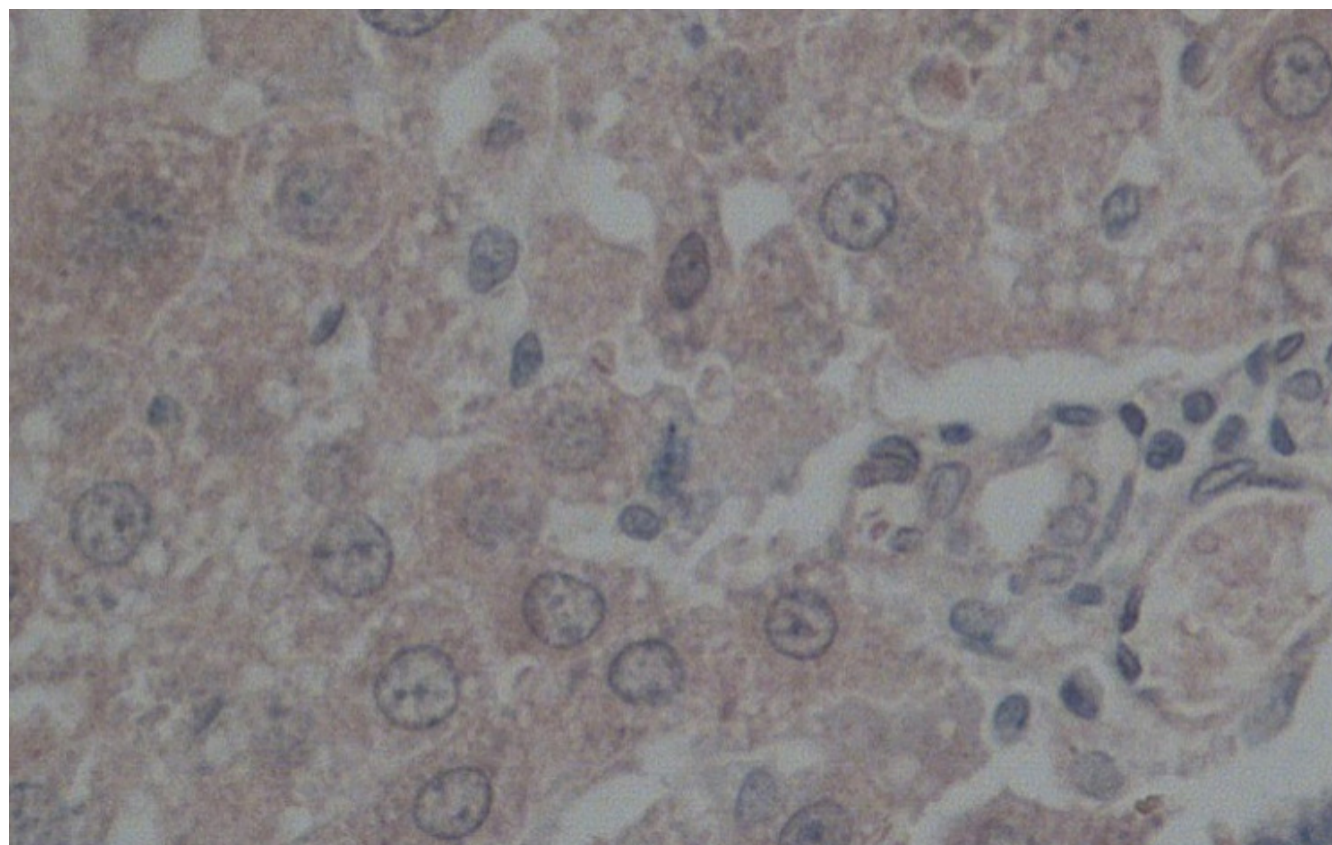


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2014 年 9 月 8 日 第 22 卷 第 25 期 (Volume 22 Number 25)



25 / 2014

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《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》，《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

世界华人消化杂志®

编辑委员会

2012-01-01/2014-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由485位专家组成, 分布在30个省市, 自治区, 特别行政区. 其中, 上海市81位、北京市71位、广东省40位、江苏省39位、辽宁省24位、陕西省22位、黑龙江省20位、湖北省18位、天津市16位、吉林省15位、湖南省14位、福建省13位、山东省13位、广西壮族自治区11位、河北省10位、四川省10位、浙江省10位、重庆市9位、安徽省8位、江西省8位、贵州省7位、新疆维吾尔自治区6位、云南省6位、海南省2位、河南省3位、甘肃省2位、宁夏回族自治区2位、山西省2位、内蒙古自治区1位和香港特别行政区1位.

总顾问

陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王宝恩教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思风教授
姚希贤教授
张万岱教授
周学文教授

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
白岗教授
卜平教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
崔立红教授
邓鑫教授
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授

房静远教授
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
关玉盘教授
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
何松教授
洪天配教授
黄培林教授
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
金瑞教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李玉民教授
廖家智副主任医师
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
刘海林主任医师
刘亮明副教授
陆伦根教授
马红主任医师
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
倪润洲教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
朴云峰教授

秦成勇教授
任粉玉教授
任建林教授
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
田字彬教授
虞必光教授
宛新建副教授
王邦茂教授
王炳元教授
王承党教授
王江滨教授
王蔚虹教授
王晓艳副教授
夏冰教授
夏时海副教授
徐灿霞教授
徐可树教授
杨建民教授
张国主任医师
姚树坤教授
张国梁主任医师
张军教授
张庆瑜教授
张小晋主任医师
张筱茵副教授
张志坚教授
郑培永教授
郑鹏远教授
郑素军副主任医师
郑勇教授
周国雄主任医师
周宇教授
邹晓平主任医师
诸琦教授
于珮主任医师

消化外科学

白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
蔡开琳副教授
蔡三军主任医师
曹杰主任医师

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
陈汝福教授
陈亚军主任医师
陈钟教授
程爱国教授
程树群副教授
崔云南教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
丁义涛教授
杜顺达副教授
房林教授
傅红副教授
傅华群教授
傅思源副教授
傅晓辉副教授
傅志仁主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
巩鹏副教授
谷俊朝主任医师
顾国利副主任医师
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
郝立强副教授
何超教授
何向辉教授
何晓顺教授
何裕隆教授
胡安斌副教授
黄志勇教授
季加孚教授
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
黎乐群教授
李革副教授
李国威教授
李华副教授
李华山主任医师

李升平教授
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗教授
李小红教授
李旭副教授
李永翔教授
李正荣副教授
李志霞教授
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
刘建教授
刘亮副主任医师
刘颖斌主任医师
卢军华教授
陆云飞教授
禄韶英副教授
吕凌副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦春宏副主任医师
秦华东教授
秦环龙教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
仇毓东教授
崔清波副教授
单云峰副主任医师
沈柏用副教授
施宝民教授
施诚仁教授
施晓雷副主任医师
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙文兵教授
孙星副教授
孙学英教授
邵升副教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授

田晓峰教授
汪波主任医师
汪根树副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王石林主任医师
王文跃主任医师
王悦华副主任医师
王振宁教授
王铮副研究员
王正康教授
王志刚副主任医师
王忠裕教授
吴泰璜教授
伍晓汀教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许戈良教授
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨桦教授
杨家和主任医师
杨银学教授
殷正丰教授
于聪慧教授
俞继卫副主任医师
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
张必翔主任医师
张宏伟教授
张佳林教授
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张伟辉主任医师
赵刚副教授
赵青川主任医师
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
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
陈志辉副主任医师

丁惠国教授
范建高教授
范小玲主任医师
范学工教授
方今女教授
高润平教授
高泽立副教授
龚国忠教授
管世鹤副教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
林潮双副教授
刘正稳教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
孙殿兴主任医师
谭德明教授
汤华研究员
王建明副教授
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
宣世英教授
杨江华副教授
姚鹏副教授
张明辉副主任医师
张占卿主任医师
赵桂鸣主任医师
赵秀英副教授
周陶友副教授
周霞秋教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学

陈治水主任医师
杜群副研究员
扈晓宇主任医师
黄恒青主任医师
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
李勇副教授
李振华教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
南极星教授
牛英才研究员
谭周进教授
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师

邢建峰副教授
徐列明教授
许玲教授
徐庆教授
袁红霞研究员
张声生教授

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
蒋敬庭教授
李苏宜教授
李瑗教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘平教授
刘小鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
王阁教授
王锐副主任医师
吴建兵教授
向德兵副教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
谢丹教授
张凤春教授

消化影像学

白彬主任医师
官泳松教授
胡红杰主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
倪才方教授
魏经国教授
肖恩华教授
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授
赵卫主任医师

消化内镜及介入治疗学

郝俊鸣副主任医师
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

吴沛宏教授
余日胜主任医师
袁友红副教授
张火俊副教授

消化中西医结合学

范恒教授
唐文富副教授
王学美研究员
魏睦新教授
杨钦河教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
朱西杰教授

消化基础研究

曹洁副教授
曹鹏副研究员
陈敬贤教授
陈志龙教授
崔莲花副教授
段义农教授
樊红教授
高国全教授
高英堂研究员
管冬元副教授
郭长江研究员
郭俊明教授
何红伟副研究员
何敏教授
黄昆教授
黄文林教授
黄园教授
洪艳教授
李刚教授
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
刘长征副教授
刘克辛教授
刘淼副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任超世研究员
任浩副教授
任晓峰副教授
邵华副主任药师
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
滕旭副教授
田文静副教授
汪思应教授
王钦红教授
王书奎教授
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
徐健副主任医师
徐宁志研究员
许文燮教授
杨晓明教授
阴赅宏研究员
郁卫东副研究员
喻荣彬教授
曾柱教授
张红教授
张淑坤副研究员
赵平教授
赵铁建教授
周南进研究员
周素芳教授
周晓武副主任医师
朱益民教授
竺亚斌研究员

消化病理学

陈云昭副教授
邓昊副教授
杜祥教授
樊祥山副主任医师
郭炜教授
季菊玲副教授
李淳副教授
李晟磊副主任医师
刘丽江教授
刘勇钢副主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
王鲁平主任医师
王娅兰教授
颜宏利副教授
于颖彦教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
朱亮副教授

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2014 年 9 月 8 日 第 22 卷 第 25 期 (总第465期)

基础 研究

3727 电针肝俞穴、梁丘穴对抑郁型胃溃疡大鼠SS及海马BDNF mRNA的影响

任路, 邓雪, 李静, 孙剑端, 傅沈康

3736 NF- κ B在卵圆细胞增殖和分化中的作用及黄芩苷的调节机制

张文娟, 郭昱, 尹崇娇, 李元, 姚金锋, 巩翠洁

3744 Reg蛋白与重症急性胰腺炎肠黏膜损伤的关系及其作用机制

马树灿, 姚金锋, 郭昱, 崔东来, 杨欢, 韩金丽

临 床 研 究

3753 选择性痔上黏膜钉合术与PPH治疗混合痔的疗效对比

向锋, 冯静娟, 孙弋淇, 苟晔荔

文 献 综 述

3759 轻微型肝性脑病诊断的研究进展

蒲艳, 杨晋辉, 杨婧, 胥莹, 唐映梅

3766 Wnt信号通路与肝纤维化关系的研究进展

何詠, 安振梅

3773 HBx促进肝细胞癌发生发展的分子机制

吴德海, 邵升

3780 针刺对肠运动的调节作用及其神经机制

毛廷丽, 周思远, 赵敏, 李瑛

3786 四君子汤及其活性物质对胃肠动力作用的研究进展

潘程程, 李岩

研 究 快 报

3791 硫化氢对脂肪肝 β 氧化的调节作用

王新国, 韩森, 张丽旦, 吴桂香, 丁虹, 张波, 黄利华

3796 利用生物素-链亲和素系统筛选重症急性胰腺炎肝损伤大鼠HMGB1启动子结合蛋白

杨莉, 张仕荣, 王红梅, 周晓东

3801 表达谱测序筛选大肠癌colo205细胞及其来源的CD133⁺、CD133⁻细胞群肿瘤代谢相关基因

岳昌武, 吕玉红, 周昕, 王苗, 李园园, 曾庆良, 邵美云

临 床 经 验

3811 计算机辅助色素内镜诊断早期食管癌的价值

叶武, 刘鹏飞, 曹向明, 沈卫东, 陆小锋, 钱建忠, 徐娟

	<p>3815 N0期胸段食管癌患者肿瘤长度、直径、体积对其放射治疗后生存状况的影响 张如楠, 武莉萍</p> <p>3821 Ivor-Lewis治疗对中下段食管癌的近期疗效及生活质量的影响 段东奎, 苏鹏飞, 李伟, 金哲</p> <p>3826 健脾和胃汤联合健胃消食口服液治疗功能性消化不良120例 郭淑云, 曾震军</p> <p>3831 胃神经内分泌癌的临床诊治及预后情况 杨洋, 李良庆, 郑建涛, 陈群, 王密</p> <p>3835 腹腔镜辅助下远端胃癌根治术(D2)的临床效果 支永发, 高军林</p> <p>3839 2011-2012年维持性血液透析患者HBV感染及乙型肝炎疫苗预防调查200例 刘绥军, 张芙蓉</p> <p>3843 三维重建技术联合CUSA刀施行肝切除术的临床疗效 曹良启, 邵子力, 张大伟, 宋笑冬, 梁惠宏, 薛平</p> <p>3849 超声内镜在治疗胰腺假性囊肿合并感染中的应用 刘旭峰, 郑明伟, 刘毅, 李宁</p> <p>3853 不同乳头切开法在合并十二指肠乳头旁憩室的特发性胰腺炎中的应用价值 陈莉丽, 卜平, 陈超伍, 邓登豪, 刘军, 陈娟</p> <p>3857 高龄患者胰十二指肠切除术的可行性 林先盛, 黄强, 胡元国, 王成, 杨骥, 姚嗣会</p> <p>3863 影响结直肠癌腹腔镜辅助手术后并发症发生的主要因素 毛宏铭, 王光远, 武胜</p> <p>3868 放大色素内镜对结直肠肿瘤病灶形态及性质的判断价值 计小清, 孙超, 赵凤荣, 辛丽娟</p> <p>3872 经直肠超声检测的不同类型的输尿管下段梗阻性病变的影像学特点 王群梅, 付华</p> <p>3876 基层医院消化内科大肠埃希菌的感染现状及耐药性 黄健云, 芮勇宇, 莫和国, 许敏玲, 欧水连, 黎泳仪, 陆小琴, 邴晏如</p> <p>3881 幽门螺杆菌感染与食管乳头状瘤发病的相互关系 丘延俊, 叶惠惠, 张凌云, 麦燕贞, 叶银凤, 杜宝如</p>
病例报告	<p>3887 肝硬化合并感染性心内膜炎2例 王娜, 邱雨滋, 尹洁, 王妍, 姜慧卿</p>

附 录	- 《世界华人消化杂志》投稿须知 2014年国内国际会议预告
志 谢	志谢世界华人消化杂志编委
消 息	3735 《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 3765 《世界华人消化杂志》参考文献要求 3785 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 3814 中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》影响因子0.873 3820 《世界华人消化杂志》外文字符标准 3825 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 3830 《世界华人消化杂志》栏目设置 3856 <i>WJG</i> 成功通过评审被PMC收录 3867 <i>WJG</i> 总被引频次排名位于第174名 3880 《世界华人消化杂志》正文要求 3890 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
封面故事	张文娟, 郭昱, 尹崇娇, 李元, 姚金锋, 巩翠洁. NF- κ B在卵圆细胞增殖和分化中的作用及黄芩苷的调节机制. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3736-3743 http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3736.asp http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3736
本期责任人	编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范 审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编 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 2014-09-08

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, 福建医科大学附属协和医院消化内科

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

张宗明, 教授, 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: 18311378628

传真: 010-5381893

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》, 《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》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、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

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

World Chinese Journal of Digestology

September 2014 Contents in Brief Volume 22 Number 25

BASIC RESEARCH	<p>3727 Effect of electroacupuncture at Ganshu and Liangqiu on expression of hippocampal and gastric somatostatin and hippocampal BDNF mRNA in rats with depression associated gastric ulcer <i>Ren L, Deng X, Li J, Sun JD, Fu SK</i></p> <p>3736 Role of NF-κB in hepatic oval cell proliferation: Implications for mechanism underlying protective effects of baicalin against liver injury <i>Zhang WJ, Guo Y, Yin CJ, Li Y, Yao JF, Gong CJ</i></p> <p>3744 Relationship between Reg proteins and intestinal mucosa barrier damage in rats with severe acute pancreatitis <i>Ma SC, Yao JF, Guo Y, Cui DL, Yang H, Han JL</i></p>
CLINICAL RESEARCH	<p>3753 Tissue-selecting therapy stapler vs procedure for prolapse and hemorrhoids for treatment of mixed hemorrhoids <i>Xiang F, Feng JJ, Sun YQ, Guo YL</i></p>
REVIEW	<p>3759 Progress in diagnosis of minimal hepatic encephalopathy <i>Pu Y, Yang JH, Yang J, Xu Y, Tang YM</i></p> <p>3766 Wnt signaling pathway and liver fibrosis: Recent research status <i>He H, An ZM</i></p> <p>3773 Molecular mechanism of hepatitis B virus X-associated hepatocarcinogenesis <i>Wu DH, Tai S</i></p> <p>3780 Effect of acupuncture on intestinal motility and related neural mechanisms <i>Mao TL, Zhou SY, Zhao M, Li Y</i></p> <p>3786 Effect of Sijunzi decoction and its active substances on gastrointestinal motility <i>Pan CC, Li Y</i></p>
RAPID COMMUNICATION	<p>3791 Regulatory effect of hydrogen sulfide on β oxidation in fatty liver in rats <i>Wang XG, Han M, Zhang LD, Wu GX, Ding H, Zhang B, Huang LH</i></p> <p>3796 Screening <i>HMGB1</i> promoter binding proteins in rat hepatic injury secondary to severe acute pancreatitis using biotin-streptavidin system <i>Yang L, Zhang SR, Wang HM, Zhou XD</i></p> <p>3801 Gene expression profiling for screening of cancer metabolism related genes in CD133⁺/CD133⁻ colorectal cancer cells derived from colo205 cells <i>Yue CW, Lv YH, Zhou X, Wang M, Li YY, Zeng QL, Shao MY</i></p>
CLINICAL PRACTICE	<p>3811 Computer aided chromoendoscopy for diagnosis of early esophageal cancer <i>Ye W, Liu PF, Cao XM, Shen WD, Lu XF, Qian JZ, Xu J</i></p>

- 3815 Effect of tumor length, diameter and volume on survival of patients with stage N0 thoracic esophageal cancer after radiation therapy
Zhang RN, Wu LP
- 3821 Ivor-Lewis esophagectomy for lower esophageal cancer: Short-term efficacy and impact on quality of life
Duan DK, Su PF, Li W, Jin Z
- 3826 Jianpi Hewei decoction combined with Jianwei Xiaoshi oral liquid for treatment of functional dyspepsia
Guo SY, Zeng ZJ
- 3831 Diagnosis, treatment and prognosis of gastric neuroendocrine carcinoma
Yang Y, Li LQ, Zheng JT, Chen Q, Wang M
- 3835 Clinical effects of laparoscopic-assisted D2 radical gastrectomy for distal gastric carcinoma
Zhi YF, Gao JL
- 3839 Status of hepatitis B virus infection and hepatitis B vaccination in maintenance hemodialysis patients
Liu SJ, Zhang FP
- 3843 Clinical efficacy of three-dimensional reconstructive technique combined with cavitron ultrasonic surgical aspirator to perform hepatectomy
Cao LQ, Shao ZL, Zhang DW, Song XD, Liang HH, Xue P
- 3849 Endoscopic ultrasound for treatment of infected pancreatic pseudocysts
Liu XF, Zheng MW, Liu Y, Li N
- 3853 Diagnostic value of different endoscopic sphincterotomy procedures in idiopathic pancreatitis combined with juxtaapillary duodenal diverticulum
Chen LL, Bu P, Chen CW, Deng DH, Liu J, Chen J
- 3857 Clinical assessment of feasibility of pancreaticoduodenectomy in elderly patients
Lin XS, Huang Q, Hu YG, Wang C, Yang J, Yao SH
- 3863 Risk factors for postoperative complications of laparoscopic-assisted surgery for colorectal cancer
Mao HM, Wang GY, Wu S
- 3868 Magnifying chromoendoscopy for estimation of lesion histology and shape in colorectal neoplasia
Ji XQ, Sun C, Zhao FR, Xin LJ
- 3872 Clinical value of transrectal ultrasound in diagnosis of obstructive lesions in the lower ureter
Wang QM, Fu H
- 3876 *Escherichia coli* infection and drug susceptibility in gastroenterology department of a township hospital
Huang JY, Rui YY, Mo HG, Xu ML, Ou SL, Li YY, Lu XQ, Bian YR
- 3881 Relationship between *Helicobacter pylori* infection and occurrence of esophageal papillomas
Qiu YJ, Ye HH, Zhang LY, Mai YZ, Ye YF, Du BR

CASE REPORT

- 3887 Cirrhosis with infective endocarditis: Report of two cases
Wang N, Qiu YZ, Yin J, Wang Y, Jiang HQ

APPENDIX	- Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> Meeting events calendar in 2014
ACKNOWLEDGMENT	Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	<i>Zhang WJ, Guo Y, Yin CJ, Li Y, Yao JF, Gong CJ. Role of NF-κB in hepatic oval cell proliferation: Implications for mechanism underlying protective effects of baicalin against liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(25): 3736-3743</i> http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3736.asp http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3736
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Xiang Li</i> Review Editor: <i>Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan</i> Electronic Page Editor: <i>Zhen-Zhen Du</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Yuan-Tao Wei</i> Proof Editor: <i>Peng Guo</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i>

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica, Abstract Journals and Digital Object Identifier

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date September 8, 2014

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, Hang-zhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathol

ogy, 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 18311378628

Fax: +86-10-85381893

E-mail: wcjd@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

© 2014 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, and 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.

电针肝俞穴、梁丘穴对抑郁型胃溃疡大鼠SS及海马BDNF mRNA的影响

任路, 邓雪, 李静, 孙剑端, 傅沈康

任路, 辽宁中医药大学学科建设处 辽宁省沈阳市 110032
邓雪, 傅沈康, 辽宁中医药大学针灸推拿学院 辽宁省沈阳市 110032
李静, 陕西省中医医院干部保健科 陕西省西安市 710003
孙剑端, 陕西省兵器工业卫生研究所康复科 陕西省西安市 710065
任路, 教授, 主要从事中医情志疾病的机制及应用研究.
沈阳市科技局应用基础研究专项基金资助项目, No. F13-318-1-67
国家自然科学基金资助项目, No. 81373718
辽宁省科技厅自然科学基金资助项目, No. 2013020179
辽宁省教育厅科学研究基金资助项目, No. L2012339
辽宁省科技攻关基金资助项目, No. 2009225010-36
沈阳市高新技术产业发展与科技攻关计划基金资助项目, No. F12-193-9-37
辽宁省教育厅创新团队基金资助项目, No. LT2010072
作者贡献分布: 此课题由任路设计; 研究过程由任路、邓雪、李静、孙剑端及傅沈康共同完成; 研究所用试剂与分析由邓雪、李静、孙剑端及傅沈康提供; 数据分析由李静、邓雪及孙剑端共同完成; 论文写作由任路与邓雪共同完成.
通讯作者: 任路, 教授, 博士生导师, 110032, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路79号, 辽宁中医药大学学科建设处.
542540857@qq.com
电话: 024-31207318
收稿日期: 2014-06-14 修回日期: 2014-07-08
接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-08

Effect of electroacupuncture at Ganshu and Liangqiu on expression of hippocampal and gastric somatostatin and hippocampal BDNF mRNA in rats with depression associated gastric ulcer

Lu Ren, Xue Deng, Jing Li, Jian-Duan Sun, Shen-Kang Fu

Lu Ren, Department of Discipline Construction, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning Province, China
Xue Deng, Shen-Kang Fu, College of Acupuncture and Massage, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning Province, China
Jing Li, Department of Cadre Health Care, Shaanxi Province Chinese Medicine Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China
Jian-Duan Sun, Ordnance Institute of Health Rehabilitation, Xi'an 710065, Shaanxi Province, China
Supported by: Special Application Basic Research Fund of Shenyang Municipal Science and Technology Bureau, No. F13-318-1-67; National Natural Science Foundation of China, No. 81373718; Liaoning Provincial Natural

Science Foundation, No. 2013020179; Science Research Project of Liaoning Provincial Department of Education, No. L2012339; Scientific and Technological Projects of Liaoning Province, No. 2009225010-36; Shenyang Hi-Tech Industrial Development and Scientific and Technological Projects, No. F12-193-9-37; Innovation Team Project of Liaoning Provincial Department of Education, No. LT2010072

Correspondence to: Lu Ren, Professor, Department of Discipline Construction, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 79 Chongshan East Road, Huanggu District, Shenyang 110032, Liaoning Province, China. 542540857@qq.com

Received: 2014-06-14 Revised: 2014-07-08

Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To observe the effect of electroacupuncture (EA) at Ganshu and Liangqiu on expression of braingut peptide somatostatin (SS) and hippocampal brain derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA in rats with depression associated gastric ulcer, and to explore the underlying mechanism.

METHODS: After the open field test, 60 qualified rats were selected and randomly divided into four groups: a normal group ($n = 15$), a model group ($n = 15$), a Western medicine group ($n = 15$), and an electroacupuncture (EA) group ($n = 15$). Except the normal group, the remaining three groups were subjected to induction of chronic unpredictable stimulation elicited depression with acetic acid. The EA group was given acupuncture at Ganshu and Liangqiu for 13 d, and the Western medicine group was given omeprazole orally [4.2 mg/(kg·d)]. After treatment, the rats' general state, open-field experimental results and gastric ulcer index were recorded. The expression of SS in the hypothalamus and gastric antral mucosa was detected by immunohistochemistry, and the expression of BDNF mRNA in the hippocampus was measured by RT-PCR.

RESULTS: After modeling, compared to the normal group, both crossing and rear-

背景资料
中医辨证中肝郁胃痛的论述可上溯《黄帝内经》, 西医学发展史中心身医学的理论和方法已经被越来越多的基础和临床医学家所认同并应用.

同行评议者
王邦茂, 教授, 天津医科大学总医院消化内科

研究前沿

脑肠互动理论是身心医学研究的亮点,通过免疫学、生物信息学、微生物学等技术手段对脑肠之间的双向调节作用探索发展迅速。中医病症结合模型概念的提出为中西医结合疾病相关联提供了一座桥梁,然而,中医病症结合动物模型仍是新兴事物亟待深入探索。

ing numbers in the open field tests on days 21 and 34 were significantly decreased in the model group (23.28 ± 4.13 vs 38.35 ± 6.65 , 9.89 ± 3.31 vs 19.34 ± 2.56 ; 27.19 ± 3.72 vs 38.87 ± 4.89 , 10.58 ± 2.47 vs 20.68 ± 3.54 ; $P < 0.01$); however, compared to the model group, both crossing and rearing numbers on day 34 were significantly increased in the EA and Western medicine groups (34.78 ± 6.54 vs 27.19 ± 3.72 , 33.24 ± 4.54 vs 27.19 ± 3.72 ; 17.78 ± 2.09 vs 10.58 ± 2.47 , 16.32 ± 3.01 vs 10.58 ± 2.47 ; $P < 0.01$). Compared to the model group, the gastric ulcer indexes in the EA and Western medicine groups were significantly decreased (2.14 ± 0.75 vs 4.75 ± 0.46 ; 2.10 ± 0.32 vs 4.75 ± 0.46 ; $P < 0.01$). Following modeling, SS expression levels in the gastric antrum and hypothalamus were significantly decreased in the model group compared with the normal group (0.09887 ± 0.0073 vs 0.16675 ± 0.0046 ; 0.09500 ± 0.0063 vs 0.14462 ± 0.0050 ; $P < 0.05$), but they were increased in the EA and Western medicine groups compared with the model group (0.12562 ± 0.0031 vs 0.09887 ± 0.0073 , 0.12538 ± 0.0043 vs 0.09887 ± 0.0073 ; 0.11312 ± 0.0054 vs 0.09500 ± 0.0063 , 0.11900 ± 0.0056 vs 0.09500 ± 0.0063 ; $P < 0.05$). Hippocampal BDNF mRNA expression was significantly lower in the model group than in the normal group (0.2775 ± 0.00712 vs 0.6899 ± 0.03245 ; $P < 0.01$), but was significantly higher in the EA (0.6547 ± 0.01907 vs 0.2775 ± 0.00712 ; $P < 0.01$) and Western medicine groups (0.4162 ± 0.0088 vs 0.2775 ± 0.00712 ; $P < 0.05$) than in the model group. Compared with the Western medicine group, hippocampal BDNF mRNA expression was significantly higher in the EA group (0.6547 ± 0.01907 vs 0.4162 ± 0.0088 ; $P < 0.01$).

CONCLUSION: EA at Ganshu and Liangqiu can exert a therapeutic effect against depression associated gastric ulcer in rats possibly via mechanisms related to modulating hippocampal and gastric SS and hippocampal BDNF expression.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Electroacupuncture; Depression; Gastric ulcer; Somatostatin; BDNF

Ren L, Deng X, Li J, Sun JD, Fu SK. Effect of electroacupuncture at Ganshu and Liangqiu on expression of hippocampal and gastric somatostatin and hippocampal BDNF mRNA in rats with depression

associated gastric ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3727-3735 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3727.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3727>

摘要

目的: 研究电针肝俞穴、梁丘穴对抑郁型胃溃疡大鼠模型生长抑素(somatostatin, SS)及海马脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的影响, 探讨电针肝俞穴、梁丘穴对抑郁型胃溃疡的治疗机制。

方法: 所有大鼠旷场试验后选择合格大鼠60只, 按照随机数字表法分为4组: 空白组($n = 15$)、模型组($n = 15$)、西药组($n = 15$)、电针组($n = 15$)。除正常组外, 剩下的3组建立慢性不可预见性刺激抑郁症合并醋酸烧灼胃溃疡大鼠模型。电针组采用电针肝俞穴、梁丘穴, 西药组采用奥美拉唑灌胃 $4.2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。肝俞穴位直刺6 mm, 梁丘穴直刺4-5 mm, 电针治疗仪给予疏密波型, 疏波4 Hz, 密波20 Hz, 强度以局部皮肤肌肉轻微颤动为度, 留针20 min, 1次/d, 连续6 d, 中间休息1 d, 2 wk为1个疗程, 共13 d。观察大鼠一般情况变化、旷场试验结果、溃疡指数结果, 运用免疫组织化学法检测下丘脑、胃窦黏膜组织中SS的表达, RT-PCR法检测海马组织中BDNF的表达。

结果: 造模后和治疗后模型组旷场试验水平和垂直运动均较空白组明显降低(23.28 ± 4.13 vs 38.35 ± 6.65 , 9.89 ± 3.31 vs 19.34 ± 2.56 ; 27.19 ± 3.72 vs 38.87 ± 4.89 , 10.58 ± 2.47 vs 20.68 ± 3.54 ; 均 $P < 0.01$), 而治疗后电针组和西药组水平和垂直运动较模型组显著增高(34.78 ± 6.54 vs 27.19 ± 3.72 , 33.24 ± 4.54 vs 27.19 ± 3.72 ; 17.78 ± 2.09 vs 10.58 ± 2.47 , 16.32 ± 3.01 vs 10.58 ± 2.47 ; 均 $P < 0.01$)。电针组和西药组溃疡指数比模型组有显著降低(2.14 ± 0.75 vs 4.75 ± 0.46 ; 2.10 ± 0.32 vs 4.75 ± 0.46 ; 均 $P < 0.01$)。模型组胃黏膜和下丘脑中SS表达较空白组降低(0.09887 ± 0.0073 vs 0.16675 ± 0.0046 ; 0.09500 ± 0.0063 vs 0.14462 ± 0.0050 ; 均 $P < 0.05$)。电针组和西药组SS表达较模型组均增高(0.12562 ± 0.0031 vs 0.09887 ± 0.0073 , 0.12538 ± 0.0043 vs 0.09887 ± 0.0073 ; 0.11312 ± 0.0054 vs 0.09500 ± 0.0063 , 0.11900 ± 0.0056 vs 0.09500 ± 0.0063 ; 均 $P < 0.05$)。模型组海马BDNF mRNA含量较空白组显著降低(0.2775 ± 0.00712 vs 0.6899 ± 0.03245 ; $P < 0.01$)。电针组海马BDNF mRNA含量比模型组显著增高(0.6547 ± 0.01907 vs

0.2775±0.00712; $P<0.01$), 西药组与模型组比较含量增高(0.4162±0.0088 vs 0.2775±0.00712; $P<0.05$). 以上指标电针组与西药组比较除BDNF mRNA差异有统计学意义(0.6547±0.01907 vs 0.4162±0.0088; $P<0.01$) 外余者均无统计学意义($P>0.05$).

结论: 电针肝俞穴、梁丘穴可以通过调节脑肠肽SS及海马BDNF的表达水平, 对抑郁型胃溃疡起到治疗作用.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 电针; 抑郁症; 胃溃疡; 生长抑素; 脑源性神经营养因子

核心提示: 临床中某些胃肠疾患存在反复发作、久治不愈等特点, 困扰着医生和患者, 身心医学的发展为我们临床治疗提供了新的方向, 而中医学在这方面的发展已有数千年之久, 发掘治疗优势, 摒弃治疗弊端, 提供临床治疗捷径是我们一直在做的努力.

任路, 邓雪, 李静, 孙剑端, 傅沈康. 电针肝俞穴、梁丘穴对抑郁型胃溃疡大鼠SS及海马BDNF mRNA的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3727-3735 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3727.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3727>

0 引言

祖国医学认为中焦脾胃为后天之本是气血生化之源, 乃全身气机升降之枢纽, 然脾胃之气全赖肝木之条达; 肝在志为怒, 怒而不发则木郁, 木郁则气不条达, 令脾气不升, 胃气不降, 肝木又横犯脾胃, 造成肝郁胃痛. 脾胃运化失常, 日久气血两虚亦成“胃脘痛”. 现代身心医学发展史已有60余年历史^[1], 认为消化性溃疡的发生主要与神经内分泌^[2]和社会心理因素^[3]有关, 以脑肠互动的形式得到广泛关注^[4].

针灸治疗肝郁型胃脘痛是一种有效疗法, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在2002年既向各国推荐用于临床. 《内经》“偶刺者, 以手直心若背, 直痛所, 一刺前, 一刺后, 以治心痹(《内经》时代心痹包含胃脘痛在内).”一般先刺腰背俞穴以通阳气, 对于脏腑疼痛性疾患, 具有显著而迅速的止痛效果^[5]. 梁丘为足阳明胃经郄穴, 阳经郄穴多治痛, 为治疗脏腑急性疼痛的临床效穴^[6].

现代医学模式由生物学模式向社会-心理-

生物学模式转变, 心理与躯体疾病的联系性越来越密切, 这与传统医学理论所主张的情志与脏腑发病理论颇为一致^[7]. 本次实验建立抑郁症合并胃溃疡大鼠模型, 以电针肝俞、梁丘观察脑肠肽生长抑素(somatostatin, SS)以及海马脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的表达, 探讨电针对肝郁胃痛证治疗的作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 选用SPF级♂SD大鼠, 2 mo月龄, 体重140-200 g, 由辽宁中医药大学实验动物中心提供, 动物合格证号: SCXK2010-0001. 实验过程中对动物的处置符合《关于善待实验动物的指导性意见》的规定^[8]. 10%水合氯醛(青岛宇龙海藻有限公司); 冰醋酸(国药集团化学试剂有限公司); DAB显色试剂盒(北京博奥森生物科技有限公司); SP、SS免疫组织化学试剂盒(北京博奥森生物科技有限公司); RT-PCR试剂盒(北京全氏金生物科技有限公司); 动物组织RNA提取试剂(TRIZOL)(北京全氏金生物科技有限公司); BDNF扩增引物(北京三博远志生物科技有限公司); DL2000 DNA marker(北京全氏金生物科技有限公司). 自制旷场试验箱(自制: 80 cm×80 cm×40 cm, 并将旷场等分为25小格); EG1150型石蜡包埋机(德国徕卡公司); LEICA RM2235型切片机(德国徕卡公司); BX60显微镜(日本, OLYMPUS公司生产); SPOT-II数码成相软件(美国, DIAGNOSTIC instrument.inc); MetaMorph图像分析软件(美国, Universal Imaging Corporation); 酶标仪(Gnht 52010); PCR仪、电泳仪(北京六一仪器设备厂); 6805D电针治疗仪(广东汕头市医用设备厂); 0.25 mm×25 mm不锈钢针灸针(华佗牌苏州医疗器械); 奥美拉唑肠溶胶囊(修正药业国药, 准字H20033484, 20 mg×14粒).

1.2 方法

1.2.1 分组及处理: 首先采用Open-field法^[9]作为学评分, 选择得分相近的60只大鼠, 适应性喂养7 d后, 随机分为正常组、模型组、西药组及电针组, 每组15只, 除空白组外均进行抑郁症及胃溃疡造模.

1.2.2 模型制备: 抑郁症大鼠模型制备采用Willner^[10]传统慢性不可预见性刺激造模改良, 除空白组外所有大鼠进行模型制备, 造模21 d, 刺激包括: 断水24 h; 断食24 h; 夹尾5 min; 摇晃: 1

相关报道
早于2003年凌江红等指出肝主疏泄, 具有调理气机, 调畅情志, 通利气血的作用, 还认为肝气郁结, 津血不能正常为五脏六腑及脑所用, 以致脑失所充、脾失所养, 局部和中枢神经系统的脑肠肽改变终导致消化功能紊乱. 针刺治疗的研究发现, 针刺治疗不仅对胃肠疾患治疗作用还可以改善情绪状态.

创新盘点

本研究建立较为贴合临床的抑郁胃痛动物模型,通过电针肝俞穴、梁丘穴治疗,观察脑及胃内抑郁、胃痛相关指标,分析了电针在相关部位的作用机制。设计西药组与电针组的组间比较,探讨由西药单一治疗胃溃疡与针刺治疗的效果,对比结果提示针刺的整体治疗效果在本次实验中体现突出。

次/s, 5 min; 昼夜颠倒; 电击足底, 电压50 mV, 每5 s刺激1次, 间歇5 s, 共刺激10次; 束缚2 h(使大鼠头部在行为限制筒的开口端, 不影响其呼吸为宜)。每天随机选择1种刺激, 每种刺激平均使用3次, 2 d之中同一刺激不在相同个体上重复执行, 共21 d。胃溃疡模型的制备^[11]: 抑郁症造模第10 d进行胃溃疡模型的制备, 实验前大鼠禁食24 h, 不禁水, 称体质量, 用10%水合氯醛, 0.35 mL/100 g剂量麻醉, 胸腹部剃毛、消毒、打开腹腔(手术切口长约2 cm), 暴露出胃, 在胃窦近胃体处浆膜层下注射0.01 mL 90%的冰醋酸, 注射后, 胃壁表面立即形成一个圆形或椭圆形隆起, 然后隆起变平出现一个圆形或椭圆形的乳白色不透明区, 直径为4-5 mm, 用缝线将大网膜固定于注射区, 以防穿孔, 逐层缝合切口, 涂上一层稀释的火棉胶, 保护伤口。胃溃疡造模成功后继续进行慢性不可预见性刺激, 刺激满21 d为止。

1.2.3 治疗: 治疗期给予以下处置: 模型组: 给予抓取固定刺激, 共13 d。电针组: 每日行电针治疗, 穴位定位参照《实验针灸学》^[12], 针刺双侧“肝俞”(位于大鼠背部, 约第九胸椎棘突下两旁肋间, 直刺6 mm), 双侧“梁丘”(双侧后肢膝关节外上约5 mm, 直刺4-5 mm); 电针治疗仪给予刺激, 疏密波型, 疏波4 Hz, 密波20 Hz, 强度以局部皮肤肌肉轻微颤动为度, 留针20 min, 1次/d, 连续6 d, 中间休息1 d, 2 wk为1个疗程, 共13 d。西药组: 给予奥美拉唑水悬液灌胃4.2 mg/(kg·d)(成人剂量的6.3倍^[13], 成人体质量以60 kg为标准, 成人剂量按40 mg/d), 共13 d。

1.2.4 指标检测: 实验结束时, 除去实验过程中大鼠死亡情况, 空白组、模型组、西药组及电针组各剩余10、10、10、9只鼠。对剩余鼠进行检测: (1)一般情况及旷场试验: 实验过程中观察记录大鼠一般情况, 包括饮食饮水、活动度、精神状态、毛色等。对所有实验大鼠在实验进行的第1天(实验前)、第21天(造模后)、第34天(治疗后)进行旷场试验。旷场试验^[6]: 自制旷场试验箱, 底面80 cm×80 cm, 高40 cm的黑色胶合板制造的旷场试验箱, 用白线将底面划分成25个16 cm×16 cm的小正方形。实验时选在安静的房间, 将大鼠放在中央格子中, 同时用摄像机记录大鼠运动行为。3 min/只, 记录水平运动(以动物四爪全部穿越的格数为准)与垂直运动(包括动物直立和两爪攀壁)得分。每只大鼠测

定后都清理旷场试验箱, 谨防影响下只大鼠测定; (2)取材及检测: 所有动物实验结束后禁食12 h, 行断颈处死, 充分暴露腹腔, 取出整胃, 沿胃大弯剪开, 将胃平铺滤纸上, 内膜向上, 显露溃疡面, 采用GUTH计算方法计算胃黏膜损伤指数: 损伤≤1 mm(包括斑点糜烂)计为1分; 1 mm<损伤≤2 mm计为2分; 2 mm<损伤≤3 mm计为3分; 3 mm<损伤≤4 mm计为4分; 损伤≥4 mm计为5分。溃疡抑制百分率=(模型组溃疡指数-电针组溃疡指数)/模型组溃疡指数×100%。行断颈处死, 充分暴露腹腔, 取出整胃, 切下大鼠头颅, 冰上开颅, 剥取下丘脑组织; 取胃溃疡组织胃窦黏膜, 固定后制备石蜡切片, 用SP三步法, 按照试剂盒说明书进行操作, 检测下丘脑及胃窦黏膜组织SS。应用图像分析系统测量光密度, 光镜下10倍×40倍, 进行拍照。切下大鼠头颅, 冰上开颅, 剥取大脑海马组织, 放入EP管中, -80℃冰箱中冻存, 加入裂解液, 使用匀浆机将组织彻底研磨, 氯仿抽提, 12000 r/min离心并提取上层水相, 去蛋白并离心等, 重新溶解RNA; 鉴定RNA提取纯度; 根据试剂盒说明书运用RT-PCR检测, 引物序列BDNF上游: 5'-GGGGTTAGGAGAAGTCAAGC-3', 下游: 5'-CAGTGGGACTCCAGAAGACA-3'; β -actin上游: 5'-ATCATGTTTGAGACCTTCAACA-3', 下游: 5'-CATCTCTTGCTCGAAGTCCA-3'。扩增片段长度BDNF 288 bp, β -actin 318 bp。分别提取空白组、模型组、电针组以及西药组处理的大鼠海马的总mRNA, 反转录成cDNA后, 使用BDNF特异性的引物以大鼠海马总cDNA为模板通过PCR的方法扩增BDNF的cDNA, 通过琼脂糖凝胶电泳的方法检测不同处理对海马BDNF mRNA表达水平的影响。利用凝胶成像系统成像, 相关软件进行图像分析, 分别以电泳条带的吸光度值之比来表示BDNF mRNA的相对表达量。

统计学处理 所有实验数据采用SPSS16.0软件进行分析。计量资料以mean±SD表示, 采用单因素方差分析和LSD检验方法。检验水准采取 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 针刺对大鼠一般情况的影响 造模结束后, 除空白组外大鼠普遍食欲下降、活动度减少、嗜睡倦卧、被毛泛泽蓬松、便质大多稀溏、表情淡漠、反应迟缓, 溃疡术后数天内曾有黑便。

表 1 各组大鼠3 min水平穿格数 (mean ± SD)

分组	n	实验第1天	实验第21天	实验第34天
空白组	10	40.78 ± 6.97	38.35 ± 6.65	38.87 ± 4.89
模型组	10	38.98 ± 8.46	23.28 ± 4.13 ^b	27.19 ± 3.72 ^b
西药组	9	39.27 ± 7.21	23.89 ± 5.12 ^b	33.24 ± 4.54 ^d
电针组	10	38.76 ± 6.87	25.13 ± 4.09 ^b	34.78 ± 6.54 ^d

^bP<0.01 vs 空白组; ^dP<0.01 vs 模型组.

表 2 各组大鼠3 min垂直穿格数 (mean ± SD)

分组	n	实验第1天	实验第21天	实验第34天
空白组	10	18.32 ± 2.12	19.34 ± 2.56	20.68 ± 3.54
模型组	10	20.38 ± 3.87	9.89 ± 3.31 ^b	10.58 ± 2.47 ^b
西药组	9	20.10 ± 2.78	10.56 ± 3.45 ^b	16.32 ± 3.01 ^d
电针组	10	19.96 ± 3.53	9.85 ± 2.43 ^b	17.78 ± 2.09 ^d

^bP<0.01 vs 空白组; ^dP<0.01 vs 模型组.

表 3 各组溃疡指数测定结果比较 (mean ± SD)

分组	n	治疗后溃疡指数	溃疡抑制率(%)
空白组	10	-	-
模型组	10	4.75 ± 0.46 ^b	-
西药组	9	2.10 ± 0.32 ^d	55.79
电针组	10	2.14 ± 0.75 ^d	54.95

^bP<0.01 vs 空白组; ^dP<0.01 vs 模型组.

治疗后, 电针组西药组上述一般情况明显改善; 模型组一般情况有所好转, 但观察仍差于空白组、西药组和电针组.

2.2 大鼠旷场试验水平垂直活动比较 造模前各组水平活动和垂直活动与空白组比较均没有统计学意义($P>0.05$); 造模后模型组、电针组、西药组与空白组比较有显著统计学意义($P<0.01$), 证明抑郁模型造模成功. 治疗后电针与西药大鼠水平和垂直穿格数都有所增加, 电针组、西药组与模型组比, 有显著统计学意义($P<0.01$)(表1, 2).

2.3 治疗后溃疡指数、溃疡抑制率测定 溃疡指数比较中, 经过电针与西药的治疗, 电针组与西药组的溃疡指数相比模型组有显著降低($P<0.01$). 电针组、西药组溃疡抑制率分别为54.95%及55.79%(表3).

2.4 大鼠胃黏膜及下丘脑组织中SS免疫组织化

学方法检测 治疗后大鼠胃黏膜及下丘脑组织中SS含量升高, 电针组、西药组与模型组比, 有统计学意义($P<0.05$)(表4). 大鼠胃窦黏膜组织、下丘脑组织SS免疫组织化学图示: 图中呈棕黄色染色区代表SS表达, 面积越大颜色越深代表SS表达量越多. 空白组胃黏膜中SS免疫阳性细胞, 着色于胞浆, 分布数量最多. 电针组和西药组SS表达量显著高于模型组(图1, 2).

2.5 治疗后大鼠海马BDNF mRNA RT-PCR检测情况 治疗后大鼠大海马的BDNF mRNA运用RT-PCR检测, 利用条带的亮度来表示mRNA的含量, 亮度越强则含量越高, 说明mRNA表达的越多. 反之, 则说明mRNA表达的越少. 观察分析BDNF mRNA的表达由强到弱依次是: 空白组>电针组>西药组>模型组(表5, 图3). BDNF mRNA积分光密度值检测结果显示, 电针组、西药组的积分光密度比模型组显著升高($P<0.01$), 而且电针组大鼠海马BDNF mRNA的表达量较西药组也显著升高($P<0.01$).

3 讨论

利用慢性不可预见性刺激制造抑郁症模型, 其在表面效度、结构效度^[14]、预测效度上均有优势, 造模过程中动物表现出的蔗糖溶液(含热量)的消耗量下降, 造模结束后3 wk仍然维持降低水平, 表现出持续特异性快感缺乏状态, 模型的持续性足以维持治疗的时限性^[15]. 考虑到临床相似

应用要点
身心医学在国内的发展相对缓慢, 临床治疗过程中对心理、情绪的重视程度体现较为薄弱; 中医学一直强调天人合一的整体观念, 是先进的治疗理念. 本研究提示医学工作者在临床实践中不仅要注重对病的治疗, 还应注意对人的调治.

同行评价

本文内容新颖, 中医理论作为指导, 结合已知溃疡病发病机制, 达到中西医结合的目的, 具有先进性. 实验设计较为合理、严谨, 正文条理清晰, 能够比较准确地反映电针肝俞穴、梁丘穴对抑郁型胃溃疡的治疗效果及机制.

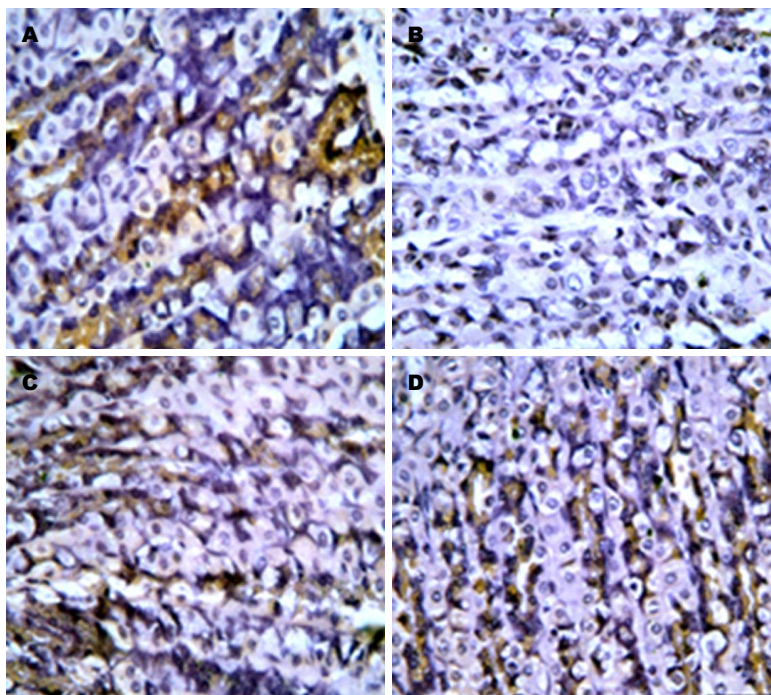


图 1 胃黏膜生长抑素免疫组织化学染色结果($\times 400$). A: 空白组; B: 模型组; C: 西药组; D: 电针组.

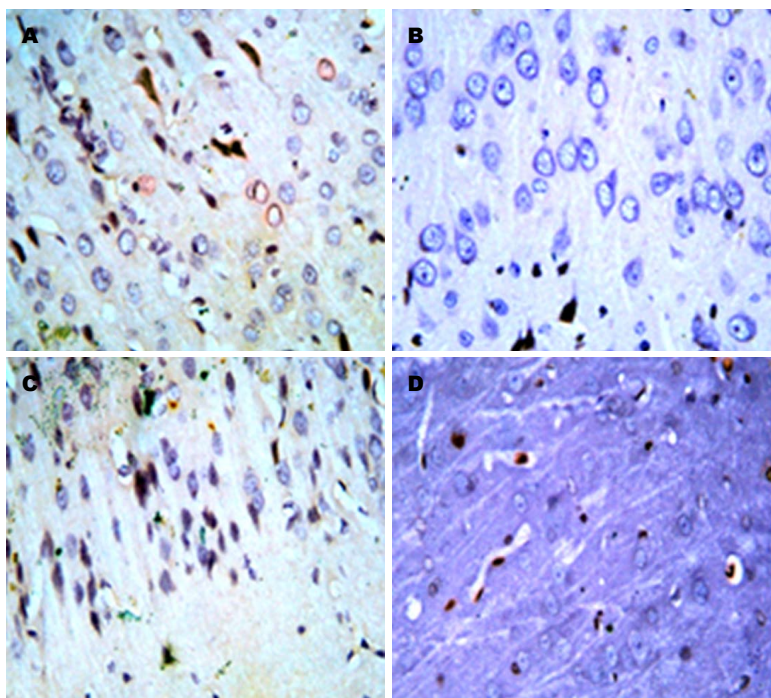


图 2 下丘脑生长抑素免疫组织化学染色结果($\times 400$). A: 空白组; B: 模型组; C: 西药组; D: 电针组.

性, 胃溃疡的外观、组织形态学、复发和愈合等机制最接近人体的类型, 选用醋酸烧灼法制造胃溃疡模型^[16,17].

膀胱经的循行包括“上额, 交巅, 从巅入脑络”, 本经主治神志病. 背俞穴的疗效历来为针灸各家所青睐, 早在上世纪七八十年代, 医学界

通过尸解研究膀胱经第一侧线的循行及腧穴时就有过背俞穴是联系十二经脉枢纽的论断^[18].

《素问·脉要精微论》“头者, 精明之府; 头倾视深, 精神将夺矣.” 脑为五脏六腑精气, 神明汇聚之处. 《灵枢·本神》“随神往来者谓之魂” 肝为五神之魂, 随神往来并对脑神产生影响. 肝

表 4 大鼠生长抑素的免疫组织化学方法平均光密度值 (mean \pm SD)

分组	<i>n</i>	胃黏膜生长抑素	下丘脑生长抑素
空白组	10	0.16675 \pm 0.0046	0.14462 \pm 0.0050
模型组	10	0.09887 \pm 0.0073 ^a	0.09500 \pm 0.0063 ^a
西药组	9	0.12538 \pm 0.0043 ^c	0.11900 \pm 0.0056 ^c
电针组	10	0.12562 \pm 0.0031 ^c	0.11312 \pm 0.0054 ^c

^a*P*<0.05 vs 空白组; ^c*P*<0.05 vs 模型组。表 5 各组大鼠海马组织中BDNF mRNA积分光密度值比较 (mean \pm SD)

分组	<i>n</i>	BDNF积分光密度
空白组	10	0.6899 \pm 0.03245
模型组	10	0.2775 \pm 0.00712 ^b
西药组	9	0.4162 \pm 0.0088 ^d
电针组	10	0.6547 \pm 0.01907 ^{df}

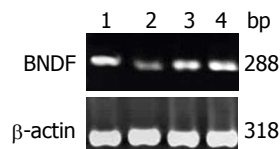
^b*P*<0.01 vs 空白组; ^d*P*<0.01 vs 模型组; ^f*P*<0.01 vs 西药组。
BDNF: 海马脑源性神经营养因子。

图 3 各组大鼠海马组织中BDNF mRNA积分光密度值。1: 空白组; 2: 模型组; 3: 西药组; 4: 电针组。BDNF: 海马脑源性神经营养因子。

俞行气除郁, 具通调脾土, 健脾生肌之意。梁丘穴是胃经郄穴, 是胃经气血深聚之处, 具有通调胃腑气机、和胃通络止痛的作用。脾胃相表里, 共奏强健后天之本功效, 从根本上缓解因气机不畅日久引起的气血不荣脏腑内伤, 气血不通脏腑痛症。在“治病必求与本”的传统医学治疗思想指导下, 治则为疏肝解郁, 和胃生肌。电针治疗有量化的标准, 根据疾病可以选择不同的波型。疏密波是疏波和密波自动交替出现的一种波型, 能克服单一波型容易产生适应的缺点, 同时选择合适的电流大小, 使电针的刺激强度控制在感觉阈与痛阈之间以达到最佳治疗效果。由于大鼠对疼痛感觉不能表达, 所以刺激应以局部轻微肌肉颤动为度。从旷场试验结果可以看出, 造模结束后, 模型组、电针组和西药组大鼠水平和垂直活动较空白组明显减少 ($P<0.01$), 说明大鼠在新异环境中自主行为、探究行为与紧张度有所改变, 符合肝郁胃溃疡模型行为学的改变; 经过电针治疗后, 大鼠水平和垂直活动较模型组增加, 同西药组差异不大, 说明电针可以改善肝郁胃溃疡大鼠的行为状态。电针肝俞穴、梁丘穴后, 电针组溃疡抑制率为54.95%, 同西药组抑制率55.79%差异不大; 电针组胃黏膜溃疡指数较模型组减小 ($P<0.01$), 电针治疗后溃疡面愈合情况良好, 其和胃生肌作用得到体现。

中医肝主疏泄理论与西医学脑肠互动理论有着相似之处^[7,19], 注意整体观念和交互影响。各

种情志刺激可引起脑肠肽含量和功能变化, 他们通过中枢和局部作用改变胃肠道的血流动力学等而改变胃肠道的功能^[20,21]。Vandenberghe等^[22]认为, 肝郁胃溃疡患者可激活颞上回、脑岛、杏仁核、眶额皮质、小脑等与内脏痛有关的感觉中枢, 且其激活程度较健康人更高, 提示内脏敏感与大脑皮层内脏痛觉在胃溃疡患者身上表现为正相关。

SS是一种抑制型脑肠肽, 广泛存在于中枢和外周神经系统, 在中枢神经中以下丘脑正中隆起的浓度为最高, 在胃肠道黏膜中以胃窦和胃体最高。相关研究表明, SS在抑郁症的发病中有神经肽和神经激素的双重作用^[23,24], SS在胃溃疡发生和愈合过程中的作用研究结果并不一致^[25,26], 本次实验中电针治疗后SS表达量有所升高是对胃黏膜保护机制的一种体现。通过对胃肠运动与消化系激素分泌的抑制作用及对血流的影响对胃黏膜起到保护作用^[27,28]。本实验发现, 电针肝俞穴、梁丘穴对SS在下丘脑及胃黏膜的表达有增高趋势, 这可能是电针腧穴达到疏肝解郁治疗脏腑痛证通过脑肠肽表现出来的一种形式。

情志因素在不同的健康状态中既可以作为影响因素, 也可以作为病理产物加以表现^[29]。消化系统容易受到内外环境刺激及情绪的影响, 是身心相关最敏感的器官, 有研究报道称消化性溃疡和功能性胃肠疾病的发生与抑郁情绪密切相关^[30,31]。消化性溃疡患者在临床上表现出具有较强的抑郁和/或焦虑的负面情感因素, 其心理异常率为76.1%, 比正常人群明显要高^[32]。这种高发率的抑郁症状尤其表现在综合医院门诊及住院患者身上^[33,34]。

动物实验证明抑郁症大鼠海马形态发生相关变化及BDNF低表达^[35]。海马整合筛选大脑信

息并最终输出,是大脑的整合中心,其对记忆及情绪的影响都有深入研究^[36]。近年提出的“抑郁症海马神经再生障碍假说”研究发现,抗抑郁药物作用过程中,BDNF发挥了重要作用,神经营养因子的研究开辟了抑郁症发病机制的又一途径。本次实验中,西药组的设立为电针膻穴的调整整体机能以及疏肝解郁、和胃生肌的疗效起到了说明作用。结果显示,西药奥美拉唑治疗胃溃疡对于抑郁情绪有良性调整作用,比如旷场试验结果显示大鼠的探求欲望有所恢复,但是BDNF的检测结果发现,仅针对胃溃疡的西药治疗对海马BDNF mRNA表达量的影响不如电针治疗效果明显。至此说明:(1)短期内针对胃溃疡的西药治疗能够在一定程度上良性调节抑郁情绪;(2)电针肝俞穴、梁丘穴对于抑郁型胃溃疡的治疗具有先进性,是中医“治病求本”理念的具体表现。

以上实验结果表明电针肝俞穴、梁丘穴可以调节脑肠肽SS及海马BDNF的表达水平,对肝郁胃痛起到良性调整作用,进一步推测抑郁情绪与胃溃疡在发病和治疗方面有交互性影响,抑郁情绪不仅作为发病因素而且也是病理产物存在于胃溃疡的整个病程中。

志谢:感谢辽宁中医药大学省部共建中医脏相理论及应用教育部重点实验室提供的相关支持。

4 参考文献

- 胡佩诚. 医学心理学. 第1版. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 92-94
- 林科名, 丁世兰, 王强松, 崔元璐. 左金丸总生物碱对束缚水浸应激性胃溃疡模型大鼠神经体液调节的影响. 中国药理学通报 2013; 29: 401-405
- 王志敏, 王震. 胃溃疡与心理社会因素相关性的分析研究. 现代预防医学 2009; 36: 2898-2899
- 张卫卫, 李岩. 精神、心理因素与功能性胃肠病. 世界华人消化杂志 2002; 10: 1324-1328
- 陈以国. 论穴位的针灸先后顺序与临床实践针. 灸临床杂志 1994; 10: 1-3
- 侯捷. 针刺梁丘、足三里治疗急性胃脘痛32例. 中国中医急症 2009; 18: 292-293
- 凌江红. 肝主疏泄与脑肠肽的相关性. 中国中西医结合消化杂志 2003; 11: 233-234
- 中华人民共和国科学技术部. 关于善待实验动物的指导性意见. 2006
- Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1981; 5: 247-251 [PMID: 7196554 DOI: 10.1016/0149-7634(81)90005-1]
- Willner P, Towell A, Sampson D, Sophokleous S, Muscat R. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restora-

tion by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 93: 358-364 [PMID: 3124165 DOI: 10.1007/BF00187257]

- 王英. 冰乙酸性大鼠胃溃疡模型制作方法比较. 实用诊断与治疗杂志 2007; 21: 505-506
- 李忠仁. 实验针灸学. 北京: 中国中医中药出版社, 2003: 317
- 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 1535
- 马妮, 陈林庆, 简兴遥, 陆立伟, 周鹏. 慢性应激抑郁大鼠模型的复制与评价. 甘肃中医学院学报 2010; 27: 7-10
- 许晶, 李晓秋. 慢性应激抑郁模型的建立及其评价. 中国行为医学科学 2003; 12: 14-17
- 才丽平, 蒋宁, 曲怡, 林庶茹, 韩荣春, 王浩, 郑洪新. 胃粘膜表面局部授予乙酸制备大鼠胃溃疡模型的方法. 解剖科学进展 2011; 17: 8-11, 15
- 孙凤蓬, 宋于刚, 朱新生, 汤事能, 杜江, 邱庆林, 梁巧明, 赵彤. 冰乙酸性大鼠胃溃疡模型制作及溃疡自愈过程中胃窦的组织学观察. 第一军医大学学报 2001; 21: 578-581
- 吴新贵, 何源浩. 背俞穴的主治作用及其机制. 中国临床康复 2006; 10: 170-182
- 陈业强, 凌江红. 从脑肠肽进行肝郁证与功能性消化不良病证结合研究的思路. 中医杂志 2006; 47: 784-785
- 查秋云, 李峰, 苏昆海, 范利斌, 朱宁, 于辉, 梁云. 武警新兵心理应激因素与功能性消化不良及脑肠肽水平变化. 武警医学院学报 2008; 17: 590-593
- 范群铭, 李兆申, 徐正梅, 黄文, 程传苗. 军演应激状态对官兵部分生理生化指标的影响. 解放军医学杂志 2007; 32: 191-192
- Vandenberghe J, Dupont P, Van Oudenhove L, Bormans G, Demyttenaere K, Fischler B, Geeraerts B, Janssens J, Tack J. Regional cerebral blood flow during gastric balloon distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2007; 132: 1684-1693 [PMID: 17484866 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.037]
- 秦丽娜, 史榕符, 图娅. 电针对慢性应激抑郁模型大鼠脑肠肽类激素的影响. 安徽中医学院学报 2007; 26: 25-26
- Faron-Górecka A, Kuśmider M, Solich J, Kolasa M, Szafran K, Zurawek D, Pabian P, Dziedzicka-Wasylewska M. Involvement of prolactin and somatostatin in depression and the mechanism of action of antidepressant drugs. *Pharmacol Rep* 2013; 65: 1640-1646 [PMID: 24553012 DOI: 10.1016/S1734-1140(13)71525-1]
- 尹崇高, 李洪利, 杨晓. 胃泌素、生长抑素在胃溃疡发病中的作用. 实用全科医学 2008; 6: 563-564
- 易受乡, 阳仁达, 严洁, 常小荣, 林亚平. 针刺对胃黏膜损伤家兔表皮生长因子、生长抑素及生长抑素受体基因表达的影响. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1721-1723
- 赵序云. 生长抑素在保守治疗消化性溃疡穿孔的研究. 中外医疗 2013; 32: 103-104
- Ancha H, Ojeas H, Tedesco D, Ward A, Harty RF. Somatostatin-induced gastric protection against ethanol: involvement of nitric oxide and effects on gastric mucosal blood flow. *Regul Pept* 2003; 110: 107-113 [PMID: 12527143 DOI: 10.1016/S0167-0115(02)00214-8]
- 孙琪. 情志致病内涵解析. 上海中医药杂志 2008; 42: 57-59

- 30 苏锐, 郭艳荣, 赵妍芳. 心理因素对功能性胃肠病患者生活质量的影响. 中国全科医学 2009; 12: 1404-1405
- 31 杨玉芹, 江新华. 不同职业消化性溃疡住院患者抑郁基线状况调查及分级干预策略. 中国老年保健医学 2008; 6: 9-10
- 32 张翼林. 心理因素、幽门螺杆菌与消化性溃疡的关系. 现代医药卫生杂志 2003; 19: 1237-1238
- 33 韩四新, 张健. 内科疾病患者抑郁状态分析. 内蒙古预防医学 1999; 24: 28-29
- 34 叶瑞繁, 耿庆山, 区丽明, 陈剑, 张美兰, 董春玲, 朱春燕. 综合医院门诊病人焦虑、抑郁与躯体症状的关联研究. 中国临床心理学杂志 2009; 17: 462-464
- 35 王涵, 李娜, 文威, 姜蓉, 周岐新. 慢性应激致大鼠抑郁行为涉及海马形态变化和BDNF表达降低. 基础医学与临床 2011; 31: 565-569
- 36 隋毓秀, 张志塘, 郭怡菁, 孙奕. Notch1信号系统与抑郁模型大鼠海马神经重塑障碍. 中华神经科杂志 2011; 44: 163-168

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014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%.

