

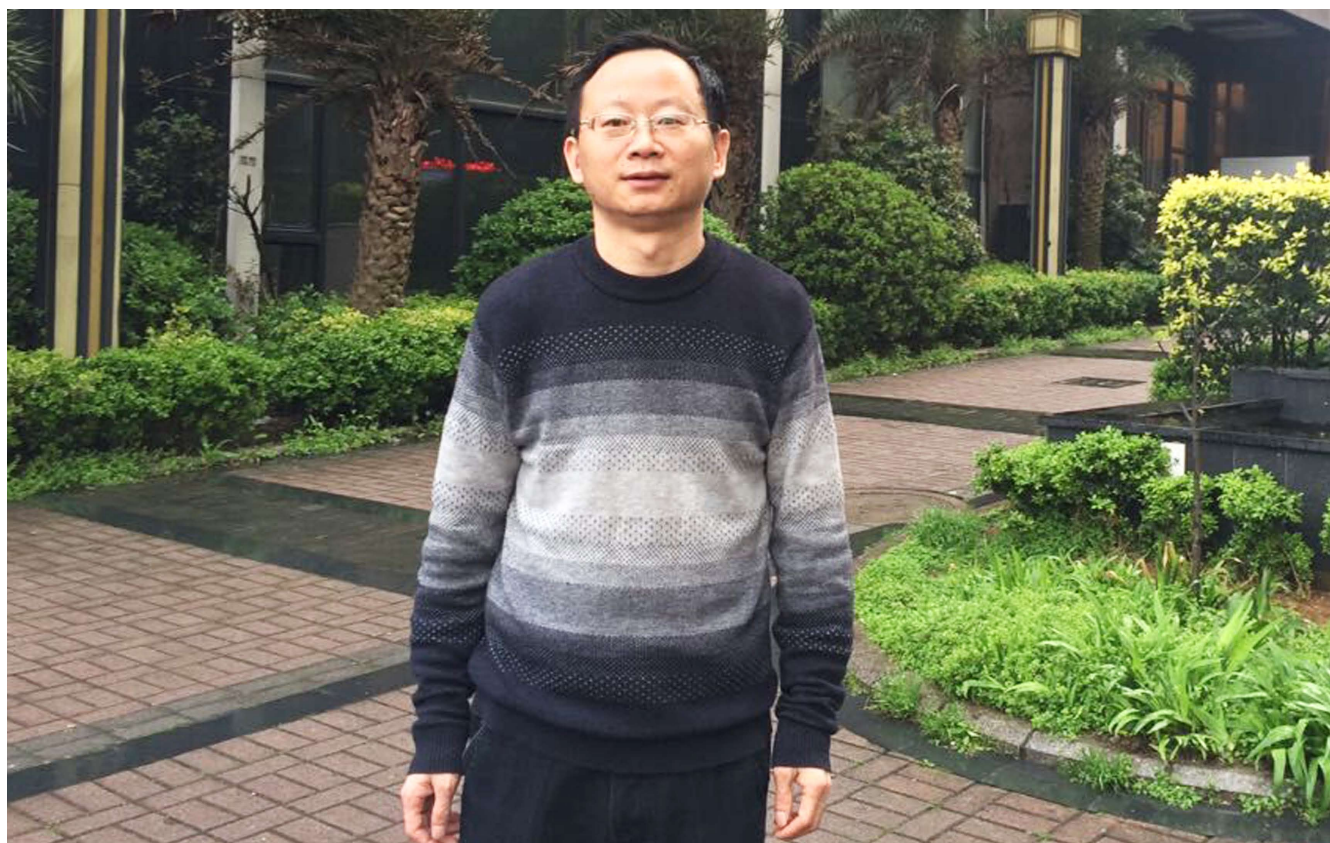
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 4 月 8 日 第 23 卷 第 10 期 (Volume 23 Number 10)



10/2015

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》和《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》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》编辑委员会成员，由493位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国。其中，上海市89位、北京市67位、广东省40位、江苏省30位、辽宁省27位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省14位、吉林省13位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、河北省10位、四川省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省7位、重庆市6位、甘肃省3位、海南省3位、河南省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编

潘伯荣教授

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
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授

迟雁副教授

崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
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
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
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
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
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

吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
虞必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
邝敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学

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
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凇教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云南教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师

康春博副主任医师

孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授

汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
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
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐决副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
赵建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
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
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双副教授
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授

王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学

杜群研究员
郭湘潭教授
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
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
南极星教授
牛英才研究员
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
徐庆教授
许玲教授
袁红霞研究员

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯凤刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师

伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张侗主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
管樛主任医师
胡红杰主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
肖恩华教授
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

李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
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
杜业勤主任医师
唐文富教授
王学美研究员
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
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
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
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
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赅宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
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

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
郭炜教授
季菊玲副教授
李慧副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
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
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
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
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
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
陶然主管护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧璐副主任护师
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
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
赵艳伟副主任护师
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
朱颖副主任护师



述评

- 1539 艰难梭菌相关肠道疾病的研究进展
肖新云, 赵先平, 谭周进

基础研究

- 1546 吴茱萸碱对肝癌HepG2细胞侵袭和迁徙的影响
孙建超, 姜方方, 史云, 王豫萍
- 1553 CX3CR1在大鼠重症急性胰腺炎继发急性肾损伤中的表达及作用
付春萍, 黄李雅, 杨力
- 1560 NADPH氧化酶Nox1和Duox2在小鼠肠炎中的表达和意义
杨茉莉, 李宏谦, 李小珍, 姜雅琳, 陈梦露, 高强
- 1568 miRNA-19b对结肠癌细胞增殖活性的影响
程秀琴, 张迎娣, 张红杰

临床研究

- 1577 KCTD-12蛋白在胃间质瘤中的表达及临床意义
周军, 张红杰
- 1585 AGR2调控IFITM3的表达促进肝癌细胞的增殖
冯潜, 周勇, 石世代, 李恩亮, 吴荣寿, 李科浩, 郭林泉

文献综述

- 1592 术前胆道引流与胰十二指肠切除术的研究进展
吴俊强, 王浩, 崔云甫
- 1597 肠易激综合征细胞因子失衡与肠黏膜屏障损伤的相关性
陈婷, 唐旭东, 王风云, 康楠, 王晓鸽
- 1603 转基因大肠癌动物模型应用的研究进展
江海丽, 刘宣, 李琦
- 1609 SOCE通道在消化系肿瘤中的研究进展
郑辰, 王健, 郝继辉

研究快报

- 1615 BSEP在高脂血症大鼠肝组织中表达的状况
张孟瑜, 王洁萍, 贺凯, 李波, 夏先明
- 1621 生白术、生地及其不同比例配比对“泻剂结肠”大鼠胃肠动力的影响
次苗苗, 王文革, 刘兴, 张俊红

临床经验

- 1627 加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒证消化性溃疡的效果评价
赵建平, 冯振宇, 马小娟
- 1632 替吉奥、奈达铂联合治疗老年晚期胃癌的临床疗效
张秦, 许永萍, 鲍晋
- 1637 全方位优质护理干预对肝硬化患者肝功能和生活质量的影响
王立新, 俞芳, 吴贵恺, 郑荣娟, 高建丽
- 1644 复方阿嗝米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)对失代偿期肝硬化患者血清白蛋白及前白蛋白水平的影响
杨雅阁, 张孟徐, 郑晓永, 李鸿彬, 白阳秋, 杨玉秀, 张炳勇
- 1649 血液净化治疗肝功能衰竭患者的临床效果及护理对策
袁玲, 田晓华, 张智新
- 1653 早期不同拔除尿管方法在胆外科手术后的应用
吴春媚, 蒋小娟, 程晓
- 1656 程序化急救护理在重症急性胰腺炎患者中的应用效果
华润
- 1660 中西医结合治疗中晚期结肠癌患者的临床效果及安全性
马海峰, 柯纪定, 倪卫国
- 1664 结直肠癌根治术后发生肠梗阻的影响因素分析1686例
杨玉兵, 邢文英, 王耿泽
- 1670 舒适护理对直肠癌根治术患者生活质量的影响
张华, 叶建红, 李红
- 1674 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期大肠癌的临床疗效
张洁, 班丽英
- 1679 糖皮质激素治疗结核性腹膜炎的临床体会
喻研, 罗艺, 黄焕军
- 1683 完全腹膜外疝修补术与Lichtenstein修补术治疗成人腹股沟疝随机对照试验的Meta分析
李建国, 胡旭, 郑兴斌, 李永杰, 方孟园, 李茜茜
- 1690 2型糖尿病合并消化性溃疡的临床特征
刘仲栋, 李丽艳

病例报告

- 1695 Killian-Jamieson憩室伴食道重度狭窄1例
王龙, 曹杰, 丁平, 辛毅, 代海萍
- 1699 腹膜后孤立性纤维瘤致低血糖症1例
顾进, 邵星, 涂奎, 魏丹, 赵礼金

附录

- I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2015年国内国际会议预告

志 谢

I 志谢世界华人消化杂志编委

消 息

- 1545 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊
1552 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号
1576 《世界华人消化杂志》正文要求
1620 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1631 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1636 《世界华人消化杂志》出版流程
1643 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1669 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布
1678 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)
1694 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 谭周进, 教授, 博士生导师, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学医学院微生物教研室. 主攻中医药微生态工程与制剂. 湖南省微生物学会常务理事、中华预防医学会微生态学分会中医中药微生态学专业委员会、中华预防医学会微生态学分会微生态教育及普及专业学组成员、湖南省药膳食疗研究会常务理事、湖南省食用菌产业技术创新战略联盟理事、“十二五”国家科技支撑计划“珍稀真菌高值利用技术研究与产品开发”咨询专家. 现担任*Current Microbiology*等14种国内外期刊的编委或审稿专家, 国家自然科学基金等8类科技项目的网络评审专家, 主持或参与国家自然科学基金、“十二五”、“十一五”科技支撑计划子课题等34项, 鉴定科技成果8项. 申请发明专利14项, 授权9项. 发表论文232篇, 主编或副主编专著3部, 参编教材或专著8部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 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 2015-04-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

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》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录.

《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊.

《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

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 23 Number 10 April 8, 2015

EDITORIAL

- 1539 *Clostridium difficile*-associated intestinal diseases

Xiao XY, Zhao XP, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 1546 Evodiamine inhibits invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells

Sun JC, Lou FF, Shi Y, Wang YP

- 1553 Expression of CX3CR1 in acute kidney injury associated with acute pancreatitis in rats

Fu CP, Huang LY, Yang L

- 1560 Significance of NADPH oxidases Nox1 and Duox2 expression in mouse colitis

Yang ML, Li HQ, Li XZ, Jiang YL, Chen ML, Gao Q

- 1568 miRNA-19b regulates proliferation of human colon cancer cell line HT-29

Cheng XQ, Zhang YD, Zhang HJ

CLINICAL RESEARCH

- 1577 Clinical significance of expression of KCTD-12 in gastrointestinal stromal tumors of the stomach

Zhou J, Zhang HJ

- 1585 AGR2 regulates IFITM3 expression to promote hepatocellular carcinoma cell proliferation

Feng Q, Zhou Y, Shi SD, Li EL, Wu RS, Li KH, Wu LQ

REVIEW

- 1592 Preoperative biliary drainage and pancreaticoduodenectomy

Wu JQ, Wang H, Cui YF

- 1597 Association between cytokine imbalance and intestinal barrier injury in irritable bowel syndrome

Chen T, Tang XD, Wang FY, Kang N, Wang XG

- 1603 Application of transgenic animal models in colorectal cancer research

Jiang HL, Liu X, Li Q

- 1609 Role of store-operated calcium entry in digestive system tumors

Zheng C, Wang J, Hao JH

RAPID COMMUNICATION

- 1615 BSEP expression in liver tissue of hyperlipidemia rats

Zhang MY, Wang JP, He K, Li B, Xia XM

- 1621 Effect of *Atractylodes macrocephala* Koidz and *Rehmannia dride rhizome* on gastrointestinal motility in rats with cathartic colon

Ci MM, Wang WG, Liu X, Zhang JH

CLINICAL PRACTICE

- 1627 Clinical effects of flavored astragalus chienchung soup for patients with peptic ulcer secondary to spleen deficiency-cold syndrome
Zhao JP, Feng ZY, Ma XJ
- 1632 Clinical efficacy of S-1 combined with nedaplatin for elderly patients with advanced gastric cancer
Zhang Q, Xu YP, Bao J
- 1637 Influence of comprehensive high-quality nursing intervention on liver function and quality of life in patients with liver cirrhosis
Wang LX, Yu F, Wu GK, Zheng RJ, Gao JL
- 1644 Effect of compound azintamide enteric-coated tablet combined with compound nutrients (Noveliver) on serum albumin and pre-albumin levels in patients with decompensated liver cirrhosis
Yang YG, Zhang MX, Zheng XY, Li HB, Bai YQ, Yang YX, Zhang BY
- 1649 Blood purification for treatment of patients with acute liver failure: Clinical efficacy and nursing strategy
Yuan L, Tian XH, Zhang ZX
- 1653 Clinical effects of different methods of early catheter removal after biliary surgery
Wu CM, Jiang XJ, Cheng X
- 1656 Effects of programed emergency care in patients with severe acute pancreatitis
Hua R
- 1660 Clinical efficacy and safety of combined Western medicine and traditional Chinese medicine treatment for patients with advanced colon cancer
Ma HF, Ke JD, Ni WG
- 1664 Risk factors for postoperative ileus following radical resection for colorectal cancer
Yang YB, Xing WY, Wang GZ
- 1670 Impact of comfort care on quality of life in colorectal cancer patients undergoing radical surgery
Zhang H, Ye JH, Li H
- 1674 Clinical effects of bevacizumab combined with chemotherapy for advanced colorectal cancer
Zhang J, Ban LY
- 1679 Our experience with glucocorticoid treatment of tuberculous peritonitis
Yu Y, Luo Y, Huang HJ
- 1683 A meta-analysis of totally extraperitoneal prosthetic compared with Lichtenstein tension-free repair of groin hernia in adults
Li JG, Hu X, Zheng XB, Li YJ, Fang MY, Li XX
- 1690 Clinical characteristic of peptic ulcer associated with type 2 diabetes
Liu ZD, Li LY

CASE REPORT

- 1695 Killian-Jamieson diverticulum with severe stenosis of the esophagus: A case report
Wang L, Cao J, Ding P, Xin Y, Dai HP
- 1699 A case of hypoglycemia induced by a solitary fibrous tumor in the retroperitoneum
Gu J, Shao X, Tu K, Wei D, Zhao LJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 10 April 8, 2015

APPENDIX

- I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Medical College, Hu'nan University of TCM, 300 Bachelor Road, Science Park in Hanpu, Changsha 410208, Hu'nan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Yuan-Tao Wei* 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 8, 2015

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, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100016, 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

© 2015 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.

艰难梭菌相关肠道疾病的研究进展

肖新云, 赵先平, 谭周进

肖新云, 赵先平, 谭周进, 湖南中医药大学医学院微生物教研室 湖南省长沙市 410208

谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生物生态学的研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81173214

作者贡献分布: 本文综述由肖新云与赵先平完成; 谭周进审校。
通讯作者: 谭周进, 教授, 博士生导师, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学医学院微生物教研室。 tanzhjin@sohu.com

电话: 0731-85381154

收稿日期: 2015-02-02 修回日期: 2015-03-04

接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-08

Clostridium difficile-associated intestinal diseases

Xin-Yun Xiao, Xian-Ping Zhao, Zhou-Jin Tan

Xin-Yun Xiao, Xian-Ping Zhao, Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Medical College, Hu'nan University of TCM, Changsha 410208, Hu'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173214

Correspondence to: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Medical College, Hu'nan University of TCM, 300 Bachelor Road, Science Park in Hanpu, Changsha 410208, Hu'nan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2015-02-02 Revised: 2015-03-04

Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

Clostridium difficile (CD), as one of the normal flora in human and animal intestine, is a Gram-positive anaerobic bacillus. It could cause opportunistic infections, resulting in CD-associated diarrhea, CD-associated colitis and other intestinal diseases. There have ever been massive epidemics of CD infection in both China and other countries, and it has become a global public health problem. The main pathogenic toxins of CD are toxin A, toxin B and newly discovered binary toxins (CDT).

For CD infection prevention and treatment, the reasonable use of new antimicrobial drugs, traditional Chinese medicine, probiotics, CD vaccine and other clinical treatments can be adopted.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Clostridium difficile*; Intestinal diseases; Pathogenic mechanism; Clinical symptoms; Prevention and treatment

Xiao XY, Zhao XP, Tan ZJ. *Clostridium difficile*-associated intestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1539-1545 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1539>

摘要

艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)是一种G⁺厌氧芽胞粗大杆菌, 是人和动物肠道中的正常菌群, 可引起机会性感染, 出现CD相关性腹泻、CD相关性肠炎等肠道疾病, 在国内外出现过大规模流行, 是全球面临的公共健康问题。CD的主要致病毒素是A毒素、B毒素和近年来新发现的二元毒素(CDT毒素), 对于其防治可采用合理的护理措施和采用新型抗菌药物、CD疫苗、中药复方、微生态制剂等进行临床治疗。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 艰难梭菌; 肠道疾病; 致病机制; 临床症状; 防治

核心提示: 艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)是

■背景资料

艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)是肠道内的正常菌群, 是革兰氏阳性专性厌氧芽胞杆菌, 广泛分布于自然界。由于抗生素的滥用, CD在肠道内过度繁殖, 而导致肠道菌群失调, 出现艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)。CD毒素大, 抵抗力强, 对欧美地区甚至全球造成了巨大损害, 全世界对其研究逐渐深入, 有CD毒素基因的研究, 流行性病学研究以及CDI的防治等, 现对这些方面进行综述。

■同行评议者

邓庆, 副研究员, 上海人类基因组研究中心功能基因组部

■ 研发前沿

当前对于A⁺B⁺型毒素基因的研究, 新型抗生素药物的研制, 应用于人体的CD疫苗研制都是目前研究的热点, 目前急需解决的是如何防治CD的暴发流行, 减少CD的发病率和病死率。

一种条件致病菌, 能引起CD感染, 造成相关性腹泻和伪膜性肠炎等, 菌型027型在欧美引起了暴发流行, 其病死率和严重程度引起了全球的高度关注, 在中国关于CD还没有全国性的检测资料。主要产A/B两种毒素, A⁺B⁺和A⁺B⁻两种毒素基因型, 对于其治疗可以从有效的预防, 新型抗生素、研制CD疫苗、中药复方和微生态制剂等。

肖新云, 赵先平, 谭周进. 艰难梭菌相关肠道疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1539-1545 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1539>

0 引言

艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)又称难辨梭菌, 是一种革兰氏阳性专性厌氧菌, 对氧十分敏感, 营养要求较高, 分离培养较为困难, 1935年Hall等^[1]首次分离获得, 被认为是人类肠道内的正常菌群。该菌有鞭毛, 鞭毛位于菌体近端至颈端, 无荚膜, 能形成芽胞, 具有较强的抵抗力, 可在外界环境存活数周至数月。CD广泛分布于水、土壤等自然环境以及人和动物的肠道及粪便中^[2], 约占人体肠道菌群的3%以下。1978年Bartlett等^[3]对CD的抗生素相关性肠炎和产毒菌株研究中发现, CD是可引起人类疾病的病原菌, 是一种条件致病菌。随着新菌株B1/NAP1/027、PCR-078的出现, CD感染的发生率和病死率日趋升高, 现就有关CD所致疾病与临床症状、流行情况、致病机制和预防治疗等内容做一综述。

1 所致疾病及临床症状

1.1 所致疾病 CD对氨苄西林、头孢菌素、林可霉素、克林霉素、红霉素、四环素等耐药。当长期使用这些抗生素(尤其是克林霉素)、机体免疫力降低、菌体移位寄生(如胃肠道外科手术或胃管插入)、反复灌肠、抗肿瘤化学制剂等情况时均可影响肠道内生态平衡, 引起菌群失调, 肠道内的双歧杆菌、乳杆菌等优势菌群对CD的拮抗作用受到限制, 耐药的CD大量繁殖而致病, 易引起艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI), 是引起艰难梭菌相关性腹泻(*Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD)和艰难梭菌相关性肠炎(*Clostridium difficile*-associated colitis,

CDAC)的主要病因, 甚至严重者有致死性假膜性肠炎和中毒性巨结肠, 临床多以肠道炎性病变和形成伪膜为主要特点。

1.2 临床症状 CDI临床表现轻重不一, 可以是携菌无症状、轻中度腹泻、暴发性或致死性假膜性肠炎。主要症状常见于棕色或水状腹泻、腹痛、伪膜性肠炎、充血、水肿、黏膜白斑、假膜和非特异性的小溃疡或糜烂^[4], 还可引起肾盂肾炎、脑膜炎、腹腔及阴道感染、菌血症和气性坏疽等, 部分严重者可出现中毒性巨结肠、肠穿孔、麻痹性肠梗阻、脱水、酸中毒和电解质紊乱、低蛋白血症、低血容量性休克、弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、脓毒症和肾衰竭甚至死亡^[5]。典型的腹泻表现为大便频数多, 有黏液或潜血, 但肉眼血便不常见。伪膜呈黄白色斑点状, 散在分布, 大小不一, 从数毫米到30 mm不等, 严重者可融合成片。伪膜界限分明, 周边黏膜相对正常或略有水肿。近年来, 通过对CD疾病的深入研究发现CDI呈现出一些新的特点, 如发病年龄低, 高发率、可以通过亲密接触传播、血性腹泻、无明显抗生素暴露史及低危险人群发病^[6], 这对于预防CD造成感染进一步提高了警惕。

2 流行情况

CD可存在于正常人体的肠道内, 由于接受抗菌药物的治疗而产生耐药性, 在肠道内异常增殖、释放毒素而发病, 引发内源性感染, 同时该菌可存在于外界环境, 主要通过粪口途径^[7], 以接触传播方式而发病, 引起外源性感染或交叉感染。

2.1 社区和医院 以往一直认为CDI是医源性感染, 但近年来在其他人群如一般社区、长期看护机构(long-term care facilities, LTCF)中CDI的发生率有所增加^[8]。2007年, 美国感染病学会^[9]对CDI提出了分类指南, 对CDI进行了重新定义为社区获得性感染和医院获得性感染。2010年, 美国卫生保健流行病学学会(Society for Healthcare Epidemiology of America, SHEA)与感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)进一步监测CDI时使用标准化病例定义: (1)卫生保健机构发病, 卫生保健相关CDI; (2)社区发病, 卫生保健相关CDI; (3)社区发病, 社区相关CDI^[10]。CD是造成医院患者

感染性腹泻的主要因素,甚至超过了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,成为美国最常见的院内感染菌^[11,12]。CDI现在也越来越被认为是社区腹泻的主要原因,尤其是在年轻的个体和缺乏传统的CDI的危险因素,如住院治疗和抗生素暴露等等^[13-15]。CDI一般好发于新生儿和老年人,在医院和社区暴发流行较高且难以控制。通常住院患者的病原携带率为7%-11%,而新生儿高达70%^[16],在社区和医院,CD可引起30%的抗生素相关性腹泻,50%-70%的抗生素相关性肠炎,90%-100%的抗生素相关性假膜性肠炎,感染的病死率达17%^[17]。现伴随着与PCR-027型相似的PCR-078型菌株的出现,CDI在社区、儿童中以及无基础疾病的人群中发病率逐年升高^[18]。

2.2 欧洲和北美 自1978年CD首次被证实引起伪膜性结肠炎以来,世界各地的CDI发病率和病死率逐年升高,引起全球的高度关注。2001年后,随着新型高毒力株PCR-027的出现,CDI的发病率和严重程度在世界各地呈上升趋势,特别是欧洲和北美,成为全球令人担忧的健康问题^[5]。据相关报道,2006-2007年,法国北部的38所医疗卫生机构22 mo CDI的大规模爆发,其中50%以上是由027型毒株所致^[19]。加拿大魁北克省在2004-01-06发现了1703例CDI患者,感染后造成病死率高达7%^[20]。奥地利的CDI检出率也从2003年的777例升至2006年的2192例^[21]。德国情况也不容乐观,2000-2007年仅南部的一个乡村的病例数由95例增至796例,毒素阳性检测率由7.0%上升到12.8%^[22]。美国2000-2005年CDI发病率从5.5/10000增至11.2/10000,病死率从2000年1.2%增至2004年2.2%^[23,24]。2006年美国医院CDI的发生率每年超过30万例,而来自俄亥俄州的数据显示,在该地区的医院和养老院估计每年有50万例,且每年会有1.5-2.0万例死于CDI^[25]。

2.3 亚洲 在报道较少的亚洲国家(如韩国、新加坡)也呈迅速上升趋势,韩国的产毒素CD检出率从2002年的7.0%上升至2004年的50.3%^[26],新加坡CDI的发病率从2001年的1.49/10000升至2006年的6.64/10000,毒素阳性率从7%升至11%^[27]。我国目前还没有全国性的检测资料,北京、广州、济南3个城市有报道共分离出64株CD,毒素基因型以A⁺B⁺型(45株,70.31%)为主,A⁻B⁺型19株(29.69%),PCR-核糖

体分型共有9种型别,以017型为主^[28]。根据中南大学湘雅医院和伯明翰大学在长沙一所大型医院关于CDI的最新研究显示,主要流行株为核糖体017型,占到48%^[29],但从相关的研究报道可以看出研究发现核糖体017型与欧美暴发流行的027型具有相似的毒力表达,但A、B毒素序列多态性更高^[28]。

3 致病机制

3.1 侵袭力 侵袭力是病原菌通过抵抗机体的防御功能,进而侵入机体,适应机体环境定位于某组织进行繁殖和扩散的能力,主要与菌毛、荚膜等菌体表面结构和侵袭性酶类等有关,是致病的先决条件。CD有菌毛和多种侵袭性酶类(如透明质酸酶、胶原酶、蛋白酶、软骨素-4-硫酸酶等)。菌毛通过与宿主细胞表面的相应受体结合而黏附定居在黏膜表面,助于CD侵入机体;侵袭性酶类能增加机体的通透性,促进CD能在肠道中扩散、定植。但从目前的研究来看,关于CD的菌毛、侵袭性酶类等与菌株的毒力并无相关性,对于其具体的机制还有待于进一步的研究。

3.2 毒素 CD主要靠产生毒素引起机体损伤而致病。CD能产生肠毒素A和细胞毒素B2种大分子梭菌毒素,分别由*tcdA*和*tcdB*基因编码。毒素A对白细胞有趋化作用,能与肠黏膜刷状缘细胞上的毒素受体结合,改变细胞肌动蛋白骨架,介导黏膜上皮细胞的cAMP系统使水和盐分泌增加引发分泌性腹泻,导致肠黏膜炎症反应,毒素B作用较强,可直接刺激单核细胞释放炎症因子,破坏肠壁细胞,引发肠黏膜细胞变性、坏死、凋亡和脱落,甚至形成伪膜^[30]。毒素A/B是由携带19.6 kb致病基因编码区域PaLoc(pathogenicity locus)调控生成,包含*tcdR*、*tcdB*、*tcdE*、*tcdA*和*tcdC*。*tcdR*、*tcdC*分别属于正、负调控基因,在毒素表达调控中扮演重要角色,*tcdC*基因存在18个碱基的缺失,导致毒素的增加和毒力的增强,*tcdE*基因编码一种类似穿孔素的蛋白质,能促进毒素A和毒素B的释放。较早的研究认为单纯的毒素B不致病,只有在毒素A的作用下或细胞损伤的情况下,毒素B才具有致病性^[31]。但近10年来,临床分离到毒素A阴性,但毒素B阳性的CDI菌株,证实毒素B无需毒素A的预先作用,毒素B具有独立致病性。A⁻B⁺型CD的PaLoc区

■ 相关报道

Gupta等对CD的报道比较详细,主要讲了社区CDI和CDI的危险因素。Goudarzi也对CD进行了全面的报道,涉及有流行病学、致病机制、危险因素、和临床预防及其治疗等。

■ 创新盘点

本文主要是在前人基础上进行总结和提炼出来的, 比如所致疾病和临床症状单独全面概括出来, 而且对于流行情况也不同以往思路, 我对其进行了分类从医院社区、欧洲和北美、亚洲3个方面论述, 方便读者比较. 治疗原则上也在前人基础上进行了补充和概括, 让读者对于目前有的治疗方法一目了然.

域包括毒力编码基因*tcdA*、*tcdB*以及毒力调控基因*tcdR*、*tcdC*和*tcdE* 5个基因, 其中, *tcdA*基因由于存在不同程度的缺失, 不能编码A毒素; *tcdB*基因编码270 kDa的B毒素^[32]. 现在认为, 两种毒素的作用是协同的, 先由毒素A启动细胞损伤, 破坏细胞间的紧密连接, 激活上皮细胞内的鸟苷酸环化酶, 导致AMP增加而引起Na⁺分泌增多, 在毒素A的基础上, 毒素B发挥细胞毒作用, 增加上皮细胞的通透性, 造成电解质紊乱和肠液分泌增加, 严重者可出现细胞脱落、坏死以及伪膜的形成. 除产生毒素A和B外, 研究发现多次暴发流行的B1/NAP1/027还可产生二元毒素(CDT毒素). 由基因*cdtA*和*cdtB*编码. CDT毒素是一种腺苷二磷酸核糖转移酶, 可以介导细胞骨架的破坏, 研究发现CDT还具有增加毒性A和毒性B的不良反应^[23]. 有最新研究资料表明CD毒素基因的表达是由正向调节*TcdR*, 抑制剂*TcdC*和全面调节蛋白*CodY*调控^[33].

4 防治

4.1 有效合理的护理措施 CD在医院能通过医护人员的手以及受污染的医疗器械和环境传播, 造成医院交叉感染. 潘杰维等^[34]通过护理举措在预防医院内获得CDAD的作用中运用观察组和对照组实验得出, 有效的护理举措对医院内CDAD的预防有重要作用. 比如加强医护人员及护工的消毒隔离知识培训, 提高对CDAD的认识, 对易感高危患者如高龄、危重病患者、化疗后免疫抑制、合并多种慢性病等实施重点保护, 提前预防护理干预, 接触患者及用品前后要用肥皂及时清理双手, 及早留取患者标本、进行CD分离培养等一些有效的护理举措能减少院内CDAD的发病率.

4.2 新型窄谱抗生素药物 CDI主要是由抗生素的不当使用引起, 应立即停用可能诱发CDI的抗菌药物. 目前控制CDI的首要措施是合理使用抗菌药物, 传统的药物为甲硝唑和万古霉素^[10]. 但该两种药物使用后, 20%-25%的CDI患者会复发^[16,35]. 过去认为对于初次发作的轻、中度CDI, 可首选甲硝唑口服, 初次发作的严重CDI可首选万古霉素, 治疗严重复杂的CDI推荐使用万古霉素口服给药, 单用或联用甲硝唑静脉滴注, 治疗第二次或以后的CDI复发可选用万古霉素^[36]. 自2011年美国FDA批准非达

霉素作为治疗CDI的新药之后, 非达霉素成为CDI领域的研究新热点^[37]. 有实验^[38]表明, 非达霉素对CDI的疗效不亚于万古霉素, 而且复发率更低, 并且具有极高的粪便排泄率, 其药物相互作用发生率低. 非达霉素由于其窄谱抗菌活性和较长的抗生素后效应的特点, 其应用前景巨大.

4.3 CD疫苗 CD能造成医院和社区的CDI大规模流行, 疫苗研制是防治CDI的最理想的途径和方法^[39]. CD疫苗的研究已近20年, 具体进展有毒素A和毒素B相关疫苗、S-层蛋白相关疫苗、细胞壁蛋白Cwp66相关疫苗、蛋白酶蛋白Cwp84相关疫苗、鞭毛蛋白FliC和鞭毛帽蛋白FliD相关疫苗、细胞壁磷脂多糖PS-I和PS-II相关疫苗等等^[40-45]. 但目前尚未有正式上市的可用于人体的疫苗, 除了针对A毒素与B毒素的单克隆抗体疫苗、类毒素疫苗(如赛诺菲-巴斯德类毒素疫苗, 目前进入二期预防性和治疗性试验)在人体中取得较好的效果外, 一些针对A毒素与B毒素受体结合区以及一些针对CD致病因子的基因重组疫苗在动物实验中也取得了良好的防治效果.

4.4 中药复方 在中医的角度认为, CDAD是一种“脾失健运”病, 内因是肠道内菌群失调, 外因是CD的侵入和定植, 中医药遵循的是辨证论治, 强调治疗中的整体观和扶正祛邪理念^[46,47]. 有研究^[48]表明, 参苓白术散作为一种中药复方具有健脾、益气、祛痰、渗湿等多种功效, 能抑制CD的生长, 对于治疗CD疾病疗效明显. 另有一些文献报道^[49], 参苓白术散可以明显的促进人体益生菌如乳酸菌和双歧杆菌的生长, 这对于治疗CD疾病又开拓了一个有价值的研究点.

4.5 微生态制剂 目前对于CD相关疾病的常规疗法大多进行抗生素治疗, 包括甲硝唑、万古霉素等, 但CD的芽胞可以抵御抗生素的作用而存于肠道使疾病复发^[50]. CD致病主要是肠道内优势菌受到限制, 劣势菌过度生长而导致微生态平衡遭到破坏. 通过微生态制剂来调节肠道菌群平衡对于治疗CD疾病不失为一剂良方. 益生菌是一种对宿主起有益作用的活的微生态制剂, 能够促进肠道内菌群生态平衡. 目前应用较多的是双歧杆菌和乳酸杆菌, 乳酸菌及其产物细菌素、过氧化氢、生物表面活性物质等, 对CD的生长具有拮抗作用. 也可向机

体内补充益生菌生长所需的底物益生元, 通过胃液屏障直接到达肠道, 被肠道益生菌双歧杆菌、乳酸杆菌等直接利用, 促进其生长代谢。益生元是益生菌和益生元的组合制剂, 一方面益生菌补充肠道菌群的数量, 促进肠道菌群的恢复, 另一方面, 益生元促进益生菌在肠道内的定值和存活, 使益生菌更好的发挥作用^[51]。D'souza等^[52]2002年的Meta分析纳入9项随机双盲安慰剂对照试验, 其中4项使用*S.boulardii*酵母菌, 4项使用乳酸杆菌, 1项使用产乳酸肠球菌, 结果显示微生态制剂可预防抗生素相关性腹泻。也有报道^[53], 粪链球菌、枯草杆菌、酪酸梭菌等能修复因使用抗生素引起的肠黏膜损伤, 有利于CDI相关腹泻的恢复, 显示出良好的临床效果。据统计, 每例住院患者控制抗生素相关性腹泻的花费约为50-79欧元, 使用益生菌可显著降低相关治疗费用, 并可有效控制感染复发^[54]。对于微生态制剂的安全性, 也有文献报道, 服用微生态制剂组相对于对照组, 恶心、呕吐、腹部疼痛、皮疹等不良反应的发生率明显降低, 且具有统计学意义^[55]。可见研发有针对性功能的微生态制剂将对CDI的防治上有巨大的潜力和前景。

5 结论

CD作为肠道内的正常菌群能引起机会性感染, 是引起CDAD和CDAC的主要病因, 菌株PCR-027型在北美和欧洲造成了CDI暴发流行, 在我国目前报道较少。CD核糖分型多样, 毒素A/B表达由PaLoc区域编码, 随着新型菌株PCR-078的出现, CD的发病率和病死率也将进一步提升。对于其防治和治疗过去研究较多的是抗生素和CD疫苗的研制, 而使用中药复方和微生态制剂也越来越有所报道, 且疗效显著, 不良反应少, 费用低。

6 参考文献

- Hall IC, O Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficile*. *Am J Dis Child* 1935; 48: 390-402
- Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1339-1350 [PMID: 12746372]
- Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978; 298: 531-534 [PMID:

- 625309 DOI: 10.1056/NEJM197803092981003]
- O'Connor D, Hynes P, Cormican M, Collins E, Corbett-Feeney G, Cassidy M. Evaluation of methods for detection of toxins in specimens of feces submitted for diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2846-2849 [PMID: 11474001]
- 郑跃杰, 张国成. 儿童艰难梭菌感染. *临床儿科杂志* 2011; 29: 501-505
- 白驹, 雷雨婷, 张吉波. 艰难梭菌相关性腹泻的临床特点分析和防治策略. *中外医学研究* 2013; 11: 1-2
- Mutters R, Nonnenmacher C, Susin C, Albrecht U, Kropatsch R, Schumacher S. Quantitative detection of *Clostridium difficile* in hospital environmental samples by real-time polymerase chain reaction. *J Hosp Infect* 2009; 71: 43-48 [PMID: 19041162]
- Garg S, Mirza YR, Girotra M, Kumar V, Yoselevitz S, Segon A, Dutta SK. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD): a shift from hospital-acquired infection to long-term care facility-based infection. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3407-3412 [PMID: 24154638]
- McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kutty PK. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 140-145 [PMID: 17265394]
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 431-455 [PMID: 20307191]
- Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 387-390 [PMID: 21460491]
- Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Growth and geographic variation in hospitalizations with resistant infections, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1756-1758 [PMID: 18976563]
- Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL, Harmsen WS, Zinsmeister AR. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 89-95 [PMID: 22108454 DOI: 10.1038/ajg.2011.398]
- Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 388-396 [PMID: 18434341 DOI: 10.1093/jac/dkn163]
- Bauer MP, Goorhuis A, Koster T, Numan-Ruberg SC, Hagen EC, Debast SB, Kuijper EJ, van Dissel JT. Community-onset *Clostridium difficile*-associated diarrhoea not associated with antibiotic usage--two case reports with review of the changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Neth J Med* 2008; 66:

■应用要点

本文主要应用与方便读者快速比较全面的了解CD这一条件致病菌, 以及目前的研究热点及哪些需要突破和继续解决的领域。

■ 名词解释

社区获得性感染: 如果在社区症状开始出现或者在医院住院48 h之内, 之后12 wk内没有住院治疗; 医院获得性感染: 如果在医院的时间多余48 h或者出院后4 wk之内的时间症状开始发生; 或者出院后4-12 wk内不确定症状是否开始出现在社区。

- 207-211 [PMID: 18490799]
- 16 Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile--more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359: 1932-1940 [PMID: 18971494 DOI: 10.1056/NEJMra0707500]
- 17 Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S12-S18 [PMID: 18177217 DOI: 10.1086/521863]
- 18 Ananthakrishnan AN. Clostridium difficile infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 17-26 [PMID: 21119612 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.190]
- 19 Birgand G, Blanckaert K, Carbonne A, Coignard B, Barbut F, Eckert C, Grandbastien B, Kadi Z, Astagneau P. Investigation of a large outbreak of Clostridium difficile PCR-ribotype 027 infections in northern France, 2006-2007 and associated clusters in 2008-2009. *Euro Surveill* 2010; 15: pii: 19597 [PMID: 20587362]
- 20 Oldfield EC. Clostridium difficile-associated diarrhea: resurgence with a vengeance. *Rev Gastroenterol Disord* 2006; 6: 79-96 [PMID: 16699477]
- 21 Indra A, Huhulescu S, Fiedler A, Kernbichler S, Blaschitz M, Allerberger F. Outbreak of Clostridium difficile 027 infection in Vienna, Austria 2008-2009. *Euro Surveill* 2009; 14: pii: 19186 [PMID: 19422768]
- 22 Borgmann S, Kist M, Jakobiak T, Reil M, Scholz E, von Eichel-Streiber C, Gruber H, Brazier JS, Schulte B. Increased number of Clostridium difficile infections and prevalence of Clostridium difficile PCR ribotype 001 in southern Germany. *Euro Surveill* 2008; 13: pii: 19057 [PMID: 19081002]
- 23 McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2005; 353: 2433-2441 [PMID: 16322603]
- 24 Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult Clostridium difficile-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 929-931 [PMID: 18507904 DOI: 10.3201/eid1406.071447]
- 25 Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 526-536 [PMID: 19528959 DOI: 10.1038/nrmicro2164]
- 26 Shin BM, Kuak EY, Yoo HM, Kim EC, Lee K, Kang JO, Whang DH, Shin JH. Multicentre study of the prevalence of toxigenic Clostridium difficile in Korea: results of a retrospective study 2000-2005. *J Med Microbiol* 2008; 57: 697-701 [PMID: 18480325 DOI: 10.1099/jmm.0.47771-0]
- 27 Lim PL, Barkham TM, Ling LM, Dimatac F, Alfred T, Ang B. Increasing incidence of Clostridium difficile-associated disease, Singapore. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1487-1489 [PMID: 18760029 DOI: 10.3201/eid1409.070043]
- 28 王晶, 李春辉, 杜鹏程, 曹波, 陈晨, 卢金星, 李中杰, 余宏杰, 程颖. 中国部分地区艰难梭菌PCR-核糖体分型及毒素基因多态性研究. *中国感染控制杂志* 2014; 13: 1-7
- 29 Hawkey PM, Marriott C, Liu WE, Jian ZJ, Gao Q, Ling TK, Chow V, So E, Chan R, Hardy K, Xu L, Manzoor S. Molecular epidemiology of Clostridium difficile infection in a major Chinese hospital: an underrecognized problem in Asia? *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3308-3313 [PMID: 23903542 DOI: 10.1128/JCM.00587-13]
- 30 Geric B, Rupnik M, Gerding DN, Grabnar M, Johnson S. Distribution of Clostridium difficile variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among clinical isolates in an American hospital. *J Med Microbiol* 2004; 53: 887-894 [PMID: 15314196 DOI: 10.1099/jmm.0.45610-0]
- 31 何英, 陆学东. 艰难梭菌相关性腹泻的实验室诊断. *国际检验医学杂志* 2013; 34: 837-840
- 32 李先平, 李文革, 王晶, 卢金星. 中美艰难梭菌A-B株毒力编码区域转录及B毒素表达的研究. *中国感染控制杂志* 2014; 13: 65-70
- 33 Matamouros S, England P, Dupuy B. Clostridium difficile toxin expression is inhibited by the novel regulator TcdC. *Mol Microbiol* 2007; 64: 1274-1288 [PMID: 17542920 DOI: 10.1111/j.1365-2958.2007.05739.x]
- 34 潘杰维, 王轶, 欧阳琴. 护理举措在预防医院内获得艰难梭菌相关腹泻的作用. *现代医院* 2013; 13: 84-86
- 35 Lynch T, Chong P, Zhang J, Hizon R, Du T, Graham MR, Beniac DR, Booth TF, Kibsey P, Miller M, Gravel D, Mulvey MR. Characterization of a stable, metronidazole-resistant Clostridium difficile clinical isolate. *PLoS One* 2013; 8: e53757 [PMID: 23349739 DOI: 10.1371/journal.pone.0053757]
- 36 徐少华, 黄海辉, 李光辉. 成人艰难梭菌感染临床实践指南: 美国卫生保健流行病学学会与感染病学会2010年更新. *中国感染与化疗杂志* 2011; 11: 426-427
- 37 Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 281-289 [PMID: 22321770 DOI: 10.1016/S1473-3099]
- 38 肖宇博, 于锋. 艰难梭菌感染的治疗新药—非达霉素. *药学与临床研究* 2012; 20: 419-424
- 39 Hussack G, Arbabi-Ghahroudi M, van Faassen H, Songer JG, Ng KK, MacKenzie R, Tanha J. Neutralization of Clostridium difficile toxin A with single-domain antibodies targeting the cell receptor binding domain. *J Biol Chem* 2011; 286: 8961-8976 [PMID: 21216961 DOI: 10.1074/jbc.M110.198754]
- 40 Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, Nichol G, Thomas WD, Leney M, Sloan S, Hay CA, Ambrosino DM. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. *N Engl J Med* 2010; 362: 197-205 [PMID: 20089970 DOI: 10.1056/NEJMoa0907635]
- 41 Wang H, Sun X, Zhang Y, Li S, Chen K, Shi L, Nie W, Kumar R, Tzipori S, Wang J, Savidge T, Feng H. A chimeric toxin vaccine protects against primary and recurrent Clostridium difficile infection. *Infect Immun* 2012; 80: 2678-2688 [PMID: 22615245 DOI: 10.1128/IAI.00215-12]
- 42 Permpoonpattana P, Hong HA, Phetcharaburanin J, Huang JM, Cook J, Fairweather NF, Cutting SM. Immunization with Bacillus spores expressing toxin A peptide repeats protects against infection with Clostridium difficile strains producing toxins A and B. *Infect Immun* 2011; 79: 2295-2302 [PMID: 21511111 DOI: 10.1128/IAI.00587-11]

- 21482682 DOI: 10.1128/IAI.00130-11]
- 43 Drudy D, Calabi E, Kyne L, Sougioultzis S, Kelly E, Fairweather N, Kelly CP. Human antibody response to surface layer proteins in *Clostridium difficile* infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004; 41: 237-242 [PMID: 15196573]
- 44 Péchiné S, Janoir C, Collignon A. Variability of *Clostridium difficile* surface proteins and specific serum antibody response in patients with *Clostridium difficile*-associated disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5018-5025 [PMID: 16207956 DOI: 10.1128/JCM.43.10.5018-5025.2005]
- 45 Oberli MA, Hecht ML, Bindschädler P, Adibekian A, Adam T, Seeberger PH. A possible oligosaccharide-conjugate vaccine candidate for *Clostridium difficile* is antigenic and immunogenic. *Chem Biol* 2011; 18: 580-588 [PMID: 21609839 DOI: 10.1016/j.chembiol.2011.03.009]
- 46 楼淑瑾. 抗生素相关性腹泻相关因素与对策. 辽宁中医药大学学报 2006; 8: 120-121
- 47 蒋兆年. 肉蔻四神丸治疗AAD 21例临床观察. 首都医药 2007; 14: 47
- 48 舒青龙, 徐刚, 叶荷平, 章喜林, 封勇, 魏娜. 参苓白术散对体外艰难梭菌生长的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 258-262
- 49 丁维俊, 周邦靖. 参苓白术散对小鼠脾虚模型肠道菌群的影响. 北京中医药大学学报 2006; 29: 530
- 50 Heinlen L, Ballard JD. *Clostridium difficile* infection. *Am J Med Sci* 2010; 340: 247-252 [PMID: 20697257 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181e939d8]
- 51 姜良铎, 赵长琦. 中医药与微生态学. 北京: 化学工业出版社, 2008: 9
- 52 D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361 [PMID: 12052801]
- 53 Chen CC, Kong MS, Lai MW, Chao HC, Chang KW, Chen SY, Huang YC, Chiu CH, Li WC, Lin PY, Chen CJ, Li TY. Probiotics have clinical, microbiologic, and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 135-138 [PMID: 20135748 DOI: 10.1097/INF.0b013e3181b530bf]
- 54 Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, Bulpitt CJ. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 80 [PMID: 17604300]
- 55 McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812-822 [PMID: 16635227 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00465.x]

同行评价

本文综述了CD相关肠道疾病的国内外最新研究进展, 主要包括所致疾病与临床症状、流行情况、致病机制和预防治疗等内容, 在该研究领域内具有一定的参考价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部)

吴茱萸碱对肝癌HepG2细胞侵袭和迁徙的影响

孙建超, 娄方方, 史云, 王豫萍

■背景资料

肝癌是比较常见的肿瘤, 其在美国的发病率及死亡率均较高, 为危害人类健康的二号杀手, 肝癌细胞的侵袭与转移与肝癌的预后及复发息息相关。吴茱萸碱为吴茱萸的主要活性成分之一, 具有良好的抗肿瘤效果。为进一步明确其作用机制, 本文对肝癌细胞侵袭、迁徙与增殖作用的影响进行研究。

孙建超, 娄方方, 史云, 王豫萍, 贵阳医学院检验学院临床微生物及免疫学教研室 贵阳医学院附属医院微生物免疫科 贵州省贵阳市 550004

孙建超, 主要从事肝病学的研究。

贵州省省长基金资助项目, No. 201244

贵州省科技厅中药现代化基金资助项目, No. 20123017

作者贡献分布: 本课题由孙建超与王豫萍设计; 实验操作由孙建超、娄方方及史云完成; 论文撰写、数据分析由孙建超与娄方方共同完成; 文献检索由孙建超与王豫萍完成。

通讯作者: 王豫萍, 教授, 550004, 贵州省贵阳市云岩区北京路4号, 贵阳医学院检验学院临床微生物及免疫学教研室, 贵阳医学院附属医院微生物免疫科。1500776978@qq.com
收稿日期: 2015-01-07 修回日期: 2015-02-10
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-08

Evodiamine inhibits invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells

Jian-Chao Sun, Fang-Fang Lou, Yun Shi, Yu-Ping Wang

Jian-Chao Sun, Fang-Fang Lou, Yun Shi, Yu-Ping Wang, Department of Microbiology and Immunology, Inspection Institute, Guiyang Medical College; Laboratory of Microbiology and Immunology, Guiyang Medical College Affiliated Hospital, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: Provincial Governor Foundation of Guizhou Province, No. 201244; Foundation of Modernization of Chinese Traditional Medicine of Science and Technology Agency of Guizhou Province, No. 20123017

Correspondence to: Yu-Ping Wang, Professor, Department of Microbiology and Immunology, Inspection Institute, Guiyang Medical College; Laboratory of Microbiology and Immunology, Guiyang Medical College Affiliated Hospital, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. 1500776978@qq.com

Received: 2015-01-07 Revised: 2015-02-10

Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To assess the effect of evodiamine on the invasion and metastasis of human hepatocellular

carcinoma HepG2 cells and to discuss the underlying mechanism.

METHODS: The effect of evodiamine on the expression levels of ERK1/2 and p-ERK1/2 in HepG2 cells was assessed by Western blot. The invasion and metastasis of HepG2 cells were tested by transwell assays. Colony-forming ability was determined by colony formation assay.

RESULTS: After HepG2 cells were treated with 0, 5, 25, or 50 $\mu\text{mol/L}$ evodiamine, the numbers of invasion cells were 97.6 ± 6.3 , 32.3 ± 1.3 , 22.3 ± 2.5 , and 10.6 ± 3.7 , respectively, and the numbers of metastatic cells were 106.3 ± 3.2 , 57.7 ± 3.2 , 26.8 ± 1.6 , and 15.4 ± 3.9 , respectively ($P < 0.05$). Evodiamine had a significant inhibitory effect on HepG2 cell colony-forming ability ($P < 0.05$). Evodiamine treatment down-regulated the expression of p-ERK1/2, but had no significant impact on ERK1/2 expression.

CONCLUSION: Evodiamine can inhibit the invasion, metastasis and colony-forming ability of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells, and the possible mechanism may be related to down-regulation of p-ERK 1/2 protein.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Evodiamine; HepG2 cell; Invasion; Metastasis; ERK1/2

Sun JC, Lou FF, Shi Y, Wang YP. Evodiamine inhibits invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1546-1552 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1546.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1546>

■同行评议者

范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科; 肖文华, 主任医师, 中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科; 秦建民, 主任医师, 上海中医药大学附属普陀医院普外科

摘要

目的: 研究吴茱萸碱对人肝癌细胞HepG2细胞外调节蛋白激酶(extracellular-regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)表达的影响。

方法: Transwell小室检测吴茱萸碱对HepG2细胞侵袭及迁徙的影响。集落形成实验检测吴茱萸碱对HepG2细胞集落形成能力的影响。Western blot检测HepG2细胞ERK1/2、phospho-ERK1/2(P-ERK1/2)蛋白。

结果: 吴茱萸碱5、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 作用后, HepG2细胞侵袭细胞数分别为32.3个 \pm 1.3个、22.3个 \pm 2.5个、10.6个 \pm 3.7个, 对照组为97.6个 \pm 6.3个, 差异有统计学意义($P<0.05$); 迁徙细胞数为57.7个 \pm 3.2个、26.8个 \pm 1.6个、15.4个 \pm 3.9个, 对照组为106.3个 \pm 3.2个, 差异有统计学意义($P<0.05$)。5、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 吴茱萸碱作用HepG2细胞集落形成数分别为147.0个 \pm 12.1个、94.3个 \pm 4.0个、0个, 对照组为231.3个 \pm 15.4个, 差异有统计学意义($P<0.05$)。Western blot分析5、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 吴茱萸碱处理HepG2细胞24 h及30 $\mu\text{mol/L}$ 吴茱萸碱处理HepG2细胞24、48 h后, ERK1/2蛋白的表达无明显变化, 但其活化形式P-ERK1/2蛋白的表达量减少。

结论: 吴茱萸碱可显著抑制人肝癌HepG2细胞侵袭和迁徙及克隆增殖能力, 其机制可能与吴茱萸碱抑制ERK1/2蛋白活化有关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 吴茱萸碱; HepG2细胞; 侵袭; 迁徙; ERK1/2

核心提示: 吴茱萸碱影响肝癌HepG2细胞侵袭、迁徙与增殖中的作用机制可能与其抑制磷酸化细胞外调节蛋白激酶(phospho-extracellular regulated protein kinases 1/2)蛋白表达有关。

孙建超, 娄方方, 史云, 王豫萍. 吴茱萸碱对肝癌HepG2细胞侵袭和迁徙的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1546–1552
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1546.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1546>

0 引言

肝癌是危害我国人民健康的二号杀手, 也是全球癌性死亡的最主要的一个因素。每年全球超过60万人被确诊为肝癌, 其中超过50%(约

400000例)发生在中国^[1,2]。肝癌为富血管肿瘤, 肝癌细胞侵入静脉向肝内外转移是肝癌患者死亡的主要诱因^[3]。最新国内外研究^[4,5]表明, 肝癌的发生发展与肝癌细胞Ras-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路异常活化相关。MAPK信号转导通路, 又称细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)级联途径, 是将细胞外刺激信号传递到细胞核、介导细胞产生反应的信号传导通路中最为重要的一条通路。ERK是各条信号通路的交汇点, 包括两个重要成员ERK1/ERK2, 因此, ERK1/2有望成为肿瘤治疗的靶点。研究证实, 吴茱萸碱可促进细胞凋亡和抑制肿瘤细胞的转移, 对肺癌、乳腺癌、胃癌、胶质细胞瘤等多种肿瘤细胞均有抑制增殖作用^[6-9]。本研究应用吴茱萸碱作用于人肝癌HepG2细胞, 研究吴茱萸碱对肝癌细胞侵袭和迁徙以及对ERK1/2蛋白表达的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 DMEM高糖培养基购自HyClone公司; 胎牛血清购自四季青公司; 人肝癌细胞株HepG2细胞由本中心实验室保存; Matrigel胶(索莱宝)、Transwell细胞培养板(millipore公司); PVDF膜、ECL发光液(millipore公司); P-ERK1/2单克隆抗体(CST); ERK1/2多克隆抗体(巴傲得)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 在含10%胎牛血清的HyClone DMEM高糖培养液中, 置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、50 mL/L CO_2 培养箱中饱和湿度下培养, 待细胞生长至对数期时进行后续实验检测。

1.2.2 肝癌HepG2细胞体外侵袭与迁徙实验: Matrigel胶与DMEM培养基按1:8稀释成1 mg/mL悬液, Transwell小室内室面加入60 μL 悬液, 室温静置1 h备用。消化细胞调整细胞浓度至 4×10^5 个/mL, 取100 μL 细胞悬液接种于Transwell小室内, 分别加入含吴茱萸碱的DMEM培养基100 μL , 根据前期实验结果, 使药物终浓度分别为5、25、50 $\mu\text{mol/L}$, 设置不含吴茱萸碱对照组, 每组3个复孔。小室外加入含20%胎牛血清的完全培养基1 mL。37 $^{\circ}\text{C}$ 、50 mL/L CO_2 培养箱中培养48 h, 棉签擦去内层细胞, 冷甲醇固定30 min, 0.1%结晶紫染色10 min, 200倍镜下随机选取5个视野, 计数穿到下室面

■ 研究前沿

吴茱萸碱的抗肿瘤作用效果明显, 然而其作用机制较为复杂, 尤其是其对肝癌HepG2细胞侵袭、迁徙与增殖中的作用机制尚不明确, 有待进一步研究。

■ 相关报道

已报道吴茱萸碱对多种肿瘤细胞的增殖、周期、侵袭具有抑制作用, 其机制可能与吴茱萸碱抑制与细胞侵袭、迁徙与增殖相关的信号通路中的相关因子。

表 1 不同浓度吴茱萸碱对HepG2细胞侵袭与迁徙的影响

吴茱萸碱 药物浓度 (μmol/L)	侵袭		迁徙	
	细胞数 (mean ± SD)	侵袭抑制率 (%)	细胞数 (mean ± SD)	抑制率 (%)
0	97.6 ± 6.3	—	106.3 ± 3.2	—
5	32.3 ± 1.3 ^a	66.78	57.2 ± 3.2 ^a	46.15
25	22.3 ± 2.5 ^a	77.14	26.8 ± 1.6 ^a	74.79
50	10.6 ± 3.7 ^a	83.90	15.4 ± 3.9 ^a	85.47

^a*P* < 0.05 vs 0 μmol/L 吴茱萸碱药物组。

的细胞, 计算平均值。以穿膜细胞的相对数代表肝癌HepG2细胞的侵袭能力, 侵袭抑制率按如下公式计算: 细胞侵袭抑制率(%) = (对照组穿膜细胞数 - 试验组穿膜细胞数) / 对照组穿膜细胞数 × 100%。

细胞迁徙试验除Transwell小室内不铺基质胶外, 其他操作相同。以穿膜细胞的相对数代表肝癌HepG2细胞的迁徙能力。迁徙抑制率按如下公式计算: 细胞迁徙抑制率(%) = (对照组穿膜细胞数 - 试验组穿膜细胞数) / 对照组穿膜细胞数 × 100%。

1.2.3 集落形成实验: 细胞以1 × 10⁴/孔接种于六孔板内, 24 h后, 换含0、5、25、50 μmol/L 吴茱萸碱的10%胎牛血清完全培养液处理24 h。弃去含药培养液, 换10%胎牛血清完全培养液继续培养7 d, 冷甲醇固定30 min, 0.1%结晶紫染色10 min, 计数细胞数目>50个或直径>75 μm的集落。集落形成率(%) = (对照组集落数 - 试验组集落数) / 对照组集落数 × 100%。

1.2.4 Western blot法检测细胞ERK1/2、P-ERK1/2蛋白表达情况: 待细胞铺满80%-90%时, 5、25、50 μmol/L 吴茱萸碱的10%胎牛血清完全培养液处理; 30 μmol/L 吴茱萸碱的10%胎牛血清完全培养液处理24、48 h。收集细胞, 提取总蛋白, BCA蛋白定量法计算各组蛋白浓度。每组取20 μg蛋白进行SDS-PAGE凝胶电泳。湿转于PVDF膜上, 5%牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)室温封闭2 h, 兔抗人一抗ERK1/2(1 : 600)、P-ERK1/2(1 : 2000)4 °C孵育12 h, 辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗(1 : 20000)室温孵育1 h。TBST清洗后ECL发光液显色、曝光, Image J软件分析灰度值。以对照组和药物组的目的条带和内参的比值进行半定量分析。

统计学处理 所有数据均用SPSS17.0统计

软件分析, 实验数据均采用mean ± SD表示。各组间均数比较采用单因素方差分析, 组间比较采用*t*检验。*P* < 0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 吴茱萸碱对HepG2细胞侵袭与迁徙的影响 随吴茱萸碱药物浓度的增加, HepG2细胞穿过小室的细胞数量明显减少(*P* < 0.05)。48 h后HepG2细胞穿过小室细胞计数结果如下(表1, 图1)。

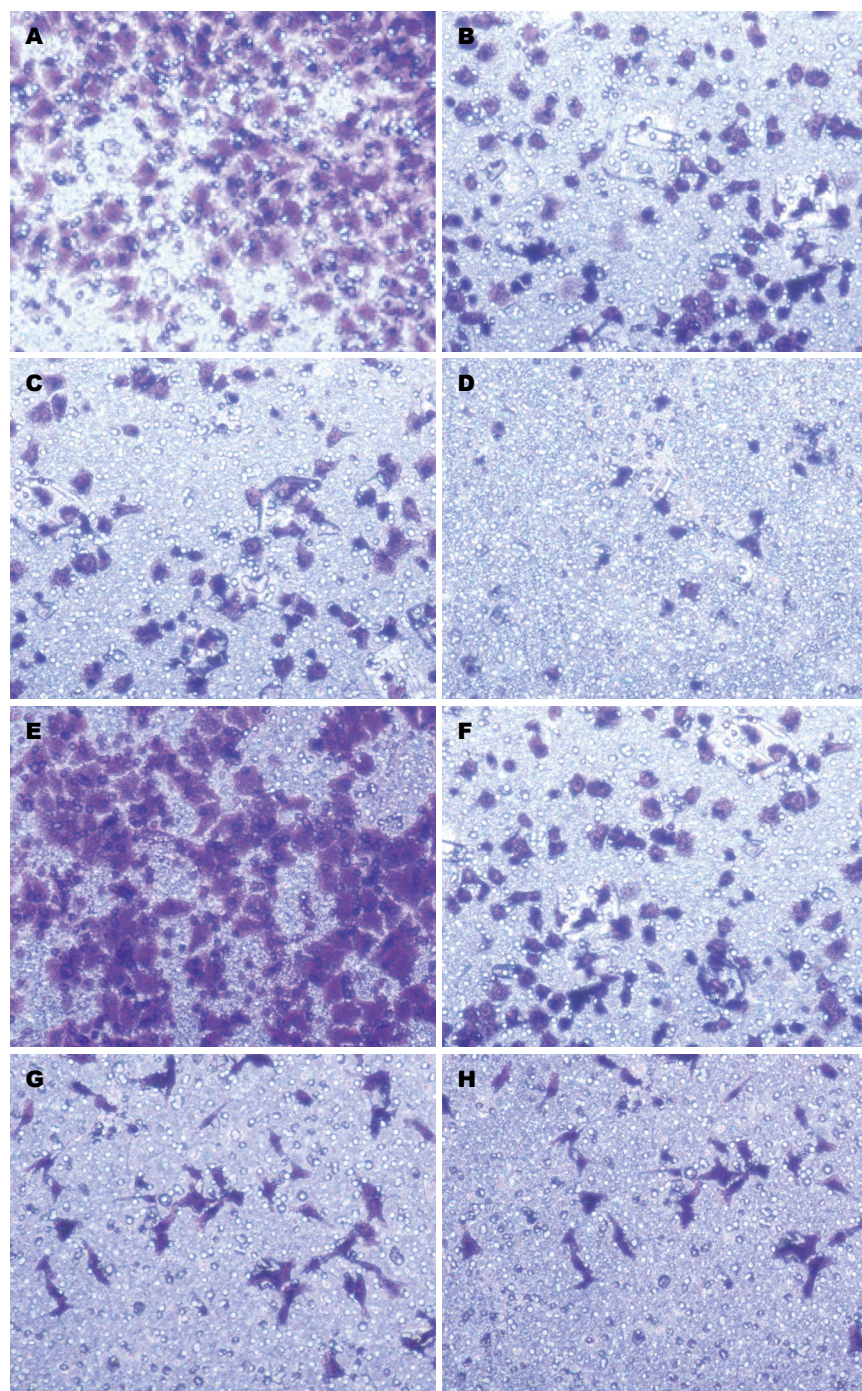
2.2 吴茱萸碱对HepG2细胞集落形成的影响 对照组、5、25、50 μmol/L 吴茱萸碱处理组集落数分别为231.3个 ± 15.4个、147.0个 ± 12.1个、94.3个 ± 4.0个、0个。随药物浓度增加, 吴茱萸碱可显著抑制HepG2细胞克隆形成能力(*P* < 0.05)。结果如图2所示。

2.3 吴茱萸碱对ERK1/2、P-ERK1/2蛋白表达影响 吴茱萸碱作用HepG2细胞, ERK1/2蛋白表达无明显改变, 但P-ERK1/2蛋白表达量随吴茱萸碱药物浓度增加及作用时间延长, 表达量降低。蛋白表达变化如图3所示。

3 讨论

吴茱萸碱为我国传统中药吴茱萸主要活性物质之一, 吴茱萸碱对于心血管系统^[10,11]、内分泌系统^[12,13]、免疫系统^[14]等均具有较强的药理作用。同时还有抗炎镇痛^[15]、调节脂肪代谢^[16]等作用。最新研究表明, 吴茱萸碱对多种实体瘤及血液系统肿瘤均有良好的抑制效果: 赵绿翠等^[17]发现吴茱萸碱下调周期蛋白A1、破坏Bcl-2/Bax比例进而诱导人结肠癌细胞凋亡; 高世勇等^[18]将吴茱萸碱作用于肝癌细胞后可影响细胞微管蛋白聚集状态, 使细胞周期阻滞于G₂/M期。

癌细胞的侵袭与迁徙是包括肿瘤细胞脱



■ 创新亮点

我们通过观察吴茱萸碱对肝癌HepG2细胞侵袭、迁徙与增殖的影响及其对ERK信号转导通路中ERK1/2、P-ERK1/2蛋白表达的影响, 为其作用机制做了初步探究。

图 1 不同浓度吴茱萸碱对侵袭与迁徙的影响($\times 200$). A-D: 为对照组、5、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 吴茱萸碱组的细胞侵袭图; E-H: 为对照组、5、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 吴茱萸碱组的细胞迁徙图。

离原组织、远处传播、新环境中生存和增殖等多个环节的复杂过程^[19-21]。肿瘤的侵袭与转移是反映肿瘤恶性程度的良好指标, 与肿瘤的预后及复发息息相关^[22,23]。Transwell小室法检测HepG2细胞侵袭与迁徙发现, 吴茱萸碱可显著抑制细胞侵袭与迁徙, 且随药物浓度增加, 抑制效果更明显。克隆形成实验也表明吴茱萸碱能有效抑制HepG2细胞克隆增殖能力, 减少

其在新环境中生存和增殖。

在所有真核细胞中均存在Ras/Raf/MEK/ERK这一高度保守的细胞信号传导通路。Ras/Raf/MEK/ERK信号传导通路是“MAPK”众多通路中的一个, 他在多种致瘤性疾病中通常是上调的^[24-26]。肝癌发生涉及多条信号通路的活化, 其中MEK/ERK信号通路与肿瘤细胞的发生发展、增殖、侵袭与转移紧密相关。各种

应用要点

吴茱萸碱对多种实体瘤及血液系统恶性肿瘤均有良好的抑制作用, 因此探究其作用机制可以为临床癌症的治疗尤其是无法应用手术的恶性肿瘤提供新的药物及治疗方法.

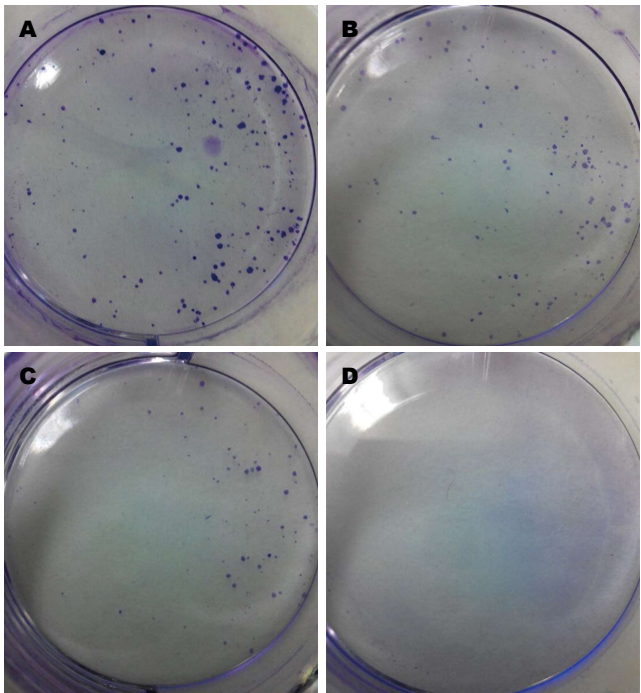


图 2 吴茱萸碱对HepG2细胞集落形成的影响. A-D: 为对照组、5、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 吴茱萸碱组的集落形成图片.

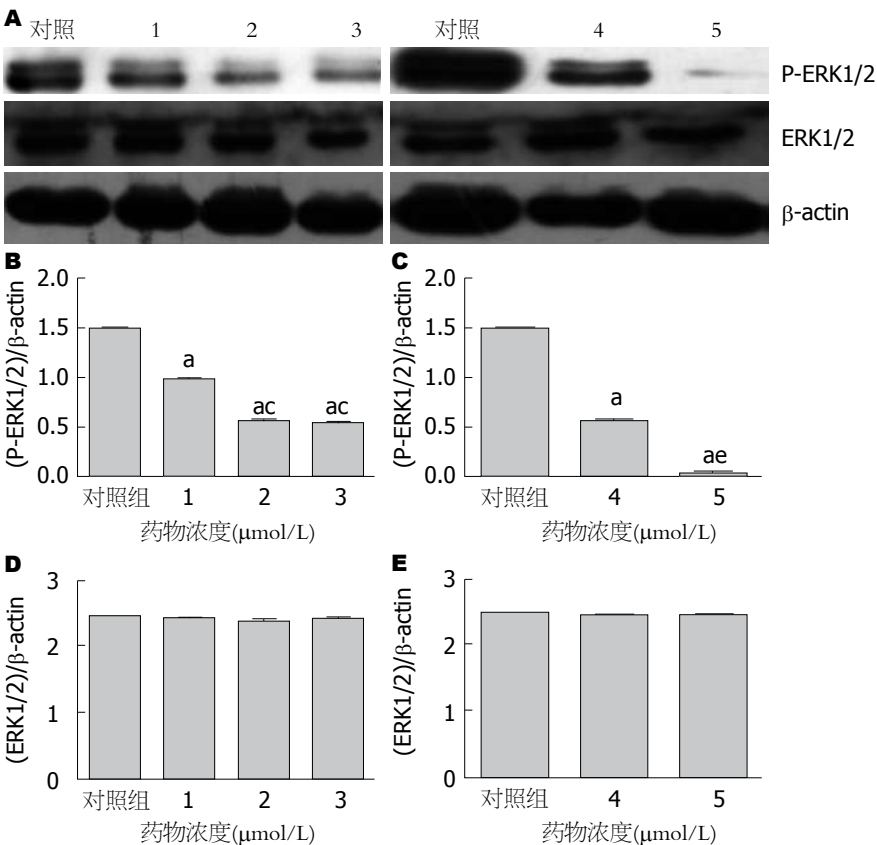


图 3 吴茱萸碱对ERK1/2、P-ERK1/2蛋白表达的影响. A: 各处理组的蛋白表达; B: 5、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 吴茱萸碱处理后P-ERK1/2蛋白表达灰度值的柱形图. $^*P<0.05$ vs 对照组, $^{\#}P<0.05$ vs 5 $\mu\text{mol/L}$ 吴茱萸碱处理组; C: 30 $\mu\text{mol/L}$ 吴茱萸碱处理24、48 h后蛋白表达灰度值的柱形图. $^*P<0.05$ vs 对照组; $^{\#}P<0.05$ vs 30 $\mu\text{mol/L}$ 吴茱萸碱处理24 h组; D: 5、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 吴茱萸碱处理后ERK1/2蛋白表达灰度值的柱形图; E: 30 $\mu\text{mol/L}$ 吴茱萸碱处理24、48 h后ERK1/2蛋白表达灰度值的柱形图. 1-3: 为5、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 吴茱萸碱处理组; 4, 5: 30 $\mu\text{mol/L}$ 吴茱萸碱处理24、48 h组.

刺激经不同的信息传导通路, 激活Ras形成级联反应Ras-Raf-MEK-ERK, Raf和MEK具有酪

氨酸/苏氨酸活性, 是MAPKs上游信号作用的交汇靶点, MEK活化下游分子ERK, ERK磷酸

化激活或失活多种蛋白, 同时活化的ERK进入细胞核诱导基因表达发挥功能: 介导细胞表面的外来信号转导细胞核内, 参与细胞分化、生长、增殖和凋亡, 并在细胞恶性转化及演变过程中起重要作用^[27]. ERK是MAPK家族成员之一, 包括两个重要成员ERK1/ERK2. 在多种肿瘤中, 包括肝癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌等中发现ERK信号传导通路的过度活化^[28-30]. 本研究用吴茱萸碱作用于HepG2细胞后, ERK1/2蛋白表达水平没有变化, 但其活化形式P-ERK1/2表达量显著降低. 随药物浓度增加及作用时间延长, 抑制效果更显著, 表明吴茱萸碱对于ERK1/2信号通路的活化有明显的抑制作用. 但25 $\mu\text{mol/L}$ 与50 $\mu\text{mol/L}$ 作用效果未出现明显差异, 这可能与药物作用浓度以达到饱和或者作用时间长短有关.

总之, 吴茱萸碱能够抑制HepG2细胞侵袭、迁徙及其克隆形成能力, 这可能与吴茱萸碱抑制ERK1/2蛋白活化相关.

4 参考文献

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
- Monvoisin A, Neaud V, De Lédighen V, Dubuisson L, Balabaud C, Bioulac-Sage P, Desmoulière A, Rosenbaum J. Direct evidence that hepatocyte growth factor-induced invasion of hepatocellular carcinoma cells is mediated by urokinase. *J Hepatol* 1999; 30: 511-518 [PMID: 10190737]
- Tian ZJ, An W. ERK1/2 contributes negative regulation to STAT3 activity in HSS-transfected HepG2 cells. *Cell Res* 2004; 14: 141-147 [PMID: 15115615]
- Huang B, Xiao E, Huang M. MEK/ERK pathway is positively involved in hypoxia-induced vasculogenic mimicry formation in hepatocellular carcinoma which is regulated negatively by protein kinase A. *Med Oncol* 2015; 32: 408 [PMID: 25487444 DOI: 10.1007/s12032-014-0408-7]
- Hong JY, Park SH, Min HY, Park HJ, Lee SK. Anti-proliferative effects of evodiamine in human lung cancer cells. *J Cancer Prev* 2014; 19: 7-13 [PMID: 25337567]
- Wang KL, Hsia SM, Yeh JY, Cheng SC, Wang PS, Wang SW. Anti-Proliferative Effects of Evodiamine on Human Breast Cancer Cells. *PLoS One* 2013; 8: e67297 [PMID: 23840656]
- Shi HL, Wu XJ, Liu Y, Xie JQ. Berberine counteracts enhanced IL-8 expression of AGS cells induced by evodiamine. *Life Sci* 2013; 93: 830-839 [PMID: 24063987 DOI: 10.1016/j.lfs.2013.09.010]
- Liu AJ, Wang SH, Chen KC, Kuei HP, Shih YL, Hou SY, Chiu WT, Hsiao SH, Shih CM. Evodiamine, a plant alkaloid, induces calcium/JNK-mediated autophagy and calcium/mitochondria-mediated apoptosis in human glioblastoma cells. *Chem Biol Interact* 2013; 205: 20-28 [PMID: 23774672 DOI: 10.1016/j.cbi.2013.06.004]
- Rang WQ, Du YH, Hu CP, Ye F, Xu KP, Peng J, Deng HW, Li YJ. Protective effects of evodiamine on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Planta Med* 2004; 70: 1140-1143 [PMID: 15643547]
- Kobayashi Y, Hoshikuma K, Nakano Y, Yokoo Y, Kamiya T. The positive inotropic and chronotropic effects of evodiamine and rutaecarpine, indoloquinazoline alkaloids isolated from the fruits of *Evodia rutaecarpa*, on the guinea-pig isolated right atria: possible involvement of vanilloid receptors. *Planta Med* 2001; 67: 244-248 [PMID: 11345696]
- Yu PL, Chao HL, Wang SW, Wang PS. Effects of evodiamine and rutaecarpine on the secretion of corticosterone by zona fasciculata-reticularis cells in male rats. *J Cell Biochem* 2009; 108: 469-475 [PMID: 19639602 DOI: 10.1002/jcb.22276]
- Jiang ML, Zhang ZX, Li YZ, Wang XH, Yan W, Gong GQ. Antidepressant-like effect of evodiamine on chronic unpredictable mild stress rats. *Neurosci Lett* 2015; 588: 154-158 [PMID: 25545553 DOI: 10.1016/j.neulet.2014.12.038]
- Hu HY, Song ZY, Deng L, Zhang MX. Immunoregulatory effect of evodiamine in mice of various germ lines. *Zhongguo Shiyao Xueyixue Zazhi* 2008; 16: 886-891 [PMID: 18718084]
- Cai Q, Wei J, Zhao W, Shi S, Zhang Y, Wei R, Zhang Y, Li W, Wang Q. Toxicity of *Evodiae fructus* on rat liver mitochondria: the role of oxidative stress and mitochondrial permeability transition. *Molecules* 2014; 19: 21168-21182 [PMID: 25521117 DOI: 10.3390/molecules191221168]
- Jiang DF, Li WT, Yang HL, Zhang ZZ, Chen D, Sun C. Long-term effects of evodiamine on expressions of lipogenesis and lipolysis genes in mouse adipose and liver tissues. *Genet Mol Res* 2014; 13: 1038-1046 [PMID: 24634125 DOI: 10.4238/2014.February.20.5]
- 赵绿翠, 张景勃, 游智梅, 李科琼, 罗念, 李静. 吴茱萸碱对人结肠癌细胞周期阻滞及凋亡的影响. *中国药理学与毒理学杂志* 2014; 6: 863-869
- 高世勇, 刘溪, 李宇彬. 吴茱萸碱调控微管蛋白聚集阻滞HepG-2细胞周期. *哈尔滨商业大学学报* 2011; 27: 513-516
- Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 239-252 [PMID: 19279573 DOI: 10.1038/nrc2618]
- Danastas K, Combes V, Lindsay LA, Grau GE, Thompson MB, Murphy CR. VEGF111: new insights in tissue invasion. *Front Physiol* 2015; 6: 2 [PMID: 25657624 DOI: 10.3389/fphys.2015.00002]
- Vella LJ. The emerging role of exosomes in epithelial-mesenchymal-transition in cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 361 [PMID: 25566500 DOI: 10.3389/fonc.2014.00361]
- 樊嘉, 王征. 原发性肝癌治疗新进展. *国际消化病杂志* 2013; 33: 73-74, 92
- 章诺贝, 张吉翔. 肿瘤微环境的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4774-4784
- Deschênes-Simard X, Kottakis F, Meloche S, Ferbeyre G. ERKs in cancer: friends or foes? *Cancer Res* 2014; 74: 412-419 [PMID: 24408923]

同行评价

本研究应用吴茱萸碱作用于人肝癌HepG2细胞, 对吴茱萸碱应用于肝细胞癌的治疗提供了较好的理论依据.

- DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2381]
- 25 Davis DM, Purvis JE. Computational analysis of signaling patterns in single cells. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 37C: 35-43 [PMID: 25263011 DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.09.015]
- 26 Osborne JK, Zaganjor E, Cobb MH. Signal control through Raf: in sickness and in health. *Cell Res* 2012; 22: 14-22 [PMID: 22143568 DOI: 10.1038/cr.2011.193]
- 27 Sosa MS, Avivar-Valderas A, Bragado P, Wen HC, Aguirre-Ghiso JA. ERK1/2 and p38 α / β signaling in tumor cell quiescence: opportunities to control dormant residual disease. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5850-5857 [PMID: 21673068 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2574]
- 28 Weng CJ, Chau CF, Hsieh YS, Yang SF, Yen GC. Lucidenic acid inhibits PMA-induced invasion of human hepatoma cells through inactivating MAPK/ERK signal transduction pathway and reducing binding activities of NF-kappaB and AP-1. *Carcinogenesis* 2008; 29: 147-156 [PMID: 18024477]
- 29 Gallelli L, Falcone D, Scaramuzzino M, Pelaia G, D'Agostino B, Mesuraca M, Terracciano R, Spaziano G, Maselli R, Navarra M, Savino R. Effects of simvastatin on cell viability and proinflammatory pathways in lung adenocarcinoma cells exposed to hydrogen peroxide. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; 15: 67 [PMID: 25432084 DOI: 10.1186/2050-6511-15-67]
- 30 Dent P. ERK plays the baddie (again). *Cancer Biol Ther* 2013; 14: 997-998 [PMID: 24025356 DOI: 10.4161/cbt.26377]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价,计算出各刊的最终得分,并将期刊最终得分按照从高到低依次排列,按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。

CX3CR1在大鼠重症急性胰腺炎继发急性肾损伤中的表达及作用

付春萍, 黄李雅, 杨力

付春萍, 黄李雅, 杨力, 宁夏医科大学总医院消化内科 宁夏回族自治区银川市 750004

付春萍, 主治医师, 主要从事胰腺炎的基础与临床研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81260086

作者贡献分布: 此课题设计由付春萍与黄李雅完成; 研究过程由付春萍、黄李雅及杨力完成; 研究所用试剂及分析工具由黄李雅提供; 实验操作、数据分析及论文写作由付春萍完成; 黄李雅与杨力修改校正。

通讯作者: 黄李雅, 副主任医师, 硕士生导师, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利南街804号, 宁夏医科大学总医院消化内科, txmbw@126.com

电话: 0951-6743234

收稿日期: 2015-01-12 修回日期: 2015-02-14

接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-08

Expression of CX3CR1 in acute kidney injury associated with acute pancreatitis in rats

Chun-Ping Fu, Li-Ya Huang, Li Yang

Chun-Ping Fu, Li-Ya Huang, Li Yang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260086

Correspondence to: Li-Ya Huang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Ningxia Medical University, 804 Shengli South Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. txmbw@126.com

Received: 2015-01-12 Revised: 2015-02-14

Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of chemokine receptor CX3CR1 in acute kidney injury (AKI) associated with severe acute pancreatitis (SAP) in rats.

METHODS: Thirty male Sprague-Dawley rats were randomly divided into an SAP group, a mild acute pancreatitis (MAP) group and a sham operation (SO) group, with 10 rats in each group. SAP was induced in rats with 3.5% sodium taurocholate, while MAP was induced with 20% L-arginine. Histopathological changes in the pancreas and kidney tissues were examined under a light microscope. Serum amylase, creatinine and urea nitrogen levels were detected. Localization and expression of CX3CR1 in the kidney were determined by Western blot and immunohistochemical staining.

RESULTS: Compared with the MAP and SO groups, kidney histopathological score, levels of serum amylase, creatinine and urea nitrogen, as well as expression level of CX3CR1 in kidney tissue in the SAP group increased significantly ($P < 0.05$). Spearman's rank correlation analysis showed that expression of CX3CR1 was positively correlated with kidney histopathological score ($r_1 = 0.878$, $P < 0.01$). Pearson's correlation analysis showed that expression of CX3CR1 was positively correlated with serum creatinine and urea nitrogen levels ($r_2 = 0.829$, $P < 0.01$; $r_3 = 0.78$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Chemokine receptor CX3CR1 is involved in the process of SAP associated AKI, and its level can reflect the severity of AKI.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的急危重症,当继发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)时死亡率明显升高。已有多项研究表明,炎症因子参与SAP继发AKI发病过程。

■同行评议者

江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

■ 研究前沿

目前趋化因子及其受体在SAP继发AKI中的作用越来越引起研究者的关注, 但趋化因子受体CX3CR1在SAP继发AKI中的作用鲜有报道。

Key Words: Severe acute pancreatitis; Acute kidney injury; CX3CR1; Chemokine

Fu CP, Huang LY, Yang L. Expression of CX3CR1 in acute kidney injury associated with severe acute pancreatitis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1553-1559. URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1553.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1553>

摘要

目的: 炎症因子在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)继发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)中起重要作用, 探讨趋化因子受体CX3CR1在大鼠SAP继发AKI的表达及其作用。

方法: 30只♂SD大鼠, 随机分为SAP组、轻型急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)组及假手术(sham operation, SO)组, 每组10只, 以3.5%牛磺胆酸钠建立SAP模型, 以20% L-精氨酸建立MAP模型。光镜下观察胰腺及肾脏组织病理学表现; 检测血清淀粉酶、肌酐及尿素氮水平; 蛋白质印迹法及免疫组织化学法检测肾脏组织CX3CR1的表达及定位。

结果: SAP组胰腺及肾脏组织病理学评分、血清淀粉酶、肌酐、尿素氮及肾脏组织CX3CR1蛋白表达水平均较MAP组及SO组显著升高($P<0.05$)。Spearman等级相关系数及Pearson相关系数分析示, 肾脏组织CX3CR1表达水平与肾脏组织病理学评分、血清肌酐及尿素氮水平呈正相关($r_1 = 0.878$, $P<0.01$; $r_2 = 0.829$, $P<0.01$; $r_3 = 0.78$, $P<0.01$)。

结论: 趋化因子受体CX3CR1参与SAP继发AKI过程, 其水平可反映AKI严重程度。

© 2015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; 急性肾损伤; CX3CR1; 趋化因子

核心提示: 目前对趋化因子受体CX3CR1在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)继发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的作用研究报道较少。本课题组前期研究已证实趋化因子受体CX3CR1在SAP体外细胞中高表达, 本研究表明CX3CR1在体内SAP继发AKI动物模型中高表达, 且可作为SAP继发AKI严重程度的预测指标。

付春萍, 黄李雅, 杨力. CX3CR1在大鼠重症急性胰腺炎继发性肾损伤中的表达及作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(10): 1553-1559. URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1553.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1553>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的急危重症疾病, 常并发多器官损伤的全身性并发症。肾脏是较常见的胰腺外受损器官。SAP患者一旦出现急性肾损伤(acute kidney injury, AKI), 其死亡率明显升高^[1]。已有多项研究^[2-6]表明, 炎症因子参与SAP继发AKI发病过程。本课题组前期研究^[7]发现, 在SAP体外细胞模型中, 趋化因子受体CX3CR1高表达, 但其在SAP体内动物模型中的表达情况尚不清楚。因此, 本研究拟通过大鼠SAP合并AKI模型, 观察趋化因子受体CX3CR1的表达情况, 希望寻找出早期预测SAP合并AKI的指标。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂成年SD大鼠30只, 清洁级, 体质量200-250 g, 由宁夏医科大学实验动物中心提供。牛磺胆酸钠及L-精氨酸(美国Sigma公司); 兔抗大鼠多克隆抗体(美国Abcam公司); 辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司); 全蛋白提取试剂盒及BCA蛋白含量检测试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组与大鼠动物模型制备: 30只♂SD大鼠随机分为SAP组、轻型急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)组和假手术(sham operation, SO)组, 每组10只。大鼠适应性饲养1 wk, 术前24 h禁食, 不禁水。SAP组大鼠以1%戊巴比妥钠(0.6 mL/100 g)腹腔注射麻醉, 正中切口入腹, 血管夹夹闭胆总管, 24号套管针自十二指肠前壁穿刺进入胰管, 逆行性经微量注射泵缓慢匀速(0.1 mL/min)注入5%牛磺胆酸钠(0.1 mL/100 g), 1 min后见胰腺出现出血、坏死样改变后, 去除血管夹, 逐层关腹^[8]。MAP组大鼠分3次腹腔内注射20%L-精氨酸溶液(1000 mg/100 g), 每次间隔1 h^[9]。SO组仅行开关腹手术。

1.2.2 标本采集: 3组大鼠均于制模后24 h处死。1%戊巴比妥钠腹腔麻醉后, 原正中切口开腹,

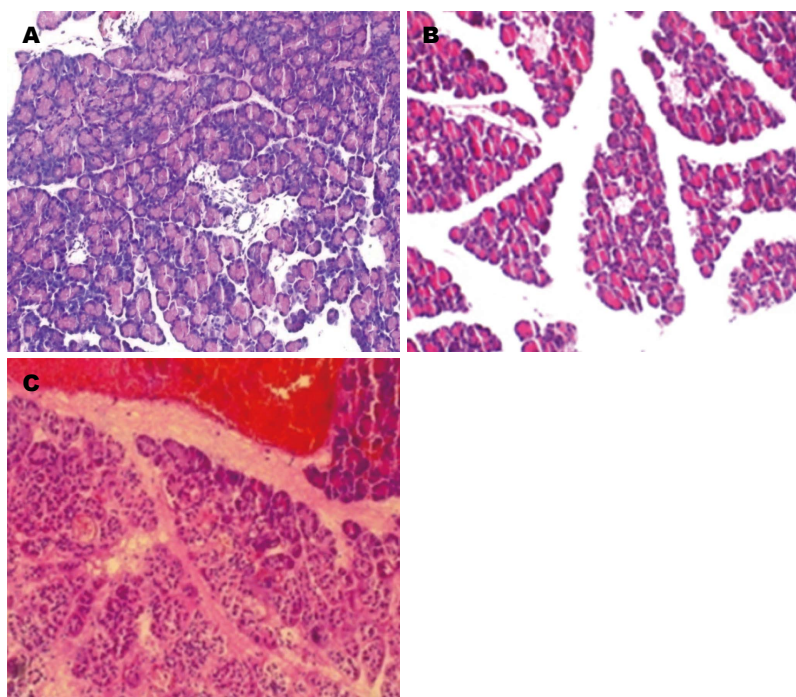


图1 各组大鼠胰腺组织病理学表现(H&E × 200). A: SO组; B: MAP组; C: SAP组. SO组: 假手术组; MAP组: 轻型急性胰腺炎组; SAP组: 重症急性胰腺炎组.

■ 相关报道

近年来趋化因子及其受体在SAP中的作用越来越受到研究者的关注. 相关报道表明, 趋化因子MCP-1、CCL2、SDF-1/CXCR4轴及趋化因子受体CCR5、CXCR2均参与SAP发生发展过程.

经腹主动脉穿刺取血, 离心后取上清置-80℃冰箱保存待检. 留取大鼠胰腺、肾脏组织标本, 一部分置于40 g/L多聚甲醛固定用于HE染色和免疫组织化学检测, 余置于-80℃冰箱待检.

1.2.3 胰腺、肾脏组织病理学观察: 取胰腺及肾脏组织HE染色, 光镜下阅片, 每张切片随机选取5个视野并对组织损伤进行评分. 胰腺组织病理学评分采用改良Grewal等^[10]评分标准; 肾脏组织病理学损伤评分采用Smith等^[11]的评分标准.

1.2.4 血清肌酐、尿素氮、淀粉酶水平检测: 将血清标本送宁夏医科大学总医院检验科, 采用Beckman X7型全自动生化分析仪检测血清肌酐、尿素氮、淀粉酶水平.

1.2.5 蛋白质印迹法检测大鼠肾脏组织CX3CR1表达: 取适量肾脏组织, 抽提总蛋白, BCA蛋白定量试剂盒定量. 取50 μg蛋白样品, SDS-PAGE蛋白电泳分离并转移至PVDF膜, 分别加入兔抗大鼠CX3CR1多克隆抗体(1:1000)、GAPDH抗体(1:1000), 一抗4℃孵育过夜, TBST(Tris-HCL缓冲液+Tween)洗膜3次, 每次10 min, 加入HRP标记的IgG二抗(CX3CR1 1:3000, GAPDH 1:2000), 室温孵育2 h, ECL显影. Bio-Rad数码成像系统扫描图片, 应用Quantity One软件, 以GAPDH为内参定量分析

CX3CR1灰度值.

1.2.6 免疫组织化学法测定大鼠肾脏组织CX3CR1表达: 应用S-P法将石蜡切片常规脱蜡至水, 修复抗原, 加入兔抗大鼠多克隆抗体(CX3CR1工作液1:400), 阴性对照加入PBS液替代一抗, 4℃冰箱过夜, 加入HRP标记的通用型二抗室温孵育30 min, DAB显色, 苏木素复染, 切片脱水、透明. 以胞浆或胞膜呈棕黄色染色为阳性细胞.

统计学处理 应用统计软件SPSS17.0对数据进行统计学分析, 所有数据采用mean±SD表示, 多样本均数比较采用单因素方差分析, 两两比较采用LSD法. 相关性分析采用Spearman等级相关系数及Pearson相关系数. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 胰腺组织病理学表现 SO组胰腺腺泡结构完整, 间质未见水肿, 未见炎症细胞浸润或腺泡细胞坏死(图1A). MAP组胰腺间质明显水肿, 少量炎症细胞浸润及极少量腺泡细胞坏死(图1B). SAP组胰腺腺泡细胞大片坏死, 间质出血, 大量炎症细胞浸润(图1C). SAP组胰腺组织病理学评分较MAP组和SO组显著升高($P<0.05$)(表1), MAP组胰腺组织病理学评分较

创新点

对于趋化因子受体CX3CR1在SAP继发AKI中的表达及作用少有报道。本实验通过免疫组织化学法及免疫印迹法证实CX3CR1在大鼠SAP继发AKI模型中表达明显升高,且其升高水平与SAP继发AKI严重程度相关,可作为预测SAP继发AKI的指标。

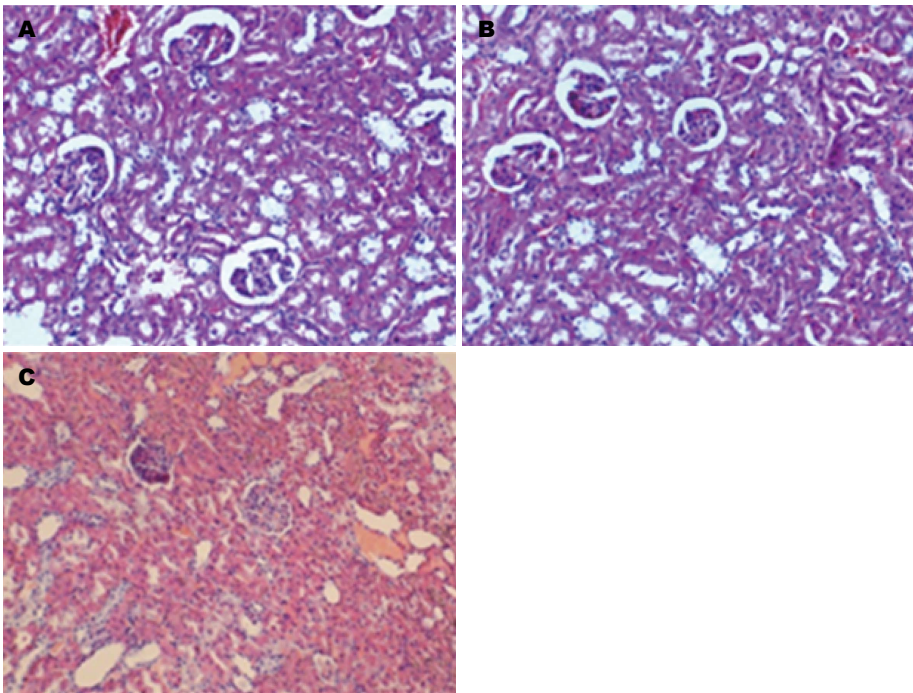


图 2 各组大鼠肾脏组织病理学表现(HE × 200). A: SO组; B: MAP组; C: SAP组. SO组: 假手术组; MAP组: 轻型急性胰腺炎组; SAP组: 重症急性胰腺炎组.

表 1 各组大鼠血清淀粉酶、肌酐、尿素氮及胰腺、肾脏病理学评分 (mean ± SD)

分组	淀粉酶(U/L)	肌酐(μmol/L)	尿素氮(mmol/L)	胰腺病理学评分(分)	肾脏病理学评分(分)
SO组	1177 ± 123.5	38.8 ± 8.06	7.5 ± 2.6	0.40 ± 0.25	0.62 ± 0.22
MAP组	1979 ± 401.5 ^a	42.0 ± 8.83 ^a	8.7 ± 2.2 ^a	3.25 ± 0.35 ^a	0.63 ± 0.20
SAP组	3249 ± 339.6 ^{ac}	74.7 ± 13.4 ^{ac}	22.2 ± 3.8 ^{ac}	10.5 ± 0.85 ^{ac}	7.30 ± 0.37 ^{ac}

^a*P* < 0.05 vs SO组; ^c*P* < 0.05 vs MAP组. SO组: 假手术组; MAP组: 轻型急性胰腺炎组; SAP组: 重症急性胰腺炎组.

