脑血管^[49]、肥胖^[50]、糖尿病^[51]等疾病。因此对于目前UC所处的治疗瓶颈期,有必要通过进一步研究肠道微环境的具体临床应用及其与UC的复杂机制来指导临床,应用于临床。

7 参考文献

1 Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and

- pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-317 [PMID: 21677747 DOI: 10.1038/nature10209]
- 2 Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-429 [PMID: 12167685 DOI: 10.1056/NEJMra020831]
- 3 Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115-1118 [PMID: 11352068 DOI: 10.1126/science.1058709]
- 4 Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol* 2004; 12: 129-134 [PMID: 15001189 DOI: 10.1016/j.tim.2004.01.001]
- 5 Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012; 148: 1258-1270 [PMID: 22424233 DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.035]
- 6 Nugent SG, Kumar D, Rampton DS, Evans DF. Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosaliculates and other drugs. *Gut* 2001; 48: 571-577 [PMID: 11247905 DOI: 10.1136/gut.48.4.571]
- 7 Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 313-323 [PMID: 19343057 DOI: 10.1038/nri2515]
- 8 刘慧, 孙涛. 肠道菌群失调的研究进展. 医学综述 2014; 20: 468-471
- 9 张静, 韩英, 王继恒, 王志红. UC和其它肠道疾病从结构的ERIC-PCR指纹图谱分析. 胃肠病学和肝病杂志 2007; 16: 430-433
- 10 Scaldaferrì F, Gerardi V, Lopetuso LR, Del Zompo F, Mangiola F, Boškoski I, Bruno G, Petito V, Laterza L, Cammarota G, Gaetani E, Sgambato A, Gasbarrini A. Gut microbial flora, prebiotics, and probiotics in IBD: their current usage and utility. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 435268 [PMID: 23991417 DOI: 10.1155/2013/435268]
- 11 Sawey ET, Johnson JA, Crawford HC. Matrix metalloproteinase 7 controls pancreatic acinar cell transdifferentiation by activating the Notch signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 19327-19332 [PMID: 18042722 DOI: 10.1073/pnas.0705953104]
- 12 Yu CG, Huang Q. Recent progress on the role of gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2013; 14: 513-517 [PMID: 23848393 DOI: 10.1111/1751-2980.12087]
- 13 Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, Weber J, Hoffmann U, Schreiber S, Dietel M, Lochs H. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 44-54 [PMID: 11781279 DOI: 10.1053/gast.2002.30294]
- 14 Kitajima S, Morimoto M, Sagara E, Shimizu C, Ikeda Y. Dextran sodium sulfate-induced colitis in germ-free IQI/Jic mice. *Exp Anim* 2001; 50: 387-395 [PMID: 11769541 DOI: 10.1538/expanim.50.387]
- 15 Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms

- of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 426-430 [PMID: 15930982 DOI: 10.1021/jp0146216]
- 16 Wells JM. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. *Microb Cell Fact* 2011; 10 Suppl 1: S17 [PMID: 21995674 DOI: 10.1186/1475-2859-10-S1-S17]
 - 17 De Keersmaecker SC, Verhoeven TL, Desair J, Marchal K, Vanderleyden J, Nagy I. Strong antimicrobial activity of *Lactobacillus rhamnosus* GG against *Salmonella typhimurium* is due to accumulation of lactic acid. *FEMS Microbiol Lett* 2006; 259: 89-96 [PMID: 16684107 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2006.00250.x]
 - 18 Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends Genet* 2013; 29: 51-58 [PMID: 23140990 DOI: 10.1016/j.tig.2012.09.005]
 - 19 Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang T, Chen H, Zhu W, Sartor RB, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR, Li E. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 179-184 [PMID: 20839241 DOI: 10.1002/ibd.21339]
 - 20 Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268-1273 [PMID: 22674334 DOI: 10.1126/science.1223490]
 - 21 Allen-Vercoe E, Strauss J, Chadee K. *Fusobacterium nucleatum*: an emerging gut pathogen? *Gut Microbes* 2011; 2: 294-298 [PMID: 22067936 DOI: 10.4161/gmic.2.5.18603]
 - 22 Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Sato N. Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52: 79-83 [PMID: 12477765 DOI: 10.1136/gut.52.1.79]
 - 23 Wang M, Molin G, Ahrné S, Adawi D, Jeppsson B. High proportions of proinflammatory bacteria on the colonic mucosa in a young patient with ulcerative colitis as revealed by cloning and sequencing of 16S rRNA genes. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 620-627 [PMID: 17265126 DOI: 10.1007/s10620-006-9461-1]
 - 24 van der Waaij D, Berghuis-de Vries JM. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg (Lond)* 1971; 69: 405-411 [PMID: 4999450 DOI: 10.1017/S0022172400021653]
 - 25 吴仲文, 李兰娟, 马伟杭, 俞云松, 陈亚岗. 肠道微生物定植抗力的新指标-B/E值. *浙江预防医学* 2000; 12: 4-5
 - 26 Nusrat A, Chen JA, Foley CS, Liang TW, Tom J, Cromwell M, Quan C, Mrsny RJ. The coiled-coil domain of occludin can act to organize structural and functional elements of the epithelial tight junction. *J Biol Chem* 2000; 275: 29816-29822 [PMID: 10887180 DOI: 10.1074/jbc.M002450200]
 - 27 Mangiante G, Colucci G, Canepari P, Bassi C, Nicoli N, Casaril A, Marinello P, Signoretti C, Bengmark S. *Lactobacillus plantarum* reduces infection of pancreatic necrosis in experimental acute pancreatitis. *Dig Surg* 2001; 18: 47-50 [PMID: 11244259 DOI: 10.1159/000050096]
 - 28 Mattar AF, Teitelbaum DH, Drongowski RA, Yongyi F, Harmon CM, Coran AG. Probiotics up-regulate MUC-2 mucin gene expression in a Caco-2 cell-culture model. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 586-590 [PMID: 12471471 DOI: 10.1007/s00383-002-0855-7]
 - 29 Mack DR, Ahme S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003; 52: 827-833 [PMID: 12740338 DOI: 10.1136/gut.52.6.827]
 - 30 Rao RK, Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications. *Curr Nutr Food Sci* 2013; 9: 99-107 [PMID: 24353483 DOI: 10.2174/1573401311309020004]
 - 31 Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe* 2011; 10: 311-323 [PMID: 22018232 DOI: 10.1016/j.chom.2011.10.004]
 - 32 Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyer zum Büschenfelde KH. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 448-455 [PMID: 8536356 DOI: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb03836.x]
 - 33 Duchmann R, Schmitt E, Knolle P, Meyer zum Büschenfelde KH, Neurath M. Tolerance towards resident intestinal flora in mice is abrogated in experimental colitis and restored by treatment with interleukin-10 or antibodies to interleukin-12. *Eur J Immunol* 1996; 26: 934-938 [PMID: 8625991 DOI: 10.1590/s0100-879x2003000900013]
 - 34 Claes IJ, Segers ME, Verhoeven TL, Dusselier M, Sels BF, De Keersmaecker SC, Vanderleyden J, Lebeer S. Lipoteichoic acid is an important microbe-associated molecular pattern of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Microb Cell Fact* 2012; 11: 161 [PMID: 23241240 DOI: 10.1186/1475-2859-11-161]
 - 35 孙雨晴, 袁良, 孙娟. 溃疡性结肠炎与结肠菌群关系研究进展. *安徽医学* 2015; 36: 1168-1170
 - 36 Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 781-803 [PMID: 23101687 DOI: 10.1016/j.jtc.2012.08.008]
 - 37 陈玉霞, 詹学. 肠道菌群与炎症性肠病. *中华临床医师杂志(电子版)* 2014; 8: 1561-1566
 - 38 张发明, 李潘, 崔伯塔, 彭昭源, 季国忠. 粪菌移植: 老故事与新未来. *医学争鸣* 2015; 6: 17-22
 - 39 Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Crumb T, Duba M, Conrad H, Cloney D, Kugathasan S. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 597-601 [PMID: 23542823 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318292fa0d]
 - 40 闫福媛, 琚坚, 高璠, 王晓青. 粪便菌群移植在炎症性肠病中的应用进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3406-3412
 - 41 张发明. “粪菌移植”治疗肠道病. *祝您健康* 2013; (5): 51

应用要点

本文通过横向、全面的对肠道微环境的剖析,探讨肠道菌群对肠道黏膜屏障、肠道免疫的影响,可以加深读者对肠道微环境的系统了解,为今后临床诊治UC提供新思路。

■ 同行评价

本文通过大量中外文献查阅, 不仅从肠道菌群的角度, 还从肠道菌群变化对肠道黏膜屏障和肠道免疫的影响角度, 来综合阐述探讨UC的可能发病机制, 具有一定新颖性。

- 42 韦瑶, 龚剑峰, 朱维铭, 郭栋, 顾立立, 李宁. 粪便菌群移植治疗溃疡性结肠炎9例临床分析. 中国实用外科杂志 2014; 34: 970-973
- 43 倪小冬, 李幼生, 张永良, 陶申, 汪志明, 黎介寿. PEC途径行粪菌移植加肠内营养治疗复发性溃疡性结肠炎. 肠外与肠内营养 2015; 22: 29-33 38
- 44 王庆彦, 王希利. 溃疡性结肠炎治疗进展. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 237-239
- 45 陈文杰, 杨勤. 溃疡性结肠炎中西医治疗进展. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 251-254
- 46 李楠, 苏丽, 张萌, 吴凯, 王欣, 王艳梅, 翟俊山, 李娜. 肠外肠内高营养治疗溃疡性结肠炎112例的疗效. 胃肠病学和肝病杂志 2014; 23: 1437-1439
- 47 李宁. 肠道菌群紊乱与粪菌移植. 肠外与肠内营养 2014; 21: 193-197
- 48 Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, Weese SJ, Carter D, Daigneault MC, Brown EM, Schroeter K, Allen-Vercos E. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome* 2013; 1: 3 [PMID: 24467987 DOI: 10.1186/2049-2618-1-3]
- 49 郭慧玲, 邵玉宇, 孟和毕力格, 张和平. 肠道菌群与疾病关系的研究进展. 微生物学通报 2015; 42: 400-410
- 50 Suzuki TA, Worobey M. Geographical variation of human gut microbial composition. *Biol Lett* 2014; 10: 20131037 [PMID: 24522631 DOI: 10.1098/rsbl.2013.1037]
- 51 Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z, Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto JM, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Li S, Yang H, Wang J, Ehrlich SD, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K, Wang J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60 [PMID: 23023125 DOI: 10.1038/nature11450]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



按部选穴针刺治疗对糖尿病胃轻瘫大鼠延髓内c-fos和神经胶质酸性蛋白表达的影响

刘 丽, 陈小丽, 文琪琦, 李 萍, 魏歆然, 王 艳, 岳增辉

刘丽, 陈小丽, 文琪琦, 李萍, 魏歆然, 王艳, 岳增辉, 湖南中医药大学针灸推拿学院 湖南省长沙市 410007

刘丽, 在读硕士, 主要从事针灸治病作用机制与临床研究。

国家重点基础研究计划基金资助项目, No. 2014CB543102

作者贡献分布: 此课题由岳增辉设计; 研究过程由刘丽、陈小丽、文琪琦、李萍、魏歆然及王艳操作完成; 数据分析由刘丽、陈小丽、文琪琦及李萍完成; 本论文写作由刘丽与岳增辉完成。

通讯作者: 岳增辉, 教授, 博士生导师, 410007, 湖南省长沙市雨花区韶山中路113号, 湖南中医药大学针灸推拿学院。
624755064@qq.com
电话: 0731-85381298

收稿日期: 2016-02-01
修回日期: 2016-02-26
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-04-18

Effects of acupuncture at different acupoints on c-fos and glial fibrillary acidic protein expression in the medulla oblongata of rats with diabetic gastroparesis

Li Liu, Xiao-Li Chen, Qi-Qi Wen, Ping Li, Xin-Ran Wei, Yan Wang, Zeng-Hui Yue

Li Liu, Xiao-Li Chen, Qi-Qi Wen, Ping Li, Xin-Ran Wei, Yan Wang, Zeng-Hui Yue, College of Acupuncture and Moxibustion, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China

Supported by: the National Key Basic Research Development Program, No. 2014CB543102

Correspondence to: Zeng-Hui Yue, Professor, College of Acupuncture and Moxibustion, Hu'nan University of

Chinese Medicine, 113 Shaoshan Middle Road, Yuhua District, Changsha 410007, Hu'nan Province, China. 624755064@qq.com

Received: 2016-02-01
Revised: 2016-02-26
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To observe the effects of acupuncture at different acupoints on the expression of c-fos and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in the medulla oblongata of rats with diabetic gastroparesis (DGP), and to discuss whether the ministry of acupoints is the factor influencing the effect of acupoints compatibility.

METHODS: Sixty SD rats were randomly divided into a normal group, a model group, a Zusanli + Zhongwan group, a Zusanli + Neiguan group, and a Zusanli + non acupoint group, with 12 rats in each group. DGP was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) (60 mg/kg, 2%) and treated for 4 wk continuously. After treatment, small intestinal transit rate was measured with black ink, and the expression of c-fos and GFAP in the medulla oblongata was detected by immunohistochemistry.

RESULTS: In comparison with the normal control group, small intestinal transit rate of the model group was significantly decreased, and the gray values of c-fos and GFAP were decreased ($P < 0.05$). In comparison with the model group, small intestinal transit rates of the Zusanli + Zhongwan group, Zusanli + Neiguan

背景资料

糖尿病胃轻瘫 (diabetic gastroparesis, DGP) 是糖尿病常见的胃肠并发症之一, 中医认为 DGP 的病机属脾胃湿阻, 主要与植物神经功能紊乱、胃肠平滑肌改变、微血管病变、血清胃肠激素异常等密切相关, 胃肠运动功能低下大鼠延髓内 c-fos 和神经胶质酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 阳性表达产物明显减少, 表明延髓内相关神经元和星形胶质细胞的功能与针刺效应有关。

同行评议者

杨宗保, 副教授, 厦门大学医学院中医系

■ 相关报道

针灸不仅能改善DGP模型实验动物胃窦部ICC超微结构、血液中胃肠激素含量等,还能有效改善DGP患者临床症状,其发病机制的不断研究为临床应用提供有效科学依据。

group, and Zusanli + non acupoint group were significantly increased, and the gray values of c-fos and GFAP were significantly increased ($P < 0.05$). In comparison with the Zusanli + Zhongwan group, the gray values of c-fos and GFAP in the Zusanli + Neiguan group and Zusanli + non acupoint group were significantly decreased ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Acupuncture can improve the symptoms of delayed gastric emptying in DGP rats, and regulate the expression of c-fos and GFAP in the medulla. The compatibility of local acupoints is significantly better than the compatibility of distal acupoints and nonpoints. Acupoint selection is the key factor affecting acupoint compatibility.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acupoint compatibility; Acupoints; Diabetic gastroparesis; c-fos; Glial fibrillary acidic protein

Liu L, Chen XL, Wen QQ, Li P, Wei XR, Wang Y, Yue ZH. Effects of acupuncture at different acupoints on c-fos and glial fibrillary acidic protein expression in the medulla oblongata of rats with diabetic gastroparesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1701-1707 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1701.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1701>

摘要

目的: 观察按部选穴针刺治疗对糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)模型大鼠延髓内c-fos和神经胶质酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达的影响,探讨按部选穴是腧穴配伍效应的影响因素。

方法: 60只SD大鼠随机分为空白对照组、模型组、针刺足三里+中脘组、针刺足三里+内关组、针刺足三里+非经非穴组,每组12只。采用单次腹腔注射2%链脲佐菌素配合普通饲料饮食建立DGP模型大鼠,造模成功后,连续治疗4 wk。治疗结束后,用黑墨水灌胃测小肠推进率,用免疫组织化学法检测大鼠延髓内c-fos和GFAP的灰度值。

结果: 与空白对照组比较,模型组小肠推进率显著降低,c-fos和GFAP的灰度值降低,有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,针刺足三里+中脘组、针刺足三里+内关组、针刺足三里+非经非穴组小肠推进率显著升高,

针刺足三里+中脘组c-fos和GFAP的灰度值显著升高,有统计学意义($P < 0.05$)。与针刺足三里+中脘组比较,针刺足三里+内关组、针刺足三里+非经非穴组c-fos和GFAP的灰度值显著降低,有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 针刺可改善DGP模型大鼠胃排空迟缓症状,调节延髓内c-fos和GFAP的表达,配伍局部腧穴显著优于配伍远端腧穴及非经非穴点,表明不同按部选穴是影响腧穴配伍效应的关键因素。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腧穴配伍; 按部选穴; 糖尿病胃轻瘫; c-fos; 神经胶质酸性蛋白

核心提示: 观察按部选穴针刺治疗对糖尿病胃轻瘫模型大鼠延髓内c-fos和神经胶质酸性蛋白表达的影响,探讨按部选穴是腧穴配伍效应的影响因素。证实针刺可调节糖尿病胃轻瘫模型大鼠延髓内c-fos和神经胶质酸性蛋白的表达,不同按部选穴是影响腧穴配伍效应的关键因素。

刘丽, 陈小丽, 文琪琦, 李萍, 魏歆然, 王艳, 岳增辉. 按部选穴针刺治疗对糖尿病胃轻瘫大鼠延髓内c-fos和神经胶质酸性蛋白表达的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1701-1707 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1701.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1701>

0 引言

糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是糖尿病常见的胃肠并发症之一,以胃内容物排空迟缓及胃肠运动功能障碍为特点,临床主要表现为早饱、腹胀、恶心、呕吐等^[1]。文献显示,50%的糖尿病患者并发消化不良症状,50%-76%的糖尿病患者并发胃排空迟缓,DGP患者占糖尿病患者29%^[2]。中医认为DGP的病机属脾胃湿阻,现代医学研究^[3]显示主要与植物神经功能紊乱、胃肠平滑肌改变、微血管病变、血清胃肠激素异常等密切相关。延髓内的迷走神经背核与孤束核位置相临,形成迷走孤束复合体(vagal-solitary complex, VSC),与胃运动有密切关系。神经元与胶质细胞在解剖结构及功能上关系密切,在中枢神经系统的各个部位形成神经元-胶质细胞复合体,共同对机体多种神经信息进行调控^[4]。研究^[5,6]显示,胃

肠运动功能低下大鼠延髓内c-fos和神经胶质酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)阳性表达产物明显减少,表明延髓内相关神经元和星形胶质细胞的功能与针刺效应有关。本实验通过观察各组大鼠一般状况、血糖值、小肠推进率及延髓内c-fos和GFAP的灰度值,初步探讨按部选穴(固定循经选穴,分别配以局部穴、远端穴、非经非穴)是腧穴配伍效应的影响因素。

1 材料和方法

1.1 材料 成年♂SD(Sprague Dawley)大鼠60只,体质量200-220 g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,合格证号:SYXK2013(湘)-0005。均经血糖仪检测,血糖正常者入选。饲养于湖南中医药大学实验动物中心SPF级实验动物房,饲养温度22℃-25℃,湿度40%-60%,自然采光。适应性喂养1 wk后,根据随机数字表将大鼠按二次随机法分为空白对照组、模型组、针刺足三里+中脘组、针刺足三里+内关组、针刺足三里+非经非穴组,每组12只。实验过程中对动物的操作和处置遵守科学技术部颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》中有关规定。链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)(美国Sigma公司,批号015H 1492);针灸针(苏州产华佗牌无菌针灸针,0.30 mm×25 mm);血糖仪及血糖试纸(美国强生公司稳易倍健型);兔抗fos抗体(1:3000, Santa Cruz);小鼠抗GFAP抗体(1:3000, Santa Cruz);免疫组织化学试剂盒(德国罗氏试剂,11719386001)。

1.2 方法

1.2.1 造模与评定:空白组大鼠单次腹腔注射等容量的0.1 mmol/L柠檬酸钠缓冲液(pH 4.2, 4℃)柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液。将模型组、针刺足三里+中脘组、针刺足三里+内关组、针刺足三里+非经非穴组大鼠禁食12 h,将STZ临用前用0.1 mmol/L柠檬酸钠缓冲液(pH 4.2, 4℃)配制成2%浓度,按照60 mmol/kg^[7,8]的剂量经左下腹一次性注射,注射后72 h取尾静脉血用血糖仪和血糖试纸测大鼠非空腹血糖值,即刻血糖≥16.7 mmol/L者作为糖尿病大鼠。各组大鼠均于每日上午10:00予以普通饲料喂养。13 wk实验期间,检测随机血糖≤16.7 mmol/L及死亡老鼠者剔除实验。DGP模型成功指标^[9]:(1)血糖≥16.7 mmol/L;(2)大鼠一般情况及大

便性状与空白对照组有明显差别者;(3)大鼠胃排空率与空白对照组相比有显著差异者。

1.2.2 各组干预过程:穴位定位:根据李忠仁主编《实验针灸学》“动物针灸穴位图谱”^[10]和拟人对照法进行大鼠穴位定位:内关:前肢内侧,离鼠腕关节约3 mm左右的尺桡骨缝间;中脘:位于腹白线上,约脐上20 mm;足三里:在膝关节下侧,腓骨小头下缘5 mm处,左右两侧各一;非经非穴点:肘内侧,肘尖与腋窝连线中点。空白组、模型组:将大鼠用纱布捆绑于鼠板上,每次30 min,1次/d,连续4 wk,不定期于捆绑处用络合碘消毒,治疗期间未出现因捆绑导致四肢缺血性坏死的情况。足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组:取双侧相应穴位,采用常规进针法针刺,针刺深度为0.3-0.5 cm,得气后留针30 min,每10 min行针1次,行提插、捻转平补平泻手法,捻转频率为60-90次/min之间,提插幅度在0.3-0.5 cm之间,于第30 min行针结束后出针。每日治疗1次,连续4 wk。

1.2.3 观察指标及检测:血糖测定:每周以尾静脉采血,用血糖仪和血糖试纸测定血糖值。小肠推进率测定:治疗结束后,禁食24 h,各组大鼠均经口按1 mL/100 g体质量用量予黑墨水灌胃,20 min后段动脉取血,处死后打开腹腔,用镊子轻轻提取上端至幽门、下端至回盲部的肠管,并置于托盘上,轻轻将小肠拉成直线,用量尺测量胃肠推进指标。胃肠推进率通过以下公式计算得出:胃肠推进率=墨水前端至幽门括约肌距离(cm)/幽门括约肌至小肠末端距离(cm)×100%。

1.2.4 免疫组织化学法检测各组大鼠延髓中c-fos和GFAP的表达:取大鼠延髓组织1 cm×1 cm用PBS冲洗、4%多聚甲醛固定,常规脱水、包埋、切片,经过脱蜡、抗原修复、过氧化氢灭活、血清封闭。添加兔抗fos抗体和小鼠抗GFAP抗体后,后4℃过夜,先后滴加生物素标记的二抗及辣根过氧化物酶各50 μL,室温孵育15 min, DAB显色1-10 min,苏木素衬染细胞核,冲洗、封片,显微镜观察。胞膜上或胞质内出现棕黄色片状或颗粒状物为阳性反应。高倍镜下(400×)每张切片随机取3个视野,用OLYMPUS医学图文分析系统分析取其平均值作为该切片指标表达的平均灰度值。

统计学处理 所有数据采用SPSS20.0统计

■创新点

本实验以糖尿病胃轻瘫模型大鼠为干预对象,固定循经选穴(足三里),分别配以局部穴(中脘)、远端穴(内关)、非经非穴点进行对照研究,比较配伍远端穴、局部穴及非经非穴点之间的效应差异,探讨按部选穴是腧穴配伍效应的影响因素。

应用要点

不同按部选穴是影响腧穴配伍效应的关键因素, 为今后腧穴配伍效应的影响因素研究提供一定的理论基础。

表 1 各组大鼠血糖和小肠推进率的比较 (mean ± SD)

分组	血糖(mmol/L)	小肠推进率
空白组	4.30 ± 2.05	0.73 ± 0.05
模型组	30.75 ± 5.23 ^a	0.60 ± 0.05 ^a
足三里+中脘组	20.10 ± 3.24 ^{ab}	0.73 ± 0.05 ^c
足三里+内关组	25.61 ± 6.70	0.70 ± 0.06 ^c
足三里+非经非穴组	29.69 ± 6.22	0.69 ± 0.05 ^c

^a*P*<0.05 vs 空白组; ^b*P*<0.05 vs 模型组; ^c*P*<0.05 vs 足三里+非经非穴组。

软件进行统计分析, 正态分布资料用mean ± SD表示。经检验满足正态性及方差齐性, 采用单因素方差分析进行多组间比较, 用LSD法进行多重比较; 不满足方差齐性, 用Tamhane T2检验。偏态分布资料用中位数(M)和四分位数间距(QR)表示, 组间比较用秩和检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般情况比较 实验期间, 空白组大鼠精神较好, 活动正常, 目光有神, 反应灵敏, 皮毛有光泽, 饮食饮水正常, 大小便无特殊改变。模型组、足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组大鼠在造模3 d后出现多饮、多食、多尿, 在第4周开始出现精神不佳、活动反应迟缓, 造模第6周出现皮毛泛黄疏松无光泽, 形体消瘦, 大便性状改变, 气味难闻, 腹部膨隆。实验期间, 大鼠死亡情况: 空白组1只、模型组3只、足三里+中脘组2只、足三里+内关组2只、足三里+非经非穴组3只。

2.2 各组大鼠血糖比较 由表1可知, 模型组大鼠血糖显著高于空白组, 有统计学意义(*P*<0.05), 提示糖尿病模型建立成功。针刺干预4 wk后, 与模型组相比, 足三里+内关组与足三里+非经非穴组大鼠血糖差异无统计学意义, 而足三里+中脘组大鼠血糖显著降低, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 与足三里+非经非穴组相比, 足三里+内关组大鼠血糖显著降低, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 提示针刺可有效降低糖尿病大鼠血糖, 且足三里+中脘组优于足三里+内关组与足三里+非经非穴组。

2.3 各组大鼠小肠推进率比较 由表1可知, 与空白组相比, 模型组大鼠小肠推进率显著降低,

差异有统计学意义(*P*<0.05), 结合大鼠一般状况及血糖值的改变, 提示糖尿病胃轻瘫模型制造成功; 与模型组相比, 足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组大鼠小肠推进率显著升高, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 三组间无显著差异。

2.4 各组大鼠延髓内c-fos和GFAP的表达及灰度值比较 由表2可知, 与空白组相比, 模型组大鼠延髓内c-fos和GFAP灰度值显著降低, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 说明造模成功大鼠延髓组织中的c-fos和GFAP的含量是升高的。与模型组相比, 足三里+中脘组延髓内c-fos和GFAP灰度值升高, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 与足三里+中脘组比较, 足三里+内关组、足三里+非经非穴组延髓内c-fos和GFAP灰度值降低, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(图1, 2), 说明针刺可使大鼠延髓组织中的c-fos和GFAP的含量降低, 且足三里+中脘组优于足三里+内关组、足三里+非经非穴组, 表明腧穴配伍具有特异性。

3 讨论

腧穴配伍是指在选穴原则的指导下, 针对疾病的病因、病机、病位等, 选择对治疗疾病具有协同作用、主治相近或相同的腧穴进行配伍应用的方法^[11], 其配伍方式具有多样性, 包括“循经取穴”、“局部取穴”、“辨证取穴”、“俞募取穴”等。腧穴配伍影响因素尚未明确, 学者意见不一。郑嘉太等^[12]认为, 腧穴配伍的影响因素主要包括: 腧穴的相对特异性; 腧穴间的相互作用; 针刺信号的传导途径; 机体状态水平。王朝辉等^[13]认为, 腧穴配伍的影响因素主要包括: 腧穴特性、补泻方法、刺激方式、刺激时间、刺激强度、体质差异等。石云舟等^[14]认为, 按部取穴和循经取穴是选穴配伍的基本方法, 有效引导临床取穴。按部选穴, 即“腧穴所在, 主治所及”, 指腧穴能有效治疗其临近部位病变, 以调节机体阴阳, 改善机体病态。本实验以糖尿病胃轻瘫模型大鼠为干预对象, 固定循经选穴(足三里), 分别配以局部穴(中脘)、远端穴(内关)、非经非穴点进行对照研究, 比较配伍远部穴、局部穴及非经非穴点之间的效应差异, 探讨按部选穴是腧穴配伍效应的影响因素。

祖国医学中并无“胃轻瘫”病名的记

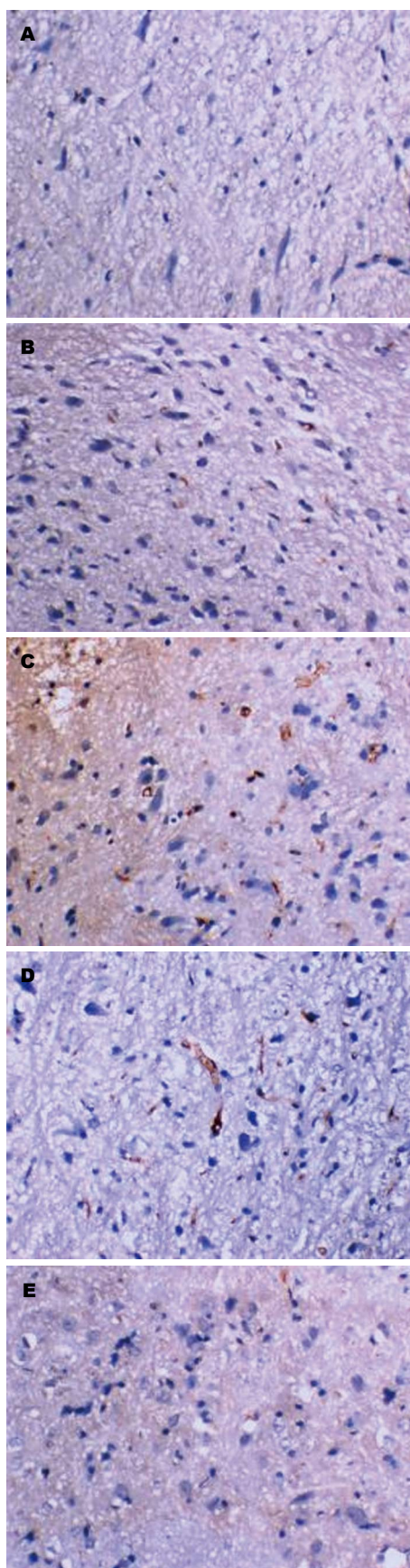


图 1 各组大鼠延髓组织c-fos免疫组织化学结果($\times 400$). A: 空白组; B: 模型组; C: 足三里+中脘组; D: 足三里+内关组; E: 足三里+非经非穴组. c-fos: 即刻早期基因.

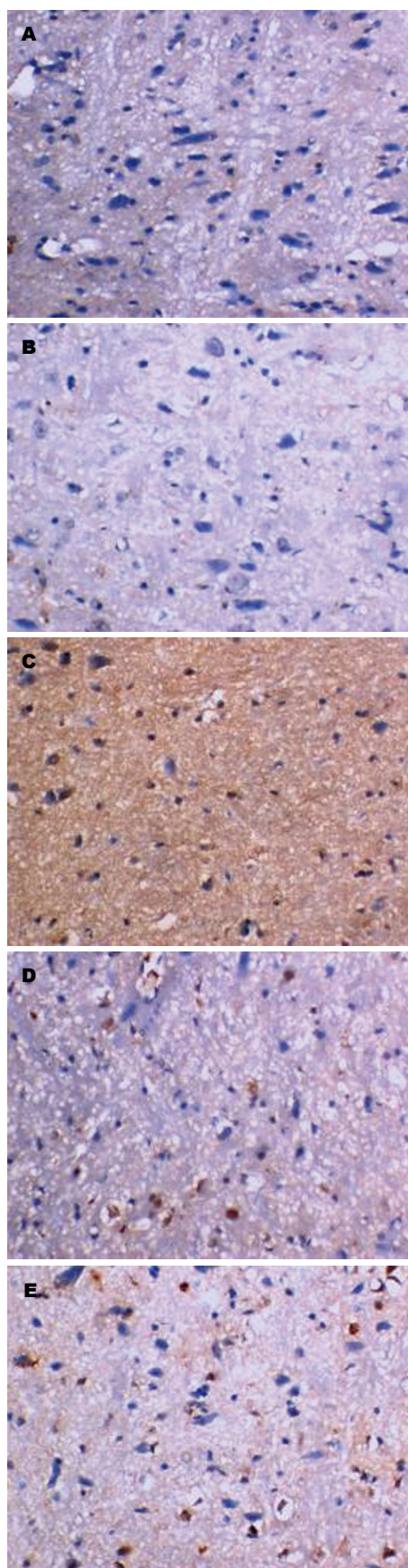


图 2 各组大鼠延髓组织神经胶质酸性蛋白免疫组织化学结果($\times 400$). A: 空白组; B: 模型组; C: 足三里+中脘组; D: 足三里+内关组; E: 足三里+非经非穴组.

同符评价

本文探讨按部选穴针刺治疗对DGP大鼠延髓内c-fos和GFAP表达的影响, 为以后的研究打下良好的基础.

表 2 各组大鼠延髓内c-fos和GFAP灰度值比较 (mean ± SD)

分组	c-fos	GFAP
空白组	139.85 ± 28.39	128.48 ± 29.23
模型组	89.88 ± 9.21	78.00 ± 7.21
足三里+中脘组	129.38 ± 20.79 ^a	125.90 ± 18.69 ^a
足三里+内关组	102.70 ± 8.84 ^{ab}	98.38 ± 8.19 ^{ab}
足三里+非经非穴组	91.93 ± 14.53 ^{ab}	89.43 ± 9.97 ^{ab}

^a*P*<0.05 vs 空白组; ^b*P*<0.05 vs 模型组; ^c*P*<0.05 vs 足三里+中脘组. c-fos: 即刻早期基因; GFAP: 神经胶质酸性蛋白.

载, 根据其临床症状, 主要归纳为“痞满”、“呕吐”等范畴. 其病位在脾胃, 病因病机为本虚标实, 以脾胃气虚为本, 气滞、血瘀、湿阻等为标^[15,16]. 文献表明^[17-20], 针灸不仅能改善DGP模型实验动物胃窦部ICC超微结构、血液中胃肠激素含量等, 还能有效改善DGP患者临床症状, 其发病机制的不断研究为临床应用提供有效科学依据. 足三里为足阳明胃经之合穴, “合治内腑”, 且有循经取穴之意, 针刺可和胃消痞, 行气降逆, 文献表明^[21,22], 针刺足三里可有效缓解DGP患者痛苦, 临床应用较为广泛. 中脘为胃之募穴, 位于前腹部胃脘处, 有按部取穴之意, 针刺可治疗胃肠疾患, 文献表明^[23], 针刺中脘穴可明显改善DGP患者“痞满”症状, 提高患者生活质量. 内关为八脉交会穴之一, 擅治胃肠疾患. 李萍等^[24]研究发现, 近5年针灸治疗糖尿病胃轻瘫临床取穴中, 足三里穴、中脘穴、内关穴使用频次位列前三.

c-fos是即刻早期基因的一种, 亦称为快速反应基因. 生理状态下, c-fos低表达存在于神经细胞中参与其发育、生长、记忆和信息的传递^[25]. 慢性或急性刺激应激时, 中枢神经系统内c-fos蛋白表达增加^[26]. 章海凤等^[27]研究发现, 胃肠病模型大鼠c-fos蛋白表达较空白组显著增多, 表明胃肠疾患等慢性刺激应激影响中枢神经细胞功能状态. 申国明等^[6]研究表明, 大鼠延髓区神经元被激活, c-fos蛋白表达显著上升提示电针俞募穴可有效调节胃运动. GFAP是星形胶质细胞的特征性标志物, 是星形胶质细胞的主要成分之一^[28], 其存在于正常星形胶质细胞中, 表达的高低可反映星形胶质细胞的功能状态, 如星形胶质细胞增殖和肥大的程度^[29]. 病理状态下, 星形胶质细胞迅速

转化为反应性星形细胞, 从而出现胞体肿大增粗增多、分布密集的特征, 破坏神经系统细胞间的通讯^[30]. 当机体神经系统受损时, 星形胶质细胞反应性增生, GFAP表达上调^[31]. 研究显示, 机体处于糖尿病状态时, 其星形胶质细胞增生, GFAP表达升高^[32]. 秦明等^[33]研究认为, 针刺调节DGP模型大鼠胃运动与延髓内神经元和星状胶质细胞的功能活动受损有关. 本研究结果显示, 糖尿病胃轻瘫模型大鼠延髓内c-fos和GFAP的蛋白表达较空白组显著升高, 与以往研究^[25,26]结果一致.