NF- κ B在卵圆细胞增殖和分化中的作用及黄芩苷的调节机制

张文娟, 郭昱, 尹崇娇, 李元, 姚金锋, 巩翠洁

背景资料
我国是一个肝病大国, 每年因为重症肝功能衰竭导致死亡的人数约为30.5万, 肝病的治疗一直是医学上的难点, 肝脏干细胞-卵圆细胞的发现为肝病的细胞治疗带来新的希望, 近年来肝卵圆细胞在肝病中的作用成为研究的热点。

张文娟, 郭昱, 李元, 姚金锋, 巩翠洁, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000
尹崇娇, 青岛市黄岛区人民医院内一科 山东省青岛市 266400
张文娟, 在读硕士, 主要从事肝病基础与临床的研究。
作者贡献分布: 此课题由郭昱与张文娟设计; 实验过程由尹崇娇、李元、张文娟、姚金锋及巩翠洁操作完成; 数据分析由张文娟与尹崇娇完成; 本论文写作由张文娟完成; 郭昱审校。
通讯作者: 郭昱, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市和平路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。
guoyu123123@sina.com
电话: 0311-66002954
收稿日期: 2014-06-03 修回日期: 2014-07-07
接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-08

Role of NF- κ B in hepatic oval cell proliferation: Implications for mechanism underlying protective effects of baicalin against liver injury

Wen-Juan Zhang, Yu Guo, Chong-Jiao Yin, Yuan Li, Jin-Feng Yao, Cui-Jie Gong

Wen-Juan Zhang, Yu Guo, Yuan Li, Jin-Feng Yao, Cui-Jie Gong, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Chong-Jiao Yin, the First Department of Internal Medicine, Huangdao District People's Hospital, Qingdao 266400, Shandong Province, China
Correspondence to: Yu Guo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. guoyu123123@sina.com
Received: 2014-06-03 Revised: 2014-07-07
Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To explore the role of nuclear factor kappa B (NF- κ B) in hepatic oval cell proliferation and the possible mechanism underlying the therapeutic effect of baicalin against liver injury.

METHODS: 64 SD rats were randomly divided into 4 groups: a sham operation group, a model group, a low-dose baicalin group and a high-dose baicalin group. 2-acetylaminofluorene plus 2/3 partial hepatectomy (2-AAF+2/3PH) was used to

establish the hepatic oval cell (HOC) proliferation model. The two baicalin groups were given 50 and 100 mg/kg of baicalin daily by lavage when modeling, respectively. The rats were killed on 1, 7, 14 and 21 d after PH in each group, and serum and liver tissue samples were collected. Hepatic pathological changes were observed by hematoxylin and eosin (HE) staining. Immunofluorescence, immunohistochemical staining, reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and Western blot were used to evaluate the proliferation and differentiation of HOCs and the expression of NF- κ B.

RESULTS: The HOC proliferation model was successfully established. HOC proliferation began to increase after PH, peaked on the 14th day and decreased on the 21st day. The expression pattern of NF- κ B was consistent with the proliferation pattern of HOCs, and they were both reduced by baicalin intervention.

CONCLUSION: HOC proliferation is related to the activation of NF- κ B. Baicalin could inhibit HOC proliferation possibly through the NF- κ B signaling pathway, and this may be a possible mechanism for the therapeutic effect of baicalin against liver injury.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: NF- κ B; Baicalin; Liver injury; Oval cells; Proliferation; Differentiation

Zhang WJ, Guo Y, Yin CJ, Li Y, Yao JF, Gong CJ. Role of NF- κ B in hepatic oval cell proliferation: Implications for mechanism underlying protective effects of baicalin against liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3736-3743 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3736.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3736>

摘要

目的: 探讨核转录因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)在卵圆细胞增殖分化中的作用及黄芩苷的调节机制。

同行评议者
唐世刚, 教授, 湖南省人民医院

方法: 64只健康SD大鼠随机分为假手术组、模型组、黄芩苷低剂量组和黄芩苷高剂量组。模型组采用2-乙酰氨基苻+2/3肝切除术(2-acetylaminofluorene + two thirds partial hepatectomy, 2-AAF+2/3PH)的方法建立卵圆细胞增殖模型, 黄芩苷干预组建立模型的同时分别给予50 mg/kg和100 mg/kg黄芩苷。各组分别于手术后第1、7、14、21天取材。HE染色观察肝组织病理学表现; 免疫荧光技术、免疫组织化学检测HOC的增殖分化情况; RT-PCR法和Western blot检测NF- κ B表达。

结果: 本实验成功建立了卵圆细胞增殖模型, 卵圆细胞在肝切除术后第7-14天增加明显, 第14天达到峰值, 第21天下降。NF- κ B的表达趋势与卵圆细胞增殖一致。黄芩苷干预组卵圆细胞和NF- κ B的表达均减少, 与模型组相比差异均有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 卵圆细胞的增殖和分化与NF- κ B的激活有关。黄芩苷可能通过抑制NF- κ B信号通路而抑制卵圆细胞的增殖, 并诱导卵圆细胞向成熟的肝细胞及胆管细胞分化, 这可能是黄芩苷作用于肝脏的一种机制。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 核转录因子- κ B; 黄芩苷; 肝损伤; 卵圆细胞; 增殖; 分化

核心提示: 本实验成功建立了卵圆细胞增殖的肝损伤模型, 证明了卵圆细胞的增殖分化与核转录因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)有关。并应用黄芩苷干预, 结果显示黄芩苷可通过抑制NF- κ B信号传导通路, 从而抑制卵圆细胞的增殖, 并诱导增殖的卵圆细胞向成熟的肝细胞及胆管细胞分化。

张文娟, 郭昱, 尹崇娇, 李元, 姚金锋, 巩翠洁. NF- κ B在卵圆细胞增殖和分化中的作用及黄芩苷的调节机制. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3736-3743 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3736.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3736>

0 引言

肝病的治疗一直是医学上的难点, 肝脏干细胞的发现为肝病的治疗带来新的希望, 近年来卵圆细胞成为研究的热点, 被认为具有治疗急慢性肝损伤的潜能^[1], 另一方面也有认为卵圆细胞过度增殖转化为癌, 与肝癌的发生有关系, 有文献支持卵圆细胞是肝癌的起源这个学说^[2]。理解调控

卵圆细胞生物学的复杂的生长因子和信号通路将帮助我们阐明卵圆细胞在肝再生和肿瘤发生方面的作用。有研究表明核转录因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)与卵圆细胞激活有关, 在肝再生过程起重要作用^[3]。中药治疗肝损伤是一个值得研究的领域。研究表明黄芩苷对急性肝损伤有治疗保护作用^[4,5], 但其具体的作用机制尚不清楚。本实验将从NF- κ B信号通路入手研究其对卵圆细胞增殖分化的影响, 并应用黄芩苷干预, 研究黄芩苷对NF- κ B的影响及肝脏保护作用的可能机制。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级成年健康SD大鼠, 体质量200 g \pm 20 g, 雌雄不限, 由河北省实验动物中心提供(合格证编号1303121)。黄芩苷(成都曼斯特生物科技有限公司); 2-乙酰氨基苻(2-acetylaminofluorene, 2-AAF)(阿拉丁试剂有限公司); 兔抗大鼠甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)单克隆抗体, 兔抗大鼠CK19单克隆抗体(Proteintech Group, Inc公司), 鼠抗大鼠OV6单克隆抗体, c-kit单克隆抗体(Santa Cruz公司), NF- κ B p65抗体(Bioworld), 超纯RNA提取试剂盒, HiFi-MMLV cDNA第一链试剂盒(北京康为世纪生物科技公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组及取材: 将64只健康SD大鼠随机分为假手术组(A)、模型组(B)、黄芩苷低剂量组(C)、黄芩苷高剂量组(D)。假手术组常规饲养, 术中仅将肝左叶、中叶、尾状叶置于腹腔外10 min, 不做切除, 送还腹腔后关腹。模型组以每天15 mg/kg的2-AAF连续灌胃4 d, 第5天行2/3部分肝切除, 然后继续灌胃5 d。黄芩苷干预组在造模的同时分别给予50 mg/kg、100 mg/kg的黄芩苷灌胃, 直至处死。各组分别于手术后1、7、14、21 d收集肝组织标本。

1.2.2 显微镜观察及图像分析: 常规石蜡包埋、切片, 脱水后苏木素-伊红(HE)染色, 显微镜下观察肝组织结构。应用免疫组织化学染色方法检测AFP、CK19及c-kit的表达, 免疫荧光染色检测OV6表达, 分别对各实验组进行100倍和400倍的显微照相, 选择有意义的视野, 计数并分析数据。

1.2.3 Western blot检测NF- κ B p65蛋白的表达: 将留取的100 mg肝组织置入匀浆管壶腹部, 用剪刀将其剪碎, 加入1 mL RIPA裂解缓冲液, 研磨、震荡、离心后取上清液, 操作按常规进行检测。

研发前沿
调控卵圆细胞生物学的复杂的生长因子和信号通路是研究的重点与热点, 这将帮助我们阐明卵圆细胞在肝再生和肿瘤发生方面的作用。如何诱导其分化为肝细胞和胆管细胞以修复损伤的肝脏并防止其过度增殖转化为癌细胞是亟待研究的问题。

相关报道

一方面卵圆细胞增殖分化为成熟肝细胞和胆管细胞促进肝损伤的修复;另一方面卵圆细胞与肝癌的发生有关。核转录因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号传导通路在一些与细胞增殖调控有关的基因转录过程中起重要作用,在肝损伤过程中NF- κ B的活性明显升高,它在肝细胞增殖和肝再生过程中是必须的。

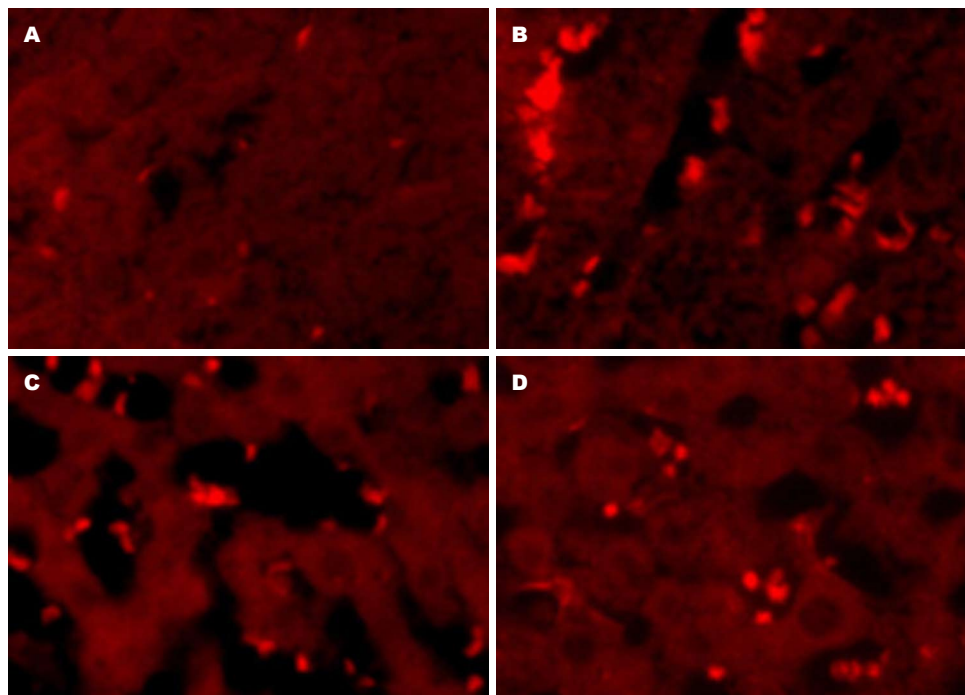


图1 免疫荧光技术检测术后第14天肝组织OV6表达情况($\times 400$)。A: 假手术组; B: 模型组; C: 黄芩苷低剂量组; D: 黄芩苷高剂量组。

结果定量分析选用美国Kodak公司ID成像分析系统软件。

1.2.4 RT-PCR法检测NF- κ B mRNA表达: 提取样本总RNA、RNA电泳、RNA消化、反转录过程按照说明书步骤进行。引物设计: NF- κ B上游引物: 5'-ACGATCTGTTTCCCCTCATC-3', NF- κ B下游引物: 5'-GCTTCTCTCCCCAGGAATACTGCC-3', 内参 β -actin上游引物: 5'-TGGAGTCTACTGGCGTCTT-3', 内参 β -actin下游引物: 5'-TGTCATATTTCTCGTGGTTCA-3'。扩增程序为: 95 $^{\circ}$ C 10 min, (95 $^{\circ}$ C 15 s, 60 $^{\circ}$ C 60 s) \times 45个循环。分别用目的基因引物和内参基因引物进行扩增。实时荧光定量PCR中每个样本重复3次, 取其平均值为Ct值, 按照 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 相对定量计算公式, 计算出各样品的目的基因相对定量结果。

统计学处理 数据均以mean \pm SD表示, 应用SPSS13.0软件进行统计分析。多组间计量资料均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 组间比较采用SNK检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝组织学观察 假手术组大鼠肝小叶结构正常, 未见到典型的卵圆细胞。模型组大鼠肝组织内可见到大量炎细胞浸润, 肝小叶结构破坏, 实

质细胞出现变性坏死。术后第1天, 偶可见卵圆细胞。术后第7天可见到肝小叶汇管区周围有散在或呈簇状分布的卵圆细胞。术后第14天汇管区及小叶内胆管周围出现大量卵圆细胞, 并且周围肝实质内也可见大量散在的卵圆细胞。术后第21天可见肝细胞再生, 肝小叶结构渐恢复完整, 组织内的卵圆细胞数量减少。黄芩苷干预术后肝组织标本各时间点卵圆细胞增生的数目较模型组少, 分布范围较小, 且黄芩苷高剂量组减少更明显。

2.2 卵圆细胞增殖情况 假手术组偶可见OV6阳性染色细胞, 在各时间点间无明显差别(P>0.05)。模型组在大鼠肝切除术后第1天可见少量阳性细胞, 第7天增多, 14天达峰值, 21天下降, 与假手术组相比明显增多, 差异有统计学意义(P<0.05)。黄芩苷干预组较模型组卵圆细胞减少, 且高剂量组较低剂量组减少更明显, 各组间差别有统计学意义(P<0.05)(图1)。

2.3 卵圆细胞分化情况 模型组CK19、c-kit、AFP表达均在大鼠肝切除术后第7-14天增加明显, 第14天达到峰值, 第21天下降, 与OV6表达趋势一致。在1、7、14、21 d与假手术组相比均明显升高, 定量分析差异有统计学意义(P<0.05)。黄芩苷干预组CK19的表达增加, c-kit、AFP的表达下降, 黄芩苷高剂量组变化更明显, 各组间

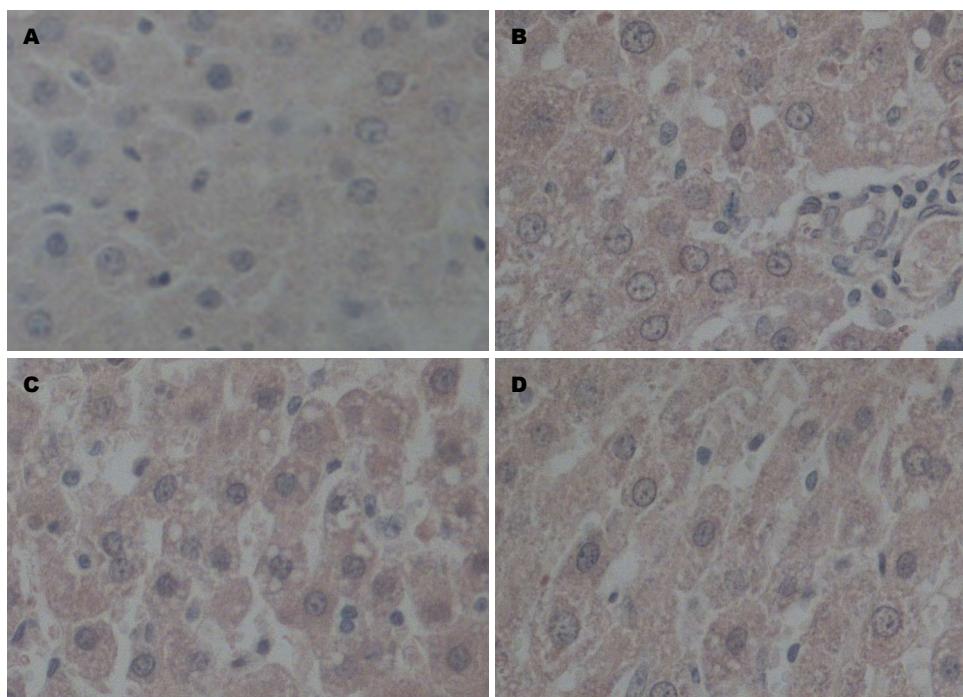


图 2 免疫组织化学染色方法检测术后第14天肝组织CK19表达情况($\times 400$). A: 假手术组; B: 模型组; C: 黄芩苷低剂量组; D: 黄芩苷高剂量组.

创新盘点
研究发现在体外卵圆细胞的增殖过程与NF- κ B的激活有关,然而在肝损伤中体内NF- κ B是否参与肝卵圆细胞增殖分化的调控呢,本实验对其进行了初步研究,并应用黄芩苷进行干预,首次发现了黄芩苷可能通过NF- κ B信号通路作用于卵圆细胞.

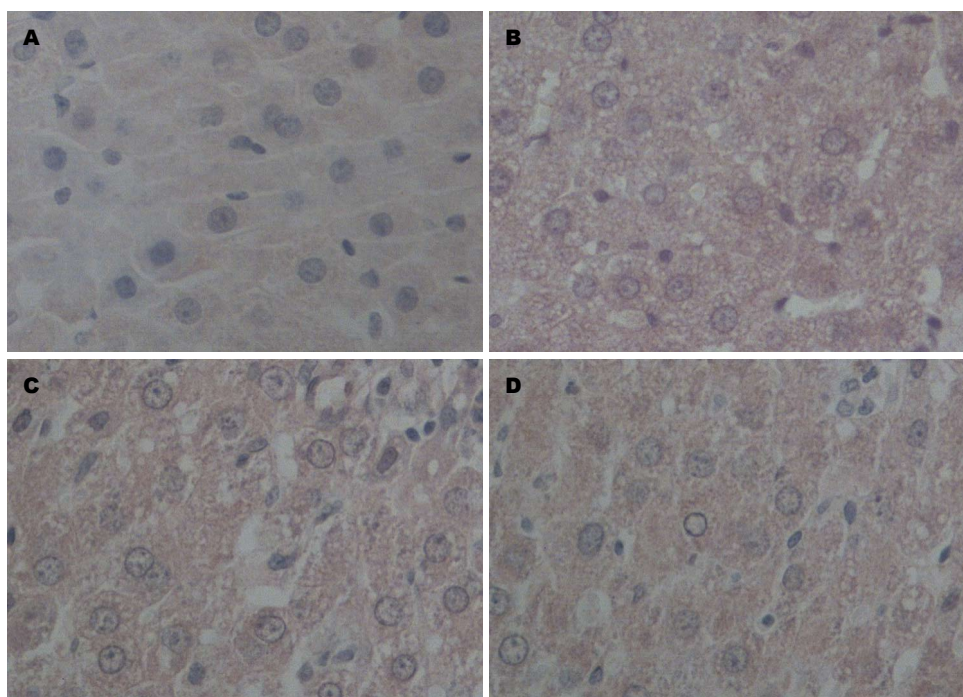


图 3 免疫组织化学染色方法检测术后第14天肝组织c-kit表达情况($\times 400$). A: 假手术组; B: 模型组; C: 黄芩苷低剂量组; D: 黄芩苷高剂量组.

差异有统计学意义($P<0.05$)(图2-4)

2.4 NF- κ B表达情况 实时荧光定量PCR和Western blot检测均显示,模型组NF- κ B表达第1-14天呈上升趋势,14 d达到峰值,第21天下降,与卵圆细胞增殖趋势一致,较假手术组明

显增加,差异有统计学意义($P<0.05$).与模型组比较,黄芩苷干预组NF- κ B表达减少,随时间变化呈下降趋势,且黄芩苷高剂量组较低剂量组下降更明显,三组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)(图5, 6).

应用要点
对肝卵圆细胞在今后可能的临床应用中提供实验依据, 为肝损伤的治疗提供新的靶点. 同时在肝病的细胞治疗和防范肝病恶性变方面具有一定的实用价值.

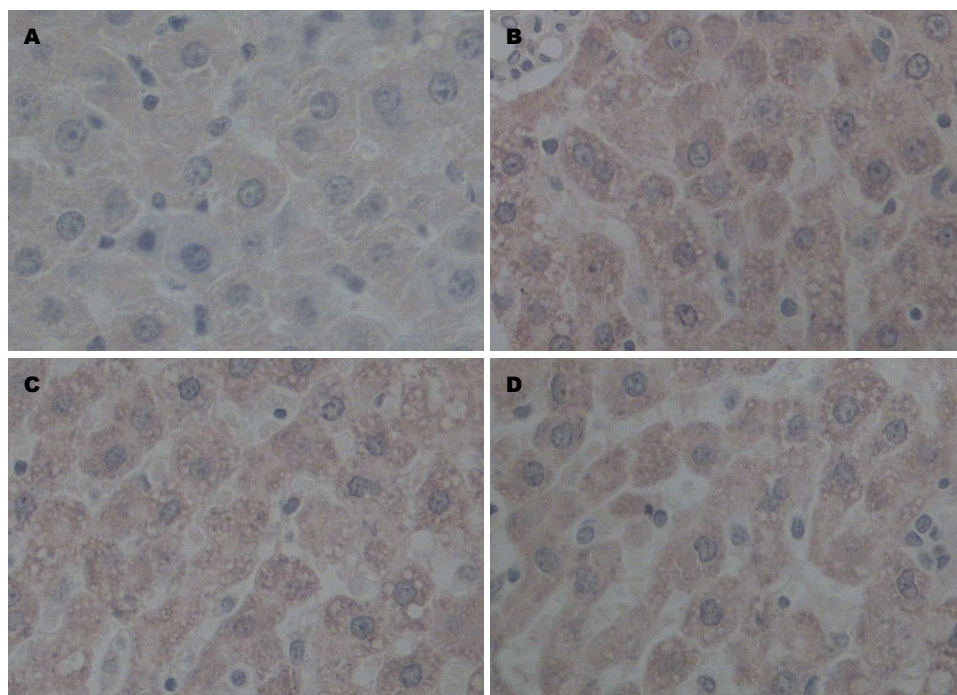


图 4 免疫组织化学染色方法检测术后第14天肝组织甲胎蛋白表达情况($\times 400$). A: 假手术组; B: 模型组; C: 黄芩苷低剂量组; D: 黄芩苷高剂量组.

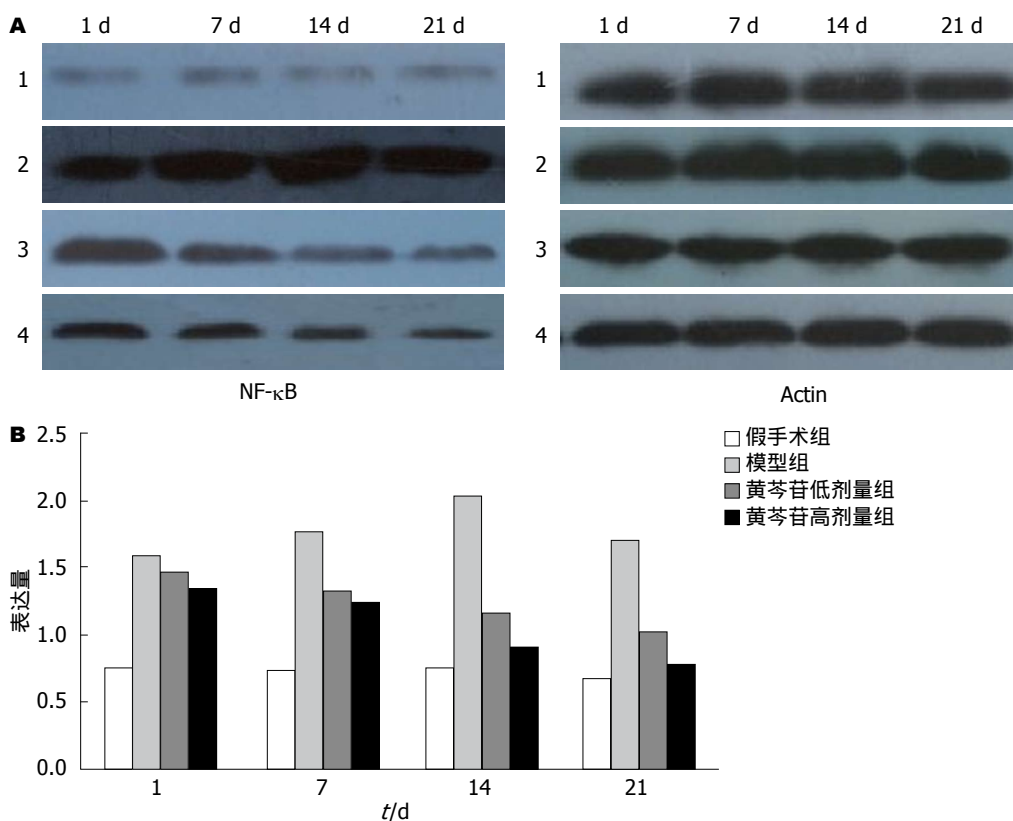


图 5 Western blot检测NF- κ B的表达结果. A: Western blot结果. 1: 假手术组; 2: 模型组; 3: 黄芩苷低剂量组; 4: 黄芩苷高剂量组; B: 相对表达量. NF- κ B: 核转录因子- κ B.

3 讨论

肝病是危害人类健康常见的严重疾病, 体内外

多种因素均可导致肝细胞损害. 当前肝病的治疗缺乏有效的措施, 对于终末期肝病, 肝移植被

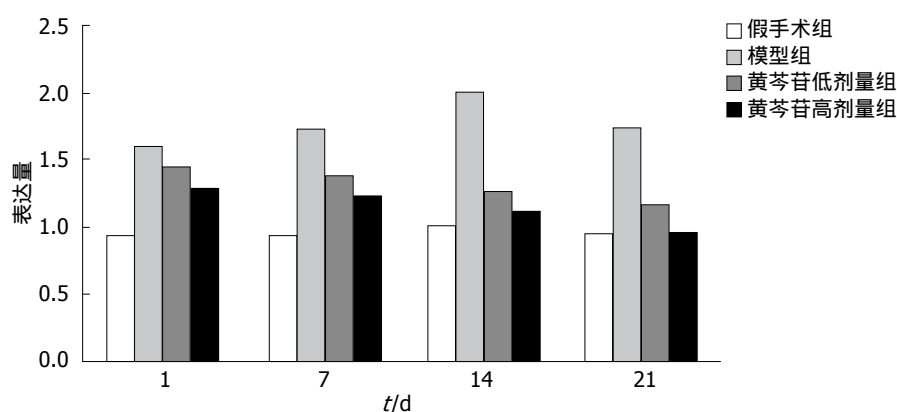


图 6 PCR检测核转录因子- κ B mRNA的表达结果。

名词解释

卵圆细胞: 1956年, Ferber在研究大鼠肝细胞癌变机制时, 发现一类体积较小, 核较大, 呈卵圆形, 胞浆少而浅染的细胞, 命名为卵圆细胞, 此后研究发现此类细胞可分化为肝细胞和胆管细胞, 认为他是一种肝脏干细胞。

认为是最有效的治疗手段, 但是由于肝源的短缺、免疫排斥和治疗费用等问题, 仍然使数以万计的患者不能得到救治。近年来, 随着肝干细胞的发现和体外培养的成功, 从分子水平探讨肝损伤修复的机制成为研究的热点, 也为肝病的治疗带来新的希望。

卵圆细胞是一种具有多向分化潜能的肝脏干细胞, 具有形态小、核质比高的特点, 定位于移行胆管或终末小胆管形成的Hering管, 在正常情况下含量非常少, 通常是无法检测到, 但当肝脏受到严重损伤, 肝细胞增殖受阻和延迟时起重要作用^[6,7], 此时卵圆细胞开始被激活, 可分化为肝细胞和胆管细胞, 参与肝损伤的修复^[8-12]。卵圆细胞能表达白蛋白(albumin, ALB)、AFP、CK19、OV6、Thy-1、Sca-1、c-kit等^[13], OV6是卵圆细胞特异性分子标志物^[14], 卵圆细胞还表达干细胞标志物c-kit、胎肝细胞标志物AFP及成熟胆管细胞标志物CK19等。本实验采用OV6阳性细胞计数卵圆细胞, 并根据c-kit、AFP、CK19的定量表达来反应卵圆细胞向成熟细胞分化的情况。2-乙酰氨基苄+2/3肝切除(2-AAF+2/3PH)大鼠模型为最常用的卵圆细胞增殖模型^[15-17], 其原理是由于2-AAF是一种肝细胞毒性药物, 能够特异性抑制肝细胞增殖而不影响卵圆细胞, 肝2/3切除使肝细胞大量丢失, 肝细胞生长反馈信息缺失导致卵圆细胞的快速生长。本课题在前期工作的基础上成功建立了2-AAF+2/3PH急性肝损伤的卵圆细胞增殖模型, HE染色、电镜及OV6免疫荧光染色均证明了卵圆细胞的存在, 并发现卵圆细胞的增殖规律为在PH术后第1天可见少量卵圆细胞, 1-14 d呈增多趋势, 14 d达高峰, 之后开始下降。这为进一步研究卵圆细胞的增殖分化打好基础。

卵圆细胞增殖受多种信号通路的调节, 已有研究证明在卵圆细胞的增殖过程中NF- κ B和STAT3被激活^[18]。NF- κ B广泛存在于真核生物中, 作为信号传导途径中的中枢, 是一种重要的核转录因子, 与肿瘤、炎症、免疫等密切相关。NF- κ B为一个转录因子蛋白家族, 包括5个亚单位: p65、p52、cRel、p50和RelB^[19]。两个亚基一起可以形成同源或异源二聚体, 再与靶基因上特定的序列结合来调节基因的转录。在静息细胞中, NF- κ B与NF- κ B的抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)形成复合体, 以无活性的形式存在于细胞浆中^[20,21]。当细胞受到各种信号刺激后, I κ B激酶复合体(I κ B kinase, IKK)被激活, 磷酸化I κ B, 使NF- κ B暴露核位点。游离的NF- κ B将快速转移到细胞核中, 与特异性的 κ B位点序列结合, 从而诱导相应的基因转录。近年来研究发现, 一些与细胞增殖调控有关的基因转录过程中NF- κ B信号传导通路起重要作用, NF- κ B的活化可启动转录的开始。在肝损伤过程中NF- κ B的活性明显升高, 他在肝细胞增殖和肝再生过程中是必须的^[3]。但是NF- κ B作用尚存在争议, 在不同的生理和病理条件下可能起不同的作用, 与炎症和肿瘤的发生有关系, 可以作为药物治疗疾病的一个靶点^[22]。有文献报道TNF能激活体外卵圆细胞系的增殖, 这个作用与激活NF- κ B和STAT3有关^[23], 在体外NF- κ B保护肝细胞和其他肝细胞系对抗凋亡^[24]。然而在体内NF- κ B是否参与肝卵圆细胞增殖分化的调控呢, 本实验分别通过Western blot和PCR方法, 检测NF- κ B蛋白表达及NF- κ B mRNA的表达, 结果显示在体内随时间变化其表达结果与卵圆细胞增殖趋势一致, 从术后第1天开始增多, 在第14天达高峰, 第21天下降, 从而说明NF- κ B与卵圆细胞

同行评价

本文通过在原有基础上研究了NF- κ B在肝卵圆细胞增殖和分化的作用,并探讨了黄芩苷可能通过干预NF- κ B信号通路而发挥对肝卵圆细胞增殖和分化起到调节作用。对肝卵圆细胞在今后可能的临床应用中提供了较好的实验数据。在肝病的细胞治疗和防范起潜在的恶性变上具有一定的实用价值。

的激活有一定的相关性,参与卵圆细胞增殖分化的调控。这与之前研究的结果一致^[18],NF- κ B可能促进了卵圆细胞的增殖,在肝损伤的修复过程中起重要作用。

但是对于卵圆细胞的作用一直以来是有争议的,他对于肝损伤修复起双刃剑的作用,一方面增殖的卵圆细胞分化为成熟肝细胞和胆管细胞,促进肝脏损伤的修复;另一方面大量研究证明他与肝癌的发生有关^[25-27]。从而推测卵圆细胞适度的增殖有助于肝脏的修复,而一旦失去了调控过度增殖,有可能转变为癌。如何通过信号通路调控卵圆细胞,促使其向成熟肝细胞或胆管细胞分化,抑制其过度增殖,对肝损伤修复及干细胞移植治疗肝病都有重要意义。

在肝损伤的治疗中,西药缺乏确切的疗效,近年来传统中药成为研究的热点,并已取得一定的成就。黄芩苷是从传统中药黄芩中提取分离出来的有效成分,属于黄酮类化合物,分子式为C₂₁H₁₈O₁₁,具有抗炎、抑菌、利尿、清除自由基等重要作用。已有研究证明了黄芩苷能抑制肝癌细胞黏附、增殖、迁移^[28],并保护肝脏免受CCl₄介导的氧化损伤及对肝纤维化有治疗作用^[4,5],但其具体的调节机制及对卵圆细胞的作用尚不清楚。黄芩苷对NF- κ B有抑制作用已在动物炎症模型中得到证实^[29,30]。本实验通过建立2-AAF+2/3PH模型,成功诱导卵圆细胞增殖,并应用不同剂量的黄芩苷进行干预,初步研究了黄芩苷对卵圆细胞增殖分化的影响,并探究其作用的可能的分子机制。结果显示黄芩苷干预组NF- κ B的表达减少,同时卵圆细胞数量也减少,黄芩苷高剂量组减少更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。同时免疫组织化学染色显示黄芩苷干预组c-kit、AFP不成熟细胞表面标志物表达减少,成熟胆管表面标志物CK19表达增加,并且与黄芩苷剂量有关。这表明黄芩苷影响卵圆细胞的增殖分化,而这种作用可能是通过NF- κ B信号通路起作用。结合卵圆细胞在肝损伤修复及肿瘤发生中的双重角色以及NF- κ B的致炎和抗凋亡双重作用,从而可以很好地解释黄芩苷对肝脏的保护作用,他可以作为一种协调剂,抑制卵圆细胞过度增殖,防止其转化为癌,并促进其分化为成熟的肝细胞和胆管细胞,起到抗肿瘤及促进肝损伤修复的作用。

总之,应用2-AAF灌胃联合2/3PH可以成功的造成肝损伤,诱导大鼠肝卵圆细胞增殖;卵圆

细胞的增殖分化受NF- κ B信号通路的调节;黄芩苷具有抗氧化、抗自由基的作用,作用于NF- κ B信号通路,调节卵圆细胞的增殖分化,可促进其向肝细胞及胆管细胞分化。但是影响卵圆细胞增殖分化的信号通路及因子众多,本实验的不足之处在于没有应用NF- κ B抑制剂干预进一步验证NF- κ B与卵圆细胞增殖的关系,另外应用黄芩苷体外定向诱导卵圆细胞分化尚需要进一步探究,肝病的治疗任重而道远需要我们继续进行进一步研究。

4 参考文献

- 1 Martínez-Palacián A, del Castillo G, Suárez-Causado A, García-Álvaro M, de Morena-Frutos D, Fernández M, Roncero C, Fabregat I, Herrera B, Sánchez A. Mouse hepatic oval cells require Met-dependent PI3K to impair TGF- β -induced oxidative stress and apoptosis. *PLoS One* 2013; 8: e53108 [PMID: 23301029 DOI: 10.1371/journal.pone.0053108]
- 2 Mishra L, Banker T, Murray J, Byers S, Thenappan A, He AR, Shetty K, Johnson L, Reddy EP. Liver stem cells and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 318-329 [PMID: 19111019 DOI: 10.1002/hep.22704]
- 3 Malato Y, Ehedego H, Al-Masaoudi M, Cubero FJ, Bornemann J, Gassler N, Liedtke C, Beraza N, Trautwein C. NF- κ B essential modifier is required for hepatocyte proliferation and the oval cell reaction after partial hepatectomy in mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 1597-1608.e11 [PMID: 22922425 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.030]
- 4 Peng XD, Dai LL, Huang CQ, He CM, Chen LJ. Correlation between anti-fibrotic effect of baicalin and serum cytokines in rat hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4720-4725 [PMID: 19787836]
- 5 Park SW, Lee CH, Kim YS, Kang SS, Jeon SJ, Son KH, Lee SM. Protective effect of baicalin against carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in mice. *J Pharmacol Sci* 2008; 106: 136-143 [PMID: 18187930]
- 6 Li Z, Chen J, Li L, Ran JH, Liu J, Gao TX, Guo BY, Li XH, Liu ZH, Liu GJ, Gao YC, Zhang XL. In vitro proliferation and differentiation of hepatic oval cells and their potential capacity for intrahepatic transplantation. *Braz J Med Biol Res* 2013; 46: 681-688 [PMID: 23903688 DOI: 10.1590/1414-431X20132620]
- 7 Fausto N, Campbell JS. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mech Dev* 2003; 120: 117-130 [PMID: 12490302]
- 8 Tanaka M, Itoh T, Tanimizu N, Miyajima A. Liver stem/progenitor cells: their characteristics and regulatory mechanisms. *J Biochem* 2011; 149: 231-239 [PMID: 21217146 DOI: 10.1093/jb/mvr001]
- 9 Koike H, Taniguchi H. Characteristics of hepatic stem/progenitor cells in the fetal and adult liver. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 587-593 [PMID: 23010995 DOI: 10.1007/s00534-012-0544-4]
- 10 Bird TG, Lorenzini S, Forbes SJ. Activation of stem cells in hepatic diseases. *Cell Tissue Res* 2008; 331: 283-300 [PMID: 18046579]

- 11 Best J, Dollé L, Manka P, Coombes J, van Grunsven LA, Syn WK. Role of liver progenitors in acute liver injury. *Front Physiol* 2013; 4: 258 [PMID: 24133449]
- 12 Oertel M, Shafritz DA. Stem cells, cell transplantation and liver repopulation. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782: 61-74 [PMID: 18187050 DOI: 10.1016/j.bbdis.2007.12.004]
- 13 Cantz T, Manns MP, Ott M. Stem cells in liver regeneration and therapy. *Cell Tissue Res* 2008; 331: 271-282 [PMID: 17901986]
- 14 陈琼荣, 刘芳, 赵国强, 薛玲, 胡瑞德, 吴惠茜, 张萌. 卵圆细胞体外扩增过程中分子标志物的变化及意义. *中华病理学杂志* 2010; 39: 548-552
- 15 Dezső K, Papp V, Bugyik E, Hegyesi H, Sáfrány G, Bödör C, Nagy P, Paku S. Structural analysis of oval-cell-mediated liver regeneration in rats. *Hepatology* 2012; 56: 1457-1467 [PMID: 22419534 DOI: 10.1002/hep.25713]
- 16 Dusabineza AC, Van Hul NK, Abarca-Quinones J, Starkel P, Najimi M, Leclercq IA. Participation of liver progenitor cells in liver regeneration: lack of evidence in the AAF/PH rat model. *Lab Invest* 2012; 92: 72-81 [PMID: 21912377 DOI: 10.1038/labinvest.2011.136]
- 17 László V, Dezső K, Baghy K, Papp V, Kovalszky I, Sáfrány G, Thorgerirsson SS, Nagy P, Paku S. Triiodothyronine accelerates differentiation of rat liver progenitor cells into hepatocytes. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 1005-1014 [PMID: 18663461 DOI: 10.1007/s00418-008-0482-z]
- 18 Sánchez A, Factor VM, Schroeder IS, Nagy P, Thorgerirsson SS. Activation of NF- κ B and STAT3 in rat oval cells during 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy-induced liver regeneration. *Hepatology* 2004; 39: 376-385 [PMID: 14767990]
- 19 Xiao C, Ghosh S. NF- κ B, an evolutionarily conserved mediator of immune and inflammatory responses. *Adv Exp Med Biol* 2005; 560: 41-45 [PMID: 15932018]
- 20 Basak S, Kim H, Kearns JD, Tergaonkar V, O'Dea E, Werner SL, Benedict CA, Ware CF, Ghosh G, Verma IM, Hoffmann A. A fourth IkappaB protein within the NF- κ B signaling module. *Cell* 2007; 128: 369-381 [PMID: 17254973]
- 21 Hoffmann A, Natoli G, Ghosh G. Transcriptional regulation via the NF- κ B signaling module. *Oncogene* 2006; 25: 6706-6716 [PMID: 17072323]
- 22 Muriel P. NF- κ B in liver diseases: a target for drug therapy. *J Appl Toxicol* 2009; 29: 91-100 [PMID: 18937212 DOI: 10.1002/jat.1393]
- 23 Kirillova I, Chaisson M, Fausto N. Tumor necrosis factor induces DNA replication in hepatic cells through nuclear factor kappaB activation. *Cell Growth Differ* 1999; 10: 819-828 [PMID: 10616907]
- 24 Bellas RE, FitzGerald MJ, Fausto N, Sonenshein GE. Inhibition of NF- κ B activity induces apoptosis in murine hepatocytes. *Am J Pathol* 1997; 151: 891-896 [PMID: 9327720]
- 25 Cai X, Zhai J, Kaplan DE, Zhang Y, Zhou L, Chen X, Qian G, Zhao Q, Li Y, Gao L, Cong W, Zhu M, Yan Z, Shi L, Wu D, Wei L, Shen F, Wu M. Background progenitor activation is associated with recurrence after hepatectomy of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2012; 56: 1804-1816 [PMID: 22684921 DOI: 10.1002/hep.25874]
- 26 Pusterla T, Németh J, Stein I, Wiechert L, Knigin D, Marhenke S, Longerich T, Kumar V, Arnold B, Vogel A, Bierhaus A, Pikarsky E, Hess J, Angel P. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a key regulator of oval cell activation and inflammation-associated liver carcinogenesis in mice. *Hepatology* 2013; 58: 363-373 [PMID: 23504974 DOI: 10.1002/hep.26395]
- 27 Sell S. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 51: 1-28 [PMID: 15207251]
- 28 Chiu YW, Lin TH, Huang WS, Teng CY, Liou YS, Kuo WH, Lin WL, Huang HI, Tung JN, Huang CY, Liu JY, Wang WH, Hwang JM, Kuo HC. Baicalein inhibits the migration and invasive properties of human hepatoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 255: 316-326 [PMID: 21803068]
- 29 Lixuan Z, Jingcheng D, Wenqin Y, Jianhua H, Baojun L, Xiaotao F. Baicalin attenuates inflammation by inhibiting NF- κ B activation in cigarette smoke induced inflammatory models. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 411-419 [PMID: 20566376 DOI: 10.1016/j.pupt.2010.05.004]
- 30 Guo M, Zhang N, Li D, Liang D, Liu Z, Li F, Fu Y, Cao Y, Deng X, Yang Z. Baicalin plays an anti-inflammatory role through reducing nuclear factor- κ B and p38 phosphorylation in *S. aureus*-induced mastitis. *Int Immunopharmacol* 2013; 16: 125-130 [PMID: 23523628 DOI: 10.1016/j.intimp.2013.03.006]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



Reg蛋白与重症急性胰腺炎肠黏膜损伤的关系及其作用机制

马树灿, 姚金锋, 郭昱, 崔东来, 杨欢, 韩金丽

背景资料
重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的急腹症,其发病急,并发症多,在治疗原发病的同时对于肠黏膜屏障的保护对减轻全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等的发生至关重要。胰岛再生源蛋白(regenerating islet-derived protein, Reg)蛋白在多种生理、病理活动中发挥重要作用,在消化系统肿瘤、胃溃疡、胰腺组织、心肌梗死方面有研究报道,但其在肠黏膜屏障损伤中的作用研究甚少。

马树灿, 姚金锋, 郭昱, 崔东来, 杨欢, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

韩金丽, 保定第七医院消化内科 河北省保定市 072150

马树灿, 在读硕士, 主要从事胰腺疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由姚金锋、郭昱、崔东来及马树灿设计; 研究过程由马树灿、杨欢、韩金丽及姚金锋操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由姚金锋提供; 数据分析由马树灿完成; 本论文写作由姚金锋与马树灿完成。

通讯作者: 姚金锋, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市新华区和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。

gestr65@163.com

电话: 0311-66002958

收稿日期: 2014-05-30 修回日期: 2014-06-22

接受日期: 2014-07-05 在线出版日期: 2014-09-08

Relationship between Reg proteins and intestinal mucosa barrier damage in rats with severe acute pancreatitis

Shu-Can Ma, Jin-Feng Yao, Yu Guo, Dong-Lai Cui, Huan Yang, Jin-Li Han

Shu-Can Ma, Jin-Feng Yao, Yu Guo, Dong-Lai Cui, Huan Yang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Jin-Li Han, Department of Gastroenterology, the 7th Hospital of Baoding, Baoding 072150, Hebei Province, China

Correspondence to: Jin-Feng Yao, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Xinhua District, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. gestr65@163.com
Received: 2014-05-30 Revised: 2014-06-22
Accepted: 2014-07-05 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To detect the expression of regenerating islet-derived proteins (Reg) I and III in the intestinal mucosa of rats with severe acute pancreatitis (SAP), and to evaluate the relationship between the levels of Reg I and III and intestinal mucosal barrier damage.

METHODS: Seventy-two adult SD rats were randomly divided into three groups: a normal control (N) group, an SAP (S) group, and a pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC, 10 mg/kg) pretreatment (P) group. Each group was

further divided into two subgroups for testing at different time points (12 and 24 h), with 12 rats in each subgroup. The rats in the S group were given 20% L-arginine (L-Arg, 2.5 g/kg) by intraperitoneal injection twice at one-hour interval to induce SAP. The N group was given equal volume of normal saline. The P group was given PDTC 10 mg/kg by intraperitoneal injection 1 h before the first injection of L-Arg. All rats were killed 12 h or 24 h after L-Arg injection to collect blood, pancreatic and intestinal tissue samples. The pathological changes in pancreatic and intestinal tissues were observed and graded under an optical microscope. ELISA was used to detect the levels of serum interleukin 22 (IL-22), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and intestinal fatty acid binding protein (I-FABP). The expression of Reg I and III mRNAs in intestinal tissue was evaluated by RT-PCR. The levels of Reg I, III and nuclear-factor κ B (NF- κ B) proteins in intestinal tissue were detected by Western blot.

RESULTS: In the SAP group, the scores of pancreatic changes (12 h: 8.92 ± 1.130 ; 24 h: 11.31 ± 1.609) and intestinal mucosal changes (12 h: 3.79 ± 0.689 , 24 h: 4.33 ± 0.354), and the levels of IL-22 (12 h: $712.46 \text{ ng/mL} \pm 81.549 \text{ ng/mL}$, 24 h: $751.02 \text{ ng/mL} \pm 104.054 \text{ ng/mL}$), TNF- α (12 h: $138.08 \text{ ng/mL} \pm 20.369 \text{ ng/mL}$, 24 h: $159.43 \text{ ng/mL} \pm 24.46 \text{ ng/mL}$), I-FABP (12 h: $338.04 \text{ IU/mL} \pm 61.876 \text{ IU/mL}$, 24 h: $395.26 \text{ IU/mL} \pm 58.547 \text{ IU/mL}$), intestinal NF- κ B p65 (12 h: 0.51 ± 0.065 , 24 h: 0.60 ± 0.066), Reg I protein (12 h: 0.45 ± 0.047 , 24 h: 0.56 ± 0.033), and Reg III protein (12 h: 0.70 ± 0.084 , 24 h: 0.92 ± 0.163) were significantly higher ($P < 0.05$) than those in the control group. Compared with the S group, pretreatment with different doses of PDTC significantly decreased the above parameters ($P < 0.05$), although the levels of these parameters were still significantly higher than those in the N group ($P < 0.05$). There were positive correlations among Reg I and III protein expression, intestinal mucosal pathological score, IL-22,

同行评议者
谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

I-FABP, TNF- α , and NF- κ B p65 expression.