SO组明显升高(*P* < 0.05)(表1).

2.2 肾脏组织病理学表现 SO组未见明显病理学改变(图2A). MAP组肾小管上皮轻度水肿, 少量炎症细胞浸润(图2B). SAP组可见肾小球退行性变, 肾小管上皮水肿、坏死, 管腔明显狭窄, 肾间质淤血, 炎症细胞浸润(图2C). SAP组肾脏组织病理学评分较MAP组及SO组显著升高(*P* < 0.05)(表1).

2.3 各组大鼠血清淀粉酶、肌酐、尿素氮测定结果 SAP组血清淀粉酶较MAP组及SO组显著升高(*P* < 0.05)(表1), MAP组较SO组明显升高(*P* < 0.05)(表1). SAP组血清肌酐较MAP组及SO组显著升高(*P* < 0.05)(表1). SAP组血清尿素氮较MAP组及SO组显著升高(*P* < 0.05)(表1).

2.4 各组大鼠肾脏组织CX3CR1表达结果 蛋白质印迹法检测结果: SAP组肾脏组织CX3CR1

蛋白表达水平(2.19 ± 0.26)较MAP组(1.36 ± 0.17)及SO组(1.33 ± 0.18)显著升高(*P* < 0.05)(图3B).

免疫组织化学法检测结果: 在SO组肾脏组织中呈低表达或不表达(图4A), 在MAP组肾脏组织中呈中度表达(图4B), CX3CR1蛋白在SAP组肾脏组织中呈高表达(图4C).

2.5 相关性分析 Spearman等级相关系数分析表明, 肾脏组织中CX3CR1蛋白表达水平与肾脏组织病理评分呈正相关(*r*₁ = 0.737, *P* < 0.01). Pearson相关系数分析表明, 肾脏组织中CX3CR1蛋白表达水平与血清肌酐及尿素氮水平均呈正相关(*r*₂ = 0.793, *P* < 0.01; *r*₃ = 0.627, *P* < 0.01; *r*₂及*r*₃为肾脏组织CX3CR3蛋白水平分别与血清肌酐及尿素氮水平之间的相关系数).

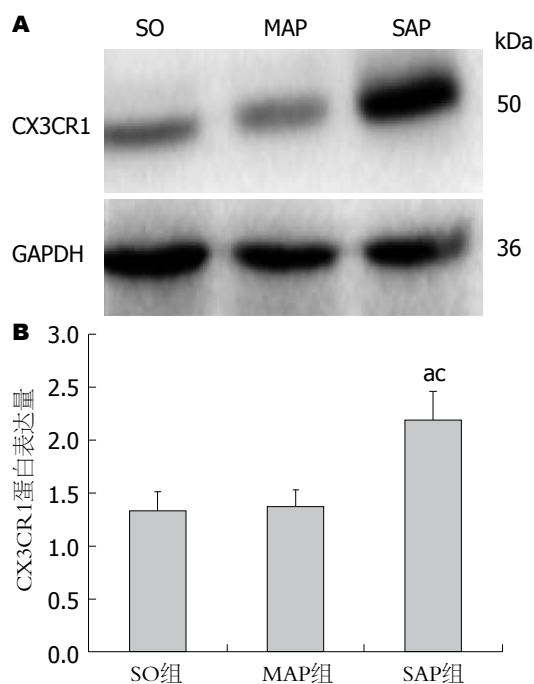


图3 Western blot法各组大鼠肾脏组织CX3CR1蛋白表达。A: Western blot结果; B: CX3CR1蛋白相对表达量。^a $P<0.05$ vs SO组; ^c $P<0.05$ vs MAP组。SO组: 假手术组; MAP组: 轻型急性胰腺炎组; SAP组: 重症急性胰腺炎组。

3 讨论

SAP合并AKI, 不仅加重胰腺损伤, 同时可能引起急性肾衰竭并增加死亡率, 相关数据表明, SAP并发急性肾衰竭时死亡率高达45%-50%^[12]。趋化因子通过与其特异性受体结合介导白细胞的趋化运动从而参与SAP炎症反应过程, 因而近年来趋化因子及其受体在SAP中的作用越来越受到研究者的关注^[13-17]。CX3CR1是趋化因子CX3C亚家族的唯一成员Fractalkine(FKN)的特异性受体, 属于趋化因子受体超家族, 是具有7次跨膜结构的G-蛋白偶联受体, 主要表达在CD16⁺ NK细胞、CD14⁺单核细胞和CD3⁺、CD8⁺ T淋巴细胞上^[18], 其特异性配体FKN同时具有黏附和趋化两种功能, 因此二者结合不依赖整合素作用, 可以直接介导CX3CR1阳性细胞的黏附和趋化, 从而参与多种炎症性疾病^[19-22]。但CX3CR1及其配体FKN在SAP中的表达及作用近两年才见相关报道^[7,23-25]。本研究免疫组织化学结果显示CX3CR1在SAP组肾脏组织中高表达, 在MAP组及SO组肾脏组织中呈中低表达或不表达, Western blot结果显示CX3CR1在SAP组肾脏组织中的表达较MAP组及SO组显著升高($P<0.05$)(图3), 同时胰腺及肾脏HE染色观察到, SAP组胰腺及肾脏组

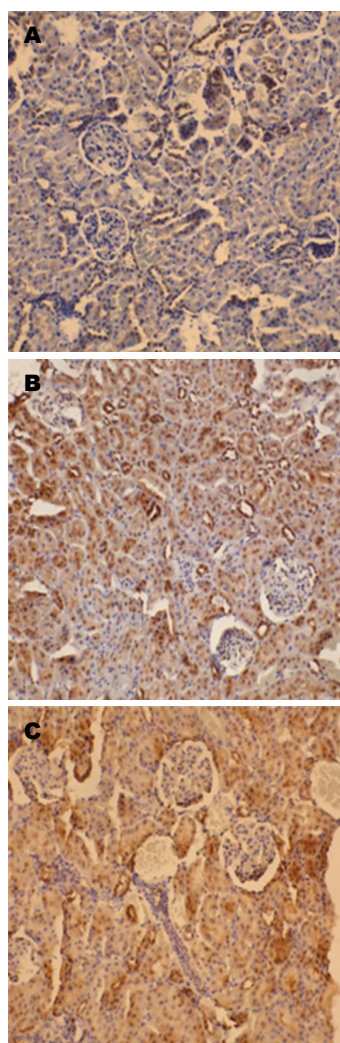


图4 免疫组织化学法各组大鼠肾脏组织CX3CR1表达(SP×200)。A: SO组; B: MAP组; C: SAP组。SO组: 假手术组; MAP组: 轻型急性胰腺炎组; SAP组: 重症急性胰腺炎组。

织中有大量炎症细胞浸润, 伴有组织出血、坏死表现, 同时组织病理损伤评分较MAP组及SO组显著升高($P<0.05$)(表1)。由此推测, SAP发生后, 表达CX3CR1的NK细胞、T淋巴细胞及单核细胞被大量激活, 与其配体FKN特异性结合, 诱导趋化大量炎症细胞进入胰腺组织, 促进炎症级联反应发生、发展, 从而导致大量胰腺腺泡细胞坏死及胰腺外器官肾脏受累, 引起肾小球、肾小管等继发性病变。

目前血清肌酐和尿素氮仍是临床上最常用来检测肾功能的指标^[26]。但血清肌酐浓度多在肾功能减退50%以上时才升高, 且其水平受年龄、性别、肌肉组织量及药物等因素影响, 所以依赖血清肌酐及尿素氮水平评价肾功能可能因肾损伤和肾功能异常之间的时间差而导致失去治疗的最佳时机并导致AKI的高

应用要点

本研究通过大鼠SAP继发AKI模型, 观察趋化因子受体CX3CR1的表达情况, 希望找出早期预测SAP合并AKI的指标, 为临床早期发现及诊断SAP合并AKI提供理论依据。

■同行评价

本文探讨趋化因子受体CX3CR1在大鼠SAP继发AKI中的表达及作用,对临床上SAP继发AKI的诊断提供了一种新的思路,该文立意准确,方法得当,内容新颖,具有较好的学术价值。

死亡率^[27]。因此需要寻找其他更好地反映AKI发生及其严重程度的生物学标志物。Huang等^[3]的研究表明,降钙素原水平在SAP继发AKI患者血清中明显升高。Dent等^[28]报道,血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)在早期诊断AKI的敏感性及特异性均较血清肌酐高。Cho等^[29]报道,尿肝脏组织脂肪酸结合蛋白(L-FABP)在AKI患者中明显升高。Wu等^[30]发现与野生型缺血再灌注损伤小鼠相比,IL-18(-/-)的缺血再灌注损伤小鼠的肾损伤程度更轻,说明IL-18参与缺血再灌注肾损伤。本研究中相关性分析结果显示,大鼠肾脏组织CX3CR1蛋白表达水平与肾脏病理学评分、血清肌酐及尿素氮等肾脏损伤严重程度的指标呈正相关,因此我们认为CX3CR1可以反映AKI严重程度。

总之,在SAP病程中,趋化因子受体CX3CR1可能参与介导AKI的发生,并可以反映SAP继发AKI的严重程度。但其具体作用机制仍有待进一步深入研究。

4 参考文献

- 1 Kes P, Vucicević Z, Ratković-Gusić I, Fotivec A. Acute renal failure complicating severe acute pancreatitis. *Ren Fail* 1996; 18: 621-628 [PMID: 8875688]
- 2 Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury following acute pancreatitis: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013; 157: 105-113 [PMID: 23774848]
- 3 Huang HL, Nie X, Cai B, Tang JT, He Y, Miao Q, Song HL, Luo TX, Gao BX, Wang LL, Li GX. Procalcitonin levels predict acute kidney injury and prognosis in acute pancreatitis: a prospective study. *PLoS One* 2013; 8: e82250 [PMID: 24349237 DOI: 10.1371/journal.pone.0082250]
- 4 Liu HS, Pan CE, Xue HZ, Li DY, Wang LC, Qin XL, Yu HB. Effect of p38 MAPK inhibitor on adhesion molecule expression and microvascular permeability of renal injury in a rat model of acute necrotizing pancreatitis. *J Anim Vet Adv* 2011; 10: 1292-1298 [DOI: 10.3923/javaa.2011.1292.1298]
- 5 Lee DW, Faubel S, Edelstein CL. Cytokines in acute kidney injury (AKI). *Clin Nephrol* 2011; 76: 165-173 [PMID: 21888852]
- 6 Zhu HH, Jiang LL. Serum inter-cellular adhesion molecule 1 is an early marker of diagnosis and prediction of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2554-2560 [PMID: 22654454 DOI: 10.3748/wjg.v18.i20.2554]
- 7 Huang LY, Chen P, Xu LX, Zhou YF, Zhang YP, Yuan YZ. Fractalkine upregulates inflammation through CX3CR1 and the Jak-Stat pathway in severe acute pancreatitis rat model. *Inflammation* 2012; 35: 1023-1030 [PMID: 22213034 DOI: 10.1007/s10753-011-9406-5]

- 8 Aho HJ, Koskensalo SM, Nevalainen TJ. Experimental pancreatitis in the rat. Sodium taurocholate-induced acute haemorrhagic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 411-416 [PMID: 7433903]
- 9 龙友明, 陈垦, 谢文瑞. L-精氨酸制备大鼠急性轻症胰腺炎模型的研究. *广东药学院学报* 2006; 22: 662-664
- 10 Grewal HP, Mohey el Din A, Gaber L, Kotb M, Gaber AO. Amelioration of the physiologic and biochemical changes of acute pancreatitis using an anti-TNF-alpha polyclonal antibody. *Am J Surg* 1994; 167: 214-218; discussion 218-219 [PMID: 8311136]
- 11 Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, Wyvratt MJ, Fisher MH, Nargund RP, Patchett AA. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev* 1997; 18: 621-645 [PMID: 9331545]
- 12 Zhang XP, Wang L, Zhou YF. The pathogenic mechanism of severe acute pancreatitis complicated with renal injury: a review of current knowledge. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 297-306 [PMID: 17597411]
- 13 Zhou GX, Zhu XJ, Ding XL, Zhang H, Chen JP, Qiang H, Zhang HF, Wei Q. Protective effects of MCP-1 inhibitor on a rat model of severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 201-207 [PMID: 20382594]
- 14 Frossard JL, Lenglet S, Montecucco F, Steffens S, Galan K, Pelli G, Spahr L, Mach F, Hadengue A. Role of CCL-2, CCR-2 and CCR-4 in cerulein-induced acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *J Clin Pathol* 2011; 64: 387-393 [PMID: 21345872]
- 15 Gong J, Meng HB, Hua J, Song ZS, He ZG, Zhou B, Qian MP. The SDF-1/CXCR4 axis regulates migration of transplanted bone marrow mesenchymal stem cells towards the pancreas in rats with acute pancreatitis. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1575-1582 [PMID: 24626964 DOI: 10.3892/mmr.2014.2053]
- 16 Moreno C, Nicaise C, Gustot T, Quertinmont E, Nagy N, Parmentier M, Louis H, Devière J. Chemokine receptor CCR5 deficiency exacerbates cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G1089-G1099 [PMID: 16891300 DOI: 10.1152/ajpgi.00571.2005]
- 17 Bhatia M, Hegde A. Treatment with antileukinate, a CXCR2 chemokine receptor antagonist, protects mice against acute pancreatitis and associated lung injury. *Regul Pept* 2007; 138: 40-48 [PMID: 17014919]
- 18 Imai T, Hieshima K, Haskell C, Baba M, Nagira M, Nishimura M, Kakizaki M, Takagi S, Nomiyama H, Schall TJ, Yoshie O. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 1997; 91: 521-530 [PMID: 9390561]
- 19 Shimizu K, Furuichi K, Sakai N, Kitagawa K, Matsushima K, Mukaida N, Kaneko S, Wada T. Fractalkine and its receptor, CX3CR1, promote hypertensive interstitial fibrosis in the kidney. *Hypertens Res* 2011; 34: 747-752 [PMID: 21451526]

- DOI: 10.1038/hr.2011.23]
- 20 Cybulsky MI, Hegele RA. The fractalkine receptor CX3CR1 is a key mediator of atherogenesis. *J Clin Invest* 2003; 111: 1118-1120 [PMID: 12697729]
 - 21 陆海炳, 屠惠明, 胡小丹. CX3CR1在炎症性肠病 (IBD)中的表达及意义. *中国医药指南* 2013; 11: 495-496
 - 22 Grizenkova J, Akhtar S, Brandner S, Collinge J, Lloyd SE. Microglial Cx3cr1 knockout reduces prion disease incubation time in mice. *BMC Neurosci* 2014; 15: 44 [PMID: 24655482 DOI: 10.1186/1471-2202-15-44]
 - 23 Huang LY, Chen P, Xu LX, Zhou YF, Li WG, Yuan YZ. Fractalkine as a marker for assessment of severe acute pancreatitis. *J Dig Dis* 2012; 13: 225-231 [PMID: 22435508 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00580.x]
 - 24 DHaese J, DHaese TD, Sezgin H, Kehl T, Demir IE, Bergmann F, Friess H, Ceyhan GO. Disruption of fractalkine/CX3CR1 signaling attenuates acute pancreatitis and pancreatic pain. *Pancreatology* 2014; 14: S17 [DOI: 10.1016/j.pan.2014.05.431]
 - 25 Li F, Zhang H, Xu KY, Wei Q, Zhou GX. Role of the chemokine fractalkine in a rat model of acute necrotizing pancreatitis and the interventional effect of ulinastatin. *Arch Iran Med* 2013; 16: 83-87 [PMID: 23360629]
 - 26 Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012; 380: 756-766 [PMID: 22617274]
 - 27 Bonventre JV. Diagnosis of acute kidney injury: from classic parameters to new biomarkers. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 213-219 [PMID: 17464130]
 - 28 Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, Devarajan P. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007; 11: R127 [PMID: 18070344]
 - 29 Cho E, Yang HN, Jo SK, Cho WY, Kim HK. The role of urinary liver-type fatty acid-binding protein in critically ill patients. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 100-105 [PMID: 23341719 DOI: 10.3346/jkms.2013.28.1.100]
 - 30 Wu H, Craft ML, Wang P, Wyburn KR, Chen G, Ma J, Hambly B, Chadban SJ. IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2331-2341 [PMID: 18815244 DOI: 10.1681/ASN.2008020170]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



NADPH氧化酶Nox1和Duox2在小鼠肠炎中的表达和意义

杨茉莉, 李宏谦, 李小珍, 姜雅琳, 陈梦露, 高强

■背景资料

在我国炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病呈明显增加的趋势。由于其病因未明, 病程迁延不愈, 治疗效果不令人满意, 严重影响患者生活质量, 故对IBD病因、发病机制和治疗的研究尤为迫切。

杨茉莉, 李宏谦, 李小珍, 姜雅琳, 陈梦露, 高强, 河南科技大学第一附属医院消化内科 河南省洛阳市 471023
 杨茉莉, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81370487

作者贡献分布: 杨茉莉与高强对此文所作贡献均等; 此课题由高强与杨茉莉设计; 研究过程由杨茉莉、李宏谦、李小珍、姜雅琳及陈梦露操作完成; 研究所用试剂及分析工具由高强提供; 数据分析由杨茉莉完成; 本论文写作由杨茉莉与高强完成。

通讯作者: 高强, 主任医师, 471023, 河南省洛阳市涧西区景华路24号, 河南科技大学第一附属医院消化内科。

gaoq@mail.haust.edu.cn

电话: 0379-69823153

收稿日期: 2015-01-12 修回日期: 2015-01-30

接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-04-08

Significance of NADPH oxidases Nox1 and Duox2 expression in mouse colitis

Mo-Li Yang, Hong-Qian Li, Xiao-Zhen Li, Ya-Lin Jiang, Meng-Lu Chen, Qiang Gao

Mo-Li Yang, Hong-Qian Li, Xiao-Zhen Li, Ya-Lin Jiang, Meng-Lu Chen, Qiang Gao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471023, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81370487

Correspondence to: Qiang Gao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, 24 Jianghua Road, Jianxi District, Luoyang 471023, He'nan Province, China. gaoq@mail.haust.edu.cn

Received: 2015-01-12 Revised: 2015-01-30

Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To investigate the significance of expression of NADPH oxidases Nox1 and Duox2 in the pathogenesis of mouse colitis.

METHODS: Six-to-eight-week-old C57BL/6

mice were randomly divided into a control group, a 1.5% dextran sulfate sodium (DSS) group and a 3% DSS group ($n = 10$ for each group). Colitis was induced in mice by giving 1.5% DSS or 3% DSS in drinking water for 6 d, and mice in the control group was given drinking water only. Disease activity index (DAI), colon length and inflammatory score of the colon were observed. Oxidative stress indicators, malondialdehyde (MDA) in serum and oxidized glutathione/glutathione (GSSG/GSH) ratio in colon tissue, were measured by biochemical methods. The protein and mRNA expression of Nox1 and Duox2 in colon tissue of mice was evaluated by immunohistochemistry and quantitative real-time PCR, respectively.

RESULTS: There was no colitis in the control group, while mild and severe enteritis was found in mice in the 1.5% DSS group and 3.0% DSS group, respectively. Oxidative stress (MDA and GSSG/GSH) was enhanced along with the increased concentration of DSS ($P < 0.05$ for both). The expression of Nox1 and Duox2 protein and mRNA was different with the severity of inflammation: Nox1 protein and mRNA was highly expressed in normal colon epithelial cells, but down-regulated in the 1.5% DSS group ($P < 0.05$), and further reduced in the 3% DSS group ($P < 0.05$); Duox2 protein and mRNA expression was increased ($P < 0.05$) in mice in the 1.5% DSS group compared to the control group, but returned to the control level in the 3% DSS group.

CONCLUSION: Nox1 is mainly involved in the functional and structural maintenance of normal colonic epithelium, while Duox2 may actively participate in the inflammatory

■同行评议者

郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 副院长, 郑州大学第二附属医院消化科

pathogenesis besides the physiological process of the colon.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; NADPH oxidase; Oxidative stress; Nox1; Duox2

Yang ML, Li HQ, Li XZ, Jiang YL, Chen ML, Gao Q. Significance of NADPH oxidases Nox1 and Duox2 expression in mouse colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1560-1567 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1560.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1560>

摘要

目的: 探讨NADPH氧化酶Nox1和Duox2在小鼠肠炎发病中的表达及意义。

方法: 将6-8周龄的C57BL/6小鼠随机分为正常组、1.5%葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)组和3.0%DSS组, 每组10只, 正常组正常饮水, 1.5%和3.0%DSS组分别自由饮用含有1.5%或者3.0%DSS的饮水, 共6 d建立小鼠急性肠炎模型。通过疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分、结肠长度测定和HE染色等方法评估肠道炎症程度。利用生化方法检测血清丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量以及结肠组织中氧化型谷胱甘肽/还原型谷胱甘肽(oxidized glutathione/glutathione, GSSG/GSH)比率等氧化应激指标, 以评估机体氧化应激程度。采用免疫组织化学方法和实时定量PCR技术分别检测小鼠结肠组织中NADPH氧化酶Nox1和Duox2蛋白及mRNA表达情况。

结果: 正常组小鼠无肠炎, 1.5%DSS组、3.0%DSS组小鼠分别呈轻度和重度肠炎。氧化应激指标(MDA、GSSG/GSH)在1.5%DSS组升高, 而3.0%DSS组进一步升高(均 $P<0.05$)。NADPH氧化酶Nox1与Duox2蛋白和mRNA在不同炎症程度时表达不同: Nox1蛋白和mRNA在正常组呈高表达, 在1.5%DSS组表达下调($P<0.05$), 在3.0%DSS组进一步下调($P<0.05$); Duox2蛋白和mRNA在1.5%DSS组表达较正常组明显上调($P<0.05$), 而在3.0%DSS组表达下调至正常水平。

结论: Nox1主要在维持肠道正常生理功能中发挥作用, 而Duox2除了维持正常生理功能

外, 可能还积极地参与肠炎发病过程。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 炎症性肠病; NADPH氧化酶; 氧化应激; Nox1; Duox2

核心提示: 在本实验中, 应用小鼠肠炎模型的方法发现NADPH氧化酶Nox1和Duox2产生的活性氧并不是机体氧化应激的主要贡献者。Nox1主要是在维持结肠组织正常生理功能中发挥重要作用, 而Duox2除了参与维持正常生理功能外, 可能还通过氧化应激途径在肠道黏膜炎症过程中发挥作用。

杨茉莉, 李宏谦, 李小珍, 姜雅琳, 陈梦露, 高强. NADPH氧化酶Nox1和Duox2在小鼠肠炎中的表达和意义. *世界华人消化杂志* 2015; 23(10): 1560-1567 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1560.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1560>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)两种类型。IBD的确切病因尚未明确, 目前普遍认为是遗传、免疫、肠道菌群和环境等多种因素相互作用的结果。在IBD发生和发展过程中, 氧化应激被认为是导致肠道损伤的关键因素之一^[1,2]。氧化应激是活性氧类(reactive oxygen species, ROS)和活性氮类(reactive nitrogen species, RNS)产生过多, 超出机体对氧化物的清除能力, 导致组织细胞损伤的病理生理过程。随着对IBD研究和认识的逐步深入, ROS在IBD的病理生理过程中的作用越来越受到重视^[3-5]。

NADPH氧化酶(NADPH oxidase)家族是由Nox1-5、Duox1和Duox2等7个成员组成, 他们均能产生ROS, 其中Duox1、Duox2可产生H₂O₂。研究发现NADPH氧化酶是肠道黏膜ROS的重要来源, 对肠道氧化应激起到了重要的作用^[6,7]。Nox1在结肠有高表达, Duox2在胃肠道表达^[8,9], 但有关Nox1和Duox2在IBD疾病进程中的研究还相当有限。本研究通过建立不同浓度葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导的小鼠肠炎模型, 探讨在不同炎症程度时, 小鼠结肠组织中Nox1和Duox2蛋白和mRNA的表达水平, 进一步理解NADPH氧化

■ 研究前沿

在IBD发生和发展过程中, 氧化应激被认为是导致肠道损伤的关键因素之一。氧化应激是活性氧类(reactive oxygen species, ROS)产生过多, 超出机体对氧化物的清除能力, 导致组织细胞损伤的病理生理过程。随着对IBD研究和认识的逐步深入, ROS在IBD的病理生理过程中的作用越来越受到重视。研究发现NADPH氧化酶是肠道黏膜ROS的重要来源, 对肠道氧化应激起到了重要的作用。

■ 相关报道

最近还发现NADPH氧化酶Nox1在结肠有表达, Duox2在胃肠道表达。Duox2在生理情况下有抵御细菌侵入和调控肠道菌群的作用, 但产生过量的过氧化氢时可能会出现氧化应激, 引起组织损伤。临床研究表明, IBD患者肠道病变组织上皮Duox2基因和蛋白表达水平上调。

表 1 引物序列

引物名称	引物序列(5'→3')	产物大小(bp)
Nox1	上游引物: TTCCTCACTGGCTGGGATAG	189
	下游引物: AGTCCGAGGGCCACATAAGA	
Duox2	上游引物: TGGTCCCAGCAATTATCTATG	155
	下游引物: CCACTGCCCTGATTTGTACTC	
β -actin	上游引物: GGCTGTATCCCTCCATCG	154
	下游引物: CCAGTTGGTAACAATGCCATGT	

酶Nox1和Duox2在肠炎发病机制中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 健康清洁级C57BL/6小鼠(北京维通利华公司), 6-8周龄, 体质量为18-25 g, 饲养于河南科技大学第一附属医院新区医院动物实验中心, 用混合配方颗粒饲料(北京华阜康生物科技股份有限公司)饲养。DSS(分子量为36000-50000, 美国MP Biomedicals公司), 总RNA提取试剂TRIzol Reagent(美国Invitrogen公司), 逆转录试剂盒和实时定量PCR试剂盒(日本Takara公司), 引物由上海生工生物工程公司合成(表1), 免疫组织化学检测用Nox1一抗(武汉博士德生物)和Duox2一抗(北京博奥森), SABC免疫组织化学检测试剂盒(武汉博士德生物), 浓缩型DAB显色试剂盒(北京索莱宝公司), 氧化应激指标检测用丙二醛(malondialdehyde, MDA)和氧化型谷胱甘肽/还原型谷胱甘肽(oxidized glutathione/glutathione, GSSG/GSH)比率试剂盒(江苏海门碧云天生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组及造模: 小鼠适应性喂养1 wk, 室内温度保持20 ℃-22 ℃, 湿度为50%左右, 明暗交替周期为12 h。随机分为正常组、1.5%DSS组、3.0%DSS组, 每组10只。称取适量DSS加入蒸馏水中, 分别配制成1.5%和3.0%DSS溶液。正常组正常饮水, 1.5%DSS组、3%DSS组分别给予1.5%DSS溶液和3.0%DSS溶液自由饮用6 d, 均不另给予饮水; 各组小鼠均给予足量饲料。

1.2.2 取材: 于造模第7天脱颈椎处死所有小鼠, 打开胸腔心脏取血制备血清, 室温静置10 min后4 ℃ 3000 r/min离心10 min取上清, -80 ℃冰箱保存备用; 剖腹, 取全结肠并测量长度, 翻转结肠后, PBS漂洗, 自远端结肠始取约0.5 cm, 甲醛固定, 石蜡包埋, 4 μ m厚度切片, 备免疫组

表 2 DAI评分标准

体质量下降(%)	大便性状	便血	计分
0	正常	正常	0
1-5			1
6-10	松散	隐血阳性	2
11-15			3
>15	稀便	肉眼血便	4

DAI: 疾病活动指数。

织化学及HE染色使用。再取1.0 cm, -80 ℃保存, 行实时定量PCR和生化测定。

1.2.3 观察指标: 每日定时测量小鼠体质量、观察小鼠摄食/饮水、活动度、大便性状、便血等状态, 参照Jackson等^[10]的方法, 进行疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分。DAI评分 = (体质量下降+大便性状+便血分数)/3(表2)。取材时测量全结肠长度, 肉眼观察结肠内血性内容物情况。参照张静等^[11]的方法进行便血评分, 结肠内血性内容物用0-3+标准评价: 0: 无出血, 1+: 结肠1/3出血, 2+: 结肠2/3出血, 3+: 整个结肠均有出血。

1.2.4 病理组织学观察: 采用HE染色法, 对结肠组织进行病理分析。在高倍显微镜($\times 400$)下进行细胞计数, 每张切片随机选择10个视野, 每个视野观察100个细胞。根据Esworthy等^[12]的评分标准进行评分, 具体评分包括: 淋巴细胞和中性粒细胞浸润(0-3分); 潘氏细胞和杯状细胞脱颗粒(0-2分); 上皮细胞反应, 如隐窝缺失(0-3分); 炎症病灶(0-3分)。急性炎症的临界值定义为6-7分。

1.2.5 氧化应激指标检测: 血清中MDA含量以及组织中GSSG/GSH比率的测定均按照试剂盒说明操作。GSSG/GSH比率的测定时, 取结肠组织10 mg, 加入100 μ L蛋白去除试剂M溶液, 用玻璃匀浆器充分匀浆, 4 ℃静置10 min后,

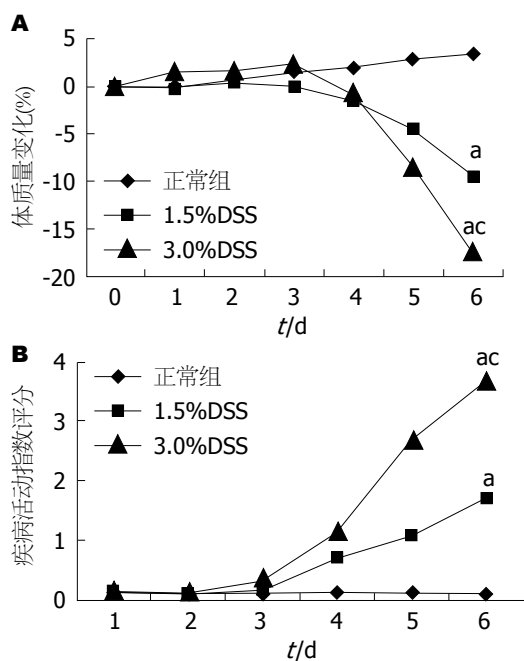


图1 各组小鼠体质量下降及疾病活动度积分($n = 10/\text{组}$). A: 体质量变化; B: 疾病活动度积分. $^aP < 0.05$ vs 正常组; $^cP < 0.05$ vs 1.5%DSS组. DSS: 葡聚糖硫酸钠.

10000 r/min 4 °C 离心10 min, 取上清备用.

1.2.6 免疫组织化学方法检测Nox1和Duox2的蛋白表达: 免疫组织化学染色, Nox1和Duox2一抗工作浓度分别为1:100、1:300, DAB显色, 苏木素复染. 在光学显微镜下进行细胞计数, 每张切片随机选择10个视野, 每个视野观察100个细胞. 染色细胞比率评分标准: <5%计0分, 5%-25%计1分, 26%-50%计2分, 51%-75%计3分, 76%-100%计4分; 染色强度评分标准: 细胞质内无染色计0分, 淡黄色计1分, 棕色计2分, 棕褐色计3分, 根据两项评分之积进行免疫组织化学染色评分.

1.2.7 实时定量PCR检测Nox1和Duox2 mRNA表达水平: TRIzol法提取总RNA, 用核酸定量仪测定RNA纯度和浓度. 取总RNA 2 μg , 按照逆转录试剂盒说明书逆转录合成cDNA, -20 °C保存备用. 冰上配制PCR反应液, 反应体系25 μL : cDNA 2 μL , SYBR Premix EX Taq II (2 \times)12.5 μL , DEPC水8.5 μL , 上下游引物各1 μL . 于BIO-RAD Real-time PCR仪中进行PCR反应, 反应条件为: 95 °C变性30 s; 95 °C 5 s、60 °C 30 s, 共40个循环. 结果以阈循环(Ct)值表示, 每个样本3个复孔, 取平均Ct值, $\beta\text{-actin}$ 作为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法分析mRNA相对表达量.

统计学处理 数据均用mean \pm SD表示, 采用SPSS19.0统计软件分析, 计量资料组间比

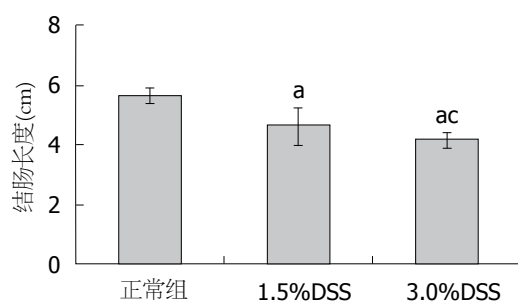


图2 各组小鼠结肠长度($n = 10/\text{组}$). $^aP < 0.05$ vs 正常组; $^cP < 0.05$ vs 1.5%DSS组. DSS: 葡聚糖硫酸钠.

较采用 t 检验, 计数资料行独立样本秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况观察及DAI评分 正常组小鼠每天摄食和饮水正常, 活动如常, 反应机警, 皮毛有光泽, 生长发育良好, 体质量增加; 1.5%DSS组于造模第5天出现懒动, 摄食/饮水减少, 体质量下降, 出现稀便、肛周潮湿现象, 第6天有4只出现血水样便, 但体质量下降均未超过10%; 3.0%DSS组造模第3天开始相继出现懒动、精神萎靡, 体毛凌乱, 摄食/饮水减少, 并出现稀便、肉眼血便、肛周潮湿现象, 体质量下降, 第6天有9只出现严重肉眼血便, 其中有8只体质量下降超过10%, 但无小鼠死亡. 1.5%DSS组、3.0%DSS组DAI评分与正常组相比均显著增高($P < 0.05$), 而且3%DSS组与1.5%DSS组相比DAI评分进一步增高(图1).

2.2 结肠长度及结肠内血便评分 造模结束后, 1.5%DSS组、3.0%DSS组结肠长度均有不同程度的缩短, 其中3.0%DSS组缩短严重(均 $P < 0.05$). 正常组小鼠结肠内无血便(血便评分是0); 1.5%DSS组有6只小鼠结肠内存在轻度血便(评分是 0.80 ± 0.79); 而3.0%DSS组所有结肠内均有不同程度血便, 其中5只小鼠全结肠均有血便(评分是 2.40 ± 0.70), 各组血便评分结果差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)(图2).

2.3 组织病理学评分 正常组小鼠病理观察可见结肠黏膜结构完整, 无炎性细胞浸润; 1.5%DSS组黏膜腺体基本完整, 局部有少量炎性细胞浸润或隐窝破坏, 呈轻度炎症改变; 3.0%DSS组可见黏膜上皮细胞广泛缺失, 腺体大多数不完整, 细胞结构排列紊乱, 杯状细胞消失, 中性粒细胞等炎症细胞浸润广泛, 呈严重炎症改变; 各组炎症程度有明显差别(均

创新点

有关Nox1和Duox2在IBD疾病进程中的研究还相当有限. 本实验应用不同程度炎症的小鼠肠炎模型, 得出结论: Nox1主要在维持肠道正常生理功能中发挥作用, 而Duox2除了维持正常生理功能外, 可能还积极地参与肠炎发病过程.

应用要点

本研究结果初步证明了Duox2积极地参与肠炎发病过程, 为进一步研究其相关表达调控机制提供基础, 以期IBD治疗的药物开发提供新思路。

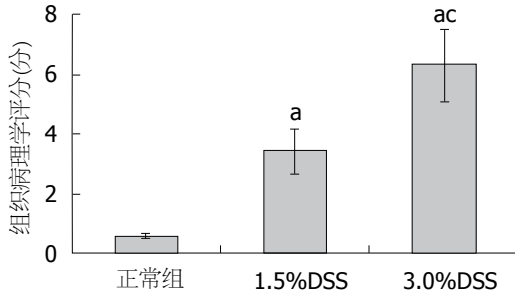


图3 各组小鼠结肠组织学评分($n = 10/\text{组}$)。 ^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 1.5%DSS组。DSS: 葡聚糖硫酸钠。

表3 血清MDA和组织中GSSG/GSH比率测定结果 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	MDA($\mu\text{mol/L}$)	GSSG/GSH
正常组	10.0 \pm 4.5	0.4 \pm 0.1
1.5%DSS组	16.8 \pm 4.5 ^a	0.6 \pm 0.1 ^a
3.0%DSS组	22.9 \pm 7.2 ^{ac}	1.0 \pm 0.6 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 1.5%DSS组。MDA: 丙二醛; GSSG/GSH: 氧化型谷胱甘肽/还原型谷胱甘肽; DSS: 葡聚糖硫酸钠。

$P < 0.05$)(图3, 图4A-C)。

2.4 氧化应激指标结果 1.5%DSS组、3.0%DSS组小鼠血清MDA含量以及结肠组织中GSSG/GSH比率较正常组均呈不同程度升高; 其中3.0%DSS组MDA含量、GSSG/GSH比率最高(均 $P < 0.05$)(表3)。

2.5 结肠组织中Nox1和Duox2蛋白的表达

2.5.1 Nox1蛋白的表达: Nox1蛋白主要表达于正常结肠上皮细胞刷状缘和胞浆, 随着炎症程度加重Nox1蛋白在结肠上皮细胞表达下调。1.5%DSS组Nox1蛋白表达较正常组明显减少, 3.0%DSS组只有少量表达(均 $P < 0.05$), 在炎症区域可见炎症样细胞呈阳性染色(表4, 图4D-F)。

2.5.2 Duox2蛋白的表达: Duox2蛋白主要表达于结肠上皮细胞刷状缘, 炎症时胞浆也有少量表达; 正常组Duox2蛋白表达较少, 1.5%DSS组表达明显增加, 3.0%DSS组表达最低(均 $P < 0.05$)(表4, 图4G-I)。

2.6 结肠组织中Nox1和Duox2 mRNA的表达

2.6.1 Nox1 mRNA的表达: 正常组Nox1 mRNA高表达, 是1.5%DSS组的26倍($P < 0.05$); 3.0%DSS组不表达(图5A)。

2.6.2 Duox2 mRNA的表达: 1.5%DSS组Duox2

表4 结肠组织中Nox1和Duox2蛋白表达 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	Nox1	Duox2
正常组	6.9 \pm 1.6	3.8 \pm 1.2
1.5%DSS组	5.3 \pm 1.1 ^a	6.7 \pm 1.0 ^a
3.0%DSS组	2.9 \pm 2.2 ^{ac}	2.0 \pm 1.4 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 1.5%DSS组。DSS: 葡聚糖硫酸钠。

mRNA表达水平是正常组的3倍($P < 0.05$); 而3.0%DSS组的表达与正常组差异无统计学意义(图5B)。

3 讨论

IBD在西方国家是常见病, 近年来由于生活和饮食习惯的变化, 我国IBD发病呈明显增加的趋势, 据最新研究^[13,14]表明IBD的总报道病例数量在近10余年内增加了2.5倍, 尤其是CD增加了15.7倍。临床上, IBD患者主要表现为腹痛、腹泻、黏液血便等, 可伴有各种肠道外症状和并发症, 病程迁延不愈, 严重影响患者生活质量^[1,3,15]。本实验建立的不同浓度DSS诱导的小鼠肠炎模型, 表现出了与人类UC类似的临床症状, 如体质量下降、腹泻、血便等, 结合镜下病理分析, 结果表明, 1.5%DSS诱导的肠炎模型呈轻微炎症改变, 3.0%DSS诱导的则呈重度急性炎症改变。

在IBD的发病过程中, 多种因素可导致易感个体肠道内环境的破坏, 引起肠道黏膜免疫功能失调, 从而造成黏膜屏障的损伤^[16]。ROS是由氧分子衍生的活性小分子物质, 包括氧自由基(O_2^-)、氢过氧基(HO_2^-)、羟自由基($\cdot\text{OH}$)和 H_2O_2 等, 这些分子均十分活跃, 具有很强的化学反应活性。研究证实, 在IBD动物模型和IBD患者的结肠黏膜中ROS和RNS的产生均增加, 其中ROS经常在疾病的早期阶段被观察到, 且与疾病的严重程度及进展相关^[17-19]。ROS可激活核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)介导产生大量的细胞促炎因子, 如白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-8、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 及 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ), 促进炎症反应^[20,21]。

MDA是脂质过氧化反应的代谢产物, 其含量反映了组织过氧化损伤程度, 他本身能使肠黏膜组织损害进一步加重。MDA的高低间

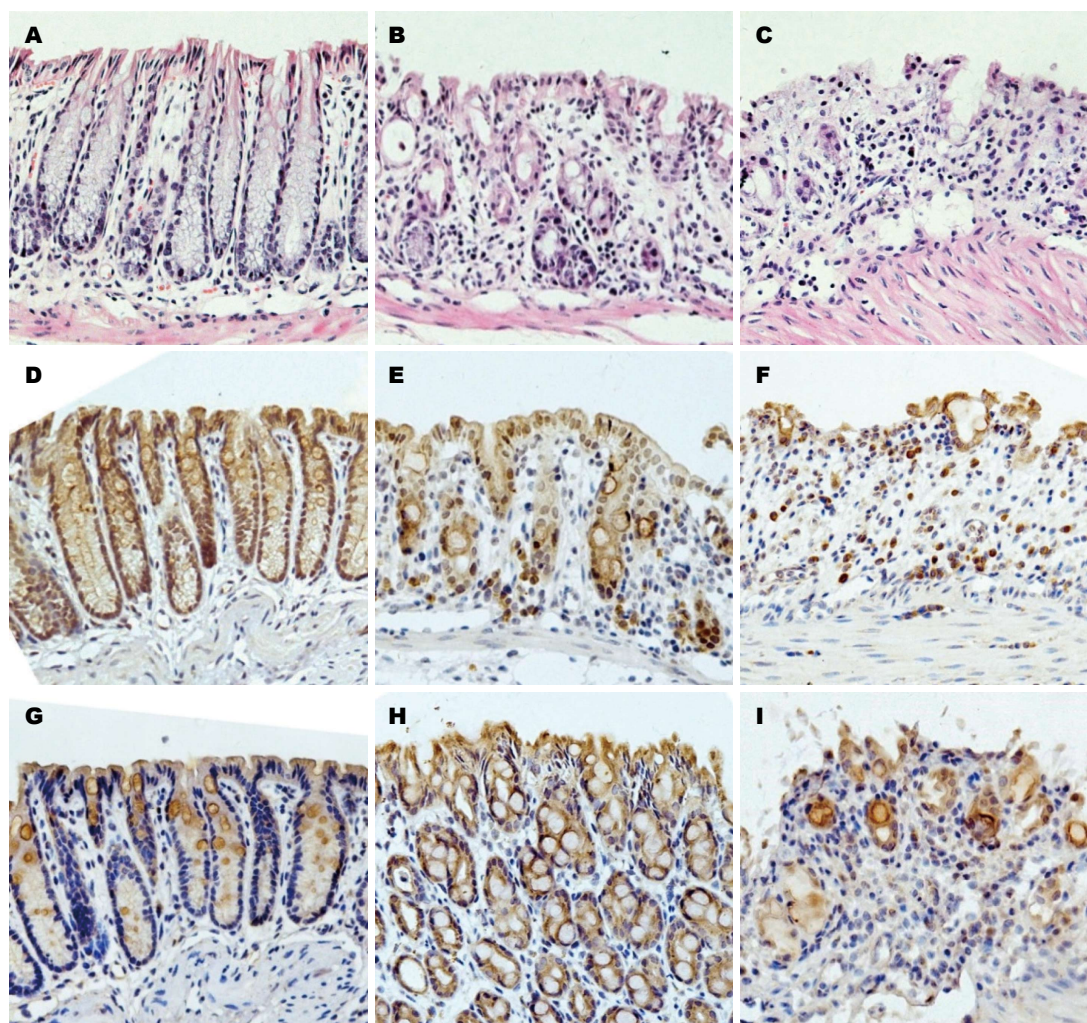


图4 各组小鼠结肠组织HE染色、Nox1和Duox2蛋白的免疫组织化学染色($\times 200$)。A: 正常组结肠黏膜无炎症; B: 1.5%DSS组轻度炎症; C: 3.0%DSS组重度炎症; D: Nox1随炎症加重而表达降低, 正常组Nox1主要在结肠黏膜上皮表达; E: 1.5%DSS组轻度炎症时结肠黏膜上皮表达减少; F: 3.0%DSS组重度炎症时Nox1表达最少, 在炎症区域可见一些炎症样细胞呈阳性染色; G: Duox2在正常结肠黏膜上皮低表达; H: 1.5%DSS组Duox2表达升高; I: 3.0%DSS组重度炎症时Duox2表达降低。DSS: 葡聚糖硫酸钠。A-C: HE染色; D-F: Nox1; G-I: Duox2。

名词解释

炎症性肠病(IBD): 是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病两种类型。临床上, 患者主要表现为腹痛、腹泻、黏液血便等, 可伴有各种肠道外症状和并发症; NADPH氧化酶家族: 由7个成员组成, 包括Nox1和Duox2。他们均能产生ROS, 其中Duox2可产生过氧化氢。NADPH氧化酶在机体的生理以及病理生理过程中发挥着重要作用; 葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium)诱导的小鼠肠炎模型: 是应用非常广泛的一种肠炎模型, 其临床表现、病变部位、病理学表现与人类UC相似。

接反映了机体细胞受自由基攻击的严重程度。谷胱甘肽过氧化物酶(glutathion peroxidases, GPXs)是一组重要的过氧化物分解酶, 他能催化GSH变为GSSG, 使 H_2O_2 转化为水而被清除, GSSG/GSH比率的变化一定程度上可反映机体的抗氧化能力。最新研究^[22]显示, IBD患者血清中GPXs在疾病的缓解期处于低水平, 说明IBD患者抗氧化能力下降。本实验中, 氧化应激指标检测结果表明, 随着DSS浓度增加, 炎症程度加重, 氧化应激指标呈不同程度升高, 提示炎症使机体处于不同程度的氧化应激状态之中, 氧化应激是导致肠道损伤的重要因素。

Nox1是产生ROS的NADPH氧化酶之一, 生理状态下主要在结肠表达^[3], 其确切的病理生理功能目前尚不明确。Coant等^[23]研究发现

在结肠中, Nox1在调节细胞增殖、促进有丝分裂进而对维持杯状细胞和吸收细胞功能稳态中发挥重要作用。Nox1在结肠的上皮细胞中高表达, Nox1源性ROS参与调节结肠上皮细胞生长和转化, 提示在IBD疾病进程中Nox1可能在宿主免疫防御中发挥重要作用^[24]。本研究结果显示Nox1蛋白和mRNA表达趋势一致; Nox1在正常的结肠黏膜组织中高表达, 提示Nox1在维持正常生理功能过程中发挥重要作用; 然而, 随着炎症程度加重, Nox1表达减少, 甚至不表达, 可能与炎症加重导致肠上皮细胞结构与功能受损有关。

Duox2作为肠道黏膜 H_2O_2 的主要生产者, 参与肠道黏膜先天免疫反应^[25]。最初认为Duox2仅仅是甲状腺中的 H_2O_2 合成酶, 参与

同行评价

本研究设计合理, 逻辑性强, 立足于消化内科常见病IBD, 对了解IBD发病机制具有一定意义。

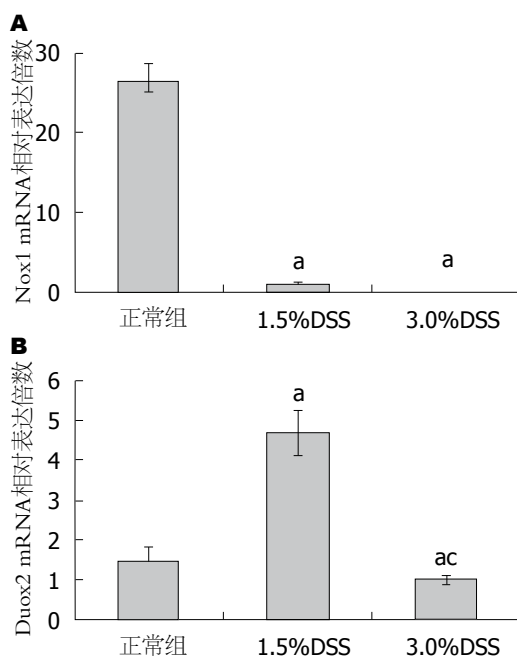


图5 各组小鼠结肠组织中Nox1和Duox2 mRNA表达水平 ($n = 10/\text{组}$). $^aP < 0.05$ vs 正常组; $^cP < 0.05$ vs 1.5%DSS组. A: Nox1 mRNA表达水平; B: Duox2 mRNA表达水平. DSS: 葡聚糖硫酸钠。

甲状腺激素合成, 后来研究^[8]发现Duox2存在于多种组织, 最近还发现Duox2蛋白在整个消化系均有表达. Duox2在生理情况下有抵御细菌侵入和调控肠道菌群的作用, 但产生过量的 H_2O_2 时可能会出现氧化应激, 引起组织损伤^[6,7,26,27]. 临床研究^[26,28]表明, IBD患者肠道病变组织上皮Duox2 mRNA和蛋白表达水平均上调. 对GPX1/2双敲除小鼠的研究^[29-31]发现Duox2可能是结肠炎的候选易感基因, 提示Duox2可能在IBD的发病过程中发挥作用. 本实验中, 小鼠结肠组织中Duox2蛋白表达于肠上皮细胞刷状缘和胞浆, 这与Ramonaite等^[19]的研究情况一致. Duox2蛋白在小鼠正常的结肠黏膜组织中表达, 说明Duox2可能在维持结肠组织正常生理功能, 如机体抵御病原微生物中有重要作用. Duox2蛋白与mRNA表达水平一致, 在轻度肠炎时表达较正常时增加, 提示Duox2在炎症过程中发挥作用, 而随着炎症程度加重, Duox2表达减少, 这可能与炎症加重导致肠黏膜上皮细胞损害有关.

在本实验中, 炎症程度随着DSS浓度增加而加重, 同时氧化应激指标升高, 然而, Nox1和Duox2表达并没有随炎症和氧化应激程度升高而增加, 尤其Nox1表达下调, 说明Nox1和Duox2

产生的ROS并不是机体氧化应激的主要贡献者.

总之, Nox1在维持结肠组织正常生理功能中发挥重要作用, 而Duox2除了参与维持正常生理功能外, 可能还通过氧化应激途径在肠道黏膜炎症过程中发挥作用. 本研究只是初步探讨了在肠炎模型中不同炎症程度时Nox1和Duox2的表达, 有关他们具体的表达调控机制还有待于进一步研究, 以期对IBD治疗的药物开发提供新思路.

志谢: 感谢陈攀、冯丹丹及祁冉在本试验中给予的大力帮助.

4 参考文献

- Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 573-621 [PMID: 20192811 DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225]
- Circu ML, Aw TY. Intestinal redox biology and oxidative stress. *Semin Cell Dev Biol* 2012; 23: 729-737 [PMID: 22484611 DOI: 10.1016/j.semcdb.2012.03.014]
- Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev* 2014; 94: 329-354 [PMID: 24692350 DOI: 10.1152/physrev.00040.2012]
- Rokutan K, Kawahara T, Kuwano Y, Tominaga K, Nishida K, Teshima-Kondo S. Nox enzymes and oxidative stress in the immunopathology of the gastrointestinal tract. *Semin Immunopathol* 2008; 30: 315-327 [PMID: 18521607 DOI: 10.1007/s00281-008-0124-5]
- Biasi F, Leonarduzzi G, Oteiza PI, Poli G. Inflammatory bowel disease: mechanisms, redox considerations, and therapeutic targets. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19: 1711-1747 [PMID: 23305298 DOI: 10.1089/ars.2012.4530]
- Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2007; 87: 245-313 [PMID: 17237347 DOI: 10.1152/physrev.00044.2005]
- Rada B, Leto TL. Oxidative innate immune defenses by Nox/Duox family NADPH oxidases. *Contrib Microbiol* 2008; 15: 164-187 [PMID: 18511861 DOI: 10.1159/000136357]
- El Hassani RA, Benfares N, Caillou B, Talbot M, Sabourin JC, Belotte V, Morand S, Gnidehou S, Agnandji D, Ohayon R, Kaniewski J, Noël-Hudson MS, Bidart JM, Schlumberger M, Virion A, Dupuy C. Dual oxidase2 is expressed all along the digestive tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G933-G942 [PMID: 15591162 DOI: 10.1152/ajpgi.00198.2004]
- Geiszt M, Witta J, Baffi J, Lekstrom K, Leto TL. Dual oxidases represent novel hydrogen peroxide sources supporting mucosal surface host defense. *FASEB J* 2003; 17: 1502-1504 [PMID: 12824283]
- Jackson LN, Zhou Y, Qiu S, Wang Q, Evers BM.

- Alternative medicine products as a novel treatment strategy for inflammatory bowel disease. *Am J Chin Med* 2008; 36: 953-965 [PMID: 19051360 DOI: 10.1142/S0192415X08006375]
- 11 张静, 韩英, 纪欣, 王志红, 李虹义, 郑力. GSH在DSS诱导的小鼠实验性肠炎中的作用. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1400-1403
 - 12 Esworthy RS, Kim BW, Larson GP, Yip ML, Smith DD, Li M, Chu FF. Colitis locus on chromosome 2 impacting the severity of early-onset disease in mice deficient in GPX1 and GPX2. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1373-1386 [PMID: 20872835 DOI: 10.1002/ibd.21479]
 - 13 Ouyang Q, Xue LY. Inflammatory bowel disease in the 21(st) century in China: turning challenges into opportunities. *J Dig Dis* 2012; 13: 195-199 [PMID: 22435503 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00579.x]
 - 14 Wang YF, Ouyang Q, Hu RW. Progression of inflammatory bowel disease in China. *J Dig Dis* 2010; 11: 76-82 [PMID: 20402832 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00421.x]
 - 15 Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res* 2014; 7: 113-120 [PMID: 25075198 DOI: 10.2147/JIR.S65979]
 - 16 Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 298-306 [PMID: 21677746 DOI: 10.1038/nature10208]
 - 17 Zhu H, Li YR. Oxidative stress and redox signaling mechanisms of inflammatory bowel disease: updated experimental and clinical evidence. *Exp Biol Med* (Maywood) 2012; 237: 474-480 [PMID: 22442342 DOI: 10.1258/ebm.2011.011358]
 - 18 Dhillon SS, Fattouh R, Elkadri A, Xu W, Murchie R, Walters T, Guo C, Mack D, Huynh HQ, Baksh S, Silverberg MS, Griffiths AM, Snapper SB, Brumell JH, Muise AM. Variants in nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase complex components determine susceptibility to very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 680-689. e2 [PMID: 24931457]
 - 19 Ramonaite R, Skieceviciene J, Kiudelis G, Jonaitis L, Tamelis A, Cizas P, Borutaite V, Kupcinskas L. Influence of NADPH oxidase on inflammatory response in primary intestinal epithelial cells in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 159 [PMID: 24229374 DOI: 10.1186/1471-230X-13-159]
 - 20 Surh YJ. NF-kappa B and Nrf2 as potential chemopreventive targets of some anti-inflammatory and antioxidative phytonutrients with anti-inflammatory and antioxidative activities. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17 Suppl 1: 269-272 [PMID: 18296353]
 - 21 O'Sullivan B, Thompson A, Thomas R. NF-kappa B as a therapeutic target in autoimmune disease. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 111-122 [PMID: 17227228 DOI: 10.1517/14728222.11.2.111]
 - 22 Achitei D, Ciobica A, Balan G, Gologan E, Stanciu C, Stefanescu G. Different profile of peripheral antioxidant enzymes and lipid peroxidation in active and non-active inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1244-1249 [PMID: 23306840 DOI: 10.1007/s10620-012-2510-z]
 - 23 Coant N, Ben Mkaddem S, Pedruzzi E, Guichard C, Tréton X, Ducroc R, Freund JN, Cazals-Hatem D, Bouhnik Y, Woerther PL, Skurnik D, Grodet A, Fay M, Biard D, Lesuffleur T, Deffert C, Moreau R, Groyer A, Krause KH, Daniel F, Ogier-Denis E. NADPH oxidase 1 modulates WNT and NOTCH1 signaling to control the fate of proliferative progenitor cells in the colon. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 2636-2650 [PMID: 20351171 DOI: 10.1128/MCB.01194-09]
 - 24 Szanto I, Rubbia-Brandt L, Kiss P, Steger K, Banfi B, Kovari E, Herrmann F, Hadengue A, Krause KH. Expression of NOX1, a superoxide-generating NADPH oxidase, in colon cancer and inflammatory bowel disease. *J Pathol* 2005; 207: 164-176 [PMID: 16086438 DOI: 10.1002/path.1824]
 - 25 Lipinski S, Till A, Sina C, Arlt A, Grasberger H, Schreiber S, Rosenstiel P. DUOX2-derived reactive oxygen species are effectors of NOD2-mediated antibacterial responses. *J Cell Sci* 2009; 122: 3522-3530 [PMID: 19759286 DOI: 10.1242/jcs.050690]
 - 26 Grasberger H, El-Zaatari M, Dang DT, Merchant JL. Dual oxidases control release of hydrogen peroxide by the gastric epithelium to prevent *Helicobacter felis* infection and inflammation in mice. *Gastroenterology* 2013; 145: 1045-1054 [PMID: 23860501 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.011]
 - 27 Katsuyama M, Matsuno K, Yabe-Nishimura C. Physiological roles of NOX/NADPH oxidase, the superoxide-generating enzyme. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 50: 9-22 [PMID: 22247596 DOI: 10.3164/jcbs.11-06SR]
 - 28 Allaoui A, Botteaux A, Dumont JE, Hoste C, De Deken X. Dual oxidases and hydrogen peroxide in a complex dialogue between host mucosae and bacteria. *Trends Mol Med* 2009; 15: 571-579 [PMID: 19913458 DOI: 10.1016/j.molmed.2009.10.003]
 - 29 Esworthy RS, Kim BW, Rivas GE, Leto TL, Doroshov JH, Chu FF. Analysis of candidate colitis genes in the Gdac1 locus of mice deficient in glutathione peroxidase-1 and -2. *PLoS One* 2012; 7: e44262 [PMID: 22970191 DOI: 10.1371/journal.pone.0044262]
 - 30 Esworthy RS, Aranda R, Martín MG, Doroshov JH, Binder SW, Chu FF. Mice with combined disruption of Gpx1 and Gpx2 genes have colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G848-G855 [PMID: 11518697]
 - 31 Esworthy RS, Yang L, Frankel PH, Chu FF. Epithelium-specific glutathione peroxidase, Gpx2, is involved in the prevention of intestinal inflammation in selenium-deficient mice. *J Nutr* 2005; 135: 740-745 [PMID: 15795427]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



miRNA-19b对结肠癌细胞增殖活性的影响

程秀琴, 张迎娣, 张红杰

■背景资料

微小RNA(micro RNA, miRNA)是一类非编码单链小分子RNA, 可在转录后水平调控靶基因的表达, 参与个体发育、细胞凋亡、增殖等生命活动。miR-17-92是首个发现的非编码致癌基因簇。miR-19b是该基因簇中的一员, 在结肠癌组织中高表达。经生物信息学预测发现, 细胞因子信号转导抑制蛋白3(suppressor of cytokine signaling, SOCS3)是miR-19b的靶基因之一。SOCS3在结肠癌中低表达。miR-19b的促瘤作用可能与靶向调控SOCS3相关。

程秀琴, 张迎娣, 张红杰, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029
 程秀琴, 在读硕士, 主要从事消化系统炎症性肠病的基础和临床研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81270469

作者贡献分布: 此课题由张红杰设计; 研究过程由程秀琴与张迎娣操作完成; 数据分析由程秀琴与张迎娣完成; 本论文由张红杰与程秀琴撰写完成。

通讯作者: 张红杰, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科。

hjjzhang06@163.com

电话: 025-68136255

收稿日期: 2015-01-24 修回日期: 2015-03-13

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-08

miRNA-19b regulates proliferation of human colon cancer cell line HT-29

Xiu-Qin Cheng, Ying-Di Zhang, Hong-Jie Zhang

Xiu-Qin Cheng, Ying-Di Zhang, Hong-Jie Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81270469

Correspondence to: Hong-Jie Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. hjzhang06@163.com

Received: 2015-01-24 Revised: 2015-03-13

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To investigate whether miR-19b influences the proliferation of human colon cancer cell line HT-29 and the possible mechanisms.

METHODS: Potential targets of miR-19b were predicted using computer-aided algorithms TargetScan, PicTar and microRNA.org. We

transfected HT-29 cells with synthetic miR-19b mimic or miR-19b inhibitor using Lipofectamine 2000 to up-regulate or down-regulate miR-19b. Protein levels of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3), cyclinD1, signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and phosphorylated-STAT3 (p-STAT3) were determined by Western blot. CCK8 and flow cytometry were conducted for the detection of proliferation ability and cell cycle of the treated cells.

RESULTS: Compared to control cells, overexpression of miR-19b in HT-29 cells down-regulated the protein level of SOCS3 ($P < 0.01$), but not that of SOCS3 mRNA. Furthermore, down-regulation of SOCS3 by miR-19b caused phosphorylation of STAT3 ($P < 0.01$) as well as induced expression of cyclinD1 ($P < 0.01$), which could promote cell proliferation ($P < 0.01$) by transition from G₁ phase to S and G₂ phase ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). On the contrary, down-regulation of miR-19b in HT-29 cells could restrain cell proliferation ($P < 0.01$), restore cell arrest ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), activate STAT3 ($P < 0.01$) and induce expression of cyclinD1 ($P < 0.01$) due to up-regulated expression of SOCS3 ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Expression of miR-19b not only regulates the proliferation but also influences the cell cycle of HT-29 cells, possibly by inhibiting the expression of SOCS3.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon neoplasms; miR-19b; Cell proliferation; Cell cycle

■同行评议者

卢宁, 副主任医师, 中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

Cheng XQ, Zhang YD, Zhang HJ. miRNA-19b regulates proliferation of human colon cancer cell line HT-29. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1568-1576 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1568.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1568>

摘要

目的: 探讨miR-19b对结肠癌细胞HT-29增殖的影响及可能的机制。

方法: 生物信息学软件预测miR-19b的靶基因, 采用脂质体介导的转染方法将miR-19b模拟物或抑制物转染到人结肠癌细胞系HT-29; 检测转染后miR-19b和靶基因的表达; 利用CCK8试剂盒检测细胞的增殖能力, 流式细胞术检测miR-19b对细胞增殖周期的影响。

结果: 在结肠癌细胞HT-29中高表达miR-19b可显著降低细胞因子信号转导抑制蛋白3(suppressor of cytokine signaling, SOCS3)的表达($P<0.01$), 促进信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的磷酸化及细胞周期蛋白D1(cyclinD1)的表达($P<0.01$); 相反, 抑制miR-19b后细胞内SOCS3蛋白的表达显著增加($P<0.01$), STAT3的磷酸化及cyclinD1的表达均下降($P<0.01$)。HT-29细胞内miR-19b的变化不影响细胞中SOCS3的mRNA水平。同时, CCK8检测发现升高miR-19b的水平可促进细胞的增殖($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 流式结果表明高表达miR-19b后处于增殖期细胞比例较对照组升高($P<0.01$), 降低miR-19b的水平, 增殖期的细胞比例下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 抑制细胞的增殖($P<0.01$)。

结论: miR-19b的表达可影响结肠癌细胞周期, 促进结肠癌细胞的增殖活性, 可能通过靶向调控SOCS3的表达来实现。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠肿瘤; miR-19b; 细胞增殖; 细胞周期

核心提示: miR-19b可能通过负性调控细胞因子信号转导抑制蛋白3(suppressor of cytokine signaling)的表达影响信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3)的磷酸化, 促进细胞增殖, 诱导结肠癌的发生。

程秀琴, 张迎娣, 张红杰. miRNA-19b对结肠癌细胞增殖活性的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(10): 1568-1576 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1568.asp>

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1568.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1568>

0 引言

近年随着人们生活水平的提高, 饮食结构的改变, 我国结肠癌发病率上升^[1,2]。其死亡率在我国也明显增加^[3]。目前结肠癌发生机制尚未完全阐明, 其发生发展与遗传、饮食、环境等因素密切相关。因而开展结肠癌发病机制研究, 为寻找新的诊断及治疗靶点具有重要意义。

近年来, 微小RNA(micro RNA, miRNA)作为新的研究切入点, 为癌症的诊断与治疗开辟了一条新途径^[4,5]。miRNA是一类非编码单链小分子RNA, 约20-23个核糖核苷酸, 可与靶基因mRNA的3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)互补结合, 降解靶基因的mRNA或抑制其翻译, 在转录后水平负性调控靶基因的表达, 参与个体发育、细胞凋亡、增殖等生命活动^[6-8]。

大部分miRNA在基因组上定位于与肿瘤相关的脆性位点(fragile site)^[9], 提示miRNA在肿瘤发生过程中起着至关重要的作用, 其功能可能类似于抑癌基因和原癌基因。miR-19b是致癌基因簇miR-17-92中的一员^[10], 该基因簇可通过调节某些靶基因而发挥促癌作用^[11], 参与癌症的发生, 如miR-92a在结肠癌中明显升高, 可靶向调节B细胞慢性淋巴细胞白血病/淋巴瘤(B-cell CLL/lymphoma 2, Bcl-2)蛋白家族促凋亡成员之一Bim基因的表达, 影响细胞凋亡参与结肠癌发生发展^[10]。有研究^[12]表明, miR-19b在结肠癌组织中呈高表达。miR-19b对细胞增殖有着怎样的影响尚不明确。本研究旨在探讨miR-19b对结肠癌细胞增殖的影响及其可能机制, 为寻找结肠癌新治疗途径提供新的视角。

1 材料和方法

1.1 材料 HT-29细胞购自上海细胞库; McCoy's 5A培养基和胎牛血清(FBS)(Gibco, 美国); Lipofectamine 2000(Invitrogen, 美国); miR-19b模拟物(mimic)、模拟物对照(mimic nc)、抑制物(inhibitor)、抑制物对照(inhibitor nc)(GenePharma, 上海); 细胞因子信号转导抑制蛋白3(suppressor of cytokine signaling, SOCS3) mRNA primer(Invitrogen); TRIzol(Invitrogen); 强效蛋白裂解液(Beyotime, 中国); 兔SOCS3抗体

■ 研究前沿

SOCS3与细胞增殖相关, 在结肠癌中低表达。miR-19b是致癌基因, 在结肠癌中高表达, 其具体致癌机制仍不明确。寻找新的结肠癌研究靶点是亟需解决的问题。

■ 相关报道

Han等发现miR-19b可在转录后水平负性调控SOCS3的表达, 参与动脉粥样硬化的发生. SOCS3在多种癌症低表达, 可诱导信号转导与转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3)的磷酸化, 有利于肿瘤细胞的增殖及存活, 促进癌症的发生.

(Abcam, 美国); 兔细胞周期蛋白D1(cyclinD1)、信号转导与转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、p-STAT3(CST, 美国); 鼠 α -Tubulin(Beyotime, 中国); HRP标记的羊抗兔、羊抗鼠二抗(Santa Cruz, 美国); AMV酶、dNTP、Taq酶(TaKaRa, 中国); 显影液(Thermo, 美国); CCK8试剂盒(上海和元生物); PI染液(Invitrogen).

1.2 方法

1.2.1 HT-29细胞的培养及细胞转染: HT-29细胞接种于10%FBS的McCoy's 5A培养基中, 37 °C、50 mL/L CO₂培养箱中培养, 至对数生长期用于实验. 细胞铺于6孔板中, 待细胞长至70%密度时根据Lipofectamine 2000说明书转染等量的miR-19b mimic和mimic nc、miR-19b inhibitor和inhibitor nc, 6 h后换成2%FBS培养基, 培养24 h或48 h后检测RNA或蛋白SOCS3、STAT3、p-STAT3、cyclinD1的表达.

1.2.2 实时荧光定量PCR(qRT-PCR): 从转染miR-19b mimic或inhibitor 24 h后的HT-29细胞中提取总RNA, 1 μ g总RNA用于逆转录, 反应条件为16 °C 30 min, 42 °C 30 min及85 °C 5 min. 1 μ L RT产物构建20 μ L PCR体系扩增miR-19b、U6、SOCS3 mRNA及GAPDH, 引物序列: SOCS3(sense): 5'-GGAGTTCCTGGACCAG-TACG-3', SOCS3(antisense): 5'-TTCTTGTGCTTGTGCCATGT-3', GAPDH(sense): 5'-AGAAGGCTGGGGCTCATTTG-3', GAPDH(antisense): 5'-AGGGGCCATCCACAGTCTTC-3'. mRNA扩增参数为95 °C预变性5 min, 95 °C 15 s, 55 °C 30 s, 72 °C 30 s, 扩增40个循环. miRNA扩增参数为95 °C预变性5 min, 95 °C 15 s, 60 °C 1 min, 扩增40个循环. 相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示, 其中SOCS3 mRNA的 $\Delta C_t = C_{t_{SOCS3 \text{ mRNA}}} - C_{t_{GAPDH}}$, miR-19b的 $\Delta C_t = C_{t_{miR-19b}} - C_{t_{U6}}$, 两者的 $\Delta\Delta C_t = \Delta C_{t_{处理组}} - \Delta C_{t_{对照组}}$.

1.2.3 Western blot分析: 细胞处理后去掉培养液, 用PBS洗1遍, 胰酶消化后低速离心, 用PBS再洗2遍, 离心收集细胞. 加入裂解液后冰上裂解30 min, 提取细胞总蛋白. 所有样本均用BCA蛋白定量试剂盒进行蛋白定量, 加入Loading buffer后煮沸变性. 用10%SDS-PAGE进行凝胶电泳, 经电转移至PVDF膜上, 5%脱脂奶粉室温封闭1 h, 加入SOCS3抗体(1:1000)、STAT3抗体(1:1000)、磷酸化STAT3

抗体(1:1000)或cyclinD1抗体(1:1000), 4 °C过夜. TBST洗膜3次 \times 10 min后, 加入羊抗兔抗体(1:4000), 37 °C孵育1 h, 再行TBST洗膜3次 \times 10 min, 加入显影液后孵育曝光. 实验在相同的条件下重复3次.

1.2.4 CCK8测细胞增殖能力: 取对数生长期细胞 1×10^5 /mL悬液每孔100 μ L接种于96孔板中随机分组, 每组设6个复孔. 培养24 h后弃去培养基. 按说明书对照组加入Lipofectamine 2000及miR-19b mimic nc或inhibitor nc, 实验组加入Lipofectamine 2000及miR-19b mimic或inhibitor. 余加上无血清培养基补足到每孔100 μ L. 6 h后换成2%FBS的培养基. 于转染后12、24、36、48 h给予每孔10 μ L的CCK8试剂. 各组37 °C孵育2 h后在450 nm波长下的酶联免疫检测仪上测定各孔吸光度取各组平均吸光度. 每组实验重复3次.

1.2.5 流式细胞术测定细胞周期: 取对数生长期细胞悬液每孔500 μ L接种于24孔板中培养24 h弃去培养基随机分组. 按照说明书对照组加入Lipofectamine 2000和miR-19b mimic nc或inhibitor nc, 实验组加入Lipofectamine 2000及miR-19b mimic或inhibitor. 无血清培养基补足各孔至500 μ L, 6 h后换成2%FBS的培养基, 再培养24 h后收集细胞. 低速离心5 min加入PBS洗涤细胞2次, 离心去除PBS加入1 mL预冷乙醇4 °C过夜. 低速离心5 min后加入PBS洗涤细胞2次, 加入含0.3% Triton和50 μ g/mL RNaseA的PBS, 37 °C孵育30 min. 离心后PBS洗2遍, 收集细胞加入PI染液700 μ L 37 °C避光染色15 min. 取 10^4 个细胞在BD FACS流式细胞仪分析每个样品. FlowJo软件进行曲线拟合分析计算DNA含量得出细胞周期百分比.

统计学处理 受试样品数据以mean \pm SD表示. 所有数据采用SPSS20.0处理, 进行统计学分析. 两组之间比较用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-19b在HT-29细胞中的转染效率 HT-29细胞转染miR-19b mimic 24 h后, 经qRT-PCR检测发现细胞内的miR-19b水平较对照组明显升高($P < 0.01$). 反之, 转染miR-19b inhibitor后, HT-29细胞内的miR-19b水平较对照组显著下降($P < 0.01$). 说明脂质体介导的miR-19b细胞转

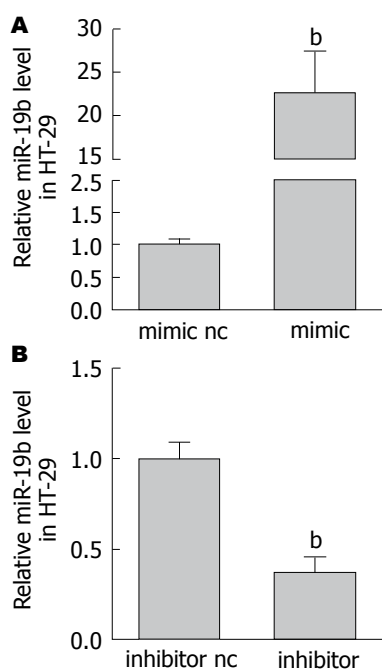


图1 miR-19b在HT-29细胞中的转染效率。A: 转染miR-19b mimic后对HT-29细胞内miR-19b的水平; B: 转染miR-19b inhibitor后对HT-29细胞内miR-19b的水平。^b $P<0.01$ vs 对照组。miR-19b mimic: miR-19b模拟物; mimic nc: miR-19b模拟物对照组; miR-19b inhibitor: miR-19b抑制物; inhibitor nc: miR-19b抑制物对照组。

染成功(图1)。

2.2 过表达及抑制miR-19b对HT-29细胞增殖能力的影响 采用CCK8检测法, 观察miR-19b对HT-29细胞增殖活力的影响。结果显示高表达miR-19b, 结肠癌HT-29细胞的增殖能力在24、36、48 h均较对照组明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。反之, 降低miR-19b水平, HT-29细胞增殖能力在24、36、48 h均较对照组明显下降($P<0.01$)。提示miR-19b与结肠癌HT-29细胞的增殖能力成正相关(图2)。

2.3 过表达及抑制miR-19b对细胞周期的影响 HT-29细胞转染miR-19b mimic和mimic nc 24 h后进行流式细胞术分析, 结果显示miR-19b mimic组G₁期细胞的比例低于对照组($72.45\% \pm 0.58\%$ vs $83.77\% \pm 0.43\%$), S期及G₂期细胞比例分别占 $14.67\% \pm 0.98\%$ 、 $9.85\% \pm 0.64\%$, 明显高于与对照组($8.08\% \pm 1.05\%$ 、 $6.14\% \pm 0.63\%$)。提示过表达miR-19b可使结肠癌HT-29细胞G₁期的细胞比例减少, 促进细胞向增殖周期(S+G₂)期转变($P<0.01$)。同时, 用流式细胞术检测HT-29细胞转染miR-19b inhibitor和inhibitor nc 24 h后的细胞周期变化。miR-19b

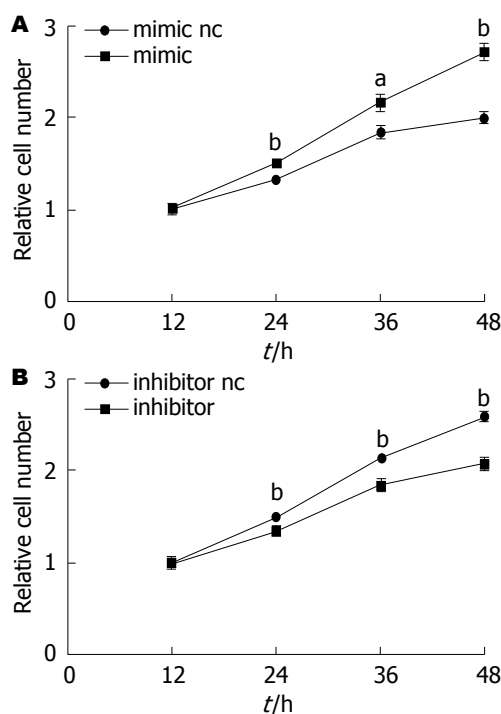


图2 过表达或抑制miR-19b对HT-29细胞增殖能力的影响。A: 过表达miR-19b对HT-29细胞增殖能力的影响; B: 抑制miR-19b对HT-29细胞增殖能力的影响。^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 对照组。miR-19b mimic: miR-19b模拟物; mimic nc: miR-19b模拟物对照组; miR-19b inhibitor: miR-19b抑制物; inhibitor nc: miR-19b抑制物对照组。

inhibitor组G₁期的细胞比例($83.27\% \pm 0.75\%$)高于对照组($77.18\% \pm 0.79\%$), 细胞S期及G₂期分别占 $6.21\% \pm 0.68\%$ 、 $6.47\% \pm 0.22\%$, 明显低于与对照组($10.96\% \pm 0.37\%$ 、 $10.52\% \pm 1.14\%$)。说明抑制miR-19b可以抑制HT-29细胞增殖, 使G₁期的细胞比例增多, 抑制细胞向增殖周期(S+G₂)期转变($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。综上实验结果说明, miR-19b可通过影响细胞周期而改变细胞的增殖活性(图3)。

2.4 miR-19b对HT-29细胞的SOCS3 mRNA及蛋白表达的影响 SOCS3是细胞增殖相关的重要细胞因子。同时经生物信息学预测SOCS3可能是miR-19b的靶基因。本研究推测miR-19b对细胞增殖能力的影响是否是通过负性调控细胞内SOCS3的表达而发挥作用。

HT-29细胞转染miR-19b mimic或inhibitor 24 h后, 用qRT-PCR检测细胞内的SOCS3 mRNA, 发现SOCS3 mRNA在mimic或inhibitor组中较对照组差异均无统计学意义。转染后48 h提取细胞总蛋白, 用Western blot检测细胞内SOCS3的蛋白水平。过表达miR-19b可明显抑制HT-29细胞内SOCS3蛋白的表达($P<0.01$), 抑

创新点

本研究首次探讨了结肠癌中高表达的miR-19b对SOCS3蛋白的调控及可能机制, 进一步证实了miR-19b可能参与结肠癌的发生, 为结肠癌的诊疗提供新的研究方向。

应用要点

本研究发现, miR-19b可在转录后水平靶向调控SOCS3的表达, 高表达miR-19b可抑制SOCS3的表达, 促进细胞增殖. 与结肠癌组织中miR-19b及SOCS3的表达一致, 从而为临床上结肠癌的治疗提供可能的新途径.

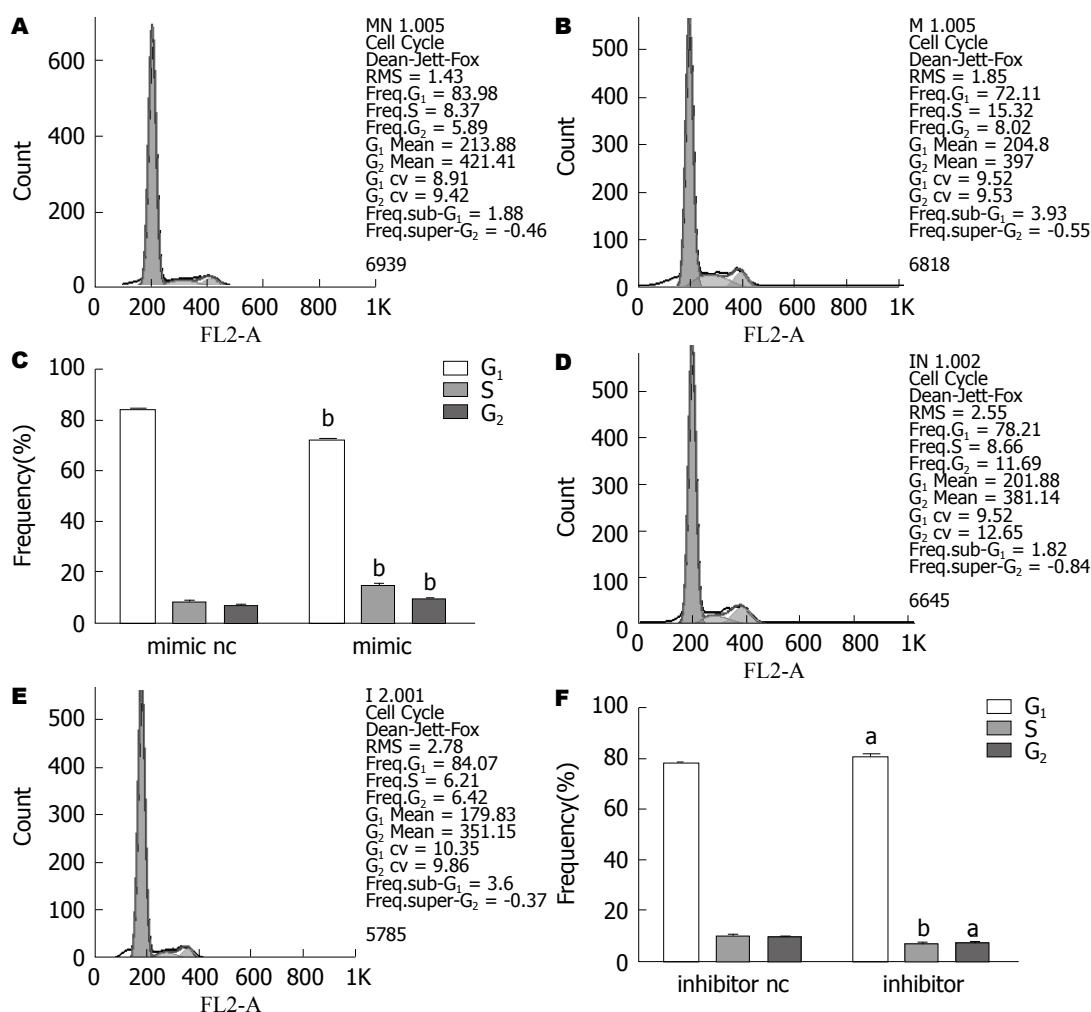


图3 过表达或抑制miR-19b对细胞周期的影响. A: mimic nc组; B: mimic组; C: 过表达miR-19b的细胞周期变化; D: inhibitor nc组; E: inhibitor组; F: 抑制miR-19b的细胞周期变化. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组. miR-19b mimic: miR-19b模拟物; mimic nc: miR-19b模拟物对照组; miR-19b inhibitor: miR-19b抑制物; inhibitor nc: miR-19b抑制物对照组.

制miR-19b则促进HT-29细胞内SOCS3蛋白的表达($P < 0.01$). 结合图4所示, 改变HT-29细胞内的miR-19b不影响SOCS3 mRNA的表达, 但可影响SOCS3的蛋白水平, 提示miR-19b可能在转录后水平抑制SOCS3的表达, 与miRNA的经典生物调控方式一致^[6,7](图4).

2.5 miR-19b调控SOCS3蛋白表达影响STAT3的磷酸化 SOCS3是JAK/STAT3的负性调控者^[13,14]. 高表达miR-19b可抑制HT-29细胞内SOCS3蛋白的表达, 同时促进细胞内STAT3的磷酸化($P < 0.01$). 降低HT-29细胞中miR-19b可促进SOCS3蛋白的表达, 进而抑制STAT3的磷酸化($P < 0.01$). 提示miR-19b对SOCS3的负性调控可能介导STAT3的磷酸化(图5).

2.6 miR-19b对HT-29细胞周期蛋白cyclinD1表达的影响 *CyclinD1*是STAT3通路的重要下游基因, 可以调控细胞周期, 促进细胞向增殖期

S+G₂期转变^[15-17]. 过表达miR-19b的HT-29细胞内的STAT3磷酸化明显增加, 同时其细胞内cyclinD1的表达同步升高($P < 0.01$). 抑制miR-19b则减少HT-29细胞内STAT3的磷酸化, 进而减少细胞内cyclinD1的表达($P < 0.01$). 而我们之前的结果2和结果3均提示miR-19b有促进细胞向增殖周期转化, 增殖能力提高, 提示miR-19b可能是通过改变细胞内cyclinD1的表达从而调控细胞周期, 影响细胞增殖(图6).

3 讨论

结肠癌是消化系常见的恶性肿瘤, 其发病在世界范围内男性居各恶性肿瘤第3位, 女性居第2位^[18]. 目前结肠癌发生发展的确切机制尚未完全明了. miRNA是新发现的一类小分子RNA. 研究^[19,20]表明, 血清中特异性表达的miRNA有望成为结肠癌新的早期监测指标. 另外, 在肿

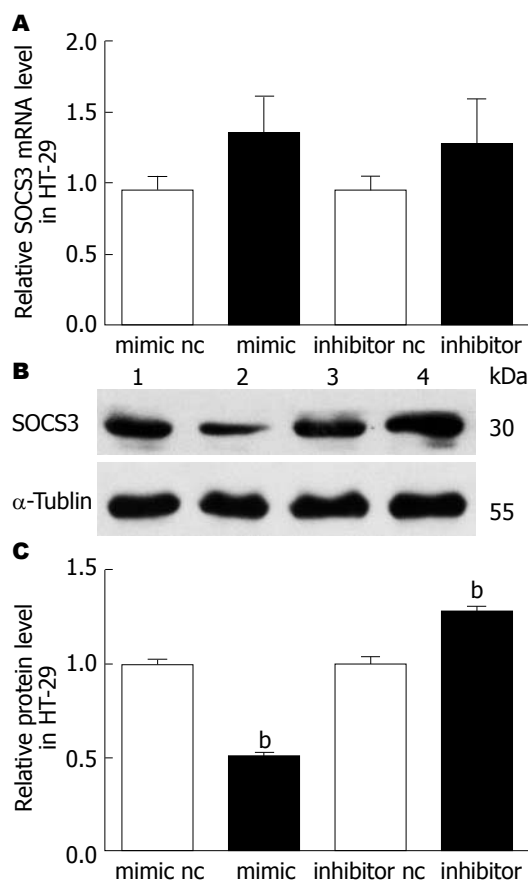


图 4 miR-19b对HT-29细胞的SOCS3 mRNA及蛋白表达的影响。A: miR-19b对HT-29细胞的SOCS3 mRNA的影响; B: Western blot检测SOCS3蛋白表达; C: SOCS3蛋白灰度分析结果。1: mimic nc; 2: mimic; 3: inhibitor nc; 4: inhibitor. ^b $P < 0.01$ vs 对照组。miR-19b mimic: miR-19b模拟物; mimic nc: miR-19b模拟物对照组; miR-19b inhibitor: miR-19b抑制物; inhibitor nc: miR-19b抑制物对照组。

瘤组织中, 不同的组织来源和分期可能存在不同的miRNA表达谱^[21], 异常表达的miRNA与细胞周期的调控^[22]及癌细胞对化疗药物的敏感性相关^[23], 并可根据miRNA的表达谱对多种低分化肿瘤进行分类^[24], 表明miRNA在结肠癌的筛选、早期诊断、肿瘤缓解和防止复发等方面有着重要的应用前景^[25]。

miR-17-92是首个发现的非编码致癌基因簇^[26], 包括6个成熟的miRNA: miR-17、miR-18a、miR-19a、miR-20a、miR-19b和miR-92a^[10]。在多种癌症中高表达, 抑制细胞凋亡^[26,27], 在B细胞淋巴瘤中, 过表达的miR-19可以抑制抑癌基因同源性磷酸酶-张力蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN)的表达, 进而促进细胞的增殖和恶变^[28]。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)可以影响肿瘤细胞的细胞周期发挥抗肿瘤的作用, 而miR-19b在

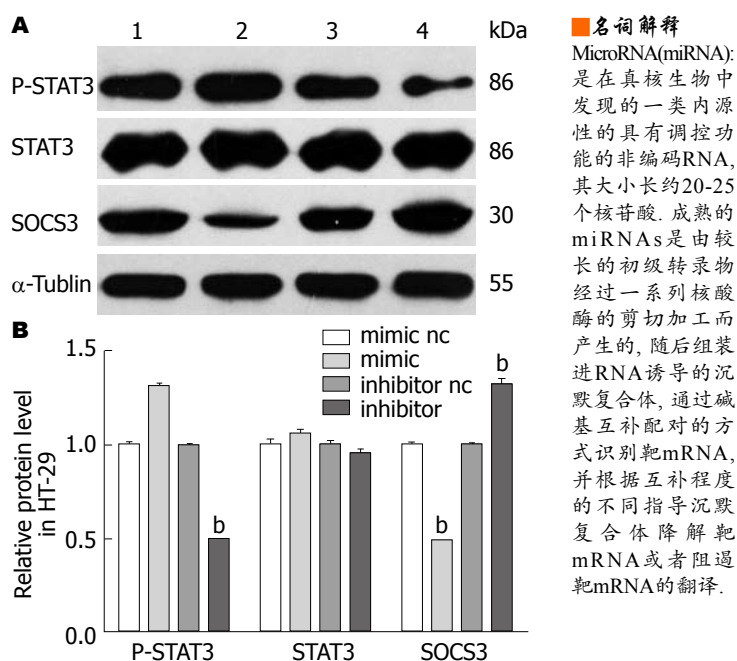


图 5 miR-19b调控SOCS3蛋白表达影响STAT3的磷酸化。A: Western blot检测miR-19b对SOCS3蛋白、STAT3及STAT3磷酸化水平的影响; B: 灰度分析miR-19b调控过程中SOCS3蛋白、STAT3及STAT3磷酸化水平。1: mimic nc; 2: mimic; 3: inhibitor nc; 4: inhibitor. ^b $P < 0.01$ vs 对照组。miR-19b mimic: miR-19b模拟物; mimic nc: miR-19b模拟物对照组; miR-19b inhibitor: miR-19b抑制物; inhibitor nc: miR-19b抑制物对照组。

DLD-1/R结肠癌细胞系中升高, 作用于细胞增殖相关蛋白人脯氨酸/谷氨酸富含性剪切因子(splicing factor proline/glutamine-rich, SFPQ)和禽急性髓细胞白血病病毒致癌基因同源基因2(v-myb avian myeloblastosis viral oncogene homolog-like 2, MYBL2), 导致5-FU的抗肿瘤作用失效^[29]。说明miR-19b可能介导了化疗药物的耐药性^[10,12,28,29]。miR-19b可促进结肠腺瘤向结肠腺癌转变^[30], 与癌症患者的生存率成负相关^[12]。在正常肠上皮中, miR-17-92基因簇参与肠上皮的分化成熟和自我更新。但在结肠癌组织中, 升高的miR-17-92可以抑制转录因子E2F1(E2F transcription factor 1)的表达, 促进细胞增殖及抑制细胞凋亡^[10]。miR-19b作为此基因簇中的一员, 也是重要的致癌基因, 与多种癌症的发生相关^[31]。文献[18,20]报道, miR-19b在结肠癌中高表达, 而SOCS3蛋白在结肠癌中表达减少^[32]。

SOCS3是JAK/STAT3通路的负性调控者^[13,14]。在多种癌症(如肺癌及胆管癌)中, SOCS3基因启动子的超甲基化会沉默SOCS3的生物学功能, 诱导STAT3的磷酸化, 有利于肿瘤细胞的

名词解释

MicroRNA(miRNA): 是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码RNA, 其大小长约20-25个核苷酸。成熟的miRNAs是由较长的初级转录物经过一系列核酸酶的剪切加工而产生的, 随后组装进RNA诱导的沉默复合体, 通过碱基互补配对的方式识别靶mRNA, 并根据互补程度的不同指导沉默复合体降解靶mRNA或者阻遏靶mRNA的翻译。

■ 同行评价

本文研究设计合理, 方法正确, 结果可信, 具有一定的创新性和学术价值, 论文写作简洁、流畅, 数据分析合理正确。为临床上结肠癌提供新的研究方向。

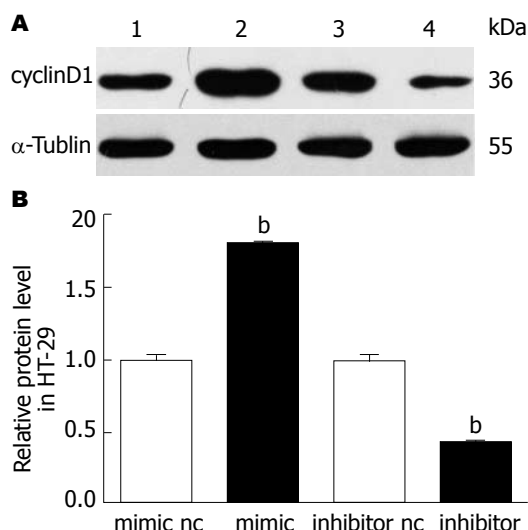


图 6 miR-19b对HT-29细胞cyclinD1表达的影响。A: Western blot检测cyclinD1表达; B: cyclinD1蛋白灰度分析结果。1: mimic nc; 2: mimic; 3: inhibitor nc; 4: inhibitor。b $P<0.01$ vs 对照组。miR-19b mimic: miR-19b模拟物; mimic nc: miR-19b模拟物对照组; miR-19b inhibitor: miR-19b抑制物; inhibitor nc: miR-19b抑制物对照组。

增殖及存活, 促进癌症的发生^[33-35]。而肠上皮细胞中STAT3的磷酸化可诱导上皮细胞的增殖及炎症诱导的癌症发生^[36], 与肺癌及胆管癌中STAT3的高度磷酸化可诱导细胞癌变的作用相似^[33-35]。CyclinD1是STAT3的重要下游基因, STAT3对细胞增殖的影响可能是通过诱导cyclinD1等的表达^[15,16], 调节细胞的增殖周期^[17], 抑制细胞凋亡, 诱导细胞的癌变。

经生物信息学预测软件Target Scan、PicTar及microRNA.org发现, miR-19b可靶向调控SOCS3。另有研究^[37]表明miR-19b可在转录后水平负性调控SOCS3的表达, 参与动脉粥样硬化的发生。提示miR-19b可通过影响SOCS3的表达从而改变细胞的功能。本研究发现, 在结肠癌HT-29细胞中, 过表达或抑制miR-19b(图1)可影响细胞的增殖能力(图2), 这一生物调节机制可能是通过在转录后水平抑制SOCS3的表达(图4)发挥作用, 而SOCS3水平的改变进一步影响STAT3的磷酸化(图5)及其下游靶基因之一细胞周期蛋白cyclinD1的表达(图6), 影响了细胞的增殖周期来调节细胞的增殖活性(图3)。以上研究提示miR-19b影响细胞增殖, 这一作用可能是通过对SOCS3的靶向调控作用, 介导了STAT3的磷酸化, 进而影响cyclinD1表达实现, 该研究与Han等^[37]的研究结果类似。

总之, miR-19b的高表达能够促进结肠癌细胞的增殖活性, 影响细胞周期, 提示miR-19b在结肠癌中可能扮演致癌基因的角色, 这与其在结肠癌组织中表达上调时的生物作用一致。SOCS3可能为miR-19b的促癌作用靶点, miR-19b作为新的研究靶点也为结肠癌病因的探讨及治疗提供了新的研究方向。

4 参考文献

- Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1688-1694 [PMID: 19505900 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0090]
- 李宝国. 结肠癌诊治的回顾与展望. 齐齐哈尔医学院学报 2010; 31: 2124-2126
- Wan DS. [Epidemiologic trend of and strategies for colorectal cancer]. *Ai Zheng* 2009; 28: 897-902 [PMID: 19728903 DOI: 10.5732/cjc.008.10833]
- Chen X, Wang K, Chen J, Guo J, Yin Y, Cai X, Guo X, Wang G, Yang R, Zhu L, Zhang Y, Wang J, Xiang Y, Weng C, Zen K, Zhang J, Zhang CY. In vitro evidence suggests that miR-133a-mediated regulation of uncoupling protein 2 (UCP2) is an indispensable step in myogenic differentiation. *J Biol Chem* 2009; 284: 5362-5369 [PMID: 19073597 DOI: 10.1074/jbc.M807523200]
- Chen X, Guo X, Zhang H, Xiang Y, Chen J, Yin Y, Cai X, Wang K, Wang G, Ba Y, Zhu L, Wang J, Yang R, Zhang Y, Ren Z, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Role of miR-143 targeting KRAS in colorectal tumorigenesis. *Oncogene* 2009; 28: 1385-1392 [PMID: 19137007 DOI: 10.1038/onc.2008.474]
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438 DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5]
- Chen K, Rajewsky N. Deep conservation of microRNA-target relationships and 3'UTR motifs in vertebrates, flies, and nematodes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2006; 71: 149-156 [PMID: 17381291 DOI: 10.1101/sqb.2006.71.039]
- 姚育红, 廖爱军, 陈娟, 戴勇. miR-181a、miR-181b在人胃癌细胞和组织中的表达. 世界华人消化杂志 2015; 23: 30-36
- Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, Shimizu M, Rattan S, Bullrich F, Negrini M, Croce CM. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 2999-3004 [PMID: 14973191 DOI: 10.1073/pnas.0307323101]
- Tsuchida A, Ohno S, Wu W, Borjigin N, Fujita K, Aoki T, Ueda S, Takanashi M, Kuroda M. miR-92 is a key oncogenic component of the miR-17-92 cluster in colon cancer. *Cancer Sci* 2011; 102: 2264-2271 [PMID: 21883694 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02081.x]
- Monzo M, Navarro A, Bandres E, Artells R, Moreno I, Gel B, Ibeas R, Moreno J, Martinez F, Diaz T, Martinez A, Balagué O, Garcia-Foncillas J. Overlapping expression of microRNAs in human embryonic colon and colorectal cancer. *Cell Res*

- 2008; 18: 823-833 [PMID: 18607389 DOI: 10.1038/cr.2008.81]
- 12 Yu G, Tang JQ, Tian ML, Li H, Wang X, Wu T, Zhu J, Huang SJ, Wan YL. Prognostic values of the miR-17-92 cluster and its paralogs in colon cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 232-237 [PMID: 22065543 DOI: 10.1002/jso.22138]
 - 13 Suzuki A, Hanada T, Mitsuyama K, Yoshida T, Kamizono S, Hoshino T, Kubo M, Yamashita A, Okabe M, Takeda K, Akira S, Matsumoto S, Toyonaga A, Sata M, Yoshimura A. CIS3/SOCS3/SSI3 plays a negative regulatory role in STAT3 activation and intestinal inflammation. *J Exp Med* 2001; 193: 471-481 [PMID: 11181699 DOI: 10.1084/jem.193.4.471]
 - 14 Park EJ, Park SY, Joe EH, Jou I. 15d-PGJ2 and rosiglitazone suppress Janus kinase-STAT inflammatory signaling through induction of suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) and SOCS3 in glia. *J Biol Chem* 2003; 278: 14747-14752 [PMID: 12584205 DOI: 10.1074/jbc.M210819200]
 - 15 李敏, 周颖, 彭程, 冯定庆, 李彩荣, 凌斌, 肖卫华. STAT3、cyclinD1、cyclinB1在卵巢上皮性癌的表达及意义. *现代妇产科进展* 2008; 17: 745-747
 - 16 Alvarez JV, Frank DA. Genome-wide analysis of STAT target genes: elucidating the mechanism of STAT-mediated oncogenesis. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 1045-1050 [PMID: 15539936 DOI: 10.4161/cbt.3.11.1172]
 - 17 Michaud-Levesque J, Bousquet-Gagnon N, Béliveau R. Quercetin abrogates IL-6/STAT3 signaling and inhibits glioblastoma cell line growth and migration. *Exp Cell Res* 2012; 318: 925-935 [PMID: 22394507 DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.02.017]
 - 18 Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003; 16: 376-388 [PMID: 12692203 DOI: 10.1097/01.MP.0000062859.46942.93]
 - 19 Ng EK, Chong WW, Jin H, Lam EK, Shin VY, Yu J, Poon TC, Ng SS, Sung JJ. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009; 58: 1375-1381 [PMID: 19201770 DOI: 10.1136/gut.2008.167817]
 - 20 Huang Z, Huang D, Ni S, Peng Z, Sheng W, Du X. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 118-126 [PMID: 19876917 DOI: 10.1002/ijc.25007]
 - 21 Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, Yuen ST, Chan TL, Kwong DL, Au GK, Liu CG, Calin GA, Croce CM, Harris CC. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA* 2008; 299: 425-436 [PMID: 18230780 DOI: 10.1001/jama.299.4.425]
 - 22 Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 857-866 [PMID: 17060945 DOI: 10.1038/nrc1997]
 - 23 Nakajima G1, Hayashi K, Xi Y, Kudo K, Uchida K, Takasaki K, Yamamoto M, Ju J. Non-coding MicroRNAs hsa-let-7g and hsa-miR-181b are Associated with Chemoresponse to S-1 in Colon Cancer. *Cancer Genomics Proteomics* 2006; 3: 317-324 [PMID: 18172508]
 - 24 Blenkiron C, Goldstein LD, Thorne NP, Spiteri I, Chin SF, Dunning MJ, Barbosa-Morais NL, Teschendorff AE, Green AR, Ellis IO, Tavaré S, Caldas C, Miska EA. MicroRNA expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype. *Genome Biol* 2007; 8: R214 [PMID: 17922911]
 - 25 曹锴, 狄建彬, 魏文祥, 庞智. miRNA在结肠癌早期诊断和筛选中的作用. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3615-3619
 - 26 He L, Thomson JM, Hemann MT, Hernandez-Monge E, Mu D, Goodson S, Powers S, Cordon-Cardo C, Lowe SW, Hannon GJ, Hammond SM. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature* 2005; 435: 828-833 [PMID: 15944707 DOI: 10.1038/nature03552]
 - 27 Hong L, Lai M, Chen M, Xie C, Liao R, Kang YJ, Xiao C, Hu WY, Han J, Sun P. The miR-17-92 cluster of microRNAs confers tumorigenicity by inhibiting oncogene-induced senescence. *Cancer Res* 2010; 70: 8547-8557 [PMID: 20851997 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1938]
 - 28 Olive V, Bennett MJ, Walker JC, Ma C, Jiang I, Cordon-Cardo C, Li QJ, Lowe SW, Hannon GJ, He L. miR-19 is a key oncogenic component of mir-17-92. *Genes Dev* 2009; 23: 2839-2849 [PMID: 20008935 DOI: 10.1101/gad.1861409]
 - 29 Kurokawa K, Tanahashi T, Iima T, Yamamoto Y, Akaike Y, Nishida K, Masuda K, Kuwano Y, Murakami Y, Fukushima M, Rokutan K. Role of miR-19b and its target mRNAs in 5-fluorouracil resistance in colon cancer cells. *J Gastroenterol* 2012; 47: 883-895 [PMID: 22382630 DOI: 10.1007/s00535-012-0547-6]
 - 30 Diosdado B, van de Wiel MA, Terhaar Sive Droste JS, Mongera S, Postma C, Meijerink WJ, Carvalho B, Meijer GA. MiR-17-92 cluster is associated with 13q gain and c-myc expression during colorectal adenoma to adenocarcinoma progression. *Br J Cancer* 2009; 101: 707-714 [PMID: 19672269 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605037]
 - 31 Tanzer A, Stadler PF. Molecular evolution of a microRNA cluster. *J Mol Biol* 2004; 339: 327-335 [PMID: 15136036 DOI: 10.1016/j.jmb.2004.03.065]
 - 32 Shen A, Chen Y, Hong F, Lin J, Wei L, Hong Z, Sferra TJ, Peng J. Pien Tze Huang suppresses IL-6-inducible STAT3 activation in human colon carcinoma cells through induction of SOCS3. *Oncol Rep* 2012; 28: 2125-2130 [PMID: 23027374 DOI: 10.3892/or.2012.2067]
 - 33 He B, You L, Uematsu K, Zang K, Xu Z, Lee AY, Costello JF, McCormick F, Jablons DM. SOCS-3 is frequently silenced by hypermethylation and suppresses cell growth in human lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 14133-14138 [PMID: 14617776 DOI: 10.1073/pnas.2232790100]
 - 34 Isomoto H. Epigenetic alterations in cholangiocarcinoma-sustained IL-6/STAT3 signaling in cholangio- carcinoma due to SOCS3 epigenetic silencing. *Digestion* 2009; 79 Suppl 1: 2-8 [PMID: 19153483 DOI: 10.1159/000167859]
 - 35 Isomoto H, Mott JL, Kobayashi S, Werneburg NW, Bronk SF, Haan S, Gores GJ. Sustained IL-6/STAT-3 signaling in cholangiocarcinoma cells due

- to SOCS-3 epigenetic silencing. *Gastroenterology* 2007; 132: 384-396 [PMID: 17241887 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.037]
- 36 Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 2009; 15: 103-113 [PMID: 19185845 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.001]
- 37 Han H, Wang YH, Qu GJ, Sun TT, Li FQ, Jiang W, Luo SS. Differentiated miRNA expression and validation of signaling pathways in apoE gene knockout mice by cross-verification microarray platform. *Exp Mol Med* 2013; 45: e13 [PMID: 23470715 DOI: 10.1038/emmm.2013.31]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第3套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

KCTD-12蛋白在胃间质瘤中的表达及临床意义

周 军, 张红杰

周军, 南京江北人民医院消化内科 江苏省南京市 210000
张红杰, 江苏省人民医院消化内科 江苏省南京市 210000
作者贡献分布: 周军与张红杰对此文所作贡献均等; 此课题由周军与张红杰设计; 研究过程由周军操作完成; 研究所用试剂由张红杰提供; 数据分析由周军完成; 本论文写作由周军与张红杰完成。

通讯作者: 张红杰, 教授, 主任医师, 210000, 江苏省南京市广州路300号, 江苏省人民医院消化内科。hjzhang06@163.com
电话: 025-68136035

收稿日期: 2014-10-28 修回日期: 2014-11-29

接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-04-08

Clinical significance of expression of KCTD-12 in gastrointestinal stromal tumors of the stomach

Jun Zhou, Hong-Jie Zhang

Jun Zhou, Department of Gastroenterology, Nanjing Jiangbei People's Hospital, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Hong-Jie Zhang, Department of Gastroenterology, Jiangsu Province People's Hospital, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong-Jie Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jiangsu Province People's Hospital, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. hjzhang06@163.com

Received: 2014-10-28 Revised: 2014-11-29

Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of potassium channel tetramerization domain-containing 12 (KCTD-12) protein in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the stomach and its clinical significance.