本实验中, 检测各组大鼠血糖、小肠推进率, 采用免疫组织化学法检测各组大鼠延髓内c-fos和GFAP的蛋白表达, 结果显示, 模型组的小肠推进率低于空白组, 血糖值及延髓内c-fos和GFAP的蛋白表达高于空白组, 表明DGP模型制造成功. 针刺治疗后, 针刺组大鼠的血糖值较模型组下降、小肠推进率较模型组升高, 表明电针足三里穴、中脘穴、内关穴能有效改善DGP模型大鼠胃排空迟缓症状, 且能一定程度缓解高血糖状况, 这与以往研究结果一致. 与模型组相比, 针刺组延髓内c-fos和GFAP灰度值降低, 有统计学意义(*P*<0.05), 均能改善糖尿病胃轻瘫症状. 足三里+中脘组显著优于足三里+内关组、足三里+非经非穴组, 有统计学意义(*P*<0.05). 本实验以糖尿病胃轻瘫模型大鼠为干预对象、针刺为干预方式, 固定循经选穴, 以观察不同部位选穴(近端选穴、远端选穴、非经非穴点)针刺的效应差异, 结果显示配伍局部腧穴显著优于配伍远端腧穴及非经非穴点, 表明不同按部选穴是影响腧穴配伍效应的关键因素, 为今后腧穴配伍效应的影响因素研究提供一定的理论基础. 糖尿病胃轻瘫属于慢性病, 其

他急性病是否仍具有此优势, 需要进一步的实验验证。

4 参考文献

- 梅志刚, 张定棋, 程军平, 黄坤艳, 唐翠娟, 喻欢. 针药联合对糖尿病胃轻瘫小鼠胃肠动力及胃肌电活动的影响. 时珍国医国药 2015; 26: 2786-2789
- Ali T, Hasan M, Hamadani M, Harty RF. Gastroparesis. *South Med J* 2007; 100: 281-286 [PMID: 17396732 DOI: 10.1097/SMJ.0b013e31802f3795]
- 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]
- 秦明, 杨琦, 王景杰, 饶志仁, 赵曙光, 黄裕新, 叶文广, 姚庆林. 电针足三里穴对糖尿病胃轻瘫大鼠延髓多巴胺能神经元和星形胶质细胞活性的影响. 现代生物医学进展 2012; 12: 1006-1008
- 秦明, 饶志仁, 王景杰, 杨琦, 赵曙光, 赵保民, 黄裕新. 脊髓胶质细胞对针刺调控糖尿病胃轻瘫大鼠胃运动作用的影响. 中医药导报 2011; 17: 11-14
- 申国明, 王浩, 秦勇. 电针胃俞募穴对大鼠胃运动及延髓DVC区c-fos表达的影响. 上海针灸杂志 2012; 31: 357-359
- 沈亚非, 徐焱成. 链脲佐菌素诱导实验性糖尿病大鼠模型建立的研究. 实用诊断与治疗杂志 2005; 19: 79-80
- Wang Y, Xu XY, Tang YR, Yang WW, Yuan YF, Ning YJ, Yu YJ, Lin L. Effect of endogenous insulin-like growth factor and stem cell factor on diabetic colonic dysmotility. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3324-3331 [PMID: 23745035 DOI: 10.3748/wjg.v19.i21.3324]
- 林亚平, 万全荃, 彭艳, 贺凤娥, 沈菁. 电针对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦促生长素mRNA、生长激素促分泌素受体mRNA表达的影响. 针刺研究 2015; 40: 290-295
- 李忠仁. 实验针灸学. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 255-257
- 杜元灏, 董勤. 针灸治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2012
- 郑嘉太, 陈波, 郭永明, 郭义. 影响膈穴配伍效应差异的因素分析. 中国针灸 2015; 35: 719-722
- 王朝辉, 黄德才, 李铁, 单纯筱, 韩东岳, 王富春. 浅析影响膈穴配伍效应的因素. 时珍国医国药 2014; 25: 2986-2988
- 石云舟, 单纯筱, 王富春. 影响膈穴配伍的关键因素—选穴. 中国针灸 2015; 35: 1025-1027
- 陈泉峰. 辨证分型治疗糖尿病胃轻瘫. 实用中医内科杂志 2015; 29: 74-75
- 王思梅, 黄苏萍. 黄苏萍教授运用经方治疗糖尿病胃轻瘫临床经验. 亚太传统医药 2015; 14: 47-48
- 李念, 刘建民, 周焕娇, 杨丰, 王静芝, 陈雨, 梁凤霞, 王华. “双固一通”电针法对糖尿病胃轻瘫大鼠胃电图及胃窦Cajal间质细胞表达的影响. 中华中医药学刊 2014; 32: 1855-1857
- 李秀红, 林国华, 邹卓成. 电针对糖尿病胃轻瘫大鼠胃动素及生长抑素的影响. 上海针灸杂志 2015; 34: 892-895
- 张家林, 裴瑞霞. 针灸配合电针治疗糖尿病胃轻瘫40例. 河南中医 2013; 33: 2199-2200
- 金海珍. 针灸治疗糖尿病胃轻瘫70例的临床观察. 中国实用医药 2014; 9: 246-247
- 黄天生, 尚莹莹, 郭召平. 穴位注射联合健脾固本和胃方治疗糖尿病胃轻瘫脾胃虚弱型患者临床观察. 辽宁中医药大学学报 2015; 42: 80-83
- 郑春英. 足三里穴位注射治疗糖尿病性胃轻瘫及护理30例. 中国中医药现代远程教育 2014; 12: 120-121
- 薛翠丽. 芒针中脘配三合穴治疗糖尿病胃轻瘫30例. 福建中医药 2014; 45: 36-37
- 李萍, 岳增辉, 文琪琦, 王艳. 针灸治疗糖尿病胃轻瘫临床对照文献选穴规律分析. 针灸临床杂志 2015; 31: 37-39
- 尹士优, 胡淑萍. 运动与杏仁核原癌基因c-fos的研究综述. 山西师范大学体育学院学报 2008; 23: 133
- 卢晓红, 李昌琦. 应激对中枢神经系统即刻早期基因c-fos表达及HPA轴的调节. 中国心理卫生杂志 2000; 14: 10
- 章海凤, 常小荣, 刘密, 刘未艾, 陈选, 张国山. 隔药饼灸对功能性胃肠病(肝郁脾虚证)大鼠DA含量及中枢c-fos的影响. 时珍国医国药 2015; 26: 2261-2263
- 张彤, 张祥建, 刘瑞春, 郭从容. 胶质纤维酸性蛋白与中枢神经系统疾病. 脑与神经疾病杂志 2005; 13: 466
- Bigini P, Bastone A, Mennini T. Glutamate transporters in the spinal cord of the wobbler mouse. *Neuroreport* 2001; 12: 1815-1820 [PMID: 11435904]
- Mogi M, Horiuchi M. Neurovascular coupling in cognitive impairment associated with diabetes mellitus. *Circ J* 2011; 75: 1042-1048 [PMID: 21441696 DOI: 10.1253/circj.CJ-11-0121]
- 陈春梅. 原花青素对大鼠脊髓损伤后神经胶质酸性蛋白和脑源性神经营养因子表达的影响. 中国康复理论与实践 2015; 21: 883-888
- Nagayach A, Patro N, Patro I. Astrocytic and microglial response in experimentally induced diabetic rat brain. *Metab Brain Dis* 2014; 29: 747-761 [PMID: 24833555 DOI: 10.1007/s11011-014-9562-z]
- 秦明, 叶文广, 姚庆林, 饶志杰, 王景杰, 赵曙光, 杨琦, 刘震雄, 王旭霞, 黄裕新. 电针对糖尿病胃轻瘫大鼠胃电活动与延髓神经元和星状胶质细胞可塑性的影响. 中国中西医结合消化杂志 2009; 17: 77-80

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



GCS通过影响bcl-2的表达介导结肠癌细胞的多药耐药

宋敏, 韩雪, 任秀花, 孟宇, 张顺同

■背景资料

结直肠癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 化疗是终末期结肠癌的治疗的主要方法, 但肿瘤细胞的多药耐药(multidrug resistance, MDR)是化疗失败的主要原因之一。葡萄糖神经酰胺合成酶(glucosylceramide synthase, GCS)与MDR的形成关系密切, 通过多种途径参与耐药的形成。

宋敏, 韩雪, 孟宇, 张顺同, 郑州大学第一附属医院肿瘤科 河南省郑州市 450052

任秀花, 郑州大学基础医学院人体解剖学教研室 河南省郑州市 450001

宋敏, 主要从事消化系统肿瘤的基础与临床方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由宋敏、韩雪及孟宇设计; 研究过程由韩雪与张顺同完成; 任秀花负责实验指导; 宋敏与孟宇负责论文指导与修改; 数据分析和论文撰写由韩雪完成。

通讯作者: 宋敏, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设路1号, 郑州大学第一附属医院肿瘤科。
minsong2011@163.com

收稿日期: 2016-01-27

修回日期: 2016-03-07

接受日期: 2016-03-13

在线出版日期: 2016-04-18

Revised: 2016-03-07

Accepted: 2016-03-13

Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To investigate the relationship between glucosylceramide synthase (GCS) and bcl-2 in human colon cell line HCT-8 and multidrug resistant (MDR) cell line HCT-8/VCR, in order to explore their role in multidrug resistance of colon cancer cells.

METHODS: The study contained three groups: normally cultured HCT-8 cells (group A), HCT-8/VCR cells treated with VCR to maintain the drug resistance (group B), and HCT-8/VCR cells treated with VCR and inhibitor of GCS (PPMP) (group C). Expression of GCS, bcl-2, and extracellular regulated protein kinases (ERK) proteins was detected by Western blot. Expression of GCS, bcl-2, and ERK mRNAs was tested by real-time quantitative PCR (qRT-PCR).

RESULTS: Compared with HCT-8 cell line, expression of GCS, ERK and bcl-2 proteins and mRNAs was higher in MDR cell line. After treatment with PPMP, expression of those proteins and mRNAs were obviously restrained in HCT-8/VCR cell line.

CONCLUSION: GCS induces multidrug resistance by regulating the expression of bcl-2, and this process may involve ERK signaling pathway. The inhibitor of GCS (PPMP) can inhibit the expression of bcl-2 and reverse multidrug resistance in human colon cancer cell line.

Glucosylceramide synthase induces multidrug resistance by regulating bcl-2 expression in human colon cancer cells

Min Song, Xue Han, Xiu-Hua Ren, Yu Meng, Shun-Tong Zhang

Min Song, Xue Han, Yu Meng, Shun-Tong Zhang, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Xiu-Hua Ren, Department of Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, He'nan Province, China

Correspondence to: Min Song, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe Street, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. minsong2011@163.com

Received: 2016-01-27

■同行评议者

许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Glucosylceramide synthase; Colorectal cancer; Multidrug resistance; Extracellular regulated protein kinases

Song M, Han X, Ren XH, Meng Y, Zhang ST. Glucosylceramide synthase induces multidrug resistance by regulating bcl-2 expression in human colon cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1708-1713 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1708.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1708>

摘要

目的: 本文旨在通过检测在不同条件下结肠癌耐药细胞HCT-8/VCR及其敏感株细胞HCT-8中葡萄糖神经酰胺合成酶(glucosylceramide synthase, GCS)、bcl-2及细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)的表达, 探讨其相互关系及可能的作用机制。

方法: 将细胞分为3组, A组: 结肠癌敏感细胞HCT-8常规培养; B组: 耐药细胞HCT-8/VCR加VCR 1 $\mu\text{g/mL}$ 培养, 维持其耐药性; C组: GCS抑制剂PPMP处理耐药细胞HCT-8/VCR。Western blot检测各组细胞中GCS、bcl-2及ERK蛋白水平的表达。实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测GCS、ERK、bcl-2基因表达情况。

结果: 与敏感细胞相比, 多药耐药(multidrug resistance, MDR)细胞中GCS与bcl-2的mRNA和蛋白表达量明显升高($P<0.05$), PPMP处理HCT-8/VCR细胞, GCS蛋白和mRNA的表达受到明显抑制($P<0.05$), 同时bcl-2蛋白及mRNA的表达也明显下降($P<0.05$), ERK蛋白的表达量在加入PPMP后也较前下降($P<0.05$)。

结论: GCS通过影响抗凋亡蛋白bcl-2的表达, 从而介导结肠癌细胞MDR, 这一过程可能是通过ERK信号通路完成的。加入GCS抑制剂PPMP, 可抑制bcl-2的表达, 逆转细胞耐药。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 葡萄糖神经酰胺合成酶; 结肠癌; 多药耐药; 细胞外调节蛋白激酶

核心提示: 肿瘤细胞的多药耐药(multidrug resistance, MDR)与细胞中葡萄糖神经酰胺合成酶(glucosylceramide synthase, GCS)含量的变化有着密切的关系, 实验通过干预并观察耐药组与非耐药组细胞中GCS、bcl-2、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)蛋白及基因表达的变化, 推断GCS通过ERK信号通路调节bcl-2的表达, 从而介导细胞耐药, 为进一步研究肿瘤MDR提供理论依据。

宋敏, 韩雪, 任秀花, 孟宇, 张顺同. GCS通过影响bcl-2的表达介导结肠癌细胞的多药耐药. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1708-1713 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1708.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1708>

0 引言

结直肠癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 在我国的发病率和死亡率分别位于第3位和第4位, 且呈逐年上升的趋势^[1,2]。化疗是终末期结肠癌的治疗的主要方法, 然而, 肿瘤细胞的多药耐药(multidrug resistance, MDR)是化疗失败的主要原因之一。近年来, 神经酰胺途径在肿瘤MDR形成中的作用越来越受到关注, 葡萄糖神经酰胺合成酶(glucosylceramide synthase, GCS)是一种葡萄糖转移酶, 能使神经酰胺糖基化形成葡萄糖神经酰胺(GlcCer), 从而使肿瘤细胞逃避由神经酰胺途径介导的凋亡作用。GCS与肿瘤MDR的关系已在乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌及白血病等多种肿瘤细胞中得到证实。细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路在调节细胞生存方面发挥重要作用, 与bcl-2关系密切, ERK信号通路异常可导致细胞凋亡减少, 引起细胞的耐药。

1 材料和方法

1.1 材料 人结肠癌耐长春新碱细胞株HCT-8/VCR购自中南大学湘雅医学院细胞中心, 郑州大学人体解剖学教研室传代培养。HCT-8细胞由郑州大学人体解剖学教研室保存。RPMI-1640培养基购自日本Hyclone公司。特级胎牛血清购自美国GEMINI公司。bcl-2、 β -actin一抗及羊抗兔IgG、兔抗鼠IgG均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。GCS一抗购

■ 研究前沿

GCS参与的肿瘤细胞MDR是近年来肿瘤MDR研究的热点问题, 但关于结直肠癌中GCS与凋亡相关蛋白间相互作用的研究甚少。

■ 相关报道

已有研究证实白血病耐药细胞中, GCS与bcl-2的表达升高, 且表达具有相关性; Wang等发现通过抑制细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)蛋白, 可增加凋亡蛋白bax的表达, 同时抗凋亡蛋白bcl-2表达下调, 促进由吉西他滨引起的细胞凋亡。

■ 创新盘点

本文着重研究结肠癌耐药细胞中GCS与bcl-2的作用关系、可能涉及的信号通路及其与MDR的关系。研究结果表明, GCS通过ERK信号通路调节bcl-2的表达, 从而介导细胞耐药。

表 1 引物序列

引物名称	序列	产物长度(bp)
GCS	FP: 5'-CACCCGATTACACCTCAA-3' RP: 5'-CCGTGAACCAAGCCTACT-3'	414
Bcl-2	FP: 5'-CAGAGGGGATACGAGTG-3' RP: 5'-GCTGCGAGGAGAAGATG-3'	85
ERK	FP: 5'-CTTCTCGCCTCAGTTCGC-3' RP: 5'-GTCCAGGATCACGCCATT-3'	148
β-actin	FP: 5'-TGACGTGGACATCCGCAAAG-3' RP: 5'-CTGGAAGGTGGACAGCGAGG-3'	205

自Abcam公司. ERK1/2一抗购自Proteintech公司. PPMP购自Sigma公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: HCT-8/VCR及HCT-8细胞置于含10%胎牛血清的RPMI-1640培养液(含青霉素、链霉素各100 U/mL)中, 在37℃、50 mL/L CO₂、饱和湿度培养箱中常规培养. HCT-8/VCR细胞的长春新碱维持浓度为1.0 μg/mL. 实验在脱药培养2 wk, 取对数期生长良好的细胞进行.

1.2.2 PPMP处理细胞: 将PPMP溶解成10 mmol/L的初始溶液, -20℃保存. 使用时用RPMI-1640培养基稀释成终浓度为20 μmol/L的溶液, 加入细胞中, 再培养48 h.

1.2.3 Western blot分析相关蛋白的表达: 蛋白提取: 取对数期HCT-8及HCT-8/VCR细胞, RIPA裂解液提取细胞总蛋白, BCA法检测蛋白含量, 作为Western blot实验材料备用. Western blot: 蛋白经12%SDS-PAGE分离, 转移到PVDF膜上. 用含5%脱脂奶粉的TBST封闭, 室温1 h. 加入适当浓度一抗, 4℃孵育过夜. TBST清洗3遍, 用适当浓度二抗孵育, 室温2 h. TBST清洗后ECL发光显影.

1.2.4 实时定量PCR检测检测相关mRNA表达: 根据GenBank中所查GCS、bcl-2、ERK和β-actin的序列设计引物, 经BLAST对比确认后, 由上海生工合成. 各引物序列如表1所示. RNA提取及实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR): 用TRIzol法提取各组细胞总RNA, 测浓度, -80℃保存备用. 取5 μL RNA用1%琼脂糖凝胶进行电泳检测RNA的完整性. 用TIANScript RT KIT进行反转录, 实验操作按产品说明书进行. 用qRT-PCR仪, 采用2^{-ΔΔC_t}法进行数据的相对定量分

析. 反应体系: 预变性阶段: 95℃ 15 min; PCR反应阶段: 变性95℃ 10 s; 退火58℃ 30 s; 延伸72℃ 30 s. 40个循环. 分别用目的基因引物和内参基因引物进行扩增. 同时在60℃-95℃进行溶解曲线分析.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析, 统计图采用Origin7.5绘制. 所有数据均用mean±SD来表示. 多组数据之间的比较采用单因素方差分析(ANOVA), 若不符合正态性或者方差齐性, 则用非参数检验(Kruskal-Wallis test), 若有统计学意义, 再用LSD-*t*检验, *P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 Western blot检测GCS、ERK及bcl-2蛋白表达情况 亲本细胞HCT-8常规培养, MDR细胞HCT-8/VCR加VCR培养, PPMP处理HCT-8/VCR细胞48 h后提取蛋白, Western blot检测3组细胞中GCS与bcl-2的蛋白表达量(图1A). 与敏感细胞相比, 耐药细胞HCT-8/VCR中GCS及抗凋亡蛋白bcl-2的表达明显升高(*P*<0.05). PPMP作用48 h后, GCS的表达受到明显抑制(*P*<0.05), 同时bcl-2的表达也较前下降(*P*<0.05)(图1B). Western blot检测3组细胞ERK及抗凋亡蛋白bcl-2的表达其情况(图1C), 结果显示, 耐药细胞ERK及bcl-2表达明显高于亲本(*P*<0.05), PPMP处理后, ERK及bcl-2的表达均较前下调(*P*<0.05)(图1D).

2.2 qRT-PCR检测GCS及bcl-2基因表达情况 HCT-8结肠癌敏感细胞株常规培养, MDR细胞HCT-8/VCR加VCR培养, 另一组HCT-8/VCR细胞PPMP处理48 h, 提取RNA, qRT-PCR测3组细胞中GCS和bcl-2 mRNA表达情况, 结果显示, 耐药细胞中GCS、bcl-2及ERK基因表达量明

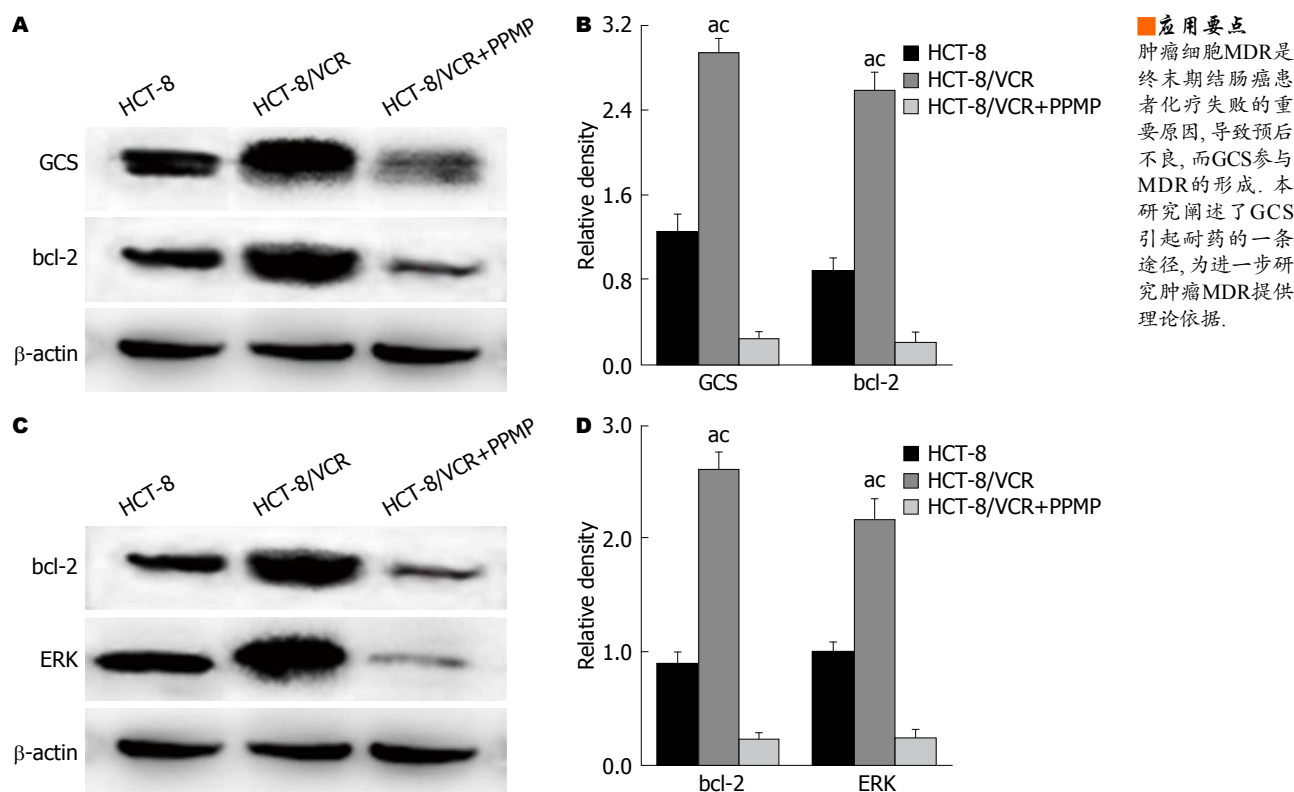


图1 HCT-8, HCT-8/VCR和PPMP处理后HCT-8/VCR 3组细胞中GCS、ERK和bcl-2蛋白的表达量. A: GCS和bcl-2条带图; B: GCS和bcl-2表达量; C: ERK和bcl-2条带图; D: ERK和bcl-2表达量. $P < 0.05$ vs HCT-8组; $P < 0.05$ vs HCT-8/VCR+PPMP组. GCS: 葡萄糖神经酰胺合成酶; ERK: 细胞外调节蛋白激酶.

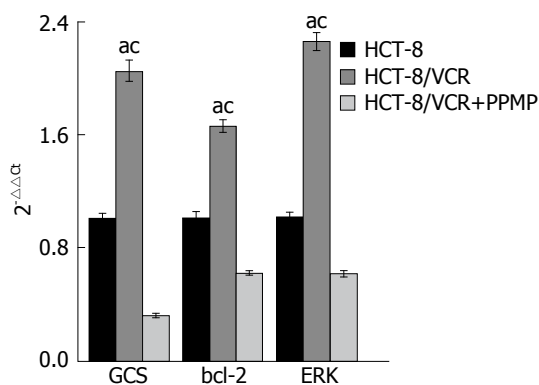


图2 荧光定量PCR检测3组细胞中GCS、bcl-2及ERK 3种基因表达情况. $P < 0.05$ vs HCT-8组; $P < 0.05$ vs HCT-8/VCR+PPMP组. GCS: 葡萄糖神经酰胺合成酶; ERK: 细胞外调节蛋白激酶.

显高于敏感细胞株($P < 0.05$), PPMP处理后, 3组基因表达较前下降($P < 0.05$)(图2).

3 讨论

时至今日, 全身化疗仍是晚期结肠癌的主要治疗手段, 而MDR的发生是导致恶性肿瘤化疗失败的主要原因之一. 肿瘤细胞的MDR可以是先天性的, 也可以是获得性的, 而MDR的形成也是由多种因素共同参与, 如ABC转运蛋白P-gp

等对化疗药物的转运作用、谷胱甘肽S转移酶对药物的灭活和解毒作用、信号通路中蛋白的异常或凋亡抑制等.

近年来, 神经酰胺在肿瘤发生发展中的作用越来越受到关注. 神经酰胺不仅是鞘脂类代谢的重要中间产物, 也作为重要的细胞内信号分子, 参与细胞的生长增殖及凋亡. 普遍认为, 在肿瘤细胞中, 神经酰胺的抑制细胞增殖和促进细胞凋亡的作用具有重要意义. 治疗肿瘤的常用手段放疗及化疗, 能使细胞内神经酰胺合成增加, 从而增强放化疗的抗肿瘤作用^[3], 一些化疗药物, 如顺铂、阿霉素等, 与神经酰胺具有协同作用, 共同促进肿瘤细胞的凋亡. 研究^[4]证明, 索拉菲尼可增加肝细胞中神经酰胺的含量, 同时使神经酰胺相关代谢酶的表达上调.

GCS是神经酰胺代谢的一种常见酶, 催化UDP-葡萄糖上的葡萄糖基与神经酰胺结合, 形成葡萄糖神经酰胺(GlcCer), GlcCer失去了神经酰胺抗凋亡的作用, 并参与合成不同种类的鞘糖脂(GSLs), 这些GSLs参与调节细胞的增殖、分化以及细胞间相互作用, 在

■名词解释

GCS: 催化UDP-葡萄糖上的葡萄糖基与神经酰胺结合,使其转变成无细胞毒性的葡萄糖神经酰胺(GlcCer);

MDR: 是指肿瘤细胞对一种化疗药物产生耐药的同时对其他从未接触的, 结构不同, 机制各异的其他化疗药物产生耐药。

肿瘤细胞转移扩散中起着重要作用^[5,6]。若减少细胞内UDP-葡萄糖的含量,能有效增加神经酰胺介导的细胞凋亡^[7]。细胞内GCS水平提高与肿瘤细胞MDR之间的关系越来越受到关注,越来越多研究^[8,9]表明:细胞内GCS水平的提升是肿瘤细胞逃避化疗药物毒性的重要途径之一。在肺癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌和白血病等多种耐药肿瘤细胞中,均检测到GCS表达的升高^[10],且伴有耐药基因MDR1及P-gp表达的升高^[11,12]。

化疗药物引起的细胞凋亡是正常的程序性死亡,作为最早发现的抗凋亡蛋白,bcl-2作用于细胞凋亡的下游共同通路,是调控细胞凋亡的关键蛋白。在细胞中,抗凋亡蛋白与凋亡蛋白的比例(即bcl-2/bax),决定着细胞的发展方向:凋亡或生长^[13,14]。因此,各种原因引起的细胞中bcl-2的表达的变化,均能影响肿瘤细胞的凋亡,肿瘤细胞中bcl-2的过表达也是导致细胞MDR的原因之一,用siRNA沉默乳腺癌细胞中的bcl-2 mRNA,可增加细胞对他莫昔芬的敏感性^[15],Wang等^[16]的研究也证明,在白血病耐药细胞中,bcl-2的表达明显升高,且与GCS的表达也具有一致性。

ERK信号通路是细胞内常见信号转导通路,参与调解肿瘤细胞的生长、分化及转移。ERK的高表达,可以诱导bcl-2、bcl-xl等抗凋亡基因的表达,并可以促进bcl-2的磷酸化而发挥抗凋亡作用^[17]。吉西他滨能促进胰腺癌细胞中ERK的活化,引起细胞凋亡减少,通过抑制ERK蛋白,可增加凋亡蛋白bax的表达,同时抗凋亡蛋白bcl-2表达下调,促进由吉西他滨引起的细胞凋亡^[13]。

本研究为探讨结肠癌细胞中GCS与抗凋亡蛋白的相互关系及可能的机制,选择了结肠癌细胞株HCT-8及其耐药株HCT-8/VCR,检测两组细胞GCS及bcl-2的表达情况,结果显示,在HCT-8细胞及其MDR细胞HCT-8/VCR中均有GCS的表达,但在耐药细胞株中,GCS的表达量明显高于其敏感株($P<0.05$),同时,bcl-2在耐药株的表达量也明显高于亲本,与GCS的表达具有一致性。qRT-PCR结果显示,GCS mRNA与bcl-2 mRNA在耐药株HCT-8/VCR的表达量也高于敏感株细胞,差异显著($P<0.05$)。加入GCS抑制剂PPMP后,使HCT-8/VCR细胞中GCS基因及蛋白表达量下降,相

应地,bcl-2基因和蛋白表达也显著下调。结果提示,抗凋亡蛋白bcl-2受到细胞中GCS表达的影响,调控细胞凋亡。同时对细胞中ERK蛋白进行检测,结果显示,在耐药细胞株中,ERK蛋白表达量明显高于敏感株,加入PPMP后,ERK蛋白表达量较前下降,与GCS及bcl-2表达一致,提示ERK蛋白参与GCS调节bcl-2表达的过程。

结合本实验研究结果,我们推测,GCS能够调节ERK信号通路,并影响抗凋亡蛋白bcl-2的表达,或许可以通过抑制ERK信号通路下调抗凋亡蛋白bcl-2的表达,逆转肿瘤细胞耐药,这一推测还有待进一步验证。

4 参考文献

- 1 石菊芳,张玥,黄慧瑶,任建松,李霓,代敏. 中国人群结直肠癌疾病负担分析. 中华流行病学杂志 2015; 36: 709-714
- 2 李道娟,李倩,贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势. 肿瘤防治研究 2015; 42: 305-310
- 3 Henry B, Möller C, Dimanche-Boitrel MT, Gulbins E, Becker KA. Targeting the ceramide system in cancer. *Cancer Lett* 2013; 332: 286-294 [PMID: 21862212 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.07.010]
- 4 Stefanovic M, Tutusaus A, Martinez-Nieto GA, Bárcena C, de Gregorio E, Moutinho C, Barbero-Camps E, Villanueva A, Colell A, Marí M, García-Ruiz C, Fernandez-Checa JC, Morales A. Targeting glucosylceramide synthase upregulation reverts sorafenib resistance in experimental hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016 Jan 22. [Epub ahead of print] [PMID: 26811497 DOI: 10.18632/oncotarget.6982]
- 5 Kartal Yandim M, Apohan E, Baran Y. Therapeutic potential of targeting ceramide/glucosylceramide pathway in cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 13-20 [PMID: 23073611 DOI: 10.1007/s00280-012-1984-x]
- 6 Liu YY, Hill RA, Li YT. Ceramide glycosylation catalyzed by glucosylceramide synthase and cancer drug resistance. *Adv Cancer Res* 2013; 117: 59-89 [PMID: 23290777 DOI: 10.1016/B978-0-12-394274-6.00003-0]
- 7 Turáková K, Pavlíková L, Messingerová L, Lakatoš B, Breier A, Sulová Z. Reduced UDP-glucose Levels Are Associated with P-glycoprotein Over-expression in L1210 Cells and Limit Glucosylceramide Synthase Activity. *Anticancer Res* 2015; 35: 2627-2634 [PMID: 25964538]
- 8 Liu YY, Gupta V, Patwardhan GA, Bhinge K, Zhao Y, Bao J, Mehendale H, Cabot MC, Li YT, Jazwinski SM. Glucosylceramide synthase upregulates MDR1 expression in the regulation of cancer drug resistance through cSrc and beta-catenin signaling. *Mol Cancer* 2010; 9: 145 [PMID: 20540746 DOI: 10.1186/1476-4598-9-145]
- 9 Reynolds CP, Maurer BJ, Kolesnick RN. Ceramide synthesis and metabolism as a target for cancer

- therapy. *Cancer Lett* 2004; 206: 169-180 [PMID: 15013522 DOI: 10.1016/j.canlet.2003.08.034]
- 10 Wang C, Liu JN, Xu L, Mu YL, Sun P. Expression and significance of glucosylceramide synthase in colorectal carcinoma tissues. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 3632-3637 [PMID: 25535133]
 - 11 Song M, Zang W, Zhang B, Cao J, Yang G. GCS overexpression is associated with multidrug resistance of human HCT-8 colon cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 23 [PMID: 22424291 DOI: 10.1186/1756-9966-31-23]
 - 12 Tyler A, Johansson A, Karlsson T, Gudey SK, Brännström T, Grankvist K, Behnam-Motlagh P. Targeting glucosylceramide synthase induction of cell surface globotriaosylceramide (Gb3) in acquired cisplatin-resistance of lung cancer and malignant pleural mesothelioma cells. *Exp Cell Res* 2015; 336: 23-32 [PMID: 26004871 DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.05.012]
 - 13 Wang M, Lu X, Dong X, Hao F, Liu Z, Ni G, Chen D. pERK1/2 silencing sensitizes pancreatic cancer BXPc-3 cell to gemcitabine-induced apoptosis via regulating Bax and Bcl-2 expression. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 66 [PMID: 25880226 DOI: 10.1186/s12957-015-0451-7]
 - 14 Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-776 [PMID: 11048727 DOI: 10.1038/35037710]
 - 15 Raha P, Thomas S, Thurn KT, Park J, Munster PN. Combined histone deacetylase inhibition and tamoxifen induces apoptosis in tamoxifen-resistant breast cancer models, by reversing Bcl-2 overexpression. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 26 [PMID: 25848915 DOI: 10.1186/s13058-015-0533-z]
 - 16 Wang Q, Zou J, Zhang X, Mu H, Yin Y, Xie P. Glucosylceramide synthase promotes Bcl-2 expression via the ERK signaling pathway in the K562/A02 leukemia drug-resistant cell line. *Int J Hematol* 2014; 100: 559-566 [PMID: 25281403 DOI: 10.1007/s12185-014-1679-7]
 - 17 Alejandro EU, Johnson JD. Inhibition of Raf-1 alters multiple downstream pathways to induce pancreatic beta-cell apoptosis. *J Biol Chem* 2008; 283: 2407-2417 [PMID: 18006502 DOI: 10.1074/jbc.M703612200]

同行评价

本文研究结肠癌耐药细胞中GCS与bcl-2的作用关系和涉及的信号通路,能较好地反映我国结直肠癌基础研究的先进水平。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



钛夹治疗食管贲门黏膜撕裂综合征的临床疗效

李 阳, 刘 梅, 汲书生

■背景资料

贲门黏膜撕裂综合征(Mallory-Weiss syndrome, MWS)是上消化道出血常见原因,多数发病与剧烈干呕或恶心呕吐相关。治疗措施有内科药物、内镜下止血、介入及手术等。内镜下金属钛夹钳夹止血是临床常用止血措施,与传统质子泵抑制剂相比,是否存在显著优势。

李阳, 刘梅, 汲书生, 济宁市第一人民医院消化内科 山东省济宁市 272011

李阳, 主要从事消化病的临床与基础方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由李阳与汲书生设计; 研究过程、数据分析由李阳与刘梅完成; 文章由李阳撰写; 汲书生指导文章修改。

通讯作者: 汲书生, 主任医师, 272011, 山东省济宁市健康路6号, 济宁市第一人民医院消化内科。liujinrong1965@163.com

收稿日期: 2016-02-20

修回日期: 2016-03-16

接受日期: 2016-03-22

在线出版日期: 2016-04-18

Clinical efficacy of endoscopic hemoclips for treatment of Mallory-Weiss syndrome

Yang Li, Mei Liu, Shu-Sheng Ji

Yang Li, Mei Liu, Shu-Sheng Ji, Department of Gastroenterology, the First Jining People's Hospital, Jining 272011, Shandong Province, China

Correspondence to: Shu-Sheng Ji, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Jining People's Hospital, 6 Jiankang Road, Jining 272011, Shandong Province, China. liujinrong1965@163.com

Received: 2016-02-20

Revised: 2016-03-16

Accepted: 2016-03-22

Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of endoscopic hemoclips in the treatment of Mallory-Weiss syndrome (MWS).

METHODS: One hundred and eleven MWS patients were randomly divided into either an experimental group or a control group. The experimental group (52 patients) was treated with endoscopic hemoclips and proton pump inhibitor, and the control group (59 patients) was treated with proton pump inhibitor alone. The differences in hemostatic effect and rebleeding between the two groups were evaluated.

RESULTS: Effective hemostatic rate was significantly higher in the experimental group than in the control group (96.15% vs 84.75%, $P < 0.05$). Rebleeding rate was significantly lower in the experimental group than in the control group (3.85% vs 15.25%, $P < 0.05$). Re-bleeding in all the patients was successfully stopped by interventional therapy.

CONCLUSION: Endoscopic hemoclips are an effective treatment for MWS patients.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic hemoclips; Proton pump inhibitor; Mallory-Weiss syndrome

Li Y, Liu M, Ji SS. Clinical efficacy of endoscopic hemoclips for treatment of Mallory-Weiss syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1714-1717
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1714.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1714>

摘要

目的: 探讨金属钛夹治疗食管贲门黏膜撕裂综合征(Mallory-Weiss syndrome, MWS)

■同行评议者

常丽丽, 主任医师, 石家庄市第一医院消化内科

的临床疗效。

方法: 取2008-01/2015-10济宁市第一人民医院消化内科治疗食管MWS患者111例, 钛夹组52例行内镜下钛夹夹闭联合质子泵抑制剂治疗, 对照组59给予质子泵抑制剂治疗, 并对照2组止血效果及再出血方面的差异进行了比较和分析。

结果: 钛夹组有效止血率显著高于对照组, 差异有统计学意义(96.15% vs 84.75%, $P<0.05$)。钛夹组再出血率明显低于对照组, 差异有统计学意义(3.85% vs 15.25%, $P<0.05$), 所有再出血患者介入手术止血成功。

结论: 钛夹治疗食管MWS有效率高、再出血几率低, 为有效止血措施。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 金属钛夹; 质子泵抑制剂; 食管贲门黏膜撕裂综合征

核心提示: 金属钛夹钳夹止血是治疗贲门黏膜撕裂综合征的有效措施, 本研究通过对钛夹钳夹止血及质子泵抑制剂治疗效果进行比较, 证实与内科保守治疗相比, 钛夹止血成功率高、止血效果确切, 且有操作相对简单、治疗花费低等优点。

李阳, 刘梅, 汲书生. 钛夹治疗食管贲门黏膜撕裂综合征的临床疗效. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1714-1717
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1714.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1714>

0 引言

贲门黏膜撕裂综合征(Mallory-Weiss syndrome, MWS)是急性非静脉曲张上消化道出血的常见原因, 发病率有增长趋势。常因剧烈恶心呕吐所致腹腔或胃内压急剧升高所致。出血量与撕裂范围、程度及部位等因素相关, 大出血可致失血性休克甚至死亡。常见治疗方法有内科保守, 内镜下钛夹夹闭、黏膜注射及喷洒药物, 介入治疗及外科手术等。本研究通过对2008-01/2015-10济宁市第一人民医院贲门黏膜撕裂患者做一回顾性总结, 以探讨钛夹止血治疗在临床中的应用效果。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性收集2008-01/2015-10济宁市

第一人民医院贲门黏膜撕裂患者111例。钛夹组52例采用内镜下钛夹夹闭联合质子泵抑制剂治疗, 其中男性36例, 女性16例, 平均年龄57岁, 对照组59例使用质子泵抑制剂止血治疗, 其中男性39例, 女性20例, 平均年龄52岁。发病诱因: 不当饮食63例, 上消化道基础疾病所致31例, 结肠镜肠道准备14例, 头晕1例, 化疗药物引起呕吐2例。患者均有不同程度呕血、黑便, 伴随症状有头晕、上腹部疼痛等, 其中失血性休克6例。患者均在出血后24 h内行胃镜检查。将内镜结果借鉴如下分级: A级: 撕裂并活动性出血; B级: 撕裂并血管裸露或新鲜血痂; C级: 撕裂并陈旧性血痂; D级: 撕裂无出血表现^[1]。其中1处撕裂72例, 2处撕裂29例, 3处撕裂10例。A级36例, B级40例, C级19例, D级16例。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者禁食、监测生命体征。钛夹组行内镜下钛夹夹闭止血, 明确撕裂部位及长度, 插入钛夹推动器, 旋转至最佳轴线位置, 与撕裂轴线垂直夹闭(图1)。钛夹应用个数因撕裂程度而定, 其中最多11枚, 最少2枚。对照组给予质子泵抑制剂保守治疗。两组均监测血常规、凝血功能、大便潜血、尿量、肝肾功能、血糖及血压、心率等指标, 输血纠正贫血, 根据凝血功能必要时补充血浆及纤维蛋白原。出血停止72 h恢复饮食。

1.2.2 结果判定: 72 h内止血为有效, 患者无呕血, 血红蛋白稳定, 生命体征平稳, 有效止血率 = 止血例数/总例数 $\times 100\%$ 。治疗72 h仍有呕血、黑便量增加, 血红蛋白下降或止血后复发出血为无效, 再次给予介入检查及治疗。

统计学处理 数据用SPSS17.0统计软件包进行处理。所有数据采用 χ^2 检验进行统计分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

52例钛夹组患者和59例对照组患者纳入研究, 其中钛夹组与对照组有效止血均为50例, 钛夹组有效止血率显著高于对照组, 差异有统计学意义(96.15% vs 84.75%, $P<0.05$)。钛夹组再出血2例, 对照组再出血9例, 钛夹组再出血率明显低于对照组, 差异有统计学意义(3.85% vs 15.25%, $P<0.05$), 所有再出血患者经介入手术治疗成功, 无死亡病例。

■ 研究前沿

MWS内镜下止血治疗为内镜医师研究热点, 钛夹止血是否真正优于质子泵抑制剂治疗? 本文研究通过住院患者回顾性分析, 证实钛夹钳夹止血为有效止血措施, 且从操作难易程度、治疗费用等方面, 容易被广大基层医院接受。

■ 相关报道

Kim等曾对钛夹在非静脉曲张消化道出血中的应用进行了报道, 证实钛夹有较广泛的推广价值。

■ 创新盘点

通过较大样本临床资料分析,证实与传统质子泵抑制剂相比,内镜下金属钛夹钳夹止血在治疗MWS出血中有显著优势,且操作相对简单、容易普及。

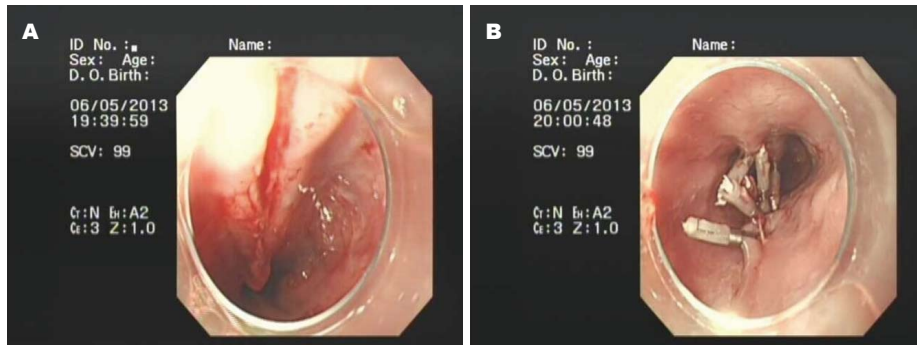


图1 治疗病例图片. A: 贲门黏膜撕裂综合征出血; B: 内镜下钛夹夹闭止血。

3 讨论

MWS是指因剧烈恶心呕吐及腹腔内压力急剧升高导致食管下段及胃贲门黏膜撕裂,引起上消化道出血的一组症候群^[2,3],是急性非静脉曲张上消化道出血常见原因,大多数发病与剧烈干呕或恶心呕吐有关,酗酒、妊娠、急性胃肠炎、活动性消化性溃疡、急性胆囊炎、留置胃管、胃镜检查、肠道准备、尿毒症等为常见诱因^[4]。由于食管贲门黏膜和黏膜下层有丰富的血管丛,其撕裂的血管多为黏膜下横行动脉,容易造成大出血^[5]。

胃镜检查是确诊MWS的重要手段,建议在发病48 h内完成^[6]。以往的MWS治疗,以内科抑酸、止血药物为主,止血失败患者,争取外科手术机会^[7],但手术创伤大,多数内科止血失败患者伴有失血性休克、循环衰竭等问题,难以耐受外科手术。随着内镜及介入技术发展,急诊内镜直视下止血已成为MWS大出血的首选治疗手段^[8,9]。也有相关报道^[10],对于MWS致命性大出血患者,三腔两囊管为抢救生命提供机会。急诊胃镜检查及治疗明显提高MWS确诊及抢救成功率^[11],内镜下止血治疗措施包括局部喷洒止血药物、注射肾上腺素和乙氧硬化醇、内镜下套扎^[12]和金属钛夹钳夹^[8]等治疗。随着技术的进步及经验的不断丰富,相比黏膜注射及喷洒止血药物等措施,钛夹夹闭为相对有效的止血方法^[1,13,14]。