CONCLUSION: Reg I and III protein expression is upregulated in SAP, which is possibly associated with intestinal mucosa damage and NF- κ B signaling pathway activation.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Regenerating islet-derived protein I; Regenerating islet-derived protein III; Acute pancreatitis; Nuclear factor κ B; Intestinal barrier; Intestinal fatty acid binding protein

Ma SC, Yao JF, Guo Y, Cui DL, Yang H, Han JL. Relationship between Reg proteins and intestinal mucosa barrier damage in rats with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3744-3752 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3744.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3744>

摘要

目的: 研究胰岛再生源蛋白(regenerating islet-derived protein, Reg) I、III在大鼠重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)小肠中表达, 评价Reg I、III水平与肠黏膜屏障损伤的关系, 并初步探其作用机制。

方法: 72只SD大鼠随机分为对照组(N)、重症急性胰腺组(S)、10 mg/kg吡咯烷二硫代氨基甲酸盐(pyrrolidine dithiocarbamate, PDTC)预处理组(P)各为12 h及24 h两组。S组腹腔注射20%L-精氨酸2.5 g/kg大鼠体质量2次, 中间间隔1 h; N组于腹腔注射等体积0.9%氯化钠; P组: 于造模前1 h腹腔注射PDTC 10 mg/kg预处理。HE染色观察胰腺、小肠的病理变化, ELISA方法检测血清中白介素22(interleukin 22, IL-22)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及肠型脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, I-FABP)水平, RT-PCR测定小肠组织中Reg I、III mRNA表达含量, Western blot检测小肠组织中核转录因子 κ B(nuclear-factor κ B, NF- κ B) p65及Reg I、III蛋白水平。

结果: (1)SAP组在胰腺评分(S12 h 8.92 ± 1.130 , S24 h 11.31 ± 1.609)、肠道评分(S12 h 3.79 ± 0.689 , S24 h 4.33 ± 0.354)、IL-22(S12 h $712.46 \text{ ng/mL} \pm 81.549 \text{ ng/mL}$, S24 h $751.02 \text{ ng/mL} \pm 104.054 \text{ ng/mL}$)、TNF- α (S12 h $138.08 \text{ ng/mL} \pm 20.369 \text{ ng/mL}$, S24 h $159.43 \text{ ng/mL} \pm 24.46 \text{ ng/mL}$)、I-FABP(S12 h $338.04 \text{ IU/mL} \pm 61.876 \text{ IU/mL}$, S24 h $395.26 \text{ IU/mL} \pm 58.547$

IU/mL)、Reg I 蛋白(S12 h 0.45 ± 0.047 , S24 h 0.56 ± 0.033)、Reg III蛋白(S12 h 0.70 ± 0.084 , S24 h 0.92 ± 0.163)、NF- κ B p65蛋白(S12 h 0.51 ± 0.065 , S24 h 0.60 ± 0.066)水平较对照组均有明显升高($P < 0.05$); (2)应用PDTC预处理后各指标较SAP组均有表达降低($P < 0.05$), 但仍高于对照组($P < 0.05$); (3)Reg I、III蛋白表达与肠黏膜病理评分、IL-22、I-FABP、TNF- α 及NF- κ Bp65表达呈正相关。

结论: SAP时大鼠小肠组织Reg I、III表达上调, 与肠黏膜损伤及NF- κ B通路活性相关。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰岛再生源蛋白 I; 胰岛再生源蛋白III; 急性胰腺炎; 核转录因子 κ B; 肠黏膜屏障; 肠型脂肪酸结合蛋白

核心提示: 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis)大鼠小肠胰岛再生源蛋白(regenerating islet-derived protein, Reg) I、III蛋白表达增高, Reg I、III为肠黏膜屏障中调节因子之一, 且其表达可能与白介素22(interleukin 22)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α)等炎症因子有关, 其表达可部分通过核转录因子 κ B(nuclear-factor κ B)通路调节。

马树灿, 姚金锋, 郭昱, 崔东来, 杨欢, 韩金丽. Reg蛋白与重症急性胰腺炎肠黏膜损伤的关系及其作用机制. *世界华人消化杂志* 2014; 22(25): 3744-3752 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3744.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3744>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的急腹症, 其发病急、病情进展快, 并发症多。近几年研究显示SAP时肠黏膜屏障功能受损, 容易发生肠屏障功能障碍(intestine barrier functional disturbance, IBFD), 使肠黏膜通透性增加, 是导致肠道细菌及内毒素发生移位, 加速败血症的进程, 诱发和加重全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 甚至会引起死亡, 因此在治疗原发病的同时对肠黏膜屏障的保护至关重要。近年来胰岛再生源蛋白(regenerating islet-derived protein, Reg)在SAP发生发展过程中的作用日益引起广泛关注, 但其在肠黏膜屏障损伤中的作用研究甚少。本实验旨在通

研究前沿
SAP时Reg家族参与胰腺炎的发生、发展, 在胰腺组织中表达上调且对损伤的胰腺组织起修复作用, 尤其再生基因Reg I、III在急性胰腺炎中的作用在日益受到重视, 然在SAP肠黏膜损伤中研究甚少。Reg家族在炎症及损伤修复方面的作用已成为研究热点。

相关报道

Zheng等报道白介素22(interleukin 22)能够通过诱导Reg III的表达来抑制鼠类柠檬酸杆菌(*Citrobacter rodentium*)感染结肠,以保护结肠上皮免受损伤。Brandl等报道小鼠肠道细菌可以通过激活TLR-MyD88信号通路诱导RegIII γ 表达,来抑制肠道病原菌的生长。

表 1 胰腺组织病理Shmidt评分标准

症状	分值	镜下表现
水肿	0	无
	1	小叶间区域性水肿
	2	小叶间弥漫性水肿
	3	腺泡肿胀,小叶间隔增大
	4	小叶明显分隔
腺泡坏死	0	无
	1	1-4个坏死细胞/HPF
	2	5-10个坏死细胞/HPF
	3	11-16个坏死细胞/HPF
	4	17个坏死细胞/HPF大片融合坏死
出血	0	无
	1	1-2个出血灶
	2	3-4个出血灶
	3	5-6个出血灶
	4	>7个出血灶
炎细胞浸润	0	0-1个炎症细胞/HPF
	1	2-10个炎症细胞/HPF
	2	11-20个炎症细胞/HPF
	3	21-30个炎症细胞/HPF
	4	>30个炎症细胞/HPF

HPF: 高倍视野。

过测定Reg I、III蛋白及mRNA在SAP大鼠小肠中的表达,评价Reg I、III水平与肠黏膜屏障损伤的关系;并通过分析应用特异性核转录因子 κ B(nuclear-factor κ B, NF- κ B)抑制剂吡咯烷二硫代氨基甲酸盐(pyrrolidine dithiocarbamate, PDTC)预处理后的小肠Reg I、III的变化,初步探讨Reg家族与NF- κ B通路的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 健康成年SD大鼠72只,清洁级,雌雄各半,质量250-280 g,河北医科大学动物中心提供。大鼠白介素22(interleukin 22, IL-22)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及肠型脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, I-FABP), ELISA试剂盒均购自上海拜沃生物科技有限公司, Reg I 多克隆抗体购自美国 abcam公司, RegIII多克隆抗体购自北京博奥森公司,兔抗大鼠NF- κ B p65抗体购自武汉博士德生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 分组: 将SD大鼠随机分为6个组: 对照组(N组)、重症急性胰腺炎(S组)、PDTC预处理组(P组),每个组又分为12 h及24 h两个亚组。实验前

表 2 肠黏膜组织病理Chiu评分标准

分值	病理表现
0	肠黏膜绒毛正常
1	绒毛顶端上皮出现囊状间隙,并伴有毛细血管充血
2	上皮间隙扩大,中度固有层水肿,中央乳糜管扩张
3	固有层明显水肿,肠黏膜上皮层细胞变性、坏死、少数绒毛顶端脱落
4	上皮细胞层变性、坏死、脱落、部分绒毛脱落,固有层裸露,毛细血管扩张、充血
5	绒毛脱落、固有层崩解,出血或溃疡形成

禁食12 h,不禁饮水。

1.2.2 造模: 本研究同尚宏清等^[1]的实验采用20%L-精氨酸腹腔注射,间隔1 h制造大鼠SAP模型。S组腹腔注射20%L-精氨酸2.5 g/kg 2次(总共5 g/kg大鼠质量),间隔1 h,诱导重症急性胰腺炎模型;N组于腹腔注射等体积0.9%氯化钠;P组:于造模前1 h腹腔注射PDTC 10 mg/kg预处理。各组造模成功后12 h及24 h处死实验大鼠,开腹后观察胰腺、肠道及周围组织情况并取血、胰腺及小肠组织。

1.2.3 指标检测: (1)胰腺和小肠组织的病理学检查: 胰腺、小肠组织置于4%中性多聚甲醛固定24 h后,常规脱水、石蜡包埋、切片、HE染色,进行光镜观察。用单盲法对胰腺、小肠组织进行病理评分,胰腺采用Shmidt评分^[2](表1),小肠组织采用Chiu^[3]肠黏膜损伤评分方法(表2); (2)血清TNF- α 、IL-22、I-FABP的检测: 均采用双抗体夹心ABC-ELISA方法检测,步骤严格按照试剂盒要求操作; (3)采用Western blot方法测定小肠组织Reg I、III及NF- κ B p65蛋白的表达; (4)采用荧光PCR(Real Time PCR, RT-PCR)的方法检测小肠组织中的Reg I、III mRNA的表达量。参阅相关文献和计算机软件分析设计引物,引物由北京康为世纪生物科技有限公司合成。PCR引物序列设计如下: Reg I 上游引物序列: 5'-GACACTGGGTATCCTAACA-3', 下游引物序列: 5'-AGGCTTTGAACTTGCAGACA-3', 预计扩增长度为127 bp。RegIII上游引物序列: 5'-TATACCTTGGTCACGACACT-3', 下游引物序列: 5'-ATGTCTTGGTTGTTTAC-3', 预计扩增长度为152 bp。GAPDH上游引物序列: 5'-TG-GAGTCTACTGGCGTCTT-3', 下游引物序列: 5'-TGTCATATTTCTCGTGGTTCA-3'。预计扩增长度138 bp。

表 3 各组胰腺及肠道评分 (mean \pm SD)

分组	胰腺评分		肠道黏膜评分	
	12 h	24 h	12 h	24 h
N组	1.08 \pm 0.764	1.46 \pm 0.411	0.54 \pm 0.317	0.54 \pm 0.317
S组	8.92 \pm 1.13 ^b	11.31 \pm 1.609 ^{di}	3.79 \pm 0.689 ^b	4.33 \pm 0.354 ^{di}
P组	3.77 \pm 1.15 ^{bf}	5.00 \pm 0.949 ^{dhi}	1.08 \pm 0.404 ^{bf}	1.45 \pm 0.534 ^{dh}

^b $P < 0.01$ vs N12 h组; ^d $P < 0.01$ vs N24 h组; ⁱ $P < 0.01$ vs S12 h组; ^h $P < 0.01$ vs S24 h组; ^j $P < 0.05$ vs 该组12 h. N组: 对照组; S组: 重症急性胰腺炎组; P组: PDTC预处理组.

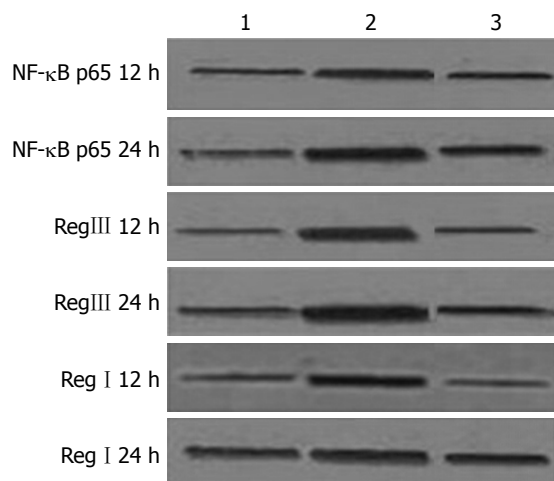


图 1 各组小肠组织NF- κ B p65、Reg I及Reg III蛋白表达. 1: 对照组; 2: 重症急性胰腺炎组; 3: PDTC预处理组. Reg: 胰岛再生蛋白; NF- κ B: 核转录因子 κ B.

统计学处理 实验数据以mean \pm SD表示, 并采用SPSS17.0统计软件处理, 包括 t 检验、方差分析、秩和检验与相关分析等. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠肉眼观察 N组大鼠饮食及活动正常, 解剖示: 胰腺大小、色泽正常, 无坏死灶、充血及皂化斑, 周围组织无黏连, 腹腔无腹水, 肠管无胀气及坏死; S组大鼠活动明显减少, 心率增快, 不喜进食, 可少量进水, 部分胰腺可见充血水肿、暗红色出血灶, 局部可见血凝块, 周围可见皂化斑, 腹腔可见血性或清亮腹水, 肠管部分积气, 24 h较12 h更为明显; P组大鼠活动及进食减少, 解剖较S组胰腺充血、水肿明显减轻, 少许坏死灶及皂化斑, 部分可见少量清亮腹水、肠管胀气, 24 h较12 h肉眼观察无明显差别.

2.2 胰腺及小肠组织病理学改变及评分 胰腺组织HE染色S组示结构紊乱, 间质水肿明显, 可见腺泡细胞坏死及出血, 炎性细胞浸润, 并随着时

间进展而渐进性加重. 肠道HE染色S组上皮细胞层坏死、脱落, 部分绒毛形态不规则、部分脱落, 固有层崩解, 毛细血管扩张、充血, 炎症细胞的浸润, 24 h较12 h更严重. 结果显示S组较N组明显升高($P < 0.01$), 且24 h比12 h更加严重($P < 0.05$)(表3), 提示L-精氨酸可成功诱导重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障损伤模型.

2.3 血清IL-22、TNF- α 及I-FABP的表达

2.3.1 IL-22: 12 h组或24 h组, S组表达均明显高于N组($P < 0.01$), 给予PDTC干预后, P组与S组比较明显降低($P < 0.01$), 但仍高于N组($P < 0.05$), S组24 h IL-22较12 h明显升高($P < 0.05$)(表4).

2.3.2 TNF- α : 与N组比较, 在12 h或者24 h, S组TNF- α 表达明显升高($P < 0.01$); 与S组比较, P组表达降低($P < 0.01$); S组24 h较12 h有明显升高($P < 0.05$)(表4).

2.3.3 I-FABP: 在12 h及24 h, S组I-FABP表达明显高于N组($P < 0.01$), P组较N组表达升高($P < 0.01$); 应用PDTC干预后, 与S组比较, P组I-FABP表达降低($P < 0.01$); S组24 h较12 h有明显升高($P < 0.05$)(表4).

2.4 小肠组织Reg I、III蛋白及mRNA、NF- κ B p65蛋白的表达

2.4.1 NF- κ B p65蛋白: 无论12 h及24 h, 与N组比较, S及P组NF- κ B p65表达升高($P < 0.01$); 给予PDTC干预后, P组与S组比较表达降低($P < 0.05$); S组24 h较12 h NF- κ B p65表达有明显升高($P < 0.05$)(表5, 图1).

2.4.2 Reg I、III蛋白: S组、P组Reg I、III蛋白表达在12 h及24 h组均高于N组($P < 0.05$), 与S组比较, P组表达降低($P < 0.01$); Reg I、III蛋白S组24 h较12 h有明显升高($P < 0.05$)(表5, 图1).

2.4.3 Reg I、III mRNA的表达: 与N组比较, S组、P组Reg I、III mRNA表达升高($P < 0.01$), P组与S组比较表达降低($P < 0.05$), S24 h组较12 h

创新点

本实验旨在通过测定Reg I、III蛋白在SAP大鼠小肠中的表达, 评价Reg I、III水平与肠黏膜屏障损伤的关系; 并通过分析应用特异性核转录因子 κ B(nuclear-factor κ B, NF- κ B)抑制剂PDTC预处理后的小肠Reg I、III的变化, 初步探讨Reg蛋白家族与NF- κ B通路的关系. 为Reg蛋白在肠黏膜屏障中的作用打下基础.

应用要点

SAP时肠黏膜屏障功能受损,对肠黏膜屏障的保护至关重要。本研究进一步探讨了SAP大鼠肠黏膜屏障的发生机制、细胞因子表达及发展过程,为今后的临床治疗提供实验和理论依据。

表 4 各组TNF- α 、IL-22、I-FABP水平 (mean \pm SD)

分组	TNF- α (ng/mL)		IL-22(ng/mL)		I-FABP(IU/mL)	
	12 h	24 h	12 h	24 h	12 h	24 h
N组	80.35 \pm 11.88	83.69 \pm 11.602	379.62 \pm 52.471	431.03 \pm 32.157	134.90 \pm 59.936	144.23 \pm 46.93
S组	138.08 \pm 20.369 ^b	159.43 \pm 24.46 ^{di}	712.46 \pm 81.549 ^b	751.02 \pm 104.054 ^{di}	338.04 \pm 61.876 ^b	395.26 \pm 58.547 ^{di}
P组	90.98 \pm 25.134 ^f	98.94 \pm 20.67 ^h	505.55 \pm 57.14 ^f	501.77 \pm 62.315 ^{cf}	197.23 \pm 50.705 ^{bf}	233.89 \pm 61.438 ^{dh}

^b $P < 0.01$ vs N12 h组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs N24 h组; ^e $P < 0.01$ vs S12 h组; ^f $P < 0.01$ vs S24 h组; ^g $P < 0.05$ vs 同组12 h。N组: 对照组; S组: 重症急性胰腺组; P组: PDTCT预处理组。IL-22: 白介素22; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; I-FABP: 肠型脂肪酸结合蛋白。

表 5 各组Reg III、Reg I及NF- κ B p65蛋白表达 (mean \pm SD)

分组	Reg III		Reg I		NF- κ B p65	
	12 h	24 h	12 h	24 h	12 h	24 h
N组	0.27 \pm 0.075	0.31 \pm 0.071	0.25 \pm 0.069	0.26 \pm 0.081	0.32 \pm 0.032	0.35 \pm 0.063
S组	0.70 \pm 0.084 ^b	0.92 \pm 0.163 ^{di}	0.45 \pm 0.047 ^b	0.56 \pm 0.033 ^{di}	0.51 \pm 0.065 ^b	0.60 \pm 0.066 ^{di}
P组	0.39 \pm 0.123 ^{bf}	0.45 \pm 0.109 ^{dh}	0.30 \pm 0.055 ^{af}	0.41 \pm 0.063 ^{chi}	0.40 \pm 0.082 ^{be}	0.43 \pm 0.042 ^{dh}

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs N12 h组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs N24 h组; ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ vs S12 h组; ^g $P < 0.01$ vs S24 h组; ^h $P < 0.05$ vs 同组12 h。N组: 对照组; S组: 重症急性胰腺组; P组: PDTCT预处理组。Reg: 胰岛再生蛋白; NF- κ B: 核转录因子 κ B。

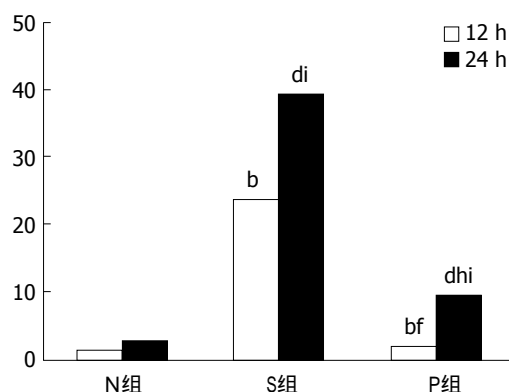


图 2 小肠组织Reg I mRNA表达($2^{-\Delta\Delta C_t}$)。 ^b $P < 0.01$ vs N12 h组; ^d $P < 0.01$ vs N24 h组; ^f $P < 0.01$ vs S12 h组; ^h $P < 0.01$ vs S24 h组; ⁱ $P < 0.05$ vs 该组12 h。N组: 对照组; S组: 重症急性胰腺组; P组: PDTCT预处理组。Reg: 胰岛再生蛋白。

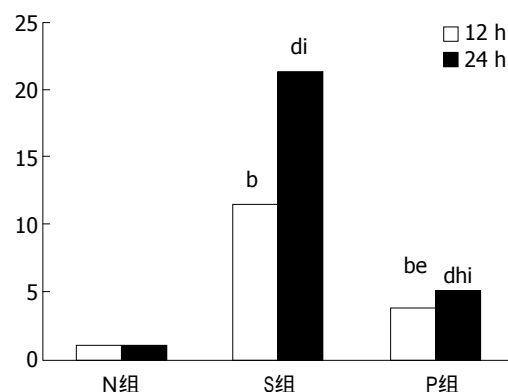


图 3 小肠组织Reg III mRNA表达($2^{-\Delta\Delta C_t}$)。 ^b $P < 0.01$ vs N12 h组; ^d $P < 0.01$ vs N24 h组; ^e $P < 0.05$ vs S12 h组; ^h $P < 0.01$ vs S24 h组; ⁱ $P < 0.05$ vs 该组12 h。N组: 对照组; S组: 重症急性胰腺组; P组: PDTCT预处理组。Reg: 胰岛再生蛋白。

明显升高($P < 0.05$)(图2, 3)

2.5 肠黏膜病理评分、I-FABP、IL-22、NF- κ B P65与Reg I、III蛋白间表达的相关性

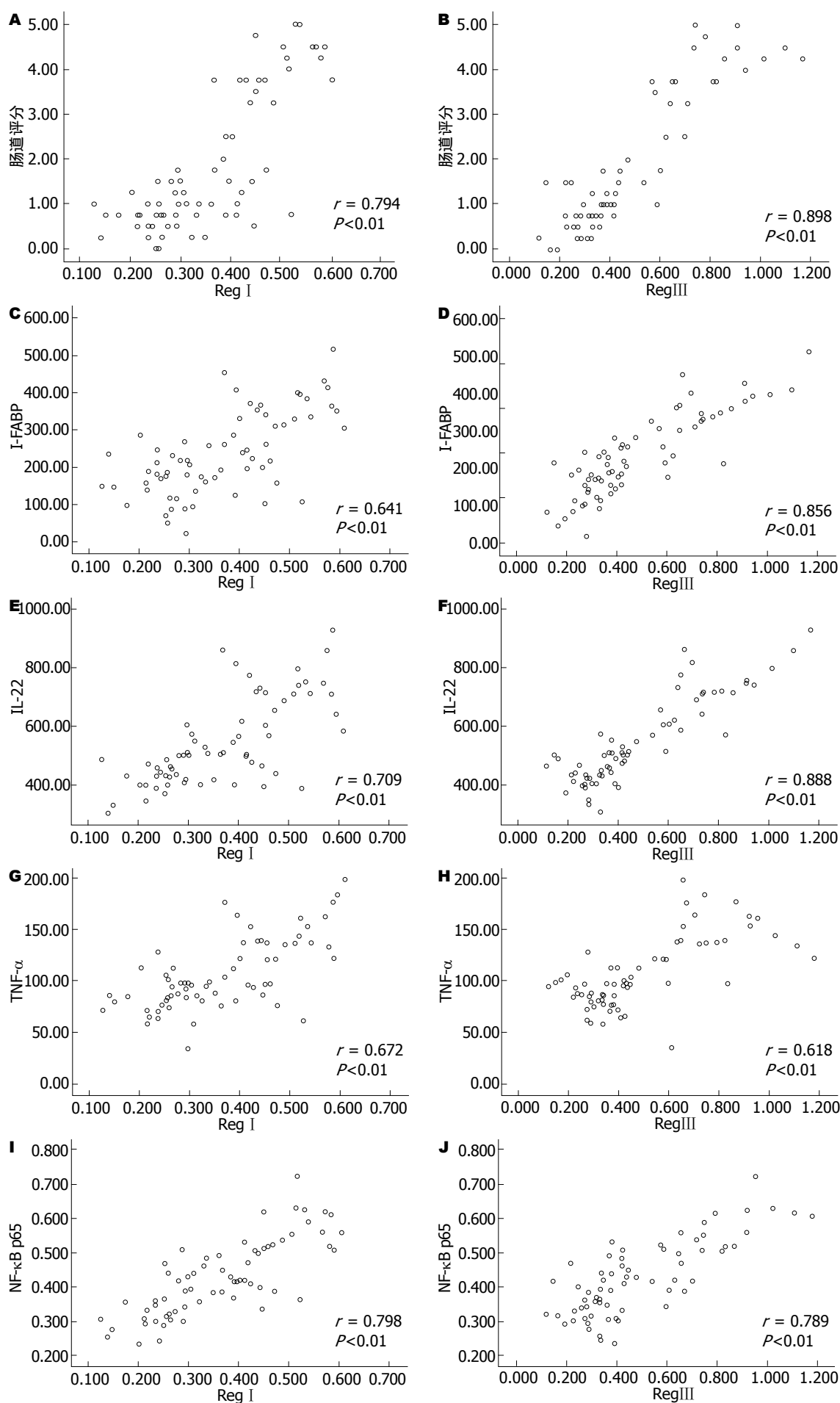
2.5.1 小肠黏膜病理评分与Reg I、III蛋白表达的相关性: 小肠黏膜评分与Reg I蛋白表达呈正相关, 相关系数 $r = 0.794$, 具有统计学意义($P < 0.01$)(图4A)。小肠黏膜评分与Reg III蛋白表达呈正相关, 相关系数 $r = 0.898$, 具有统计学意义($P < 0.01$)(图4B)。

2.5.2 I-FABP与Reg I、III蛋白表达的相关性:

I-FABP与Reg I蛋白表达呈正相关, 相关系数 $r = 0.641$, 具有统计学意义($P < 0.01$)(图4C)。I-FABP与Reg III蛋白表达呈正相关, 相关系数 $r = 0.856$, 具有统计学意义($P < 0.01$)(图4D)。

2.5.3 IL-22与Reg I、III蛋白表达的相关性:

血清IL-22与Reg I蛋白表达呈正相关, 相关系数 $r = 0.709$, 具有统计学意义($P < 0.01$)(图4E)。血清IL-22与Reg III蛋白进行相关性分析, 示IL-22与



名词解释

Reg蛋白: 属于C-类凝集素(C-type lectin)家族超家族VII的成员, 是该家族中分子量最小的一组分泌蛋白, 根据其蛋白一级结构的不同, Reg家族共分为四型(I型、II型、III型和IV型)。

同行评价
本文具有一定的科学性和创新性,行文严谨,提示Reg I、III为肠黏膜屏障中调节因子之一,为今后重症急性胰腺炎时肠黏膜屏障功能损伤防治研究具有一定的价值。

图4 肠黏膜病理评分、I-FABP、IL-22、NF- κ B P65与Reg I、III蛋白表达的相关性。A: 肠黏膜评分与Reg I蛋白的相关性; B: 肠黏膜评分与Reg III蛋白的相关性; C: I-FABP与Reg I蛋白的相关性; D: I-FABP与Reg III蛋白的相关性; E: IL-22与Reg I蛋白的相关性; F: IL-22与Reg III蛋白的相关性; G: TNF- α 与Reg I蛋白的相关性; H: TNF- α 与Reg III蛋白的相关性; I: NF- κ B p65与Reg I蛋白的相关性; J: NF- κ B p65与Reg III蛋白的相关性。IL-22: 白介素22; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; I-FABP: 肠型脂肪酸结合蛋白; Reg: 胰岛再生源蛋白; NF- κ B: 核转录因子 κ B。

Reg III蛋白表达呈正相关, 相关系数 $r = 0.888$, 具有统计学意义($P < 0.01$)(图4F)。

2.5.4 TNF- α 与Reg I、III蛋白表达的相关性: 血清TNF- α 与Reg I蛋白表达呈正相关, 相关系数 $r = 0.672$, 具有统计学意义($P < 0.01$)(图4G)。血清TNF- α 与Reg III蛋白表达呈正相关, 相关系数 $r = 0.618$, 具有统计学意义($P < 0.01$)(图4H)。

2.5.5 小肠黏膜NF- κ B p65与Reg I、III蛋白表达的相关性: 小肠组织NF- κ B P65与Reg I蛋白表达呈正相关, 相关系数 $r = 0.798$, 具有统计学意义($P < 0.01$)(图4I)。NF- κ B p65与Reg III蛋白表达呈正相关, 相关系数 $r = 0.789$, 具有统计学意义($P < 0.01$)(图4J)。

3 讨论

Reg蛋白家族, 属于C-类凝集素(C-type lectin)家族超家族VII的成员, 是该家族中分子量最小的一组分泌蛋白。大量的研究显示Reg普遍存在于原核及真核生物, 表达于胰液、肠道等多种组织, 参与机体多种生理及病理活动。国内外研究显示SAP时Reg家族参与胰腺炎的发生、发展, 在胰腺组织中表达上调且对损伤的胰腺组织起修复作用^[4,5], 但当SAP发生肠黏膜屏障受损时Reg在小肠组织的表达水平及作用尚不明。

Reg I基因是Terazono等^[6]作为促进胰腺再生的重要分子分离出来, 并命名为再生基因。研究发现Reg I基因与多种疾病相关, 在糖尿病、消化系统肿瘤、胃溃疡、胰腺炎、心肌梗死等疾病的发生发展过程中均存在不同程度的Reg I基因的表达下调或者过度表达^[7-12], 近几年的研究热点主要集中在炎症^[13]及损伤修复方面。研究发现在胰腺中Reg I与其他钙依赖性凝集素的结构相似, 可促进胰腺胰岛 β 细胞及导管细胞有丝分裂, 促进再生^[4,5], 还可通过其受体发挥调节细胞再生的功能^[14-16], 同时在胃肠组织细胞的实验中同样有Reg I基因的异常表达。用水浸淹造成大鼠应激性胃黏膜损害的模型, 在胃黏膜的愈合过程中可见Reg I基因的表达增加, 这表明Reg I基因参与了胃损伤组织的再生和修复^[11], 且发现其在康复阶段可促进黏膜愈合^[17]。

另有研究显示鼠的Reg I基因可以促进小肠绒毛的增殖、再生和修复^[18], 但其机制并未揭示。Vasseur等^[19]发现Reg I的活化依赖于p8转录因子, 其对炎症产生的早期有很强的调节作用。

Reg III蛋白是一个16 kDa的分泌蛋白, 在正常人及大鼠胰腺中无法检测到, 但是在正常小肠及垂体、子宫等组织中可少量表达, 其存在 α 、 β 及 γ 3种亚型, 研究发现Reg III蛋白不仅与细胞的增殖、调控细胞的凋亡及调节炎症反应^[20-23]等作用相关, 还发现Reg III蛋白在胰腺、肝脏及小肠组织损伤后起修复作用^[24,25]。自2006年起, 人们更加专注于Reg III作为一种抗菌蛋白抑制损伤部位细菌生长的作用^[26,27], 可抑制细菌感染肠道, 保护肠黏膜。

我们的实验发现: (1)SAP小肠组织中Reg I、III蛋白水平表达均有明显上升, 且SAP组24 h明显高于12 h, 与小肠组织病理学评分及肠黏膜通透性指标(I-FABP)呈正相关。基于Reg I、III在胰腺及皮肤、肝脏组织中参与对损伤的修复, 我们推测SAP时小肠中Reg I、III表达上调对受损肠黏膜修复过程可能起作用; (2)小肠组织中Reg I、III表达与小肠组织中NF- κ B p65表达呈正相关, 加用PDTC干预后, Reg I、III及NF- κ B p65均表达减低, 推测Reg表达可部分通过NF- κ B通路调节, 对胰腺及小肠黏膜损伤起到作用, 但之间其相关系数偏低, 分析可能Reg I、III蛋白的表达为多个通路的共同调节, 且不除外Reg I、III基因之间的存在协同或拮抗作用; (3)IL-22、TNF- α 与Reg I、III表达趋势一致。Zheng等^[28]的实验发现IL-22能够通过诱导Reg III的表达来抑制鼠类柠檬酸杆菌(*Citrobacter rodentium*)感染结肠, 以保护结肠上皮免受损伤。Brandl等^[29,30]的实验证明小鼠肠道细菌可以通过激活TLR-MyD88信号通路诱导Reg III γ 表达, 来抑制肠道病原菌的生长。2010年Sekikawa等^[31]在溃疡性结肠炎的实验也发现IL-22可激活信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路, 而STAT3及MAPK为Reg蛋白表达的重要调节因子, 提示IL-22可调节Reg I、III的表

达; Reg I、III可调节TNF- α 及其诱导的炎症因子的过表达, 从而抑制炎症加重; (4)本实验发现, 正常对照组小肠组织Reg I、III有少量的表达, 在SAP发生IBFD时, 表达上调参与肠黏膜损伤与修复, 但是过度表达的Reg I、III是否会加剧SAP时的肠黏膜损伤尚不清楚, 仍需进一步探讨. Reg I、III之间是否存在协同或拮抗作用, 仍需进一步实验证实.

4 参考文献

- 尚宏清, 李非, 张再兴, 孙家邦. 分次大剂量L-精氨酸腹腔内注射致大鼠急性坏死性胰腺炎模型的研究. 首都医科大学学报 2000; 21: 322-324
- Schmidt J, Lewandrowski K, Warshaw AL, Compton CC, Rattner DW. Morphometric characteristics and homogeneity of a new model of acute pancreatitis in the rat. *Int J Pancreatol* 1992; 12: 41-51 [PMID: 1527449]
- Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 1970; 101: 478-483 [PMID: 5457245 DOI: 10.1001/archsurg.1970.01340280030009]
- Sanchez D, Mueller CM, Zenilman ME. Pancreatic regenerating gene I and acinar cell differentiation: influence on cellular lineage. *Pancreas* 2009; 38: 572-577 [PMID: 19557902]
- Huszarik K, Wright B, Keller C, Nikoopour E, Krougly O, Lee-Chan E, Qin HY, Cameron MJ, Gurr WK, Hill DJ, Sherwin RS, Kelvin DJ, Singh B. Adjuvant immunotherapy increases beta cell regenerative factor Reg2 in the pancreas of diabetic mice. *J Immunol* 2010; 185: 5120-5129 [PMID: 20876350]
- Terazono K, Yamamoto H, Takasawa S, Shiga K, Yonemura Y, Tochino Y, Okamoto H. A novel gene activated in regenerating islets. *J Biol Chem* 1988; 263: 2111-2114 [PMID: 2963000]
- Qiu L, List EO, Kopchick JJ. Differentially expressed proteins in the pancreas of diet-induced diabetic mice. *Mol Cell Proteomics* 2005; 4: 1311-1318 [PMID: 15961380 DOI: 10.1074/mcp.M500016-MCP200]
- Bluth MH, Patel SA, Dieckgraefe BK, Okamoto H, Zenilman ME. Pancreatic regenerating protein (reg I) and reg I receptor mRNA are upregulated in rat pancreas after induction of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4511-4516 [PMID: 16874863]
- Sekikawa A, Fukui H, Fujii S, Takeda J, Nanakin A, Hisatsune H, Seno H, Takasawa S, Okamoto H, Fujimori T, Chiba T. REG I α protein may function as a trophic and/or anti-apoptotic factor in the development of gastric cancer. *Gastroenterology* 2005; 128: 642-653 [PMID: 15765400 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.12.045]
- Yuan RH, Jeng YM, Chen HL, Hsieh FJ, Yang CY, Lee PH, Hsu HC. Opposite roles of human pancreatitis-associated protein and REG1A expression in hepatocellular carcinoma: association of pancreatitis-associated protein expression with low-stage hepatocellular carcinoma, beta-catenin mutation, and favorable prognosis. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2568-2575 [PMID: 15814635 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2039]
- Asahara M, Mushiaki S, Shimada S, Fukui H, Kinoshita Y, Kawanami C, Watanabe T, Tanaka S, Ichikawa A, Uchiyama Y, Narushima Y, Takasawa S, Okamoto H, Tohyama M, Chiba T. Reg gene expression is increased in rat gastric enterochromaffin-like cells following water immersion stress. *Gastroenterology* 1996; 111: 45-55 [PMID: 8698224 DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8698224]
- Malka D, Vasseur S, Bödeker H, Ortiz EM, Dusetti NJ, Verrando P, Dagorn JC, Iovanna JL. Tumor necrosis factor alpha triggers antiapoptotic mechanisms in rat pancreatic cells through pancreatitis-associated protein I activation. *Gastroenterology* 2000; 119: 816-828 [PMID: 10982776]
- Usami S, Motoyama S, Koyota S, Wang J, Hayashi-Shibuya K, Maruyama K, Takahashi N, Saito H, Minamiya Y, Takasawa S, Ogawa J, Sugiyama T. Regenerating gene I regulates interleukin-6 production in squamous esophageal cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 392: 4-8 [PMID: 20056108 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.12.129]
- Kobayashi S, Akiyama T, Nata K, Abe M, Tajima M, Shervani NJ, Unno M, Matsuno S, Sasaki H, Takasawa S, Okamoto H. Identification of a receptor for reg (regenerating gene) protein, a pancreatic beta-cell regeneration factor. *J Biol Chem* 2000; 275: 10723-10726 [PMID: 10753861 DOI: 10.1074/jbc.275.15.10723]
- Acquatella-Tran Van Ba I, Marchal S, François F, Silhol M, Lleres C, Michel B, Benyamin Y, Verdier JM, Trousse F, Marcilhac A. Regenerating islet-derived 1 α (Reg-1 α) protein is new neuronal secreted factor that stimulates neurite outgrowth via exostosin Tumor-like 3 (EXTL3) receptor. *J Biol Chem* 2012; 287: 4726-4739 [PMID: 22158612 DOI: 10.1074/jbc.M111.260349]
- Takasawa S, Ikeda T, Akiyama T, Nata K, Nakagawa K, Shervani NJ, Noguchi N, Murakami-Kawaguchi S, Yamauchi A, Takahashi I, Tomioka-Kumagai T, Okamoto H. Cyclin D1 activation through ATF-2 in Reg-induced pancreatic beta-cell regeneration. *FEBS Lett* 2006; 580: 585-591 [PMID: 16405968 DOI: 10.1016/j.febslet.2005.12.070]
- Fukuhara H, Kadowaki Y, Ose T, Monowar A, Imakawa H, Ishihara S, Takasawa S, Kinoshita Y. In vivo evidence for the role of RegI in gastric regeneration: transgenic overexpression of RegI accelerates the healing of experimental gastric ulcers. *Lab Invest* 2010; 90: 556-565 [PMID: 20157293 DOI: 10.1038/labinvest.2010.42]
- Ose T, Kadowaki Y, Fukuhara H, Kazumori H, Ishihara S, Udagawa J, Otani H, Takasawa S, Okamoto H, Kinoshita Y. Reg I-knockout mice reveal its role in regulation of cell growth that is required in generation and maintenance of the villous structure of small intestine. *Oncogene* 2007; 26: 349-359 [PMID: 16909126 DOI: 10.1038/sj.onc.1209799]
- Vasseur S, Folch-Puy E, Hlouschek V, Garcia S, Fiedler F, Lerch MM, Dagorn JC, Closa D, Iovanna JL. p8 improves pancreatic response to acute pancreatitis by enhancing the expression of the anti-inflammatory protein pancreatitis-associated protein I. *J Biol Chem* 2004; 279: 7199-7207 [PMID: 14660681]

- DOI: 10.1074/jbc.M309152200]
- 20 Gironella M, Iovanna JL, Sans M, Gil F, Peñalva M, Closa D, Miquel R, Piqué JM, Panés J. Anti-inflammatory effects of pancreatitis associated protein in inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 54: 1244-1253 [PMID: 15870231 DOI: 10.1136/gut.2004.056309]
- 21 Folch-Puy E, Granell S, Dagorn JC, Iovanna JL, Closa D. Pancreatitis-associated protein I suppresses NF-kappa B activation through a JAK/STAT-mediated mechanism in epithelial cells. *J Immunol* 2006; 176: 3774-3779 [PMID: 16517747 DOI: 10.4049/jimmunol.176.6.3774]
- 22 Gironella M, Calvo C, Fernández A, Closa D, Iovanna JL, Rosello-Catafau J, Folch-Puy E. Reg3 β deficiency impairs pancreatic tumor growth by skewing macrophage polarization. *Cancer Res* 2013; 73: 5682-5694 [PMID: 23867474 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3057]
- 23 Viterbo D, Bluth MH, Lin YY, Mueller CM, Wadgonkar R, Zenilman ME. Pancreatitis-associated protein 2 modulates inflammatory responses in macrophages. *J Immunol* 2008; 181: 1948-1958 [PMID: 18641332 DOI: 10.4049/jimmunol.181.3.1948]
- 24 Lieu HT, Batteux F, Simon MT, Cortes A, Nicco C, Zavala F, Pauloin A, Tralhao JG, Soubrane O, Weill B, Bréchet C, Christa L. HIP/PAP accelerates liver regeneration and protects against acetaminophen injury in mice. *Hepatology* 2005; 42: 618-626 [PMID: 16116631 DOI: 10.1002/hep.20845]
- 25 Lai Y, Li D, Li C, Muehleisen B, Radek KA, Park HJ, Jiang Z, Li Z, Lei H, Quan Y, Zhang T, Wu Y, Kotol P, Morizane S, Hata TR, Iwatsuki K, Tang C, Gallo RL. The antimicrobial protein REG3A regulates keratinocyte proliferation and differentiation after skin injury. *Immunity* 2012; 37: 74-84 [PMID: 22727489 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.04.010]
- 26 Cash HL, Whitham CV, Behrendt CL, Hooper LV. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science* 2006; 313: 1126-1130 [PMID: 16931762 DOI: 10.1126/science.1127119]
- 27 Mukherjee S, Partch CL, Lehotzky RE, Whitham CV, Chu H, Bevins CL, Gardner KH, Hooper LV. Regulation of C-type lectin antimicrobial activity by a flexible N-terminal prosegment. *J Biol Chem* 2009; 284: 4881-4888 [PMID: 19095652 DOI: 10.1074/jbc.M808077200]
- 28 Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, Hu Y, Sa SM, Gong Q, Abbas AR, Modrusan Z, Ghilardi N, de Sauvage FJ, Ouyang W. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat Med* 2008; 14: 282-289 [PMID: 18264109 DOI: 10.1038/nm1720]
- 29 Brandl K, Plitas G, Schnabl B, DeMatteo RP, Pamer EG. MyD88-mediated signals induce the bactericidal lectin RegIII gamma and protect mice against intestinal *Listeria monocytogenes* infection. *J Exp Med* 2007; 204: 1891-1900 [PMID: 17635956 DOI: 10.1084/jem.20070563]
- 30 Brandl K, Plitas G, Mihu CN, Ubeda C, Jia T, Fleisher M, Schnabl B, DeMatteo RP, Pamer EG. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature* 2008; 455: 804-807 [PMID: 18724361 DOI: 10.1038/nature07250]
- 31 Sekikawa A, Fukui H, Suzuki K, Karibe T, Fujii S, Ichikawa K, Tomita S, Imura J, Shiratori K, Chiba T, Fujimori T. Involvement of the IL-22/REG 1alpha axis in ulcerative colitis. *Lab Invest* 2010; 90: 496-505 [PMID: 20065946 DOI: 10.1038/labinvest.2009.147]

编辑 郭鹏 电编 都珍珠



选择性痔上黏膜钉合术与PPH治疗混合痔的疗效对比

向 锋, 冯静娟, 孙弋淇, 苟晔荔

向锋, 冯静娟, 孙弋淇, 苟晔荔, 四川省医学科学院·四川省人民医院肛肠科 四川省成都市 610072

向锋, 副主任医师, 主要从事中西医结合治疗肛肠疾病的研究。

四川省卫生厅科研基金资助项目, No. 100524

作者贡献分布: 本课题由向锋设计; 研究过程由向锋、冯静娟、孙弋淇及苟晔荔共同完成; 数据分析与论文写作由向锋与冯静娟共同完成。

通讯作者: 冯静娟, 主治医师, 610072, 四川省成都市青羊区一环路西二段32号, 四川省医学科学院·四川省人民医院肛肠科。

1780268537@qq.com

电话: 028-87394067

收稿日期: 2014-06-09 修回日期: 2014-07-12

接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-08

Tissue-selecting therapy stapler vs procedure for prolapse and hemorrhoids for treatment of mixed hemorrhoids

Feng Xiang, Jing-Juan Feng, Yi-Qi Sun, Ye-Li Gou

Feng Xiang, Jing-Juan Feng, Yi-Qi Sun, Ye-Li Gou, Department of Anorectal, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Supported by: the Scientific Research Foundation of Sichuan Provincial Health Bureau, No. 100524

Correspondence to: Jing-Juan Feng, Attending Physician, Department of Anorectal, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, 32 West Second Section First Ring Road, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. 1780268537@qq.com

Received: 2014-06-09 Revised: 2014-07-12

Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To compare the efficacy and complications of tissue-selecting therapy stapler (TST) vs procedure for prolapse and hemorrhoids (PPH) in the treatment of mixed hemorrhoids.

METHODS: One hundred and eighty-two patients with mixed hemorrhoids were randomly divided into two groups to receive TST (study group, $n = 91$) and PPH (control group, $n = 91$), respectively. The efficacy, complications, hospital stay, hospitalization expenses, postoperative pain score, anal bulge score, and urinary retention were compared between the two groups.

RESULTS: After treatment, the two groups demonstrated no statistical differences in efficacy, hospital stay, hospitalization expenses, postoperative pain score, anal bulge score, urinary retention, postoperative anastomosis bleeding or fecal incontinence ($P > 0.05$). The study group was significantly better than the control group with regards to the number of stitches of suture for hemostasis, perioperative bleeding, operative time, fecal urgency, and rectostenosis ($P < 0.05$). During a follow-up period of 18 mo, the total effective rates for both groups were 100%. There were 5 cases of recurrence in the study group and 3 in the control group, which showed no statistical difference ($P > 0.05$).

CONCLUSION: TST and PPH for mixed hemorrhoids have similar therapeutic efficacy, but the former is associated with less postoperative complications, less operative bleeding, shorter operative time, and lower incidence of fecal urgency and rectostenosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tissue-selecting therapy stapler; PPH; Mixed hemorrhoids; Curative effect

Xiang F, Feng JJ, Sun YQ, Guo YL. Tissue-selecting therapy stapler vs procedure for prolapse and hemorrhoids for treatment of mixed hemorrhoids. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3753-3758 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3753.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3753>

摘要

目的: 对比研究选择性痔上黏膜钉合术(tissue-selecting therapy stapler, TST)和痔上黏膜环切术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)治疗混合痔的临床疗效及并发症。

方法: 将182例混合痔患者随机分为试验组和对照组, 试验组91例, 采用TST术, 对照组91例, 采用PPH术, 比较两组的疗效及并发症发生情况。

背景资料

混合痔的手术治疗方式多种多样, 其中痔上黏膜环切术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)应用十余年, 具有微创、术后疼痛轻、恢复快等优点, 此术式逐渐为大多数肛肠外科医生所接受, 并成为痔病外科治疗的主流术式之一。但容易发生术中、术后出血、吻合口狭窄、里急后重、直肠阴道瘘等并发症, 因此, 为了进一步减少并发症, 提供疗效, 国内有学者将其改良, 提出选择性痔上黏膜钉合术(tissue-selecting therapy stapler, TST)式。

同行评议者
顾国利, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普通外科

研究前沿

TST术式治疗混合痔与传统术式、PPH术式相比,明显减少了并发症的发生,但常需联合其他手术方式,远期疗效评价、随机对照研究较少,缺乏适应症选择标准、诊疗规范。

结果:两组在疗效、住院时间及费用、术后疼痛评分、肛门坠胀评分、尿潴留、术后吻合口出血和肛门失禁方面差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组术中出血量、术中吻合口需缝扎止血针数、手术时间均少于对照组,急便感、直肠狭窄发生的比例低于对照组,比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组的总有效率均为100%,经过18 mo随访,试验组有5例复发,对照组有3例复发。差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论:TST术和PPH术治疗混合痔疗效相似,但TST术式并发症发生率相对较低,具有出血少、手术时间短、急便感少和无直肠狭窄等优点。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:选择性痔上黏膜切除术;痔上黏膜环切术;混合痔;疗效

核心提示:选择性痔上黏膜钉合术(tissue-selecting therapy stapler)术式并发症发生率相对较低,具有出血少、手术时间短、急便感少和无直肠狭窄等优点。

向锋,冯静娟,孙弋淇,苟晔荔.选择性痔上黏膜钉合术与PPH治疗混合痔的疗效对比.世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3753-3758 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3753.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3753>

0 引言

1998年意大利学者Longo^[1]首次报道采用痔上黏膜环切术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)手术治疗痔病的方法,很快在临床上得到推广应用,并认为其具有微创、恢复快等优点^[2],经过十余年的发展,此术式逐渐为大多数肛肠外科医生所接受,并成为痔病外科治疗的主流术式之一。但随着PPH在临床的广泛应用,其术后出血、吻合口狭窄、里急后重、直肠阴道瘘等并发症的临床报道也越来越多^[3-5],为使PPH进一步微创化,减少并发症,国内有学者将其改良,设计出选择性痔上黏膜钉合术(tissue-selecting therapy stapler, TST)治疗痔病。我们于2011-03采用TST术式治疗混合痔,并与PPH术作对比研究,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 入选患者为2011-03/2012-07四川省医

学科学院·四川省人民医院肛肠科住院患者,将所有患者按随机数字表随机分为试验组和对照组,其中试验组采用TST术(91例),对照组采用PPH术(91例),对两组患者性别、年龄、病程、分期等进行了统计分析,两组对比差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)(表1)。

1.2 方法

1.2.1 病例纳入标准: (1)符合中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组、中华中医药学会肛肠病专业委员会、中国中西医结合学会结直肠肛门病专业委员会《痔临床诊治指南》(2006版)痔诊断标准的非环形内痔脱垂混合痔^[6]; (2)年龄18岁以上; (3)对研究人员观察和治疗有良好的依从性、自愿参加、签署知情同意书。

1.2.2 排除标准: (1)环形脱垂性内痔的患者; (2)合并有其他肛门疾病者; (3)直肠癌恶性肿瘤或肠道感染性疾病者; (4)合并心血管、脑血管、肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者,精神病患者; (5)妊娠或哺乳期妇女; (6)研究者认为不适宜参加临床试验者。患者在接受本研究前均签署了知情同意书,本研究获得了本院伦理委员会的认可。

1.2.3 治疗: 两组均术前常规灌肠,采用腰麻、截石位手术操作方式。试验组根据内痔的数量及位置分别选择单开口、双开口、三开口肛门镜,充分扩肛后,将肛门镜插入肛门,拔除内筒后,旋转肛门镜,使拟切闭的痔上黏膜位于开环式的窗口内。固定肛门镜,于齿状线上3 cm左右黏膜下层分段式荷包缝合。将TST钉砧头导入荷包缝合上方,收紧荷包缝合线后,将缝线自吻合器的两侧孔拉出,持续牵引,旋紧吻合器的尾翼,击发,完成切割和吻合,固定吻合器本体等待10 s后,反向旋松尾翼,将吻合器取出。结扎残角,充分止血后,取出肛门镜,外痔部分采用单纯切除术,在肛管内留置止血海绵凡士林纱条后结束手术,术后将切除的黏膜组织作病理检查。对照组手术操作方法按PPH常规手术方法进行,外痔部分处理同上。

1.2.4 观察指标: 观察术中出血量、术中吻合口需缝扎止血针数、手术用时、术后疼痛评分[采用国际通用的视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分,实行0-10分制]、术后尿潴留、急便感、肛门坠胀(采用VAS测量法评分,实行0-10分制)、肛门失禁、术后吻合口出血、直肠狭窄、术后住院时间、住院总费用及18 mo后

表 1 两组患者基线资料对比分析 ($n = 91$)

基线资料	试验组	对照组	t/χ^2 值	P 值
性别(n)			0.200	0.655
男	39	42		
女	52	49		
年龄(mean \pm SD, 岁)	51.25 \pm 15.47	49.93 \pm 15.40	1.818	0.069
病程(mean \pm SD, 年)	14.60 \pm 8.99	16.29 \pm 8.89	-1.748	0.081
分期(n)			1.794	0.408
	9	6		
	52	47		
	30	38		

表 2 两组患者术中相关指标比较 ($n = 91$, mean \pm SD)

观察项目	试验组	对照组	t 值	P 值
手术时间(min)	25.65 \pm 7.53	34.25 \pm 13.69	-2.461	0.019
术中出血量(mL)	8.65 \pm 4.93	16.25 \pm 11.57	-2.702	0.010
术中缝合针数(针)	1.45 \pm 1.39	2.45 \pm 1.47	-2.209	0.033

表 3 两组患者术后并发症发生情况比较 ($n = 91$)

观察项目	试验组	对照组	t/χ^2 值	P 值
术后疼痛评分(mean \pm SD, 分)	3.75 \pm 2.27	3.70 \pm 2.27	0.065	0.949
肛门坠胀评分(mean \pm SD, 分)	5.31 \pm 3.11	5.76 \pm 2.92	-0.770	0.443
尿潴留(n)	6	10	1.096	0.295
术后吻合口出血(n)	0	3	3.050	0.081
急便感(n)	5	14	4.760	0.029
直肠狭窄(n)	0	4	4.090	0.043
肛门失禁(n)	0	0		

的复发情况。

1.2.5 疗效判定标准: 采用1995年国家中药管理局制定的《中华人民共和国痔疗效标准判定》为疗效标准^[7]: (1)痊愈: 临床症状与体征全部消失; (2)显效: 局部出血、异物脱出或肛门坠胀等症状明显减轻, 体征基本消失; (3)有效: 局部出血、异物脱出或肛门坠胀等症状有所改善; (4)无效: 临床症状与体征无改善。

1.2.6 随访: 患者术后第1、2周以及术后1 mo到门诊复诊, 术后3、6、12、18 mo分别进行电话随访或门诊复诊。所有患者均进行18 mo随访, 无脱落病例。随访内容包括便后脱垂、出血、肛门坠胀疼痛、肛门直肠狭窄、急便感以及其肛门功能情况等。

统计学处理 所有数据采用SPSS19.0统计软件分析, 计量资料采用 t 检验, 以mean \pm SD表

示, 计数资料采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验, 检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术中相关指标比较 试验组手术时间、术中出血量、术中缝合针数均少于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.2 两组患者术后并发症情况比较 两组患者在术后疼痛评分、肛门坠胀评分、尿潴留、术后吻合口出血方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 急便感和直肠狭窄两项差异具有统计学意义, 试验组优于对照组($P < 0.05$), 两组均无肛门失禁病例(表3)。

2.3 两组患者住院时间、住院费用比较 两组患者在住院时间、住院费用方面比较差异无统计

相关报道

相关文献报道认为TST是符合肛门直肠生理的治疗痔病的新技术, 具有简单、安全、有效、创伤小、并发症少等特点, 明显改善了患者的主观感觉, 提高了术后生活质量。

创新盘点

本文对该技术应用的治疗和并发症进行了前瞻性随机对照研究,发现术中、术后出血少、术中缝合止血少,从而缩短了手术时间,急便感少,无肛门直肠狭窄发生可能,但其他一些并发症与PPH术比较无明显差异。

表 4 两组患者住院时间、住院费用比较 ($n = 91$, mean \pm SD)

观察项目	试验组	对照组	t 值	P 值
住院时间(d)	5.20 \pm 1.40	5.65 \pm 1.63	-0.936	0.355
住院费用(万元)	1.14 \pm 1.43	1.15 \pm 1.43	-0.111	0.912

表 5 两组疗效比较 ($n = 91$)

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)	复发
试验组	73	12	6	0	100	5
对照组	75	9	7	0	100	3
P 值	0.704	0.486	0.773			0.720

学意义($P > 0.05$)(表4)。

2.4 两组临床疗效比较 两组的总有效率均为100%, 经过18 mo随访, 试验组有5例复发, 对照组有3例复发, 治愈率、显效率、有效率、复发率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表5)。

3 讨论

目前, PPH术式应用10余年来, 全球有超过30万病例, 国内外均作了大量的临床和基础研究。许多学者认为PPH治疗痔病的疗效优于传统手术, 如国内杨向东等^[8]和任东林等^[9]进行了上千的大宗病例、长期的临床疗效及并发症的研究, 认为PPH术非常符合痔病发病机制, 效果非常满意, 远期不易复发, 疗效明显优于传统手术。姚礼庆等^[10]进行了PPH术15年疗效再评估, 他们认为该技术具有缩短手术时间、减轻术后疼痛、减少住院时间和功能恢复较快等优势, PPH术后近期的并发症主要包括出血、疼痛和尿潴留等, 远期并发症主要为痔核脱垂和复发, 而排便失禁、吻合口狭窄、直肠阴道瘘或盆腔感染等较罕见。还有报道荷包缝合处理不当出现直肠口袋征、吻合口巨大瘢痕结节、吻合口囊肿等少见并发症^[11]。他们认为在肯定PPH手术优势的基础上, 应该进一步进行研究改进, 以降低术后并发症和复发几率。国外Tjandra等^[12]系统回顾发现PPH术后并发症发生率为20.2%, 主要并发症是出血、疼痛、尿潴留、肛门坠胀、急便感以及复发, 特别是IV期内痔复发率更高^[13,14]。意大利结直肠学会建议为了进一步减少术后复发及并发症, 提高患者生活质量, 应严格要求PPH适应症的选择^[15]。

为了减少手术的并发症, 国内学者根据

“肛垫下移”学说, 结合“静脉曲张”成痔理论, 吸收现代痔病治疗理念, 提出了TST术式, 根据痔核的分布情况, 有选择地切除钉合痔上黏膜, 保留痔核间正常黏膜组织, 从而可以减少创伤, 维护肛门功能, 降低并发症^[16,17]。Lin等^[18]、廖颖婴等^[19]、汪丽娜等^[20]等研究显示TST术式较PPH术明显减少了术后疼痛、急便感, 无肛门失禁和肛门狭窄等优点。万仁辉等^[21]等研究认为TST术治疗内痔安全、有效, 可以明显改善患者的主观感觉, 提高术后生活质量。近几年TST术得到了较为广泛的应用, 有的结合硬化剂注射、联合术式等方法, 从而巩固和提高手术疗效^[22,23]。国内有些学者还将TST术应用于直肠前突、直肠广基息肉甚至直肠肿瘤等疾病, 认为其具有操作更加简单、疗效好、术后并发症少等优点^[24-26]。

本研究显示, TST组术中指标如手术时间、术中出血量、术中缝合针数均少于PPH组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 由于TST术中荷包缝合只是选择内痔明显的点位进行缝合, 间断性切割缝合, 而不是像PPH术缝合完整一圈, 因此, 钉合后吻合口的张力明显低于PPH术^[27], 钉合处更加紧密, 减少了吻合口出血几率, 相应地减少了因止血而缝合止血的针数和手术时间, 本组TST术中吻合口一般无出血, 较少需要缝合止血, 而PPH组大部分都需要缝合1-3针。因此, TST术操作更加简便, 大大减少了术中出血。相关文献报道TST术后疼痛、肛门坠胀、尿潴留均减少^[28-30], 但本次研究两组患者术后并发症比较, 在术后疼痛评分、肛门坠胀评分、尿潴留、术后吻合口出血方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 我们认为由于术中

都需切除直肠黏膜, 只是切除多少有不同, 都会牵拉刺激肠道及膀胱括约肌, 两组均可能造成肛门坠胀、尿潴留, 荷包缝线位置偏低, 或者荷包缝合时, 在多处进针, 吻合口边缘有血肿形成, 或在吻合过程中牵扯肠壁, 悬吊过紧致吻合口水肿, 或术后吻合口感染^[31], 还可能由于吻合口局部炎症反应, 痔静脉丛充血扩张刺激直肠神经等原因加重肛门坠胀疼痛、尿潴留。应用缓泻药物、坐浴以及肛内栓剂, 病情会逐渐好转^[32]。本组是针对混合痔, 都有外痔表现, 均给予了切除, 常需联合外痔处理才能达到患者的“根治”要求, 由于外痔部分属于体神经支配, 所以疼痛感更明显, 两组术后疼痛评分无显著差异。PPH组术后有3例吻合口出血, 需进行缝扎止血, TST组无吻合口出血情况发生, 临床上PPH术中出血比较常见, 术后原发性和继发性出血时有发生, 这可能与器械、术者的操作及患者本身等因素有关, TST术中、术后出血较少见, 较好的解决了出血这一主要问题。两组急便感和直肠狭窄差异有统计学意义, TST组优于PPH组($P<0.05$), 术后急便感的发生可能由于直肠顺应性改变原因^[33], PPH组明显多于TST组, 后者可能因为保留了部分正常黏膜使直肠的顺应性改变不大。吻合口位置过高、术者缝合过多、局部充血水肿、炎症反应瘢痕形成等原因可导致直肠狭窄, PPH组有4例发生, 其中2例重度狭窄, 需进行松解术, 2例轻度狭窄, 经扩肛后好转。另外, 两组均无肛门失禁病例发生。两组患者在住院时间、住院费用方面无明显差异($P>0.05$)。两组的总有效率均为100%, 经过18 mo随访, 试验组有5例复发, 对照组有3例复发, 两组无明显差异($P>0.05$)。

总之, TST术和PPH术治疗混合痔疗效相似, 但前者较后者操作简便, 手术时间短、术中出血和缝扎止血少, 减少了术后急便感, 无直肠狭窄可能。但是TST术并非十全十美, 仍然存在一些并发症, 尚需进一步的观察和研究如何减少、避免并发症的发生, 掌握好适应症, 制定诊疗规范。

4 参考文献

- 1 Longo A. Treatment of hemorrhoids disease by reduction of mucosa and hemorrhoidal prolapse with a new circular suturing device: a new procedure. 6th World Congress of Endoscopic surgery. Rome: Manduzzi, 1998: 777-784
- 2 Wilson MS, Pope V, Doran HE, Fearn SJ, Brough

WA. Objective comparison of stapled anopexy and open hemorrhoidectomy: a randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1437-1444 [PMID: 12432288]

- 3 李成书, 彭旭东, 陈富军, 李刚, 骆川云. PPH并发症分析. *中国肛肠病杂志* 2014; 34: 66-68
- 4 孙旭, 郭旭, 王剑峰, 徐孟. PPH术后并发症的分析及处理. *中国现代药物应用* 2014; 8: 80-81
- 5 金清波, 郭高林. 吻合器痔上黏膜环切术并发症的防治. *中国医药指南* 2013; 11: 113-114
- 6 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组, 中华中医药学会肛肠病专业委员会, 中国中西医结合学会结直肠肛门病专业委员会. 痔临床诊治指南(2006版). *中华胃肠外科杂志* 2006; 9: 461-462
- 7 国家中医药管理局. 中医肛肠科病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1996: 33
- 8 杨向东, 贺平, 钱蒙, 夏诗童, 李松恒. 关于PPH技术与传统手术的优劣之争. *中国肛肠病杂志* 2014; 34: 75
- 9 任东林, 罗湛滨, 赵杰. 吻合器痔上黏膜环切钉合术1000例临床总结. *中国中西医结合外科杂志* 2005; 3: 204-205
- 10 姚礼庆, 钟芸诗, 任重. 吻合器痔上黏膜环切钉合术15年疗效再评估. *中华胃肠外科杂志* 2012; 12: 1211-1222
- 11 陶琦, 刘永安, 张东平. PPH在内痔术后少见并发症的诊治分析. *结直肠肛门外科* 2013; 19: 382-384
- 12 Tjandra JJ, Chan MK. Systematic review on the procedure for prolapse and hemorrhoids (stapled hemorrhoidopexy). *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 878-892 [PMID: 17380367]
- 13 Beattie GC, McAdam TK, McIntosh SA, Loudon MA. Day case stapled haemorrhoidopexy for prolapsing haemorrhoids. *Colorectal Dis* 2006; 8: 56-61 [PMID: 16519639]
- 14 Ortiz H, Marzo J, Armendáriz P, De Miguel M. Stapled hemorrhoidopexy vs. diathermy excision for fourth-degree hemorrhoids: a randomized, clinical trial and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 809-815 [PMID: 15785901]
- 15 Altomare DF, Roveran A, Pecorella G, Gaj F, Stortini E. The treatment of hemorrhoids: guidelines of the Italian Society of Colorectal Surgery. *Tech Coloproctol* 2006; 10: 181-186 [PMID: 16969619]
- 16 贺平, 刘宁. TST治疗混合痔300例临床研究技术报告. *结直肠肛门外科* 2011; 17: 175-176
- 17 王业皇, 章阳, 严进, 康雨龙, 董景飞, 雷超. 开环式微创痔吻合器治疗痔病的临床效果. *江苏医药* 2010; 36: 1249-1251
- 18 Lin HC, Ren DL, He QL, Peng H, Xie SK, Su D, Wang XX. Partial stapled hemorrhoidopexy versus circular stapled hemorrhoidopexy for grade III-IV prolapsing hemorrhoids: a two-year prospective controlled study. *Tech Coloproctol* 2012; 16: 337-343 [PMID: 22402919]
- 19 廖颖婴, 魏志军, 张悦, 方进, 李伟林. TST术与PPH术治疗混合痔疗效对比观察. *中医外治杂志* 2012; 21: 9-10
- 20 汪丽娜, 袁学刚, 贺平. TST与PPH治疗内痔的临床对比研究. *结直肠外科* 2011; 17: 178-179
- 21 万仁辉, 温宜清, 邓浩财. 选择性痔上黏膜环切吻合术治疗重度内痔的临床研究. *岭南现代临床外科* 2013; 13: 184-188
- 22 郭佳, 管甲生, 何伟. TST联合聚桂醇硬化注射法治疗重度痔的疗效观察. *结直肠肛门外科* 2013; 19: 387-388