METHODS: The expression of KCTD-12 was immunohistochemically examined in 39 gastric GIST tissues, and its correlations with

the clinicopathological parameters, National Institutes of Health (NIH) risk classification and Ki-67 labeling index were analyzed. Univariate and Cox multivariate analyses were used to evaluate the factors associated with 3-year recurrence-free survival (RFS) rate of patients with gastric GISTs.

RESULTS: Positive KCTD-12 expression was detected in 29 (74.4%) of the 39 gastric GIST tissues. The absence of KCTD-12 expression was associated with large tumor size, high mitotic count and NIH high-risk classification ($P < 0.05$). GISTs recurred after surgery in 10 of the 39 cases during the follow-up, and the 3-year RFS rate was 74.4%. Univariate analysis showed that tumor size, NIH risk classification, KCTD-12 expression and Ki-67 labeling index had an impact on the 3-year RFS rate of patients with GISTs of the stomach. On multivariate analysis, KCTD-12 [relative risk (RR) = 0.014; 95%CI: 0.001-0.320, $P = 0.007$] was shown to be a highly correlated predictor. The 3-year RFS rate of patients without KCTD-12 expression was only 30% compared with 89.7% in those with KCTD-12 expression ($P = 0.001$). The 3-year RFS rate of patients with KCTD-12 expression and a Ki-67 labeling index of 5% or less was 95.7%. The 3-year RFS rate of patients without KCTD-12 expression and a Ki-67 labeling index more than 5% was only 20%.

CONCLUSION: KCTD-12 is a useful and reliable biomarker for the prognosis of GISTs of the stomach, especially when combined with Ki-67 labeling index.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■背景资料

胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumors, GISTs) 是消化系统最常见的间叶源性肿瘤, 多发于胃和小肠, 其次是结直肠和食管, 偶有发生于胃肠道以外的部位, 如系膜、网膜等处。目前手术切除是其主要的治疗方式, 但是其生物学行为难以预测, 即使手术切除后其复发转移率仍然较高。

■同行评议者

樊晓明, 教授, 主任医师, 复旦大学附属金山医院消化科

■ 研究前沿

GISTs发病机制尚不清楚, 如何准确地预测其生物学行为及判断预后仍较为困难. NIH危险度分级和Ki-67标记指数是目前最常用的指标, NIH分级越高或者Ki-67标记指数越高, 则预后越差, 但两者都存在一定的局限性. 因此寻找实用且有效的分子生物学指标来判断GISTs侵袭危险性高低具有重要的临床意义.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors; KCTD-12

Zhou J, Zhang HJ. Clinical significance of expression of KCTD-12 in gastrointestinal stromal tumors of the stomach. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1577-1584 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1577.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1577>

摘要

目的: 探讨胃间质瘤组织中钾通道四聚化结构域-12(potassium channel tetramerization domain-containing 12, KCTD-12)蛋白的表达及其临床意义.

方法: 应用免疫组织化学SP法检测39例胃间质瘤患者手术或内镜下切除标本中KCTD-12蛋白的表达情况, 分析KCTD-12表达与患者临床病理特征、NIH危险度分级及Ki-67标记指数(labeling index, LI)的关系, 并结合对胃间质瘤患者术后随访3年的结果, 单因素和多因素分析影响胃间质瘤患者术后3年无复发生存率的因素.

结果: 39例胃间质瘤患者中KCTD-12阳性表达29例(74.4%). 统计分析结果显示, KCTD-12蛋白的表达与胃间质瘤的肿瘤大小、核分裂像及NIH危险度分级有关(均 $P < 0.05$), 肿瘤直径越大、核分裂像越多、NIH危险度分级越高, 则KCTD-12表达的阳性率越低. 39例胃间质瘤患者, 3年内发生复发转移10例, 3年无复发生存率为74.4%. 单因素分析结果显示, 影响胃间质瘤患者术后3年无复发生存率的因素包括患者肿瘤大小、NIH危险度分级、KCTD-12表达及Ki-67 LI(均 $P < 0.05$). Cox多因素分析结果则显示, KCTD-12是胃间质瘤患者术后3年无复发生存率的独立影响因素($P = 0.007$). KCTD-12表达阳性的胃间质瘤患者, 其术后3年无复发生存率为89.7%, 明显高于KCTD-12表达阴性的患者30.0%($P = 0.001$). 另外还发现, KCTD-12表达阳性且Ki-67 LI $\leq 5\%$ 的胃间质瘤患者, 其术后3年无复发生存率达到95.7%; 而KCTD-12表达阴性且Ki-67 LI $> 5\%$ 的胃间质瘤患者, 其术后3年无复发生存率仅为20.0%.

结论: KCTD-12可能成为一项有效判断胃间质瘤预后的分子标志物, 与Ki-67联合检测更能准确地评估预后.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃肠道间质瘤; 钾通道四聚化结构域-12蛋白

核心提示: 钾通道四聚化结构域-12蛋白(potassium channel tetramerization domain-containing 12, KCTD-12)表达阳性的胃间质瘤患者, 其术后3年无复发生存率明显高于KCTD-12表达阴性的患者(89.7% vs 30.0%); KCTD-12与Ki-67蛋白联合检测则更加有利于判断胃间质瘤患者的预后.

周军, 张红杰. KCTD-12蛋白在胃间质瘤中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1577-1584 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1577.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1577>

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是消化系最常见的间叶源性肿瘤, 其发病机制目前尚不清楚, 准确地预测其生物学行为及判断预后仍较为困难. 钾通道四聚化结构域-12蛋白(potassium channel tetramerization domain-containing 12, KCTD-12)是近年来国外学者发现的与GISTs危险度呈负相关的分子标志物^[1]. 目前国内尚未报道KCTD-12蛋白在GISTs中的研究. 我们通过检测KCTD-12和Ki-67在胃间质瘤组织中的表达情况, 并结合对胃间质瘤患者术后随访3年的结果, 探讨KCTD-12蛋白在判断胃间质瘤患者预后方面的价值.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2010-01/2011-01经南京医科大学第一附属医院确诊胃间质瘤并行手术或内镜下切除的患者病理标本39例, 胃间质瘤诊断标准参照中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版)^[2]. 纳入标准为: 首次行胃间质瘤手术治疗, 未接受辅助放射治疗或化学治疗; 排除标准为: 术前服用格列卫等分子靶向治疗药物, 合并有胃间质瘤以外的其他肿瘤以及临床资料不完整.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色及结果判定: 采用免疫组织化学SP法检测KCTD-12、Ki-67在胃间质瘤组织中表达. 用已知组织表达抗体作阳性对照, PBS代替一抗作为阴性对照. 结果判断标准: Ki-67表达判断采用标记指数(labeling index, LI), 阳性细胞为细胞核内出现棕色颗粒, 在40

倍物镜下, 计数500-1000个肿瘤细胞中的阳性细胞数, 求出平均每100个细胞中的阳性细胞数, 记为Ki-67 LI^[3]. KCTD-12阳性染色为胞质着色明显强于血管内皮细胞, 超过20%肿瘤细胞阳性染色则为KCTD-12表达阳性^[1].

1.2.2 危险度分级及随访: 参照改良的美国国家卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)标准^[4], 依据肿瘤大小、核分裂像数量、肿瘤发生部位和肿瘤是否破裂进行危险度分级(表1). 随访从术后第1天起计算, 每3-6 mo患者复查1次腹部CT, 记录每例患者的复查结果及复发患者的复发时间, 并计算3年无复发生存率^[5].

统计学处理 采用SPSS17.0进行分析. 各组KCTD-12阳性表达率的比较采用 χ^2 检验和Fisher确切概率法. 单因素生存分析采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验, 采用Cox回归进行复发的多因素分析, 仅单因素分析有统计学意义的变量进入多因素分析模型. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床资料及肿瘤特点 39例胃间质瘤患者, 其中男18例, 女21例, 年龄32-75岁, 平均年龄56.92岁. 肿瘤直径0.7-15 cm, 平均直径5.37 cm. 39例胃间质瘤按NIH标准分级, 其中极低危10例, 低危9例, 中危10例, 高危10例.

2.2 免疫组织化学染色结果 Ki-67 LI $>5\%$ 共11例(28.2%)(图1). 免疫组织化学检测KCTD-12在胃间质瘤组织中表达, 发现KCTD-12主要表达在细胞浆内, 如图2, 39例患者中29例呈阳性表达(74.4%), 且KCTD-12阳性表达率随其NIH危险度分级的增加而减低(极低危组、低危组、中危组及高危组的阳性表达率分别为100%、100%、70%和30%).

2.3 KCTD-12表达与患者临床病理特征、NIH危险度分级及Ki-67表达的关系 分析KCTD-12表达与患者临床病理特征、NIH危险度分级及Ki-67表达的关系, 结果显示, KCTD-12蛋白表达阳性组与表达阴性组在性别、年龄方面差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表2). 然而, KCTD-12蛋白在不同肿瘤大小、核分裂像及危险度分级组之间的表达差异均有统计学意义($P<0.05$), 肿瘤直径越大, 核分裂像越多, 危险度分级越高, 则KCTD-12表达的阳性率越低.

表 1 NIH标准

危险度分级	肿瘤大小 (cm)	核分裂像 (/50HPF)	原发肿瘤部位
极低危	<2	≤ 5	任意部位
低危	2-5	≤ 5	任意部位
中危	2-5	>5	胃
	<5	6-10	任意部位
	5-10	≤ 5	胃
高危	任意	任意	肿瘤破裂
	>10	任意	任意部位
	任意	>10	任意部位
	>5	>5	任意部位
	2-5	>5	非胃来源
	5-10	≤ 5	非胃来源

NIH: 国家卫生研究院.

表 2 KCTD-12表达与性别、年龄的关系

参数	KCTD-12		P值
	阳性	阴性	
性别(男/女)	12/17	6/4	0.465
年龄(岁)	56.58 \pm 13.21	57.90 \pm 13.80	0.790

KCTD-12: 钾通道四聚化结构域-12蛋白.

KCTD-12在Ki-67 LI $\leq 5\%$ 、 $>5\%$ 组的阳性表达率分别为82.1%和54.5%, 但两组差异无统计学意义($P=0.109$)(表3).

2.4 胃间质瘤术后复发情况 随访年限为2011-02/2014-02, 随访时间为14-36 mo, 平均随访时间32.2 mo, 随访率100%. 39例胃间质瘤患者, 发生复发转移10例, 无死亡病例, 3年无复发生存率为74.4%.

2.5 单因素及多因素预后分析 对39例胃间质瘤患者随访3年, 共有10例患者出现肿瘤复发或转移, 3年无复发生存率为74.4%. 单因素预后分析(Log-rank检验)结果显示, 肿瘤大小、NIH危险度分级、KCTD-12表达和Ki-67 LI与胃间质瘤术后3年无复发生存有关(均 $P<0.05$)(表4). 将上述单因素预后分析中有统计学意义的变量纳入Cox回归模型进行多因素预后分析, 结果显示, KCTD-12是影响胃间质瘤患者术后3年无复发生存率的独立因素($P=0.007$)(表5). 通过生存曲线可以看到, KCTD-12表达阳性的胃间质瘤患者, 其3年无复发生存率达到89.7%, 而KCTD-12表达阴性的患者, 其

■ 相关报道

方涓靖等收集了148例完全切除术后的GISTs标本, 通过免疫组织化学技术检测Ki-67、E-cadherin、MMP7、CD44、nm23、P53、Survivin、Cyclin D1、COX-2和VEGF共10个生物指标, 研究其表达与GISTs完全切除术后复发转移和预后的关系. 研究结果表明Ki-67、CD44和P53与GISTs完全切除术后复发转移密切相关, Ki-67还能提示预后. 该研究的样本量大, 随访时间长, 结论较为可靠.

■ 创新盘点

目前国内尚未报道钾通道四聚化结构域-12(potassium channel tetramerization domain-containing 12, KCTD-12)蛋白在GISTs中的研究. 我们通过检测KCTD-12和Ki-67在胃间质瘤组织中的表达情况, 并结合对胃间质瘤患者术后随访3年的结果, 探讨KCTD-12蛋白在判断胃间质瘤患者预后方面的价值. 本研究的研究对象均为胃间质瘤患者, 排除了肿瘤部位对结果的影响, 使得结论更为可靠.

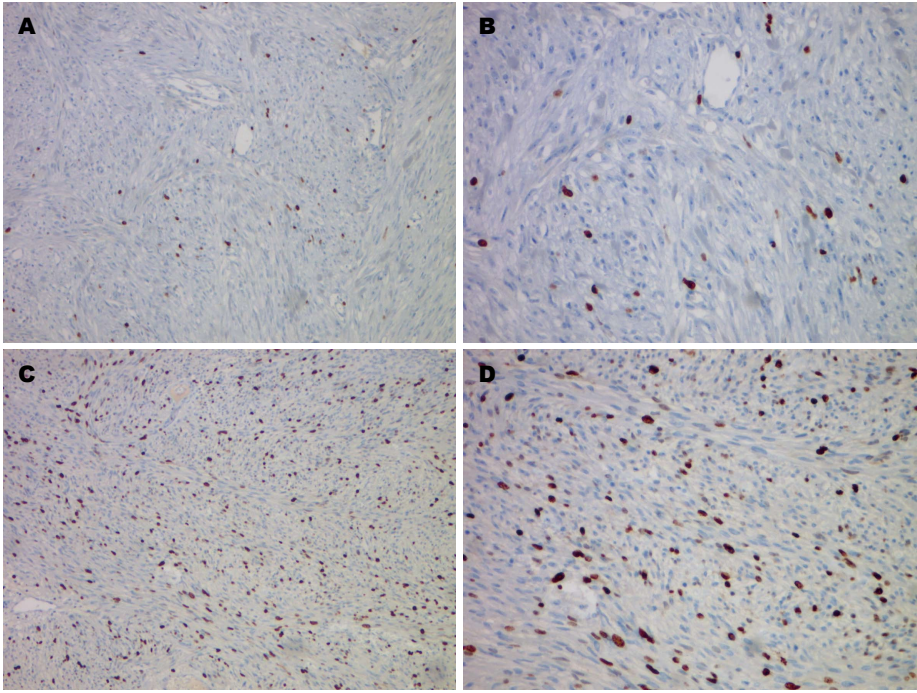


图 1 Ki-67免疫组织化学染色结果. A, B: LI≤5%; C, D: LI>5%. A, C放大倍数为100倍; B, D放大倍数为200倍. LI: 标记指数.

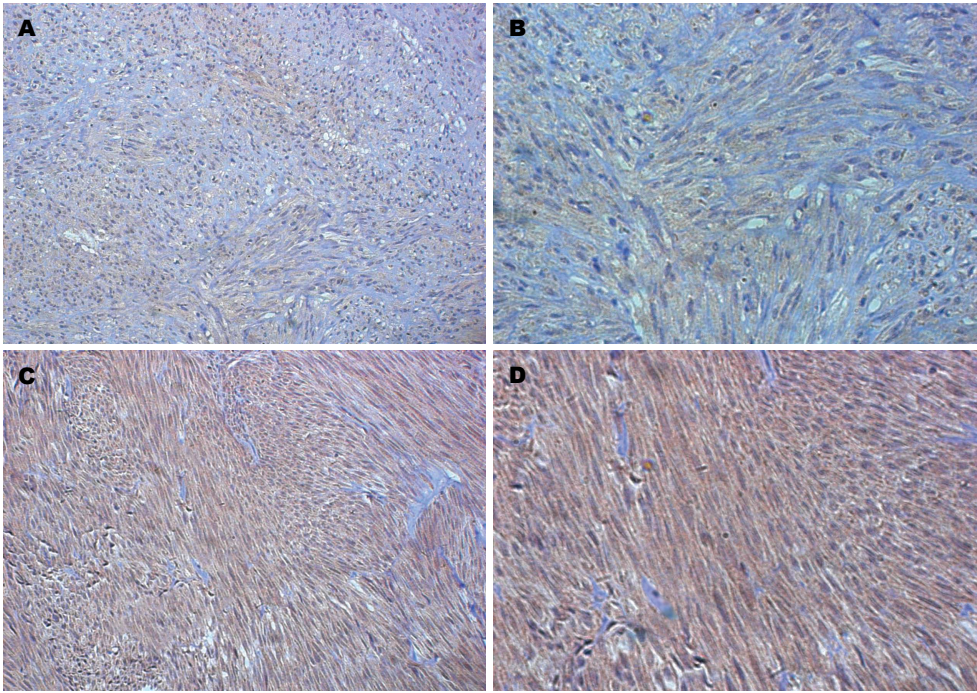


图 2 KCTD-12免疫组织化学染色结果. A, B: 阴性; C, D: 阳性. A, C放大倍数为200倍; B, D放大倍数为400倍. KCTD-12: 钾通道四聚化结构域-12蛋白.

3年无复发生存率仅为30.0%, 差异有统计学意义($P=0.001$)(图3).

2.6 KCTD-12与Ki-67联合检测 Ki-67 LI≤5%的胃间质瘤患者, 其3年无复发生存率为85.7%, 高于Ki-67 LI>5%的患者45.5%($P=$

0.007). 但若Ki-67 LI≤5%, 同时KCTD-12表达阳性, 此类胃间质瘤患者术后3年无复发生存率达到95.7%; 而Ki-67 LI>5%且KCTD-12表达阴性的患者, 其3年无复发生存率仅为20.0%.

表 3 KCTD-12表达与肿瘤大小、核分裂像、危险度分级及Ki-67的关系

项目	n	KCTD-12		P值
		阳性	阴性	
肿瘤直径(cm)				0.002
≤2	12	10	2	
>2且≤5	13	13	0	
>5且≤10	7	4	3	
>10	7	2	5	
核分裂像(50HPF)				0.019
≤5	27	23	4	
6-10	10	6	4	
>10	2	0	2	
危险度分级				0.001
极低	10	10	0	
低	9	9	0	
中	10	7	3	
高	10	3	7	
Ki-67标记指数(%)				0.109
≤5	28	23	5	
>5	11	6	5	

KCTD-12: 钾通道四聚化结构域-12蛋白.

表 4 影响3年无复发生存率的因素

因素	n	3年无复发生存率(%)	P值
肿瘤直径(cm)			0.001
≤2	12	83.3	
>2且≤5	13	100.0	
>5且≤10	7	57.1	
>10	7	28.6	
核分裂像(50HPF)			0.407
≤5	27	77.8	
6-10	10	60.0	
>10	2	100.0	
危险度分级			0.002
极低	10	100.0	
低	9	100.0	
中	10	60.0	
高	10	40.0	
Ki-67标记指数(%)			0.007
≤5	28	85.7	
>5	11	45.5	
KCTD-12			0.001
阳性	29	89.7	
阴性	10	30.0	

KCTD-12: 钾通道四聚化结构域-12蛋白.

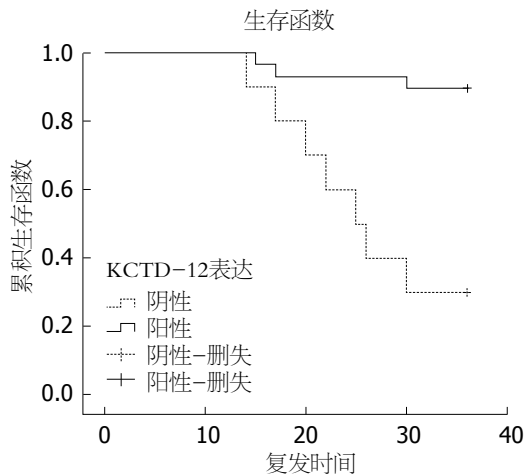


图 3 KCTD-12表达对胃间质瘤患者术后3年无复发生存率的影响. KCTD-12: 钾通道四聚化结构域-12蛋白.

3 讨论

GISTs是一类起源于胃肠道间质干细胞(Cajal细胞)的肿瘤,呈非定向性分化,由未分化或多潜能的梭形细胞或上皮样细胞组成,是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤^[6,7]. GISTs约占胃肠道肿瘤的1%-4%,年发病率约20/100万人,发病年龄主要在40-70岁,中位年龄58岁,男女发病差异均无统计学意义. GISTs多发于胃部(52%-58%)和小肠(25%-35%),结直肠占2.5%-11%,食管占

应用要点

目前对于如何准确地预测GISTs生物学行为及判断预后仍较为困难. 本研究通过分析发现, KCTD-12可能成为一项有效判断胃间质瘤预后的分子标志物,与Ki-67蛋白联合检测更能准确地评估预后,并且未来亟待开展更多的大样本、长期随访的研究来进一步探讨KCTD-12在判断小肠等其他部位间质瘤预后方面的价值.

0%-5%,偶有发生于胃肠道以外的部位,如系膜、网膜等处^[8]. GISTs特征性的表现为*c-kit*或*PDGFRA*基因的突变,这些基因的突变导致酪氨酸激酶受体发生磷酸化,从而参与肿瘤的形成^[9,10].

GISTs的生物学行为难以预测,即使行手术切除后其复发转移率仍较高. 有文献报道,原发性GISTs行单纯手术治疗后约70%-84%会出现复发转移^[11,12]. 因此准确评估其恶性潜能,有助于制订正确的治疗方案. 目前大多数研究认为GISTs均有潜在恶性倾向,应当依据其侵袭危险性高低来进行分类. 改良的NIH标准是目前GISTs最常用的危险度分级指标^[4],改良后的NIH标准加入肿瘤部位和肿瘤破裂两项危险度评估指标,并且强调只要出现肿瘤破裂即归入高危组. 该方案比较简明,易于操作,临床实用性强,是目前GISTs最常用的危险度分级指标. 但是,某些突变如*c-kit*基因的密码子557-558上的外显子11缺失以及肿瘤生物学等因素与肿瘤的预后不良有关^[13],均未纳入到目前的危险度分级方案中,故将危险度分级与基因突变、分子生物学指标综合分析,更有利于

■名词解释

3年无复发生存率: 从术后第1天起计算, 每3-6 mo患者复查1次腹部CT, 记录每例患者的复查结果及复发患者的复发时间, 以此来计算3年后没有发生复发转移的存活患者在全部研究对象中所占的比例, 即为3年无复发生存率。

表 5 胃间质瘤患者术后复发的多因素分析

因素	偏回归系数	标准误	Wald值	自由度	P值	RR值(95%CI)
肿瘤大小	0.906	0.644	1.976	1	0.160	2.474(0.700-8.746)
危险度分级	-0.331	0.957	0.120	1	0.729	0.718(0.110-4.681)
Ki-67	-1.398	1.010	1.915	1	0.166	0.247(0.034-1.789)
KCTD-12	-4.255	1.590	7.165	1	0.007	0.014(0.001-0.320)

KCTD-12: 钾通道四聚化结构域-12蛋白。

判断GISTs预后。

以往常用的分子标志物如CD117、CD34, 都是在GISTs的诊断方面发挥重要作用, 其中CD117阳性率可达94%以上, CD34阳性率约为60%-80%^[14]。一般情况下, 组织病理学结合免疫组织化学检测即可对GISTs作出正确诊断, 但一小部分CD117阴性的GISTs患者可能会被漏诊。近年来研究^[15]发现, GISTs中DOG(delay of germination)1的阳性率可达90%以上, 对于CD117阴性的GISTs患者具有重要的补充诊断作用, 也可以作为GISTs诊断的重要分子标志物。另外有研究^[16]发现, 蛋白激酶C亚型(PKC θ)在GISTs中阳性率为82%, 其对CD117、CD34均阴性的GISTs患者的诊断也具有协助作用。上述分子标志物对于GISTs的诊断和鉴别诊断具有重要的意义, 但并不能用于判断GISTs的危险程度。因此, 寻找实用且有效的分子生物学指标来判断GISTs侵袭危险性高低具有重要的临床意义。

细胞异常增殖是肿瘤的发生、发展过程中的重要机制, 因此检测肿瘤细胞的增殖活性, 对于预见其生物学行为、判断其恶性潜能及评估预后具有十分重要的意义。随着免疫组织化学的发展应用, 一些与细胞增殖有关的标志物, 如Ki-67、CyclinD1等被广泛用于多种肿瘤的基础与临床研究^[17]。

细胞核相关抗原Ki-67是一种与细胞增殖有关的核蛋白, 参与了细胞周期的调节, 其功能与细胞的有丝分裂密切相关。Ki-67在细胞周期G₁后期出现, 在S期、G₂期升高, 于M期达到高峰, 随后又迅速下降。Ki-67在细胞周期的G₀期和G₁早期不表达, 且不表达于DNA修复状态的细胞, Ki-67的表达水平可以反映肿瘤细胞的增殖活性, 因此间接反映了肿瘤恶性潜能的高低^[18]。国内外已经将Ki-67应用于各类肿瘤的分级、发展以及预后等各方面的研究当中,

认为Ki-67在判断肿瘤恶性程度和评估预后等方面较为有效^[19,20]。在GISTs的研究中同样认为Ki-67可以反映GISTs恶性潜能^[21,22], 并与GISTs患者的预后密切相关^[23,24]。Ki-67标记的界值在4.92%-22%之间, 但对于如何界定目前尚无统一的标准^[25]。本研究参照以往文献中的研究^[23], 将Ki-67 LI定为以5%为界, 分为两组进行观察。

KCTD-12是近年发现的与GISTs危险度呈负相关的分子标志物^[26,27]。最初发现KCTD-12在胎儿耳蜗和大脑中高度表达^[28], 并为GABA受体的组成部分^[29]。本研究检测KCTD-12在胃间质瘤中的阳性表达率为74.4%, 与以往研究^[5]较为一致。统计分析显示, KCTD-12蛋白表达与肿瘤大小、核分裂像及NIH危险度分级有关, 肿瘤直径越大、核分裂像越多、NIH危险度分级越高, 则KCTD-12表达的阳性率越低, 而肿瘤大小、核分裂像及NIH危险度分级是目前用于判断胃间质瘤预后的常用指标, 那么表明KCTD-12亦可作为判断胃间质瘤恶性程度的参考指标。研究还发现, KCTD-12在Ki-67 LI \leq 5%组的阳性表达率82.1%高于Ki-67 LI > 5%组的54.5%, 但结果尚无统计学差异, 可能与样本量较小有关。

有文献报道, 发生于胃的GISTs预后要优于小肠及其他部位起源者, 其3年无复发生存率可达76%-86%^[30]。本研究中39例胃间质瘤患者, 3年内发生复发转移10例, 无死亡病例, 3年无复发生存率为74.4%, 与文献报道较为相似。

单因素分析结果显示, 影响胃间质瘤患者术后3年无复发生存率的因素包括肿瘤大小、NIH危险度分级、KCTD-12表达和Ki-67 LI, 而不包括核分裂像, 可能与样本例数较少有关, 本研究中核分裂像>10/50HPF的样本仅有2例。Cox多因素分析结果则显示, KCTD-12对3年无复发生存率影响显著, 是胃间质瘤术后3年无复发生存率的独立影响因素, 并且从生存曲线

图中可以看到, KCTD-12表达阳性的胃间质瘤患者术后3年无复发生存率明显高于KCTD-12表达阴性的患者(89.7% vs 30.0%, $P<0.001$). 以上结果均提示KCTD-12能用于判断胃间质瘤预后, KCTD-12阳性表达的胃间质瘤患者预后优于阴性表达患者。

另外本研究还发现, KCTD-12表达阳性且Ki-67 LI<5%的患者, 其3年无复发生存率达到95.7%, KCTD-12表达阴性且Ki-67 LI>5%的患者, 其3年无复发生存率仅为20.0%, 表明KCTD-12与Ki-67蛋白联合检测更有利于判断胃间质瘤患者的预后。

本研究的研究对象均为胃间质瘤, 较为局限, 且样本量较小, 未来亟待开展更多的大样本、长期随访的研究来进一步探讨KCTD-12在判断GISTs预后方面的价值。

总之, KCTD-12可能成为一项有效判断胃间质瘤预后的分子标志物, 与Ki-67蛋白联合检测更能准确地评估预后。对于KCTD-12表达阴性且Ki-67 LI>5%的胃间质瘤患者, 术后应进行密切随访。

4 参考文献

- Kubota D, Okubo T, Saito T, Suehara Y, Yoshida A, Kikuta K, Tsuda H, Katai H, Shimada Y, Kaneko K, Kawai A, Kondo T. Validation study on p16 and ATP-dependent RNA helicase DDX39 as prognostic biomarkers in gastrointestinal stromal tumour. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 730-741 [PMID: 22723667 DOI: 10.1093/jco/hys092]
- CSCO胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版). *临床肿瘤学杂志* 2013; 18: 1025-1032
- 孙梅, 张兴义, 邹洪杰, 孙亚欣, 李东复. Cyclin D1、Ki67和Bcl-2在胃肠道间质瘤的表达及与其预后的关系. *中华胃肠外科杂志* 2013; 8: 542-545
- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39: 1411-1419 [PMID: 18774375 DOI: 10.1016/j.humpath.2008.06.025]
- Hasegawa T, Asanuma H, Ogino J, Hirohashi Y, Shinomura Y, Iwaki H, Kikuchi H, Kondo T. Use of potassium channel tetramerization domain-containing 12 as a biomarker for diagnosis and prognosis of gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2013; 44: 1271-1277 [PMID: 23290008 DOI: 10.1016/j.humpath.2012.10.013]
- Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2007; 369: 1731-1741 [PMID: 17512858 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60780-6]
- Patil DT, Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumor: advances in diagnosis and management. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 1298-1310 [PMID: 21970485 DOI: 10.5858/arpa.2011-0022-RA]
- Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821-829 [PMID: 15648083]
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580 [PMID: 9438854 DOI: 10.1126/science.279.5350.577]
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-710 [PMID: 12522257 DOI: 10.1126/science.1079666]
- Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, Choi H, Corless C, DeMatteo RP, Eisenberg BL, Fletcher CD, Maki RG, Rubin BP, Van den Abbeele AD, von Mehren M. NCCN Task Force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2004; 2 Suppl 1: S-1-26; quiz 27-30 [PMID: 23573667]
- 钱红纲, 郝纯毅. 胃肠间质瘤复发和转移的治疗. *中国实用外科杂志* 2010; 30: 281-285
- 李超亿, 梁小波, 马俊杰, 姜慧员, 胡学忠, 闫栋, 侯生槐, 王立平. C-kit与血小板源性生长因子受体基因突变特征与胃肠间质瘤患者预后的关系. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 271-275
- Lucas DR. Clinicopathology and molecular diagnostics of gastrointestinal stromal tumors. *Curr Probl Cancer* 2011; 35: 233-244 [PMID: 22118563 DOI: 10.1016/j.crrproblcancer.2011.09.002]
- Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1401-1408 [PMID: 19606013 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181a90e1a]
- Ríos-Moreno MJ, Jaramillo S, Pereira Gallardo S, Vallejo A, Mora M, García-Escudero A, Amérigo J, González-Cámpora R. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKC θ expression. Is there any advantage in using several markers? *Pathol Res Pract* 2012; 208: 74-81 [PMID: 22197035 DOI: 10.1016/j.prp.2011.11.006]
- 方涓靖, 张荣欣, 罗容珍, 区庆坚, 万德森, 潘志忠, 伍小军. 影响胃肠间质瘤完全切除术后复发转移及预后的相关生物标志物研究. *中华胃肠外科杂志* 2013; 16: 242-246
- Scholz T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182: 311-322 [PMID: 10653597 DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182: 3<311:: AID-JCP1>3.0.CO; 2-9]
- Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, Salter J, Detre S, Hills M, Walsh G. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 167-170 [PMID: 17228000]

同行评价

KCTD-12蛋白在胃间质瘤中的表达及临床意义一文探讨了胃间质瘤组织中KCTD-12蛋白的表达及其临床意义。该文结果表明KCTD-12可能成为一项有效判断胃间质瘤预后的分子标志物。

- 20 Koljonen V, Tukiainen E, Haglund C, Böhling T. Proliferative activity detected by Ki67 correlates with poor outcome in Merkel cell carcinoma. *Histopathology* 2006; 49: 551-553 [PMID: 17064309]
- 21 张飞功, 刘瑞, 陈丹磊. p53, p21WAF1, Ki-67及PCNA在小肠间质瘤的表达及其意义. *中国普通外科杂志* 2009; 18: 406-408
- 22 Özgüç H, Yilmazlar T, Yerci O, Soylu R, Tümay V, Filiz G, Zorluoglu A. Analysis of prognostic and immunohistochemical factors in gastrointestinal stromal tumors with malignant potential. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 418-429 [PMID: 15749606 DOI: 10.1016/j.jgssur.2004.07.003]
- 23 Koon N, Schneider-Stock R, Sarlomo-Rikala M, Lasota J, Smolkin M, Petroni G, Zaika A, Boltze C, Meyer F, Andersson L, Knuutila S, Miettinen M, El-Rifai W. Molecular targets for tumour progression in gastrointestinal stromal tumours. *Gut* 2004; 53: 235-240 [PMID: 14724156 DOI: 10.1136/gut.2003.021238]
- 24 黄文生, 王天宝, 伍虹, 钟诗龙. Ki-67和survivin蛋白在胃间质瘤的表达与临床意义. *中华胃肠外科杂志* 2011; 14: 645-646
- 25 Huang HY, Huang WW, Lin CN, Eng HL, Li SH, Li CF, Lu D, Yu SC, Hsiung CY. Immunohistochemical expression of p16INK4A, Ki-67, and MCM2 proteins in gastrointestinal stromal tumors: prognostic implications and correlations with risk stratification of NIH consensus criteria. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1633-1644 [PMID: 17013685 DOI: 10.1245/s10434-006-9188-4]
- 26 Kikuta K, Gotoh M, Kanda T, Tochigi N, Shimoda T, Hasegawa T, Katai H, Shimada Y, Suehara Y, Kawai A, Hirohashi S, Kondo T. Pletin as a prognostic biomarker in gastrointestinal stromal tumor: novel monoclonal antibody and external validation study in multiple clinical facilities. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 60-72 [PMID: 19815537 DOI: 10.1093/jjco/hyp125]
- 27 Kubota D, Orita H, Yoshida A, Gotoh M, Kanda T, Tsuda H, Hasegawa T, Katai H, Shimada Y, Kaneko K, Kawai A, Kondo T. Pletin as a prognostic biomarker for gastrointestinal stromal tumor: validation study in multiple clinical facilities. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 1194-1202 [PMID: 21903705 DOI: 10.1093/jjco/hyr121]
- 28 Resendes BL, Kuo SF, Robertson NG, Giersch AB, Honrubia D, Ohara O, Adams JC, Morton CC. Isolation from cochlea of a novel human intronless gene with predominant fetal expression. *J Assoc Res Otolaryngol* 2004; 5: 185-202 [PMID: 15357420 DOI: 10.1007/s10162-003-4042-x]
- 29 Schwenk J, Metz M, Zolles G, Turecek R, Fritzius T, Bildl W, Tarusawa E, Kulik A, Unger A, Ivankova K, Seddik R, Tiao JY, Rajalu M, Trojanova J, Rohde V, Gassmann M, Schulte U, Fakler B, Bettler B. Native GABA(B) receptors are heteromultimers with a family of auxiliary subunits. *Nature* 2010; 465: 231-235 [PMID: 20400944 DOI: 10.1038/nature08964]
- 30 Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000; 13: 1134-1142 [PMID: 11048809 DOI: 10.1038/modpathol.3880210]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



AGR2调控IFITM3的表达促进肝癌细胞的增殖

冯潜, 周勇, 石世代, 李恩亮, 吴荣寿, 李科浩, 邬林泉

冯潜, 周勇, 石世代, 李恩亮, 吴荣寿, 李科浩, 邬林泉, 南昌大学第二附属医院肝胆外科 江西省南昌市 330006
冯潜, 主要从事肝胆外科临床和肝脏肿瘤方面的研究.
江西省教育厅基金资助项目, No. GJJ14056

作者贡献分布: 本课题由冯潜与邬林泉设计; 研究过程由冯潜、周勇、石世代、李恩亮、吴荣寿及李科浩完成; 数据分析由冯潜完成; 本论文写作由冯潜与邬林泉完成.

通讯作者: 邬林泉, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院肝胆外科. wulqnc@163.com
电话: 0791-86259631

收稿日期: 2015-01-12 修回日期: 2015-01-29

接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-04-08

AGR2 regulates IFITM3 expression to promote hepatocellular carcinoma cell proliferation

Qian Feng, Yong Zhou, Shi-Dai Shi, En-Liang Li, Rong-Shou Wu, Ke-Hao Li, Lin-Quan Wu

Qian Feng, Yong Zhou, Shi-Dai Shi, En-Liang Li, Rong-Shou Wu, Ke-Hao Li, Lin-Quan Wu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: Fund of Department of Education of Jiangxi Province, No. GJJ14056

Correspondence to: Lin-Quan Wu, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. wulqnc@163.com

Received: 2015-01-12 Revised: 2015-01-29

Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of anterior gradient homolog 2 (AGR2) expression on the proliferation of hepatocellular carcinoma cells, and to explore the possible mechanism.

METHODS: The expression of AGR2 and

interferon-induced transmembrane protein 3 (IFITM3) in hepatocellular carcinoma and adjacent tissues was detected by fluorescence quantitative PCR and Western blot. The expression of AGR2 mRNA and protein was examined by real-time fluorescence quantitative PCR and Western blot after transfection with pcDNA3.1-AGR2. The cellular growth ability was examined by CCK-8 assay, and the colony formation ability was detected by colony formation assay. Flow cytometry assay was used to determine the apoptosis index. The expression level of IFITM3 protein was examined by Western blot.

RESULTS: AGR2 and IFITM3 mRNA and protein expression in hepatocellular carcinoma tissues was significantly higher than that in the corresponding adjacent tissues. The pcDNA3.1-AGR2 was successfully constructed, and HepG2 cells with stable expression of AGR2 were established. The expression levels of AGR2 mRNA and protein in HepG2 cells after transfection with pcDNA3.1-AGR2 were higher than those in the negative control cells, and the cellular growth ability of HepG2 cells after transfection with pcDNA3.1-AGR2 was significantly increased. IFITM3 protein expression was also increased after transfection with pcDNA3.1-AGR2.

CONCLUSION: Raised AGR2 expression can increase the expression of IFITM3 and promote the proliferation of hepatocellular cells.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Cell proliferation;

■背景资料

随着诊断治疗水平的提高, 原发性肝癌治疗后的生存率得到提高, 但是效果仍然十分有限, 关键在于对肝癌细胞的增殖及复发转移的分子机制不完全清楚, 对其分子调控网络知之较少, 因此肝癌细胞的增殖及复发转移的分子机制的研究是目前医学界亟待解决的重大问题.

■同行评议者

王蒙, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

■ 研究前沿

重组人前梯度同源蛋白2(anterior gradient homolog 2, AGR2)是人类早期阶段前后位分化的相关蛋白, 在人多个腺体的肿瘤组织中过表达, AGR2基因的功能和其在信号传导过程中所发挥的作用的研究, 以及与其他信号通路和因子之间的相互联系是肿瘤研究领域一个重要的热点。

AGR2; IFITM3

Feng Q, Zhou Y, Shi SD, Li EL, Wu RS, Li KH, Wu LQ. AGR2 regulates IFITM3 expression to promote hepatocellular carcinoma cell proliferation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1585-1591 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1585.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1585>

摘要

目的: 探讨重组人前梯度同源蛋白2(anterior gradient homolog 2, AGR2)的表达对肝癌细胞增殖能力的影响及其可能的作用机制。

方法: 通过实时荧光定量PCR、Western blot、免疫组织化学检测40例肝癌患者癌组织和对应癌旁组织中AGR2基因、干扰素诱导跨膜蛋白3(interferon-induced transmembrane protein 3, IFITM3)的表达情况, 构建AGR2的过表达质粒pcDNA3.1-AGR2, 并将其转染至肝癌细胞中, 运用实时荧光定量PCR和蛋白质印迹法分别检测AGR2 mRNA和蛋白的表达, CCK-8(cell counting kit 8)法检测细胞的增殖能力, 利用流式细胞技术检测细胞凋亡, 蛋白质印迹法检测IFITM3的表达。

结果: 在原发性肝癌组织中AGR2、IFITM3呈现高表达; 成功构建AGR2的过表达质粒pcDNA3.1-AGR2, 成功构建稳定高表达AGR2的肝癌HepG2细胞。pcDNA3.1-AGR2转染组HepG2细胞中AGR2 mRNA和蛋白的表达水平明显高于阴性对照组和空白对照组。与阴性对照组比较, pcDNA3.1-AGR2转染组HepG2细胞的体外增殖能力和克隆形成能力明显升高, IFITM3蛋白的表达水平也随之升高。

结论: 上调AGR2可以增加IFITM3的表达, 促进肝癌细胞的增殖。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝癌; 细胞增殖; 重组人前梯度同源蛋白2; 干扰素诱导跨膜蛋白3

核心提示: 重组人前梯度同源蛋白2(anterior gradient homolog 2, AGR2)基因在人多个腺体的肿瘤组织中呈过表达, 与肿瘤细胞的生长、存活和转移相关; 在肝癌中AGR2调控干扰素诱导跨膜蛋白3(interferon-induced transmembrane protein 3, IFITM3)的表达促进肝癌细胞的增殖

的研究未见报道。本研究在组织和细胞水平探讨AGR2调控IFITM3的表达对肝癌细胞增殖的影响。

冯潜, 周勇, 石世代, 李恩亮, 吴荣寿, 李科浩, 邬林泉. AGR2调控IFITM3的表达促进肝癌细胞的增殖. *世界华人消化杂志* 2015; 23(10): 1585-1591 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1585.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1585>

0 引言

原发性肝细胞性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)简称肝癌, 是严重威胁人类生命的恶性肿瘤之一^[1,2]。其发病率和死亡率呈逐年上升趋势, 我国是肝癌的高发地区, 发病率和死亡率均占癌症中的第2位。重组人前梯度同源蛋白2(anterior gradient homolog 2, AGR2)是一种分泌蛋白, 是人类早期阶段前后位分化的相关蛋白, 在人乳腺、结肠、肺、前列腺、胰腺等腺体的肿瘤组织中, AGR2基因呈过表达, 提示与肿瘤细胞的生长、存活和转移相关^[3-6]。研究证实人类干扰素诱导跨膜蛋白(interferon-induced transmembrane protein, IFITM)基因家族在免疫细胞信号传导、细胞黏附、癌症及干细胞迁移等过程中起重要作用^[7,8]。IFITM3基因属于IFITM基因家族中的一员, 研究^[9-11]报道IFITM3基因编码蛋白参与调节原始生殖细胞的迁移、内胚层定位及丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染, 介导调节白细胞、内皮细胞的黏附和凋亡等生物学过程。本研究运用实时荧光定量PCR、Western blot、免疫组织化学方法, 检测AGR2基因和IFITM3基因在肝癌组织中的表达情况, 探讨其在肝癌细胞中AGR2基因调控IFITM3基因的表达对肝癌细胞增殖的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 2013-09/2014-09收集南昌大学第二附属医院40例肝癌及对应癌旁组织标本, 所有标本均经病理学检查确诊, 年龄45-78岁。所有患者手术切除肿瘤前均未接受放化疗。其中男26例, 女14例, 标本收集后立即液氮保存。全部标本的采集均由患者本人知情同意并通过南昌大学第二附属医院伦理委员会审核通过。肝癌细胞购自中国科学院细胞库; DMEM培养液和胎牛血清(Gibco), G418(索莱宝),

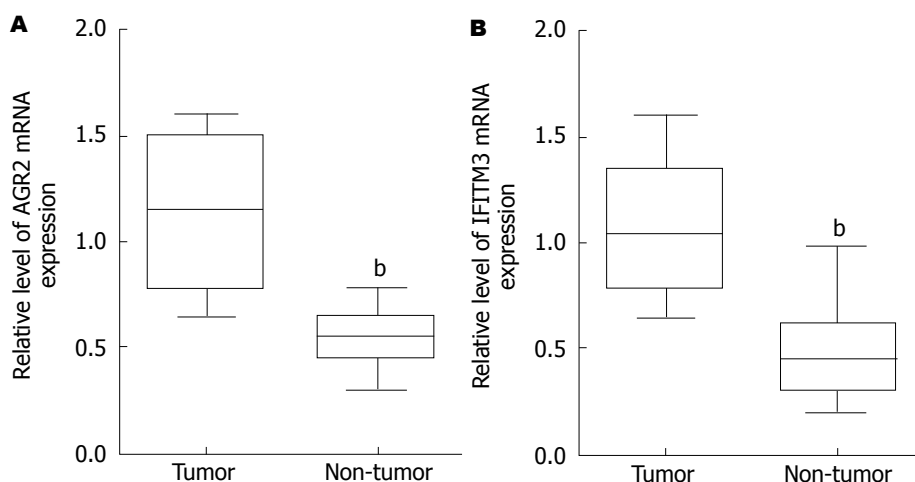


图1 AGR2、IFITM3 mRNA的表达明显高于相对应的正常癌旁组织。A: 肝癌组织中AGR2 mRNA的表达高于对应癌旁组织; B: 肝癌组织中IFITM3 mRNA的表达高于对应癌旁组织。AGR2: 重组人前梯度同源蛋白2; IFITM3: 干扰素诱导跨膜蛋白3。* $P < 0.01$ vs 肝癌组织。

应用要点

根据研究推测 AGR2 基因异常表达可能会促进干扰素诱导跨膜蛋白3(interferon-induced transmembrane protein 3)的表达增加肝癌细胞的增殖能力, 可以把 AGR2 基因作为肝癌的一种潜在肿瘤标志物来继续深入研究。

TRIzol试剂、PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser及SYBR® Premix Ex Taq™试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司; RIPA裂解液(普利莱); 兔抗人AGR2和IFITM3多克隆抗体以及鼠抗人Tubulin单克隆抗体(Proteintech); 辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔或抗鼠IgG(二抗)(北京中杉金桥); 脂质体Lipofectamine 2000(Invitrogen); 总蛋白提取试剂盒(普利莱); 化学发光检测试剂(北京天根)。PCR引物序列由上海生工公司合成, AGR2引物序列: 上游: 5'-CTGGCCAGAGATACCACAGTC-3', 下游: 5'-AGTTGGTCACCCCAACCTC-3'。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量PCR检测原发性肝癌组织中AGR2、IFITM3 mRNA的表达: 采用TRIzol试剂提取肿瘤组织及对照癌旁组织中总RNA, -80℃保存, 将TRIzol法获得的RNA进行逆转录成cDNA, 反应体系: 16℃ 30 min, 42℃ 30 min, 85℃ 5 min。用20 μL反应体系: SYBR 10 μL、上下游引物各1 μL、cDNA 6 μL及H₂O 2 μL, 反应条件: 95℃ 10 min, 95℃ 15 s, 59℃ 60 s, 40个循环。根据获得的Ct值按统计学分析AGR2、IFITM3在原发性肝癌和对应癌旁组织中的表达情况。

1.2.2 免疫组织化学和Western blot检测原发性肝癌组织中AGR2、IFITM3蛋白的表达: 将收集的原发性肝癌患者的癌组织和癌旁组织制成石蜡切片后置于67℃烘箱中, 烘片2 h, 用pH 7.4的PBS冲洗3次, 取一定量柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0), 加热至沸腾, 将脱蜡水化后的组织切

片置于耐高温塑料切片架上, 取出玻片, 先用蒸馏水冲洗2次, 每张切片加1滴相应的抗体, 孵育2 h后加1滴聚合物增强剂, 孵育20-30 min。加入1滴酶标抗鼠/兔聚合物, 孵育30 min。再加入1滴新鲜配制的DAB液, 后放入显微镜下观察5 min。用自来水冲洗后蓝化, 切片经过梯度酒精脱水干燥, 二甲苯透明, 中性树胶封固, 晾干后观察。

采用RIPA裂解液分别提取癌组织及癌旁组织总蛋白, 按照BCA法进行总蛋白定量, 凝胶电泳后将蛋白转移至PVDF膜。5%脱脂牛奶封闭后, 加入稀释的AGR2抗体、Tubulin抗体4℃孵育过夜, TBST洗涤后加入HRP标记山羊抗兔二抗室温孵育1 h, TBST洗涤后, 显影。

1.2.3 细胞培养及转染: 将HepG2接种于DMEM培养基(含10%胎牛血清), 37℃、50 mL/L CO₂条件下培养。待细胞数量达到70%-90%, 严格遵照新型脂质体Lipofectamine™ 2000转染试剂说明, 用不含10%胎牛血清的DMEM培养液来进行转染, 在转染4-6 h后, 更换至含有10%胎牛血清的培养液中继续培养24-36 h。

1.2.4 MTT实验检测HepG2细胞增殖情况: 收集HepG2细胞, 将各组细胞悬液在离心管内反复充分打匀, 接种于96孔培养板(6×10³/孔), 24 h后换液。每组设有3个复孔。每孔加入MTT试剂20 μL, 在37℃、50 mL/L CO₂条件下继续孵育4 h。测定各孔吸光度(A)值(波长490 nm)。每组重复3次。按公式计算细胞的生长抑制率(%): 细胞生长抑制率 = (实验组平均A₄₉₀ - 对照组平均A₄₉₀) / 对照组平均A₄₉₀ × 100%, 上述操作重复3次。

同行评价

本文构思合理, 有继续发展的空间.

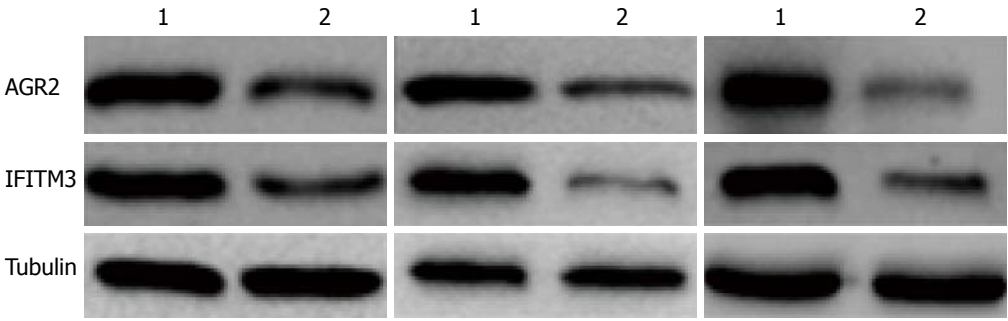


图 2 肝癌组织中AGR2、IFITM3蛋白的表达情况. 1: 肝癌组织; 2: 癌旁组织. AGR2: 重组人前梯度同源蛋白2; IFITM3: 干扰素诱导跨膜蛋白3.

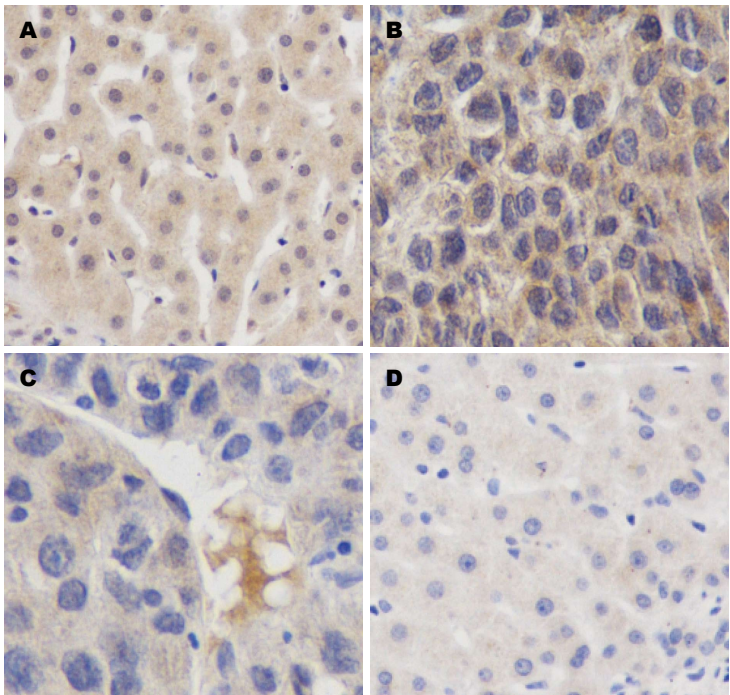


图 3 免疫组织化学检测肝癌和癌旁组织中AGR2、IFITM3的表达情况 ($\times 400$). A: 肝癌组织中AGR2的表达情况; B: 癌旁组织中AGR2的表达情况; C: 肝癌组织中IFITM3的表达情况; D: 癌旁组织中IFITM3的表达情况. AGR2: 重组人前梯度同源蛋白2; IFITM3: 干扰素诱导跨膜蛋白3.

1.2.5 流式细胞术分析HepG2细胞的凋亡: 将细胞接种于6孔板中, 转染过表达AGR2质粒, 经48 h后收集细胞并制备为单细胞悬液, 采用PBS漂洗2次, 离心、弃上清, 最后运用Annexin V-FITC早期凋亡试剂盒和流式细胞仪检测各组细胞的早期凋亡情况. 上述操作重复3次.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 肝癌及对应癌旁组织采用配对样本 t 检验, 其他两组间均数的比较采用两独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肝癌患者癌组织和癌旁组织中AGR2、IFITM3 mRNA的表达 实时荧光定量PCR检测40例肝癌患者癌和癌旁组织中AGR2、

IFITM3的表达情况, 结果发现: 肝癌组织AGR2、IFITM3 mRNA的表达明显高于相对应的正常癌旁组织, 结果差异有统计学意义 ($P < 0.05$)(图1).

2.2 肝癌患者癌组织和癌旁组织中AGR2、IFITM3蛋白的表达 Western blot检测40例肝癌患者癌和癌旁组织中AGR2、IFITM3蛋白的表达情况, 结果发现: 肝癌组织AGR2、IFITM3蛋白的表达也同样明显高于相对应的正常癌旁组织, 结果差异有统计学意义 ($P < 0.05$)(图2).

2.3 免疫组织化学染色法检测AGR2、IFITM3表达 免疫组织化学染色法检测AGR2、IFITM3表达如图3.

2.4 MTT检测过表达AGR2的表达对HepG2细胞存活率的影响 MTT检查结果发现: HepG2细

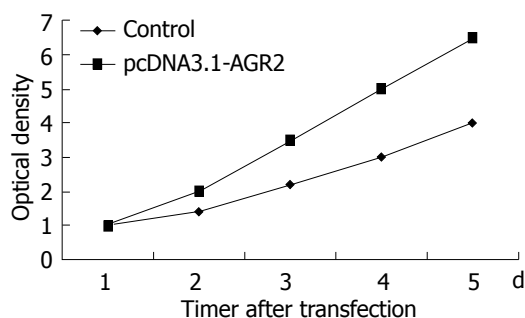


图 4 转染pcDNA3.1-AGR2后的细胞生长较情况. AGR2: 重组人前梯度同源蛋白2.

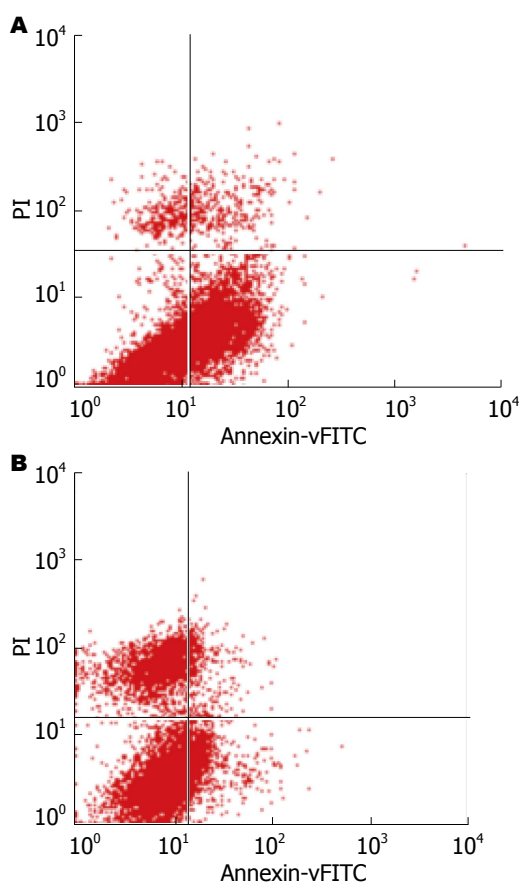


图 5 转染pcDNA3.1-AGR2后, HepG2细胞凋亡指数下降. A: control; B: pcDNA3.1-AGR2. AGR2: 重组人前梯度同源蛋白2.

胞转染pcDNA3.1-AGR2后的细胞生长较对照组均明显增加($P<0.05$)(图4).

2.5 流式细胞技术检测过表达AGR2的表达对HepG2细胞凋亡的影响 流式细胞仪检测的细胞凋亡结果显示: HepG2细胞在转染pcDNA3.1-AGR2后, 凋亡指数下降($P<0.05$)(图5).

2.6 转染pcDNA3.1-AGR2对肝癌细胞AGR2、IFITM3表达的影响 实时荧光定量PCR结果发现HepG2细胞转染pcDNA3.1-AGR2后AGR2

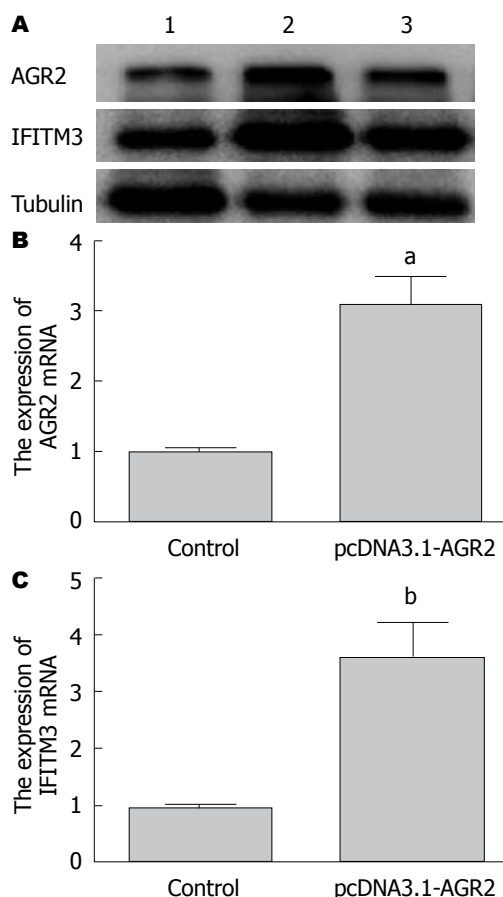


图 6 转染pcDNA3.1-AGR2对肝癌细胞AGR2、IFITM3表达的影响. A: 转染pcDNA3.1-AGR2的HepG2细胞中AGR2、IFITM3的蛋白水平变化. 1: 空白组; 2: 转染组; 3: 阴性对照组; B: 转染pcDNA3.1-AGR2的HepG2细胞中AGR2的mRNA水平变化. ^a $P<0.05$ vs 阴性对照组; C: 转染pcDNA3.1-AGR2的HepG2细胞中IFITM3的mRNA水平变化. ^b $P<0.01$ vs 阴性对照组. AGR2: 重组人前梯度同源蛋白2; IFITM3: 干扰素诱导跨膜蛋白3.

mRNA的表达比对照组明显升高, 同时Western blot结果同样发现pcDNA3.1-AGR2组AGR2蛋白的表达比对照组增加(图6).

3 讨论

人AGR2基因定位于染色体7p21.3, 包含两个转录产物, 全长分别为0.9 Kb和1.7 Kb, 是一种来源于非洲爪蛙黏液腺基因xAG2(xenopus laevis anterior gradient-2)的人型同源基因^[12,13]. AGR2蛋白在ER应激、杯状细胞末端、炎症、肢再生等生物系统中都发挥了作用, 特别是在肿瘤的生长、转移、浸润、耐药性等方面有着关键的作用^[14-17], 近年来, 对于AGR2基因的功能和其在信号传导过程中所发挥的作用的研究, 以及与其他信号通路和因子之间的相互联系都成为目前肿瘤研究领域一个重要

的热点^[18-21].

目前国内外对于*IFITM3*基因在肿瘤发生发展中的作用报道较少.*IFITM3*基因编码蛋白质分子量约14 kDa, 由133个氨基酸构成^[22-24].近年来,*IFITM3*基因在恶性肿瘤中的作用愈来愈受到研究者的重视.有研究^[25-29]发现*IFITM3*基因在结肠癌组织中表达高于对应的癌旁正常组织, 尤其是在转移性淋巴结中的表达更明显; 并且*IFITM3*基因的高表达与结肠癌患者的临床分期、淋巴结转移、远处转移及不良预后显著相关; 降低*IFITM3*基因的表达可以明显地抑制结肠癌细胞的侵袭和迁移能力.另外, 还有研究^[30,31]证实降低*IFITM3*基因的表达可以明显抑制乳腺癌细胞的增殖.

本研究通过运用实时荧光定量PCR、Western blot及免疫组织化学方法检测肝癌及对应癌旁组织中*AGR2*基因和*IFITM3*基因蛋白及mRNA的表达情况. Western blot结果显示*AGR2*、*IFITM3*蛋白在肝癌组织中的表达明显高于癌旁正常组织, 差异具有统计学意义, 提示*AGR2*、*IFITM3*高表达与肝癌的发生、发展有关. 本研究结果还发现过表达*AGR2*后肝癌细胞的增殖能力明显增加. 提示*AGR2*高表达可能通过增加*IFITM3*的表达增加肝癌细胞的增殖能力. 我们可推测*AGR2*基因异常表达可能会促进*IFITM3*的表达增加肝癌细胞的增殖能力, 可以把*AGR2*基因作为肝癌的一种潜在肿瘤标志物来继续深入研究.

4 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 2 Gory I, Fink M, Bell S, Gow P, Nicoll A, Knight V, Dev A, Rode A, Bailey M, Cheung W, Kemp W, Roberts SK. Radiofrequency ablation versus resection for the treatment of early stage hepatocellular carcinoma: a multicenter Australian study. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 567-576 [PMID: 25615260 DOI: 10.3109/00365521.2014.953572]
- 3 李涵, 王进, 杨丽敏, 宁寒冰. 人前梯度蛋白2在结肠癌组织中的表达及其意义. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1064-1069
- 4 Bergström JH, Berg KA, Rodríguez-Piñero AM, Stecher B, Johansson ME, Hansson GC. *AGR2*, an endoplasmic reticulum protein, is secreted into the gastrointestinal mucus. *PLoS One* 2014; 9: e104186 [PMID: 25111734 DOI: 10.1371/journal.pone.0104186]
- 5 Tsuji T, Satoyoshi R, Aiba N, Kubo T, Yanagihara K, Maeda D, Goto A, Ishikawa K, Yashiro M, Tanaka M. *Agr2* mediates paracrine effects on stromal

- fibroblasts that promote invasion by gastric signet-ring carcinoma cells. *Cancer Res* 2015; 75: 356-366 [PMID: 25488752 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1693]
- 6 Mizuuchi Y, Aishima S, Ohuchida K, Shindo K, Fujino M, Hattori M, Miyazaki T, Mizumoto K, Tanaka M, Oda Y. Anterior gradient 2 downregulation in a subset of pancreatic ductal adenocarcinoma is a prognostic factor indicative of epithelial-mesenchymal transition. *Lab Invest* 2015; 95: 193-206 [PMID: 25418581 DOI: 10.1038/labinvest.2014.138]
- 7 Chutiwitoonchai N, Hiyoshi M, Hiyoshi-Yoshidomi Y, Hashimoto M, Tokunaga K, Suzu S. Characteristics of IFITM, the newly identified IFN-inducible anti-HIV-1 family proteins. *Microbes Infect* 2013; 15: 280-290 [PMID: 23376165 DOI: 10.1016/j.micinf.2012.12.003]
- 8 Diamond MS, Farzan M. The broad-spectrum antiviral functions of IFIT and IFITM proteins. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 46-57 [PMID: 23237964 DOI: 10.1038/nri3344]
- 9 Shen C, Wu XR, Jiao WW, Sun L, Feng WX, Xiao J, Miao Q, Liu F, Yin QQ, Zhang CG, Guo YJ, Shen AD. A functional promoter polymorphism of IFITM3 is associated with susceptibility to pediatric tuberculosis in Han Chinese population. *PLoS One* 2013; 8: e67816 [PMID: 23874452 DOI: 10.1371/journal.pone.0067816]
- 10 Bailey CC, Zhong G, Huang IC, Farzan M. IFITM-Family Proteins: The Cell's First Line of Antiviral Defense. *Annu Rev Virol* 2014; 1: 261-283 [PMID: 25599080 DOI: 10.1146/annurev-virology-031413-085537]
- 11 Wakim LM, Gupta N, Mintern JD, Villadangos JA. Enhanced survival of lung tissue-resident memory CD8+ T cells during infection with influenza virus due to selective expression of IFITM3. *Nat Immunol* 2013; 14: 238-245 [PMID: 23354485 DOI: 10.1038/ni.2525]
- 12 Wright TM, Wardell SE, Jasper JS, Stice JP, Safi R, Nelson ER, McDonnell DP. Delineation of a FOXA1/ERα/AGR2 regulatory loop that is dysregulated in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Mol Cancer Res* 2014; 12: 1829-1839 [PMID: 25100862 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0195]
- 13 Liu D, Rudland PS, Sibson DR, Platt-Higgins A, Barraclough R. Human homologue of cement gland protein, a novel metastasis inducer associated with breast carcinomas. *Cancer Res* 2005; 65: 3796-3805 [PMID: 15867376 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3823]
- 14 Li Y, Lu J, Peng Z, Tan G, Liu N, Huang D, Zhang Z, Duan C, Tang X, Tang F. N,N'-dinitrosopiperazine-mediated AGR2 is involved in metastasis of nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 2014; 9: e92081 [PMID: 24717913 DOI: 10.1371/journal.pone.0092081]
- 15 Niederreiter L, Kaser A. Endoplasmic reticulum stress and inflammatory bowel disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2011; 74: 330-333 [PMID: 21861319]
- 16 Di Maro G, Salerno P, Unger K, Orlandella FM, Monaco M, Chiappetta G, Thomas G, Oczko-Wojciechowska M, Masullo M, Jarzab B, Santoro M, Salvatore G. Anterior gradient protein 2 promotes survival, migration and invasion of papillary

- thyroid carcinoma cells. *Mol Cancer* 2014; 13: 160 [PMID: 24976026 DOI: 10.1186/1476-4598-13-160]
- 17 Pizzi M, Fassan M, Realdon S, Balistreri M, Battaglia G, Giacometti C, Zaninotto G, Zagonel V, De Boni M, Rugge M. Anterior gradient 2 profiling in Barrett columnar epithelia and adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2012; 43: 1839-1844 [PMID: 22521076 DOI: 10.1016/j.humpath.2012.01.004]
- 18 Huang J, Wang L, Jiang M, Chen Q, Jiang Z, Feng H. AGR2-mediated lung adenocarcinoma metastasis novel mechanism network through repression with interferon coupling cytoskeleton to steroid metabolism-dependent humoral immune response. *Cell Immunol* 2014; 290: 102-106 [PMID: 24960290 DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.05.008]
- 19 Salmans ML, Zhao F, Andersen B. The estrogen-regulated anterior gradient 2 (AGR2) protein in breast cancer: a potential drug target and biomarker. *Breast Cancer Res* 2013; 15: 204 [PMID: 23635006 DOI: 10.1186/bcr3408]
- 20 Sung HY, Choi EN, Lyu D, Park AK, Ju W, Ahn JH. Aberrant hypomethylation-mediated AGR2 overexpression induces an aggressive phenotype in ovarian cancer cells. *Oncol Rep* 2014; 32: 815-820 [PMID: 24920423 DOI: 10.3892/or.2014.3243]
- 21 Riener MO, Thiesler T, Hellerbrand C, Amann T, Cathomas G, Fritzsche FR, Dahl E, Bahra M, Weichert W, Terracciano L, Kristiansen G. Loss of anterior gradient-2 expression is an independent prognostic factor in colorectal carcinomas. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1722-1730 [PMID: 24794000 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.04.012]
- 22 Andreu P, Colnot S, Godard C, Laurent-Puig P, Lamarque D, Kahn A, Perret C, Romagnolo B. Identification of the IFITM family as a new molecular marker in human colorectal tumors. *Cancer Res* 2006; 66: 1949-1955 [PMID: 16488993 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2731]
- 23 Li D, Peng Z, Tang H, Wei P, Kong X, Yan D, Huang F, Li Q, Le X, Li Q, Xie K. KLF4-mediated negative regulation of IFITM3 expression plays a critical role in colon cancer pathogenesis. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3558-3568 [PMID: 21531817 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2729]
- 24 Xue WW, Wang HN, Wang ZM, Qiu MX, Che J, Deng FJ, Liu JD. Cloning and characterization of ifitm1 and ifitm3 expression during early zebrafish development. *Zygote* 2015 Jan 23. [Epub ahead of print][PMID: 25613417 DOI: 10.1017/S0967199414000756]
- 25 Chesarino NM, McMichael TM, Yount JS. Regulation of the trafficking and antiviral activity of IFITM3 by post-translational modifications. *Future Microbiol* 2014; 9: 1151-1163 [PMID: 25405885 DOI: 10.2217/fmb.14.65]
- 26 Williams DE, Wu WL, Grotefend CR, Radic V, Chung C, Chung YH, Farzan M, Huang IC. IFITM3 polymorphism rs12252-C restricts influenza A viruses. *PLoS One* 2014; 9: e110096 [PMID: 25314048 DOI: 10.1371/journal.pone.0110096]
- 27 Hu J, Wang S, Zhao Y, Guo Q, Zhang D, Chen J, Li J, Fei Q, Sun Y. Mechanism and biological significance of the overexpression of IFITM3 in gastric cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 2648-2656 [PMID: 25270246 DOI: 10.3892/or.2014.3522]
- 28 Yu M, Qi W, Huang Z, Zhang K, Ye J, Liu R, Wang H, Ma Y, Liao M, Ning Z. Expression profile and histological distribution of IFITM1 and IFITM3 during H9N2 avian influenza virus infection in BALB/c mice. *Med Microbiol Immunol* 2014 Sep 30. [Epub ahead of print][PMID: 25265877 DOI: 10.1007/s00430-014-0361-2]
- 29 Zhu X, He Z, Yuan J, Wen W, Huang X, Hu Y, Lin C, Pan J, Li R, Deng H, Liao S, Zhou R, Wu J, Li J, Li M. IFITM3-containing exosome as a novel mediator for anti-viral response in dengue virus infection. *Cell Microbiol* 2015; 17: 105-118 [PMID: 25131332 DOI: 10.1111/cmi.12339]
- 30 Fan J, Peng Z, Zhou C, Qiu G, Tang H, Sun Y, Wang X, Li Q, Le X, Xie K. Gene-expression profiling in Chinese patients with colon cancer by coupling experimental and bioinformatic genomewide gene-expression analyses: identification and validation of IFITM3 as a biomarker of early colon carcinogenesis. *Cancer* 2008; 113: 266-275 [PMID: 18470904 DOI: 10.1002/cncr.23551]
- 31 Yang M, Gao H, Chen P, Jia J, Wu S. Knockdown of interferon-induced transmembrane protein 3 expression suppresses breast cancer cell growth and colony formation and affects the cell cycle. *Oncol Rep* 2013; 30: 171-178 [PMID: 23624618 DOI: 10.3892/or.2013.2428]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



术前胆道引流与胰十二指肠切除术的研究进展

吴俊强, 王浩, 崔云甫

■背景资料

胰十二指肠切除术是治疗部分恶性梗阻性黄疸患者的标准术式, 但因高胆红素血症对机体的不利影响及较大的手术创伤, 患者的术后恢复并不理想。术前胆道引流作为降低患者胆红素水平的有效方法已在临床上广泛应用, 但在减黄指征和减黄方式上仍存有较大争议。

吴俊强, 王浩, 崔云甫, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科 黑龙江省哈尔滨市 150086

作者贡献分布: 本文综述由吴俊强完成; 王浩负责收集文献; 崔云甫审校。

通讯作者: 崔云甫, 教授, 主任医师, 博士生导师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科。yfcui777@hotmail.com
电话: 0451-86605113

收稿日期: 2014-12-26 修回日期: 2015-02-06

接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Preoperative biliary drainage and pancreaticoduodenectomy

Jun-Qiang Wu, Hao Wang, Yun-Fu Cui

Jun-Qiang Wu, Hao Wang, Yun-Fu Cui, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Yun-Fu Cui, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. yfcui777@hotmail.com

Received: 2014-12-26 Revised: 2015-02-06

Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

Pancreaticoduodenectomy (PD) is the standard procedure in the surgical treatment of malignant obstructive jaundice (MOJ). However, the postoperative recovery of the patients remains unsatisfactory, due to the extensive surgical trauma and high morbidity. In this review we briefly discuss the positive effect of preoperative biliary drainage (PBD) in reducing the complications after pancreaticoduodenectomy, explain the rationality and necessity of this technique, and discuss some key issues, such as

the selection and indications of PBD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Preoperative biliary drainage; Pancreaticoduodenectomy; Complication

Wu JQ, Wang H, Cui YF. Preoperative biliary drainage and pancreaticoduodenectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1592-1596 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1592.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1592>

摘要

胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)是治疗部分恶性梗阻性黄疸(malignant obstructive jaundice, MOJ)患者的标准术式, 但由于其创伤大、术后并发症多, 患者的术后恢复往往并不理想。术前胆道引流(preoperative biliary drainage, PBD)作为一项降低患者血清胆红素水平、增加手术成功率的技术已被广泛应用, 但也有学者对其效果提出质疑。本文简要论述了PBD在减少PD后并发症方面起到的积极作用, 阐释了术前减黄的合理性及必要性, 并对减黄方式的选择、减黄指征等争论焦点问题作了一定的整理分析。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 术前胆道引流; 胰十二指肠切除术; 并发症

核心提示: 术前胆道引流作为控制患者胆红素水平的重要手段, 对于行胰十二指肠切除术的患者而言具有较高的临床收益。本文就高胆红素对机体的影响、术前胆道引流的方式选择和

■同行评议者

张宗明, 教授, 首都医科大学北京电力医院普外科;
宋振顺, 教授, 西安医院肝胆外科

指征以及手术预后的关系等问题上进行了详细的归纳分析。

吴俊强, 王浩, 崔云甫. 术前胆道引流与胰十二指肠切除术的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1592-1596
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1592.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1592>

0 引言

胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)由Whipple于1935年首次提出并应用于壶腹周围癌的治疗^[1], 于1942年改进为一期手术, 逐渐形成现今治疗部分恶性梗阻性黄疸患者的标准术式. 目前PD的手术适应证包括以下方面: (1)胰头及壶腹部良、恶性肿瘤; (2)胆总管中下段靠近十二指肠的恶性肿瘤; (3)部分侵及胰头区且腹部症状明显的慢性胰腺炎或胃肠道肿瘤. PD创伤大、术后并发症较多, 尽管目前PD手术水平较前已有显著提高, 但手术死亡率仍有5%-8%, 胰瘘发生率为5%-19%^[2]. 患者多以梗阻性黄疸为首发症状而就诊, 术前胆红素水平较高. 胆汁淤积使患者的凝血及免疫功能受到抑制, 增加了患者胆系感染的风险, 并降低患者的手术耐受能力^[3,4]. 因此, 如何降低高胆红素血症对机体的负面影响已成为恶性梗阻性黄疸外科治疗中亟须解决的问题之一. 术前胆道引流(preoperative biliary drainage, PBD)作为降低血清胆红素水平的一种手段被广泛采用, 但随着研究的深入也有许多学者对其疗效和收益提出质疑. 本文就PBD对PD后并发症的影响作一综述.

1 高胆红素血症对机体的影响

血清胆红素水平升高可导致肝细胞能量代谢障碍、氧自由基损伤、肾小球滤过率下降、肠道内胆盐及IgA缺乏等多种代谢紊乱及损伤, 进而导致肝损害、肾功能损害、凝血功能异常、胃肠黏膜损害、免疫功能低下、肠道菌群移位等全身多脏器功能损害^[5-11]. 上述损害可使此类患者术后发生出血、胰瘘、胆瘘、腹腔感染、肝肾功能衰竭等严重并发症的几率明显增加. 有文献表明, 高胆红素血症是PD术后胰瘘、胆瘘、吻合口瘘、出血等并发症发生的独立危险因素^[12-16], 且超过10 mg/dL的术前总胆红素水平与术后死亡率增加明显相关^[17]. 因此, 如何降低梗阻性黄疸对机体的不

利影响成为了增加手术成功率及安全性、改善患者预后的关键.

2 PBD的方式及选择

PBD也称术前减黄, 是指通过手术或内镜、超声介入等手段, 于胆道内放置支架或引流管, 从而解除梗阻, 引流胆汁, 降低血清胆红素水平. Whipple等^[1]于1935年提出的PD即分两步完成, 首先通过手术方式解除梗阻、充分引流胆汁, 待患者肝肾功能、凝血功能逐渐恢复后再行根治性手术, 该方法即为PBD的雏形. 后随着超声及消化内镜介入等技术的发展, 通过手术进行PBD的方式已基本被取代. 该操作旨在减轻高胆红素血症对机体产生的不利影响, 提高患者对手术的耐受性, 从而减少术后并发症.

2.1 PBD的种类 目前国内主要的PBD手段有以下几种: (1)经皮经肝胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD); (2)经皮经肝胆道支架植入术(percutaneous transhepatic biliary stent implantation, PTBSI); (3)经内镜鼻胆管引流术(endoscopic naso-biliary drainage, ENBD); (4)经内镜胆管内支架引流术(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD). 按照引流方式分类, PTCD及ENBD属外引流, 引流管与体外连通, 引出的胆汁不参与肝肠循环; ERBD及PTBSI属内引流, 胆汁直接流入肠道, 可被机体质量复利用. 按照操作入路分类, ENBD和ERBD属内镜入路, 由人体自然孔道逆行进入; PTCD和PTBSI属经皮、经肝入路, 自体外以穿刺方式侵入胆道.

2.2 PBD方式的选择 目前对于引流方式的选择仍没有公认的标准, 且此类对比研究的相关文献报道较少. 对于减黄方式的讨论主要集中于两点: 引流方式与操作入路. 国内外许多学者认为, 内引流更符合生理状态, 维持了胆汁的肝肠循环, 并能够减少体液丢失, 避免水电解质紊乱的发生^[10,18-20]. 同时, 内引流由于无引流管连接体外, 对患者的日常生活影响较小, 也降低了护理难度. 但也有学者认为, PTCD等外引流方式具有操作相对简便, 花费较少等优点, 便于开展和推广, 且随着技术的进步, 其并发症的出现已明显减少^[21]. 而胆道内支架技术可能导致逆行性感染及支架堵塞、脱落等问题^[22,23]. 对于操作入路的选择, Speer等^[24]通过前瞻性对照试验对比了39例接受ERCP的患

■研究前沿

目前国内外学者对于恶性梗阻性黄疸术前是否以及如何应用胆道引流仍未达成共识, 相关报道限于样本数量及统计学偏倚等问题尚无给出确凿证据说明减黄的临床价值和收益. 因此, 开展大样本量的多中心前瞻性研究具有重要意义, 也是今后该领域的研究方向.

■相关报道

田伏洲等的前瞻性研究显示, 胰头癌伴重度梗阻性黄疸的患者行术前减黄不仅可以减少术中出血, 增加手术安全性, 提高根治率, 而且术前胆道引流后黄疸是否顺利下降, 还可作为预测手术风险、手术效果以及患者预后的重要指标.

■创新盘点

本文对术前减黄与胰十二指肠切除术的关系进行了较为详尽的分析整理, 涉及到的问题更加全面. 其中关于减黄方式的选择以及指征等也是该领域近年来的热点问题.

者和36例接受PTBD的患者的术后恢复情况, 结果显示ERCP较PTBD而言成功率更高(81% vs 61%, $P = 0.017$)、并发症发生率更低(19% vs 67%), 且除了共同的并发症胆系感染之外, PTBD还可能出现的诸如出血、胆瘘等严重并发症, 或危及生命. 因而认为内镜操作更加安全有效. 但无论选择何种引流方式, 均需要考虑到梗阻部位及操作者的技术水平^[16]. 因此, 术前减黄方式的选择需综合考量梗阻部位、黄疸程度、辅助科室相关技术开展情况、患者耐受能力及经济状况等多方面因素以个体化实施.

2.3 PBD的指征 目前仅部分学者主张常规行PBD^[25,26], 而国外许多学者则更加倾向于一期手术^[27-29]. 但对于术前胆红素水平较高或合并其他手术不利因素的患者, PBD确有其必要性. 关于PBD的具体指征, 目前尚未取得一致. 孙占祺等^[30]认为血清总胆红素(total bilirubin, T-BiL)处于342-513 $\mu\text{mol/L}$ 的患者无需行PBD, 只有其T-BiL>513 $\mu\text{mol/L}$ 且伴有胆系感染时才进行引流. 陈东等^[31]综合国内外相关文献^[32-34]得出以下标准, 符合条件者需行术前减黄: (1)血清总胆红素>170 $\mu\text{mol/L}$ 以上者; (2)难以区分良、恶性, 需要胆道树影像来评估病情者; (3)长期持续性黄疸者; (4)合并重度营养不良者; (5)合并重度胆系感染者. 田伏洲等^[35]则通过前瞻性研究提出以下标准, 综合考虑了黄疸程度及年龄等多方面因素: 将患者年龄的3倍与其T-BiL值相加, 若结果数值>380, 则行PBD对患者有利. 该经验公式有利于快速量化, 便于应用, 但其准确性尚有待于进一步检验.

3 PBD与PD手术预后的关系

关于PBD对PD手术及患者预后的影响仍存在争议, 国际学界尚未统一意见. 支持者认为PBD能够增加手术安全性, 降低术后并发症的发生率. 早在1978年, Nakayama等^[36]就得出结论, 通过PBD将总胆红素水平降至170 $\mu\text{mol/L}$ 以下, 手术死亡率即由28.3%降为8.2%. 田伏洲等^[35]认为, 胰头癌伴重度黄疸(T-BiL>220 $\mu\text{mol/L}$)患者经术前减黄后, 其肿瘤切除率、术后并发症发生率及住院时间均较未行PBD患者显著改善, 且PBD后黄疸是否顺利下降亦可作为评估手术风险及患者预后的重要指标. 徐晨等^[37]则认为, PBD虽然对PD术后死亡率及总并发

症发生率(含PBD自身所导致的并发症)无明显影响, 但可显著降低术后并发症发生率. 针对PBD导致手术推迟对疾病预后的影响, Eshuis等^[38]的一组前瞻性多中心研究结果表明, 术前平均等待时间5.1 wk的PBD组与1.2 wk的一期手术组, 其手术切除率(58% vs 67%)及术后生存期(12.7 mo vs 12.2 mo)相仿, 故PBD所致的手术延期并未对预后造成负面影响. 此外, 尚有较多学者认为PTCD可减少肝叶切除所致的肝功能衰竭, 主张在需要较大肝叶切除的患者中应用术前引流^[39-43]. 但也有学者不主张PBD, 认为其不改善患者生存率, 增加医疗费用和胆系感染风险, 甚至延误病情等. 如卢诚军等^[39]的研究结果显示, PBD对减少壶腹周围癌患者行PD后并发症的发生作用有限, 且增加了住院天数及手术费用; Yanagimoto等^[43]则强调, PBD增加了胆道感染的风险, 且PBD可能导致的胆管炎与PD术后胰瘘的发生密切相关. 更有文献报道^[44-48], PBD导致术后感染并发症和切口感染发生率上升, 以及导致手术时间延长和出血量增加. 我们则认为, 虽然PBD不影响PD术后生存率^[37,39,44,49], 但对术前T-BiL水平较高、梗阻时间较长, 或已合并胆系感染的患者, PBD确有其必要性. 至少, 他降低了PD术后并发症的发生率. 国外多数学者认为T-BiL>150 $\mu\text{mol/L}$ 或合并胆管炎患者须行PBD^[18], 且根据Makuuchi等^[50]和Nimura等^[51]的建议, 术前减黄应将胆红素水平控制在3 mg/dL(51.3 $\mu\text{mol/L}$)以下. 对于重度黄疸的患者, 尤其是因各种原因手术需要延期的患者, PBD收益较大, 在符合减黄指征的前提下选择合适的胆道引流方式, 控制好减黄时间, 可以改善患者的预后, 减少术后严重并发症的发生率, 对患者的术后恢复起到积极作用, 并为后续化学治疗的开展提供有利条件.