本文研究将内镜下钛夹止血与传统内科保守治疗效果相比较,钛夹夹闭在提高有效止血率、降低再出血率及介入治疗率方面效果显著,且内镜下钛夹夹闭术操作相对简单,而普通金属钛夹费用较低,容易被大多数基层医院所接受。钛夹钳夹治疗中仍存在一定问题,

比如撕裂面积较大,超出钛夹张开时最大宽度,或钛夹过早脱落,引起夹闭后再次出血等。而钛夹脱落再次出血也常与撕裂宽度大、黏膜充血水肿明显相关,待黏膜水肿消退后易导致钛夹脱落。因此我们推荐经验丰富医师进行内镜下操作,钛夹夹持位置要确实可靠,而对于撕裂较长的创面,应用多枚金属钛夹从撕裂口远端向近端钳夹,间距不超过5 mm。而随着技术进展,现有Boston钛夹^[15]及OTSC吻合夹^[16]等,为撕裂面积较大者治疗提供更有效措施。

4 参考文献

- 李征波, 黎培员, 何理, 朱海丹, 赵秋, 田德安, 廖家智. 食管贲门黏膜撕裂综合征诊治64例临床体会. 世界华人消化杂志 2015; 23: 772-776
- Katz PO, Salas L. Less frequent causes of upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 875-889 [PMID: 8307643]
- Ljubičić N, Budimir I, Pavić T, Biščanin A, Puljiz Z, Bratanić A, Troskot B, Zekanović D. Mortality in high-risk patients with bleeding Mallory-Weiss syndrome is similar to that of peptic ulcer bleeding. Results of a prospective database study. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 458-464 [PMID: 24495010 DOI: 10.3109/00365521.2013.846404]
- Timerbulatov ShV, Timerbulatov MV, Sagitov RB, Iamalov RA, Rakhimov RK. [Etiology and pathogenesis of Mallory-Weiss syndrome]. *Khirurgiia (Mosk)* 2010; (10): 42-45 [PMID: 21169929]
- Fujisawa N, Inamori M, Sekino Y, Akimoto K, Iida H, Takahata A, Endo H, Hosono K, Sakamoto Y, Akiyama T, Koide T, Tokoro C, Takahashi H, Saito K, Abe Y, Nakamura A, Kubota K, Saito S, Koyama S, Nakajima A. Risk factors for mortality in patients with Mallory-Weiss syndrome. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 417-420 [PMID: 21661406]
- 李基诚, 和为美. Mallory-Weiss综合征20例临床分析. 中华消化内镜杂志 2002; 19: 20
- Timerbulatov ShV, Timerbulatov VM, khasanov AG, Sagitov RB. [The treatment of patients with

■ 应用要点

钛夹: 由纯钛丝或钛合金丝压制而成,所述的夹体由V字形夹合段和设置有横槽的夹持段构成,且夹合段和夹持段的交合处成一个<180°的钝角,他具有结构合理,使用方便、可靠,夹持性能好,不会产生夹持后位移等特点。

- Mallory-Weiss syndrome]. *Khirurgiia* (Mosk) 2009; (4): 33-36 [PMID: 19491758]
- 8 Cho YS, Chae HS, Kim HK, Kim JS, Kim BW, Kim SS, Han SW, Choi KY. Endoscopic band ligation and endoscopic hemoclip placement for patients with Mallory-Weiss syndrome and active bleeding. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2080-2084 [PMID: 18395910 DOI: 10.3748/wjg.14.2080]
 - 9 Ivekovic H, Radulovic B, Jankovic S, Markos P, Rustemovic N. Combined use of clips and nylon snare ("tulip-bundle") as a rescue endoscopic bleeding control in a mallory-weiss syndrome. *Case Rep Gastrointest Med* 2014; 2014: 972765 [PMID: 25328727 DOI: 10.1155/2014/972765]
 - 10 王继恒, 王晓伟, 王昕, 贾康妹. 三腔二囊管治疗贲门黏膜撕裂导致的上消化道大出血. *胃肠病学和肝病杂志* 2013; 22: 1003-1005
 - 11 Borisov AE, Kubachev KG, Rizakhanov DM, Sagitova DS. [Endoscopic methods of hemostasis in treatment of Mallory-Weiss syndrome]. *Vestn Khir Im I I Grek* 2011; 170: 94-95 [PMID: 21848248]
 - 12 Kim JW, Kim HS, Byun JW, Won CS, Jee MG, Park YS, Baik SK, Kwon SO, Lee DK. Predictive factors of recurrent bleeding in Mallory-Weiss syndrome. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46: 447-454 [PMID: 16371719]
 - 13 伏亦伟, 杨传春, 朱家忻, 沈洪章, 杨斌, 王莲英. 内镜下钛夹治疗非静脉曲张上消化道出血中的应用. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 164-165
 - 14 Guo SB, Gong AX, Leng J, Ma J, Ge LM. Application of endoscopic hemoclips for nonvariceal bleeding in the upper gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4322-4326 [PMID: 19750577 DOI: 10.3748/wjg.15.4322]
 - 15 Adler A, Papanikolaou IS, Veltzke-Schlieker W, Papas M, Wiedenmann B, Roesch T. Prospective Randomized Comparison of a new re-opening endoclip with a standard system. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: AB143 [DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.280]
 - 16 Voermans RP, van Berge Henegouwen MI, Bemelman WA, Fockens P. Novel over-the-scope-clip system for gastrotomy closure in natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): an ex vivo comparison study. *Endoscopy* 2009; 41: 1052-1055 [PMID: 19899030 DOI: 10.1055/s-0029-1215231]

同行评价

本文是大样本临床资料的回顾性分析, 有很高的临床实用价值. 对MWS内镜下治疗提供一定临床经验.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



食管裂孔疝患者高分辨率食管测压的特点

马欣, 彭丽华, 王潇潇, 艾洁, 郭志远, 杨云生

■背景资料

食管裂孔疝常与胃食管反流病并存, 约一半以上的胃食管反流性疾病都合并了食管裂孔疝。临床上, 部分食管裂孔疝患者仅表现为反酸烧心等反流症状, 部分严重者在产生胃食管反流症状时会进一步发生食管黏膜损伤。

马欣, 彭丽华, 王潇潇, 艾洁, 郭志远, 杨云生, 中国人民解放军总医院消化科 北京市 100853

马欣, 主要从事胃肠动力及功能疾病、肠道微生态方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由马欣、彭丽华及杨云生设计; 研究过程由马欣、彭丽华、王潇潇、艾洁、郭志远及杨云生操作完成; 数据分析由马欣、王潇潇、艾洁及郭志远完成; 本论文写作由马欣、彭丽华及杨云生完成。

通讯作者: 杨云生, 教授, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 中国人民解放军医学院消化科. sunny301ddc@126.com

收稿日期: 2015-07-13

修回日期: 2015-10-20

接受日期: 2016-03-13

在线出版日期: 2016-04-18

Characteristics of esophageal motility measured by high resolution esophageal manometry in hiatal hernia patients

Xin Ma, Li-Hua Peng, Xiao-Xiao Wang, Jie Ai, Zhi-Yuan Guo, Yun-Sheng Yang

Xin Ma, Li-Hua Peng, Xiao-Xiao Wang, Jie Ai, Zhi-Yuan Guo, Yun-Sheng Yang, Department of Gastroenterology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Correspondence to: Yun-Sheng Yang, Professor, Department of Gastroenterology, Chinese PLA General Hospital, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. sunny301ddc@126.com

Received: 2015-07-13

Revised: 2015-10-20

Accepted: 2016-03-13

Published online: 2016-04-18

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

Abstract

AIM: To investigate the functional change

of esophageal motility in hiatal hernia (HH) patients using high resolution esophageal manometry (HRM), in order to determine the possible pathogenesis of HH and provide more evidence for detection and treatment of HH.

METHODS: We performed a retrospective study of 66 patients with hiatal hernia who underwent HRM from June 2014 to April 2015 as well as upper endoscopy and/or barium esophagogram within 3 mo at our hospital. Among them, 31 patients were diagnosed with reflux esophagitis (RE) by endoscopy. Besides, we selected 28 healthy volunteers as controls to compare clinical characteristics and HRM data between the three groups.

RESULTS: In total there were 35 patients with HH alone (Group A), of whom 16 had typical symptoms including acid reflux and heartburn, 12 suffered main symptoms resembling retrosternal pain, and the remainder had typical symptoms including dysphagia and belching. After HRM, 4 of them were diagnosed with esophagogastric junction (EGJ) outflow obstruction, 1 with severe esophageal motility disorder, and 9 with mild esophageal motility disorder. In total there were 31 patients with RE (Group B), of whom 20 had typical symptoms including acid reflux and heartburn, 6 suffered main symptoms resembling retrosternal pain, and the remainder had typical symptoms including dysphagia and belching. After HRM, 2 of them were diagnosed with esophagogastric junction (EGJ) outflow obstruction, 3 with severe esophageal motility

disorder, and 10 with mild esophageal motility disorder. There was no significant difference in the above findings between groups A and B ($P > 0.05$). Lower esophageal sphincter (LES) pressure in groups A and B was significantly lower than that in the control group ($P = 0.016$), especially group A ($13.43 \text{ mmHg} \pm 8.75 \text{ mmHg}$ vs $21.66 \text{ mmHg} \pm 7.19 \text{ mmHg}$, $P = 0.004$). Upper esophageal sphincter (UES) pressure had no significant difference among the three groups ($P = 0.854$). However, the morbidity of UES hypotensive pressure was significantly higher in group A than the control group (25.7% vs 3.6% , $P = 0.041$).

CONCLUSION: About 40% of HH patients have esophageal motility disorders. HH patients have significantly lower LES and UES pressure than the health group. The reduced LES and UES pressure and esophageal motility disorder may play a crucial role in reflux events and even result in esophageal mucosal injury. HRM can provide accurate and exhaustive data to guide diagnosis and evaluate prognosis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hiatal hernia; High resolution esophageal manometry; Esophageal motility; Upper esophageal sphincter; Lower esophageal sphincter

Ma X, Peng LH, Wang XX, Ai J, Guo ZY, Yang YS. Characteristics of esophageal motility measured by high resolution esophageal manometry in hiatal hernia patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1718-1724 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1718.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1718>

摘要

目的: 本研究通过高分辨率食管测压(high resolution esophageal manometry, HRM)方法分析食管裂孔疝患者食管动力变化的特点, 为胃食管反流病的机制提供新的依据。

方法: 回顾性分析从2014-06/2015-04在中国人民解放军总医院消化动力中心行HRM且3 mo内经胃镜诊断为食管裂孔疝的患者66例, 其中, 单纯食管裂孔疝患者35例, 合并反流性食管炎者31例, 另选取资料库中健康志愿者数据28例作为对照组, 比较3组之间的临

床资料和HRM数据。

结果: 35例单纯食管裂孔疝患者中, 16例以反酸烧心为主诉前来就诊, 12例以胸痛为主诉前来就诊, 其余以吞咽困难、嗝气等症状前来就诊。行HRM后经2014新版芝加哥分型诊断, 其中21例食管动力正常, 4例有食管胃流出道梗阻, 1例为重度食管动力障碍, 9例为轻度食管动力障碍。31例合并反流性食管炎患者中, 20例以反酸烧心为主诉前来就诊, 6例以胸痛为主诉前来就诊, 其余以吞咽困难、嗝气等症状前来就诊。行HRM后经2014新版芝加哥分型诊断, 其中19例食管动力正常, 2例有食管胃流出道梗阻, 3例为重度食管动力障碍, 10例为轻度食管动力障碍。以上结果在两组间的分布均无统计学差异($P > 0.05$)。食管裂孔疝组下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)静息压平均值显著低于健康对照组($P = 0.016$), 尤其是合并反流性食管炎组LES静息压显著低于健康对照组($13.43 \text{ mmHg} \pm 8.75 \text{ mmHg}$ vs $21.66 \text{ mmHg} \pm 7.19 \text{ mmHg}$, $P = 0.004$)。上食管括约肌(upper esophageal sphincter, UES)压力3组间数据并无统计学差异($P = 0.854$)。然而, 食管裂孔疝组患者UES静息压异常的发生率, 尤其是UES低压的发生率显著高于健康对照组(25.7% vs 3.6% , $P = 0.041$)。

结论: 40%以上的食管裂孔疝患者存在食管体部动力障碍。相比健康人群, 食管裂孔疝导致患者LES静息压显著降低, UES低压的发生率显著增高。异常的食管体部动力和降低的上下食管括约肌压力, 可能是食管裂孔疝患者发生胃食管反流相关症状, 甚至出现食管黏膜损伤的关键因素。高分辨率食管测压可以提供有关食管裂孔疝食管动力学的准确全面的数据, 对研究其病理机制、进一步诊断和评估治疗预后起指导作用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管裂孔疝; 高分辨率食管测压; 食管动力; 食管上括约肌; 食管下括约肌

核心提示: 食管裂孔疝患者下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)静息压显著低于健康人群, 上食管括约肌(upper esophageal sphincter, UES)低压的发生率显著高于健康人群。食管裂

研究前沿

食管裂孔疝患者会发生抗反流屏障异常、食管下括约肌功能障碍, 利用高分辨率食管测压, 可以精确地提供食管上下括约肌以及食管动力的数据, 为研究者进一步探究该病合并胃食管反流的病理生理机制, 提供更多证据。

■ 相关报道

食管裂孔疝患者产生反流的主要机制是下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)压力降低和一过性LES松弛, 同时有研究发现, 上食管括约肌(upper esophageal sphincter, UES)异常与胃食管反流引起的咽部不适等症状紧密相关。

孔疝与反流性食管炎患者间LES和UES压力无显著差异。

马欣, 彭丽华, 王潇潇, 艾洁, 郭志远, 杨云生. 食管裂孔疝患者高分辨率食管测压的特点. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1718-1724 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1718.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1718>

0 引言

食管裂孔疝是指腹腔内容物(主要是胃)通过食管裂孔疝入胸腔, 是膈疝的最常见的一种, 他可通过多种机制破坏食管下括约肌功能, 导致食管胃连接处抗反流屏障破坏, 降低了食管酸清除能力, 导致了胃食管反流症状的发生^[1,2]. 临床上, 部分食管裂孔疝患者仅表现为反酸烧心等反流症状, 但部分严重者, 在产生胃食管反流症状时, 进一步发生了食管黏膜损伤, 而这其中的病理生理机制, 尤其是食管体部动力及食管上下括约肌的压力改变并不十分清楚^[3,4]. 以往, 食管裂孔疝可通过内镜、钡餐进行检测, 随着高分辨率食管测压(high resolution manometry, HRM)的出现, 为食管裂孔疝提供了更全面直接的临床检测及分析, 他通过软件转换形成彩色三维时空图像, 更直观显示食管上段括约肌(upper esophageal sphincter, UES)、食管下段括约肌(lower esophageal sphincter, LES)及食管体部各段运动过程的细节特征^[5,6]. 本研究通过对66例来中国人民解放军总医院就诊的经胃镜诊断为食管裂孔疝合并或未合并反流性食管炎的患者行HRM方法评价其食管动力变化的特点, 旨在为此类患者的病理机制研究提供新的信息。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2014-06/2015-04来中国人民解放军总医院就诊的近3 mo内经胃镜发现食管裂孔疝患者, 在中国人民解放军总医院消化动力中心行高分辨率食管测压, 数据不全或有食管动力障碍相关治疗史的患者排除, 共66例, 其中合并反流性食管炎者31例. 选取资料库中健康志愿者数据28例作为对照, 并对3组患者的临床资料和HRM数据进行分析。

1.2 方法

1.2.1 高分辨率食管测压方法: 采用36通道高分

辨率固态食管测压系统, 包括: ManoScanTMESO 高分辨率测压仪, ManoScan360 AcquisitionTM 采集软件, ManoView ESO 3.0TM分析软件, 36通道电极导管(导管直径4.2 mm). 检查前3 d禁用任何可能影响胃食管功能的药物, 前1 d禁烟、酒、咖啡, 已行胃镜检查的应间隔1 d再行测压检查, 检查前禁食6 h以上, 登记个人基本信息并询问病史、临床症状及体征。

1.2.2 观察指标: 上食管括约肌静息压(upper esophageal sphincter resting pressure, UESP)、上食管括约肌残余压(upper esophageal sphincter relaxation pressure, UESRP)、下食管括约肌静息压(lower esophageal sphincter resting pressure, LESRP)、下食管括约肌综合松弛压(integrated relaxation pressure, IRP). 指标定义: (1)UES异常包括: UES高压、UES低压及UES松弛障碍. UESP正常值范围是34-104 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa), UES低压为<34 mmHg, UES高压为>104 mmHg, UESRP正常值范围是<12 mmHg, UES松弛障碍为UESRP>12 mmHg; (2)LESP的正常值范围是13-43 mmHg, LESRP低压为<13 mmHg, LESRP高压为>43 mmHg. IRP正常值为<15 mmHg, LES综合松弛压异常为IRP>15 mmHg. HREM诊断标准: 参照2014年芝加哥分型v3.0分型。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件. 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析及单因素ANOVA检验; 计数资料用百分率表示, 组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法. $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 94例资料中, 男性共44例. 35例单纯食管裂孔疝患者中, 16例以反酸烧心为主诉前来就诊, 12例以胸痛(非心源性)为主诉前来就诊, 其余以吞咽困难、嗝气等症状前来就诊. 行HRM后经2014新版芝加哥分型诊断, 其中21例食管动力正常, 4例有食管胃流出道梗阻, 1例为重度食管动力障碍, 9例为轻度食管动力障碍. 31例合并反流性食管炎患者中, 20例以反酸烧心为主诉前来就诊, 6例以胸痛为主诉前来就诊, 其余以吞咽困难、嗝气等症状前来就诊. 行HRM后经2014新版芝加哥分型诊断, 其中19例食管动力正常, 2例有食管胃流

表 1 3组人群基本情况及HRM诊断 *n*(%)

项目	单纯食管裂孔疝组	食管裂孔疝合并反流性食管炎组	健康对照组
性别(男)	14(40.0)	16(51.6)	14(50.0)
主要症状			
反酸烧心	16(45.7)	20(64.5)	0(0.0)
胸痛	12(34.3)	6(19.4)	0(0.0)
吞咽困难	2(5.7)	2(6.5)	0(0.0)
HRM诊断			
正常	21(60.0)	17(54.8)	28(100.0)
食管胃流出道梗阻	4(11.4)	1(3.2)	0(0.0)
重度食管动力障碍	1(2.9)	3(9.7)	0(0.0)
轻度食管动力障碍	9(25.7)	10(32.3)	0(0.0)

HRM: 高分辨率食管测压.

出道梗阻, 3例为重度食管动力障碍, 10例为轻度食管动力障碍, 两组间的分布无统计学差异($P>0.05$)(表1).

2.2 LES功能 3组间LESP值有显著差异($P=0.016$), 尤其, 食管裂孔疝合并反流性食管炎组更显著低于健康对照组($13.43\text{ mmHg} \pm 8.75\text{ mmHg}$ vs $21.66\text{ mmHg} \pm 7.19\text{ mmHg}$, $P=0.004$), 合并反流性食管炎组IRP略低于单纯食管裂孔疝组和健康对照组, 但并无统计学差异($P=0.209$). 此外, 3组间LESP异常的发生率有显著差异($P<0.0001$), 单纯食管裂孔疝组和合并反流性食管炎组分别与对照组相比, LESP异常的发病率均有显著差异($P<0.0001$), 而IRP异常的发生率3组之间差异并无统计学意义(表2).

2.3 UES功能 单纯食管裂孔疝组的UESP值略小于合并反流性食管炎组, 且小于健康对照组, 但3组间UESP值无显著差异($P=0.854$); 单纯食管裂孔疝组UESRP低于合并反流性食管炎组和健康对照组, 但并无统计学差异($P=0.861$). 此外, 3组间UESP低压的发病率有显著差异($P=0.034$), 单纯食管裂孔疝组UESP低压的发生率显著高于健康对照组($P=0.041$)(表3).

3 讨论

通过内镜或者影像学检查的相关研究发现, 约一半以上的胃食管反流性疾病都合并了食管裂孔疝, 而在其他疾病中却没有这么高的并发率^[7,8]. 本研究表明, 绝大部分食管裂孔疝患者

均以反酸、烧心、胸痛等胃食管反流相关症状为主诉前来就诊, 说明食管裂孔疝患者确实更易发生反流症状.

食管裂孔疝由于胃食管连接处的抗反流机制损坏, 食管接受酸暴露增加, 清除酸的时间延长, 进而产生了胃食管反流相关症状^[9-11]. 有研究^[12]证明, 大型食管裂孔疝与小型食管裂孔疝相比, 具有的反流症状更明显, 同时, 反流造成的酸暴露也可能会进一步导致食管黏膜的损伤, 发生反流性食管炎. 尽管人们发现了这些现象, 但其中的病理生理机制尚未完全确定, 尤其是对于食管动力和上下括约肌的研究, 并不全面. 内镜或影像学检查仅能为我们提供通过肉眼观察得到的食管胃等形态上、动力上的相关临床证据, 而食管测压检查能为我们提供更直接的参数, 且伴随着高分辨率食管测压的产生和广泛应用, 其快速、高效、敏感性和特异性高的优势, 为食管裂孔疝提供了更为敏感精确的检测手段, 能为我们提供更细致的食管动力的相关数据, 尤其是食管上下括约肌的相关参数^[13]. 在我们的研究中, 约40%的单纯食管裂孔疝患者经2014新版芝加哥标准分型诊断具有食管动力障碍类疾病, 其中大部分是轻度食管动力障碍, 合并反流性食管炎组具有食管动力障碍类疾病的比例较单纯食管裂孔疝组稍高, 具有食管动力障碍的患者比例约50%, 重度食管动力障碍发生率高于单纯食管裂孔疝组. 曾有研究^[14]发现, 经内镜证实有食管炎或Barret食管的患者, 行HRM后约60%的患者诊断有食管动力障碍.

■ 创新盘点

本文研究发现, 食管裂孔疝患者UES低压的发病率显著高于健康人群, 这说明食管裂孔疝不单引起LES压力降低、食管蠕动功能障碍, 还使得UES发生功能异常, 引发咽部不适等症状.

应用要点

异常的食管体部动力和降低的上下食管括约肌压力,可能是食管裂孔疝患者发生胃食管反流相关症状,甚至出现食管黏膜损伤的关键因素。高分辨率食管测压可以提供有关食管裂孔疝食管动力学的数据,对研究其病理机制、进一步诊断和评估治疗预后起指导作用。

表 2 3组人群LES压力变化

指标	单纯食管裂孔疝组	食管裂孔疝合并反流性食管炎组	健康对照组	P值
LESP(mmHg)	17.35 ± 14.14	13.43 ± 8.75 ^a	21.66 ± 7.19	0.0160
IRP(mmHg)	8.57 ± 7.36	6.26 ± 3.74	7.71 ± 3.23	0.2090
LESP异常[n(%)]	17(48.6) ^a	17(54.8) ^a	2(7.1)	<0.0001
LESP高压	1(2.9)	1(3.2)	0(0.0)	0.4870
LESP低压	16(45.7) ^a	16(51.6) ^a	2(7.1)	<0.0001
IRP异常[n(%)]	5(14.3)	1(3.2)	0(0.0)	0.0480

^aP<0.05 vs 健康对照组. LES: 下食管括约肌。

表 3 3组人群UES压力变化

指标	单纯食管裂孔疝组	食管裂孔疝合并反流性食管炎组	健康对照组	P值
UESP(mmHg)	60.97 ± 33.87	62.83 ± 31.24	65.24 ± 22.54	0.854
UESRP(mmHg)	5.93 ± 4.96	6.50 ± 4.92	6.49 ± 4.78	0.861
UESP异常[n(%)]	10(28.6)	6(19.4)	2(7.1)	0.100
UESP高压	1(2.9)	2(6.5)	1(3.6)	0.763
UESP低压	9(25.7) ^a	4(12.9)	1(3.6)	0.034
UESRP异常[n(%)]	4(11.4)	5(16.1)	4(14.3)	0.856

^aP<0.05 vs 健康对照组. UES: 上食管括约肌。

这也提示我们, 食管裂孔疝患者易发生食管体部障碍, 这可能是发生胃食管反流的机制之一^[15]。

通过测压法已证明, 食管裂孔疝患者LES压力降低、一过性LES松弛是此类患者产生反流的主要机制^[16-19]。有研究发现重度侵袭性反流性食管炎和Barret食管患者的抗反流屏障明显弱于轻度侵袭性反流病和非侵袭性反流病, 主要表现在LES压力降低和食管裂孔疝^[20]。我们的研究证实了这一点: 食管裂孔疝患者LES压力显著降低, 且LESP低压的发病率显著高于健康对照组, 尤其是食管裂孔疝合并反流性食管炎组, 其LES压力下降的更加明显, 说明LES压力异常可能是食管裂孔疝患者发生胃食管反流症状的关键因素, 尤其是对合并反流性食管炎患者的发病起着重要作用, LES静息压压力降低越大, 从非侵袭性食管炎转变为黏膜损伤的反流性食管炎的几率越大。

另一方面, HRM所提供的有效信息并没有被充分利用, 比如UES的相关测量信息, 其与临床诊断的关系尚未建立, 以至于UES压力变化在食管动力障碍的病理生理过程和临

床表现中的临床意义至今仍不甚清楚^[21]。胃食管反流引起的咽部不适等症状, 与UES异常有着密不可分的关系。有报道^[22]称, UES异常经常出现于食管动力障碍的患者中, 特别是贲门失弛缓症和硬皮病, 鲜有研究发现其在食管裂孔疝等反流疾病的意义, 我们的研究发现, 3组患者的UES压力虽无显著差异, 但食管裂孔疝患者UES低压的发病率高于健康对照组, 尤其是单纯食管裂孔疝组UESP低压的发病率显著高于健康对照组, 这说明食管裂孔疝不单引起LES压力降低、食管蠕动功能障碍, 还使得UES发生功能异常, 引发咽部不适等症状, 但合并反流性食管炎组的UES低压发生率与健康对照组却无显著差异, 这一现象提示我们, UES异常可能是食管裂孔疝LES低压的继发机制, 但当出现严重的胃食管反流病后, 机体通过一种不自主的吞咽动作使UES长久处于不松弛的状态, 对食管加压, 从而迫使反流物顺利进入胃部, 出现了相对性的UES静息压升高。类似的, 曾有研究^[23]发现, 胃食管反流病导致的咳嗽症状会引起UES和食管动力的变化, 这种变化是由于食团清除功能受损导致的, 而这其中的机制尚待进

一步证实。

总之, 食管裂孔疝对患者的食管生理功能有显著的影响, 40%以上的食管裂孔疝患者存在食管体部动力障碍。相比健康对照组, 食管裂孔疝患者LES静息压显著降低, UES低压的发生率显著增高。食管裂孔疝与反流性食管炎组LES和UES压力无显著差异。异常的食管体部动力和降低的上下食管括约肌压力, 可能是食管裂孔疝患者发生胃食管反流相关症状, 甚至出现食管黏膜损伤的关键因素。高分辨率食管测压可以提供有关食管裂孔疝食管动力学的准确全面的数据, 对研究其病理机制、进一步诊断和评估治疗预后起指导作用。

4 参考文献

- Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut* 1999; 44: 476-482 [PMID: 10075953 DOI: 10.1136/gut.44.4.476]
- Gryglewski A, Pena IZ, Tomaszewski KA, Walocha JA. Unsolved questions regarding the role of esophageal hiatus anatomy in the development of esophageal hiatal hernias. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23: 639-644 [PMID: 25166451 DOI: 10.17219/acem/37247]
- van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 2000; 119: 1439-1446 [PMID: 11113064]
- Prasad KK, Chaudhary RK. Post Esophagectomy Hiatal Hernia; Expect the Unexpected. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: XL01 [PMID: 26501000 DOI: 10.7860/JCDR/2015/14161.6527]
- Weijenborg PW, van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Accuracy of hiatal hernia detection with esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 293-299 [PMID: 25620528 DOI: 10.1111/nmo.12507]
- Ciriza-de-los-Ríos C, Canga-Rodríguez-Valcárcel F, Castel-de-Lucas I, Lora-Pablos D, de-la-Cruz-Bértolo J, Castellano-Tortajada G. How useful is esophageal high resolution manometry in diagnosing gastroesophageal junction disruption: causes affecting this disruption and its relationship with manometric alterations and gastroesophageal reflux. *Rev Esp Enferm Dig* 2014; 106: 22-29 [PMID: 24689712 DOI: 10.4321/S1130-01082014000100004]
- Ott DJ, Gelfand DW, Chen YM, Wu WC, Munitz HA. Predictive relationship of hiatal hernia to reflux esophagitis. *Gastrointest Radiol* 1985; 10: 317-320 [PMID: 4054494 DOI: 10.1007/BF01893120]
- Borobio E, Fernández-Urién I, Elizalde I, Jiménez Pérez FJ. Hiatal hernia and lesions of gastroesophageal reflux disease diagnosed by capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 355-356 [PMID: 19527082]
- Jones MP, Sloan SS, Jovanovic B, Kahrilas PJ. Impaired egress rather than increased access: an important independent predictor of erosive oesophagitis. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 625-631 [PMID: 12464084]
- Andrici J, Tio M, Cox MR, Eslick GD. Hiatal hernia and the risk of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 415-431 [PMID: 22694245 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07199.x]
- Weber C, Davis CS, Shankaran V, Fisichella PM. Hiatal hernias: a review of the pathophysiologic theories and implication for research. *Surg Endosc* 2011; 25: 3149-3153 [PMID: 21528392 DOI: 10.1007/s00464-011-1725-y]
- Franzén T, Tibbling L. Is the severity of gastroesophageal reflux dependent on hiatus hernia size? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1582-1584 [PMID: 24587634 DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1582]
- Kahrilas PJ, Kim HC, Pandolfino JE. Approaches to the diagnosis and grading of hiatal hernia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 601-616 [PMID: 18656819 DOI: 10.1016/j.bpg.2007.12.007]
- Ravi K, Friesen L, Issaka R, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Long-term Outcomes of Patients With Normal or Minor Motor Function Abnormalities Detected by High-resolution Esophageal Manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1416-1423 [PMID: 25771245 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.02.046]
- Conrado LM, Gurski RR, da Rosa AR, Simic AP, Callegari-Jacques SM. Is there an association between hiatal hernia and ineffective esophageal motility in patients with gastroesophageal reflux disease? *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1756-1761 [PMID: 21830151 DOI: 10.1007/s11605-011-1619-2]
- Savas N, Dagli U, Sahin B. The effect of hiatal hernia on gastroesophageal reflux disease and influence on proximal and distal esophageal reflux. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2380-2386 [PMID: 18205046 DOI: 10.1007/s10620-007-0158-x]
- Shi G, Pandolfino JE, Joehl RJ, Brasseur JG, Kahrilas PJ. Distinct patterns of oesophageal shortening during primary peristalsis, secondary peristalsis and transient lower oesophageal sphincter relaxation. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 505-512 [PMID: 12358678 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2002.00351.x]
- Scheffer RC, Bredenoord AJ, Hebbard GS, Smout AJ, Samsom M. Effect of proximal gastric volume on hiatal hernia. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 552-56, e120 [PMID: 20105278 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01460.x]
- Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000; 118: 688-695 [PMID: 10734020 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70138-7]
- Lord RV, DeMeester SR, Peters JH, Hagen JA,

■名词解释

食管裂孔疝: 是指腹腔内容物(主要是胃)通过食管裂孔疝入胸腔, 是膈疝的最常见的一种, 他可通过多种机制破坏食管下括约肌功能, 导致食管胃连接处抗反流屏障破坏, 降低了食管酸清除能力, 导致了胃食管反流症状的发生。

■同行评价

本文作者认为, 不少食管裂孔疝患者存在食管体部动力障碍, LES静息压显著降低, UES低压的发生率显著增高。类似研究不多, 选择病例规范, 检测方法较先进, 统计正确, 结果可信, 观点明确, 研究结果对食管裂孔疝诊治有参考意义。

- Elyssnia D, Sheth CT, DeMeester TR. Hiatal hernia, lower esophageal sphincter incompetence, and effectiveness of Nissen fundoplication in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 602-610 [PMID: 19050984 DOI: 10.1007/s11605-008-0754-x]
- 21 Kahrilas PJ, Sifrim D. High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: valuable tools in clinical and investigational esophagology. *Gastroenterology* 2008; 135: 756-769 [PMID: 18639550 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.048]
- 22 Chavez YH, Ciarleglio MM, Clarke JO, Nandwani M, Stein E, Roland BC. Upper esophageal sphincter abnormalities: frequent finding on high-resolution esophageal manometry and associated with poorer treatment response in achalasia. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 17-23 [PMID: 24859712 DOI: 10.1097/MCG.000000000000157]
- 23 Vardar R, Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Fox MR. Upper esophageal sphincter and esophageal motility in patients with chronic cough and reflux: assessment by high-resolution manometry. *Dis Esophagus* 2013; 26: 219-225 [PMID: 22591118 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2012.01354.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》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、中医医学、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。

胃镜介入治疗消化性溃疡的临床可行性及应用优势

吕吉, 程远

吕吉, 武汉市黄陂区人民医院消化内科 湖北省武汉市 430300

程远, 北京积水潭医院消化内科 北京市 100035

吕吉, 副主任医师, 主要从事胃、食管、肠道及肝胆胰方面的研究。

作者贡献分布: 课题的设计由吕吉完成; 本文主要由吕吉与程远共同写作完成。

通讯作者: 吕吉, 副主任医师, 430300, 湖北省武汉市黄陂区前川百秀街259号, 武汉市黄陂区人民医院消化内科。
lvjihb13@163.com

收稿日期: 2016-02-29

修回日期: 2016-03-16

接受日期: 2016-03-22

在线出版日期: 2016-04-18

Feasibility and advantages of endoscopic intervention in clinical treatment of peptic ulcer

Ji Lv, Yuan Cheng

Ji Lv, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Huangpi District, Wuhan 430300, Hubei Province, China

Yuan Cheng, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Correspondence to: Ji Lv, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Huangpi District, 259 Qianchuanbaixiu Street, Huangpi District, Wuhan 430300, Hubei Province, China. lvjihb13@163.com

Received: 2016-02-29

Revised: 2016-03-16

Accepted: 2016-03-22

Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To evaluate the feasibility and advantages

of endoscopic intervention in the clinical treatment of peptic ulcer.

METHODS: One hundred and eight patients with peptic ulcer bleeding were randomly divided into a gastroscopic treatment group and a conservative treatment group. The gastroscopic treatment group underwent gastroscopic interventional therapy, and the conservative treatment group received traditional intravenous infusion of omeprazole. Time to hemostasis, success rate of hemostasis, therapeutic effect and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS: The two groups of patients had comparable demographic data ($P > 0.05$). Time to hemostasis was significantly shorter in the gastroscopic treatment group than in conservative treatment group ($P < 0.01$). Success rate of hemostasis was much higher in the gastroscopic treatment group than in the conservative treatment group ($P < 0.05$). The numbers of patients who achieved significant improvement and improvement were significantly greater in the gastroscopic treatment group ($P < 0.01$). The incidence of adverse reactions was significantly lower in the gastroscopic treatment group ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Endoscopic intervention for treatment of peptic ulcer is feasible, and it has great advantages over traditional conservative treatment.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peptic ulcer; Gastroscope; Treatment

背景资料

消化性溃疡作为一种多发常见病, 应当及早治疗, 否则其严重时可能引起消化道出血, 长期不愈, 有极大的致癌几率。随着胃镜技术的提高, 使用胃镜介入治疗的方式在临床上已有较多应用。

同行评议者

沈君, 教授, 中山大学孙逸仙纪念医院放射科

■ 研发前沿

一般认为, 完全去除幽门螺旋杆菌能够有效避免消化性溃疡复发, 但是一般情况下很难做到完全去除。消化性溃疡复发后病情甚至可能恶化为胃癌, 这成为困扰医生和患者的一大问题。因此需要对胃溃疡进行早发现早治疗。

Lv J, Cheng Y. Feasibility and advantages of endoscopic intervention in clinical treatment of peptic ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1725-1728 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1725.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1725>

摘要

目的: 探讨使用胃镜介入的方法治疗消化性溃疡在临床上的可行性以及其应用优势所在。

方法: 收集武汉市黄陂区人民医院108例消化性溃疡出血病例, 随机分为胃镜组和保守组。胃镜组使用胃镜介入治疗的方法, 保守组使用传统保守静脉滴注奥美拉唑。对比胃镜组和保守组患者一般资料、止血时间和成功率、治疗效果和不良反应。

结果: 两组患者一般资料差异有可比性($P>0.05$)。胃镜组患者的止血时间显著小于保守组, 两者间差异有统计学意义($P<0.01$); 胃镜组的止血成功率比保守组要更高, 两者之间差异有统计学意义($P<0.05$)。胃镜组患者的显效数和有效数均多于保守组, 总有效率的差异有显著统计学意义($P<0.01$)。胃镜组不良反应的发生率比保守组低得多, 两者之间差异有统计学意义($P<0.01$)。

结论: 胃镜介入治疗消化性溃疡有较强的临床可行性, 和传统保守治疗相比有很大的应用优势, 可以进一步临床推广应用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 消化性溃疡; 胃镜; 治疗

核心提示: 发生消化性溃疡应当及早治疗, 严重时可能引起消化道出血, 长期不愈有极大的致癌几率。采用胃镜介入治疗消化性溃疡可以实现对消化性溃疡的微创治疗方式, 减轻治疗的创伤。

吕吉, 程远. 胃镜介入治疗消化性溃疡的临床可行性及应用优势. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1725-1728 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1725.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1725>

■ 创新盘点

本文研究采用胃镜介入治疗的方式, 对消化性溃疡进行治疗。其具有起效快, 用药少, 不良反应少等优点。

0 引言

消化性溃疡作为一种多发常见病, 一般是指胃溃疡和十二指肠溃疡, 这两种溃疡的发病原因是胃酸和胃蛋白酶对自身黏膜产生了消化作

用^[1]。近年来人们发现胃酸过度分泌、细菌感染[尤其是幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)]和胃黏膜能力下降是导致消化性溃疡主要原因^[2,3]。一般认为, 完全去除*H. pylori*能够有效避免消化性溃疡复发, 但是一般情况下很难做到完全去除。消化性溃疡复发后病情甚至可能恶化为胃癌, 这成为困扰医生和患者的一大问题。发生消化性溃疡应当及早治疗, 严重时可能引起消化道出血, 长期不愈有极大的致癌几率。随着胃镜技术的提高, 使用胃镜介入治疗的方式在临床上已有较多应用^[4,5]。本研究就是利用胃镜介入治疗消化性溃疡出现出血的患者, 观察这种方式和常规内科治疗的效果差异, 从而分析出胃镜介入治疗的可行性及应用优势所在。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾收集武汉市黄陂区人民医院2012-03/2014-03期间患有消化性溃疡并发生出血情况的病例108例; 其中男性58例, 女性50例; 年龄28-77岁, 平均年龄56.8岁±7.4岁。纳入标准: 全部患者符合相关诊断和治疗标准^[6], 且经过胃镜检查确实是消化性溃疡出血。排除标准: (1)消化系肿瘤患者; (2)多发性或复发性溃疡、有治疗史的患者; (3)合并较为严重心肺疾病的患者; (4)患有其他影响观察指标疾病的患者。

1.2 方法

1.2.1 分组: 双盲法将全部108例患者随机分成2组: 胃镜组和保守组, 每组54例。胃镜组患者使用胃镜介入的治疗方法, 保守组使用常规内科方法。两组患者均为浅表层溃疡。胃镜组的溃疡直径1.29 cm±0.12 cm, 十二指肠溃疡17例, 胃溃疡11例, 复合溃疡21例, 吻合口溃疡5例; 保守组的溃疡直径1.31 cm±0.32 cm, 十二指肠溃疡21例, 胃溃疡10例, 复合溃疡20例, 吻合口溃疡3例。两组患者的一般情况及病情差异无统计学意义。

1.2.2 治疗: 全部患者确诊后接受常规诊治, 其具体诊治内容是: 建立常规静脉通道予以补液, 维持体液平衡, 保证电解质稳定, 出血过多者予以输血治疗。胃镜组治疗方法: 治疗前行常规镜检, 使用肾上腺素配生理盐水清洗出血部位, 并将积血等液体吸除干净。镜下观察病灶, 将内镜前送至病灶处进行治疗。对患者的病灶进行

表 1 胃镜组和保守组患者一般资料及止血情况对比 ($n = 54$)