应用要点

TST术在不影响疗效的同时, 可以进一步降低术后并发症, 针对混合痔的治疗, 常需联合外痔处理才能达到患者的“根治”要求, 严格掌握适应症, 值得临床推广应用。

同行评价
本文针对性研究
TST和PPH疗效,
对临床具有一定的
指导意义和实用
价值,提供了比较
充足的有意义的
信息,具有一定的
新颖性,研究符
合伦理学要求。

- 23 杨向东, 余腾江, 理习阳, 贺加蓓, 李艳羽. TST联合外剥内扎术预防环状混合痔术后肛缘水肿的临床观察. 结直肠肛门外科 2013; 19: 36-38
- 24 谢敏江, 王德英. TST手术治疗直肠前突的临床疗效观察. 四川医学 2012; 33: 847-848
- 25 屈景辉, 贺佳蓓. 单开环TST治疗直肠广基息肉55例临床疗效观察. 结直肠肛门外科 2013; 19: 94-95
- 26 鞠应东, 夏超锋, 鞠丽娟, 李强, 邵洪锦. TST切除低位直肠肿瘤的临床疗效探讨. 泰山医学院学报 2014; 35: 136-137
- 27 马翔, 陈小岚, 盛光. 开环式微创肛肠吻合器痔切闭术治疗脱垂性痔病的临床研究. 岭南现代临床外科 2011; 11: 436-438
- 28 梁瑞文, 吴许雄. 选择性痔上粘膜切除钉合术治疗环状混合痔的疗效分析. 福建医药杂志 2013; 35: 26-28
- 29 钟道明, 骆彪, 施志国, 陈维生, 黄启弟. 开环式微创痔吻合术(TST)治疗混合痔的疗效分析. 中外医疗 2013; 9: 85-87
- 30 李静慧, 韩玲玲, 于芷晗. TST与传统外剥内扎术治疗痔病疗效对比观察. 中国医疗前沿 2013; 8: 48, 75
- 31 吴莉娟, 贺平. TST术后常见并发症及其分析. 结直肠肛门外科 2012; 18: 196-197
- 32 杨向东, 贾英田, 赵希忠, 孙弋淇, 李振宇. TST术后常见并发症的原因及对策. 结直肠肛门外科 2011; 17: 101-102
- 33 De Nardi P, Corsetti M, Passaretti S, Squillante S, Castellaneta AG, Staudacher C, Testoni PA. Evaluation of rectal sensory and motor function by means of the electronic barostat after stapled hemorrhoidopexy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1255-1260 [PMID: 18470557 DOI: 10.1007/s10350-008-9349-6]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



轻微型肝性脑病诊断的研究进展

蒲艳, 杨晋辉, 杨婧, 胥莹, 唐映梅

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

蒲艳, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由蒲艳完成; 杨晋辉、杨婧、胥莹及唐映梅审核。

通讯作者: 杨晋辉, 教授, 主任医师, 650101, 云南省昆明市昆瑞路滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科。puyanzhouyang@163.com

电话: 0871-65351281

收稿日期: 2014-06-10 修回日期: 2014-07-08

接受日期: 2014-07-24 在线出版日期: 2014-09-08

Progress in diagnosis of minimal hepatic encephalopathy

Yan Pu, Jin-Hui Yang, Jing-Yang, Ying Xu, Ying-Mei Tang

Yan Pu, Jin-Hui Yang, Jing-Yang, Ying Xu, Ying-Mei Tang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

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

Received: 2014-06-10 Revised: 2014-07-08

Accepted: 2014-07-24 Published online: 2014-09-08

Abstract

Minimal hepatic encephalopathy (MHE) is defined as HE without symptoms on clinical/neurological examination, but with deficits in some cognitive areas that can only be measured by neuropsychometric testing. MHE is associated with reduced quality of working, driving, memory, and cognitive function, and is a risk factor for the development of overt HE. Compared with non-MHE patients, MHE patients have a high mortality rate, so positive screening and intervention in patients with MHE are needed to improve the quality of life in patients with cirrhosis and reduce traffic accidents and the social burden of medical care. The current approach to the diagnosis of MHE includes mental scales (paper pencil test, computer test, or the combination of the two), electrophysiological examination, and imaging examination. Diagnosis of MHE is still a challenge now, and it is needed to

establish a better clinical diagnosis standard to improve the diagnostic level.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Minimal hepatic encephalopathy; Diagnosis

Pu Y, Yang JH, Yang J, Xu Y, Tang YM. Progress in diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3759-3765 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3759.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3759>

摘要

轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)是指无明显临床症状和神经系统检查异常, 但用精细的智力测验或神经电生理检查可发现异常。因其损害患者的工作、驾驶、记忆、认知等功能, 且容易发展为显性肝性脑病, 与非MHE患者相比病死率较高, 因此需要积极筛查并干预MHE患者, 提高肝硬化患者的生活质量, 减少交通事故发生并减轻社会医疗负担。目前MHE的诊断方法主要包括精神量表(纸-笔测验、计算机测验及二者联合)、神经电生理检查、影像学检查。目前临床上对于MHE的诊断仍是一个挑战, 需要进一步完善诊断标准和增强诊断的准确性。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 轻微型肝性脑病; 诊断

核心提示: 本文就轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy)的诊断方法(精神量表、神经电生理检查、影像学检查)做了综述, 详细阐述了各项方法的原理、操作过程、优缺点等, 并结合最新报道讲明进展, 对临床工作有一定的指导意义。

蒲艳, 杨晋辉, 杨婧, 胥莹, 唐映梅. 轻微型肝性脑病诊断的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(25): 3759-3765 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3759.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3759>

背景资料

轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)缺乏典型临床症状, 已损害患者的工作、驾驶、记忆、认知、健康相关生活质量等, 但目前缺乏诊断金标准, 临床上对于MHE的诊断仍是一个挑战, 需要进一步完善诊断标准, 增强诊断的准确性提高患者生活质量。

同行评议者

郑素军, 副教授, 副主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

研发前沿
影像学检查用于
诊断MHE相对客
观、无创,目前处
于发展阶段,需大
量本临床研究。

0 引言

轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)是指无明显肝性脑病症状和神经系统检查异常,但用精细的智力测验或神经电生理检查可发现异常,过去被称为亚临床型肝性脑病^[1]。尽管其临床表现不典型,但已明确损害患者的工作、驾驶能力以及健康相关生活质量(health related quality of life, HRQoL)等^[2-5],且与无MHE的肝硬化患者相比,病死率明显升高^[6]。有研究显示,被确诊为MHE的患者中,>50%的患者在30 mo内会发展成为显性肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE)^[7,8]。最近的一项来自美国社会关于肝疾病的调查表明,大多数医生认为MHE是一个重大的医疗问题并应该及时处理,但只有一半的医生为患者进行过MHE的检测^[9]。国内由中华医学会胃肠病学分会肝胆协作组组织16所教学医院共同进行了多中心横断面研究MHE的流行状况和评估患者的HRQoL,表明存在MHE和较高的Child-Pugh评分伴随高的HRQoL分值,能有效反应差的生活质量^[6]。因此应积极筛查并干预MHE患者,提高肝硬化患者的生活质量,减少交通事故发生并减轻社会医疗、经济负担^[10]。

国外及国内对MHE发病率的报道差异较大,国外报道肝硬化患者MHE发病率为30%-84%,国内则为29.2%-70.3%^[11]。目前MHE患者的真实发病率是未知的,因为在世界各地使用的诊断标准不完全一致^[12],且部分患者因缺乏典型的临床表现未被诊断^[9]。MHE是一个复杂的全面的脑神经精神紊乱,目前没有单一的测验方法或一组测验方法能精确地排除非MHE患者及诊断MHE患者^[13]。本文将对近年来国内外MHE的诊断进展做一综述。

根据原发病和诱因将HE分为A、B、C三型,A型与急性肝功能衰竭相关,B型与门-体分流相关,C型与肝硬化、门静脉高压症、门-体分流相关^[1]。MHE症状较OHE轻,无显著的临床表现,主要检测方法包括精神量表(纸-笔测验、计算机测验及二者联合)、神经电生理检查、影像学检查等。

1 精神量表

1.1 纸-笔测验

1.1.1 肝性脑病精神量表(psychometric hepatic encephalopathy score, PHES): PHES包括数字连

接试验A(the number connection test, NCT-A)、数字连接试验B(NCT-B)、数字符号试验(digit symbol test, DST)、系列打点试验(serial dotting test, SDT)及线性追踪试验(line tracing test, LTT)共5项。NCT-A是记录患者将随机排列的1-25 25个阿拉伯数字按顺序连接所用的时间。NCT-B是记录患者将随机排列的1-13 13个阿拉伯数字及A-L 12个英文字母按1-A-2-B……3-L的顺序连接所用的时间,两项均包括连错后纠正错误所用的时间。DST规定1-9 9个数字对应不同的符号,记录患者在表格中分别填上相应数字对应的符号所用时间。SDT让患者在纸上的圆内尽快按要求做点标记。LTT是要求患者根据已有的走向直行、转弯或曲折的连续的宽条纹从头至尾连接,不能超出宽条纹的轮廓。测得每项值后经年龄校正,取平均值,相加即为总分。

国际共识推荐PHES作为MHE诊断的金标准^[1],我国也推荐NCT-A及DST均阳性作为诊断MHE的金标准^[14]。因PHES值受年龄、受教育程度影响,需要制定出不同年龄和受教育程度的正常参考值范围,在德国、意大利、西班牙、印度等已得到标准化,但在美国未得到广泛应用及标化。我国Bao等^[15]使用NCT-A及DST对160例正常人进行测试,制定出不同年龄段正常参考值范围。Li等^[16]对146例健康志愿者及53例肝硬化患者的一项研究,制定出不同年龄、受教育程度的健康志愿者PHES参考值范围,以PHES得分<-4分作为诊断MHE金标准,NCT-A和DST两项均阳性诊断MHE的敏感度和特异度分别为76.9%和96.3%,两项测验能在几分钟内完成,被推荐应用于肝硬化患者诊断MHE。Dhiman等^[6]的一项研究表明PHES严重异常(PHES分值 \leq -6分)是预测预后不良的一个独立因素,PHES评分越低,其预后越差。Dudda等^[17]对79例肝硬化患者进行PHES检查及简化的PHES(SPHEs包含DST、SDT、LTT)检查,两者对MHE患者的诊断差异无统计学意义,得出PHES能被简化,且不降低对MHE的诊断能力,SPHEs能有效地诊断MHE及预测发展为OHE的风险。

PHES主要针对注意力和书写功能,其优点在于方便、经济,且能应用于对肝硬化门诊患者的检测。而该测试的缺点是较强的学习效应,限制了可重复性,并强调精细运动技能,花费时间较长^[18,19]。

1.1.2 简易智能量表(mini-mental state examination, MMSE): MMSE是较具代表性的认知功能评定量表, 是一种公认的针对神经系统的有效检查, 包含5个部分, 分别为定向力、注意力和计算力、记忆力以及语言能力, 临床上被广泛应用于筛查老年痴呆症和确定痴呆严重程度, 在MHE的诊断中用于排除明显的认知功能障碍。Koziarska等^[20]对101例肝硬化患者进行神经系统检查、MMSE评分及脑电图检查, 把神经系统检查正常及脑电图异常作为诊断MHE金标准, 发现OHE患者MMSE评分或其中单项测试会出现异常, 但MMSE不能将非肝性脑病患者和MHE患者区分开。

1.2 计算机检查 抑制性控制测验(inhibitory control test, ICT)通过计算实验技术在50 ms周期内呈现一些字母, 检测患者的警觉性、持续注意力、反应能力及工作记忆^[21,22]。其检测结果与驾驶能力受损密切相关, ICT值及标准的心理测验异常已被证明与驾驶罪和车辆事故密切相关^[23-26], 但因其需要受试者熟悉电脑操作, 在教育水平较高的西方国家应用较多, 而发展中国家应用较少。Sharma等^[27]对140例肝硬化患者进行研究, 以精神测验中2项或两项以上异常作为MHE诊断金标准, ICT用于诊断MHE的灵敏度、特异度分别为88.5%、56.0%, 与心理测验和临界闪烁频率相比, ICT不被推荐用于诊断MHE。

2 神经电生理检查

神经电生理检查(neurophysiological tests)包括脑电图(electroencephalography, EEG)、诱发电位(evoked potential, EP)、临界闪烁频率(critical flicker frequency, CFF)、连续反应时间(continuous reaction time, CRT)等。

2.1 脑电图 过去几十年来, EEG被广泛应用, 研究发现HE患者脑电图节律较健康对照组明显变慢^[28,29], 但其应用于诊断MHE的作用是有限的。EEG慢节律、高波幅、低频率的三相波为MHE患者的特征性改变。Marchetti等^[29]对175例肝硬化患者及50例健康对照组进行EEG检查, 发现肝硬化患者EEG异常与肝脏疾病严重程度及HE相关, 并可以用于判断预后。Babiloni等^[30]的研究表明MHE患者会出现特征性的皮质来源的 θ 波。但诊断特异性低, 尿毒症等其他代谢性脑病时或应用精神类药物时亦可有类似

改变。

2.2 诱发电位 EP包括视觉诱发电位、脑干听觉诱发电位、体表感觉诱发电位和事件相关电位(event-related potential, ERP)。EP通过给予大脑一定的刺激, 大脑对刺激信号进行加工并产生可以检测出的、与刺激有相对固定时相和特定位相的生物电反应。EP中P300听觉事件相关电位(P300ERP)研究较多^[31], 是检测肝硬化MHE患者认知障碍的敏感指标, 被认为较心理测验有效, 且能有效地判断预后。P300ERP典型的变化为潜伏期延长和振幅下降, 但这个特定的改变不与有临床意义的任何特定的认知领域相关。Ciećko-Michalska等^[32]的一项研究表明, ERP用于诊断MHE有较高的灵敏度, 可发现神经心理学正常的患者中枢神经系统功能存在的轻微改变, 即使患者未达到MHE的诊断标准, 轻微的脑功能改变仍可以被检测到。ERP有较高的灵敏度和客观性, 但由于高设备和技术的要求, 检测者的专业培训等限制其临床应用。

2.3 临界闪烁频率 CFF是一种针对视觉功能的检测, 判定视网膜胶质细胞的代谢状态, 反应大脑神经传导功能障碍^[33], 测试对视觉信息处理的认知功能, 也包括认知功能如觉醒和关注。对于一个亮的和一个暗的时相组成的一个周期的断续光, 当闪光增加到某一频率, 人眼看到的不再是闪光, 而是一种固定或连续的光, 这个频率就叫做临界闪烁频率, 简称CFF。受试者需要在一个安静、光线适中的房间进行, 检测结果以Z值表示, Z值<-2提示异常。Sharma等^[34]对110例肝硬化患者进行研究, 将精神量表(NCT-A, NCT-B)及P300ERP异常作为诊断MHE金标准, CFF与精神量表和P300ERP对诊断MHE有较好的一致性, CFF的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值, 和评估预后准确性分别为65%、91%、85%、77%和80%。与心理测量和ICT相比, CFF被推荐作为MHE诊断金标准。

2.4 连续反应时间 CRT测试要求患者对接收的信号尽快做出反应, 计算机记录患者的反应时间, 判定反应能力^[35]。CRT是一个全面的认知及肌肉运动的传感器, 测量患者运动反应时间和重复能力, 评估的持续关注, 脑的处理时间, 包括反应时间和反应抑制, 神经传导速度等。Lauridsen等^[13]对154例肝硬化患者进行CFF及CRT测量后发现, 两个测验并未显示出一致的结果, 因其检测的侧重点不同。CRT不需特殊训练, 操作简单且容易

相关报道
国内外均推荐精神量表作为诊断金标准, Riggio等认为简化的肝性脑病精神量表(psychometric hepatic encephalopathy score)能有效地诊断MHE及预测发展为OHE的风险。

创新盘点
MHE缺乏诊断金标准, 每项诊断方法各有优缺点, 不能相互取代, 不同国家和地区应该根据经济条件、医疗水平、人口受教育程度等选用适用于当地人群的可靠标准。

推广, 但其敏感性与特异性及是否与受试者年龄等相关, 还需进一步的临床研究。

虽然神经电生理测试更客观, 不显示学习效应, 但其可能受年龄影响及较高的成本、设备和技术要求及专业分析结果限制其在临床中的应用, 目前主要用于实验研究^[36,37]。

3 影像学检查

近年来, 因影像学检查的客观性及非侵入性特点, 用于MHE诊断的研究趋于增多。其中包括磁共振检查(magnetic resonance imaging, MRI)、功能磁共振成像及单光子发射计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT)等。

3.1 MRI常规成像 MHE患者头颅MRI平扫特征性表现为T1WI双侧基底节区高信号, 而T2WI加权像无相应的异常信号。Liu等^[38]把NCT-A和字母数字替代试验同时异常作为MHE诊断金标准, 对28例MHE患者, 12例非MHE肝硬化患者和22例健康对照组进行MRI检查, 发现铁的代谢可能与MHE相关, 且MHE患者在T2WI可发现额叶、基底节区的与神经认知功能相关的低相位值。

3.2 功能磁共振成像

3.2.1 磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS): MRS是近年研究较多的影像学检查, 根据化学位移, 利用不同化合物在静磁场中的进动频率的差别将其分辨开来。MRS是一种能进行活体组织代谢定量分析的无创检测手段, 据研究MHE患者¹H-MRS中的特征参数肌醇/肌酸(mI/Cr)、胆碱/肌酸(Cho/Cr)、谷氨酰复合物/肌酸(Glx/Cr)、N-乙酰天门冬氨酸/肌酸(NAA/Cr)等指标较对照组有明显差异。McPhail等^[39]研究发现肝性脑病患者与正常对照组比较脑部Cho/Cr、Ins/Cr减低, Glx/Cr增高。Ciećko-Michalska等^[40]对46例肝硬化患者及45例正常人进行MRS及精神测量, 结果表明MRS并不能精确诊断出MHE。Bajaj等^[41]发现血清非对称性二甲基精氨酸水平与认知及MRS异常改变有明显的相关性, 推测非对称性二甲基精氨酸可能与MHE发生有关。

3.2.2 磁共振灌注加权成像: Li等^[42]将NCT-A或SDT至少一项异常作为MHE诊断金标准, 对12例MHE患者及10例健康对照组进行动态磁敏感对比增强(dynamic susceptibility contrast-

enhanced, DSC), 发现MHE组基底节区及丘脑的脑血流均高于对照组, 而平均通过时间低于对照组。

3.2.3 静息态功能磁共振成像: Chen等^[43]把NCT-A、DST、BDT同时异常作为诊断MHE金标准, 对21例非HE肝硬化患者、22例MHE患者、20例OHE预后患者和19例健康对照组进行静息态的MRI脑功能连通性检查, 发现4组受试者脑功能连通性在楔前叶、扣带回和左内侧额回有显著差别, 在默认模式网络中静息状态的脑功能连通性下降与MHE患者和OHE预后患者的神经认知功能损害有关。

3.3 单光子发射计算机断层扫描 SPECT在HE的应用主要反映在患者脑血流量改变。Nakagawa等^[44]对20例肝硬化患者及20例正常人进行SPECT检查发现, 肝硬化患者与对照组相比在额中回及顶下小叶存在明显的低灌注区, 而肝硬化组中MHE患者与非MHE患者比较, 扣带回出现显著的低灌注区。Sunil等^[45]研究发现酒精性肝硬化MHE患者右前额叶、前扣带回脑血流量较正常对照组明显减低, 而右侧额中回、海马明显增高。

影像学检查因其具有较好的客观性, 且是一种非侵入性的检查, 在MHE的诊断中有较好的应用前景, 但目前仍处于发展阶段, 需要大样本的临床研究。

4 其他

2013年美国消化疾病周上, 有学者提出从疾病影响量表选出与患者情绪、觉醒、饮食、行动等相关的8个问题, 有助于非专业人士早期识别MHE。还有学者提出外周氨基酸、内毒素等、血清炎性细胞因子水平, 肠道微生物群和呼气测验等用于诊断MHE, 但上述方法大多属于小样本研究^[41,46-49]。

5 结论

MHE是一种多因素的神经营神学疾病, 缺乏明显的神经学症状而仅有认知功能的不足, 要求用于临床诊断MHE的工具必须是敏感的、有效的、客观的、可靠的并易于使用。目前没有单一的诊断方法能准确地诊断出MHE, 各种检测方法侧重点不一致, 各有利弊, 不可相互取代。临床上对于MHE的诊断仍是一个挑战, 需要进一步完善诊断标准、成本效果分析和增强诊断

的准确性^[50], 不同国家和地区应该根据经济条件、医疗水平、人口受教育程度等选用适合于当地人群的可靠标准。

6 参考文献

- 1 Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-721 [PMID: 11870389 DOI: 10.1053/jhep.2002.31250]
- 2 Wang JY, Zhang NP, Chi BR, Mi YQ, Meng LN, Liu YD, Wang JB, Jiang HX, Yang JH, Xu Y, Li X, Xu JM, Zhang G, Zhou XM, Zhuge YZ, Tian DA, Ye J, Liu YL. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4984-4991 [PMID: 23946605 DOI: 10.3748/wjg.v19.i30.4984]
- 3 Arguedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1622-1626 [PMID: 12924658]
- 4 Mina A, Moran S, Ortiz-Olvera N, Mera R, Uribe M. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Res* 2013 Aug 19. [Epub ahead of print] [PMID: 24033755 DOI: 10.1111/hepr.12227]
- 5 Tan HH, Lee GH, Thia KT, Ng HS, Chow WC, Lui HF. Minimal hepatic encephalopathy runs a fluctuating course: results from a three-year prospective cohort follow-up study. *Singapore Med J* 2009; 50: 255-260 [PMID: 19352567]
- 6 Dhiman RK, Kurmi R, Thumbaru KK, Venkataramarao SH, Agarwal R, Duseja A, Chawla Y. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2381-2390 [PMID: 20508990 DOI: 10.1007/s10620-010-1249-7]
- 7 Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3609-3615 [PMID: 18595126 DOI: 10.3748/wjg.14.3609]
- 8 Mullen KD, Prakash RK. Management of covert hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 91-93 [PMID: 22321467]
- 9 Bajaj JS, Etemadian A, Hafeezullah M, Saeian K. Testing for minimal hepatic encephalopathy in the United States: An AASLD survey. *Hepatology* 2007; 45: 833-834 [PMID: 17326210 DOI: 10.1002/hep.21515]
- 10 Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. Motor vehicle accidents: how should cirrhotic patients be managed? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2597-2599 [PMID: 22690067 DOI: 10.3748/wjg.v18.i21.2597]
- 11 Montgomery JY, Bajaj JS. Advances in the evaluation and management of minimal hepatic encephalopathy. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 26-33 [PMID: 20924726 DOI: 10.1007/s11894-010-0150-z]
- 12 Bajaj JS. Current and future diagnosis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2010; 25: 107-110 [PMID: 20213105 DOI: 10.1007/s11011-010-9176-z]
- 13 Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis* 2011; 26: 135-139 [PMID: 21484318 DOI: 10.1007/s11011-011-9242-1]
- 14 Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. [Consensus on the diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2013; 21: 641-651 [PMID: 24364073]
- 15 Bao ZJ, Qiu DK, Ma X, Zhang GS, Gu T, Yu XF, Fan ZP, Li JQ, Zeng MD. The application of psychometric measures in diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Chin J Dig* 2006; 26: 606-609 (in Chinese)
- 16 Li SW, Wang K, Yu YQ, Wang HB, Li YH, Xu JM. Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8745-8751 [PMID: 24379595 DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8745]
- 17 Dudda M, Mamisch TC, Krueger A, Werlen S, Siebenrock KA, Beck M. Hip arthroscopy after surgical hip dislocation: is predictive imaging possible? *Arthroscopy* 2011; 27: 486-492 [PMID: 21444009 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.017]
- 18 Zhan T, Stremmel W. The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 180-187 [PMID: 22470407 DOI: 10.3238/arztebl.2012.0180]
- 19 Kappus MR, Bajaj JS. Assessment of minimal hepatic encephalopathy (with emphasis on computerized psychometric tests). *Clin Liver Dis* 2012; 16: 43-55 [PMID: 22321464 DOI: 10.1016/j.cld.2011.12.002]
- 20 Koziarska D, Wunsch E, Milkiewicz M, Wójcicki M, Nowacki P, Milkiewicz P. Mini-Mental State Examination in patients with hepatic encephalopathy and liver cirrhosis: a prospective, quantified electroencephalography study. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 107 [PMID: 23815160 DOI: 10.1186/1471-230X-13-107]
- 21 Crosbie J, Pérusse D, Barr CL, Schachar RJ. Validating psychiatric endophenotypes: inhibitory control and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 40-55 [PMID: 17976721 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2007.05.002]
- 22 Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, Hirschke D, Hammeke TA, Pinkerton SD, Saeian K. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008; 135: 1591-1600.e1 [PMID: 18723018 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.021]
- 23 Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012; 55: 1164-1171 [PMID: 22135042]
- 24 Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Varma RR, Franco J, Binion DG, Hammeke TA, Saeian K. Navigation skill impairment: Another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2008; 47: 596-604 [PMID: 18000989 DOI: 10.1002/hep.22032]
- 25 Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Gibson DP, Hoffmann RG, Stravitz RT, Heuman DM, Sterling RK, Shiffman M, Topaz A, Boyett S, Bell D, Sanyal AJ. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test.

应用要点
本文就轻微感性脑病的诊断方法做了综述, 对临床工作有一定指导意义。

同行评价
本文具有一定临
床指导意义。

- Hepatology 2009; 50: 1175-1183 [PMID: 19670416 DOI: 10.1002/hep.23128]
- 26 Gad YZ, Zaher AA, Moussa NH, El-desoky AE, Al-Adarosy HA. Screening for minimal hepatic encephalopathy in asymptomatic drivers with liver cirrhosis. *Arab J Gastroenterol* 2011; 12: 58-61 [PMID: 21684474 DOI: 10.1016/j.ajg.2011.04.002]
- 27 Sharma P, Kumar A, Singh S, Tyagi P, Kumar A. Inhibitory control test, critical flicker frequency, and psychometric tests in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 40-44 [PMID: 23319037 DOI: 10.4103/1319-3767.105924]
- 28 Sun QJ, Wang AH, Zhu MJ, Han J, Zhang XQ. [EEG, CT and MRI findings in hepatic encephalopathy]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2007; 27: 1759-1761 [PMID: 18024308]
- 29 Marchetti P, D'Avanzo C, Orsato R, Montagnese S, Schiff S, Kaplan PW, Piccione F, Merkel C, Gatta A, Sparacino G, Toffolo GM, Amodio P. Electroencephalography in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1680-1689.e1-2 [PMID: 21763244 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.085]
- 30 Babiloni C, Vecchio F, Del Percio C, Montagnese S, Schiff S, Lizio R, Chini G, Serviddio G, Marzano N, Soricelli A, Frisoni GB, Rossini PM, Amodio P. Resting state cortical electroencephalographic rhythms in covert hepatic encephalopathy and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013; 34: 707-725 [PMID: 23271320 DOI: 10.3233/JAD-121807]
- 31 Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK, Sarin SK, Chawla YK, Butterworth R, Duseja A, Aggarwal R, Amarapurkar D, Sharma P, Madan K, Shah S, Seth AK, Gupta RK, Koshy A, Rai RR, Dilawari JB, Mishra SP, Acharya SK. Minimal hepatic encephalopathy: consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1029-1041 [PMID: 20594216 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06318.x]
- 32 Ciećko-Michalska I, Wojcik J, Wyczesany M, Binder M, Szewczyk J, Senderecka M, Dziedzic T, Slowik A, Mach T. Cognitive evoked response potentials in patients with liver cirrhosis without diagnosis of minimal or overt hepatic encephalopathy. A pilot study. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63: 271-276 [PMID: 22791641]
- 33 Kircheis G, Bode JG, Hilger N, Kramer T, Schnitzler A, Häussinger D. Diagnostic and prognostic values of critical flicker frequency determination as new diagnostic tool for objective HE evaluation in patients undergoing TIPS implantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1383-1394 [PMID: 19738480 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328310e0c3]
- 34 Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Critical flicker frequency for diagnosis and assessment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 27-32 [PMID: 20133225]
- 35 Jakobsen LH, Sorensen JM, Rask IK, Jensen BS, Kondrup J. Validation of reaction time as a measure of cognitive function and quality of life in healthy subjects and patients. *Nutrition* 2011; 27: 561-570 [PMID: 20951002 DOI: 10.1016/j.nut.2010.08.003]
- 36 Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 537-547 [PMID: 20002027 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04211.x]
- 37 Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 506-511 [PMID: 18467909]
- 38 Liu JY, Ding J, Lin D, He YF, Dai Z, Chen CZ, Cheng WZ, Wang H, Zhou J, Wang X. T2* MRI of minimal hepatic encephalopathy and cognitive correlates in vivo. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 179-186 [PMID: 23011760 DOI: 10.1002/jmri.23811]
- 39 McPhail MJ, Taylor-Robinson SD. The role of magnetic resonance imaging and spectroscopy in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2010; 25: 65-72 [PMID: 20221679 DOI: 10.1007/s11011-010-9171-4]
- 40 Ciećko-Michalska I, Dziedzic T, Banyś R, Senderecka M, Binder M, Wyczesany M, Szewczyk J, Wojcik J, Slowik A, Mach T. Does magnetic resonance spectroscopy identify patients with minimal hepatic encephalopathy? *Neurol Neurochir Pol* 2012; 46: 436-442 [PMID: 23161187 DOI: 10.5114/ninp.2012.31353]
- 41 Bajaj JS, Ahluwalia V, Wade JB, Sanyal AJ, White MB, Noble NA, Monteith P, Fuchs M, Sterling RK, Luketic V, Bouneva I, Stravitz RT, Puri P, Kraft KA, Gilles H, Heuman DM. Asymmetric dimethylarginine is strongly associated with cognitive dysfunction and brain MR spectroscopic abnormalities in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58: 38-44 [PMID: 22889958]
- 42 Li T, Li X, Zhou W, Cui X, Ma L. Dynamic susceptibility contrast-enhanced first-pass perfusion MR imaging in patients with subclinical hepatic encephalopathy. *J Neuroradiol* 2012; 39: 290-294 [PMID: 22047891 DOI: 10.1016/j.neurad.2011.09.002]
- 43 Chen HJ, Jiao Y, Zhu XQ, Zhang HY, Liu JC, Wen S, Teng GJ. Brain dysfunction primarily related to previous overt hepatic encephalopathy compared with minimal hepatic encephalopathy: resting-state functional MR imaging demonstration. *Radiology* 2013; 266: 261-270 [PMID: 23047839 DOI: 10.1148/radiol.12120026/-/DC1]
- 44 Nakagawa Y, Matsumura K, Iwasa M, Kaito M, Adachi Y, Takeda K. Single photon emission computed tomography and statistical parametric mapping analysis in cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 123-129 [PMID: 15195759]
- 45 Sunil HV, Mittal BR, Kurmi R. Brain perfusion single photon emission computed tomography abnormalities in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2: 116-121
- 46 Montoliu C, Cauli O, Urios A, ElMili N, Serra MA, Giner-Duran R, González-Lopez O, Del Olmo JA, Wassel A, Rodrigo JM, Felipe V. 3-nitro-tyrosine as a peripheral biomarker of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1629-1637 [PMID: 21483460 DOI: 10.1038/ajg.2011.123]
- 47 Halliday E, Stevens S, Stubbs M, Morris R, Morgan M. The performance validity of breath sample analysis in the diagnosis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60: A6-A7 [DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300857a.13]
- 48 Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D,

- Wang Y, Zhu B, Li L. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 562-572 [PMID: 21574172 DOI: 10.1002/hep.24423]
- 49 Jain L, Sharma BC, Srivastava S, Puri SK, Sharma P, Sarin S. Serum endotoxin, inflammatory mediators, and magnetic resonance spectroscopy before and after treatment in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1187-1193 [PMID: 23425082 DOI: 10.1111/jgh.12160]
- 50 Kappus MR, Bajaj JS. Covert hepatic encephalopathy: not as minimal as you might think. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1208-1219 [PMID: 22728384 DOI: 10.1016/j.cgh.2012]

编辑 田滢 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014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码号.如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-3]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.

Wnt信号通路与肝纤维化关系的研究进展

何 詠, 安振梅

背景资料
Wnt信号通路在胚胎发育时期对肝脏的生理病理过程起重要的调控作用。目前认为该通路与肝纤维化的发生相关, 阻断该通路可能逆转肝纤维化。

何詠, 四川大学华西医院实验医学科 四川省成都市 610041
安振梅, 四川大学华西医院内分泌代谢科 四川省成都市 610041
何詠, 检验技师, 主要从事疾病发生的生化机制及诊断研究; 肝纤维化的发病机制的相关研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81100303
作者贡献分布: 文献查阅与论文写作由何詠完成; 安振梅审核。
通讯作者: 安振梅, 教授, 610041, 四川省成都市武侯区国学巷37号, 四川大学华西医院内分泌代谢科. azmhxfm@163.com
电话: 028-85422615
收稿日期: 2014-06-18 修回日期: 2014-07-05
接受日期: 2014-07-15 在线出版日期: 2014-09-08

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Wnt signaling pathway; Liver fibrosis

He H, An ZM. Wnt signaling pathway and liver fibrosis: Recent research status. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3766-3772 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3766.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3766>

Wnt signaling pathway and liver fibrosis: Recent research status

He He, Zhen-Mei An

He He, Department of Labtory Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuang Province, China
Zhen-Mei An, Department of Metabolism and Endocrinology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuang Province, China
Supported by: Nature Science Foundation of China, No. 81100303
Correspondence to: Zhen-Mei An, Professor, Department of Metabolism and Endocrinology, West China Hospital of Sichuan University, 37 Guoxue Lane, Wuhou District, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. azmhxfm@163.com
Received: 2014-06-18 Revised: 2014-07-05
Accepted: 2014-07-15 Published online: 2014-09-08

Abstract

Hepatic fibrosis is characterized by the excessive accumulation of extracellular matrix (ECM), and the activation of hepatic stellate cells (HSCs) is recognized as the core and initial stage. It is reported that the activation of HSCs is related to the regulation of a series of cell factors and cell signal pathways. The Wnt signaling pathway plays a key role in the physiology and pathology of the liver, and the abnormal activation of Wnt results in the activation of HSCs. Therefore, a further understanding of the role of the Wnt signaling pathway in the pathogenesis of hepatic fibrosis will be valuable in the development of diagnostic and threputic strategies for this disease.

摘要

肝纤维化基本病理改变是以肝内弥漫性细胞外基质蛋白(extracellular matrix, ECM)过度沉淀为特点, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的激活被认为是肝纤维化发生的核心和始动环节。目前认为HSC受刺激活化是一个涉及多种细胞因子、细胞信号转导通路间不同水平共同调控的过程。相关研究证实Wnt信号通路在调控肝脏病理生理的过程中起到重要作用, 经典Wnt信号通路的异常激活可能是致HSC活化而导致肝纤维化的重要原因。深入探讨肝纤维化过程中Wnt信号通路调控机制, 将可能给临床带来更具有价值的诊疗策略。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Wnt信号通路; 肝纤维化

核心提示: Wnt信号通路在调控肝脏病理生理的过程中起到重要作用, 异常激活的Wnt信号可能主要通过激活经典途径而调节肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的增殖和活化, Wnt/ β -catenin信号通路的异常激活可能是致HSC活化而导致肝纤维化的重要原因。

何詠, 安振梅. Wnt信号通路与肝纤维化关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3766-3772 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3766.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3766>

0 引言

肝纤维化是对肝脏慢性损伤过程的修复应答反

同行评议者
吴俊华, 副教授,
南京大学医学院

应, 包括持续性的酒精或药物毒性, 病毒感染和遗传性的金属过载^[1]. 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)可以分化为内皮细胞和肝细胞系; 活化的HSC是疾病过程中细胞外基质蛋白的重要来源^[2]. 有报道证实^[3], 活化的HSCs诱导肝纤维化的发生和发展. 在静止期, HSC储存类视黄醇类物质, 和合成胶质纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP); HSCs活化时, 转化为肌成纤维细胞并伴随类视黄醇类物质和GFAP的丢失以及细胞外基质蛋白(extracellular matrix, ECM)和平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的过度沉淀^[4]. HSC的激活被认为是肝纤维化发生的核心和始动环节^[5]. 根据此理论, 抗纤维化治疗主要在于抑制HSCs活化、增殖和合成. 在过去几年中, 对肝纤维化的发病机制的认识有了明显的进步^[6], 目前研究认为HSC受刺激活化是一个涉及多种细胞因子、细胞信号转导通路间不同水平共同调控的过程, 例如Wnt信号通路在肝纤维化的发病过程中起重要作用^[7]. 2009年亚太肝脏研究学会(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)发布了肝纤维化共识认为: 目前肝纤维化尚无有效且公认的治疗药物和方法, 但越来越多的分子和靶向药物相关研究显示出相对较好的应用前景^[8,9]. 因此, 深入探讨肝纤维化的发病机制, 寻找理想的诊疗靶标, 成为临床上迫切需要和国内外学者共同关注的焦点^[10].

1 肝纤维化的发病机制、诊断及治疗

1.1 肝纤维化的发病机制 近年来越来越多的研究强调在肝纤维化病理过程中活化的HSC转化为成纤维细胞的作用^[11], 一系列肝脏的慢性损伤, 如病毒性肝炎、曲霉素、非酒精性脂肪肝及自身免疫的紊乱可激活活化的HSC转化为成纤维细胞^[12]. HSC的活化过程包括启动阶段(炎症前期)和维持阶段和溶解期. 启动阶段指的是基因表达和表型的早期改变引起细胞应答, 通常由可溶性刺激物, 如氧化应激信号、凋亡体、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和及邻细胞(Kupffer细胞、肝窦内皮细胞、肝细胞)的旁分泌引发. 维持阶段由于刺激物持续性的激活同时产生纤维化, 其特征是增殖、趋化性、纤维增生、收缩性、基质退化、类维生素A丢失、白细胞释放趋化因子或细胞因子. 促炎因子、促纤维化和有丝分裂刺激物通过自分泌和旁分泌的途径引起细胞外基质蓄积. 早期的肝脏疾

病的清除发生在肝纤维化的溶解之后, 通过凋亡、衰老、逆转活化的HSCs为相对静止的状态, 使活化的HSCs的丢失^[13].

特异性的信号通路介导肝纤维化的进展和转归, 细胞内复杂而精细的网络调控纤维化过程中HSCs生存和生长. 因此了解损伤后信号通路对纤维化发生发展的作用机制有助于逆转纤维化^[14].

HSCs的活化是肝纤维化发生的核心和始动环节, 近年来研究证实, Wnt通路与HSCs的增值和分化密切相关.

1.2 肝纤维化的诊断

1.2.1 肝穿刺活检: 目前肝穿刺活检仍然是肝纤维化诊断的金标准^[8]. 共识推荐: 使用16 G活检针, 样本长度>15 mm或至少含10个门管区; 样本长度<1 cm时, 重复采样. 在分析活检组织样本时, 推荐采用图像分析进行定量评估, 重复性好, 同时可排除观察者主观差异.

1.2.2 非侵袭性检查: 非侵袭性的血清学和影像学检查在评估肝纤维化等级中具有很大的发展空间, 并且可能进一步减少穿刺. 特别是弹性成像技术在肝纤维化检测方面具有巨大潜力^[15]. 血清学指标包括天门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST), 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT), 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP), 血小板(platelet, PLT), 凝血酶原时间(prothrombin time, PT), 载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, Apo A1), 结合珠蛋白(haptoglobin, Hap), α 2微球蛋白(α -2-macroglobulin, α -2-M), γ -谷酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GGT)和TB, 透明质酸(hyaluronic acid, HA), III型前胶原氨基末端肽, 基质蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP); ¹³C呼吸试验(¹³C-breath tests); 影像学检查包括腹部超声(ultrasound, US), 微泡(造影剂)超声, 弹性成像(瞬时弹性成像或肝脏硬度测量)^[16].

尽管无创性检查受到越来越多的重视, 检查项目也在不断地更新, 但是对于肝纤维化诊断来说, 目前尚无能替代穿刺活检的诊断方法.

1.3 肝纤维化的治疗 肝纤维化是一个动态发展的过程, 肝星状细胞在各种慢性损伤, 例如炎症的刺激下不断生成纤维组织, 但同时在基质蛋白酶的作用下, 纤维被不断的分解吸收. 因此, 肝纤维化是可逆的. 目前研究认为, 去除病因和特定的抗纤维化治疗可以缓解甚至逆转纤维化

研发前沿
Wnt信号通路是近年来分子生物学方面的研究热点, 普遍认为该通路参与调控细胞的发生、分化、发育、成熟、癌变、凋亡、免疫等多种生理病理过程.

相关报道

Torre等利用芯片技术对比研究了转基因小鼠肝细胞增殖和再生过程中Wnt信号通路激活与否与 β -catenin表达的关系,实验证明 β -catenin的表达控制了部分肝细胞的增殖。Zhu等的研究发现,调节HSC活化的过氧化物酶体增殖激活受体PPAR γ 相关的Necdin蛋白是Wnt经典途径中的Wnt10b的直接靶点, Necdin蛋白表达沉默可使胞内PPAR γ 表达上调,并使Wnt经典途径受抑制而使肝纤维化受到限制。

过程。但是肝纤维化晚期,肝硬化是否能逆转仍存在较大分歧。

抗病毒治疗不仅能延缓肝纤维化的发展同时减少肝脏肿瘤的发生;共识中提到抗纤维化的药物水飞蓟素,目前尚无大型临床研究证实其在肝组织中有抗纤维化作用,同时,高剂量的水飞蓟素能否延缓纤维化也有待进一步的研究^[17]。

对于肝纤维化目前临床上仍然缺乏有效的治疗和干预手段,同时,药物治疗对于纤维化的改善情况以及并发症的问题有待进一步的研究。虽然目前尚无公认的有效且安全的治疗方案,但越来越多的分子靶向药物显示出相对较好的应用前景。深入探讨肝纤维化的发病机制,阻止肝纤维化的进一步发展乃至逆转成为目前国内学者共同关注的焦点。

2 肝星状细胞与肝纤维化

2.1 肝星状细胞的来源和功能 当HSC被发现表达许多神经元细胞或者胶质细胞标志物时,有研究认为,HSCs起源于神经外胚层^[18]。而Krivtsov等^[19]研究表明,HSCs起源于中胚层来源的多能间充质祖细胞(multipotent mesenchymal progenitor cells, MMPCs),部分来源于横膈和中皮层。MMPCs可以分化为神经细胞和间充质干细胞系,这类细胞标志物仍由HSCs表达。Vishnubalaji等^[20]对细胞周期调节过程的研究指出,来源于MMPC的不同类型的间质细胞在介质作用下进行内部的分化。综上所述,HSC的转移分化存在于间充质干细胞系中。HSC是肝细胞核内皮细胞的前体,肝脏中间充质细胞想主要细胞类型。其功能包括储存脂肪,控制肝窦张力,储存维生素A,损伤修复等^[21]。Sauvant等^[22]研究发现,在HSC和脂肪细胞分化过程中存在调控上的共性,并且HSC的转移分化和脂肪细胞的去分化相似。

2.2 纤维化过程中肝星状细胞的活化 分析肝纤维化发生过程中细胞内外的分子机制,为诊断和治疗提供了理论基础和可能性^[13]。新的研究不断地发掘新的治疗靶点,例如,HSC被认为是一种免疫调节细胞。目前认为HSCs参与脂肪因子,血管生成和神经内分泌调节等信号,与其他定值细胞相互作用,受表观遗传和转录调控介质的调节。在开发抗纤维化药物过程中,寻找纤维化进展的无侵袭性的生物标志物尤为重要,若遗传标记可预测纤维化的发展,或者对肝硬化

患者肝脏代谢失调风险进行评估,可提高临床诊疗的质量和患者对抗纤维化药物的选择。

2.2.1 生长因子(growth factors, GF)信号: 在肝脏中HSC是GF的主要来源,并严格调控GF活性的细胞外微环境。血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)在HSC活化过程中最具有代表性^[23], PDGF部分通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)活化,部分通过雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)调节蛋白激酶B(protein kinase B, AKT/PKB)活化。PDGF活化过程中需要Ca²⁺流,同时也可调节基因表型。除PDGF以外,其他GF也可激活酪氨酸受体,如TGF- β 信号蓄积Smad2/3并使其磷酸化可刺激纤维化相关基因表达,同时,Akhmetshina等^[24]研究证实,TGF- β 介导的纤维化过程需要经典Wnt信号通路的活化,通过下调Wnt信号通路抑制剂Dkk-1,在动物纤维化模型中TGF- β 可使经典Wnt信号通路活化。因此,对Wnt信号的下调可能成为肝纤维化有效的治疗靶点。

2.2.2 促纤维化信号通路: HSCs通过增加细胞数量和细胞外基质蛋白引起纤维化改变。在正常肝脏中,基底膜和基质间空隙主要包含IV和VI型胶原蛋白;在纤维化发生过程中不断被I和III型胶原蛋白和细胞内纤连蛋白替代^[25]。

肝脏中自分泌或旁分泌的TGF β 1是最强的促纤维化因子^[26]。TGF β 1诱导静止期的HSCs向成纤维细胞转化并分泌细胞外基质,然而,肝细胞的凋亡和坏死刺激HSC引起纤维化时,TGF β 1在肝细胞再生时可维持肝细胞质量调控其生长。在维持正常肝脏生理方面,TGF β 1同时也发挥抗炎和生长调控等重要作用。Baarsma等^[27]研究表明,在慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者中TGF β 1活化Wnt/ β -catenin信号通路使肺纤维化加重,同时经典Wnt通路有助于肺纤维母细胞ECM产生和成纤维细胞的分化。

同时,TGF- β 介导下结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF/CCN2)是成纤维的主要信号,因此CTGF可作为纤维化严重性的血清学指标^[28]。(1)趋化因子信号:在各个组织气管内趋化因子是一群功能类似细胞因子的具有趋化作用的小分子物质,调控炎症应答反应。HSC表达XCXR3, CCR5和CCR7受体同时也分泌CCL2/3/5, CXCL1等细胞因子^[29]。总的来

说, 趋化因子促进纤维细胞迁移定植于损伤部位, 从而通过增加细胞数量和扩大炎症促进纤维化^[14]; (2)脂肪因子通路: 脂肪因子是脂肪组织分泌的调节型多肽. 部分分子仅表达于脂肪细胞, 而其余则可浸润巨噬细胞, 组成血管外基质, 同时是非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的主要表现, 并且越来越多研究证实其为纤维化发生的重要调节因素^[30]. 脂肪细胞分泌的瘦素增加时可促进星状细胞纤维增生, TIMP-1表达增加.

2.2.3 神经内分泌调节: 慢性肝肝损伤中, 神经内分泌系统上调, 活化的HSC表达特异性受体, 大多数为调节大麻素(cannabinoid, CB)信号. 活化的星状细胞也分泌内源性大麻素: 2-花生四烯酸甘油(arachidonoyl glycerol, 2-AG), 可刺激CB1受体上调. 兴奋的CB1受体是一种促纤维化因子, 而CB2受体是一种抗纤维化和肝细胞保护性因子^[31].

2.2.4 免疫调节: 纤维化过程中炎症应答也是重要的调节因素, 纤维化发生前通常存在持续性的炎症反应. 活化的HSCs分泌炎症因子, 通过表达黏附分子, 包括细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)和血管内皮黏附分子1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)直接作用于免疫细胞, 通过抗原提呈调节免疫系统^[32]. 炎症和促纤维形成细胞间存在正反馈而促进纤维化. 损伤的肝脏中HSCs上的黏附分子表达上调进一步促进炎症.

越来越多的研究开始关注到Wnt在调节免疫细胞合成和分化间的作用. Sen等^[33]研究发现转录因子核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)进一步活化Wnt-5a介导的非经典的Wnt信号通路. Wnt-5a介导的蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)活化同时可能有助于NF- κ B相关基因的转录活性, 例如编码各类趋化因子和促炎因子^[34].

2.2.5 血管再生: 血管生成是肝脏损伤修复引起肝纤维化过程和肝脏再生的重要组成部分, 同时促进肝癌发生的. 因此, 体内正常肝脏可维持促进和拮抗血管生成间的平衡. 肝硬化中, 收缩的HSCs促进血管再生和加剧门脉高压. HSCs在窦周隙具有潜在的抵抗张力和调节血流的功能^[35].

2.2.6 NADPH氧化应激: 酒精代谢引起游离脂肪酸的蓄积促进纤维化. Wobser等^[36]的细胞实验

中, 游离脂肪酸引起氧化应激间接促进HSCs的活化.

2.2.7 HSCs的基因调控: HSC的活化受基因表达改变的调控, 基因调控机制不但包括直接转录因子活性改变, 还包括启动子区甲基化的表观遗传学修饰、mRNA稳定性和microRNA的调控.

表观遗传是在DNA碱基序列不变的前提下引起基因表达或细胞表型改变, 在HSC活化过程中有重要作用. 活化的HSCs内存在广泛的甲基化, 蛋白质的合成^[37]. 从胚胎时期开始, Wnt信号通路开始调控肝脏的发育, 引起肝细胞体积增大数量增加, 同时与肝细胞增殖分化也密切相关.

3 肝纤维化与Wnt信号通路

首次发现Wnt基因在小鼠乳头瘤病毒(mouse mammary tumor virus, MMTV)诱导小鼠乳腺癌时MMTV的插入激活Int-1基因, 随后有研究证实果蝇体节极性基因Wingless与Int-1为同源基因, 两者合并由此命名为Wnt基因^[38]. Wnt家族包含19个高度保守的分泌型糖蛋白^[39], 在细胞周期, 如细胞增殖、分裂、分化和干细胞自我更新等各个生命过程中起重要的调节作用. 在胚胎期, Wnt配体水平紊乱或者Wnt蛋白异常活化可能引起发育的缺陷; 在成人阶段, 异常的Wnt信号可能引起某些疾病, 例如肿瘤、骨质疏松等. Wnt信号通路主要包括经典Wnt/ β -catenin信号途径和非经典的Wnt信号途径.

3.1 肝纤维化与Wnt/ β -catenin信号通路 Wnt/ β -catenin是在进化上高度保守的信号级联通路, 在组织的发育, 内稳态中都发挥重要作用. β -catenin信号在肝脏病理生理学方面通过调控细胞的增殖、分化、生存、代谢和氧化还原状态而调控肝脏的发育、再生、干细胞辅助的再生和肝区带化. 在对肝脏代谢调控方面, β -catenin可能与酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)和NAFLD相关; 同时, 在肝癌中对细胞的再生和存活有重要作用^[40].

当细胞外缺乏Wnt信号时, 胞质内的 β -catenin与轴蛋白(axin)、肿瘤抑制因子腺瘤性结肠息肉病基因蛋白(adenomatous polyposis coli gene, APC)、酪蛋白激酶1(casein kinase 1, CK1)和糖原合成激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)组成复合物, 并被CK1和GSK3磷酸化; 磷

同行评价
本文主要探讨了肝纤维化的发病机制, 指出了一些诊疗靶标, 并最终将重点落在Wnt信号通路与肝纤维化上面, 文章涉及内容属于临床上迫切需要和国内外学者共同关注的焦点问题之一.

酸化后的 β -catenin被E3泛素连接酶 β -Trcp识别,从而降解 β -catenin;此状态下,Wnt靶基因被T细胞因子/淋巴增强因子(T cell factor/lymphoid enhancing factor, TCF/LEF)和组蛋白乙酰酶(histone deacetylases, HDAC)抑制.当细胞外存在Wnt信号时,Wnt与细胞膜上的7次跨膜蛋白卷曲蛋白(frizzled, Fz)受体及其共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(low-density lipoprotein receptor-protein 5/6, LRP5/6)结合形成Wnt-Fz-LRP5/6复合物,该复合物结合胞质内的支架蛋白Dvl使Axin蓄积和LRP5/6的磷酸化;此过程阻断了axin介导的 β -catenin的磷酸酸化, β -catenin在胞质内蓄积后进入细胞核与TCF/LEF形成复合物,激活Wnt靶基因表达^[41].

Kordes等^[42]研究表明,在静止的HSC中均存在 β -catenin和经典Wnt蛋白(Wnt1、Wnt2、Wnt10等)的表达,同时在HSC分化为成纤维细胞时,经典Wnt蛋白表达下调.说明经典Wnt信号通路参与维持HSC的静息状态的维持.而Akhmetshina等^[24]体外培养肝脏细胞研究表明经典Wnt信号通路参与HSC的活化,此过程与TGF- β 相关.

3.2 肝纤维化与非经典Wnt信号通路 非经典Wnt信号通路主要特征为不依赖 β -catenin蛋白,通常包括Wnt/ Ca^{2+} 通路和细胞极性通路(planar cell polarity, PCP). Wnt/ Ca^{2+} 通路主要包括Wnt5a、PKC和该条蛋白激酶II(calmodulin kinase II, CamK II). PCP通路通常调节细胞骨架、与细胞的生长和分化过程相关^[43].

3.3 肝纤维化中Wnt信号通路的调控

3.3.1 Wnt受体: Wnt受体的恶性表型对正常组织内稳态是可有可无的,由此可提供一个有效的干预治疗纤维化的策略.

3.3.2 分泌型的Wnt信号的抑制剂: 分泌型卷曲蛋白相关蛋白(secreted frizzled-related proteins, sFRPs)和Wnt抑制蛋白(Wnt inhibitory protein, Wif)与直接与Wnts蛋白和/或Fz蛋白结合从而抑制下游反应; Dickkopf (DKK)家族和WISSE/SOST家族与LRP5/6或Fz-LRP6复合物结合阻断Wnt信号.

Rubin等^[44]发现,相对于正常人的成骨细胞,骨肉瘤患者肿瘤细胞中Wif-1的mRNA和蛋白水平下调,并与其启动子的甲基化程度密切相关.建立细胞模型逆转其启动子甲基化程度后,可见Wif-1过度表达而使胞内和胞核中 β -catenin表

达减少,Wnt信号通路被抑制,肿瘤生长速度减缓.这在肾癌^[45]和星形细胞瘤^[46]的研究中也取得相同结论.

Dkk-3是近来Dkk家族中被关注最多的抑制剂,他通过与LRP5/6复合物竞争性结合从而抑制经典Wnt信号途径传递.Yu等^[47]在胃癌及愈后研究中发现Dkk-3基因M1615区域异常甲基化者疾病结局较差;高度的甲基化导致Dkk-3基因的沉默,从而过度激活Wnt/ β -catenin信号通路影响疾病愈后.

4 肝纤维化中Wnt信号通路靶向治疗

神经细胞生长抑制因子(Necdin)和DLK在HSCs活化过程中选择性表达.上调Necdin时可通过活化Wnt信号和抑制PPAR γ 使静止的HSCs活化.necdin-Wnt通路通过甲基化抑制PPAR γ 调控抗生脂的HSC迁移分化,Wnt抑制剂Dkk-1也可复制这类表观遗传学效应^[48].有研究表明,在活化的HSCs中Necdin的直接作用靶点是Wnt10b.在HSCs中二甲双胍调控TGF- β 受体Bambi的表达促进经典Wnt信号通路的活化,引起HSC的增值和肝纤维化^[49].培瑞维A酸是属于无环类维生素家族,在HSCs中可抑制PDGF受体 α/β ,同时可抑制活化的PDGF-C介导的HSCs向成纤维细胞的转化.在肝纤维化中,pretinoin表达受抑^[50].

5 结论

在肝纤维化发生和进展时,Wnt信号通路异常激活可能是致纤维化发生和形成的重要因素.减少该通路信号对肝纤维化具有较大的临床意义.诸如Wnt拮抗剂、SiRNA、可溶性受体、转录竞争和抑制因子都可以抑制Wnt信号.

Wnt信号通路异常活化使HSC增殖活化、上皮细胞迁移转化、上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition)或与其他促纤维化因子相互作用引起肝纤维化.同时,在肝纤维化中Wnt信号通路也受到表观遗传修饰,预示表观遗传修饰可能是纤维化治疗的新靶点.如今越来越多的Wnt通路的抑制剂受到人们的关注,一些进入临床的试验也提示我们一些潜在的治疗价值.肝纤维化中对Wnt更深入的研究将给我们带来更多更具有价值的诊疗策略.