4 结论

PBD在恶性梗阻性黄疸患者行PD术后并发症的减少及手术安全性的提高方面能够起到重要作用. 对于术前T-BiL较高且梗阻时间较长, 尤其是高龄的患者, 须行PBD以减轻胆红素对机体的不利影响, 从而增加手术成功率, 改善预后. 目前我们正在积极参与由中国人民解放军第三军医大学西南医院肝胆胰腺外科王槐志等牵头的“PBD对PD后并发症影响的多中

■应用要点

通过总结和分析近年来术前胆道引流的相关文献和报道, 对胰十二指肠切除术前是否进行术前胆道引流(preoperative biliary drainage, PBD)和如何进行PBD提供了一定的理论指导, 方便临床医师针对手术合理地控制患者胆红素水平, 以达到理想的治疗效果.

心前瞻性随机对照研究”, 以期为恶性梗阻性黄疸的外科治疗增加理论基础, 并为PBD的合理性及必要性提供更多的临床证据。

5 参考文献

- Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935; 102: 763-779 [PMID: 17856666]
- Jang JY, Kim SW, Park SJ, Park YH. Comparison of the functional outcome after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy. *World J Surg* 2002; 26: 366-371 [PMID: 11865376 DOI: 10.1007/s00268-001-0234-x]
- van der Gaag NA, Kloek JJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ. Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 814-820 [PMID: 18726134 DOI: 10.1007/s11605-008-0618-4]
- Kloek JJ, Heger M, van der Gaag NA, Beuers U, van Gulik TM, Gouma DJ, Levi M. Effect of preoperative biliary drainage on coagulation and fibrinolysis in severe obstructive cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 646-652 [PMID: 20142756 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181ce5b36]
- 王长友, 陈永平. 梗阻性黄疸肝细胞损伤机制. *中国综合临床* 2004; 20: 762-764
- 牟一平, 彭淑牖. 重视梗阻性黄疸时胆汁酸的不良反应. *中国实用外科杂志* 1996; 16: 16-17
- Ding JW, Andersson R, Soltesz V, Willén R, Bengmark S. Obstructive jaundice impairs reticuloendothelial function and promotes bacterial translocation in the rat. *J Surg Res* 1994; 57: 238-245 [PMID: 8028331 DOI: 10.1006/jsre.1994.1138]
- Kordzaya DJ, Goderdzishvili VT. Bacterial translocation in obstructive jaundice in rats: role of mucosal lacteals. *Eur J Surg* 2000; 166: 367-374 [PMID: 10881946]
- Deitch EA, Sittig K, Li M, Berg R, Specian RD. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg* 1990; 159: 79-84 [PMID: 2136788 DOI: 10.1016/S0002-9610(05)80610-5]
- 董家鸿, 曾永毅. 梗阻性黄疸研究热点与难点. *中国实用外科杂志* 2007; 27: 768-770
- Wang S, Wang X, Li L, Dai H, Han J. Association of preoperative obstructive jaundice with postoperative infectious complications following pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1274-1279 [PMID: 23933917 DOI: 10.5754/hge121172]
- Pitt HA, Cameron JL, Postier RG, Gadacz TR. Factors affecting mortality in biliary tract surgery. *Am J Surg* 1981; 141: 66-72 [PMID: 6970004 DOI: 10.1016/0002-9610(81)90014-3]
- Hunt DR, Allison ME, Prentice CR, Blumgart LH. Endotoxemia, disturbance of coagulation, and obstructive jaundice. *Am J Surg* 1982; 144: 325-329 [PMID: 7114371 DOI: 10.1016/0002-9610(82)90011-3]
- Cherqui D, Benoist S, Malassagne B, Humeres R, Rodriguez V, Fagniez PL. Major liver resection for carcinoma in jaundiced patients without preoperative biliary drainage. *Arch Surg* 2000; 135: 302-308 [PMID: 10722032 DOI: 10.1001/

- archsurg.135.3.302]
- 程庆保, 张宝华, 罗祥基, 张永杰, 姜小清, 易滨, 俞文隆, 吴孟超, 张柏和. 200例胰十二指肠切除术后早期并发症危险因素分析. *中德临床肿瘤学杂志(英文版)* 2005; 4: 194-198
- Lai EC, Mok FP, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *Br J Surg* 1994; 81: 1195-1198 [PMID: 7741850 DOI: 10.1002/bjs.1800810839]
- Su CH, Tsay SH, Wu CC, Shyr YM, King KL, Lee CH, Lui WY, Liu TJ, Peng FK. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1996; 223: 384-394 [PMID: 8633917 DOI: 10.1097/0000658-199604000-00007]
- Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002; 236: 17-27 [PMID: 12131081 DOI: 10.1097/0000658-200207000-00005]
- Li W, Sung JJ, Chung SC. Reversibility of leukocyte dysfunction in rats with obstructive jaundice. *J Surg Res* 2004; 116: 314-321 [PMID: 15013371 DOI: 10.1016/j.jss.2003.10.009]
- Sewnath ME, Levels HH, Oude Elferink R, van Noorden CJ, ten Kate FJ, van Deventer SJ, Gouma DJ. Endotoxin-induced mortality in bile duct-ligated rats after administration of reconstituted high-density lipoprotein. *Hepatology* 2000; 32: 1289-1299 [PMID: 11093736 DOI: 10.1053/jhep.2000.20525]
- Nagino M, Hayakawa N, Nimura Y, Dohke M, Kitagawa S. Percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with malignant biliary obstruction of the hepatic confluence. *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 296-300 [PMID: 1427569]
- Sewnath ME, Birjmohun RS, Rauws EA, Huibregtse K, Obertop H, Gouma DJ. The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 726-734 [PMID: 11400966 DOI: 10.1016/S1072-7515(01)00819-5]
- Paik WH, Loganathan N, Hwang JH. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: When and how? *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 68-73 [PMID: 24634710 DOI: 10.4253/wjge.v6.i3.68]
- Speer AG, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW, MacRae KD, Houghton J, Lennon CA. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987; 2: 57-62 [PMID: 2439854 DOI: 10.1016/S0140-6736(87)92733-4]
- 何晓东, 康维明. 恶性梗阻性黄疸的术前胆道引流与 II 期手术. *中国医刊* 2002; 37: 14-16
- Mansfield SD, Barakat O, Charnley RM, Jaques BC, O'Suilleabhain CB, Atherton PJ, Manas D. Management of hilar cholangiocarcinoma in the North of England: pathology, treatment, and outcome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7625-7630 [PMID: 16437689]
- Tsai YF, Shyu JF, Chen TH, Shyr YM, Su CH. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 823-827 [PMID:

■名词解释

术前胆道引流: 是指通过手术或内镜、超声介入等手段, 于胆道内放置支架或引流管, 从而解除梗阻, 引流胆汁, 降低血清胆红素水平, 以提高患者手术耐受能力并减少术后并发症。

同行评价

本文是一篇关于术前胆道引流方面的综述, 作者引用较大数量的相关文献, 就高胆红素血症对机体的影响、减黄方式及选择、减黄与手术预后的关系等方面结合作者的经验进行了较全面的介绍, 对在术前是否选择减黄、如何减黄具有较好的参考价值。

- 17153432]
- 28 Tomazic A, Pleskovic A. Surgical outcome after pancreatoduodenectomy: effect of preoperative biliary drainage. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 944-946 [PMID: 17153458]
- 29 Bhati CS, Kubal C, Sihag PK, Gupta AA, Jenav RK, Inston NG, Mehta JM. Effect of preoperative biliary drainage on outcome of classical pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1240-1242 [PMID: 17451206 DOI: 10.3748/wjg.v13.i8.1240]
- 30 孙占祺. 肝门部胆管癌术前减黄的方法和利弊. *中国实用外科杂志* 1998; 18: 372
- 31 陈东, 梁力建. 恶性阻塞性黄疸的术前减黄临床研究进展. *国际外科学杂志* 2006; 33: 263-267
- 32 Takada T. Is preoperative biliary drainage necessary according to evidence-based medicine? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 58-64 [PMID: 11294291 DOI: 10.1007/s005340170051]
- 33 李继光. 恶性梗阻性黄疸与术前减黄. *中国实用外科杂志* 2001; 21: 498-502
- 34 周宁新. 减黄术的历史及现状. *中国实用外科杂志* 2001; 21: 460-461
- 35 田伏洲, 石力, 汤礼军, 汪涛, 黎冬暄, 邹树, 罗皓. 胰头癌术前减黄指征的前瞻性研究. *中华外科杂志* 2006; 44: 1614-1616
- 36 Nakayama T, Ikeda A, Okuda K. Percutaneous transhepatic drainage of the biliary tract: technique and results in 104 cases. *Gastroenterology* 1978; 74: 554-559 [PMID: 415929]
- 37 徐晨, 夏金堂, 徐波, 蔡文松, 赖越元, 伍兆锋. 恶性梗阻性黄疸术前减黄利弊的系统评价. *中华普通外科学文献(电子版)* 2011; 5: 68-74
- 38 Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, Kuipers EJ, Coene PP, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IH, Klinkenbijl JH, Nio CY, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM, Gouma DJ. Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Ann Surg* 2010; 252: 840-849 [PMID: 21037440 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fd36a2]
- 39 卢诚军, 王毅军, 杜智, 袁强, 王军, 舒桂明. 经皮肝穿刺胆道置管引流术前减黄对胰十二指肠切除术后近期并发症的影响. *中华肝胆外科杂志* 2011; 17: 891-893
- 40 Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, Makuuchi M. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg* 2003; 238: 73-83 [PMID: 12832968 DOI: 10.1097/01.SLA.0000074960.55004.72]
- 41 Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, Noike T, Miwa S, Miyagawa S. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Ann Surg* 2003; 238: 84-92 [PMID: 12832969 DOI: 10.1097/01.SLA.0000074984.83031.02]
- 42 Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S. Outcome of extended right hepatectomy after biliary drainage in hilar bile duct cancer. *Arch Surg* 1995; 130: 759-763 [PMID: 7611866 DOI: 10.1001/archsurg.1995.01430070081016]
- 43 Yanagimoto H, Satoi S, Yamamoto T, Toyokawa H, Hirooka S, Yui R, Yamaki S, Ryota H, Inoue K, Michiura T, Matsui Y, Kwon AH. Clinical impact of preoperative cholangitis after biliary drainage in patients who undergo pancreaticoduodenectomy on postoperative pancreatic fistula. *Am Surg* 2014; 80: 36-42 [PMID: 24401513]
- 44 Xiong JJ, Nunes QM, Huang W, Pathak S, Wei AL, Tan CL, Liu XB. Preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma undergoing major hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8731-8739 [PMID: 24379593 DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8731]
- 45 Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, Shah RC, Mullerpatan P, Mohandas KM. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 356-361 [PMID: 15672425]
- 46 Povoski SP, Karpeh MS, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF. Preoperative biliary drainage: impact on intraoperative bile cultures and infectious morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 496-505 [PMID: 10482706 DOI: 10.1016/S1091-255X(99)80103-6]
- 47 Hodul P, Creech S, Pickleman J, Aranha GV. The effect of preoperative biliary stenting on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2003; 186: 420-425 [PMID: 14599600 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.07.005]
- 48 Johnson RC, Ahrendt SA. The case against preoperative biliary drainage with pancreatic resection. *HPB (Oxford)* 2006; 8: 426-431 [PMID: 18333097 DOI: 10.1080/13651820600840124]
- 49 Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, Wang C. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *Br J Surg* 2013; 100: 1589-1596 [PMID: 24264780 DOI: 10.1002/bjs.9260]
- 50 Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521-527 [PMID: 2333592]
- 51 Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Shionoya S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J Surg* 1990; 14: 535-543; discussion 544 [PMID: 2166381 DOI: 10.1007/BF01658686]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



肠易激综合征细胞因子失衡与肠黏膜屏障损伤的相关性

陈 婷, 唐旭东, 王凤云, 康 楠, 王晓鸽

陈婷, 中国中医科学院研究生院 北京市 100700
唐旭东, 王凤云, 康楠, 王晓鸽, 中国中医科学院西苑医院
北京市 100091

陈婷, 主要从事中医内科学消化系统疾病的研究。

“十二五”国家科技支撑计划基金资助项目, No. 2013BAI02B05

国家自然科学基金面上基金资助项目, Nos. 81373580, 81173209
中央级公益性科研院所基本科研业务费专项基金资助项目, No. ZZ070801

作者贡献分布: 此文章由唐旭东与陈婷设计; 王凤云、康楠及王晓鸽参与评价; 论文写作由陈婷完成。

通讯作者: 唐旭东, 教授, 100091, 北京市海淀区西苑操场1号, 中国中医科学院西苑医院。txdly@sina.com

电话: 010-62835001

收稿日期: 2014-12-11 修回日期: 2014-12-29

接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-04-08

Association between cytokine imbalance and intestinal barrier injury in irritable bowel syndrome

Ting Chen, Xu-Dong Tang, Feng-Yun Wang,
Nan Kang, Xiao-Ge Wang

Ting Chen, Graduate School of China Academy of
Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China
Xu-Dong Tang, Feng-Yun Wang, Nan Kang, Xiao-Ge
Wang, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese
Medical Sciences, Beijing 100091, China

Supported by: National Key Technology Research and
Development Program of the Ministry of Science and
Technology of China, No. 2013BAI02B05; National
Natural Science Foundation of China, Nos. 81373580 and
81173209; Central Research Institutes of Basic Research
and Public Service Special Operations, No. ZZ070801

Correspondence to: Xu-Dong Tang, Professor, Xiyuan
Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences,
1 Xiyuan Playground, Haidian District, Beijing 100091,
China. txdly@sina.com

Received: 2014-12-11 Revised: 2014-12-29

Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-04-08

Abstract

As a common and frequently-occurring disease,

irritable bowel syndrome (IBS) has been paid more and more attention. In recent years, with the development of cell biology and molecular biology, the research on IBS has been shifted from functional to organic direction. Studying the association between cytokine imbalance and intestinal barrier injury in IBS is aimed to assess a more meaningful treatment for IBS in the process of searching for effective drugs, so as to provide new avenues for better treatment of the disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Cytokine imbalance; Intestinal barrier injury

Chen T, Tang XD, Wang FY, Kang N, Wang XG. Association between cytokine imbalance and intestinal barrier injury in irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1597-1602 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1597.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1597>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)作为临床常见病与多发病, 目前已受到越来越多的关注。近些年来, 随着细胞生物学和分子生物学的研究不断开展及PI-IBS概念的提出, 对于IBS相关病理机制的探讨已逐渐由功能性向器质性过渡。为了将更加实用的药物应用于IBS的临床治疗, 研究者逐渐着眼于IBS与炎症因子失衡、肠黏膜屏障损伤的相关性研究。探讨IBS细胞因子失衡与肠黏膜损伤的相关性, 是为了在探寻IBS有效治疗药物的征途中开发和评估新的治疗措施, 为更好的治疗本病提供新的思路。

■背景资料

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)为世界范围内的多发病, 发病率呈逐年上升趋势。虽对患者的生存期无明显影响, 但会严重影响患者的生活质量。既往研究多从遗传易感性、脑-肠轴调节异常、胃肠道动力异常、内脏感觉异常、精神心理异常、肠道菌群失调探究本病。

■同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

■ 研发前沿

中医药多靶点的治疗模式对于本病优势明显, 大量体内实验与体外实验皆表明中药单体和复方可在一定程度上改善诸多原因所致的肠黏膜屏障损伤, 但其作用靶点与通路并不明确。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠易激综合征; 细胞因子失衡; 肠黏膜屏障损伤

核心提示: 近些年来, 随着细胞生物学和分子生物学的研究不断开展, 对肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)相关病理机制的探讨已逐渐由功能性向器质性过渡。为了将更加实用的药物应用于IBS的临床治疗, 研究者逐渐着眼于IBS与炎症因子失衡、肠黏膜屏障损伤的相关性研究。探讨IBS细胞因子失衡与肠黏膜损伤的相关性, 是为了在探寻IBS有效治疗药物的征途中开发和评估新的治疗措施, 为更好的治疗本病提供新的思路。

陈婷, 唐旭东, 王凤云, 康楠, 王晓鸽. 肠易激综合征细胞因子失衡与肠黏膜屏障损伤的相关性. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1597-1602 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1597.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1597>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)以腹痛或腹部不适为主要症状, 排便后可改善, 常伴有排便习惯改变, 缺乏可解释症状的形态学和生化学异常^[1]。本病为世界范围内的多发病, 发病率呈逐年上升趋势。一项世界范围内的流行病学调查显示, 本病的全球发病率可达10%-30%^[2-4]。本病虽对患者的生存期无明显影响, 但会严重影响患者的生活质量^[5]。IBS发病机制复杂, 既往研究对本病的病理机制探究颇多, 多以遗传易感性、脑-肠轴调节异常、胃肠道动力异常、内脏感觉异常、精神心理异常、肠道菌群失调等为着眼点^[6-10]。现代医学多将IBS作为功能性肠病进行解读, 将消除患者顾虑、改善症状、提高生活质量作为其治疗目的。自20世纪50年代起, 英国学者Stewart^[11]提出了早期胃肠道感染与肠道炎症的相关性, 感染后肠易激综合征(post-infectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)或称炎症后肠易激综合征(post-inflammatory irritable bowel syndrome, PI-IBS)这一疾病继而进入研究者的视野, 成为研究的热点。PI-IBS概念的提出及其病理生理机制的探讨, 为探究IBS细胞因子失衡与肠黏膜屏障损伤的相关性提供了强有力的佐证。

■ 相关报道

Charles等研究发现, IBS-D患者血清及粪便中TNF- α 等促炎因子的浓度明显高于健康志愿者, 而IL-10的水平明显低于健康志愿者。PI-IBS患者的细胞因子水平与IBS-D患者细胞因子的水平表达并无明显差异, 提示两者虽发病原因不同, 但可能存在同样的免疫应答损伤机制。

1 IBS与细胞因子失衡状态的相关性研究

细胞因子是由免疫细胞(单核细胞、巨噬细胞、NK细胞等)和某些非免疫细胞分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质, 对机体感染、免疫应答、炎症反应等具有重要的调节作用^[12]。根据细胞因子在炎症反应中的作用, 可将其分为促炎细胞因子和抗炎细胞因子两类。促炎细胞因子主要由Th1细胞介导, 包括白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-2、IL-6、IL-12、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等; 抗炎因子主要Th2细胞介导, 包括IL-4、IL-5、IL-10、IL-13等。正常生理状况下, Th1亚群与Th2亚群通过分泌细胞因子进行相互调节, 维持比例平衡。而病理状况下, 病变局部微环境改变, 促使该平衡稳态被打破, 表现为某群细胞占优势的免疫模式^[13]。一项Meta分析结果显示^[14], 尽管本病发病机制未明, 因促炎细胞因子与抗炎细胞因子失衡而造成的一系列复杂的连锁反应俨然也是IBS重要的发病机制之一。Chen等^[13]研究表明, IBS患者及PI-IBS患者血清及结肠黏膜组织中存在促炎因子与抗炎因子失衡状态, 且IBS患者与PI-IBS患者血清及肠黏膜组织中细胞因子的失衡水平并不相同。其研究发现, PI-IBS患者结肠黏膜IFN- γ mRNA及蛋白表达明显高于正常对照组及IBS-D患者, 但正常组与IBS-D患者并无明显差异; 而PI-IBS患者IL-10 mRNA及蛋白表达明显低于正常对照组及IBS-D患者, 正常组与IBS-D患者血清及肠黏膜组织中该细胞因子的表达亦无明显差异。Darkoh等^[15]研究发现, IBS-D患者血清及粪便中TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 的浓度明显高于健康志愿者, 而IL-10的水平明显低于健康志愿者。Charles进一步发现, PI-IBS患者的细胞因子水平与IBS-D患者细胞因子的水平表达并无明显差异, 但PI-IBS与IBS-D两组患者与正常志愿者之间其细胞因子的表达并不相同。提示两者虽发病原因不同, 但可能存在同样的免疫应答损伤机制。Ortiz-Lucas等^[16]一项系统综述表明, 部分研究显示IBS-D患者血清中存在较高浓度的促炎因子(TNF- α 、IL-1 α 、IL-6、IL-8)和较低浓度的抗炎因子(IL-10)。

细胞因子作为免疫应答中不可或缺的一员, 与IBS的发病密切相关^[17]。随着对IBS与细

胞因子关系研究的不断深入, 越来越多的证据表明促炎因子与抗炎因子的失衡在IBS的发病机制中起了重要的作用. 但是目前对于细胞因子的作用途径及作用靶点尚未有统一论, 因此对IBS发病机制的探析仍需进一步研究.

2 细胞因子在肠黏膜屏障损伤中的作用

肠黏膜屏障主要由机械屏障(肠上皮分泌的黏液、肠上皮细胞及其紧密连接等)、化学屏障(胃酸、胆汁酸、溶菌酶、各种消化酶等)、生物屏障(双歧杆菌、乳酸杆菌等)和免疫屏障(肠道相关淋巴组织、吞噬细胞、sIgA、防御素等)组成^[18]. 肠黏膜屏障的稳定性是胃肠道发挥其正常功能的重要保障, 且其结构的构建与功能的正常发挥又与肠道微生态及胃肠道疾病的发生发展密切相关^[19]. 作为肠黏膜屏障中的重要组成部分, 机械屏障主要由肠上皮细胞及相邻细胞间的连接构成, 其连接方式包括紧密连接、黏附连接和缝隙连接, 而紧密连接在维持肠黏膜屏障的功能中发挥着至关重要的作用^[20,21]. 紧密连接主要由occludin、claudins、JAMs等跨膜蛋白组成, 他们再与连接复合物蛋白(ZO-1、ZO-2、ZO-3等)、细胞骨架结构(微管、微丝、中丝)共同构成紧密连接复合物. 跨膜蛋白通过连接复合物蛋白与细胞骨架连接在一起^[22,23]. 肠道作为消化和吸收营养物质的主要场所, 决定了肠黏膜屏障在维系人体与外环境的稳态上发挥着重要作用. 一方面要选择性地吸收水和营养物质、排泄代谢产物; 另一方面还要形成机体内部与外界环境的屏障, 既要与肠腔内的大量益生菌共存, 又要防止致病菌的侵袭与挑战^[24-27]. 作为胃黏膜黏液层之后抵御微生物和抗原的第一道防线, 肠黏膜屏障的完整性是肠黏膜屏障结构与功能的基础.

肠黏膜屏障损伤是个相当复杂的过程, 其中可涉及微生态、免疫及分子生物学等诸多领域^[28]. 早期研究^[28]结果表明, 肠黏膜屏障损伤多与黏膜酸中毒、氧自由基活化、细胞因子及炎性介质、中性粒细胞(neutrophil granulocyte, PMN)黏附及细胞凋亡有关. 而IBS所致的肠黏膜屏障损伤多与肠道低度炎症、细胞因子释放等密切相关^[29].

细胞因子在肠黏膜损伤中的作用尚不十分清楚, 而促炎因子则起到了一定的作用. 早期研究^[30-32]表明, 促炎细胞因子通过破坏细胞

间紧密连接继而引起肠黏膜损伤. 不同种类的促炎细胞因子对肠黏膜紧密连接的作用机制并不相同. IL-1 β 主要通过降解因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)抑制蛋白, 激活NF- κ B, 抑制occludin转录启动子的活性, 从而导致其蛋白表达下调, 但细胞紧密连接的破坏是否因occludin蛋白的移位而引起, 有待进一步研究^[33]; IL-6通过信号转导及转录激活信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)途径激活NF- κ B, 诱导细胞间黏附因子的表达, 促进炎症时中性粒细胞与上皮细胞的黏附作用^[34]. TNF- α 引起肠黏膜屏障功能损伤的部分机制已被阐明, 如TNF- α 可降低紧密连接蛋白ZO-1和occludin的基因表达、改变紧密连接蛋白的分布、重组肌动蛋白骨架、抑制肠上皮细胞膜Na-K-ATP酶以激活NF- κ B等^[14]. 而在诸多细胞因子的相互作用中, TNF- α 可能起到了主导作用.

TNF- α 是一种具有广谱生理和病理效应的细胞因子, 主要由单核细胞核巨噬细胞分泌, 是肠黏膜屏障损伤的重要启动因子, 在细胞因子复杂的连锁反应中, 可能起到核心作用^[35,36]. 该细胞因子一方面能通过激活NF- κ B启动基因转录, 另一方面可诱导多种促炎细胞因子如IL-1 β 、IL-6、IL-8等的产生, 形成级联放大效应, 进一步加强对肠黏膜的损伤^[24]. 多项研究表明, TNF- α 引起细胞紧密连接改变是一个复杂的过程, 可能有多条信号通路参与其中, 主要有肌球蛋白轻链激酶(myosin light-chain kinase, MLCK)途径、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)途径及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径^[14]. 而在其众多信号转导途径中, 对MLCK途径的研究较为全面. TNF- α 通过MLCK途径引起肌球蛋白轻链的磷酸化以改变细胞骨架, 继而引起紧密连接蛋白结构的改变. TNF- α 可通过PKC途径诱导细胞程序性凋亡, 故部分研究认为TNF- α 引起肠黏膜通透性增加, 是由于细胞凋亡引起的^[36]. 但在Marano等^[37]的研究中, TNF- α 引起Caco-2细胞通透性增加, 在细胞发生凋亡前就已经出现, 证实这种破坏作用并不是通过诱导细胞凋亡引起的.

3 IBS与肠黏膜屏障损伤

IBS发病机制未明, 既往研究多将IBS作为功能性肠病进行解读. 近十年来, 研究者将更多

■ 创新盘点

本文对IBS细胞因子失衡与肠黏膜屏障损伤的相关性进行综述, 为IBS的治疗提供了新的思路.

应用要点

研究IBS细胞因子失衡与肠黏膜屏障损伤的相关性, 是为了在探寻IBS有效治疗药物的征途中开发和评估新的治疗措施, 为更好的治疗本病提供新的思路。

兴趣着眼于肠黏膜屏障损伤与IBS的相关探讨, 亦有越来越多的证据显示肠黏膜通透性增加、低度免疫活化与IBS症状之间存在着复杂的交互作用^[38]。多项研究^[38,39]表明, 部分IBS患者肠道存在低度免疫活化和肠黏膜屏障功能障碍, 这在PI-IBS患者中表现尤为明显。由免疫细胞介导的炎症介质释放可能是肠黏膜屏障功能改变的源头, 肠道免疫细胞的相互作用同时可通过脑-肠轴触发内脏高敏感性, 进而引发IBS的一系列症状。肠黏膜屏障损伤可能存在于任一分型IBS患者的肠道中, 尤其结肠与空肠部位, TJ蛋白的分布与表达均有一定程度的改变^[40,41]。一项临床研究^[40]结果表明, 与正常志愿者相比, IBS患者结肠组织中ZO-1和occludin蛋白水平明显降低, 但IBS-C、IBS-D、IBS-A患者之间紧密连接蛋白的分布与表达并无明显差异。Piche等^[42]研究发现, IBS患者结肠组织的通透性明显高于健康者, 且活检组织中ZO-1 mRNA明显降低。此外, 用IBS患者的结肠组织分离的上清液用于体外Caco-2细胞培养, 结果发现Caco-2细胞单层的通透性明显增加, 而细胞培养跨膜电阻明显降低, Real-time PCR结果显示Caco-2细胞的ZO-1 mRNA水平明显降低。Martínez等^[43]研究发现, IBS患者结肠黏膜组织中肥大细胞数量增多且存在活化, claudin-2的表达增多, occludin蛋白磷酸化减少; 另一方面, IBS患者结肠黏膜中肌球蛋白激酶的表达明显增多, 肌球蛋白磷酸酶的数量减少, 从而增强了肌球蛋白的磷酸化。以上分子结构的改变, 均可引起紧密连接超微结构的改变, 进而导致紧密连接打开, 从而导致肠黏膜屏障破坏, 肠黏膜通透性增加。Wilcz-Villega等^[44]研究发现, IBS患者肥大细胞数目增多与肠黏膜通透性增加密切相关, 体外实验表明肥大细胞脱颗粒后释放的胰蛋白酶可显著增加肠黏膜上皮通透性, 降低紧密连接蛋白JAM-A及CLD-1的表达, 从而破坏肠黏膜的完整性。由此可见, IBS患者肠黏膜屏障中紧密连接蛋白表达的减少及连接复合物蛋白位置的重塑均可显著影响肠黏膜的屏障功能。

4 中医药对于IBS炎症因子失衡、肠黏膜屏障损伤的作用研究

基于中国传统文化的中医药治疗强调整体观念与辨证论治, 其多靶点的治疗优势对于IBS

的重叠症状格外显著, 但其作用靶点与通路并不明确。近些年来, 随着细胞生物学和分子生物学的研究进展, 大量体内实验与体外实验皆表明中药单体和复方可在一定程度上改善诸多原因所致的肠黏膜屏障损伤并可改善IBS炎症因子失衡状态, 这在一定程度上为中医药防治IBS肠黏膜屏障损伤提供了强有力的佐证。胡俊等^[45]研究表明, 中药灌肠液能通过降低活化的免疫细胞数目和上调抗炎因子及增强其抗炎活性, 纠正促炎因子与抗炎因子失衡状态, 从而达到治疗IBS-D的目的。Cao等^[46]研究发现, 中药单体黄连素可通过MLCK-MLC磷酸化信号通路拮抗促炎因子TNF- α 与IFN- γ 对肠上皮紧密连接结构和功能的破坏, 从而对IBS患者的肠黏膜屏障有一定的保护作用。Liu等^[47]同样发现, 藿香正气液能明显改善PI-IBS大鼠肠上皮细胞的紧密连接, 调控ZO-1和occludin蛋白的表达与分布, 从而增强肠黏膜屏障功能, 改善炎症所致的肠黏膜通透性增加。一项临床研究^[48]结果表明, 四君子汤可增强巨结肠儿童肠黏膜屏障功能, 该方既可增强肠道免疫, 又可维持肠黏膜屏障的完整性。由此可见, 采用中药单体或中药复方对肠黏膜损伤进行干预, 已经取得了较好的效果。因此, 进一步探寻有效中药对于IBS肠黏膜屏障损伤的调控机制, 则可为中药调控IBS肠黏膜损伤的靶向治疗提供一条新的路径。

5 结论

研究IBS细胞因子失衡与肠黏膜屏障损伤的相关性, 是为了在探寻IBS有效治疗药物的征途中开发和评估新的治疗措施, 为更好的治疗本病提供新的思路。现阶段对于IBS的药物治疗, 多采用解痉药、肠道动力感觉调节药、止泻剂、微生态制剂、抗抑郁药等^[49,50], 以上药物可在一定程度上缓解IBS的单一症状, 但其临床疗效具有一定的局限性。而IBS肠黏膜屏障损伤这一病理机制的提出, 可为探索治疗IBS的药物提供新的靶标。目前, 新型生物制剂英夫利昔单抗是一种抗TNF- α 人鼠嵌合体单克隆抗体, 可通过拮抗免疫炎症发病通路中起关键作用的促炎因子TNF- α 而起治疗作用^[51], 该药已逐渐应用于炎症性肠病的治疗, 但其价格昂贵, 俨然不能作为治疗IBS的首选药物。因此, 探寻有效中药及其作用机制便为IBS的治

疗开启新的篇章, 亦为中药治疗本病提供了强有力的佐证。

6 参考文献

- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491 [PMID: 16678561]
- Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 71-80 [PMID: 24523597 DOI: 10.2147/CLEP.S40245]
- Gómez Alvarez DF, Morales Vargas JG, Rojas Medina LM, Mújica Oviedo SC, Camacho López PA, Rueda Jaimes GE. [Prevalence of irritable bowel syndrome and associated factors according to the Rome III diagnostic criteria in a general population in Colombia]. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32: 395-400 [PMID: 19520461 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.177]
- Kjellström L, Molinder H, Agréus L, Nyhlin H, Talley NJ, Andreasson A. A randomly selected population sample undergoing colonoscopy: prevalence of the irritable bowel syndrome and the impact of selection factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 268-275 [PMID: 24384686 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000024]
- Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1023-1034 [PMID: 25199904 DOI: 10.1111/apt.12938]
- Stasi C, Rosselli M, Bellini M, Laffi G, Milani S. Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1177-1185 [PMID: 22766747 DOI: 10.1007/s00535-012-0627-7]
- Davidson G, Kritas S, Butler R. Stressed mucosa. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007; 59: 133-142; discussion 143-146 [PMID: 17245096]
- Park H. [The pathophysiology of irritable bowel syndrome: inflammation and motor disorder]. *Korean J Gastroenterol* 2006; 47: 101-110 [PMID: 16498275]
- Camilleri M, Katzka DA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Genetic epidemiology and pharmacogenetics in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1075-G1084 [PMID: 22403795 DOI: 10.1152/ajpgi.00537.2011]
- El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5151-5163 [PMID: 23066308 DOI: 10.3748/wjg.v18.i37.5151]
- Stewart GT. Post-dysenteric colitis. *Br Med J* 1950; 1: 405-409 [PMID: 15410136]
- 顾立立, 李宁. 促炎细胞因子对肠上皮细胞紧密连接调控的分子机制. 肠外与肠内营养 2008; 15: 114-118
- Chen J, Zhang Y, Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 91 [PMID: 22816602 DOI: 10.1186/1471-230X-12-91]
- Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, McKernan DP, Chang L, Öhman L, Quigley EM, Schmulson M, Sharkey KA, Simrén M. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1036-1048 [PMID: 24796536 DOI: 10.1111/nmo.12358]
- Darkoh C, Comer L, Zewdie G, Harold S, Snyder N, Dupont HL. Chemotactic chemokines are important in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2014; 9: e93144 [PMID: 24667736 DOI: 10.1371/journal.pone.0093144]
- Ortiz-Lucas M, Saz-Peiró P, Sebastián-Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the role of cytokines. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 711-717 [PMID: 21198313]
- Bashashati M, Rezaei N, Andrews CN, Chen CQ, Daryani NE, Sharkey KA, Storr MA. Cytokines and irritable bowel syndrome: where do we stand? *Cytokine* 2012; 57: 201-209 [PMID: 22178716 DOI: 10.1016/j.cyt.2011.11.019]
- 胡翔, 贺德. 肠黏膜生物屏障研究进展. 中国医学工程 2010; 18: 173-176
- 陈忠龙, 吴小南. 肠黏膜屏障与胃肠疾病. 海峡预防医学杂志 2007; 13: 31-33
- Schneeberger EE, Lynch RD. The tight junction: a multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: C1213-C1228 [PMID: 15151915]
- Förster C. Tight junctions and the modulation of barrier function in disease. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 55-70 [PMID: 18415116 DOI: 10.1007/s00418-008-0424-9]
- 韦志坤, 程爱国. 肠黏膜细胞的紧密连接与肠壁通透性的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 394-399
- Martínez C, González-Castro A, Vicario M, Santos J. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2012; 6: 305-315 [PMID: 22844557 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.3.305]
- DeWitt RC, Kudsk KA. The gut's role in metabolism, mucosal barrier function, and gut immunology. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 465-481, x [PMID: 10340178]
- Isolauri E, Salminen S. Probiotics, gut inflammation and barrier function. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 437-450, viii [PMID: 16084306]
- Teitelbaum AA, Gareau MG, Jury J, Yang PC, Perdue MH. Chronic peripheral administration of corticotropin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G452-G459 [PMID: 18635602 DOI: 10.1152/ajpgi.90210.2008]
- Taché Y, Perdue MH. Role of peripheral CRF signalling pathways in stress-related alterations of gut motility and mucosal function. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 1: 137-142 [PMID: 15066020]
- 谭建美, 黄祥成. 肠黏膜屏障损伤的机制. 第一军医大学学报 2001; 21: 627-629
- 庄李磊, 胡团敏. 炎症免疫与肠易激综合征关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1950-1954
- Salzman AL. Nitric oxide in the gut. *New Horiz* 1995; 3: 352-364 [PMID: 7583176]
- Colgan SP, Resnick MB, Parkos CA, Delp-Archer C, McGuirk D, Bacarra AE, Weller PF, Madara JL. IL-4 directly modulates function of a model

■名词解释

感染后IBS (PI-IBS): 急性肠道感染恢复后出现符合IBS罗马诊断标准的临床症状, 而此前无IBS相关表现。其诊断主要基于症状, 具有回顾性特征。

同行评价

本文对IBS细胞因子失衡与肠黏膜屏障损伤的相关性进行综述, 为IBS的治疗提供了新的思路.

- human intestinal epithelium. *J Immunol* 1994; 153: 2122-2129 [PMID: 7914217]
- 32 Wang W, Smail N, Wang P, Chaudry IH. Increased gut permeability after hemorrhage is associated with upregulation of local and systemic IL-6. *J Surg Res* 1998; 79: 39-46 [PMID: 9735238]
- 33 Al-Sadi RM, Ma TY. IL-1 β causes an increase in intestinal epithelial tight junction permeability. *J Immunol* 2007; 178: 4641-4649 [PMID: 17372023]
- 34 Wang L, Walia B, Evans J, Gewirtz AT, Merlin D, Sitaraman SV. IL-6 induces NF-kappa B activation in the intestinal epithelia. *J Immunol* 2003; 171: 3194-3201 [PMID: 12960348]
- 35 Clark IA. How TNF was recognized as a key mechanism of disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 335-343 [PMID: 17493863]
- 36 Gitter AH, Bendfeldt K, Schmitz H, Schulzke JD, Bentzel CJ, Fromm M. Epithelial barrier defects in HT-29/B6 colonic cell monolayers induced by tumor necrosis factor-alpha. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 915: 193-203 [PMID: 11193576]
- 37 Marano CW, Lewis SA, Garulacan LA, Soler AP, Mullin JM. Tumor necrosis factor-alpha increases sodium and chloride conductance across the tight junction of CACO-2 BBE, a human intestinal epithelial cell line. *J Membr Biol* 1998; 161: 263-274 [PMID: 9493132]
- 38 Piche T. Tight junctions and IBS--the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 296-302 [PMID: 24548256 DOI: 10.1111/nmo.12315]
- 39 Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1075-1083 [PMID: 23851019 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.001]
- 40 Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, Lecleire S, Antonietti M, Gourcerol G, Leroi AM, Déchelotte P, Ménard JF, Ducrotté P, Coëffier M. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2165-2173 [PMID: 22008894 DOI: 10.1038/ajg.2011.257]
- 41 Piche T, Saint-Paul MC, Dainese R, Marine-Barjoan E, Iannelli A, Montoya ML, Peyron JF, Czerucka D, Cherikh F, Filippi J, Tran A, Hébuterne X. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut* 2008; 57: 468-473 [PMID: 18194987 DOI: 10.1136/gut.2007.127068]
- 42 Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nano JL, Cremon C, Stanghellini V, De Giorgio R, Galmiche JP, Neunlist M. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009; 58: 196-201 [PMID: 18824556 DOI: 10.1136/gut.2007.140806]
- 43 Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Ramos L, González-Castro AM, Alonso C, Guilarte M, Guílá M, de Torres I, Azpiroz F, Santos J, Vicario M. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut* 2013; 62: 1160-1168 [PMID: 22637702 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302093]
- 44 Wilcz-Villega EM, McClean S, O'Sullivan MA. Mast cell tryptase reduces junctional adhesion molecule-A (JAM-A) expression in intestinal epithelial cells: implications for the mechanisms of barrier dysfunction in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1140-1151 [PMID: 23588236 DOI: 10.1038/ajg.2013.92]
- 45 胡俊, 胡团敏, 何文钦, 黄永德. 黄术灌肠液对腹泻型肠易激综合征大鼠IL-1、IL-10表达的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2188-2191
- 46 Cao M, Wang P, Sun C, He W, Wang F. Amelioration of IFN- γ and TNF- α -induced intestinal epithelial barrier dysfunction by berberine via suppression of MLCK-MLC phosphorylation signaling pathway. *PLoS One* 2013; 8: e61944 [PMID: 23671580 DOI: 10.1371/journal.pone.0061944]
- 47 Liu Y, Liu W, Peng QX, Peng JL, Yu LZ, Hu JL. Protective effect of huoxiang zhengqi oral liquid on intestinal mucosal mechanical barrier of rats with postinfectious irritable bowel syndrome induced by acetic Acid. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 218383 [PMID: 25254052 DOI: 10.1155/2014/218383]
- 48 Zhu Y, Yao MH, Wang X. [Clinical observation of effects of Modified Sijunzi Decoction on the intestinal mucosal barrier of giant colon children patients]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2012; 32: 199-202 [PMID: 22574593]
- 49 许斌, 袁耀宗. 肠易激综合征的药物治疗. *世界临床药物* 2009; 30: 466-470
- 50 黄宣, 吕宾. 肠易激综合征诊治进展和面临的挑战. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2234-2239
- 51 吴高钰, 龚镭, 胥明, 朱颖炜. 莫夫利昔单抗联合肠内营养在治疗中重度克罗恩病中的临床优势. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2221-2227

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



转基因大肠癌动物模型应用的研究进展

江海丽, 刘宣, 李琦

江海丽, 刘宣, 李琦, 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科
上海市 201203

江海丽, 在读硕士, 主要从事中西医结合防治肿瘤的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81473478

上海市科委实验动物专项基金资助项目, No. 13140902500

作者贡献分布: 选题由江海丽与李琦完成; 资料查阅与撰写由江海丽完成; 刘宣修改。

通讯作者: 李琦, 教授, 主任医师, 博士生导师, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科。lzwf@hotmail.com

电话: 021-20256491

收稿日期: 2015-01-07 修回日期: 2015-02-10

接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Application of transgenic animal models in colorectal cancer research

Hai-Li Jiang, Xuan Liu, Qi Li

Hai-Li Jiang, Xuan Liu, Qi Li, Department of Oncology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473478; and Experimental Animal Special Fund of Science and Technology Commission of Shanghai, No. 13140902500

Correspondence to: Qi Li, Chief Physician, Department of Oncology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 528 Zhangheng Road, Pudong New District, Shanghai 201203, China. lzwf@hotmail.com

Received: 2015-01-07 Revised: 2015-02-10

Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

Due to the increasing incidence of colorectal cancer, the research in this area has been extensively carried out. So far, there have been about 30 kinds of transgenic animal models that are related to colorectal cancer. Compared to other animal models, transgenic animal models have showed more advantages in colorectal

cancer research and have gradually become a hot spot in colorectal cancer research. This article will give an overview of conventional transgenic techniques and discuss the application of transgenic animal models in colorectal cancer research.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transgenic; Animal models; Colorectal cancer

Jiang HL, Liu X, Li Q. Application of transgenic animal models in colorectal cancer research. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1603-1608 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1603.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1603>

摘要

大肠癌的发生率呈上升趋势, 对其研究也不断深入。迄今为止, 大肠癌相关的转基因动物模型大约有30多种, 相比其他大肠癌造模方式, 转基因动物模型在大肠癌的研究中呈现出较多的优点, 其在大肠癌研究中已逐渐成为热点。本文将简单综述转基因的相关常规技术, 重点介绍转基因动物模型在大肠癌研究中的具体进展。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 转基因; 动物模型; 大肠癌

核心提示: 随着大肠癌发病率的提高, 将转基因动物模型应用于大肠癌的研究将有利于大肠癌研究的深入, 所以本文综述了大肠癌转基因动物模型相比大肠癌其他造模方式的优点, 以及

背景资料

随着大肠癌研究的深入, 其他大肠癌造模方式均呈现出较多的缺点, 而转基因大肠癌动物模型, 在病因学上更接近于大肠癌的自然发生过程, 可以为大肠癌的病理、诊断及治疗研究提供较理想的动物模型。本文旨在详细介绍转基因动物模型在大肠癌研究中的进展。

同行评议者

高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

■ 研究前沿

本文介绍几种转基因大肠癌动物模型在大肠癌研究中的具体应用进展, 但是针对特定的信号通路而建立的转基因动物模型尚还缺乏, 针对特定基因敲除后直接诱导大肠癌发生也尚待我们进一步研发。

目前已经建立或者正在建立的大肠癌转基因动物模型。

江海丽, 刘宣, 李琦. 转基因大肠癌动物模型应用的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1603-1608 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1603.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1603>

0 引言

大肠癌作为常见的恶性肿瘤之一, 目前发生率处于恶性肿瘤的第3位, 严重危害人类的健康, 其5年生存率仅为50%左右^[1]. 大肠癌形成属于多个原癌基因的激活及抑癌基因的失活, 其发生发展是多阶段、多基因参与的复杂过程. 随着基因工程技术的不断发展, 大肠癌转基因动物模型在大肠癌研究中扮演着越来越重要的角色。

大肠癌常规的动物造模方法包括自发和诱发动物模型、同种或异种移植肿瘤模型. 自发动物模型对饲料和环境依赖性比较大, 很多肿瘤的潜伏期很长, 不能反映人类肿瘤特点. 诱发动物模型是利用化学诱导的方式诱导小鼠动物模型, 但是很多诱发模型发生率比较低, 已经被摒弃. 同种或异种移植肿瘤模型是将可移植的肿瘤移植到同种或异种裸鼠体内, 目前有以下几种方法: (1)细胞种植法; (2)组织块种植法; (3)肾包膜下移植法. 裸鼠由于先天免疫缺陷, 使动物造模具有较高的成功率, 并基本保持肿瘤的结构和功能, 但是裸鼠仍然有体液免疫功能, 所以不能作为最佳的大肠癌实验动物模型^[2]. 目前转基因技术已渗透多个研究领域, 他在改造物种及动物性状上有广阔的应用前景, 转基因技术在大肠癌研究中已有多方面的突破性进展, 以转基因技术建立的大肠癌动物模型具有繁殖成性的优点, 而且, 该模型在病因学上更接近于大肠癌的自然发生过程, 从而为大肠癌的病理、诊断及治疗研究提供较理想的动物模型^[3], 因此就转基因动物模型在大肠癌研究中的进展做如下综述。

1 转基因动物模型相关技术

转基因技术的核心是指宿主染色体基因组接受外源导入的基因, 在染色体内稳定的整合并表达而传与下一代. 转基因技术类型多种多样, 目前用的较多的有显微注射技术、精子载体法、体细胞克隆法、逆转录病毒法、胚胎干细胞介

导法以及卵母细胞载体法等^[4,5]. 其中显微注射技术是用显微操作仪将外源DNA显微注射入受精卵细胞前核^[4]. 精子载体法是外源基因及活精子联合孵育的精子, 活精子摄取外源基因, 在体外受精, 获得转基因小鼠^[6,7]. 体细胞克隆法基本原理与上述方法一样^[6]. 逆转录病毒法是通过多种逆转录病毒载体实现的, 对这些逆转录的病毒载体进行转染, 实现了生殖细胞的基因转移^[7]. 胚胎干细胞介导法是将外源基因通过转染的方式导入到胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)中, 然后再筛选出稳定携带这种外源基因的ESC来孵育嵌合体小鼠, 通过相互交配获得基因敲除的纯合小鼠. 卵母细胞载体法是让外源基因导入至受精卵前卵母细胞, 让外源目的基因在进入卵母细胞后精子染色质再进入卵细胞, 这样只要发生外源基因的整合, 从受精卵的分裂到成熟过程中, 其每一个细胞就肯定携带外源基因, 从而避免了嵌合体动物的产生. 而基因敲除小鼠模型的建立是在转基因技术的基础上发展起来的, 将肿瘤相关的抑癌基因人为地缺失掉, 这其中包括同源重组法和Cre/loxP诱导的条件敲除体系法^[8].

2 转基因动物模型在大肠癌研究中的应用

2.1 结肠癌腺瘤息肉病(adenomatous polyposis coli, APC) $APC^{min/+}$ 转基因动物 $APC^{min/+}$ (C57BL/6J- $APC^{min/+}$)小鼠是研究肠道肿瘤发生发展过程的经典动物模型^[9,10], APC基因作为抑癌基因, 直接参与Wnt信号通路, 控制着细胞在胚胎和成熟组织中分裂过程的进化保守机制. 85%结肠癌中都有APC基因缺失或失活, APC的突变或者缺失会导致 β -catenin在核中沉积, 引起Wnt细胞信号通路的激活, 启动下游的cyclinD1等原癌基因的活化, 引发肿瘤^[11]. 李飞^[12]研究发现 $APC^{min/+}$ 小鼠一般9周龄时肠道开始发生腺瘤, 9-24周龄时, 腺体呈现持续增大趋势, 数目不断增加直至死亡. 随着 $APC^{min/+}$ 小鼠的诞生, 盛弘强等^[13]在APC基因突变的基础上制备出各种新型的动物模型, 如 $APC^{\Delta 716}$ 、 $APC^{\Delta 1309}$ 、 APC^{1638N} 等. 且发现各型APC小鼠模型肠道肿瘤所在的部位有所不同, 在 $APC^{min/+}$ 小鼠模型中, 肿瘤可以位于大肠和小肠, $APC^{\Delta 716}$ 小鼠模型中, 肿瘤主要集中在小肠, 而在 $APC^{\Delta 716}$ 基础上建立起来的 $APC^{\Delta 716}Cdx2^{+/-}$ 小鼠模型, 小鼠息肉主要位于结肠中, 原因尚未清楚^[13].

APC^{min/+}小鼠动物模型在肠道肿瘤的研究中已得到广泛应用, 药效及其机制的研究已经日渐成熟. 各项新型研究不断开展, Sohn等^[14]在*APC*^{min/+}小鼠模型的基础上建立的*Min(APC*^{+/+}*Msh2*^{-/-})小鼠模型, 表明*Msh2*基因突变或缺失可以促使*APC*和*p53*基因的突变, 进而证实了*Msh2*基因在肠道肿瘤发病的重要作用, 为进一步研究此基因和肠癌之间关系打下基础. 同时Yamada等^[15]在*APC*^{min/+}小鼠模型的基础上建立了*Min(APC*^{min/+}*Mdr1a/b*^{-/-})小鼠模型, 初步阐述了*Mdr1*基因的突变和大肠癌的关系, *Mdr1*基因突变抑制肠道息肉病的发生, *Mdr1*基因可以使核中 β -catenin聚集, 激活*Wnt*信号通路而致瘤, *Min(APC*^{min/+}*Mdr1a/b*^{-/-})小鼠模型中*Mdr1*基因缺失, 小鼠的肿瘤发生率明显降低. Niho等^[16]利用*APC* ^{Δ 1309}小鼠模型证实当*APC*基因突变的小鼠处于高脂血症状态可以抑制小肠腺瘤的形成. 另外Akeus等^[17]建立*APC*^{min/+}敲基因小鼠模型, 研究了肿瘤相关性淋巴细胞和胃肠道腺瘤积聚的机制, 初步得出*Wnt*信号通路中*APC*^{min/+}的突变或者缺失也许影响到肿瘤淋巴系统的发展、T细胞的数量以及腺瘤的积聚.

以上可知, *APC*^{min/+}小鼠动物模型在肠道肿瘤研究中已得到广泛应用, 但同时又有研究显示*APC*^{min/+}小鼠模型在消化系统、生殖与内分泌系统、免疫系统及造血系统上也有明显的病理性改变, 这样各个系统可以通过各种药物干预或者转基因技术再对*APC*^{min/+}小鼠动物模型进行改进, 以适应各个系统疾病的研究, 这样*APC*^{min/+}小鼠模型就可以作为一个良好的“一体化”模型^[18].

2.2 *Cdc20*转基因动物 *Cdc20*是一种细胞周期调节因子, 是细胞完成有丝分裂不可或缺的, 其主要特征是在有丝分裂的过程中使*APC/C*底物有序降解以协调有丝分裂过程. *APC/C*, 也称为细胞周期酶, 是一种E3泛素连接酶, 可降解细胞周期蛋白^[19]. 目前研究者^[20]已制备出*Cdc20*^{loxP/+}*APC*^{min/+}基因突变小鼠模型, 先通过基因打靶技术制备出*Cdc20*^{loxP/+}基因突变小鼠, 随后将*Cdc20*^{loxP/+}转基因小鼠和*APC*^{min/+}基因突变小鼠进行杂交, 该种小鼠模型所形成的肠道肿瘤病理类型为腺癌, 恶性度相比其他模型要高. 结肠中*Cdc20*基因一条同源臂的特异性敲除(*Cdc20*^{loxP/+}), 可加速结肠癌的发展, 病理切片显示*Cdc20*^{loxP/+}*APC*^{min/+}肿瘤组织中腺体结构

紊乱已突破黏膜肌层, 细胞异形性大, 核大深染, 可见病理性核分裂像. 这一模型的建立为探索*Cdc20*基因突变与结肠癌发生发展之间关系奠定了基础, 为下一步其分子机制的研究做好了准备. 目前已经有研究显示*Cdc20*基因突变有致癌作用, 并可能是通过基因不稳定性影响结肠癌的发展的.

2.3 *Tiam1*转基因动物 *Tiam1*(T-lymphoma invasion and metastasis)基因是T淋巴瘤侵袭转移诱导因子^[21], 在结直肠癌侵袭转移中扮演着启动子的角色, 其在结肠癌细胞内中呈阳性高表达, 经研究发现这种高表达*Tiam1*的肿瘤细胞具有更多的转移表型, 高表达 β -catenin和Vimentin, 而具有增强细胞间黏附作用的*E-Cadherin*因子表达减少^[22]. 为了探究*Tiam1*基因的相关致癌机制, Yu等^[23]通过显微注射法制备了*Tiam1/C1199-CopGFP*转基因小鼠模型来研究结直肠癌的相关癌基因、侵袭以及转移机制, 相比野生小鼠, 这种*Tiam1*转基因小鼠所产生的瘤体更大, 侵袭性更强. *Tiam1*加速大肠癌的侵袭转移很有可能是通过激活*Wnt*/ β -Catenin信号通路来实现的. *Tiam1*与大肠癌的分化和转移有关^[24], 其促进大肠癌转移的机制还可能与上皮细胞转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)有关. 这为我们进一步探讨*Tiam1*在加速大肠癌侵袭转移的机制提供了可靠的依据.

2.4 *Claudin-7*转基因动物 *Claudin-7*家族蛋白是细胞间紧密连接蛋白的主要结构之一, 其表达具有组织特异性, 在维持肠上皮细胞极性和紧密连接屏障功能方面起着重要作用^[25]. *Claudin-7*作为一种潜在的抑癌基因, 其突变或表达的异常与多种肿瘤的发生密切相关^[26]. 正常状态下*Claudin-7*基因在小肠和大肠广泛强表达, 为了证实该基因的抑癌功能, 丁磊等^[27]通过敲除*Claudin-7*基因建立*Claudin-7*基因敲除小鼠模型, 发现小鼠在敲除*Claudin-7*基因后表现为小肠黏膜上皮细胞脱落、空泡形成、并有炎性细胞浸润, 同时C-fos, C-jun以及COX-2蛋白的显著高表达, 同时小鼠肠道组织中NF- κ B、p65、P-p65、P-IKBat、磷酸化组蛋白H3表达也显著增加^[28]. *Claudin-7*基因敲除小鼠出生的4 d左右即停止生长, 表现出明显的脱水现象, 7 d左右即死亡, 对照组无异常, 解剖其肠道表现为明显的炎症和增殖现象^[27]. 以上说明

■ 相关报道

APC^{min/+}小鼠是研究肠道肿瘤发生发展过程的经典动物模型, 如Sohn在*APC*^{min/+}小鼠模型的基础上建立的*Min(APC*^{+/+}*Msh2*^{-/-})小鼠模型, 盛弘强等在*APC*基因突变的基础上制备出各种新型的动物模型, 如*APC* ^{Δ 716}、*APC* ^{Δ 1309}、*APC* ^{Δ 638N}等.

■ 创新盘点

APC^{min/+}小鼠是研究肠道肿瘤发生发展过程的经典动物模型。研究显示*APC*^{min/+}小鼠动物模型体内其他系统也会发生改变, 这样就可以对*APC*^{min/+}小鼠动物模型进行改进, 以适应各个系统疾病的研究, 这样*APC*^{min/+}小鼠模型就可以作为一个良好的“一体化”模型。

*Claudin-7*基因在大肠癌的发生、发展中是一种潜在的抑癌基因, 同时可应用于炎症相关性大肠癌的深入研究, 可以作为是大肠癌治疗的新靶点。

2.5 *MLH1*转基因动物 *MLH1*作为一种错配修复基因^[29], 确保DNA复制的精确性, 其致癌作用主要是因为其启动子被甲基化后, DNA错配修复基因失活, DNA分子上的碱基错配即点突变不能及时的得到修复, 导致大肠癌基因突变, 其编码的氨基酸发生改变, 基因表达的产物也相应被改变, 从而导致大肠癌的发生, 该机制被认为是大肠癌的一种重要发病机制^[30]。其中近来研究表明遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)是一种常染色体显性遗传疾病综合症, 主要就是由*MLH1*基因启动子区*CpG*岛的过度甲基化导致基因失活致肿瘤发生^[31]。*MLH1*基因敲除小鼠已经成功应用于结直肠癌的相关研究^[32]。曾锦荣等^[33]成功的构建了*MLH1*基因敲除小鼠模型, 发现该小鼠的结肠癌的发生率显著提升, 小鼠的生存期显著下降, 并在该模型的基础上成功的构建了*Mlh1*^{+/-}杂合小鼠, 并利用此模型进一步证实了抑癌基因*DKK1*(*Wnt*信号通路重要的拮抗分子之一)分子表达的下降或失活是结直肠癌发生的重要标志。

2.6 *hMSH2*转基因动物 *hMSH2*基因同样作为一种错配修复基因, 基本的功能是能够移动初级模板在DNA重复序列滑动时产生的插入/缺失环, 纠正逃脱校正读码的单碱基错配, 以预防自发突变的堆积, 并保证DNA复制的完整性和稳定性^[34]。其诱导大肠癌机制与*MLH1*基本类似, *hMSH2*基因启动子的甲基化会导致*MMR*基因不表达, 从而导致大肠癌的发生^[35-37], 其中*MMR*是一种重要的复制后修复系统, 维持复制的包真性, 控制着基因的突变^[38]。为了探究*hMSH2*基因在大肠癌发生、发展中的机制, 周素丽等^[39]成功的构建了*hMSH2*基因敲除的小鼠模型, 发现这种*hMSH2*基因敲除的小鼠肠道腺瘤的发生率明显比正常小鼠要高。*hMSH2*基因可能在大肠癌发生发展的各个环节都起到了拉动的作用。

约90%的HNPCC都有*MLH1*基因和*hMSH2*基因的异常^[40], 说明DNA错配修复基因的突变或缺失在大肠癌的发病中起到了重

要作用, 这就为大肠癌研究提供了一个新的切入点, 指导大肠癌临床诊断及靶向治疗。

2.7 *HLA-B27*转基因动物 *HLA-B27*基因是人类组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)表达产物之一, 为强直性脊柱炎的特异诊断因子, 但是目前有研究报道其和大肠癌的发生也是密切相关^[41]。早在1995年Hammer等^[42]就制作出*HLA-B27*转基因大鼠近交系*F344-B27*转基因大鼠, 该转基因鼠可发生溃疡性结肠炎的慢性炎症, 炎症部位具有增生倾向, 大肠息肉的发生率较高, 具有从腺瘤向腺癌演进的倾向。表明*HLA-B27*基因和大肠癌的发生密切相关。由此可知, *HLA-B27*基因在体内的阳性表达会增加大肠癌的发病几率, 那么及早的发现并消除*HLA-B27*基因在体内的表达, 就可能降低大肠癌的风险。

2.8 *DCC*转基因动物 *DCC*基因作为大肠癌的抑癌基因, 其主要的功能为增加细胞间的黏附、接触能力^[43]。其突变或缺失会导致癌细胞的分化转移、浸润转移以及淋巴转移, 可以作为评估大肠癌预后的指标, 但目前尚缺乏*DCC*转基因小鼠模型^[44,45]。近年研究发现*DCC*胞质部分可以和果蝇的Sina蛋白相结合, 基于此研究者构建了*DCC/Sina*转基因果蝇, 发现该两种基因异位表达于果蝇的眼睛, Sina蛋白对*DCC*的调节是通过泛激素蛋白酶途径实现的^[46,47]。这一结果为我们构建*DCC*转基因小鼠动物模型提供启示, *DCC*基因有望成为大肠癌侵袭转移的重要临床诊断指标, 推进大肠癌的新药研究。

2.9 *MSI*转基因动物 微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)在结直肠癌发生发展中发挥的重要作用日益受到关注, 其可以作为判定结直肠癌预后的重要标志^[48]。经研究发现, 其主要机制是其可以致基因外显子区域的微卫星序列突变, 进而使蛋白质读框突变, 以致产生异常多肽片段, 激发机体产生抗肿瘤免疫应答^[49]。主要病理特点是, 肿瘤多位于近端结肠, 黏液腺癌多见, 分化较差。但是目前国际研究中尚缺乏MSI动物模型, 这样限制了对其生物学特性, 以及与其治疗相关关系的研究^[50]。

3 结论

转基因动物模型在大肠癌研究中的应用已经取得了一定的进展, 其中*APC*^{min/+}小鼠作为肠道肿瘤研究的典型动物模型, 已广泛的应用于

肠道肿瘤的研究,而在 $APC^{min/+}$ 小鼠动物模型基础上建立的新型模型也可应用于其他系统的肿瘤研究,因而被作为良好的“一体化”模型。其他一系列与大肠癌相关基因的转基因动物模型也不断被建立应用于大肠癌研究。

虽然转基因技术运用于大肠癌实验研究取得了一些的进展,但是针对特定的信号通路而建立的转基因动物模型尚还缺乏,针对特定基因敲除后直接诱导大肠癌发生也尚待我们进一步研发。转基因技术在大肠癌的实验研究中虽然目前呈现出很多的优势,但是有报道转基因动物模型构建存在很高的致死率,并且转基因动物还会出现表达不理想或基因沉默的情况^[51],我们期待通过不断探索建立更好的大肠癌动物模型,以更好地指导大肠癌的分子机制及生物学研究。

4 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 梁朝霞, 谢幸, 叶大风. 小鼠肿瘤模型的研究进展. 国外医学卫生学册 2004; 31: 212-216
- Gordon JW, Scangos GA, Plotkin DJ, Barbosa JA, Ruddle FH. Genetic transformation of mouse embryos by microinjection of purified DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77: 7380-7384 [PMID: 6261253]
- 杨玉芳, 丁彦清. 转基因小鼠技术在肿瘤研究中的应用与进展. 医学综述 2004; 10: 1-3
- 邹移海, 张永斌, 连至诚. 实验性大肠癌动物模型研究述评. 广州中医药大学学报 1997; 14: 277-280
- Lavitrano M, Camaioni A, Fazio VM, Dolci S, Farace MG, Spadafora C. Sperm cells as vectors for introducing foreign DNA into eggs: genetic transformation of mice. *Cell* 1989; 57: 717-723 [PMID: 2720785]
- Brackett BG, Killen DE, Peace MD. Cleavage of rabbit ova inseminated in vitro after removal of follicular cells and zonae pellucidae. *Fertil Steril* 1971; 22: 816-828 [PMID: 5127399]
- Liu JL, Yakar S, LeRoith D. Conditional knockout of mouse insulin-like growth factor-1 gene using the Cre/loxP system. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223: 344-351 [PMID: 10721003]
- Ignatenko NA, Gerner EW, Besselsen DG. Defining the role of polyamines in colon carcinogenesis using mouse models. *J Carcinog* 2011; 10: 10 [PMID: 21712957 DOI: 10.4103/1477-3163.79673]
- Kang JS, Kim TM, Shim TJ, Salim EI, Han BS, Kim DJ. Modifying effect of diallyl sulfide on colon carcinogenesis in C57BL/6J-ApcMin/+ mice. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 1115-1118 [PMID: 22799291]
- 叶志金, 郑力, 亓翠玲, 张敏, 唐福天, 王尽淘, 耿建国, 丽京. APCMin/结直肠癌癌前病变小鼠模型的生物学特性. 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 393-395
- 李飞. APC基因与大肠癌关系研究进展. 肿瘤医学杂志 2010; 16: 108-110
- 盛弘强, 陈俭, 来茂德. Min基因突变小鼠模型在肠道肿瘤研究中的应用. 遗传 2008; 30: 277-282
- Sohn KJ, Choi M, Song J, Chan S, Medline A, Gallinger S, Kim YI. Msh2 deficiency enhances somatic Apc and p53 mutations in Apc+/- Msh2-/- mice. *Carcinogenesis* 2003; 24: 217-224 [PMID: 12584170]
- Yamada T, Mori Y, Hayashi R, Takada M, Ino Y, Naishiro Y, Kondo T, Hirohashi S. Suppression of intestinal polyposis in Mdr1-deficient ApcMin/+ mice. *Cancer Res* 2003; 63: 895-901 [PMID: 12615699]
- Niho N, Takahashi M, Kitamura T, Shoji Y, Itoh M, Noda T, Sugimura T, Wakabayashi K. Concomitant suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation in Apc-deficient mice by peroxisome proliferator-activated receptor ligands. *Cancer Res* 2003; 63: 6090-6095 [PMID: 14522940]
- Akeus P, Langenes V, von Mentzer A, Yrliid U, Sjöling Å, Saksena P, Raghavan S, Quiding-Järbrink M. Altered chemokine production and accumulation of regulatory T cells in intestinal adenomas of APC(Min/+) mice. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 807-819 [PMID: 24777614 DOI: 10.1007/s00262-014-1555-6]
- 胡烨婷, 陆艺, 赵寒昕, 盛弘强. Min小鼠疾病“一体化”模型. 安徽医学 2011; 32: 1189-1192
- Shoji S, Muto Y, Ikeda M, He F, Tsuda K, Ohsawa N, Akasaka R, Terada T, Wakiyama M, Shirouzu M, Yokoyama S. The zinc-binding region (ZBR) fragment of Emi2 can inhibit APC/C by targeting its association with the coactivator Cdc20 and UBE2C-mediated ubiquitylation. *FEBS Open Bio* 2014; 4: 689-703 [PMID: 25161877 DOI: 10.1016/j.fob.2014.06.010]
- 冯聚玲. Cdc20基因突变与小鼠结肠癌的发展. 广州: 暨南大学, 2011
- 王雅娟, 胡洁, 赵海燕, 韩慧霞. Tiam1与大肠癌细胞 EMT的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3337-3341
- Liu L, Xu AG, Zhang QL, Zhang YF, Ding YQ. [Effect of Tiam1 overexpression on proliferation and metastatic potential of human colorectal cancer]. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2007; 36: 390-393 [PMID: 17822624]
- Yu LN, Zhang QL, Li X, Hua X, Cui YM, Zhang NJ, Liao WT, Ding YQ. Tiam1 transgenic mice display increased tumor invasive and metastatic potential of colorectal cancer after 1,2-dimethylhydrazine treatment. *PLoS One* 2013; 8: e73077 [PMID: 24069171 DOI: 10.1371/journal.pone.0073077]
- Minard ME, Ellis LM, Gallick GE. Tiam1 regulates cell adhesion, migration and apoptosis in colon tumor cells. *Clin Exp Metastasis* 2006; 23: 301-313 [PMID: 17086355]
- Li X, Li Y, Qiu H, Wang Y. Downregulation of claudin-7 potentiates cellular proliferation and invasion in endometrial cancer. *Oncol Lett* 2013; 6: 101-105 [PMID: 23946785]
- Bhat AA, Pope JL, Smith JJ, Ahmad R, Chen X, Washington MK, Beauchamp RD, Singh AB, Dhawan P. Claudin-7 expression induces mesenchymal to epithelial transformation (MET) to inhibit colon tumorigenesis. *Oncogene* 2014

应用要点

本文对各种转基因大肠癌动物模型在大肠癌研究中的应用做了详尽以及最新的总结,对后续的研究有进一步的指导作用。

■ 同行评价

转基因大肠癌动物模型的应用研究进展一文紧扣当前发病率剧升的大肠癌。本综述论点突出, 实用性强。参考文献较新, 值得广大基础医学研究者及医务人员阅读。

- Dec 15. [Epub ahead of print][PMID: 25500541 DOI: 10.1038/onc.2014.385]
- 27 丁磊, 高宏, 李文斌, 朱翌冰. Claudin-7潜在的抑癌基因. 首都医科大学学报 2012; 33: 569-574
- 28 丁磊, 高宏, 陈奕. Claudin-7基因敲除诱导小鼠肠道炎症及其致癌机制的研究. 中华普外科杂志 2013; 28: 120-124
- 29 Auclair J, Vaissière T, Desseigne F, Lasset C, Bonadona V, Giraud S, Saurin JC, Joly MO, Leroux D, Faivre L, Audouyoud C, Montmain G, Ruano E, Herceg Z, Puisieux A, Wang Q. Intensity-dependent constitutional MLH1 promoter methylation leads to early onset of colorectal cancer by affecting both alleles. *Genes Chromosomes Cancer* 2011; 50: 178-185 [PMID: 21213371 DOI: 10.1002/gcc.20842]
- 30 Miyakura Y, Tahara M, Lefor AT, Yasuda Y, Sugano K. Haplotype defined by the MLH1-93G/A polymorphism is associated with MLH1 promoter hypermethylation in sporadic colorectal cancers. *BMC Res Notes* 2014; 7: 835 [PMID: 25421847 DOI: 10.1186/1756-0500-7-835]
- 31 Pussila M, Sarantaus L, Dermadi Bebek D, Valo S, Reyhani N, Ollila S, Päiväranta E, Peltomäki P, Mutanen M, Nyström M. Cancer-predicting gene expression changes in colonic mucosa of Western diet fed Mlh1+/- mice. *PLoS One* 2013; 8: e76865 [PMID: 24204690 DOI: 10.1371/journal.pone.0076865]
- 32 吉敏, 盛剑秋, 付蕾, 牧宏, 黄继胜, 韩敏, 孙自勤, 张宏, 武子涛, 张英辉, 李世荣. 遗传性非息肉病性结直肠癌错配修复基因MLH1启动子甲基化研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 17: 291-293
- 33 曾锦荣, 阮族明, 莫林芳, 陈晖. MLH1基因启动子甲基化和结肠癌关系的Meta分析. 世界华人消化杂志 2013; 21: 4204-4209
- 34 王朝夫, 周晓燕, 张太明, 孙孟红, 徐焯, 施达仁. MLH1、MSH2基因mRNA突变分析与遗传性非息肉性结直肠癌的基因诊断. 中华医学遗传学杂志 2006; 23: 32-36
- 35 Yan ZH, Cui LH, Wang XH, Li C, He X. Comparative study of mutations in SNP loci of K-RAS, hMLH1 and hMSH2 genes in neoplastic intestinal polyps and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18338-18345 [PMID: 25561800 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18338]
- 36 Li G, Hu F, Yuan F, Fan J, Yu Z, Wu Z, Zhao X, Li Y, Li S, Rong J, Cui B, Dong X, Yuan H, Zhao Y. Intronic and promoter polymorphisms of hMLH1/hMSH2 and colorectal cancer risk in Heilongjiang Province of China. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015 Jan 6. [Epub ahead of print][PMID: 25560462]
- 37 Wang Y, Li D, Li X, Teng C, Zhu L, Cui B, Zhao Y, Hu F. Prognostic significance of hMLH1/hMSH2 gene mutations and hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 39 [PMID: 24990217 DOI: 10.1007/s12032-014-0039-z]
- 38 金黑鹰. hMSH2基因多态与肿瘤易感性的研究进展. 中华胃肠外科杂志 2003; 6: 243-246
- 39 周素丽, 凌志强, 毛伟敏. hMSH2基因多态与肿瘤易感性的研究进展. 中华肿瘤防治杂志 2010; 17: 635-638
- 40 Cai Q, Sun MH, Fu G, Ding CW, Mo SJ, Cai SJ, Ren SX, Min DL, Xu XL, Zhu WP, Zhang TM, Shi DR. [Mutation analysis of hMSH2 and hMLH1 genes in Chinese hereditary nonpolyposis colorectal cancer families]. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2003; 32: 323-328 [PMID: 14514376]
- 41 Alcalay M, Bontoux D, Maire P, Matuchansky C, Alcalay D, Tanzer J. HLA-B27 and colorectal cancer. *N Engl J Med* 1982; 307: 443-444 [PMID: 6979712]
- 42 Hammer RE, Richardson JA, Simmons WA, White AL, Breban M, Taurog JD. High prevalence of colorectal cancer in HLA-B27 transgenic F344 rats with chronic inflammatory bowel disease. *J Invest Med* 1995; 43: 262-268 [PMID: 7614072]
- 43 杨莉. DCC基因失活与大肠癌发病及与Bcl-2、Bax表达的相关性研究. 沈阳: 中国医科大学, 2007
- 44 Djansugurova L, Zhunussova G, Khussainova E, Iksan O, Afonin G, Kaidarova D, Parker MI. Association of DCC, MLH1, GSTT1, GSTM1, and TP53 gene polymorphisms with colorectal cancer in Kazakhstan. *Tumour Biol* 2015; 36: 279-289 [PMID: 25249451 DOI: 10.1007/s13277-014-2641-2]
- 45 张惠晶. 大肠癌中DCC基因失表达与其启动子甲基化的相关性研究. 沈阳: 中国医科大学, 2008
- 46 杨红军, 丁彦清. 转基因动物在大肠癌研究中的应用. 医学综述 2001; 12: 736-737
- 47 Hu G, Zhang S, Vidal M, Baer JL, Xu T, Fearon ER. Mammalian homologs of seven in absentia regulate DCC via the ubiquitin-proteasome pathway. *Genes Dev* 1997; 11: 2701-2714 [PMID: 9334332]
- 48 黄晓辉. MSI-H/S结直肠癌差异表达分子的筛选及其在免疫治疗中的意义. 上海: 第二军医大学, 2013
- 49 孟晓明. 散发性MSI-H大肠癌的临床病理学特性及HNPCC筛查策略. 重庆: 第三军医大学, 2010
- 50 阎晓初, 柳凤轩, 房殿春, 罗元辉, 鲁荣. 大肠癌细胞周期调控因子表达与微卫星不稳定性关系. 中华肿瘤杂志 2000; 22: 141-144
- 51 林红英, 殷润婷, 系涛, 徐寒梅. 在肿瘤研究中转基因小鼠模型的研究进展. 中国药理学报 2007; 23: 4-8

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



SOCE通道在消化系肿瘤中的研究进展

郑辰, 王健, 郝继辉

郑辰, 王健, 郝继辉, 天津医科大学肿瘤医院胰腺肿瘤科
国家肿瘤临床医学研究中心 天津市“肿瘤防治”重点实验室
天津市 300060

郑辰, 在读硕士, 主要从事肝胆胰肿瘤的临床和基础研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81472264

作者贡献分布: 此文主要由郑辰完成; 此课题由王健设计; 研究过程由郑辰与王健操作完成; 本论文写作由郑辰完成; 数据校对及文章修改由郝继辉完成。

通讯作者: 郝继辉, 教授, 主任医师, 博士生导师, 300060, 天津市河西区体院北环湖西路, 天津医科大学肿瘤医院胰腺肿瘤科. haojihui@tjmuh.com

电话: 022-23340123

收稿日期: 2015-01-04 修回日期: 2015-01-30

接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-04-08

Role of store-operated calcium entry in digestive system tumors

Chen Zheng, Jian Wang, Ji-Hui Hao

Chen Zheng, Jian Wang, Ji-Hui Hao, Department of Pancreatic Cancer, Tianjin Medical University Cancer Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin 300060, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81472264

Correspondence to: Ji-Hui Hao, Professor, Chief Physician, Department of Pancreatic Cancer, Tianjin Medical University Cancer Hospital, Huanhu West Road, Ti Yuanbei, Hexi District, Tianjin 300060, China. haojihui@tjmuh.com

Received: 2015-01-04 Revised: 2015-01-30

Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-04-08

Abstract

Store-operated calcium entry (SOCE) is one of the important channels mediating extracellular Ca^{2+} entry. Stromal interaction molecule 1 (STIM1) protein in the membrane of endoplasmic reticulum and calcium release-activated calcium channel protein 1 (CRCM1/

Orai1) protein in the plasma membrane are two key components of SOCE. Current research has gradually elucidated the mechanism of action of SOCE in tumors, and it has been demonstrated that SOCE plays an important role in digestive system tumors. This paper gives an overview of SOCE and reviews the current progress in understanding the role of SOCE in digestive system tumors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: SOCE; STIM1; Orai1; Digestive system tumor; Migration; Metastasis

Zheng C, Wang J, Hao JH. Role of store-operated calcium entry in digestive system tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1609-1614 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1609.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1609>

摘要

钙库操纵性钙离子内流(store-operated calcium entry, SOCE)是介导胞外 Ca^{2+} 进入细胞内的重要通道之一。其核心蛋白是位于内质网上的基质相互作用分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)及位于细胞膜上的钙释放激活钙通道蛋白1(calcium release-activated calcium channel protein 1, CRM1/Orai1)。随着研究的不断深入, SOCE通道在肿瘤中的作用机制逐渐阐明并加以完善, 同样在消化系肿瘤中SOCE通道也发挥了重要作用。本文重点对SOCE通道基本信息、及其在消化系肿瘤中研究概况进行综述, 并初步分析其作用机制。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

背景资料

Ca^{2+} 是重要的第二信使, 负责调控许多重要活动, 钙库操纵性钙离子内流(store-operated calcium entry, SOCE)是非兴奋细胞 Ca^{2+} 进入细胞内的主要方式, 自2005年基质相互作用分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)及2006年钙释放激活钙通道蛋白1(calcium release-activated calcium channel protein 1, CRM1/Orai1)被发现是SOCE的关键分子, 并在2009年乳腺癌中发现他们起了重要作用后, 其在肿瘤中的研究出现了热潮。

同行评议者

刘宝瑞, 教授, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心

■ 研究前沿

绝大多数恶性肿瘤患者的死亡与肿瘤转移有关. SOCE通道在许多肿瘤中通过影响黏附斑介导肿瘤的转移, 影响患者的预后. 现今关于SOCE的临床和基础研究也多集中于此, 并在其他方面如增殖、凋亡、血管形成探究SOCE的功能.

关键词: 钙库操纵性钙离子内流; 基质相互作用分子1; 钙释放激活钙通道蛋白1; 消化系肿瘤; 迁移; 转移

核心提示: 钙库操纵性钙离子内流(store-operated calcium entry)通道在不同类型的消化系肿瘤中均发挥了作用, 他们可以影响肿瘤细胞的增殖、细胞周期、凋亡、血管生成及侵袭, 来发挥其促肿瘤的作用.

郑辰, 王健, 郝继辉. SOCE通道在消化系肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1609-1614 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1609.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1609>

0 引言

Ca^{2+} 是细胞内重要的第二信使, 负责调控细胞许多重要活动, 如细胞周期调控、凋亡、运动及基因表达^[1]. 故钙稳态的失调与人类众多疾病的发生发展有关系, 包括发育障碍、高血压、心血管疾病、糖尿病、阿尔兹海默病和肿瘤等^[2]. 细胞内 Ca^{2+} 稳态的维持既包括细胞外钙的进入, 同时也需要细胞内钙库释放 Ca^{2+} ^[3]. 钙库操纵性钙离子内流(store-operated calcium entry, SOCE)是非兴奋细胞 Ca^{2+} 进入细胞内的主要方式^[4], 而肿瘤细胞属于非兴奋细胞, 可见SOCE通道与肿瘤必然有密切关系. 本文就SOCE通道及其在消化系肿瘤的研究进展做一综述, 以期今后的肿瘤治疗提供新的思路.

1 SOCE通道简介

内质网作为细胞内钙的主要储存场所, 当其内耗竭, 会引起细胞外钙内流的现象, 即SOCE, 而基质相互作用分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)及钙释放激活钙通道蛋白1(calcium release-activated calcium channel protein 1, CRCL1/Orai1)是SOCE关键分子^[5], 沉默STIM1后, SOCE通道即被阻滞, 细胞外钙无法进入, STIM1作为内质网上 Ca^{2+} 的感受者, 协调SOCE通路进而调控细胞功能^[6]. STIM1定位于人染色体11p15.5, 蛋白分子量约为90 kDa, 在人类组织中广泛表达^[7]. Orai1为4次跨膜蛋白, 定位于人染色体12q24.31, 蛋白分子量约为38 kDa, 构成钙释放活化通道(Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} channel, CRAC), 调节细胞外钙的进入^[8].

SOCE激活的机制包括以下几步: (1)刺激G蛋白偶联受体或酪氨酸激酶受体后激活磷脂酶C, 后者分解磷脂酰肌醇二磷酸产生第二信使三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP₃); (2)IP₃与其内质网上的IP₃受体结合导致细胞内钙库内质网腔内 Ca^{2+} 短暂而迅速的释放; (3)内质网钙浓度的下降激活了位于胞膜的钙释放活化通道, 导致细胞外钙通过胞膜持续流入^[9].

SOCE的激活需要两个重要分子的参与STIM1和Orai1. STIM1的结构主要包括位于内质网内的EF手性区域(EF hand domain), SAM区域(sterile α -motif)及胞浆中可以与Orai1相结合的SOAR区(STIM-Orai activating region)^[6]. EF手性区域可以结合 Ca^{2+} 感受内质网腔内 Ca^{2+} 浓度的微小变化, 当内质网的 Ca^{2+} 减少时, EF手性区域与 Ca^{2+} 解离, 之后SAM区域可调节STIM1分子从之前的二聚体变为低聚状态, 而且其会重新分布在内质网近胞膜处, 胞膜上的Orai1蛋白则立即结合STIM1的SOAR区, Orai1从之前静息状态的二聚体变为活化时的四聚体结构, 形成钙释放活化通道引起外钙内流^[10]. STIM1有一同源基因STIM2, 虽然STIM2对于 Ca^{2+} 浓度变化更加敏感^[11], 但其激活Orai1蛋白的能力较弱, 故STIM2并非SOCE通道的主要参与者^[12]. Orai蛋白有三种类型Orai1-3, 尽管他们都参与形成CRAC, 但他们在组织分布上有差异, 并且对 Ca^{2+} 敏感性及传导性方面也存在差异, 而Orai1是作用最强并被广泛研究的^[13].

2 SOCE与消化系肿瘤

随着STIM1被发现是SOCE通道的关键分子后^[14], STIM1及SOCE通道在人类疾病中的研究逐渐深入. 他们最初在免疫缺陷病及自身免疫疾病受到重视, 并认为STIM1的缺乏严重影响T细胞的功能^[7]. 随后STIM1蛋白及SOCE通道在大多数肿瘤中也开始了深入研究, 在乳腺癌^[15]、宫颈癌^[16]、胶质瘤^[17]、黑色素瘤^[18]、鼻咽癌^[19]、前列腺癌^[20]、肺癌^[21]中, SOCE通道多参与肿瘤细胞的侵袭迁移, 影响细胞增殖, 增加肿瘤血管生成, 影响细胞周期. 而在消化系肿瘤中, SOCE通道同样有重要作用.

在肝癌细胞系中, 过表达瞬时感受器电位6(transient receptor potential canonical 6, TRPC6)明显增强SOCE信号及肝癌细胞的增殖, 而干扰STIM1及Orai1后, 这种现象明显

■ 相关报道

SOCE不仅与肿瘤关系密切, 在T细胞功能、自身免疫、血小板功能等多方面亦发挥了重要作用. 其他综述类文章多侧重一个点详细论述或全面概述. 在这些功能中, SOCE发挥作用也有相通之处. 全面了解SOCE也为肿瘤研究提供了思路.