项目	胃镜组	保守组	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女)	30/24	28/26	—	—
平均年龄(岁)	57.8 ± 8.7	55.9 ± 6.3	$t = 4.656$	0.064
病程(年)	3.45 ± 2.13	3.28 ± 1.34	$t = 6.081$	0.052
术前平均出血量(mL)	385.1 ± 70.5	403.2 ± 68.9	$t = 4.164$	0.079
止血时间(min)	17.36 ± 4.66	20.42 ± 5.74	$t = 38.595$	0.008
止血成功率[n(%)]	51(94.4)	50(92.6)	$\chi^2 = 4.186$	0.048

表 2 胃镜组和保守组患者疗效及不良反应对比 ($n = 54, n(\%)$)

项目	胃镜组	保守组
显效	32(59.3)	29(53.7)
有效	18(33.3)	17(31.5)
无效	4(7.4)	8(14.8)
总有效数	50(92.6) ^b	46(85.2)
不良反应		
腹痛	1(1.9)	3(5.7)
头晕	0	1(1.9)
皮疹	0	1(1.9)
焦虑	1(1.9)	2(3.8)
总计	2(3.8) ^b	7(13.3)

^b $P < 0.01$ vs 保守组。

观察, 找准病灶后张开金属夹, 夹住病灶处, 加压, 收紧, 断离, 箍紧病灶处(必要时可以使用钛夹)观察出血情况。如果患者出血不严重, 按压止血, 如果患者的出血情况严重, 则送入止血药进行局部涂抹, 直至完全止血, 可以结束胃镜治疗操作。保守组治疗方法: 清洗口腔, 保证治疗过程中患者呼吸道顺畅, 呼吸困难时及时吸氧。使用静脉滴注的方法滴注40 mg奥美拉唑, 实际速度依照具体情况由护士控制。密切观察患者症状和指标, 根据情况可以重建1个以上静脉通道以保证患者足够的血容量, 并针对患者施行相应的输液治疗等。

1.2.3 观察指标: 对比胃镜组和保守组患者一般资料的差异, 其中包括性别、平均年龄、病程和术前平均出血量。对比胃镜组和保守组患者平均停止出血时间和止血成功率。对比胃镜组和保守组患者治疗效果, 其中判定原则是: 显效, 患者完全止血, 无疼痛感和不适感; 有效, 患者基本止血, 略有疼痛感且有减轻的趋势; 无效, 未完全止血, 患者疼痛明显, 需要改用其他方法治疗。对比胃镜组和保守组患者不良反

应的出现情况。

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行数据分析。计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计量资料之间比较采用 t 检验, 计数资料之间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者情况对比 胃镜组和保守组患者在性别、平均年龄、病程和术前平均出血量上相比较均无明显差异, 后三项之间的差异没有统计学意义($P > 0.05$), 胃镜组和保守组患者之间有可比性(表1)。与保守组相比, 胃镜组患者的止血时间显著较少, 两者间差异有统计学意义($P < 0.01$); 胃镜组的止血成功率比保守组要更高, 两者之间的差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者治疗效果及不良反应对比 胃镜组患者的显效数和有效数均多于保守组, 总有效率差异有显著统计学意义($P < 0.01$)(表2)。胃镜组患者发生不良反应的有2例, 而保守组有7例, 胃镜组不良反应发生率远低于保守组, 两者之间差异有统计学意义($\chi^2 = 8.355, P = 0.004$)(表2)。

3 讨论

消化性溃疡的发生与胃酸、胃蛋白酶有关, 应当避免空腹上班, 以免造成胃酸分泌过多引起溃疡, 尤其胃酸分泌过多者一定注意饮食的规律性^[7]。*H. pylori*感染是患者发生消化性溃疡的原因之一, 有效防止细菌感染, 能够在一定程度上治疗消化性溃疡并且防止其再发^[8]。有资料显示, 杜绝细菌感染能够让消化性溃疡复发的概率低到接近于零。但是杜绝细菌感染在实际操作中存在较大的困难, 研究^[9]发现使用胃镜介入治疗的效果比传统保守治疗的效果好上很多。从理论上分析, 传统保守治疗采用的是静脉滴注, 药物通过滴注进入血管分散到全身, 真正作用到病灶处的药物浓度并不高, 当

应用要点

胃镜介入是直接对病灶处实施精准治疗, 而不是保守治疗的静脉滴注使药物遍布全身, 因此使用胃镜介入治疗患者能够有更好的预后。胃镜介入治疗的手段符合直达病灶治疗疾病的理念, 这是一直以来治疗各种疾病最理想的方式, 也体现了现代医疗技术的高水平。随着科技的进步, 这种方式必然会应用到更多的疾病治疗中, 为更多患者带去福音。

名词解释

消化性溃疡: 主要指发生于胃和十二指肠的慢性溃疡, 是一多发病、常见病。溃疡的形成有各种因素, 其中酸性胃液对黏膜的消化作用是溃疡形成的基本因素。

同行评价

本文收集108例消化性溃疡出血病例, 随机分为胃镜组和保守组, 探讨使用胃镜介入的方法治疗消化性溃疡在临床上的可行性以及其应用优势。病例数较多, 数据较为充分, 分析方法正确, 得出的结论对临床有一定的帮助意义。

药物浓度过高时, 对身体其他组织可能带来不良影响; 而胃镜介入治疗通过胃镜直达病灶, 直接在病灶处实施治疗, 效果自然明显^[10]。本研究通过对108例消化性溃疡患者使用不同方法治疗, 从临床上给予证明其可行性以及优势所在。

研究中将108例患者随机分为胃镜组和保守组, 两组患者在性别、平均年龄、病程和术前平均出血量上相比较均无明显差异, 后边三项之间的差异无统计学意义, 胃镜组和保守组患者之间有可比性, 说明研究的分组确实随机分配, 排除人为因素干扰, 因此可以说明其他结果真实可靠。胃镜组患者的止血时间显著小于保守组, 这是由于使用胃镜介入的方式作用在病灶处, 直接在出血处进行止血, 而保守治疗利用静脉滴注, 待药物到达体内, 引起一系列的反应, 从而达到止血目的; 正是因为作用方式的不同, 胃镜组的止血成功率高于保守组, 这也说明胃镜介入治疗的方法在治疗过程中显效快、效果好, 此方法比保守治疗更具先进性。从两组患者的治疗效果来看, 胃镜组患者的显效数和有效数均多于保守组, 显然证明胃镜组的疗效显著优于保守组。从不良反应来看, 胃镜组患者出现不良反应的人数远少于保守组, 这是由于胃镜介入是直接对病灶处实施精准治疗, 而不是保守治疗的静脉滴注使药物遍布全身, 因此使用胃镜介入治疗患者能够有更好的预后^[11]。胃镜介入治疗的手段符合直达病灶治疗疾病的理念, 这是一直以来治疗各种疾病最理想的方式, 也体现了现代医疗技术的高水平。随着科技的进步, 这种方式必然会应用到更多的疾病治疗中, 为更多患者带去福音^[12-15]。

胃镜介入治疗消化性溃疡有较强的临床可行性, 和传统保守治疗相比有很大的应用优势, 可以进一步临床推广应用。

参考文献

- 1 吴秀华, 段伟, 谈昀, 杨爱华, 李占宁, 顾勇, 安召永, 孟钢庆, 孙世斌. 战士与老年消化性溃疡患者胃镜特征对比及消化系统疾病一级预防效果分析. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 710-711
- 2 李英荃. 消化性溃疡266例胃镜探查及治疗分析. 中国医药导刊 2013; (9): 1453-1454
- 3 林琼, 王叶红, 金玉. 497例儿童消化性溃疡胃镜及临床分析. 中国医师杂志 2014; 16: 1270-1272
- 4 吾红光, 张兴, 邱慧卿, 汪文峰, 阎杭丽, 吴兆伟. 浙江衢州地区消化性溃疡1189例胃镜分析. 浙江临床医学 2015; 17: 849-850
- 5 张茂燕, 王震, 秦臻, 李传应, 胡艳, 吴成. 学龄前儿童消化性溃疡42例临床分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 333-334
- 6 陈国胜, 薛绮萍, 吴爱娟, 邵耘, 许海尘, 孙为豪. 老年消化性溃疡346例胃镜及临床特征. 江苏医药 2014; 40: 2147-2149
- 7 窦裁凤, 刘元元, 赵翀. 上消化道出血病因构成、出血量估计、病因趋势及相关因素. 中国老年学杂志 2014; 34: 1815-1816
- 8 滕志青, 王同莉. 胃镜介入治疗后联合常规三联疗法治疗消化性溃疡合并上消化道出血的临床价值研究. 吉林医学 2014; 35: 5209-5209
- 9 黄茂辉. 复方温胆汤治疗消化性溃疡临床研究. 现代消化及介入诊疗 2015; 20: 502-504
- 10 王东升, 吴丽波, 胡中桥. 幽门螺杆菌感染消化性溃疡治疗的疗效分析. 中华医院感染学杂志 2014; 24: 921-923
- 11 胡严. 胃镜下注射去甲肾上腺素联合奥美拉唑治疗消化性溃疡出血的临床研究. 临床医学工程 2014; 6: 372
- 12 沈国金. 消化性溃疡出血胃镜与内科治疗130例分析. 中国医药指南 2013; 11: 57-58
- 13 刘小卫. 质子泵抑制剂治疗消化性溃疡出血疗效分析. 当代医学 2012; 18: 61-62
- 14 付伟. 胃镜诊治急性消化道出血例分析. 中国医药指南 2012; 10: 241-242
- 15 张林, 林旭. 急诊内镜治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床效果观察. 中国当代医药 2013; 20: 47-48

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ECT胃排空测定技术对功能性消化不良胃排空患者临床评分和血浆酰基化ghrelin水平的评价作用

李明浩, 姜楠

李明浩, 姜楠, 延边大学附属医院核医学科 吉林省延吉市 133000

李明浩, 副主任医师, 主要从事核素治疗和显像的研究。

作者贡献分布: 本文主要由李明浩写作完成, 姜楠参与研究。

通讯作者: 李明浩, 副主任医师, 133000, 吉林省延吉市局子街1327号, 延边大学附属医院核医学科。
liminghaohaohao@126.com
电话: 0433-2660084

收稿日期: 2016-01-19
修回日期: 2016-02-15
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-04-18

Emission computed tomography for evaluation of factors influencing gastric emptying in patients with functional dyspepsia

Ming-Hao Li, Nan Jiang

Ming-Hao Li, Nan Jiang, Department of Nuclear Medicine, Yanbian University Hospital, Yanji 133000, Jilin Province, China

Correspondence to: Ming-Hao Li, Associate Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Yanbian University Hospital, 1327 Juzi Street, Yanji 133000, Jilin Province, China. liminghaohaohao@126.com

Received: 2016-01-19
Revised: 2016-02-15
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To explore the factors influencing gastric

emptying in patients with functional dyspepsia by emission computed tomography (ECT).

METHODS: Seventy-two patients with functional dyspepsia were included in a study group (group A), 72 patients with delayed gastric emptying as revealed by ECT included in another study group (group B), and 72 healthy volunteer comprised a control group. Group A was tested by SPECT, and group B was treated with cisapride. T1/2, maximum gastric residual rate, and the areas of the entire stomach and different parts were compared. Clinical effects for group B were observed.

RESULTS: The T1/2 values in the proximal and distal stomach for group A were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The maximum gastric residual rates in proximal, distal stomach, and midgastric transverse band (MTB) were significantly higher in group A than in the control group ($P < 0.05$). The areas of proximal, distal stomach, MTB, and total gastrectomy were significantly higher in group A than in the control group ($P < 0.05$). After treatment with cisapride, T1/2 values were better than before treatment in group B ($P < 0.05$). Gastric residual rate was also better after treatment than before treatment ($P < 0.05$). The width of MTB after treatment was lower than that before treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION: ECT can be used to assess factors influencing gastric emptying in patients with functional dyspepsia, and cisapride has good clinical effects in these patients.

■背景资料

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)引起的胃排空障碍对患者的生活质量有严重影响。其发病机制和胃动力障碍有直接关系。发射型计算机断层扫描(emission computed tomography, ECT)技术是一种新型的技术,通过发射型计算机断层扫描仪,进行检测。

■同行评议者

管樑, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

■ 研发前沿

放射性药物引入人体, 经代谢后在脏器内ECT外或病变部位和正常组织之间形成放射性浓度差异, 将探测到这些差异, 通过计算机处理再成像. ECT成像是一种具有较高特异性的功能显像和分子显像, 除显示结构外, 着重提供脏器与端正变组织的功能信息.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Emission computed tomography; Functional dyspepsia; Influencing factor

Li MH, Jiang N. Emission computed tomography for evaluation of factors influencing gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1729-1733 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1729.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1729>

摘要

目的: 探讨应用发射型计算机断层扫描(emission computed tomography, ECT)技术对功能性消化不良胃排空的影响因素.

方法: 收集2012-06/2015-04延边大学附属医院收治的功能性消化不良胃排空患者的临床资料72例作为实验组A. 选取经ECT核素标记检测提示胃排空延迟者72例为实验组B. 选取同时期来延边大学附属医院进行健康体检的志愿者72例作为对照组. 对实验组A进行SPECT胃排空检测. 实验组B采取口服西沙比利治疗. 观察实验组A和对照组T1/2时间、最大残留率(maximum rate of residual, EAOM)、全胃及各分区面积, 观察实验组B治疗效果.

结果: 实验组A的T1/2在近端胃、远端胃方面, 均显著长于对照组($P<0.05$). 实验组A EAOM在近端胃、远端胃、中间横带(midgastric transverse band, MTB)区方面, 均显著高于对照组($P<0.05$). 实验组A在近端胃、远端胃、MTB区、全胃的面积方面, 均显著高于对照组($P<0.05$). 实验组B采取西沙比利治疗. 72例患者近胃端T1/2从 $69.24 \text{ min} \pm 9.33 \text{ min}$ 下降至 $48.55 \text{ min} \pm 8.64 \text{ min}$, 患者残留率从42.88%下降至29.99%, 治疗后效果优于治疗前, 治疗前后比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 患者服药前MTB宽度为 $3.33 \text{ cm} \pm 0.09 \text{ cm}$, 服药后MTB宽度为 $2.68 \text{ cm} \pm 0.09 \text{ cm}$, 治疗后MTB宽度低于治疗前, 治疗前后比较, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论: 应用ECT技术能够检测功能性消化不良胃排空的影响因素, 患者经西沙比利治疗后, 效果较好.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 发射型计算机断层扫描技术; 功能性消化不良; 影响因素

核心提示: 本文通过应用发射型计算机断层扫描(emission computed tomography)技术对影响功能性消化不良胃排空的因素进行分析, 结果显示, 实验组A T1/2在近端胃、远端胃方面显著长于对照组; 最大残留率(maximum rate of residual)在近端胃、远端胃、中间横带(midgastric transverse band, MTB)区方面显著高于对照组; 面积方面在近端胃、远端胃、MTB区、全胃均显著高于对照组.

李明浩, 姜楠. ECT胃排空测定技术对功能性消化不良胃排空患者临床评分和血浆酰基化ghrelin水平的影响评价作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1729-1733 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1729.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1729>

0 引言

胃主要是靠压力的作用使得食物中液体成分得以排出, 然后固体成分逐步被消化成微粒, 利于幽门排出. 这一过程和中枢神经系统、自主神经系统、胃肠激素等有关^[1]. 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)引起的胃排空障碍对患者的生活质量有着严重影响. 其发病机制和胃动力障碍有直接关系. 发射型计算机断层扫描(emission computed tomography, ECT)技术是一种新型的技术, 通过ECT, 进行检测. 放射性药物引入人体, 经代谢后在脏器内ECT外或病变部位和正常组织之间形成放射性浓度差异, 将探测到这些差异, 通过计算机处理再成像. ECT成像是一种具有较高特异性的功能显像和分子显像, 除显示结构外, 着重提供脏器与端正变组织的功能信息. 关于ECT技术用于胃排空方面的相关报道较少. 延边大学附属医院采取ECT技术对FD胃排空的影响因素进行分析. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-06/2015-04延边大学附属医院收治的FD胃排空患者的临床资料72例作为实验组A. 选取经ECT核素标记检测提示胃排空延迟者72例为实验组B. 选取同时期来延边大学附属医院进行健康体检的志愿者72例作为对照组. 实验组A: 男40例, 女32例, 年龄为30-60岁, 平均年龄为 $47.95 \text{ 岁} \pm 6.77 \text{ 岁}$. 实验组

表 1 实验组A和对照组T1/2、临床症状评分、血浆酰基化ghrelin水平比较 ($n = 72$, mean \pm SD)

分组	近端胃(min)	远端胃(min)	临床症状评分(分)	血浆酰基化ghrelin水平
实验组A	63.02 \pm 9.66 ^a	73.82 \pm 11.53 ^a	10.97 \pm 3.88 ^a	18.97 \pm 3.44 ^a
对照组	39.37 \pm 7.89	40.49 \pm 8.66	2.94 \pm 1.04	15.77 \pm 2.77

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

B: 男39例, 女33例, 年龄为31-60岁, 平均年龄为48.22岁 \pm 6.54岁. 对照组: 男41例, 女31例, 年龄为29-60岁, 平均年龄为46.88岁 \pm 7.24岁. 经统计学分析, 3组的临床资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 SPECT胃排空检测: 研究对象进食油炒面60 g, 热卡约925.33 kJ, 经99mTC-DTPA标记, 剂量为37-74 mBq, 加水至300 mL调匀, 采取双探头SPECT, 被研究者取仰卧位, 从提取30 s作为开始计数值. 前30 min每5 min采集1帧, 以后每15 min采集1帧, 共采集90 min. 根据计算得出半排空时间(T1/2)、最大残留率(maximum rate of residual, EAOM)、面积、中间横带(midgastric transverse band, MTB)的宽度、面积. 实验组B: 口服西沙比利5 mg, 每天3次, 治疗4 wk. 检查患者胃排空情况.

1.2.2 观察指标: 观察实验组A和对照组T1/2时间; 观察实验组A和对照组EAOM; 观察实验组A和对照组全胃及各分区面积; 观察实验组B治疗效果.

临床症状评分: 根据上腹痛、上腹烧灼感、餐后饱胀、早饱、反酸、嗝气、恶心、呕吐、食欲下降症状严重程度, 按0-3分进行临床症状评分. 0分无症状; 1分症状不明显, 需要提醒; 2分症状较明显, 但可耐受, 对正常工作和生活无影响; 3分症状明显, 影响正常工作和生活. 酶联免疫吸附法检测血浆酰基化ghrelin水平, 严格按照操作说明进行.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean \pm SD表示, 治疗前后及组间比较用 t 检验, 计数资料以构成比表示, 用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 实验组A和对照组T1/2、临床症状评分、血浆酰基化ghrelin水平比较 实验组A T1/2

在近端胃、远端胃方面, 均显著长于对照组($P < 0.05$). 实验组A临床症状评分、血浆酰基化ghrelin水平显著高于对照组($P < 0.05$)(表1).

2.2 实验组A和对照组EAOM、全胃及各分区面积比较 实验组A EAOM在近端胃、远端胃、MTB区方面, 均显著高于对照组($P < 0.05$)(表2). 实验组A在近端胃、远端胃、MTB区、全胃的面积方面, 均显著高于对照组($P < 0.05$)(表3).

2.3 实验组B治疗效果 实验组B采取西沙比利治疗. 72例患者近胃端T1/2从69.24 min \pm 9.33 min下降至48.55 min \pm 8.64 min, 患者残留率从42.88%下降至29.99%, 远端胃T1/2从55.26 min \pm 8.77 min下降至54.34 min \pm 8.69 min, 患者残留率从42.33%下降至39.77%, 患者服药前MTB宽度为3.33 cm \pm 0.09 cm, 服药后MTB宽度为2.68 cm \pm 0.09 cm, 治疗后各指标均优于治疗前($P < 0.05$).

3 讨论

部分研究认为, FD的发生和胃排空延迟有一定的联系^[2]. 多数研究认为, 胃排空检查的金标准是双核素固体、液体食物排空时间的测定, 可以了解机体固体和液体食物的排空情况^[3-7]. 该方法较为复杂, 临床难以普遍开展. 本文所采取的方法为半固体试餐法, 可以较好的体现全胃和其各个分区的排空情况, 检测结果较好.

机体正常胃排空的时候, 其近端和远端胃的功能有一定的区别. FD患者半固体食物的排空延迟和胃远端、胃近端有关系^[8-11]. 胃中间横带的作用研究尚不十分明确. 本文通过SPECT技术的使用, 得到较为准确的结果. 本文研究结果显示, 实验组A T1/2在近端胃、远端胃方面, 均显著长于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 实验组A EAOM在近端胃、远端胃、MTB区方面, 均显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 实验组A在近端胃、远端胃、

■ 相关报道

FD的发病率较高, 在消化系统疾病中占20%以上. FD的发病机制和胃动力障碍有关系. FD的胃动力主要是观察胃在消化期和消化间期的运动是否正常. 胃排空检查方法是评价FD消化期功能的第一线检查方法.

同行评价
本文内容清晰, 结果可靠, 有较好的学术价值.

表 2 实验组A和对照组EAOM比较 (n = 72, mean ± SD, %)

分组	近端胃	远端胃	MTB区
实验组A	41.79 ± 6.55 ^a	57.65 ± 9.44 ^a	44.75 ± 9.56 ^a
对照组	20.91 ± 8.78	30.86 ± 9.25	28.59 ± 7.44

^aP<0.05 vs 对照组. EAOM: 最大残留率.

表 3 实验组A和对照组全胃及各分区面积比较 (n = 72, mean ± SD, cm²)

分组	近端胃	远端胃	MTB区	全胃
实验组A	839.56 ± 78.22 ^a	572.49 ± 64.43 ^a	275.88 ± 52.11 ^a	1689.88 ± 66.34 ^a
对照组	669.58 ± 77.24	465.88 ± 94.15	162.25 ± 41.22	1304.58 ± 94.33

^aP<0.05 vs 对照组. MTB: 中间横带.

MTB区、全胃的面积方面, 均显著高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05).

随着X线在临床的广泛应用, 常规钡餐透视不能够观察到MTB的存在. 分析其原因: 使用的钡剂是液性的非消化性物质, 无热量, 使得胃只有推进排空反应, 并没有表现出碾磨过程, 使得MTB未显示^[12,13]. 或者患者在进行钡餐检查时, 服用了发泡剂, 使得胃充气, MTB未表现出来^[14,15].

一般将消化不良分为FD和器质性消化不良^[16,17]. FD的发病率较高, 在消化系统疾病中占20%以上. FD的发病机制和胃动力障碍有关系. FD的胃动力主要是观察胃在消化期和消化间期的运动是否正常. 胃排空检查方法是评价FD消化期功能的第一线检查方法.

FD患者临床症状和胃内食物分布异常有关系, 通过采取西沙比利治疗后, 72例患者近胃端T1/2、患者残留率均下降, 治疗后效果优于治疗前, 治疗前后比较(P<0.05); 患者服药后MTB宽度低于治疗前(P<0.05). FD患者胃窦区食物储留和神经、体液等有关. MTB和近端胃、远端胃动力功能有密切的联系, 可以对胃内的食物分布起到调节的作用. FD患者此功能失调.

总之, 应用ECT技术能够检测FD胃排空的影响因素, 患者经西沙比利治疗后, 治疗效果较好.

4 参考文献

1 杨君. 胃肠安丸对功能性消化不良肝郁脾虚模型大

鼠胃排空的影响. 湖南中医杂志 2015; 31: 166-168
2 刘文志, 李军艳. 调神健胃汤治疗功能性消化不良的作用机制研究. 世界中西医结合杂志 2015; 10: 479-482
3 Kourikou A, Karamanolis GP, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7672-7682 [PMID: 26167069 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7672]
4 姜开妍, 任路, 邓雪, 孙剑端, 付沈康, 李静. 试论功能性消化不良与肝郁相关性. 辽宁中医药大学学报 2015; 17: 91-93
5 贾小莹. 功能性消化不良的心理因素及心理护理研究进展. 全科护理 2015; 13: 400-401
6 Choi MG, Rhee PL, Park H, Lee OY, Lee KJ, Choi SC, Seol SY, Chun HJ, Rew JS, Lee DH, Song GA, Jung HY, Jeong HY, Sung IK, Lee JS, Lee ST, Kim SK, Shin YW. Randomized, Controlled, Multi-center Trial: Comparing the Safety and Efficacy of DA-9701 and Itopride Hydrochloride in Patients With Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 414-422 [PMID: 26130637 DOI: 10.5056/jnm14117]
7 泮建文, 王永亮. 加味半夏泻心汤对功能性消化不良患者血清胃肠激素水平的影响及疗效观察. 中国现代医生 2015; 53: 108-111
8 罗晓华, 马宇, 姚反修. 老年功能性消化不良患者的SAS、SDS及SCL-90评分调查分析100例. 世界华人消化杂志 2015; 23: 676-679
9 Park SY, Rew JS. Is lipase supplementation before a high fat meal helpful to patients with functional dyspepsia? *Gut Liver* 2015; 9: 433-434 [PMID: 26087858 DOI: 10.5009/gnl15206]
10 季芳, 王长洪, 刘宝军. 加味柴胡疏肝散治疗功能性消化不良合并抑郁症随机对照研究. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 95-99
11 Singh H, Bala R, Kaur K. Efficacy and tolerability of levosulipride, domperidone and metoclopramide in patients with non-ulcer functional dyspepsia: a comparative analysis. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: FC09-FC12 [PMID: 26023567 DOI: 10.7860/jcdr/2015/11613.5775]
12 吴河海, 张再鸿. 伊托必利在治疗慢性胃炎合并消化

- 不良症状中的临床疗效. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 218-220
- 13 邸岩, 夏志伟, 葛颖, 王琨, 徐志洁, 段丽萍. 功能性消化不良患者症状与病理生理改变的相关性. 解放军医学院学报 2015; 36: 208-211 242
- 14 郭璇, 颜丽花, 李田田, 王小娟, 徐寅, 谭华梁, 彭丽丽, 刘芸. 中医护理对功能性消化不良肝郁脾虚证脑肠肽CCK、5-HP的影响. 实用中西医结合临床 2015; 15: 82-84
- 15 何东凌, 顾红祥, 林春霞. 盐酸伊托必利片对功能性消化不良患者生化指标及胃电图和胃动力的影响. 中国生化药物杂志 2015; 35: 123-125 129
- 16 秦波, 张俊. 枳术宽中胶囊对功能性消化不良并抑郁患者的影响. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 186-189
- 17 郭秋霞, 彭娜, 吕飞, 姜齐宏. 黛力新对功能性消化不良患者治疗后焦虑和抑郁的改善作用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 324-327

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^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; 第3套为^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$. 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.

新疆维吾尔族人群胃癌与维生素D受体基因*Fok I* 多态性的相关性

方法, 毕兴, 高洁, 韩峰, 王海江

■背景资料

胃癌是消化系统最常见恶性肿瘤之一, 目前研究表明维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)*Fok I* 酶切位点多态性与多种疾病的发生发展均存在关联, 但对于胃癌影响尚存争议, 同时维吾尔族人群*Fok I* 酶切位点多态性与D-二聚体之间的联系尚未报道。

方法, 王海江, 新疆医科大学附属肿瘤医院胃肠外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

毕兴, 新疆医科大学附属肿瘤医院泌尿外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

高洁, 新疆医科大学附属肿瘤医院体检科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

韩峰, 新疆医科大学附属肿瘤医院急诊科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

方法, 主治医师, 主要从事胃肠肿瘤的研究。

新疆医科大学科研创新基金资助项目, No. XJC2013105

作者贡献分布: 方法与毕兴对此文所作贡献均等; 此课题由方法、毕兴及王海江设计; 研究过程由方法、毕兴、高洁、韩峰及王海江操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由方法提供; 数据分析由方法、毕兴及高洁完成; 本论文写作由方法、毕兴、韩峰及王海江完成。

通讯作者: 王海江, 主任医师, 830011, 新疆乌鲁木齐市新市区苏州东街789号, 新疆医科大学附属肿瘤医院胃肠外科。
whj1070842034@foxmail.com
电话: 0991-7819101

收稿日期: 2016-02-02
修回日期: 2016-02-26
接受日期: 2016-03-13
在线出版日期: 2016-04-18

Association of *Fok I* polymorphism in vitamin D receptor gene with risk of gastric cancer in a Xinjiang Uygur population

Fa Fang, Xing Bi, Jie Gao, Feng Han, Hai-Jiang Wang

Fa Fang, Hai-Jiang Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University,

Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Xing Bi, Department of Urinary Surgery, the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Jie Gao, Medical Examination Center, the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Feng Han, Department of Emergency Medicine, the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Research and Innovation Fund of Xinjiang Medical University, No. XJC2013105

Correspondence to: Hai-Jiang Wang, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, 789 Suzhou East Street, Xinshe District, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. whj1070842034@foxmail.com

Received: 2016-02-02
Revised: 2016-02-26
Accepted: 2016-03-13
Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To investigate whether the *Fok I* polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with risk of gastric cancer.

METHODS: A total of 147 Uygur patients with gastric cancer (group A) were randomly selected from March 2013 to May 2015 in the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, and 151 healthy Uygur people (group B) were used as controls. The *Fok I* polymorphism in the vitamin D receptor gene was determined by polymerase chain reaction-

■同行评议者

薛英威, 教授, 主任医师, 医学博士, 哈尔滨医科大学附属第三医院胃肠外科

为维吾尔族胃癌发生的保护因素. 同时在含有f等位基因(Ff、ff)的维吾尔族胃癌患者D-二聚体测定水平明显高于带有F等位基因(FF)的患者, f等位基因可能是调节D-二聚体水平的因素之一, 从而影响了维吾尔族胃癌患者的发生或预后. 最后, 维吾尔族胃癌患者预后由于种族差异可能存在一定的改变.

4 参考文献

- Heikkinen S, Väisänen S, Pehkonen P, Seuter S, Benes V, Carlberg C. Nuclear hormone 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 elicits a genome-wide shift in the locations of VDR chromatin occupancy. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 9181-9193 [PMID: 21846776 DOI: 10.1093/nar/gkr654]
- 王立东, 宋昕. 环境和遗传因素交互作用对食管癌发生的影响. 郑州大学学报: 医学版 2011; 46: 1-4
- Uysal AR, Sahin M, Gürsoy A, Güllü S. Vitamin D receptor gene polymorphism and osteoporosis in the Turkish population. *Genet Test* 2008; 12: 591-594 [PMID: 18976159 DOI: 10.1089/gte.2008.0052]
- 葛婕, 韩国荣. VDR基因多态性与HPV宫内传播的相关性研究. 中国妇幼保健研究 2010; 21: 26-29
- 白永恒, 陆红, 黄友泽, 梁勇, 张行, 刘乐平, 潘晓东, 陈必成. ESR α 和VDR基因多态性与乳腺癌易感性关系. 中国公共卫生 2010; 26: 1525-1527
- 李宝群, 刘杰, 程艳芬, 万丽娟, 刘刚. VDR起始密码子区突变功能与大肠肿瘤易患性的关系. 山东医药 2010; 50: 12-14
- Zhou X, Xu LD, Li YZ. The association of polymorphisms of the vitamin D receptor gene with psoriasis in the Han population of northeastern China. *J Dermatol Sci* 2014; 73: 63-66 [PMID: 24055231 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.014]
- Xu Y, He B, Pan Y, Deng Q, Sun H, Li R, Gao T, Song G, Wang S. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Tumour Biol* 2014; 35: 4153-4169 [PMID: 24408013 DOI: 10.1007/s13277-013-1544-y]
- Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsumi S, Inoue Y, Morita K, Takeda E, Pike JW. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1165-1179 [PMID: 9212063]
- Lewis SJ, Baker I, Davey Smith G. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and pulmonary tuberculosis risk. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1174-1177 [PMID: 16229232]
- Lee YH, Song GG. Vitamin D receptor FokI, BsmI, ApaI, and TaqI polymorphisms and the susceptibility to breast cancer: a meta-analysis. *Neoplasma* 2014; 61: 607-616 [PMID: 25244980]
- Maalmi H, Sassi FH, Berraies A, Ammar J, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study. *Hum Immunol* 2013; 74: 234-240 [PMID: 23200756 DOI: 10.1016/j.humimm.2012.11.005]
- Meyer HJ, Wilke H. Treatment strategies in gastric cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 698-705; quiz 706 [PMID: 22114638 DOI: 10.3238/arztebl.2011.0698]
- Ditsch N, Toth B, Mayr D, Lenhard M, Gallwas J, Weissenbacher T, Dannecker C, Friese K, Jeschke U. The association between vitamin D receptor expression and prolonged overall survival in breast cancer. *J Histochem Cytochem* 2012; 60: 121-129 [PMID: 22108646 DOI: 10.1369/002215541429155]
- Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Vitamin D receptor gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2566-2571 [PMID: 18086759]
- Hughes DJ, Hlavatá I, Soucek P, Pardini B, Naccarati A, Vodickova L, Jenab M, Vodicka P. Variation in the vitamin D receptor gene is not associated with risk of colorectal cancer in the Czech Republic. *J Gastrointest Cancer* 2011; 42: 149-154 [PMID: 20585998 DOI: 10.1007/s12029-010-9168-6]
- Mahmoudi T, Mohebbi SR, Pourhoseingholi MA, Fatemi SR, Zali MR. Vitamin D receptor gene ApaI polymorphism is associated with susceptibility to colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2008-2013 [PMID: 19795209 DOI: 10.1007/s10620-009-0989-8]
- Zhu B, Zhao HL, Ou C, Huang LS, Li PZ, Lao M. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with the risk of type 2 diabetes mellitus. *J Recept Signal Transduct Res* 2014; 34: 458-462 [PMID: 24840095 DOI: 10.3109/10799893.2014.919592]
- Yuan LJ, Jin TB, Yin JK, Du XL, Wang Q, Dong R, Wang SZ, Cui Y, Chen C, Lu JG. Polymorphisms of tumor-related genes IL-10, PSCA, MTRR and NOC3L are associated with the risk of gastric cancer in the Chinese Han population. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: e366-e372 [PMID: 22796266 DOI: 10.1016/j.canep.2012.05.016]
- Huang L, Yuan K, Liu J, Ren X, Dong X, Tian W, Jia Y. Polymorphisms of the TLR4 gene and risk of gastric cancer. *Gene* 2014; 537: 46-50 [PMID: 24365597 DOI: 10.1016/j.gene.2013.12.030]
- Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005; 366: 1784-1793 [PMID: 16298215]
- Park K, Woo M, Nam J, Kim JC. Start codon polymorphisms in the vitamin D receptor and colorectal cancer risk. *Cancer Lett* 2006; 237: 199-206 [PMID: 16019132]
- Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem* 2011; 57: 1256-1262 [PMID: 21719689 DOI: 10.1373/clinchem.2011.166249]
- Tas F, Ciftci R, Kilic L, Serilmez M, Karabulut S, Duranyildiz D. Clinical and prognostic significance of coagulation assays in gastric cancer. *J Gastrointest Cancer* 2013; 44: 285-292 [PMID: 23536321 DOI: 10.1007/s12029-013-9490-x]
- Kwon HC, Oh SY, Lee S, Kim SH, Han JY, Koh RY, Kim MC, Kim HJ. Plasma levels of

同行评价

本文提供了充足的有意义信息, 比较新颖性, 该手稿的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平.

儿童不同病理类型肝母细胞瘤的CT表现

王夏婉, 高剑波, 柴亚如

王夏婉, 高剑波, 柴亚如, 郑州大学第一附属医院放射科
河南省郑州市 450052

王夏婉, 主要从事消化系统肿瘤影像诊断的研究。

作者贡献分布: 病例材料的收集、分析和文章起草由王夏婉完成; 文章修改由柴亚如完成; 文章审阅由高剑波完成。

通讯作者: 高剑波, 教授, 450052, 河南省郑州市中原区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院放射科。

cjr.gaojianbo@vip.163.com

电话: 0371-66976808

收稿日期: 2016-02-28

修回日期: 2016-03-13

接受日期: 2016-03-22

在线出版日期: 2016-04-18

CT features of hepatoblastomas of different pathological types in children

Xia-Wan Wang, Jian-Bo Gao, Ya-Ru Chai

Xia-Wan Wang, Jian-Bo Gao, Ya-Ru Chai, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Jian-Bo Gao, Professor, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhongyuan District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. cjr.gaojianbo@vip.163.com

Received: 2016-02-28

Revised: 2016-03-13

Accepted: 2016-03-22

Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To investigate the computed tomography (CT) imaging characteristics of hepatoblastomas (HBs) of different pathological types in children.

METHODS: CT findings of pathologically proved HB in 23 patients were retrospectively analyzed, with regards to the location, size, shape, density, enhancement pattern, presence or absence of calcification and metastasis. The results were compared with the pathological features.

RESULTS: All the 23 cases showed a nearly round or multilobular mass, the density was homogeneous, and irregular lower dense areas could be seen in the tumors. On dynamic CT scan, the solid parts of all the cases showed obvious, progressive, uneven enhancement. The pure epithelial type was identified in 15 cases, including 11 cases involving the right lobe, 2 cases involving the left lobe, and 2 cases involving both liver lobes. Tumors with a diameter ≥ 10 cm were observed in 4 (26.67%) cases, and calcification was observed in 4 (26.67%) cases. In the venous phase, the CT attenuation value of solid part was > 100 HU in 12 (80.0%) cases. Only 1 (6.67%) case showed omental metastasis. The mixed epithelial and mesenchymal types were identified in 8 cases, including 7 cases involving the right lobe and 1 case involving the left lobe. Tumors with a diameter ≥ 10 cm were observed in 8 (100%) cases, and calcification was observed in 6 (75.00%) cases. In the venous phase, the CT attenuation value of solid part was > 100 HU in 2 (25.00%) cases. Five (62.50%) cases showed liver, postcava, portal vein or pulmonary metastasis. There were significant differences in size, enhancement pattern, presence or absence of calcification and metastasis in different pathological types ($P < 0.05$).

■背景资料

肝母细胞瘤 (hepatoblastoma, HB) 是主要发生于小儿的胚胎性恶性肿瘤, 发病率占小儿原发性肝脏恶性肿瘤的首位, 约占小儿所有肝肿瘤的50%。不同临床分期及病理类型的HB, 其治疗方法、耐药机制和预后不尽相同, 是影响患儿预后的重要因素。

■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

■ 研究前沿

计算机断层扫描(computed tomography, CT)扫描能够清楚显示肿瘤的发生部位、大小、与周围组织关系、有无转移等,在临床上广泛用于术前诊断。

CONCLUSION: The CT imaging features of HBs of different pathological types are different, which can reflect the pathological type to some extent.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatoblastoma; Tomography; X-ray computed; Pathology

Wang XW, Gao JB, Chai YR. CT features of hepatoblastomas of different pathological types in children. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1741-1747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1741.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i11.1741>

摘要

目的: 探讨儿童不同病理类型肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB)的计算机断层扫描(computed tomography, CT)表现特点。

方法: 回顾性分析23例经手术或活检病理证实的儿童HB的CT图像特点,从肿瘤的发生部位、大小、形态、密度及实性成分强化特点、有无钙化、有无转移灶等方面进行分析,并与病理结果对照。

结果: 23例HB均表现为类圆形或不规则分叶状肿块,密度不均,内可见低密度坏死区,增强扫描实性成分可见明显渐进性强化。15例单纯上皮型HB中,发生于肝右叶者11例,肝左叶者2例,左右叶同时累及者2例;肿块直径 ≥ 10 cm者4例(26.67%);4例(26.67%)可见钙化;实性成分静脉期CT值 >100 HU者12例(80.00%);仅1例(6.67%)发生网膜转移。8例上皮和间叶混合型HB中,发生于肝右叶者7例,肝左叶者1例;直径 ≥ 10 cm者8例(100%);6例(75.00%)可见钙化;实性成分静脉期CT值 >100 HU者2例(25.00%);5例(62.50%)发生肝内、下腔静脉、门静脉或肺转移。不同病理类型HB在肿瘤大小、实性成分静脉期CT值、有无钙化及有无转移等特征上的差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 不同病理类型HB的CT表现具有不同的特点,在一定程度上可初步反映其病理分型。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝母细胞瘤; 体层摄影术; X线计算机; 病理学

核心提示: 不同病理类型肝母细胞瘤的计算机断层扫描表现具有不同的特点,单纯上皮型肝母细胞瘤钙化率较低,静脉期实性成分密度偏高,且转移较少见;混合型肝母细胞瘤肿瘤体积巨大,多凸向肝外生长,且钙化和转移较为常见。这些征象可在一定程度上反映其病理类型,指导临床治疗并评估预后。

王夏婉, 高剑波, 柴亚如. 儿童不同病理类型肝母细胞瘤的CT表现. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1741-1747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1741.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i11.1741>

0 引言

肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB)是一种少见的肝脏恶性肿瘤,占有儿童恶性实体肿瘤的0.8%-2.0%^[1],是儿童期继神经母细胞瘤、肾母细胞瘤之后的最常见腹腔内恶性肿瘤,约占小儿所有肝肿瘤的50%^[2]。不同临床分期及病理类型的HB,其治疗方法、耐药机制和预后不尽相同,是影响患儿预后的重要因素^[3,4]。目前,不同病理类型HB的计算机断层扫描(computed tomography, CT)表现特征尚无相关研究,现本文对23例儿童HB的CT表现特征进行回顾性分析并与病理结果相对照,分析其影像学表现的病理基础,以提高术前CT对儿童HB诊断及分型的准确性。

1 材料和方法

1.1 材料 搜集2011-12/2015-11郑州大学第一附属医院经手术或活检病理证实的23例儿童HB患者资料,男15例,女8例,发病年龄2 mo-4岁,平均年龄19 mo,中位年龄24 mo。14例因腹部包块就诊,9例因腹痛、腹胀、呕吐、发热等就诊。血清甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)阳性19例(400.0-1464.1 ng/mL)。

1.2 方法

1.2.1 检查方法: 23例患者均行腹部CT平扫加增强扫描。使用设备包括德国西门子公司SOMTOM Definition Flash双源CT,日本东芝公司Aquilion ONE CT及美国GE公司Discovery CT 750 HD,先行常规全腹平扫,扫描层厚和层距均为5 mm;然后以2.0 mL/s的速度注射碘对比剂(碘含量为300 g/L,优维显或欧乃派克,1.5 mL/kg)行双期增强扫描(动脉期

25-35 s, 静脉期65-75 s), 扫描范围同平扫. 不合作小儿扫描前30 min口服10%水合氯醛5-10 mg/kg. 并利用薄层进行多平面冠状位及矢状位重组(multi-planar reconstruction, MPR), 层厚3 mm, 层距3 mm. 病理采用大体标本观察及切片HE染色镜下观察, 不易确诊者行免疫组织化学标记.