6 参考文献

- 1 Schuppan D, Kim YO. Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest* 2013; 123: 1887-1901 [PMID:

- 23635787 DOI: 10.1172/jci66028]
- 2 Ikeda H, Yatomi Y. Autotaxin in liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1817-1821 [PMID: 22820036 DOI: 10.1016/j.cca.2012.07.014]
- 3 Miao CG, Yang YY, He X, Huang C, Huang Y, Zhang L, Lv XW, Jin Y, Li J. Wnt signaling in liver fibrosis: progress, challenges and potential directions. *Biochimie* 2013; 95: 2326-2335 [PMID: 24036368 DOI: 10.1016/j.biochi.2013.09.003]
- 4 Zakaria S, Youssef M, Moussa M, Akl M, El-Ahwany E, El-Raziky M, Mostafa O, Helmy AH, El-Hindawi A. Value of α -smooth muscle actin and glial fibrillary acidic protein in predicting early hepatic fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Arch Med Sci* 2010; 6: 356-365 [PMID: 22371771 DOI: 10.5114/aoms.2010.14255]
- 5 Kocabayoglu P, Friedman SL. Cellular basis of hepatic fibrosis and its role in inflammation and cancer. *Front Biosci (Schol Ed)* 2013; 5: 217-230 [PMID: 23277047]
- 6 Chen SL, Zheng MH, Shi KQ, Yang T, Chen YP. A new strategy for treatment of liver fibrosis: letting MicroRNAs do the job. *BioDrugs* 2013; 27: 25-34 [PMID: 23329398 DOI: 10.1007/s40259-012-0005-2]
- 7 Sánchez-Valle V, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review. *Curr Med Chem* 2012; 19: 4850-4860 [PMID: 22709007]
- 8 Shiha G, Sarin SK, Ibrahim AE, Omata M, Kumar A, Lesmana LA, Leung N, Tozun N, Hamid S, Jafri W, Maruyama H, Bedossa P, Pinzani M, Chawla Y, Esmat G, Doss W, Elzanaty T, Sakhuja P, Nasr AM, Omar A, Wai CT, Abdallah A, Salama M, Hamed A, Yousry A, Waked I, Elshahar M, Fateen A, Mogawer S, Hamdy H, Elwakil R. Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3: 323-333 [PMID: 19669358 DOI: 10.1007/s12072-008-9114-x]
- 9 陆伦根, 蔡晓波. 2009APASL肝纤维化共识解读. *胃肠病学* 2010; 15: 324-325
- 10 Huang SM, Mishina YM, Liu S, Cheung A, Stegmeier F, Michaud GA, Charlat O, Wietzel E, Zhang Y, Wiessner S, Hild M, Shi X, Wilson CJ, Mickanin C, Myer V, Fazal A, Tomlinson R, Serluca F, Shao W, Cheng H, Shultz M, Rau C, Schirle M, Schlegl J, Ghidelli S, Fawell S, Lu C, Curtis D, Kirschner MW, Lengauer C, Finan PM, Tallarico JA, Bouwmeester T, Porter JA, Bauer A, Cong F. Tankyrase inhibition stabilizes axin and antagonizes Wnt signalling. *Nature* 2009; 461: 614-620 [PMID: 19759537 DOI: 10.1038/nature08356]
- 11 Jiao J, Friedman SL, Aloman C. Hepatic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 223-229 [PMID: 19396960]
- 12 Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218 [PMID: 15690074 DOI: 10.1172/jci24282]
- 13 Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 425-436 [PMID: 20585339 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.97]
- 14 Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195-206 [PMID: 21497738 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.005]
- 15 Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 519-527 [PMID: 20682514 DOI: 10.3949/ccjm.77a.09138]
- 16 Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, Le Clesiau H, Beaugrand M. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut* 2011; 60: 977-984 [PMID: 21068129 DOI: 10.1136/gut.2010.221382]
- 17 Stickel F, Schuppan D. Herbal medicine in the treatment of liver diseases. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 293-304 [PMID: 17331820 DOI: 10.1016/j.dld.2006.11.004]
- 18 Costa G, Kouskoff V, Lacaud G. Origin of blood cells and HSC production in the embryo. *Trends Immunol* 2012; 33: 215-223 [PMID: 22365572 DOI: 10.1016/j.it.2012.01.012]
- 19 Krivtsov AV, Figueroa ME, Sinha AU, Stubbs MC, Feng Z, Valk PJ, Delwel R, Döhner K, Bullinger L, Kung AL, Melnick AM, Armstrong SA. Cell of origin determines clinically relevant subtypes of MLL-rearranged AML. *Leukemia* 2013; 27: 852-860 [PMID: 23235717 DOI: 10.1038/leu.2012.363]
- 20 Vishnubalaji R, Al-Nbaheen M, Kadalmani B, Aldahmash A, Ramesh T. Skin-derived multipotent stromal cells--an archrival for mesenchymal stem cells. *Cell Tissue Res* 2012; 350: 1-12 [PMID: 22885940 DOI: 10.1007/s00441-012-1471-z]
- 21 Mann J, Mann DA. Transcriptional regulation of hepatic stellate cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61: 497-512 [PMID: 19393271 DOI: 10.1016/j.addr.2009.03.011]
- 22 Sauvant P, Cansell M, Atg   C. Vitamin A and lipid metabolism: relationship between hepatic stellate cells (HSCs) and adipocytes. *J Physiol Biochem* 2011; 67: 487-496 [PMID: 21626400 DOI: 10.1007/s13105-011-0101-7]
- 23 Ogawa S, Ochi T, Shimada H, Inagaki K, Fujita I, Nii A, Moffat MA, Katragadda M, Violand BN, Arch RH, Masferrer JL. Anti-PDGF-B monoclonal antibody reduces liver fibrosis development. *Hepatol Res* 2010; 40: 1128-1141 [PMID: 20880061 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00718.x]
- 24 Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C, Bergmann C, Venalis P, Zerr P, Horn A, Kireva T, Beyer C, Zwerina J, Schneider H, Sadowski A, Riene MO, MacDougald OA, Distler O, Schett G, Distler JH. Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF- β -mediated fibrosis. *Nat Commun* 2012; 3: 735 [PMID: 22415826 DOI: 10.1038/ncomms1734]
- 25 Brown B, Lindberg K, Reing J, Stolz DB, Badyrak SF. The basement membrane component of biologic scaffolds derived from extracellular matrix. *Tissue Eng* 2006; 12: 519-526 [PMID: 16579685 DOI: 10.1089/ten.2006.12.519]
- 26 Yang L, Pang Y, Moses HL. TGF-beta and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression. *Trends Immunol* 2010; 31: 220-227 [PMID: 20538542 DOI: 10.1016/j.it.2010.04.002]
- 27 Baarsma HA, Spanjer AI, Haitsma G, Engelbertink LH, Meurs H, Jonker MR, Timens W, Postma DS, Kerstjens HA, Gosens R. Activation of WNT/ β -catenin signaling in pulmonary fibroblasts by TGF- β_1 is increased in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2011; 6: e25450 [PMID: 21980461 DOI: 10.1371/journal.pone.0025450]
- 28 Kovalenko E, Tacke F, Gressner OA, Zimmermann

- HW, Lahme B, Janetzko A, Wiederholt T, Berg T, Müller T, Trautwein C, Gressner AM, Weiskirchen R. Validation of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) and its gene polymorphisms as noninvasive biomarkers for the assessment of liver fibrosis. *J Viral Hepat* 2009; 16: 612-620 [PMID: 19243500 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01110.x]
- 29 Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009; 50: 957-969 [PMID: 19585655 DOI: 10.1002/hep.23046]
- 30 Jeong WI, Osei-Hyiaman D, Park O, Liu J, Bátkai S, Mukhopadhyay P, Horiguchi N, Harvey-White J, Marsicano G, Lutz B, Gao B, Kunos G. Paracrine activation of hepatic CB1 receptors by stellate cell-derived endocannabinoids mediates alcoholic fatty liver. *Cell Metab* 2008; 7: 227-235 [PMID: 18316028 DOI: 10.1016/j.cmet.2007.12.007]
- 31 Teixeira-Clerc F, Belot MP, Manin S, Deveaux V, Cadoudal T, Chobert MN, Louvet A, Zimmer A, Tordjmann T, Mallat A, Lotersztajn S. Beneficial paracrine effects of cannabinoid receptor 2 on liver injury and regeneration. *Hepatology* 2010; 52: 1046-1059 [PMID: 20597071 DOI: 10.1002/hep.23779]
- 32 Bomble M, Tacke F, Rink L, Kovalenko E, Weiskirchen R. Analysis of antigen-presenting functionality of cultured rat hepatic stellate cells and transdifferentiated myofibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396: 342-347 [PMID: 20403338 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.04.094]
- 33 Sen M. Wnt signalling in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 708-713 [PMID: 15705634 DOI: 10.1093/rheumatology/keh553]
- 34 Katoh M. Dysregulation of stem cell signaling network due to germline mutation, SNP, Helicobacter pylori infection, epigenetic change and genetic alteration in gastric cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 832-839 [PMID: 17568183]
- 35 Rosmorduc O, Housset C. Hypoxia: a link between fibrogenesis, angiogenesis, and carcinogenesis in liver disease. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 258-270 [PMID: 20665378 DOI: 10.1055/s-0030-1255355]
- 36 Wobser H, Dorn C, Weiss TS, Amann T, Bollheimer C, Büttner R, Schölmerich J, Hellerbrand C. Lipid accumulation in hepatocytes induces fibrogenic activation of hepatic stellate cells. *Cell Res* 2009; 19: 996-1005 [PMID: 19546889 DOI: 10.1038/cr.2009.73]
- 37 Ramani K, Yang H, Kuhlenkamp J, Tomasi L, Tsukamoto H, Mato JM, Lu SC. Changes in the expression of methionine adenosyltransferase genes and S-adenosylmethionine homeostasis during hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 2010; 51: 986-995 [PMID: 20043323 DOI: 10.1002/hep.23411]
- 38 杜彦艳, 刘鑫, 单保恩. Wnt/ β -catenin信号转导通路
与肿瘤关系的研究进展. *肿瘤* 2009; 29: 803-806
- 39 Papkoff J, Brown AM, Varmus HE. The int-1 proto-oncogene products are glycoproteins that appear to enter the secretory pathway. *Mol Cell Biol* 1987; 7: 3978-3984 [PMID: 3323883]
- 40 Lade AG, Monga SP. Beta-catenin signaling in hepatic development and progenitors: which way does the WNT blow? *Dev Dyn* 2011; 240: 486-500 [PMID: 21337461 DOI: 10.1002/dvdy.22522]
- 41 MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell* 2009; 17: 9-26 [PMID: 19619488 DOI: 10.1016/j.devcel.2009.06.016]
- 42 Kordes C, Sawitza I, Häussinger D. Canonical Wnt signaling maintains the quiescent stage of hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367: 116-123 [PMID: 18158920 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.12.085]
- 43 Clark CE, Nourse CC, Cooper HM. The tangled web of non-canonical Wnt signalling in neural migration. *Neurosignals* 2012; 20: 202-220 [PMID: 22456117 DOI: 10.1159/000332153]
- 44 Rubin EM, Guo Y, Tu K, Xie J, Zi X, Hoang BH. Wnt inhibitory factor 1 decreases tumorigenesis and metastasis in osteosarcoma. *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 731-741 [PMID: 20197388 DOI: 10.1158/1535-7163.mct-09-0147]
- 45 Kawakami K, Hirata H, Yamamura S, Kikuno N, Saini S, Majid S, Tanaka Y, Kawamoto K, Enokida H, Nakagawa M, Dahiya R. Functional significance of Wnt inhibitory factor-1 gene in kidney cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 8603-8610 [PMID: 19887605 DOI: 10.1158/0008-5472.can-09-2534]
- 46 Yang Z, Wang Y, Fang J, Chen F, Liu J, Wu J, Wang Y. Expression and aberrant promoter methylation of Wnt inhibitory factor-1 in human astrocytomas. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 26 [PMID: 20334650 DOI: 10.1186/1756-9966-29-26]
- 47 Yu J, Tao Q, Cheng YY, Lee KY, Ng SS, Cheung KF, Tian L, Rha SY, Neumann U, Röcken C, Ebert MP, Chan FK, Sung JJ. Promoter methylation of the Wnt/ β -catenin signaling antagonist Dkk-3 is associated with poor survival in gastric cancer. *Cancer* 2009; 115: 49-60 [PMID: 19051296 DOI: 10.1002/cncr.23989]
- 48 Zhu NL, Asahina K, Wang J, Ueno A, Lazaro R, Miyaoka Y, Miyajima A, Tsukamoto H. Hepatic stellate cell-derived delta-like homolog 1 (DLK1) protein in liver regeneration. *J Biol Chem* 2012; 287: 10355-10367 [PMID: 22298767 DOI: 10.1074/jbc.M111.312751]
- 49 Subramaniam N, Sherman MH, Rao R, Wilson C, Coulter S, Atkins AR, Evans RM, Liddle C, Downes M. Metformin-mediated Bambi expression in hepatic stellate cells induces pro-survival Wnt/ β -catenin signaling. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5: 553-561 [PMID: 22406377 DOI: 10.1158/1940-6207.capr-12-0053]
- 50 Honda M, Yamashita T, Yamashita T, Arai K, Sakai Y, Sakai A, Nakamura M, Mizukoshi E, Kaneko S. Peretinoin, an acyclic retinoid, improves the hepatic gene signature of chronic hepatitis C following curative therapy of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2013; 13: 191 [PMID: 23587162 DOI: 10.1186/1471-2407-13-191]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



HBX促进肝细胞癌发生发展的分子机制

吴德海, 邵升

吴德海, 邵升, 哈尔滨医科大学附属第二临床医院普外一科
黑龙江省哈尔滨市 150086

吴德海, 主要从事肝胆胰脾外科的学习与研究.

作者贡献分布: 本文综述由吴德海完成; 邵升审校.

通讯作者: 邵升, 教授, 主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市
南岗区保健路148号, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外一科.
taisheng1973@gmail.com

电话: 0451-86605356

收稿日期: 2014-06-06 修回日期: 2014-06-21

接受日期: 2014-07-05 在线出版日期: 2014-09-08

Molecular mechanism of hepatitis B virus X-associated hepatocarcinogenesis

De-Hai Wu, Sheng Tai

De-Hai Wu, Sheng Tai, Department of General Surgery,
the 2nd Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin
150086, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Sheng Tai, Professor, Chief Physician,
Department of General Surgery, the 2nd Affiliated
Hospital of Harbin Medical University, 148 Baojian Road,
Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province,
China. taisheng1973@gmail.com

Received: 2014-06-06 Revised: 2014-06-21

Accepted: 2014-07-05 Published online: 2014-09-08

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant diseases and has the fourth highest mortality rate worldwide. Chronic hepatitis B virus (HBV) infection is one of the most important etiological factors for HCC. Current studies show that the hepatitis B virus X (HBX) gene plays an important role in the development of HBV-associated HCC. HBX protein is a multifunctional regulator. Though interacting with different host factors, HBX takes part in many cell physiological activities, such as signal transduction, gene transcription, cell cycle progression, apoptosis and autophagy. This review will discuss the biological role of HBX protein in the development of HCC based on the current state of knowledge on this protein.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Hepatitis B virus x

protein; Hepatocellular carcinoma

Wu DH, Tai S. Molecular mechanism of hepatitis B virus X-associated hepatocarcinogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3773-3779 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3773.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3773>

摘要

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 是一种常见的恶性度较高的疾病. 其死亡率在世界排名第4位. 慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的感染, 是其发病的一个重要因素. 目前证据表明乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X, HBX)基因在HBV介导的HCC中发挥着重要作用. HBX蛋白是一种多功能的调节蛋白, 通过与不同的宿主细胞因子相互作用, 来参与细胞信号的传导、转录、细胞周期、凋亡、自噬等多种细胞活动. 本文依据目前研究水平探讨HBX蛋白在HCC发生发展中的生物学作用.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎病毒X蛋白; 肝细胞癌

核心提示: 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是诱发原发性肝癌的主要原因之一, 乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBX)能通过干扰宿主细胞转录、信号转导、细胞周期、DNA修复、细胞凋亡、自噬以及染色体稳定性等引起肝癌的发生, 同时参与肿瘤细胞的侵袭和转移, HBX蛋白在肝癌发生中扮演重要角色, 其租用机制成为HBV相关肝癌研究的热点内容.

吴德海, 邵升. HBX促进肝细胞癌发生发展的分子机制. *世界华人消化杂志* 2014; 22(25): 3773-3779 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3773.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3773>

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上主要的恶性疾病之一, 2000年发病率高

背景资料

原发性肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率居高不下, 我国肝癌以乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关的肝癌患者所占比例较大, HBV基因可以编码多种蛋白, 其中乙型肝炎病毒x蛋白(hepatitis B virus x protein, HBX)在乙型肝炎相关的肝癌的发生发展过程中起着重要作用, 为研究HBV相关肝癌发生发展机制, HBX成为研究热点之一.

同行评议者

王阎, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

研究前沿
HBx蛋白是一种多功能的调节蛋白,具有重要功能,在HBV相关肝癌的发生发展以及侵袭转移中起到重要作用,其研究意义不可忽视。

达50多万例^[1]。全世界HCC患者约75%-80%是由于持续感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)(50%-55%)或者丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)(25%-30%)^[2,3]。尽管实验表明HBV是引起HCC的主要因素^[4],然而其机制还不是很清楚。经过对HBV相关的HCC广泛研究发现,许多因素参与其中。大量证据表明乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBX)基因及其表达产物发挥着重要作用。在HCC发生过程中,HBV DNA整合入宿主细胞中,HBX基因也包含在内,且其仍然保持其活性。HBX引起HCC发生发展的机制已经被各种体内外实验研究,然而具体机制尚不明了。本文主要依据目前的研究结果阐述HBX在HBV相关HCC中的作用。

1 HBX基因与HBX蛋白

HBV基因组是一个长度为3.2 kb的部分双链环形基因组,该基因组拥有4个重叠的开放阅读框架,分别编码病毒包膜乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody, HBcAb)、病毒聚合酶(DNA polymerase, DNAP)和HBX蛋白^[5]。其中HBX蛋白作为一个重要的转录因子,因其在肝癌的发生发展中发挥的多效性的作用而备受瞩目。在哺乳动物嗜肝病毒中,HBX基因编码的HBX蛋白是一种演化过程中高度保守的蛋白,是病毒复制过程中至关重要的蛋白。HBX蛋白是由452个碱基构成的基因编码的长度为154氨基酸的蛋白质,其分子量为17 kDa^[6]。作为一个多功能管理者,HBX通过与宿主细胞内不同的细胞因子相互作用参与许多细胞代谢过程的管理,其中包括信号转导、转录、细胞周期、DNA损伤修复、自噬、凋亡、细胞增殖和基因稳定等^[7]。

2 HBX与表观遗传学改变

表观遗传学的改变是指在不改变DNA碱基序列的基础上,改变基因的表达,这些改变可以被视为基因的“开关”,并最终决定哪些蛋白被转录^[7]。细胞内主要通过DNA的甲基化、组蛋白的修饰和相关RNA的沉默3种方式对基因进行表观沉默^[7,8]。

2.1 HBX参与宿主细胞DNA甲基化的过程 可逆性DNA甲基化主要发生在胞嘧啶-鸟嘌呤二聚体区域(CpGs),甲基基团通过转甲基酶被添

加到该区域胞嘧啶的第5位碳原子上^[9]。DNA甲基化主要由DNA转甲基酶家族(a family of DNA methyltransferases, DNMTs)来构建, DNMTs家族主要有三个成员(DNMT1、DNMT3A和DNMT3B)参与催化特定的转甲基过程^[10]。DNMT1主要参与复制过程中DNA甲基化的重建, DNMT3A和DNMT3B则是介导新的DNA甲基化过程^[8]。目前研究表明这3种DNMTs成员都可以被招募到抑癌基因的启动子上,引起该区域的高甲基化并降低其表达^[10]。而致癌基因启动子上的DNMTs则被释放,导致其低甲基化及相应基因的高表达^[11]。HBX增强DNMT的活性,并导致宿主细胞中抑癌基因CpG区域异常甲基化^[12]。这些基因参与细胞周期的管理、细胞生长、去分化、侵袭、凋亡、免疫逃逸以及异生代谢等多种生理活动,且这些活动都与HBV介导的肝癌的发生发展密切相关^[13]。HBX可以通过自身反式激活活性提高DNMT1和DNMT3A的表达,致使一些具有肿瘤抑制活性基因的启动子高甲基化^[14]。例如负性调节细胞周期的*P16*基因^[14];与肿瘤侵袭和去分化密切相关的钙黏蛋白基因(*E-cadherin*)^[15];介导生长抑制信号传导通路的胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)结合蛋白3(IGF binding protein 3, IGFBP-3)^[16]。近来一些研究表明HBX可以使启动子低甲基化来提高相应基因的表达,这些基因包括一些促进肿瘤发生相关的基因,例如视黄醛脱氢酶1(retinal dehydrogenase 1, *Raldh1*);血浆视黄醇结合蛋白前体(retinol-binding protein precursor, *RBP*);细胞视黄醇结合蛋白1(cellular retinol-binding protein 1, *CRBP1*);以及钙黏素6基因^[17,18]。

2.2 HBX可以导致异常的组蛋白修饰 DNA甲基化状态的改变在HBX介导的肝癌中并不是孤立存在的,其发生通常伴有其他表观遗传学的改变,例如组蛋白的修饰。其主要作用是激起和维持基因的活性状态^[19]。组蛋白修饰在生理上通过与基因转录、复制及DNA修复过程中相关的各种关键蛋白相互作用,来管理DNA序列的使用权限。在肝癌细胞中组蛋白修饰状态通常发证反常的改变,这些改变可以影响细胞的基因表达,从而干扰细胞的正常活动。目前在HBX介导的肝癌细胞中,对于组蛋白修饰改变研究比较热的就是组蛋白赖氨酸残基的乙酰化和甲基化修饰。乙酰化修饰主要由组蛋白乙酰转移酶

(histone acetyltransferases, HAT)和组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylases, HDAC). 目前研究表明HBX促进HBV诱导的肝癌的发生机制之一就是使特定的肿瘤相关基因乙酰化来实现的. 例如, HBX可以占据宿主目的基因的启动子, 增加cAMP反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)结合蛋白(CREB binding protein, CBP)/p300转录复合体(内源性乙酰酶)在该区域的聚集量, 从而导致组蛋白的乙酰化和基因的高表达^[20]. 这一机制在HBX引起的细胞因子白介素-8(interleukin-8, IL-8)和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的高表达中也有发现^[21]. HBX还可以通过导致特定的抑癌基因组蛋白脱乙酰化诱导肝癌的发生. 例如, HBX抑制CDH1和IGFBP-3的表达机制就是分别招募转录因子mSin3A/HDAC1复合体和Sp1/HDAC1复合体(内源性脱乙酰酶)到各自的基因的组蛋白上, 使其脱乙酰化^[22,23]. 近来有研究表明HBX也可以导致组蛋白甲基化, 特别是H3组蛋白赖氨酸4(H3-K4). SET和MYND结构域3(SET and MYND domain-containing 3, SMYD3)的组蛋白H3-K4特异性甲基转移酶(histone methyltransferase, HMT), 可以提高该区域的基因的转录活性^[24]. HBX通过提高SMYD3表达, 反式激活一些致癌基因, 比如*C-MYC*^[25], 其过度表达对肝癌的发生发展起到重要作用.

2.3 HBX介导肝癌细胞中miRNA的改变 HBX可以上调一些miRNAs的表达量, 例如可以靶向沉默肿瘤抑制基因*RASSF1A*的miRNA-602(miR-602)^[26]; 沉默PTEN以提高肿瘤转移的miR-29a和miR-148a^[27,28]等. HBX也可以下调一些miRNAs的量, 例如用以沉默肿瘤转移相关基因*MTA1*的miR-661^[29]; 靶向作用于DNMT3A的miR-101^[30]等.

然而, HBX在调控宿主细胞基因表达中的主要角色, 是作为一种转录因子调控miRNAs的表达还是作为一种辅因子影响DNA甲基化和组蛋白的改变, 还需要进一步探究.

3 HBX、衰老和端粒末端的改变

衰老可以阻止受损细胞的增殖, 同时通过提高肿瘤抑制因子的表达来减少恶变的风险^[31]. 肝硬化患者的肝脏中, 可以观察到衰老表型占优势的肝细胞增殖率的降低以及端粒的缩短和细胞周期阻滞^[32]. 端粒是一种结合在真核细胞染色

体末端的DNA-蛋白复合体, 用以保护染色体末端防止其被降解. 从正常的肝细胞到慢性肝炎细胞, 端粒是逐渐缩短的, 肝癌细胞中最短^[33]. HBX可以作为端粒酶启动子阻遏蛋白*Myc*基因相关锌指(Myc-associated zinc finger, MAZ)的辅阻遏物, 通过提高MAZ蛋白与端粒酶启动子结合能力, 从而抑制端粒酶转录, 导致端粒逐渐缩短^[34]. 所以, 在衰老的肝硬化组织中, 肝细胞想要恶变需要绕过衰老机制并且能够在端粒极度缩短的情况下存活.

另外, 有证据表明乙型肝炎病毒DNA序列可以整合到端粒酶基因组中, 并导致端粒酶表达失调^[35,36]. 而且, HBX还可以提高端粒酶的表达^[37]. 在肝癌细胞中, 尽管端粒酶活性提高, 但是端粒始终很短, 这可以导致端粒稳定性差、染色体稳定性差以及多倍体的出现^[37]. 总之, 大部分肝癌细胞的染色体都表现出高度的不稳定性, 类似于衰老逐渐累积的细胞, 这一点已经在肝硬化患者的肝脏组织中得到证实, 并且这一不稳定性频率会随着细胞的癌变程度提高^[38].

4 HBX与自噬

自噬是一种在进化上保守的细胞新陈代谢过程, 可以使细胞通过降解自身细胞质中的蛋白提供自身所需要的营养物质, 从而使细胞能够在饥饿等恶劣条件下存活^[39]. 根据物质的性质以及运送到溶酶体的方式, 可以将自噬分为巨大囊泡自噬(macroautophagy)、微小囊泡自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy)^[40]. 自噬过程的最初阶段是形成一个双膜的囊泡结构, 叫做初级自噬囊泡(autophagosomes), 用以将需要降解的物质从细胞质中隔离出来. 初级自噬囊泡形成后与溶酶体结合形成单膜的次级自噬囊泡(autolysosomes), 使得囊泡内的物质在多种水解酶及高度酸性的环境下被充分反应, 最终降解为氨基酸、脂肪酸、碳水化合物和核苷酸在细胞内被利用^[41]. 自噬在肝癌细胞对索拉菲尼等化疗药物产生的抵抗过程中发挥着重要作用^[42]. HBX可以通过多种机制来提高细胞的自噬水平.

4.1 HBX与Beclin1 HBX通过激活死亡相关蛋白激酶(death-associated protein kinase, DAPK), 提高Beclin1的表达量来提高自噬^[43-45]. Beclin1可以与磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)形成复合体VPS34, 参与初级自噬囊

相关报道
HBx蛋白已经被广泛研究, 其诱导肝癌发生发展的相关机制也已经通过细胞及动物实验得到证实, 目前国内外关于HBx的文献报道较多, 对于指导临床工作有一定的意义.

创新盘点

本文对HBx在肝癌的发生发展过程中的作用, 调控信号通路的参与以及肝癌的转移机制的最新进展进行了分析.

泡的形成^[46].

4.2 HBX与PI3K/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB或AKT)信号传导通路 HBX可以通过激活PI3K/AKT信号传导通路增强自噬^[47,48]. HBX实现这一过程主要是通过抑制肿瘤抑制因子PTEN来完成的. PTEN通过其去磷酸化作用阻止PI3K下游靶蛋白PIP2生成PIP3, 从而抑制PI3K/AKT信号传导通路^[49]. HBX提高细胞内反应活性氧(reactive oxygen species, ROS)的量, 氧化PTEN蛋白, 使其失活, 从而间接激活PI3K/AKT信号传导通路, 增强自噬的表达^[47,48]. PI3K蛋白家族对于细胞的增殖、分化和转移等有着重要的作用, 该蛋白家族主要有3个亚型, 其中第三亚型(PI3K III)是唯一存在于哺乳动物细胞中的亚型, 也叫VPS34, 可以与Beclin1结合参与自噬初级自噬囊泡的形成^[46,49].

4.3 HBX与溶酶体 HBX除了可以提高自噬的表达量, 还可以抑制自噬的降解. 近来有研究表明HBX可以通过抑制溶酶体的成熟, 影响其活性, 阻止自噬囊泡的降解^[50].

5 HBX对凋亡的影响

维持正常的组织代谢平衡主要依靠细胞增殖和程序性细胞死亡(即凋亡). 凋亡主要负责清除感染、损伤和癌变的细胞以及在组织细胞发展过程中出现在错误地方的细胞. HBX在凋亡方面的影响对于肝癌的发展起到非常重要的作用, 其影响机制较为复杂, 因为HBX同时具有抗凋亡和促凋亡两种活性. 这明显矛盾的作用还没有被解释清楚, 目前较为合理的解释就是高表达的HBX可以促进凋亡, 而低表达的HBX则抑制凋亡^[51].

5.1 HBX的抗凋亡作用 HBX可以抑制P53相关凋亡途径. HBX在细胞浆中与P53形成复合体, 阻止其进入细胞核, 从而阻止了P53在转录过程中的反式激活效应以及与其他转录因子的相互作用^[52,53], 致使许多P53介导凋亡途径的相关基因表达受限, 例如*P21*、*Bax*、*Fas*等^[54]. 另外HBX还可以通过上调凋亡抑制蛋白生存素(survivin)来抑制凋亡^[55]. 生存素还可以与HBX反应蛋白(HBX interacting protein, HBXIP)形成复合体Survivin-HbXIP, 该复合体可以与半胱氨天冬氨酸酶9前体(pro-Caspase9)结合, 阻止其对凋亡蛋白酶活性因子1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf1)的招募, 抑制线粒体

凋亡途径的初始阶段^[7]. HBX还可以通过核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)和CREB途径, 提高甲硫氨酸腺苷转移酶II α 的表达, 致使S-腺苷-甲硫氨酸(S-adenosyl-methionine, SAM)量减少, 来抑制凋亡^[56]. HBX也可以通过提高Wnt/ β -catenin信号通路抑制凋亡^[57]以及扰乱线粒体动态平衡, 增强线粒体的分裂和自我吞噬来削弱凋亡^[58].

5.2 HBX的促凋亡作用 实验研究表明HBX可以通过许多不同的机制来促进凋亡的发生, 例如使Fas/FasL、Bax/Bcl-2等信号通路功能失调; 增强cFADD样IL-1 β 转化酶(cFADD like IL-1 β -converting enzyme, cFLICE)的活性; 提高热休克蛋白60(HSP60)、HSP70、DNA损伤结合蛋白1(DNA damage-binding protein 1, DDB1)以及NF- κ B等蛋白的表达^[59-61]. 另外, 研究表明HBV病毒复制时, HBX可以提高细胞对凋亡杀伤的敏感性; 且细胞用以抵抗凋亡的TNF α , 在HBX的作用下含量也明显降低^[62].

6 HBX与肝癌转移

HBX诱导的肝癌患者, 其复发率和转移率较高, 然而具体机制尚不明朗^[63]. 近来研究表明HBX可以通过激活PI3K/AKT/糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)信号传导通路稳定Snail蛋白, 引起肝癌细胞的上皮间质转化, 从而促进肝癌细胞浸润转移^[64]. HBV DNA整合入宿主细胞DNA时通常会导致HBV DNA的截断, 且主要发生在HBX蛋白的C'末端. 实验证明, HBX蛋白自然条件下C'末端被截短24个氨基酸可以提高HepG2细胞的浸润能力, 且可以增强基质金属蛋白酶10(matrix metalloproteinases 10, MMP10)的转录, 提高肝癌细胞的转移能力^[65]. 另有报道称, HBX可以通过细胞外信号调节激酶(细胞外调节蛋白激酶)/CREB通路提高FoxM1(肝癌细胞转移的一个重要管理者)表达活性来促进肝癌细胞的转移^[66]. HBX还可以通过提高HSP90 α 蛋白和转移相关蛋白1(metastasis-associated protein 1, MTA1)诱导肝癌细胞转移^[67]. 另外, HBX引起细胞转移表型改变之外, 还可以通过自身或与生长因子相互作用提高细胞的运动能力^[63]. 总之, 这些在公认的HBX相关的分子机制基础上寻找到的线索, 都为HBV相关的肝癌浸润转移提供了依据.

7 结论

HCC是一种较为流行且致命性较高的一种癌

症, 目前的研究主要为了阐明其发生的分子机制以便制定更好的治疗方案. HBV是诱发HCC的一个主要危险因素, 但是HBV相关HCC的发病机制尚不完全明了. 实验表明HBX蛋白在肝癌的发生中发挥着重要作用, 这些数据让我们了解了HBX蛋白的细胞转化的潜力, 然而还需要进一步探究. 充分理解HBX蛋白在HCC发生过程中的作用可能为HCC患者的治疗提供新的治疗方案.

8 参考文献

- Motavaf M, Alavian SM. RNA interference: a promising approach for the treatment of viral hepatitis. *Hepat Mon* 2012; 12: 7-8 [PMID: 22451837 DOI: 10.5812/kowsar.1735143X.812]
- Lu SN, Su WW, Yang SS, Chang TT, Cheng KS, Wu JC, Lin HH, Wu SS, Lee CM, Changchien CS, Chen CJ, Sheu JC, Chen DS, Chen CH. Secular trends and geographic variations of hepatitis B virus and hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Int J Cancer* 2006; 119: 1946-1952 [PMID: 16708389]
- Motavaf M, Safari S, Alavian SM. Therapeutic potential of RNA interference: a new molecular approach to antiviral treatment for hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012; 19: 757-765 [PMID: 23043382 DOI: 10.1111/jvh.12006]
- Alavian SM. New globally faces of hepatitis B and C in the world. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2011; 4: 171-174 [PMID: 24834179]
- Zhang H, Wu LY, Zhang S, Qiu LY, Li N, Zhang X, Zhang XZ, Shan CL, Ye LH, Zhang XD. Anti-hepatitis B virus X protein in sera is one of the markers of development of liver cirrhosis and liver cancer mediated by HBV. *J Biomed Biotechnol* 2009; 2009: 289068 [PMID: 19746176 DOI: 10.1155/2009/289068]
- Arzumanyan A, Reis HM, Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 123-135 [PMID: 23344543 DOI: 10.1038/nrc3449]
- Motavaf M, Safari S, Saffari Jourshari M, Alavian SM. Hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma: the role of the virus x protein. *Acta Virol* 2013; 57: 389-396 [PMID: 24294951]
- Tian Y, Yang W, Song J, Wu Y, Ni B. Hepatitis B virus X protein-induced aberrant epigenetic modifications contributing to human hepatocellular carcinoma pathogenesis. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 2810-2816 [PMID: 23716588 DOI: 10.1128/MCB.00205-13]
- Brocato J, Costa M. Basic mechanics of DNA methylation and the unique landscape of the DNA methylome in metal-induced carcinogenesis. *Crit Rev Toxicol* 2013; 43: 493-514 [PMID: 23844698 DOI: 10.3109/10408444.2013.794769]
- Dyachenko OV, Tarlachkov SV, Marinitich DV, Shevchuk TV, Buryanov YI. Expression of exogenous DNA methyltransferases: application in molecular and cell biology. *Biochemistry (Mosc)* 2014; 79: 77-87 [PMID: 24794723 DOI: 10.1134/S0006297914020011]
- Goel A, Mathupala SP, Pedersen PL. Glucose metabolism in cancer. Evidence that demethylation events play a role in activating type II hexokinase gene expression. *J Biol Chem* 2003; 278: 15333-15340 [PMID: 12566445]
- Kew MC. Hepatitis B virus x protein in the pathogenesis of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 144-152 [PMID: 21199526 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06546.x]
- Pogribny IP, Rusyn I. Role of epigenetic aberrations in the development and progression of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 342: 223-230 [PMID: 22306342 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.01.038]
- Zhu YZ, Zhu R, Fan J, Pan Q, Li H, Chen Q, Zhu HG. Hepatitis B virus X protein induces hypermethylation of p16(INK4A) promoter via DNA methyltransferases in the early stage of HBV-associated hepatocarcinogenesis. *J Viral Hepat* 2010; 17: 98-107 [PMID: 19732323]
- Liu J, Lian Z, Han S, Wayne MM, Wang H, Wu MC, Wu K, Ding J, Arbuthnot P, Kew M, Fan D, Feitelson MA. Downregulation of E-cadherin by hepatitis B virus X antigen in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006; 25: 1008-1017 [PMID: 16247464]
- Jogie-Brahim S, Feldman D, Oh Y. Unraveling insulin-like growth factor binding protein-3 actions in human disease. *Endocr Rev* 2009; 30: 417-437 [PMID: 19477944]
- Zheng DL, Zhang L, Cheng N, Xu X, Deng Q, Teng XM, Wang KS, Zhang X, Huang J, Han ZG. Epigenetic modification induced by hepatitis B virus X protein via interaction with de novo DNA methyltransferase DNMT3A. *J Hepatol* 2009; 50: 377-387 [PMID: 19070387 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.019]
- Tong A, Gou L, Lau QC, Chen B, Zhao X, Li J, Tang H, Chen L, Tang M, Huang C, Wei YQ. Proteomic profiling identifies aberrant epigenetic modifications induced by hepatitis B virus X protein. *J Proteome Res* 2009; 8: 1037-1046 [PMID: 19117405 DOI: 10.1021/pr8008622]
- Mathiyalagan P, Keating ST, Du XJ, El-Osta A. Chromatin modifications remodel cardiac gene expression. *Cardiovasc Res* 2014; 103: 7-16 [PMID: 24812277]
- Chan HM, La Thangue NB. p300/CBP proteins: HATs for transcriptional bridges and scaffolds. *J Cell Sci* 2001; 114: 2363-2373 [PMID: 11559745]
- Cougot D, Wu Y, Cairo S, Caramel J, Renard CA, Lévy L, Buendia MA, Neuveut C. The hepatitis B virus X protein functionally interacts with CREB-binding protein/p300 in the regulation of CREB-mediated transcription. *J Biol Chem* 2007; 282: 4277-4287 [PMID: 17158882]
- Arzumanyan A, Friedman T, Kotei E, Ng IO, Lian Z, Feitelson MA. Epigenetic repression of E-cadherin expression by hepatitis B virus x antigen in liver cancer. *Oncogene* 2012; 31: 563-572 [PMID: 21706058]
- Shon JK, Shon BH, Park IY, Lee SU, Fa L, Chang KY, Shin JH, Lee YI. Hepatitis B virus-X protein recruits histone deacetylase 1 to repress insulin-like growth factor binding protein 3 transcription. *Virus Res* 2009; 139: 14-21 [PMID: 18948152 DOI: 10.1016/j.virusres.2008.09.006]
- Hamamoto R, Furukawa Y, Morita M, Iimura Y, Silva FP, Li M, Yagyu R, Nakamura Y. SMYD3 encodes a histone methyltransferase involved in the

应用要点
随着国内外研究对HBx促进肝癌发生发展机制进行全面深入剖析, 对其作用机制得到了更好的认识, 对HBV相关肝癌的诊断及治疗研究有一定意义.

同行评价

本综述主要探讨 HBx 基因在 HBV 介导的 HCC 中的重要作用, 整篇综述内容详实, 叙述逻辑性强, 是一篇比较优秀的综述。

- proliferation of cancer cells. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 731-740 [PMID: 15235609]
- 25 Yang L, He J, Chen L, Wang G. Hepatitis B virus X protein upregulates expression of SMYD3 and C-MYC in HepG2 cells. *Med Oncol* 2009; 26: 445-451 [PMID: 19082926 DOI: 10.1007/s12032-008-9144-1]
- 26 Yang L, Ma Z, Wang D, Zhao W, Chen L, Wang G. MicroRNA-602 regulating tumor suppressive gene RASSF1A is overexpressed in hepatitis B virus-infected liver and hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 803-808 [PMID: 20364114]
- 27 Kong G, Zhang J, Zhang S, Shan C, Ye L, Zhang X. Upregulated microRNA-29a by hepatitis B virus X protein enhances hepatoma cell migration by targeting PTEN in cell culture model. *PLoS One* 2011; 6: e19518 [PMID: 21573166 DOI: 10.1371/journal.pone.0019518]
- 28 Yuan K, Lian Z, Sun B, Clayton MM, Ng IO, Feitelson MA. Role of miR-148a in hepatitis B associated hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e35331 [PMID: 22496917 DOI: 10.1371/journal.pone.0035331]
- 29 Bui-Nguyen TM, Pakala SB, Sirigiri DR, Martin E, Murad F, Kumar R. Stimulation of inducible nitric oxide by hepatitis B virus transactivator protein HBx requires MTA1 coregulator. *J Biol Chem* 2010; 285: 6980-6986 [PMID: 20022949 DOI: 10.1074/jbc.M109.065987]
- 30 Wei X, Xiang T, Ren G, Tan C, Liu R, Xu X, Wu Z. miR-101 is down-regulated by the hepatitis B virus x protein and induces aberrant DNA methylation by targeting DNA methyltransferase 3A. *Cell Signal* 2013; 25: 439-446 [PMID: 23124077 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.10.013]
- 31 Kang TW, Yevsa T, Woller N, Hoenicke L, Wuestefeld T, Dauch D, Hohmeyer A, Gereke M, Rudalska R, Potapova A, Iken M, Vucur M, Weiss S, Heikenwalder M, Khan S, Gil J, Bruder D, Manns M, Schirmacher P, Tacke F, Ott M, Luedde T, Longerich T, Kubicka S, Zender L. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature* 2011; 479: 547-551 [PMID: 22080947]
- 32 Michailidi C, Soudry E, Brait M, Maldonado L, Jaffe A, Ili-Gangas C, Brebi-Mieville P, Perez J, Kim MS, Zhong X, Yang Q, Valle B, Meltzer SJ, Torbenson M, Esteller M, Sidransky D, Guerrero-Preston R. Genome-wide and gene-specific epigenomic platforms for hepatocellular carcinoma biomarker development trials. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 597164 [PMID: 24829571 DOI: 10.1155/2014/597164]
- 33 Plentz RR, Park YN, Lechel A, Kim H, Nellessen F, Langkopf BH, Wilkens L, Destro A, Fiamengo B, Manns MP, Roncalli M, Rudolph KL. Telomere shortening and inactivation of cell cycle checkpoints characterize human hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2007; 45: 968-976 [PMID: 17393506]
- 34 Su JM, Lai XM, Lan KH, Li CP, Chao Y, Yen SH, Chang FY, Lee SD, Lee WP. X protein of hepatitis B virus functions as a transcriptional corepressor on the human telomerase promoter. *Hepatology* 2007; 46: 402-413 [PMID: 17559154]
- 35 Sung WK, Zheng H, Li S, Chen R, Liu X, Li Y, Lee NP, Lee WH, Ariyaratne PN, Tennakoon C, Mulawadi FH, Wong KF, Liu AM, Poon RT, Fan ST, Chan KL, Gong Z, Hu Y, Lin Z, Wang G, Zhang Q, Barber TD, Chou WC, Aggarwal A, Hao K, Zhou W, Zhang C, Hardwick J, Buser C, Xu J, Kan Z, Dai H, Mao M, Reinhard C, Wang J, Luk JM. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2012; 44: 765-769 [PMID: 22634754 DOI: 10.1038/ng.2295]
- 36 Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Borojevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, Aoki M, Hosono N, Kubo M, Miya F, Arai Y, Takahashi H, Shirakihara T, Nagasaki M, Shibuya T, Nakano K, Watanabe-Makino K, Tanaka H, Nakamura H, Kusuda J, Ojima H, Shimada K, Okusaka T, Ueno M, Shigekawa Y, Kawakami Y, Arihiro K, Ohdan H, Gotoh K, Ishikawa O, Ariizumi S, Yamamoto M, Yamada T, Chayama K, Kosuge T, Yamaue H, Kamatani N, Miyano S, Nakagawa H, Nakamura Y, Tsunoda T, Shibata T, Nakagawa H. Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet* 2012; 44: 760-764 [PMID: 22634756 DOI: 10.1038/ng.2291]
- 37 Ozturk M, Arslan-Ergul A, Bagislar S, Senturk S, Yuzugullu H. Senescence and immortality in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2009; 286: 103-113 [PMID: 19070423 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.10.048]
- 38 Guerrieri F, Belloni L, Pediconi N, Levrero M. Molecular mechanisms of HBV-associated hepatocarcinogenesis. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 147-156 [PMID: 23749671 DOI: 10.1055/s-0033-1345721]
- 39 Awan MU, Deng Y. Role of autophagy and its significance in cellular homeostasis. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014; 98: 5319-5328 [PMID: 24743981 DOI: 10.1007/s00253-014-5721-8]
- 40 Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell* 2011; 145: 341-355 [PMID: 21529710 DOI: 10.1016/j.cell.2011.04.005]
- 41 Sergin I, Razani B. Self-eating in the plaque: what macrophage autophagy reveals about atherosclerosis. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 225-234 [PMID: 24746519 DOI: 10.1016/j.tem.2014.03.010]
- 42 Zhai B, Hu F, Jiang X, Xu J, Zhao D, Liu B, Pan S, Dong X, Tan G, Wei Z, Qiao H, Jiang H, Sun X. Inhibition of Akt reverses the acquired resistance to sorafenib by switching protective autophagy to autophagic cell death in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2014; 13: 1589-1598 [PMID: 24705351 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-1043]
- 43 Tang H, Da L, Mao Y, Li Y, Li D, Xu Z, Li F, Wang Y, Tiollais P, Li T, Zhao M. Hepatitis B virus X protein sensitizes cells to starvation-induced autophagy via up-regulation of beclin 1 expression. *Hepatology* 2009; 49: 60-71 [PMID: 19065679]
- 44 Wang P, Wang ZW, Qian HX, Guo QS. [Role of autophagy in HepG-2 cells induced by hepatitis B virus x protein]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2013; 93: 3556-3558 [PMID: 24521902]
- 45 Zhang HT, Chen GG, Hu BG, Zhang ZY, Yun JP, He ML, Lai PB. Hepatitis B virus x protein induces autophagy via activating death-associated protein kinase. *J Viral Hepat* 2014; 21: 642-649 [PMID: 24188325 DOI: 10.1111/jvh.12191]
- 46 Sfakianos JP, Lin Gellert L, Maschino A, Gotto GT, Kim PH, Al-Ahmadie H, Bochner BH. The role of PTEN tumor suppressor pathway staining in carcinoma in situ of the bladder. *Urol Oncol* 2014; 32: 657-662 [PMID: 24840867 DOI: 10.1016/

- j.urolonc.2014.02.003]
- 47 Wang P, Guo QS, Wang ZW, Qian HX. HBx induces HepG-2 cells autophagy through PI3K/Akt-mTOR pathway. *Mol Cell Biochem* 2013; 372: 161-168 [PMID: 23001846]
- 48 Ha HL, Yu DY. HBx-induced reactive oxygen species activates hepatocellular carcinogenesis via dysregulation of PTEN/Akt pathway. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4932-4937 [PMID: 20954279]
- 49 Chalhoub N, Baker SJ. PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 127-150 [PMID: 18767981 DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092311]
- 50 Liu B, Fang M, Hu Y, Huang B, Li N, Chang C, Huang R, Xu X, Yang Z, Chen Z, Liu W. Hepatitis B virus X protein inhibits autophagic degradation by impairing lysosomal maturation. *Autophagy* 2014; 10: 416-430 [PMID: 24401568 DOI: 10.4161/auto.27286]
- 51 Ye L, Dong N, Wang Q, Xu Z, Cai N, Wang H, Zhang X. Progressive changes in hepatoma cells stably transfected with hepatitis B virus X gene. *Intervirology* 2008; 51: 50-58 [PMID: 18334850 DOI: 10.1159/000120289]
- 52 Elmore LW, Hancock AR, Chang SF, Wang XW, Chang S, Callahan CP, Geller DA, Will H, Harris CC. Hepatitis B virus X protein and p53 tumor suppressor interactions in the modulation of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 14707-14712 [PMID: 9405677]
- 53 Lin Y, Nomura T, Yamashita T, Dorjsuren D, Tang H, Murakami S. The transactivation and p53-interacting functions of hepatitis B virus X protein are mutually interfering but distinct. *Cancer Res* 1997; 57: 5137-5142 [PMID: 9371515]
- 54 Wang XW, Gibson MK, Vermeulen W, Yeh H, Forrester K, Stürzbecher HW, Hoeijmakers JH, Harris CC. Abrogation of p53-induced apoptosis by the hepatitis B virus X gene. *Cancer Res* 1995; 55: 6012-6016 [PMID: 8521383]
- 55 Zhang X, Dong N, Yin L, Cai N, Ma H, You J, Zhang H, Wang H, He R, Ye L. Hepatitis B virus X protein upregulates survivin expression in hepatoma tissues. *J Med Virol* 2005; 77: 374-381 [PMID: 16173017]
- 56 Liu Q, Chen J, Liu L, Zhang J, Wang D, Ma L, He Y, Liu Y, Liu Z, Wu J. The X protein of hepatitis B virus inhibits apoptosis in hepatoma cells through enhancing the methionine adenosyltransferase 2A gene expression and reducing S-adenosylmethionine production. *J Biol Chem* 2011; 286: 17168-17180 [PMID: 21247894 DOI: 10.1074/jbc.M110.167783]
- 57 Shen L, Zhang X, Hu D, Feng T, Li H, Lu Y, Huang J. Hepatitis B virus X (HBx) play an anti-apoptosis role in hepatic progenitor cells by activating Wnt/ β -catenin pathway. *Mol Cell Biochem* 2013; 383: 213-222 [PMID: 23934090 DOI: 10.1007/s11010-013-1769-5]
- 58 Kim SJ, Khan M, Quan J, Till A, Subramani S, Siddiqui A. Hepatitis B virus disrupts mitochondrial dynamics: induces fission and mitophagy to attenuate apoptosis. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003722 [PMID: 24339771 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003722]
- 59 Kim HJ, Kim SY, Kim J, Lee H, Choi M, Kim JK, Ahn JK. Hepatitis B virus X protein induces apoptosis by enhancing translocation of Bax to mitochondria. *IUBMB Life* 2008; 60: 473-480 [PMID: 18481805 DOI: 10.1002/iub.68]
- 60 Kim KH, Seong BL. Pro-apoptotic function of HBV X protein is mediated by interaction with c-FLIP and enhancement of death-inducing signal. *EMBO J* 2003; 22: 2104-2116 [PMID: 12727877]
- 61 Kim SY, Kim JK, Kim HJ, Ahn JK. Hepatitis B virus X protein sensitizes UV-induced apoptosis by transcriptional transactivation of Fas ligand gene expression. *IUBMB Life* 2005; 57: 651-658 [PMID: 16203685]
- 62 Lu HZ, Zhou JH, Pongsavee M. Hepatitis B virus X protein up-regulates tumor necrosis factor- α expression in cultured mesangial cells via ERKs and NF- κ B pathways. *Asian Pac J Trop Biomed* 2013; 3: 217-222 [PMID: 23620841 DOI: 10.1016/S2221-1691(13)60053-2]
- 63 Bharadwaj M, Roy G, Dutta K, Misbah M, Husain M, Hussain S. Tackling hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma--the future is now. *Cancer Metastasis Rev* 2013; 32: 229-268 [PMID: 23114844 DOI: 10.1007/s10555-012-9412-6]
- 64 Liu H, Xu L, He H, Zhu Y, Liu J, Wang S, Chen L, Wu Q, Xu J, Gu J. Hepatitis B virus X protein promotes hepatoma cell invasion and metastasis by stabilizing Snail protein. *Cancer Sci* 2012; 103: 2072-2081 [PMID: 22957763 DOI: 10.1111/cas.12017]
- 65 Sze KM, Chu GK, Lee JM, Ng IO. C-terminal truncated hepatitis B virus x protein is associated with metastasis and enhances invasiveness by C-Jun/matrix metalloproteinase protein 10 activation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57: 131-139 [PMID: 22821423 DOI: 10.1002/hep.25979]
- 66 Xia L, Huang W, Tian D, Zhu H, Zhang Y, Hu H, Fan D, Nie Y, Wu K. Upregulated FoxM1 expression induced by hepatitis B virus X protein promotes tumor metastasis and indicates poor prognosis in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 600-612 [PMID: 22613004 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.020]
- 67 Li W, Miao X, Qi Z, Zeng W, Liang J, Liang Z. Hepatitis B virus X protein upregulates HSP90 α expression via activation of c-Myc in human hepatocarcinoma cell line, HepG2. *Virol J* 2010; 7: 45 [PMID: 20170530 DOI: 10.1186/1743-422X-7-45]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



针刺对肠运动的调节作用及其神经机制

毛廷丽, 周思远, 赵敏, 李瑛

背景资料
胃肠动力障碍性疾病是消化系统的常见病, 近年来针刺对胃肠运动的影响已取得一定进展。对其结果现有研究尚缺乏统一结论, 因此针刺对肠运动的调节效应及其机制的文献总结分析具有重要意义。

毛廷丽, 周思远, 赵敏, 李瑛, 成都中医药大学针灸推拿学院四川省成都市 610075
毛廷丽, 在读硕士, 主要从事针灸推拿的研究。
国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2011CB505200
国家自然科学基金资助项目, No. 81273853
作者贡献分布: 本文文献分析与写作由毛廷丽与周思远完成; 文献检索由毛廷丽与赵敏完成; 李瑛审校。
通讯作者: 李瑛, 教授, 610075, 四川省成都市金牛区十二桥路37号, 成都中医药大学针灸推拿学院。jiale@mail.sc.cninfo.net
电话: 028-66875811
收稿日期: 2014-05-21 修回日期: 2014-07-07
接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-08

Effect of acupuncture on intestinal motility and related neural mechanisms

Ting-Li Mao, Si-Yuan Zhou, Min Zhao, Ying Li

Ting-Li Mao, Si-Yuan Zhou, Min Zhao, Ying Li, College of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: the Major State Basic Research Development Program of China (973 Program), No. 2011CB505200; and the National Natural Science Foundation of China, No. 81273853

Correspondence to: Ying Li, Professor, College of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shierqiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. jiale@mail.sc.cninfo.net
Received: 2014-05-21 Revised: 2014-07-07

Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-08

Abstract

We review the literature about the effect of acupuncture on intestinal motility in recent 10 years and analyze the related neural mechanisms. In addition to the enhancing or inhibitory effect on intestinal movement, acupuncture can show a bidirectional modulatory effect on intestinal function. The neural mechanism related to acupuncture involves the central nervous system, the autonomic nervous system and the enteric nervous system. Most of acupuncture studies focused on the gastric motility, and there is a lack of studies on the intestinal motility. More acupuncture studies on intestinal motility should

be conducted, and the quality of studies should be enhanced. Future research should pay attention to the central mechanism and the signal transduction pathways related to acupuncture.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acupuncture; Intestinal motility; Neural mechanisms

Mao TL, Zhou SY, Zhao M, Li Y. Effect of acupuncture on intestinal motility and related neural mechanisms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3780-3785 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3780.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3780>

摘要

本文综述近十年来关于针刺调节肠运动的相关文献, 分析针刺对肠运动的调节作用及其神经机制。结果显示针刺对肠运动的影响除了增强或抑制效应外, 还可表现为对肠道功能的双向、良性调节作用。而针效发挥的神经机制主要由中枢神经系统、外周神经系统、肠神经系统共同参与。现有针刺调节胃肠动力的研究以胃运动为主, 缺乏对肠运动调节的研究, 且目前的研究结果仍然存在一些问题。建议开展更多针刺调节肠运动的研究, 并加强研究质量。在神经机制方面, 今后的研究应侧重对参与针效发挥的中枢机制以及针刺信号传导通路的探讨。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 针刺; 肠运动; 神经机制

核心提示: 本文总结针刺对肠运动的调节作用主要表现为增强、抑制和双向良性调节效应, 并分析其神经机制。针对现有文献存在的问题, 应加强对研究质量的控制, 建议后续研究侧重于针效发挥的中枢机制、针刺信号传导通路。

毛廷丽, 周思远, 赵敏, 李瑛. 针刺对肠运动的调节作用及其神经机制. *世界华人消化杂志* 2014; 22(25): 3780-3785 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3780.asp>

同行评议者
刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3780.asp DOI:
http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3780

0 引言

针灸疾病谱^[1]研究显示针刺治疗消化系统疾病具有确切疗效, 近年来相关研究^[2]证实针灸对于胃肠疾病疗效显著, 现代实验研究^[3]亦证明针刺对胃肠功能具有明显的调节作用. 针刺对肠道运动的干预是针刺治疗消化系统疾病特别是胃肠动力障碍性疾病的一个重要方面^[4], 因而针刺对于胃肠运动的调节越来越受到研究者们的关注. 研究^[5,6]表明针刺对胃肠的这种调节作用受诸多因素影响, 不同的针刺方法、频率、腧穴以及机体的状态或内外环境都可使针效呈现很大差异. 然对其机制现有研究仍未有明确结论, 对此我们查阅近十年来的相关文献, 现分析总结如下.

1 针刺对肠运动和肠电的影响

胃肠电活动是胃肠动力的基础, 胃肠运动过程中伴随电活动, 最终通过其平滑肌运动体现出来, 平滑肌的运动与平滑肌的电活动密切相关^[7]. 胃肠电活动作为反映胃肠功能的一项客观电生理指标, 可间接反映结肠动力状况^[8], 在病理条件下, 肠道运动和肠电均可表现出异常, 因此针刺对肠电活动影响也可在一定程度上反映出对肠运动的调节作用. 然而针刺对肠道运动和肠电的干预在不同因素作用下可表现为不同的调节效应.

1.1 针刺对肠运动和肠电的增强效应 Peng等^[9]电针手术造模引起的部分肠梗阻Sprague-Dawley(SD)大鼠足三里穴, 研究发现与非处理组相比针刺能改善肠梗阻引起的阻塞现象, 并明显增加其减慢的小肠肠电的频率和振幅. Luo等^[10]研究表明电针刺激大鼠足三里穴可以促进结肠的收缩功能, 说明针刺对于肠运动有一定的增强作用. Sun等^[11]研究证实电针狗足三里穴能改善其胰高血糖素诱发的肠功能减弱, 增强其肠道的收缩功能和小肠的运输功能, 且这种效应可以分别被纳洛酮以及阿托品阻断和部分阻断. 柯晖^[12]发现针刺小肠运动抑制型模型大鼠足三里、内关、梁丘三穴后, 小肠平滑肌动作电位频率均显著增高, 小肠运动的抑制状态得到明显改善, 肠运动功能增强. 方正清等^[13]发现电针足三里可使功能性消化不良模型大鼠结肠肠电图的频率、幅值均明显增高, 波形不规则程度

增大, 说明电针足三里穴可增强肠动力、协调胃肠运动. 沈菁等^[14]研究显示针刺足三里、养老、曲池能使小肠电振幅上升, 针刺足三里、养老、通里、内关等穴位能调节肠运动的节律. 王伟宁等^[15]研究发现针刺结合结肠水疗治疗慢传输型便秘(slow transit constipation, STC), 结果显示与治疗前比较, 治疗后结肠肠电频率和波幅均有不同程度的增加, 说明针刺可以改善STC患者肠电, 促进结肠运动, 从而缓解其临床症状.

1.2 针刺对肠运动的抑制效应 针刺除了具有增强肠运动的效应外, 亦有抑制肠道运动的功能. 王海萍等^[16]针刺SD大鼠天枢穴, 与针刺前基础值相比其移行性复合运动肠电快、慢波及肠运动的频率和幅值均有明显下降, 说明针刺天枢穴对游离肠管大鼠空肠平滑肌肌电、肠运动均有不同程度的抑制作用. 朱青艳^[17]采用电针束缚应激模型大鼠上巨虚穴, 与对照组相比结肠小珠排出时间显著缩短, 蓝斑核(locus coeruleus, LC)脊髓L6-S1的C-FOS平均光密度值显著增高, 说明电针束缚应激大鼠上巨虚可明显抑制结肠运动功能. 王艳杰等^[18]针刺腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS)模型大鼠眼针穴区, 与模型组对比, 穴区组大鼠结肠SP、NK1蛋白表达水平显著降低, 结肠运动功能受到抑制. 王智君等^[19]研究电针对肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)大鼠肠道运动的调节作用结果显示, 同假电针组比较电针组治疗后30 min内IBS大鼠结肠蠕动频率明显下降, 说明电针对IBS大鼠异常增加的肠道运动有明显的抑制作用. 常梦娟等^[20]发现针刺可以抑制腹泻小鼠小肠推进, 并对受损的小肠黏膜病理损伤有一定的改善作用. Kim等^[21]针刺清醒状态下狗的大肠经穴, 实验发现针刺长强穴对结肠肠电有明显的抑制作用, 可缓解因肠功能亢进导致的腹泻.

1.3 针刺对肠运动和肠电的双向调节效应 实验研究表明^[22]针刺对胃肠运动的影响除了单向的抑制或者增强效应外, 更多的表现为在病理条件下对肠道功能的双向、良性调节, 即根据机体功能状态和相关条件的不同, 对于肠运动功能低下者可促其蠕动回升, 对于肠运动功能亢进者使之运动减缓, 从而使不正常的肠道运动趋于正常状态. 秦庆广等^[23]针刺正常大鼠天枢穴可降低空肠收缩的频率和波幅, 针刺腹泻大

研究前沿
针刺对肠运动功能的增强、抑制及良性的双向调节效应是本领域的研究热点之一. 其神经机制主要是对中枢神经系统(central nervous system, CNS)、自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)和肠神经系统(enteric nervous system, ENS)的探讨, 后续对神经机制的研究应加强对参与针效发挥的中枢核团、神经递质的探讨以及对针刺信号传导通路的研究.

相关报道
秦庆广等针对针刺调节肠运动功能的研究, 结果显示针刺天枢对腹泻状态大鼠的空肠运动有明显的抑制作用; 对便秘状态的大鼠远端结肠运动则表现为促进作用. 研究的结果说明针刺对肠运动功能有明显的双向调节效应.