创新盘点
文章总结了SOCE在消化系统肿瘤中的最新报道,并分析其在不同肿瘤发挥作用的机制及不同之处,指导其在肿瘤中的研究方向。

减弱,进一步研究^[22]发现他们很可能通过影响细胞周期中细胞周期蛋白D1(cyclin D1)来发挥作用的。另一研究^[23]获得了相似的结果,在肝癌细胞系SMMC7721中,沉默STIM1的表达抑制其细胞增殖及克隆形成能力,并使SMMC7721停留在G₀/G₁期, DNA合成受阻。SOCE通道不仅能通过影响细胞周期促进肝癌的发生发展,还能影响肝癌的侵袭转移,有报道肝癌组织较癌旁组织STIM1表达高,且在高侵袭能力的肝癌细胞系HCC-LM3中, STIM1表达也较高,其可通过调节黏附斑来促进肝癌转移,进一步研究^[24]显示,利用SiRNA技术干扰STIM1的表达,可以抑制黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)-Y397的去磷酸化,而FAK-Y397的去磷酸化是黏附斑解聚的关键步骤,故STIM1可作为肝癌患者发生转移的一个预测指标。

在肠癌中, SOCE通道可影响肿瘤细胞的凋亡,丁酸可通过SOCE通道介导结肠癌的凋亡,干扰STIM1或药物阻止SOCE通道明显抑制丁酸介导的凋亡过程^[25]。Wang等^[26]报道STIM1在结直肠癌中表达较高,其表达量与肿瘤大小、浸润深度、淋巴转移及血浆癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)水平相关,并且在体外实验中证明STIM1通过增加环氧酶2(cyclooxygenase 2, COX2)及前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)促进结直肠癌细胞系的运动能力进而促进侵袭。Zhang等^[27]的报道也得出类型的结论,在90例结肠癌患者当中, STIM1高表达者总生存期更短,且N分期更高,体外实验也证实STIM1可以促进结直肠癌的转移,深入发现miR-185可以调控STIM1的表达, STIM1参与诱导间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT),沉默STIM1可使梭状的间质细胞转化为极化的上皮样细胞,并能上调上皮指标,下调间质指标。miR-185-STIM1轴可以作为预后的预测指标和治疗的靶标。

在胰腺癌细胞中, STIM1和Orail可发挥促进细胞存活、抵抗凋亡的作用。干扰STIM1和Orail后可增加由化疗药吉西他滨和氟尿嘧啶诱导的癌细胞的凋亡。而且与多种胰腺癌细胞系相较,正常胰腺上皮细胞STIM1和Orail表达相对较低,故胰腺癌细胞通过高表达STIM1和Orail保护自己免于凋亡进而无限生长^[28]。对

于SOCE、STIM1和Orail在是否促进细胞凋亡方面的研究还是有争议的,有些认为他们起到促凋亡的作用^[29,30],而有些则得出相反的结论^[21,25,31]。原因可能在于不同种类细胞因遗传背景的不同, STIM1和Orail表达情况及功能有差异。STIM1和Orail处于复杂的网络调控中,即可以调控蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)^[32]、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)^[33]、钙蛋白酶(calpain)^[34]、富含脯氨酸的酪氨酸激酶2(proline-rich tyrosine kinase 2, Pyk2)^[16]等;也可被其他多种蛋白激酶或转录因子调控,如AMP依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)^[35]、核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)^[36]等。故不同种类细胞STIM1和Orail可能激活不同通路导致其在凋亡方面的作用有差异。

在食管鳞状细胞癌中,癌组织与其对应的癌旁组织相较表达更高的Orail,组织化学分析Orail在82例食管鳞状细胞癌表达发现, Orail与组织学分级、T分期、淋巴转移及临床分期相关,高表达Orail者总生存期(overall survival, OS)及无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)更短。在体外实验中,药物阻断Orail或沉默Orail,可使G₁期细胞数增多, G₂/M期细胞数减少,抑制食管鳞状细胞癌细胞系的增殖。此外干扰Orail,可以上调钙黏附蛋白E(E-cadherin),下调波形蛋白(Vimentin)和Rac1,可见Orail可能通过EMT促进食管鳞癌的侵袭与转移^[37],而Rac1的表达不仅能促进肿瘤转移,在肿瘤新生血管形成方面也发挥了重要作用^[38]。在体内实验中,使用SOCE通道阻滞剂SKF96365或沉默Orail的表达,均能减慢食管鳞癌细胞系皮下成瘤及生长^[37]。

3 SOCE在肿瘤中作用的机制探究

肿瘤细胞的侵袭迁移导致肿瘤的远隔转移,绝大多数恶性肿瘤患者的死亡与肿瘤转移有关^[39]。细胞的迁移需要细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的黏附,肌动蛋白骨架重排,非肌肉型肌球蛋白II(non-muscle myosin II)调节收缩,细胞与ECM解离^[40]。ECM与细胞骨架(主要是肌动蛋白及肌球蛋白)构成了细胞迁移过程中的重要结构—黏附斑(focal adhesion)。黏附斑动态的形成和解聚(focal

应用要点

SOCE的关键蛋白STIM1和Orai1在许多消化系肿瘤中高表达,影响患者的预后,提示他们可以作为患者预后的预测指标或治疗的靶点。并且STIM1和Orai1多与转移有关,可以将其作为检测转移的指标。

adhesion turnover)决定了细胞迁移的效率^[41]。肌动蛋白和非肌肉型肌球蛋白II形成了可收缩的肌动球蛋白,细胞前端突出及细胞后端回缩都是通过肌动球蛋白收缩来完成。这种收缩传导至黏附斑形成了促进细胞移动的牵引力^[42]。具体过程为细胞前端突出并与ECM黏附形成新的黏附斑,为细胞向前移动提供了锚定点,而后细胞后端与之前的黏附斑解离,肌动球蛋白收缩,细胞后端向前进方向回缩,细胞进而能向前移动^[43]。

在上述细胞迁移过程中 Ca^{2+} 起到了多重作用,包括细胞运动方向的感知、细胞骨架重排、牵引力的形成、黏附斑的定位等^[44]。以非肌肉型肌球蛋白II为基础的肌动球蛋白收缩主要通过 Ca^{2+} 依赖的肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)激酶,使MLC磷酸化完成的^[45]。黏附斑的解聚同样需要 Ca^{2+} 依赖的钙蛋白酶(calpain)^[34],黏附斑的拆装依赖Pyk2, Pyk2也需要 Ca^{2+} 的激活^[46]。由此可见,细胞内瞬时 Ca^{2+} 浓度的变换在多种细胞功能中发挥重要作用,包括肿瘤细胞的侵袭迁移及随后的肿瘤转移^[44]。SOCE通道通过内质网释放 Ca^{2+} ,激活细胞膜 Ca^{2+} 通道导致细胞外钙进入,这一过程造成了细胞内 Ca^{2+} 浓度的波动,进而可以引发上述过程,促进肿瘤的侵袭转移。在消化系肿瘤及其他肿瘤中这一过程也被得到证实^[15,16,24]。

SOCE通道在调节癌细胞增殖和凋亡方面也起了重要作用。SOCE通道可通过下调P21,上调CDC25、CyclinE、CyclinD影响细胞周期,促进细胞增殖^[47]。SOCE通道在凋亡方面的作用不同肿瘤中却有争议,如在前列腺癌、肠癌中,SOCE可促进凋亡^[25,48],但在胰腺癌中SOCE却发挥凋亡抵抗作用^[28]。SOCE通道在肿瘤里另一重要作用是促进肿瘤新生血管的形成和聚集,通过这些血管,瘤细胞可进入血液循环,进而达到远隔部位形成转移灶。体内外实验证明,干扰STIM1或药物阻止SOCE均能减慢肿瘤生长及肿瘤血管数目,而他们是通过影响血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的分泌影响血管生成的^[16]。

SOCE通道在肿瘤中的作用机制,有的在消化系肿瘤中已经明确,有的是在其他肿瘤中得到阐述,而且随着研究的深入,STIM2及Orai2、Orai3在肿瘤中的作用也逐渐得到了关注,如在雌激素受体阳性的乳腺癌^[49]及非小细

胞肺癌^[50]中,Orai3发挥了更重要作用。在食管鳞状细胞癌中,STIM1在癌组织并没有过表达,而Orai1却在相应癌组织中过表达,提示也许在食管鳞癌中STIM2是激活Orai1的主要分子^[37]。伴随着这些现象及机制的不断完善,也为SOCE通道在消化系肿瘤中的研究提供了方向和思路,其也必将成为研究热点。

4 结论

SOCE通道在不同类型的消化系肿瘤中均发挥了作用,他们可以影响肿瘤细胞的增殖、细胞周期、凋亡、血管生成及侵袭,来发挥其促肿瘤的作用。随着人们对SOCE与消化系肿瘤的关系的进一步探索,其在肿瘤中的作用机制将了解的更加全面,为临床诊治肿瘤提供新的思路和方法。

5 参考文献

- Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 517-529 [PMID: 12838335 DOI: 10.1038/nrm1155]
- Rizzuto R, Pozzan T. When calcium goes wrong: genetic alterations of a ubiquitous signaling route. *Nat Genet* 2003; 34: 135-141 [PMID: 12776115 DOI: 10.1038/ng0603-135]
- Carafoli E. The calcium-signalling saga: tap water and protein crystals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 326-332 [PMID: 12671655 DOI: 10.1038/nrm1073]
- Lewis RS. The molecular choreography of a store-operated calcium channel. *Nature* 2007; 446: 284-287 [PMID: 17361175 DOI: 10.1038/nature05637]
- Peinelt C, Vig M, Koomoa DL, Beck A, Nadler MJ, Koblan-Huberson M, Lis A, Fleig A, Penner R, Kinet JP. Amplification of CRAC current by STIM1 and CRACM1 (Orai1). *Nat Cell Biol* 2006; 8: 771-773 [PMID: 16733527 DOI: 10.1038/ncb1435]
- Soboloff J, Rothberg BS, Madesh M, Gill DL. STIM proteins: dynamic calcium signal transducers. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 549-565 [PMID: 22914293 DOI: 10.1038/nrm3414]
- Feske S. ORAI1 and STIM1 deficiency in human and mice: roles of store-operated Ca^{2+} entry in the immune system and beyond. *Immunol Rev* 2009; 231: 189-209 [PMID: 19754898 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00818.x]
- Wei-Lapierre L, Carrell EM, Boncompagni S, Protasi F, Dirksen RT. Orai1-dependent calcium entry promotes skeletal muscle growth and limits fatigue. *Nat Commun* 2013; 4: 2805 [PMID: 24241282 DOI: 10.1038/ncomms3805]
- Putney JW. Capacitative calcium entry: from concept to molecules. *Immunol Rev* 2009; 231: 10-22 [PMID: 19754887 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00810.x]
- Roberts-Thomson SJ, Peters AA, Grice DM, Monteith GR. ORAI-mediated calcium entry: mechanism and roles, diseases and pharmacology. *Pharmacol Ther*

- 2010; 127: 121-130 [PMID: 20546784 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.04.016]
- 11 Brandman O, Liou J, Park WS, Meyer T. STIM2 is a feedback regulator that stabilizes basal cytosolic and endoplasmic reticulum Ca^{2+} levels. *Cell* 2007; 131: 1327-1339 [PMID: 18160041 DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.039]
 - 12 Stathopulos PB, Zheng L, Ikura M. Stromal interaction molecule (STIM) 1 and STIM2 calcium sensing regions exhibit distinct unfolding and oligomerization kinetics. *J Biol Chem* 2009; 284: 728-732 [PMID: 19019825 DOI: 10.1074/jbc.C800178200]
 - 13 Hoth M, Niemeyer BA. The neglected CRAC proteins: Orai2, Orai3, and STIM2. *Curr Top Membr* 2013; 71: 237-271 [PMID: 23890118 DOI: 10.1016/B978-0-12-407870-3.00010-X]
 - 14 Liou J, Kim ML, Heo WD, Jones JT, Myers JW, Ferrell JE, Meyer T. STIM is a Ca^{2+} sensor essential for Ca^{2+} -store-depletion-triggered Ca^{2+} influx. *Curr Biol* 2005; 15: 1235-1241 [PMID: 16005298 DOI: 10.1016/j.cub.2005.05.055]
 - 15 Yang S, Zhang JJ, Huang XY. Orai1 and STIM1 are critical for breast tumor cell migration and metastasis. *Cancer Cell* 2009; 15: 124-134 [PMID: 19185847 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.12.019]
 - 16 Chen YF, Chiu WT, Chen YT, Lin PY, Huang HJ, Chou CY, Chang HC, Tang MJ, Shen MR. Calcium store sensor stromal-interaction molecule 1-dependent signaling plays an important role in cervical cancer growth, migration, and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 15225-15230 [PMID: 21876174 DOI: 10.1073/pnas.1103315108]
 - 17 Zhu M, Chen L, Zhao P, Zhou H, Zhang C, Yu S, Lin Y, Yang X. Store-operated Ca^{2+} entry regulates glioma cell migration and invasion via modulation of Pyk2 phosphorylation. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 98 [PMID: 25433371 DOI: 10.1186/PREACCEPT-3101393591453932]
 - 18 Umemura M, Baljinnyam E, Feske S, De Lorenzo MS, Xie LH, Feng X, Oda K, Makino A, Fujita T, Yokoyama U, Iwatsubo M, Chen S, Goydos JS, Ishikawa Y, Iwatsubo K. Store-operated Ca^{2+} entry (SOCE) regulates melanoma proliferation and cell migration. *PLoS One* 2014; 9: e89292 [PMID: 24586666 DOI: 10.1371/journal.pone.0089292]
 - 19 Zhang J, Wei J, Kanada M, Yan L, Zhang Z, Watanabe H, Terakawa S. Inhibition of store-operated Ca^{2+} entry suppresses EGF-induced migration and eliminates extravasation from vasculature in nasopharyngeal carcinoma cell. *Cancer Lett* 2013; 336: 390-397 [PMID: 23623984 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.03.026]
 - 20 Holzmänn C, Kilch T, Kappel S, Armbrüster A, Jung V, Stöckle M, Bogeski I, Schwarz EC, Peinelt C. ICRAC controls the rapid androgen response in human primary prostate epithelial cells and is altered in prostate cancer. *Oncotarget* 2013; 4: 2096-2107 [PMID: 24240085]
 - 21 Li W, Zhang M, Xu L, Lin D, Cai S, Zou F. The apoptosis of non-small cell lung cancer induced by cisplatin through modulation of STIM1. *Exp Toxicol Pathol* 2013; 65: 1073-1081 [PMID: 23714431 DOI: 10.1016/j.etp.2013.04.003]
 - 22 El Boustany C, Bidaux G, Enfissi A, Delcourt P, Prevarskaya N, Capiod T. Capacitative calcium entry and transient receptor potential canonical 6 expression control human hepatoma cell proliferation. *Hepatology* 2008; 47: 2068-2077 [PMID: 18506892 DOI: 10.1002/hep.22263]
 - 23 Wu Z, Qing J, Xia Y, Wang K, Zhang F. Suppression of stromal interaction molecule 1 inhibits SMMC7721 hepatocellular carcinoma cell proliferation by inducing cell cycle arrest. *Biotechnol Appl Biochem* 2015; 62: 107-111 [PMID: 24842273 DOI: 10.1002/bab.1245]
 - 24 Yang N, Tang Y, Wang F, Zhang H, Xu D, Shen Y, Sun S, Yang G. Blockade of store-operated Ca^{2+} entry inhibits hepatocarcinoma cell migration and invasion by regulating focal adhesion turnover. *Cancer Lett* 2013; 330: 163-169 [PMID: 23211538 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.11.040]
 - 25 Sun S, Li W, Zhang H, Zha L, Xue Y, Wu X, Zou F. Requirement for store-operated calcium entry in sodium butyrate-induced apoptosis in human colon cancer cells. *Biosci Rep* 2012; 32: 83-90 [PMID: 21699495 DOI: 10.1042/BSR20110062]
 - 26 Wang JY, Sun J, Huang MY, Wang YS, Hou MF, Sun Y, He H, Krishna N, Chiu SJ, Lin S, Yang S, Chang WC. STIM1 overexpression promotes colorectal cancer progression, cell motility and COX-2 expression. *Oncogene* 2014 Nov 10. [Epub ahead of print] [PMID: 25381814 DOI: 10.1038/onc.2014.366]
 - 27 Zhang Z, Liu X, Feng B, Liu N, Wu Q, Han Y, Nie Y, Wu K, Shi Y, Fan D. STIM1, a direct target of microRNA-185, promotes tumor metastasis and is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *Oncogene* 2014 Dec 22. [Epub ahead of print] [PMID: 25531324 DOI: 10.1038/onc.2014.404]
 - 28 Kondratska K, Kondratskyi A, Yassine M, Lemonnier L, Lepage G, Morabito A, Skryma R, Prevarskaya N. Orai1 and STIM1 mediate SOCE and contribute to apoptotic resistance of pancreatic adenocarcinoma. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843: 2263-2269 [PMID: 24583265 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2014.02.012]
 - 29 Rao W, Zhang L, Su N, Wang K, Hui H, Wang L, Chen T, Luo P, Yang YF, Liu ZB, Fei Z. Blockade of SOCE protects HT22 cells from hydrogen peroxide-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 441: 351-356 [PMID: 24157793 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.054]
 - 30 Henke N, Albrecht P, Bouchachia I, Ryazantseva M, Knoll K, Lewerenz J, Kaznacheyeva E, Maher P, Methner A. The plasma membrane channel ORAI1 mediates detrimental calcium influx caused by endogenous oxidative stress. *Cell Death Dis* 2013; 4: e470 [PMID: 23348584 DOI: 10.1038/cddis.2012.216]
 - 31 Liu H, Hughes JD, Rollins S, Chen B, Perkins E. Calcium entry via ORAI1 regulates glioblastoma cell proliferation and apoptosis. *Exp Mol Pathol* 2011; 91: 753-760 [PMID: 21945734 DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.09.005]
 - 32 Khadra N, Bresson-Bepoldin L, Penna A, Chaigne-Delalande B, Ségui B, Levade T, Vacher AM, Reiffers J, Ducret T, Moreau JF, Cahalan MD, Vacher P, Legembre P. CD95 triggers Orai1-mediated localized Ca^{2+} entry, regulates recruitment of protein kinase C (PKC) $\beta 2$, and

■名词解释

钙库操纵性钙离子内流(SOCE): 内质网作为细胞内钙的主要储存场所, 当其内耗竭, 会引起细胞外钙内流的现象, 即SOCE, 而STIM1与Orai1是SOCE关键分子, STIM1作为内质网上 Ca^{2+} 的感受者, 协调SOCE通路, Orai1为跨膜蛋白, 构成钙释放活化通道, 调节细胞外钙的进入。

■ 同行评价

本文对SOCE通道基本信息及其在消化系统肿瘤中研究概况进行综述, 初步介绍了SOCE通道及消化系统肿瘤的关系, 具有一定价值, 指导SOCE在肿瘤研究中的方向。

- prevents death-inducing signaling complex formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 19072-19077 [PMID: 22065776 DOI: 10.1073/pnas.1116946108]
- 33 Soltoff SP, Lannon WA. Activation of ERK1/2 by store-operated calcium entry in rat parotid acinar cells. *PLoS One* 2013; 8: e72881 [PMID: 24009711 DOI: 10.1371/journal.pone.0072881]
- 34 Cortesio CL, Boateng LR, Piazza TM, Bennin DA, Huttenlocher A. Calpain-mediated proteolysis of paxillin negatively regulates focal adhesion dynamics and cell migration. *J Biol Chem* 2011; 286: 9998-10006 [PMID: 21270128 DOI: 10.1074/jbc.M110.187294]
- 35 Lang F, Eylestein A, Shumilina E. Regulation of Orai1/STIM1 by the kinases SGK1 and AMPK. *Cell Calcium* 2012; 52: 347-354 [PMID: 22682960 DOI: 10.1016/j.ceca.2012.05.005]
- 36 Eylestein A, Schmidt S, Gu S, Yang W, Schmid E, Schmidt EM, Alesutan I, Sztayn K, Regel I, Shumilina E, Lang F. Transcription factor NF- κ B regulates expression of pore-forming Ca²⁺ channel unit, Orai1, and its activator, STIM1, to control Ca²⁺ entry and affect cellular functions. *J Biol Chem* 2012; 287: 2719-2730 [PMID: 22110130 DOI: 10.1074/jbc.M111.275925]
- 37 Zhu H, Zhang H, Jin F, Fang M, Huang M, Yang CS, Chen T, Fu L, Pan Z. Elevated Orai1 expression mediates tumor-promoting intracellular Ca²⁺ oscillations in human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2014; 5: 3455-3471 [PMID: 24797725]
- 38 Bid HK, Roberts RD, Manchanda PK, Houghton PJ. RAC1: an emerging therapeutic option for targeting cancer angiogenesis and metastasis. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 1925-1934 [PMID: 24072884 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0164]
- 39 Christofori G. New signals from the invasive front. *Nature* 2006; 441: 444-450 [PMID: 16724056 DOI: 10.1038/nature04872]
- 40 Gardel ML, Schneider IC, Aratyn-Schaus Y, Waterman CM. Mechanical integration of actin and adhesion dynamics in cell migration. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2010; 26: 315-333 [PMID: 19575647 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.011209.122036]
- 41 Hanein D, Horwitz AR. The structure of cell-matrix adhesions: the new frontier. *Curr Opin Cell Biol* 2012; 24: 134-140 [PMID: 22196929 DOI: 10.1016/j.ceb.2011.12.001]
- 42 Vicente-Manzanares M, Ma X, Adelstein RS, Horwitz AR. Non-muscle myosin II takes centre stage in cell adhesion and migration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 778-790 [PMID: 19851336 DOI: 10.1038/nrm2786]
- 43 Guo W, Giancotti FG. Integrin signalling during tumour progression. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 816-826 [PMID: 15459662 DOI: 10.1038/nrm1490]
- 44 Prevarskaya N, Skryma R, Shuba Y. Calcium in tumour metastasis: new roles for known actors. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 609-618 [PMID: 21779011 DOI: 10.1038/nrc3105]
- 45 Clark K, Langeslag M, Figdor CG, van Leeuwen FN. Myosin II and mechanotransduction: a balancing act. *Trends Cell Biol* 2007; 17: 178-186 [PMID: 17320396 DOI: 10.1016/j.tcb.2007.02.002]
- 46 Taniyama Y, Weber DS, Rocic P, Hilenski L, Akers ML, Park J, Hemmings BA, Alexander RW, Griendling KK. Pyk2- and Src-dependent tyrosine phosphorylation of PDK1 regulates focal adhesions. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 8019-8029 [PMID: 14585963]
- 47 Bergmeier W, Weidinger C, Zee I, Feske S. Emerging roles of store-operated Ca²⁺ entry through STIM and ORAI proteins in immunity, hemostasis and cancer. *Channels (Austin)* 2013; 7: 379-391 [PMID: 23511024 DOI: 10.4161/chan.24302]
- 48 Flourakis M, Lehen'kyi V, Beck B, Raphaël M, Vandenberghe M, Abeele FV, Roudbaraki M, Lepage G, Mauroy B, Romanin C, Shuba Y, Skryma R, Prevarskaya N. Orai1 contributes to the establishment of an apoptosis-resistant phenotype in prostate cancer cells. *Cell Death Dis* 2010; 1: e75 [PMID: 21364678 DOI: 10.1038/cddis.2010.52]
- 49 Motiani RK, Zhang X, Harmon KE, Keller RS, Matrougui K, Bennett JA, Trebak M. Orai3 is an estrogen receptor α -regulated Ca²⁺ channel that promotes tumorigenesis. *FASEB J* 2013; 27: 63-75 [PMID: 22993197 DOI: 10.1096/fj.12-213801]
- 50 Ay AS, Benzerdjeb N, Sevestre H, Ahidouch A, Ouadid-Ahidouch H. Orai3 constitutes a native store-operated calcium entry that regulates non small cell lung adenocarcinoma cell proliferation. *PLoS One* 2013; 8: e72889 [PMID: 24058448 DOI: 10.1371/journal.pone.0072889]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



BSEP在高脂血症大鼠肝组织中表达的状况

张孟瑜, 王洁萍, 贺凯, 李波, 夏先明

张孟瑜, 贺凯, 李波, 夏先明, 泸州医学院附属医院肝胆外科 四川省泸州市 646000

王洁萍, 泸州医学院附属医院康复科 四川省泸州市 646000
张孟瑜, 主治医师, 主要从事肝胆胰疾病的基础和临床研究。

作者贡献分布: 本由夏先明课题设计; 研究过程及论文写作由张孟瑜与王洁萍完成; 数据分析由贺凯完成; 试剂由李波提供。

通讯作者: 夏先明, 教授, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 泸州医学院附属医院肝胆外科。xxm6206@126.com
电话: 0830-3165903

收稿日期: 2014-12-28 修回日期: 2015-02-08

接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-08

BSEP expression in liver tissue of hyperlipidemia rats

Meng-Yu Zhang, Jie-Ping Wang, Kai He, Bo Li, Xian-Ming Xia

Meng-Yu Zhang, Kai He, Bo Li, Xian-Ming Xia, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Jie-Ping Wang, Department of Rehabilitation, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xian-Ming Xia, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. xxm6206@126.com

Received: 2014-12-28 Revised: 2015-02-08

Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of bile salt export pump (BSEP) in hepatic tissue in a rat model of hyperlipidemia.

METHODS: Sixty wistar rats were randomly divided into two groups ($n = 30$ for each): a control group that was fed an ordinary diet, and an experimental group fed a high

fat diet. Cholesterol and bile acid levels were regularly monitored. Liver tissue samples were taken for detecting the gene expression of BSEP by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and the protein expression of BSEP by immunohistochemistry.

RESULTS: The levels of cholesterol and bile acid were significantly higher in the experimental group than in the control group. RT-PCR analysis showed that the expression of BSEP mRNA was significantly higher in the experimental group than in the control group. Immunohistochemistry analysis showed that in the experimental group, the positive expression rate of BSEP was 76.7%, significantly higher than that in the control group (12.5%).

CONCLUSION: The expression of Bsep increases significantly in rat hyperlipidemia, which suggests that we can develop drugs acting on BSEP to find new treatment methods and means for hyperlipidemia and related diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: BSEP gene; Cholesterol; Bile acid

Zhang MY, Wang JP, He K, Li B, Xia XM. BSEP expression in liver tissue of hyperlipidemia rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1615-1620 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1615.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1615>

摘要

目的: 通过建立高脂血症大鼠模型, 以胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)为研究

背景资料

目前我国患高脂血症的病员数量在逐渐增多, 需进行降脂治疗, 而现有降脂治疗的方法和手段有限, 且效果并非十分理想。

同行评议者

施宝民, 教授, 上海同济大学附属同济医院普外科。

■ 研究前沿

目前研究的热点和重点为新型的降脂方法和降脂药物, 而基因治疗是一个非常具有前途但又尚未在临床广泛应用的领域。

对象, 探讨BSEP在高脂血症大鼠肝脏中的表达状况, 初步思考其与高脂血症形成的相关性, 为治疗高脂血症找到新的方向。

方法: 取♂ Wistar大鼠60只, 体质量145 g±7.5 g, 随机分为2组, 每组30只: 普通饮食对照组(简称对照组)予以普通饮食、高脂饮食实验组(简称实验组)予以高脂饮食。喂食90 d, 建立高脂血症模型, 定期取血用自动生化仪检测胆固醇及胆汁酸含量, 应用逆转录-聚合酶链反应(RT-polymerase chain reaction, RT-PCR)技术检测两组模型肝脏组织的*Bsep*基因表达的强度, 石蜡切片后用免疫组织化学SP(streptavidin-peroxidase)法检测两组模型肝脏组织的BSEP表达的强度。

结果: 实验组胆固醇及胆汁酸含量明显高于对照组; 电泳结果显示: 实验中肝脏组织扩增产物都出现了内参 β -actin基因的425 bp扩增带和*Bsep*基因的289 bp扩增带, 实验组*Bsep*基因扩增带亮度强于对照组; 免疫组织化学SP法结果显示, 实验组Bsep表达阳性率为76.7%, 对照组Bsep表达阳性率为12.5%, 他们之间的差异有统计学意义($\chi^2 = 10.773, P < 0.05$)。

结论: 实验组大鼠的*Bsep*基因的表达较对照组明显增加, 提示我们可发展作用于Bsep的药物, 为高脂血症及其相关疾病找到新的治疗方法。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: *Bsep*基因; 胆固醇; 胆汁酸

核心提示: 建立高脂血症大鼠模型, 以胆盐输出泵(bile salt export pump, Bsep)为研究对象, 探讨Bsep在高脂血症大鼠肝脏中的表达状况, 经研究发现实验组大鼠的*Bsep*基因的表达较对照组明显增加。

张孟瑜, 王洁萍, 贺凯, 李波, 夏先明. BSEP在高脂血症大鼠肝组织中表达的状况. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1615-1620
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1615.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1615>

0 引言

由于脂质代谢异常, 血浆中一种或多种脂质出现紊乱, 其水平高于正常范围, 我们称其为高脂血症。一般成年人空腹血清中总胆固醇和甘油三酯超过正常水平的上限, 可诊断为高脂血症。从目前所进行的研究^[1,2]来看, 大多

数心脏和脑血管疾病的基础病因是动脉粥样硬化, 而与动脉硬化关系最为密切的则是脂代谢紊乱, 而尤其高脂血症是动脉硬化的主要因素, 除引起动脉粥样硬化, 高脂血症还可诱发胆结石、胰腺炎, 出现加重肝功能损害等情况。目前降脂治疗的方法和手段有限, 因胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)与胆汁酸的排出有密切关系, 如BSEP功能障碍, 则出现胆汁酸代谢紊乱, 所以为寻找新的治疗方法, 本项目拟以BSEP为研究对象, 研究在高脂血症大鼠肝细胞中*Bsep*基因表达的状况, 尝试为高脂血症及其相关疾病治疗提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料 取♂ Wistar大鼠60只, 体质量145 g±7.5 g, 随机分为2组, 每组30只: 普通饮食对照组(简称对照组)、高脂饮食实验组(简称实验组)。大鼠入选前无高脂血症、糖尿病、畸形等疾病存在, 未进食其他影响血脂的药物。高脂饮食的原料及配制: (1)胆固醇(4%); (2)去氧胆酸钠(0.5%); (3)丙硫氧嘧啶片(0.2%); (4)猪油(10%); (5)基础饲料。研细丙硫氧嘧啶片, 备用。加热融化猪油, 在基础饲料中加入上述百分比含量的高脂饮食原料, 加水混合充分搅拌, 制成高脂饮食食物。主要仪器有冰冻切片仪, HFsafe生物安全柜, 显微摄像系统(PM-10A)等; 主要试剂有过氧化物酶标记的链霉卵白素染色试剂盒, Bsep单克隆抗体等。

1.2 方法

1.2.1 制备高脂血症大鼠模型: 根据文献[3,4]的方法制备高脂血症大鼠模型, 喂食90 d, 定期取血用自动生化仪检测胆固醇及胆汁酸含量, 待到实验组血脂相关各项指标与对照组产生统计学差异, 确定建立高脂血症模型成功。

1.2.2 PCR测定*Bsep*基因的表达: 分别取对照组和实验组肝脏组织, 设定引物及内参照序列, *Bsep*的上游引物: 5'-CCCTCAACTGATGGGGGCTCCAGT-3', 下游引物: 5'-CCCATGTCTGACTCAGTGATTCTT-3'; β -actin作为内对照, 上游引物: 5'-GATGGTGGGTATGGGTCAGAA-3', 下游引物: 5'-CTAGGAGCCAGGGCAGTAATC-3'^[5]。制备PCR产物, 取100 μ L Loading Dye和100 μ L DNA Loader(1 kb)混合后加入400 μ L蒸馏水做成600 μ L混合液。取产物10 μ L进行1%琼脂糖凝胶电泳, 确认PCR反应产物。

表 1 各组大鼠血清指标的变化 ($n = 30$, mean \pm SD, mmol/L)

血清指标	对照组	实验组
Glu	5.07 \pm 0.75	5.09 \pm 0.81
TC	1.41 \pm 0.15	3.27 \pm 0.33 ^a
TG	0.58 \pm 0.05	2.71 \pm 0.10 ^a
HDL-C	0.89 \pm 0.07	0.42 \pm 0.03 ^a
LDL-C	0.21 \pm 0.03	0.56 \pm 0.02 ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组. Glu: 血糖; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇.

Quantity One软件计算比较每一泳道中PCR产物条带的光密度值, 计算*Bsep*基因与 β -actin条带的光密度的相对比值, 通过半定量分析, 最终得出其在肝脏组织中RNA表达相对含量.

1.2.3 免疫组织化学检测BSEP蛋白的表达: 石蜡切片后用SP(streptavidin-peroxidase)法检测两组模型肝脏组织的BSEP蛋白表达的强度. 肝脏组织中BSEP蛋白出现黄色染色颗粒为阳性细胞, 每张切片随机选取6个视野, 每个视野内观察80个细胞, 阳性细胞 $\geq 10\%$ 为阳性, 否则为阴性^[6,7].

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行分析, 统计学方法测得数据用mean \pm SD表示, 判断组间差异采用 t 检验, 免疫组织化学SP法染色结果采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 血脂相关指标检测结果 各组大鼠喂食90 d后均存活, 无1例死亡, 其血清指标如表1. 从表1可知, 实验组血液中总胆固醇(total cholesterol, TC)升高和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(triglyceride, TG)升高, 而高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低; 与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$).

2.2 PCR结果

2.2.1 电泳情况: 实验中对照组和实验组扩增产物都出现了 β -actin基因的425 bp扩增带和*Bsep*基因的289 bp扩增带, 实验组*Bsep*基因扩增带亮度均明显强于对照组(图1).

2.2.2 半定量结果分析: 对照组*Bsep*基因mRNA表达较低(0.3840 ± 0.0369), 实验组*Bsep*基因

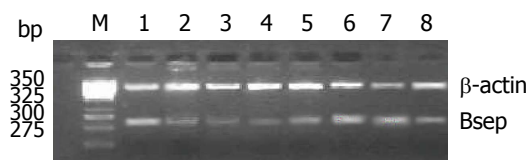


图 1 PCR所显示*Bsep*基因在实验组及对照组表达情况. 1, 5-8: 实验组; 2-4: 对照组. BSEP: 胆盐输出泵.

mRNA表达较高(0.8641 ± 0.0221); *Bsep*基因在对照组和实验组中表达差异有统计学意义($P < 0.05$).

2.3 免疫组织化学SP法染色结果 光学高倍(100倍)物镜下: 肝脏组织中*Bsep*基因出现黄色染色颗粒为阳性细胞(箭头所指). 每张切片随机选取6个视野, 每个视野内观察80个细胞, 阳性细胞 $\geq 10\%$ 为阳性, 否则为阴性. χ^2 检验显示: 实验组*Bsep*基因表达阳性率为76.7%, 对照组*Bsep*基因表达阳性率为12.5%($\chi^2 = 10.773$, $P < 0.05$), 差异有统计学意义(图2).

3 讨论

血脂是人体血液中所含各种成分脂质的总称, 主要的脂质有胆固醇(包括HDL-C、LDL-C)、TG. 高脂血症(hyperlipidemia)是指脂肪代谢产生紊乱后使血浆中的一种或几种脂质高于正常, 可表现为高胆固醇血症、高甘油三酯血症, 或两者兼有(混合型高脂血症)^[8,9]. 近年来, 随着经济的发展, 由于人们生活习惯特别是饮食习惯的改变, 高蛋白、高脂肪饮食的摄入增加, 从而导致高脂血症的发病率有更明显的增高趋势. 经过大量的基础和临床研究, 寻找其发病原因, 明确了高脂血症的形成与多种因素的参与和作用有关, 而胆汁酸、胆固醇的过高分泌和代谢障碍、中性脂肪的蓄积是其重要的形成条件, 那么, 我们是否能从胆汁酸、胆固醇的代谢途径入手, 找到新的治疗高脂血症的方法呢^[10,11]? 所以, 与胆汁酸、胆固醇相关的基因, 包括法尼基衍生物X受体(farnesyl derivatives X receptor, *FXR*)、*Bsep*、牛黄胆酸钠转运蛋白(sodium/taurocholate cotransporting polypeptide, *Ntcp*)进入了我们的观察范围并设计了实验.

我们已有实验证实*FXR*在高脂血症大鼠肝脏中的表达增强, 那么, 作为*FXR*的靶基因, *Bsep*是否出现了相似的变化, 继续引导我们深入研究和观察^[12,13]. BSEP属于ATP结合盒

■ 相关报道

在“雌孕激素对孕鼠肝脏、胎盘组织*FXR*/*BSEP*受体系统表达的影响研究”一文介绍了雌激素和孕激素可诱导孕鼠肝内胆汁淤积症. 雌激素诱导的机制可能是通过上调肝脏*FXR*的表达及下调肝脏BSEP的表达来影响胆汁酸的合成与代谢, 进而导致了肝内胆汁淤积的发生; 孕激素引起肝内胆汁淤积症可能因为某些孕酮代谢产物诱导了BSEP的传输抑制作用致胆汁酸淤积. 初步阐明了雌孕激素诱导妊娠期肝内胆汁淤积过程中*FXR*和BSEP的作用机制.

应用要点

通过初步发现Bsep在高脂血症大鼠肝组织中的表达状况, 为进一步寻找作用于Bsep基因的药物打下基础, 从而改善高脂血症治疗的现状.

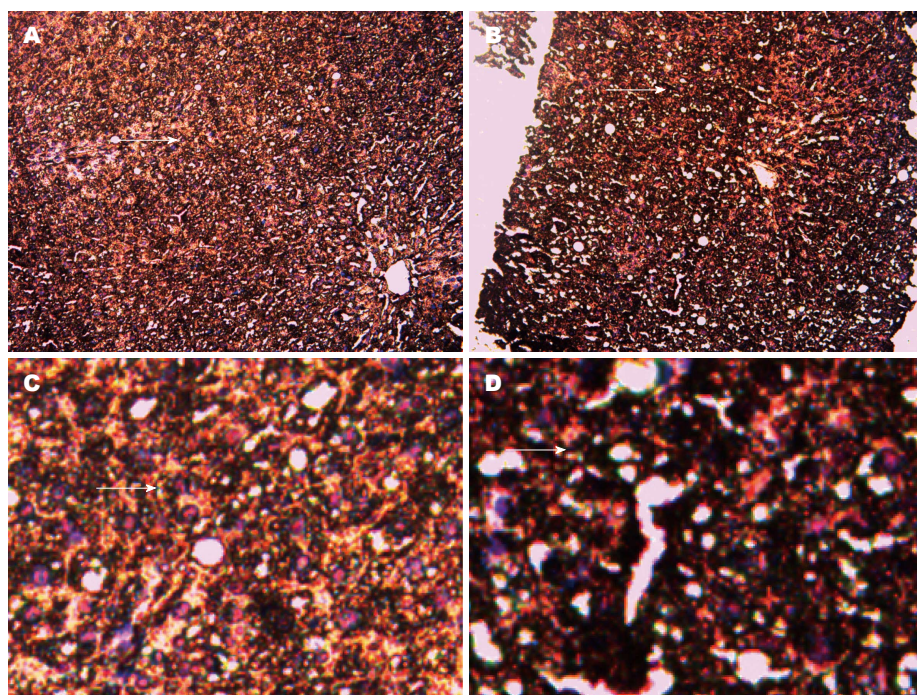


图 2 免疫组织化学所显示Bsep基因在实验组及对照组表达情况. A, C: 实验组; B, D: 对照组. A, B为放大100倍, C, D为放大200倍. 箭头所指即为BSEP蛋白. BSEP: 胆盐输出泵.

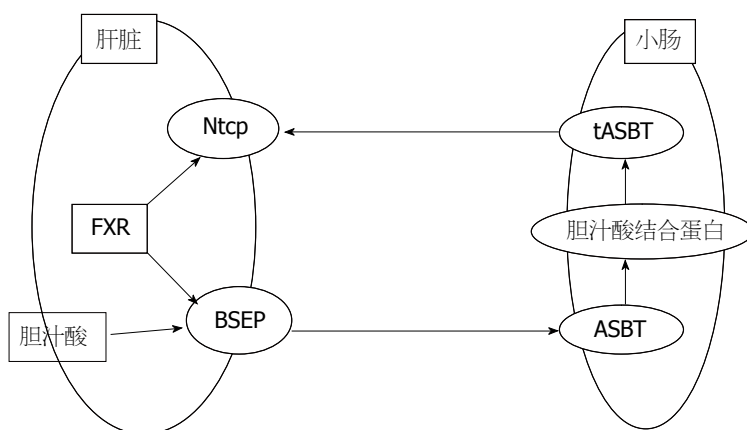


图 3 胆汁酸的肝肠循环示意图. 胆汁酸在BSEP作用下分泌进入肠道, 经过ASBT、胆汁酸结合蛋白、tASBT, 最后在Ntcp作用下重吸收进入肝脏. FXR: 法尼基衍生物X受体; BSEP: 胆盐输出泵; Ntcp: 牛磺胆酸钠转运蛋白; ASBT: 胆汁酸转运体; tASBT: 基侧膜的终末腔面钠盐依赖的胆汁酸转运体.

超家族蛋白(ATP binding cassette, ABC), 其基因位于人类第2条染色体长臂上2q24-31, 其编码的蛋白叫ABCB11蛋白, 也称BSEP, 对胆汁酸盐的排泄、浓度稳定的维持和胆汁酸盐的肠肝循环等生理功能具有重要作用. 胆汁酸的肝肠循环需要各种转运体的配合和相互调节来完成, 首先肝细胞合成的胆汁酸经BSEP主动分泌后转运至胆道, 而当胆汁酸进入肠道后, 不同胆汁酸具有不同的吸收途径, 其中游离胆汁酸(石胆酸除外)在小肠和结肠通过扩散作用被动重吸收, 结合胆汁

酸在回肠首先被主动重吸收入小肠黏膜细胞, 随后在细胞内产生变化, 与胆汁酸结合蛋白(ileum bile acid binding protein, IBABP)结合, 最后实现胆汁酸从小肠黏膜细胞的肠腔面向基底侧面的转运^[14,15]. 其间所需要的介质分别为小肠刷状缘钠盐依赖的胆汁酸转运体(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT), 胆汁酸结合蛋白和基侧膜的终末腔面钠盐依赖的胆汁酸转运体(terminal apical sodium-dependent bile acid transporter, tASBT). 最终重吸收入门静脉^[16,17]. 从图3中

我们可以看出BSEP在胆汁酸的代谢中起到了重要的作用,一旦胆汁酸的排泄过程受到了阻断,则可能导致人或动物实验体出现黄染,进而出现肝功能及脂质代谢紊乱。

本实验在90 d的时间内我们通过高脂饮食对大鼠进行喂养,成功建立高脂血症大鼠模型,并且在试验中通过使用PCR、免疫组织化学等方法进行检测,从而证实高脂血症时大鼠的肝脏组织中Bsep基因出现了明显的变化,表达大为提高,较对照组明显增加,而高脂血症时血脂出现的变化情况为TC、TG、LDL-C显著升高,HDL-C逐步下降,由此我们初步考虑胆固醇、胆汁酸的增加会伴随Bsep基因表达增强^[18,19],可能与增加胆固醇及胆汁酸的排泄有关。上述也就提示我们,Bsep的发现可能会成为高脂血症治疗新的靶点,但Bsep在肝脏组织中还有相关的基因Ntcp,此基因在高脂血症时是否与Bsep发生了同步的变化,是否调节了Bsep的作用,尚需进一步的研究。在目前所用降脂药物普遍存在不同种类的问题,比如不能完全达到治疗目的、服用量大、胃肠道反应明显、患者耐受性差等缺点,而这些缺点又阻碍了其作为临床治疗药物的广泛应用,对Bsep基因表达状况及代谢调节作用的研究将可能有助于人们更好地认识胆固醇及胆汁酸代谢紊乱机制^[20],并为基础研究和临床治疗高脂血症与相关疾病提供新的药物治疗靶点,思考并找到一种新的治疗措施。

4 参考文献

- 王君. 老年颈动脉粥样硬化性疾病诊断和治疗策略. 中华老年心脑血管病杂志 2015; 17: 109-110
- 郭英杰. 脑梗死与颈动脉粥样硬化超声改变相关性分析. 中国现代药物应用 2015; 9: 25-26
- 张雯娟, 邢喜平, 王虎平. 大黄对高脂血症模型大鼠血清总胆固醇、甘油三酯及高密度脂蛋白胆固醇含量的影响. 甘肃中医学院学报 2014; 31: 8-11
- 孙赫, 梁桂洪, 林勇凯, 黄宇新. 高脂血症大鼠模型几种造模方法的筛选及优化. 动物医学进展 2014; 35: 89-93
- 朱晓亮, 李玉明, 李汛, 周文策, 李斌, 石斌. COX-2在大鼠全肝/部分肝移植缺血再灌注损伤中的表达. 肝胆外科杂志 2007; 15: 382-384
- 杨威, 杨红杰, 莫瑞祥, 李西融, 廖文胜, 张慧明, 崔凌飞. Beclin1在人肝癌组织中的表达及TGF- β 对肝癌细胞增殖的影响. 国际检验医学杂志 2015; 36: 108-109
- 薛亚峰, 仇松. 肝细胞肝癌组织中B细胞淋巴瘤因子9的表达及临床意义. 南通大学学报(医学版) 2015; 35: 45-47
- Kenna JG, Stahl SH, Eakins JA, Foster AJ, Andersson LC, Bergare J, Billger M, Elebring M, Elmore CS, Thompson RA. Multiple compound-related adverse properties contribute to liver injury caused by endothelin receptor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 352: 281-290 [PMID: 25467130 DOI: 10.1124/jpet.114.220491]
- Meng Q, Chen X, Wang C, Liu Q, Sun H, Sun P, Peng J, Liu K. Alisol B 23-acetate promotes liver regeneration in mice after partial hepatectomy via activating farnesoid X receptor. *Biochem Pharmacol* 2014; 92: 289-298 [PMID: 25278094 DOI: 10.1016/j.bcp.2014.09.009]
- Zollner G, Thuermer A, Lackner C, Fickert P, Trauner M. Alterations of canalicular ATP-binding cassette transporter expression in drug-induced liver injury. *Digestion* 2014; 90: 81-88 [PMID: 25196354 DOI: 10.1159/000365003]
- Wu ZT, Qi XM, Sheng JJ, Ma LL, Ni X, Ren J, Huang CG, Pan GY. Timosaponin A3 induces hepatotoxicity in rats through inducing oxidative stress and down-regulating bile acid transporters. *Acta Pharmacol Sin* 2014; 35: 1188-1198 [PMID: 25087997 DOI: 10.1038/aps.2014.65]
- Davit-Spraul A, Oliveira C, Gonzales E, Gagnard P, Thérond P, Jacquemin E. Liver transcript analysis reveals aberrant splicing due to silent and intronic variations in the ABCB11 gene. *Mol Genet Metab* 2014; 113: 225-229 [PMID: 25085279 DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.07.006]
- Vilarinho S, Erson-Omay EZ, Harmanci AS, Morotti R, Carrion-Grant G, Baranoski J, Knisely AS, Ekong U, Emre S, Yasuno K, Bilguvar K, Günel M. Paediatric hepatocellular carcinoma due to somatic CTNNB1 and NFE2L2 mutations in the setting of inherited bi-allelic ABCB11 mutations. *J Hepatol* 2014; 61: 1178-1183 [PMID: 25016225 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.003]
- Kong J, Liu BB, Wu SD, Wang Y, Jiang QQ, Guo EL. Enhancement of interaction of BSEP and HAX-1 on the canalicular membrane of hepatocytes in a mouse model of cholesterol cholelithiasis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 1644-1650 [PMID: 24817961]
- Treiber A, Äänismaa P, de Kanter R, Delahaye S, Treher M, Hess P, Sidharta P. Macitentan does not interfere with hepatic bile salt transport. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 350: 130-143 [PMID: 24769543 DOI: 10.1124/jpet.114.214106]
- Song X, Vasilenko A, Chen Y, Valanejad L, Verma R, Yan B, Deng R. Transcriptional dynamics of bile salt export pump during pregnancy: mechanisms and implications in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 2014; 60: 1993-2007 [PMID: 24729004 DOI: 10.1002/hep.27171]
- Ritschel T, Hermans SM, Schreurs M, van den Heuvel JJ, Koenderink JB, Greupink R, Russel FG. In silico identification and in vitro validation of potential cholestatic compounds through 3D ligand-based pharmacophore modeling of BSEP inhibitors. *Chem Res Toxicol* 2014; 27: 873-881 [PMID: 24713091 DOI: 10.1021/tx5000393]
- Guyot C, Hofstetter L, Stieger B. Differential effects of membrane cholesterol content on the transport activity of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) and of the bile salt export pump (ABCB11). *Mol Pharmacol* 2014; 85: 909-920 [PMID: 24711118 DOI: 10.1124/mol.114.092262]

同行评价

通过大鼠实验初步证实了Bsep基因与高脂血症的关系,设计科学,分组合理,结论可信。

- 19 Saber S, Vazifehmand R, Bagherizadeh I, Kasiri M. A novel ABCB11 mutation in an Iranian girl with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Indian J Hum Genet* 2013; 19: 366-368 [PMID: 24339557 DOI: 10.4103/0971-6866.120813]
- 20 Garzel B, Yang H, Zhang L, Huang SM, Polli JE, Wang H. The role of bile salt export pump gene repression in drug-induced cholestatic liver toxicity. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 318-322 [PMID: 24335466 DOI: 10.1124/dmd.113.054189]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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29个省、市、自治区、特别行政区和美国的493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、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

生白术、生地及其不同比例配比对“泻剂结肠”大鼠胃肠动力的影响

次苗苗, 王文革, 刘兴, 张俊红

次苗苗, 河北北方学院 河北省张家口市 075000
 王文革, 张俊红, 中国人民解放军空军总医院儿科 北京市 100142

刘兴, 北京市大兴区红星医院儿科 北京市 100076

次苗苗, 在读硕士, 主要从事儿童消化系统疾病的研究。

北京市自然科学基金资助项目, No. 7122180

作者贡献分布: 此课题由王文革、刘兴及次苗苗设计完成; 研究过程由次苗苗与刘兴操作完成; 数据收集与分析由次苗苗与张俊红完成; 本论文写作由次苗苗与王文革共同完成。

通讯作者: 王文革, 副主任医师, 硕士生导师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院儿科。

1264516006@qq.com

电话: 010-68410099

收稿日期: 2015-01-06 修回日期: 2015-02-14

接受日期: 2015-03-09 在线出版日期: 2015-04-08

Effect of *Atractylodes macrocephala* Koidz and *Rehmannia dride rhizome* on gastrointestinal motility in rats with cathartic colon

Miao-Miao Ci, Wen-Ge Wang, Xing Liu, Jun-Hong Zhang

Miao-Miao Ci, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Wen-Ge Wang, Jun-Hong Zhang, Department of Pediatrics, Air Force General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100142, China

Xing Liu, Department of Pediatrics, Hongxing Hospital of Daxing District, Beijing 100076, China

Supported by: Beijing Natural Science Foundation, No. 7122180

Correspondence to: Wen-Ge Wang, Associate Chief Physician, Department of Pediatrics, Air Force General Hospital of People's Liberation Army, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. 1264516006@qq.com
 Received: 2015-01-06 Revised: 2015-02-14
 Accepted: 2015-03-09 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To observe the influence of *Atractylodes*

macrocephala Koidz and *Rehmannia dride rhizome* on gastrointestinal motility in a rat model which was given rhein suspension to induce cathartic colon.

METHODS: Seventy healthy male Wistar rats were randomly divided into seven groups: a control group, a model group, a conventional dose *Atractylodes macrocephala* Koidz group, a high-dose *Atractylodes macrocephala* Koidz group, a *Rehmannia dride rhizome* group, a conventional dose *Atractylodes macrocephala* Koidz + *Rehmannia dride rhizome* group, and a high-dose *Atractylodes macrocephala* Koidz + *Rehmannia dride rhizome* group, with ten rats in each group. Rhein suspension was administered to induce cathartic colon. After successful modelling, the control and model groups were given normal saline by gavage, and the rest groups were given corresponding drug(s), respectively. All rats were killed after 14 d. The gastric motility and intestinal transit function were examined.

RESULTS: Carbon black transit rate (%) in the model group was significantly lower compared with the blank control group (39.24 ± 4.28 vs 61.84 ± 3.05 , $P < 0.05$), while gastric residual rate (%) increased significantly (72.74 ± 8.94 vs 36.30 ± 9.57 , $P < 0.05$). Compared with the model group, each treatment significantly reduced the gastric residual rate (%) (57.90 ± 8.57 , 45.65 ± 9.31 , 41.75 ± 9.16 , 45.05 ± 8.52 , 38.10 ± 9.79 vs 72.74 ± 8.94 , $P < 0.05$) and increased the carbon black transit rate (%) (49.10 ± 3.06 , 56.76 ± 5.16 , 52.13 ± 4.37 , 53.72 ± 4.29 , 60.96 ± 2.51 vs 39.24 ± 4.28 , $P < 0.05$). The gastric residual rate (%) was lower and carbon

■背景资料

慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)近年发病率逐年上升, 中医认为气虚、津亏是本病的主要病机, 生白术健脾益气, 生地滋阴润燥, 是治疗STC的代表药物, 但量效关系尚不明确, 值得深入研究。

■同行评议者

甘华田, 教授, 四川大学华西医院老年消化内科; 高凌, 副教授, 副主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科; 侯凤刚, 副教授, 副主任医师, 上海中医药大学附属市中医院肿瘤科; 沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

■ 研发前沿

近几十年间, STC 病因不清, 治疗困难. 益气、滋阴是中医治疗慢性便秘的常用方法, 且疗效明显, 但益气、滋阴药中哪类作用更强, 二者的不同比例配比作用如何, 目前还鲜见于文献报道, 不同的剂量可能会产生截然不同的效果, 故有必要深入研究治疗便秘中药的有效药量.

black transit rate (%) was higher in the high-dose *Atractylodes macrocephala* Koidz group, conventional dose *Atractylodes macrocephala* Koidz group, conventional dose *Atractylodes macrocephala* Koidz + *Rehmannia dride rhizome* group, and high-dose *Atractylodes macrocephala* Koidz + *Rehmannia dride rhizome* group than in the *Rehmannia dride rhizome* group (45.65 ± 9.31 , 41.75 ± 9.16 , 45.05 ± 8.52 , 38.10 ± 9.79 vs 57.90 ± 8.57 , $P < 0.05$; 56.76 ± 5.16 , 52.13 ± 4.37 , 53.72 ± 4.29 vs 49.10 ± 3.06 , $P < 0.05$), with the difference in carbon black transit rate (%) was most significant in the high-dose *Atractylodes macrocephala* Koidz + *Rehmannia dride rhizome* group (60.96 ± 2.51 vs 49.10 ± 3.06 , 56.76 ± 5.16 , 52.13 ± 4.37 , 53.72 ± 4.29 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: *Atractylodes macrocephala* Koidz and *Rehmannia dride rhizome* can promote the gastrointestinal motility, with high-dose *Atractylodes macrocephala* having a better effect. High-dose *Atractylodes macrocephala* Koidz + *Rehmannia dride rhizome* has the most significant effect on gastrointestinal motility.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Atractylodes macrocephala* Koidz; *Rehmannia dride rhizome*; Slow transit constipation; Cathartic colon; Gastrointestinal motility

Ci MM, Wang WG, Liu X, Zhang JH. Effect of *Atractylodes macrocephala* Koidz and *Rehmannia dride rhizome* on gastrointestinal motility in rats with cathartic colon. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1621-1626 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1621.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1621>

摘要

目的: 以生白术、生地作为益气、滋阴的代表进行研究, 对比生白术、生地及二者的不同比例配比对应用大黄酸建立的“泻剂结肠”大鼠胃肠传输功能的影响, 为临床治疗慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)提供依据.

方法: 健康清洁级♂ Wistar大鼠70只, 完全随机分为空白对照组、模型组、常规剂量生白术组[生药1.75 g/(kg·d)]、大剂量生白术组[生药7 g/(kg·d)]、生地组[生药1.75 g/(kg·d)]、常规剂量生白术+生地组、大剂量生白术+生地组, 每组10只. 除空白对照组外均采用大黄酸灌胃法制作“泻剂结肠”大鼠模型. 造模成功后空白对照组及模型组给予生理

盐水灌胃, 其余各治疗组均给予相应药物灌胃治疗. 14 d后采用营养性半固体糊灌胃法测定各组大鼠胃残留率、黑色炭末推进率.

结果: 模型组大鼠黑色炭末推进率(%)较空白对照组明显降低(39.24 ± 4.28 vs 61.84 ± 3.05 , $P < 0.05$), 同时胃残留率(%)明显增加(72.74 ± 8.94 vs 36.30 ± 9.57 , $P < 0.05$). 各治疗组与模型组比较均可降低胃残留率(%)(57.90 ± 8.57 , 45.65 ± 9.31 , 41.75 ± 9.16 , 45.05 ± 8.52 , 38.10 ± 9.79 vs 72.74 ± 8.94 , $P < 0.05$), 增加黑色炭末推进率(%)(49.10 ± 3.06 , 56.76 ± 5.16 , 52.13 ± 4.37 , 53.72 ± 4.29 , 60.96 ± 2.51 vs 39.24 ± 4.28 , $P < 0.05$). 大剂量生白术组、常规剂量生白术组、常规剂量生白术+生地组、大剂量生白术+生地组较生地组胃残留率(%)降低(45.65 ± 9.31 , 41.75 ± 9.16 , 45.05 ± 8.52 , 38.10 ± 9.79 vs 57.90 ± 8.57 , $P < 0.05$), 黑色炭末推进率(%)增加(56.76 ± 5.16 , 52.13 ± 4.37 , 53.72 ± 4.29 vs 49.10 ± 3.06 , $P < 0.05$). 大剂量生白术+生地组与各组比较黑色炭末推进率(%)增加作用最明显(60.96 ± 2.51 vs 49.10 ± 3.06 , 56.76 ± 5.16 , 52.13 ± 4.37 , 53.72 ± 4.29 , $P < 0.05$).

结论: 单用生白术、生地均可促进STC胃肠运动, 但生白术量宜大(60 g/d), 大剂量生白术配伍生地应用效果更明显.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 生白术; 生地; 慢传输型便秘; 泻剂结肠; 胃肠动力

核心提示: 本研究发现“泻剂结肠”模型大鼠胃残留率增加, 肠道传输功能降低, 单用生白术、生地均可促进慢传输型便秘(slow transit constipation)胃肠运动, 但生白术量宜大(60 g/d), 大剂量生白术配伍生地应用效果更明显.

次苗苗, 王文革, 刘兴, 张俊红. 生白术、生地及其不同比例配比对“泻剂结肠”大鼠胃肠动力的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(10): 1621-1626 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1621.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1621>

0 引言

慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)以结肠传输时间延长, 粪便干硬为特点, 明显影响患者生活质量且近年发病率逐年上升^[1]. 由于目前其发病机制尚不清楚, 大多患者长期

■ 相关报道

现代药理研究发现生白术对胃肠道有通便、止泻的双向调节功能, 大剂量生白术水煎剂能健脾行津, 促进肠胃推进运动. 生地根茎含β-谷甾醇与甘露醇, 其提取液对便秘模型小鼠有润肠通便作用.

服用刺激性泻剂以对症治疗,但随着治疗时间延长泻剂用量愈来愈大,效果愈来愈差,直到最后即使使用了泻剂也不能排便,形成所谓的“泻剂结肠”,为STC的一种重要类型.临床上治疗STC主要包括改变不良的生活、饮食和排便习惯,避免长期服用刺激性泻剂和灌肠,恢复正常的生理性排便,配合合理的药物,一部分患者甚至需要行外科手术切除结肠,痛苦较大^[2].中医在“便秘”治疗上有独特的特点,因此探索中医中药及中西医结合的治疗方法具有重要的临床意义.中医认为气虚、津亏是本病的主要病机,其病位虽在大肠,但与脏腑经络、气血津液、精神情志皆有密切关系.生白术健脾益气,生地滋阴润燥治疗便秘效果明显.故以生白术、生地作为益气、滋阴的代表进行研究,对比生白术、生地及二者的不同比例配比对“泻剂结肠”大鼠胃肠传输功能的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 健康,清洁级,♂ Wistar大鼠70只,3-4周龄,体质量50-80 g,由斯贝福(北京)实验动物科技有限公司提供[许可证号SCXK(京)2011-0004].大黄酸粉(南宁泽郎医药技术有限公司,批号:ZL20130310A);生理盐水(湖南康源制药有限公司);生白术、生地饮片(北京同仁堂连锁药店有限责任公司);将生白术用蒸馏水浸泡12 h后高火煎煮20 min,倒出煎液,12层纱布过滤,重复2次,合并3次滤液,浓缩为1.75 g/mL,7.0 g/mL药液,生地以同样方法制成1.75 g/mL药液.按生白术临床治疗便秘大剂量60 g/d,常规剂量15 g/d,生地临床治疗便秘的用量15 g/d换算配制水提物溶液.营养性半固体糊的制备^[3,4]:取10 g羧甲基纤维素钠,溶于250 mL蒸馏水中,分别加入16 g奶粉,8 g糖,8 g淀粉和2 g活性炭末,搅拌均匀,配制成300 mL约300 g的黑色半固体糊状物.冰箱冷藏,用时恢复至室温.制备后营养性半固体糊密度为1 g/mL.

1.2 方法

1.2.1 “泻剂结肠”大鼠模型的制备:参照张波等^[5]的方法给予大黄酸粉悬液灌胃制备“泻剂结肠”模型,给药量按大鼠的体质量计算得出.大鼠在室温20℃-25℃,相对湿度50%-70%,分笼适应性普通干饲料饲养1 wk后,开始造模.造模过程分3循环:第1循环(约35 d):给药剂量

为240 mg/(kg·d),灌2 d停1 d,约半数大鼠出现稀便,维持此剂量直至80%大鼠稀便消失开始下一循环;第2循环(约35 d):给药剂量同上,灌5 d停2 d,直至80%大鼠稀便消失开始;第3循环(约45 d):给药剂量为320 mg/(kg·d),灌5 d停2 d,直至80%大鼠稀便消失,造模完成,约115 d.空白对照组给予10 mL/(kg·d)生理盐水灌胃.

1.2.2 动物分组及处理:按照完全随机化分组原则,分为空白对照组、模型组、常规剂量生白术组[生药1.75 g/(kg·d)]、大剂量生白术组[生药7.0 g/(kg·d)]、生地组[生药1.75 g/(kg·d)]、常规剂量生白术+生地组、大剂量生白术+生地组,每组10只.造模成功后生白术常规剂量及高剂量组分别给予生白术水煎剂1.75、7.0 g/(kg·d)灌胃,生地组给予生地水煎剂1.75 g/(kg·d)灌胃.常规剂量生白术+生地组给予生白术水煎剂1.75 g/(kg·d)+生地水煎剂1.75 g/(kg·d),大剂量生白术+生地组给予7.0 g/(kg·d)+生地水煎剂1.75 g/(kg·d)灌胃.正常对照组及模型组给予10 mL/kg生理盐水灌胃,2次/d,共14 d,每天观察大鼠的精神状态、皮毛色泽,活动范围,进食及饮水量及大便性状.

1.2.3 取材及胃残留率及黑色炭末推进率测定:治疗结束1 wk后,大鼠禁食,不禁水24 h,经口灌入营养性半固体糊2 mL,40 min后以颈椎脱臼法处死,立即剖腹,结扎幽门与贲门和直肠末端,取出胃,幽门至直肠末段的全部肠管,清洗胃表面,测得胃总质量(W_1)后剪开胃体,洗去胃内容物,用滤纸吸干水分测得胃净质量(W_2),并计算胃残留率.无张力情况下测量肠道全长(L_1)及黑色炭末在肠道内推进的长度(L_2),并计算黑色炭末推进长度占肠道全长的百分比,最后计算每组的平均值.胃残留率(%) = $(W_1 - W_2) / \text{糊质量} \times 100\%$.黑色炭末推进率(%) = $(L_2 / L_1) \times 100\%$.

统计学处理 采用SPSS17.0软件包进行统计分析,数据以mean±SD表示,不同组别间采用单因素方差分析进行比较. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况 模型组与空白对照组相比出现皮毛发红、无光泽,精神萎靡,形体消瘦,活动量减少,进食少,饮水量明显增多,粪便量少,外形干硬.经治疗后明显好转,其中大剂量生白术+生地组改善最明显.

■ 创新盘点

通过研究生白术、生地对STC模型大鼠胃肠动力的影响,比较益气、滋阴药中哪类作用更强,二者的不同比例配作用如何,为联合生白术、生地治疗STC提供了新的理论基础.

应用要点

本实验以生白术、生地作为益气、滋阴的代表进行研究, 对比生白术、生地及二者的不同比例配比对应用大黄酸建立的“泻剂结肠”大鼠胃肠传输功能的影响, 为临床治疗提供了实验基础。

表 1 各组大鼠胃残留率 (n = 10, mean ± SD)

分组	胃残留量(g)	胃残留率(%)
空白对照组	0.73 ± 0.19	36.30 ± 9.57
模型组	1.47 ± 0.22	72.74 ± 8.94 ^a
生地组	0.96 ± 0.17	57.90 ± 8.57 ^c
大剂量生白术组	0.91 ± 0.19	45.65 ± 9.31 ^{ce}
常规剂量白术组	0.84 ± 0.18	41.75 ± 9.16 ^{ce}
常规剂量生白术+生地组	0.90 ± 0.17	45.05 ± 8.52 ^{ce}
大剂量生白术+生地组	0.76 ± 0.20	38.10 ± 9.79 ^{ce}

^aP<0.05 vs 空白对照组; ^cP<0.05 vs 模型组; ^eP<0.05 vs 生地组。

表 2 各组大鼠黑色炭末推进率 (n = 10, mean ± SD)

分组	肠道全长 (cm)	黑色炭末推进长度 (cm)	黑色炭末推进率 (%)
空白对照组	133.07 ± 6.27	82.35 ± 6.58	61.84 ± 3.05
模型组	135.66 ± 4.33	53.23 ± 6.63	39.24 ± 4.28 ^a
生地组	131.45 ± 5.46	64.54 ± 4.59	49.10 ± 3.06 ^{cg}
大剂量生白术组	135.62 ± 5.85	76.90 ± 6.56	56.76 ± 5.16 ^{ceg}
常规剂量白术组	132.07 ± 7.64	69.51 ± 8.00	52.13 ± 4.37 ^{ceg}
常规剂量生白术+生地组	137.41 ± 6.11	73.86 ± 5.10	53.72 ± 4.29 ^{ceg}
大剂量生白术+生地组	134.59 ± 6.71	81.98 ± 4.00	60.96 ± 2.51 ^c

^aP<0.05 vs 空白对照组; ^cP<0.05 vs 模型组; ^gP<0.05 vs 生地组; ^eP<0.05 vs 大剂量生白术+生地组。

2.2 各组大鼠胃残留率 模型组胃残留率明显高于空白对照组(P<0.05)。各治疗组较模型组均减少, 比较差异有统计学意义(P<0.05), 各治疗组间相比, 大剂量生白术组、大剂量生白术+生地组、常规剂量生白术组、常规剂量生白术+生地组胃残留率较生地组降低(P<0.05)(表1)。

2.3 各组大鼠黑色炭末推进率 模型组黑色炭末推进率较空白对照组明显降低(P<0.05)。治疗后, 治疗组黑色炭末推进率与模型组比较显著增加(P<0.05)。各治疗组间相比, 大剂量生白术组、常规剂量生白术组、常规剂量生白术+生地组黑色炭末推进率较生地组增加(P<0.05)。大剂量生白术+生地组较其他治疗组黑色炭末推进率显著增加(P<0.05)(表2)。

3 讨论

STC患者习惯上多采用“泻下通便”的治疗方法, 但容易造成泻剂的滥用, 同时约50%患者对于泻剂的治疗效果不甚满意^[6]。泻剂的长期使用, 易造成泻剂依赖性, 所用剂量逐渐增

大, 但治疗效果反而越来越差, 甚至加重便秘, 形成“泻剂结肠”, 可致水、电解质紊乱及酸碱平衡失调, 同时还可以造成肠道神经系统的损伤, 甚至形成“大肠黑变病”, 易诱发结直肠癌^[7]。“泻剂结肠”与STC有相似的肠道病理生理改变, 最接近临床上STC形成过程^[5], 故“泻剂结肠”可作为STC研究模型。以往多应用大黄建立“泻剂结肠”模型进行研究, 但该模型制作周期长, 用量不宜控制, 且大黄成分复杂, 模型可复性较差, 因此本实验应用大黄酸建立“泻剂结肠”模型。大黄酸为大黄的单体, 化学成分明确, 药效稳定, 造模周期稳定, 更适用于STC动物模型建立^[8,9]。本实验发现模型组黑色炭末推进率较空白对照组明显降低, 初步判定“泻剂结肠”模型建立成功。

中医认为慢性便秘是由脏腑功能失调、气血津液紊乱、大肠传导功能失常所致, 为本虚标实之证, 其病位在于大肠, 但与肺、肝、脾、肾关系密切。临床上STC患者除便秘症状外, 多伴有厌食、嗳气、纳差、腹胀等上消化

道症状,脾虚运化失常,糟粕内停而致虚性便秘。本实验发现模型组胃残留率明显高于空白对照组,而黑色炭末推进率则明显降低,与STC患者临床症状相一致。《血证论·便血篇》中所说:“是以大肠之病,有由肾经阴虚,不能润肠者:肾水匮乏,肠燥失养,大肠气机不畅,传导失司,应滋阴增水,增水行舟”,通过滋补阴液、濡润脉道或肠道,使积粪得下、血行得畅。临床上益气、滋阴是中医治疗慢性便秘的常用方法,有确实的疗效,但益气、滋阴药中哪类作用更强,二者的不同比例配比作用如何,目前还鲜见于文献报道,同时“中医不传之秘在于药量”,不同的剂量可能会产生截然不同的效果,故有必要深入研究治疗便秘中药的有效药量。

生白术,为菊科植物白术(*Atractylodes macrocephala* Koidz)的根茎,又名于术、浙术、种术、冬术,苦、甘、温,具有健脾燥湿助运、固表止汗之功,是临床上最常用的补气药,常用来治疗脾胃气虚,运化乏力,对泻剂依赖性便秘尤为适用。张仲景《伤寒论》中就早有治“大便秘”,“加白术”之法,《本草通玄》谓白术“补脾胃之药”,运化脾阳,使得脾胃阴阳得和,实以治本之图。从1978年魏龙嚷^[10]老中医介绍大剂量白术治疗便秘有效后,临床上多应用大剂量白术治疗慢性便秘。同时现代药理研究发现生白术对胃肠道有通便、止泻的双向调节功能,大剂量生白术水煎剂能健脾行津,促进肠胃推进运动^[11-14]。一种说法是通过激活胃肠道M受体、抑制多巴胺2(dopamine 2, D₂)受体和5-羟色胺3(5-hydroxytryptamine 3, 5-HT₃)受体;另一种是通过植物神经系统促进胃肠运动^[15,16],同时生白术还具有促进肠道菌群中有益菌双歧杆菌和乳酸菌的增殖,改善肠道内菌群状况,促进排便的作用^[17]。生地为玄参科植物地黄(*Rehmannia glutinosa* Libosch)的干燥块茎,属养阴生津类中药,滋肾阴,增津液。现代医学认为,便秘的主要原因包括结肠内容物的通过速度减慢从而会影响结肠内容物水分吸收,使大便干结,而生地为著名方剂增液汤的要药,可促进应用大黄建立的“泻剂结肠”模型大鼠肠道传输功能,同时临床上应用其治疗STC亦取得良好效果^[18]。现代研究^[19]发现,生地根茎含β-谷甾醇与甘露醇,其提取液对便秘模型小鼠有润肠通便作用^[20]。

本实验通过测定大鼠胃残留率及黑色炭末推进率发现:单味生白术、生地及不同比例配比的生白术、生地均可降低胃残留率($P<0.05$),提高黑色炭末推进率($P<0.05$)。但生地降低胃残留率作用最弱($P<0.05$),考虑与生地性寒、滋腻有关。在黑色炭末推进率方面,单用生白术则常规剂量组弱于大剂量组,与以往报道生白术治疗慢性便秘需大剂量相一致。单用生地可促进胃残留率和黑色炭末推进率与模型组比较差异有统计学意义($P<0.05$),临床可单用生地来治疗STC,而其是否与甘露醇的通便作用有关,亦或与便秘新型治疗药物氯离子通道激活剂通过激活2型氯离子通道(chloride channel 2, CIC2),增加肠腔液体分泌及粪便的水分含量治疗STC作用机制相似,值得深入研究。对生白术而言,当配伍生地后,则生白术健脾益气,生地滋阴润燥,益气滋阴。大剂量生白术配伍生地则黑色炭末推进率与各组比较均明显增加($P<0.05$)。本实验结果表明,治疗STC,宜使用大剂量生白术(60 g/d)配伍生地,纠正“泻剂结肠”胃肠运动减弱,加速结肠运动的同时润肠通便,更使腹胀、痞满得以解除。

■名词解释

“泻剂结肠”:为STC的一种重要类型,大多便秘患者长期服用刺激性泻剂以对症治疗,但随着治疗时间延长泻剂用量愈来愈大,效果愈来愈差,直到最后即使使用了泻剂也不能排便,可致水、电解质紊乱及酸碱平衡失调,同时还可以造成肠道神经系统的损伤,甚至形成“大肠黑变病”,易诱发结直肠癌。

4 参考文献

- 1 Dinning PG, Zarate N, Hunt LM, Fuentealba SE, Mohammed SD, Szczesniak MM, Lubowski DZ, Preston SL, Fairclough PD, Lunniss PJ, Scott SM, Cook IJ. Pancolonic spatiotemporal mapping reveals regional deficiencies in, and disorganization of colonic propagating pressure waves in severe constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: e340-e349 [PMID: 20879994 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01597.x]
- 2 中华医学会消化病分会胃肠动力组学. 中国慢性便秘防治指南. *中华消化杂志* 2013; 33: 291-297
- 3 刘未艾, 郁保生, 常小荣, 刘密, 章海凤, 岳增辉. 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠胃肠激素及胃肠动力的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1002-1007
- 4 Francis J, Critchley D, Dourish CT, Cooper SJ. Comparisons between the effects of 5-HT and DL-fenfluramine on food intake and gastric emptying in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 50: 581-585 [PMID: 7617704 DOI: 10.1016/0091-3057(94)00344-0]
- 5 张波, 丁义江. 大黄酸建立“泻剂结肠”大鼠模型的研究. *时珍国医国药* 2012; 23: 1815-1816
- 6 Wald A, Mueller-Lissner S, Kamm MA, Hinkel U, Richter E, Schuijt C, Mandel KG. Survey of laxative use by adults with self-defined constipation in South America and Asia: a comparison of six countries. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 274-284 [PMID: 19832728 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04169.x]
- 7 Kakino M, Tazawa S, Maruyama H, Tsuruma K, Araki Y, Shimazawa M, Hara H. Laxative effects of

■同行评价

本文观察了生白术、生地及其不同比例配比对“泻剂结肠”大鼠胃肠动力的影响,设计合理,论证清楚,文笔流畅,为联合生白术、生地治疗慢传输型便秘提供了新的基础,有一定的临床指导意义。

- 8 agarwood on low-fiber diet-induced constipation in rats. *BMC Complement Altern Med* 2010; 10: 68 [PMID: 21078136 DOI: 10.1186/1472-6882-10-68]
- 9 霍明东, 丁曙晴, 丁义江, 江滨, 张波. SCF/c-Kit信号通路在“泻剂结肠”发病机制中的作用. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 809-813
- 10 刘兴, 王文革, 次苗苗. 大黄酸及大黄建立大鼠“泻剂结肠”模型的比较. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1262-1265
- 11 魏龙嚷. 谈生白术治便秘. *新医药学杂志* 1978; 11: 9
- 12 李宝金, 宗文汇, 杜仪, 韩玉, 宗修英. 重用生白术治疗便秘的临床经验. *北京中医药* 2009; 28: 94-95
- 13 甘陈菲. 王付教授运用生白术治疗便秘经验. *中医研究* 2013; 26: 55-56
- 14 王华新, 刘文娟. 生白术在胃肠道疾病方面的药理与临床应用. *时珍国医国药* 2007; 18: 2847-2848
- 15 张印, 曹科. 不同剂量生白术对小鼠小肠推进功能的影响. *中国医药导刊* 2010; 12: 847
- 16 Choi KH, Jeong SI, Lee JH, Hwang BS, Kim SJ, Lee S, Choi BK, Jung KY. Pharmacological mechanism responsible for the *Atractylodes japonica*-induced distal colonic contraction in rats. *Phytomedicine* 2011; 18: 408-413 [PMID: 20851585 DOI: 10.1016/j.phymed.2010.08.010]
- 17 Kimura Y, Sumiyoshi M. Effects of an *Atractylodes lancea* rhizome extract and a volatile component β -eudesmol on gastrointestinal motility in mice. *J Ethnopharmacol* 2012; 141: 530-536 [PMID: 22374082 DOI: 10.1016/j.jep.2012.02.031]
- 18 张毅超. 便秘从疏肝论治五法及临床应用. *新中医* 2014; 46: 218-219
- 19 权沛沛, 石建华, 王红. 增液汤肠道作用机制的实验研究进展. *北方药学* 2013; 10: 42
- 20 贾玫, 李忠, 陈信义. 生白术生地汤加味治疗美施康定所致便秘的临床观察. *国际中医中药杂志* 2006; 28: 114-115
- 21 张红敏, 侯书杰, 陈世伟. 生地提取液润肠通便作用的实验研究. *河南预防医学杂志* 2001; 12: 265-266

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒证消化性溃疡的效果评价

赵建平, 冯振宇, 马小娟

赵建平, 马小娟, 山西省中西医结合医院中心实验室 山西省太原市 030013

冯振宇, 山西省中西医结合医院名中医工作室 山西省太原市 030013

赵建平, 主任药师, 主要从事中药药理与新药临床研究。

作者贡献分布: 本文主要由赵建平、冯振宇及马小娟共同写作完成。

通讯作者: 赵建平, 主任药师, 030013, 山西省太原市府东街13号, 山西省中西医结合医院中心实验室。zjpzhao@yeah.net

收稿日期: 2015-01-26 修回日期: 2015-02-11

接受日期: 2015-02-13 在线出版日期: 2015-04-08

Clinical effects of flavored astragalus chienchung soup for patients with peptic ulcer secondary to spleen deficiency-cold syndrome

Jian-Ping Zhao, Zhen-Yu Feng, Xiao-Juan Ma

Jian-Ping Zhao, Xiao-Juan Ma, Central Laboratory, Shanxi Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China
Zhen-Yu Feng, Chinese Medicine Studio, Shanxi Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China

Correspondence to: Jian-Ping Zhao, Chief Pharmacist, Central Laboratory, Shanxi Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, 13 Fudong Street, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China. zjpzhao@yeah.net

Received: 2015-01-26 Revised: 2015-02-11

Accepted: 2015-02-13 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of flavored astragalus chienchung soup for the treatment of patients with peptic ulcer secondary to spleen deficiency-cold syndrome.

METHODS: One hundred and nine patients with peptic ulcer secondary to spleen deficiency-

cold syndrome were randomly divided into either an experiment group (55 cases, given the traditional Chinese medicine) or a control group (54 cases, given triple therapy). The symptom improvement, gastroscopic improvement, and symptom score were compared for the two groups.

RESULTS: There was no significant difference in the rate of symptom improvement or gastroscopic improvement between the two groups (89.09% vs 77.78%, 92.73% vs 87.04%, $P > 0.05$). The effective rate for the experiment group was significantly higher than that for the control group (27.27% vs 7.41%, $P < 0.05$). The fullness or distension score, chills score and total symptom score for the experiment group were significantly lower than those for the control group (1.39 ± 0.65 vs 2.06 ± 0.68 , 1.43 ± 0.67 vs 2.35 ± 0.83 , 9.15 ± 1.40 vs 12.31 ± 1.98 , $P < 0.05$). The recurrence rate at 12 mo for the experiment group was significantly lower than that for the control group (7.27% vs 22.22%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Flavored astragalus chienchung soup has a non-inferiority efficacy to conventional triple therapy for patients with peptic ulcer secondary to spleen deficiency-cold syndrome, and it can improve the Chinese medicine symptom and reduce the recurrence rate.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Flavored astragalus chienchung soup; Spleen deficiency-cold syndrome; Peptic ulcer

Zhao JP, Feng ZY, Ma XJ. Clinical effects of flavored astragalus chienchung soup for patients with peptic

■背景资料

目前, 消化性溃疡的常规西医治疗方案主要为三联或四联疗法, 以抑酸保护胃黏膜和抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)为主要治疗原则。但常规西医方案易导致患者病情反复, 且长期用药不仅耐药性增加也增加了患者的经济负担。

■同行评议者

牛英才, 研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所

■ 研究前沿

中医从消化性溃疡的病机入手采取理气和胃止痛的方剂进行治疗能够达到标本兼治的效果, 且价格便宜, 更具临床优势。

ulcer secondary to spleen deficiency-cold syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1627-1631 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1627.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1627>

摘要

目的: 探讨加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒证消化性溃疡的临床效果。

方法: 按照随机数字表法将109例脾胃虚寒证消化性溃疡患者分为实验组(中医治疗)55例和对照组(三联疗法治疗)54例, 比较两组患者疗程结束后症状疗效、胃镜疗效、治疗前后主要症状积分情况。

结果: 两组患者症状疗效总有效率比较(89.09% vs 77.78%), 差异无统计学意义($P>0.05$); 两组患者胃镜疗效总有效率比较(92.73% vs 87.04%), 差异无统计学意义($P>0.05$); 但实验组患者有效率显著高于对照组(27.27% vs 7.41%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者治疗后痞满积分、畏寒肢冷积分以及症状总积分均显著低于对照组(1.39分 \pm 0.65分 vs 2.06分 \pm 0.68分、1.43分 \pm 0.67分 vs 2.35分 \pm 0.83分、9.15分 \pm 1.40分 vs 12.31分 \pm 1.98分), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者随访12 mo复发率显著低于对照组(7.27% vs 22.22%), 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒证消化性溃疡的临床疗效不低于常规三联疗法, 在改善患者中医症状和降低复发率上效果优于常规西药, 临床应用价值较高。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 加味黄芪建中汤; 脾胃虚寒证; 消化性溃疡

核心提示: 本研究结果显示, 两组患者症状疗效总有效率和胃镜疗效总有效率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 提示加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒型消化性溃疡临床疗效显著, 不低于常规三联疗法。

赵建平, 冯振宇, 马小娟. 加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒证消化性溃疡的效果评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1627-1631 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1627.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1627>

0 引言

消化性溃疡为临床常见疾病, 发病因素复杂,

主要与黏膜局部损伤和保护机制之间的失衡有关。目前, 消化性溃疡的常规西医治疗方案主要为三联或四联疗法, 以抑酸保护胃黏膜和抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)为主要治疗原则^[1]。但常规西医方案易导致患者病情反复, 且长期用药不仅耐药性增加也增加了患者的经济负担。中医从消化性溃疡的病机入手采取理气和胃止痛的方剂进行治疗能够达到标本兼治的效果, 且价格便宜, 更具临床优势。现对山西省中西医结合医院采用加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒证消化性溃疡的临床效果进行分析, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2013-06/2014-06山西省中西医结合医院收治的109例脾胃虚寒证消化性溃疡患者的临床资料。所有患者均符合《内科学(第8版)》^[2]中消化性溃疡相关诊断标准和《中医病症诊断疗效标准》^[3]中胃脘痛脾胃虚寒证相关诊断标准, 经常规纤维内窥镜镜检查确诊, 溃疡直径不超过20 mm。排除合并严重心脑血管疾病者、有全身器质性疾病者、有胃部手术史者、对本研究所用药物过敏者以及不能独立配合完成本研究者。按照随机数字表法将109例患者分为实验组(中医治疗)55例和对照组(三联疗法治疗)54例。实验组男31例, 女24例, 年龄为24-68岁, 平均年龄为39.02岁 \pm 8.79岁, 病程1-21 mo, 平均3.22 mo \pm 2.77 mo; 对照组男32例, 女22例, 年龄为25-67岁, 平均年龄为39.27岁 \pm 8.81岁, 病程1-20 mo, 平均3.18 mo \pm 2.65 mo。两组患者在性别、年龄、病程等上差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。奥美拉唑肠溶胶囊(哈药集团三精制药诺捷有限责任公司, 国药准字: H20064032, 10 mg \times 14粒); 阿莫西林胶囊[石药集团中诺药业(石家庄)有限公司, 国药准字: H13023964, 500 mg \times 32粒]; 克拉霉素片[商品名: 甲力, 康田制药(中山)有限公司, 国药准字: H10960227, 25 mg \times 6片]。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 实验组患者给予加味黄芪建中汤辨证治疗, 基本方: 黄芪60 g, 大枣、党参、白芍各20 g, 枳壳、炒白术各20 g, 茯苓、桂枝、紫苏叶、法半夏、槟榔各15 g, 炙甘草、干姜各10 g。阳虚明显、腹痛剧烈者加吴茱萸、川椒目和制附片; 吐酸、口苦者加砂仁、藿香和黄

表 1 两组患者症状疗效比较 $n(\%)$

分组	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
实验组	55	22(40.00)	7(12.73)	20(36.36)	6(10.91)	49(89.09)
对照组	54	19(35.19)	4(7.41)	19(35.19)	12(22.22)	42(77.78)

表 2 两组患者胃镜疗效比较 $n(\%)$

分组	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
实验组	55	27(49.09)	9(16.36)	15(27.27) ^a	4(7.27)	51(92.73)
对照组	54	30(55.56)	13(24.07)	4(7.41)	7(12.96)	47(87.04)

^a $P<0.05$ vs 对照组.

连; 伴肠鸣泄者加泽泻、猪苓; 阴血亏虚明显者加枸杞子; 睡眠不佳者加生龙骨、生牡蛎^[4]. 1剂/d, 凉水浸泡30 min后文火煎煮30 min, 煎煮3次/d, 每次取100 mL药汁, 将3份药汁混匀后分三餐前温服, 连续治疗4 wk.

对照组患者给予常规三联疗法治疗: 奥美拉唑肠溶胶囊10 mg/次, 口服, 2次/d, 阿莫西林胶囊0.5 g/次, 口服, 2次/d, 克拉霉素片0.25 g/次, 口服, 2次/d, 连续治疗1 wk后给予奥美拉唑肠溶胶囊20 mg/次, 口服, 2次/d, 连续治疗3 wk, 共4 wk.

1.2.2 观察指标: 比较两组患者疗程结束后症状疗效、胃镜疗效、治疗前后中医症状积分情况以及随访12 mo复发情况. 症状疗效评价标准: 痊愈: 临床症状完全消失或基本消失; 显效: 临床症状明显改善; 有效: 临床症状有所改善; 无效: 临床症状无改善或加重^[5].

胃镜疗效评价标准: 痊愈: 溃疡和炎症完全消失; 显效: 溃疡消失, 炎症明显改善; 有效: 溃疡面积缩小50%以上; 无效: 溃疡面积缩小50%以下^[6].

中医症状评分标准: 胃脘疼痛、泛吐酸水、痞满、大便溏、身重困倦、畏寒肢冷6个症状, 每个症状分为正常(0分)、轻(2分)、中(4分)、重(6分), 最后计算症状总积分^[7].

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 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 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 两组患者症状疗效比较 两组患者症状疗效

总有效率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.2 两组患者胃镜疗效比较 两组患者胃镜疗效总有效率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 但实验组患者有效率显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.3 两组患者治疗前后中医症状积分比较 两组患者治疗后各症状积分及症状总积分均显著下降, 与同组治疗前比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者治疗后痞满积分、畏寒肢冷积分以及症状总积分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3).

2.4 两组患者随访12 mo复发情况比较 实验组患者随访12 mo复发率为7.27%(4/55)显著低于对照组的22.22%(12/54), 差异具有统计学意义($P<0.05$).

3 讨论

消化性溃疡发生于胃和十二指肠, 无特定发病年龄, 男女发病率也基本相似. 消化性溃疡发病因素复杂, *H. pylori*感染、长期服用非甾体类抗炎药物、胃酸和胃蛋白酶失调以及遗传等均为诱发消化性溃疡的危险因素^[8]. 现代医学研究指出消化性溃疡的临床治疗应以抗*H. pylori*和抑酸治疗为主, 饮食控制和心理指导为辅^[9]. 目前临床常用的治疗方案有序贯疗法、三联疗法以及四联疗法, 其中四联疗法*H. pylori*根除效果最佳, 但用药剂量大, 治疗花费也较高, 不良反应也较为明显^[10]. 因此本研究采用常规三联疗法作为消化性溃疡的基础治疗方案. 临床研究表明, 常规西医治疗消化性溃疡临床疗效显著, 但疗程结束后复发率难以令人满意, 因此从中医辨证治疗入手, 研究中

■ 相关报道

现代医学研究指出消化性溃疡的临床治疗应以抗*H. pylori*和抑酸治疗为主, 饮食控制和心理指导为辅.

同行评价

本研究选题尚可, 内容实用, 结果可靠, 有一定的可读性.

表 3 两组患者治疗前后症状积分比较 (mean ± SD)

症状	实验组(n = 55)		对照组(n = 54)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
胃脘疼痛	4.15 ± 1.12	2.67 ± 0.70 ^a	4.10 ± 1.11	2.71 ± 0.69 ^a
泛吐酸水	4.23 ± 1.16	1.75 ± 0.61 ^a	4.21 ± 1.15	2.21 ± 0.63 ^a
痞满	3.83 ± 1.12	1.39 ± 0.65 ^{ac}	3.85 ± 1.08	2.06 ± 0.68 ^a
大便溏	3.91 ± 0.96	2.15 ± 0.53 ^a	3.93 ± 0.97	2.02 ± 0.55 ^a
身重困倦	3.83 ± 0.90	1.91 ± 0.50 ^a	3.84 ± 1.01	2.01 ± 0.70 ^a
畏寒肢冷	4.07 ± 1.06	1.43 ± 0.67 ^{ac}	4.05 ± 1.02	2.35 ± 0.83 ^a
总积分	24.07 ± 3.82	9.15 ± 1.40 ^{ac}	24.02 ± 3.71	12.31 ± 1.98 ^a

^a*P*<0.05 vs 同组治疗前, ^c*P*<0.05 vs 对照组.

药对消化性溃疡的治疗效果对优化该病的治疗方案具有积极意义.

传统中医学认为消化性溃疡属“胃脘痛”“痞满”等范畴, 病因复杂, 包括情志内伤、外邪伤中、饮食不调或药物损伤等, 主要病机为脾胃虚弱、气滞血瘀、热盛毒腐引起消化性溃疡^[11]. 该病应以温阳健脾、行气除痞为主要治疗原则, 用辛甘温阳之法调理中焦, 使中气强健, 阴阳气血化生有源, 可达到标本兼治的目的^[12]. 本研究中所用的加味黄芪建中汤出自于《金匮要略》^[13], 基本方中黄芪能够补肺健脾、驱风运毒; 党参可补血益气; 桂枝则可温经通络、助阳化气; 白芍则能养血敛阴、柔肝止痛; 干姜能温中散寒、回阳通脉; 大枣可强健脾胃、固肠止泻; 白术则具有益气健脾之功效; 枳壳能宽中除胀; 槟榔则能行气利水; 半夏可降逆止呕、消痞散结; 紫苏叶能行气宽中、解表散寒; 甘草则用于补脾益气、调和诸药. 诸药配伍共奏温中健脾、调整阴阳、温通血脉之功效, 适用于辩证治疗脾胃虚寒型消化性溃疡^[14]. 现代药理学研究表明党参具有增强机体免疫力, 保护胃黏膜的作用; 桂枝有良好的镇痛效果; 干姜可增强胃黏膜防御力, 抗溃疡效果确切^[15]; 槟榔可促进胃肠蠕动; 半夏具有抑制应激性溃疡的作用; 甘草则能抑制胃酸分泌, 促进溃疡愈合.

本研究结果显示, 两组患者症状疗效总有效率和胃镜疗效总有效率比较, 差异均无统计学意义(*P*>0.05), 提示加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒型消化性溃疡临床疗效显著, 不低于常规三联疗法. 两组患者治疗后各症状积分及症状总积分均显著下降, 与同组治疗前比较, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 表明两种治疗方

案在改善患者临床症状上均有良好的临床效果, 但实验组患者治疗后痞满积分、畏寒肢冷积分以及症状总积分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 表明加味黄芪建中汤在改善消化性溃疡患者临床症状上更具临床优势. 实验组患者随访12 mo复发率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 表明加味黄芪建中汤标本兼治, 疗效更加稳定, 可有抑制溃疡复发.

总之, 加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒证消化性溃疡的临床疗效不低于常规三联疗法, 在改善患者中医症状和降低复发率上效果优于常规西药, 临床应用价值较高.

参考文献

- 1 刘伟志, 裴玲燕, 王汉淙, 王萌萌, 秦阿娜, 崔蕾. 传统医药治疗胃溃疡研究现状. 中央民族大学学报(自然科学版) 2013; 22: 69-73
- 2 葛均波, 徐永健. 内科学(第8版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 473-474
- 3 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 256-257
- 4 李刚, 崔桂娟. 黄芪建中汤合良附丸加减治疗脾胃虚寒型消化性溃疡100例疗效观察. 河北中医 2011; 33: 66-67
- 5 毕孟玉, 彭庆娟, 童昌珍. 黄芪建中汤治疗脾胃虚寒型消化性溃疡临床观察及调护. 湖北中医杂志 2013; 35: 50-51
- 6 Kang JM, Kim N, Lee BH, Park HK, Jo HJ, Shin CM, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Jung HC, Song IS. Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of Helicobacter pylori, NSAIDs, and antiplatelet agents. Scand J Gastroenterol 2011; 46: 1295-1301 [PMID: 21815866 DOI: 10.3109/00365521.2011.605468]
- 7 陈建芝, 于文涛, 杨牧祥, 聂金涛, 张文天. 中药治疗消化性溃疡的临床研究概况. 中国中医急症 2013; 22: 1568-1570
- 8 王莹, 王秀英, 王敏琴. 幽门螺杆菌感染及非甾体抗炎药致消化性溃疡并出血的相关性研究. 中华医院感染学杂志 2011; 21: 3411-3412

- 9 孙保华, 卢世云, 陈登登, 潘秀珍. 胃、十二指肠溃疡幽门螺杆菌感染及相关病因回顾性分析204例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 628-630
- 10 张晗, 刘鹏年, 崔雷. 国外消化性溃疡文献研究热点的分析. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1150-1155
- 11 方广惠. 中医药治疗消化性溃疡的研究进展. 中国中医急症 2013; 22: 1575-1577
- 12 周盼盼, 王彦刚. 中医方证相应理论的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2975-2980
- 13 董少群. 黄芪建中汤合理中汤治疗脾胃虚寒型慢性胃炎30例. 中医研究 2014; 27: 35-36
- 14 李景巍. 消化性溃疡的中医药临床研究近况. 国医论坛 2014; 29: 67-70
- 15 樊拖迎, 周虎, 樊群. 加味黄芪建中汤对大鼠乙酸胃溃疡胃黏膜的保护作用. 现代中西医结合杂志 2011; 20: 1846-1847, 1950

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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)

替吉奥、奈达铂联合治疗老年晚期胃癌的临床疗效

张 秦, 许永萍, 鲍 晋

■背景资料

胃癌属于一种常见的恶性肿瘤疾病, 该病在早期阶段具有起病隐匿、无特异性表现等特征, 随着病变的发展, 会发生消化系统症状及全身性症状, 因此超过一半的患者在就诊时肿瘤已出现局部转移或远处转移, 一经确诊便为中晚期, 错过了手术时机。

张秦, 许永萍, 鲍晋, 武警浙江总队嘉兴医院肿瘤科 浙江省嘉兴市 314000

张秦, 主治医师, 主要从事肿瘤方面的工作及研究。

作者贡献分布: 此课题由张秦与许永萍设计; 研究过程及数据分析由张秦、许永萍及鲍晋共同实施完成; 本论文写作由张秦完成。

通讯作者: 张秦, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖路16号, 武警浙江总队嘉兴医院肿瘤科. luxiao127@sina.com
电话: 0573-82852851

收稿日期: 2015-01-17 修回日期: 2015-02-11

接受日期: 2015-02-13 在线出版日期: 2015-04-08

Clinical efficacy of S-1 combined with nedaplatin for elderly patients with advanced gastric cancer

Qin Zhang, Yong-Ping Xu, Jin Bao

Qin Zhang, Yong-Ping Xu, Jin Bao, Department of Oncology, Jiaxing Hospital of Zhejiang Armed Police Corps, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qin Zhang, Attending Physician, Department of Oncology, Jiaxing Hospital of Zhejiang Armed Police Corps, 16 Nanhu Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. luxiao127@sina.com

Received: 2015-01-17 Revised: 2015-02-11

Accepted: 2015-02-13 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of S-1 combined with nedaplatin in the treatment of elderly patients with advanced gastric cancer.

METHODS: One hundred and forty elderly patients with advanced gastric cancer were divided into a control group (70 cases) and an experimental group (70 cases). The experimental group was treated with S-1 combined with nedaplatin, and the control group was treated with S-1 combined with cisplatin. Short-term

curative effect, quality of life and adverse reactions were compared for the two groups.

RESULTS: The disease control rate and total effective rate in the experimental group were 82.09% and 56.71%, respectively, significantly higher than those in the control group (69.70% and 33.33%) ($P < 0.05$). The improvement rate of life quality in the experimental group (65.67%) was significantly higher than that in the control group (30.30%) ($P < 0.05$). The incidence rates of leucopenia, thrombocytopenia, anemia, renal dysfunction, and liver damage in the experimental group were similar to those in the control group, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The incidence rates of nausea and vomiting and peripheral neurotoxicity in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: S-1 combined with nedaplatin in the treatment of elderly patients with advanced gastric cancer has good effects and fewer side effects that can be alleviated by symptomatic treatment. The combination protocol is well tolerated in elderly patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elderly patients; Advanced gastric cancer; S-1; Nedaplatin; Effect; Adverse reaction

Zhang Q, Xu YP, Bao J. Clinical efficacy of S-1 combined with nedaplatin for elderly patients with advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1632-1636 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1632.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1632>

■同行评议者

潘阳林, 副教授, 副主任医师, 中国人民解放军第四军医大学西京医院消化病医院消化六科

摘要

目的: 探讨替吉奥与奈达铂联合治疗老年晚期胃癌的临床疗效。

方法: 将140例老年晚期胃癌病例分为对照组(70例)与实验组(70例), 对照组采用替吉奥+顺铂治疗, 实验组采用替吉奥+奈达铂治疗, 评价分析两组近期疗效、生活质量及不良反应情况。

结果: (1)实验组疾病控制率为82.09%, 治疗总有效率为56.71%, 对照组疾病控制率为69.70%, 治疗总有效率为33.33%, 组间差异均有统计学意义($P<0.05$); (2)实验组生活质量改善率(65.67%)明显高于对照组(30.30%), 差异有统计学意义($P<0.05$); (3)实验组白细胞下降、血小板下降、贫血及肾功能损伤、肝功能损伤发生率与对照组相当, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 而实验组恶心呕吐、外周神经毒性发生率低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 替吉奥与奈达铂联合治疗老年晚期胃癌, 疗效确切、可有效改善患者生活质量、不良反应可耐受, 值得推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 老年患者; 晚期胃癌; 替吉奥; 奈达铂; 疗效; 不良反应

核心提示: 本研究通过对两组晚期胃癌患者的临床疗效、生活质量及不良反应情况进行比较分析, 发现替吉奥与奈达铂联合治疗老年晚期胃癌, 在提升疗效、改善病患生活质量、减轻不良反应等方面均具有优越性, 本报告结果与同类研究的观点一致。

张秦, 许永萍, 鲍晋. 替吉奥、奈达铂联合治疗老年晚期胃癌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1632-1636
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1632.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1632>

0 引言

在临床中, 晚期胃癌患者多有食欲不振、发热、贫血、黑便及恶心、上腹疼痛等症状表现, 常采用紫杉类、铂类等化疗药物治疗, 但当前尚缺乏标准的化疗方案^[1]. 如何应用化疗药物来增强疗效, 降低化疗所造成的不良反应是当前临床医师迫切需要解决的热点问题^[2].

本研究选取2012-04/2014-04武警浙江总队嘉兴医院接收的老年晚期胃癌病例140例为研究对象, 进行分组对照研究, 结果显示采用替吉奥与奈达铂联合治疗的一组疗效突出, 不良反应少, 详细报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-04/2014-04武警浙江总队嘉兴医院接收的老年晚期胃癌病例140例, 纳入标准: (1)年龄低于75岁; (2)均经病理证实, 且失去手术机会的晚期胃癌; (3)属于初治患者; (4)预计生存时间超过3 mo; (5)肝功能、肾功能及心电图、血常规检查均显示正常; (6)卡氏功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)为60分及以上; (7)经武警浙江总队嘉兴医院伦理审查委员会审核通过. 按随机数字表法将140例患者分为对照组(70例)与实验组(70例). 对照组: 男39例, 女31例; 年龄32-72岁, 平均46.42岁 \pm 3.14岁; 病理类型: 7例管状腺癌, 12例黏液腺癌, 27例未分化腺癌, 24例低分化腺癌. 实验组: 男40例, 女30例; 年龄32-71岁, 平均46.35岁 \pm 3.05岁; 病理类型: 8例管状腺癌, 9例黏液腺癌, 27例未分化腺癌, 26例低分化腺癌. 两组晚期胃癌患者在性别构成、病理类型等方面资料, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组: 替吉奥60 mg/(m²·d), 分2次服用, 持续14 d后, 休息7 d, 1周期21 d; 25 mg/m²顺铂加入0.9%氯化钠注射液500 mL内, 静脉滴注2 h, d1-d5. 实验组: 替吉奥用法同对照组, 90 mg/m²奈达铂加入0.9%氯化钠注射液500 mL内, 静脉滴注2 h, d1.

1.2.2 观察指标: 观察两组的疗效、生活质量及不良反应情况。

1.2.3 评价标准: 两组均持续治疗3个周期后进行疗效评价. 根据实体瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)标准对本研究晚期胃癌病例的临床疗效进行评价: 病灶全部消失即为完全缓解; 病灶最长径之和缩小30%及以上即为部分缓解; 病灶无明显变化即为病情稳定; 病灶最长径之和扩大20%及以上或有1个及以上新病灶形成即为病情进展. 疾病控制率 = (病情稳定例数 + 部分缓解例数 + 完全缓解例数) / 总例数 \times 100%。

■ 研究前沿

如何应用化疗药物来增强疗效, 降低化疗所造成的不良反应是当前临床医师迫切需要解决的热点问题。

■ 相关报道

有统计报告显示, 在恶性肿瘤疾患中, 胃癌的发病率与死亡率在世界范围内分别位居第4位与第2位, 且胃癌在国内的发病率与病死率也逐年升高, 是导致患者死亡的重要疾病之一。

表 1 两组近期疗效对比分析

分组	n	进展	稳定	部分缓解	完全缓解	疾病控制率n(%)	总有效率n(%)
实验组	67	12	17	38	0	55(82.09) ^a	38(56.71) ^a
对照组	66	20	24	22	0	46(69.70)	22(33.33)
χ ² 值	—					5.093	5.121
P值	—					<0.05	<0.05

^aP<0.05 vs 对照组.

表 2 两组生活质量改善情况对比分析 n(%)

分组	n	改善	稳定	降低
实验组	67	44(65.67) ^a	16(23.88) ^a	7(10.45) ^a
对照组	66	20(30.30)	24(36.36)	22(33.33)
χ ² 值	—	5.315	4.023	5.101
P值	—	<0.05	<0.05	<0.05

^aP<0.05 vs 对照组.

总有效率 = (部分缓解例数+完全缓解例数)/总例数×100%^[3]. 以KPS评分为基础对本研究晚期胃癌病例的生活质量进行评定, 改善标准: 治疗后, 患者KPS评分较治疗前增加10分以上; 稳定标准: 治疗后, 患者KPS评分较治疗前增加或降低10分, 或未变化; 降低标准: 治疗后, 患者KPS评分较治疗前下降10分以下.

统计学处理 数据统计分析应用软件包为SPSS15.0, 计数资料对比行χ²检验, 用%表示, 以P<0.05为差异有统计学意义.

神经毒性, 11例(16.42%)恶心呕吐; 对照组: 32例(48.48%)血小板减少, 33例(50.00%)白细胞下降, 16例(24.24%)贫血, 12例(18.18%)肾功能损伤, 15例(22.73%)肝功能损伤, 13例(19.70%)外周神经毒性, 45例(68.18%)恶心呕吐. 实验组白细胞下降、血小板下降、贫血及肾功能损伤、肝功能损伤发生率与对照组相当, 差异均无统计学意义(P>0.05), 而实验组外周神经毒性、恶心呕吐发生率低于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05).

2 结果

2.1 两组近期疗效对比 140例患者中, 有133例按预期完成3个周期的化疗, 有7例因不良反应退出观察. 其中, 实验组有效病例为67例, 对照组有效病例为66例. 比较两组晚期胃癌患者的近期疗效, 实验组疾病控制率及治疗总有效率均显著高于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组生活质量改善情况对比 实验组生活质量改善率(44/67, 65.67%)明显高于对照组(20/66, 30.30%), 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组不良反应发生率对比 实验组: 31例(46.27%)血小板减少, 29例(43.28%)白细胞下降, 15例(22.39%)贫血, 10例(14.93%)肾功能损伤, 16例(23.88%)肝功能损伤, 3例(4.48%)外周

3 讨论

胃癌属于一种常见的恶性肿瘤疾病, 该病在早期阶段具有起病隐匿、无特异性表现等特征, 随着病变的发展, 会发生消化系症状及全身性症状, 因此超过一半的患者在就诊时肿瘤已出现局部转移或远处转移, 一经确诊便为中晚期, 错失了手术时机. 有统计报告显示, 在恶性肿瘤疾患中, 胃癌的发病率与死亡率在世界范围内分别位居第4位与第2位, 且胃癌在国内的发病率与病死率也逐年升高, 是导致患者死亡的重要疾病之一^[4,5].

老年胃癌患者(年龄≥65岁)多罹患多种老年病, 免疫功能低下, 营养状况差, 难以承受传统静脉化疗带来的不良反应. 合理应用化疗药物使其发挥最大疗效, 减轻不良作用是老年胃癌治疗的热点^[6].