1.2.2 图像分析: (1)CT图像主观评估: 由2名具有10年以上工作经验的放射科医生对图像进行阅片, 描述肿瘤的CT征象, 记录肿瘤的发生部位、形态、边界、有无包膜、密度特征(有无坏死、囊变和钙化灶)、各期实性成分CT值、肿瘤强化方式及程度、有无转移灶等. 两人意见出现分歧时协商解决; (2)CT图像客观评估: 所有图像测量均由同1名医生完成, 利用图像工作站自动联动功能保证测量时各期图像层面一致, 各期图像勾画ROI的大小和位置相同. 测量肿瘤的大小(横径×前后径), 肿瘤实性成分各期CT值.

1.2.3 病理评估: 由1名具有5年以上工作经验的病理科医生进行阅片, 光镜低倍镜下观察组织结构, 高倍镜下观察细胞形态特征. 有免疫组织化学染色的观察各指标阴阳性结果. 判断各个患者的诊断及病理分型.

统计学处理 使用SPSS19.0软件进行分析. 不同病理类型HB间各种CT征象的对比使用四格表Fisher's确切概率法. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 手术与病理 本组共23例HB患者, 肿瘤位于肝右叶者18例, 位于肝左叶者3例, 左右叶同时累及者2例. 直径范围从3-14 cm不等. 其中18例行肿瘤切除术; 1例肿瘤范围大, 行部分肝脏、腹膜、横膈及脾脏切除术; 4例未做手术, 仅行穿刺活检. 术中见肿瘤下级破裂、腹腔渗液黏连1例, 大网膜转移1例, 下腔静脉瘤栓1例. 病理结果: 单纯上皮型15例, 上皮及间叶混合型8例. 单纯上皮型肿瘤细胞完全由不同分化程度的上皮细胞组成; 混合型是由上皮细胞和间叶细胞以不同程度混合组成, 间叶成分主要为未成熟或成熟的纤维组织、骨样组织和软骨样组织, 大部分可见间质轻度黏液变性.

2.2 不同病理分型HB的CT表现 15例单纯上皮

型HB中, 男9例, 女6例; 发病年龄5 mo-4岁, 平均年龄21.5 mo, 中位年龄15 mo. 发生于肝右叶者11例, 肝左叶者2例, 左右叶同时累及者2例; 大小31 mm×32 mm-97 mm×127 mm, 其中直径 ≥ 10 cm者4例(26.67%); 边界清晰、包膜完整者9例(60.00%). CT征象为类圆形或不规则分叶状软组织肿块, 平扫肿瘤密度通常低于正常肝实质, CT值36-79 HU, 内可见散在裂隙状或不规则形液化坏死的低密度区; 4例(26.67%)可见斑片或点线状钙化; 增强扫描动脉期实性成分可见不均匀轻中度强化, CT值47-118 HU, 密度高于周围正常肝组织; 静脉期肿瘤实性成分持续强化, CT值78-138 HU, 但低于正常肝组织密度, 静脉期实性成分CT值 >100 HU者12例(80.00%); 仅1例(6.67%)发生腹腔大网膜转移(表1, 图1).

8例上皮及间叶混合型HB中, 男6例, 女2例; 发病年龄5 mo-2岁, 平均年龄15.6 mo, 中位年龄12.0 mo. 发生于肝右叶者7例, 肝左叶者1例; 大小70 mm×108 mm-97 mm×144 mm, 均凸向肝外生长, 直径 ≥ 10 cm者8例(100.00%); 边界清晰、包膜完整者2例(25.00%). CT征象也表现为类圆形或不规则分叶状肿块, 密度不均, 内可见多发不规则低密度囊变坏死区; 6例(75.00%)可见斑片状或结节状钙化; 增强后肿瘤实性成分也呈团块状或网格状较明显延迟强化, 静脉期CT值 >100 HU者2例(25.00%); 5例(62.50%)发生转移, 其中1例为下腔静脉并门静脉转移, 2例为肺转移, 2例为肝内转移(表2, 图2).

2.3 不同病理类型HB的CT表现统计学比较 不同病理类型HB在肿瘤大小、静脉期CT值、有无钙化及有无转移等特征上的差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3).

3 讨论

3.1 临床与病理 HB是主要发生于小儿的胚胎性恶性肿瘤, 发病率占小儿原发肝脏恶性肿瘤的首位, 多见于3岁以下的男孩^[5], 极少见于成人^[6]. 临床多以肝大、腹部包块为主诉就诊, 晚期则有发热、纳差、体质量下降、贫血、黄疸、腹水等症状. 高达80%-90%的病例血清AFP升高, 且滴度常很高. AFP是诊断HB的明确肿瘤标志物, 且患儿在规律化疗后AFP明显下降甚至正常, 一定程度上可为早期诊断、术

■ 相关报道

对儿童HB的CT征象进行笼统描述及分析的文献已经很多, CT平扫为类圆形或不规则分叶状肿块, 密度不均, 内可见低密度坏死区及钙化, 增强扫描实性成分可见明显渐进性强化. 但是将儿童HB的CT表现与其病理结果、分型进行对照分析, 总结不同病理类型的HB的不同CT表现特征尚无报道.

■ 创新盘点

本文对不同病理分型的HB的CT表现特征进行了回顾性分析与总结, 分析其影像学表现的病理基础, 可以提高术前CT检查对儿童HB诊断及分型的准确性, 指导临床治疗并评估预后。

表 1 15例单纯上皮型肝母细胞瘤的CT表现

编号	性别	年龄	位置	大小(mm ²)	包膜	平扫、动脉期及静脉期CT值(HU)	囊变坏死	钙化	转移
1	女	15 mo	左右叶	81×95	有	44, 67, 123	有	有	无
2	男	9 mo	右叶	66×82	无	49, 76, 102	有	无	无
3	女	5 mo	左右叶	63×74	无	50, 70, 93	有	无	无
4	男	11 mo	右叶	93×95	有	49, 90, 121	有	有	无
5	男	15 mo	左叶	50×65	有	48, 75, 126	有	有	无
6	男	18 mo	右叶	83×95	有	50, 68, 103	有	无	无
7	男	2岁	右叶	75×93	有	54, 93, 131	有	无	无
8	女	1岁	右叶	75×104	有	52, 100, 132	有	无	无
9	男	8 mo	右叶	67×77	无	56, 118, 138	有	有	无
10	女	3岁	右叶	76×120	有	46, 53, 104	有	无	无
11	男	4岁	右叶	49×77	无	56, 98, 125	有	无	无
12	女	2岁	左叶	83×123	有	44, 58, 84	有	无	网膜
13	男	3岁	右叶	31×32	无	50, 69, 127	有	无	无
14	女	3岁	右叶	97×127	有	79, 103, 114	有	无	无
15	男	2岁	右叶	58×75	无	36, 47, 78	有	无	无

CT: 计算机断层扫描。

表 2 8例上皮及间叶混合型肝母细胞瘤的CT表现

编号	性别	年龄	位置	大小(mm ²)	包膜	平扫、动脉期及静脉期CT值(HU)	囊变坏死	钙化	转移
1	男	1岁	右叶	70×108	无	40, 66, 108	有	无	肺
2	女	2岁	右叶	71×110	无	65, 87, 97	有	有	下腔静脉、门静脉
3	男	5 mo	右叶	80×118	无	59, 67, 98	有	有	肝
4	男	1岁	右叶	86×132	无	47, 98, 131	有	有	无
5	男	22 mo	左叶	83×118	有	61, 74, 97	有	无	无
6	女	1岁	右叶	75×115	无	45, 72, 93	有	有	肺
7	男	18 mo	右叶	97×144	无	58, 63, 89	有	有	肝
8	男	20 mo	右叶	90×120	有	43, 70, 92	有	有	无

CT: 计算机断层扫描。

前化疗提供依据^[5]。杨维等^[7]研究认为术后血清AFP数值在4 wk内降至正常提示患者的预后良好, 而治疗前血清AFP水平与HB的预后无相关性。

镜下HB可分为单纯上皮型和上皮及间叶混合型。单纯上皮型由不同分化程度的上皮细胞组成; 上皮及间叶混合型以上皮和间叶细胞的不同程度混合为特征, 其间叶成分主要为未成熟或成熟的纤维组织、骨样组织和软骨样组织, 间质常常轻度黏液变性^[3]。Czauderna等^[8]与López-Terrada等^[9]回顾性分析认为不同病理类型的HB其治疗方法及预后不尽相同。而李长春等^[4]也认为确定HB的病理类型可为个体化化疗提供重要参考, 可最大效率杀伤肿瘤细

胞, 提高HB患儿的手术切除率和长期存活率。因此术前对HB的病理类型进行初步判断有助于指导临床治疗。

3.2 CT表现与病理分型相关性 以往研究^[5,10-15]均是对儿童HB的CT征象进行笼统描述及分析, 本研究是将儿童HB的CT表现与其病理结果、分型进行对照分析, 发现不同病理类型的HB某些CT表现具有不同特征且差异具有统计学意义($P<0.05$), 一定程度上能反映其病理类型。

综合以往文献及本研究结果表明, 不同病理类型HB在发病年龄、性别组成、肿瘤发生位置及有无包膜上的差异不具有统计学意义($P>0.05$), 均好发于2岁以下男孩, 且以单发于

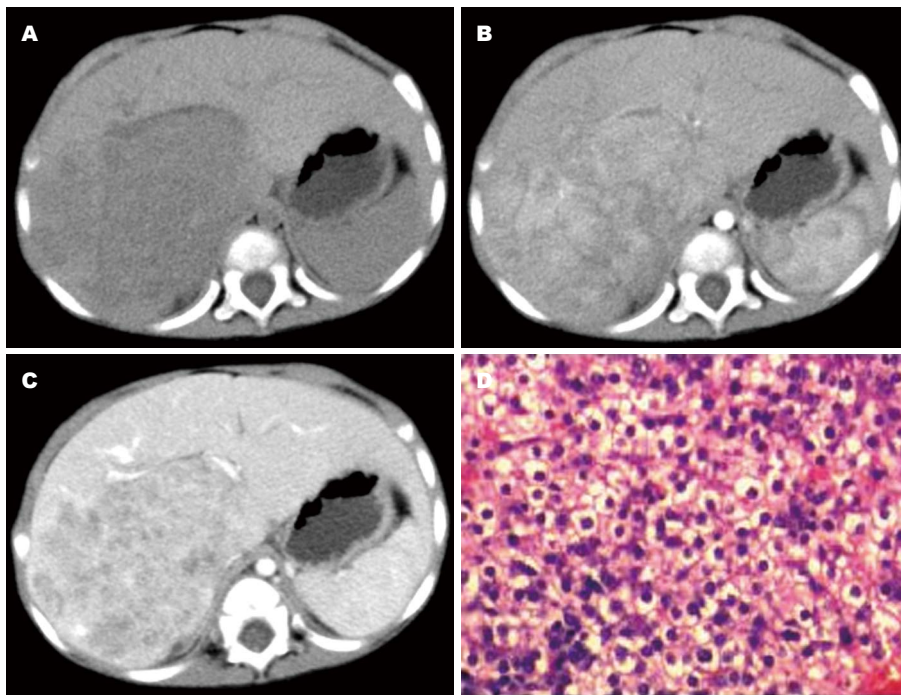


图1 女, 3岁, 单纯上皮型HB. A-C: 肝右叶类圆形肿块, 边界较清, 密度不均, 增强扫描实性成分明显渐增强化; D: 镜下见肿瘤细胞类似于胎儿肝细胞, 体积小, 胞界清晰, 异型性小; 间质血窦丰富, 可见散在髓外造血现象(HE × 400). HB: 肝母细胞瘤.

同行评价

本文对不同病理分型的HB的CT表现特征进行了分析与总结, 分析其影像学表现的病理基础, 将影像学与病理学有机结合, 提高了术前CT扫描对儿童HB诊断及分型的准确性, 具有较大的临床应用价值.

表3 不同病理类型HB的CT表现统计学比较

项目	上皮型HB	混合型HB	合计	P值
性别				0.657
男	9	6	15	
女	6	2	8	
年龄(岁)				0.176
≤2	8	7	15	
>2	7	1	8	
位置				0.257
左	4	1	5	
右	11	7	18	
大小(cm)				0.001
≤10	11	0	11	
>10	4	8	12	
静脉期CT值(HU)				0.023
≤100	3	6	9	
>100	12	2	14	
钙化				0.039
有	4	6	10	
无	11	2	13	
包膜				0.193
有	9	2	11	
无	6	6	12	
转移				0.009
有	1	5	6	
无	14	3	17	

HB: 肝母细胞瘤; CT: 计算机断层扫描.

肝右叶多见. 这是由于HB是一种肝脏母细胞来源的胚胎性肿瘤, 提示肿瘤在孕期已经存在. 张春芳等^[16]认为, 胎儿肝脏右叶由门静脉来源的含氧量较低的血供应, 在某些条件下含氧量低可能阻碍了胚胎肝母细胞的分化, 因此肝脏右叶更易发生HB. 本组23例HB中, 共有11例(11/23, 47.83%)可见包膜, 有研究^[17]认为HB的包膜是肿块推压邻近的肝实质形成的假包膜.

而本研究表明, 不同病理类型HB在肿瘤大小、静脉期CT值、有无钙化及有无转移等特征上的差异具有统计学意义($P<0.05$). 本研究显示: 混合型HB的肿瘤直径均>10 cm, 较单纯上皮型HB直径大. 这可能是由于单纯上皮型HB的肿瘤细胞可呈束状、小梁状或成片排列, 排列紧密, 而混合型HB所含成分复杂, 间质变性, 细胞无黏附, 排列较疏松, 因此肿瘤体积较前者大. 混合型HB较单纯上皮型HB钙化率更高. 这是由于混合型HB中的部分间叶组织会分化为骨样组织及成熟的骨和软骨, 因此在CT图像上可见高密度结节状的钙化灶影. 单纯上皮型HB实性成分静脉期CT值较混合型高. 这可能是由于单纯上皮型HB细胞间质血窦丰富及静脉参与有关; 而混合型HB实性成分复杂, 其内的间叶成分更容易发生囊

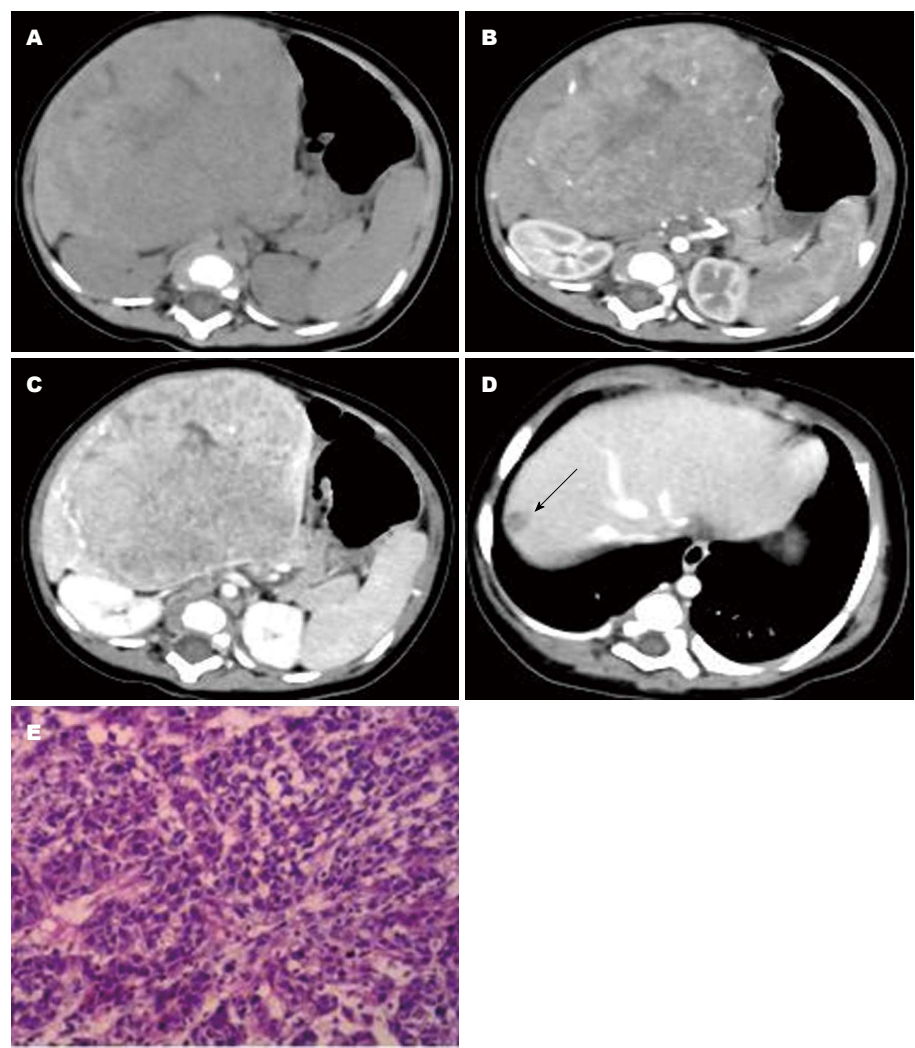


图 2 男, 5 mo, 混合型HB伴肝转移. A-C: 肝右叶类圆形肿块, 凸向肝外生长, 内见片状低密度坏死区及结节状高密度钙化灶, 实性成分明显渐进性强化, 静脉期肿瘤包膜清晰; D: 肝顶叶见片状低密度转移灶(箭头所示); E: 镜下可见上皮及间叶成分, 间质黏液变性(HE × 100). HB: 肝母细胞瘤.

变坏死, 因此低密度区更广泛, 且强化程度较前者低.

总之, 不同病理类型HB的CT表现具有不同的特点, 单纯上皮型HB钙化率较低, 静脉期实性成分密度偏高, 且转移较少见; 混合型HB肿瘤体积巨大, 多凸向肝外生长, 且钙化和转移较为常见. 这些征象可在一定程度上反映其病理类型, 指导临床治疗并评估预后.

4 参考文献

1 Ismail H, Broniszczak D, Kaliciński P, Dembowska-Bagińska B, Perek D, Teisseyre J, Kluge P, Kościesz A, Lembas A, Markiewicz M. Changing treatment and outcome of children with hepatoblastoma: analysis of a single center experience over the last 20 years. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 1331-1339 [PMID: 22813792 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.11.073]
2 Schoofs G, Braeye L, Vanheste R, Verswijvel

G, Debiec-Rychter M, Sciort R. Hepatic rhabdomyosarcoma in an adult: a rare primary malignant liver tumor. Case report and literature review. *Acta Gastroenterol Belg* 2011; 74: 576-581 [PMID: 22319971]
3 马靖, 张忠德, 沈萍, 陈洁枫, 金晓婷, 殷敏智. 小儿肝母细胞瘤58例临床病理分析. *临床与实验病理学杂志* 2015; 31: 169-173
4 李长春, 金先庆, 王珊, 章均, 郭春宝. P-糖蛋白、多耐药相关蛋白1、肺耐药相关蛋白和胎盘型谷胱甘肽-S-转移酶在肝母细胞瘤中表达特点及临床意义. *中华小儿外科杂志* 2007; 28: 505-508
5 张谊, 张伟令, 黄东生, 洪亮, 王一卓, 刘爱萍, 李静, 周燕. 小儿肝母细胞瘤的综合诊断及治疗. *实用儿科临床杂志* 2010; 25: 1489-1491
6 李道胜, 班媛媛. 成人型肝母细胞瘤临床病理学观察. *中华临床医师杂志(电子版)* 2014; 8: 2913-2916
7 杨维, 王焕民, 秦红, 常晓峰, 韩伟, 成海燕, 祝秀丹. 血清甲胎蛋白水平与儿童肝母细胞瘤临床特征的关系. *中华普通外科杂志* 2015; 30: 287-289
8 Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, Häberle B, Malogolowkin MH, Meyers RL. Hepatoblastoma state of the art: pathology,

- genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26: 19-28 [PMID: 24322718 DOI: 10.1097/MOP.000000000000046]
- 9 López-Terrada D, Zimmermann A. Current issues and controversies in the classification of pediatric hepatocellular tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 780-784 [PMID: 22648938 DOI: 10.1002/pbc.24214]
- 10 邵剑波, 胡道予, 夏黎明, 王承缘. 小儿恶性肝肿瘤的CT与MRI诊断—附45例分析. *肿瘤防治研究* 2005; 32: 777-781
- 11 唐光才, 欧光乾. 小儿肝母细胞瘤的CT诊断. *中国临床医学影像杂志* 2006; 17: 293-295
- 12 谢再汉, 黄丽嫦, 沈冰奇, 云永兴, 彭辉. 小儿肝母细胞瘤的CT诊断及临床应用价值. *中国CT和MRI杂志* 2012; 10: 56-59
- 13 王宏伟, 林爱军, 丁长伟. 小儿肝母细胞瘤的CT、MRI诊断及其临床应用价值. *中国医学影像学杂志* 2008; 16: 17-19
- 14 周莺, 顾晓红, 奚文华, 朱铭. 儿童肝脏肿瘤的CT诊断价值. *中国医学影像技术* 2007; 23: 1847-1849
- 15 廖庆厚, 吴仕强. 小儿肝母细胞瘤的CT表现及临床应用价值. *医学影像学杂志* 2009; 19: 177-179
- 16 张春芳, 刘毅, 王巧, 陈昊. 肝母细胞瘤临床病理分析. *临床儿科杂志* 2015; 33: 912-913
- 17 李杰, 陈静静, 李强, 毕卫群, 徐文坚. 肝母细胞瘤CT与彩色多普勒超声诊断价值比较. *中国临床医学影像杂志* 2015; 26: 88-90, 94

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



桂西地区重症急性胰腺炎病因及治疗10年变迁

李钊, 覃月秋, 黄赞松, 黄桂柳

■背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上常见的急危重症, 20世纪80年代的病死率高达55%。随着近年来对其病因、发病机制、病理生理进一步认识, 影像学诊断技术提高, 治疗理念改变, 监护手段应用, 治疗技术发展, 综合治疗体系建立, 疗效不断提高。

李钊, 覃月秋, 黄赞松, 黄桂柳, 右江民族医学院消化疾病研究所附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

李钊, 主治医师, 主要从事胰腺炎防治研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81460131
广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA118143
广西教育厅重点课题基金资助项目, No. 2013ZD051
百色市科学技术研究与技术开发计划基金资助项目, No. 百科技字[2014]9号

作者贡献分布: 本文资料收集整理与论文写作由李钊完成; 黄桂柳参与资料查找和部分写作修改; 黄赞松提出课题和临床研究设计与论文写作修改; 覃月秋参与部分写作修改和研究资金支持。

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 533000, 广西壮族自治区百色市城乡路98号, 右江民族医学院消化疾病研究所附属医院消化内科。1019846481@qq.com
电话: 0776-2846532

收稿日期: 2016-02-02
修回日期: 2016-03-11
接受日期: 2016-03-23
在线出版日期: 2016-04-18

Changes of etiology and therapeutics for severe acute pancreatitis during past ten years in western Guangxi area

Zhao Li, Yue-Qiu Qin, Zan-Song Huang, Gui-Liu Huang

Zhao Li, Yue-Qiu Qin, Zan-Song Huang, Gui-Liu Huang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Institute of Digestive Disease, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation in China, No. 81460131; the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2014GXNSFAA118143; the Key Education Department of

Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2013ZD051; the Scientific Research and Technological Development Program of Baise, No. [2014]9

Correspondence to: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Institute of Digestive Disease, Youjiang Medical College for Nationalities, 98 Chengxiang Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2016-02-02

Revised: 2016-03-11

Accepted: 2016-03-23

Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To investigate the changes of etiology and therapeutics for severe acute pancreatitis (SAP) during the past ten years in western Guangxi area, and to summarize experiences in the treatment of SAP.

METHODS: In this retrospective clinical trial, 1291 patients with acute pancreatitis (AP) were enrolled, in which 243 cases of SAP were divided into two groups for analyzing the changes of etiology, therapeutic regimens, complications and prognosis. Patients with SAP from January 2004 to December 2008 were recruited into group A and those from January 2009 to December 2013 were recruited into group B.

RESULTS: A total of 1291 AP patients were admitted during the 10 years. There were 589 cases in the previous five years, of which 16.5% (97 cases) had SAP and were included in group A. There were 702 cases in the latter five years, of which 20.8% (146 cases) had SAP and were included in group

■同行评议者

倪俊, 副主任医师, 浙江省湖州市中心医院普通外科

B. When comparing the etiology of SAP in the two groups, biliary tract diseases were found in 37.1% of patients in group A and 36.1% in group B; alcoholic factor was found in 24.7% and 27.6%; idiopathic factor in 21.6% and 17.7%; and hyperlipidemic factor in 11.3% and 14.3%. The effective rate was significantly higher (84.9% vs 74.2%) and the fatality rate was significantly lower (6.2% vs 15.8%) in group B than in group A ($P < 0.05$). The incidence rates of pancreatic pseudocyst and organ failure were significantly lower in group B than in group A (13.0% vs 23.7%, 21.9% vs 34.0%; $P < 0.05$).

CONCLUSION: The constituent ratio of SAP is rising in western Guangxi area in recent ten years, and biliary tract diseases are still the primary etiology of SAP. With the improvement of therapeutic regimens, the effective rate for SAP in western Guangxi is higher than before, and the incidence of complications and mortality rate decrease obviously.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Etiology; Clinical analysis; Fatality rates; Western Guangxi

Li Z, Qin YQ, Huang ZS, Huang GL. Changes of etiology and therapeutics for severe acute pancreatitis during past ten years in western Guangxi area. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1748-1753 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1748.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1748>

摘要

目的: 探讨10年来桂西地区重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病因、治疗变迁及其对预后的影响、总结SAP的治疗经验。

方法: 采用回顾性临床研究方法, 将共收治的急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者1291例中243例SAP分为两组, 2004-01/2008-12为A组, 2009-01/2013-12为B组, 分析两组SAP患者病因、治疗方案、并发症、预后的变化。

结果: 10年来共收治AP患者1291例, 前5年收治589例, 其中16.5%(97例)为SAP, 归为A组; 后5年收治702例, 其中20.8%(146例)为

SAP, 归为B组。SAP患者A、B组的病因分别是: 胆源性37.1%、36.1%, 酒精性24.7%、27.6%, 特发性21.6%、17.7%, 高脂血症性11.3%、14.3%。SAP患者A、B组的治疗有效率分别是74.2%和84.9%, 病死率分别是15.8%和6.2%, B组的治疗有效率提高、病死率下降($P < 0.05$), B组胰腺假性囊肿及器官衰竭的发生率(13.0%, 21.9%)较A组(23.7%, 34.0%)显著下降($P < 0.05$)。

结论: 10年来, 桂西地区SAP患病的构成比呈上升趋势, 胆道疾病仍为SAP的主要病因。随着治疗方法的进步, 桂西地区SAP的治疗有效率明显提高, 其并发症发生率、病死率明显下降。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 重症急性胰腺炎; 病因; 疗效分析; 病死率; 桂西地区

核心提示: 本文通过对桂西地区重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)近十年来病因及治疗演变情况的研究, 发现胆道疾病一直都是桂西地区SAP的主要病因, 随着内镜介入治疗、肠内营养的应用、早期重症监护病房强化治疗及改善胰腺微循环障碍、早期应用血液净化等治疗, 桂西地区SAP临床治疗水平不断提高。

李钊, 覃月秋, 黄赞松, 黄桂柳. 桂西地区重症急性胰腺炎病因及治疗10年变迁. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1748-1753 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1748.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1748>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上常见的急危重症, 发病急, 病情凶险, 治疗棘手的内外科急症, 常并发严重的多器官功能损害, 病死率高, 20世纪80年代的病死率高达55%^[1]。SAP的治疗存在极大的难度。随着近年来对SAP病因、发病机制及病理生理的进一步认识, 影像学诊断技术的提高, 治疗理念的改变, 监护手段的应用, 治疗技术的发展, 综合治疗体系的建立, 疗效不断提高。国内外报道^[2,3]病死率在5.9%-22.7%。本文回顾性调查分析桂西地区两所三甲医院即右江民族医学院附属医院和百色市人民医院收治的SAP患者资料, 对SAP的病因, 治疗方法和临床疗效

■ 研究前沿

SAP的病因复杂、由于存在不同病因, 不同病期及不同机体反应, 对疾病认识的角度不同, 就会采取不同的治疗方案有针对性进行治疗, 因此针对SAP的治疗方案一直处在探索和发展之中。

■ 相关报道

有研究报道, SAP 的治疗存在极大的难度, 其治疗策略备受关注, 国内外都制定了指南、规范及方案, SAP 治疗策略的认识和选择将明显地影响 SAP 患者的预后。

进行分析, 总结SAP的治疗经验, 为SAP的治疗提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 收集桂西地区右江民族医学院附属医院和百色市人民医院于2004-01-01/2013-12-31共收治的急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者1291例, 其中243例SAP。SAP病例均符合中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组提出的SAP诊断标准^[4], 具备急性胰腺炎临床表现及生化改变, 同时符合下列条件之一: 器官功能衰竭; 胰腺局部并发症(胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿); Ranson评分 ≥ 3 分; 急性生理与慢性健康状况 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分 ≥ 8 分; CT分级为D、E级。

1.2 方法

1.2.1 对比研究: 将243例SAP分为两组, 2004-01-01/2008-12-31病例为A组, 2009-01-01/2013-12-31的病例为B组。采用回顾性临床研究方法, 所有符合研究入组的病例均详细记录并分析两组患者病因、治疗方案、并发症、预后等方面的变化。

1.2.2 预后评价: 治愈: 临床体征消失, 无不适感, 血尿淀粉酶及其他相关生化指标保持在正常范围内, 影像学复查确认胰腺正常; 好转: 临床体征明显改善, 无明显不适感, 相关生化指标处于恢复状态, 或影像学发现胰腺较前好转, 可有假性囊肿与积液, 但无脓肿; 未愈: 仍有阳性临床体征, 有严重不适感, 相关生化指标明显异常, 病情无好转或进一步恶化; 死亡: 患者死亡。治疗有效率 = (治愈+好转)/总例数 $\times 100\%$ 。无效率 = (未愈+死亡)/总例数 $\times 100\%$ 。

统计学处理 SPSS17.0软件系统进行数据统计分析。所有计量资料以mean \pm SD表示, 组间比较采用 t 检验。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示, 进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 10年来共收治AP患者1291例, 前5年收治589例AP, 其中97例(16.5%)为SAP, 即A组, 男性62例, 女性35例, 平均发病年龄47.75岁 \pm 14.50岁(25-85岁), 发病时间2.35

d \pm 2.49 d(5 h-14 d)。后5年收治702例AP, 其中146例(20.8%)为SAP, 即B组, 男性99例, 女性47例, 平均发病年龄46.0岁 \pm 13.72岁(20-82岁), 发病时间3.04 d \pm 3.25 d(2 h-20 d)。两组患者一般资料比较无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 病因 A组患者病因: 胆源性占37.1%(35例), 酒精性占24.7%(24例), 特发性占21.6%(21例), 高脂血症者占11.3%(11例), 其他占3.1%(3例), 暴饮暴食占2.1%(3例)。B组患者病因: 胆源性占36.1%(53例), 酒精性占27.6%(40例), 特发性占17.7%(26例), 高脂血症者占14.3%(21例), 其他占1.9%(3例), 暴饮暴食占4.7%(4例)。两组患者病因构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 治疗方案 治疗措施包括: 重症监护病房(intensive care unit, ICU)监护、液体治疗、抗感染、呼吸循环支持、抑制胰酶活性及分泌、血液净化、营养支持等非手术治疗及手术治疗。两组全部都采用液体治疗、抗感染、呼吸循环支持、抑制胰酶活性及分泌。两组分别有26.8%(26例)和19.2%(28例)患者进行外科手术。A组中应用ICU治疗者占25.8%(25例)、改善微循环治疗者占62.9%(61例)、应用血流净化者占16.5%(16例), B组中应用ICU治疗者占38.4%(56例)、改善微循环治疗者占82.9%(121例)、应用血流净化者占28.1%(41例)、应用肠内营养占24.7%(36例)及经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗占5.6%(8例)。5种治疗方法使用率的比较, 差异有统计学意义(χ^2 值分别是4.152、3.977、28.077、12.387、4.358, $P < 0.05$)。

2.4 患病构成比、治疗有效率、病死率、并发症 10年来, 两组SAP患病构成比分别是16.5%和20.8%。两组治疗有效率分别是74.2%和84.9%, 病死率分别是15.8%和6.2%, B组SAP构成比上升、有效率提高、病死率下降, 两组比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别是3.928、4.281、5.662, $P < 0.05$)。A组患者发生的并发症中, 有23例(23.7%)胰腺假性囊肿, 4例(4.1%)胰腺脓肿, 33例(34%)发生器官衰竭, 主要是呼吸系统、肝脏、肾脏。B组患者发生的并发症中, 有19例(13%)胰腺假性囊肿, 7例(4.8%)胰腺脓肿, 32例(21.9%)发生器官衰竭, B组胰腺假性囊肿及器官衰竭的发生率较A组显著下降,

差异有统计学意义(χ^2 值分别是4.665和4.356, $P<0.05$).

3 讨论

3.1 桂西地区SAP病因10年变迁 从我们的病例资料分析中发现,十年来桂西地区SAP病因构成无明显改变. SAP仍以胆道疾病为首,其他依次为酒精性、特发性、高脂血症、其他(包括肿瘤、妊娠等)、暴饮暴食. 程吉云等^[5]在对桂西地区652例急性胰腺炎病因与预后分析中显示总体病因构成:胆源性AP占46.0%,其余依次为酒精性占19.2%,特发性占17.9%,高脂血症性占8.9%. 桂西地区AP和SAP的病因构成大致相同. 因此需要加强对胆道疾病的重视与治疗,尤其不能忽视胆道小结石及泥沙样结石. 桂西地区为少数民族聚居地区,有饮酒的习惯,随着桂西地区生活水平提高、饮食结构改变,成人饮酒量增加^[6],酒精性和高三酰甘油血症已经成为SAP的常见原因,本研究中A组酒精性和高脂血症性分别是24例(24.7%)和11例(11.3%),B组分别是40例(27.6%)和21例(14.3%),差异无统计学意义,但提示比例呈上升趋势,故倡导健康生活方式和饮食结构,控制体质量,适当参加体力活动或运动,戒烟,减少酒精量摄入,定期检测血脂具有重要意义. 目前推荐血三酰甘油控制在5.65 mmol/L以下可预防胰腺炎复发^[7]. 随着病因的深入研究,经ERCP、超声内镜等技术的应用,可以发现部分特发性的病因,如胰腺分裂、Oddi括约肌功能障碍、微小结石^[8]. 桂西地区引进ERCP、超声内镜技术比较晚,开展检查例数较少,尚未开展胆液或十二指肠液检查,仍对部分特发性的病因诊断不明.

3.2 桂西地区SAP治疗10年变迁 SAP的病因复杂、由于存在不同病因,不同病期及不同机体反应,对疾病认识的角度不同,就会采取不同的治疗方案有针对性进行治疗,因此针对SAP的治疗方案一直处在探索和发展之中^[9]. 十年来,桂西地区SAP的患病构成比呈上升趋势,两组患病构成比分别是16.5%和20.8%,结合病因,考虑可能与生活、饮食习惯及环境改变有关. 而随着各种SAP诊治指南的制定与发布,治疗技术的发展,采取多学科、个体化、非手术治疗为主的综合治疗,治疗水平不断提高. 本研究中,两组的手术率仅为26.8%和

19.2%,而B组患者治疗有效率较A组高,并发症发生率及病死率均较A组低,其主要原因考虑与B组患者采取内镜介入治疗、肠内营养的应用、更注重早期ICU强化治疗及改善胰腺微循环障碍、更多早期应用血液净化等措施有关.

3.2.1 更重视早期ICU强化治疗: SAP的急性反应期以全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)为主要表现,并产生多种并发症,且进一步发展为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),构成第一个死亡高峰^[10]. ICU内具有良好的监测设备、液体复苏疗法、器官功能支持手段,可以进行强化治疗. 研究^[11]认为:入院24 h内APACHE II评分 >10 分,高龄、肥胖[体质量指数(body mass index, BMI) >30 kg/m²],需持续液体复苏、胰腺坏死面积 $>1/3$ 者,都应考虑进入ICU治疗. 本研究中,A组中应用ICU治疗25例(25.8%),B组56例(38.4%). SAP病情复杂,临床医生对APACHE II评分重视不够,对进入ICU治疗的适应症把握不够,患者及家属对费用的考虑,致使一些患者不能及时进入ICU治疗. 研究^[12]发现,SAP病死率与APACHE II评分和入住ICU前的天数相关,APACHE II评分超过24.5分、入住ICU前住院时间超过2.5 d都是对不良预后的敏感预测因子. 在B组中,正确评估病情,将更多有适应症的患者及时送入ICU治疗,提高治疗有效率,降低病死率.

3.2.2 内镜介入治疗的应用: 内镜介入治疗具有微创,对血流动力学无影响,并发症少,病死率低等特点^[13]. 2009年以来,桂西地区开展ERCP微创治疗SAP. 总计8例,有1例有假性囊肿的并发症,有2例经ERCP治疗病情平稳后行胆囊切除术,全部康复出院,无1例死亡,提示ERCP治疗有效. 当SAP合并梗阻性黄疸,影像学提示胆道梗阻,可以考虑ERCP,联合内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)和/或内镜鼻胆管引流术(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)解除胆道梗阻,缓解或阻止病情进一步发展,使患者渡过急性反应期,避免急诊开腹手术或为手术创造条件.

3.2.3 肠内营养的应用: SAP机体存在超高代谢反应和应激反应,逐渐出现负氮平衡、免疫功

■创新盘点

先前有较多的研究报道了各地区SAP的病例分析,而迄今,对各地尤其是桂西地区SAP病因及治疗的演变情况的研究甚少. 本研究客观地反映了桂西地区近10年来SAP的病因及治疗的演变情况.