创新盘点
本文对针刺调节肠运动功能近十年的相关文献进行了整理,同时试图总结分析其针效发挥的神经机制,分别阐释了针刺对CNS、ANS和ENS的调节效应。

鼠天枢可降低空肠运动的频率和波幅,而针刺正常大鼠天枢可增加远端结肠运动的频率和波幅,针刺便秘模型大鼠天枢使远端结肠的运动加快,波幅增大。说明针刺天枢对正常和腹泻状态大鼠的空肠运动有明显的抑制作用;对正常和便秘状态的大鼠远端结肠运动均有明显的促进作用。张娜等^[24]采用颈外静脉给药使大鼠空肠处于正常、运动亢进、运动抑制状态,电针三种状态下大鼠天枢、曲池、上巨虚和大肠俞穴,通过比较针刺前后空肠内压变化,结果发现天枢、曲池对空肠运动的影响表现为单向优势效应,即天枢表现为抑制效应,曲池表现为兴奋效应;而大肠俞在空肠正常状态下表现为抑制效应,在空肠运动抑制和亢进状态下均表现为兴奋状态。孙彦辉等^[25]等测定STC大鼠与正常大鼠的结肠肌电,比较发现,STC模型大鼠结肠肌电慢波的改变呈双向性,即一部分表现为频率减慢、振幅增加;另一部分表现为频率增快、振幅不等。针刺结肠慢波频率减慢组大鼠,能增加其频率,降低振幅;而针刺结肠慢波频率加快组大鼠,能减慢其频率。周惠芬等^[26]针刺泻药性模型大鼠可使其结肠肌电振幅增高,频率加快或减慢,呈双向调节作用。

2 针刺调节肠运动的神经机制

2.1 针刺对中枢神经系统的调节 中枢神经系统(central nervous system, CNS)对传入和传出信号调控机制的改变是导致胃肠病特别是功能性胃肠病发生的病因。调节肠道运动的基本中枢位于脑干和延髓水平, Gamboa-Esteves等^[27]报道大鼠延髓存在一条延髓内脏带(medullary visceral zone, MVZ), MVZ内部以孤束核(nuclei tractus solitarii, NTS)为中心,通过各核团间的纤维相互联系,构成以延髓内脏活动调控为主的中枢,也是胃肠动力重要的调控中枢。Noguchi^[28]针刺上巨虚和足三里可激活NTS和迷走神经背核神经元放电,影响胃电活动,从而调节胃肠运动。另有研究表明^[29,30],不同躯体部位及耳针刺刺激信号的传入可在NTS进行汇聚。此外,延髓头端腹外侧区(rostral ventrolateral medulla, RVLM)控制着中枢交感的传出,接受针刺膈穴的传入性投射并整合针刺效应,可通过乙酰胆碱、血管紧张素、谷氨酸等递质的释放增强中枢交感传出,也可释放阿片肽、5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)、 γ -氨基丁酸一类递质抑制中枢交

感传出^[31]。

此外, LC脑内弓状核等都参与了针效发挥^[5]。朱青艳^[17]以束缚应激动物模型模拟人类IBS,诱导结肠运动加快,并诱发了脊髓L6-S1节段C-FOS蛋白表达,电针上巨虚治疗后结果显示脊髓及LC的C-FOS表达受到抑制,相关应激中枢神经元的活化程度减弱,推测出电针可通过抑制脑肠轴中枢端(脊髓、LC)对结肠传入信息的放大作用,从而通过副交感神经的传出通路相应改变中枢对结肠功能的调控,达到抑制结肠运动亢进的作用。

2.2 针刺对外周神经系统的调节 外周神经系统主要是自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)中的交感神经和副交感神经(迷走神经)。已有研究^[32]证明,针刺对肠运动的兴奋效应主要通过迷走神经实现,而抑制效应则是由交感神经和副交感神经共同实现。王渊^[33]研究发现电针天枢、大肠俞穴对胃肠功能的调节作用以抑制胃肠运动为主,曲池、上巨虚穴对胃肠功能的调节作用以促进胃肠运动为主。另有研究^[34,35]亦显示针刺腹部膈穴时,激活交感神经结,使其放电频率加快,可引起胃肠运动的抑制性反应,其反射中枢在脊髓。交感神经即来源于脊髓胸段T9-T12^[36],其支配肠道的交感神经元位于脊髓下胸段T10-T12,与天枢穴的交感传入神经元位于T6-T12重叠^[37],张玉翠等^[38]研究结果显示电针天枢穴对大鼠胃运动异常模型胃内压有明显调节作用,这也可能是天枢穴能够抑制肠运动的外周机制。针刺天枢穴交感神经兴奋可促进节后纤维释放去甲肾上腺素,并主要通过肠神经元实现对其胃肠机能的传出作用,从而对肠运动产生抑制作用。因此针刺天枢等腹部的穴位即可激活交感神经而对肠道运动产生抑制效应。

Iwa等^[39]报道电针大鼠足三里穴可加快结肠传输,并可明显增强远端结肠运动幅度,而对远端结肠去外在神经处理或预先注射的阿托品可阻断该效应,故推断这种促进效应是通过骶骨副交感传出神经进行的。副交感神经起源于迷走神经背核,其节前纤维可与胃肠组织内在神经元形成突触,发出节后纤维支配平滑肌细胞、腺上皮细胞,迷走神经兴奋能激活肠神经系统,增强消化道整体功能活动从而加强肠的运动,王金金等^[40]指出曲池穴的躯体传入信号主要投射到C6-C7,上巨虚穴的躯体传入信号主要投射到L5-S1,与支配肠道的交感神经元的神经

节段不同, 而针刺四肢部位的穴位可改善肠道动力不足引起的胃肠道症状, 这是因为针刺四肢部穴位可激活迷走神经从而产生促进肠道运动的作用^[32,38,41]。

2.3 针刺对肠神经系统的调节 肠神经系统(enteric nervous system, ENS)是胃肠内在的神经系统, 作为人体的“第二大脑”ENS能够释放几乎所有中枢神经系统中的神经递质和调质^[42], 并通过有机的神经环路局部控制肌肉、分泌性上皮和血管系统, 从而调节肠道运动^[43]。ENS包括肌间神经丛和黏膜下神经丛, 前者与肠平滑肌运动有关, 后者与肠分泌功能有关, 因此ENS的功能与肠运动状态息息相关。

ENS的功能状态较大幅度受肠神经节细胞和肌间神经丛影响, 王梅等^[44]研究发现肠运动功能障碍结肠超微结构有明显病理损害, 另有针对肠动力异常患者的研究^[45,46]显示其结肠病理切片可见肌间神经丛的神经元胞体数量明显减少并发成变形、变性, 其神经束轴突及树突扩张并有间质代偿性增生。丁曙晴等^[47]利用大黄水煎液灌胃制作大鼠便秘模型, 发现模型大鼠结肠前环纵肌纤维增粗, 排列紊乱, 空泡样改变, 神经节细胞减少, 节细胞阳性表达染色下降, 而针刺后环纵肌修复好转, 神经节细胞空泡样改变好转。李红岩等^[48]针刺大黄制作的STC大鼠模型, 发现针刺可恢复其结肠传输功能, 并可改善模型大鼠损伤的肌间神经丛超微结构。由此说明针刺可通过调节肠神经节细胞和肌间神经丛从而调控肠神经系统, 以此对肠运动产生抑制或者增强效应。

3 结论

研究^[49,50]证实在不同条件下针刺对肠运动具有良好的调节效应, 这种效应包括对肠运动的增强和抑制以及良性的双向调节效应。现代研究对其神经机制的研究已取得一定进展, 针刺对肠运动的神经调节是由CNS、ANS和ENS共同完成的^[31]。其中CNS通过ANS和下丘脑-垂体-肾上腺轴与ENS联系, CNS对胃肠道状态的感知通过传入神经元进行, 然后通过ENS中的传出神经调控消化功能^[51], 从而影响肠道的运动。针刺对胃肠道运动的调整是以多层次、多途径的形式进行的, 针刺信号向中枢的传递是通过外周经各级水平到达大脑皮层的内脏神经投影区, 在高位中枢与内脏器官发出的冲动相互汇

合, 发挥对脏器的调整作用。秦庆广等^[23]的研究发现针刺天枢对空肠运动的抑制正是通过体表-交感反射通路来实现的, 而对远端结肠的运动的促进作用则通过体表-副交感反射完成。此外有研究^[52]显示电针天枢穴通过躯体感觉-NTS-RVLM-交感传出通路抑制胃肠运动; 而电针足三里穴则通过躯体传入-NTS-CMV-迷走传出通路兴奋胃肠运动。总之, 针刺对胃肠运动的神经调节中ANS是CNS与ENS的桥梁, 针效的发挥主要通过交感、副交感神经元的传入和传出, 并经过中枢各核团的整合和对信号的调控, 交通协调脑肠神经^[53]。

诚然, 针刺对消化系统的影响实验研究颇多, 但现有研究仍然存在一些问题: (1)现有针刺调节胃肠运动的实验研究多是对胃运动和胃电的调节, 针刺影响胃肠运动的文献总结大多仅是对胃运动的总结; (2)目前针灸调节肠运动的研究以实验研究为主, 现有研究质量参差不齐, 研究结果存在科学问题不明晰、研究条件控制不良、研究指标混乱、研究结果之间相互矛盾、单个研究结论泛化等问题; (3)在神经机制方面, 虽初有雏形, 但仍然不甚清楚。此外, 关于针刺对肠神经系统的双向良性调节作用研究较少见。随着研究的进一步深入, 希望以后的研究中能够更多的开展针刺调节肠运动的研究, 并严格控制研究质量。神经机制方面, 建议加强对参与针效发挥的中枢核团、神经递质及其相互作用的深入探讨以及对针刺信号的传导通路的进一步研究, 以期临床提供科学合理的理论指导。

4 参考文献

- 1 杜元灏, 李桂平, 林雪, 李晶. 消化系统针灸病谱的研究. 针灸临床杂志 2006; 22: 1-2
- 2 吴剑之, 吴晓亮. 针灸治疗消化系统疾病的机制研究概述. 中国中医急症 2012; 21: 1115-1116
- 3 张乐乐, 方剑乔. 针刺调节胃肠功能活动研究进展. 浙江中西医结合杂志 2009; 19: 594-595
- 4 庞海燕. 针灸治疗胃肠动力障碍性疾病的临床和基础研究进展. 中国中西医结合杂志 1999; 19: 188-191
- 5 吴松, 李佳, 梁凤霞, 金鸿韵, 王华. 针刺对胃肠电活动的影响(英文). 世界针灸杂志 2011; 21: 50-56
- 6 于文静, 余芝, 徐斌. 针刺双向调节效应影响因素的研究进展. 上海针灸杂志 2012; 31: 703-706
- 7 方正清, 尹刚, 许冠荪, 申国明, 张荣军, 洪丽莉, 侯雪民. 单纯性肥胖大鼠胃肠电变化及针刺的调制作用. 中国中医药科技 2005; 12: 203-204
- 8 何俊堂, 刘海峰, 房殿春, 龙庆林, 王国安. 慢传输型便秘大鼠结肠肌电生理变化及其意义. 解放军医学杂志 2004; 29: 857
- 9 Peng MF, Li K, Wang C, Zhu XY, Yang Z, Zhang

应用要点
本文通过对针刺影响肠运动功能的总结并对其机制进行分析, 了解本领域现有研究的进展和利弊, 为以后科研的开展提供方向并为针灸临床提供科学的理论指导。

名词解释

胃肠电图: 是以表面电极于腹壁胃肠投影位置引导并经电子学处理得胃肠电信号。作为能间接反映胃肠运动的无创性方法, 其电活动主要包括静息膜电位、慢波和动作电位。

- GH, Wang PH, Wang YH, Tang LJ, Zhang L. Therapeutic effect and mechanism of electroacupuncture at Zusanli on plasticity of interstitial cells of Cajal: a study of rat ileum. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 186 [PMID: 24908398]
- 10 Luo D, Liu S, Xie X, Hou X. Electroacupuncture at acupoint ST-36 promotes contractility of distal colon via a cholinergic pathway in conscious rats. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 689-693 [PMID: 17768682]
- 11 Sun Y, Song G, Yin J, Chen J, Chen JH, Song J, Chen JD. Effects and mechanisms of electroacupuncture on glucagon-induced small intestinal hypomotility in dogs. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 1217-1223, e318 [PMID: 20723072 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01565.x]
- 12 柯晖. 针刺不同经穴对肠运动抑制大鼠小肠电活动的影响差异及机制研究. 长沙: 湖南中医学院, 2008
- 13 方正清, 申国明, 徐颖, 李卫东, 许冠赫. 电针和半夏泻心汤对功能性消化不良大鼠胃肠电图的影响. *安徽中医学院学报* 2005; 24: 14-16
- 14 沈菁, 严洁, 常小荣, 林亚平, 王超, 李江山. 从针刺十二经穴对健康人体表胃小肠电的影响探讨经穴与脏腑相关的特异性关系. *中华中医药学刊* 2008; 26: 2352-2354
- 15 王伟宁, 刘丽, 徐赛群, 叶冠男. 针刺联合结肠水疗对慢传输型便秘肠电的影响. *中国现代医学杂志* 2010; 10: 1585-1586
- 16 王海萍, 高昕妍, 刘坤, 朱兵. 针刺“天枢”穴对游离肠管大鼠空肠消化间期移行性复合运动肠电和肠运动的影响. *中国针灸* 2014; 5: 471-476
- 17 朱青艳. 电针上巨虚对急性束缚应激大鼠结肠功能的调节作用及中枢机制研究. 武汉: 湖北中医学院, 2008
- 18 王艳杰, 张立德, 柴纪严, 刘慧慧, 刘旭东, 王德山. 针刺眼穴区与非穴区对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠P物质及神经激肽I型受体表达的影响. *中华中医药杂志* 2014; 29: 426-429
- 19 王智君, 李伟民. 电针对肠易激综合征大鼠肠道运动异常的调节作用. *中西医结合学报* 2010; 09: 883-886
- 20 常梦娟, 张田宁, 吴生兵, 曹健, 高纺, 周美启. 针刺天枢穴对腹泻模型小鼠肠运动的影响. *中医药临床杂志* 2013; 4: 331-332
- 21 Kim HY, Hahm DH, Pyun KH, Lee HJ, Nam TC, Shim I. Effect of traditional acupuncture on proximal colonic motility in conscious dogs. *J Vet Med Sci* 2006; 68: 603-607 [PMID: 16820718]
- 22 孟庆玲. 电针内关, 足三里穴对胃运动异常模型大鼠孤束核内C-FOS表达及胃内压的影响. 长沙: 湖南中医药大学, 2012
- 23 秦庆广, 王海萍, 刘坤, 赵玉雪, 贲卉, 高昕妍, 朱兵. 针刺天枢对正常、便秘和腹泻模型大鼠不同肠段运动功能的双向调节效应. *世界中医药* 2013; 8: 245-249
- 24 张娜, 余芝, 徐斌. 电针对大鼠不同状态下空肠运动的双向调节效应研究. *世界中医药* 2013; 3: 255-258
- 25 孙彦辉, 孙永辉, 肖红玲, 孙立虹, 郭新宇, 马海丰, 梁玉磊. 温针灸对慢传输型便秘大鼠结肠肌电的影响. *时珍国医国药* 2012; 23: 1176-1177
- 26 周惠芬, 王玲玲, 衣运玲, 余芝, 鞠传慧, 马飞翔. 针刺结合西沙必利对慢传输便秘大鼠结肠肌电的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3402-3407
- 27 Gamboa-Esteves FO, Tavares I, Almeida A, Batten TF, McWilliam PN, Lima D. Projection sites of superficial and deep spinal dorsal horn cells in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Brain Res* 2001; 921: 195-205 [PMID: 11720726]
- 28 Noguchi E. Mechanism of reflex regulation of the gastroduodenal function by acupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008; 5: 251-256 [PMID: 18830456 DOI: 10.1093/ecam/nem077]
- 29 孟卓, 吕国蔚. “足三里”-脊髓背角-孤束核的机能联系. *中国科学B辑* 1992; (4): 393-399
- 30 梅志刚, 朱兵, 高昕妍. 耳针作用的形态学基础-来自HRP神经示踪法的证据. *时珍国医国药* 2009; 20: 2675-2677
- 31 任彬彬, 余芝, 徐斌. 针刺对胃肠运动双向调节作用概述. *中国针灸* 2012; 32: 765-768
- 32 Noguchi E. Acupuncture regulates gut motility and secretion via nerve reflexes. *Auton Neurosci* 2010; 156: 15-18 [PMID: 20663717 DOI: 10.1016/j.autneu.2010.06.010]
- 33 王渊. 电针不同穴位对功能性肠病大鼠双向调节机制初探. 南京: 南京中医药大学, 2013
- 34 Rong PJ, Zhu B, Huang QF, Gao XY, Ben H, Li YH. Acupuncture inhibition on neuronal activity of spinal dorsal horn induced by noxious colorectal distention in rat. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1011-1017 [PMID: 15742405]
- 35 Takahashi T. Mechanism of acupuncture on neuromodulation in the gut--a review. *Neuromodulation* 2011; 14: 8-12; discussion 12 [PMID: 21992155 DOI: 10.1111/j.1525-1403.2010.00295.x]
- 36 Hill CE, Ngu MC. Development of the extrinsic sympathetic innervation to the enteric neurones of the rat small intestine. *J Auton Nerv Syst* 1987; 19: 85-93 [PMID: 3598054]
- 37 Sato A, Sato Y, Uchida S. Reflex modulation of visceral functions by acupuncture-like stimulation in anesthetized rats. *Internat Tional Congress Series* 2002; 111-123 [DOI: 10.1016/S0531-5131(02)00418-1]
- 38 张玉翠, 于隽, 孟庆玲, 李江山. 电针不同神经节段膈穴对大鼠胃运动异常模型胃内压的影响. *湖南中医药大学学报* 2011; 31: 65-68
- 39 Iwa M, Matsushima M, Nakade Y, Pappas TN, Fujimiya M, Takahashi T. Electroacupuncture at ST-36 accelerates colonic motility and transit in freely moving conscious rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G285-G292 [PMID: 16254048]
- 40 王金金, 蒋松鹤, 李莎莎, 蒋培伟, 楼新法. 十二经脉四肢远端腧穴与脊髓神经节段支配规律的关系. *中华中医药学刊* 2008; 26: 1272-1273
- 41 Li YQ, Zhu B, Rong PJ, Ben H, Li YH. Neural mechanism of acupuncture-modulated gastric motility. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 709-716 [PMID: 17278193]
- 42 柯美, 云周吕. 神经胃肠病学与动力临床与基础. 第1版. 北京: 科学出版社, 2005: 143-145
- 43 Gershon MD. The second brain. New York: Harper-Collins Publishers, 1998
- 44 王梅, 吕宾, 范一宏, 杨林, 许毅. 刺激性泻剂对大鼠结肠肌间神经丛超微结构的影响. *基础医学与临床* 2005; 25: 434-436
- 45 Wedel T, Spiegler J, Soellner S, Roblick UJ, Schiedeck TH, Bruch HP, Krammer HJ. Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon. *Gastroenterology* 2002; 123: 1459-1467 [PMID: 12404220]
- 46 El-Salhy M. Chronic idiopathic slow transit constipation: pathophysiology and management. *Colorectal Dis* 2003; 5: 288-296 [PMID: 12814404]
- 47 丁曙晴, 丁义江, 季新涛, 韩惦梅, 孙明明, 霍维宇, 黄书亮, 耿建祥. 针刺对便秘模型大鼠PGP9.5表达的影响

- 响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2184-2187
- 48 李红岩, 张燕, 卞红磊. 慢传输型便秘大鼠结肠肌间神经丛变化的研究. 河北医药 2009; 31: 2384-2386
- 49 Yin J, Chen JD. Gastrointestinal motility disorders and acupuncture. *Auton Neurosci* 2010; 157: 31-37 [PMID: 20363196 DOI: 10.1016/j.autneu.2010.03.007]
- 50 秦庆广. 针刺对不同状态肠运动的调节作用和神经机制研究. 武汉: 湖北中医药大学, 2013
- 51 张洪领, 杨春敏. 功能性消化不良的脑肠轴机制研究进展. 实用医学杂志 2010; 26: 3265-3266
- 52 刘坤. 孤束核在针刺调节大鼠血压及胃肠感觉和运动中的作用. 北京: 中国中医科学院, 2012
- 53 周正华, 马玲玲. 肠易激综合征与神经-内分泌-免疫网络关系. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 106-109

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



同行评价
本文就针刺对肠运动的调节作用及其神经机制研究进展做了概述, 为以后更多开展针刺调节肠运动的研究提出一些建议, 对临床治疗提供了科学合理的理论指导。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014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)

四君子汤及其活性物质对胃肠动力作用的研究进展

潘程程, 李岩

背景资料
胃肠动力障碍性疾病发病率的剧增引起国内外医学界的广泛关注。随着胃肠动力学理论基础的发展, 研究中药对胃肠动力的作用机制也不断深入, 从整体水平到细胞水平, 甚至到分子水平。因中药疗效确切且不良反应小, 越来越受到关注。

潘程程, 李岩, 中国医科大学附属盛京医院消化内科 辽宁省沈阳市 110000
作者贡献分布: 本文综述由潘程程完成; 李岩审校。
通讯作者: 李岩, 教授, 主任医师, 110000, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院消化内科。
yanli0227@126.com
电话: 024-96615-26111
收稿日期: 2014-06-09 修回日期: 2014-06-28
接受日期: 2014-07-01 在线出版日期: 2014-09-08

Effect of Sijunzi decoction and its active substances on gastrointestinal motility

Cheng-Cheng Pan, Yan Li

Cheng-Cheng Pan, Yan Li, Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China
Correspondence to: Yan Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. yanli0227@126.com
Received: 2014-06-09 Revised: 2014-06-28
Accepted: 2014-07-01 Published online: 2014-09-08

Abstract

Sijunzi decoction (SJZD), earliest recorded in Taiping Huimin Heji Ju Fang, is a classic recipe for the therapy of spleen deficiency. The recipe consists of merely four kinds of traditional Chinese herbs (ginseng, rhizoma atractylodis macrocephalae, poria cocos and licorice), but it has wide clinical applications and good efficacy, especially in the treatment of gastrointestinal function. It is reported that each component of the SJZD has different effects on gastrointestinal movement. Experimental studies have shown that SJZD has bidirectional modulatory effects on gastrointestinal motility and can therefore treat gastrointestinal movement dysfunction.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sijunzi decoction; Gastrointestinal motility; Ginseng; Rhizoma atractylodis macrocephalae; Poria cocos; Licorice

Pan CC, Li Y. Effect of Sijunzi decoction and its active

substances on gastrointestinal motility. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(25): 3786-3790 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3786.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3786>

摘要

四君子汤是治疗脾虚证的经典方剂, 出自宋代《太平惠民和剂局方》。本方由人参、白术、茯苓、甘草四味药物组成, 组方简单, 但临床应用广泛且有不俗疗效, 尤其是在胃肠功能方面有相当多的研究。据报道方中四味药对胃肠运动的影响不一, 通过实验研究发现其合剂对胃肠动力具有双向调节作用, 进而治疗胃肠运动紊乱引起的疾病。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 四君子汤; 胃肠动力; 人参; 白术; 茯苓; 甘草

核心提示: 四君子汤治疗为脾虚证的经典方剂, 临床应用广泛, 尤其在脾胃病方面, 且疗效不俗。本文就四君子汤及其活性物质在胃肠动力方面的作用及机制研究进展做一综述, 对临床胃肠动力障碍疾病的治疗提供一定帮助。

潘程程, 李岩. 四君子汤及其活性物质对胃肠动力作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3786-3790 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3786.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3786>

0 引言

四君子汤出自宋·《太平惠民和剂局方》, 为古今治疗脾虚证的经典方剂, 方中以人参甘温益气, 健脾养胃为主, 辅以白术、茯苓健脾渗湿, 加以炙甘草甘温益气, 养胃中和。方中各药物甘温和, 补而不滞, 利而不峻, 作用冲和平淡, 如宽厚平和之君子, 故名“四君子汤”。四君子汤的现代药理研究始于20世纪60年代初期, 学者们从多方位、多角度进行了大量药理实验研究, 发现本方药理活性广泛。近年来, 国内外对该方进行了深入研究, 阐明了不少新的药理作用和临床应用^[1,2]。本文就四君子汤及其活性物质对

同行评议者
沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

胃肠动力研究方面的进展, 做如下综述。

1 四君子汤对胃肠动力的作用

食物的运送、研磨及与消化液混合均需要胃肠运动来完成, 运动过快, 食物在肠道内的停留时间过短, 营养物质吸收不充分; 运动过慢, 不利于食物的运送、研磨和与消化液混合从而影响吸收^[3]。四君子汤具有调节胃肠蠕动作用, 对不同机体状态的胃肠运动具有不同的调节作用。宋文朗^[4]通过临床疗效观察发现, 经四君子汤干预治疗慢性胃炎脾虚证患者, 其胃排空率及胃电节律等胃动力指标明显改善($P<0.01$), 且效果明显优于莫沙必利组。林少斌等^[5]发现四君子汤能显著改善腹泻型肠易激惹综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者的腹泻、腹痛、腹胀症状, 同时降低患者血清白介素-1B(interleukin-1B, IL-1B)、IL-8的水平, 提示该方可通过调解免疫功能、调整肠道动力学而对IBS患者起到治疗作用。在动物实验中亦有相似的发现, 彭成等^[6]研究证实四君子汤对正常小鼠胃肠推进运动物无明显作用, 利用食醋法制成脾虚小鼠模型, 引起小鼠胃肠缺乏动力, 四君子汤可增强小鼠的胃肠蠕动; 番泻叶^[7]可使小鼠小肠推进运动亢进, 引起泄泻, 四君子汤正丁醇提取部位可抑制番泻叶所致的泄泻。有研究表明, 四君子汤对脾虚动物胃肠异常运动的调节, 主要是调整胃肠紊乱的电活动节律和振幅, 改善胃肠电活动, 进而调节胃肠运动波的速度、方向和节律^[8]。

现代药理研究亦提示四君子汤可影响胃肠活动^[9]。早在70年代, 就有学者通过家兔离体肠管实验研究发现, 四君子汤水煎剂对其自发活动有抑制作用, 并有明显的对抗乙酰胆碱的作用, 有一定程度的对抗肾上腺素和对抗氯化钡的作用^[10]。为揭示这一现象的科学内涵, 学者们对该方不同溶剂提取物进行药理作用研究比较, 发现其各个成分对胃肠活动的影响不同。王汝俊等^[11]利用化学提取分离出四君子汤不同成分, 观察其对家兔离体十二指肠肠管运动的影响, 研究结果提示四君子汤对肠管运动呈抑制性影响的有效部位主要在氯仿提取部位、乙酸乙酯部位和正丁醇部位, 而兴奋肠管的部位主要是正丁醇部位和汤剂的正丁醇不溶部位。随后, 张曼等^[12]在对大鼠离体胃进行相似实验研究时, 亦得到相似的结果—四君子汤组分A对离体大鼠

胃运动表现为兴奋性作用, 组分B则具有抑制性调节作用, 并推断不同组分对胃运动的调节作用是通过M受体作用机制而起效。上述研究报道提示四君子汤活性成分对胃肠运动均有兴奋和抑制的双重调节作用, 进而达到治疗脾虚证的目的。

2 四君子汤活性物质对胃肠动力的作用

四君子汤由人参、白术、茯苓、甘草四味药物组成, 其中每味药物组成对胃肠运动的影响各不相同, 这也是四君子汤具有双向调节胃肠运动作用的原因。

2.1 人参及其活性物质对胃肠动力的作用 人参作为大补元气, 固脉复脱的中草药, 一直是人们研究的热点。现代药理研究分析, 人参的主要成分有人参皂苷、多糖类、挥发性成分、有机酸及其酯、黄酮类、肽类、维生素等^[13,14]。其中, 人参皂苷作是人参最主要的有效成分之一, 可作用于多个器官^[15], 目前为止已分离鉴定出40余种人参皂苷单体^[16]。既往对人参及其活性成分的研究主要集中在对中枢神经系统、循环系统、呼吸系统、免疫系统、人体应激及抗肿瘤作用等^[17,18], 但对胃肠动力的影响了解甚少。Kim等^[19]利用全细胞膜片钳技术观察肠道Cajal间质细胞(interstitial cell of Cajal, ICC)的电位变化, 发现人参总皂苷(ginseng total saponins, GTS)可使ICC产生去极化电位, 进而促进小肠的蠕动, 并在进一步研究中^[20]发现该作用的有效成分为人参皂苷Rf。而Hashimoto等^[21]的研究提示, 人参皂苷Rb1、Rd能缓解小鼠运动亢进的小肠。并有研究^[22]提示皂苷Rb1是通过加强肠平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMCs)电压门控钾离子通道(voltage-gated K^+ channel current, IKv)和钙离子激活钾离子通道(calcium-activated potassium channel currents, IKCa)电流, 抑制小鼠肠平滑肌自发收缩的振幅, 从而改善小肠过快的转运速度。

人参突出的药用价值, 决定了其在临床运用中的广泛性。对人参的活性成分、生理功能及药理机制还在不断的探索中, 随着学者们不断的研究和发掘, 发现人参皂苷既可直接作用于平滑肌细胞, 也可通过影响ICCs而对胃肠活动起双向调节作用。

2.2 白术及其活性物质对胃肠动力的作用 白术为菊科植物白术的干燥根茎。研究其化学成分

研发前沿
四君子汤为古今治疗脾虚证的经典方剂, 具有广泛的药理活性, 其中对胃肠运动的作用得到越来越多的重视。

相关报道
张曼等研究报道四君子汤的不同组分对胃肠运动有兴奋性、抑制性的双重作用, 并证实这种作用与M受体相关, 王俊汝等的实验研究亦得到相似结论。

创新盘点
本文分别阐述了四君子汤、四君子汤组分及其活性成分对胃肠运动的作用。

发现白术主要含苍术酮、苍术醇、内酯类化合物、多糖、氨基酸、维生素等^[23,24]。这些化学成分具有利尿作用、抗肿瘤作用、抗老年痴呆症、提高机体免疫力等,特别是具有调节胃肠运动的作用^[25]。研究者们通过大量在体^[26,27]及离体实验研究^[28,29]发现,白术可明显促进胃肠运动。丁曙晴等^[30]依次制备不同浓度(6.25%、12.5%、25%、50%、75%、100%)的白术水煎剂,观察其对豚鼠结肠的横肌、纵肌收缩时间及幅度的影响,发现在一定范围内(6.25%、12.5%、25%、50%、75%),随着白术水煎剂浓度的增加,豚鼠结肠的收缩性随之增加;当超出一定浓度时(100%),其促动力作用却下降。石艳婷等^[31]通过倒置显微镜观察含有生白术中中药的血清对大鼠离体结肠平滑肌细胞长度变化的影响,发现含生白术的血清对结肠平滑肌细胞存在明显的收缩效应,且存在一定的剂量依赖性。

白术对胃肠运动的调节机制较复杂,现代药理学认为其具有双向调节作用^[32]。张奕强等^[33]研究表明白术内酯I(B)、4,15-环氧羟基白术内酯(C)、白术内酯III(D)可抑制胃肠运动,且其作用机制与胆碱受体及 Ca^{2+} 有关。而马晓松等^[34]发现在M受体阻断剂阿托品存在时,白术对小鼠胃肠运动的兴奋作用基本消失,这提示白术是通过兴奋胃肠道M受体而推动胃肠运动。Choi等^[35]用五种不同的溶剂制作白术提取物,观察其对大鼠远端结肠纵行肌的影响,发现乙酸乙酯提取部位可显著诱发远端结肠纵行肌的收缩,并推断其是通过激活胆碱乙酰基转移酶和乙酰胆碱毒蕈碱型(M)受体而发挥促进动力作用。另外,有研究发现白术不仅与M受体有关,还可通过抑制胃肠道中的多巴胺D2受体和5-羟色胺3(5-hydroxy tryptamine 3, 5-HT3)受体^[36],从而调节胃排空和小肠推进。

在激素方面,白术可以调节多种胃肠激素的水平,发挥对胃肠动力的调节作用^[37]。对胃肠运动主要呈兴奋性效应的激素有胃动素(motilin, MTL)、PS(P物质)等^[38,39],呈抑制性作用的有生长抑素(somatostatin, SS)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等^[40,41]。朱金照等^[42]予正常大鼠白术煎液灌胃1 h后,采用免疫组织化学法观察大鼠胃窦、空肠SP阳性神经分布,发现白术能明显增加胃窦肌间神经丛、空肠黏膜下和肌间神经丛中SP阳性

神经的含量($P<0.05$)。在进一步研究^[43]中观察白术对小肠运动减退大鼠血浆、肠道组织中MTL、VIP及SS含量的影响,结果显示中药治疗组与对照组大鼠相比,上述指标无明显差异,提示白术对小肠运动的调节作用机制可能与MTL、VIP、SS无关。

白术对胃肠动力作用的文献报道非常多,一方面可作用于M受体、多巴胺D2受体、5-HT3受体,另一方面其又可影响多种激素的分泌,进而促进或抑制胃肠运动。其中,关于其抑制胃肠作用的机制研究报道相对较少,还有待学者们的进一步研究探索。

2.3 甘草及其活性物质对胃肠动力的作用 甘草为豆科甘草属多年生草本植物,主要有效成分是三萜类化合物和黄酮类化合物等,其药理作用涉及抗肿瘤、抗病毒、抗炎及抗免疫作用、抗溃疡的作用、止咳平喘作用、解毒保肝作用、降脂及抗动脉粥样硬化作用等^[44]。在胃肠运动方面,甘草主要表现为抑制性作用。国内外学者研究发现甘草可松弛胃底、胃体、十二指肠以及空肠的平滑肌,却促进胃窦的收缩^[45-47],但其作用机制仍不明确。有研究发现甘草可以影响平滑肌细胞的静息膜电位,但对平滑肌的收缩幅度及频率并无明显改变^[48]。对甘草的成分分析发现,黄酮类化合物-异甘草素,在胃肠运动中有重要作用。Sato等^[49]认为异甘草素在低位小肠具有明显的抑制性作用。Chen等^[50]在此项研究基础上,予小鼠不同浓度的异甘草素,通过测量木炭在小鼠胃肠中推进的情况,观察到在异甘草素低浓度时,对胃肠整体运动表现为抑制作用,而高浓度时则表现为促进作用;并通过进一步离体动物实验推测,异甘草素在大鼠胃底可能是通过激活毒蕈碱受体起促动力作用,而在豚鼠回肠、家兔空肠和阿托品化的大鼠胃中,却是通过阻断钙通道来发挥抑制肠运动作用。

近年来的研究发现甘草对胃肠运动主要呈抑制性作用,随着甘草的药用价值被越来越广泛的应用,人们对甘草的研究不断深入,针对甘草及其活性成分在胃肠道的作用机制,也将引起人们的重视。

2.4 茯苓及其活性物质对胃肠动力的作用 茯苓为多孔菌科真菌茯苓的干燥菌核,具有渗湿利水、健脾宁心之功效。临床上常用于治疗水肿尿少、痰饮眩晕、脾虚食少、便溏泄泻、心神

不安、惊悸失眠等症。现代药理学研究表明, 茯苓主要化学成分为多糖和三萜类成分^[51], 具有抑制肿瘤、抗炎、调节免疫、利尿消肿等作用^[52]。现各家对茯苓在胃肠运动中的作用说法不一, 迟鹏等^[53]认为茯苓对胃排空有抑制性作用, 对小肠推进却无明显影响; 王筠默^[54]则认为茯苓浸剂对家兔离体肠有直接松弛作用, 使肠道平滑肌收缩振幅减少, 张力下降。另有拆方实验^[55]证实, 茯苓可增强小半夏汤对家兔正常离体胃底和胃窦平滑肌的收缩及十二指肠平滑肌的舒张作用, 但其作用机制仍不明确。有学者发现茯苓有一定程度的抗肾上腺素作用, 但对肠管运动影响作用不明显^[53]。

目前研究表明, 茯苓对消化系统确有影响, 但研究文献较少, 对其在胃肠运动中的作用效果及机制还有待进一步研究及证实。

3 结论

虽然四君子汤组方简单, 但复方及其活性物质均有不同程度调节胃肠功能作用的效果。人参皂苷可调节ICCs的起搏电位活动或SMCs的离子通道, 从而影响肠道蠕动; 白术对胃肠道平滑肌的作用随剂量不同, 作用效果不同, 其主要作用为促进胃肠运动; 甘草对胃肠道痉挛具有缓解作用; 茯苓亦可松弛胃肠道平滑肌。由此可知, 人参、白术、甘草、茯苓对胃肠功能具有不同效力的作用, 其作用机制也不尽相同, 经配伍可起到协同或拮抗的双重作用, 经加味^[56]、联合西药^[57]或针灸^[58]等治疗以发挥其调节胃肠功能恢复之功效。

4 参考文献

- 1 吕苑. 四君子汤的药理研究和临床应用. 中医研究 2012; 25: 76-79
- 2 Jia W, Gao WY, Yan YQ, Wang J, Xu ZH, Zheng WJ, Xiao PG. The rediscovery of ancient Chinese herbal formulas. *Phytother Res* 2004; 18: 681-686 [PMID: 15476313]
- 3 姚泰. 生理学. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 274、284、286
- 4 宋文朗. 四君子汤对脾虚证慢性胃炎患者胃动力的影响. 安徽医药 2013; 17: 298-300
- 5 林少斌, 林振群. 四君子汤对腹泻型肠易激综合征患者的疗效及对血清IL-1B、IL-8的影响. 华夏医学 2007; 20: 205-206
- 6 彭成, 雷载权. 四君子汤对消化、运动、吸收作用的实验研究. 中药药理与临床 1995; 11: 6-8
- 7 张曼, 叶富强. 四君子汤提取物对番泻叶致小鼠腹泻的影响. 中药药理与临床 2002; 18: 12-13
- 8 封吉化, 尚虎虎, 任平, 黄熙, 巨莉. 四君子汤对脾虚证大鼠胃肠电活动的影响. 武警医学院学报 2010; 19:

- 8-9, 56
- 9 叶富强, 陈蔚文, 李茹柳, 张曼, 徐颂芬, 潘怀耿. 四君子汤提取物对大鼠胃肠活动的影响. 中药药理与临床 2002; 18: 2-4
- 10 王建华. 四君子汤对动物离体小肠运动的影响(一). 新中医 1978; 5: 53-55
- 11 王汝俊, 胡英杰, 杜群, 刘良, 陈蔚文, 沈小玲, 邵庭荫, 巫燕莉. 四君子汤对胃肠运动双向调节作用的物质基础研究. 中药药理与临床 2001; 17: 3-4
- 12 张曼, 陈蔚文, 叶富强, 胡英杰, 李茹柳, 徐颂芬, 潘怀耿. 四君子汤A、B成分双向调节大鼠胃运动的M受体作用机制. 河南中医医学刊 2002; 17: 9-11
- 13 Vayghan HJ, Ghadimi SS, Nourazarian AR. Preventive and therapeutic roles of ginseng - focus on colon cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 585-588 [PMID: 24568461]
- 14 Jia L, Zhao Y. Current evaluation of the millennium phytomedicine--ginseng (I): etymology, pharmacognosy, phytochemistry, market and regulations. *Curr Med Chem* 2009; 16: 2475-2484 [PMID: 19601793]
- 15 Lü JM, Yao Q, Chen C. Ginseng compounds: an update on their molecular mechanisms and medical applications. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7: 293-302 [PMID: 19601854]
- 16 Cheng Y, Shen LH, Zhang JT. Anti-amnestic and anti-aging effects of ginsenoside Rg1 and Rb1 and its mechanism of action. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 143-149 [PMID: 15663889]
- 17 Wang H, Peng D, Xie J. Ginseng leaf-stem: bioactive constituents and pharmacological functions. *Chin Med* 2009; 4: 20 [PMID: 19849852 DOI: 10.1186/1749-8546-4-20]
- 18 Shergis JL, Zhang AL, Zhou W, Xue CC. Panax ginseng in randomised controlled trials: a systematic review. *Phytother Res* 2013; 27: 949-965 [PMID: 22969004 DOI: 10.1002/ptr.4832]
- 19 Kim HS, Parajuli SP, Yeum CH, Park JS, Jeong HS, So I, Kim KW, Jun JY, Choi S. Effects of ginseng total saponins on pacemaker currents of interstitial cells of Cajal from the small intestine of mice. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 2037-2042 [PMID: 17978472]
- 20 Han S, Kim JS, Jung BK, Han SE, Nam JH, Kwon YK, Nah SY, Kim BJ. Effects of ginsenoside on pacemaker potentials of cultured interstitial cells of Cajal clusters from the small intestine of mice. *Mol Cells* 2012; 33: 243-249 [PMID: 22350744 DOI: 10.1007/s10059-012-2204-6]
- 21 Hashimoto K, Satoh K, Murata P, Makino B, Sakakibara I, Kase Y, Ishige A, Higuchi M, Sasaki H. Components of Panax ginseng that improve accelerated small intestinal transit. *J Ethnopharmacol* 2003; 84: 115-119 [PMID: 12499086]
- 22 Xu L, Huang SP. Effect of the ginsenoside Rb1 on the spontaneous contraction of intestinal smooth muscle in mice. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5462-5469 [PMID: 23082064 DOI: 10.3748/wjg.v18.i38.5462]
- 23 Cai H, Xu Z, Luo S, Zhang W, Cao G, Liu X, Lou Y, Ma X, Qin K, Cai B. Study on chemical fingerprinting of crude and processed *Atractylodes macrocephala* from different locations in Zhejiang province by reversed-phase high-performance liquid chromatography coupled with hierarchical cluster analysis. *Pharmacogn Mag* 2012; 8: 300-307 [PMID:

应用要点

对四君子汤及其活性成分对胃肠动力的影响有较为全面的阐述, 加深对四君子汤的了解, 为其在临床的广泛应用提供学术参考。

同行评价

本文综述了四君子汤及其成分对胃肠动力作用的研究进展, 具有重要的学术意义。

- 24 董岩, 辛炳炜. 白术化学成分研究新进展. 山东医药工业 2003; 3: 32-33
- 25 陈晓萍, 张长林. 白术不同化学成分的药理作用研究概况. 中医药信息 2011; 28: 124-126
- 26 李岩, 孙思予, 周卓. 白术对小鼠胃排空及小肠推进功能影响的实验研究. 辽宁医学杂志 1996; 10: 186
- 27 陈镇, 夏泉, 黄赵刚, 葛朝亮, 许杜娟. 白术挥发油对小鼠胃肠功能的影响. 中国实验方剂学杂志 2009; 15: 65-68
- 28 田琳, 魏睦新. 调气中药对豚鼠体外胃平滑肌运动的影响. 中国中西医结合消化杂志 2007; 15: 301-303
- 29 魏睦新, 吴燕敏, 刘振清, 田琳. 痛泻要方组成药物对大鼠结肠平滑肌运动的影响及机制. 中国实验方剂学杂志 2010; 16: 131-134
- 30 丁曙晴, 丁义江, 郭荣, 魏睦新, 郑雪平, 陈洪林, 沈媛. 白术对豚鼠结肠体外肌条运动的影响. 中国中西医结合消化杂志 2005; 13: 100-102
- 31 石艳婷, 司春峰, 刘斌, 刘传勇, 郭建强. 四种中药含药血清对大鼠离体结肠平滑肌细胞作用的筛选研究. 中国中西医结合杂志 2009; 29: 422-424
- 32 梅全喜. 现代临床药理与临床应用手册. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 811-812
- 33 张奕强, 许实波. 白术内酯系列物的胃肠抑制作用. 中药材 1999; 22: 636-640
- 34 马晓松, 邢治善. 白术促进小鼠胃肠运动机制的探讨. 中国医院药学杂志 1995; 15: 167-168
- 35 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]
- 36 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]
- 37 王倩, 范文涛. 白术调节胃肠运动的研究进展. 现代中医药 2005; 25: 65-66
- 38 Chen CY, Tsai CY. Ghrelin and motilin in the gastrointestinal system. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 4755-4765 [PMID: 22632857]
- 39 d'antonio C, Wang B, McKay C, Huizinga JD. Substance P activates a non-selective cation channel in murine pacemaker ICC. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 985-e79 [PMID: 19413679 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01318.x]
- 40 Gregersen T, Grønbaek H, Worsøe J, Schlageter V, Laurberg S, Krogh K. Effects of Sandostatin LAR on gastrointestinal motility in patients with neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 895-902 [PMID: 21623673 DOI: 10.3109/00365521.2011.579157]
- 41 Kasperek MS, Fatima J, Iqbal CW, Duenes JA, Sarr MG. Effect of chronic, extrinsic denervation on functional NANC innervation with vasoactive intestinal polypeptide and substance P in longitudinal muscle of rat jejunum. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 243-252 [PMID: 17971029]
- 42 朱金照, 冷恩仁. 白术促进大鼠胃肠道运动的机制探讨. 中国临床药理学杂志 2001; 10: 365-368
- 43 朱金照, 许其增, 王雯, 张忠平. 中药白术对肝硬化大鼠肠动力及胃肠激素的影响. 第二军医大学学报 2006; 26: 1307-1308
- 44 刘清华. 甘草的化学成分和药理作用的概述. 中国中医药现代远程教育 2011; 9: 84
- 45 Schemann M, Michel K, Zeller F, Hohenester B, Rühl A. Region-specific effects of STW 5 (Iberogast) and its components in gastric fundus, corpus and antrum. *Phytomedicine* 2006; 13 Suppl 5: 90-99 [PMID: 16765572]
- 46 巫燕莉, 李燕舞. 四君子汤单味药对家兔离体小肠运动的影响. 现代中西医结合杂志 2010; 19: 532-536
- 47 寻庆英, 王翠芬, 魏义全, 杨德志, 窦国祥. 甘草对大鼠小肠动力功能影响的实验研究. 中国应用生理学杂志 2004; 20: 389-389
- 48 Sibaev A, Yuce B, Kelber O, Weiser D, Schirra J, Göke B, Allescher HD, Storr M. STW 5 (Iberogast) and its individual herbal components modulate intestinal electrophysiology of mice. *Phytomedicine* 2006; 13 Suppl 5: 80-89 [PMID: 16713219]
- 49 Sato Y, He JX, Nagai H, Tani T, Akao T. Isoliquiritigenin, one of the antispasmodic principles of *Glycyrrhiza uralensis* roots, acts in the lower part of intestine. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 145-149 [PMID: 17202675]
- 50 Chen G, Zhu L, Liu Y, Zhou Q, Chen H, Yang J. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, plays a dual role in regulating gastrointestinal motility in vitro and in vivo. *Phytother Res* 2009; 23: 498-506 [PMID: 19067384 DOI: 10.1002/ptr.2660]
- 51 王帅, 姜艳艳, 朱乃亮, 刘洋, 石任兵, 杨秀伟, 张颖. 茯苓化学成分分离与结构鉴定. 北京中医药大学学报 2010; 33: 841-844
- 52 冯亚龙, 赵英永, 丁凡, 习志辉, 田婷, 周帆, 杜晓, 陈丹倩, 魏锋, 程显隆, 林瑞超. 茯苓皮的化学成分及药理研究进展(). 中国中药杂志 2013; 38: 1098-1102
- 53 迟鹏, 李岩, 陈苏宁. 消食和胃冲剂对小鼠胃肠动力的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2464-2468
- 54 王筠默. 中药研究与临床应用. 上海市: 上海中医药大学出版社, 2006: 508
- 55 何前松, 冯泳, 赵云华, 李力, 资赵辉, 祝军委. 小半夏加茯苓汤及其拆方对家兔离体胃肠运动的影响. 中国实验方剂学杂志 2012; 18: 192-192
- 56 郭华, 曲瑞瑶, 李利生, 常延滨, 孟旸, 王伟, 曾文红, 曲柏林. 实验性脾虚证大鼠胃肠肽及回肠电—机械活动变化及加味四君子汤的影响. 中国中西医结合杂志 2002; 22: 135-137
- 57 蔡万在. 四君子汤加减联合多潘立酮治疗慢性胃炎临床观察. 新中医 2014; 46: 59-61
- 58 Lu Y, Wang JT, Chen RX. [Observation on therapeutic effect of acupuncture combined with drug for treatment of intestinal metaplasia of chronic atrophic gastritis]. *Zhongguo Zhenjiu* 2005; 25: 457-459 [PMID: 16309129]

编辑 田滢 电编 都珍珠



硫化氢对脂肪肝 β 氧化的调节作用

王新国, 韩 森, 张丽旦, 吴桂香, 丁 虹, 张 波, 黄利华

王新国, 吴桂香, 丁虹, 张波, 黄利华, 无锡市第五人民医院
脂肪肝病科 江苏省无锡市 214005

韩森, 山东万杰医学院 山东省淄博市 255213

张丽旦, 浙江中医药大学附属杭州市第六人民医院内一科
浙江省杭州市 310023

王新国, 副主任医师, 主要从事脂肪肝的临床诊治和实验基础研究及硫化氢在肝脏疾病中作用机制的研究。

浙江省自然科学基金资助项目, No. LY12H03008

作者贡献分布: 本课题由王新国与黄利华设计; 王新国、吴桂香、丁虹及张波负责实验操作、资料收集、数据整理及撰写论文; 韩森与张丽旦负责文献收集与数据统计; 文章的修改与审校由王新国完成。

通讯作者: 王新国, 副主任医师, 214005, 江苏省无锡市崇安区兴源中路88号, 无锡市第五人民医院脂肪肝病科。wxg2035@163.com
电话: 0510-8021955

收稿日期: 2014-05-26 修回日期: 2014-07-07

接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-08

Regulatory effect of hydrogen sulfide on β oxidation in fatty liver in rats

Xin-Guo Wang, Miao Han, Li-Dan Zhang,
Gui-Xiang Wu, Hong Ding, Bo Zhang, Li-Hua Huang

Xin-Guo Wang, Gui-Xiang Wu, Hong Ding, Bo Zhang,
Li-Hua Huang, Department of Fatty Liver, Wuxi 5th People's Hospital, Wuxi 214005, Jiangsu Province, China

Miao Han, Shandong Wanjie Medical College, Zibo 255213, Shandong Province, China

Li-Dan Zhang, Department of Internal Medicine, Hangzhou Sixth People's Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310023, Zhejiang Province, China

Supported by: Natural Science Fund of Zhejiang Province, No. LY12H03008

Correspondence to: Xin-Guo Wang, Associate Chief Physician, Department of Fatty Liver, Wuxi 5th People's Hospital, 88 Xingyuanzhong Road, Chongan District, Wuxi 214005, Jiangsu Province, China. wxg2035@163.com

Received: 2014-05-26 Revised: 2014-07-07

Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To observe the regulatory effect of hydrogen sulfide on β oxidation in fatty liver in rats.

METHODS: Eighteen male SD rats were randomly divided into a normal control group, a high-fat diet group and a high-fat diet + NaHS group. High-fat diet was ordinary diet supplemented with 2% cholesterol and 18% lard. The high-fat diet + NaHS group was given a high-fat diet and intraperitoneal injection of 400 mmol/L sodium

hydrosulfide solution (5 mL/kg). Eight weeks after treatment, the animals were killed. The content of ketones and enoyl-CoA hydratase activity in liver homogenates were measured, and pathological changes in the liver were observed.

RESULTS: After 8 wk of treatment, fatty liver was successfully induced. Application of sodium hydrosulfide reduced fatty liver significantly. Intrahepatic triglyceride and cholesterol significantly increased in the high-fat diet group compared with the normal control group (3.87 mmol/L \pm 2.63 mmol/L *vs* 1.18 mmol/L \pm 0.85 mmol/L, 5.00 mmol/L \pm 1.01 mmol/L *vs* 2.61 mmol/L \pm 0.33 mmol/L), while treatment with sodium hydrosulfide significantly reduced hepatic lipid composition (2.28 mmol/L \pm 0.51 mmol/L *vs* 3.87 \pm 2.63 mmol/L, 4.50 mmol/L \pm 1.25 mmol/L *vs* 5.00 mmol/L \pm 1.01 mmol/L). Compared with the normal control group, hydrogen sulfide content in the high-fat diet group was significantly reduced (14.00 μ mol/L \pm 6.21 μ mol/L *vs* 20.20 μ mol/L \pm 11.90 μ mol/L); however, application of sodium hydrosulfide significantly increased hydrogen sulfide content (48.20 μ mol/L \pm 8.50 μ mol/L *vs* 14.00 μ mol/L \pm 6.21 μ mol/L). Compared with the control animals, the liver enoyl-CoA activity was significantly reduced in the high-fat diet group (25.0 μ mol/min \pm 7.7 μ mol/min *vs* 12.6 μ mol/min \pm 3.1 μ mol/min), by up to 50%, while sodium hydrosulfide significantly increased enoyl-CoA activity (19.9 μ mol/min \pm 6.0 μ mol/min *vs* 12.6 μ mol/min \pm 3.1 μ mol/min), by 60%. Hydrogen sulfide content was negatively correlated with TG and TC in the high-fat diet group ($r = -0.621$, -0.432 , $P = 0.01036$, 0.04497), but positively correlated with enoyl-CoA hydratase activity ($r = 0.513$, $P = 0.00833$).

CONCLUSION: Hydrogen sulfide promotes β oxidation and reduces fat accumulation in fatty liver in rats.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hydrogen sulfide; Fatty liver; β -oxidation

Wang XG, Han M, Zhang LD, Wu GX, Ding H, Zhang

背景资料

目前对非酒精性脂肪肝的重视度越来越高。但是, 临床治疗效果不尽人意, 表现为体质量控制不理想、转氨酶反复波动、肝脏内部脂肪不易消除等, 这与脂肪肝的发病机制不明确有关。有研究提示 β -氧化功能降低是脂肪肝形成的主要原因, 所以, 通过提高 β -氧化是治疗脂肪肝的主要途径。

同行评议者
党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

研究前沿

对于脂肪肝的基本病变(肝细胞脂肪变性)的机制研究尚少。事实上,减少肝内脂肪的合成和促进肝内脂肪分解是治疗的重点。已经有文献提示脂肪肝的 β -氧化途径功能下降,这为消除脂肪肝内脂肪提供思路。

B, Huang LH. Regulatory effect of hydrogen sulfide on β oxidation in fatty liver in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3791-3795 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3791.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3791>

摘要

目的: 观察硫化氢对脂肪肝 β 氧化的影响。

方法: δ SD大鼠18只,随机分成正常对照组、高脂饮食组和高脂饮食+NaHS组。高脂饲料是在普通饲料的基础上添加2%的胆固醇和18%猪油。高脂饮食+NaHS组动物在高脂饮食基础上,用400 mmol/L硫化氢钠(sodium hydrosulfide, NaHS)溶液5 mL/kg腹腔注射干预,8 wk后处死动物,检测肝匀浆中的酮体含量和烯脂酰CoA水合酶活性,检测肝脏病理变化。

结果: 高脂饮食8 wk后动物脂肪肝形成,肝匀浆中的甘油三酯和胆固醇较正常饮食组动物明显增高($3.87 \text{ mmol/L} \pm 2.63 \text{ mmol/L}$ vs $1.18 \text{ mmol/L} \pm 0.85 \text{ mmol/L}$, $5.00 \text{ mmol/L} \pm 1.01 \text{ mmol/L}$ vs $2.61 \text{ mmol/L} \pm 0.33 \text{ mmol/L}$);应用NaHS的动物肝脂肪变性程度较高脂饮食组动物明显减轻,肝匀浆中甘油三酯和胆固醇明显下降($2.28 \text{ mmol/L} \pm 0.51 \text{ mmol/L}$ vs $3.87 \pm 2.63 \text{ mmol/L}$, $4.50 \text{ mmol/L} \pm 1.25 \text{ mmol/L}$ vs $5.00 \text{ mmol/L} \pm 1.01 \text{ mmol/L}$)。高脂饮食组动物肝脏内硫化氢较正常对照组含量明显减少($14.00 \mu\text{mol/L} \pm 6.21 \mu\text{mol/L}$ vs $20.20 \mu\text{mol/L} \pm 11.90 \mu\text{mol/L}$),NaHS干预的动物肝脏内硫化氢明显增加($48.20 \mu\text{mol/L} \pm 8.50 \mu\text{mol/L}$ vs $14.00 \mu\text{mol/L} \pm 6.21 \mu\text{mol/L}$),与对照组动物比较,高脂饮食组动物肝脏内的烯脂酰CoA活性明显降低($25.0 \mu\text{mol/min} \pm 7.7 \mu\text{mol/min}$ vs $12.6 \mu\text{mol/min} \pm 3.1 \mu\text{mol/min}$),下降达50%,NaHS干预组烯脂酰CoA活性较高脂饮食组明显增加($19.9 \mu\text{mol/min} \pm 6.0 \mu\text{mol/min}$ vs $12.6 \mu\text{mol/min} \pm 3.1 \mu\text{mol/min}$),幅度达60%。高脂饮食组硫化氢与甘油三酯(triglyceride)、总胆固醇(total cholesterol)成负相关 $r = -0.621$ 、 -0.432 , $P = 0.01036$ 、 0.04497 ,与烯脂酰CoA水合酶活性之间成正相关, $r = 0.513$ 、 $P = 0.00833$ 。

结论: 硫化氢可能促进脂肪肝 β 氧化减少肝内脂肪积聚。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 硫化氢; 脂肪肝; β 氧化

核心提示: 硫化氢能够通过提高脂肪肝的 β -氧化清除肝内脂肪是硫化氢的又一功能,也是脂肪肝研究和治疗的又一个亮点。

王新国, 韩淼, 张丽旦, 吴桂香, 丁虹, 张波, 黄利华. 硫化氢对脂肪肝 β 氧化的调节作用. *世界华人消化杂志* 2014; 22(25): 3791-3795 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3791.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3791>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经是我国第二大肝病,严重影响人民健康,因此,更多的临床医师开始注重脂肪肝的诊治,但是仍不能控制转氨酶的反复发作和体质量增长^[1]。这与脂肪肝发病机制不明确有关。我们既往发现硫化氢抑制大鼠肝内脂肪积聚,但机制尚未阐明^[2]。由于肝内脂肪主要通过 β 氧化转化为能量,并且近几年各种调节 β 氧化作用的措施均很好的控制肝细胞内脂肪,所以 β 氧化成为NAFLD的治疗靶点^[3-5]。那么,我们前期研究中的硫化氢有可能促进脂肪酸 β 氧化减少肝内脂肪积聚^[2],为求证这一推断,本研究观察硫化氢对 β 氧化的调节作用。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级 δ SD大鼠18只,体质量130-150 g,购自常州卡文斯实验动物有限公司,生产许可证号为SCXK(苏)2011-0003,在标准饲养条件下进行饲养。主要试剂均购自Sigma公司。Olympus Au5400自动生化仪用于检测组织匀浆中生化指标。甘油三酯(triglyceride, TG)检测试剂购自日本协和株式会社203ACB;总胆固醇(total cholesterol, TC)检测试剂盒购自日本协和株式会社223ABK;组织长链烯脂酰CoA水合酶活性比色法定量检测试剂盒购自百事创新(北京)科技有限公司(GMS50120.2.3)。高脂饲料是在普通饲料的基础上添加2%的胆固醇和18%猪油。

1.2 方法

1.2.1 脂肪肝模型建立: δ SD大鼠18只,随机分成给予正常饲料的正常对照组,给予高脂饲料的高脂饮食组和高脂饮食+NaHS组,每组动物各6只,饲养8 wk后处死,取肝脏做病理判定脂肪变性情况。每2天给予正常和高脂饮食组动物0.5 mL生理盐水腹腔注射,高脂饮食+NaHS组动物给予腹腔注射400 mmol/L NaHS溶液5 mL/kg。

相关报道

我们前期的研究已经提示硫化氢可以减少肝内脂肪的积聚,之后有学者研究也提示其参与了非酒精性脂肪性肝炎的发病,并且通过调节细胞炎症因子来实现,对于肝细胞内脂肪的作用机制尚未见报道。

1.2.2 肝脏匀浆: 取新鲜肝脏500 mg(应用生理盐水冲洗血液并滤纸吸干称质量), 剪成碎粒移至组织匀浆器中, 加生理盐水0.5 mL, 在冰上研磨3 min.