替吉奥是一种由奥替拉西钾(OXO)、替加氟(FT)及吉美嘧啶(CDHP)所构成的口服抗癌剂, 属于第四代氟尿嘧啶衍生物, 多用于治疗食管癌、肺癌、结肠癌及胃癌等恶性肿瘤。FT为5-氟尿嘧啶的前体药物, 不仅生物利用度好, 且半衰期长。CDHP可对二氢嘧啶脱氢酶产生较强的抑制作用, 从而使5-氟尿嘧啶于肿瘤组织、机体血液内的有效浓度得以长时间维持, 以达到与5-氟尿嘧啶同时持续静滴的目的。OXO可对乳清酸磷酸核糖基转移酶产生抑制作用, 使5-氟尿嘧啶在胃肠道内的磷酸化反应过程被阻断, 从而避免因磷酸化产物的出现而引起胃肠道反应。因此, 替吉奥的药物作用可于机体内长时间维持, 从而起到持续抗癌、减少胃肠道反应的效果。樊卫飞等^[7]报道老年晚期胃癌联合应用替吉奥和奥沙利铂的肿瘤控制率为74.2%, 中位无疾病进展时间为6.1 mo, 中位总生存时间为11.6 mo。

奈达铂属于新一代的铂类光谱抗肿瘤药物, 和顺铂具有相同的作用机制, 但其溶出度则是顺铂的10倍, 是卵巢癌、头颈部恶性肿瘤及食管癌、肺癌等恶性肿瘤的一线治疗药物, 此药进入胃肠道后, 甘醇酸酯配基断裂, 铂与水相结合, 产生可与DNA相结合的多种离子型物质, 从而起到抑制DNA复制、增强抗肿瘤活性的作用^[8,9]。不同的化疗方案可引起不同程度的不良反应^[10]。将奈达铂用于老年晚期胃癌患者的临床治疗中, 因骨髓抑制、肾毒性而引起的血小板减少、消化系反应、白细胞计数下降等不良反应均较少, 因此奈达铂治疗指数极高, 与同类报道^[11]结果相符。

在本研究中, 对照组采用替吉奥+顺铂治疗, 实验组采用替吉奥+奈达铂治疗, 结果显示, 实验组的疾病控制率、治疗总有效率分别为82.09%、56.71%, 对照组的疾病控制率、治疗总有效率分别为69.70%、33.33%, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。实验组生活质量改善率为65.67%, 对照组生活质量改善率为30.30%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。实验组恶心呕吐、外周神经毒性发生率分别为4.48%、16.42%, 对照组恶心呕吐、外周神经毒性发生率分别为19.70%、68.18%, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。不良反应均可耐受, 且均属于 I - III度。对照组恶心呕吐等不良反应发生率与同类报道结果基本一致^[12]。通过对两组晚期胃癌

患者的临床疗效、生活质量及不良反应情况进行比较分析, 我们发现, 替吉奥与奈达铂联合治疗老年晚期胃癌, 在提升疗效、改善病患生活质量、减轻不良反应等方面均具有优越性, 本报道结果与同类研究^[13-15]的观点一致。

总之, 采用替吉奥与奈达铂联合治疗老年晚期胃癌患者, 可取得满意疗效, 建议加强推广应用。

4 参考文献

- 周言新, 张莉, 马健. 替吉奥联合沙利度胺治疗老年晚期胃癌的疗效. 中国老年学杂志 2013; 33: 2672-2674
- MacLellan SJ, MacKay HJ, Ringash J, Jacks L, Kassam Z, Conrad T, Khalili I, Okrainec A. Laparoscopic gastrectomy for patients with advanced gastric cancer produces oncologic outcomes similar to those for open resection. *Surg Endosc* 2012; 26: 1813-1821 [PMID: 22350227 DOI: 10.1007/s00464-011-2118-y]
- 赵福友, 吴穷, 郑荣生. 老年晚期胃癌化疗患者生存质量的影响因素. 中国老年学杂志 2012; 32: 5235-5236
- 韩述岭. 术前短期肠外营养对老年中晚期胃癌患者术后营养状态及体液免疫的影响. 广东医学 2011; 32: 2726-2727
- 袁明, 何家赓, 木拉提, 秦镒, 牛少雄, 牛建华, 龚建平. 替吉奥联合顺铂治疗进展期胃癌的疗效. 中国临床药理学杂志 2014; 30: 575-576
- Mori S, Kishimoto H, Tauchi K, Higuchi K. Histological complete response in advanced gastric cancer after 2 weeks of S-1 administration as neoadjuvant chemotherapy. *Gastric Cancer* 2006; 9: 136-139 [PMID: 16767370 DOI: 10.1007/s10120-005-0358-z]
- 樊卫飞, 王峻, 孟丽娟, 刘福银, 蒲晓麟, 杨民. 替吉奥联合奥沙利铂一线治疗老年晚期胃癌的疗效分析. 实用老年医学 2013; 27: 240-243
- Koizumi W, Kim YH, Fujii M, Kim HK, Imamura H, Lee KH, Hara T, Chung HC, Satoh T, Cho JY, Hosaka H, Tsuji A, Takagane A, Inokuchi M, Tanabe K, Okuno T, Ogura M, Yoshida K, Takeuchi M, Nakajima T. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 319-328 [PMID: 24366758 DOI: 10.1007/s00432-013-1563-5]
- 郑积华, 周娟, 谢波, 徐志勇, 文英娟, 林金容, 张为民. 不同化疗方案治疗老年晚期胃癌患者的疗效和安全性比较. 实用医学杂志 2014; 30: 2086-2087
- 王翠珍, 马立敏, 郝丽霞. 口服替吉奥同期静脉输入替加氟致重度不良反应胃癌患者1例的护理. 广东医学 2014; 35: 1524
- 李旌, 朱州, 罗展雄. 卡培他滨联合康莱特治疗老年晚期胃癌近期疗效观察. 中华肿瘤防治杂志 2012; 15: 1040
- Tsukamoto T, Toyoda T, Mizoshita T, Tatematsu M. Helicobacter pylori infection and gastric carcinogenesis in rodent models. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 177-190 [PMID: 23111700]
- 葛辉, 姜正华, 黄谦, 朱慕云, 杨捷. 晚期肺癌患者肺

同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 有一定的学术价值。

- 功能指标与患者生存期的相关性研究. 中国肺癌杂志 2013; 16: 359-363
- 14 袁东, 章永红. 章永红教授治疗晚期肺癌临床经验探讨. 世界科学技术: 中医药现代化 2013; 15: 617-619
- 15 Kozak KR, Moody JS. The survival impact of the intergroup 0116 trial on patients with gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 517-521 [PMID: 18249500]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原创文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收到到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成. (《世界华人消化杂志》编辑部)

全方位优质护理干预对肝硬化患者肝功能和生活方式的影响

王立新, 俞芳, 吴贵恺, 郑荣娟, 高建丽

王立新, 俞芳, 吴贵恺, 郑荣娟, 高建丽, 唐山市工人医院消化内科 河北省唐山市 063000
王立新, 副主任医师, 主要从事消化科常见疾病护理及护理干预研究。

作者贡献分布: 王立新负责课题的设计、研究过程及论文写作; 俞芳与高建丽负责试剂的提供, 数据分析; 吴贵恺与郑荣娟负责课题的设计及研究过程。

通讯作者: 俞芳, 主任医师, 063000, 河北省唐山市路北区祥丰里, 唐山市工人医院消化内科. gryufang67@163.com

电话: 0315-3722233

收稿日期: 2014-12-23 修回日期: 2015-02-09

接受日期: 2015-02-13 在线出版日期: 2015-04-08

Influence of comprehensive high-quality nursing intervention on liver function and quality of life in patients with liver cirrhosis

Li-Xin Wang, Fang Yu, Gui-Kai Wu, Rong-Juan Zheng, Jian-Li Gao

Li-Xin Wang, Fang Yu, Gui-Kai Wu, Rong-Juan Zheng, Jian-Li Gao, Department of Gastroenterology, Tangshan Worker's Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Fang Yu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tangshan Worker's Hospital, Xiangfengli, Lubei District, Tangshan 063000, Hebei Province, China. gryufang67@163.com

Received: 2014-12-23 Revised: 2015-02-09

Accepted: 2015-02-13 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To assess the effect of comprehensive high-quality nursing intervention on liver function and quality of life in patients with liver cirrhosis.

METHODS: One hundred and sixty cirrhotic

patients who were treated at Tangshan Worker's Hospital from January 2013 to January 2014 were randomly divided into two groups (80 cases in each group): a control group and an intervention group. The control group was given conventional nursing, and the intervention group was additionally given comprehensive high-quality nursing intervention on the basis of conventional nursing. Liver function recovery, compliance, quality of life and nursing satisfaction were compared for the two groups.

RESULTS: Liver function at discharge and three months after discharge was significantly improved in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the intervention group ($P < 0.05$). The patients in the intervention group had significantly better compliance in terms of rest and activity, reasonable diet, alcohol and tobacco control, correct medication, and regular re-examination of compliance than those in the control group ($P < 0.05$). The rate of nursing satisfaction was significantly higher in the intervention group than in the control group (97.50% vs 81.25%, $\chi^2 = 11.1230$, $P = 0.0009$). The scores of each dimension and total score of the quality of life scale were significantly improved in both groups ($P < 0.05$), with the intervention group having more significant improvement ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Comprehensive high-quality nursing intervention can promote the recovery of liver function and improve the quality of life, nursing satisfaction, and the quality of nursing in patients with liver cirrhosis.

背景资料

近年来,随着人们工作压力不断增大、环境污染加剧、不良饮食习惯等导致肝硬化发病率呈逐年升高趋势,且反复出现相关并发症,经正规临床治疗,多数患者病情均可明显缓解,但依旧不能彻底治愈。

同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科; 彭亮, 副主任医师, 中山大学附属第三医院感染科

■ 研究前沿

肝硬化反复发作和病情进展依旧是困扰患者医生主要问题, 如何有效控制已经成为目前研究的重点和热点问题。

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Comprehensive high-quality nursing; Liver function; Quality of life; Effect

Wang LX, Yu F, Wu GK, Zheng RJ, Gao JL. Influence of comprehensive high-quality nursing intervention on liver function and quality of life in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1637-1643 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1637.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1637>

摘要

目的: 探析全方位优质护理干预对肝硬化患者肝功能和生活质量的影响, 旨在今后为患者提供更优质的护理服务提供参考和借鉴依据。

方法: 前瞻性选取唐山市工人医院消化内科2013-01/2014-01收治的160例肝硬化患者, 采用随机抽签法将其分为2组, 每组80例, 对照组给予常规护理, 干预组在此基础上给予全方位优质护理, 对比分析两组患者肝功能恢复情况、遵医行为、生存质量、护理满意度情况, 评估全方位优质护理应用效果。

结果: 两组患者出院时、回访3 mo肝功能指标水平较入院时明显改善($P<0.05$), 干预组改善情况明显优于对照组($P<0.05$); 干预组患者在休息和活动、合理饮食、烟酒控制、正确服药、定期复查方面依从性均高于对照组($P<0.05$); 干预组护理满意度为97.50%明显高于对照组的81.25%, 差异具有显著统计学意义($\chi^2 = 11.1230, P = 0.0009$); 护理后两组患者各维度和总评分较护理前均不同程度升高($P<0.05$), 干预组改善情况较对照组更为显著($P<0.05$)。

结论: 全方位优质护理干预能促进患者肝功能功能恢复, 改善患者生存质量, 提高患者的护理满意度, 进一步提高护理质量。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 全方位优质护理; 肝功能; 生活质量; 效果

核心提示: 本研究数据显示, 两组患者出院时、回访3 mo肝功能指标水平较入院时明显改善($P<0.05$), 干预组改善情况明显优于对照组

($P<0.05$), 且护理后, 干预组生存质量评分明显高于对照组($P<0.05$)。

王立新, 俞芳, 吴贵恺, 郑荣娟, 高建丽. 全方位优质护理干预对肝硬化患者肝功能和生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(10): 1637-1643 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1637.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1637>

0 引言

肝硬化为消化内科一种极为常见的由多种因素所致的慢性进行性弥漫性肝病, 起病隐匿, 迁延不愈, 晚期并发症多, 预后差, 严重影响患者的身心健康和生存质量^[1]. 近年来, 随着人们工作压力不断增大、环境污染加剧、不良饮食习惯等导致肝硬化发病率呈逐年升高趋势, 且反复出现相关并发症, 经正规临床治疗, 多数患者病情均可明显缓解, 但依旧不能彻底治愈, 肝硬化反复发作和病情进展依旧是困扰患者医生主要问题, 如何有效控制已经成为目前研究的重点和热点问题. 近年来, 众多临床报道, 有效的护理干预能提高患者遵医依从性、改善患者肝功能进而提高患者的生存质量^[2]. 我们为进一步探析全方位优质护理对肝硬化患者肝功能和生活质量的影响, 前瞻性选取2013-01/2014-01收治的160例确诊为肝硬化患者, 随机分为2组, 分别给予常规护理和全方位优质护理, 对比分析两组患者肝功能和生存质量改善情况, 取得了显著效果, 现将其报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 前瞻性选取2013-01/2014-01消化内科收治的160例肝硬化患者, 排除伴其他急慢性疾病、各种精神心理疾病影响生存质量者, 在明白研究目的、意义环境下自愿接受护理并参与本次研究, 采用随机抽签法将其分为2组, 对照组中男48例、女32例, 年龄45-82岁, 平均63.58岁 \pm 7.26岁, 病程1-28年, 平均10.35年 \pm 4.68年, 病因: 病毒性肝炎42例、慢性酒精性肝硬化23例、非酒精性脂肪性肝硬化12例、胆汁性肝硬化3例; 肝硬化Child-Pugh分级^[3]: A级22例、B级47例、C级11例. 干预组中男45例、女35例, 年龄43-85岁, 平均64.05岁 \pm 7.28岁, 病程2-26年, 平均10.28年 \pm 4.85年, 病因: 病毒性肝炎40例、慢性酒精性肝硬化24例、

非酒精性脂肪性肝硬化11例、胆汁性肝硬化5例;肝硬化Child-Pugh分级:A级20例、B级46例、C级14例。两组患者在性别构成比、年龄、病程、病情严重程度等方面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 护理: 对照组给予消化内科常规护理,干预组在常规护理基础上给予全方位优质护理服务,具体措施如下:

健康教育: 自患者入院后发放《肝硬化健康知识手册》,鼓励患者多读多看,每周举行一次肝硬化相关知识集体健康教育授课,由本科室主任医师讲授,主要包括肝硬化发病机制和原因、主要的临床表现、常见的并发症及防治措施,定期组织病房讨论,了解患者对肝硬化相关知识的掌握情况并给予及时纠正和指导;邀请康复情况良好患者现身说法。

心理干预: 入院时,护理人员热情亲切接待患者,耐心倾听患者的倾诉,掌握其心理状态,建立护患良好的信任关系,针对性指导患者学会放慢呼吸节奏,放松心情,保持积极乐观的心理状态,同时鼓励患者充分宣泄负性情绪,调整自我心理,纠正不良心理情绪,树立并提高战胜疾病的自信心,增强社会和心理应激能力,进而提高治疗信心。指导患者家属充分调动社会及家庭的支持力量,给予患者足够的关心和支持,经常和患者交谈,减轻其心理压力。

用药指导: 日常护理中加强和患者的沟通,讲解所用药物的用途及相关不良反应,嘱咐患者不能自行更换药物或者改变药物剂量,避免用药不当而致病情加重,养成长期规律用药的良好习惯。对于使用利尿剂患者嘱尽量选择白天服用,避免夜间服药而致尿频影响睡眠质量;如发生心悸、乏力等不适症状,要及时告知护理人员或医生给予及时处理。

饮食干预: 查阅近年国内外肝硬化患者饮食相关文献,编写肝硬化患者饮食手册,并在患者入院时发放给患者及家属;制作并及时更换床边饮食提示牌,主要包括饮食种类、可选择食物类型、饮食禁忌等;在日常护理中对患者及家属进行系统化的健康教育和针对性饮食指导,遵循易消化、高热量、高蛋白、高维生素饮食原则制定合理的膳食方案,少食多餐,限水、钠盐摄入,戒烟禁酒。另需根据患者病情变化调整饮食方案,合并消化系出血者要细

嚼慢咽,减少每次进餐量,增加饮食次数,避免进食坚硬粗糙食物,禁食油炸、辣椒、韭菜等刺激性调味品,一旦出现消化系大出血则立即禁饮食,出血量小时可进食少量米汤、牛奶等,出血停止后逐渐从流质饮食过渡到普通饮食。合并肝性脑病者禁食蛋白质,每天供给足够热量和维生素,待病情好转时,每3-5 d可增加10 g蛋白质,循序渐进逐渐增加,病情恢复每天每公斤体质量摄入0.8-1.0 g蛋白质,首选植物蛋白,尽量少食肉类蛋白质。肝硬化伴脾功能亢进者多食动物肝脏等含铁食物,同时补充富含维生素C等食物如西红柿、橘子等^[4]。

睡眠干预: 入院后护理人员每日询问记录患者睡眠情况,根据患者病情、心理状况、家庭状况及经济条件、性格特征等给予患者心理暗示和情感支持,在病房根据患者喜好播放轻缓、优雅的音乐;同时,积极和家属沟通交流,嘱咐其多安慰鼓励患者,树立患者战胜疾病的信心,减轻其思想顾虑,保持良好的心理状态,保障良好的睡眠质量。

渐进性肌肉松弛训练: 指导并鼓励患者每日进行肌肉松弛训练,2次/d,在安静、舒适环境中进行肌肉松弛训练,训练前排空大小便,静卧休息10 min,集中意念,让肌肉紧张,感受肌肉紧张感觉并保持10 s后放松5-10 s,体验放松肌肉时的感觉,反复训练,持续20-30 min。

排便干预: 每日询问记录患者大便通畅情况,嘱咐患者多进食新鲜蔬菜和水果,每晚术前顺时针按摩腹部,促进肠道蠕动,必要时给予导泻或者灌肠,确保及时排尽大便,避免氨产生诱发肝性脑病。

出院指导和回访: 建立健康档案,建立回访登记册(包括姓名、性别、年龄、职业、文化程度、家庭情况、联系方式、病情、治疗方案及用药方法、回访时间、回访指导内容或措施),在科室中选择高年资、知识扎实、交流能力强、责任感强的护理人员进行回访。患者出院时由回访责任护士进行出院指导,介绍回访的目的和意义,巩固住院期间的健康教育内容;同时让患者填写健康资料,发放针对性的健康手册。在回访过程中重点落实肝硬化相关知识、自我护理方法、健康生活饮食习惯、合理运动指导等内容;另外,指导患者预防肝硬化相关并发症,避免或者消除各种危险因素,定期复查。出院后1 wk开始回访,可通过

■ 相关报道

近年来,众多临床报道,有效的护理干预能提高患者遵医依从性、改善患者肝功能进而提高患者的生存质量。

应用要点

全方位优质护理干预能改善肝硬化患者心理状态、改变其饮食习惯,进而促进患者肝功能功能恢复,改善患者生存质量,同时全方位优质护理的应用还能建立良好的护患关系,提高患者的护理满意度,进一步提高护理质量。

表 1 两组患者入院时、出院时、回访3 mo肝功能指标变化情况分析 (n = 80, mean ± SD)

分组	ALT(IU/L)	TBIL(IU/L)	ALB(g/L)	A/G
对照组				
入院时	172.54 ± 32.88	75.62 ± 3.86	27.05 ± 5.16	0.87 ± 0.52
出院时	58.65 ± 22.56 ^a	19.26 ± 5.64 ^a	32.58 ± 4.46 ^a	0.95 ± 0.48 ^a
回访3 mo	46.28 ± 20.46 ^{ac}	17.34 ± 4.28 ^{ac}	35.28 ± 4.14 ^{ac}	1.02 ± 0.46 ^{ac}
干预组				
入院时	172.86 ± 33.28	75.54 ± 3.88	27.12 ± 5.08	0.86 ± 0.46
出院时	45.34 ± 21.85 ^{ae}	17.58 ± 4.14 ^{ae}	35.38 ± 4.62 ^{ae}	1.05 ± 0.44 ^{ae}
回访3 mo	42.18 ± 20.34 ^{acg}	15.84 ± 4.08 ^{acg}	37.26 ± 5.72 ^{acg}	1.18 ± 0.42 ^{acg}

^aP<0.05 vs 入院时; ^aP<0.05 vs 出院时; ^aP<0.05 vs 对照组出院时; ^aP<0.05 vs 对照组回访3 mo. ALT: 谷丙转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; A/G: 白蛋白/球蛋白。

表 2 两组患者依从性对比分析 (n = 80)

分组	休息和活动	合理饮食	烟酒控制	正确服药	定期复查
对照组	49	65	64	62	55
干预组	62	78	80	76	74
χ ² 值	4.9715	11.1230	17.7778	10.3294	6.0157
P值	0.0258	0.0009	0.0000	0.0013	0.0142

电话、信息、QQ、微信、飞信、邮件等方式进行,出院前1 mo, 1次/wk, 随后1次/1 mo, 根据患者遵医行为可适当增减回访次数,必要时可进行家访。

1.2.2 观察项目: 入院时、出院时、回访3 mo监测患者肝功能,主要监测指标: 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、白蛋白/球蛋白(albumin/globulin, A/G)。同时观察两组患者依从性、护理满意度情况,另外,动态监测患者的生存质量变化情况。

1.2.3 评价标准: 采用本院消化内科自行设计的《肝硬化患者遵医行为调查表》采用封闭式和开放相结合方式逐一询问患者遵医行为“休息和活动、合理饮食、烟酒控制、正确服药、定期复查”;同时采用自制的《护理服务满意度调查表》调查患者对护理服务的满意情况,将其分为极为满意、较满意、满意、不满意四等级,满意度 = 极为满意率+较满意率+满意率。

采用SF-36健康调查简表(MOS item short from health survey, SF-36)从躯体健康(躯体健康、躯体角色功能、躯体疼痛、总体健康感受)和心理健康(精力、社会功能、情绪角色功

能、心理健康)2个方面8个维度评价患者的生存质量^[5],根据公式法计算SF-36量表各条目的最终得分(总分之间的转换公式,得分为0-100分),将各条目的得分相加后算出的平均值即为各维度的得分,最终得分 = (实际得分-该方面的可能最低得分)/该方面的可能最高得分与最低得分之差×100。

统计学处理 本次研究我们使用2007版Excel录入整理数据后导入SPSS18.0软件进行统计学分析,计量资料采用mean±SD表示,组间比较采用t检验,计数资料采用率表示,χ²检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不同时间点肝功能情况分析 两组患者出院时、回访3 mo肝功能指标水平较入院时明显改善(P<0.05),干预组改善情况明显优于对照组(P<0.05)(表1)。

2.2 依从性分析 两组患者均完成调查,回收160份有效调查问卷,有效问卷回收率为100.00%,干预组患者在休息和活动、合理饮食、烟酒控制、正确服药、定期复查方面依从性均高于对照组,各项比较差异均有统计学意义(P<0.05)(表2)。

表 3 两组患者护理满意度分析 ($n = 80, n(\%)$)

分组	极为满意	较满意	满意	不满意	满意度
对照组	32(40.00)	20(25.00)	13(16.25)	15(18.75)	65(81.25)
干预组	43(53.75)	21(26.25)	14(17.50)	2(2.56)	78(97.50)
χ^2 值	11.1230				
P 值	0.0009				

■ 同行评价

本研究设计尚可, 结果可靠, 有一定的参考意义。

表 4 两组患者护理前后生存质量改善情况分析 ($n = 80, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{分}$)

维度	对照组		干预组	
	护理前	护理后	护理前	护理后
躯体健康	72.58 \pm 15.64	85.46 \pm 14.85 ^a	72.64 \pm 15.62	90.54 \pm 15.68 ^{ac}
躯体角色功能	25.52 \pm 3.56	30.25 \pm 4.28 ^a	25.34 \pm 3.48	35.62 \pm 5.66 ^{ac}
躯体疼痛	76.54 \pm 10.28	85.48 \pm 12.46 ^a	76.25 \pm 10.36	88.64 \pm 11.58 ^{ac}
总体健康感受	48.52 \pm 5.36	54.28 \pm 8.54 ^a	49.05 \pm 5.26	60.28 \pm 8.64 ^{ac}
精力	67.38 \pm 6.28	72.54 \pm 6.85 ^a	68.21 \pm 7.06	76.54 \pm 8.58 ^{ac}
社会功能	75.74 \pm 12.38	78.64 \pm 13.24 ^a	75.36 \pm 12.48	82.54 \pm 13.58 ^{ac}
情绪角色功能	68.75 \pm 15.64	72.54 \pm 15.88 ^a	69.24 \pm 16.08	78.26 \pm 15.28 ^{ac}
心理健康	65.28 \pm 10.24	70.28 \pm 11.26 ^a	66.23 \pm 10.85	75.46 \pm 12.58 ^{ac}
生存质量总分	58.46 \pm 10.38	70.26 \pm 12.52 ^a	59.24 \pm 11.26	78.64 \pm 12.38 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 同组护理前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组护理后。

2.3 护理满意度调查 两组患者均完成护理满意度调查, 干预组护理满意度为97.50%, 明显高于对照组的81.25%, 差异具有显著统计学意义($\chi^2 = 11.1230, P = 0.0009$)(表3)。

2.4 生存质量分析 护理前两组患者SF-36量表各维度评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 护理后两组患者各维度和总评分较护理前均不同程度升高($P < 0.05$), 干预组改善情况较对照组更为显著($P < 0.05$)(表4)。

3 讨论

肝硬化是慢性肝病终末期, 病情严重, 预后较差, 常规治疗尚不能彻底根治, 肝移植在一定程度上可根除病变, 但是肝源少、手术风险大、费用高、多数患者无法承受, 无法在临床治疗中普及。肝硬化病程长、治愈率低、预后差, 严重影响患者生存质量, 常规医学模式评价指标不能真实反映肝硬化对机体造成的所有影响^[6]。随着医学模式及观念的转变, 医疗行为的目的不单纯在于提高患者生存率、延长生存期, 还包括提高患者身体、心理、社会上重塑自我等生活质量。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)定义^[7,8]生存质量

指不同文化和价值体系中个体对于他们的目标、标准以及所关心事情和有关的生存状况的体验, 包括身体机能、心理状况、独立能力、社会关系、生活环境、宗教信仰以及精神寄托。

肝硬化起病隐匿, 多数患者初期因无明显不适而未就诊, 后期常因并发症而发现此病, 已进展为中后期, 因患者缺乏对该疾病科学正规的认识, 多数患者开始不相信、否认、抗议和愤怒, 继而出现抑郁、恐惧、紧张、焦虑、食欲减退以及睡眠障碍, 负性情绪通过兴奋交感神经-肾上腺髓质系统, 减少流经肝脏的血流量, 加重干细胞缺血缺氧状态, 干细胞功能进行性下降, 从而加重病情进展^[9]。故在临床护理中要加强对患者系统的健康教育和心理护理干预, 提高患者对肝硬化相关知识的认知度, 缓解负性情绪^[10,11]。我们从患者入院时开始系统化健康教育和心理干预, 在住院期间亦定期进行健康教育和心理疏导, 出院后再次强化健康教育和心理干预, 不仅提高患者对疾病的认知度, 还能提高患者遵医行为, 干预组在休息和活动、合理饮食、烟酒控制、正确服药、定期复查方面依

从性均高于对照组, 各项比较差异均有统计学意义($P<0.05$).

肝脏是人体物质代谢中心, 对糖类、脂肪、蛋白质、多种维生素等营养素的代谢发挥重要的作用, 但肝脏发生硬变后, 肝脏结构和功能改变, 各种营养素的代谢存在不同程度障碍, 极易出现营养不良和代谢紊乱, 导致各种并发症发生, 阻碍患者的康复^[12,13]. 肝硬化饮食护理是一项重要护理措施, 增强患者合理饮食重要性的认知度, 让其自觉遵从合理饮食原则, 可以在很大程度降低并发症发生率、改善肝功能, 延缓病情进展. 既往众多临床研究^[14-16]证实, 肝硬化患者对饮食和康复关系及饮食不当危害等相关知识认识不足, 遵医行为差, 部分患者未能遵从合理健康意识要求, 由此, 在护理过程中要强化健康教育, 让患者对肝硬化发病机制、危险因素、饮食和疾病的相关性等知识有全面了解和充分认知, 方能促使其积极参与饮食管理, 提高饮食依从性, 同时帮助和指导患者建立合理的膳食结构, 树立健康饮食观, 改变不良饮食生活习惯, 有助于改善肝功能水平, 促进疾病康复^[17]. 回访式护理将健康教育从医院延伸至社会和家庭, 符合现代人文关怀护理理念^[18,19], 让患者从生理、心理、社会等各方面得到全面的护理, 充分给予患者及家属心理支持和安慰, 有计划、系统化的健康教育及自我管理指导能让患者显著提高患者疾病控制能力, 有助于降低并发症发生, 进而提高生活质量^[20]. 本研究数据显示, 两组患者出院时、回访3 mo肝功能指标水平较入院时明显改善($P<0.05$), 干预组改善情况明显优于对照组($P<0.05$), 且护理后, 干预组生存质量评分明显高于对照组($P<0.05$). 另外, 院外随访缩短了医护人员和患者的距离, 赢得患者对医护人员的尊重和信任, 建立良好的社会关系^[21], 提高患者的满意度, 干预组护理满意度为97.50%, 明显高于对照组的81.25%, 差异具有显著统计学意义($\chi^2 = 11.1230$, $P = 0.0009$).

总之, 全方位优质护理干预能改善肝硬化患者心理状态、改变其饮食习惯, 进而促进患者肝功能功能恢复, 改善患者生存质量, 同时全方位优质护理的应用还能建立良好的护患关系, 提高患者的护理满意度, 进一步提高护理质量.

4 参考文献

- 曾维. 小组责任制护理对肝硬化患者治疗效果的影响. 国际护理学杂志 2014; 33: 1079-1081
- 邓晓芳. 人文关怀对肝硬化患者心理状态及护理满意度的影响. 国际护理学杂志 2014; 33: 510-512
- 金俐, 王丽, 蒋锦, 朱婷婷, 单芳静. 优质护理服务模式对肝硬化并发肝性脑病患者预后的影响. 蚌埠医学院学报 2014; 39: 132-134
- 高迪, 苏英, 袁雅靖. 舒适性护理联合家属教育对肝硬化患者的心理情况及生活质量的影响分析. 国际护理学杂志 2014; 33: 3178-3180
- 杜惠兰, 肖迎光, 王秀兵. 纽曼系统模式在肝硬化失代偿期患者护理中的应用. 中华现代护理杂志 2013; 48: 4327-4330
- Youssef NF, Shepherd A, Evans JM, Wyke S. Translating and testing the Liver Disease Symptom Index 2.0 for administration to people with liver cirrhosis in Egypt. *Int J Nurs Pract* 2012; 18: 406-416 [PMID: 22845641 DOI: 10.1111/j.1440-172X.2012.02048.x]
- Taniguchi E, Kawaguchi T, Otsuka M, Uchida Y, Nagamatsu A, Itou M, Oriishi T, Ishii K, Imanaga M, Suetsugu T, Otsuyama J, Ibi R, Ono M, Tanaka S, Sata M. Nutritional assessments for ordinary medical care in patients with chronic liver disease. *Hepatol Res* 2013; 43: 192-199 [PMID: 22827610]
- 李航, 李更. 肝硬化失代偿期患者肝性脑病的预见性护理. 陕西医学杂志 2014; 43: 252-253
- 陈爱民, 陈丹. 肝硬化出院患者的过渡期护理干预. 护理学杂志 2013; 28: 21-23
- 侯桂英, 王晨雪, 杨会茹, 贾运乔, 王俊珍. 层级指导肝硬化患者饮食护理与观察. 河北医药 2013; 17: 2700-2701
- Tsai LH, Lin CM, Chiang SC, Chen CL, Lan SJ, See LC. Symptoms and distress among patients with liver cirrhosis but without hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Gastroenterol Nurs* 2014; 37: 49-59 [PMID: 24476834]
- 钱晓玲. 综合性护理干预对肝硬化患者肝功能和生活质量的影响. 中国基层医药 2013; 20: 1273-1274
- 袁玲莉, 潘群. 肝硬化患者临床护理体会. 中国医药导刊 2012; 14: 489
- 陈占军, 周莉, 孙晓玲, 王静, 王燕, 朱彦涛, 马建红, 郭会敏. 综合护理干预对改善老年乙型肝炎肝硬化合并2型糖尿病患者的效果评价. 中国实用护理杂志 2013; 29: 12-14
- Wu LJ, Wu MS, Lien GS, Chen FC, Tsai JC. Fatigue and physical activity levels in patients with liver cirrhosis. *J Clin Nurs* 2012; 21: 129-138 [PMID: 22023663 DOI: 10.1111/j.1365-2702.2011.03900.x]
- Zhang MG, Wang R. Psychological status of liver cirrhosis patients might impact disease self-management learning. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 141-142 [PMID: 24402546 DOI: 10.1038/ajg.2013.369]
- 陈丽君, 汪新春. 肝硬化患者生活质量调查与护理分析. 中国基层医药 2013; 20: 628-629
- 邹静, 王岚, 张仲翥. 个性化护理干预对肝硬化患者生活质量的影响. 国际护理学杂志 2012; 31: 1568-1571
- Modock J. Acute pulmonary hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a potentially deadly but commonly forgotten complication. *Gastroenterol Nurs* 2014; 37: 33-38; quiz 39-40 [PMID: 24476830]

20 刘怡素, 赵丽军, 李娜. 延伸护理对改善肝炎后肝硬化患者生活质量的有效性探讨. 医学临床研究 2012; 29: 1542-1544

21 梁敏, 郭楠, 张宁宁. 临床路径在肝硬化介入治疗病人健康教育中的应用. 护理研究 2014; 23: 2889-2890

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.

复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)对失代偿期肝硬化患者血清白蛋白及前白蛋白水平的影响

杨雅阁, 张孟徐, 郑晓永, 李鸿彬, 白阳秋, 杨玉秀, 张炳勇

■背景资料

20%的代偿期肝病和>80%的失代偿期肝硬化患者均存在不同程度的营养不良. 营养状态被认为是失代偿期肝硬化患者严重并发症发病率和死亡率的独立预测因子. 对肝硬化患者, 评估营养状态, 纠正营养不良, 可减少严重并发症的发病率及其严重程度, 提高患者短期及长期生活质量, 改善预后. 近年来研究表明, 基于复方蜂花粉的营养支持能明显改善肝功能, 可作为肝病营养支持治疗的较好的材料. 同时相关研究报道复方阿嗟米特肠溶片可显著改善肝硬化患者腹胀症状. 然而, 复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)在肝硬化患者中的研究, 国内外尚未见文献报道.

■同行评议者

张一, 教授, 主任医师, 南昌大学第一附属医院感染科

杨雅阁, 郑晓永, 李鸿彬, 河南省直第三人民医院消化内科 河南省郑州市 450052

张孟徐, 郑州大学第三附属医院小儿消化内科 河南省郑州市 450052

白阳秋, 杨玉秀, 张炳勇, 郑州大学人民医院消化内科 河南省郑州市 450003

杨雅阁, 主治医师, 主要从事肝病的研究.

河南省卫生厅医学科技攻关基金资助项目, No. 2011020122

作者贡献分布: 此课题由杨雅阁与张炳勇设计; 主要实验、数据分析及文章起草由杨雅阁完成; 病例选择、样本取材、临床资料整理由张孟徐、郑晓永、李鸿彬及白阳秋完成; 研究所用材料与试剂由杨玉秀提供; 文章修改与审阅由张炳勇完成.

通讯作者: 张炳勇, 教授, 主任医师, 450003, 河南省郑州市纬五路7号, 郑州大学人民医院消化内科.

zhbingyong@sina.com.cn

电话: 0371-65580713

收稿日期: 2015-01-15 修回日期: 2015-02-12

接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-08

Effect of compound azintamide enteric-coated tablet combined with compound nutrients (Noveliver) on serum albumin and pre-albumin levels in patients with decompensated liver cirrhosis

Ya-Ge Yang, Meng-Xu Zhang, Xiao-Yong Zheng, Hong-Bin Li, Yang-Qiu Bai, Yu-Xiu Yang, Bing-Yong Zhang

Ya-Ge Yang, Xiao-Yong Zheng, Hong-Bin Li, Department of Gastroenterology, the Third He'nan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China
Meng-Xu Zhang, Department of Pediatric Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China
Yang-Qiu Bai, Yu-Xiu Yang, Bing-Yong Zhang, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Zhengzhou

University, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China
Supported by: the Health Department of He'nan Province Medical Science Research Funded Projects, No. 2011020122

Correspondence to: Bing-Yong Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Zhengzhou University, 7 Weiwu Road, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China. zhbingyong@sina.com.cn

Received: 2015-01-15 Revised: 2015-02-12

Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To observe the effect of compound azintamide enteric-coated tablet combined with compound nutrients (Noveliver) on serum albumin (ALB) and pre-albumin (PA) levels in patients with decompensated liver cirrhosis.

METHODS: A total of 35 inpatients with decompensated liver cirrhosis were enrolled in this trial, including 20 patients treated with compound azintamide enteric-coated tablet combined with compound nutrients (Noveliver) plus routine medical treatment, and 15 patients receiving routine medical treatment only as controls. The efficacy of compound azintamide enteric-coated tablet combined with compound nutrients (Noveliver) was monitored during a 12-week follow-up period.

RESULTS: After treatment with compound azintamide enteric-coated tablet combined with compound nutrients (Noveliver), serum PA and ALB levels increased gradually. PA levels at 4 wk after treatment were $110.3 \text{ mg/L} \pm 14.6 \text{ mg/L}$ vs $100.8 \text{ mg/L} \pm 7.5 \text{ mg/L}$ ($P < 0.05$) in the treatment group and control group. ALB levels

at 8 wk after treatment and $31.9 \text{ g/L} \pm 2.5 \text{ g/L}$ vs $29.8 \text{ g/L} \pm 2.1 \text{ g/L}$ ($P < 0.05$) in the treatment group and control group. The efficacy continued to 12 wk after treatment.

CONCLUSION: Compound azintamide enteric-coated tablet combined with compound nutrients (Noveliver) improves the nutritional status of patients with decompensated cirrhosis, increases serum ALB and PA levels, and reduces the incidence and severity of ascites.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Compound azintamide enteric-coated tablet; Compound nutrients (Noveliver); Decompensated liver cirrhosis; Serum albumin; Serum pre-albumin

Yang YG, Zhang MX, Zheng XY, Li HB, Bai YQ, Yang YX, Zhang BY. Effect of compound azintamide enteric-coated tablet combined with compound nutrients (Noveliver) on serum albumin and pre-albumin levels in patients with decompensated liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1644-1648 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1644.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1644>

摘要

目的: 观察联合应用复方阿嗟米特肠溶片和复合营养素(Noveliver), 对失代偿期肝硬化患者血清白蛋白(albumin, ALB)、前白蛋白(pre-albumin, PA)水平及腹水的发生情况和严重程度的影响。

方法: 共有35例失代偿期肝硬化纳入研究, 包括20例治疗组患者接受复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)治疗加常规药物治疗, 15例只接受常规药物治疗。随访12 wk, 随访期限内, 收集两组患者腹水的发生情况及严重程度; 检测两组患者血清ALB及PA水平。

结果: 在治疗后12 wk, 复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)治疗组腹水改善情况显著优于对照组($P < 0.05$)。治疗组血清PA及ALB水平逐渐增加, 其中血清PA水平在治疗后4 wk时($110.3 \text{ mg/L} \pm 14.6 \text{ mg/L}$ vs $100.8 \text{ mg/L} \pm 7.5 \text{ mg/L}$, $P < 0.05$)、ALB在治疗后8 wk时($31.9 \text{ g/L} \pm 2.5 \text{ g/L}$ vs $29.8 \text{ g/L} \pm 2.1 \text{ g/L}$, $P < 0.05$)即显著高于对照组, 两组差异有统计学意义($P < 0.05$), 并持续至12 wk。

结论: 复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素

(Noveliver)改善失代偿期肝硬化患者的营养状况, 提高血清ALB及PA的水平, 改善腹水的发生情况及严重程度。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 复方阿嗟米特肠溶片; 复合营养素; 失代偿期肝硬化; 血清白蛋白; 血清前白蛋白

核心提示: 我们的研究结果表明, 在失代偿期肝硬化患者, 在常规饮食及肝硬化常规治疗的基础上给予复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)营养支持治疗, 可以改善失代偿期肝硬化患者腹水的发生情况, 并可以改善肝细胞血清白蛋白及前白蛋白的合成, 提高失代偿期肝硬化患者血清白蛋白及前白蛋白的水平。

杨雅阁, 张孟徐, 郑晓永, 李鸿彬, 白阳秋, 杨玉秀, 张炳勇. 复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)对失代偿期肝硬化患者血清白蛋白及前白蛋白水平的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(10): 1644-1648 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1644.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1644>

0 引言

肝硬化患者肝细胞合成功能障碍, 普遍存在低蛋白血症, 血清白蛋白(albumin, ALB)水平是肝硬化患者腹水形成、继发感染、肝功能好坏的重要指标^[1-3]。在CCl₄诱导的肝纤维化大鼠, 给予以蜂花粉为基础的复合营养素(Noveliver)进行营养治疗能提高肝纤维化大鼠血清ALB水平^[4]。同时相关研究^[5]报道复方阿嗟米特肠溶片可显著改善肝硬化患者腹胀症状。复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)在肝硬化患者中应用尚未见报道, 本研究通过联合应用复方阿嗟米特肠溶片和复合营养素(Noveliver), 观察其对失代偿期肝硬化患者血清ALB及前白蛋白(pre-albumin, PA)水平的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 治疗组: 20例失代偿期肝硬化为2012-03/2014-03在郑州大学人民医院消化内科住院治疗的患者, 男13例, 女7例, 年龄24-64岁, 平均年龄47.6岁, 其中乙型肝炎肝硬化18例, 酒精性肝硬化2例。对照组: 15例失代偿期肝硬化为2012-03/2014-03在郑州大学人民医院消化内科住院治疗的患者, 男10例, 女5例, 年龄28-66岁, 平均年龄47.7岁, 其中乙型肝炎肝硬化14

■研究前沿
肝硬化患者的营养支持治疗是目前研究热点。

■相关报道
近年来, 研究表明, 在CCl₄诱导的肝纤维化大鼠, 给予以蜂花粉为基础的复合营养素(Noveliver)进行营养支持治疗能提高肝硬化大鼠血清白蛋白水平, 这可能与营养干预促进肝硬化大鼠肝脏再生修复相关。

创新盘点

本研究在失代偿期肝硬化患者, 在常规饮食及肝硬化常规治疗的基础上给予复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)营养支持治疗, 观察对失代偿期肝硬化患者血清白蛋白及前白蛋白水平的影响, 为失代偿期肝硬化患者的治疗提供了新的线索和思路。

表 1 治疗组与对照组治疗前后腹水严重程度比较

分组	n	治疗前		治疗后12 wk	
		无/轻度	中/重度	无/轻度	中/重度
对照组	15	6	9	8	7
治疗组	20	9	11	17	3
χ^2 值		0.088		4.212	
P值		0.767		0.040	

例, 酒精性肝硬化1例。两组患者均确诊为肝硬化失代偿期, Child-Pugh分级为B或C级。入选标准: 有明确的肝硬化及门静脉高压的影像学证据; 肝功异常(ALB、胆红素及凝血功能异常); 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)正常, 肝动脉造影无肝癌。排除标准: 合并心、肺功能异常; 血液系统疾病; 获得性免疫缺陷病; 其他的恶性肿瘤的患者; 肝静脉或门静脉急性或慢性血栓形成; 近2 mo内失代偿期肝硬化患者合并严重并发症(如严重感染、难治性腹水、曲张静脉破裂出血、中重度肝性脑病)。所有患者神志清楚, 生命体征稳定, 无可能威胁生命的急性病症, 控制血清转氨酶在200 U/L以下、总胆红素在100 μ mol/L以下、血小板在 30×10^9 /L以上。该项目通过了郑州大学人民医院伦理委员会的审查批准, 所有患者及家属了解该治疗的目的和方法, 并签订知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 治疗组和对照组均给予常规饮食。治疗组给予肝硬化常规治疗+复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)治疗。对照组给予肝硬化常规治疗。

肝硬化常规治疗方案: 抗乙型肝炎病毒、保肝、降酶、退黄等, 有腹水者给予利尿治疗。

复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)治疗: 复方阿嗟米特肠溶片, 给药3次/d, 2粒/次, 餐后服用, 疗程为12 wk; 复合营养素(Noveliver)15 g, 早晚各口服1次, 疗程为12 wk。

1.2.2 随访与检测: 随访期限为12 wk。随访期限内, 收集两组患者腹水的发生情况及严重程度; 于不同时间(治疗前、治疗后1、2、4、8、12 wk), 检测两组患者血清ALB及PA水平。

腹水严重程度分级: 轻度, 经彩超或CT才能发现, 体格检查未发现阳性改变; 中度, 经肉眼或者体格检查, 腹部可见中度对称性腹部膨胀, 腹部移动性浊音阳性; 重度, 腹部可见明显的腹胀, 部分患者可并发脐疝等。有无腹水及

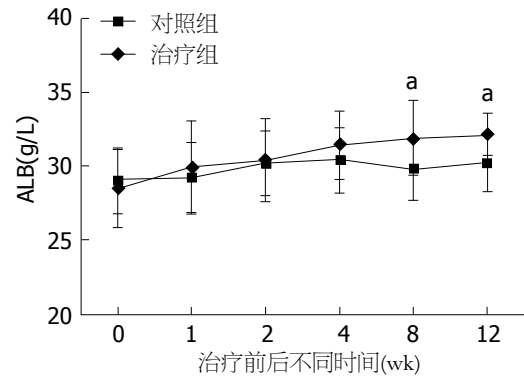


图 1 两组患者治疗前后血清ALB水平变化情况比较。^a $P < 0.05$ vs 对照组。ALB: 白蛋白。

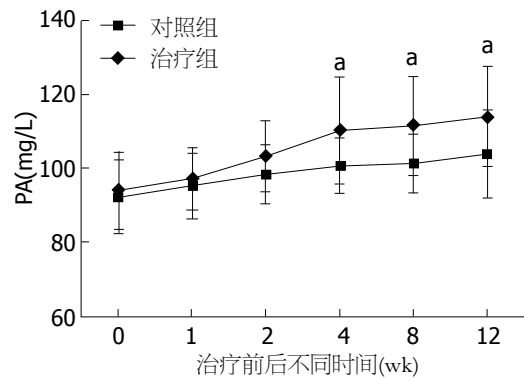


图 2 两组患者治疗前后血清PA水平变化情况比较。^a $P < 0.05$ vs 对照组。PA: 前白蛋白。

腹水严重程度, 分为无/轻度、中/重度。

统计学处理 数据采用SPSS17.0统计软件进行统计分析, 数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间定量资料比较采用 t 检验, 组间定性资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗组与对照组治疗前后腹水严重程度变化情况 在治疗前, 治疗组与对照组腹水情况对比差异无统计学意义。在治疗后, 治疗组腹水改善情况较对照组明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 治疗组与对照组治疗前后血清ALB及PA水平变化情况 复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)治疗后, 治疗组血清ALB及PA水平逐渐增加, 其中PA水平在治疗后4 wk时($110.3 \text{ mg/L} \pm 14.6 \text{ mg/L}$ vs $100.8 \text{ mg/L} \pm 7.5 \text{ mg/L}$, $P < 0.05$)、ALB在治疗后8 wk时($31.9 \text{ g/L} \pm 2.5 \text{ g/L}$ vs $29.8 \text{ g/L} \pm 2.1 \text{ g/L}$, $P < 0.05$)即显著高于对照组, 两组差异有统计学意义($P < 0.05$), 并持续至12 wk(表2, 3, 图1, 2)。

应用要点

本研究表明复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)营养支持治疗, 可以改善失代偿期肝硬化患者腹水的发生情况及严重程度, 并可以改善肝细胞血清白蛋白及前白蛋白的合成, 为失代偿期肝硬化患者的治疗提供了一种治疗手段。

表 2 两组患者治疗前后血清ALB水平变化情况比较 (mean ± SD, g/L)

分组	n	治疗前	1 wk	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk
对照组	15	29.0 ± 2.2	29.2 ± 2.4	30.2 ± 2.2	30.4 ± 2.2	29.8 ± 2.1	30.2 ± 1.9
治疗组	20	28.5 ± 2.6	29.9 ± 3.1	30.4 ± 2.8	31.4 ± 2.3	31.9 ± 2.5	32.1 ± 1.4
统计值		0.688	0.740	0.167	1.379	2.644	2.570
P值		0.496	0.464	0.868	0.177	0.012	0.015

ALB: 白蛋白.

表 3 两组患者治疗前后血清PA水平变化情况比较 (mean ± SD, mg/L)

分组	n	治疗前	1 wk	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk
对照组	15	92.4 ± 10.0	95.4 ± 8.9	98.6 ± 7.8	100.8 ± 7.5	101.4 ± 7.80	103.8 ± 11.9
治疗组	20	93.9 ± 10.3	97.1 ± 8.3	103.3 ± 9.5	110.3 ± 14.6	111.6 ± 13.4	114.1 ± 13.5
统计值		0.446	0.598	1.534	2.304	2.644	2.344
P值		0.658	0.554	0.135	0.028	0.012	0.025

PA: 前白蛋白.

■ 名词解释

复合营养素 (Noveliver): 是国际上目前唯一针对慢性肝病患者的新型复合营养素和免疫调节素, 主要由超微蜂花粉、乳清蛋白、磷脂、富硒酵母等组成, 从配方上看比较适合慢性肝病患者, 可提供肝细胞代谢所需要的复合营养。

3 讨论

肝硬化患者普遍存在蛋白质-能量营养不良^[6,7], 而且肝病患者的营养状况与疾病的进展相关^[8]. 因此, 营养干预可以作为肝脏疾病其他治疗方法的重要补充, 在肝硬化患者的综合治疗中是至关重要的一环。

既往研究^[9,10]表明基于复方蜂花粉的营养支持能明显改善肝功能, 可作为肝病营养支持治疗的较好的材料. 复合营养素(Noveliver)就是基于蜂花粉的复合营养制剂, 复合营养素(Noveliver)是由美国加州Myer Otec生物国际公司肝细胞基质研究所研制的基于蜂花粉的复方营养素. 复合营养素(Noveliver)是目前国际上唯一针对慢性肝病患者的新型复合营养和免疫调节素, 主要由超微蜂花粉、乳清蛋白、富硒酵母、磷脂等组成. 复合营养素(Noveliver)的配方比较适合肝病患者, 其成分中含有丰富的花粉蛋白, 是ALB合成必不可少的营养物质, 同时可提供肝脏营养代谢所需的复合营养。

因此, 如果通过改善肝功能、促进肝细胞再生修复而改善肝脏ALB合成, 既减少患者治疗费用, 又可提高患者生存质量, 减少严重并发症的发生率, 减少住院次数, 延长生存期。

我们的研究结果表明, 在复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)治疗后的第4周, 治疗组的血清PA较对照组显著增加, 两组间差

异有统计学意义($P < 0.05$); 在治疗后的第8周, 治疗组血清PA及ALB水平均明显高于对照组($P < 0.05$), 并持续至12 wk, 这表明复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)可以促进失代偿期肝硬化患者血清ALB及PA的合成, 改善肝硬化患者营养不良状况。

腹水是失代偿期肝硬化患者的标志性体征^[11]. 肝硬化失代偿期患者, 血清ALB往往很低, 随着腹水的进一步加重, 血清ALB进一步下降. 通过改善患者的血清ALB水平, 提高胶体渗透压, 从而减少腹水形成^[12-16]. 本研究观察患者腹水情况, 按腹水严重程度分为无/轻度、中/重度, 在治疗前, 治疗组与对照组腹水情况对比差异无统计学意义($P > 0.05$). 在治疗后, 治疗组腹水改善情况较对照组明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 治疗后12 wk两组患者的腹水情况都有所改善, 治疗组患者腹水改善情况较对照组明显, 说明复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)能够显著改善失代偿期肝硬化患者腹水的发生情况及严重程度。

我们的研究结果表明, 在失代偿期肝硬化患者, 在常规饮食及肝硬化常规治疗的基础上给予复方阿嗟米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)营养支持治疗, 不仅可以改善失代偿期肝硬化患者腹水的发生情况及严重程度, 而且可以改善肝细胞血清ALB及PA的合成, 提高失代偿期肝硬化患者血清ALB及PA的水平。

同行评价

本文具备科学性和可读性,具有一定的创新性.能较好地反映我国肝硬化治疗相关方面的先进水平.

我们的研究,为失代偿期肝硬化患者的治疗提供了新的线索和思路.

参考文献

- 1 Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 117-125 [PMID: 21893127 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.016]
- 2 Hayashi F, Momoki C, Yuikawa M, Simotani Y, Kawamura E, Hagihara A, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Ohfuji S, Fukusima W, Habu D. Nutritional status in relation to lifestyle in patients with compensated viral cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5759-5770 [PMID: 23155318 DOI: 10.3748/wjg.v18.i40.5759]
- 3 Koretz RL, Avenell A, Lipman TO. Nutritional support for liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD008344 [PMID: 22592729 DOI: 10.1002/14651858.CD008344.pub2]
- 4 Shi H, Shi H, Kong M, Chen G, Zhao J, Ding M, Chen Y, Duan Z. [Compound nutrients promote liver rehabilitation and regeneration in rats with CCl4; -induced liver cirrhosis]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2013; 29: 1237-1241 [PMID: 24321063]
- 5 邹多武, 许国铭, 苏墩, 陆建平. 复方阿嗝米特治疗功能性消化不良、慢性胆囊炎、胆结石、肝硬化腹胀的疗效观察. *中华消化杂志* 2005; 25: 421-424
- 6 Koretz RL. The evidence for the use of nutritional support in liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 208-214 [PMID: 24468804 DOI: 10.1097/MOG.000000000000049]
- 7 Rivera Irigoien R, Abilés J. [Nutritional support in patients with liver cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 594-601 [PMID: 22657567 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.03.001]
- 8 Lerschmacher O, Koch A, Streetz K, Trautwein C, Tacke F. [Management of decompensated liver cirrhosis in the intensive care unit]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2013; 108: 646-656 [PMID: 24030843 DOI: 10.1007/s00063-013-0259-6]
- 9 Pérez-Pérez EM, Vit P, Rivas E, Sciortino R, Sosa A, Tejada D, Rodríguez-Malaver AJ. Antioxidant activity of four color fractions of bee pollen from Mérida, Venezuela. *Arch Latinoam Nutr* 2012; 62: 375-380 [PMID: 24020258]
- 10 Tohamy AA, Abdella EM, Ahmed RR, Ahmed YK. Assessment of anti-mutagenic, anti-histopathologic and antioxidant capacities of Egyptian bee pollen and propolis extracts. *Cytotechnology* 2014; 66: 283-297 [PMID: 23677589 DOI: 10.1007/s10616-013-9568-0]
- 11 张辉, 高春, 房龙, 赵洪川, 姚树坤. 血清腹水白蛋白梯度与肝硬化食管静脉曲张程度的相关性. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2608-2612
- 12 Peres WA, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp* 2012; 27: 2072-2078 [PMID: 23588459 DOI: 10.3305/nh.2012.27.6.6015]
- 13 Starr SP, Raines D. Cirrhosis: diagnosis, management, and prevention. *Am Fam Physician* 2011; 84: 1353-1359 [PMID: 22230269]
- 14 Facciorusso A, Nacchiero MC, Rosania R, Laonigro G, Longo N, Panella C, Ierardi E. The use of human albumin for the treatment of ascites in patients with liver cirrhosis: item of safety, facts, controversies and perspectives. *Curr Drug Saf* 2011; 6: 267-274 [PMID: 22129322 DOI: 10.2174/157488611798280906]
- 15 Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, Morabito A, Burroughs AK. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012; 56: 810-818 [PMID: 22173162 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.016]
- 16 Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14686-14695 [PMID: 25356031 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14686]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



血液净化治疗肝功能衰竭患者的临床效果及护理对策

袁玲, 田晓华, 张智新

袁玲, 田晓华, 张智新, 唐山市工人医院儿科 河北省唐山市 063000

袁玲, 主管护师, 主要从事儿科各种常见病、多发病、急危重症及疑难杂症的护理研究.

作者贡献分布: 袁玲负责研究过程的观察与监控、数据分析、整理以及书写论文; 田晓华主要负责课题设计及论文书写; 张智新负责研究过程的观察与监控以及数据分析.

通讯作者: 袁玲, 主管护师, 063000, 河北省唐山市文化路27号, 唐山市工人医院儿科. txh2892683@163.com

电话: 0315-3722251

收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-02-07

接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Blood purification for treatment of patients with acute liver failure: Clinical efficacy and nursing strategy

Ling Yuan, Xiao-Hua Tian, Zhi-Xin Zhang

Ling Yuan, Xiao-Hua Tian, Zhi-Xin Zhang, Department of Paediatrics, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Ling Yuan, Nurse-in-Charge, Department of Paediatrics, Tangshan Gongren Hospital, 27 Wenhua Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. txh2892683@163.com

Received: 2015-01-22 Revised: 2015-02-07

Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To analyze the clinical efficacy of blood purification in the treatment of patients with acute liver failure and to explore the nursing strategy.

METHODS: Forty-one patients with acute liver failure treated at our hospital from June 2006 to May 2013 were included. The patients received conventional treatment, plasmapheresis combined with continuous

venovenous hemodiafiltration, and targeted nursing. Clinical efficacy was observed.

RESULTS: Total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), prothrombin time (PT), activated partial prothrombin time (APTT) and NH_3 levels after treatment were $215.6 \mu\text{mol/L} \pm 53.2 \mu\text{mol/L}$, $105.9 \mu\text{mol/L} \pm 42.3 \mu\text{mol/L}$, $593.4 \text{ U/L} \pm 134.5 \text{ U/L}$, $981.8 \text{ U/L} \pm 239.4 \text{ U/L}$, $21.8 \text{ s} \pm 4.9 \text{ s}$, $74.3 \text{ s} \pm 34.3 \text{ s}$ and $92.1 \mu\text{mol/L} \pm 53.3 \mu\text{mol/L}$, respectively, and TBIL, DBIL, AST, ALT, PT and NH_3 levels were significantly improved after treatment ($P < 0.05$). Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , SCr and BUN levels after treatment were $2.11 \text{ mmol/L} \pm 0.63 \text{ mmol/L}$, $4.19 \text{ mmol/L} \pm 1.41 \text{ mmol/L}$, $2.31 \text{ mmol/L} \pm 0.81 \text{ mmol/L}$, $94.33 \text{ mmol/L} \pm 11.94 \text{ mmol/L}$, $168.28 \mu\text{mol/L} \pm 39.25 \mu\text{mol/L}$ and $15.49 \text{ mmol/L} \pm 3.48 \text{ mmol/L}$, respectively, and only SCr and BUN levels were significantly improved after treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Blood purification for treatment of patients with acute liver failure is effective.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute liver failure; Blood purification; Nursing; Clinical efficacy

Yuan L, Tian XH, Zhang ZX. Blood purification for treatment of patients with acute liver failure: Clinical efficacy and nursing strategy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1649-1652 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1649.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1649>

背景资料

肝功能衰竭主要指因肝细胞受到损害而引起的机体代谢紊乱, 多种肝脏疾病均可导致患者出现肝功能损害, 并且出现腹水, 肝性脑病, 脑水肿及黄疸等临床表现.

同行评议者

李勇, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属市中医院消化科

■ 研究前沿

连续性血液净化为一种血液净化方法,他在清除患者体内细胞因子、炎症介质等方面具有满意的效果。

摘要

目的: 研究血液净化治疗肝功能衰竭患者的临床效果及护理对策。

方法: 选取2007-06/2013-05唐山市工人医院收治的急性肝功能衰竭患者41例,均给予常规治疗,血浆置换联合持续静脉血液透析滤过治疗及针对性护理,治疗后观察及评价治疗及护理效果。

结果: 治疗后患者总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶原时间(activated partial prothrombin time, APTT)及 NH_3 分别为 $215.6 \mu\text{mol/L} \pm 53.2 \mu\text{mol/L}$ 、 $105.9 \mu\text{mol/L} \pm 42.3 \mu\text{mol/L}$ 、 $593.4 \text{U/L} \pm 134.5 \text{U/L}$ 、 $981.8 \text{U/L} \pm 239.4 \text{U/L}$ 、 $21.8 \text{s} \pm 4.9 \text{s}$ 、 $74.3 \text{s} \pm 34.3 \text{s}$ 及 $92.1 \mu\text{mol/L} \pm 53.3 \mu\text{mol/L}$;治疗后患者TBIL、DBIL、AST、ALT、PT及 NH_3 有所改善,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后患者 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 、SCr及BUN水平分别为 $2.11 \text{mmol/L} \pm 0.63 \text{mmol/L}$ 、 $4.19 \text{mmol/L} \pm 1.41 \text{mmol/L}$ 、 $2.31 \text{mmol/L} \pm 0.81 \text{mmol/L}$ 、 $94.33 \text{mmol/L} \pm 11.94 \text{mmol/L}$ 、 $168.28 \mu\text{mol/L} \pm 39.25 \mu\text{mol/L}$ 及 $15.49 \text{mmol/L} \pm 3.48 \text{mmol/L}$;治疗前后 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 水平无统计学差异($P > 0.05$),治疗后SCr及BUN水平有显著性改善($P < 0.05$)。

结论: 血浆置换联合持续静脉血液透析滤过治疗急性肝功能衰竭患者临床效果满意,建议在临床治疗中推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 急性肝功能衰竭;血液净化;护理;临床效果

核心提示: 血浆置换联合持续静脉血液透析滤过治疗急性肝功能衰竭患者临床效果满意,建议在临床治疗中推广应用。

■ 相关报道

目前临床上治疗急性肝衰竭患者最有效方法为肝脏移植术,但受限于我国国情及患者家庭,肝脏移植术未能广泛开展,因此需寻找其他有效方法治疗急性肝衰竭患者。

袁玲, 田晓华, 张智新. 血液净化治疗肝功能衰竭患者的临床效果及护理对策. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1649-1652
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1649.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1649>

0 引言

肝功能衰竭(liver failure, LF)主要指因肝细胞

受到损害而引起的机体代谢紊乱,多种肝脏疾病均可导致患者出现肝功能损害,并且出现腹水、肝性脑病、脑水肿及黄疸等临床表现^[1,2]。LF可分为慢性肝衰竭,亚急性肝衰竭,慢加急性肝衰竭及急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)4类。其中ALF为危重症疾病。ALF发病急,病情变化快,短期内可导致患者出现多器官功能衰竭及肝性脑病等严重后果^[3,4]。目前临床上治疗ALF患者最有效方法为肝脏移植术,但受限于我国国情及患者家庭,肝脏移植术未能广泛开展,因此需寻找其他有效方法治疗ALF患者^[5,6]。本文对唐山市工人医院收治的急性肝功能衰竭患者给予血液净化为代表的体外肝脏支持系统治疗,并在治疗过程中给予针对性的护理,而且取得满意效果,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2007-06/2013-05唐山市工人医院收治的急性肝功能衰竭患者41例,其中男22例,女19例,年龄23-69岁,平均 $52.3 \text{岁} \pm 4.3 \text{岁}$,其中药物性肝功能衰竭患者9例,毒蕈中毒导致急性肝功能衰竭患者5例,其他27例患者病因不明。所有纳入患者均经相关检查确诊为急性肝功能衰竭,符合Squires^[7]的急性肝功能衰竭相关标准, (1)患者无慢性肝性脑病; (2)肝性脑病患者凝血酶原时间15-20 s或国际标准化比值1.5-2 s; (3)凝血酶原时间超过20 s或国际标准化比值超过2 s,则可无肝性脑病。排除合并其他严重心、肺、肝及肾等疾病患者,合并血液病、肿瘤患者,病历资料不完全患者及有相关禁忌症患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者在入院后先进行常规治疗,如纠正水、电解质平衡,常规营养支持,保护肝细胞,改善肝脏微循环及预防感染,出血等^[8]。所有患者在常规治疗基础上再进行血浆置换联合持续静脉血液透析滤过治疗,所有患者均选用双腔大口径抗感染导管,采用常规局部麻醉在股静脉进行穿刺,建立血管通路;均采用德国产费森尤斯血液净化机进行治疗,血浆置换量为1500-2000 mL,速度为10-20 mL/h,透析液流量为2000 mL/h;在治疗时控制活化凝血时间(activated clotting time, ACT)在150-220 s;在治疗时需根据患者具体情况调节钾、钙离子浓度,同时必要静脉补充钾钙;在治疗时给予低分子肝素抗凝,首剂100-500 U,

表 1 治疗前后患者肝功能比较 ($n = 57$)

时间	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	DBIL($\mu\text{mol/L}$)	AST(U/L)	ALT(U/L)	PT(s)	APTT(s)	NH ₃ ($\mu\text{mol/L}$)
治疗前	324.5 \pm 56.7	184.3 \pm 45.3	1435.4 \pm 165.4	2576.9 \pm 325.4	36.5 \pm 5.4	69.4 \pm 31.2	132.5 \pm 65.4
治疗后	215.6 \pm 53.2	105.9 \pm 42.3	593.4 \pm 134.5	981.8 \pm 239.4	21.8 \pm 4.9	74.3 \pm 34.3	92.1 \pm 53.3
t 值	6.543	5.884	9.832	7.584	4.832	0.885	6.493
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血酶原时间。

表 2 治疗前后患者电解质水平及部分肾功能指标比较

时间	Na ⁺ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Ca ²⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	SCr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)
治疗前	2.03 \pm 0.67	4.28 \pm 1.32	2.43 \pm 0.89	92.35 \pm 13.46	231.82 \pm 43.94	21.83 \pm 4.34
治疗后	2.11 \pm 0.63	4.19 \pm 1.41	2.31 \pm 0.81	94.33 \pm 11.94	168.28 \pm 39.25	15.49 \pm 3.48
t 值	0.778	1.038	0.366	0.812	6.548	7.588
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

SCr: 肌酐; BUN: 血尿素氮。

后给予10-100 U/h^[9,10]。

1.2.2 护理: 在治疗时所有患者均给予针对性护理: (1)监测患者生命体征: 在治疗时可能出现血压下降、感染、出血及低体温等情况, 因此护理人员需严密监测, 及时发现不良情况, 及时上报; (2)管道护理: 在采用血浆置换及血液透析治疗时需用到大量管道, 而且在治疗时需保证管道通畅, 且无体液泄漏及阻塞, 因此在治疗时护理人员需严密监测各管道, 查看管道是否有阻塞, 扭曲及脱落等情况, 以保证液体流动通畅^[11]; (3)并发症护理: 患者在治疗时需长期卧床, 因此可能发生压疮, 坠积性肺炎等并发症, 因此护理人员需及时更换患者床单, 衣裤等, 以避免潮湿, 而且护理人员也需定期为患者翻身, 拍背以预防压疮及坠积性肺炎; (4)饮食护理: 在患者进行血液净化期间护理人员需为患者制定饮食计划, 给予患者低热量, 低脂肪及低盐等清淡食物, 而且患者食物选择应以易消化为主, 以保证患者疾病康复及成长^[12]; (5)心理护理: 由于治疗方法复杂, 患者对治疗方法可能出现不配合等情况, 因此护理人员需用患者能理解的语言向其解释治疗方法和过程, 以取得患者配合。

1.2.3 效果评价: 统计及比较患者治疗前后总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine

transaminase, ALT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶原时间(activated partial prothrombin time, APTT)、血氨(NH₃)等水平。

统计学处理 应用SPSS13.0进行数据统计与分析, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗基本情况 所有41例患者共进行165次治疗, 平均3-5次/例, 其中5例治愈, 27例好转, 9例死亡, 死亡率21.9%; 所有死亡患者均在治疗后2-20 d死亡, 死因均为多器官功能衰竭。

2.2 治疗前后患者肝功能比较 治疗后患者TBIL、DBIL、AST、ALT、PT及NH₃有所改善, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.3 治疗前后患者电解质水平及部分肾功能指标比较 治疗前后Na⁺、K⁺、Ca²⁺、Cl⁻水平无统计学差异($P > 0.05$), 治疗后SCr及BUN水平有显著性改善($P < 0.05$)(表2)。

3 讨论

急性肝功能衰竭主要由肝细胞大量坏死所导致, 主要临床表现为出血, 黄疸迅速加深等, 而且急性肝功能衰竭也可进一步引起多器官功能衰竭, 导致患者死亡。目前治疗急性肝功能衰竭最有效方法为肝脏移植, 但因供体有限,

■创新亮点

目前临床上治疗急性肝衰竭患者最有效方法为肝脏移植术, 而本文采用血液净化的方法进行治疗, 并为临床治疗提供一定依据。

■名词解释

急性肝功能衰竭主要由肝细胞大量坏死所导致, 主要临床表现为出血, 黄疸迅速加深等, 而且急性肝功能衰竭也可进一步引起多器官功能衰竭, 导致患者死亡。

■ 同行评价

本研究设计合理, 方法可靠, 对急性肝功能衰竭的治疗具有一定参考意义。

手术费用较高等限制, 该方法还未在我国广泛开展^[13]。血液净化为目前治疗急性肝功能衰竭最广泛治疗方法, 而且临床实践表明该临床效果较满意。血液净化治疗急性肝功能衰竭机制主要为如下几点: (1)可清除各类内毒素及细胞因子, 从而减轻其对肝细胞的损害^[14,15]; (2)改善血液循环, 稳定肝脏和全身血液动力学。传统治疗急性肝功能衰竭的血液净化方法主要为血液透析, 血浆置换及血液灌流/血浆灌流, 虽然这些方法也具有令人满意的疗效, 但也在患者预后较差, 治疗费用过高等问题。目前血液净化治疗方法有了明显改进, 其中连续性静脉-静脉血液滤过透析为治疗急性肝功能衰竭效果较佳方法, 而且临床实践也表明该方法联合血浆置换可有效治疗成人急性肝功能衰竭。

在本文研究中我们对收治的急性肝功能衰竭患者进行血浆置换联合持续静脉血液透析滤过治疗, 治疗后结果发现患者TBIL、DBIL、AST、ALT、BUN、SCr等指标较治疗前有显著性改善, 这说明治疗后患者肝功能及肾功能有明显改善, 而且患者治疗后钾离子、钠离子等水平未改变, 这说明该方法治疗可基本维持患者水电解质平衡。

总之, 血浆置换联合持续静脉血液透析滤过治疗急性肝功能衰竭患者临床效果满意, 可改善患者肝肾功能, 并建议该方法在临床治疗中推广应用。

4 参考文献

- Laleman W, Verbeke L, Meersseman P, Wauters J, van Pelt J, Cassiman D, Wilmer A, Verslype C, Nevens F. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 523-537; quiz 537 [PMID: 21780899]
- Dmello D, Cruz-Flores S, Matuschak GM. Moderate hypothermia with intracranial pressure monitoring as a therapeutic paradigm for the management of acute liver failure: a systematic review. *Intensive Care Med* 2010; 36: 210-213 [PMID: 19847396 DOI: 10.1007/s00134-009-1702-2]
- 史迪, 于学忠. 急性肝功能衰竭的治疗进展. *中国急救医学* 2013; 33: 92-94
- 宋传芳, 刘冰熔. 急性肝衰竭的综合治疗. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3237-3243
- Novelli G, Rossi M, Morabito V, Pugliese F, Ruberto F, Perrella SM, Novelli S, Spoleitini G, Ferretti G, Mennini G, Berloco PB. Pediatric acute liver failure with molecular adsorbent recirculating system treatment. *Transplant Proc* 2008; 40: 1921-1924 [PMID: 18675090 DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.05.075]
- 丁义涛, 江春平. 生物人工肝研究进展和应用前景. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2907-2915
- Squires RH Jr. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 153-166 [PMID: 18452115 DOI: 10.1055/s-2008-1073115]
- 裴亮, 刘春峰, 许巍, 文广富, 王丽杰, 李政军. 血浆置换联合持续血液透析滤过治疗小儿急性肝功能衰竭的临床疗效观察. *中国小儿急救医学* 2014; 21: 358-361
- 许焯, 余帮, 祝彬, 任海丽, 封志纯. 血液净化(人工肝)在急性肝功能衰竭患儿中的临床应用. *中华儿科杂志* 2014; 52: 433-437
- 廖文云. 连续性静-静脉血液净化辅助治疗老年急性肝功能衰竭45例临床分析. *实用医学杂志* 2013; 29: 3392-3393
- 唐春霞, 蒋玉兰, 尹辉明, 唐虹. 血浆吸附联合血液透析滤过治疗急性肝功能衰竭的临床应用与护理. *医学临床研究* 2012; 29: 1389-1391
- 王珊珊. 急性肝功能衰竭患儿血浆置换联合持续血液透析滤过治疗及护理. *中国医科大学学报* 2014; 43: 668-669
- 崔云, 张育才. 血液净化技术在小儿急性肝功能衰竭中的应用. *中国小儿急救医学* 2012; 19: 567-571
- Goldstein SL. Continuous renal replacement therapy: mechanism of clearance, fluid removal, indications and outcomes. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 181-185 [PMID: 21178623 DOI: 10.1097/MOP.0b013e328342fe67]
- Inoue K, Watanabe T, Maruoka N, Kuroki Y, Takahashi H, Yoshida M. Japanese-style intensive medical care improves prognosis for acute liver failure and the perioperative management of liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 4109-4112 [PMID: 21168638 DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.09.073]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



早期不同拔除导尿管方法在胆外科术后中的应用

吴春媚, 蒋小娟, 程晓

吴春媚, 蒋小娟, 程晓, 青田县人民医院外科 浙江省青田县 323900

吴春媚, 主管护师, 主要从事外科护理的研究。

作者贡献分布: 此课题由吴春媚与蒋小娟设计; 研究过程及数据分析由蒋小娟与程晓共同实施完成; 本论文写作由吴春媚完成。

通讯作者: 吴春媚, 主管护师, 323900, 浙江省青田县江南大道288号, 青田县人民医院外科。cmeiwu@163.com
电话: 0578-6807316

收稿日期: 2015-01-24 修回日期: 2015-02-06

接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Clinical effects of different methods of early catheter removal after biliary surgery

Chun-Mei Wu, Xiao-Juan Jiang, Xiao Cheng

Chun-Mei Wu, Xiao-Juan Jiang, Xiao Cheng, Department of Surgery, Qingtian People's Hospital, Qingtian 323900, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chun-Mei Wu, Nurse-in-Charge, Department of Surgery, Qingtian People's Hospital, 288 Jiangnan Avenue, Qingtian 323900, Zhejiang Province, China. cmeiwu@163.com

Received: 2015-01-24 Revised: 2015-02-06

Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To compare the clinical effects of different methods of early catheter removal after biliary surgery.

METHODS: One hundred patients who underwent biliary surgery at Qingtian County People's Hospital from January 2011 to December 2013 were randomly divided into either group A or group B. In group A, the catheter was occluded when the patient woke up; on the early morning of the first postoperative day, the balloon catheter was relaxed when the patient

felt the need to urinate, and the catheter was then removed. In group B, the patient emptied the urine on the early morning of the first postoperative day, and normal saline was used to irrigate the bladder; the catheter was occluded when the patient felt the need to urinate, and 10 min later, the balloon catheter was relaxed and the catheter was removed. Clinical effects were compared for the two groups.

RESULTS: The success rate of first urination in groups A and B was 88.0% vs 86.0%, with no significant difference ($P > 0.05$). No painful urination, hematuria, urinary retention or other complications occurred in either group.

CONCLUSION: Both the two tested approaches are feasible and can effectively avoid complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Biliary surgery; Catheter; Time; Method

Wu CM, Jiang XJ, Cheng X. Clinical effects of different methods of early catheter removal after biliary surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1653-1655
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1653.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1653>

摘要

目的: 探讨胆外科术后患者早期不同拔除导尿管的方法与临床应用效果。

方法: 选取2011-01/2013-12青田县人民医院100例胆外科手术患者为研究对象, 将其按照随机数字表法分为A组和B组, A组患者手

背景资料

导尿管留置是胆外科手术中的一个重要操作, 适时和适当的方法拔除导尿管在降低患者术后尿路感染具有重要的作用。

同行评议者

李汛, 教授, 主任医师, 兰州大学第一医院

■ 研发前沿

临床中对于胆外科手术后导尿管的留置问题一直以来是临床医师关注的重点, 如何选择有效的拔除方法和选择适当的时机对降低术后并发症, 促进患者排尿功能恢复具有重要的意义。

术后清醒之后夹闭导尿管, 术后第1天清晨待患者有尿意后放松导尿气囊, 拔除导尿管; B组患者术后第1天清晨排空尿液, 应用生理盐水冲洗患者膀胱, 待伴有尿意后夹闭导尿管, 10 min后放松导尿气囊, 拔除导尿管, 观察两组的导尿管留置状况。

结果: A组 vs B组患者首次排尿成功率为88.0% vs 86.0%, 数据的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。A组和B组患者术后无1例患者发生排尿疼痛、血尿和尿潴留等并发症, 且治疗效果较好。

结论: 临床中采取的两种方法均是在胆外科术后第1天拔除导尿管, 其操作均是可行的, 能够有效地避免并发症的发生, 值得临床中应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胆外科; 导尿管; 时间; 方法

核心提示: 胆外科术后患者无论是自然膀胱充盈后拔除导尿管, 还是待患者排空尿液, 注入生理盐水充盈膀胱拔除导尿管, 均不会增加相关并发症的发生。

吴春媚, 蒋小娟, 程晓. 早期不同拔除导尿管方法在胆外科术后中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1653-1655
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1653.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1653>

0 引言

胆外科手术在临床中具有重要的应用效果, 但是其手术的时间相对比较长, 且手术的类型也比较复杂, 术后对患者进行留置导尿管是手术的常规操作, 对患者术后排尿具有重要的作用。长期的留置导尿管会增加患者尿路感染的几率, 甚至导致患者的活动受限, 临床中应尽早的给予拔除^[1,2]。临床中为了进一步的了解导尿管拔除方法和时间, 本研究对其操作方法与拔除时间进行分析, 具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2013-12青田县人民医院100例胆外科手术患者为研究对象, 均排除手术前肾功能不全和尿路感染以及术后伴有严重并发症与生命体征不稳定对象, 将其按照随机数字表法分为A组和B组, 均50例。A组男26

例, 女24例, 患者的年龄为24-77岁, 平均年龄45.6岁±7.2岁。手术类型: 肝外胆管结石手术28例, 胆囊结石手术22例。肝功能Child分级: A级30例, B级20例。B组男25例, 女25例, 患者的年龄为23-79岁, 平均年龄46.1岁±7.0岁。手术类型: 肝外胆管结石手术29例, 胆囊结石手术21例。肝功能Child分级: A级32例, B级18例。A组和B组患者的性别、年龄和手术类型以及肝功能Child分级等基本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 治疗: 本次研究的A组患者在手术后待其清醒之后夹闭导尿管, 术后第1天清晨待患者有尿意后放松导尿气囊, 随着排尿将拔除导尿管^[3]; B组患者术后第1天清晨排空尿液, 应用生理盐水冲洗患者膀胱, 待伴有尿意后夹闭导尿管, 10 min后放松导尿气囊, 随着排尿拔除导尿管^[4]。两组对象均是在手术后第1天清晨12 h内进行拔除导尿管, 观察两组术后留置导尿管的情况。

1.2.2 观察指标及评定: 观察排尿状况^[5], 将其分为2个状况: (1)首次排尿成功: 患者自觉状况下伴有尿意, 且放松导尿气囊30 min后患者能够自行的排尿, 且将导尿管一次性的排出; (2)首次排尿不成功: 患者首次不能够将尿液和导尿管排出, 时间超过30 min, 且需要将导尿管气囊继续保留, 并且开放导尿管进行排尿。并发症主要为拔除尿管后排尿疼痛、血尿和尿潴留等。

统计学处理 本次研究的数据资料均采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 首次排尿成功率对比 A组患者首次排尿成功率为88.0%, B组患者首次排尿成功率为86.0%, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 并发症情况 A组和B组患者术后无1例患者发生排尿疼痛、血尿和尿潴留等并发症, 且治疗效果较好。

3 讨论

留置导尿管是临床手术中比较常见的操作技术, 在临床中具有重要的应用, 但是在胆外科手术后对于导尿管的拔除方法和时间尚无统

■ 相关报道

临床中对于手术后导尿管拔除问题已经有相关的研究, 但是多数是在普外科, 而在胆外科手术中的研究并不多见。本研究重点分析胆外科术后导尿管拔除的方法和适当时机。

表 1 A组和B组首次排尿成功率对比对比 ($n = 50$)

分组	首次排尿成功	首次排尿不成功	成功率(%)
A组	44	6	88.0
B组	43	7	86.0
χ^2 值			0.241
P 值			>0.05

一的标准^[6]。为了进一步了解术后导尿管拔除方法和时间,本研究对临床中术后常见导尿管拔除方法和时间进行对比分析。

临床研究显示,拔除导尿管应该在膀胱充盈的状况下随着患者排尿动力将其排出^[7]。相关资料显示,手术后保留导尿管患者有50.0%以上在拔除导尿管之后出现不同程度的排尿困难和疼痛等临床症状,常常表现为排尿延迟和排尿费力,严重的情况会导致尿潴留和血尿等并发症,长期的尿潴留很容易导致患者膀胱过度的膨胀与永久性逼尿肌损伤等情况^[8]。经过此次的研究分析,临床中采取的两种导尿管拔除方法和时间后患者的首次排尿成功率比较差异并无统计学意义($P>0.05$),且两组术后并无见患者发生排尿疼痛、血尿和尿潴留等并发症,进一步说明,临床中采取的两组方法均是可行的,即清醒之后夹闭导尿管,术后第1天清晨待患者有尿意后放松导尿气囊,拔除导尿管,以及患者术后第1天清晨排空尿液,应用生理盐水冲洗患者膀胱,待伴有尿意后夹闭导尿管,10 min后放松导尿气囊,拔除导尿管。资料显示,传统的拔除尿管的方法多数为人工机械拔管,这种拔管方法很容易刺激患者的尿道,最终导致尿道肌肉的收缩,使得尿道关闭^[9,10]。同时,还会导致尿管周围因为尿酸盐沉积而增加尿道黏膜的损伤,最终引发尿道水肿和出血以及疼痛等并发症^[11]。临床中采取的这种导尿管拔除方法是随着患者排尿动力将导尿管排出,且更加符合生理的排尿过程,从而大大地降低人工机械排出的刺激,避免相关并发症的发生^[12]。临床中有学者提出,待患者膀胱自然充盈后拔除导尿管的效果优于膀胱冲洗后拔除导尿管的效果^[13]。临床中相关研究显示,膀胱冲洗后很容易使得膀胱黏膜受到损害,或者会增加化学的刺激性导致感染^[14,15]。经过此次的研究分析显示,

临床中无论是采取自然膀胱充盈后拔除导尿管,还是待患者排空尿液,注入生理盐水充盈膀胱拔除导尿管,均不会增加相关并发症的发生。同时,这两种拔除方法均是在患者手术后第1天12 h内进行操作,且效果相似。

总之,临床中采取的两种方法均是在胆外科术后第1天12 h拔除导尿管,其操作均是可行的,能够有效地避免并发症的发生,值得临床中应用。

4 参考文献

- 1 蒙莉萍, 陈珍. 妇科手术病人留置尿管拔除时机的研究. 海南医学 2010; 21: 142-143
- 2 郭瑞青, 葛晓芳, 史文清, 赵承芳. 全身麻醉腹部手术男性患者留置尿管时机对非计划性拔管的影响. 中国药物与临床 2014; 14: 1263-1265
- 3 谢伟锦. 留置尿管拔管时机探讨. 中国基层医药 2009; 16: 1892
- 4 陈美春. 膀胱充盈尿意强烈时拔除导尿管对术后尿潴留的影响. 中国现代药物应用 2013; 7: 165-166
- 5 杨健, 刘世呈, 吴森. 全麻腹部手术围手术期置放、拔除尿管的最佳时机的初步探讨. 中国普通外科杂志 2012; 21: 1181-1182
- 6 Janssen C, Lo J, Jäger W, Moskalev I, Law A, Chew BH, Lange D. A high throughput, minimally invasive, ultrasound guided model for the study of catheter associated urinary tract infections and device encrustation in mice. *J Urol* 2014; 192: 1856-1863 [PMID: 24866596 DOI: 10.1016/j.juro.2014.05.092]
- 7 熊飞. 导尿管拔管时机选择对降低尿潴留发生率的影响. 中国实用护理杂志 2012; 28: 58-59
- 8 李霞, 陶立翠. 留置导尿管拔管时机对腹腔镜术后患者排尿的影响. 齐齐哈尔医学院学报 2012; 33: 3290-3291
- 9 许鑫, 胡三莲, 周玲, 秦瑜, 陆盈颖. 腰椎骨折切开复位内固定术后镇痛期间尿管拔除时机的探讨. 解放军护理杂志 2010; 27: 331-333
- 10 Hosseinpour M, Noori S, Amir-Beigi M, Pourfakharan MH, Ehteram H, Hamsayeh M. Safety of latex urinary catheters for the short time drainage. *Urol Ann* 2014; 6: 198-201 [PMID: 25125890 DOI: 10.4103/0974-7796.134257]
- 11 杨京春, 刘名名. 尿管夹闭练习对脊柱术后患者拔除尿管的影响. 护士进修杂志 2011; 26: 1407-1409
- 12 Dubrovsky AS, Foster BJ, Jednak R, Mok E, McGillivray D. Visibility of the urethral meatus and risk of urinary tract infections in uncircumcised boys. *CMAJ* 2012; 184: E796-E803 [PMID: 22777988 DOI: 10.1503/cmaj.111372]
- 13 宁凤琴, 章春芝, 张鲁娜, 尹君, 张丽莉, 张雪峰. 不同拔管方法对患者尿道损伤的研究. 河北医药 2011; 33: 795-796
- 14 蔡岩. 禁食病人拔除留置导尿管时机的观察. 国际护理学杂志 2009; 28: 348-349
- 15 张皓洁, 滕芸, 杨丽, 张燕蕾. 不同拔除尿管方式对长期留置尿管患者拔除尿管后尿潴留发生率的影响. 护理实践与研究 2012; 9: 118-119

■创新亮点

此次研究阐述了胆外科术后导尿管的拔除方法和时机,并且为降低术后排尿相关并发症具有较好的指导作用。同时,研究中研究方法新颖,更好的了解导尿管的拔除方法和时间。

■同行评价

本研究有一定的临床借鉴意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



程序化急救护理在重症急性胰腺炎患者中的应用效果

华润

■背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种常见的外科急腹症,病情发展迅速,容易引发多种并发症,治疗不及时,死亡率高、且易复发,容易给患者生理、心理及家庭带来极大的负担。为了消除或减轻患者再发病的危险因素,降低复发率,可减轻患者家庭的经济负担,因此需对患者实施程序化急救护理。

华润, 海南农垦总医院东湖急诊科 海南省海口市 570102
华润, 主管护师, 主要从事急诊护理的研究。
作者贡献分布: 本文由华润独立完成。
通讯作者: 华润, 主管护师, 570102, 海南省海口市海府路10号, 海南农垦总医院东湖急诊科. huarun1214@163.com
电话: 0898-65392299
收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-02-07
接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Effects of programed emergency care in patients with severe acute pancreatitis

Run Hua

Run Hua, Department of East Lake Emergency, Hainan Nongken General Hospital, Haikou 570102, Hainan Province, China

Correspondence to: Run Hua, Nurse-in-Charge, Department of East Lake Emergency, Hainan Nongken General Hospital, 10 Haifu Road, Haikou 570102, Hainan Province, China. huarun1214@163.com

Received: 2015-01-22 Revised: 2015-02-07

Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To evaluate the effects of programed emergency care in patients with severe acute pancreatitis.

METHODS: Fifty-eight patients with severe acute pancreatitis treated from January 2013 to December 2013 at our hospital were included in an observation group to implement programed emergency care, and 55 patients with severe acute pancreatitis treated from January 2012 to December 2012 at our hospital were included in a control group to receive routine emergency care. The length of hospital

stay after intervention, satisfaction to nursing care, Karnofsky performance status (KPS) and Spitzer quality of life score were compared for the two groups.