应用要点

本研究结果具有较好的临床价值, 总结桂西地区SAP的治疗经验, 为SAP的治疗提供参考。

能减退, 增加感染率和病死率。营养支持是必需的, 但很多临床医生对早期经胃肠道营养存在较大顾虑, 更愿意采用肠外营养(parenteral nutrition, PN), 并被广泛应用于SAP的治疗, 本研究中, 两组患者全部采用禁食及PN, 而长期PN容易导致肠道屏障功能受损、肠道细菌移位、导管相关性感染等。肠内营养(enteral nutrition, EN)改善营养状况, 减少肠道菌群和内毒素易位, 减少肠源性感染和MODS的发生率。B组中, 开展肠内营养治疗SAP, 总计36例(24.7%), 其中治愈33例, 1例死亡, 2例未愈, 提示治疗有效。虽有研究^[14]证实在SAP早期实施EN安全可耐受, 可显著降低并发症及病死率。但本研究发现, 临床医生考虑较早给予EN(48 h内), 会增加胰腺负担, 使病情恶化, 都是采用延迟EN, 即先使用PN, 当胃肠功能基本恢复后(一般都在72 h之后), 安置鼻空肠营养管, 再予EN治疗。

3.2.4 更注重改善胰腺微循环障碍: 炎症介质诱发和加重微循环障碍, 导致胰腺及胰腺外器官缺血缺氧和缺血再灌注损伤^[15]。改善微循环, 可以减轻胰腺缺血坏死, 降低SAP的病死率^[16]。本研究中, A组应用改善胰腺微循环治疗61例(62.9%), B组121例(82.9%), 治疗药物主要是低分子右旋糖酐、前列地尔、中药丹参、丹红、丹参川芎嗪、参芎葡萄糖等。中药在改善SAP微循环障碍的应用中已取得重大进展, 能有效降低并发症发生率及病死率^[17]。临床医生已将改善微循环障碍作为SAP的常规治疗应用于大部分患者, 降低病死率。

3.2.5 更多的早期应用血液净化: 连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)清除炎症介质和内毒素, 阻断炎症细胞因子连锁反应, 恢复血流动力学稳定, 阻断SIRS、MODS发生, 降低病死率^[18]。本研究中, A组应用CBP治疗16例(16.5%), B组是41例(28.1%), CBP治疗有其适应症, 临床医生将更多的有指征的患者在早期(48-72 h)予CBP治疗, 改善患者的预后。但CBP有出血, 感染, 营养丢失等不良反应, 如何在临床实践中更好地应用这一疗法, 还有待于继续探索。

总之, 10年来桂西地区SAP的患病构成比呈上升趋势, 胆道疾病仍主要病因, SAP的临床治疗应采取多学科、个体化, 非手术治疗为主的综合治疗, 随着内镜介入治疗、肠内营养

的应用、早期ICU强化治疗及改善胰腺微循环障碍、早期应用血液净化等治疗, 桂西地区SAP的诊治有了明显进步, 取得了改善患者的预后, 提高SAP的治疗有效率, 病死率下降的好成绩。

4 参考文献

- McCarthy MC, Dickerman RM. Surgical management of severe acute pancreatitis. *Arch Surg* 1982; 117: 476-480 [PMID: 7065894]
- Fernandes SR, Carvalho J, Santos P, Moura CM, Antunes T, Velosa J. Atlanta, revised Atlanta, and Determinant-based classification-application in a cohort of Portuguese patients with acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 20-24 [PMID: 26545083 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000514]
- 许爱平, 李淑德. 重症急性胰腺炎治疗研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 213-216
- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). *中华消化杂志* 2004; 24: 62-64
- 程吉云, 黄赞松, 黄培宁, 余贤恩, 罗瑕. 桂西地区652例急性胰腺炎病因与预后分析. *西南国防医药* 2015; 25: 1167-1170
- Tang YL, Xiang XJ, Wang XY, Cubells JF, Babor TF, Hao W. Alcohol and alcohol-related harm in China: policy changes needed. *Bull World Health Organ* 2013; 91: 270-276 [PMID: 23599550 DOI: 10.2471/BLT.12.107318]
- 芦波, 钱家鸣. 重症急性胰腺炎病因及发病机制研究进展. *中国实用外科杂志* 2012; 32: 590-592
- Elta GH. Sphincter of Oddi dysfunction and bile duct microlithiasis in acute idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1023-1026 [PMID: 18286682]
- 程吉云, 黄赞松. 重症急性胰腺炎治疗研究进展. *医药前沿* 2015; 5: 5-6
- 林胜阳, 高翔, 林勇. 重症急性胰腺炎早期ICU治疗. *昆明医科大学学报* 2015; 36: 111-113
- 孙备, 徐守平, 姜洪池. 对暴发性急性胰腺炎治疗的若干认识. *中国实用外科杂志* 2009; 29: 223-225
- Bumbasirevic V, Radenkovic D, Jankovic Z, Karamarkovic A, Jovanovic B, Milic N, Palibrk I, Ivancevic N. Severe acute pancreatitis: overall and early versus late mortality in intensive care units. *Pancreas* 2009; 38: 122-125 [PMID: 18797421 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31818a392f]
- 孙备, 贾光. 暴发性胰腺炎的微创治疗. *中国普外基础与临床杂志* 2011; 18: 232-234
- Fang JC, Delege MH. Enteral feeding in the critically ill: the role of the gastroenterologist. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1032-1037; quiz 1038 [PMID: 21468014 DOI: 10.1038/ajg.2011.77]
- Zhang XP, Li ZJ, Zhang J. Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 351-357 [PMID: 19666402]
- 张喜平, 李志军. 改善微循环障碍药物在治疗急性胰腺炎中的应用. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1867-1871
- Zhang XP, Shi Y, Zhang L. Progress in the study

of therapeutic effects of traditional Chinese medicine and extracts in treating severe acute pancreatitis. *JOP* 2007; 8: 704-714 [PMID: 17993723]

- 18 Pupelis G, Plaudis H, Zeiza K, Drozdova N, Mukans M, Kazaka I. Early continuous veno-

venous haemofiltration in the management of severe acute pancreatitis complicated with intra-abdominal hypertension: retrospective review of 10 years' experience. *Ann Intensive Care* 2012; 2 Suppl 1: S21 [PMID: 23281603 DOI: 10.1186/2110-5820-2-S1-S21]

同行评价

本文结果能反映桂西地区近10年来病因和治疗的演变、讨论上条理清楚, 结论对临床上具有较好的参考价值。

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*-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*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.

代谢综合征与小肠黏膜损伤的相关性

钟豪杰, 吴礼浩, 陈羽, 陈美慧, 何兴祥

■背景资料

随着人口老龄化及生活方式的改变, 代谢综合征(metabolic syndrome, MS)患病率不断上升。除心血管疾病及2型糖尿病, MS还是消化道多种疾病的危险因素。但MS与小肠黏膜损伤的研究相对较少, 且多侧重于基础研究。

钟豪杰, 吴礼浩, 陈羽, 陈美慧, 何兴祥, 广东药学院附属第一医院消化内科 广东省广州市 510080

钟豪杰, 主要从事消化内科方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由钟豪杰、吴礼浩及何兴祥设计; 资料收集、数据分析由钟豪杰与陈美慧完成; 论文写作由钟豪杰与陈羽完成; 校审由吴礼浩与何兴祥完成。

通讯作者: 何兴祥, 教授, 510080, 广东省广州市越秀区农林下路19号, 广东药学院附属第一医院消化内科。
hexingxiangtongxun@126.com
电话: 020-61321457

收稿日期: 2016-02-27
修回日期: 2016-03-17
接受日期: 2016-03-22
在线出版日期: 2016-04-18

Metabolic syndrome is associated with more serious small intestinal mucosal injury

Hao-Jie Zhong, Li-Hao Wu, Yu Chen, Mei-Hui Chen, Xing-Xiang He

Hao-Jie Zhong, Li-Hao Wu, Yu Chen, Mei-Hui Chen, Xing-Xiang He, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Correspondence to: Xing-Xiang He, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, 19 Nonglinxia Road, Yuexiu District, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China. hexingxiangtongxun@126.com

Received: 2016-02-27
Revised: 2016-03-17
Accepted: 2016-03-22
Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To investigate the relationship between metabolic syndrome and small intestinal mucosal injury.

METHODS: Medical data of inpatients who underwent capsule endoscopy at Guangdong Pharmaceutical University from August 2011 to October 2015 were analyzed retrospectively. Different types of mucosal injuries, Lewis score and degree of severity were compared between patients with metabolic syndrome and those without. The effect of different components of metabolic syndrome on small intestinal mucosal injury and the relation between insulin resistance and Lewis score were assessed.

RESULTS: Medical data of 179 patients could be used for analysis. Thirty-four patients with metabolic syndrome were included in a metabolic syndrome group, and 145 patients without metabolic syndrome were included in a control group. The prevalence of villous edema was significantly higher in the metabolic syndrome group (70.6% vs 33.1%, $\chi^2 = 16.10$, $P < 0.001$), but the incidence of ulcers showed no significant difference (8.8% vs 4.8%, $P = 0.404$). In the metabolic syndrome group, Lewis score was also significantly higher (76.62 ± 81.55 vs 43.59 ± 86.96 , $t = -2.016$, $P < 0.001$). The Lewis score of patients with hyperglycemia was 34.242 ± 17.263 , which was higher than that of patients without hyperglycemia ($t = 1.984$, $P = 0.048$). A higher homeostasis model assessment of insulin resistance value was associated with a higher Lewis score ($B = 8.173$, $t = 2.173$, $P = 0.032$).

■同行评议者

邱成志, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第二医院普外科

CONCLUSION: Metabolic syndrome may be a risk factor for small intestinal mucosal injury. Hyperglycemia may be the most effective component of metabolic syndrome for inducing small intestinal mucosal injury.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metabolic syndrome; Small intestinal mucosa; Capsule endoscopy

Zhong HJ, Wu LH, Chen Y, Chen MH, He XX. Metabolic syndrome is associated with more serious small intestinal mucosal injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1754-1759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1754.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1754>

摘要

目的: 探讨代谢综合征(metabolic syndrome, MS)与小肠黏膜损伤的关系。

方法: 按入排标准回顾性收录自2011-08/2015-10于广东药学院附属第一医院住院行胶囊内镜检查者的临床资料。比较MS组与对照组(无MS任一组分)患者小肠黏膜不同病变的发生率、Lewis评分、小肠损伤严重程度, MS不同组分与小肠黏膜损伤的情况以及胰岛素抵抗与小肠黏膜损伤的相关性。

结果: 收录343例患者的临床资料, 最终179例患者的资料可用于分析。其中诊断为MS者34例, 对照组者145例。MS组小肠绒毛水肿发生率显著高于对照组(70.6% vs 33.1%, $\chi^2 = 16.10, P < 0.001$), 但两组溃疡发生率则无统计学差异(8.8% vs 4.8%, $P = 0.404$)。MS组Lewis评分也显著高于对照组(76.62分 ± 81.55分 vs 43.59分 ± 86.96分, $t = -2.016, P < 0.001$)。高血糖患者Lewis评分比无高血糖患者高34.242分 ± 17.263分, 结果有统计学意义($t = 1.984, P = 0.048$)。此外, 胰岛素抵抗指数越高, 小肠Lewis评分越高($B = 8.173, t = 2.173, P = 0.032$)。

结论: MS可能为小肠黏膜损伤的危险因素, 而高血糖则可能是MS引起小肠黏膜损伤最重要的组分。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 代谢综合征; 小肠黏膜; 胶囊内镜

核心提示: 本文发现代谢综合征(metabolic syndrome, MS)可能为小肠黏膜损伤的危险因素, 而高血糖可能是MS引起小肠黏膜损伤最重要的组分。此外, 胰岛素抵抗越严重, 小肠损伤越严重。因此, 控制血糖及改善胰岛素抵抗或有助于MS患者小肠黏膜损伤的治疗。

钟豪杰, 吴礼浩, 陈羽, 陈美慧, 何兴祥. 代谢综合征与小肠黏膜损伤的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1754-1759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1754.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1754>

0 引言

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一组以肥胖、高血糖、血脂异常以及高血压等为特点的临床症候群。随着中国人群生活结构及生活方式的改变, 我国MS的患病率已由2002年的5.4%上升至2010年的21.3%^[1]。MS不仅是心血管疾病及2型糖尿病的危险因素^[2], 也是多种消化道疾病的危险因素^[3,4]。大量临床及基础研究提示MS及其组分可引起肠道微生态失衡^[5]、血管病变^[6]、血液高凝状态^[7]、炎症因子释放^[8]等病理生理学改变, 这些改变均可诱发肠黏膜炎症。

小肠疾病因发生率较低、诊断难度较大等原因未得到足够的重视。但是, 小肠黏膜损伤可导致糜烂、溃疡、出血, 甚至穿孔等严重后果。小肠黏膜损伤的危险因素, 如长期服用非甾体类药物、肝硬化并门脉高压等, 在国内外已被广泛报道^[9,10]。但是, MS与内镜下小肠黏膜损伤的关系仍未见报道。因此, 我们使用胶囊内镜探讨MS与小肠黏膜损伤的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 患者的纳入标准: 自2011-08/2015-10于广东药学院附属第一医院因不明原因的消化道出血、腹痛、腹泻、消瘦等行胶囊内镜检查的住院患者。排除标准: (1)被诊断为恶性肿瘤; (2)近期服用非甾体类药物; (3)克罗恩病; (4)胃肠道感染, 如急性胃肠炎、肠结核、肠道寄生虫等; (5)小肠梗阻及其他原发性小肠疾病; (6)严重心、肺、肝、肾疾病; (7)病历资料不齐全。

1.2 方法 回顾性地收集患者性别、年龄、体

■ 研究前沿

基础研究提示MS可引起肠道微生态失衡、血管病变、血液高凝状态、炎症因子释放等病理生理学改变。以上改变均可诱发肠黏膜的炎症及损伤。但内镜下能否通过肉眼观察到明显的肠黏膜损伤则仍未见报道。

■ 相关报道

高血糖, 作为MS的组分之一, 可引起肠道中产丁酸盐细菌的减少及条件致病菌的增多, 导致肠道屏障功能受损及内毒素入血, 最终可诱发肠黏膜损伤。

■ 创新盘点

MS与小肠黏膜损伤相关的研究多侧重于基础方面。本研究使用胶囊内镜通过肉眼观察证实两者在临床上确实存在一定的相关性, 对临床实践具有一定的指导意义。

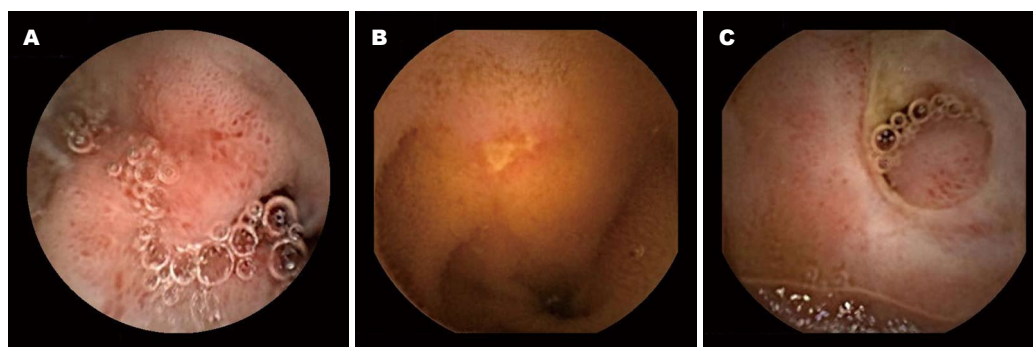


图1 不同类型的小肠黏膜损伤。A: 绒毛水肿; B: 溃疡; C: 狭窄。

质量指数(body mass index, BMI)、烟酒史、高血压病史、糖尿病病史、血糖、血脂、空腹胰岛素、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染情况及胶囊内镜结果等资料。稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)计算方式如下: $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素}}{22.5}$ [11]。

使用Lewis评分对小肠黏膜损伤进行评价。小肠黏膜损伤主要指小肠黏膜的炎性改变, 包括绒毛水肿、溃疡及狭窄(图1) [12]。依据胶囊内镜通过小肠的时间将小肠平均分为3段。小肠黏膜损伤总分等于损伤最严重的肠段得分加狭窄得分, 并依据总分将小肠损伤分为不明显、轻度、中重度3个严重程度。

MS诊断依据2004年中华医学会的标准, 具体如下: (1) $\text{BMI} \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$; (2) 空腹血糖 $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ 和/或 2 h PG $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$, 和/或已确诊为糖尿病并治疗者; (3) SBP/DBP $\geq 140/90 \text{ mmHg}$, 和/或已确诊为高血压并治疗者; (4) 空腹血甘油三酯 $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$, 和/或空腹LDL-C $< 0.9 \text{ mmol/L}$ (男) 或 $< 1.0 \text{ mmol/L}$ (女); (5) 具备以上4项组分成分中的3项或全部者 [13]。

统计学处理 使用SPSS19.0进行统计分析。连续变量用mean \pm SD表示, 分类变量用频数(百分比)表示。服从正态分布的两组均值的比较使用独立样本 t 检验, 不服从正态分布的两组连续变量的比较使用Mann-Whitney U 检验。两组二项分类的比较使用四格表卡方检验或Fisher确切概率法。MS各组分对小肠黏膜损伤的影响及胰岛素抵抗指数对小肠黏膜损伤的影响使用多元线性回归进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 纳入343例患者, 最终179例患者的资料可用于分析。其中MS组(符合MS诊断标准者)34例, 对照组(无MS诊断标准中任一组分者)145例。两组患者的一般资料如表1。

2.2 MS与小肠黏膜损伤 表2可见MS组小肠绒毛水肿发生率显著高于对照组(70.6% vs 33.1%, $\chi^2 = 16.10$, $P < 0.001$), 小肠溃疡发生率也高于对照组, 但无统计学差异(8.8% vs 4.8%, $P = 0.404$)。纳入患者的小肠均未见明显狭窄。MS组小肠Lewis评分也显著高于对照组(76.62分 \pm 81.55分 vs 43.59分 \pm 86.96分, $t = -2.016$, $P < 0.001$), 但两组患者的小肠损伤严重程度无统计学差异($P = 0.116$)。

2.3 MS不同组分与小肠黏膜损伤 使用多元线性回归分析MS各组分及年龄对小肠黏膜损伤的影响, 结果提示高血糖者小肠Lewis评分比无高血糖者高34.242分, 差异有统计学意义($t = 1.984$, $P = 0.048$), 其他组分及年龄对小肠黏膜损伤的影响则无统计学意义(表3)。

2.4 胰岛素抵抗与小肠黏膜损伤 从病历资料中可计算得到111例患者的胰岛素抵抗指数。使用多元线性回归分析胰岛素抵抗对小肠黏膜损伤的影响, 并对高血糖引起小肠黏膜损伤的影响进行校正。结果提示胰岛素抵抗指数越高, 小肠Lewis评分越高($B = 8.173$, $t = 2.173$, $P = 0.032$)。

3 讨论

本研究发现MS患者小肠绒毛水肿发生率及小肠Lewis评分明显高于对照组, 提示MS可能为小肠黏膜损伤的危险因素。而高血糖可能是MS引起小肠黏膜损伤最重要的组分。

近年的临床与基础研究提示MS可能通

表 1 对照组与MS组的一般资料

项目	对照组(<i>n</i> = 145)	MS组(<i>n</i> = 34)	<i>P</i> 值
男性[<i>n</i> (%)]	67(46.2)	21(61.8)	0.102
年龄(岁)	51.57 ± 13.87	68.68 ± 13.063	<0.001
幽门螺杆菌感染[<i>n</i> (%)]	95(65.5)	20(58.8)	0.464
吸烟[<i>n</i> (%)]	23(15.9)	7(20.6)	0.507
饮酒[<i>n</i> (%)]	10(6.9)	5(14.7)	0.167

MS: 代谢综合征.

应用要点

本文提示控制血糖或许有助于合并高血糖的MS患者小肠黏膜损伤的治疗. 此外, 运动、减肥等改善胰岛素抵抗的方式可能也有助于MS患者小肠黏膜损伤的治疗.

表 2 对照组与MS组小肠黏膜损伤情况

项目	对照组(<i>n</i> = 145)	MS组(<i>n</i> = 34)	<i>P</i> 值
小肠绒毛水肿[<i>n</i> (%)]	48(33.1)	24(70.6)	<0.001
小肠溃疡[<i>n</i> (%)]	7(4.8)	3(8.8)	0.404
Lewis评分(分)	43.59 ± 86.96	76.62 ± 81.55	<0.001
严重程度[<i>n</i> (%)]			0.116
不明显	133(91.7)	28(82.4)	
轻度	12(8.3)	6(17.6)	

MS: 代谢综合征.

表 3 MS各组分对小肠黏膜损伤的影响

因素	<i>B</i>	标准误	<i>P</i> 值
年龄(岁)	0.560	0.450	0.214
高血糖	34.242	17.263	0.048
高血压	5.189	14.376	0.718
血脂异常	13.339	13.069	0.308
肥胖	-4.900	14.602	0.737

MS: 代谢综合征.

过以下机制引起小肠黏膜损伤: (1)MS及其组分通过引起肠道微生态失衡导致小肠黏膜损伤. Le Chatelier等^[5]发现肥胖者肠道微生态紊乱, 表现为有助于抗炎的细菌, 如*Akkermansia muciniphila*含量减少, 而弯曲杆菌、志贺菌等致病菌含量则增加. 肠道菌群改变的同时, 对肠道黏膜屏障有持续保护作用及抗氧化作用的丁酸盐分泌也减少. 糖尿病患者肠道也发现类似改变^[14]. 此外, 糖尿病可通过影响内源性大麻素系统及肠黏膜屏障的紧密连接蛋白等导致肠道通透性增强^[15]. 同时, Sato等^[16]发现糖尿病患者血液中可检出肠道细菌, 并且其含量远高于对照组. 该结果提示糖尿病患者存在肠道菌群移位. MS患者肠道微生态失衡、肠道通

透性改变, 引起肠道菌群移位、内毒素进入血液, 最终可导致小肠黏膜炎症及损伤; (2)MS及其组分通过引起血管病变、微循环障碍导致小肠黏膜损伤. MS患者脂联素浓度显著下降, 血管处于氧化应激状态, 最终可致血管损伤^[17]. 同时, MS患者肾素-血管紧张素系统处于激活状态, 该状态引起血管紧张素Ⅱ浓度升高、血管壁炎症及动脉硬化^[6]. 此外, MS患者通过脂肪细胞产生、释放细胞因子及脂肪因子, 扰乱凝血/抗凝系统、影响血小板功能, 导致血液处于高凝状态^[18]. 血管损伤、动脉粥样硬化、血液高凝状态均可引起小肠微循环障碍, 最终发展为小肠黏膜损伤. 上述研究为MS及高血糖引起小肠黏膜损伤提供了一定的理论依据.

虽然MS患者有更高的小肠绒毛水肿发生率及Lewis评分, 但两组间小肠溃疡的发生率及损伤严重程度的比例并无统计学差异. 其可能的原因如下: (1)小肠的血管呈网状分布、交通支发达, 即使部分血管发生损伤或闭塞, 其交通支仍可进行代偿, 不至于在短期内引起小肠黏膜严重损伤; (2)糖尿病、高血压的血管病变多发生于发病10年以后^[19]. 但本研究中MS患者糖尿病平均病史约为4.71年, 高血压病平

■名词解释

胰岛素抵抗指数: 是目前广泛应用于临床评价患者胰岛素抵抗水平的常用指标。正常个体的胰岛素抵抗指数为1。随着胰岛素抵抗水平的升高, 胰岛素抵抗指数将高于1。

均病史约为8.48年。因此, 由微循环障碍引起的较严重的小肠黏膜损伤可能仍未出现; (3)较小的样本量及潜在风险因素的存在也可能对结果产生影响。

有趣的是, 我们发现胰岛素抵抗越严重的MS患者小肠Lewis评分越高。有研究显示胰岛素抵抗的患者血循环中的连蛋白(zonulin)显著增加, 并由此导致肠黏膜通透性增加^[20]。如上所述, 肠黏膜通透性增加可通过菌群移位及内毒素入血引起肠道炎症。该研究为本研究的结论提供了一定的理论依据。

考虑到*H. pylori*可引起上段小肠, 尤其是十二指肠的损伤, 因此我们对患者*H. pylori*感染情况也进行比较。此外, 因患者年龄差异较显著, 可能对结果产生影响, 我们使用多元线性回归分析了年龄对小肠Lewis评分的影响。但是, 本研究仍存在一定的局限性: (1)由于本研究样本量较小, 可能因此而未能揭示MS与小肠溃疡、小肠损伤严重程度关系; (2)由于纳入的均为住院患者, 而住院患者的病情相对严重, 因此可能存在一定的选择偏倚; (3)肠道清洁度可直接影响小肠病变的检出率, 但本研究并未进行评价。此外, 可能存在其他未知的混杂因素对结果产生影响。因此, 该结论仍有待进一步被证实。

总之, MS可引起小肠黏膜损伤, 而高血糖则可能是MS引起小肠黏膜损伤最重要的组分。因此, 当MS患者, 尤其是有高血糖的MS患者, 出现不明原因的腹痛、腹泻、大便潜血阳性等表现, 且行胃镜、结肠镜检查后未发现可解释病情的原因时, 建议使用胶囊内镜等检查明确是否存在小肠黏膜损伤。此外, 控制血糖或有助于合并高血糖的MS患者小肠黏膜损伤的治疗。

4 参考文献

- 1 Xi B, He D, Hu Y, Zhou D. Prevalence of metabolic syndrome and its influencing factors among the Chinese adults: the China Health and Nutrition Survey in 2009. *Prev Med* 2013; 57: 867-871 [PMID: 24103567 DOI: 10.1016/j.ypmed.2013.09.023]
- 2 Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 943162 [PMID: 24711954 DOI: 10.1155/2014/943162]
- 3 Lin Y, Ness-Jensen E, Hveem K, Lagergren J, Lu Y. Metabolic syndrome and esophageal and gastric cancer. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 1825-1834 [PMID: 26450604 DOI: 10.1007/s10552-015-0675-4]

- 4 Ishino K, Mutoh M, Totsuka Y, Nakagama H. Metabolic syndrome: a novel high-risk state for colorectal cancer. *Cancer Lett* 2013; 334: 56-61 [PMID: 23085010 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.10.012]
- 5 Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500: 541-546 [PMID: 23985870 DOI: 10.1038/nature12506]
- 6 de Kloet AD, Krause EG, Woods SC. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2010; 100: 525-534 [PMID: 20381510 DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.03.018]
- 7 Kok MG, Meijers JC, Pinto-Sietsma SJ. Individuals with coronary artery disease at a young age and features of the metabolic syndrome have an increased prothrombotic potential. *Thromb Haemost* 2014; 111: 458-464 [PMID: 24306178 DOI: 10.1160/TH13-07-0587]
- 8 Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev* 2005; 13: 322-327 [PMID: 16708441 DOI: 10.1161/circulationaha.105.169405]
- 9 Matsushita Y, Narahara Y, Fujimori S, Kanazawa H, Itokawa N, Fukuda T, Takahashi Y, Kondo C, Kidokoro H, Atsukawa M, Nakatsuka K, Sakamoto C. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on changes in the small bowel mucosa of cirrhotic patients with portal hypertension. *J Gastroenterol* 2013; 48: 633-639 [PMID: 22968470 DOI: 10.1007/s00535-012-0660-6]
- 10 Caunedo-Alvarez A, Gómez-Rodríguez BJ, Romero-Vázquez J, Argüelles-Arias F, Romero-Castro R, García-Montes JM, Pellicer-Bautista FJ, Herrerías-Gutiérrez JM. Macroscopic small bowel mucosal injury caused by chronic nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use as assessed by capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 80-85 [PMID: 20361843 DOI: 10.4321/S1130-01082010000200002]
- 11 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419 [PMID: 3899825 DOI: 10.1007/BF00280883]
- 12 Gralnek IM, Defranchis R, Seidman E, Leighton JA, Legnani P, Lewis BS. Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol*

- Ther* 2008; 27: 146-154 [PMID: 17956598 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03556.x]
- 13 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议. *中国糖尿病杂志* 2004; 12: 156-161
 - 14 Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z, Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto JM, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Li S, Yang H, Wang J, Ehrlich SD, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K, Wang J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60 [PMID: 23023125 DOI: 10.1038/nature11450]
 - 15 Horton F, Wright J, Smith L, Hinton PJ, Robertson MD. Increased intestinal permeability to oral chromium (51 Cr) -EDTA in human Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2014; 31: 559-563 [PMID: 24236770 DOI: 10.1111/dme.12360]
 - 16 Sato J, Kanazawa A, Ikeda F, Yoshihara T, Goto H, Abe H, Komiya K, Kawaguchi M, Shimizu T, Ogiwara T, Tamura Y, Sakurai Y, Yamamoto R, Mita T, Fujitani Y, Fukuda H, Nomoto K, Takahashi T, Asahara T, Hirose T, Nagata S, Yamashiro Y, Watada H. Gut dysbiosis and detection of "live gut bacteria" in blood of Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 2343-2350 [PMID: 24824547 DOI: 10.2337/dc13-2817]
 - 17 Basati G, Pourfarzam M, Movahedian A, Samsamshariat SZ, Sarrafzadegan N. Reduced plasma adiponectin levels relative to oxidized low density lipoprotein and nitric oxide in coronary artery disease patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 1129-1135 [PMID: 21876963]
 - 18 Russo I. The prothrombotic tendency in metabolic syndrome: focus on the potential mechanisms involved in impaired haemostasis and fibrinolytic balance. *Scientifica (Cairo)* 2012; 2012: 525374 [PMID: 24278711 DOI: 10.6064/2012/525374]
 - 19 Shen Y, Lu L, Ding FH, Sun Z, Zhang RY, Zhang Q, Yang ZK, Hu J, Chen QJ, Shen WF. Association of increased serum glycosylated albumin levels with low coronary collateralization in type 2 diabetic patients with stable angina and chronic total occlusion. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 165 [PMID: 24209601 DOI: 10.1186/1475-2840-12-165]
 - 20 Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One* 2012; 7: e37160 [PMID: 22629362 DOI: 10.1371/journal.pone.0037160]

同行评价

随我国人口老龄化和经济发展, MS的患病率上升, 本文研究分析有助于临床医生认识MS患者的临床特点, 具有一定的实用性和重要意义, 从内镜方向研究发现MS的患者存在小肠黏膜损伤及其可能的机制, 有新颖性。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



数字减影血管造影下置入三腔空肠喂养管的临床应用

苏峥嵘, 李斐, 戴树龙

■背景资料

肠内营养是对急性重症胰腺炎、消化道术后胃瘫及上消化道术后吻合口瘘等患者进行营养支持的重要方法, 早期营养支持对于此类患者的恢复可以起到极大的促进作用。三腔空肠喂养管在肠内营养的同时进行胃肠减压, 弥补了传统鼻胃管出现的胃潴留误吸等不足。

苏峥嵘, 李斐, 戴树龙, 浙江省德清县人民医院外科 浙江省德清县 313200

苏峥嵘, 住院医师, 主要从事胃肠外科方面的工作研究。

作者贡献分布: 本课题由戴树龙设计; 研究过程由苏峥嵘与李斐完成; 数据分析由李斐完成; 论文写作由苏峥嵘完成; 戴树龙审校。

通讯作者: 戴树龙, 住院医师, 313200, 浙江省德清县武康镇英溪南路120号, 浙江省德清县人民医院普外科。
809221698@qq.com
电话: 0572-8063250

收稿日期: 2016-01-22
修回日期: 2016-03-09
接受日期: 2016-03-13
在线出版日期: 2016-04-18

Placement of three lumen gastrojejunal tube under digital subtraction angiography

Zheng-Rong Su, Fei Li, Shu-Long Dai

Zheng-Rong Su, Fei Li, Shu-Long Dai, Department of General Surgery, Deqing County People's Hospital, Deqing 313200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Shu-Long Dai, Resident Physician, Department of General Surgery, Deqing County People's Hospital, 120 Yingxi South Road, Wukang Town, Deqing County, Deqing 313200, Zhejiang Province, China. 809221698@qq.com

Received: 2016-01-22
Revised: 2016-03-09
Accepted: 2016-03-13
Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To evaluate the clinical feasibility and

effectiveness of placing three lumen gastrojejunal tube under digital subtraction angiography (DSA).

METHODS: One hundred patients who were diagnosed with severe acute pancreatitis, gastroparesis or anastomotic fistula after digestive tract operation were randomly divided into a three lumen gastrojejunal tube (study) group and a nasogastric tube combined with nasointestinal tube (control) group. The indwelling time, volume of drainage, tube blocking rate, adverse reaction rate and nursing satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS: All patients of both groups were catheterized successfully under DSA. Compared with the control group, the three lumen gastrojejunal tube group had significantly shorter indwelling time ($17.0 \text{ min} \pm 8.2 \text{ min}$ vs $26.9 \text{ min} \pm 9.8 \text{ min}$, $P < 0.05$), larger volume of drainage ($276 \text{ mL} \pm 43 \text{ mL}$ vs $216 \text{ mL} \pm 34 \text{ mL}$, $P < 0.05$), lower tube blocking rate (0 vs 12%, $P < 0.05$), fewer adverse reaction rate (6% vs 24%, $P < 0.05$) and higher nursing satisfaction (98% vs 80%, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Placing three lumen gastrojejunal tube under DSA has a high successful rate and can improve the prognosis of patients who need enteral nutrition.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Three lumen gastrojejunal tube; Enteral nutrition; Severe acute pancreatitis

■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; 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

Su ZR, Li F, Dai SL. Placement of three lumen gastrojejunal tube under digital subtraction angiography. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(11): 1760-1763 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1760.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1760>

摘要

目的: 探讨数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)下置入三腔空肠喂养管的可行性及其疗效。

方法: 对浙江省德清县人民医院近年来100例急性重症胰腺炎、消化道术后胃瘫及上消化道术后吻合口瘘的患者于DSA下分别置入三腔空肠喂养管(实验组)及鼻胃管加鼻空肠营养管(对照组), 并给予肠内营养支持。对比两组患者在置管时间、负压引流量、堵管发生率、不适反应的发生及护理满意度等方面的差异。

结果: 本研究DSA下一次性置管成功率100%; 与对照组相比, 三腔空肠喂养管组置管时间短($17.0 \text{ min} \pm 8.2 \text{ min}$ vs $26.9 \text{ min} \pm 9.8 \text{ min}$, $P < 0.05$)、日均引流量多($276 \text{ mL} \pm 43 \text{ mL}$ vs $216 \text{ mL} \pm 34 \text{ mL}$, $P < 0.05$)、堵管率低(0 vs 12% , $P < 0.05$)、耐受不良率低(6% vs 24% , $P < 0.05$)、患者满意度高(98% vs 80% , $P < 0.01$)。

结论: 于DSA下置入三腔空肠喂养管成功率高, 可明显提高需要肠内营养支持患者的预后, 值得在临床中推广应用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 三腔空肠喂养管; 肠内营养; 重症胰腺炎

核心提示: 本研究在数字减影血管造影下置入三腔空肠喂养管, 一次性置管成功率100%, 置管后患者出现鼻咽部不适及刺激性咳嗽等不适反应的概率小, 可显著改善急性胰腺炎、上消化道术后胃瘫等重症患者的临床预后, 值得在临床中推广应用。

苏峥嵘, 李斐, 戴树龙. 数字减影血管造影下置入三腔空肠喂养管的临床应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1760-1763 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1760.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1760>

0 引言

肠内营养是对急性重症胰腺炎、消化道术后胃

瘫及上消化道术后吻合口瘘等患者进行营养支持的重要方法^[1], 早期营养支持对于此类患者的恢复可以起到极大的促进作用^[2]。三腔空肠喂养管在肠内营养的同时进行胃肠减压, 弥补了传统鼻胃管出现的胃潴留误吸等不足^[3]。本研究选取浙江省德清县人民医院100例患者于数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)下分别置入三腔喂养管及鼻胃管加鼻空肠营养管, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2008-01/2015-12德清县人民医院收治的100例患者, 包括急性重症胰腺炎50例, 消化道术后胃瘫30例, 上消化道术后吻合口瘘20例。按照随机对照原则分为三腔空肠喂养管组(A组)和鼻胃管加鼻空肠营养管组(B组)。A组男27例, 女23例, 平均年龄 $50.46 \text{ 岁} \pm 5.48 \text{ 岁}$ 。B组男28例, 女22例, 平均年龄 $51.58 \text{ 岁} \pm 6.32 \text{ 岁}$ 。两组患者在年龄、性别及病种上无明显统计学差异($P > 0.05$)。DSA机的型号: Philips, Integris Allura。三腔空肠喂养管, 德国费寿尤斯卡比公司制造, 内置有导丝, 管总长度为150 cm, 小肠喂养腔长度为150 cm(末端至空肠, 管径2.9 mm), 负压吸引腔长度为95 cm(末端至胃, 管径5.3 mm)及压力调节腔(末端至胃)。鼻空肠营养管为Kangaroo肠内营养管(内置有导丝, 总长度为140 cm)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 三腔空肠喂养管: 患者取仰卧位躺于DSA操作床上, 置管前用1%地卡因行鼻咽部麻醉, 用石蜡油润滑导管, 选择合适的鼻腔在DSA监视下将导丝导管插至胃内, 经导管注入碘伏醇造影, 沿着胃十二指肠转动导丝并将其插入空肠约20 cm处, 保留导丝退出导管后将小肠喂养管置入空肠, 再将负压吸引管头端置入胃窦部, 便置管成功, 妥善固定。

鼻胃管加鼻空肠管: 患者取仰卧位躺于DSA操作床上, 置管前用1%地卡因行鼻咽部麻醉, 用石蜡油润滑导管, 取患者一侧鼻腔, 在DSA监视下将导丝导管插至胃内, 经导管注入碘伏醇造影, 沿着胃十二指肠转动导丝并将其插入空肠约20 cm处, 保留导丝退出导管后将小肠喂养管置入空肠; 再取另一侧鼻腔, 利用同样的方法将鼻胃管置入胃内后妥善固定。

1.2.2 观察指标: 观察两组患者在置管时间、负

■ 研究前沿

目前对于急性胰腺炎、消化道术后胃瘫及上消化道术后吻合口瘘等类似的患者, 临床上常通过胃镜下置管, 置管时间长、失败率高; 同时, 与置入双管相比, 置入三腔空肠喂养管可明显降低患者的不良反

应发生率。

■ 相关报道

马传荣等介绍了三腔空肠喂养管在急性胰腺炎患者中的应用, 此外宋来昌等介绍了数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)下置入肠内营养管的技巧。

■创新亮点

本次研究对100例重症患者于DSA下分别置入三腔空肠喂养管及鼻胃管加鼻空肠营养管, 结果表明三腔空肠喂养管的引流效果佳, 不适反应少, 患者满意度高, 值得在临床中推广应用。

压引流量、堵管发生率、不适反应的发生及护理满意度等方面的指标。

统计学处理 数据采用SPSS19.0统计软件进行处理, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 统计学检验采用 t 检验, 计数资料的比较用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗情况比较 两组患者在DSA下均顺利置管成功, 经治疗后顺利出院, 无死亡病例。与对照组相比, 三腔空肠喂养管组置管时间明显缩短($17.0 \text{ min} \pm 8.2 \text{ min}$ vs $26.9 \text{ min} \pm 9.8 \text{ min}$, $P < 0.05$); 三腔空肠喂养管组的日均负压引流量明显多于对照组($276 \text{ mL} \pm 43 \text{ mL}$ vs $216 \text{ mL} \pm 34 \text{ mL}$, $P < 0.05$)。

2.2 两组不良反应比较 三腔空肠喂养管组发生堵管0例, 而对照组6例发生堵管($P < 0.05$); 三腔空肠喂养管组有1例发生鼻咽部不适, 2例发生刺激性咳嗽, 共3例发生耐受不良; 对照组6例诉鼻咽部不适, 2例诉局部红肿, 4例诉刺激性咳嗽, 共12例发生耐受不良, 与对照组相比, 三腔空肠喂养管组耐受不良总发生率低(6% vs 24% , $P < 0.05$)。

2.3 两组护理满意度比较 后期随访结果表明三腔空肠喂养管组患者对护理非常满意47例, 一般满意2例, 不满意1例; 而对照组非常满意38例, 一般满意2例, 不满意10例。与对照组相比, 三腔空肠喂养管组总满意度高(98% vs 80% , $P < 0.01$)。

3 讨论

急性重症胰腺炎、消化道术后胃瘫及吻合口瘘等患者需要限制经口进食, 但是良好的营养支持对于患者的恢复尤为重要^[4]。长期的肠外营养不仅增加了患者的经济负担, 还易诱发导管性脓毒血症、机体代谢障碍及肠道菌群移位等并发症^[5,6], 因此在患者肠道功能存在的情况下应尽量应用肠内营养。本研究于DSA下置入肠内营养管, 在技术上克服了床旁置管的盲目性, 以及胃镜下无法通过等缺陷^[7]; 与X线透视下置管相比, DSA下置管还具有辐射剂量小、影像更清晰、导丝转动方向更随意等明显优势^[8]。三腔空肠喂养管吸引腔的侧孔多, 不易堵管, 并且可以有效地防止空肠管逆蠕动至胃内^[9]; 此外, 鼻胃管加鼻空肠管同时占据了患

者的双侧鼻管, 局部压迫症状明显, 也影响了患者的吸氧及活动^[10]。本次研究结果表明DSA下借助导丝的帮助置管成功率为100%, 明显优于胃镜及X线下置管, 值得在临床中推广应用。与鼻胃管加鼻空肠营养管组相比, 三腔空肠喂养管只需置入一根营养管, 因此置管时间明显缩短($P < 0.05$); 同时, 三腔空肠喂养管侧孔多, 因此日均引流量显著多于对照组($P < 0.05$); 此外, 置入双管后占用了患者的双侧鼻腔, 发生鼻咽部不适及刺激性咳嗽等耐受不良的几率明显增加($P < 0.05$), 显著增加了患者的不适感, 而三腔空肠喂养管置入后对患者的通气影响较小, 因此患者对护理的满意度也明显提高($P < 0.05$)。