1.2.3 肝脏脂肪测定: 肝脏匀浆离心之后, 上清液应用Olympus Au5400自动生化仪酶法检测TG和TC.

1.2.4 肝脏硫化氢测定: 用亚甲基蓝分光光度法测定. 取肝组织匀浆0.5 mL置入37 °C温箱15 min, 加入反应液(含5 mmol/L的左旋半胱氨酸, 2 mmol/L的5-磷酸吡哆醛3.6 mL). 将反应液移至反应瓶, 加入0.5 mL的1%醋酸锌, 另裁剪2 cm×2.5 cm滤纸以增加反应面积. 氮气吹20 s, 石蜡膜双层封口转移到37 °C水浴锅中震荡反应90 min, 再加入50%的三氯醋酸0.5 mL中止反应, 石蜡膜封闭. 37 °C水浴60 min使H₂S完全吸收, 将中央室中内容物转移到含有3.5 mL水的试管中, 立即加入20 mmol/L的对苯二胺盐酸盐0.5 mL和30 mmol/L的FeCl₃ 50 μL, 室温静置20 min, 使之充分显色, 测定各管的光密度值, 根据H₂S标准曲线计算血清中H₂S的含量(μmol/L).

1.2.5 肝脏丙酮测定: 根据脂肪酸经β-氧化生成的乙酰CoA, 再缩合成乙酰乙酸, 脱羧生成丙酮代表β-氧化功能的原理, 本研究用正丁酸做底物, 将之与新鲜的肝匀浆一起保温后, 测定其中丙酮的生成量判定β-氧化功能. 酮体测定: (1)取2个锥形瓶, 分别加入预先煮沸肝匀浆(编号为A)和新鲜肝匀浆(编号为B)2 mL、pH 7.7的磷酸缓冲液3 mL、0.5 mol/L正丁酸溶液2 mL, 摇匀, 43 °C恒温水浴锅孵育40 min. 加入20%三氯乙酸溶液3 mL摇匀, 室温放置10 min; (2)将混合物用滤纸在漏斗上过滤, 收集滤液5 mL于编号A、B的碘量瓶中; (3)加入0.1 mol/L碘液和10%NaOH各3 mL室温放置10 min后10%盐酸溶液中和至pH 7.2; (4)用0.02 mol/L硫代硫酸钠溶液滴定到碘量瓶中的溶液呈浅黄色时, 往瓶中滴加数滴0.1%淀粉溶液, 使瓶中溶液呈蓝色; (5)继续用0.02 mol/L硫代硫酸钠溶液滴定到碘量瓶中溶液的蓝色消退为止; (6)记录所用的硫代硫酸钠溶液毫升数, 计算实验中肝匀浆生成丙酮的量(mol) = (A-B)×0.02 mol/L×1/6. 其中A为滴定样品(对照)所消耗的0.02 mol/L硫代硫酸钠溶液的毫升数, B为不滴定样品所消耗的0.02 mol/L硫代硫酸钠溶液的毫升数.

1.2.6 烯脂酰CoA水合酶活性检测: 应用试剂盒

比色法定量细胞短链烯脂酰辅酶A水合酶检测活性, 上述肝匀浆加入细胞裂解液冰上反应30 min(每10 min涡旋震荡30 s), 4 °C台式离心机离心10000 g离心10 min, 取上清. 再取10 μL作蛋白定量. 另取缓冲液100 μL于比色皿中, 加入肝匀浆上清20 μL(100 μg蛋白)上下颠倒混匀, 30 °C静置2 min, 放分光光度计中置零(波长为263 nm). 取出比色皿, 加入反应液20 μL上下颠倒混匀, 即刻放入比色皿中读数(0-15 min读数). 计算方法: 样品中烯脂酰CoA水合酶转化量(μmol/min) = 6.25×(0 min读数-15 min读数)/0 min读数.

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件对数据进行分析, 计量资料以mean±SD表示, LSD-*t*法对均数进行检验, Spearman对肝内脂质与硫化氢、烯脂酰辅酶A水合酶活性进行相关性分析. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肝脏脂肪变判定 动物经过8 wk高脂饮食后, 肝小叶20%发生脂肪变, 以混合不均一脂肪变为主, 炎症细胞浸润轻度. 高脂饮食+NaHS组肝脏脂肪变性明显减轻, 炎症不明显(图1).

2.2 β-氧化过程中各物质的变化

2.2.1 肝脏内脂肪含量变化: 高脂饮食动物肝内TG和胆固醇明显升高, 腹腔应用NaHS干预后肝脏脂质成分明显降低(表1).

2.2.2 肝脏丙酮含量变化: 高脂饮食组动物肝脏内的丙酮生成量明显少于正常组, 在NaHS的作用下, 丙酮生成量增加, 改善β-氧化(表1).

2.2.3 肝脏硫化氢变化: 高脂饮食动物肝脏内硫化氢较正常组含量明显减少, 应用NaHS干预组的硫化氢明显增加(表1).

2.2.4 肝脏烯脂酰CoA水合酶活性变化: 高脂饮食组动物肝脏内的烯脂酰CoA水合酶活性较正常组动物烯脂酰CoA水合酶的活性下降达50%, 高脂饮食+NaHS组烯脂酰CoA水合酶活性较高脂饮食组增加达60%(表1).

2.3 相关性分析 高脂饮食组硫化氢与TG、TC成负相关 $r = -0.621$ 、 -0.432 , $P = 0.01036$ 、 0.04497 , 与烯脂酰CoA水合酶活性成正相关, $r = 0.513$ 、 $P = 0.00833$.

3 讨论

NAFLD是以肝细胞脂肪变性为主的临床病理综合征, 其主要病理结果为肝内脂肪积聚, 这

创新亮点

本研究通过实验性研究硫化氢对非酒精性脂肪肝的脂肪积聚的抑制作用, 并阐明其通过提高β-氧化途径实现, 是既往未曾报道过的. 本研究中直接检测肝脏中的脂肪变化较既往检测血液中的脂肪改变更直接、更科学的反映肝脏脂肪变性程度.

应用要点

本研究方法中关于肝脏脂肪测定反应脂肪肝变化程度, 是今后脂肪肝动物研究应借鉴的. 硫化氢提升脂肪肝的β-氧化功能是今后临床治疗的又一方向.

名词解释

β -氧化(β -oxidation): 又称为脂肪酸的 β -氧化, 指脂肪酸活化后, 在脂肪酸 β -氧化多酶复合体的催化下, 依次进行脱氢、水化、再脱氢和硫解四步连续反应, 释放出一分子乙酰CoA和一分子比原来少两个碳原子的脂酰CoA过程。由于反应均在脂酰CoA的 β -碳原子与 β -碳原子间进行, 最后 β -碳原子被氧化成酰基, 故称 β -氧化。它是脂肪氧化分解的主要方式。

表 1 肝组织中的各项指标的变化 (mean \pm SD)

分组	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	硫化氢 (μ mol/L)	丙酮生成量 (mol)	烯脂酰CoA水合酶转化量 (μ mol/min)
正常组	1.18 \pm 0.85	2.61 \pm 0.33	20.2 \pm 11.90	1.69 \pm 0.096	25.0 \pm 7.7
高脂饮食组	3.87 \pm 2.63 ^a	5.00 \pm 1.01 ^a	14.0 \pm 6.21 ^a	0.84 \pm 0.052 ^a	12.6 \pm 3.1 ^a
高脂饮食+NaHS组	2.28 \pm 0.51 ^b	4.50 \pm 1.25 ^b	48.2 \pm 8.50 ^b	1.16 \pm 0.034 ^b	19.9 \pm 6.0 ^b

^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^b $P < 0.01$ vs 高脂饮食组。

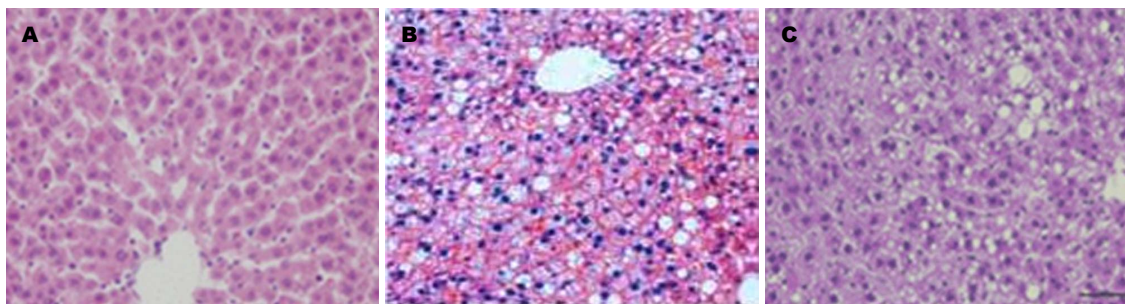


图 1 各组肝脏脂肪性改变情况(HE \times 100)。A: 正常组肝细胞排列整齐, 肝细胞无脂肪变性; B: 高脂饮食组肝细胞排列紊乱, 细胞脂肪变性, 炎症细胞轻度浸润; C: 高脂饮食+NaHS组肝脏脂肪变性明显减轻, 炎症浸润不明显。

与 β -氧化功能低下有关^[6,7]。尽管目前把“二次打击”理论认为胰岛素抵抗是肝内脂肪积聚的主要原因^[8,9], 然而, 在研究中均显示胰岛素增敏剂并不能理想地控制肝细胞脂肪变性^[10,11], 而提高 β -氧化促进脂肪消耗则较为理想地控制肝细胞的脂肪变性^[12,13], 说明 β -氧化是治疗NAFLD关键。

β -氧化是脂酰CoA脱氢酶、烯酰CoA水合酶、 β -羟脂酰CoA脱氢酶和 β -酮脂酰CoA硫解酶先后催化完成的脂肪酸降解的主要方式, 其中任何一种酶的活性和含量改变均可以导致肝脏脂肪变性异常。其中, 烯酰CoA水合酶被证实与非酒精性脂肪肝病的 β -氧化降低有关, 在蛋氨酸胆碱缺乏造模饲料(methionine- and choline-deficient diet, MCD)诱导的脂肪肝动物体内和体外均证实其含量减少^[6]。我们应用高脂饮食形成的脂肪肝生成的酮体减少, β -氧化降低, 同时发现烯酰CoA水合酶活性降低, 与MCD饲料复制动物模型结果相一致, 再次证实非酒精性脂肪肝病的 β -氧化功能障碍。

β -氧化功能障碍的直接作用是对脂肪酸的代谢减少, 最终导致脂肪酸积聚在细胞内, 并且与甘油中间产物合成TG, 导致肝细胞内脂肪积聚。既往没有直接文献证实非酒精性脂肪肝肝内 β -氧化障碍与肝细胞内脂肪呈正比, 本研究则

直接证实 β -氧化与肝细胞内脂肪的积聚相关, 为治疗肝内脂肪变性提供实验依据。

酶活性受pH值、底物浓度、气体小分子等调节, 其中硫化氢作为重要的气体信号分子调节多种酶的活性^[14], 在非酒精性脂肪肝中调节自由基产生酶的活性, 改善脂肪肝炎症程度和脂肪变性^[15]。而本研究显示较低浓度硫化氢提高烯脂酰CoA水合酶活性而提升 β -氧化, 促进脂肪代谢, 使肝细胞内TG和胆固醇降低, 提示硫化氢可以促进 β -氧化缓解肝内脂肪变性。

总之, 在非酒精性脂肪肝发生中, 硫化氢不足可能导致 β -氧化下降, 增加硫化氢可能促进肝内脂肪的消耗。

4 参考文献

- 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精肝病组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 中华肝病杂志 2010; 18: 163-169
- 王新国, 丁虹, 黄利华, 黄谦. 硫化氢对脂肪肝脂肪细胞脂联素分泌的调节. 中华临床营养杂志 3013; 21: 229-233
- Morris EM, Meers GM, Booth FW, Fritsche KL, Hardin CD, Thyfault JP, Ibdah JA. PGC-1 α over-expression results in increased hepatic fatty acid oxidation with reduced triacylglycerol accumulation and secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G979-G992 [PMID: 22899824 DOI: 10.1152/ajpgi.00169.2012]
- Li Y, Wong K, Walsh K, Gao B, Zang M. Retinoic acid receptor β stimulates hepatic induction of fi-

- broblast growth factor 21 to promote fatty acid oxidation and control whole-body energy homeostasis in mice. *J Biol Chem* 2013; 288: 10490-10504 [PMID: 23430257 DOI: 10.1074/jbc.M112.429852]
- 5 Huang J, Jia Y, Fu T, Viswakarma N, Bai L, Rao MS, Zhu Y, Borensztajn J, Reddy JK. Sustained activation of PPAR α by endogenous ligands increases hepatic fatty acid oxidation and prevents obesity in ob/ob mice. *FASEB J* 2012; 26: 628-638 [PMID: 22009939 DOI: 10.1096/fj.11-194019]
- 6 Zhang X, Yang J, Guo Y, Ye H, Yu C, Xu C, Xu L, Wu S, Sun W, Wei H, Gao X, Zhu Y, Qian X, Jiang Y, Li Y, He F. Functional proteomic analysis of non-alcoholic fatty liver disease in rat models: enoyl-coenzyme A hydratase down-regulation exacerbates hepatic steatosis. *Hepatology* 2010; 51: 1190-1199 [PMID: 20162621 DOI: 10.1002/hep.23486]
- 7 Rector RS, Thyfault JP, Uptergrove GM, Morris EM, Naples SP, Borengasser SJ, Mikus CR, Laye MJ, Laughlin MH, Booth FW, Ibdah JA. Mitochondrial dysfunction precedes insulin resistance and hepatic steatosis and contributes to the natural history of non-alcoholic fatty liver disease in an obese rodent model. *J Hepatol* 2010; 52: 727-736 [PMID: 20347174 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.030]
- 8 Pirgon Ö, Bilgin H, Çekmez F, Kurku H, Dündar BN. Association between insulin resistance and oxidative stress parameters in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5: 33-39 [PMID: 23367495 DOI: 10.4274/Jcrpe.825]
- 9 Conlon BA, Beasley JM, Aebersold K, Jhangiani SS, Wylie-Rosett J. Nutritional management of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients* 2013; 5: 4093-4114 [PMID: 24152749 DOI: 10.3390/nu5104093]
- 10 Ozturk ZA, Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 199-206 [PMID: 24799988 DOI: 10.4254/wjh.v6.i4.199]
- 11 Chang E, Park CY, Park SW. Role of thiazolidinediones, insulin sensitizers, in non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig* 2013; 4: 517-524 [PMID: 24843703 DOI: 10.1111/jdi.12107]
- 12 Ishikawa H, Takaki A, Tsuzaki R, Yasunaka T, Koike K, Shimomura Y, Seki H, Matsushita H, Miyake Y, Ikeda F, Shiraha H, Noso K, Yamamoto K. L-carnitine prevents progression of non-alcoholic steatohepatitis in a mouse model with upregulation of mitochondrial pathway. *PLoS One* 2014; 9: e100627 [PMID: 24983359 DOI: 10.1371/journal.pone.0100627]
- 13 Nassir F, Ibdah JA. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 8713-8742 [PMID: 24837835 DOI: 10.3390/ijms15058713]
- 14 Módos K, Panopoulos P, Coletta C, Papapetropoulos A, Szabo C. Hydrogen sulfide-mediated stimulation of mitochondrial electron transport involves inhibition of the mitochondrial phosphodiesterase 2A, elevation of cAMP and activation of protein kinase A. *Biochem Pharmacol* 2013; 86: 1311-1319 [PMID: 24012591 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.08.064]
- 15 Luo ZL, Tang LJ, Wang T, Dai RW, Ren JD, Cheng L, Xiang K, Tian FZ. Effects of treatment with hydrogen sulfide on methionine-choline deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 215-222 [PMID: 24117897 DOI: 10.1111/jgh.12389]

同行评价
本文能够以β氧化为切入点设计脂肪肝动物模型, 观察硫化氢对脂肪肝β氧化的影响, 并发现硫化氢可能促进脂肪肝β氧化减少肝内脂肪积聚, 揭示硫化氢可能参与了脂肪肝的发生过程, 具有重要的科学意义。

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



利用生物素-链亲和素系统筛选重症急性胰腺炎肝损伤大鼠HMGB1启动子结合蛋白

杨莉, 张仕荣, 王红梅, 周晓东

背景资料
根据DNA-蛋白质相互作用的原理, 筛选高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)启动子区的差异结合蛋白, 并行质谱分析鉴定, 通过对差异蛋白的深入研究, 以期从“组学”的角度和活体组织水平鉴定参与急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)中HMGB1转录表达的调控蛋白以及与其相关的信号转导通路, 明确SAP中HMGB1转录表达的调控机制, 进而为SAP的治疗提供新的途径和可能的药物靶点。

杨莉, 王红梅, 贵阳医学院生理学教研室 贵州省贵阳市 550004

张仕荣, 贵阳市金阳医院病理检验科 贵州省贵阳市 550023
周晓东, 南昌大学第一附属医院消化科 江西省南昌市 330006

杨莉, 讲师, 主要从事基因转录调控的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81160307

作者贡献分布: 此课题由杨莉与周晓东设计; 动物模型制作与末端带biotin标记的HMGB1启动子探针扩增由杨莉完成; 肝脏组织细胞核蛋白提取制备、DNA pull-down分析及质谱鉴定结果分析由张仕荣与王红梅操作完成; 论文写作由杨莉与周晓东完成。

通讯作者: 周晓东, 副教授, 副主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化科. yfyzxd@163.com

电话: 0791-88692505

收稿日期: 2014-05-11 修回日期: 2014-06-18

接受日期: 2014-07-15 在线出版日期: 2014-09-08

Screening HMGB1 promoter binding proteins in rat hepatic injury secondary to severe acute pancreatitis using biotin-streptavidin system

Li Yang, Shi-Rong Zhang, Hong-Mei Wang, Xiao-Dong Zhou

Li Yang, Hong-Mei Wang, Department of Physiology, Guiyang Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Shi-Rong Zhang, Pathology Laboratory, Jinyang Hospital, Guiyang 550023, Guizhou Province, China

Xiao-Dong Zhou, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160307

Correspondence to: Xiao-Dong Zhou, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. yfyzxd@163.com

Received: 2014-05-11 Revised: 2014-06-18

Accepted: 2014-07-15 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To screen proteins that interact with high mobility group protein B1 (HMGB1) promoter in rat hepatic injury secondary to severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS: A rat model of SAP was generated by retrograde injection of 5% sodium taurocholate into the bilio-pancreatic duct. The SAP group and control group were executed simultaneously, and the liver nuclear extracts were prepared. PCR was used to amplify the biotin labeled tail probes of the HMGB1 promoter. The probes were incubated with cell nuclear extracts, and HMGB1 promoter-protein complexes were then separated using streptavidin conjugated magnetic beads. The proteins were eluted from probes with 0.25 mol/L and 1 mol/L NaCl, resolved using SDS-PAGE electrophoresis, and visualized by silver staining, and the differential bands were identified by mass spectrometry (MS).

RESULTS: A total of 14 differential protein bands between the SAP and control groups were screened, 5 of which were identified as transcription related proteins by MS.

CONCLUSION: Proteins that interact with HMGB1 promoter in SAP-associated hepatic injury were acquired and identified, which have important value for the further study of regulatory mechanism of HMGB1.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: High mobility group box 1 protein; Severe acute pancreatitis; Promoter; Biotin-streptavidin

Yang L, Zhang SR, Wang HM, Zhou XD. Screening HMGB1 promoter binding proteins in rat hepatic injury secondary to severe acute pancreatitis using biotin-streptavidin system. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3796-3800 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3796.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3796>

摘要

目的: 筛选重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)肝损伤大鼠高迁移率族蛋白

同行评议者
宣世英, 教授, 青岛市市立医院肝病内科

B1(high mobility group protein B1, HMGB1)的启动子结合蛋白。

方法: 牛黄胆酸钠胆胰管逆行注射法制备SAP大鼠模型, 与对照组同时处死, 取肝组织提取细胞核蛋白, PCR扩增末端带生物素标记的HMGB1启动子探针, 将核蛋白与HMGB1探针孵育, 然后用链亲和素磁珠分离HMGB1启动子-蛋白复合物, 分别用0.25 mol/L和1 mol/L NaCl洗脱探针上结合的蛋白, 用SDS-PAGE电泳分离样本蛋白, SilverQuest银染试剂染色, 比较SAP组和对照组的差异条带并做质谱鉴定。

结果: 对照组和SAP组共有14条差异条带, 质谱鉴定这些差异条带得到H2A、H2B、H3、H4、S100A9转录相关蛋白。

结论: 该研究筛选到一些SAP肝损伤特异性的HMGB1启动子结合蛋白, 对于下一步研究HMGB1在SAP肝损伤过程中的转录调控机制具有重要意义。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 高迁移率组蛋白B1; 重症急性胰腺炎; 启动子; 生物素-链亲和素

核心提示: 以重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)肝损伤大鼠为研究模型, 结合生物素-链亲和素系统, 从“组学”的角度和活体组织水平, 筛选了SAP肝损伤大鼠肝脏中参与高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1)基因表达调控的蛋白分子, 并对其中的重要调节分子进行了质谱鉴定和深入研究。

杨莉, 张仕荣, 王红梅, 周晓东. 利用生物素-链亲和素系统筛选重症急性胰腺炎肝损伤大鼠HMGB1启动子结合蛋白. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3796-3800 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3796.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3796>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)发病凶险、并发症多、病死率高, 是临床上常见的危急重症, 死亡率达30%, 其中死亡率最高的是肝衰竭患者(83%)^[1]。高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)是近年发现的一种晚期炎症介质, 参与了SAP后期的肿瘤坏死因子 γ (tumor necrosis factor γ , TNF- γ)持续激活、肠源性感染和微循环障碍等多个

病理生理过程, 造成感染性休克和多器官功能不全综合征(multiorgan dysfunction syndrome, MODS)^[2,3]。研究表明, SAP大鼠肝组织中的HMGB1及其相关Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4) mRNA水平上调, 但其基因调控的具体机制还有待阐明^[4]。我们认为, 如果能阐明HMGB1基因上调的机制, 并进一步进行相应的靶向干预治疗, 有望阻断SAP相应的炎症反应过程, 从而提高SAP患者的存活率。本研究通过生物素-链亲和素系统和磁珠分离技术, 寻找SAP时HMGB1的启动子结合蛋白, 为阐明HMGB1在SAP中的具体调控机制奠定基础。

1 材料和方法

1.1 材料 ♂ 清洁级SD大鼠12只, 8-12周龄, 体重210-270 g(南方医科大学动物实验中心); Taq DNA聚合酶及DNA Marker(日本Takara公司); 牛黄胆酸钠、鲑鱼精DNA、琼脂糖(美国Sigma公司); 2-D Quant Kit蛋白定量试剂盒(GE Amersham公司); 基因组DNA回收试剂盒和DNA凝胶回收试剂盒(杭州Axygen公司); 全自动生化检测仪(日本Olympus公司); μ MACS FactorFinder Kit(德国Miltenyi Biotec公司)。

1.2 方法

1.2.1 标本的制备: 12只SD大鼠随机分成假手术组和SAP组。术前12 h禁食不禁水, 10%水合氯醛0.3 mL/100 g腹腔麻醉后, 常规消毒, 腹部正中切口入腹腔, 找到胆胰管, 于其出肝门端以动脉夹暂时夹闭胆管, 以5号针头注射器逆行刺入胆胰管内, 于胆胰管入十二指肠端用小动脉夹暂时夹闭胆胰管, 以0.1 mL/min速度匀速注入5%牛磺胆酸钠(1.5 mL/kg), 注射完毕后10 min去除动脉夹, 逐层关腹。假手术组大鼠开腹后翻动肠管后关腹。术后禁食, 自由饮水, 皮下注射生理盐水40 mL/(kg \cdot 6 h), 行液体复苏。术后关腹, 自由饮水。24 h后剖腹处死, 留取静脉血离心(3000 r/min \times 15 min)分离血浆, -80 $^{\circ}$ C冻存待测。无菌采取肝脏组织, 液氮速冻, -80 $^{\circ}$ C贮存备用。以病理学检测符合SAP病理改变和血清淀粉酶升高作为SAP模型建立成功指标。

1.2.2 肝脏组织细胞核蛋白提取物制备: 肝组织进行液氮研磨, 按10 mL/g加入匀浆缓冲液, 冰上匀浆15 min。以3000 r/min 4 $^{\circ}$ C离心20 min, 取沉淀胞核。按0.5 mL/0.1 g加入匀浆缓冲液洗涤2次。重新以3000 r/min离心10 min, 收集沉淀, 加入1/2

研发前沿
启动子DNA结合蛋白实验是从转录水平上来研究基因表达调控, 探寻新的调节蛋白, 从而研究其对转录调控的作用, 并最终阐明某些与疾病相关的基因表达的机制, 为开发新的治疗手段提供理论基础。

相关报道
生物素-链亲和素系统是近年广泛用于研究蛋白质-DNA相互作用的生物学技术, 二者都可以耦联蛋白质、核酸、糖和酶等生物活性物质, 并以超强的非共价键特异性结合, 且这种结合高度稳定。磁珠分离技术在研究蛋白质-DNA相互作用时具有结合力强、操作方便, 效率高等优点, 加上后续质谱技术鉴定, 为DNA-蛋白质相互作用的目标蛋白鉴定提供了极为方便和有效的手段。

创新盘点
磁珠分离技术具有重复性好、结合效率高、操作方便等优点,这使得这一系统在鉴定DNA-蛋白质相互作用方面表现出特有的优势,同时,生物质谱作为一种重要的蛋白鉴定技术,灵敏度高、准确度高、快速、易于自动化等特点,已经广泛应用于生命科学领域,尤其是串联飞行质谱仪的出现,大大的增强了蛋白质鉴定的准确性,这一技术与生化手段的有效结合,为鉴定参与DNA-蛋白质相互作用提供了无可比拟的强大手段。

应用要点
本研究结合生物素-链亲和素系统和磁珠分离技术,在SAP模型大鼠肝脏组织中筛选HMGB1启动子结合蛋白,成功的在活体组织筛选并鉴定得到可能参与HMGB1表达调控的转录因子,为后续体内、体外实验的鉴定并深入进行基因靶向治疗SAP奠定了基础。

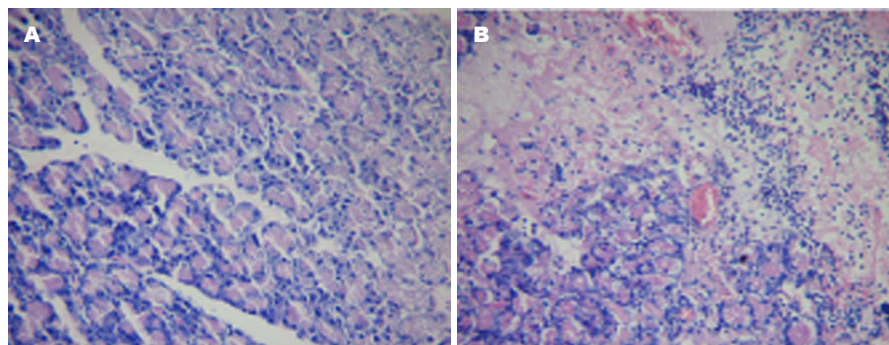


图1 大鼠胰腺组织HE染色($\times 200$)。A: 正常胰腺组织; B: 急性重症胰腺炎。

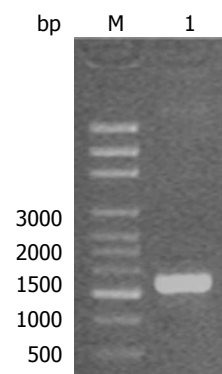


图2 5'-biotin标记HMGB1启动子PCR扩增结果。M: DNA ladder; 1: HMGB1启动子探针。HMGB1: 高迁移率族蛋白B1。

体积核提取缓冲液, 涡旋振荡重悬后置冰上, 150 r/min 摇动1 h. 以14000 r/min 4°C 离心20 min, 保留上清。用MilliQ 4 mL 10 kDa蛋白浓缩柱对上清除盐及Buffer置换至终体积约500 μL , 取上清 -80°C 保存备用。

1.2.3 末端带biotin标记的HMGB1启动子探针扩增: 使用基因组DNA提取试剂盒提取大鼠血基因组DNA, 并以其为模版, 根据大鼠HMGB1启动子序列(Genbank: 15289)设计HMGB1启动子区探针, 5'末端生物素标记。PCR扩增产物行琼脂糖凝胶电泳, 切下目的条带用Axygen凝胶回收试剂盒进行DNA回收。DNA定量仪定量回收产物浓度后置 -20°C 备用。

1.2.4 DNA pull-down分析: 取透析后SAP鼠和正常对照鼠的核蛋白提取物各1.25 mg/组, 加入2倍体积的Binding Buffer、5 μL 鲑鱼精DNA(10 mg/mL)、cocktail 10 μL , 2 μL Binding Enhancer、55 pmol/组探针, 按 μMACS FactorFinder Kit说明操作, 分别用低盐(0.25 mol/L)和高盐(1 mol/L)洗脱液80 μL 洗脱SAP组和正常对照组磁珠结合蛋白, 置 -80°C 保存备用。

1.2.5 SDS-PAGE凝胶改良考染及回收: 将DNA pull-down实验中的高盐和低盐洗脱液分别行12%SDS-PAGE凝胶电泳。凝胶按改良考染方法行考染, 步骤为: 40%甲醇、10%乙酸、50%ddH₂O固定凝胶30 min, 200 mL ddH₂O洗涤

15 min $\times 4$ 次, 置 4°C ddH₂O保存。切下有差异的条带用胰酶胶内消化, 行MALDI-TOF质谱鉴定。

1.2.6 质谱分析: 用Mascot Distiller(NCBI)数据库进行在线搜索。搜索参数为: 肽质量指纹图中的肽片段质量(1000-3000 Da), 可耐受的精确程度(± 200 ppm), 每个肽包含的不完全裂解位点(1个), 最少匹配肽片段数(4个), 半胱氨酸类型[脲甲基半胱氨酸(carbamidomethyl-cys)], 可变修饰[carbamidomethyl(C)、oxidation(M)], 物种来源(鼠), 离子选择([M+H]⁺), 模式(monoisotopic)。蛋白质得分下限(60分), 满足上述条件认为有显著性差异($P < 0.05$)。

统计学处理 数据均以mean \pm SD表示, SPSS 10.0统计分析软件进行处理, 采用单因素方差分析和 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠SAP造模结果 血清淀粉酶检测SAP组较对照组有明显升高($7823.5 \text{ U/L} \pm 1487.2 \text{ U/L}$ vs $876.5 \text{ U/L} \pm 133.6 \text{ U/L}$, $P < 0.05$)。SAP组大鼠胰腺组织HE染色可见胰腺组织水肿, 出血坏死明显, 有大量炎症细胞浸润。证明SAP大鼠模型建立成功(图1)。

2.2 Biotin修饰HMGB1启动子探针扩增 1%琼脂糖凝胶电泳结果: 可见一条1600 bp左右的特异性条带, 与大鼠HMGB1启动子序列(Genbank: 1528)相符(图2)。

2.3 DNA pull-down分析 用2-D Quant Kit定量试剂盒对对照组和SAP组核蛋白定量, 浓度均约为3 mg/mL。低盐洗脱的为DNA亲和力的弱的蛋白, 高盐洗脱的则为DNA特异性结合的蛋白。如图3中黑色箭头表示SAP组大鼠同HMGB1启动子结合有差异的条带, 表明SAP状态下部分转录因子或转录调节蛋白参与HMGB1转录调节。低盐洗脱组有4条差异条带, 高盐洗脱组有10条差异条带(图3)。

表 1 差异条带的蛋白质谱分析结果

蛋白名称	功能
S100A9(myeloid-related protein-14, MRP14)	转录因子、参与炎症反应, 调节细胞生长和分化, 参与细胞骨架构成和蛋白质磷酸化, 调节酶活性, 维持钙离子稳态
Histone 2A(H2A); Histone 2B(H2B); Histone 3(H3); Histone 4(H4)	核心组蛋白, 存在于染色体结构中, 具有高度保守性, 是核小体单元组成的主要成员, 通过其乙酰化调控基因转录的“开”和“关”

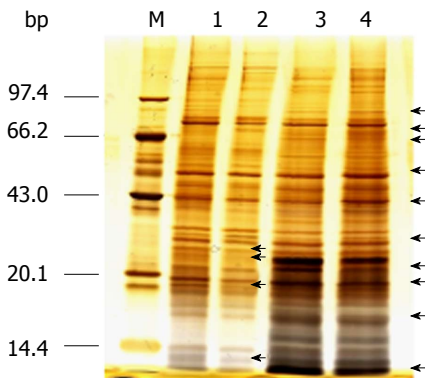


图 3 SAP大鼠模型肝脏组织HMGB1启动子结合蛋白的SDS-PAGE分析。M: 蛋白Marker; 1: 对照组低盐洗脱的HMGB1启动子结合蛋白; 2: SAP组低盐洗脱的HMGB1启动子结合蛋白; 3: 对照组高盐洗脱的HMGB1启动子结合蛋白; 4: SAP组高盐洗脱的HMGB1启动子结合蛋白。箭头指示条带为差异蛋白。HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; SAP: 急性重症胰腺炎。

2.4 质谱鉴定结果分析 将高盐洗脱组的10条差异条带行MALDI-TOF/TOF鉴定, 与NCBI数据库进行对比(Mascot软件), 共鉴定出5种转录相关蛋白(表1)。

3 讨论

HMGB1是广泛存在于真核细胞核中最重要的非组蛋白之一, 虽然其在细胞内并不是组成性表达, 但在大多数细胞和组织内都在严格调控下处于一个基础表达水平^[5,6]。近年研究者通过对HMGB1的信号转导机制进行研究发现该蛋白可受到类固醇雌激素等不同因子的调控, 但具体调控机制、序列和信号通路尚不明确^[7]。已知在许多炎症反应, 如内毒素休克、SAP、缺血再灌注损伤、呼吸机所致肺损伤等疾病进展过程中, 血中高水平的HMGB1, 对机体具有致命性的作用^[8,9]。

真核生物基因表达是由一个高度复杂、精确调控的过程组成。在其复制、转录、转录后、翻译和翻译后多等级水平上进行, 而mRNA的转录起始是基因表达调控的基本控制点, 具有时间和空间的特异性。并在此基础上, 研究特

异性基因的启动子与调节蛋白相互作用。启动子DNA结合蛋白实验是从转录水平上来研究基因表达调控, 探寻新的调节蛋白。从而研究其对转录调控的作用, 并最终阐明某些与疾病相关的基因表达的机制, 为开发新的治疗手段提供理论基础^[10]。

生物素-链亲和素系统是近年广泛用于研究蛋白质-DNA相互作用的生物学技术, 二者都可以耦联蛋白质、核酸、糖和酶等生物活性物质, 并以超强的非共价键特异性结合, 且这种结合高度稳定。磁珠分离技术在研究蛋白质-DNA相互作用时具有结合力强、操作方便、效率高优点, 加上后续质谱技术鉴定, 为DNA-蛋白质相互作用的目标蛋白鉴定提供了极为方便和有效的手段^[11,12]。

本研究结合生物素-链亲和素系统和磁珠分离技术, 在SAP模型大鼠肝脏组织中筛选HMGB1启动子结合蛋白, 成功地在活体组织筛选并鉴定得到可能参与HMGB1表达调控的转录因子, 包括H2A、H2B、H3、H4、S100A9。其中组蛋白是真核细胞特有的染色体结构蛋白, 与DNA组装成核小体, 通过氨基末端富含赖氨酸和乙酰基结合或者解构的特点, 改变DNA的构象, 在基因表达中其重要作用。组蛋白在炎症反应的多个环节中都发挥重要作用, 与脓毒血症患者死亡密切相关^[13]。S100A9则是钙结合蛋白S100家族成员, 通常与S100A8结合形成复合物, 在炎症病变早期渗出的炎性细胞中表达, 抑制酪蛋白激酶I和II的活性, 间接影响转录和翻译过程中的磷酸化过程^[14]。Wiechert等^[15]通过对S100A9转基因鼠研究发现, 肝脏特异性S100A9过表达可导致中性粒细胞的动员和聚集。Moles等^[16]最新的研究结果表明, S100A9在炎症性肝损伤中性粒细胞的趋化聚集中发挥着关键的调控作用。综上所述, 我们认为, S100A9可能通过转录上调HMGB1的表达促进SAP的炎症反应, S100A9可能是HMGB1在SAP病程中关键的转录调控因子。采用基因沉默等手段将进一步

名词解释

生物素-链亲和素系统(BAS): 一种具有高亲和力、灵敏度高、特异性强和稳定性好等优点的信号放大标记技术, 研究证明生物素与亲和素依靠接触表面均一的多层膜来维系其稳定的结合。

同行评价
该研究成功制备SAP大鼠模型,通过寻找SAP时HMGB1的启动子结合蛋白,为后续体内、体外实验的鉴定并深入进行基因靶向治疗SAP奠定了基础,本文立意新颖,数据可靠,具有重要的理论和临床意义。

明确该蛋白在SAP炎症反应乃至肝损伤中的作用。

总之,该研究通过寻找SAP时HMGB1的启动子结合蛋白,为后续体内、体外实验的鉴定并深入进行基因靶向治疗SAP奠定了基础。

4 参考文献

- 1 张喜平, 王蕾. 重症急性胰腺炎并发肝损害的机制研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1335-1339
- 2 Shen Y, Cui N, Miao B, Zhao E. Immune dysregulation in patients with severe acute pancreatitis. *Inflammation* 2011; 34: 36-42 [PMID: 20405190 DOI: 10.1007/s10753-010-9205-4]
- 3 Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Ajiki T, Fujino Y, Suzuki Y, Kuroda Y. Significant increase of serum high-mobility group box chromosomal protein 1 levels in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 359-363 [PMID: 17079940]
- 4 黄鹏, 吴河水, 王春友. 重症急性胰腺炎大鼠肝损伤HMGB1/TLR4 mRNA的表达. 疑难病杂志 2012; 11: 854-856
- 5 Stros M. HMGB proteins: interactions with DNA and chromatin. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799: 101-113 [PMID: 20123072 DOI: 10.1016/j.bbagr.2009.09.008]
- 6 Lum HK, Lee KL. The human HMGB1 promoter is modulated by a silencer and an enhancer-containing intron. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1520: 79-84 [PMID: 11470162]
- 7 El Marzouk S, Gahattamaneni R, Joshi SR, Scovell WM. The plasticity of estrogen receptor-DNA complexes: binding affinity and specificity of estrogen receptors to estrogen response element half-sites separated by variant spacers. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 110: 186-195 [PMID: 18479910 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2008.03.034]
- 8 Lamkanfi M, Sarkar A, Vande Walle L, Vitari AC, Amer AO, Wewers MD, Tracey KJ, Kanneganti TD, Dixit VM. Inflammasome-dependent release of the alarmin HMGB1 in endotoxemia. *J Immunol* 2010; 185: 4385-4392 [PMID: 20802146 DOI: 10.4049/jimmunol.1000803]
- 9 Luan ZG, Zhang H, Ma XC, Zhang C, Guo RX. Role of high-mobility group box 1 protein in the pathogenesis of intestinal barrier injury in rats with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 216-223 [PMID: 19786932 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181bab5c5]
- 10 Luscombe NM, Austin SE, Berman HM, Thornton JM. An overview of the structures of protein-DNA complexes. *Genome Biol* 2000; 1: REVIEWS001 [PMID: 11104519]
- 11 张晓春, 陆燕蓉. 生物素-亲和素技术的研究进展. 现代预防医学 2001; 28: 485-486
- 12 Wilchek M, Bayer EA, Livnah O. Essentials of biorecognition: the (strept)avidin-biotin system as a model for protein-protein and protein-ligand interaction. *Immunol Lett* 2006; 103: 27-32 [PMID: 16325268]
- 13 Xu J, Zhang X, Pelayo R, Monestier M, Ammollo CT, Semeraro F, Taylor FB, Esmon NL, Lupu F, Esmon CT. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med* 2009; 15: 1318-1321 [PMID: 19855397 DOI: 10.1038/nm.2053]
- 14 Ehrchen JM, Sunderkötter C, Foell D, Vogl T, Roth J. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 557-566 [PMID: 19451397 DOI: 10.1189/jlb.1008647]
- 15 Wiehert L, Németh J, Pusterla T, Bauer C, De Ponti A, Manthey S, Marhenke S, Vogel A, Klingmüller U, Hess J, Angel P. Hepatocyte-specific S100a8 and S100a9 transgene expression in mice causes Cxcl1 induction and systemic neutrophil enrichment. *Cell Commun Signal* 2012; 10: 40 [PMID: 23241281 DOI: 10.1186/1478-811X-10-40]
- 16 Moles A, Murphy L, Wilson CL, Chakraborty JB, Fox C, Park EJ, Mann J, Oakley F, Howarth R, Brain J, Masson S, Karin M, Seki E, Mann DA. A TLR2/S100A9/CXCL-2 signaling network is necessary for neutrophil recruitment in acute and chronic liver injury in the mouse. *J Hepatol* 2014; 60: 782-791 [PMID: 24333183 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.005]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



表达谱测序筛选大肠癌colo205细胞及其来源的CD133⁺、CD133⁻细胞群肿瘤代谢相关基因

岳昌武, 吕玉红, 周昕, 王苗, 李园园, 曾庆良, 邵美云

岳昌武, 王苗, 李园园, 邵美云, 遵义医学院医学与生物学研究中心 贵州省普通高校微生物资源及药物开发特色重点实验室 贵州省遵义市 563003

吕玉红, 遵义医学院基础医学院 贵州省遵义市 563003

周昕, 曾庆良, 遵义医学院附属医院胃肠外科 贵州省遵义市 563003

贵州省社会发展科技攻关计划, No. 黔科合SY字[2009]3068
作者贡献分布: 课题由岳昌武与曾庆良设计; 细胞分选、动物模型构建由周昕完成; 数据统计分析由吕玉红与王苗完成; 定量PCR分析部分实验操作由吕玉红、王苗、李园园及邵美云完成; 论文写作由岳昌武完成。

通讯作者: 岳昌武, 副研究员, 硕士生导师, 563003, 贵州省遵义市大连路201号, 遵义医学院医学与生物学研究中心, 贵州省普通高校微生物资源及药物开发特色重点实验室。

changwuyue@zmc.edu.cn

电话: 0852-8609561

收稿日期: 2014-06-19 修回日期: 2014-07-04

接受日期: 2014-07-15 在线出版日期: 2014-09-08

Gene expression profiling for screening of cancer metabolism related genes in CD133⁺/CD133⁻ colorectal cancer cells derived from colo205 cells

Chang-Wu Yue, Yu-Hong Lv, Xin Zhou, Miao Wang, Yuan-Yuan Li, Qing-Liang Zeng, Mei-Yun Shao

Chang-Wu Yue, Miao Wang, Yuan-Yuan Li, Mei-Yun Shao, Research Centre for Medicine and Biology, Zunyi Medical College, Guizhou Province Key Laboratory of College of Microbial Resources and Drug Development Characteristics, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Yu-Hong Lv, School of Basic Medical Science, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Xin Zhou, Qing-liang Zeng, Center of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: Science and Technology Program of Guizhou Science and Technology Commission, No. [2009]3068

Correspondence to: Chang-Wu Yue, Associate Researcher, Research Centre for Medicine and Biology, Zunyi Medical College, Guizhou Province Key Laboratory of College of Microbial Resources and Drug Development Characteristics, 201 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. changwuyue@zmc.edu.cn

Received: 2014-06-19 Revised: 2014-07-04

Accepted: 2014-07-15 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To obtain differential gene expression

information on cancer metabolic reprogramming from colo205 derived colorectal cancer cells.

METHODS: Colo205 cell spheres were cultured in serum-free medium with cell factors, and CD133⁺/CD133⁻ cells were sorted using an indirect CD133 microbead kit. *In vitro* differentiation and nude mouse tumorigenicity assay were carried out to test whether CD133⁺ cells have stem cell characteristics or not together with colo205 cells and CD133⁻ cells. RNA-seq was employed for analysis of differential genes related to cancer metabolic reprogramming and metabolism regulatory genes, followed by verification by qRT-PCR.

RESULTS: Compared with CD133⁻ cells, 9 cancer metabolism related genes and 6 glycolysis related genes were up-regulated, and 3 cancer metabolism related genes down-regulated in CD133⁺ cells, while 12 cancer metabolism related genes and 6 glycolysis related genes were up-regulated, and 3 cancer metabolism related genes down-regulated in colo205 cells. For glucose transporters, glucose transporter 1 (GLUT1) was up-regulated in CD133⁺ cells, GLUT3 was up-regulated in CD133⁻ cells, and GLUT4 was up-regulated in colo205 cells. Among the 6 cancer metabolism related genes involved in the tricarboxylic acid (TCA) cycle, glutaminase1 (GLS1) was up-regulated and isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) was down-regulated along with cytochrome oxidase assembly factors 2 (SCO2) in CD133⁻ cells. The mRNA expression levels of 20 cancer metabolism regulatory genes were changed, including p53, RAS, extracellular regulated protein kinases (ERK), liver kinase B1 (LKB1), protein kinase B (AKT), and TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) that were down-regulated, and hypoxia inducible factor 1 α (HIF-1 α), I κ B kinase (IKK) and epidermal growth factor receptor (EGFR) that were up-regulated in CD133⁻

背景资料

癌细胞代谢调控失常与癌基因的激活或肿瘤抑制基因的功能丧失密切相关, 研究癌细胞代谢基因表达变化可为其代谢异常发生机制的解析、癌症发病机制的阐明提供依据, 也可作为临床治疗癌症提供有潜力的靶点。

同行评议者

李革, 副教授, 延边大学附属医院

研究前沿
癌始动细胞的干细胞特性可能是癌症复发或转移的重要原因,其相关生物标志物的发现可为临床癌症的早期诊断、分子分型、治疗手段的选择及预后提供有力工具,寻找为临床诊疗提供可靠依据的癌症分子标志物尚待加强。

cells, and AMP-activated protein kinase (AMPK) and receptor tyrosine kinase (RTK6) that were down-regulated in colo205 cells.

CONCLUSION: Heterogeneity of gene expression profile exists in colo205 cells and colo205 derived CD133⁻ cells and CD133⁺ cells, which may provide a reference for molecular diagnosis, therapeutic target selection, treatment evaluation and prognosis judgment in colorectal cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer cells; Magnetic cell sorting; Gene expression profiling; Metabolic enzyme genes; Cancer metabolic reprogramming

Yue CW, Lv YH, Zhou X, Wang M, Li YY, Zeng QL, Shao MY. Gene expression profiling for screening of cancer metabolism related genes in CD133⁺/CD133⁻ colorectal cancer cells derived from colo205 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3801-3810 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3801.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3801>

摘要

目的: 获得colo205细胞株不同细胞群肿瘤代谢基因及代谢调控基因的差异表达变化信息,为深入理解大肠癌肿瘤的发生机制、药物治疗潜在靶点的发现及大肠癌的临床治疗提供实验依据。

方法: 利用无血清体外培养、磁珠分选colo205细胞株来源的大肠癌CD133⁺细胞群、CD133⁻细胞群结合裸鼠成瘤实验验证后,表达谱测序结合生物信息学分析筛选不同细胞群差异表达肿瘤代谢基因及代谢调控基因,并用定量PCR技术进行验证。

结果: 与CD133⁻细胞群比较, CD133⁺细胞群有9个癌症代谢基因表达发生上调, 3个癌症代谢基因表达发生下调, colo205未分选细胞群有12个癌症代谢基因表达发生上调, 3个癌症代谢基因表达发生下调。与CD133⁺细胞群比较, colo205细胞有5个癌症代谢基因表达发生上调, 3个癌症代谢基因表达发生下调。与CD133⁻细胞群相比, CD133⁺细胞群中糖酵解相关的基因有6个表达上调, colo205未分选细胞群的糖酵解相关的基因有7个表达轻微上调。葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)在CD133⁺细胞群中高表达, GLUT3在CD133⁻细胞群

中高表达, GLUT4在未分选colo205细胞群高表达。参与三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle)的6种癌症代谢基因中, 谷氨酰胺酶1(glutaminase1, GLS1)在CD133⁻细胞群中高表达; 异柠檬酸脱氢酶2(isocitrate dehydrogenase 2)和细胞色素氧化酶组装因子2(cytochrome c oxidase assembly factors 2)在CD133⁻细胞群中低表达。共有20种癌症代谢调控基因在不同细胞群中发生一定程度表达变化。其中与colo205细胞群和CD133⁺细胞群相比, p53、RAS、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases)、肝脏激酶B1(liver kinase B1)、蛋白激酶B(protein kinase B)、TP53诱导的糖酵解及细胞凋亡调节蛋白(TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator)在CD133⁻细胞群中均表达下调, 而缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 α)、I κ B激酶(I κ B kinase)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor)则表现上调。AMP激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase)和生长因子受体酪氨酸激酶6(receptor tyrosine kinase)则在未分选细胞群中表达下调。

结论: 大肠癌colo205细胞株来源的CD133⁺、CD133⁻及colo205代谢基因及其调控基因表达存在着异质性, 这可能对大肠癌分子诊断、治疗靶点的选择和治疗手段的确定以及预后的判断提供参考。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 大肠癌细胞; 磁珠分选; 表达谱测序; 癌症代谢基因; 癌症代谢调控基因

核心提示: 本文分析了大肠癌不同细胞群肿瘤代谢基因和参与癌症代谢途径表达调控表达变化, 发现同一细胞来源不同细胞群的代谢基因及代谢调控基因表达存在着异质性, 提示癌细胞的代谢模式可能也存在着异质性。

岳昌武, 吕玉红, 周昕, 王苗, 李圆圆, 曾庆良, 邵美云. 表达谱测序筛选大肠癌colo205细胞及其来源的CD133⁺、CD133⁻细胞群肿瘤代谢相关基因. *世界华人消化杂志* 2014; 22(25): 3801-3810 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3801.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3801>

0 引言

癌细胞代谢的一个重要特征就是葡萄糖的摄入和利用能力提高, 80多年前, Warburg等^[1,2]发现

即使在有氧条件下, 癌细胞仍通过糖酵解途径产生ATP, 即“瓦氏效应”(Warburg effect). 根据瓦氏效应学说, 癌细胞中有氧糖酵解过程的激活及持续进行与癌基因的激活或肿瘤抑制基因的功能丧失密切相关, 癌细胞能量代谢调控失常[即癌细胞代谢重编程(cancer metabolic reprogramming)]有可能导致了代谢信号发生改变, 影响了细胞增殖和凋亡等各种生物学过程^[3]. 癌细胞代谢过程的根本性变化, 为肿瘤细胞提供了快速生长所需的大分子前体和能量, 满足了癌细胞恶性增殖过程中对能量和各种次级代谢物的需求, 为癌细胞的生存、增殖、侵袭及转移等提供能量和物质基础, 从而从根本上影响着癌症的发生、发展过程^[4-6]. 随着分子生物学的深入发展和高通量的分子分析仪器的投入使用, 越来越多的研究结果证明^[7,8]癌细胞生长环境的改变可能是导致其代谢改变的重要原因, 即癌细胞密集式生长导致其微环境氧浓度和营养的利用性改变, 癌组织的缺氧和营养物利用性改变可能是导致癌细胞代谢改变的重要原因.

癌细胞的代谢转换涉及有氧糖酵解、三羧酸循环、磷酸戊糖途径、线粒体重组, 氨基酸代谢及脂类代谢等多条代谢途径的改变. 近年来对癌症代谢改变机制的解析的进展表明^[9], 癌细胞增殖需要通过癌基因和肿瘤抑制基因突变改变多种信号转导通路, 进而引起癌细胞代谢途径的转变从而促进了癌症的发生、发展. *p53*、*c-Myc*、缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, *HIF*)、*RAS*、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, *NF- κ B*)、*CD44*等数十种基因可能在这个转变中发挥重要调控作用. 作为癌细胞的一个共同特征, 代谢异常发生机制的解析将有助于阐明癌症发病机制, 为临床治疗癌症提供有潜力的靶点. 例如癌细胞环境氧浓度降低可能诱导的低氧诱导因子HIF的表达改变, HIF调控的基因涉及许多病理过程, 如代谢转变、药物释放、血管生成、细胞增殖、抗凋亡, 最终导致肿瘤生长和耐药性增加; 异柠檬酸脱氢酶1(iso-citrate dehydrogenase 1, *IDH1*)和*IDH2*的突变导致细胞内2-羟戊二酸浓度升高, 从而导致 α -酮戊二酸依赖的双加氧酶的酶活性的变化, 使恶性肿瘤的风险增加, 近期的研究发现通过设计能抑制这两种酶基因的变异的小分子, 可分别减缓白血病和脑肿瘤细胞的生长^[10].

基因表达谱测序等组学技术的进展为研究

人员快速、准确的了解特定生理状态下细胞内各种基因的动态变化提供有力工具和可能. 大肠癌是目前国内发病率仅次于肺癌、乳腺癌的严重危害人类健康的恶性肿瘤, 近年发病率呈逐年上升趋势^[11]. 大肠癌干细胞是消化系统恶性肿瘤中第1个被发现的癌症始动细胞, 对其代谢基因的研究对大肠癌诊断及综合防治措施的制定等具有极为重要的意义. 本研究采用无血清体外球培养^[12-17]富集肠癌细胞株colo205来源的细胞球, 通过CD133⁺标记的免疫磁珠分选、富集大肠癌始动细胞, 利用体外分化实验和裸鼠成瘤实验对分选的大肠癌始动细胞的干细胞特性进行鉴定和验证, 并用RNA-seq研究了大肠癌代谢基因及其调控基因表达变化, 并利用qRT-PCR技术对测序结果进行验证. 可为大肠癌深入理解大肠癌的发生机制、药物治疗潜在靶点的发现及大肠癌的临床治疗提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 人大肠癌colo205细胞株购自中国科学院上海生命科学院细胞库, colo205来源的大肠癌CD133⁺细胞群/CD133⁻细胞群为本课题组利用无血清培养基富集、磁珠分选后经体外分化及裸鼠成瘤实验验证干性特征后用于本研究. Truseq™ RNA sample prep kit, Dynabeads® mRNA Purification kit, TBS380 (Picogreen), Certified Low Range Ultra Agarose, cBot Truseq PE Cluster Kit v3-cBot-HS, Hiseq2000 Truseq SBS Kit v3-HS(200 cycles)等RNA纯化、无差异表达谱文库构建、高通量测序试剂盒及磁力架及HiSeq 2500高通量测序平台等购自Illumina(上海)公司. TRIzol® Reagent、B27添加剂(B27)、重组人碱性成纤维生长因子(recombinant human basic fibroblast growth factor, bFGF)、重组人表皮细胞生长因子(recombinant human epidermal growth factor, rEGF)及重组人自血病抑制因子(recombinant human leukemia inhibitory factor, rLIF)购自Invitrogen(上海)公司; 二甲基亚砜(DMSO)、胰蛋白酶粉购自Sigma(上海)公司; DMEM/F12培养基和RPMI 1640培养基购自Gibco(上海)公司; 胎牛血清购自杭州四季青公司; CD133细胞分选试剂盒(CD133 Cell Isolation Kit)购自Miltenyi(上海)公司; 常规细胞培养等无酶耗材均购自爱思进(杭州)公司. 无血清培养基(serum free medium, SFM)为本实验新鲜配制(98 mL DMEM/F12培养基含2.0 mL B27, 0.2 μ g

创新盘点

本研究通过对大肠癌colo205细胞株不同细胞群癌症代谢差异表达谱分析, 发现同一细胞株来源不同细胞群代谢基因及代谢调控基因表达存在着异质性, 提示癌细胞的代谢模式可能也存在着异质性.

应用要点
本文分析了大肠癌不同细胞群肿瘤代谢基因和参与癌症代谢途径表达调控表达变化, 可为深入理解大肠癌代谢转化发生分子机制以及大肠癌发生机制、药物治疗潜在靶点的发现及大肠癌的临床诊疗提供实验依据。

rbFGF, 0.2 μ g rLIF, 0.2 μ g rEGF, 加超纯水定容到100 mL, 过滤灭菌, -20 $^{\circ}$ C保存, 备用。倒置荧光显微镜、低温离心机、二氧化碳细胞培养箱等仪器由遵义医学院医学与生物研究中心提供, 磁珠细胞分选仪由遵义医学院邓飞教授课题组提供。

1.2 方法

1.2.1 colo205来源细胞群分选及鉴定: 取SSM中处于对数增长期的colo205细胞, 以 10^5 /mL的细胞密度接种至SFM中进行培养成结肠癌干细胞球, 10 d后用酶消化法及机械分离法将colo205干细胞球分离成单细胞悬液并观察单细胞悬液传代后重新形成结肠癌干细胞球的过程。将形态稳定的colo205干细胞球分离成单细胞悬液, 悬浮细胞中加入100 μ L FcR blocking及100 μ L CD133免疫磁珠, 选择MS柱及匹配的分选器, 继续收集流过柱子的CD133⁻细胞和CD133⁺阳性细胞。将分选所得CD133⁺与CD133⁻细胞密度调整至 10^5 /mL分别接种SFM中, 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂恒温箱中培养, 每2-3 d加入2 mL SFM培养基, 每天观察细胞在SFM中形态变化。10 d后向SFM中加入胎牛血清(SFM与胎牛血清的体积比为9:1), 继续37 $^{\circ}$ C、5%CO₂恒温箱中培养, 每天观察细胞形态变化。将分选得到CD133⁺、CD133⁻细胞及未分选的colo205细胞分别以生理盐水稀释并以 1×10^3 、 1×10^4 、 1×10^5 细胞数量接种至同1只Bab/c裸鼠左右腋下和右侧腹股沟并以生理盐水作对照后养于SPF动物房, 观察并记录肿瘤生长情况。

1.2.2 测序文库构建及高通量测序: 利用TRIzol[®]总RNA提取试剂盒提取总RNA, 利用Dyna-beads[®] mRNA试剂盒利用磁珠法分离纯化mRNA, 离子打断mRNA后利用Truseq[™] RNA纯化试剂盒合成双链cDNA合成、补平、3'端加A、连接index接头构建文库。利用接头引物PCR扩增15个循环富集文库后用2%琼脂糖胶回收扩增的目的条带, 利用TBS380(Picogreen)定量试剂盒定量回收的富集文库cDNA, 按数据比例混合上, cBot上进行桥式PCR扩增, 生成Clusters后利用Hiseq2000测序平台, 进行 1×50 bp测序。

原始fastq数据后利用SeqPrep(<https://github.com/jstjohn/SeqPrep>)、sickle(<https://github.com/najoshi/sickle>)等软件进行质控分析得到clean data序列进行数据量统计后与人基因

组mapping。利用tophat(<http://tophat.cbcb.umd.edu/>)构建转录本, 利用cuffcompare对不同转录本进行相似情况的比较, 利用cuffmerge合并转录本集合, 利用cuffdiff(<http://cufflinks.cbcb.umd.edu/>)衡量样本间差异表达基因来。根据样本与人基因组比对的结果, 计算每个基因/转录本在样本中的FPKM(每1百万个map上的reads中map到外显子的每kb碱基上的reads个数)值, 以该值作为基因/转录本在样本中的表达量。以错误发现率(false discovery rate, FDR)<0.05作为显著差异基因/转录本筛选条件对所有基因/转录本在各组样本中的表达进行差异显著性分析, 找出相对差异表达的基因/转录本。将有显著差异的基因/转录本进行表达模式聚类分析, 采用距离计算算法: 样本间为spearman, 基因间为pearson, 采用的聚类方法为hcluster(complete算法)。利用R软件中的“noisq”进行差异基因聚类并可视化输出。

1.2.3 差异基因定量PCR验证: 为了进一步验证表达谱测序获得基因表达变化数据的可靠性, 我们随机选取了p53和BCL11A基因, 并以 β -actin基因作为内参, 进行表达变化的定量PCR验证。P53 F: 5'-CCCTCCTCAGCATCTTATCCG-3'; P53 R: 5'-CAACCTCAGGCGGCTCATAG-3'; BCL11A F: 5'-GACAGGGTGCTGCGGTTGA-3'; BCL11A R: 5'-GGCTTGCTACCTGGCTGGAA-3'; β -actin引物: β -actin F: 5'-TGGCACCCAGCCAATGAA-3', β -actin R: 5'-CTAAGTCATAGTCCGCCTAGAAGCA-3'。定量PCR反应条件为: 95 $^{\circ}$ C 预变性2 min, 40个热循环扩增(95 $^{\circ}$ C变性10 s, 60 $^{\circ}$ C退火扩增20 s)。每轮热循环结束后采集荧光信号, 扩增完全结束后采集荧光信号绘制熔解曲线, 获得Ct值, 以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法^[18]进行表达变化分析。

统计学处理 定量PCR结果利用SPSS13.0统计软件, 采用One-way ANOVA方法进行组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大肠癌colo205来源细胞群分选结果鉴定 SFM中培养1 d后, 分选的CD133⁺与CD133⁻细胞表型出现明显区别: CD133⁺细胞成团悬浮生长, 4 d可见典型肿瘤细胞球, 而CD133⁻细胞则始终未见肿瘤细胞球生成。添加胎牛血清后, 1 d后CD133⁺细胞球贴壁生长, 3 d后细胞球分化。接种裸鼠后第15天可见接种 10^5 个CD133⁺细胞处

表 1 Colo205细胞株来源细胞群表达谱原始测序数据统计

样本	原始数据统计结果			基因组mapping比率	
	序列数(条)	碱基数(bp)	≥Q20(%)	序列数(条)	百分比(%)
CD133 ⁻	17722146	886107300	96.84	12915738	87.07
CD133 ⁺	23174152	1158707600	95.76	16118258	85.93
colo205	27260265	1363013250	95.92	19304605	84.11

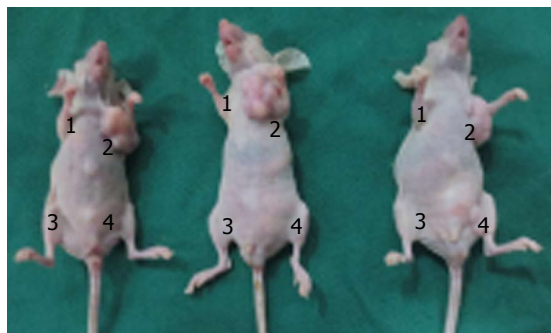


图 1 Colo205不同细胞群裸鼠成瘤效果分析(100000细胞, 培养42 d). 1: CD133⁻细胞; 2: CD133⁺细胞; 3: 生理盐水; 4: colo205细胞.