RESULTS: In the observation group, 39 (67.2%) cases were very satisfied, 18 (31.0%) satisfied, and 1 (1.7%) not satisfied with the nursing care. The corresponding figures in the control group were 23 (41.8%), 25 (45.5%), and 7 (12.7%), respectively. There were significant differences between the two groups ($P < 0.05$). The length of hospital stay was significantly shorter in the observation group than in the control group (15.4 ± 2.2 d vs 21.4 ± 4.6 d, $P < 0.01$). KPS score was significantly higher in the observation group (76.9 ± 14.3 vs 61.4 ± 10.2 , $P < 0.01$), and the scores of all dimensions of the quality of life scale were significantly higher in the observation group ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Implementation of programed emergency nursing care in patients with severe acute pancreatitis can significantly reduce hospital stay and improve patient's satisfaction to nursing work, patient's health status, and quality of life.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Programed emergency care; Severe acute pancreatitis; Quality of life

Hua R. Effects of programed emergency care in patients with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1656-1659 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1656.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1656>

■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

摘要

目的: 探讨程序化急救护理在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者中的应用效果。

方法: 选取2013-01/2013-12在海南农垦总医院东湖急诊科救治的SAP患者58例为观察组, 实施程序化急救护理; 选取2012-01/2012-12在海南农垦总医院救治的SAP患者55例为对照组, 实施一般急救护理。比较两组患者干预后的住院时间、对护理工作的满意度、功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)及Spitzer生活质量总体评分。

结果: 观察组非常满意39例(67.2%)、满意18例(31.0%)、不满意1例(1.7%); 对照组非常满意23例(41.8%)、满意25例(45.5%)、不满意7例(12.7%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。干预后观察组的住院时间(15.4 ± 2.2 d)明显比对照组(21.4 ± 4.6 d)短($P<0.01$); 观察组的KPS评分(76.9 ± 14.3 分)明显高于对照组的评分(61.4 ± 10.2 分), 差异有统计学意义($P<0.01$); 观察组患者生活质量各维度评分均明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。

结论: 对SAP患者实施程序化急救护理, 可明显减少患者的住院时间, 提高患者对护理工作的满意度, 能明显改善患者的健康状况, 提高患者的生存质量。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 程序化急救护理; 重症急性胰腺炎; 生活质量

核心提示: 本研究结果显示, 通过对患者进行系列的心理及健康教育, 减少了患者的不良情绪, 提高了患者的满意度, 观察组的总满意率为98.3%, 不满意率为1.7%; 对照组的总满意率为87.3%, 不满意率为12.7%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

华润. 程序化急救护理在重症急性胰腺炎患者中的应用效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1656-1659 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1656.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1656>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种常见的外科急腹症, 病情发展迅速, 容

易引发多种并发症^[1,2], 死亡率高、且易复发, 容易给患者生理、心理及家庭带来极大的负担。由于现代生活水平提高, 饮食中脂类食物增多, 加上工作节奏快、生活不规律、过度饮酒、暴饮暴食等因素, 重症胰腺炎发病率逐年上升^[3,4]。发病因素较复杂, 常反复发作, 严重威胁患者的健康。SAP患者表现为剧烈全身炎症反应和全身性感染引起呼吸困难, 常伴有多器官功能障碍、休克等, 病情极为凶险, 治疗不及时可引起多种并发症, 甚至死亡^[5]。程序化急救护理是对患者通过实施有目的、有流程、有实施的护理模式, 避免慌乱的护理方式, 消除或减轻患者再发病的危险因素, 降低复发率, 可减轻患者家庭的经济负担。本研究对SAP患者实施程序化急救护理, 在临床上取得了不错的效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2013-12在海南农垦总医院东湖急诊科救治的SAP患者58例为观察组, 实施程序化急救护理; 选取2012-01/2012-12在本院救治的SAP患者55例为对照组, 实施一般急救护理。SAP的诊断符合中华医学会外科学分会胰腺外科学组制定的诊断标准^[6], 病情程度的评价采用Binder合并症积分和急性生理和慢性健康评分(APACHE II评分)。其中, 观察组男36例, 女22例, 平均年龄为38.6岁 \pm 5.7岁, Binder合并症积分在7.93分 \pm 2.51分, APACHE II评分为11.32分 \pm 3.27分, 胆源性21例、酗酒性15例、暴饮暴食10例、高脂血症6例、药物引发3例、不明原因3例; 对照组男33例, 女22例, 平均年龄为40.1岁 \pm 5.8岁, Binder合并症积分在7.95分 \pm 2.66分, APACHE II评分为11.45分 \pm 3.23分, 胆源性22例、酗酒性11例、暴饮暴食9例、高脂血症7例、药物引发3例、不明原因3例。两组患者在性别、年龄、病因、病情程度等方面差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 一般护理: 在治疗前要求禁食、禁水, 辅助有效呼吸, 有效保护胃肠黏膜, 持续胃肠减压, 液体复苏, 及时的营养支持, 感染预防, 使用抑肽酶抑制胰蛋白酶的活性及使用抑制胰腺外分泌的药物等。

1.2.2 程序化护理: (1)对诊断明确的患者采取急救措施: 立即禁水、禁食, 绝对卧床休息, 采

■ 研究前沿

一般的急救护理已不能满足患者对护理的需求, 而程序化急救护理是对患者通过实施有目的、有流程、有实施的护理模式, 避免慌乱的护理方式, 能有效地实施救治并满足患者的需求。

■ 相关报道

临床中对SAP患者大多实行一般急救护理, 缺少相关的程序及救治路径, 易浪费时间。

■创新亮点

本文探讨了程序化急救护理在SAP患者中的应用效果,通过分析患者住院时间、满意度、功能状态及生活质量情况等指标进行了解实施的必要性。

用肠梗阻导管进行胃肠减压,促进组织修复及体力恢复。对休克患者保持呼吸道通畅,必要时吸氧。持续进行心电监测、血氧饱和度监测,严密监测患者的体温、心率、呼吸、血压、血糖、血清电解质、血清淀粉酶、动脉血气,严密观察患者神志、皮肤黏膜及病情变化,当出现血压下降、尿量减少、冷汗、皮肤苍白等休克体征时,立即报告医生并积极配合抢救,观察呕吐物的颜色,记录引流量,密切关注有无多器官功能衰竭的症状。迅速建立静脉通道,保证药物运用;根据患者脱水程度及心肺功能及时纠正电解质及酸碱平衡。对腹痛剧烈的患者可肌注止疼药。对出现出血坏死型胰腺炎,立即进行肠腔灌洗,进行抗感染治疗;(2)心理护理: SAP病死率高,因此患者容易出现抑郁、焦虑、恐惧等负性情绪,在进行护理干预的同时要多了解患者的心理情况,有针对性地进行心理护理,让患者树立战胜疾病的信心;(3)健康教育: 在治疗的早期一定要保证禁食、禁水、禁运动,向患者说明此种要求的意义和目的,可直接影响患者的生命;根据病情给予肠外营养,48-72 h后可给予肠内营养,但要掌握肠内营养液的输注温度、速度及浓度。了解胰腺炎复发的特征,消除诱发因素,合理饮食,避免产气多及高脂肪高蛋白饮食,保持轻松、稳定的心理情绪,避免激动,加强锻炼,定期复诊。出现腹胀、腹痛等情况时及时就诊;(4)院外随访: 患者出院后每月进行1次电话随访,前3 mo每月进行1次家庭访视,了解患者的恢复及锻炼情况,解决患者在康复过程中遇到的问题。随访6 mo。

1.2.3 疗效评价: (1)比较两组患者干预后的住院时间; (2)比较两组患者对护理工作的满意度,包括非常满意、满意、不满意; (3)功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)^[7] 总分为0-100分,分值越低患者的情况越差,0分为死亡,100分为健康; (4)Spitzer生活质量总体评分^[8]包括5个维度,即日常生活、支持、健康、活动、精神,每项有3种选择,分别对应0、1、2分,分值越高,生存质量越好。该量表总体Cronbach's α 系数为0.813,各维度的Cronbach's α 系数在0.735-0.854之间。

统计学处理 用SPSS18.0统计软件对数据进行处理。计量资料以mean±SD表示,组间比较采用t检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验。以

表 1 两组患者对护理工作满意度比较 n(%)

分组	n	非常满意	满意	不满意
观察组	58	39(67.2)	18(31.0)	1(1.7)
对照组	55	23(41.8)	25(45.5)	7(12.7)
χ^2 值			7.996	
P值			0.005	

P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者对护理工作的满意度比较 观察组非常满意39例(67.2%)、满意18例(31.0%)、不满意1例(1.7%);对照组非常满意23例(41.8%)、满意25例(45.5%)、不满意7例(12.7%),差异有统计学意义(P<0.05)(表1)。

2.2 两组患者住院时间及评分比较 干预后观察组的住院时间(15.4 d±2.2 d)明显比对照组的住院时间(21.4 d±4.6 d)短(P<0.01);观察组的KPS评分(76.9分±14.3分)明显高于对照组的评分(61.4分±10.2分),差异有统计学意义(P<0.01);观察组患者生活质量各维度评分均明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.01)(表2)。

3 讨论

急性胰腺炎的病例中SAP的比例一般在10%-20%,该种患者的病情发展快,无明显的预示征兆,但是一旦发病可以将其发病的过程分为急性发病期、全身感染期和残余感染期3个过程^[9-11]。在急性发病期由于各种不同的因素可能会引起胰腺外分泌明显的增加,从而影响到胰腺本身和胰腺周围相关组织的消化的正常工作,进一步导致继发感染和坏死等不良后果,具体的症状是可以增加引起胃肠炎、腹膜炎的几率,最终导致胃肠动力学的明显障碍^[12,13]。本病病情重,死亡率较高,加上长时间的住院及高费用,给患者的心理及生存质量都带来了较大影响。程序化的急救流程可对危重患者进行有效的救护干预,减少从发病到处理的时间延误,提高救治的成功率,提高患者的满意度。

本研究结果显示,通过对患者进行系列的心理及健康教育,减少了患者的不良情绪,提高了患者的满意度,观察组的总满意率为98.3%,不满意率为1.7%;对照组的总满意率为87.3%,不满意率为12.7%,差异有统计学有意

■应用要点

通过本研究的分析,为程序化急救护理在SAP患者中的应用提供参考价值,并为护理人员明确了相应的救治流程及护理模式。

表 2 两组患者住院时间、Karnofsky体能状态、Spitzer评分比较

分组	住院时间(d)	Karnofsky体能 状态评分(分)	Spitzer评分(分)				
			日常生活	支持	健康	活动	精神
观察组	15.4 ± 2.2	76.9 ± 14.3	1.65 ± 0.24	1.73 ± 0.29	1.71 ± 0.28	1.61 ± 0.37	1.79 ± 0.26
对照组	21.4 ± 4.6	61.4 ± 10.2	1.20 ± 0.18	1.25 ± 0.26	1.18 ± 0.25	1.03 ± 0.31	1.29 ± 0.22
t值	-4.236	3.659	3.236	3.856	4.532	5.236	4.154
P值	0.000	0.003	0.008	0.002	0.000	0.000	0.000

同行评价

本研究从临床角度分析,切合实际全面阐述了程序化急救护理的必要性,重点说明实施程序化急救护理的应用效果,使救治程序流程化、及时化、人性化。

义($P<0.05$)。干预后观察组的住院时间为15.4 d ± 2.2 d, 对照组为21.4 d ± 4.6 d, 住院时间明显缩短, 差异有统计学意义($P<0.01$), 说明程序化急救护理可促进患者快速康复; 观察组的KPS评分(76.9分 ± 14.3分)明显高于对照组的评分(61.4分 ± 10.2分), 差异有统计学意义($P<0.01$), 说明运用程序化急救护理提高了患者出院后的健康状况; 程序化急救护理可改变患者的不良生活习惯, 促进健康行为。急性胰腺炎大多是由胆道疾患引起的, 在暴饮暴食、酗酒或食用油腻性的食物后而发作的, 因此对患者进行健康教育, 使患者注意平衡膳食, 改变暴饮暴食、酗酒等不良生活方式, 少食高脂肪类食物, 在明知自己有胆道疾病隐患时应积极地寻求医疗帮助, 主动就医, 积极配合治疗; 并对患者进行心理护理, 让患者了解疾病的相关知识, 并让患者明白情绪对疾病的影响, 让患者树立战胜疾病的信心^[14,15]。通过程序化急救护理, 观察组患者生活质量各维度评分均明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。

总之, 对SAP患者实施程序化急救护理, 可明显减少患者的住院时间, 提高患者对护理工作的满意度, 能明显改善患者的健康状况, 提高患者的生存质量, 为SAP患者的急救提供了一种程序化的救治方法, 值得临床推广。

参考文献

- Wilkman E, Kaukonen KM, Pettilä V, Kuitunen A, Varpula M. Early hemodynamic variables and outcome in severe acute pancreatitis: a retrospective single-center cohort study. *Pancreas* 2013; 42: 272-278 [PMID: 22982820 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318264c9f7]
- 雷若庆, 张圣道. 指南时代重症急性胰腺炎个体化治疗方案的发展. *中华肝胆外科杂志* 2011; 6: 444-445
- Babu RY, Gupta R, Kang M, Bhasin DK, Rana SS, Singh R. Predictors of surgery in patients with

- severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann Surg* 2013; 257: 737-750 [PMID: 22968079 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318269d25d]
- Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 261-270 [PMID: 21067283 DOI: 10.3109/00365521.2010.531486]
- 孙备, 贾光. 重症急性胰腺炎治疗的争议与共识. *中华消化外科杂志* 2012; 4: 314-317
- 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南. *中华外科杂志* 2007; 11: 727-729
- 欧春红, 陶红梅, 李毅, 曾庆安. 知行信(KSP)模式在重症急性胰腺炎患者中的应用效果分析. *中国急救复苏与灾害医学杂志* 2014; 2: 187-189
- Halonon KI, Pettilä V, Leppäniemi AK, Kempainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Long-term health-related quality of life in survivors of severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 782-786 [PMID: 12684744]
- 王玉辉, 甘玲, 王淼, 刘晓辉. 静脉血液滤过治疗36例重症急性胰腺炎疗效观察. *中华医院感染学杂志* 2013; 2: 313-314, 317
- Bourezane H, Kastler B, Kantelip JP. Late and severe acute necrotizing pancreatitis in a patient with liraglutide. *Therapie* 2012; 67: 539-543 [PMID: 23249582 DOI: 10.2515/therapie/2012076]
- Miranda CJ. Intra-abdominal pressure and abdominal perfusion pressure early in severe acute pancreatitis misses the forest for the trees. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 2300; author reply 2301 [PMID: 21948182 DOI: 10.1007/s11605-011-1701-9]
- 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
- Kochhar R, Noor MT, Wig J. Fungal infections in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 952-959 [PMID: 21299617 DOI: 10.1111/j.1440-1746]
- 赵丽梅, 冯志杰. 重症急性胰腺炎合并多脏器功能障碍综合征的非手术治疗. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1061-1068
- Heeter ZR, Hauptmann E, Crane R, Fotoohi M, Robinson D, Siegal J, Kozarek RA, Gluck M. Pancreaticocolonic fistulas secondary to severe acute pancreatitis treated by percutaneous drainage: successful nonsurgical outcomes in a single-center case series. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 122-129 [PMID: 23176965 DOI: 10.1016/j.jvir.2012.09.020]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



中西医结合治疗中晚期结肠癌患者的临床效果及安全性

马海峰, 柯纪定, 倪卫国

■背景资料

结肠癌为常见恶性肿瘤, 多发于直肠和乙状结肠交界处, 近年来结肠癌发病率呈逐年上升趋势, 而且已经成为我国第三大恶性肿瘤。

马海峰, 柯纪定, 倪卫国, 宁波市镇海龙赛医院消化科 浙江省宁波市 315200

马海峰, 副主任中医师, 主要从事消化系统疾病中西医结合诊治及内镜下治疗的研究。

作者贡献分布: 本文主要由马海峰写作完成; 柯纪定与倪卫国参与研究。

通讯作者: 马海峰, 副主任中医师, 315200, 浙江省宁波市镇海区招宝山街道胜利路356号, 宁波市镇海龙赛医院消化科。mahaifeng2001@163.com

电话: 0574-86299130

收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-02-06

接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Clinical efficacy and safety of combined Western medicine and traditional Chinese medicine treatment for patients with advanced colon cancer

Hai-Feng Ma, Ji-Ding Ke, Wei-Guo Ni

Hai-Feng Ma, Ji-Ding Ke, Wei-Guo Ni, Department of Gastroenterology, Zhenhai Longsai Hospital, Ningbo 315200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hai-Feng Ma, Associate Chief TCM Physician, Department of Gastroenterology, Zhenhai Longsai Hospital, 356 Shengli Road, Zhaobaoshan Street, Zhenhai District, Ningbo 315200, Zhejiang Province, China. mahaifeng2001@163.com

Received: 2015-01-22 Revised: 2015-02-06

Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy and safety of combined Western medicine and traditional Chinese medicine treatment for patients with advanced colon cancer.

METHODS: One hundred and forty-two patients with colon cancer were divided into

either a control group or a treatment group. Both groups received FOLFOX4 chemotherapy, and the treatment group additionally received traditional Chinese medicine. Clinical efficacy and safety were compared for the two groups.

RESULTS: The total response rate in the treatment group was 49.3%, which was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The proportions of $CD4^+$, $CD8^+$ lymphocytes and $CD4^+/CD8^+$ ratio in the control group after treatment were $33.9\% \pm 5.8\%$, $24.3\% \pm 5.2\%$ and 1.39 ± 0.34 , respectively; the corresponding values for the treatment group were $37.5\% \pm 5.9\%$, $29.1\% \pm 5.7\%$ and 1.24 ± 0.31 . These parameters were significantly improved in both groups after treatment, and the improvement was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). The incidence rates of hepatic dysfunction and thrombopenia between the two groups had no significant difference ($P > 0.05$). The incidence rates of gastrointestinal reaction, nausea, vomiting and hair loss in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Combined Western medicine and traditional Chinese medicine treatment for patients with advanced colon cancer is effective and safe.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; Chemotherapy; Traditional Chinese medicine; Clinical efficacy

Ma HF, Ke JD, Ni WG. Clinical efficacy and safety of combined Western medicine and traditional Chinese

■同行评议者

林洁, 副教授, 南方医科大学基础医学院病理学系

medicine for patients with advanced colon cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1660-1663 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1660.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1660>

摘要

目的: 分析中西医结合治疗中晚期结肠癌患者的临床效果及安全性。

方法: 选取2008-07/2012-06镇海龙赛医院收治的中晚期结肠癌患者142例, 均采用FOLFOX4方法化疗, 而观察组再给予中药扶正消积汤治疗, 治疗后观察治疗效果。

结果: 观察组治疗总有效率49.3%, 显著性高于对照组的29.6% ($P < 0.05$)。治疗后对照组CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺分别为33.9% ± 5.8%、24.3% ± 5.2%及1.39 ± 0.34; 治疗后观察组CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺分别为37.5% ± 5.9%、29.1% ± 5.7%及1.24 ± 0.31; 治疗后两组患者这些指标均有所改善, 但观察组改善情况显著性优于对照组 ($P < 0.05$)。两组间肝功能损害, 血小板减少发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但观察组胃肠道反应, 恶心呕吐及脱发发生率显著性低于对照组 ($P < 0.05$)。

结论: 中西医结合治疗中晚期结肠癌患者的临床效果满意, 可显著提高治疗总有效率, 降低治疗不良反应发生率, 建议在临床治疗中推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠癌; 化疗; 中医; 临床效果

核心提示: 中西医结合治疗中晚期结肠癌患者的临床效果满意, 可显著提高治疗总有效率, 降低治疗不良反应发生率, 建议在临床治疗中推广应用。

马海峰, 柯纪定, 倪卫国. 中西医结合治疗中晚期结肠癌患者的临床效果及安全性. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1660-1663 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1660.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1660>

0 引言

结肠癌为常见恶性消化系肿瘤, 多发于直肠和乙状结肠交界处, 近年来结肠癌发病率呈逐年上升趋势, 而且已经成为我国第三大恶性肿瘤。目前临床上对结肠癌发病原因还未达成统一

意见, 但可以肯定其发病主要跟遗传因素, 饮食等原因有关^[1,2]。结肠癌患者主要临床表现为消化不良、腹胀、消瘦及乏力等, 若不及时治疗, 可导致患者死亡。目前临床治疗结肠癌主要方法为保守药物化疗及根治性手术治疗, 一般来说临床分期I、II及III期患者常采用根治手术治疗, 术后再辅以放化疗, 以提高根治率^[3,4]。但临床分期IV期患者不采用手术治疗, 而是以放化疗、分子靶向等治疗为主。但单纯采用西医治疗可带来消化系反应等不良反应, 而且患者疗效也不尽如人意。中医为我国瑰宝, 而且研究^[5]也表明中药在治疗肿瘤方面也具有一定效果。本文对镇海龙赛医院收治的晚期结肠癌患者给予中西医结合治疗, 取得满意效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2008-07/2012-06镇海龙赛医院收治的结肠癌患者142例, 均经临床检查, 病理检查等确诊为结肠癌, 符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》中关于结肠癌的相关诊断标准^[6]。纳入标准: (1)患者不能手术及拒绝手术; (2)卡氏体能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分≥60分; (3)平均生存期≥3 mo。排除标准: (1)合并其他严重心、肺及肝等疾病患者; (2)有其他肿瘤患者; (3)1 mo内进行过抗肿瘤治疗患者; (4)对本文所用药物过敏患者。将纳入患者随机分为观察组及对照组, 均71例。其中对照组男41例, 女30例, 年龄42-70岁, 平均56.4岁 ± 3.2岁; 观察组男43例, 女28例, 年龄41-70岁, 平均56.0岁 ± 3.4岁。两组患者在年龄等方面差异无统计学意义, 具有可比性 ($P > 0.05$), 具体如表1。奥沙利铂, 费森尤斯卡比(武汉)医药有限公司, 批准文号: 国药准字H20093892; 亚叶酸钙, 普强苏州制药有限公司, 批准文号: 国药准字H20010804; 氟尿嘧啶, 沈阳药大药业有限责任公司, 批准文号: 国药准字H21021858。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均采用FOLFOX4方法进行化疗, 具体为奥沙利铂85 mg/m², 静脉滴注2 h, d1; 亚叶酸钙200 mg/m², 静脉滴注2 h, d1, 2; 氟尿嘧啶400 mg/m², 静脉推注, d1, 2; 氟尿嘧啶600 mg/m², 静脉滴注22 h, d1, 2。连续治疗14 d, 共治疗28 d。在采用化疗时患者均给予止吐, 保护胃黏膜等治疗^[7,8]。观察组患者再给予中药扶正消积汤治疗, 中药药方为茯苓12 g、党参15 g、甘

■ 研究前沿

部分结肠癌患者不采用手术治疗, 而是以放化疗、分子靶向等治疗为主。但单纯采用西医治疗可带来消化系反应等不良反应, 而且患者疗效也不尽如人意。中医为我国瑰宝, 而且研究也表明中药在治疗肿瘤方面也具有一定效果。

■ 相关报道

中医认为结肠癌属“肠癖”, “肠风”及“下痢”等范畴, 而且中医认为结肠癌发病原因主要跟毒聚, 气滞原因有关, 因此治疗结肠癌主要以保护机体正气, 增强机体对化疗耐受性及保护脏器为主。

■ 创新亮点

中西医结合治疗中晚期结肠癌临床上鲜有报道, 本文对中晚期结肠癌患者给予中西医结合治疗, 取得满意效果。

表 1 两组患者一般资料比较 (n = 71)

分组	年龄(岁)	性别(男/女)	TMN分期(n)		分化程度(n)		
			III期	IV期	低分化腺癌	中分化腺癌	高分化腺癌
对照组	56.4 ± 3.2	41/30	23	48	8	49	14
观察组	56.0 ± 3.4	43/28	24	47	10	48	13
χ^2/t 值	$t = 0.762$	$\chi^2 = 0.881$	$\chi^2 = 0.485$		$\chi^2 = 0.918$		
P值	>0.05	>0.05	>0.05		>0.05		

表 2 两组患者疗效比较 (n = 71)

分组	CR(n)	PR(n)	SD(n)	PD(n)	总有效率(%)
对照组	6	15	35	15	29.6
观察组	13	22	29	7	49.3
χ^2 值			5.779		
P值			<0.05		

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展。

表 3 两组患者免疫功能比较 (n = 71, mean ± SD)

分组	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	31.3 ± 5.4	33.9 ± 5.8	21.7 ± 4.3	24.3 ± 5.2	1.45 ± 0.44	1.39 ± 0.34
观察组	30.8 ± 5.1	37.5 ± 5.9	22.8 ± 4.1	29.1 ± 5.7	1.39 ± 0.41	1.24 ± 0.31
t值	0.711	5.432	0.816	7.650	0.564	4.388
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

草10 g、女贞子20 g等; 将所有药方混合, 水煎; 患者早晚2次服用, 每次100 mL^[9,10]。

1.2.2 效果评价: 治疗后评价患者近期疗效, 疗效可分为完全缓解(complete remission, CR), 部分缓解(partial remission, PR), 疾病稳定(stable disease, SD)及疾病进展(progressive disease, PD), 总有效率= (CR+PR)/总例数×100%。同时对患者免疫功能, 不良反应进行统计和比较。

统计学处理 应用SPSS13.0进行数据统计与分析, 计量资料采用t检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 如表2所示对照组CR 6例, PR 15例, 总有效率29.6%; 观察组CR 13例, PR 22例, 总有效率49.3%; 观察组总有效率高于对照组, 且差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者免疫功能比较 如表3所示治疗后对照组CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺分别为33.9%

±5.8%、24.3%±5.2%及1.39±0.34; 治疗后观察组CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺分别为37.5%±5.9%、29.1%±5.7%及1.24±0.31; 治疗后两组患者这些指标均有所改善, 但观察组改善情况显著性优于对照组($P<0.05$)。

2.3 两组患者不良反应比较 如表4所示两组间肝功能损害, 血小板减少发生率差异无统计学意义($P>0.05$), 但观察组胃肠道反应, 恶心呕吐及脱发发生率显著低于对照组($P<0.05$)。

3 讨论

结肠癌为恶性消化系统肿瘤, 手术根治术为常用治疗方法, 但也有部分患者因拒绝手术或有手术禁忌证而放弃手术治疗, 对于这类患者我们常采用化学药物治疗^[11]。FOLFOX4方案为治疗结肠癌患者常用方案, 该方案主要治疗药物为氟尿嘧啶, 亚叶酸钙及奥沙利铂。氟尿嘧啶是尿嘧啶同类物, 他进入人体后可干扰DNA及RNA合成, 从而抑制癌细胞生成及生长。奥

表 4 两组患者不良反应比较 [n = 71, n(%)]

分组	胃肠道反应	恶心呕吐	肝功能损害	血小板减少	脱发
对照组	38(53.5)	35(49.3)	11(15.5)	25(35.2)	20(28.2)
观察组	26(36.6)	22(31.0)	12(16.9)	16(22.5)	9(12.7)
χ^2 值	4.096	4.953	0.052	2.778	5.243
P值	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

■同行评价

本研究设计合理, 方法可靠, 对中晚期结肠癌的治疗具有一定参考意义。

沙利铂为第三代抗肿瘤药物, 具有对癌细胞显著毒害作用^[12,13]。亚叶酸钙为叶酸在人体内的活化形式, 常被作为抗贫血药物。但他也可以与氟尿嘧啶一齐作用于癌细胞, 起到治疗癌症的作用。虽然FOLFOX4方案治疗结肠癌具有一定疗效, 但有时患者近期疗效也不尽如人意, 而且患者治疗时也可发生恶心呕吐, 胃肠道反应等不良反应^[14]。

中医认为结肠癌属“肠癖”, “肠风”及“下病”等范畴, 而且中医认为结肠癌发病原因主要跟毒聚, 气滞原因有关, 因此治疗结肠癌主要以保护机体正气, 增强机体对化疗耐受能力及保护脏器等为主^[15]。

在本文治疗中, 我们对所有不进行手术患者均给予了FOLFOX4方案治疗, 而观察组患者又给予了中药扶正消积汤治疗。治疗后结果发现两组患者CD4⁺, CD8⁺水平均有所升高, 但观察组CD4⁺及CD8⁺升高水平显著性高于对照组, 这说明中西医结合治疗可有效增强患者免疫力。患者治疗后我们发现观察组近期总有效率为49.3%, 显著性高于对照组的29.6%, 这说明联合治疗可提高患者疗效。在不良反应统计中我们发现, 观察组恶心呕吐、胃肠道反应等不良反应发生率显著性低于对照组, 这说明联合治疗可降低患者化疗时不良反应发生率。

总之, 中西医结合治疗中晚期结肠癌患者的临床效果满意, 可显著提高治疗总有效率, 降低治疗不良反应发生率, 建议在临床治疗中推广应用。

4 参考文献

1 吕瑶, 石燕, 王治宽, 茅慧, 戴广海. 细胞因子诱导的杀伤细胞联合化疗治疗晚期结肠癌的随机对照研究. 癌症进展 2014; 12: 505-510
2 Chen R, Deng X, Wu H, Peng P, Wen B, Li F, Li F. Combined immunotherapy with dendritic cells and cytokine-induced killer cells for malignant

tumors: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2014; 22: 451-464 [PMID: 25073120 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.07.019]

3 周阿成, 金黑鹰, 张春霞, 王水明. 槲皮素对结肠癌作用及其机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 936-939
4 周强. 西妥昔单抗联合FOLFORI化疗方案治疗晚期结肠癌疗效观察. 山东医药 2014; 54: 66-67
5 韩惠杰, 宋伟祥, 李凤英, 王勇军. 健脾解毒降浊汤联合FOLFOX4方案治疗晚期结直肠癌效果观察. 人民军医 2014; 57: 283-284
6 廖大忠. 辨证论治配合化疗治疗中晚期结肠癌疗效观察. 陕西中医 2014; 35: 965-968
7 关心, 尚俊清, 周欣, 周建农. 大肠癌根治术中5-氟尿嘧啶缓释剂间质化疗的安全性观察. 山东医药 2012; 52: 71-72
8 谢智华, 戴德坚, 钟林, 易宜, 傅骏, 张治进, 张玉浩. 恩度联合FOLFOX4方案应用于Ⅱ和Ⅲ期结直肠癌辅助化疗的临床随机对照研究. 中华普通外科杂志 2013; 28: 758-762
9 曾琛, 邓晓明, 杜纪英, 崔伟锋. 中西医结合治疗中晚期结肠癌61例. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 335-337
10 付亚杰, 张阳, 袁桃花, 何世阳, 杨霞, 葛茂功. 扶正消积汤联合FOLFOX方案治疗中晚期结肠癌的疗效分析. 实用癌症杂志 2014; 29: 1167-1169
11 杨万广, 王万鹏, 张谢夫. ALDH1A2、MMP2和E-cadherin在结肠癌组织中的表达及相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21: 362-366
12 Huang EH, Hynes MJ, Zhang T, Ginestier C, Dontu G, Appelman H, Fields JZ, Wicha MS, Boman BM. Aldehyde dehydrogenase 1 is a marker for normal and malignant human colonic stem cells (SC) and tracks SC overpopulation during colon tumorigenesis. *Cancer Res* 2009; 69: 3382-3389 [PMID: 19336570 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4418]
13 Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Iovino F, Tarpin C, Diebel M, Esterni B, Houvenaeghel G, Extra JM, Bertucci F, Jacquemier J, Xerri L, Dontu G, Stassi G, Xiao Y, Barsky SH, Birnbaum D, Viens P, Wicha MS. Aldehyde dehydrogenase 1-positive cancer stem cells mediate metastasis and poor clinical outcome in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 45-55 [PMID: 20028757 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1630]
14 张明. 艾迪注射液联合FOLFOX4方案治疗结肠癌临床观察. 中国肿瘤临床与康复 2009; 16: 170-174
15 吕仙梅, 郑坚, 朱莹杰, 顾纭. 中医药联合化疗对大肠癌Ⅱ、Ⅲ期患者生存期的影响. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 1166-1170

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



结直肠癌根治术后发生肠梗阻的影响因素分析1686例

杨玉兵, 邢文英, 王耿泽

■背景资料

随着我国人口老龄化及饮食习惯的改变, 我国的结直肠癌的发病率和死亡率均呈逐渐上升趋势, 严重危害人的健康。肠梗阻是由于各种原因导致的肠道内容物通过障碍, 术后并发肠梗阻可加重了患者的痛苦, 延长了住院时间。本研究旨在探讨影响患者术后发生肠梗阻的影响因素, 为临床防治提供依据。

杨玉兵, 王耿泽, 南阳市中心医院普外科 河南省南阳市 473000
邢文英, 郑州大学基础医学院组织胚胎学教研室 河南省郑州市 450000
杨玉兵, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤外科治疗的研究。
作者贡献分布: 本文主要由杨玉兵、邢文英及王耿泽共同写作完成。
通讯作者: 王耿泽, 主任医师, 473000, 河南省南阳市工农路312号, 南阳市中心医院普外科。wanggengzeyn@126.com
电话: 0377-63200093
收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-02-07
接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Risk factors for postoperative ileus following radical resection for colorectal cancer

Yu-Bing Yang, Wen-Ying Xing, Geng-Ze Wang

Yu-Bing Yang, Geng-Ze Wang, Department of General Surgery, the Central Hospital of Nanyang City, Nanyang 473000, He'nan Province, China
Wen-Ying Xing, Department of Histology and Embryology, Basic Medical College of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China
Correspondence to: Geng-Ze Wang, Chief Physician, Department of General Surgery, the Central Hospital of Nanyang City, 312 Gongnong Road, Nanyang 473000, He'nan Province, China. wanggengzeyn@126.com
Received: 2015-01-22 Revised: 2015-02-07
Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To investigate the risk factors for postoperative ileus following radical resection for colorectal cancer.

METHODS: A total of 1686 patients with colorectal cancer who underwent radical resection from January 2010 to January 2014 were enrolled for the prospective cohort

study and received follow-up after discharge. Postoperative ileus was the outcome of follow-up. Patients with postoperative ileus were classified into group A ($n = 90$), and others into group B ($n = 1596$). Clinical data were compared between the two groups. Kaplan-Meier method was used to calculate the median time to postoperative ileus, and Cox proportional hazard model was performed to determine the risk factors.

RESULTS: The median follow-up time among the 1686 cases was 10.5 mo. Ninety cases developed postoperative ileus, and the median time to postoperative ileus was 2.46 wk. Stage III disease, history of colorectal cancer resection, preoperative intestinal obstruction, hypoproteinemia, conversion to open surgery, right hemicolectomy, left hemicolectomy, operation time ≥ 3 h, and postoperative radiotherapy were independent risk factors of postoperative ileus following radical resection for elderly patients with colorectal cancer, and laparoscopic operation was an independent protective factor ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Stage III disease, history of colorectal cancer resection, preoperative intestinal obstruction, hypoproteinemia, conversion to open surgery, right hemicolectomy, left hemicolectomy, operation time ≥ 3 h, and postoperative radiotherapy could increase the risk of postoperative ileus following radical resection for colorectal cancer, and laparoscopic operation could decrease the risk.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■同行评议者

朱永良, 副研究员, 浙江大学医学院附属第二医院消化实验室

Key Words: Colorectal cancer; Postoperative ileus; Risk factors

<http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1664>

Yang YB, Xing WY, Wang GZ. Risk factors for postoperative ileus following radical resection for colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1664-1669 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1664.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1664>

摘要

目的: 探讨结直肠癌患者根治术后发生肠梗阻的影响因素。

方法: 收集2010-01/2014-01于河南省南阳市中心医院接受根治手术的1686例结直肠癌患者研究对象, 建立一个前瞻性队列, 出院后进行随访, 随访终止时间是2014-10, 将肠梗阻视为随访结局, 并将术后并发肠梗阻的患者归为A组, 未发生肠梗阻者归为B组。采用Kaplan-Meier法计算肠梗阻的中位并发时间, 并采用Cox比例风险模型分析探讨其影响因素。

结果: 1686例患者的中位随访时间10.5 mo。90例患者术后并发肠梗阻, 中位并发时间是2.46 wk。Ⅲ期、大肠肿瘤切除史、术前合并肠梗阻、低蛋白血症、中转开腹、右半结肠切除术、左半结肠切除术、手术时间 ≥ 3 h、术后放疗是患者术后发生肠梗阻的独立危险因素, 腹腔镜手术是患者术后发生肠梗阻的独立保护因素。

结论: Ⅲ期、有大肠肿瘤切除史、术前合并肠梗阻、低蛋白血症、中转开腹、右半结肠切除术、左半结肠切除术、手术时间 ≥ 3 h、术后放疗可以增加结直肠癌患者根治术后发生肠梗阻的风险, 而腹腔镜手术降低了其风险。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠癌; 术后肠梗阻; 影响因素

核心提示: N₂期、有大肠肿瘤切除史、术前合并肠梗阻、低蛋白血症、中转开腹、右半结肠切除术、左半结肠切除术、手术时间 ≥ 3 h、术后放疗可以增加结直肠癌患者根治术后发生肠梗阻的风险, 而N₀期、腹腔镜手术降低了其风险。

杨玉兵, 邢文英, 王耿泽. 结直肠癌根治术后发生肠梗阻的影响因素分析1686例. *世界华人消化杂志* 2015; 23(10): 1664-1669 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1664.asp> DOI:

0 引言

结直肠癌包括结肠癌和直肠癌, 是我国常见的恶性肿瘤之一, 随着我国人口老龄化及饮食习惯的改变, 我国的结直肠癌的发病率和死亡率均呈逐渐上升趋势, 并且有老龄化的趋势^[1], 严重危害人的健康。以根治性手术治疗为主的综合治疗仍然是目前结直肠癌的主要治疗方案。肠梗阻是指由于各种原因导致的肠道内容物通过障碍, 术后并发肠梗阻可加重了患者的痛苦, 甚至可能进行二次手术, 延长了住院时间。本研究通过建立以接受根治手术的结直肠癌患者为基础的前瞻性队列, 应用单因素比较和Cox比例风险模型探讨影响患者术后发生肠梗阻的影响因素, 为临床防治提供依据, 现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 将2010-01/2014-01于河南省南阳市中心医院接受根治手术的1686例结直肠癌患者作为研究对象, 建立一个前瞻性队列, 纳入标准: (1)术前或术后病理检查结果确诊为结直肠癌; (2)均进行根治性手术; (3)年龄 ≥ 60 岁; (4)临床资料完整, 患者对本研究知情同意。排除标准: (1)合并有其他恶性肿瘤; (2)术前的辅助检查或术中探查发现有腹部种植或远处转移。本研究属于观察性研究, 不会增加患者的风险, 符合医学伦理要求, 已获得医院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 手术: 在具有手术适应证的前提下, 根据患者的具体临床情况及患者及其家属的意愿选择个体化的手术方案。术中进行肿瘤病灶的清除及淋巴结的清扫, 必要时可以给予腹腔化疗, 术后根据具体情况进行放疗。

1.2.2 病史采集: 对纳入队列研究的患者, 在术前采用调查问卷的方式采集其基线资料, 包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史、既往腹部手术史、术前合并症等, 然后根据术前、术后检查和术中记录采集患者的临床资料, 包括肿瘤分级、分期、手术入路、手术方式、手术时间、手术切缘状态、术后有无放化疗等。肿瘤分级包括1级(高分化)、2级(中分化)、3级(低分化)。肿瘤分期参照国际抗癌联盟(Union for

■ 研究前沿

以根治性手术治疗为主的综合治疗仍然是目前结直肠癌的主要治疗方案, 肠梗阻是结直肠癌患者根治术后常见的并发症之一, 虽然对肠梗阻的发病机制研究不断深入, 以及围手术期管理的增强, 但其发病率仍然较高, 故有必要对术后肠梗阻产生的影响因素进行分析来帮助临床进行防治。

■ 相关报道

许超等回顾性分析了1366例接受手术治疗的结直肠癌患者的临床资料, 采用Logistic回归分析发现ⅢC期、N₂期、开腹手术、术前合并肠梗阻等可增加患者术后肠梗阻的发生风险, 而腹腔镜手术、低位直肠前切除术等可降低此风险。

表 1 两组的基线资料比较 *n*(%)

项目	<i>n</i> (%)	A组	B组	χ^2 值	<i>P</i> 值
<i>n</i>		90	1596		
性别(男)	1048(62.2)	58(64.4)	990(62.0)	0.211	0.646
年龄(≥65岁)	551(32.7)	31(34.4)	520(32.6)	0.134	0.714
吸烟史	702(41.6)	40(44.4)	662(41.5)	0.308	0.579
饮酒史	559(33.2)	33(36.7)	526(33.0)	0.529	0.467
大肠肿瘤切除史	21(1.2)	4(4.4)	17(1.1)	7.910	0.005
术前合并症					
高血压	1044(61.9)	61(67.8)	983(61.6)	1.383	0.240
糖尿病	663(39.3)	38(42.2)	625(39.2)	0.335	0.563
肠梗阻	107(6.3)	12(13.3)	95(6.0)	7.809	0.005
贫血	95(5.6)	10(11.1)	85(5.3)	5.363	0.021
低蛋白血症	153(9.1)	14(15.6)	139(8.7)	4.840	0.028

International Cancer Control, UICC)和美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)颁布的结直肠癌第六版TNM分期标准, 分为 I - IV 期^[2]。术后即开始观察患者有无发生肠梗阻, 肠梗阻的诊断参考《临床常见疾病诊断标准》中的标准^[3], 出院后采用电话和门诊随访相结合的方式, 术后1年内每个月进行电话随访1-3次, 术后1、3、6、12、18、24 mo 进行门诊复查, 若未发现异常则建议患者每年复查1次, 随访终止时间为2014-10, 将肠梗阻视为随访结局, 并将术后并发肠梗阻的患者归为A组, 未发生肠梗阻者归为B组。

统计学处理 所有资料均采用SPSS19.0统计学软件进行统计分析, 定性资料采用 χ^2 检验, 定量资料以样本mean±SD表示, 用*t*检验, 采用Kaplan-Meier法计算肠梗阻的中位并发时间, 将单因素分析中 $P<0.10$ 的变量进行Cox比例风险模型分析, 探讨影响患者术后发生肠梗阻的影响因素, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的基线资料比较 1686例结直肠癌患者中位随访时间10.5 mo。90例患者术后并发肠梗阻, 归为A组($n=90$), 中位并发时间是2.46 wk, 剩余患者归为B组($n=1596$)。结果表明, 两组在大肠肿瘤切除史、术前合并肠梗阻、贫血、低蛋白血症等方面比较差异有统计学意义($P<0.05$), 在其他基线资料比较差异无明显统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 两组的临床资料比较 结果表明, 两组在肿瘤1级、3级、I 期、Ⅲ期、开放手术、中转

开腹、腹腔镜手术、右半结肠切除术、左半结肠切除术、低位直肠癌前切除术、手术时间、术后放疗等方面比较差异有统计学意义($P<0.05$), 其他资料比较差异无明显统计学意义($P>0.05$)(表2)。

2.3 Cox比例风险模型分析 Cox比例风险模型分析结果表明, Ⅲ期、大肠肿瘤切除史、术前合并肠梗阻、术前合并低蛋白血症、中转开腹、右半结肠切除术、左半结肠切除术、手术时间 ≥ 3 h、术后放疗是患者术后发生肠梗阻的独立危险因素($P<0.05$), 腹腔镜手术是患者术后发生肠梗阻的独立保护因素($P<0.05$)(表3)。

3 讨论

肠梗阻是结直肠癌患者根治术后常见的并发症之一, 其发生与多种因素有关, 包括: (1)术中切开肠道等应激可使患者的交感神经系统兴奋, 抑制了患者术后的胃肠道蠕动^[4]; (2)肠道的手术操作激活了粒细胞和单核巨噬细胞, 促进大量炎症因子的释放, 导致肠道炎症水肿, 抑制了肠道收缩^[5,6]; (3)腹部的手术操作可引起腹腔的黏连, 限制肠道的蠕动, 此外, 术后水电解质和酸碱平衡紊乱也可抑制肠道运动。本研究中术后肠梗阻发生率为5.34%, 低于国外的报道^[7,8], 原因可能是国家或地区的医疗水平、病例的个体差异、手术方式及手术入路有关。

结直肠癌的TNM分期是目前常用的指导治疗及评价预后的指标, 本研究中Ⅲ期是患者术后发生肠梗阻的独立危险因素($P<0.05$)。原因主要是Ⅲ期的患者转移的淋巴结较多, 在根

表 2 两组的临床资料比较 $n(\%)$

项目	$n(\%)$	A组	B组	χ^2 值	P 值
n		90	1596		
肿瘤分级					
1级	308(18.3)	9(10.0)	299(18.7)	4.353	0.037
2级	1051(62.3)	56(62.2)	995(62.3)	0.001	0.982
3级	327(19.4)	25(27.8)	302(18.9)	4.274	0.039
TNM分期					
I 期	463(27.5)	10(11.1)	453(28.4)	12.759	0.004
II 期	765(45.3)	32(35.6)	732(45.9)	3.654	0.059
III期	459(27.2)	48(53.3)	411(25.8)	32.712	<0.001
手术入路					
开放手术	603(35.8)	42(46.7)	561(35.2)	4.918	0.027
中转开腹	74(4.4)	9(10.0)	65(4.1)	7.133	0.008
腹腔镜手术	1009(59.8)	39(43.3)	970(60.8)	10.7876	0.001
手术方式					
右半结肠切除术	203(12.0)	20(22.2)	183(11.5)	9.307	0.002
横结肠切除术	212(12.6)	9(10.0)	203(12.7)	0.573	0.449
左半结肠切除术	105(6.2)	13(14.4)	92(5.8)	10.991	0.001
乙状结肠切除术	243(14.4)	12(13.3)	231(14.5)	0.090	0.764
低位直肠癌前切除术	445(26.4)	15(16.7)	430(26.9)	4.630	0.031
高位直肠癌前切除术	404(24.0)	14(15.6)	390(24.4)	3.688	0.055
其他	74(4.4)	7(7.8)	67(4.2)	2.602	0.107
手术时间 ≥ 3 h	793(47.0)	53(58.9)	740(46.4)	5.593	0.018
手术切缘阳性	153(9.1)	13(14.4)	140(8.8)	3.322	0.068
术后放疗	320(19.0)	25(27.8)	295(18.5)	4.786	0.029
术后化疗	909(53.9)	53(58.9)	856(53.6)	0.947	0.331

表 3 Cox比例风险模型分析结果

因素	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR	95%CI
III期	0.186	0.086	4.702	0.030	1.21	1.02–1.43
大肠肿瘤切除史	1.470	0.536	7.523	0.006	4.35	1.52–12.44
术前合并肠梗阻	0.921	0.346	7.093	0.008	2.51	1.28–4.95
术前合并低蛋白血症	0.172	0.084	4.206	0.040	1.19	1.01–1.40
中转开腹	0.602	0.295	4.166	0.041	1.83	1.02–3.26
腹腔镜手术	-0.567	0.211	7.021	0.007	0.57	0.38–0.86
右半结肠切除术	0.743	0.324	5.264	0.022	2.10	1.11–3.97
左半结肠切除术	1.149	0.424	7.347	0.007	3.16	1.38–7.25
手术时间 ≥ 3 h	0.220	0.105	4.388	0.036	1.25	1.01–1.53
术后放疗	0.097	0.048	4.094	0.043	1.10	1.00–1.21

治性手术中必须要扩大手术淋巴结的清扫范围, 这可以损伤淋巴系统, 可以造成淋巴回流障碍, 导致手术区域的组织水肿、渗液增多, 诱发局部的炎症反应, 增加了术后发生肠梗阻的风险。

腹部手术常可以引起术后的不同程度的腹腔黏连, 发生率可以高达60%以上。本研究

应用要点

由于我国的结直肠癌的发病率和死亡率均呈逐渐上升趋势, 而肠梗阻是结直肠癌患者根治术后常见的并发症之一, 本研究通过单因素比较和Cox比例风险模型, 提出了术后发生肠梗阻的危险因素和保护因素, 为临床防治提供了一个重要的参考依据。但本研究为单中心研究, 更确信的结果有待大样本、多中心研究所证实。

结果表明, 观察组中有4.4%的患者有大肠肿瘤的切除史, 远高于对照组的1.1%($P<0.01$), 结果表明, 大肠肿瘤切除史是患者术后发生肠梗阻的独立危险因素($P<0.05$), 与许超等^[9]的研究结果一致。原因可能是既往的大肠肿瘤切除手术破坏了肠道的正常结构, 促进了手术区域的黏连, 加大了此次结直肠癌根治术的难

■ 同行评价

目前对于结直肠癌患者根治术后发生肠梗阻的影响因素的研究比较少, 选题具有一定的新颖性. 该研究属于观察性研究, 不会增加患者的风险, 符合医学伦理要求.

度, 需要术前进行黏连的松解, 促进了炎症介质的释放, 导致术后肠梗阻的发生. 再加上患者的基础疾病较多, 应激能力较差, 发生肠梗阻的风险增加.

肠梗阻也是结直肠癌术前常见的一个并发症, 患者多伴有基础疾病, 合并肠梗阻后病情复杂, 手术风险也提高, 术后并发症的发生率增加^[10,11]. 术前的肠梗阻多为癌肿导致的闭袢性肠梗阻, 梗阻部位上方的肠腔内积存了大量排泄物, 肠管扩张, 不仅增加了术中感染的风险, 也使肠壁静脉回流障碍, 肠壁炎症水肿, 渗液增多, 抑制了肠道收缩, 增加了术后肠梗阻的发生率. 本研究中术前合并肠梗阻是患者术后发生肠梗阻的独立危险因素($P<0.05$). 术前合并低蛋白血症也是一个独立危险因素($P<0.05$), 原因可能是低蛋白血症不仅可使腹部的炎症反应或手术创伤加剧, 导致肠壁水肿, 并且也可增加肠内外的炎性渗出, 增加肠梗阻的发生风险.

本研究中右半结肠切除术、左半结肠切除术均是患者术后发生肠梗阻的独立危险因素($P<0.05$). 原因主要是右半结肠切除术的手术难度较大, 需清扫的淋巴结范围及分离的血管较大, 手术时间也较长, 淋巴系统损伤程度较其他手术方式大, 术后发生乳糜漏及肠梗阻的风险增加. 左半结肠切除术容易损伤支配左半结肠的副交感神经纤维, 导致交感神经相对兴奋, 抑制了患者术后的胃肠道蠕动, 诱发肠梗阻. 手术入路同样是术后发生肠梗阻的重要因素, 中转开腹是患者术后发生肠梗阻的独立危险因素($P<0.05$), 而腹腔镜手术是其保护因素. 因此, 腹腔镜手术相对传统的开腹手术在预防术后肠梗阻方面具有明显优势, 与以往的研究^[12,13]结果一致. 主要是因为前者手术切口较小, 对腹膜的损伤较小, 减少了术后肠道的恢复时间^[14], 并且腹腔镜手术可以减少纱布等异物对腹腔的刺激, 减轻了炎症反应. 此外, 相对开腹手术, 腹腔镜手术中暴露较少, 外界的温湿度对腹腔神经丛的刺激较小, 手术操作更加精细, 也减少了神经丛损伤的风险, 降低了术后发生肠梗阻的风险. 相反, 患者如果开始进行腹腔镜手术, 中途转为开腹手术, 不仅增加了手术时间, 使手术操作更复杂, 对患者的应激更大, 增大损伤风险的同时也增加了术后发生肠梗阻的发生率. 手术时间 ≥ 3 h是另一个

独立危险因素, 原因主要是手术时间越多, 手术的创伤越大, 暴露时间越长, 外界对肠道的刺激也越大, 肠梗阻的发生风险越大.

本研究还发现术后进行放疗患者术后发生肠梗阻的独立危险因素($P<0.05$). 早期研究^[15]结果表明, 术后辅助放疗的患者的肠梗阻发生率为23.0%, 明显高于非辅助放疗者的8.0%. 这主要是由于放疗可损伤癌肿周围的正常肠管, 导致肠壁充血水肿, 引起肠管之间的黏连, 增加了肠梗阻的发生风险^[16].

总之, N₂期、有大肠肿瘤切除史、术前合并肠梗阻、低蛋白血症、中转开腹、右半结肠切除术、左半结肠切除术、手术时间 ≥ 3 h、术后放疗可以增加结直肠癌患者根治术后发生肠梗阻的风险, 而N₀期、腹腔镜手术降低了其风险. 而本研究仍然存在一定的缺陷, 首先由于术后早期的肠梗阻多发生在2 wk左右, 部分轻度的早期炎性肠梗阻的症状不显, 故随访时可能遗漏一些合并肠梗阻的患者, 其次虽然本研究中队列的样本量达到1686例, 但本研究为单中心研究, 更可靠的结果需要进一步的大样本、多中心的临床研究所证实.

4 参考文献

- 1 万德森. 结直肠癌流行病学与预防. 中国中西医结合外科杂志 2011; 17: 3-7
- 2 杨刚. 结直肠癌TNM分期第六版介绍. 中华胃肠外科杂志 2004; 7: 482
- 3 陶天遵. 临床常见疾病诊断标准. 北京: 北京医科大学、中国协和协和医科大学联合出版社, 1993
- 4 袁凯涛, 石汉平. 术后肠梗阻(肠麻痹)的病因与预防. 中华普通外科学文献(电子版) 2010; 4: 588-591
- 5 Augestad KM, Delaney CP. Postoperative ileus: impact of pharmacological treatment, laparoscopic surgery and enhanced recovery pathways. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2067-2074 [PMID: 20440846]
- 6 Bauer AJ. Mentation on the immunological modulation of gastrointestinal motility. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 Suppl 1: 81-90 [PMID: 18402645 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01105.x]
- 7 Masoomi H, Kang CY, Chaudhry O, Pigazzi A, Mills S, Carmichael JC, Stamos MJ. Predictive factors of early bowel obstruction in colon and rectal surgery: data from the Nationwide Inpatient Sample, 2006-2008. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 831-837 [PMID: 22464661 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.01.044]
- 8 Löffler T, Rossion I, Bruckner T, Diener MK, Koch M, von Frankenberg M, Pochhammer J, Thomusch O, Kijak T, Simon T, Mihaljevic AL, Krüger M, Stein E, Prechtel G, Hodina R, Michal W, Strunk R, Henkel K, Bunse J, Jaschke G, Politt D, Heistermann HP, Fußer M, Lange C, Stamm A, Vosschulte A, Holzer R, Partecke LI, Burdzik E,

- Hug HM, Luntz SP, Kieser M, Büchler MW, Weitz J. HAnd Suture Versus STAPling for Closure of Loop Ileostomy (HASTA Trial): results of a multicenter randomized trial (DRKS00000040). *Ann Surg* 2012; 256: 828-835; discussion 835-836 [PMID: 23095628 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318272df97]
- 9 许超, 池畔. 结直肠癌根治术后肠梗阻的影响因素分析. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 361-364
- 10 王庆锋, 所剑, 陈岩, 王大广, 徐越超. 以肠梗阻为首发症状的老年结肠癌60例. *中国老年学杂志* 2013; 33: 1385-1387
- 11 刘志岩, 赵航. 结肠癌致肠梗阻103例临床分析. *中国老年学杂志* 2011; 31: 1877-1878
- 12 朱旭, 李炯, 曾冬竹, 石彦. 腹腔镜与开腹手术治疗结直肠癌术后肠梗阻的对比研究. *重庆医学* 2014; 43: 941-942
- 13 Ritvo P, Myers RE, Paszat L, Serenity M, Perez DF, Rabeneck L. Gender differences in attitudes impeding colorectal cancer screening. *BMC Public Health* 2013; 13: 500 [PMID: 23706029 DOI: 10.1186/1471-2458-13-500]
- 14 Uemura K, Tatewaki M, Harris MB, Ueno T, Mantyh CR, Pappas TN, Takahashi T. Magnitude of abdominal incision affects the duration of postoperative ileus in rats. *Surg Endosc* 2004; 18: 606-610 [PMID: 14752646]
- 15 Els M, Gross T, Ackermann C, Tondelli P. [The incidence of ileus after resection for rectal cancer with and without radiotherapy]. *Helv Chir Acta* 1993; 59: 729-733 [PMID: 8376133]
- 16 吕云福. 直肠癌根治术后肠梗阻原因与处理. *中华普外科手术学杂志(电子版)* 2014; 8: 125-127

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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》2013-2014 年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm>. (郭鹏)

舒适护理对直肠癌根治术患者生活质量的影响

张华, 叶建红, 李红

■背景资料

直肠癌根治术是治疗直肠癌的最有效方法, 手术的创伤大, 加强手术中的临床护理是很有必要的。随着护理模式的不断转变, 舒适护理得到临床中应用。因此, 了解舒适护理在直肠癌根治术中的应用效果具有重要的意义。

张华, 丽水市中心医院消毒供应室 浙江省丽水市 323000
叶建红, 李红, 丽水市中心医院肛肠科 浙江省丽水市 323000

张华, 主管护师, 主要从事普外科护理研究。

作者贡献分布: 此课题由张华与叶建红设计; 研究过程及数据分析由张华、李红及叶建红共同实施完成; 本论文写作由张华完成。

通讯作者: 叶建红, 护师, 323000, 浙江省丽水市括苍路289号, 丽水市中心医院肛肠科. 442339139@qq.com
电话: 0578-2285097

收稿日期: 2015-01-17 修回日期: 2015-02-04

接受日期: 2015-02-13 在线出版日期: 2015-04-08

Impact of comfort care on quality of life in colorectal cancer patients undergoing radical surgery

Hua Zhang, Jian-Hong Ye, Hong Li

Hua Zhang, Disinfection and Supply Room, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China
Jian-Hong Ye, Hong Li, Department of Anus & Intestine Surgery, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Hong Ye, Nurse, Department of Anus & Intestine Surgery, Lishui Central Hospital, 289 Kuocang Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. 442339139@qq.com

Received: 2015-01-17 Revised: 2015-02-04

Accepted: 2015-02-13 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To assess the impact of comfort care on quality of life in colorectal cancer patients undergoing radical surgery.

METHODS: One hundred and twelve colorectal cancer patients who underwent radical resection at our hospital from January 2012 to June 2014 were randomly divided into either a comfort

care group or a conventional care group, with 56 cases in each group. The conventional care group received routine care, and the comfort care group received comfort care. Care results were compared for the two groups.

RESULTS: Psychological, physiological and social and environmental comfort scores differed significantly between the two groups ($P < 0.05$). The quality of life score was significantly higher in the comfort care group than in the conventional care group (55.3 ± 6.4 vs 44.7 ± 6.1 , $P < 0.05$). The rate of postoperative complications was significantly lower in the comfort care group than in the conventional care group (3.6% vs 16.1%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Comfort care in patients with colorectal cancer undergoing radical surgery is feasible and can improve the quality of life and reduce postoperative complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Radical surgery; Comfort care; Quality of life

Zhang H, Ye JH, Li H. Impact of comfort care on quality of life in colorectal cancer patients undergoing radical surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1670-1673 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1670.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1670>

摘要

目的: 探讨舒适护理对直肠癌根治术患者的生活质量的影响。

■同行评议者

许剑民, 教授, 上海市复旦大学附属中山医院普外科

方法: 选取2012-01/2014-6丽水市中心医院112例直肠癌根治术患者为研究对象, 将其按照随机数字表法分为舒适组与常规组, 均56例。常规组患者应用常规护理, 舒适组在常规护理基础上应用舒适护理, 观察护理效果。

结果: 舒适组 vs 常规组心理、生理和社会以及环境舒适度评分, 差异有统计学意义($P<0.05$); 舒适组 vs 常规组生活质量评分(55.3 ± 6.4 分 vs 44.7 ± 6.1 分), 差异有统计学意义($P<0.05$); 舒适组 vs 常规组术后并发症发生率(3.6% vs 16.1%), 差异有统计学意义。

结论: 直肠癌根治术患者在常规护理的基础上实施舒适护理是可行的, 能够提高患者的生活质量, 并且提高其舒适度, 降低术后并发症, 值得临床中应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 直肠癌; 根治术; 舒适护理; 生活质量

核心提示: 舒适护理能够改善直肠癌根治术患者的生活质量评分, 并且提高其临床护理舒适度, 降低术后并发症, 应用价值高。

张华, 叶建红, 李红. 舒适护理对直肠癌根治术患者生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1670-1673 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1670.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1670>

0 引言

直肠癌是临床中比较常见的消化系恶性肿瘤, 且在临床中具有较高的发病率, 临床中常常采取手术治疗, 且根除病灶, 进一步改善患者的预后。临床中加强直肠癌根治术的临床护理是很有必要的, 且对促进术后康复也具有较好的效果。随着护理模式的不断转变, 舒适护理在临床护理中得到应用, 且这种护理方法个体化强, 能够较好的改善预后^[1]。因此, 本研究重点探讨舒适护理在直肠癌根治术中的应用效果, 具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 将2012-01/2014-06丽水市中心医院112例直肠癌根治术患者作为研究对象, 并且将其按照随机数字表法分为舒适组与常规组, 均56例。舒适组男28例, 女28例, 患者年龄

40-77岁, 平均年龄为 57.2 ± 8.3 岁。病理类型: 乳头状癌15例、高分化癌15例、低分化癌20例、黏液腺癌6例。Dukes分期: A型患者24例、B型患者20例、C型患者12例。文化程度: 高中及以下文化20例、高中以上文化36例。常规组男30例, 女26例, 患者年龄41-79岁, 平均年龄为 58.7 ± 8.1 岁。病理类型: 乳头状癌14例、高分化癌16例、低分化癌19例、黏液腺癌7例。Dukes分期: A型患者25例、B型患者20例、C型患者11例。文化程度: 高中及以下文化22例, 高中以上文化34例。舒适组与常规组患者的基本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 护理: 此次研究的常规组患者采取常规的护理, 而舒适组在常规护理基础上采取全面、系统化的舒适护理, 具体的方法如下。

术前舒适护理实施: 护理人员应全面的了解患者对手术的认知度和意识状态以及感觉运动等情况, 尤其加强患者的心理状况的分析。同时, 采取规范化的言语进行解释手术的重要性和效果, 积极的鼓励患者, 消除其思想顾虑, 并且提高其治疗信心。另外, 护理人员应加强患者的营养支持, 增强其抵抗力, 更好的满足其舒适感。护理人员应指导患者进行深呼吸, 减轻其紧张情绪^[2]。

术中舒适护理实施: 患者在进入手术室之后, 护理人员应详细的介绍手术室的环境, 鼓励患者积极地面对手术, 使其保持良好的心态。护理人员应使用温暖的语言进行关心与安慰患者, 且医护人员操作动作需要温柔, 让患者产生满意和安全的感受。同时, 手术中加强患者隐私保护, 在保证不影响手术的前提下, 尽量地减少暴露时间^[3]。

术后舒适护理实施: 手术结束之后, 护理人员应加强术后的各种引流护理, 且搬动患者动作轻柔, 避免过度的震动引发疼痛, 加强交流。同时, 告诉患者的家属手术情况, 减轻其心理压力, 并详细的讲述术后并发症和注意事项。另外, 护理人员详细向患者介绍术后疼痛的原因, 加强疼痛护理。与此同时, 护理人员多关心患者, 并且及时的反馈术后的状况, 从而减轻患者的顾虑和身体的疼痛^[4]。

1.2.2 观察指标: (1)护理舒适度; (2)生活质量; (3)术后并发症。

■ 研究前沿

本研究重点分析舒适护理在直肠癌根治术中的应用效果, 且舒适护理也是临床中护理的新模式, 对改善患者的预后具有较好的效果。因此, 研究重点分析其应用价值。

■ 相关报道

临床中对于直肠癌根治术的护理有较多的报道, 均认为加强针对性的护理是很有必要的, 且对改善患者预后也具有较强的作用。本研究分析了舒适护理在根治性手术中的应用效果。

■ 创新亮点

本研究全面的分析舒适护理在直肠癌根治术中的应用效果, 且文章中的观察指标新型, 客观性强, 更充分的说明舒适护理对提高患者生活质量具有重要的作用.

表 1 舒适组与常规组护理舒适度评分对比 ($n = 56$, mean \pm SD, 分)

分组	心理舒适度	生理舒适度	社会舒适度	环境舒适度
舒适组	76.6 \pm 10.4	79.5 \pm 9.8	77.3 \pm 8.9	89.4 \pm 9.5
常规组	60.2 \pm 8.9	62.4 \pm 8.4	66.4 \pm 7.9	71.3 \pm 10.4
t 值	6.319	6.147	5.403	7.814
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 舒适组与常规组术后并发症对比观察 ($n = 56$)

分组	褥疮	排便困难	皮肤感染	并发症发生率 n (%)
舒适组	0	2	0	2(3.6)
常规组	1	4	4	9(16.1)
χ^2 值				9.344
P 值				<0.05

1.2.3 评定方法: 舒适度评定: 依据Kolcaba制定的舒适状况量表进行评估, 主要包括心理、生理和社会以及环境4个方面, 且每项评分均为0-100分, 分值越高表示舒适度越好^[5].

生活质量(quality of life, QOL)评定: 依据QOL评分进行评估, 分值为0-60分, 分值越高则表示患者的QOL越高^[6].

统计学处理 采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean \pm SD进行表示, 独立样本采取 t 进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 护理舒适度观察 舒适组心理、生理和社会以及环境舒适度评分均高于常规组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

2.2 QOL评分观察 舒适组QOL评分55.3分 \pm 6.4分, 常规组QOL评分44.7分 \pm 6.1分, 舒适组高于常规组, 差异有统计学意义($t = 11.431$, $P < 0.05$).

2.3 术后并发症观察 舒适组术后并发症发生率3.6%, 常规组术后并发症发生率16.1%, 舒适组明显的低于常规组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

3 讨论

直肠癌是临床中常见恶性肿瘤, 且在近年来其发病率也在不断的增加, 对患者的QOL具有重要的影响. 临床中常常采取根治性手术进行治疗, 目的是更好的控制病情发展, 延长患者的

生存期, 进一步提高其QOL^[7,8]. 临床实施手术治疗的过程中, 属于一种应激操作, 很容易对患者的心理和身体上造成极大的影响^[9]. 因此, 手术的过程中加强针对性的护理是可行的, 对改善患者的预后和降低相关并发症具有重要的作用.

随着人们生活水平的不断提高, 常规的护理已经越来越满足不了患者的需求, 提高临床护理质量在临床中具有重要的意义. 舒适护理是近年来发展的一种新型护理方法, 且效果明显^[10,11]. 这种护理方法主要是贯穿在整个临床护理工作中, 且全面的渗透到每一项护理事项中, 从而改善患者的临床症状, 使其能够更好的配合临床治疗, 降低相关并发症的发生^[12]. 此次的临床研究分析, 对于根治性手术患者在常规护理的基础上实施舒适护理是可行的, 能够提高患者的QOL, 并且提高其舒适度, 进一步降低术后的并发症发生. 主要是由于整个护理的过程中, 加强针对性的护理, 并且合理的利用专业知识和技巧对患者进行施护, 大大地降低患者手术前和手术后的紧张感. 同时, 护理人员以舒适护理贯穿在护理过程中, 让患者在护理的过程中得到尊重, 更好的满足患者的护理需求, 从而增加了患者对手术的信心, 并且主动的配合手术, 提高整体效果^[13,14]. 舒适护理的实施充分的体现了“以患者为中心”的新型护理理念, 大大地减轻了患者痛苦, 提高其临床护理舒适度^[15]. 舒适护理的实施更注重实际的临床操作和护理, 让患者得到全面的关注, 从而改善了QOL.

■ 应用要点

此次的临床研究阐述了舒适护理对提高直肠癌根治术患者的生活质量效果, 且对预后直肠癌根治术的护理具有较强的指导作用. 同时, 舒适护理也是新型护理方法, 在未来的护理过程中具有较好的应用前景.

总之, 临床中对于直肠根治术患者实施舒适护理效果明显, 能够提高其QOL. 同时, 进一步提高护理舒适度, 降低手术后的相关并发症, 值得临床中应用.

4 参考文献

- 1 常秀平. 舒适护理对直肠癌根治术患者舒适度及生活质量的作用. 国际护理学杂志 2013; 32: 333-334
- 2 符娟. 舒适护理在直肠癌根治术中应用效果分析. 中国社区医师(医学专业) 2011; 13: 297
- 3 禹代凤, 严茂春, 邓蓉, 张继秀. 舒适护理在直肠癌患者围术期中的应用. 现代医药卫生 2012; 28: 2440-2441
- 4 刘福艳, 张秀洲, 耿君. 舒适护理在肺癌根治术患者围术期的应用. 齐鲁护理杂志 2009; 15: 41-42
- 5 廖丽琳. 舒适护理在腹腔镜下直肠癌根治术中的应用. 现代医药卫生 2012; 28: 2617-2619
- 6 袁菊. 舒适护理理念在直肠癌根治术后吻合口瘘患者中的应用效果分析. 内蒙古中医药 2014; 33: 156
- 7 周淑珍, 张丽华, 张丽霞, 陈幼燕. 舒适护理在结直肠癌手术患者中的应用. 中华现代护理杂志 2014; 20: 537-539
- 8 孙彩霞. 舒适护理干预在直肠癌miles术患者应用中的效果评价. 黄山: 第四届安徽肿瘤内科大会暨第二届苏皖肿瘤内科治疗进展学术会议. 2012
- 9 王雪琴, 王咏梅. 结直肠癌患者围手术期舒适护理的效果观察. 中国现代医药杂志 2013; 15: 85-86
- 10 Borzou SR, Anosheh M, Mohammadi E, Kazemnejad A. Patients' perception of comfort facilitators during hemodialysis procedure: a qualitative study. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16: e19055 [PMID: 25237587 DOI: 10.5812/ircmj.19055]
- 11 辛若梅, 吴媛, 童秀兰. 舒适护理对直肠癌Miles术后患者康复的作用. 国际护理学杂志 2013; 32: 89-91
- 12 李艳艳. 舒适护理在中低位直肠癌外翻肛门切除吻合术中的应用. 中国医药导报 2012; 9: 151-152
- 13 徐敏, 徐静. 对结直肠癌手术患者开展舒适护理效果观察. 中华全科医学 2012; 10: 1323-1324
- 14 唐晓, 李永翠. 进展期中低位直肠癌围手术期的舒适护理与生活质量. 国际护理学杂志 2010; 29: 901-903
- 15 胡星兰. 舒适护理在腹腔镜直肠癌根治术中的应用. 中国实用护理杂志 2011; 27: 30-31

同符评价

本研究对以后直肠癌根治术患者的临床护理具有较好的指导作用. 观点鲜明, 结果真实可信, 实际应用价值高, 文章可读性强, 值得临床中应用.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期大肠癌的临床疗效

张洁, 班丽英

■背景资料

大肠癌作为常见的消化系恶性肿瘤之一, 其早期症状不明显, 部分仅出现隐约不适、消化不良等, 随着病情的进展, 其症状的表现也逐渐明显, 可表现为便血、腹痛、腹胀、发热等症状。该病的发病原因主要包括饮食、环境及遗传等因素, 其中高脂、低膳食纤维饮食等都是大肠癌的常见危险因素。

张洁, 班丽英, 大连医科大学附属第一医院肿瘤科 辽宁省大连市 116011

张洁, 副主任医师, 主要从事恶性肿瘤综合治疗的研究。

作者贡献分布: 本文主要由张洁与班丽英共同写作完成。

通讯作者: 班丽英, 教授, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院肿瘤科。

bly7011@163.com

电话: 0411-83635963

收稿日期: 2015-01-17 修回日期: 2015-02-09

接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Clinical effects of bevacizumab combined with chemotherapy for advanced colorectal cancer

Jie Zhang, Li-Ying Ban

Jie Zhang, Li-Ying Ban, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Correspondence to: Li-Ying Ban, Professor, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. bly7011@163.com

Received: 2015-01-17 Revised: 2015-02-09

Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer.

METHODS: One hundred and seventy-eight patients with advanced colorectal cancer were divided into either an observation group (85 cases) or a control group (93 cases). The observation group was treated by bevacizumab combined with chemotherapy, and the control group was treated by XELOX chemotherapy.

The clinical effects, side effects, and quality of life were compared for the two groups.

RESULTS: The response rate for the observation group was significantly better than that for the control group (67.06% vs 47.31%, $P < 0.05$). The rate of bone marrow suppression for the observation group was significantly lower than that for the control group (26.32% vs 50.54%, $P < 0.05$). There were no significant differences in the rates of bone marrow suppression, neurotoxicity, gastrointestinal reaction, liver and kidney toxicity, or immune system disorders (25.88% vs 26.88%, 17.65% vs 20.43%, 20.00% vs 23.66%, 15.29% vs 11.83%, 11.76% vs 8.60%, $P > 0.05$). The scores of quality of life for the observation group posttreatment were similar to prior-treatment values (65.62 ± 3.34 vs 67.83 ± 4.06 , 67.67 ± 3.46 vs 69.26 ± 3.98 , 66.15 ± 3.52 vs 68.11 ± 3.96 , 66.58 ± 3.51 vs 68.02 ± 4.02 , 66.83 ± 3.55 vs 68.39 ± 3.81 , $P > 0.05$). The scores of quality of life for the control group were significantly lower after treatment than prior-treatment (51.57 ± 3.26 vs 67.89 ± 4.11 , 54.62 ± 3.31 vs 69.30 ± 3.89 , 53.24 ± 3.28 vs 68.15 ± 3.92 , 52.26 ± 3.22 vs 67.97 ± 4.11 , 53.16 ± 3.28 vs 68.41 ± 3.80 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Bevacizumab combined with chemotherapy has better clinical effects than chemotherapy alone in the treatment of advanced colorectal cancer, without significant impact on side effects and quality of life.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Advanced colorectal cancer; Bevacizumab; Chemotherapy

■同行评议者

顾晋, 教授, 主任医师, 博士生导师, 北京大学肿瘤医院

Zhang J, Ban LY. Clinical effects of bevacizumab combined with chemotherapy for advanced colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1674-1678 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1674.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1674>

摘要

目的: 探讨对晚期大肠癌患者采用贝伐珠单抗联合化疗治疗的临床效果。

方法: 随机选取大连医科大学附属第一医院收治的178例晚期大肠癌患者, 按照实际治疗方案分为观察组85例和对照组93例, 观察组患者给予贝伐珠单抗联合化疗治疗, 对照组患者给予XELOX方案治疗, 比较两组患者的近期疗效、不良反应发生情况以及治疗后的生活质量。

结果: 观察组患者临床疗效显著优于对照组(67.06% vs 47.31%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者骨髓抑制、神经毒性、胃肠道反应、肝肾毒性及免疫系统障碍发生率比较(25.88% vs 26.88%、17.65% vs 20.43%、20.00% vs 23.66%、15.29% vs 11.83%、11.76% vs 8.60%), 差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者化疗后各项生活质量评分无明显变化, 与化疗前比较(65.62分 \pm 3.34分 vs 67.83分 \pm 4.06分、67.67分 \pm 3.46分 vs 69.26分 \pm 3.98分、66.15分 \pm 3.52分 vs 68.11分 \pm 3.96分、66.58分 \pm 3.51分 vs 68.02分 \pm 4.02分、66.83分 \pm 3.55分 vs 68.39分 \pm 3.81分, 差异无统计学意义($P>0.05$); 对照组患者化疗后各项生活质量评分均显著下降, 与化疗前比较(51.57分 \pm 3.26分 vs 67.89分 \pm 4.11分、54.62分 \pm 3.31分 vs 69.30分 \pm 3.89分、53.24分 \pm 3.28分 vs 68.15分 \pm 3.92分、52.26分 \pm 3.22分 vs 67.97分 \pm 4.11分、53.16分 \pm 3.28分 vs 68.41分 \pm 3.80分), 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 对晚期大肠癌患者采用贝伐珠单抗联合化疗治疗, 能有提高患者的近期疗效, 不增加化疗不良反应, 对患者生活质量影响较小, 值得推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 晚期大肠癌; 贝伐珠单抗; 化疗

核心提示: 本研究中, 对照组通过采用奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)方案治疗, 患者的近期疗效仅为47.31%, 远远低于观察组的67.06%, 表

明常规方案在晚期患者中的近期疗效比较差。因此需要在临床中选择更加有效、安全的治疗方案。

张洁, 班丽英. 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期大肠癌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1674-1678 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1674.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1674>

0 引言

大肠癌是一种较为常见的消化系统恶性肿瘤, 可发生在结肠的各个部位^[1]. 临床中对晚期大肠癌主要以化疗为主, 其中以奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)等方案为主. 贝伐珠单抗是一种人源单克隆抗体, 近年来在肿瘤中逐渐得到应用^[2]. 为了分析贝伐珠单抗联合化疗方案在晚期大肠癌临床中应用价值, 大连医科大学附属第一医院对178例患者进行分析, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取大连医科大学附属第一医院于2010-10/2013-09收治178例晚期大肠癌患者作为研究对象. 纳入标准: (1)符合《西医诊断学》^[3]中大肠癌的相关诊断标准; (2)术后病理和临床特征确诊为TNM分期标准中IV期大肠癌者; (3)预计生存期 >3 mo; (4)均签署知情同意书者. 排除标准: (1)合并严重性感染者; (2)合并严重性心、肝、肾功能不全者; (3)妊娠、哺乳期妇女. 按照实际治疗方案将178例患者分为观察组85例和对照组93例. 其中观察组男37例, 女48例, 年龄为23-76岁, 平均年龄为48.6岁 \pm 2.2岁; 对照组男44例, 女49例, 年龄为20-75岁, 平均年龄为47.3岁 \pm 1.8岁. 两组患者的性别、年龄等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 国药准字H20000337); 贝伐珠单抗注射液(瑞士罗氏制药公司生产, 批准文号S20120068); 卡培他滨(上海罗氏制药有限公司生产, 国药准字J20080101).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 观察组患者给予贝伐珠单抗联合化疗治疗, 首日奥沙利铂130 mg/m², 2 h静脉滴注; 卡培他滨2 g/(m²·d), 口服, 2次/d, 连用14 d; 3 wk为1个治疗周期; 贝伐珠单抗注射液5 mg/kg, 1次/2 wk, 或7.5 mg/kg, 1次/3 wk. 共治疗8个周期。

■ 研究前沿

患者在发病时多有手术切除的机会, 但出现复发及转移的患者比较多. 临床中对于晚期大肠癌主要以化疗为主, 常见的化疗方案包括XELOX、IFL、FOLFOX等, 但整体疗效并不理想, 且不良反应较多, 不利于患者耐受, 从而限制了这些方案在晚期大肠癌中的应用。

■ 相关报道

临床研究表明, 贝伐珠单抗主要通过内皮细胞的蛋白水解分解进行代谢, 无需均通过肾脏和肝脏的消除, 从而能有效减少肝肾不良反应。

表 1 两组患者临床疗效比较 $n(\%)$

分组	n	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	85	25(29.41)	32(37.65)	13(15.29)	15(17.65)	57(67.06) ^a
对照组	93	16(17.20)	28(30.11)	22(23.66)	27(29.03)	44(47.31)

^a $P<0.05$ vs 对照组. CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展.

表 2 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较 $n(\%)$

分组	n	骨髓抑制	神经毒性	肠胃道反应	肝肾毒性	免疫系统障碍
观察组	85	22(25.88)	15(17.65)	17(20.00)	13(15.29)	10(11.76)
对照组	93	25(26.88)	19(20.43)	22(23.66)	11(11.83)	8(8.60)

表 3 两组患者治疗后生活质量评分比较 (mean \pm SD, 分)

分组	时间	n	躯体功能	心理功能	社会功能	物质生活	总分
观察组	化疗前	85	67.83 \pm 4.06	69.26 \pm 3.98	68.11 \pm 3.96	68.02 \pm 4.02	68.39 \pm 3.81
	化疗后		65.62 \pm 3.34	67.67 \pm 3.46	66.15 \pm 3.52	66.58 \pm 3.51	66.83 \pm 3.55
对照组	化疗前	93	67.89 \pm 4.11	69.30 \pm 3.89	68.15 \pm 3.92	67.97 \pm 4.11	68.41 \pm 3.80
	化疗后		51.57 \pm 3.26 ^a	54.62 \pm 3.31 ^a	53.24 \pm 3.28 ^a	52.26 \pm 3.22 ^a	53.16 \pm 3.28 ^a

^a $P<0.05$ vs 同组化疗前.

对照组给予XELOX方案治疗, 首日奥沙利铂130 mg/m², 2 h静脉滴注; 卡培他滨2 g/(m²·d), 口服, 2次/d, 连用14 d; 3 wk为1个治疗周期; 共治疗8个周期.

1.2.2 观察指标: 观察与比较两组患者的近期疗效、不良反应发生情况以及治疗后的生活质量. 其中, 生活质量评分采用李凌江等^[4]制定的《生活质量综合评定问卷》进行评价.

1.2.3 疗效评价标准: 参考世界卫生组织(World Health Organization, WHO)实体瘤的疗效标准^[5]对本研究结果进行判定. (1)完全缓解(complete remission, CR): 全部可见病变完全消失, 且维持时间>4 wk; (2)部分缓解(partial remission, PR): 病灶最大径及其最大垂直径的乘积减少>50%, 且维持时间>4 wk; (3)稳定(stable disease, SD): 病灶两径乘积减少<25%, 或增加<25%, 无新病灶出现; (4)进展(progressive disease, PD): 病灶两径乘积增加>25%, 或有新的病灶出现. 总有效率 = (完全缓解+部分缓解)/总例数 \times 100%

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 两组患者临床疗效比较 观察组患者临床疗效显著优于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较 两组患者骨髓抑制、神经毒性、肠胃道反应、肝肾毒性及免疫系统障碍发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表2).

2.3 两组患者化疗后生活质量评分比较 观察组患者化疗后各项生活质量评分无明显变化, 与化疗前比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 对照组患者化疗后各项生活质量评分均显著下降, 与化疗前比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表3).

3 讨论

大肠癌作为常见的消化系恶性肿瘤之一, 其早期症状不明显, 部分仅出现隐约不适、消化不良等, 随着病情的进展, 其症状的表现也逐渐明

显,可表现为便血、腹痛、腹块、发热等症状^[6]。该病的发病原因主要包括饮食、环境及遗传等因素,其中高脂、低膳食纤维饮食等都是大肠癌的常见危险因素。患者在发病时多有手术切除的机会,但出现复发及转移的患者比较多。临床中对于晚期大肠癌主要以化疗为主,常见的化疗方案包括XELOX、IFL、FOLFOX等,但整体疗效并不理想,且不良反应较多,不利于患者耐受,从而限制了这些方案在晚期大肠癌中的应用^[7]。本研究中,对照组通过采用XELOX方案治疗,患者的近期疗效仅为47.31%,远远低于观察组的67.06%,表明常规方案在晚期患者中的近期疗效比较差。因此需要在临床中选择更加有效、安全的治疗方案。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种常见的促血管生成因子,其能促进血管内皮细胞增殖及促进新生血管的生成^[8]。临床研究^[9]表明,肿瘤细胞能分泌与旁分泌出VEGF,从而进行肿瘤血管内皮细胞刺激,促使内皮细胞增殖、迁移及肿瘤持续生长,且提高血管通透性,导致周围组织纤维蛋白沉着及内皮细胞浸润,使肿瘤细胞进入新生血管,从而促进肿瘤转移。大肠癌患者的肿瘤组织与血清中的VEGF呈高表达,且和肿瘤转移、复发有关。故VEGF可作为抗结肠癌血管生成治疗的重要靶点。

本研究中,观察组的总有效率为67.06%,显著高于对照组的47.31%,表明贝伐珠单抗联合化疗能获得较好的近期疗效。主要是由于贝伐珠单抗是一种重组的人类单克隆抗体,也是一种可抑制肿瘤血管生成的药物^[10]。该药物的作用机制为通过结合VEGF及抑制生物活性,从而抑制内皮细胞的有丝分裂,使血管通透性增加及减少新生血管的形成,从而起到抑制肿瘤生长及转移的目的^[11,12]。临床研究^[13]表明,贝伐珠单抗主要通过内皮细胞的蛋白水解分解进行代谢,无需均通过肾脏和肝脏的消除,从而能有效减少肝肾不良反应。本研究中两组患者骨髓抑制、神经毒性、胃肠道反应、肝肾毒性及免疫系统障碍发生率基本相似,表明贝伐珠单抗不会增加患者化疗不良反应发生率。而奥沙利铂作为第三代的铂类抗肿瘤药物,可用于经氟脲嘧啶治疗失败后的结肠癌转移患者中,能取得较好的治疗效果^[14]。而且,相对于顺铂,奥沙利铂引起的不良反应更少,且程度

更轻,更有利于患者耐受^[15]。另外,贝伐珠单抗还能有效促进肿瘤血管正常化,促使组织间隙压下降及减少血管通透性,使达到肿瘤细胞的化疗药物浓度增加,从而起到增效的作用^[16]。本研究中观察组患者化疗后各项生活质量评分与化疗前比较无明显变化,而对照组患者化疗后各项生活质量评分均显著下降,表明贝伐珠单抗对善患者生活质量影响较小。

总之,对晚期大肠癌患者采用贝伐珠单抗联合化疗治疗,可提高患者的近期疗效,且不增加化疗不良反应,对患者生活质量影响较小,值得推广。

4 参考文献

- 1 冉飞武, 张弘纲. 晚期大肠癌化学治疗的新进展. 癌症进展 2008; 6: 229-235
- 2 张力, 王志强. 大肠癌靶向治疗进展. 中国癌症杂志 2007; 17: 18-23
- 3 王汝琨. 西医诊断学. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2008: 214-215
- 4 李凌江, 杨德森. 生活质量综合评定问卷(成人用)心理卫生评定量表手册. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 88-100
- 5 贾菲, 周小鸽. WHO肿瘤分类及诊断标准: 造血与淋巴组织肿瘤病理学和遗传学(美). 北京: 人民卫生出版社, 2006: 158-160
- 6 Salazar R, Grasselli J, Santos C, Tabernero J. Tenth anniversary of bevacizumab in colorectal cancer: has it fulfilled its promise? *Future Oncol* 2014; 10: 149-152 [PMID: 24490598 DOI: 10.2217/fon.14.6]
- 7 朱春荣, 熊峰, 朱彦博, 宋乐冬, 陶敏. 贝伐单抗联合FOLFOX4或FOLFIRI方案治疗晚期结直肠癌的临床观察. 江苏医药 2012; 32: 2306-2307
- 8 吴晴, 李兆申. 消化系统肿瘤的分子靶向治疗. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3666-3672
- 9 Kopetz S, Hoff PM, Morris JS, Wolff RA, Eng C, Glover KY, Adinin R, Overman MJ, Valero V, Wen S, Lieu C, Yan S, Tran HT, Ellis LM, Abbruzzese JL, Heymach JV. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J Clin Oncol* 2010; 28: 453-459 [PMID: 20008624 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.8252]
- 10 魏世东, 孙劲文. 贝伐单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌疗效分析. 临床和实验医学杂志 2014; 17: 292-294
- 11 柴延兰, 肖菊香, 锁爱莉, 侯银银, 邢雯, 王颖, 陈海艳. 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌的临床观察. 现代肿瘤医学 2013; 28: 2040-2043
- 12 房智慧, 马会芳, 张凯, 张伟杰, 王留兴. 贝伐单抗联合XELOX方案治疗晚期结直肠癌的临床观察. 实用医学杂志 2013; 30: 3928-3930
- 13 赵静, 张文, 李文桦, 朱丹. 贝伐单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌的临床观察. 中国癌症杂志 2011; 21: 799-802
- 14 姚彪, 徐润, 魏万高, 商妮妮, 杨丽芬. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶、亚叶酸钙治疗转移性大肠癌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 149-152
- 15 Tsuchida K, Asari M, Numata K, Yoshida T, Osaragi T, Yoneyama K, Kasahara A, Yamamoto

同行评价

本研究选题实用, 语言流畅, 有较好的可读性。

- Y, Rino Y, Masuda M. [Feasibility of bevacizumab for elderly patients with metastatic colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39: 1379-1383 [PMID: 22996773]
- 16 Hoff PM, Hochhaus A, Pestalozzi BC, Tebbutt NC, Li J, Kim TW, Koynov KD, Kurteva G, Pintér T, Cheng Y, van Eyll B, Pike L, Fielding

A, Robertson JD, Saunders MP. Cediranib plus FOLFOX/CAPOX versus placebo plus FOLFOX/CAPOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a randomized, double-blind, phase III study (HORIZON II). *J Clin Oncol* 2012; 30: 3596-3603 [PMID: 22965965 DOI: 10.1200/JCO.2012.42.6031]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

本刊讯 依据文献计量学的原理和方法, 经研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 以及学科专家评审, 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种, 统计到的文献数量共计221177余万篇次, 涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下, 期刊学术水平稳步提升, 编校质量稳定, 再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此, 向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者, 表示衷心的感谢! (《世界华人消化杂志》编辑部)

糖皮质激素治疗结核性腹膜炎的临床体会

喻 研, 罗 艺, 黄煥军

喻研, 黄煥军, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

罗艺, 武汉市结核病防治所 湖北省武汉市 430030

喻研, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究。

湖北省自然科学基金资助项目, No. 2012FFB02318

作者贡献分布: 黄煥军设计课题、提供病例及修改论文; 喻研调整课题、收集数据、统计分析及撰写论文; 罗艺提供病历、收集数据、统计分析。

通讯作者: 黄煥军, 副主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科。hjhuan12345@126.com

电话: 027-83663333

收稿日期: 2014-06-20 修回日期: 2014-08-10

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2015-04-08

Our experience with glucocorticoid treatment of tuberculous peritonitis

Yan Yu, Yi Luo, Huan-Jun Huang

Yan Yu, Huan-Jun Huang, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Yi Luo, Tuberculosis Prevention Center in Wuhan, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Huan-Jun Huang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. hjhuan12345@126.com

Received: 2014-06-20 Revised: 2014-08-10

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To investigate the indications and methods for the application of glucocorticoid treatment in exudative tuberculous peritonitis (TBP) in order to achieve the best treatment effect.

METHODS: Thirty patients with exudative TBP

hospitalized in the same period were chosen as subjects and given glucocorticoid 2 wk after anti-tuberculosis treatment. According to the result of glucocorticoid treatment, the patients were divided into either group A (excellent and effective; $n = 18$) or group B (invalid or deteriorated; $n = 12$). The basic conditions, clinical manifestations, complications, auxiliary examination, treatment effect and prognosis were compared for the two groups.

RESULTS: Patients in groups A and B had different average age ($29.1 \text{ years} \pm 29.1 \text{ years}$ vs $48.5 \text{ years} \pm 20.8 \text{ years}$, $P < 0.05$). Complications in groups A and B were as follows: adhesive type TBP ($2/18$ vs $9/12$), intestinal tuberculosis ($1/18$ vs $2/12$), tuberculous pleurisy ($12/18$ vs $2/12$), and ovarian tuberculosis ($1/18$ vs $2/12$) ($P < 0.05$ for all). In group A, 12 cases had high fever, and 5 cases had moderate fever; in group B, 5 cases had moderate fever, and 7 cases had low grade fever. PPD test was strongly positive in 10 cases and positive in 8 cases in group A, and positive in 5 cases and weakly positive in 7 cases in group B. In group A, ESR was greater than 100 mm/h in 10 cases, $50\text{--}100 \text{ mm/h}$ in 4 cases, and $20\text{--}50 \text{ mm/h}$ in 1 case; in group B, ESR was $50\text{--}60 \text{ mm/h}$ in 2 cases and $20\text{--}50 \text{ mm/h}$ in 10 cases. In group A, 8 cases had massive ascites, and 10 cases had moderate ascites; in group B, 3 cases had moderate ascites, and 9 cases had mild ascites. In group A, 14 cases had an excellent response, their urine volume increased $300\text{--}500 \text{ mL/d}$, and abdominal distention was greatly relieved; 4 cases had effective results, their urine volume increased $200\text{--}350 \text{ mL/d}$, and distension was alleviated. Only a small amount of ascites was detected by ultrasound after four weeks of glucocorticoid treatment and

背景资料

结核性腹膜炎是由结核菌引起的腹膜感染, 糖皮质激素在促进腹水消退和减少纤维组织增生的方面具有积极的治疗意义, 但其使用不当反而会会出现不良反应和并发症使得治疗失败、病情恶化。

同行评议者

白岚, 教授, 主任医师, 南方医院惠侨科; 董蕾, 主任, 教授, 博士生导师, 西安交通大学第二附属医院消化内科; 张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

■ 研发前沿

糖皮质激素对于结核性腹膜炎的治疗是一把双刃剑, 合理运用该药才能起到良好的治疗作用。

ascites disappeared after 6-8 wk. In contrast, no significant improvement was observed in all the 12 cases of group B. Ascites was not reduced and distension was not improved after the glucocorticoid treatment. Ascites disappeared after 5-8 wk. In a follow-up period of 6 mo, all patients had neither disease progression nor related complications and recovered well.

CONCLUSION: Glucocorticoid is mainly suitable for exudative TBP patients who had strong allergic reaction. After 2 wk of regular anti-tuberculosis treatment, the application of glucocorticoid following the principle of short period, small quantity, draught, and decrement is safe and effective.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tuberculous peritonitis; Exudative; Glucocorticoids

Yu Y, Luo Y, Huang HJ. Our experience with glucocorticoid treatment of tuberculous peritonitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1679-1682 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1679.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1679>

摘要

目的: 探讨糖皮质激素应用于渗出型结核性腹膜炎(tuberculous peritonitis, TBP)的适应证和方法以期达到最佳疗效。

方法: 以同期30例渗出型TBP为研究对象, 抗结核治疗2 wk后加用糖皮质激素治疗。依疗效将患者分为A组(显效和有效)和B组(无效或恶化), 对比分析2组病例的基本情况、临床表现、合并症、辅助检查、治疗效果和预后。

结果: A组18例, B组12例, 两组平均年龄(29.1岁±10.2岁 vs 48.5岁±20.8岁, $P<0.05$)。A、B两组合并症如下: 黏连型TBP, 肠结核, 结核性胸膜炎, 卵巢结核(2/18 vs 9/12, 1/18 vs 2/12, 12/18 vs 2/12, 1/18 vs 2/12, $P<0.05$)。A组高热12例, 中度发热5例; B组中度发热5例, 低热7例。A组结核菌素试验强阳性10例, 阳性8例; B组阳性5例, 弱阳性7例。A组10例血沉 >100 mm/h, 4例血沉50-100 mm/h, 1例血沉 ≥ 20 mm/h且 <50 mm/h; B组2例血沉50-60 mm/h, 10例血沉 ≥ 20 mm/h且 <50 mm/h。A组中大量腹水8例, 中量腹水10例; B组中量腹水3例, 少量腹水9例。A组14例显效, 尿量增

加300-500 mL/d, 腹胀明显减轻; 4例有效, 尿量增加200-350 mL/d, 腹胀减轻。使用激素4 wk后复查提示少量腹水, 6-8 wk后腹水消失。B组12例无效, 腹水无明显减少, 腹胀未好转。5-8 wk后腹水消失。随访6 mo, 所有病例未发现疾病进展, 未出现相关并发症, 恢复良好。

结论: 糖皮质激素主要适用于变态反应强烈的渗出型TBP。在规律抗结核治疗2 wk后遵循短期、小量、顿服、递减的原则应用糖皮质激素是安全有效的。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结核性腹膜炎; 渗出型; 糖皮质激素

核心提示: 本文探讨了糖皮质激素治疗渗出型结核性腹膜炎的适应证和方法, 为治疗渗出型结核性腹膜炎提供了一定理论依据。

喻研, 罗艺, 黄焕军. 糖皮质激素治疗结核性腹膜炎的临床体会. *世界华人消化杂志* 2015; 23(10): 1679-1682 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1679.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1679>

0 引言

结核性腹膜炎(tuberculous peritonitis, TBP)是由结核菌引起的腹膜感染, 糖皮质激素在促进腹水消退和减少纤维组织增生的方面具有积极的治疗意义, 但其使用不当反而会出现不良反应和并发症使得治疗失败、病情恶化。因此, 规范糖皮质激素在TBP中的应用显得尤为重要, 目前相关报道较少。我们对武汉同济医院和武汉市结核病防治所2006-01/2014-01收治的30例渗出型TBP使用糖皮质激素的情况进行分析, 探讨该药物的适应证, 最佳治疗时机, 最佳剂量和途径及治疗效果和预后, 旨在为合理应用糖皮质激素治疗TBP提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 本组30例渗出型TBP患者中, 男14例, 女16例, 年龄18-71岁。其中11例合并黏连型TBP。所有患者均排除了干酪型TBP、门脉高压性腹水、癌性腹水、腹腔非特异性的感染和结缔组织病所致的腹膜炎。

1.2 方法 TBP结核性腹膜炎的诊断和分型标准参照《内科学》(第六版)^[1]。TBP抗结核治疗最初6 mo采用2HRZE/4HE方案, 异烟肼

■ 相关报道

对于变态反应严重的结核性胸膜炎使用糖皮质激素治疗能促进胸水吸收, 预防胸膜黏连。

(INH)0.3 g/d, 利福平(RFP)0.45 g/d, 吡嗪酰胺(PZA)1.0-1.5 g/d, 乙胺丁醇(EMB)0.75 g/d. 同时常规给予护肝、抽腹水及支持治疗. 在规律抗结核治疗2 wk后加用糖皮质激素^[2]. 用法: 每日清晨8点顿服强的松30 mg, 使用1 wk后有效者开始减量, 减量1次/wk, 减5 mg/次, 减到15 mg时, 减量2.5 mg/wk, 总疗程10 wk. 激素使用1 wk后无效或出现病情恶化则立即停用. 同时给予制酸、补钙治疗预防不良反应. 疗效判定标准: 显效: 腹水显著减少、腹胀明显缓解; 有效: 腹水减少、腹胀减轻; 无效: 腹水量或腹部症状无变化; 恶化: 腹水增多, 或症状加重. 将疗效为显效和有效的病例设定为A组, 将疗效为无效或恶化的病例设定为B组, 对比分析两组患者的基本情况、临床表现、合并症、辅助检查、治疗效果和预后.

统计学处理 主要采用百分率和均数的分析. 计量资料采用mean±SD表示, 用SPSS13.0统计软件进行处理. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 A组18例, B组12例, 两组平均年龄(29.1 ± 10.2 岁 vs 48.5 ± 20.8 岁, $P<0.05$). A、B两组合并症如下: 黏连型TBP(2/18 vs 9/12, $P<0.05$), 肠结核(1/18 vs 2/12, $P<0.05$), 结核性胸膜炎(12/18 vs 2/12, $P<0.05$), 肺结核(4/18 vs 3/12, $P>0.05$), 卵巢结核(1/18 vs 2/12, $P<0.05$).

2.2 临床表现及辅助检查 A、B两组患者的主要症状有: 腹胀、腹痛、腹泻、发热、恶心、呕吐、纳差、盗汗、体质量减轻、乏力、胸痛、气促、咳嗽, 其中A组高热12例, 中度发热5例; B组中度发热5例, 低热7例. A、B两组患者的主要体征有: 移动性浊音阳性、腹部压痛、腹部包块、腹部触诊柔韧感、双下肺呼吸音消失. 辅助检查: A组结核菌素试验强阳性10例, 阳性8例; B组阳性5例, 弱阳性7例. A组10例血沉 >100 mm/h, 4例血沉50-100 mm/h, 1例血沉 ≥ 20 mm/h且 <50 mm/h; B组2例血沉50-60 mm/h, 10例血沉 ≥ 20 mm/h且 <50 mm/h. A组血CA125水平为345-454 ng/L, 腹水CA125为586-788 ng/L; B组血CA125水平为133-677 ng/L, 腹水CA125为225-902 ng/L. 腹水检查均为渗出液, 以淋巴细胞为主, 腹水腺苷脱氨酶45-57 U/L. 腹部B超和/或CT检查: A组中大量腹水8例, 中量腹水10例, 腹腔淋巴结肿大4例, 腹膜增厚6例, 黏连2例, 盲肠局部黏膜增厚伴溃疡1例, 1例

卵巢肿大; B组中量腹水3例, 少量腹水9例, 腹腔淋巴结肿大4例, 腹膜增厚、黏连9例, 末端回肠和盲肠局部黏膜增厚伴溃疡2例, 2例卵巢肿大. 胸部X线: A组胸腔积液12例, 包块4例, 心包积液1例; B组胸腔积液2例, 空洞2例, 包块1例.

2.3 治疗效果和预后 A组14例显效, 患者使用激素的次日尿量增加300-500 mL, 此后每日尿量约1500-2000 mL, 腹胀明显减轻, 气促减轻, 高热缓解, 食欲改善; 4例有效, 患者在使用激素的次日尿量增加200-350 mL, 此后每日尿量约1000-1300 mL, 腹胀减轻, 体温下降. 随访6 mo, 使用激素4 wk后复查B超提示少量腹水(较之前的中、大量腹水相比明显减少), 6-8 wk后腹水消失. 期间所有病例未发现疾病进展, 未出现相关并发症, 恢复良好. B组12例无效, 患者使用激素5 d尿量无明显增加, 腹水无明显减少, 腹胀症状缓解不明显, 也未出现疾病进展和相关并发症. 随访6 mo, 5-8 wk后腹水消失, 所有患者恢复良好.

3 讨论

TBP是由结核杆菌引起的慢性弥漫性腹膜感染, 是临床常见的肺外结核之一, 在世界范围内, 占全部结核病例的0.1%-0.7%, 以渗出型多见^[1,3]. 目前提倡遵循早期、规律、适量、联用及全程的抗结核原则进行综合治疗, 部分病例可联合使用糖皮质激素^[4,5]. 对渗出型TBP应用糖皮质激素能迅速减轻全身中毒症状, 改善患者一般情况, 减少渗出, 加速腹水吸收, 减少黏连^[6-8]. 黏连型TBP以增殖性病变为主, 有时合并肠结核或腹腔淋巴结结核. 糖皮质激素具有强大的抗炎和免疫抑制作用, 在不使用抗结核药物的情况下使用会导致结核病进展^[9,10]. 他不仅不能促进病变的吸收, 还可能导致肠结核穿孔或肠系膜淋巴结结核破溃, 引起弥漫性腹膜炎, 故在黏连型TBP不推荐使用激素^[11]. 干酪型TBP禁用激素. 因为激素能促进干酪性病变液化, 而且掩盖肠穿孔的症状和体征, 从而延误病情. 本研究对渗出型TBP(部分合并黏连型TBP)使用小剂量糖皮质激素(强的松30 mg/d)未出现明显结核病进展、恶化的情况, 与文献报道一致^[12]. 因此, 使用激素的时机和剂量非常重要. 本研究提示2 wk的规律的HRZE抗结核方案是充分的, 在此基础上加用小剂量激素是比较安全的. 对于对合并肠结核, 特别是溃疡型肠结核的渗出型TBP应用激素前充分、

■ 创新盘点

本文探讨了糖皮质激素治疗渗出型结核性腹膜炎的适应证和方法, 为治疗渗出型结核性腹膜炎提供了一定理论依据.

■ 应用要点

本文认为糖皮质激素主要适用于变态反应强烈的渗出型结核性腹膜炎, 在规律抗结核治疗2 wk后应短期、小量、顿服、递减性地应用糖皮质激素, 对治疗渗出型结核性腹膜炎有积极的作用.