由于此类患者病情重、住院时间长, 因此优质的病区护理对于患者的预后显得尤为重要。(1)首先, 此类患者常伴有很大的心理压力, 情绪低落, 及时给予良好的心理疏导可以明显提高患者的治疗效果^[11]。管床护士应详细向患者及家属交代置管的目的、治疗效果、不适反应以及肠内营养的重要性, 告知具体的注意事项, 让患者家属能够积极配合医护人员, 并注意预防堵管、脱管的发生^[12,13]; 此外, 还需对患者进行合理的心理疏导, 树立其战胜疾病的信心。本研究50例治疗组患者仅1例对护理不满意, 其护理满意度明显高于对照组; (2)病区需对管床护士进行严格的培训, 要求能熟知三腔空肠喂养管的结构与功能, 明确三个接头的不同作用, 并做好护理标识, 杜绝由于管道连接错误所导致的不良事件的发生。护理人员需正确使用三腔喂养管的负压调节孔, 压力过小则起不到该有的吸引效果, 压力过大则易造成胃黏膜的损伤及管腔堵塞^[14]。护理人员还应每日定期查看管腔是否通畅, 固定是否牢固, 坚决避免由于护理不当而造成脱管、堵管的发生; (3)肠内营养的选择是影响患者预后的另一关键要素, 置管成功后可先用糖盐水500 mL静滴明确患者对于肠内营养的耐受性, 接着可改用百普力或能全力等予以肠内营养支持, 在4-5 d后达到1500-2000 mL/d以上即可停用肠外营养。待患者病情稳定后也可辅以米粥、菜汤等流质于管内滴入, 但在肠饲后需及时用生理盐水冲洗, 避免堵管而增加患者的重复置管率^[15]。本实验组50例重症患者, 经过三腔喂养管的肠内营养支持及精心护理后均顺利出院。因此我

■应用要点

DSA下置入三腔空肠喂养管具有一定的优势, 但其相关费用略高于胃镜下置管, 同时对介入科的设备及医师操作水平具有一定的要求, 因此在临床中需结合患者的经济情况及医院的相关配备情况而定。

们认为于DSA下置入三腔空肠喂养管进行肠内营养支持, 辅以精心的护理, 不仅可提高患者的生存质量, 还可明显降低患者的经济负担, 值得在临床中推广应用。

4 参考文献

- 1 Chow R, Bruera E, Chiu L, Chow S, Chiu N, Lam H, McDonald R, DeAngelis C, Vuong S, Ganesh V, Chow E. Enteral and parenteral nutrition in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2016; 5: 30-41 [PMID: 26841813 DOI: 10.3978/j.issn.2224-5820.2016.01.01]
- 2 Szabo FK, Fei L, Cruz LA, Abu-El-Haija M. Early Enteral Nutrition and Aggressive Fluid Resuscitation are Associated with Improved Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis. *J Pediatr* 2015; 167: 397-402.e1 [PMID: 26210842 DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.05.030]
- 3 景峰, 钟鸣, 夏怡, 陈尔真. 三腔鼻空肠喂养管在重症胰腺炎病人肠内营养中的应用与护理. *肠内与肠外营养* 2011; 18: 251-252
- 4 Hegazi RA, DeWitt T. Enteral nutrition and immune modulation of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16101-16105 [PMID: 25473161 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16101]
- 5 Tillman EM, Ireton-Jones C. To eat or not to eat: A commentary on eating issues that affect home parenteral nutrition and home enteral nutrition consumers. *Nutr Clin Pract* 2016 Feb 17. [Epub ahead of print] [PMID: 26888856]
- 6 Rajabi Mashhadi MT, Bagheri R, Ghayour-Mobarhan M, Zilaei M, Rezaei R, Maddah G, Majidi MR, Bahadornia M. Early Post Operative Enteral Versus Parenteral Feeding after Esophageal Cancer Surgery. *Iran J Otorhinolaryngol* 2015; 27: 331-336 [PMID: 26568935]
- 7 宋来昌, 王文辉, 李奋强, 苏东君, 李博. DSA影响监视下鼻肠营养管置入的技术与技巧. *介入放射学杂志* 2009; 18: 940-942
- 8 李德春, 李瑞红, 吴萍, 王守军. X线下置入鼻空肠三腔营养管的临床应用. *中华胃肠外科杂志* 2009; 12: 534
- 9 马传荣. 鼻空肠三腔喂养管在重症胰腺炎患者中的应用与护理. *护士进修杂志* 2013; 15: 1387-1389
- 10 欧希龙, 孙为豪, 曹大中, 俞谦, 俞婷, 产松苗, 陈国胜, 颜芳, 张有珍, 吴自英, 刘顺英. 胃镜辅助放置鼻胃管和空肠营养管. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 655-658
- 11 Kemp K, Griffiths J, Lovell K. Understanding the health and social care needs of people living with IBD: a meta-synthesis of the evidence. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6240-6249 [PMID: 23180944 DOI: 10.3748/wjg.v18.i43.6240]
- 12 Paccagnella A, Marcon ML, Baruffi C, Giometto M, Mauri A, Vigo C, Scantamburlo A, Sambado L, Sambataro M, Trevisiol E, Zanin D, Salvat Heras H, DE Marco MC. Enteral nutrition at home and in nursing homes: an 11-year (2002-2012) epidemiological analysis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2016; 62: 1-10 [PMID: 26887795]
- 13 Colaço AD, Nascimento ER. [Nursing intervention bundle for enteral nutrition in intensive care: a collective construction]. *Rev Esc Enferm USP* 2014; 48: 844-850 [PMID: 25493488]
- 14 陆安清, 李卡, 蒋理立. 三腔鼻空肠喂养管在胃癌患者术后早期肠内营养中的应用和护理. *华西医学* 2014; 3: 523-525
- 15 孙晋洁, 徐旭娟. 肠内营养的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1525-1530

■名词解释

三腔空肠喂养管: 是指集小肠喂养腔、负压吸引腔及压力调节腔为一体的肠内营养管, 具有肠内营养和胃内负压吸引双重功能, 其中小肠喂养管常置于距屈氏韧带20 cm的空肠内, 而后者置于胃内。

■同行评价

本文通过对100例需要肠内营养的患者行DSA下置入三腔空肠喂养管, 观察其引流效果及患者耐受情况, 判断DSA下置入三腔空肠喂养管的可行性及其疗效, 有一定的临床意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



聚乙二醇电解质联合二甲基硅油对结肠镜检查肠道准备的影响

李雪妍, 高卫真, 钱晶瑶

■背景资料

天津海滨人民医院在大港油田建立了大肠癌防治体系, 以降低大肠癌的发病率, 但结肠镜检查时肠道准备的质量严重影响着检测效果。为寻找一种快速清洁肠道, 患者乐于接受, 息肉检出率高的最佳肠道准备方案, 本文作者设计了在结肠镜检查前应用聚乙二醇电解质联合二甲基硅油散进行肠道准备的对照试验, 探讨其临床效果。

李雪妍, 高卫真, 天津医科大学药理学系 天津市 300070

李雪妍, 天津海滨人民医院药剂科 天津市 300280

钱晶瑶, 天津海滨人民医院消化内科 天津市 300280

李雪妍, 主管药师, 主要从事医院药学方面的研究。

作者贡献分布: 李雪妍主要负责研究过程、数据处理及撰写论文; 钱晶瑶负责课题研究过程与操作完成; 研究所用数据资料由钱晶瑶提供; 高卫真进行课题设计与论文审阅。

通讯作者: 高卫真, 教授, 300070, 天津市和平区气象台路22号, 天津医科大学药理学系. 1054452395@qq.com

收稿日期: 2016-02-18

修回日期: 2016-03-11

接受日期: 2016-03-13

在线出版日期: 2016-04-18

Use of polyethylene glycol electrolyte powder combined with dimethicone powder in bowel preparation for colonoscopy

Xue-Yan Li, Wei-Zhen Gao, Jing-Yao Qian

Xue-Yan Li, Wei-Zhen Gao, Department of Pharmacology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Xue-Yan Li, Department of Pharmacy, Tianjin Coastal People's Hospital, Tianjin 300280, China

Jing-Yao Qian, Department of Gastroenterology, Tianjin Coastal People's Hospital, Tianjin 300280, China

Correspondence to: Wei-Zhen Gao, Professor, Department of Pharmacology, Tianjin Medical University, 22 Qixiangtai Road, Heping District, Tianjin 300070, China. 1054452395@qq.com

Received: 2016-02-18

Revised: 2016-03-11

Accepted: 2016-03-13

Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To assess the efficacy of polyethylene glycol electrolyte powder combined with dimethicone powder in bowel preparation for colonoscopy and find the most efficacious and well-tolerated bowel preparation measure to improve the success rate of colonoscopy.

METHODS: Four hundred patients undergoing colonoscopic examination at Department of Gastroenterology of our hospital from May 2014 to May 2015 were randomly divided into an observation group and a control group, with 200 cases in each group. The control group was given oral polyethylene glycol electrolyte powder alone, and the observation group was additionally given dimethicone on the basis of oral polyethylene glycol electrolyte powder. Intestinal cleanliness was scored with the Boston bowel preparation scale (BBPS). Intraluminal gas bubbles were graded in different bowel sections. The degree of tolerance to abdominal distension and abdominal pain, and polyp detection rate were compared and analyzed. The time for colonoscope to reach the ileocecal junction was monitored.

RESULTS: There was no significant difference between the two groups in terms of intestinal cleanliness ($P > 0.05$). The intestinal bubble score, the degree of tolerance to abdominal

■同行评议者

许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科; 周彤, 教授, 主任医师, 川北医学院附属医院普通外科

distension and abdominal pain, and the colonoscopic polyp detection rate of the observation group were significantly superior to those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the time for colonoscope to reach the ileocecal junction between the two groups.

CONCLUSION: Polyethylene glycol electrolyte powder combined with dimethicone powder can improve intestinal cleanliness, reduce pain, improve tolerance, and increase the polyp detection rate. Colonic preparation can be safely and effectively improved by taking dimethicone before colonoscopic examination.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colonoscopy; Bowel preparation; Compound polyethylene glycol electrolyte powder; Dimethicone

Li XY, Gao WZ, Qian JY. Use of polyethylene glycol electrolyte powder combined with dimethicone powder in bowel preparation for colonoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1764-1769 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1764.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1764>

摘要

目的: 观察聚乙二醇电解质联合口服二甲基硅油用于结肠镜检查肠道准备的临床效果, 以寻找一种最有效和耐受性良好的肠道准备方法, 提高肠镜检查的成功率。

方法: 选择2014-05/2015-05在天津海滨人民医院消化内科进行结肠镜检查的患者共400例, 随机分成对照组和观察组, 每组患者200例。对照组口服聚乙二醇电解质; 观察组在对照组的基础上加服二甲基硅油散。利用Boston肠道准备度量表(Boston Bowel Preparation scale, BBPS)对肠道清洁度进行评分; 对各肠段的气泡量进行盲法评价; 比较两组患者腹痛腹胀的耐受性及息肉检出率; 记录结肠镜到达回盲部所用时间。

结果: (1)两组肠道清洁度比较, 无显著性差异($P>0.05$); (2)与对照组相比, 观察组的气泡量、患者耐受情况均优于对照组, 与对照组中喷洒二甲基硅油散溶液前和喷洒二甲基硅油散溶液后分别相比, 观察组的息肉检出率均较高(33.50% vs 24.50%, $P<0.05$)、

(33.50% vs 32.50%, $P<0.05$), 差异有统计学意义; (3)结肠镜到达回盲部的时间, 两组比较无统计学意义。

结论: 聚乙二醇电解质联合二甲基硅油可改善肠道清洁程度, 减轻患者腹部疼痛感, 提高耐受性, 提高息肉的检出率, 结肠镜检查前加服二甲基硅油能安全有效地改善肠道准备效果。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠镜检查; 肠道准备; 聚乙二醇电解质; 二甲基硅油

核心提示: 聚乙二醇电解质散联合口服二甲基硅油应用于结肠镜检查, 相比于镜检过程中祛泡, 具有效果显著, 可视度高, 退镜时间缩短, 减少患者检查时的痛苦, 易耐受的特点, 有利于提高结肠镜检查舒适度, 是一种结肠镜检查前安全、有效的肠道准备方法。

李雪妍, 高卫真, 钱晶瑶. 聚乙二醇电解质联合二甲基硅油对结肠镜检查肠道准备的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1764-1769 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1764.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1764>

0 引言

结肠镜检查是用于检测息肉和筛查结直肠癌最有效的诊断方式, 在大肠癌普查中已成为世界公认的“金标准”^[1], 尽管科技和意识提高了, 但漏检率并没有随着时间的推移而下降^[2]. 有文献报道^[3]息肉漏检率高达25%, 腺瘤(20%)和性腺瘤(11%). 检查时肠黏膜表面的可视程度已被证明严重影响息肉的检测效果^[4], 充分的肠道准备对于检查的顺利完成至关重要^[5]. 最理想的肠道准备应安全, 能快速清洁肠道, 患者乐于接受, 息肉检出率高^[6]. 为寻找出一种最佳肠道准备方案, 本研究设计了在结肠镜检查前应用聚乙二醇电解质联合二甲基硅油散进行肠道准备的对照试验, 探讨其临床效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-05/2015-05在天津海滨人民医院消化内科进行结肠镜检查的400例患者, 随机分成对照组和观察组, 每组200例。纳

■应用要点

有研究表明, 腺瘤性息肉的癌变率最高, 直径>2 cm的腺瘤性息肉其癌变率可高达60%以上。据估计, 从息肉发展为癌变是一个非常漫长的过程, 时间约为5-15年。癌症的早期诊断对其潜在治愈可能性有很大影响。因此, 有效检出成为侵袭性癌症之前的良性息肉是降低大肠癌发病率的关键。

同行评价

本文准确反映了研究工作的科学问题, 科学结论较明确, 实验证据充足, 具有反映实验结果的图片资料. 讨论条理分明, 有系统的理论分析和有价值的科学结论.

表 1 两组患者一般资料及肠道清洁度比较 (n = 200)

项目	观察组	对照组	χ^2/t 值	P值
性别			0.0404	0.7254
男	112	109		
女	88	91		
年龄(岁)	51.45 ± 14.05	50.38 ± 15.42	0.8406	0.4686
肠道清洁度评分(分)				
左侧结肠	2.49 ± 0.61	2.42 ± 0.58	1.1761	0.2396
横结肠	2.03 ± 0.44	2.08 ± 0.46	1.1108	0.2673
右侧结肠	1.66 ± 0.56	1.71 ± 0.59	0.8693	0.3852
总分(分)	6.19 ± 1.03	6.20 ± 1.03	0.0971	0.9227

入标准: 符合结肠镜检查适应证者, 性别不限, 年龄18-70岁, 患者均知情同意. 排除标准: (1) 消化道手术史和有不全性肠梗阻患者; (2) 严重心、肝、肺、肾功能不全者; (3) 孕妇、哺乳期妇女; (4) 明显精神症状患者及不能配合相关检查者; (5) 电解质紊乱及高血压没有得到控制(舒张压>100 mmHg)者. 结肠镜检查由同一内镜医师进行操作, 并由此医师盲评肠道准备的临床效果. 两组患者性别、年龄的统计数据差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 肠道准备: 检查前1 d患者中餐、晚餐低渣半流质饮食, 检查当天至检查结束禁食. 将聚乙二醇电解质散137.12 g溶于2000 mL温水中配成溶液. 对照组检查前8 h口服聚乙二醇电解质溶液1000 mL, 检查前6 h时再口服1000 mL, 在20 min内饮完, 结肠镜术中根据情况追加调配好的二甲基硅油. 观察组在对照组的基础上检查前4 h再加口服二甲基硅油(自贡鸿鹤制药有限公司生产, 200 mg溶于50 mL水中).

1.2.2 观察标准: (1) 清洁度效果判定标准 本研究依据最新的评价方法-Boston肠道准备量表(Boston Bowel Preparation scale, BBPS)^[7]. 结肠分为左侧结肠、横结肠和右侧结肠, 单盲法进行清洁度分级, 0分: 肠道准备差, 结肠段大量固体粪质残留未清除, 不可进镜; 1分: 准备一般, 部分的结肠黏膜可见, 但其他部分残留的粪质和不透明的液体使结肠段难以观察; 2分: 肠道准备良好, 遗留轻微的粪质和/或不透明的液体, 结肠段黏膜清晰可见, 不影响观察; 3分: 肠道准备优, 结肠段无残留粪质或不透明的液体, 整个黏膜清晰可见. 各肠段以0-3分评分,

总计9分; (2) 肠道内气泡量评分^[8]: 医师在退镜检查时对结肠的五个部位: 乙状结肠、降结肠、横结肠、升结肠、盲肠的气泡情况进行单盲评分: 0分: 肠道内无或少许散在的气泡; 1分: 气泡至少覆盖半周肠道; 2分: 气泡覆盖肠道全周; 3分: 气泡充满整个肠道. 1分以上为严重气泡难以观察, 1分及以下肠道轻度气泡, 易于观察(图1); (3) 腹痛评分: 在患者结肠镜检查结束后, 对患者的腹痛程度进行评定和统计. 采用视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale, VAS)^[9], 即将10 cm的标尺平均分成10份, 每1 cm代表1分, 0-3分: 轻度疼痛; 4-7分: 中度疼痛; 8-10分: 重度疼痛. 患者耐受情况: 将耐受性分为: 可以耐受: 轻度腹痛腹胀但患者仍能忍受; 不可耐受: 严重腹胀腹痛, 使患者不能继续检查; (4) 检出率和达盲时间(即结肠镜检查到达回盲部的时间): 息肉检出率 = (结肠镜检出息肉例数/结肠镜总检查例数) × 100%. 达盲时间: 记录结肠镜从插入肛门到肠镜检查端进入回盲部所用时间.

统计学处理 所有数据采用SPSS19.0统计软件进行数据处理, 计量资料数据以mean ± SD表示, 两组间比较采用t检验; 计数资料用率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肠道清洁度比较 从结果可见, 各部分肠道及总体清洁度评分无显著性差异, 表明两组的肠道清洁效果相近, 与药物的选择无关(表1).

2.2 肠道内气泡情况分析 1分及以下的患者对照组占64.%, 而观察组为100%, 两组间差异有统计学意义($\chi^2 = 87.8049, P = 0.0000$). 说明加

表 2 两组肠道气泡比较 ($n = 200$)

气泡量评分	观察组	对照组
0分		
乙状结肠	195	60
降结肠	195	45
横结肠	195	45
升结肠	195	50
盲肠	190	80
1分		
乙状结肠	5	105
降结肠	5	85
横结肠	5	45
升结肠	5	80
盲肠	10	45
2分		
乙状结肠	0	30
降结肠	0	30
横结肠	0	40
升结肠	0	35
盲肠	0	60
3分		
乙状结肠	0	5
降结肠	0	40
横结肠	0	70
升结肠	0	35
盲肠	0	15

服二甲硅油散后能更好地消除气泡, 使结肠镜检查时肠道的视野更加清晰, 提高可见度, 更容易发现较小的病灶(表2)。

2.3 腹痛评分比较 两组分别采用VAS评分法对腹痛程度进行评分。观察组200例患者的腹痛评分为3.52分 \pm 1.41分, 对照组200例患者腹痛评分为4.35分 \pm 1.23分($t = 6.2733$, $P = 0.0000$), 组间差异有统计学意义。两组患者用药后耐受性比较如表3。耐受性差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明观察组患者耐受性高于对照组。

2.4 检出率及达盲时间比较 观察组的息肉检出率达33.50%, 显著优于对照组退镜过程喷洒二甲基硅油散溶液前的24.50%, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明加服二甲加硅油后检出率明显提高(表3)。对照组气泡评分在2分以上的病例部位, 退镜过程中喷洒二甲基硅油散溶液祛泡, 检出率为32.50%(图2)。虽对照组的达盲时间略长于观察组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$, 表3)。

3 讨论

随着人们生活水平的提高, 饮食结构的改变, 油区居民大肠癌的发病率呈逐年上升趋势。大肠癌包括结肠癌和直肠癌, 在消化系肿瘤中较常见, 其缺乏特异性症状和体征, 一旦确诊常属中晚期, 位于癌症死亡因素第2位^[10]。正常大肠发生病变时, 结肠黏膜表皮向腔内隆起的赘生物形成息肉, 结肠息肉的癌变率与息肉的组织类型、大小及上皮异型增生有关。最近的研究^[11]表明, 腺瘤性息肉的癌变率最高, 直径 >2 cm的腺瘤性息肉其癌变率可高达60%以上。据估计, 从息肉发展为癌变是一个非常漫长的过程, 时间约为5-15年。癌症的早期诊断对其潜在治愈可能性有很大影响。因此, 有效检出成为侵袭性癌症之前的良性息肉是降低大肠癌发病率的关键^[12]。天津海滨人民医院在大港油田地区建立了大肠癌防治体系, 为油区居民开展免费大肠癌早期筛查。早诊断、早发现、早治疗, 降低大肠癌的发病率, 改善油区居民的健康状况。

精准的结肠镜检查是顺利完成筛查的关键。但肠道内气泡和上消化道黏液可导致内镜视野模糊, 严重影响内镜医师观察。调查显示, 结肠镜检查前20%-40%患者清洁不足^[13], 造成早期或细微的病变漏诊、误诊的潜在风险^[14]。另外, 患者还需忍受检查的痛苦。为探索一种肠道清洁效果佳, 患者耐受性好的肠道准备方式, 设计了此试验: 在常规口服复方聚乙二醇电解质基础上加服二甲基硅油祛泡剂, 对其肠道准备的效果进行分析探讨。

贾兴元等^[15]对临床上常用的多种药物进行肠道准备效果的对照研究结果显示, 聚乙二醇电解质散效果最好, 其安全性已被证实。因为安全问题常规不建议使用磷酸钠制剂, 特别是对肾功能不全的患者^[16]。复方聚乙二醇电解质散属于容积型泻药, 主要活性成分聚乙二醇是长链型高分子聚合物, 其在消化道内不被吸收和代谢, 通过增加粪便含水量增加粪便体积、刺激肠壁、促进肠蠕动, 达到清洁肠道的作用。而且聚乙二醇4000在消化道内不影响水溶性维生素的吸收和电解质的代谢, 其中的无机盐成分辅以服用的适量水分, 可保证肠腔与体液间的水电解质交换平衡, 一般不引起水电解质失衡^[15], 安全性好, 可做为孕妇和婴幼儿

表 3 两组患者耐受性、息肉检出率及结肠镜达盲时间的比较

分组	可以耐受(n)	不可以耐受(n)	息肉检出率(n(%))	达盲时间(min)
观察组	175	25	67(33.50)	5.2 ± 1.4
对照组	147	53	/	5.4 ± 1.6
喷洒二甲基硅油散溶液前	/	/	49(24.50)	/
喷洒二甲基硅油散溶液后	/	/	65(32.50)	/
χ^2/t 值	/	11.6101	3.9339	1.3304
P值	/	0.0007	0.0473	0.1834

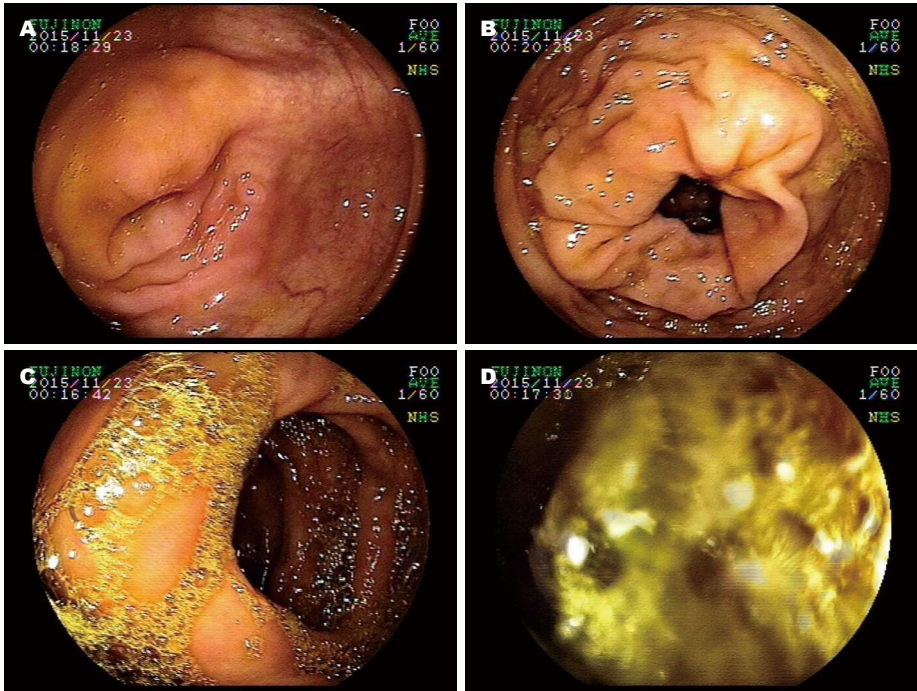


图 1 肠道内气泡量评分标准. A: 0分; B: 1分; C: 2分; D: 3分.

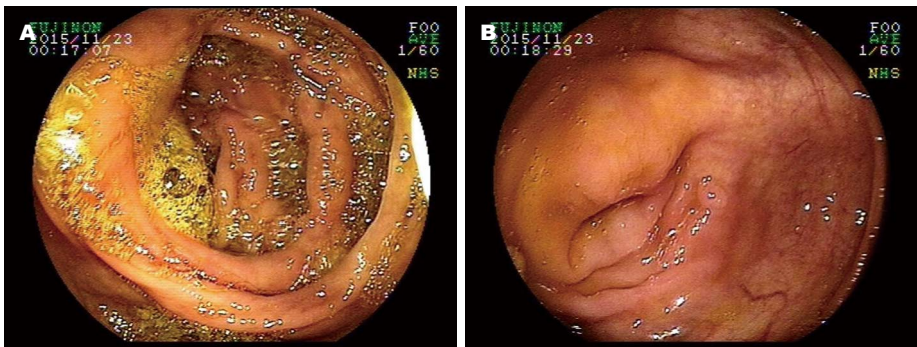


图 2 对照组退镜过程中喷洒二甲基硅油散溶液前后比较. A: 祛泡前回盲部泡沫丰富, 未见息肉; B: 祛泡后清晰可见阑尾开口, 并且附近可见直径约0.1 cm的息肉.

肠道准备的首选用药^[16].

二甲基硅油已被证明是一种有效的祛泡剂^[17], 作为祛泡剂的主要成分, 具有较低的表面张力、能去除泡沫、热稳定性好、不溶于水且不溶于油及高沸点矿物油的特点, 对多数

介质具有优异的祛泡性能^[18]. 已有文献报道二甲基硅油用于结肠镜检查前的肠道准备, 多采用二甲基硅油术中随时喷洒局部用药进行祛泡, 本研究将二甲基硅油用药途径改为术前准备时口服预防性给药, 由于二甲基硅油在小肠

中不被吸收, 对小肠运行没有影响。

本研究结果显示, 观察组与对照组在肠道清洁度方面无显著差异, 说明加服二甲基硅油对肠道的清洁无影响。加服二甲硅油散后, 肠道祛泡效果显著优于对照组。

本研究观察组患者对检查的耐受性也明显高于对照组, 可能因为观察组术前口服二甲基硅油祛泡, 因此结肠镜检查过程中视野较清晰, 退镜时间较短, 相对而言, 减轻了患者腹痛的主观感觉。而对照组于结肠镜检查过程中视直肠内气泡量, 需要术中现场配置二甲基硅油溶液, 并于退镜过程中多次追加喷洒祛泡来保持肠镜观察视野, 因此整体退镜时间延长, 故腹胀、腹痛症状较观察组明显, 患者依从性稍差。口服较局部用药均匀, 使消泡效果更加完全, 去除肠腔内的泡沫和黏液, 使视野明显清晰, 由数据可见, 口服二甲基硅油后对较小病变的检出率明显高于对照组。但观察组与对照组的达盲时间并无明显差别, 说明气泡的存在不足以影响检查的顺利进行, 达盲时间与医生内镜检查操作技术的娴熟有关。

总之, 聚乙二醇电解质散联合口服二甲基硅油应用于结肠镜检查, 相比于镜检过程中祛泡, 具有效果显著, 可视度高, 退镜时间缩短, 减少患者检查时的痛苦, 易耐受的特点, 有利于提高结肠镜检查舒适度, 是一种结肠镜检查前安全、有效的肠道准备方法, 值得在临床推广应用。

4 参考文献

- 1 李卫辉. 肠镜检查前后的护理体会. 吉林医学 2011; 32: 7626
- 2 Pullens HJ, Leenders M, Schipper ME, van Oijen MG, Siersema PD. No decrease in the rate of early or missed colorectal cancers after colonoscopy with polypectomy over a 10-year period: a population-based analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 140-147 [PMID: 24815328 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.032]
- 3 Leufkens AM, van Oijen MG, Vleggaar FP, Siersema PD. Factors influencing the miss rate of polyps in a back-to-back colonoscopy study. *Endoscopy* 2012; 44: 470-475 [PMID: 22441756 DOI: 10.1055/s-0031-1291666]
- 4 Chokshi RV, Hovis CE, Hollander T, Early DS, Wang JS. Prevalence of missed adenomas in patients with inadequate bowel preparation on screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1197-1203 [PMID: 22381531 DOI: 10.1016/j.gie.2012.01.005]
- 5 Rembacken B, Hassan C, Riemann JF, Chilton A, Rutter M, Dumonceau JM, Omar M, Ponchon T. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy* 2012; 44: 957-968 [PMID: 22987217 DOI: 10.1055/s-0032-1325686]
- 6 沈阳, 何小军, 吕仁更, 章由贤. 复方泛影葡胺用于肠道准备的可行性分析. 实用医学杂志 2013; 29: 2068-2069
- 7 Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625 [PMID: 19136102 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.057]
- 8 Wei W, Ge ZZ, Lu H, Gao YJ, Hu YB, Xiao SD. Purgative bowel cleansing combined with simethicone improves capsule endoscopy imaging. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 77-82 [PMID: 18005366 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01633.x]
- 9 宗行万之助. 疼痛的估价—用特殊的视觉模拟评分法作参考(VAS). 疼痛学杂志 1994; (4): 153
- 10 Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-1403 [PMID: 23485231 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027]
- 11 Vormbrock K, Mönkemüller K. Difficult colon polypectomy. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 269-280 [PMID: 22816006 DOI: 10.4253/wjge.v4.i7.269]
- 12 Rees CJ, Bevan R. The National Health Service Bowel Cancer Screening Program: the early years. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 421-437 [PMID: 23899282 DOI: 10.1586/17474124.2013.811045]
- 13 Lebwohl B, Kastrinos F, Glick M, Rosenbaum AJ, Wang T, Neugut AI. The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1207-1214 [PMID: 21481857 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.051]
- 14 郭明浩. 结肠灌洗法在结肠镜检查前肠道准备中的应用. 中国医药导报 2014; 11: 28-31
- 15 贾兴元, 郭德祥. 结肠镜检查前不同方法肠道准备的效果对照研究. 中国肛肠病杂志 2014; 34: 48-49
- 16 Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, Benamouzig R, Holme O, Green S, Kuiper T, Marmo R, Omar M, Petruzzello L, Spada C, Zullo A, Dumonceau JM. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 142-150 [PMID: 23335011 DOI: 10.1055/s-0032-1326186]
- 17 王秀娟, 刘希双, 刘华, 赵文君, 尹晓燕, 鞠辉. 二甲硅油散在结肠镜术前肠道准备中的应用. 青岛大学医学院学报 2012; 48: 165-166
- 18 严慧, 刁勇. 二甲基硅油及其衍生物在消泡剂领域的研究进展. 精细与专用化学品 2010; 18: 19-23

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



肠易激综合征与糖尿病的相关性

陶文华, 严晋, 卜平

背景资料

目前慢性非传染性疾病已成为威胁我国居民健康的主要疾病。糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病。2型糖尿病在全世界具有较高的发病率和死亡率, 因此, 及早发现新的糖尿病风险因素, 预防糖尿病极其重要。

陶文华, 严晋, 卜平, 扬州大学医学院江苏省中西医结合老年病防治重点实验室 江苏省扬州市 225001

作者贡献分布: 此课题由卜平与陶文华设计; 临床问卷和数据调查由陶文华与严晋操作完成; 论文写作由陶文华完成。

通讯作者: 卜平, 教授, 225001, 江苏省扬州市淮海路11号, 扬州大学医学院江苏省中西医结合老年病防治重点实验室。boping@yzu.edu.cn
 电话: 0514-87978872

收稿日期: 2016-02-20
 修回日期: 2016-03-09
 接受日期: 2016-03-13
 在线出版日期: 2016-04-18

Correlation between irritable bowel syndrome and diabetes

Wen-Hua Tao, Jin Yan, Ping Bo

Wen-Hua Tao, Jin Yan, Ping Bo, Jiangsu Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Senile Diseases, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ping Bo, Professor, Jiangsu Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Senile Diseases, Medical College of Yangzhou University, 11 Huaihai Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. boping@yzu.edu.cn

Received: 2016-02-20
 Revised: 2016-03-09
 Accepted: 2016-03-13
 Published online: 2016-04-18

同行评议者

王兵, 主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院中医科

Abstract

AIM: To compare the incidence of diabetes in irritable bowel syndrome (IBS) cases and matched controls.

METHODS: A total of 201 patients with IBS and 220 matched healthy controls were included in this study. Type 2 diabetes was considered an exclusion criterion in both groups. Fasting blood glucose, blood glucose at 2 h after an oral tolerance test with 75 g glucose, total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglyceride levels were examined.

RESULTS: TC, HDL-C, and LDL-C levels were found to be elevated in the IBS group compared with the control group (TC: $4.44 \text{ mmol/L} \pm 0.87 \text{ mmol/L}$ vs $3.64 \text{ mmol/L} \pm 0.9 \text{ mmol/L}$; HDL-C: $1.51 \text{ mmol/L} \pm 0.16 \text{ mmol/L}$ vs $0.93 \text{ mmol/L} \pm 0.13 \text{ mmol/L}$; LDL-C: $3.02 \text{ mmol/L} \pm 0.19 \text{ mmol/L}$ vs $2.5 \text{ mmol/L} \pm 0.15 \text{ mmol/L}$), although there were no significant differences in triglyceride levels between the two groups. The incidence of diabetes was significantly higher in the IBS group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Diabetes is significantly more frequent in the IBS group than in the control group. Thus, IBS may indirectly indicate a higher risk of diabetes mellitus.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes; Irritable bowel syndrome; Risk factor

Tao WH, Yan J, Bo P. Correlation between irritable bowel syndrome and diabetes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1770-1774 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1770.asp> DOI: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1770.asp>

dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1770

摘要

目的: 比较肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者与对照者糖尿病的发生情况。

方法: 随机选择在扬州大学医学院附属医院消化内科就诊的201例IBS患者及220例健康体检者。2型糖尿病作为两组的排除诊断标准。采用酶联免疫法测空腹血糖、2 h血糖、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL-C)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL-C)和甘油三酯(triacylglycerol, TG)。

结果: 与对照组相比, IBS组患者糖尿病发生率明显增多, TC($4.44 \text{ mmol/L} \pm 0.87 \text{ mmol/L}$ vs $3.64 \text{ mmol/L} \pm 0.9 \text{ mmol/L}$)、HDL-C($1.51 \text{ mmol/L} \pm 0.16 \text{ mmol/L}$ vs $0.93 \text{ mmol/L} \pm 0.13 \text{ mmol/L}$)、LDL-C($3.02 \text{ mmol/L} \pm 0.19 \text{ mmol/L}$ vs $2.50 \text{ mmol/L} \pm 0.15 \text{ mmol/L}$)水平升高($P < 0.05$), TG无明显差异($P > 0.05$)。年龄、糖尿病家族史、体质指数(肥胖指标), 差异均无统计学差异($P > 0.05$)。

结论: 排除糖尿病其他高风险因素, IBS组糖尿病发生率明显增多, IBS可能是糖尿病发病的一项高风险因素。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 糖尿病; 肠易激综合征; 风险因素

核心提示: 排除糖尿病家族史, 包括: 肥胖、年龄、种族、糖尿病前期、妊娠期糖尿病史、多囊卵巢综合征及高脂血症等高风险因素, 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)组糖尿病发生率明显增高, IBS可能是糖尿病发病的一项高风险因素。

陶文华, 严晋, 卜平. 肠易激综合征与糖尿病的相关性. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1770-1774 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1770.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1770>

0 引言

目前慢性非传染性疾病已成为威胁我国居民健康的主要疾病^[1]。糖尿病是一组以高血糖为

特征的代谢性疾病。高血糖是由于胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损。糖尿病高风险因素包括家族史、肥胖、年龄、种族、糖尿病前期、妊娠期糖尿病、多囊卵巢综合征、血脂异常^[2]。2型糖尿病在全世界具有较高的发病率和死亡率。因此, 及早发现新的糖尿病风险因素, 预防糖尿病极其重要。肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠病, 临床表现为腹痛、腹部不适及排便习惯改变, 目前在全球发病率非常高, 是消化科门诊中很常见的疾患^[3-5]。Gulcan等^[6]研究发现IBS患者中糖尿病前期发生率明显高于健康对照组。本研究旨在比较分析IBS伴有糖尿病患者的发生和流行, 及早发现和预防糖尿病。

1 材料和方法

1.1 材料 2014-05/2015-05扬州大学医学院附属苏北人民医院、扬州市人民医院等扬州地区5家医院门诊病例。共201例IBS患者, 年龄18-60岁。所有患者均常规抽血检测血液生化, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、抗-丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、抗-人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)检查均为阴性; 粪便常规检查及培养和菌群分析未见异常; 肠道内镜检查未见异常。健康对照选自上述医院的健康体检者, 共220例。对照组入组条件: (1)无胃肠道症状和胃肠疾病; (2)排便习惯正常; (3)无腹部手术史; (4)无免疫性疾病、感染病史及近期服用药物史; (5)结肠镜检查肠黏膜无异常; (6)年龄、性别等一般资料与IBS组相匹配, 具有可比性。排除糖尿病高风险因素患者。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 249例IBS患者采用文献^[7]的诊断标准: 反复发作的腹痛或腹部不适至少6 mo, 最近3 mo内每月发作至少3 d伴有以下2项或2项以上: (1)排便后症状改善; (2)发作时伴有排便频率的改变; (3)发作时伴有粪便性状(外观)改变。其中除糖尿病高风险因素(糖尿病家族史、肥胖、妊娠其糖尿病、多囊卵巢综合征和高血压)及资料不完善的患者, 最终入组201例(80.7%)接受调查。2型糖尿病采用2006年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)

■ 研究前沿

本研究采用问卷调查的形式对肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)及对照组进行流行病学调查, 检测两组血糖、血脂情况, 比较分析IBS伴有糖尿病患者的发生和流行, 发现糖尿病高风险因素, 及早预防糖尿病。

■ 相关报道

Gulcan等研究发现美国IBS患者中糖尿病前期发生率明显高于健康对照组, 推测IBS可能是糖尿病前期的一种高风险因素。

■ 创新亮点

本文首次对国内IBS患者(排除糖尿病高风险因素,如家族史、年龄、高脂血症等)及对照体检组进行的血糖及血脂进行比较分析,发现IBS组糖尿病发病率明显高于对照组,提示IBS可能是糖尿病的高发因素之一。

表 1 扬州地区IBS患者及健康体检者人口特征、血糖状况和血脂水平

人口特征	IBS组(<i>n</i> = 201)	健康对照组(<i>n</i> = 220)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	40.7 ± 6.2	39.2 ± 7.3	>0.05
性别(男/女)	73/128	92/128	>0.05
体质量指数	24.6 ± 2.1	24.8 ± 2.3	>0.05
FBG(mmol/L)	5.88 ± 0.62	5.02 ± 0.57	<0.05
2 h PBG(mmol/L)	6.84 ± 1.15	5.4 ± 1.06	<0.05
糖尿病[<i>n</i> (%)]			<0.05
是	78(38.8)	35(15.9)	
否	123(61.2)	185(84.1)	
TC(mmol/L)	4.44 ± 0.87	3.64 ± 0.90	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.51 ± 0.16	0.93 ± 0.13	<0.05
LDL-C(mmol/L)	3.02 ± 0.19	2.50 ± 0.15	<0.05
TG(mmol/L)	1.20 ± 0.06	1.25 ± 0.03	>0.05

FBG: 空腹血糖; 2 h PBG: 餐后2小时血糖; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白; LDL-C: 低密度脂蛋白; TG: 甘油三酯。

糖尿病诊断标准^[8]: 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)≥7.0 mmol/L或餐后2 h血糖(2 hour postprandial blood glucose, 2 h PBG)≥11.1 mmol/L。

1.2.2 调查: 调查员为经过统一培训的消化内科研究生, 对符合IBS的患者进行调查问卷。调查问卷内容包括一般人口学特征、慢性病史、家族史、生活方式等。实验室检查包括FPG、2 h PBG、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL-C)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL-C)。于早晨空腹抽取肘静脉血, 送至苏北人民医院生化室进行测定。

统计学处理 采用EpiData3.1软件录入数据, 采用SPSS17.0软件分析数据。IBS患者及健康体检者人口特征(年龄、体质量指数)采用独立样本 t 检验, 人口特征(性别)采用 χ^2 检验。血糖及血脂采用方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 扬州市201例IBS患者中女性128例(63.7%), 男性73例(36.3%), 平均年龄40.7岁±6.2岁, 体质量指数24.6 kg/m²±2.1 kg/m², 220例健康体检组中女性128例(58.2%), 男性92例(41.8%), 平均年龄39.2岁±7.3岁, 体质量指数24.8 kg/m²±2.3 kg/m²。IBS患者与健康对照组相比, 性别、年

龄、体质量指数无明显差异(表1)。

2.2 病例组与对照组血糖情况 IBS组平均血糖5.88 mmol/L±1.62 mmol/L, 2 h PBG: 6.84 mmol/L±3.15 mmol/L, 其中伴有糖尿病78例, 对照组平均血糖5.02 mmol/L±0.57 mmol/L, 2 h PBG: 5.4 mmol/L±1.06 mmol/L, 其中伴有糖尿病35例, IBS组糖尿病发病明显增高, 有统计学差异($P<0.05$, 表1)。

2.3 病例组与对照组血脂情况 与对照组相比, IBS组TC、HDL-C、LDL-C水平明显升高, 具有统计学意义。TG未见明显变化, 无统计学意义(表1)。

3 讨论

糖尿病是一种代谢性疾病, 在全国14个省市进行的糖尿病流行病学调查显示, 20岁以上的成年人糖尿病患病率9.7%^[9], 已成为威胁我国人民健康的主要疾病。糖尿病是危及健康状况的重要疾病, 具有较高的全球发病率和死亡率。因此, 及时发现糖尿病危险因素, 对积极预防糖尿病极其重要。IBS是消化道功能性疾患, 随着社会的发展, 工作生活节奏加快, 该病发病率呈上升趋势, 全球患病率为1.1%-35.5%^[10]。国内一项关于中国IBS流行病学调查现状分析显示, 国内普通人群IBS患病率为0.82%-5.67%。临床流行病学提示消化专科门诊中IBS的发病率为34.3%。由于D-IBS发病机制的多因素性、复杂性, 导致其难以治愈、症状长期存在或反

■ 应用要点

本研究在排除糖尿病其他高风险因素的前提下, 发现IBS可能是糖尿病的高风险因素, 临床上积极发现及治疗肠易激综合征, 可能是预防糖尿病的手段之一。

复发。患者频繁就医, 严重影响患者生活质量和身心健康。

2型糖尿病发病危险因素包括糖尿病家族史、肥胖、年龄、种族、糖尿病前期、妊娠期糖尿病病史、多囊卵巢综合征、及高脂血症(低水平HDL-C、高水平TC占主导作用)^[2,11]。Afshin等^[12]报道随着年龄(>45岁)和体质指数增加, 患2型糖尿病的风险明显增加。de Wilde等^[13]研究显示, 与健康对照组相比, 2型糖尿病患者更容易伴有多囊卵巢综合征或妊娠期糖尿病。同时Alexander等^[14]报道, 高血压及高脂血症(低水平HDL-C、高水平TC)也是糖尿病高风险因素, 同时也是代谢综合征的高风险因素。Foley等^[15]在一项大型流行病学调查显示, 有糖尿病家族史更易患糖尿病。Gulcan等^[6]报道与健康对照组相比, IBS组糖尿病前期发生率明显增高, IBS可能是糖尿病高风险因素。肠易激综合征患者伴有胃肠动力改变, 可能会引起餐后血糖调节异常引发糖尿病^[16]。

本研究临床搜集资料中糖尿病高风险因素高血压, 糖尿病家族史多囊卵巢综合征及妊娠期糖尿病患者已排除。与对照组相比, 糖尿病高风险因素, 包括年龄, 体质指数(肥胖指标), 均无统计学差异。研究结果显示, 在血脂各项参考值范围之内, IBS组TC、HDL-C及LDL-C明显增高, 具有统计学意义($P<0.05$), TC、HDL-C及LDL-C升高的原因可能为便秘型肠易激综合征亚型部分患者体质指数偏高, 体质指数偏重或肥胖可引起TC、HDL-C及LDL-C总体水平较正常值偏高, 但未达到高脂血症诊断标准。同时我们发现, IBS患者中FBG, 2h PBG明显高于健康对照组, 糖尿病发病率明显高于对照组, 因此, 我们认为IBS可能是2型糖尿病的高风险因素。

4 参考文献

- 1 丁素琴, 杨学军, 邢丽丽, 潘京海. 北京市东城区成年人慢性病患现状及其危险因素分析. 中国健康教育 2012; 28: 188-190
- 2 Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL. 哈里森内科学(第15版). 北京: 人民卫生出版社 2003; 2109-2137
- 3 Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108-2131 [PMID: 12454866 DOI: 10.1053/gast.2002.37095]
- 4 Lee EH, Kwon O, Hahm KB, Kim W, Kim

- JL, Cheung DY, Kim YJ, Kim JH, Park JJ, Joo MK. Irritable bowel syndrome-specific health-related quality of life instrument: development and psychometric evaluation. *Health Qual Life Outcomes* 2016; 14: 22 [PMID: 26882900 DOI: 10.1186/s12955-016-0423-9]
- 5 周建宁, 侯晓华, 刘南植, 朱尤庆, 罗和生, 许桦林. 武汉地区消化内科就诊患者肠易激综合征的发病情况. *胃肠病学* 2006; 15: 356-358
- 6 Gulcan E, Taser F, Toker A, Korkmaz U, Alcelik A. Increased frequency of prediabetes in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Med Sci* 2009; 338: 116-119 [PMID: 19561452 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31819f7587]
- 7 Rome Foundation. Guidelines--Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 307-312 [PMID: 17203570]
- 8 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). 北京: 北京大学出版社, 2011: 54-109
- 9 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版). 中国糖尿病杂志 2014; 22: 2-42
- 10 Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA, Hungin AP, Kang JY, Minhu C, Schmulson M, Bolotin A, Friger M, Freud T, Whitehead W. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut* 2016 Jan 27. [Epub ahead of print] [PMID: 26818616 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311240]
- 11 Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, Shan Z, Liu J, Tian H, Ji Q, Zhu D, Ge J, Lin L, Chen L, Guo X, Zhao Z, Li Q, Zhou Z, Shan G, He J. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; 362: 1090-1101 [PMID: 20335585 DOI: 10.1056/NEJMoa0908292]
- 12 Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Fahimi S, Shi P, Powles J, Singh G, Yakoob MY, Abdollahi M, Al-Hooti S, Farzadfar F, Houshiar-Rad A, Hwalla N, Koksai E, Musaiger A, Pekcan G, Sibai AM, Zaghoul S, Danaei G, Ezzati M, Mozaffarian D. The impact of dietary habits and metabolic risk factors on cardiovascular and diabetes mortality in countries of the Middle East and North Africa in 2010: a comparative risk assessment analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e006385 [PMID: 25995236 DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006385]
- 13 de Wilde MA, Goverde AJ, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJ, Franx A, Fauser BC, Koster MP. Insulin action in women with polycystic ovary syndrome and its relation to gestational diabetes. *Hum Reprod* 2015; 30: 1447-1453 [PMID: 25840428 DOI: 10.1093/humrep/dev072]
- 14 Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-1214 [PMID: 12716754 DOI: 10.2337/diabetes.52.5.1210]
- 15 Foley DL, Mackinnon A, Morgan VA, Watts GF, Castle DJ, Waterreus A, Galletly CA. Effect of

■名词解释

IBS: 是一组持续或间歇发作, 以腹痛、腹胀、排便习惯和/或大便性状改变为临床表现, 而缺乏胃肠道结构和生化异常的肠道功能紊乱性疾病。

■同行评价

本文通过对IBS患者及对照体检者的血脂和血糖进行对比分析, 结合当前有关IBS和糖尿病的研究进展情况, 认为IBS可能是2型糖尿病的高风险因素。本文的科学性、创新性和可读性能较好地反映本领域临床和基础研究的先进水平。

age, family history of diabetes, and antipsychotic drug treatment on risk of diabetes in people with psychosis: a population-based cross-sectional study. *Lancet Psychiatry* 2015; 2: 1092-1098 [PMID: 26477242 DOI: 10.1016/S2215-0366(15)00276-X]

16 Hou NN, Wang CX, Luo R, Jia HW, Qiu MC. [Relationship between gastrointestinal dyskinesia and gastrointestinal neurons in diabetic mellitus: experiment with rats]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2007; 87: 3016-3018 [PMID: 18261339]

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》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]。所引参考文献必须以近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。

胃镜检查右位胃2例并文献复习

王盛根, 杨春, 常春霞, 李兰花, 王利丽, 李文伦, 李宇, 尹方媛

王盛根, 杨春, 常春霞, 李兰花, 王利丽, 李文伦, 李宇, 东南大学医学院附属南京同仁医院消化内科 江苏省南京市 211102

尹方媛, 东南大学医学院附属南京同仁医院胃镜室 江苏省南京市 211102

王盛根, 主任医师, 主要从事消化内镜基础和临床以及幽门螺杆菌相关性疾病的研究。

作者贡献分布: 王盛根完成课题的设计、胃镜检查及论文写作; 杨春与常春霞负责胃镜检查; 李兰花、王利丽、李文伦及李宇负责数据收集和分析; 尹方媛负责胃镜检查配合。

通讯作者: 王盛根, 主任医师, 211102, 江苏省南京市江宁经济技术开发区吉印大道2007号, 东南大学医学院附属南京同仁医院消化内科。wcm0605@163.com

收稿日期: 2016-01-27
修回日期: 2016-03-01
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-04-18

Detection of dextrogastric by gastroscopy: Report of two cases and literature review

Sheng-Gen Wang, Chun Yang, Chun-Xia Chang, Lan-Hua Li, Li-Li Wang, Wen-Lun Li, Yu Li, Fang-Yuan Yin

Sheng-Gen Wang, Chun Yang, Chun-Xia Chang, Lan-Hua Li, Li-Li Wang, Wen-Lun Li, Yu Li, Department of Gastroenterology, Nanjing Tongren Hospital Affiliated to Southeast University School of Medicine, Nanjing 211102, Jiangsu Province, China

Fang-Yuan Yin, Department of Gastroendoscopy, Nanjing Tongren Hospital Affiliated to Southeast University School of Medicine, Nanjing 211102, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Sheng-Gen Wang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Nanjing Tongren Hospital Affiliated to Southeast University School of

Medicine, 2007 Jiyin Street, Jiangning Economic and Technological Development Zone, Nanjing 211102, Jiangsu Province, China. wcm0605@163.com

Received: 2016-01-27
Revised: 2016-03-01
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-04-18

Abstract

To summarize the characteristics of gastroscopic manifestations of dextrogastric, two patients with dextrogastric who underwent gastroscopy were analyzed retrospectively and a literature review was performed. The two patients underwent successful gastroscopy in the left lateral decubitus position, and the gastroscopic detection was more difficult than that for normal stomach. Several important characteristics of gastroscopic manifestations were found: (1) The gastric fundus was found on the right of the cardia when the gastroscope arrived the cardia; (2) The folds of the greater curvature run contrary to the normal direction; (3) There were lakes of mucin in the gastric antrum but not in the gastric fundus. These characteristics can be used to diagnose dextrogastric by gastroscopy.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroscopy; Dextrogastric; Slime lake

Wang SG, Yang C, Chang CX, Li LH, Wang LL, Li WL, Li Y, Yin FY. Detection of dextrogastric by gastroscopy: Report of two cases and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1775-1778 URL:

背景资料

有关右位胃胃镜检查征象, 虽有一些特点可循, 如: 内镜到达贲门后, 见胃底位于贲门右侧以及胃体大弯皱襞走行向左等。这些特点虽对胃镜诊断有一定价值, 但往往难以引起胃镜检查者的注意。

同行评议者

龙云, 主治医师, 昆明医科大学附属医院延安医院老年病科; 刘晨, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科

■ 研发前沿

右位胃临床较为罕见, 临床对其诊断主要赖于X线影像学等检查。胃镜检查征象上虽有些特点有助于诊断, 但往往不足以引起内镜医师的高度重视。是否有更有意义的胃镜征象有待医者进一步探索。

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1775.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1775>

摘要

总结右位胃胃镜检查征象的特点, 对2例右位胃患者的胃镜检查进行回顾并结合文献进行分析。结果发现2例右位胃患者在常规左侧卧位下均能完成胃镜检查, 但较正常胃镜检查更难。在胃镜征象上有一些重要特点: (1)内镜到达贲门后, 见胃底位于贲门右侧; (2)胃体大弯皱襞走行方向与正常相反; (3)胃底无黏液湖而胃窦有黏液湖。其中第3个特点可作为常规体位胃镜检查时右位胃胃镜诊断的一个可靠依据。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃镜检查; 右位胃; 黏液湖

核心提示: 脏器转位在胃镜检查时偶可遇到, 但由于临床极少遇见此病, 在实际检查中可能有一定的漏诊。本文2例右位胃患者胃镜检查中发现, 常规左侧卧位下胃镜检查时胃底无黏液湖, 而胃窦有黏液湖。此特点可作为右位胃胃镜诊断的一个可靠依据。

王盛根, 杨春, 常春霞, 李兰花, 王利丽, 李文伦, 李宇, 尹方媛. 胃镜检查右位胃2例并文献复习. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1775-1778 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1775.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1775>

0 引言

关于内脏转位患者胃镜检查征象的特点目前报道还比较少见, 既往对其胃镜检查的特点缺乏认识, 在实际检查中可能有一定的漏诊。东南大学医学院附属南京同仁医院自2007-07/2015-07行胃镜检查共34103例, 发现右位胃2例共3次, 在常规体位胃镜检查中发现一个对诊断有价值的特点: 胃底洁净无黏液湖而胃窦有黏液湖。这一特点目前罕见报道。

1 病例报告

病例1: 患者, 男, 73岁, 因上腹胀3 mo于2015-04-03入东南大学医学院附属南京同仁医院消化内科门诊。体检: 血压正常, 神志清, 精神可。腹平软, 无压痛和反跳痛, 肝脾肋下未

触及。胃镜检查: 食管-贲门: 未见异常。胃底: 黏液湖无(图1A); 皱襞变平, 血管可见; 黏膜色泽正常。胃体: 皱襞光滑, 向左走行, 黏膜红白相间, 以红为主。胃角: 形态正常, 光滑, 弧度存在。胃窦: 黏膜充血水肿, 见散在潮红斑和点状糜烂; 大弯侧有大量黄色黏液湖(图1B)。幽门: 圆, 开闭一般。十二指肠: 球部远端散在片状溃疡灶, 约0.5 cm×1.3 cm范围, 覆黄苔, 边缘充血水肿; 降部未见异常。胃镜诊断: 十二指肠球部溃疡(A1); 胆汁反流性胃炎; 右位胃。胃镜检查后追问病史, 患者诉30余岁时发现“全内脏反转”, 且诉3年前曾在东南大学医学院附属南京同仁医院行胃镜检查, 当时检查“时间较长, 难做”。经胃镜工作站查阅既往胃镜检查日期为2012-07-07, 胃镜诊断: 慢性浅表-萎缩性胃炎伴糜烂; 阅胃镜图片可见胃体皱襞走行向左, 胃底无黏液湖(图1C)而胃窦有少量黏液湖(图1D)。

病例2: 患者, 女, 53岁, 因上腹不适半年于2015-07-11入东南大学医学院附属南京同仁医院门诊。21岁时体检发现“心脏反转、全内脏反转”。体检: 血压正常, 心尖搏动位于胸骨右侧第4肋间隙。腹平软, 无压痛和反跳痛, 肝脾肋下未触及。胃镜检查: 食管-贲门未见异常。胃底: 穹隆部位于贲门右侧; 黏液湖缺乏; 皱襞呈脑回状, 血管未见; 黏膜色泽正常。胃体: 皱襞光滑, 向左走行, 黏膜红白相间, 以红为主。胃角: 弧度存在, 黏膜色泽正常。胃窦: 黏膜充血水肿, 见散在潮红斑和点状糜烂; 大弯侧有少量混浊黏液湖。幽门、十二指肠球部和降部黏膜未见明显异常。胃镜诊断: 慢性浅表性胃炎; 胃结构变形(右位胃)。

2 讨论

脏器转位是由于胚胎发育6-8 wk时脏器旋转的过程发生障碍, 导致脏器异位, 临床较为罕见, 胃镜检查时偶可遇到。郑瑞祥等^[1]和陈碧华等^[2]分别在6600例和8680例胃镜检查者中遇2例右位胃。我们在东南大学医学院附属南京同仁医院8年间34103例胃镜检查中, 仅发现2例。由于临床极少遇见此病, 既往对其胃镜检查的特点缺乏认识, 在实际检查中可能有一定的漏诊。如本文例1患者实际在东南大学医学院附属南京同仁医院先后共检查2次胃镜, 仅在末次得出正确诊断。在临床上, 仔细询问病

■ 相关报道

有关右位胃胃镜检查征象, 有报道发现内镜到达贲门后见胃底位于贲门右侧以及胃体大弯皱襞向左走行等特点。

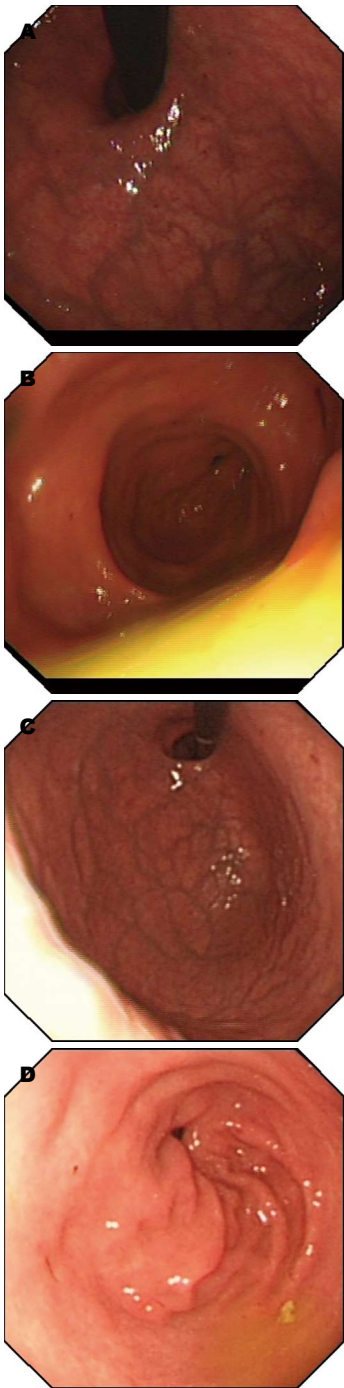


图1 病例1胃镜检查。A: 第2次检查胃底洁净无黏液湖; B: 第2次检查胃窦大弯侧有大量黄色黏液; C: 第1次检查胃底洁净无黏液湖; D: 第1次检查胃窦大弯侧有少量淡黄色黏液。

史和体格检查以及相关影像学等辅助检查, 对此病的诊断具有重要意义。在胃镜检查时, 一些胃镜下特点, 尤其在缺乏相关病史等依据时, 对此病的诊断也有重要价值。首先, 常规胃镜插入时常有一定困难。困难的环节在于胃镜由胃底插入胃体的过程。其原因在于胃轴的走向与正常相反。本文患者检查时所采取的体

位均为常规的左侧卧位。当胃镜镜端越过贲门后, 由胃底向胃体插入时, 按常规循顺时针向右, 发现胃镜难以进入胃体以至胃窦。经仔细暴露胃腔后可发现胃底位于右侧, 胃体大弯侧皱襞向左走行, 与正常相反。为适应这种变化, 在胃镜越过贲门后逆时针方向旋转镜身, 循腔进镜方顺利插入胃体。患者左侧卧位时胃镜检查虽有一定困难, 但按此要领, 我们在不改变体位下能够完成检查。田高超等^[3]及陈淑佳等^[4]分别报道6例和2例右位胃, 均可在此体位下完成检查。但另有报道需改变体位方能完成。郑瑞祥等^[1]和陈碧华等^[2]在所遇2例右位胃患者常规胃镜检查时反复多次进镜困难, 改为坐位后得以成功。而卓玛措^[5]报道2例右位胃, 经改右侧卧位检查得以顺利进行。对已确诊为内脏反转移位的患者, 有认为应采用右侧卧位进行检查^[2]。

在胃镜下所见征象上也有一些特点。上述提到的胃体大弯皱襞走行方向与正常相反即为特点之一。在所见报道^[1-5]中均提到一个共同的征象, 即右位胃患者常规体位时胃体大弯侧皱襞向左走行。因而, 这一征象可以作为右位胃患者胃镜表现的一个特点, 也可作为右位胃患者胃镜诊断的一个依据。另一征象是, 内镜到达贲门后, 见胃弯隆位于贲门右侧^[2]或大部分位于贲门右侧^[1]。我们亦有类似发现。但正常胃时胃镜下所见似乎也有一部分胃弯隆位于贲门右侧, 因而这一征象对右位胃患者胃镜诊断虽有一定价值, 但缺乏特异性。值得注意的是, 我们在本文2例患者3次胃镜检查中还发现另外一个更有价值的特点, 即: 胃底洁净无黏液湖而胃窦有黏液湖(图1), 这与正常相反。在本文例1患者末次胃镜检查时, 胃体大弯皱襞走行方向与正常相反的发现引起了我们对本病的初步警觉, 而胃底无黏液湖相反胃窦有黏液湖的现象则进一步加深了这种警觉。后一种现象的原因是, 右位胃患者在左侧卧位时胃底在上而胃窦在下, 由于重力的作用, 黏液湖自然停留于在低处的胃窦。为此, 我们认为, 常规体位进行胃镜检查时, 发现胃底无黏液湖而胃窦有黏液湖的现象, 可以作为右位胃胃镜诊断的一个可靠依据。

3 参考文献

- 1 郑瑞祥, 段豪. 胃镜检查右位胃2例. 中华消化内镜

■创新亮点

本文通过对2例右位胃患者3次胃镜检查的征象进行回顾分析, 除发现一些与文献报道相似的特点, 还发现一个更有价值的特点, 即: 常规左侧卧位下胃镜检查时胃底无黏液湖而胃窦有黏液湖。此特点可作为常规体位胃镜检查时右位胃胃镜诊断的一个可靠依据。

■应用要点

在常规体位进行胃镜检查中, 当临床缺乏脏器转位或右位胃的病史、体格检查、尤其影像学等检查的相关依据时, 如发现胃底无黏液湖而胃窦有黏液湖的征象, 可作为胃镜下诊断右位胃的一个可靠依据。这一特点有助于提高胃镜医师对右位胃的认识, 进而提高对右位胃的诊断率。

同行评价

常规体位胃镜检查时, 如发现胃底无黏液湖而胃窦有黏液湖的征象, 可作为胃镜下诊断右位胃的一个可靠依据. 这一发现对胃镜医师在右位胃的诊断实践中有一定的指导意义.

- 杂志 2004; 21: 253
- 2 陈碧华, 孙龙宜, 卢宇. 胃内窥镜检查右位胃2例. 咸宁学院学报(医学版) 2006; 20: 484
- 3 田高超, 王秋梅, 张美丽, 马发科. 胃反位胃镜检查体会. 医学综述 2007; 13: 78-79
- 4 陈淑佳, 李鹏, 赵淑磊, 于中麟, 张澍田. 全内脏转位1例患者的胃镜检查. 临床和实验医学杂志 2011; 10: 875转封三
- 5 卓玛措. 2例胃反位胃镜检查体会. 临床医药实验杂志 2007; 16: 1034-1035

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》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、补充或删除时, 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.

脾脏多发脉管瘤1例

谢阳云, 邹方, 李国光, 陈梅福

谢阳云, 邹方, 李国光, 陈梅福, 湖南省人民医院肝胆外科
湖南省长沙市 410005

谢阳云, 住院医师, 主要从事肝胆胰疾病临床诊治方向的研究。

作者贡献分布: 谢阳云、邹方、李国光及陈梅福对此文贡献均等; 此课题由谢阳云、陈梅福及李国光设计; 手术主要由陈梅福、李国光及谢阳云完成; 资料搜集和论文写作主要由谢阳云与邹方完成; 文章校编由陈梅福指导完成。

通讯作者: 陈梅福, 教授, 主任医师, 410005, 湖南省长沙市解放西路61号, 湖南省人民医院肝胆外科. xyy100200@163.com
电话: 0731-83928033

收稿日期: 2016-02-03

修回日期: 2016-03-02

接受日期: 2016-03-08

在线出版日期: 2016-04-18

One case of multiple vascular tumors of the spleen

Yang-Yun Xie, Fang Zou, Guo-Guang Li, Mei-Fu Chen

Yang-Yun Xie, Fang Zou, Guo-Guang Li, Mei-Fu Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Hu'nan People's Hospital, Changsha 410005, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Mei-Fu Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Hu'nan People's Hospital, 61 Jiefang Western Road, Changsha 410005, Hu'nan Province, China. xyy100200@163.com

Received: 2016-02-03

Revised: 2016-03-02

Accepted: 2016-03-08

Published online: 2016-04-18

Abstract

Multiple vascular tumors of the spleen is a rare clinical condition. Since this condition

has no specific clinical manifestations, MRI is the preferred imaging examination. However, there is still certain difficulty in the diagnosis, and a clear diagnosis often relies on pathology. Surgery is the primary therapeutic option for multiple vascular tumors of the spleen.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Spleen; Multiple vascular tumors; Magnetic resonance imaging; Pathology; Surgical resection

Xie YY, Zou F, Li GG, Chen MF. One case of multiple vascular tumors of the spleen. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1779-1782 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1779.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1779>

摘要

脾脏多发性脉管瘤极其少见, 通常无明显症状。核磁共振成像为首选影像学检查, 但诊断上仍存在一定难度, 最终病理切片才能明确诊断。手术治疗为脾多发性脉管瘤的首选治疗方法。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 脾脏; 多发性脉管瘤; 核磁共振成像; 病理; 手术切除

核心提示: 原发性脾脏肿瘤是临床少见肿瘤之一, 脾脏多发性脉管瘤更为少见, 临床诊断往往存在一定难度, 手术切除为首选治疗方式。

谢阳云, 邹方, 李国光, 陈梅福. 脾脏多发脉管瘤1例. 世界华

背景资料

国内外有关于脾脉管瘤的报道不多, 临床以单纯血管瘤或单纯淋巴管瘤多见, 而多发性脉管瘤极其少见。关于脾脏多发性脉管瘤, 目前并无特异性检查手段, 难与其他疾病相鉴别, 因此研究热点和重点将是诊断标准和治疗效果评估体系的确立。

同行评议者

王卫东, 主任医师, 佛山市顺德区第一人民医院普外二区

创新盘点

本文患者术前诊断上存在一定难度, 关于肿瘤的来源, 为排除嗜铬细胞瘤可能, 查明特异性指标“尿液香草扁桃酸”为阴性后, 最终考虑脾脏来源。并对比多项检查手段, 明确核磁共振成像诊断对于临床的指导意义优于计算机断层扫描。最终诊断的确立来源于病理结果, 特别是免疫表型D2-40、CD31、CD34检查阳性。

应用要点

脾脏多发脉管瘤1例报道的意义在于为临床诊治少见病、疑难病例提供指导, 并最终为相关荟萃分析提供病例资料。

人消化杂志 2016; 24(11): 1779-1782 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1779.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1779>

0 引言

脉管瘤是起源于血管和淋巴管的良性肿瘤^[1], 原发于脾脏的不多见, 有文献统计, 脾脉管瘤仅占脾脏原发良性肿瘤的1.5%^[2], 多为先天性, 国内外有关于脾脉管瘤的报道不多。临床以单纯血管瘤或单纯淋巴管瘤多见, 而多发性脉管瘤极其少见^[3,4], 有文献报道^[5]多发性脉管瘤只占脾脏肿瘤的1.5%。原发性脾脏肿瘤是临床少见肿瘤之一, 脾脏多发性脉管瘤更为少见, 现报道1例脾脏多发性脉管瘤, 资料如下。

1 病例报告

患者, 女, 39岁。主诉: 体检发现脾脏占位3 mo余。既往史: 2002年行了“剖腹产术”, 平素偶有心悸等症状, 能进行中等体力活动。无肝炎病史, 否认外伤和输血史。体查: 心率113次/min, 腹平坦, 无胃肠形及蠕动波, 无腹壁静脉曲张。全腹无压痛, 无反跳痛, 无肌紧张, Murphy征阴性, McBurney点无压痛, 双侧腰背部无抬举痛, 全腹未扪及包块, 脾肋下可及, 距左侧肋缘下(2 cm)可触及肿大之脾脏, 边缘圆钝, 质软。肝未触及。肝脾、双肾区无叩击痛。移动性浊音阴性。无胃振水音。听诊肠鸣音未见异常。入院辅查: 外院计算机断层扫描(computed tomography, CT): 脾门区占位性病变合并有脾脏侵犯。入院诊断: (1)脾占位性病变: 脾淋巴管瘤? 脾肉瘤? 血管瘤? (2)窦性心动过速。

入院后完善相关检查: 血常规, 肝肾功能, 电解质, 凝血功能等均正常, 肿瘤标志物(12套)正常。胸片提示: 双肺无实变, 心膈正常。B超提示: 脾门区多个低回声包块, 考虑占位性病变。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)提示: 脾内占位性病灶(图1)。考虑: 多发巨大脾血管瘤, 并局部血管瘤内少量出血、梗塞及血栓形成? 肉瘤不排除? 因患者合并有心率快, 偶尔引起心悸等症状, 不排除非典型嗜铬细胞瘤等可能, 查尿液香草扁桃酸, 尿液香草扁桃酸5.34 mg/24 h, 结合患者并无嗜铬细胞瘤的三联征表现, 基本排除嗜铬细胞瘤, 考虑占位为脾

脏来源。

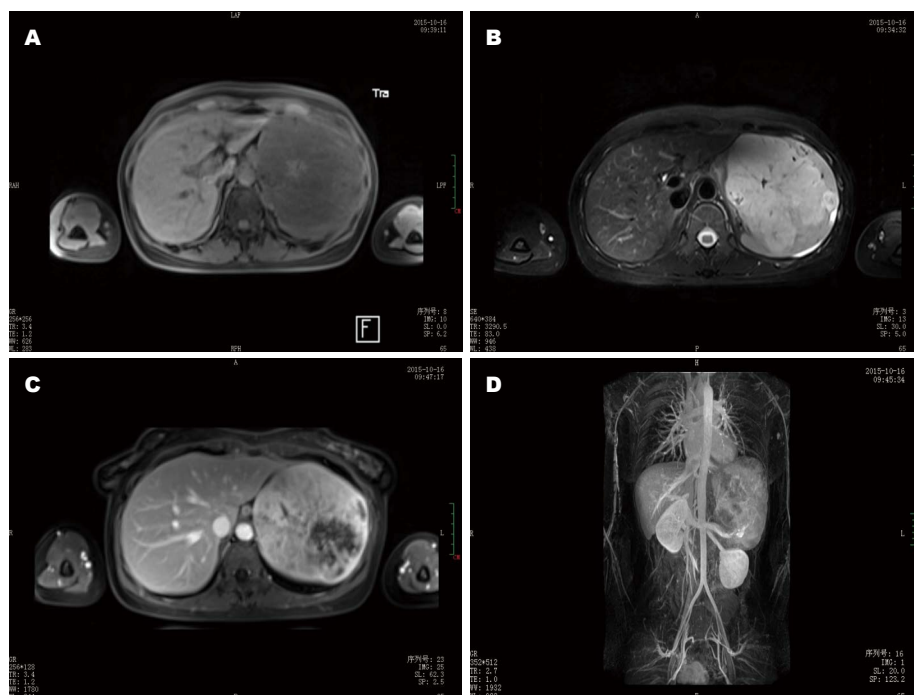
术前诊断考虑为: 脾脏占位性病变: 血管内皮瘤, 纤维肉瘤? 因脾脏高度肿大, 有自发破裂的风险, 且不能完全排除恶变, 有全脾切除手术指征。因瘤体巨大, 且血运丰富, 有粗大血管与周围组织相连, 腹腔镜操作有难度, 遂予于2015-10-22在全麻下行开腹脾切除术。

术中见脾脏肿大, 约15 cm³×10 cm³×10 cm³, 其上极可见一直径约10 cm³×9 cm³×10 cm³不规则肿块, 质地坚硬, 与脾脏相连, 与胃、左肾界限尚清。结扎脾动脉后, 可见脾脏和肿块缩小。手术过程顺利, 术中出血约50 mL, 标本为脾脏和肿块, 切开肿块后, 为实性肿块, 质硬, 其中央区域内可见蚕豆大小钙化灶(图2A), 当时考虑血管内皮瘤可能。术后病理结果提示: (脾脏)多发性脉管瘤(淋巴管瘤和血管瘤混合), 伴出血、血栓形成、玻璃样变及小灶钙化, 灶状区域细胞增生活跃(图2B)。免疫组织化学及特殊染色结果: CD34(+), CD31(+), F8(+), Ki-67散在(+), CD68(+), CD8散在(+), SMA(+), D2-40(+), VG(+).

术后未发生腹腔出血、胰漏, 创伤性胰腺炎, 门静脉系栓塞等严重并发症。2015-12-03患者门诊随访: 患者无腹痛腹胀, 发热等不适。查腹部B超提示: 肝胆胰未见明显异常, 门静脉内未见血栓。

2 讨论

与其他脾脏良性肿瘤相似, 脾脏多发脉管瘤通常无明显症状^[5], 常在体检时或因其他原因行影像学检查时意外发现。本例患者无左上腹或左腰背部不适等压迫症状, 血常规和肿瘤标志物均未见明显异常。影像学特点主要表现为: 多发弥漫性类圆形低密度灶, 密度不均, 病灶边缘根据血管和淋巴管成分的多少而定^[6], 血管成分多则边界不清楚, 不均匀强化, 淋巴管成分多则密度低, 边界较清楚。镜下肿瘤由扩大的淋巴管和血管组成, 管腔大小不等, 管壁薄, 由纤维组织构成, 管腔内可见出血、血栓形成、玻璃样变及小灶钙化, 灶状区域细胞增生活跃。本病因缺乏特征性的临床表现及影像学表现, 易误诊漏诊。MRI诊断对于临床的指导意义优于CT, 被认为是最有价值的检查方法^[7]。本例患者术前根据CT和MRI结果, 初步诊断为



名词解释

脾脏多发脉管瘤: 原发于脾脏的良性肿瘤, 多为先天性, 组织成分为淋巴管瘤和血管瘤混合。

图 1 患者磁共振成像检测图. A, B: 脾内可见多发长T1稍长T2占位性病灶, 以上前为甚, 最大截面约为12 cm × 11 cm, 轮廓欠规整, 病灶内局部可见小点状稍短T1长T2混杂短T2改变, 邻近器官明显受压移位; C: 增强扫描大部分可见明显强化, 内局部未见强化; D: 平衡期、延迟期继续强化, 并可见粗大血管与占位性病灶相连。

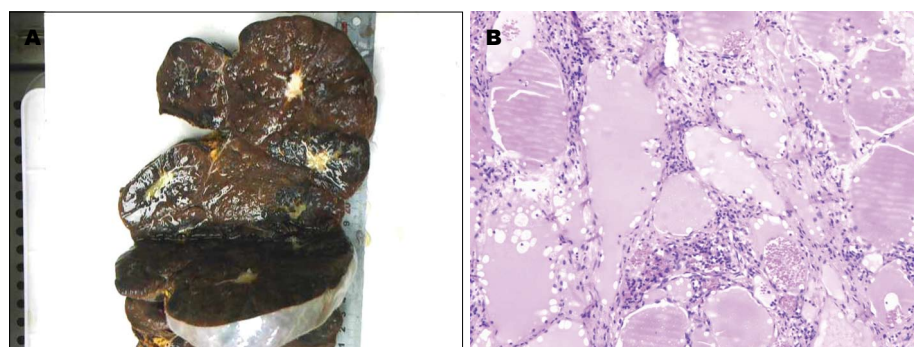


图 2 患者肿块标本和脾脏肿瘤. A: 肿块标本剖面图; B: 脾脏肿瘤HE染色(×100)。

脾脏血管瘤, 不排除来源于肾上腺肿瘤可能。术中见肿块呈实性, 质硬, 当时考虑不排除肉瘤可能。可见诊断上存在一定难度, 鉴别诊断常常较为困难, 本病例的确诊主要依靠病理诊断, 其中免疫组织化学的免疫表型D2-40、CD31、CD34检查阳性, 对脾脏多发性脉管瘤诊断有较高价值^[8]。

关于脾脏多发性脉管瘤的治疗, 脉管瘤虽然是良性肿瘤, 但这些病灶有潜在的增殖和局部侵犯的可能, 本例患者镜下病理未见局部侵犯。根据本例患者及其搜索文献报道的情况来讲, 由于脾脏的良恶性肿瘤临床鉴别较为困难, 首选手术切除^[9]。手术切缘的干净及术后定期

复查, 必要时辅以辅助治疗。

参考文献

- 1 杨连粤, 吕新生, 黄耿文. 原发性脾脏肿瘤的诊断与治疗. 中华肝胆外科杂志 2001; 7: 331-333
- 2 郑裕隆, 赵乾元. 原发性脾脏肿瘤785例综合分析. 中国现代医学杂志 1998; 8: 59
- 3 卢兆德, 赵其莲. B超诊断脾血管淋巴管瘤1例. 医用放射技术杂志 2003; 6: 77
- 4 徐晓武, 杨小敏, 倪仲琳. 脾脏多发性脉管瘤1例. 现代中西医结合杂志 2008; 17: 5677
- 5 王小岩. 脾脏血管淋巴管瘤3例. 广东医学 2004; 25: 661
- 6 郭学军, 刘鹏程, 王成林, 赵艳, 冯飞, 赵洋. 淋巴管瘤的影像学诊断与病理相关性分析. 临床放射学杂志 2006; 25: 1059-1062
- 7 Tekşam M, Ozyer U, McKinney A, Kirbaş I. MR imaging and ultrasound of fetal cervical cystic

■同行评价

本文报道的脾脏
多发性脉管瘤罕
见, 值得发表。

- 8 lymphangioma: utility in antepartum treatment
planning. *Diagn Interv Radiol* 2005; 11: 87-89 [PMID:
15957094]
- 8 张熔熔, 万佳艺. D2-40, CD31, CD34在脾脏脉管

- 9 瘤中的表达及意义. *中华肝胆外科杂志* 2012; 18:
88-90
- 9 焦学龙, 郑毅雄, 林汉庭, 徐少明. 脾血管淋巴管瘤7
例并文献复习. *实用肿瘤杂志* 2008; 23: 172-174

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)

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_r 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

- | | |
|---|--|
| <p>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/</p> | <p>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/</p> |
| <p>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/</p> | <p>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/</p> |
| <p>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/</p> | <p>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/</p> |
| <p>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/</p> | <p>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/</p> |
| <p>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/</p> | <p>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/</p> |
| <p>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/</p> | <p>2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/</p> |
| <p>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/</p> | <p>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</p> |
| <p>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/</p> | <p>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/</p> |
| <p>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/</p> | <p>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/</p> |
| <p>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/</p> | <p>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/</p> |
| <p>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/</p> | <p>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/</p> |

安增梅 副主任医师
上海市第二人民医院内分泌科

陈绍勤 副教授 主任医师
福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区

陈思曾 教授 主任医师
福建医科大学附属第一医院胃肠外科

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

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

程明亮 教授 博士生导师
贵州医科大学附属医院感染科

程树群 教授
第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗六科

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

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

丁震 副主任医师
武汉协和医院消化内科

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

杜潇 副教授
四川大学华西医院胃肠外科

杜雅莉 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

耿明 主任医师
中国人民解放军济南军区总医院医技楼10楼病理科

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

关泉林 教授
兰州大学第一医院肿瘤外科

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

郭炜 教授
河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

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

蒋益 主任医师
温州医科大学附属第二医院消化内科

金山 主任医师
内蒙古医学院附属医院普通外科

季国忠 教授
南京医科大学第二附属医院消化科

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

志谢

李兆申 教授 主任医师
上海长海医院消化科

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

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

卢根娣 教授
上海长征医院

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

欧希龙 副教授
东南大学中大医院消化科

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

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

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

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

唐磊 主任医师
北京大学肿瘤医院门诊部/医学影像科

谭晓冬 教授
中国医科大学附属盛京医院

王道荣 主任医师
江苏省苏北人民医院胃肠外科

王富春 教授
长春中医药大学

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

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

杨秋蒙 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院

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

袁红霞 研究员
天津中医药大学

袁周 副主任医师
上海交通大学附属第六人民医院

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

张力为 主任医师
新疆医科大学第一附属医院胸外科

张佃 主任医师
天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

周晓武 副主任医师
中国人民解放军空军总医院普外科

诸葛宇征 主任医师
南京大学医学院附属鼓楼医院

庄林 主任医师
昆明市第三人民医院肝病科



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