同行评价

本文探讨了糖皮质激素治疗渗出型结核性腹膜炎的适应证和方法, 内容实用, 对临床有很好的指导意义。

规律的抗痨非常关键, 能减少因免疫抑制所致结核菌大量繁殖导致肠穿孔的风险。

糖皮质激素并非适用于所有的渗出型TBP。本研究中, 年轻、有明显的结核中毒症状、中-大量腹水、伴有胸水、PPD试验强阳性、血沉显著增快的TBP患者激素治疗效果良好; 而中老年患者、无明显的结核中毒症状、少量腹水、PPD试验弱阳性、血沉轻度增快的TBP患者激素治疗效果不明显。原因可能为前者的机体变态反应更为强烈, 而这恰恰是激素治疗的靶点^[13]。我们认为以上指标可用于预测TBP使用激素疗效。腹水量少、年龄大的患者使用激素获益不大。因为, 少量腹水难以引起严重的肠黏连, 或病变以黏连型TBP为主, 使用激素无效, 反而可能因为患者本身免疫力弱而导致结核播散。超声检查可以灵敏地探测TBP的腹膜黏连程度及腹水量, 可作为使用激素前评估病情的检测手段^[14]。此外, TBP患者的血清和腹水CA125水平显著增高, 其可能与炎症对腹膜的刺激有关, 也可能与女性卵巢结核有关^[3,15,16]。因此, 其水平高低与腹膜炎程度不完全平行, 不宜作为评价是否需加用激素的指标。

TBP应用糖皮质激素应遵循短期、小量、顿服、递减的原则。一般成人口服强的松, 第1-2周30-40 mg/d(≤ 0.5 mg/kg), 继之每周递减2.5-5.0 mg, 直至5 mg/d, 维持1-2 wk即可停药^[4]。本研究在使用激素的同时预防性给予制酸剂、钙剂、护肝药物能有效地预防其不良反应。

总之, 糖皮质激素主要适用于渗出型TBP, 尤其是变态反应强烈的病例。在规律抗结核治

疗2 wk后遵循短期、小量、顿服、递减的原则应用糖皮质激素是安全有效的。

参考文献

- 1 叶任高, 陆再英. 内科学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 402-405
- 2 李淑德, 许国铭. 结核性腹膜炎的诊断与治疗. 胃肠病学 2005; 10: 191-192
- 3 宋怀宇, 王波. 欠发达地区结核性腹膜炎40例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1998-2005
- 4 谢鹏雁. 糖皮质激素治疗常见消化疾病临床要点. 中国实用内科杂志 2013; 33: 768-770
- 5 黄海军, 陈美娟, 严蓉, 王洪. 肝硬化合并结核性腹膜炎的诊治分析. 医学研究杂志 2013; 42: 152-154
- 6 王晓平, 翟鸥. 结核性腹膜炎126例临床分析. 潍坊医学院学报 2008; 30: 187-188
- 7 楚丽香. 综合治疗结核性腹膜炎68例研究. 中外医疗 2012; 29: 90-92
- 8 He Q, Xie CM, Tan SY, Lin LB, Deng XH, Yi XP, Cai XS, Xu YY, Guan P, Liu Y. [Effects of glucocorticoids on tuberculous pleural effusion: experiment with rats]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2008; 88: 2285-2289 [PMID: 19087681]
- 9 Alrajhi AA, Halim MA, al-Hokail A, Alrabiah F, al-Omran K. Corticosteroid treatment of peritoneal tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 52-56 [PMID: 9675450 DOI: 10.1086/514627]
- 10 Haas DW. Is adjunctive corticosteroid therapy indicated during tuberculous peritonitis? *Clin Infect Dis* 1998; 27: 57-58 [PMID: 9675451 DOI: 10.1086/514628]
- 11 陈灏珠. 实用内科学. 第11版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 497
- 12 方如塘, 魏香兰, 林涛. 结核性腹膜炎并急性血行播散型肺结核1例. 重庆医学 2011; 40: 1455-1456
- 13 陈昌远, 邓忠霞. 糖皮质激素序贯防治结核性胸膜炎胸膜粘连肥厚的临床研究. 中国社区医生 2013; 15: 84
- 14 于德林, 刘彬, 王昱. 超声诊断在结核性腹膜炎中的临床应用. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 4413-4414
- 15 徐美华, 张桂英, 张鹏. CA125在结核性腹膜炎患者中的临床意义. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1156-1157
- 16 金辉, 燕善军. 结核性腹膜炎诊断技术的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 830-832

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



完全腹膜外疝修补术与Lichtenstein修补术治疗成人腹股沟疝随机对照试验的Meta分析

李建国, 胡旭, 郑兴斌, 李永杰, 方孟园, 李茜茜

李建国, 胡旭, 郑兴斌, 遵义医学院附属医院胃肠外科 贵州省遵义市 563000

李永杰, 方孟园, 遵义医学院附属医院肝胆外科 贵州省遵义市 563000

李茜茜, 遂宁市中心医院肿瘤一科 四川省遂宁市 629000

李建国, 医学博士, 主要从事微创腹部外科研究。

作者贡献分布: 此课题由李建国设计并撰写; 文献资料由胡旭与方孟园搜集; 数据统计分析由李永杰与李茜茜整理; 写作审校由郑兴斌完成。

通讯作者: 郑兴斌, 主任医师, 563000, 贵州省遵义市汇川区大连路149号, 遵义医学院附属医院胃肠外科。

zhengxb163@163.com

电话: 0852-8608244

收稿日期: 2015-01-05 修回日期: 2015-02-05

接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-04-08

A meta-analysis of totally extraperitoneal prosthetic compared with Lichtenstein tension-free repair of groin hernia in adults

Jian-Guo Li, Xu Hu, Xing-Bin Zheng, Yong-Jie Li, Meng-Yuan Fang, Xi-Xi Li

Jian-Guo Li, Xu Hu, Xing-Bin Zheng, Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou Province, China
Yong-Jie Li, Meng-Yuan Fang, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Xi-Xi Li, Department of Oncology I, Suining Center Hospital, Suining 629000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xing-Bin Zheng, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Huichuan District, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. zhengxb163@163.com

Received: 2015-01-05 Revised: 2015-02-05

Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To assess the efficacy and safety of totally

extraperitoneal prosthetic (TEP) vs Lichtenstein tension-free repair of inguinal hernia in adults.

METHODS: China National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Biology Medicine disc (CBMdisc), Wanfang Database, VIP Database, Foreign Medical Journal Full-Text Service (FMJS), PubMed and Cochrane Library were searched for randomized controlled trials (RCTs) comparing the efficacy of TEP vs Lichtenstein tension-free repair of inguinal hernia in adults. RevMan 5.1 software was used for meta-analysis.

RESULTS: We included 12 prospective randomized controlled trials with 3249 cases. Meta-analysis showed that: (1) operation time: results from 10 studies ($n = 2642$) showed a significant difference between the TEP group and Lichtenstein group ($MD = 6.23$, 95%CI: 2.07-10.38, $P = 0.003$); (2) postoperative complications: results from 10 studies ($n = 2740$) showed a significant difference between the two groups ($OR = 0.56$, 95%CI: 0.46-0.69, $P < 0.0001$); (3) hospital stay: results from 6 studies ($n = 348$) showed no significant difference between the two groups ($MD = -0.84$, 95%CI: -1.81-0.13, $P = 0.09$); (4) time to resumption of normal physical activity: results from 7 studies ($n = 2329$) showed a significant difference between the two groups ($MD = -4.27$, 95%CI: -5.58--2.96, $P < 0.0001$).

CONCLUSION: Compared with the Lichtenstein group, the TEP group is associated with significantly reduced postoperative complication and time to resumption of normal physical activity. However, operation time in the

■背景资料

腹股沟疝是外科常见疾病和多发病, 手术是治疗腹股沟疝的有效方法, 当前最为常用的术式是Lichtenstein修补术和完全腹膜外疝修补术(totally extraperitoneal prosthetic, TEP), 但其各自疗效、并发症、复发率等优缺点不同, 临床医师对两种术式的选择仍存在着困惑。

■同行评议者

孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

■ 研发前沿

腹腔镜疝修补术与开放式手术相比, 术后并发症和复发率减少, 然而其费用却较高、手术时间长, 同时对手术者的技术要求较高。尤其是TEP修补术, 由于不在腹腔内操作, 术后恢复正常活动时间缩短了, 但需要在全麻下进行。

Lichtenstein group is significantly lower than that in the TEP group. Larger and high quality studies are needed to verify our findings.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: TEP; Lichtenstein tension-free repair; Hernia repair; Inguinal hernia; Meta-analysis

Li JG, Hu X, Zheng XB, Li YJ, Fang MY, Li XX. A meta-analysis of totally extraperitoneal prosthetic compared with Lichtenstein tension-free repair of groin hernia in adults. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1683-1689 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1683.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1683>

摘要

目的: 对比分析完全腹膜外疝修补术(totally extraperitoneal prosthetic, TEP)与Lichtenstein修补术治疗成人腹股沟疝临床疗效和安全。

方法: 计算机检索中国知识资源总库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普网、西文生物医学期刊文献数据库、PubMed、Cochrane图书馆等数据库, 查找自建库以来至2014-05国内外关于TEP与Lichtenstein修补术临床疗效分析的随机对照研究(randomized controlled trials, RCT)。按照纳入与排除标准选择文献、提取资料、评价质量后, 采用RevMan5.1软件进行Meta分析。

结果: 共纳入12项前瞻性随机对照研究, 3249例患者, 其中TEP修补术1591例, Lichtenstein修补术1658例。Meta分析结果显示: (1)手术时间: 10项研究($n = 2642$)的手术时间差异具有统计学意义($MD = 6.23$, $95\%CI: 2.07-10.38$, $P = 0.003$); (2)术后并发症: 9项研究($n = 2740$)术后并发症的发生率差异具有显著统计学意义($OR = 0.56$, $95\%CI: 0.46-0.69$, $P < 0.0001$); (3)住院时间: 6个研究($n = 348$)住院时间差异无统计学意义($MD = -0.84$, $95\%CI: -1.81-0.13$, $P = 0.09$); (4)恢复正常活动时间: 7项研究($n = 2329$)两组间差异具有显著统计学意义($MD = -4.27$, $95\%CI: -5.58--2.96$, $P < 0.0001$)。

结论: 与Lichtenstein修补术相比, TEP能显著减少成人腹股沟疝修补术后并发症和恢复正常活动时间, 其手术时间却较长, 但仍需要更多长期的、高质量、大样本、多中心的研究加以验证。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 完全腹膜外疝修补术; Lichtenstein修补术; 疝修补术; 腹股沟疝; Meta分析

核心提示: 随着微创外科学的兴起与发展, 完全腹膜外疝修补术(totally extraperitoneal prosthetic, TEP)治疗成人腹股沟疝日益成为常用术式, 本研究团队通过询证医学方法证实, 在术后并发症和恢复正常活动时间方面, TEP修补术与Lichtenstein修补术相比均具有其显著优势。

李建国, 胡旭, 郑兴斌, 李永杰, 方孟园, 李茜茜. 完全腹膜外疝修补术与Lichtenstein修补术治疗成人腹股沟疝随机对照试验的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2015; 23(10): 1683-1689 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1683.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1683>

0 引言

腹股沟疝是外科常见疾病和多发病, 据有关流行病学资料统计, 腹股沟疝的发病率约为1%-5%^[1]。腹股沟疝的临床表现尤以形成嵌顿较为严重, 当嵌顿的内容物为肠管时, 不仅局部疼痛明显, 而且还会出现阵发性腹部绞痛、恶心、呕吐、便秘、腹胀等机械性肠梗阻的表现, 甚至影响血运并进一步恶化发展为绞窄性疝。针对腹股沟疝最有效的治疗方式仍是手术, 当前最为常用的术式是平片无张力疝修补术(Lichtenstein修补术)和全腹膜外补片植入术(totally extraperitoneal prosthetic, TEP)修补术, 但其各自疗效、并发症、复发率等优缺点不同, 该两种术式的选择仍存在着困惑, 为了进一步比较这两种术式的临床疗效和安全性, 本研究利用Cochrane系统评价的方法对所纳入的临床前瞻性随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)进行Meta分析, 以期为临床实践提供最佳证据。

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索中国知识资源总库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普数据库、西文生物医学期刊文献数据库、PubMed、Cochrane图书馆。检索时间为建库至2014-05公开发表的文章。中文数据库检索词为“完全腹膜外疝修补术、开放式、疝修补术、腹股沟疝”, 英文数据库检索词为“TEP, Lichtenstein, inguinal hernia”。同时追溯纳入

文献的参考文献, 并手工检索相关会议文献及未公开发表的文献按确定的纳入、排除标准进行筛选。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: 研究类型: RCT, 发表文种及时间不限; 研究对象: 成人腹股沟疝需经疝修补术治疗者; 干预措施: TEP和Lichtenstein; 结局指标包含以下至少1条: (1)手术时间; (2)术后疼痛; (3)术后并发症; (4)住院时间; (5)恢复正常活动时间。

1.2.2 排除标准: (1)研究类型、研究对象、干预措施不符合纳入标准; (2)文献数据资料不完整、重复发表、非临床研究、无对照研究。

1.2.3 数据提取: 提取研究作者、发表时间、患者人数、年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)、随访、相关测量指标(手术时间、术后疼痛、术后并发症、平均住院天数、恢复正常活动时间)等信息。

1.2.4 文献质量评价: 由2名研究者独立进行文献选择、质量评价和资料提取, 若遇分歧讨论解决。纳入研究的方法学质量按Cochrane Reviewer's Handbook 5.0关于RCT的标准进行评价, 其项目包括: (1)随机分配方法是否正确; (2)是否做到分配隐藏法; (3)是否采用盲法; (4)有无失访或退出。基于以上标准文献质量分为3个等级: A级(有低度偏倚可能), B级(有中度偏倚可能), C级(有重度偏倚可能)。

统计学处理 采用Cochrane协作网RevMan5.1软件^[2]进行Meta分析。异质性分析采用 χ^2 检验。当各研究间无统计学异质性时($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$), 采用固定效应模型进行分析; 若存在统计学异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$), 则采用随机效应模型进行分析。同时分析异质性来源, 当异质性源于低质量研究时, 进行敏感性分析。如研究间异质性过大或无法找寻数据来源时, 采用描述性分析。漏斗图法判断是否存在发表偏倚。计数资料变量采用相对危险度(relative risk, RR), 连续性变量采用均数差值(mean difference, MD), 各效应量均以95%CI表示。当 $P < 0.05$ 时, 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献的结果 最初共检出文献719篇, 经Note Express2.0软件去重, 阅读文题和摘要, 排除非RCT或不符合纳入标准的文献, 进一步阅

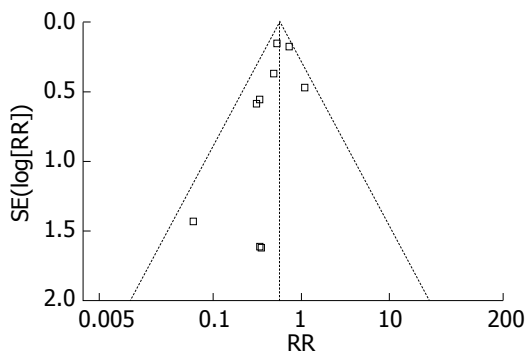


图1 发表偏倚的漏斗图。

读全文后, 最终纳入12项前瞻性RCT^[3-14], 其中8篇英文^[3-10], 1篇土耳其语^[11], 3篇中文^[12-14], 共3249例患者。TEP组1591例, Lichtenstein组1658例。纳入研究的一般特征如表1。

2.2 纳入研究文献的方法学质量评价和发表偏倚评估 对纳入的12篇文献进行质量评价: 2个评为A级, 8个评为B级, 2个评为C级(表1), 总体文献质量等级较高。以并发症发生率结果做倒漏斗图分析如图1, 结果显示左右大致对称, 表明本研究中无明显发表偏倚。

2.3 疗效评价

2.3.1 手术时间: 10项研究($n = 2642$)^[4,6-14]报道了手术时间。异质性检验发现研究之间存在异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 93\%$)。分析异质性来源为纳入研究的时间和地域跨度较大, 不同时期、不同地区的手术技术差别较大, 故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示: MD = 6.23, 95%CI: 2.07-10.38, $P = 0.003$, 两组间差异有统计学意义, TEP组手术时间较Lichtenstein组长(图2)。

2.3.2 术后并发症: 9项研究($n = 2740$)^[3-7,9,10,13,14]报道了术后并发症。异质性检验发现研究之间无明显异质性($P = 0.35$, $I^2 = 10\%$), 同质性较好, 采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示: OR = 0.56, 95%CI: 0.46-0.69, $P < 0.00001$, 两组间差异有统计学意义, 与Lichtenstein组相比TEP组术后并发症发生率明显减低(图3)。

2.3.3 住院时间: 6项研究($n = 348$)^[4,7,9,11-13]报道了住院时间, 异质性检验发现研究之间存在异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 99\%$), 考虑其原因为不同国家、地域的医疗水平不同以及病情严重程度不同, 住院时间基线不一致, 故采用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示MD = -0.84, 95%CI: -1.81-0.13, $P = 0.09$, 差异无统计学意

■ 相关报道

以往研究发现腹腔镜经腹腹膜前补片植入术(transabdominal preperitoneal laparoscopic hernia repair, TAPP)与TEP修补术相比, 在手术时间、住院天数、住院费用、术后恢复工作时间及术后疼痛等差异均无统计学意义, 故此本论文注重对TEP术与Lichtenstein修补术进行对比研究。

■ 创新亮点

运用循证医学进行分析, 对由多项关于腹股沟疝修补术的研究结果进行综合, 保证研究结果质量的前提下, 增加样本量对总体的说服力, 研究结论对临床医师的术式选择具有指导意义。

表 1 纳入研究的基本特征及质量评价

纳入研究	病例数(n)		年龄(岁)		性别(M/F, n)		BMI		随访(mo)	测量指标	质量等级
	T	L	T	L	T	L	T	L			
Bringman等 ^[3] 2003	92	103	25 ± 3	54 ± 11	92/0	92/0	25 ± 3	25 ± 3	28	(2)	A
Dedemadi等 ^[4] 2006	26	32		65(28-92)	-		78 ± 15.9(1.76 ± 5) ²		36	(1)(2)(3)(4)	B
Eker等 ^[5] 2012	336	324	55	56	333/3	318/6	25	25	60	(1)	B
Eklund等 ^[6] 2006	665	706	53 ± 10	52 ± 10	665/0	706/0	-		3	(1)(2)(4)	B
Hamza等 ^[7] 2010	25	25	34.91 ± 13.0	35.12 ± 15.1	25/0	25/0	23.2 ± 5.3	24.34 ± 14.22	6	(1)(2)(3)	B
Langeveld等 ^[8] 2010	336	324	55	56	333/3	318/6	25	25	12	(2)(4)	B
Lai等 ^[9] 2003	25	25	36.72 ± 12.08	37.80 ± 12.43	25/0	25/0	-		13	(1)(2)(3)(4)	B
Pokorny等 ^[10] 2008	36	69	48(19-73)	52(19-84)	35/1	64/5	25(21-30)	25(19-33)	-	(1)	C
Tanriverdi等 ^[11] 2013	25	25	50.52 ± 10.99	51.32 ± 15.85	21/4	25/0	25.85 ± 3.07	25.70 ± 2.44	-	(2)(3)(4)	C
张杰等 ^[12] 2012	25	25	34.91 ± 13.22	35.12 ± 10.11	25/0	25/0	23.21 ± 5.30	24.34 ± 14.2	24	(2)(3)(4)	A
温顺前等 ^[13] 2009	44	46	59.9 ± 14.7	62.1 ± 13.1	40/2	44/4	-		15	(1)(2)(3)(4)	B
王卫军等 ^[14] 2012	84	84	48.2 ± 17.1	52.1 ± 17.5	71/13	69/15	-		16	(1)(2)	B

(1)手术时间; (2)术后并发症; (3)住院时间; (4)恢复活动时间; T: 完全腹膜外疝修补术; L: Lichtenstein修补术; BMI: 身体质量指数。

义(图4)。

2.3.4 恢复正常活动时间: 7项研究($n = 2329$)^[4,6,8,9,11-13]报道了恢复正常活动时间, 异质性检验发现研究之间存在异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 99\%$), 所有研究均无明确统一的恢复正常活动时间的标准, 故7项所报道的恢复正常活动时间的存在明显的异质性, 采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示: MD = -4.27, 95%CI: -5.58--2.96), $P < 0.00001$, 两组间差异具有显著统计学意义, TEP组较Lichtenstein组恢复正常活动时间短(图5)。

3 讨论

1989年Lichtenstein等^[15]首先提出无张力疝修补术的理念, Lichtenstein术成为开放式无张力疝修补手术标准手术方式。1992年Arregui等^[16]首次报道了经腹腔镜腹膜前补片植入术(transabdominal preperitoneal, TAPP), 其方法是在腹腔内打开腹膜, 并在腹膜前间隙将补片植入。1993年McKernan^[17]报道了TEP, 与TAPP相比其进路不同, TEP是直接进入腹膜前间隙植入补片而未进入腹腔, 可以避免内脏和血管损伤、肠粘连等并发症的发生, 近年来随着微创外科的快速发展, 尤其是腹腔镜技术的日益成熟, TEP术式得到广泛推广使用。因此我们对腹腔镜TEP术与开放式Lichtenstein术的临床疗效做Meta分析。

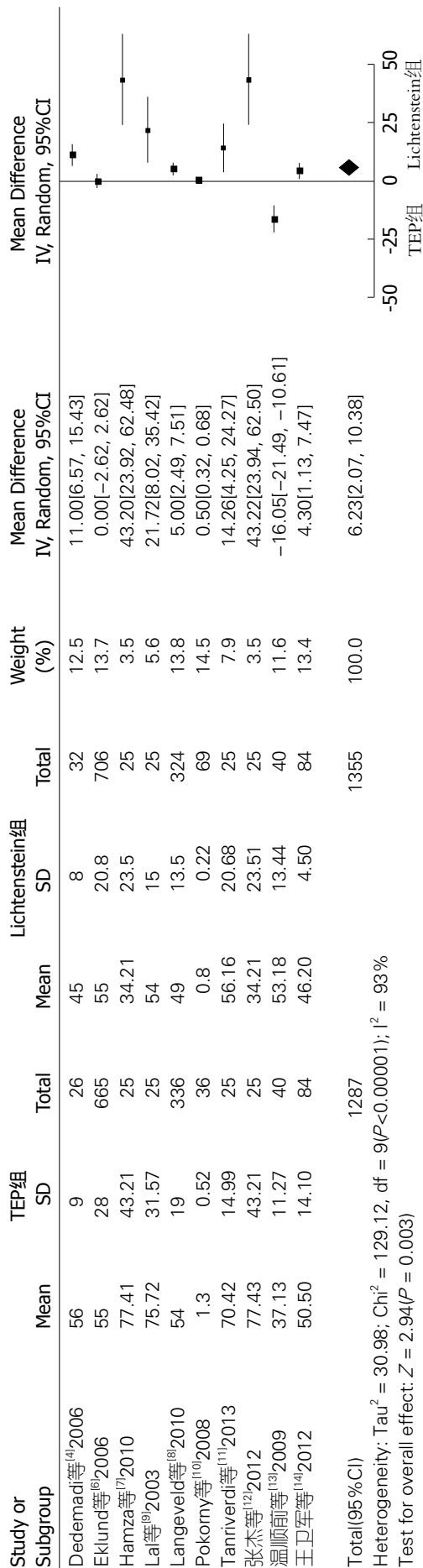


图 2 手术时间的森林图。TEP: 完全腹膜外疝修补术。

本系统评价纳入了10项研究^[4,6-14]对两种术式的手术时间进行比较,结果表明TEP术手术时间明显长于Lichtenstein术($P < 0.05$), Lichtenstein修补术的平均手术时间短,既反映出医生对Lichtenstein修补术的熟练掌握程度,也表明该修补方法相对简单,汪美英^[18]对Lichtenstein无张力疝修补术做了综述,阐述了该方法给患者带来的益处和良好的手术效果。而TEP则由于技术难度相对较大,需要较长的学习曲线^[19]。随着腹腔镜操作设备的改进和熟练程度的提高,腹腔镜疝修补的手术时间会比开放性疝修补更短。

与Lichtenstein术相比,所纳入的9项研究^[3-7,9,10,13,14]中TEP术在术中并发症的发生率上明显低于前者,差异有统计学意义($\text{OR} = 0.56$, $95\% \text{CI}: 0.46-0.69$, $P < 0.00001$),这与景恩义等^[20]所做的一份系统评价的结果相悖。腹腔镜疝修补术实质上是微创外科在疝修补领域的应用,TEP术业已成为治疗腹股沟疝的金标准术式,而Lichtenstein手术需经开腹完成,增加了手术创伤和围手术期并发症的发生,诸如血管损伤造成的出血、神经损伤、内脏损伤及麻醉相关的并发症;TEP手术完全在腹膜外进行,相对创伤较小。术后并发症主要有血清肿、血肿、切口感染、尿潴留、睾丸疼痛、神经痛等,由于各个文献差异很大,未进行进一步亚组分析。

本研究结果还表明,住院时间方面两者无统计学意义($P = 0.09$),考虑其原因为出院标准缺乏一致性,不同地区、不同时间对住院时间要求不同;术后恢复正常活动时间方面,TEP组明显短于Lichtenstein组($P < 0.00001$),因腹腔镜手术本身即具有创伤小、术后下床活动时间短、术后恢复快等优势。这与所Bingenet等^[21]所报道的结果一致。

本研究的局限性:本研究纳入的12篇^[3-14]文献均为前瞻性RCT,质量相对较高,其研究结果具有一定的价值。但在临床工作中,由于每个患者的具体病情不同和术

应用要点
本文通过系统评价得出如下结论:与Lichtenstein修补术相比,TEP修补术能显著减少成人腹股沟疝修补术后并发症和恢复正常活动时间,其手术时间却较长,临床选择具体术式还应个体化,以期获得最后的治疗效果。

■名词解释

前瞻性研究: 是把研究对象选定, 研究方式预定好, 相关的影响因素纳入统计范围, 在这些条件下, 根据这些因素去做持续的追踪研究、分析判断, 最后在原订计划的时间内做出评估, 把符合原来设计的方法的所有例子都要列入统计, 最终选择的结果经过计算, 得出纳入统计范围中, 相关影响波动有效的因素构成重点目标, 继而对这些因素进行深入研究。

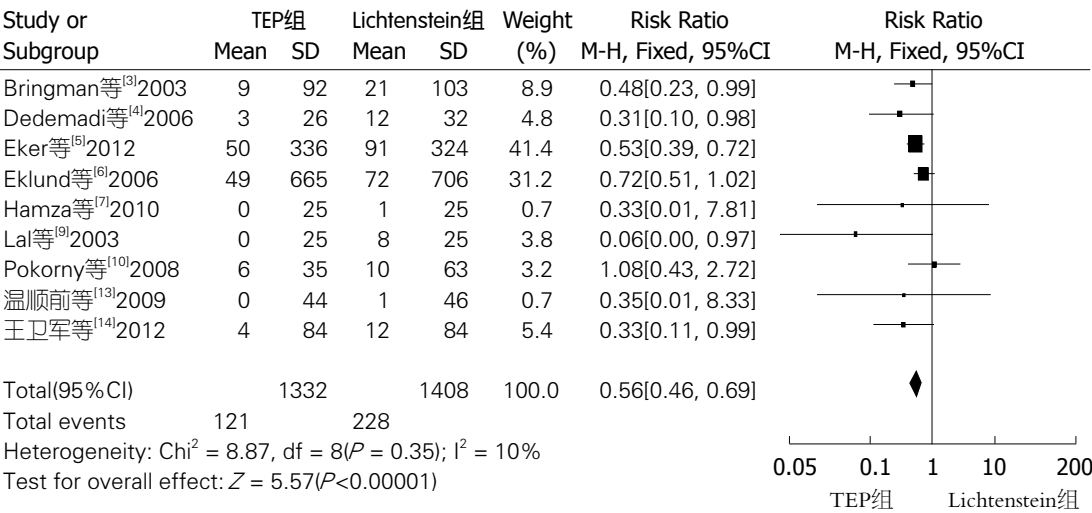


图 3 术后并发症发生率的森林图. TEP: 完全腹膜外疝修补术.

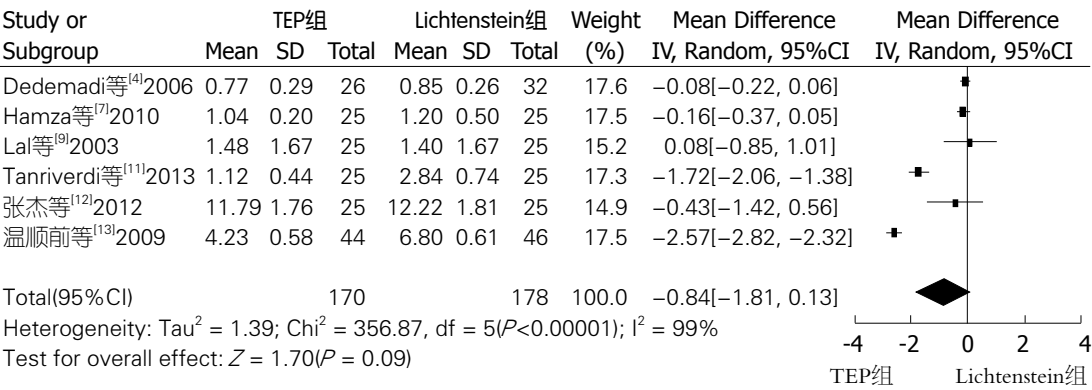


图 4 住院时间的森林图. TEP: 完全腹膜外疝修补术.

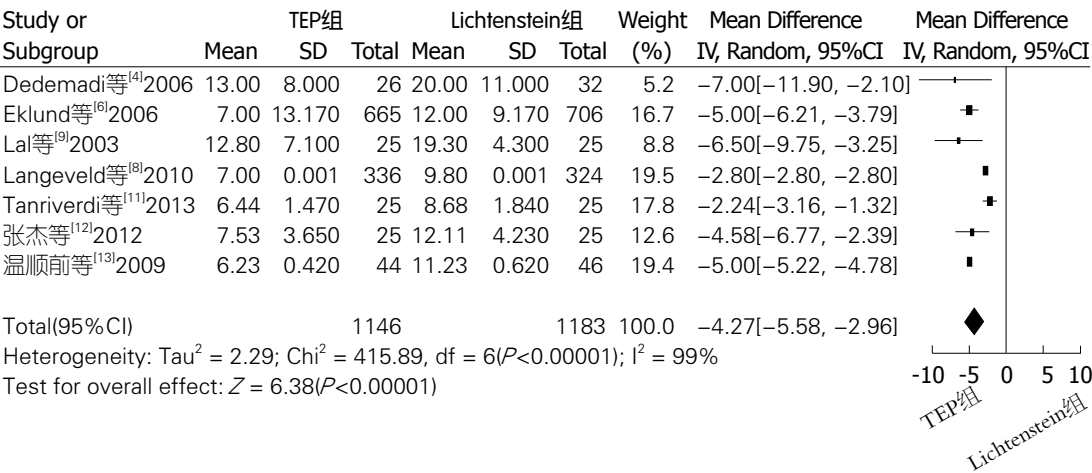


图 5 术后恢复工作时间的森林图. TEP: 完全腹膜外疝修补术.

者腹腔镜操作及手术技巧熟练程度不同, 两组术中情况缺乏基线一致性, 可能造成两组结果的差异性. 比如疼痛指标是较难准确评估的参数, 个体差异、个人对疼痛的预期和社会环境均会影响疼痛的感知和表达, 且所纳入的研究

中采用不同时间、不同评价标准[数字疼痛分级法(numerical rating scale, NRS)和疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)]进行疼痛评分, 故未将术后疼痛纳入该系统评价. 建议今后的对照研究在方法学上应采用统一的评价

标准, 以提高研究报告合并效应的质量; 研究结果的报告应符合CONSORT声明^[22], 提供详尽、透明的研究信息以判断研究结果真实性。

总之, 本次系统评价结果: 与Lichtenstein修补术相比, TEP术能显著减少成人腹股沟疝修补术后并发症和恢复正常活动时间, 其手术时间却较长, 临床选择具体术式还应个体化, 以期获得最后的治疗效果。期望今后在更高质量、大样本RCT的基础上对TEP术和Lichtenstein术的疗效和安全性进行全面系统评价。

4 参考文献

- 1 杨喜光, 向国安. 腹腔镜腹股沟疝修补术的研究进展. 中华临床医师杂志(电子版) 2009; 3: 984-988
- 2 曾宪涛, Joey SW, Kwong, 田国祥, 董圣杰. Meta分析系列之二: Meta分析的软件. 中国循证心血管医学杂志 2012; 4: 89-91
- 3 Bringman S, Ramel S, Heikkinen TJ, Englund T, Westman B, Anderberg B. Tension-free inguinal hernia repair: TEP versus mesh-plug versus Lichtenstein: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2003; 237: 142-147 [PMID: 12496542 DOI: 10.1097/0000658-200301000-00020]
- 4 Dedemadi G, Sgourakis G, Karaliotas C, Christofides T, Kouraklis G, Karaliotas C. Comparison of laparoscopic and open tension-free repair of recurrent inguinal hernias: a prospective randomized study. *Surg Endosc* 2006; 20: 1099-1104 [PMID: 16763926 DOI: 10.1007/s00464-005-0621-8]
- 5 Eker HH, Langeveld HR, Klitsie PJ, van't Riet M, Stassen LP, Weidema WF, Steyerberg EW, Lange JF, Bonjer HJ, Jeekel J. Randomized clinical trial of total extraperitoneal inguinal hernioplasty vs Lichtenstein repair: a long-term follow-up study. *Arch Surg* 2012; 147: 256-260 [PMID: 22430907 DOI: 10.1001/archsurg.2011.2023]
- 6 Eklund A, Rudberg C, Smedberg S, Enander LK, Leijonmarck CE, Osterberg J, Montgomery A. Short-term results of a randomized clinical trial comparing Lichtenstein open repair with totally extraperitoneal laparoscopic inguinal hernia repair. *Br J Surg* 2006; 93: 1060-1068 [PMID: 16862612 DOI: 10.1002/bjs.5405]
- 7 Hamza Y, Gabr E, Hammadi H, Khalil R. Four-arm randomized trial comparing laparoscopic and open hernia repairs. *Int J Surg* 2010; 8: 25-28 [PMID: 19796714 DOI: 10.1016/j.ijssu.2009.09.010]
- 8 Langeveld HR, van't Riet M, Weidema WF, Stassen LP, Steyerberg EW, Lange J, Bonjer HJ, Jeekel J. Total extraperitoneal inguinal hernia repair compared with Lichtenstein (the LEVEL-Trial): a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2010; 251: 819-824 [PMID: 20395851 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d96c32]
- 9 Lal P, Kajla RK, Chander J, Saha R, Ramteke VK. Randomized controlled study of laparoscopic total extraperitoneal versus open Lichtenstein inguinal hernia repair. *Surg Endosc* 2003; 17: 850-856 [PMID: 12658428 DOI: 10.1007/s00464-002-8575-6]
- 10 Pokorny H, Klingler A, Schmid T, Fortelny R, Hollinsky C, Kawji R, Steiner E, Pernthaler H, Függer R, Scheyer M. Recurrence and complications after laparoscopic versus open inguinal hernia repair: results of a prospective randomized multicenter trial. *Hernia* 2008; 12: 385-389 [PMID: 18283518 DOI: 10.1007/s10029-008-0357-1]
- 11 Tanrıverdi HO, Cengiz F, Yakan S, Şenlikçi A, Üstüner MA, Ihan E. Can laparoscopic total extraperitoneal repair of inguinal hernia be preferred to conventional method? A randomized clinical trial. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2013; 4: 80-83 [DOI: 10.5799/ahinjs.01.2013.01.0238]
- 12 张杰, 周少波, 褚亮, 张昕. 经腹腔镜与开放式疝修补术的随机对照研究. 蚌埠医学院学报 2012; 37: 898-900
- 13 温顺前, 林唯栋, 谢学羿, 张武. 腹腔镜经腹膜前、完全腹膜外和无张力疝修补术的前瞻性对照研究. 中华普通外科学文(电子版) 2009; 3: 487-490
- 14 王卫军, 陈军政, 方钱, 李剑锋, 金鹏飞, 李智涛. 腹腔镜腹股沟疝修补术与Lichtenstein无张力疝修补术的前瞻性随机对照研究. 中国微创外科杂志 2012; 12: 692-695
- 15 Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montllor MM. The tension-free hernioplasty. *Am J Surg* 1989; 157: 188-193 [PMID: 2916733]
- 16 Arregui ME, Davis CJ, Yucel O, Nagan RF. Laparoscopic mesh repair of inguinal hernia using a preperitoneal approach: a preliminary report. *Surg Laparosc Endosc* 1992; 2: 53-58 [PMID: 1341501 DOI: 10.1016/0002-9610(89)90526-6]
- 17 McKernan JB, Laws HL. Laparoscopic repair of inguinal hernias using a totally extraperitoneal prosthetic approach. *Surg Endosc* 1993; 7: 26-28 [PMID: 8424228]
- 18 汪美英. 腹股沟疝修补术式研究进展. 海南医学院学报 2007; 13: 592-598
- 19 McCormack K, Wake BL, Fraser C, Vale L, Perez J, Grant A. Transabdominal pre-peritoneal (TAPP) versus totally extraperitoneal (TEP) laparoscopic techniques for inguinal hernia repair: a systematic review. *Hernia* 2005; 9: 109-114 [PMID: 15703862 DOI: 10.1007/s10029-004-0309-3]
- 20 景恩义, 刘雅莉, 杨克虎, 郭天康. 腹腔镜与开放式无张力疝修补术治疗成人腹股沟疝疗效的系统评价. 中国循证医学杂志 2010; 10: 875-881
- 21 Bingener J, Buck L, Richards M, Michalek J, Schwesinger W, Sirinek K. Long-term outcomes in laparoscopic vs open ventral hernia repair. *Arch Surg* 2007; 142: 562-567 [PMID: 17576893 DOI: 10.1001/archsurg.142.6.562]
- 22 Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* 2011; 9: 672-677 [PMID: 22019563 DOI: 10.1016/j.ijssu.2011.09.004]

■同行评价

本研究利用Cochrane系统评价的方法对所纳入的临床前瞻性随机对照试验进行Meta分析, 比较了Lichtenstein修补术和TEP修补术的临床疗效和安全性, 为临床工作的术式选择提供参考, 具有一定的临床价值。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



2型糖尿病合并消化性溃疡的临床特征

刘仲栋, 李丽艳

■背景资料

我国2型糖尿病发病率占糖尿病总发病率的90%以上, 患者随着病情进展可引起多个器官、多个系统的并发症, 其中胃轻瘫、消化性溃疡等胃肠道症状较为常见, 已经逐渐引起了临床医生的重视。

刘仲栋, 李丽艳, 天津市南开区中医医院内分泌科 天津市 300102

刘仲栋, 副主任医师, 主要从事内分泌的研究。

作者贡献分布: 本文主要由刘仲栋与李丽艳共同写作完成。

通讯作者: 李丽艳, 主治医师, 300102, 天津市南开区广开新街28号, 天津市南开区中医医院内分泌科。liuzdongl@163.com
电话: 022-27457208

收稿日期: 2015-01-24 修回日期: 2015-02-09

接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Clinical characteristic of peptic ulcer associated with type 2 diabetes

Zhong-Dong Liu, Li-Yan Li

Zhong-Dong Liu, Li-Yan Li, Department of Endocrinology, Nankai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300102, China

Correspondence to: Li-Yan Li, Attending Physician, Department of Endocrinology, Nankai Hospital of Traditional Chinese Medicine, 28 Guangkaixin Street, Nankai District, Tianjin 300102, China. liuzdongl@163.com

Received: 2015-01-24 Revised: 2015-02-09

Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To explore the clinical characteristics of peptic ulcer associated with type 2 diabetes.

METHODS: One hundred and sixteen patients with type 2 diabetes and peptic ulcer were included in an experiment group, and 110 peptic ulcer patients without diabetes were included in a control group. The location of ulcer, maximum diameter, therapeutic effects, the rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication, and complication were compared for the two groups.

RESULTS: The rate of gastric ulcer for the

experiment group was significantly higher than that for the control group (50.00% vs 36.36%, $P < 0.05$), while the rate of duodenal ulcer for the experiment group was significantly lower than that for the control group (31.03% vs 50.91%, $P < 0.05$). The rate of maximum ulcer diameter > 10.0 mm for the experiment group was significantly higher than that for the control group (31.90% vs 25.45%, $P < 0.05$), while the rates of healing and *H. pylori* eradication for the experiment group were significantly lower than those for the control group (28.45% vs 40.91%, 45.33% vs 71.43%, $P < 0.05$). The rate of anemia for the experiment group was significantly higher than that for the control group (76.72% vs 59.09%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Peptic ulcer in patients with type 2 diabetes tends to affect the stomach and have larger lesions, a high rate of bleeding, and low rates of healing and *H. pylori* eradication.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Type 2 diabetes; Peptic ulcer; Characteristic

Liu ZD, Li LY. Clinical characteristic of peptic ulcer associated with type 2 diabetes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1690-1694 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1690.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1690>

摘要

目的: 探讨2型糖尿病合并消化性溃疡患者的临床特征。

方法: 比较天津市南开区中医医院收治的116例2型糖尿病合并消化性溃疡患者(实验

■同行评议者

高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

组)和110例非糖尿病消化性溃疡患者(对照组)的临床资料,分析两组患者消化性溃疡发生部位、最大直径、治疗效果、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除率以及并发症发生情况上的差异性。

结果: 实验组患者胃溃疡发生率显著高于对照组(50.00% vs 36.36%), 十二指肠溃疡发生率显著低于对照组(31.03% vs 50.91%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者消化性溃疡最大直径 >10.0 mm者所占比例显著高于对照组(31.90% vs 25.45%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者愈合率和*H. pylori*根除率均显著低于对照组(28.45% vs 40.91%、45.33% vs 71.43%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者贫血发生率显著高于对照组(76.72% vs 59.09%), 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 2型糖尿病患者消化性溃疡发病部位主要为胃部, 病灶直径较大较深, 出血风险更高, 临床治疗难度更大, 愈合和*H. pylori*根除效果较单纯消化性溃疡者差。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 2型糖尿病; 消化性溃疡; 特点

核心提示: 本研究中实验组患者消化性溃疡最大直径 >10.0 mm者所占比例显著高于对照组, 提示糖尿病患者消化性溃疡较深较大, 这与大部分糖尿病患者消化性溃疡症状不明显, 出现消化性溃疡症状时胃镜检查可见溃疡已经较为严重, 治疗时需重点关注。

刘仲栋, 李丽艳. 2型糖尿病合并消化性溃疡的临床特征. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1690–1694 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1690.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1690>

0 引言

随着我国居民饮食结构的改变和老龄化的加剧导致糖尿病发生率逐年升高, 已经成为了继肿瘤和心血管疾病之后的第三大严重威胁人类健康的慢性疾病^[1]. 中国2型糖尿病发病率占糖尿病总发病率的90%以上, 患者随着病情进展可引起多个器官、多个系统的并发症, 其中胃轻瘫、消化性溃疡等胃肠道症状较为常见, 已经逐渐引起了临床医生的重视^[2]. 2型糖尿病合并消化性溃疡不仅大大增加了治疗难度, 也

增加了患者因消化系出血量而导致失血性休克甚至死亡的风险^[3]. 本研究对天津市南开区中医医院收治的2型糖尿病合并消化性溃疡患者的临床特点进行分析, 以期为临床治疗提供指导和帮助, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-05/2014-05天津市南开区中医医院收治的116例2型糖尿病合并消化性溃疡患者的临床资料作为实验组. 所有患者均符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[4]中2型糖尿病相关诊断标准且经胃镜检查在内镜直视下有溃疡面. 排除入院后出现应激性血糖升高者, 胃镜检查为恶性消化性溃疡者, 入选前2 wk内服用抗生素或其他可能引起消化性溃疡药物者, 有糖尿病急症(酮症酸中毒等)者以及合并重要脏器功能障碍者. 收集同期天津市南开区中医医院收治的110例非糖尿病消化性溃疡患者的临床资料作为对照组, 均经常规胃镜检查确诊为消化性溃疡. 实验组男74例, 女42例, 患者年龄为39-82岁, 平均年龄为 57.66 ± 9.88 岁; 对照组男70例, 女40例, 患者年龄为35-80岁, 平均年龄为 55.67 ± 9.79 岁. 两组患者在性别、年龄等临床资料上差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 奥美拉唑肠溶片(山东新时代药业有限公司, 国药准字: H20044871, 10 mg \times 28片); 阿莫西林胶囊(吉林敖东集团大连药业股份有限公司, 国药准字: H21021274, 0.25 g \times 24粒); 克拉霉素片(河南天方药业股份有限公司, 国药准字: H20046141, 0.25 g \times 6片)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予常规三联疗法治疗消化性溃疡, 奥美拉唑肠溶片口服, 10 mg/次, 2次/d, 阿莫西林胶囊口服, 0.5 g/次, 2次/d, 克拉霉素片口服, 0.25 g/次, 2次/d, 连续治疗4 wk后观察临床效果。

1.2.2 检查: 患者均于常规胃镜下观察消化性溃疡发生部位及最大直径, 同时观察有无合并出血、穿孔及幽门梗阻等并发症的发生. 对患者进行¹⁴C尿素呼气试验检测, 记录幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染阳性情况。

1.2.3 观察指标: 比较两组患者消化性溃疡发生部位、最大直径、治疗效果、*H. pylori*根除率以及并发症发生情况. 疗程结束后1 mo复查*H. pylori*根除情况: 以胃黏膜组织切片染色镜检

■ 研究前沿

2型糖尿病合并消化性溃疡不仅大大增加了治疗难度, 也增加了患者因消化系出血量而导致失血性休克甚至死亡的风险。

■ 相关报道

Rodríguez-Perálvarez等的研究指出糖尿病患者由于发病后出现微血管病变, 可引起胃黏膜血流量下降而影响胃黏膜防御机制, 抵抗胃溃疡发生能力下降, 从而引起胃溃疡发生率升高。

表 1 两组患者消化性溃疡发生部位比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	胃	十二指肠	复合性
实验组	116	58(50.00) ^a	36(31.03) ^a	22(18.97)
对照组	110	40(36.36)	56(50.91)	14(12.73)

^a*P*<0.05 vs 对照组.

表 2 两组患者消化性溃疡最大直径大小比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	<5.0 mm	5.0–10.0 mm	>10.0 mm
实验组	116	27(23.28)	52(44.83)	37(31.90) ^a
对照组	110	29(26.36)	53(48.18)	28(25.45)

^a*P*<0.05 vs 对照组.

表 3 两组患者治疗效果比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	愈合	好转	无效
实验组	116	33(28.45) ^a	74(63.79)	9(7.76) ^a
对照组	110	45(40.91)	62(56.36)	3(2.73)

^a*P*<0.05 vs 对照组.

表 4 两组治疗前后 *H. pylori* 阳性率比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>H. pylori</i> 根除率
实验组	116	75(64.66)	41(35.34)	45.33(34/75) ^a
对照组	110	70(63.64)	20(18.18)	71.43(50/70)

^a*P*<0.05 vs 对照组. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

结果和¹⁴C尿素呼气试验检测结果为依据, 阴性检测结果表示*H. pylori*根除^[5]. 疗效评价以胃镜检查结果为依据: 愈合: 溃疡愈合, 周围炎症完全消失; 好转: 溃疡面积明显缩小, 周围炎症基本消失; 无效: 溃疡无变化或缩小<50%, 临床体征无改善^[6].

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±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 两组患者消化性溃疡发生部位比较 实验组患者胃溃疡发生率显著高于对照组, 十二指肠溃疡发生率显著低于对照组, 差异具有统计学

意义(*P*<0.05); 两组复合性溃疡发生率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1).

2.2 两组患者消化性溃疡最大直径比较 实验组患者消化性溃疡最大直径>10.0 mm者所占比例显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 两组患者消化性溃疡最大直径<5.0 mm和5.0-10.0 mm者所占比例比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表2).

2.3 两组患者治疗效果 实验组患者愈合率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

2.4 两组患者治疗前后 *H. pylori* 阳性率比较 实验组患者 *H. pylori* 根除率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表4).

2.5 两组患者并发症发生情况比较 实验组患者贫血发生率显著高于对照组, 差异具有统计学

表 5 两组患者并发症发生情况比较 $n(\%)$

分组	n	呕血、黑便	贫血	穿孔	梗阻
实验组	116	65(56.03)	89(76.72) ^a	2(1.72)	0(0.00)
对照组	110	64(58.18)	65(59.09)	1(0.91)	0(0.00)

^a $P<0.05$ vs 对照组.

意义($P<0.05$); 两组患者呕血、黑便及穿孔发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表5).

3 讨论

2型糖尿病合并消化性溃疡不仅增加了治疗难度, 而且由于部分患者仅有腹胀、恶心、上腹不适等不明显消化性溃疡症状, 也增加了漏诊和误诊的风险, 是临床医生普遍关注的问题^[7]. 研究2型糖尿病合并消化性溃疡的临床特点, 与非糖尿病消化性溃疡患者进行比较分析能够为2型糖尿病合并消化性溃疡的鉴别和治疗提供可靠依据.

Rodríguez-Perálvarez等^[8]的研究指出糖尿病患者由于发病后出现微血管病变, 可引起胃黏膜血流量下降而影响胃黏膜防御机制, 抵抗胃溃疡发生能力下降, 从而引起胃溃疡发生率升高. 国内相关研究^[9,10]指出, 糖尿病患者高血糖状态引起的神经系统损伤影响了迷走神经, 导致胃酸分泌下降, 也是引起胃溃疡发生率升高的主要原因. 另外, 糖尿病患者长期口服降糖药物所造成的胃黏膜损伤以及糖尿病病情进展后出现的多器官病变等也是导致糖尿病患者消化性溃疡多发于胃部的主要危险因素^[11]. 本研究中实验组患者胃溃疡发生率显著高于对照组, 与上述研究报道结果一致. 而实验组患者十二指肠溃疡发生率显著低于对照组, 分析原因主要为2型糖尿病患者多存在胃轻瘫, 导致胃排空延迟, 因此十二指肠的侵害程度更低^[12,13].

本研究中实验组患者消化性溃疡最大直径 >10.0 mm者所占比例显著高于对照组, 提示糖尿病患者消化性溃疡较深较大, 这与大部分糖尿病患者消化性溃疡症状不明显, 出现消化性溃疡症状时胃镜检查可见溃疡已经较为严重, 治疗时需重点关注^[14]. 建议临床医师重视对糖尿病患者定期进行胃镜检查, 及时、及早发现消化性溃疡, 以免错失最佳治疗时机.

Peng等^[12]的研究结果显示, 糖尿病患者

多存在高血糖、自主神经病变、胃酸分泌减少等情况导致胃排空延迟, 为*H. pylori*的生存提供了更有利的环境, 导致常规治疗方案*H. pylori*根除效果不理想. 本研究结果还显示, 实验组患者愈合率和*H. pylori*根除率均显著低于对照组, 分析原因主要为糖尿病患者经常规治疗方案治疗后溃疡愈合效果和*H. pylori*根除效果差, 与上述研究报道相符.

总之, 2型糖尿病患者消化性溃疡发病部位主要为胃部, 病灶直径较大较深, 出血风险更高, 临床治疗难度更大, 愈合和*H. pylori*根除效果较单纯消化性溃疡者差, 临床治疗时需要医师重视.

4 参考文献

- 1 张天成. 糖尿病胃肠道并发症. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2868-2871
- 2 高革, 曹建彪, 王继恒, 杜因鹏, 贾飞创, 韩英. 2型糖尿病患者合并消化性溃疡的临床特点. 临床误诊误治 2010; 23: 31-32
- 3 孙亚东, 孙述臣, 马彦. 2型糖尿病合并消化性溃疡的临床特点. 中国老年学杂志 2006; 26: 1704-1705
- 4 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
- 5 Schimke K, Chubb SA, Davis WA, Phillips P, Davis TM. Antiplatelet therapy, *Helicobacter pylori* infection and complicated peptic ulcer disease in diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med* 2009; 26: 70-75 [PMID: 19125763 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02637.x]
- 6 Gentile S, Turco S, Oliviero B, Torella R. The role of autonomic neuropathy as a risk factor of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42: 41-48 [PMID: 9884032]
- 7 马丽娜, 冯明. 老年人糖尿病合并消化性溃疡的临床特点. 中华老年多器官疾病杂志 2010; 9: 175, 177
- 8 Rodríguez-Perálvarez ML, Jurado-García J, Benítez-Cantero JM, Vignote-Alguacil M, González-Galilea A, Pleguezuelo-Navarro M, González-Menchen A, Gómez-Morá A, De Dios Vega JF. [Fulminant ischemic gastropathy: the final stage of a difficult-to-diagnose disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 700-703 [PMID: 21051112 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2010.08.005]
- 9 钟清连, 黄群, 李涛, 何剑琴, 黄健, 王晓玲, 林嘉裕, 颜雯. 减少糖尿病合并消化性溃疡患者临床风险的循证应用. 中国全科医学 2014; 17: 2362-2366

■ 创新判断

本研究对天津市南开区中医医院收治的2型糖尿病合并消化性溃疡患者的临床特点进行分析, 以期临床治疗提供指导和帮助.

■同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 有一定的临床借鉴意义。

- 10 李波静, 聂志红, 韦庭炫, 朱庆云, 李传元, 田涛, 谢平平. 2型糖尿病伴发消化性溃疡愈合质量及其复发的临床评析. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 1124-1126
- 11 陆文权. 糖尿病合并消化性溃疡患者120例临床疗效分析. 内科 2012; 7: 477-478
- 12 Peng YL, Leu HB, Luo JC, Huang CC, Hou MC, Lin HC, Lee FY. Diabetes is an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1295-1299 [PMID: 23488965 DOI: 10.1111/jgh.12190]
- 13 吴标良, 王民登, 周喜汉, 韦华, 何明杰. 糖尿病合并甲状腺功能减退患者胃排空能力与幽门螺杆菌感染率的变化. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1408-1410
- 14 杨伶俐, 徐帆, 李全秀. 幽门螺旋杆菌所致消化性溃疡治疗研究进展. 中国医药导报 2009; 6: 7-9

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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……, 潘伯荣等^[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.

Killian-Jamieson憩室伴食道重度狭窄1例

王龙, 曹杰, 丁平, 辛毅, 代海萍

王龙, 曹杰, 丁平, 辛毅, 代海萍, 安徽医科大学附属医院(宿州市立医院)消化内科 安徽省宿州市 234000
王龙, 主治医师, 主要从事胃肠疾病研究。

作者贡献分布: 王龙整理资料和完成论文撰写; 曹杰与丁平协助查询相关文献; 辛毅与代海萍审核及指导写作。

通讯作者: 曹杰, 副主任医师, 234000, 安徽省宿州市埇桥区汴河中路299号, 安徽医科大学附属医院(宿州市立医院)消化内科. caojiewen@126.com

电话: 0557-3688537

收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-02-10

接受日期: 2015-02-13 在线出版日期: 2015-04-08

the pathogenesis, etiological and risk factors, symptoms, diagnosis and treatment of this rare disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Killian-Jamieson; Diverticulum; Esophagus; Stenosis

背景资料

Killian-Jamieson憩室是一种咽食管憩室, 发病率较低, 于1908年被Killian首次描述, 后被Jamieson证实, 因此被称为Killian-Jamieson憩室。

Killian-Jamieson diverticulum with severe stenosis of the esophagus: A case report

Long Wang, Jie Cao, Ping Ding, Yi Xin, Hai-Ping Dai

Long Wang, Jie Cao, Ping Ding, Yi Xin, Hai-Ping Dai, Department of Gastroenterology, Affiliated Suzhou Hospital of Anhui Medical University (Suzhou Municipal Hospital), Suzhou 234000, Anhui Province, China

Correspondence to: Jie Cao, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Suzhou Hospital of Anhui Medical University (Suzhou Municipal Hospital), 299 Bianhe Middle Road, Yongqiao District, Suzhou 234000, Anhui Province, China. caojiewen@126.com

Received: 2015-01-22 Revised: 2015-02-10

Accepted: 2015-02-13 Published online: 2015-04-08

Wang L, Cao J, Ding P, Xin Y, Dai HP. Killian-Jamieson diverticulum with severe stenosis of the esophagus: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1695-1698 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1695.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1695>

摘要

咽食管憩室也叫咽囊, 主要有Zenker憩室和Killian-Jamieson憩室2种形式。本文通过1例Killian-Jamieson憩室伴食道重度狭窄的患者, 结合患者症状、影像学检查以及病史发展的特点, 并对相关文献进行回顾和分析, 与Zenker憩室相对比, 以进一步探讨此种罕见疾病的发生发展机制、诱发和影响因素、症状特点、诊断要点以及治疗方法。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Killian-Jamieson; 憩室; 食道; 狭窄

Abstract

Pharyngo-esophageal diverticula (also called pharyngeal bursa) consist of two main types, Zenker's diverticulum and Killian-Jamieson's diverticulum. In this paper, we report a case of Killian-Jamieson's diverticulum with esophageal stenosis. We reviewed the related literature and investigate the characteristics of symptoms, imaging examinations, history and the course of the disease. By comparing with Zenker's diverticulum, we further discuss

核心提示: 咽食管憩室主要有2种形式, 咽部黏膜向后面凸出的称为Zenker憩室, 向侧面凸出的称为Killian-Jamieson憩室。Killian-Jamieson憩室较Zenker憩室发病率低, 双侧憩室更为罕见。发病机制可能为咽部压力过高, 致咽部薄弱区膨出, 属于挤出性假性憩室。治疗以手术为主。

同行评议者

周力, 主任医师, 贵阳医学院附属医院消化内科

■ 研发前沿

咽食管憩室的发病机制以及影响因素仍在探讨之中, 治疗以传统的手术方法为主, 但内镜等微创治疗方法也取得显著进展。

王龙, 曹杰, 丁平, 辛毅, 代海萍. Killian-Jamieson憩室伴食道重度狭窄1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1695-1698
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1695.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1695>

0 引言

Killian-Jamieson憩室是一种咽食管憩室, 发病率较低, 于1908年被Killian^[1]首次描述, 随着病例报道的逐渐增多和对症状、影像学表现及疾病进展特点的不断认识、总结, 对此罕见病的发病机制、诊断及治疗方法正在不断完善。

1 病例报告

男, 61岁, 农民。因“进食吞咽困难1 mo余”, 于2015-01-15入住宿州市立医院。经追问病史, 患者否认有进食强酸、强碱、腐蚀性液体史, 否认咽部烫伤史, 自述有“支气管哮喘、慢性支气管炎”40年, 10年前有不慎“鱼刺卡伤”史, 未进行检查治疗, 此后反复感咽部吞咽不适、反酸、反食、口臭、咳嗽, 并出现进食后颈部“咕噜咕噜”声响, 抑制胃酸、促胃动力、抗炎等治疗有效, 但反复发作。最近1年症状明显并进行性加重, 近1 mo进食吞咽困难, 伴有明显咳嗽、咳痰, 进食后明显。无呕血、黑便, 无发热、呼吸困难。为求进一步诊治入住宿州市立医院。查体: 神志清楚, 精神可, 消瘦老年貌, 皮肤巩膜无黄染, 双肺呼吸音粗糙, 可闻及湿性啰音, 腹部平软, 全腹部无明显压痛。入院查血常规、肝肾功能、血糖、电解质未见明显异常。电子胃镜提示咽部生理结构异常, 距门齿20 cm处管腔狭窄, 黏膜光滑, 内镜加压后仍不能通过(图1)。胃肠钡餐示食管中上段狭窄, 食管中上段憩室, 黏膜皱襞排列规则, 管壁光整, 钡剂进入胃腔后可见间隔性反流入食管, 并见钡剂呛入气管(图2)。胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)示咽部结构异常, 食管憩室伴局部不规则、支气管扩张、剑鞘状气管畸形(图3)。入院后予以抑制胃酸、促进胃肠动力治疗以改善胃食管反流及咽部刺激症状, 并予以抗炎、祛痰治疗改善呼吸系统症状及拟行鼻胃镜等相关检查以进一步检查, 此患者经对症治疗1 wk出院。

2 讨论

咽食管憩室也叫咽囊, 主要有2种形式, 咽部黏膜向后面凸出的称为Zenker憩室, 向侧面凸出

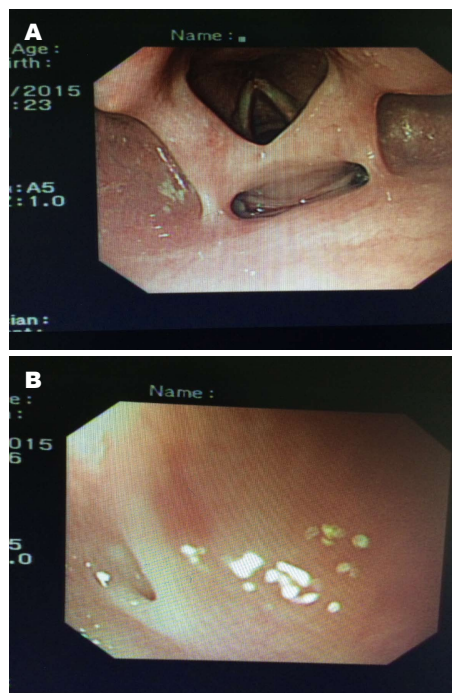


图1 内镜检查见咽食管结构异常。A: 咽部结构异常和食管入口处黏连情况; B: 狭小的食管入口和周围增大的食管旁憩室。

的称为Killian-Jamieson憩室。Killian-Jamieson憩室于1908年被Killian^[1]首次描述, 为食管颈段侧壁憩室或食管连接区侧壁憩室, 多发生于颈部食管前侧壁(环咽肌横行纤维和食管外侧纵行肌下的间隙), 表现为侧向突出(少部分为双侧对称型)咽食管憩室。这一发现后来被Jamieson^[2]证实, 因此被称为Killian-Jamieson憩室。Zenker憩室则为黏膜在下咽缩肌的斜行纤维和环咽肌的横行纤维围成的解剖学裸区(Killian三角区)的咽下斜肌的后正中线膨出, 主要由于咽食管连结部后壁的肌肉缺陷所致。吞咽困难、咳嗽、上腹不适等症状在Killian-Jamieson憩室中较为常见, 约半数患者会出现明显的咽部运动和吞咽运动异常, 但少见Zenker憩室, Zenker憩室则更多表现为食物反流入口腔和吸入性肺炎的症状^[3]。Killian-Jamieson憩室较Zenker憩室更为罕见, 常被误认为甲状腺肿块而被B超意外发现。Zenker憩室发生在环咽肌后壁(食管上部与咽交界薄弱处), 而Killian-Jamieson憩室多发生在咽食管交界处与环状软骨相邻的颈部食管前外侧壁且横向延伸, 若憩室较大, 此两种憩室用钡餐X线很难区分, 必要时可以用CT区分起源部位。虽然两型憩室解剖相关, 但症状和手术方式是不同的, 目前Zenker憩室可通过多种内镜微创

■ 相关报道

2001年Rubesin等对16例Killian-Jamieson憩室和26例Zenker憩室进行比较, Zenker憩室更容易出现进食梗阻、咳嗽、反流误吸等症状, 且体积较之更大。而2010年徐京京在《食管憩室的发生机制及外科治疗进展》中提到Zenker憩室可通过多种内镜微创治疗, 而由于Killian-Jamieson憩室临近喉返神经, 而多采用直视下的外科手术治疗。

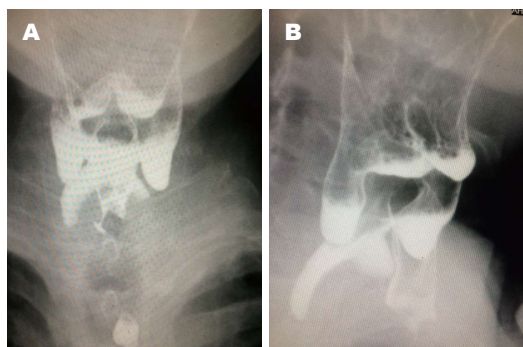


图 2 钡剂X线的表现. A: 钡剂X线可见双侧梨状窝和下部咽食管憩室明显的钡剂聚集; B: 钡剂X线可见双侧梨状窝和下部咽食管憩室明显的钡剂聚集, 局部食管狭窄.

治疗方法, 并在减少创伤、缩短麻醉时间和住院天数等方面获得较多益处^[4], 而由于Killian-Jamieson憩室临近喉返神经, 而多采用直视下的外科手术治疗^[5,6].

2001年Rubesin等^[7]报告了7年期间发现的16例Killian-Jamieson憩室并与4年期间发现的26例Zenker憩室做了比较, Zenker憩室较之更容易出现进食梗阻、咳嗽、反流误吸等症状, Zenker憩室体积较Killian-Jamieson憩室大, 体积平均约其4倍以上, 同时发现约25%的Killian-Jamieson憩室为双侧, 因此双侧Killian-Jamieson憩室更为罕见. 其发病机制可能为咽部压力过高, 致后咽部薄弱区膨出; 食管黏膜和黏膜下层从环咽肌和下咽缩肌疝出而致, 属于挤出性假性憩室. 此外, 胃食管反流、食管运动功能障碍、先天性发育不良、老年性组织萎缩等均有利于疝的形成^[8].

结合此例患者, 老年(66岁)、男性, 有咽部可疑受伤、局部炎症史, 有明显胃食管反流史, 病程较长并进行性加重, 典型的吞咽异物感和气过水声, 结合胃镜、钡餐X线典型的咽食管对称性向两侧突出憩室, 诊断Killian-Jamieson憩室基本明确. 此病罕见, 且该患者合并严重的食管狭窄, 多种基础疾病(胃食管反流、支气管扩张)使病情和症状更为复杂, 并互为因果、互相促进、恶性循环.

该患者经完善相关生化检查及影像学检查, 不支持食管恶性病变. 询问病史患者提到曾有“鱼刺卡伤”史, 鱼刺卡伤多为局部炎症、糜烂、机化, 并可能出现食管气管瘘道, 但两次胃肠钡餐检查(包括外院一次)均未见食管气管瘘, CT亦未见鱼刺机化影像, 考虑为咽部异物感及慢性炎性刺激. 患者有长期慢性支

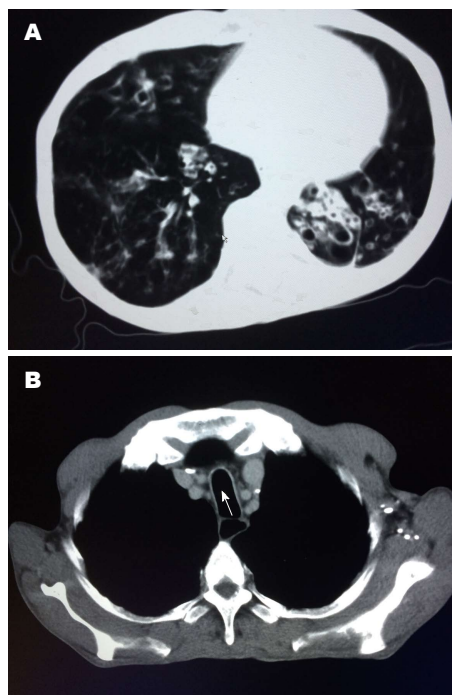


图 3 胸部CT的表现. A: 胸部CT示双肺支气管扩张伴感染; B: 肺部CT示剑鞘状气管畸形(箭头处). CT: 计算机断层扫描.

气管炎、支气管扩张史, 反复咳嗽、咳痰、气喘, 反复的胸腹压增高可诱发和加重胃食管反流, 李晓萌^[9]的一项研究表明, 胃食管反流病可反过来加重支气管扩张症状和体征, 两者互为促进并形成恶性循环. 患者有反复咳嗽、咳痰史, 数十年后逐渐出现反复反酸、反食、进食不适, 胃肠钡餐亦证实反复胃腔胃液反流进入咽部并呛入气管, 导致反复食管炎症和咽部慢性炎症, 致使咽部黏连、梗阻, 咽部压力增大, 最终出现食管上段憩室和胃食管反流、食管狭窄、支气管扩张等病情的加重.

患者咽部生理结构异常, 考虑长期慢性炎性刺激所致黏连可能性大, 但也不排除先天性可能; 同时需要特别注意的是, 在进行胃镜检查时, 应在直视下进入食管入口, 要缓缓进镜, 边进镜边观察, 避免引起咽部损伤以及食管上段憩室、血管、占位病变等处严重并发症的发生.

3 参考文献

- 1 Killian G. Über den Mund der Speiseröhre. *Zeitschrift für Ohrenheilkunde* 1908; 55: 1-44
- 2 Jamieson EB. Illustrations of regional anatomy. Edinburgh: E&S Livingstone Ltd, 1934(Section 2): 44
- 3 Boisvert RD, Bethune DC, Acton D, Klassen DR. Bilateral Killian-Jamieson diverticula: a case report and literature review. *Can J Gastroenterol* 2010; 24: 173-174 [PMID: 20352145]

■创新盘点

此例患者病史及影像学资料相对完整, 且合并有食管狭窄、胃食管反流、支气管扩张等疾病, 病情和症状更为复杂, 为进一步探讨Killian-Jamieson憩室的发病机制、影响因素、治疗方法提供了新的资料.

■应用要点

本文对咽食管憩室发病机制做了分析和回顾, 并对胃食管反流与支气管扩张的联系以及相关并发症做了探讨, 并为相关疾病的临床诊断、鉴别、治疗提供一定的依据.

■同行评价

本病在国内报道较少, 对临床工作具有较大指导意义.

- 4 徐京京. 食管憩室的发生机制及外科治疗进展. 中国医疗前沿 2010; 12: 13-14
- 5 Kim DC, Hwang JJ, Lee WS, Lee SA, Kim YH, Chee HK. Surgical treatment of killian-jamieson diverticulum. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 45: 272-274 [PMID: 22880178 DOI: 10.5090/kjtcs.2012.45.4.272]
- 6 Mimatsu K, Oida T, Kano H, Kawasaki A, Fukino N, Kida K, Kuboi Y, Amano S. Killian-jamieson diverticula presenting synchronously with thyroid adenoma. *Case Rep Gastroenterol* 2013; 7: 188-194 [PMID: 23687487 DOI: 10.1159/000350672]
- 7 Rubesin SE, Levine MS. Killian-Jamieson diverticula: radiographic findings in 16 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 85-89 [PMID: 11418403 DOI: 10.2214/ajr.177.1.1770085]
- 8 徐红, 陈更, 吴双, 徐为然, 何平, 张帆. 内镜发现 Zenker憩室一例. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 483
- 9 李晓萌. 支气管扩张合并胃食管反流临床研究. 吉林: 吉林大学, 2013

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



腹膜后孤立性纤维瘤致低血糖症1例

顾进, 邵星, 涂奎, 魏丹, 赵礼金

顾进, 涂奎, 赵礼金, 遵义医学院附属医院肝胆胰外科 贵州省遵义市 563003

邵星, 遵义医学院附属医院烧伤整形外科 贵州省遵义市 563003

魏丹, 遵义医学院附属医院口腔医院病理科 贵州省遵义市 563003

顾进, 主治医师, 主要从事肝胆胰疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由邵星与涂奎收集整理临床资料; 魏丹进行病理分析; 顾进撰写; 赵礼金审核。

通讯作者: 赵礼金, 主任医师, 硕士生导师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院肝胆胰外科。386421696@qq.com

电话: 0851-28608244

收稿日期: 2015-01-16 修回日期: 2015-02-10

接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-08

A case of hypoglycemia induced by a solitary fibrous tumor in the retroperitoneum

Jin Gu, Xing Shao, Kui Tu, Dan Wei, Li-Jin Zhao

Jin Gu, Kui Tu, Li-Jin Zhao, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Xing Shao, Department of Burn Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Dan Wei, Department of Pathology, Affiliated Stomatological Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Correspondence to: Li-Jin Zhao, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. 386421696@qq.com

Received: 2015-01-16 Revised: 2015-02-10

Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-08

Abstract

This paper reports a case of patient suffering from a solitary fibrous tumor in the retroperitoneum (SFTR) with hypoglycemia who was cured by surgery. Immunohistochemistry results

show that the tumor cells positively expressed CD34, Bcl-2, CD99, Vimentin, and insulin, but were negative for EMA, HMB45, S100, and SMA. The excessive expression of insulin-like growth factor may be an important cause of hypoglycemia in SFTR patients. The diffuse expression of CD34 in the tumor is a highly specific marker of SFT. Complete resection may be the best treatment for such type of patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Solitary fibrous tumor; Hypoglycemia

Gu J, Shao X, Tu K, Wei D, Zhao LJ. A case of hypoglycemia induced by a solitary fibrous tumor in the retroperitoneum. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1699-1702 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1699.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1699>

摘要

本文报道1例腹膜后孤立性纤维瘤(solitary fibrous tumor in the retroperitoneum, SFTR)伴低血糖患者经手术治愈。免疫组织化学提示CD34、Bcl-2、CD99、Vimentin和Insulin(+); EMA、HMB45、S100和SMA(-)表达。SFTR能过表达胰岛素样生长因子,可能是导致低血糖发生的重要原因; CD34弥漫性阳性是SFT高度特异性标记; 完整的手术切除是最好的预后指标。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 孤立性纤维瘤; 低血糖症

核心提示: 腹膜后孤立性纤维瘤(solitary fibrous

背景资料

孤立性纤维瘤(solitary fibrous tumor, SFT)是一种起源于表达CD34抗原的树突状间充质细胞的软组织肿瘤,好发于20-70岁,男女比例无明显差异。常见于胸膜,亦可发生于全身各处。其生物学特性多呈良性或交界性,少数表现恶性。

同行评议者

韩天权, 教授, 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科, 上海消化外科研究所

■ 研究前沿

近年来研究发现SFT偶可伴发低血糖症,其发病机制尚不十分清楚,可能与肿瘤过度表达类胰岛素样生长因子II((insulin-like growth factor 2, IGF-2)有关.手术切除是目前治疗该病的主要手段.

tumor in the retroperitoneum)临床罕见,部分患者出现低血糖表现,与肿瘤过表达胰岛素样物质相关,完整性手术切除是治疗该病的最佳手段.影像学检查对诊断有一定帮助,但确诊尚需借助免疫组织化学检查.

顾进, 邵星, 涂奎, 魏丹, 赵礼金. 腹膜后孤立性纤维瘤致低血糖症1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1699-1702
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1699.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1699>

0 引言

孤立性纤维瘤(solitary fibrous tumor, SFT)是一种起源于表达CD34抗原的树突状间充质细胞的软组织肿瘤^[1],好发于20-70岁,男女比例无明显差异,常发生于脏层胸膜^[2],还可发生于纵膈、眼眶、乳房、肺、肝、胰腺、肾脏等部位,原发于腹膜后并导致低血糖症者鲜有报道,现将遵义医学院附属医院肝胆胰外科收治的腹膜后SFT致低血糖症1例的临床诊治情况报告如下.

1 病例报告

男,64岁,因“反复发作心悸、大汗伴意识障碍4 mo”入院,4 mo前患者无明显诱因反复出现心慌、疲乏、大汗淋漓,偶伴有意识障碍,发作时自测血糖值2 mmol/L左右(正常值范围:3.9-6.1 mmol/L),多于3:00-7:00之间发作,进食后症状可缓解,血糖值恢复正常水平,间歇期无明显异常.为进一步诊治于遵义医学院附属医院肝胆胰外科住院治疗,查体:体温37.0℃,脉搏80次/min,呼吸16次/min,血压108/70 mmHg,全身皮肤巩膜无黄染,心肺查体无特殊,腹稍膨隆,左上腹扪及直径约13 cm无痛性包块,质硬,活动欠佳,余查无明显阳性体征.辅助检查:空腹C肽92.0 pmol/L,胰岛素0.1 uIU/mL;发作时C肽<10 pmol/L(正常值范围:300-600 pmol/L),胰岛素0.1 uIU/mL(正常值范围:10-25 uIU/mL).肿瘤标志物(-).上腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)平扫+增强示(图1):左中上腹实质性分叶状肿块,增强扫描呈中度不均匀强化,肿瘤内可见扭曲血管影及“假包膜征”.提示间叶类肿瘤可能性大,不除外胰尾部肿瘤.细针穿刺活检:低度恶性肿瘤;SFT,不除外梭形细胞瘤或肉瘤.诊断:胰腺肿瘤:(1)胰腺癌?(2)胰腺β细胞瘤?间叶

■ 相关报道

国内外文献对该病仅见个案报道,其导致低血糖症的发病机制尚待进一步研究探讨.

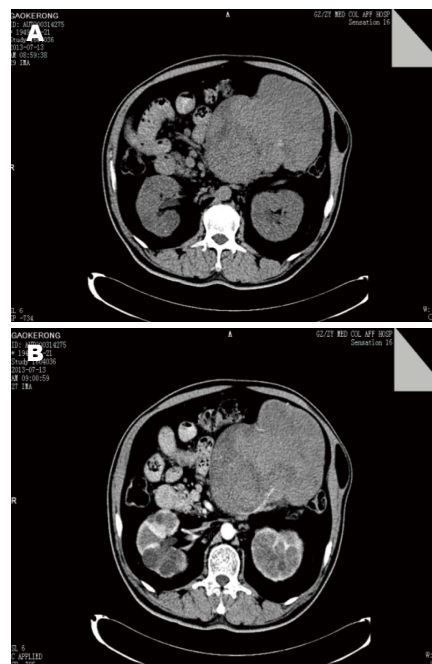


图1 腹膜后孤立性纤维瘤的CT表现. A: 肿瘤位于左中上腹,分叶状; B: 动脉期呈中度不均匀强化,瘤内可见扭曲血管影.

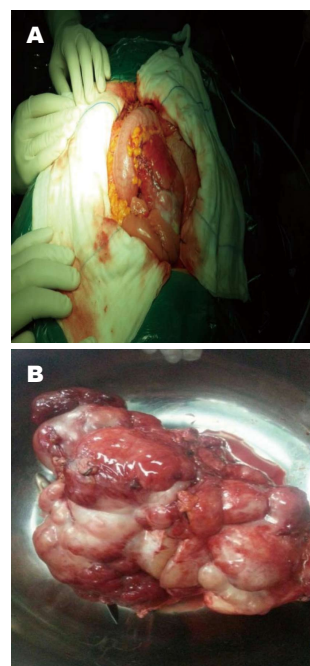


图2 腹膜后孤立性纤维瘤术中情况. A: 肿瘤位于左上腹腹膜后,胰腺后下方,包膜完整; B: 瘤体大小20 cm×8 cm,质量约4 kg,质硬,分叶状.

类肿瘤:(1)纤维瘤?(2)腹膜后脂肪肉瘤?(3)胃肠间质瘤?行剖腹探查术,术中见肿块位于左上腹,腹膜后胰腺后下方,包膜完整,质硬,分叶状,与胰腺分界清楚.打开胃结肠韧带,紧贴肿块包膜行完整性切除(图2).

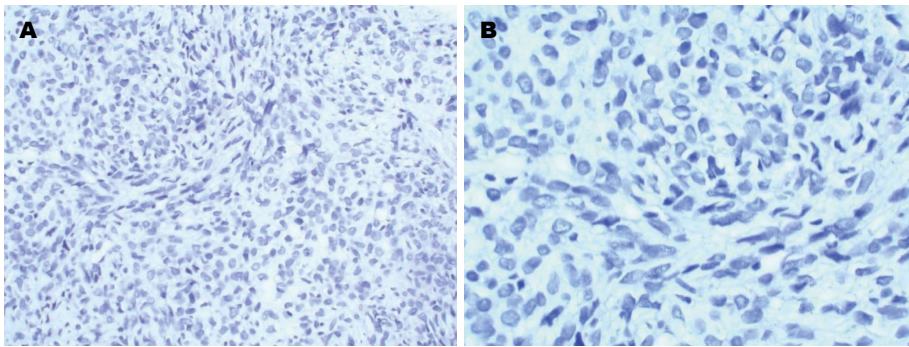


图 3 腹膜后孤立性纤维瘤HE染色结果. A: 细胞密集区与疏松区交替存在(HE $\times 200$); B: 细胞呈短梭形, 未见细胞异形及核分裂(HE $\times 400$).

创新盘点

本文通过对1例SFTR病例研究, 证实肿瘤确实能合成胰岛素样物质, 同时提出了作者对该病诊断及治疗要点的一些认识.

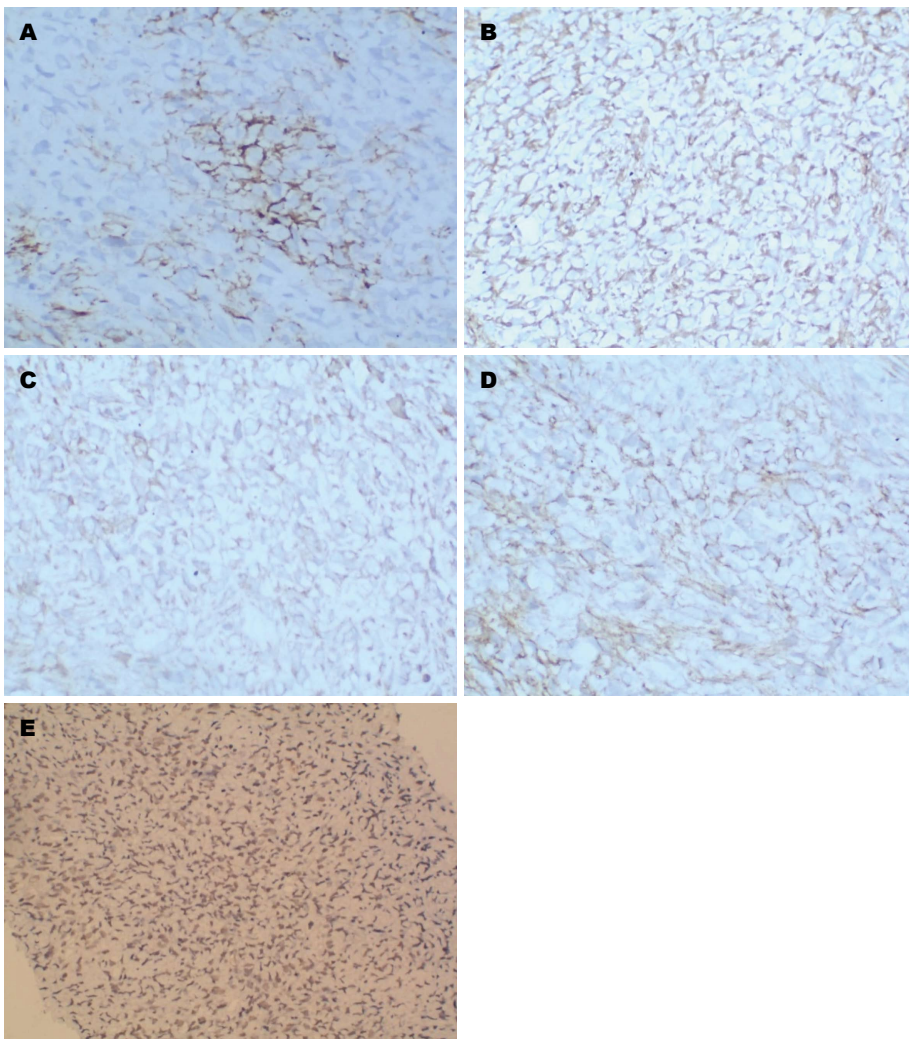


图 4 腹膜后孤立性纤维瘤的免疫组织化学结果(免疫组织化学 $\times 200$). A: CD34(+); B: Vimentin(+); C: Bcl-2(+); D: CD99(+); E: insulin(+).

术后病理结果回示: 肿瘤细胞呈短梭形, 细胞核圆形、卵圆形, 未见细胞异形及核分裂, 胞质较少, 细胞排列无特征性结构. 部分区域细胞排列密集, 细胞密集区与细胞疏松区交替存在(图3). 进行免疫组织化学染色, 结果提

示肿瘤细胞CD34、Vimentin、Bcl-2、CD99和Insulin表达阳性(图4), EMA、HMB45、S100和SMA表达阴性.

患者术后第2天血糖值即恢复正常水平, 低血糖症状消失. 患者恢复良好, 无手术相关

应用要点

SFT虽多为良性, 但其可导致低血糖的发生, 成为威胁患者长期生存的一大因素, 提高对该病的临床认识十分关键.

■名词解释

孤立性纤维瘤(SFT): 是一种起源于表达CD34抗原的树突状间充质细胞的软组织肿瘤。1931年Klemperer和Rabin首次报道起源于胸膜的SFT。后发现该肿瘤可发生于全身多个组织、脏器; 非胰岛细胞肿瘤性低血糖症(NICTH): 泛指由胰岛细胞肿瘤以外的其他肿瘤所引起的低血糖症。

并发症出现。术后随访12 mo, 患者无低血糖症状发作, 复查腹部CT未见肿瘤复发或转移。

2 讨论

SFT是一种罕见的软组织肿瘤, 过去认为该肿瘤仅发生于胸膜, 近年来研究发现该肿瘤除胸膜外还可发生于全身多处。多数呈良性或交界性, 少数报道呈恶性。原发性腹膜后SFT(SFT in the retroperitoneum, SFTR)临床罕见。SFTR多无典型临床表现, 往往因肿瘤发生占位效应或体检时发现, 少数情况下可引起低血糖症状。本例SFTR患者以低血糖为首发症状, 术后低血糖症状消失。我们考虑其低血糖与肿瘤间可能存在密切关联, 但其机制尚不明确。1921年, Karl W. Doege首先发现在纵膈纤维肉瘤患者中出现低血糖症状, 指出低血糖的发生可能与肿瘤过表达胰岛素样生长因子II(insulin-like growth factor 2, IGF-2)有关。其后许多文献报道了这一现象, 称之为非胰岛细胞肿瘤性低血糖症(non-islet cell tumor-induced hypoglycemia, NICTH), 泛指由胰岛细胞肿瘤以外的其他肿瘤所引起的低血糖症^[3,4], 其特点表现为反复空腹发作低血糖, 发作时血糖值<2.8 mmol/L, 进食后迅速缓解(即Whipple三联症), 且发作时血浆胰岛素水平和C肽水平同时降低。近年来研究^[5,6]表明, 非胰岛细胞肿瘤过度表达的IGF-2可与胰岛素受体、IGF-1受体结合, 使肿瘤及其周围组织对葡萄糖的利用增强, 同时抑制生长激素分泌, 导致其介导的对抗低血糖调节机制受损, 故而发生严重低血糖症。本例患者表现为反复发作空腹低血糖症, 发作时血浆C肽<10 pmol/L, 胰岛素0.1 uIU/mL。免疫组织化学Insulin阳性表达, 证实了肿瘤确实能合成胰岛素样物质。

影像学检查对SFT诊断有一定价值, 但无特异性。CT下肿瘤多呈分叶状, 肿瘤内密度不均, 与肿瘤内大量胶原纤维分布不均有关, 强化程度与肿瘤血管、瘤内细胞密集程度和胶原纤维的分布密切相关, 无显著特异性。部分学者^[7,8]

认为: MRI对肿瘤诊断有重要价值, 典型表现为T2WI呈现肿瘤内部散在片状或结节状低信号。SFT的确诊仍然依靠病理学检查, 病理学特点主要表现为几乎全部肿瘤细胞均弥漫性表达Vimentin、CD34、Bcl-2和CD99, 其中CD34弥漫性表达被认为是该肿瘤的高度特异性标记^[9]。

我们认为对SFTR的治疗应该早期行完整性手术切除, 对于首次术后有复发者, 临床仍应行再次手术切除。完整切除是预防肿瘤复发的关键^[10]。虽然绝大部分SFT呈良性生物学特性, 但建立长期随访机制仍十分重要。

总之, 我们报道此病例的目的是为了提高临床医师对SFTR病的认识, 尤其当该病导致低血糖发生时, 影像学检查应作为必要的初诊手段, 同时结合血浆胰岛素和C肽水平下降, 应考虑此病的可能性。

3 参考文献

- 1 Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone(WHO classification of tumors). Lyon: IARC Press, 2002: 109-125
- 2 Nagasako Y, Misawa K, Kohashi S, Sano H. Solitary fibrous tumor in the retroperitoneum. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 322-323 [PMID: 14759789 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.07.023]
- 3 姚合斌. 非胰岛细胞肿瘤性低血糖. *海军总医院学报* 2010; 23: 223-226
- 4 陈逸青, 章秋. 非胰岛细胞瘤性低血糖的研究进展. *医学综述* 2013; 19: 236-239
- 5 徐薛芬, 唐宝龙. 发作性低血糖性精神障碍的胸腔孤立性纤维瘤1例. *安徽医学* 2013; 33: 380-381
- 6 陆洁莉, 赵咏桔, 王颖, 唐金凤, 王卫庆, 张伟, 刘建民, 罗邦尧, 陈中元, 金晓龙, 宁光, 李小英. 胰岛素样生长因子II表达异常与胸膜孤立性纤维瘤致低血糖. *中华内分泌代谢杂志* 2005; 21: 533-534
- 7 任基伟, 郑芳, 戴幼华, 王秀云, 靳宏星. 孤立性纤维瘤的CT和MR征象分析. *医学影像学杂志* 2012; 22: 845-847
- 8 施斌斌, 孙骏, 吴晶涛, 征锦. 腹膜后孤立性纤维瘤的CT表现. *医学影像学杂志* 2013; 23: 918-920
- 9 蔚青, 金晓龙. 胸腔孤立性纤维瘤伴阵发性低血糖症1例报道并文献复习. *诊断病理学杂志* 2003; 10: 163-165
- 10 朱群山, 陈平, 赵伟. 腹腔巨大孤立性纤维性肿瘤 1例. *中国现代普通外科进展* 2011; 13: 81-82

■同行评价

本文报道1例孤立性纤维瘤伴低血糖症, 经手术治愈。该例为罕见病, 有报道价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



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493位专家组成, 分布在中国29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》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

■ 《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, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

■《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

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, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误,外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则:(1)有对等词者,直接采用原有英语词,如中风stroke,发热fever;(2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词,如八法eight principal methods;(3)英语中没有对等词或相应词者,宜用汉语拼音,如阴yin,阳yang,阴阳学说yinyangology,人中renzhong,气功qigong;汉语拼音要以词为单位分写,如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸),guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv,肌肉注射im,腹腔注射ip,皮下注射sc,脑室注射icv,动脉注射ia,口服po,灌胃ig。s(秒)不能写成S,kg不能写成Kg,mL不能写成ML,lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq,pH不能写PH或P^H,*H.pylori*不能写成HP,*T*_{1/2}不能写成tl/2或T,*V*_{max}不能写成Vmax,μ不写为英文u。需排斜体的外文字,用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名,包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,*H.pylori*),*Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线);常数*K*;一些统计学符号(如样本数*n*,均数mean,标准差SD,*F*检验,*t*检验和概率*P*,相关系数*r*);化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*,*O*,*P*,*S*,*d*,*l*)如*n*-(normal,正),*N*-(nitrogen,氮),*o*-(ortho,邻),*O*-(oxygen,氧,习惯不译),*d*-(dextro,右旋),*p*-(para,对),例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯),*N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺),*o*-cresol(邻甲酚),3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素),*d*-amphetamine(右旋苯丙胺),*l*-dopa(左旋多巴),*p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*,*in vivo*,*in situ*;Ibid, et al, po, vs;用外文字母代表的物理量,如*m*(质量),*V*(体积),*F*(力),*p*(压力),*W*(功),*v*(速度),*Q*(热量),*E*(电场强度),*S*(面积),*t*(时间),*z*(酶活性,kat),*t*(摄氏温度,℃),*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},*Vd*,*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。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准,GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体,*r*小写正体,下角标);“原子量”应改为相对原子质量,即*A_r*(*A*大写斜体,*r*小写正体,下角标);也可采用原子质量,其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出,如37.6℃±1.2℃,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1×10¹²/L,WBC数用1×10⁹/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值的文句中,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±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±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±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mean±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 g±420.8 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 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 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→23.5→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≤分母≤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

■ 《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。

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: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

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。

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……,潘伯荣等^[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。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出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。

2015年国内国际会议预告

- | | |
|---|--|
| <p> 2015-01-15/17
 2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://gicasymp.org/ </p> <p> 2015-02-05/07
 欧洲癌症研究协会大会(EACR)
 会议地点: 德国
 联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/ </p> <p> 2015-03-12/15
 2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
 会议地点: 土耳其
 联系方式: http://apasl.info/about </p> <p> 2015-03-11/13
 2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
 活动地点: 西班牙
 联系方式: http://www.aihcc.com </p> <p> 2015-04-08/21
 2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
 会议地点: 新加坡
 联系方式: http://aphpba2015.com/ </p> <p> 2015-03-25/28
 2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.aihcc.com </p> <p> 2015-04-17/19
 2015中国超声医学学术大会(CCUM)
 会议地点: 中国
 联系方式: http://www.cuda.org.cn </p> <p> 2015-04-18/22
 2015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.org/Pages/Home.aspx </p> <p> 2015-04-22/25
 第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
 会议地点: 法国
 联系方式: http://www.ecio.org/ </p> <p> 2015-04-22/26
 2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: http://www.easl.eu/ </p> <p> 2015-05-06/09
 2015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> 2015-05-07/08
 欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
 会议地点: 荷兰
 联系方式: http://www.esge.com/ </p> <p> 2015-05-16/19
 美国消化疾病周(DDW)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.ddw.org/ </p> <p> 2015-05-29/06-02
 2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://am.asco.org/ </p> <p> 2015-06-26/28
 2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
 会议地点: 德国
 联系方式: http://www.isvhld2015.org/ </p> <p> 2015-07-01/04
 第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: http://worldgicancer.com </p> <p> 2015-09-25/29
 第18届欧洲癌症大会(ECCO)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: http://www.ecco-org.eu/ </p> <p> 2015-09-25/29
 第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: http://www.esmo.org/ </p> <p> 2015-09-28/10-02
 世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
 会议地点: 澳大利亚
 联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/ </p> <p> 2015-10-18/21
 第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
 会议地点: 美国
 联系方式: https://www.astro.org/ </p> <p> 2015-10-24/28
 第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: http://www.ueg.eu/ </p> <p> 2015-12-03/06
 亚太消化病周(APDW)
 会议地点: 台湾
 联系方式: http://www.apdwcongress.org/ </p> |
|---|--|

柏愚 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

程树群 教授
上海东方肝胆外科医院

丁士刚 主任医师
北京大学第三医院

杜奕奇 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院

冯志杰 教授
河北医科大学第二医院

傅红 副教授
上海复旦大学附属肿瘤医院腹部外科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

黄志勇 副教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心

李瀚旻 教授
湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院)

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

刘丽江 教授
江汉大学医学院

刘亮 副主任医师
复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

吕农华 教授
南昌大学第一附属医院

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

沈琳 副教授
北京大学临床肿瘤学院

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

谭晓冬 副教授
中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王明荣 研究员
中国医学科学院肿瘤医院

王晓锋 副主任医师
中国中医科学院广安门医院

文彬 研究员
广州中医药大学脾胃研究所

夏时海 教授
武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

禹正杨 副教授
南华大学附属第一医院

张凤春 教授
上海交通大学医学院附属仁济医院

张进祥 主任医师
华中科技大学同济医学院附属协和医院

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

郑丽端 教授
华中科技大学同济医学附属协和医院

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:

2012年1月





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