始见肿瘤生长(图1), 第20天接种 10^4 个CD133⁺细胞处见肿瘤生长, 第30天可见接种 10^3 个CD133⁺细胞处见肿瘤生长; 接种第35天可见接种 10^5 个colo205细胞处见肿瘤生长, 第40天接种 10^4 个和接种 10^3 个colo205细胞及CD133⁻细胞处均未见肿瘤生长. 到42 d观察期结束, 仅需接种 10^3 个CD133⁺细胞就可以在裸鼠皮下形成肿瘤, 所有CD133⁺细胞接种处均成瘤; 而colo205细胞需接种 10^5 个才能在第35天形成肿瘤; 所有CD133⁻细胞接种处均未见肿瘤生长. CD133⁺细胞内成瘤能力强于CD133⁻细胞及colo205细胞, 有明显差异($P<0.05$); 而CD133⁻及colo205细胞间成瘤能力无明显差异.

2.2 测序结果处理及统计分析 测序得到的原始图像数据经过Base Calling转化为序列数据, 对获得测序reads的序列信息以及reads的测序质量信息进行评估, 生物信息分析运用统计学的方法, 对所有测序reads的每个circle进行碱基分布和质量波动的统计, 可以从宏观上直观地反映出样本的测序质量和文库构建质量. 本次文库构建和高通量测序结果表明(表1)CD133⁻组、CD133⁺组和未分选colo205组得到原始序列分别为17722146条、23174152条和27260265条; 累计碱基数分别达到88107300、1158707600和136013250 bp; 其中长度≥20 nt的reads占分别总reads的96.84%、95.76%和

95.92%; 人基因组比对, mapping上的序列分别为12915738条、16118258条和19304605条, 分别占整个高质量的reads的87.07%、85.93%和84.11%, 表明所获得测序数据达到后续分析的要求.

2.3 群癌症代谢相关基因表达变化 以FDR<0.05为显著差异基因/转录本筛选条件, 利用分析软件Tophat及Cuffdiff分别转录本测序常规数据分析结果表明本次测序所有样品的FPKM分布差异不显著. 对样品测序结果两两进行两个样本中基因或转录本的表达量变化差异的统计学分析结果表明(图2)CD133⁺组/colo205组/CD133⁻组等3组样品间两两样品的转录本的表达量变化差异显著, 以 $P<0.05$ 和 $q<0.05$ 和表达变化差异为0.75和1.33倍为差异表达基因筛选标准将这些差异基因进行差异基因表达模式聚类, 得到异变化显著基因, 这些差异基因共涉及32个代谢途径, 其中抗原加工递呈、细胞黏附、趋化因子途径、大肠癌途径、细胞因子受体、药物代谢、ErbB信号通路、促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)信号通路、造血细胞谱系、Hippo信号通路、HTLV-I感染、Legionellosis、MAPK通路、NF-kappa B通路、NOD-like受体、Notch信号通路、癌症代谢、PI3K-Akt途径、PPAR途径、主要免疫缺陷、癌症相关聚糖、丙酮酸代谢、肌动蛋白骨架等可能与癌症发生、发展及侵袭、转移相关的代谢途径^[6-8].

利用KEEG数据库结合最新文献报道^[9]的将表达谱测序结果中的癌症代谢功能催化基因(表2)的表达变化进行统计分析, 结果表明在阳性组与阴性组比较(CD133⁺/CD133⁻), 有9个癌症代谢基因表达发生上调, 占分析基因总数的34.6%(9/26), 3个癌症代谢基因表达发生下调, 占分析基因总数的11.5%(3/26); 未分选组与阴性组比较(colo205/CD133⁻), 有12个癌症代谢基因表达发生上调, 占分析基因总数

名词解释
癌细胞代谢重编程: 即使在有氧条件下, 癌细胞仍通过糖酵解途径产生ATP, 癌细胞中有氧糖酵解过程的激活涉及众多代谢基因及代谢调控基因表达模式的改变, 而这种改变可能正是肿瘤发生的基础.

同行评价

本论文发现同一细胞株来源的不同细胞群代谢相关基因表达谱存在着很多改变。设计合理,实验方法先进,结论可信,论述条理清晰,结果有意义。本论文有一定的科学性和创新性,结论对大肠癌的基础研究有一定的参考价值。

表 2 部分肿瘤代谢相关基因及其在colo205来源细胞群表达变化

代谢途径	靶基因	功能	基因表达变化			转录因子
			阳性/阴性	未分选/阴性	未分选/阳性	
糖基转运	<i>GLUT1</i>	糖基转运	1.37	0.32	0.24	HIF/c- Myc/p53
	<i>GLUT2</i>	糖基转运	1.00	1.18	1.18	c- Myc
	<i>GLUT3</i>	糖基转运	0.56	0.51	0.90	HIF/p53
	<i>GLUT4</i>	糖基转运	0.92	1.75	1.92	c- Myc/p53
糖酵解	<i>HK2</i>	己糖磷酸化	0.91	1.39	1.52	HIF/c- Myc/p53
	<i>ALDOA</i>	醛缩酶	2.11	1.44	0.68	HIF/c- Myc
	<i>GAPDH</i>	3- <i>P</i> -甘油醛脱氢	1.84	1.86	1.01	HIF/c- Myc
	<i>PGK1</i>	磷酸甘油酸激酶	1.58	1.37	0.87	HIF/c- Myc
	<i>PGM</i>	磷酸甘油酸变位酶	1.72	1.20	0.70	p53
	<i>ENO1</i>	烯醇化酶	1.79	2.01	1.12	HIF/c- Myc
	<i>PKM2</i>	丙酮酸激酶	1.15	1.15	1.00	HIF/c- Myc
	<i>LDHA</i>	乳酸脱氢酶	2.42	1.97	0.82	HIF/c- Myc
	<i>G6PDH</i>	6-磷酸葡萄糖脱氢酶	1.16	1.62	1.39	p53
	<i>TKT</i>	转酮醇酶	1.20	0.90	0.75	HIF
磷酸戊糖	<i>TKTL2</i>	转酮醇酶样蛋白2	1.15	1.15	1.00	HIF
	<i>PDK1</i>	丙酮酸脱氢酶激酶1	1.43	1.30	0.91	HIF/c- Myc
TCA循环	<i>GLS1</i>	谷氨酰胺酶	0.54	0.53	0.99	c- Myc
	<i>GLS2</i>	谷氨酰胺酶	0.83	0.97	1.19	p53
	<i>IDH1</i>	异柠檬酸脱氢酶1	1.02	1.29	1.27	未知
	<i>IDH2</i>	异柠檬酸脱氢酶2	1.80	2.54	1.42	未知
	<i>SCO2</i>	细胞色素氧化酶	1.90	1.80	0.94	p53
	<i>CAD</i>	氨甲酰磷酸合成酶	0.87	0.80	0.92	c- Myc
合成代谢	<i>SHMT</i>	丝氨酸羟甲基转移酶	1.08	1.98	1.83	c- Myc
	<i>FAS</i>	脂肪酸合成	1.12	1.17	1.04	c- Myc
	<i>ODC</i>	鸟氨酸脱羧	0.81	1.43	1.75	c- Myc
	<i>ACLY</i>	ATP-柠檬酸裂解酶	0.88	1.18	1.33	未知

阳性/阴性: CD133⁺/CD133⁻; 未分选/阴性: colo205/CD133⁻; 未分选/阳性: colo205/CD133⁺. GLUT: 葡萄糖转移酶; HK2: 己糖磷酸化酶2; ALDOA: 果糖二磷酸醛缩酶A; GAPDH: 3-*P*-甘油醛脱氢酶; PGK1: 磷酸甘油酸激酶; PGM: 磷酸甘油酸变位酶; ENO1: 烯醇化酶; PKM2: 丙酮酸激酶; LDHA: 乳酸脱氢酶; G6PDH: 6-磷酸葡萄糖脱氢酶; TKT: 转酮醇酶; TKTL2: 转酮醇酶样蛋白2; PDK1: 丙酮酸脱氢酶激酶1; GLS1: 谷氨酰胺酶1; GLS2: 谷氨酰胺酶2; IDH1: 异柠檬酸脱氢酶1; IDH2: 异柠檬酸脱氢酶2; SCO2: 细胞色素氧化酶; CAD: 氨甲酰磷酸合成酶; SHMT: 丝氨酸羟甲基转移酶; FAS: 脂肪酸合成; ODC: 鸟氨酸脱羧酶; ACLY: ATP-柠檬酸裂解酶。

的46.1%(9/26), 3个癌症代谢基因表达发生下调, 占分析基因总数的11.5%(3/26); 未分选组与阳性组比较阳性(colo205/CD133⁺), 仅有5个癌症代谢基因表达发生上调, 占分析基因总数的19.2%(5/26), 3个癌症代谢基因表达发生下调, 占分析基因总数的11.5%(3/26)。在糖酵解相关的基因中, 与CD133⁻细胞群相比, CD133⁺细胞群中糖酵解相关的基因有6个表达上调, 占整个分析的糖酵解基因的66.6%(6/9); 同样的, 与CD133⁻细胞群相比, 未分选细胞群的糖酵解相关的基因有7个表达轻微上调, 占整个分析的糖酵解基因的77.8%(7/9), 无基因表达下调发生(0/9)。参与糖基转运4种葡萄糖转运蛋白中, 除了葡萄糖转运蛋白2(glucose transporter 2, GLUT2)在3

种细胞群中表达变化不大外, GLUT1在CD133⁺细胞群中高表达(比CD133⁻高1.37倍, 比未分选colo205细胞群高4.17倍), GLUT3在CD133⁻细胞群中高表达(比未分选colo205细胞群高1.96倍, 比CD133⁺细胞群高1.79倍), GLUT4在未分选colo205细胞群高表达(比CD133⁺细胞群高1.92倍, 比CD133⁻高1.75倍)。参与磷酸戊糖途径的TKT和TKTL2则在3种细胞群中表达差异不明显。参与三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)循环的6种癌症代谢基因中, 谷氨酰胺酶2(glutaminase1, GLS2)、IDH1和PDK1在3种细胞群中表达变化不大, 而GLS1在CD133⁻细胞群中高表达(比未分选colo205细胞群高1.89倍, 比CD133⁺细胞群高1.85倍); 与GLS1相反, IDH2和

表 3 部分肿瘤能量代谢调控相关蛋白基因及其在colo205来源细胞群表达变化

靶基因	参与调控代谢功能	基因表达变化		
		阳性/阴性	未分选/阴性	未分选/阳性
<i>p53</i>	糖酵解/TCA循环/糖基转运	2.36	2.17	0.92
<i>c-Myc</i>	糖酵解/TCA循环/合成/糖基转运	1.43	1.27	0.87
<i>HIF-1α</i>	磷酸戊糖/TCA循环/糖酵解/糖基转运	0.51	0.67	1.30
<i>HIF-2α</i>	磷酸戊糖/TCA循环/糖酵解/糖基转运	1.08	0.89	0.82
<i>RAS</i>	糖酵解	1.49	1.78	1.19
<i>RAF</i>	糖酵解	0.81	0.85	1.04
<i>MEK</i>	糖酵解	1.36	1.27	0.93
<i>ERK</i>	糖酵解	1.39	1.99	1.44
<i>LKB1</i>	糖酵解	1.53	1.77	1.16
<i>AMPK</i>	糖酵解	0.94	0.38	0.40
<i>mTOR</i>	糖酵解	0.64	0.82	1.28
<i>PI3K</i>	糖酵解	0.71	1.12	1.57
<i>AKT</i>	糖酵解	1.52	1.68	1.11
<i>VHL</i>	糖酵解	0.61	0.88	1.44
<i>TIGAR</i>	糖酵解	1.40	1.38	0.98
<i>CD44</i>	糖酵解	1.78	1.20	0.67
<i>PHD2</i>	TCA循环	1.01	1.35	1.34
<i>IKK</i>	糖基转运	0.43	0.48	1.12
<i>NF-κB</i>	糖基转运	0.90	1.21	1.34
<i>EGFR</i>	糖基转运/糖酵解	0.73	0.54	0.74
<i>PTEN</i>	糖基转运/糖酵解	1.17	1.04	0.88
<i>HER2</i>	糖基转运/糖酵解	1.33	0.92	0.69
<i>RTK6</i>	糖酵解	1.07	0.60	0.56

HIF: 缺氧诱导因子; MEK: 细胞外信号调节激酶激酶; ERK: 细胞外调节蛋白激酶; LKB1: 肝脏激酶B1; AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶; VHL: 林氏综合征; TIGAR: TP53诱导糖酵解和凋亡调节因子; PHD2: 脯氨酸羟化酶2; IKK: I κ B激酶; NF- κ B: 核因子 κ B; EGFR: 表皮生长因子受体; PTEN: 人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因; HER2: 人类表皮生长因子受体2; RTK6: 生长因子受体酪氨酸激酶6.

细胞色素氧化酶组装因子2(cytochrome c oxidase assembly factors 2, SCO2)则在CD133⁻细胞群中低表达(分别比未分选colo205细胞群低2.54倍和1.80倍, 分别比CD133⁺细胞群低1.80倍和1.90倍). 而参与合成代谢的相关癌症代谢基因则表达变化很少(仅SHMT和ODC在未分选细胞群中表达略有变化).

将文献报道^[9]中可能参与癌症代谢途径表达调控表达情况进行分析, 结果表明(表3)除了*HIF-2 α* 、*RAF*、*MEK*、*PHD2*、*NF- κ B*、*PTEN*和*HER2*等基因在3种细胞群中表达变化不大外, 共有20种癌症代谢调控基因在不同细胞群中发生一定程度的表达变化. 其中与colo205细胞群和CD133⁺细胞群相比, *p53*、*RAS*、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、肝脏激酶B1(liver kinase B1, LKB1)、蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、TP53诱导

的糖酵解及细胞凋亡调节蛋白(TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator, TIGAR)在CD133⁻细胞群中均表达下调, *HIF-1 α* 、I κ B激酶(I κ B kinase, IKK)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)则表现上调. AMP激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和生长因子受体酪氨酸激酶6(receptor tyrosine kinase, RTK6)则在未分选细胞群中表达下调.

3 讨论

自上个世纪20年代Warburg发现即使是在氧气供应充足的情况下癌细胞也主要是利用糖酵解途径而不是像正常细胞那样主要通过三羧酸循环-氧化磷酸化产生ATP以来, 大量的研究人员试图揭开这个现象背后隐藏的分子机制^[19]. 近年来, 得利与组学研究技术的进步, 大量的高通量

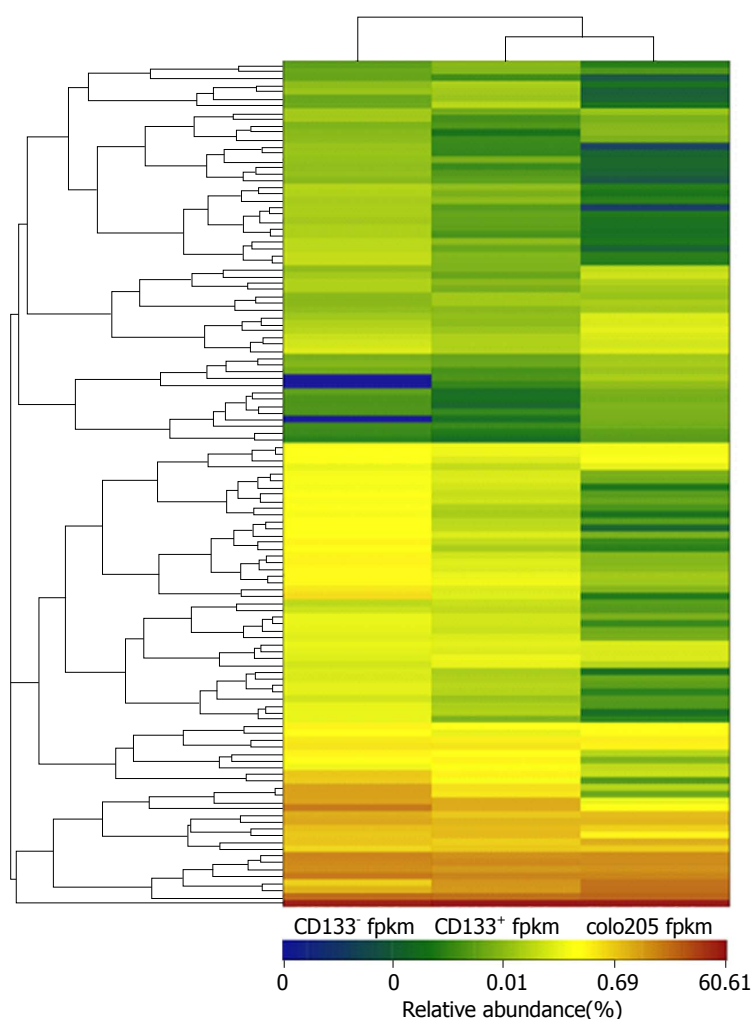


图 2 差异基因进行差异基因表达模式聚类。图中每列表示一个样本，每行表示一个基因，图中的颜色表示基因的表达量，绿代表低表达量的基因，红色代表高表达量的基因。表达差异越显著，基因在图中的位置越靠上。

测序数据支持肿瘤突变、异质理论^[20-22]。测序数据的生物信息学深度挖掘分析结果表明癌基因的突变可能会影响细胞内数十种与肿瘤相关代谢网络。癌细胞通过代谢途径的改变来运输核酸、氨基酸、脂类及谷胱甘肽等抗氧化剂进入细胞来满足等细胞快速增殖必须的营养物质需要。尽管肿瘤代谢基因及代谢调控基因的研究尚还有很长路要走，但已有的研究表明*HIF-1*、*c-Myc*、*p53*、*PKM2*、*IDH*、*GLS*等基因在肿瘤代谢改变中发挥重要作用^[23-25]。

本文利用高通量表达谱测序技术分析肿瘤代谢基因及肿瘤代谢调控基因在colo205细胞株来源不同细胞群的表达变化，结果表明即使同一细胞株来源的不同细胞群这些代谢相关的基因表达谱也存在着很多改变。例如以*p53*为例，和CD133⁻细胞群相比，CD133⁺细胞群中抑癌基因*p53*的高表达直接抑制了IKK的表达，后者又通过NF- κ B进而降低了代谢基因糖基转运蛋白GLUT3表达，从而在源头上降低了癌细胞利用糖酵解获得ATP的机会，这可能也是CD133⁺细

胞群具有干性特征因素之一；*p53*的高表达对直接抑制低氧诱导因子HIF途径中HIF-1 α 和mTOR等基因的表达，从而可能导致HIF途径中羟基化HIF-1 α 的泛素化降解而不能促进糖酵解等癌症代谢相关的基因的表达；与此同时*p53*的高表达促进了其下游*SCO2*、*TIGAR*基因的高表达，进而分别通过促进TCA循环和抑制糖酵解来调控CD133⁺细胞群ATP产生模式。有意思的是CD133⁺细胞群ATP产生模式似乎处于一种动态平衡过程中，一方面通过抑制基因*p53*高表达来试图“扭转”ATP通过糖酵解产生，回归TCA循环为主的正常细胞代谢模式，另一方面细胞通过高表达RAS、MEK和ERK促进HIF和*c-Myc*的高表达，同时通过降低VHL的表达水平来减少HIF的泛素化降解，从而维持癌细胞糖酵解为主的ATP产生模式^[26-29]。此外，*c-Myc*还通过抑制GLS1表达水平，进而减少 α -酮戊二酸进入TCA循环，从而减少TCA产生ATP的机会^[30]。这些结果既进一步佐证了肿瘤基因表达异质理论，也表明癌细胞的代谢模式可能也存在着异质性。

为了筛选与大肠癌诊断密切且相关的基因, 本研究对裸鼠成立验证的磁珠筛选的colo205来源的不同细胞群进行表达谱测序分析, 并利用定量PCR技术对随机选取的两个锌指蛋白表达进行验证, 结果这两个基因的表达变化趋势与表达谱测序结果一致(如基因*p53*在CD133⁺/CD133⁻分别为2.366和1.61, 在colo205/CD133⁺分别为2.17和1.6; 基因*BCL11A*在CD133⁺/CD133⁻分别为2.951067和2.25012, 在CD133⁺/colo205分别为0.149702和0.25174)。

总之, 本研究通过对大肠癌colo205细胞株来源的细胞群癌症代谢差异表达谱分析, 我们发现CD133⁺、CD133⁻及colo205代谢基因及其调控基因表达存在着异质性, 这可能对大肠癌的分子诊断、治疗靶点的选择和治疗手段的确定以及预后的判断提供参考^[31,32]。

4 参考文献

- Warburg O. über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Klinische Wochenschrift* 1925; 12: 534-536 [DOI:10.1007/BF01726151]
- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123: 309-314 [PMID: 13298683]
- Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324: 1029-1033 [PMID: 19460998 DOI: 10.1126/science.1160809]
- Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 85-95 [PMID: 21258394 DOI: 10.1038/nrc2981]
- Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature* 2009; 458: 719-724 [PMID: 19360079 DOI: 10.1038/nature07943]
- Bustamante E, Morris HP, Pedersen PL. Energy metabolism of tumor cells. Requirement for a form of hexokinase with a propensity for mitochondrial binding. *J Biol Chem* 1981; 256: 8699-8704 [PMID: 7263678]
- Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. *Cancer Cell* 2012; 21: 297-308 [PMID: 22439925 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.014]
- Yeung SJ, Pan J, Lee MH. Roles of p53, MYC and HIF-1 in regulating glycolysis - the seventh hallmark of cancer. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 3981-3999 [PMID: 18766298 DOI: 10.1007/s00018-008-8224-x]
- Soga T. Cancer metabolism: key players in metabolic reprogramming. *Cancer Sci* 2013; 104: 275-281 [PMID: 23279446]
- Longo VD, Fontana L. Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31: 89-98 [PMID: 20097433]
- 项芳芳, 毛高平. 大肠癌与抑癌基因相关性的研究现状. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 394-398
- Maher CA, Kumar-Sinha C, Cao X, Kalyana-Sundaram S, Han B, Jing X, Sam L, Barrette T, Palanisamy N, Chinnaiyan AM. Transcriptome sequencing to detect gene fusions in cancer. *Nature* 2009; 458: 97-101 [PMID: 19136943 DOI: 10.1038/nature07638]
- Galli R, Binda E, Orfanelli U, Cipelletti B, Gritti A, De Vitis S, Fiocco R, Foroni C, Dimeco F, Vescovi A. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. *Cancer Res* 2004; 64: 7011-7021 [PMID: 15466194]
- Yin S, Li J, Hu C, Chen X, Yao M, Yan M, Jiang G, Ge C, Xie H, Wan D, Yang S, Zheng S, Gu J. CD133 positive hepatocellular carcinoma cells possess high capacity for tumorigenicity. *Int J Cancer* 2007; 120: 1444-1450 [PMID: 17205516]
- O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007; 445: 106-110 [PMID: 17122772]
- Willis ND, Przyborski SA, Hutchison CJ, Wilson RG. Colonic and colorectal cancer stem cells: progress in the search for putative biomarkers. *J Anat* 2008; 213: 59-65 [PMID: 18638071 DOI: 10.1111/j.1469-7580.2008.00917.x]
- Handra-Luca A, Taconet S. CD133 expression in colorectal adenomas. *J Clin Pathol* 2013; 66: 1097-1098 [PMID: 24062358 DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201843]
- Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc* 2008; 3: 1101-1108 [PMID: 18546601]
- Kim J, DeBerardinis RJ. Cancer. Silencing a metabolic oncogene. *Science* 2013; 340: 558-559 [PMID: 23641103 DOI: 10.1126/science.1238523]
- Iurlaro R, León-Annicchiarico CL, Muñoz-Pinedo C. Regulation of cancer metabolism by oncogenes and tumor suppressors. *Methods Enzymol* 2014; 542: 59-80 [PMID: 24862260 DOI: 10.1016/B978-0-12-416618-9.00003-0]
- Sciacovelli M, Gaude E, Hilvo M, Frezza C. The metabolic alterations of cancer cells. *Methods Enzymol* 2014; 542: 1-23 [PMID: 24862258 DOI: 10.1016/B978-0-12-416618-9.00001-7]
- Jang M, Kim SS, Lee J. Cancer cell metabolism: implications for therapeutic targets. *Exp Mol Med* 2013; 45: e45 [PMID: 24091747 DOI: 10.1038/emmm.2013.85]
- Dória ML, Ribeiro AS, Wang J, Cotrim CZ, Domingues P, Williams C, Domingues MR, Helguero LA. Fatty acid and phospholipid biosynthetic pathways are regulated throughout mammary epithelial cell differentiation and correlate to breast cancer survival. *FASEB J* 2014 Jun 26. [Epub ahead of print] [PMID: 24970396]
- Chen L, Shi Y, Liu S, Cao Y, Wang X, Tao Y. PKM2: the thread linking energy metabolism reprogramming with epigenetics in cancer. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 11435-11445 [PMID: 24972138 DOI: 10.3390/ijms150711435]
- Lynam-Lennon N, Maher SG, Maguire A, Phelan J, Muldoon C, Reynolds JV, O'Sullivan J. Altered mitochondrial function and energy metabolism is associated with a radioresistant phenotype in oesophageal adenocarcinoma. *PLoS One* 2014; 9: e100738 [PMID: 24968221 DOI: 10.1371/journal.pone.0100738]
- Hu ZY, Xiao L, Bode AM, Dong Z, Cao Y. Glycolytic genes in cancer cells are more than glucose metabolic regulators. *J Mol Med (Berl)* 2014; 92: 837-845

- [PMID: 24906457]
- 27 Liu S, Yan B, Lai W, Chen L, Xiao D, Xi S, Jiang Y, Dong X, An J, Chen X, Cao Y, Tao Y. As a novel p53 direct target, bidirectional gene HspB2/ α B-crystallin regulates the ROS level and Warburg effect. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1839: 592-603 [PMID: 24859470 DOI: 10.1016/j.bbagr.2014.05.017]
- 28 Reyes RK, Motiwala T, Jacob ST. Regulation of glucose metabolism in hepatocarcinogenesis by microRNAs. *Gene Expr* 2014; 16: 85-92 [PMID: 24801169 DOI: 10.3727/105221614X13919976902093]
- 29 Yang C, Jiang L, Zhang H, Shimoda LA, DeBerardinis RJ, Semenza GL. Analysis of hypoxia-induced metabolic reprogramming. *Methods Enzymol* 2014; 542: 425-455 [PMID: 24862279 DOI: 10.1016/B978-0-12-416618-9.00022-4]
- 30 Yuneva MO, Fan TW, Allen TD, Higashi RM, Ferraris DV, Tsukamoto T, Matés JM, Alonso FJ, Wang C, Seo Y, Chen X, Bishop JM. The metabolic profile of tumors depends on both the responsible genetic lesion and tissue type. *Cell Metab* 2012; 15: 157-170 [PMID: 22326218 DOI: 10.1016/j.cmet.2011.12.015]
- 31 Pate KT, Stringari C, Sprowl-Tanio S, Wang K, TeSlaa T, Hoverter NP, McQuade MM, Garner C, Digman MA, Teitell MA, Edwards RA, Gratton E, Waterman ML. Wnt signaling directs a metabolic program of glycolysis and angiogenesis in colon cancer. *EMBO J* 2014; 33: 1454-1473 [PMID: 24825347 DOI: 10.15252/embj.201488598]
- 32 Yang L, Moss T, Mangala LS, Marini J, Zhao H, Wahlig S, Armaiz-Pena G, Jiang D, Achreja A, Win J, Roopaimoole R, Rodriguez-Aguayo C, Mercado-Urbe I, Lopez-Berestein G, Liu J, Tsukamoto T, Sood AK, Ram PT, Nagrath D. Metabolic shifts toward glutamine regulate tumor growth, invasion and bioenergetics in ovarian cancer. *Mol Syst Biol* 2014; 10: 728 [PMID: 24799285 DOI: 10.1002/msb.20134892]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



计算机辅助色素内镜诊断早期食管癌的价值

叶武, 刘鹏飞, 曹向明, 沈卫东, 陆小锋, 钱建忠, 徐娟

叶武, 刘鹏飞, 沈卫东, 徐娟, 东南大学医学院附属江阴医院
消化内科 江苏省江阴市 214400

曹向明, 东南大学医学院附属江阴医院肿瘤科 江苏省江阴
市 214400

陆小锋, 上海大学通信与信息工程学院 上海市 200072

钱建忠, 东南大学医学院附属江阴医院病理科 江苏省江阴
市 214400

叶武, 副主任医师, 主要从事食管癌的研究。

作者贡献分布: 此课题由叶武与曹向明设计; 研究过程由叶武、
刘鹏飞、曹向明、陆小锋、钱建忠及徐娟操作完成; 论文写作
由叶武与沈卫东完成。

通讯作者: 刘鹏飞, 主任医师, 214400, 江苏省江阴市寿山路163
号, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科。

pengfeimd@163.com

电话: 0510-86879451

收稿日期: 2014-04-26 修回日期: 2014-07-13

接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-08

Computer aided chromoendoscopy for diagnosis of early esophageal cancer

Wu Ye, Peng-Fei Liu, Xiang-Ming Cao, Wei-Dong Shen,
Xiao-Feng Lu, Jian-Zhong Qian, Juan Xu

Wu Ye, Peng-Fei Liu, Wei-Dong Shen, Juan Xu, Department
of Gastroenterology, Jiangyin Hospital, Affiliated Hospital of
Southeast University, Jiangyin 214400, Jiangsu Province,
China

Xiang-Ming Cao, Department of Oncology, Jiangyin Hos-
pital, Affiliated Hospital of Southeast University, Jiangyin
214400, Jiangsu Province, China

Xiao-Feng Lu, School of Communication and Information
Engineering, Shanghai University, Shanghai 200072, China

Jian-Zhong Qian, Department of Pathology, Jiangyin Hos-
pital, Affiliated Hospital of Southeast University, Jiangyin
214400, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Peng-Fei Liu, Chief Physician, Jiang-
yin Hospital, Affiliated Hospital of Southeast University,
163 Shoushan Road, Jiangyin 214400, Jiangsu Province,
China. pengfeimd@163.com

Received: 2014-04-26 Revised: 2014-07-13

Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To assess the diagnostic value of computer
aided chromoendoscopy for early esophageal
cancer.

METHODS: One hundred and fifteen patients
with suspected esophageal diseases were in-
volved in this study. The lesions were first sub-

jected to Lugols staining, and then biopsies were
performed in the lesions. Quantitative analysis
of the color change of lesions was performed us-
ing software.

RESULTS: A total of 135 iodine-unstained le-
sions were found in 115 patients. Among these,
83 lesions were diagnosed as inflammatory dis-
eases, 52 lesions were diagnosed as carcinoma
diseases. The sensitivities of the main color
parameters G, U and V in the three color space
were 82.7% (43/52), 88.5% (46/52) and 80.8%
(42/52), respectively, and the specificities were
83.1% (69/83), 86.7% (72/83) and 84.3% (70/83).

CONCLUSION: Computer aided chromoen-
doscopy is helpful in determining pathological
characteristics of the lesions and can improve
the accuracy of endoscopic biopsy and the di-
agnosis rate of early esophageal cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights
reserved.

Key Words: Computer; Chromoendoscopy; Early
esophageal cancer; Diagnosis

Ye W, Liu PF, Cao XM, Shen WD, Lu XF, Qian JZ, Xu
J. Computer aided chromoendoscopy for diagnosis of
early esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*
2014; 22(25): 3811-3814 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3811.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3811>

摘要

目的: 探讨计算机辅助色素内镜诊断早期食
管癌的价值。

方法: 应用Lugols碘液对115例患者食管的可
疑病灶进行染色后采集图像及取病理, 应用计
算机的颜色定量分析软件对黏膜颜色变化进
行定量分析, 并与病理结果进行比较。

结果: 115例患者共发现135个异常染色灶,
其中炎性病变83个, 癌性病变52个。3种颜色
空间中主要参数G、U、V诊断食管癌的敏
感性分别为82.7%(43/52)、88.5%(46/52)、

背景资料

食管癌为临床常
见的消化系统恶性
肿瘤, 早期常无特
异性症状, 易发生
淋巴结转移, 诊断
需依赖内镜检查。
早期诊断是决定
食管癌预后的一个
主要因素。如何
提高食管早癌的
诊断率, 减轻患者
痛苦并减少治疗
费用, 是目前国内
外研究的热点。

同行评议者

李苏宜, 教授, 主
任医师, 东南大学
附属中大医院肿
瘤科

研发前沿
目前诊断食管癌主要依靠胃镜检查及病理, 超声内镜、窄带成像内镜、自发荧光内镜、放大内镜、共聚焦激光显微内镜等的应用使早癌的诊断率有了明显提高, 但由于其价格昂贵, 目前还很难推广应用。

80.8%(42/52), 特异性分别为83.1%(69/83)、86.7%(72/83)、84.3%(70/83)。

结论: 计算机辅助色素内镜能较好地反映病灶的病理性质, 能避免术者的主观性, 提高活检检查的准确性和食管早癌的诊断率。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 计算机; 色素内镜; 早期食管癌; 诊断

核心提示: 本文在色素内镜的基础上, 通过计算机辅助进行颜色的定量分析, 能增强对于病灶识别的敏感性并减少主观判断的误差, 指导活检组织的部位, 提高食管癌的早期诊断率, 具有较高临床的应用价值。

叶武, 刘鹏飞, 曹向明, 沈卫东, 陆小锋, 钱建忠, 徐娟. 计算机辅助色素内镜诊断早期食管癌的价值. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3811-3814 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3811.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3811>

0 引言

食管癌为临床常见恶性肿瘤之一, 但早期常无特异性症状, 诊断需依赖内镜检查, 早期诊断是决定食管癌预后的一个主要因素^[1]. 随着内镜技术的不断提高, 消化系早期肿瘤的诊治有了快速的发展, 但食管早癌的诊断率仍较低. 目前主要采用内镜普查加碘染色(又称色素内镜)和活检来提高食管早癌的诊断率^[2]. 但内镜下食管染色情况的判断易受操作者主观因素的影响, 从而影响活检部位的选择和食管早癌的诊断率. 本研究应用计算机的颜色定量技术, 对东南大学医学院附属江阴医院2010-07/2013-12行食管色素内镜检查的115例患者的临床资料进行总结, 以探讨计算机颜色定量技术在提高色素内镜对早期食管癌诊断率中的应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 115例患者包括男83例、女32例, 年龄32-81岁, 平均年龄62.3岁. 临床表现主要有胸骨后烧心、咽部异物不适感、早饱、暖气、上腹不适、上腹隐痛等. 术前均排除患者有碘过敏史及甲状腺疾病史, 术前患者均签署相关知情同意书. Olympus的EVIS-260主机, GIF-XQ260胃镜, 雾状喷洒管. 1.5% Lugols碘液(12 g碘和24 g碘化钾, 用蒸馏水稀释至1000 mL, 4 °C冰箱保存, 存放时间不超过1 mo). 计算机

及颜色定量分析软件(与上海大学通信与信息工程学院协作)。

1.2 方法 在常规胃镜检查完后, 如发现可疑食管病灶: 如黏膜粗糙感、小片糜烂等, 则退镜至距门齿约20 cm处, 经胃镜活检孔插入Olympus雾状喷洒管, 然后由上至下均匀喷洒1.5% Lugols碘液约10-20 mL, 2-3 min后吸除存留于食管腔内的碘液. 再至下而上的仔细观察食管黏膜颜色变化, 正常食管鳞状上皮被染成棕褐色, 不着色区或淡染区为染色异常黏膜^[3]. 在相同的条件下采集(距离1 cm, 以相同的角度)染色异常及周边黏膜的图像, 通过颜色定量分析软件, 按牛娜等^[4]的研究方法分别计算3种颜色空间(RGB、YUV、HSV)中差异明显的参数G(绿)、U(色度)及V(亮度)的平均值, 对黏膜颜色变化进行定量分析. 为避免染色的个体差异等因素对结果的影响, 我们用病灶部位的值/周边正常染色部位的值(如G/G'、U/U'、V/V'), 以此比值来反映每个病灶部位的颜色情况. 按牛娜等^[4]的研究结果对病灶性质进行判断, G/G' > 1.6或U/U' > 1.9或V/V' > 1.5判断为阳性(癌性病变), 否则为阴性(炎性病变)。

采集图像后在染色异常黏膜处取3-4块组织送病理, 送检组织由同一位具有副主任医师职称的病理科医师作出病理诊断. 以病理诊断为金标准, 判断色素内镜下定量分析色变值诊断食管癌的敏感性和特异性。

2 结果

2.1 病理诊断情况 115例患者共发现135个异常染色灶(图1), 其中炎性病变83个, 癌性病变52个。

2.2 异常染色灶的颜色定量分析 计算机辅助的色素内镜下, 3种颜色空间中主要参数G、U、V诊断食管癌的敏感性分别为82.7%(43/52)、88.5%(46/52)、80.8%(42/52), 特异性分别为83.1%(69/83)、86.7%(72/83)、84.3%(70/83)(表1)。

3 讨论

食管癌是常见的消化系统肿瘤, 恶性程度高, 晚期患者手术机会小, 生存率较低, 因此根治的关键是提高早期诊断率. 但早期食管癌在普通胃镜下表现轻微或无异常表现, 所以普通胃镜检查的早期食管癌诊断率较低. 新的内镜技术如: 超声内镜、窄带成像内镜、自发荧光内镜、放大内镜、共聚焦激光显微内镜等的应用使早癌的诊断率有了明显提高^[5-8]. 但由于其价格昂贵, 目

相关报道
Ishihara等报道, 在对食管行碘染色色素内镜检查中, 食管黏膜呈粉红着色变化的部位进行活检可提高食管癌诊断的特异性至95%, 敏感性为88%. 但对于粉红色变的判断常受术者的主观因素影响。

表 1 异常染色灶的颜色定量分析结果

病理诊断	癌性病变(个)	炎性病变(个)
色素内镜各参数诊断 阳性		
G	43	14
U	46	11
V	42	13
色素内镜各参数诊断 阴性		
G	9	69
U	6	72
V	10	70

G: 绿色; U: 色度; V: 亮度.

前还很难推广应用. 我们在目前成熟的色素内镜的基础上, 通过计算机辅助进行颜色的定量分析, 以增强对于病灶识别的敏感性并减少主观判断的误差, 指导活检组织的部位, 提高食管癌的早期诊断率.

食管色素内镜已应用于食管癌高发区的普查, 其机制是成熟的非角化食管鳞状上皮含有大量的糖原, 遇碘后呈棕褐色, 当食管癌或炎症时胞内糖原含量减少甚至消失, 因此碘染后呈浅黄色或不染色^[2,9,10]. 日本学者Shimizu等^[11]将Lugols碘液染色技术用于诊断食管癌及高级别上皮内瘤变. 但食管上皮瘤变或不典型增生、炎症等病变, Lugols碘液均为不染区或淡染区, 故无特异性. Ishihara等^[12]报道, 在对食管行碘染色色素内镜检查中, 食管黏膜呈粉红着色变化的部位进行活检可提高食管癌诊断的特异性至95%, 敏感性为88%. 但对于粉红色变的判断常受术者的主观因素影响.

计算机对于颜色的判断可以做到量化, 不受主观因素影响. 在图像颜色显示与分析中, 任何一种颜色都可以用特定的参数模型进行表达^[13,14], 常用的3种颜色空间包括RGB、YUV、HSV. RGB即红(R)、绿(G)、蓝(B)三原色. YUV是一种非线性亮度和色度的色彩空间. 其中, Y分量显示亮度特征, 另外两个相互独立的分量U和V显示色度特征^[15]. HSV是RGB的非线性转换模型, 是基于色相、饱和度和亮度3个基本特征来定义的颜色模型. 色相(H)是色彩的基本特征, 也就是颜色的名称, 比如: 黄色、红色. 饱和度(S)是色彩的纯度. 值越高表示颜色越纯; 亮度(V)是色彩的明暗程度^[16].

牛娜等^[4]通过计算机对已知食管癌性病变及炎性病变在色素内镜下色变数据进行分析,

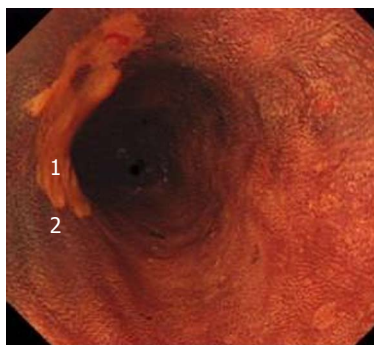


图 1 色素内镜下食管情况. 1: 不染色区; 2: 周边正常染色区.

得出了G(绿)、U(色度)及V(亮度)是3种颜色空间(RGB、YUV、HSV)中反映病变性质差异明显的参数, 并初步统计出相应的参考值. 据此, 我们应用于分析115例患者在色素内镜下共发现的135个异常染色灶, 发现G、U、V诊断食管癌的敏感性分别为82.7%(43/52)、88.5%(46/52)、80.8%(42/52), 特异性分别为83.1%(69/83)、86.7%(72/83)、84.3%(70/83), 较高的敏感性及特异性具有临床应用价值. 如能应用其指导色素内镜检查, 能避免内镜检查者的主观性, 客观地指导活检部位, 提高活检检查的准确性和食管早癌的诊断率. 以后, 希望通过多中心大样本的研究进一步验证G、U、V等颜色参数对于不同性质食管病灶的诊断价值, 并整合到胃镜操作系统中, 真正应用于临床.

4 参考文献

- 傅剑华, 傅小龙, 樊青霞, 李苏宜, 刘进康, 殷咏梅, 曹鹏, 霍介格, 邵永丰, 杨弘, 刘洋腾宇, 周晖, 张玉, 丁睿, 李向柯, 周越, 林琳. 食管癌相关研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3470-3488
- 王国清, 郝长青, 赖少清, 王贵齐, 吕宁, 林冬梅, 杨玲, 谢永强. 碘染色在食管癌高发区直接内镜普查中的应用和效果. 中华消化内镜杂志 2003; 20: 377-379
- 杨艳, 刘春安, 张新东, 马凯, 白景芝, 王静, 柴同海. 碘染色联合P53、生存素及端粒酶检测对早期食管癌的诊断. 中华消化杂志 2008; 28: 495-497
- 牛娜, 张文俊, 陆小锋, 曹向明, 李臻. 早期食管癌诊断的多色彩空间定量分析方法. 电视技术 2012; 36: 134-137
- 汪泳, 张方信, 常宗宏, 魏红梅, 赵海霞, 杨永林. 超声内镜联合染色内镜在早期食管癌诊断中的应用价值. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1046-1048
- Ide E, Maluf-Filho F, Chaves DM, Matuguma SE, Sakai P. Narrow-band imaging without magnification for detecting early esophageal squamous cell carcinoma. World J Gastroenterol 2011; 17: 4408-4413 [PMID: 22110267 DOI: 10.3748/wjg.v17.i39.4408]
- Norimura D, Isomoto H, Yamaguchi N, Akazawa Y, Ohnita K, Shikuwa S, Takeshima F, Nakao K. Analysis of the tumor color patterns of early esophageal cancer using an autofluorescence imaging video

创新盘点
在图像颜色显示与分析中, 任何一种颜色都可以用特定的参数模型进行表达, 计算机对于颜色的判断可以做到量化, 不受主观因素影响.

应用要点
应用计算机定量分析来指导色素内镜检查, 能避免内镜检查者的主观性, 客观地指导活检部位, 提高活检检查的准确性和食管早癌的诊断率.

同行评价

本文初步探讨了计算机定量分析色素内镜下图像来诊断食管癌的价值。如能把计算机分析软件整合到内镜操作系统中,不失为一个提高食管早癌诊断率且能广泛推广应用的好方法。

- 8 Gaddam S, Mathur SC, Singh M, Arora J, Wani SB, Gupta N, Overhiser A, Rastogi A, Singh V, Desai N, Hall SB, Bansal A, Sharma P. Novel probe-based confocal laser endomicroscopy criteria and interobserver agreement for the detection of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1961-1969 [PMID: 21946283 DOI: 10.1038/ajg.2011.294]
- 9 Fukuhara T, Hiyama T, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M, Arihiro K, Chayama K. Natural course of lugol-voiding lesions in patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Digestion* 2010; 82: 60-65 [PMID: 20203512 DOI: 10.1159/000284371]
- 10 陈昱倩, 王光铭, 章红梅. 内镜下醋酸联合卢戈氏碘染色诊断早期食管癌. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1972-1976
- 11 Shimizu Y, Omori T, Yokoyama A, Yoshida T, Hirota J, Ono Y, Yamamoto J, Kato M, Asaka M. Endoscopic diagnosis of early squamous neoplasia of the esophagus with iodine staining: high-grade intraepithelial neoplasia turns pink within a few minutes. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 546-550 [PMID: 17573830 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04990.x]
- 12 Ishihara R, Yamada T, Iishi H, Kato M, Yamamoto S, Yamamoto S, Masuda E, Tatsumi K, Takeuchi Y, Higashino K, Uedo N, Tatsuta M, Ishiguro S. Quantitative analysis of the color change after iodine staining for diagnosing esophageal high-grade intraepithelial neoplasia and invasive cancer. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 213-218 [PMID: 18718584 DOI: 10.1016/j.gie.2008.04.052]
- 13 董英萍, 傅师伟. 颜色的表征方式及其测量. *福建电脑* 2008; 24: 94-95
- 14 张麒, 唐金良, 陆小锋, 曹向明. 基于色素内镜图像的食管癌计算机辅助诊断. *仪器仪表学报* 2013; 34: 196-201
- 15 Qu ZS, Wang JW. A color YUV image edge detection method based on histogram equalization transformation. *Sixth International Conference on Natural Computation (ICNC)*, 2010: 3546-3549 [DOI: 10.1109/ICNC.2010.5584134]
- 16 Lei L, Wang X, Yang B, Peng J. Image dimensionality reduction based on the HSV feature. *2010 9th IEEE International Conference on Cognitive Informatics (ICCI)* 2010: 127-131

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》 影响因子 0.873

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界胃肠病学杂志(英文版)》总被引频次6 979次, 影响因子0.873, 综合评价总分88.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第1位、第3位、第1位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第11位、第156位、第18位; 其他指标: 即年指标0.219, 他引率0.89, 引用刊数619种, 扩散因子8.84, 权威因子2 144.57, 被引半衰期4.7, 来源文献量758, 文献选出率0.94, 地区分布数26, 机构分布数1, 基金论文比0.45, 海外论文比0.71。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界胃肠病学杂志(英文版)》再度被收录为“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊)。根据2011年度中国科技论文与引文数据库(CSTPCD 2011)统计结果,《世界胃肠病学杂志(英文版)》荣获2011年“百种中国杰出学术期刊”称号。

N0期胸段食管癌患者肿瘤长度、直径、体积对其放射治疗后生存状况的影响

张如楠, 武莉萍

张如楠, 武莉萍, 新乡市中心医院放疗科 河南省新乡市 453000

张如楠, 副主任医师, 主要从事肿瘤放射治疗的研究。

作者贡献分布: 实验设计、论文分析及写作由张如楠完成; 实验执行、登记、统计及宣教由武莉萍完成。

通讯作者: 张如楠, 副主任医师, 453000, 河南省新乡市金穗大道 56号, 新乡市中心医院放疗科. zhangrunann0@163.com

电话: 0373-2048016

收稿日期: 2014-06-08 修回日期: 2014-07-16

接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-09-08

Effect of tumor length, diameter and volume on survival of patients with stage N0 thoracic esophageal cancer after radiation therapy

Ru-Nan Zhang, Li-Ping Wu

Ru-Nan Zhang, Li-Ping Wu, Department of Radiology, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, Henan Province, China
Correspondence to: Ru-Nan Zhang, Associate Chief Physician, Department of Radiology, Xinxiang Central Hospital, 56 Jinsui Avenue, Xinxiang 453000, Henan Province, China. zhangrunann0@163.com

Received: 2014-06-08 Revised: 2014-07-16

Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of tumor length, diameter and volume on the survival of patients with stage N0 thoracic esophageal cancer after radiation therapy.

METHODS: Eighty-eight patients with stage N0 thoracic esophageal cancer who received radiation therapy from January 2007 to December 2008 at our hospital were included. The effect of the length, diameter and volume of gross tumor volume (GTV) on the short and long term survival after radiation therapy was analyzed.

RESULTS: The complete remission rate and 5-year survival rate were lower in the GTV length ≥ 5 cm group than in the < 5 cm group (14.29% vs 36.96%, 19.05% vs 43.48%). The complete remission rate and 5-year survival rate in the GTV diameter > 3 cm

group were lower than those in the ≤ 3 cm group (16.00% vs 39.47%, 20.00% vs 47.37%). The complete remission rate and 5-year survival rate in the tumor volume ≥ 35 cm³ group were lower than those in the < 35 cm³ group (14.58% vs 40.00%, 20.83% vs 45.00%). Cox risk model analysis showed that tumor length and diameter were risk factors affecting survival in patients with stage N0 thoracic esophageal cancer.

CONCLUSION: GTV length, diameter and volume can affect survival in patients stage with N0 thoracic esophageal cancer after radiotherapy, and tumor length and diameter are independent risk factors for survival of the patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer; Dimensional conformal radiotherapy; Living conditions

Zhang RN, Wu LP. Effect of tumor length, diameter and volume on survival of patients with stage N0 thoracic esophageal cancer after radiation therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3815-3820 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3815.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3815>

摘要

目的: 探讨N0期胸段食管癌患者肿瘤长度、直径、体积对其放射治疗后近远期生存状况的影响。

方法: 选取2007-01/2008-12河南省新乡市中心医院放疗科收治的88例N0期胸段食管癌患者为研究对象, 分析患者原发肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)长度、直径、体积对其放疗后近远期生存状况的影响。

结果: GTV长度 ≥ 5 cm组甲级率与5年生存率分别为14.29%、19.05%低于 < 5 cm组36.96%、43.48%, 肿瘤最大直径 > 3 cm组甲级率为16.00%, 5年生存率为20.00%, 均低于直径 ≤ 3 cm组39.47%、47.37%, 肿瘤体积 ≥ 35

背景资料

近年食管癌呈上升趋势, 三维适形放疗是近年新发展的放疗技术, 由于其可提高放疗靶区剂量, 并能降低放射性损伤, 降低危及器官照射剂量, 因此近年被广泛应用在肿瘤治疗中, 尽管如此, 临床上应用单纯放疗的食管癌患者5年生存率仅为10%-20%。对影响放疗失败的原因进行分析对延长食管癌放疗后生存期具有重要的意义。

同行评议者

陈洪, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 东南大学附属中大医院消化科

研发前沿

三维适形放疗是近年新发展的放疗技术,由于其可提高放疗靶区剂量,并能降低放射性损伤,降低危及器官照射剂量,因此近年被广泛应用于肿瘤治疗中,其在食管癌中的应用也获得一定的效果,对影响三维适形放疗进行分析将有助于提高三维适形放疗临床治疗效果。

cm³组甲级率为14.58%, 5年生存率为20.83%, 均低于直径<35 cm³组40.00%、45.00%。经Cox风险模型分析可知,肿瘤长度、直径是影响患者近期及远期疗效的危险因素。

结论: GTV长度、直径、体积可影响N0期胸段食管癌患者放疗后近期疗效及远期生存率,其中肿瘤长度及直径是影响患者近期疗效及远期生存状况的独立危险因素。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管癌; 三维适形放疗; 生存状况

核心提示: 三维适形放疗目前已经成为食管癌主要放疗方式。但单纯放疗的食管癌患者5年生存率较低。对影响放疗失败的原因进行分析对提高食管癌放疗后生存期具有重要的意义。N0期胸段食管癌为食管癌早期,患者对放疗较敏感,放疗治疗效果理想,对影响该时期患者放疗效果的相关因素进行分析将有助于提高该时期患者远期生存率。

张如楠, 武莉萍. N0期胸段食管癌患者肿瘤长度、直径、体积对其放射治疗后生存状况的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3815-3820 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3815.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3815>

0 引言

食管癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤,患者预后较差,5年生存率仅为10%-30%^[1]。手术与放疗是目前治疗食管癌的主要手段。近年随着放疗技术的发展,三维适形放疗由于可提高放疗靶区剂量,并能降低放射性损伤,降低危及器官照射剂量,因此目前已经成为食管癌主要放疗方式^[2]。尽管如此,临床上应用单纯放疗的食管癌患者5年生存率均为10%-20%^[3]。相关研究指出^[4],影响放疗失败的原因与局部病灶未能有效控制或复发有关,因此控制病灶转移及复发对延长食管癌放疗后生存期具有重要的意义。N0期胸段食管癌为食管癌早期,患者对放疗较敏感,放疗治疗效果理想,对影响该时期患者放疗效果的相关因素进行分析将有助于提高该时期患者远期生存率。本研究将对影响N0期胸段食管癌患者放疗后近远期生存状况的相关因素进行分析,旨在为食管癌临床放疗提供指导。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2007-01/2008-12河南省新乡市中

心医院放疗科收治的胸段食管癌患者为研究对象,入组标准: (1)年龄≤80岁; (2)经病理组织诊断确诊为食管鳞状细胞癌; (3)均为T1-4N0M0期患者; (3)经计算机断层扫描(computed tomography, CT)诊断患者无纵膈淋巴结转移; (4)无颈部淋巴结、腹部及脏器转移; (5)KPS评分不低于70分; (6)均行三维适形放疗,剂量>54 Gy; (7)患者均签署知情同意书。同时排除肝肾功能不全、合并内科疾病、合并食管穿孔、出血及既往肿瘤病史患者。符合上述纳入标准的食管癌患者有88例,其中男性55例,女性33例,年龄42-78岁,中位年龄60岁。病灶位置: 位于食管上段35例,中段28例,下段25例。参照《非手术治疗食管癌临床分期标准》其中I期34例,II期28例,III期26例。患者原发肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)长度为2.1-13.2 cm,中位数为5.8 cm,最大直径为1.8-5.8 cm,中位数为3.4 cm,体积为7.45-145.5 cm³,中位数为34.85 cm³。

1.2 方法

1.2.1 放疗: (1)定位与靶区勾勒: 患者取仰卧位,双手交叉置于前额,采用体位固定架及真空垫固定身体。采用螺旋CT模拟定位,层厚5 mm,平静呼吸,激光定位确定扫描范围,从颈下部扫描至下腹部。由2名主治医师根据CT定位图像及食管造影图像勾画GTV; (2)测量: GTV长度参考CT及食管造影所示的病变长度; GTV最大直径由系统标尺测得(即食管腔隙层面-食管腔直径); GTV体积由系统自动测出(即食管腔隙层面-食管腔体积); (3)治案: 患者均应用BJ-6M-400直线加速器行三维适形放疗,剂量为1.8-2.0 Gy/次,5次/wk,中位剂量为62 Gy,总剂量为56-70 Gy。

1.2.2 疗效评价: (1)近期疗效: 参照万钧教授提出食管癌放疗治疗近期疗效诊断标准进行评价^[5],甲级(complete remission, CR): 病灶完全消失,食管造影显示食管边缘光滑,钡剂可顺利通过,但管壁稍微强直,食管壁稍狭窄或无狭窄,黏膜增粗或基本恢复正常; 乙级(part remission, PR): 患者病灶大部分消失,食管无明显成角或扭曲,钡剂通过较顺畅,但食管边缘欠光滑,有较小的充盈缺损,尽管食管壁边缘较光滑,但食管腔出现明显狭窄; 丙级(no remission, NR): 病灶无明显好转,食管造影显示食管仍出现缺损或有阴影,食管狭窄加重。总有效率 = (甲级例数+乙级例数)/总例数×100%; (2)远期疗效: 对患者随访6-70 mo,平均随访时间为9.65 mo±1.58 mo,以

相关报道

Jiang等研究指出,食管癌病灶长度与临床分期呈正比,肿瘤长度越长的患者临床分期越高。Wu等对食管癌病灶长度与淋巴结转移的关系进行研究,结果显示肿瘤病变长度较浸润深度更容易引起淋巴结转移,从而提示肿瘤长度可增加淋巴结转移发生率。因此临床对食管癌患者进行放疗时应充分考虑肿瘤长度对放疗敏感性的影响。

表 1 影响食管癌患者近期疗效的相关因素分析 $n(\%)$

影响因素	n	甲级率	χ^2 值	P 值	总有效率	χ^2 值	P 值
性别			0.475	0.491		0.402	0.526
男	55	13(23.64)			37(67.27)		
女	33	10(30.30)			20(60.61)		
年龄(岁)			0.001	0.991		0.008	0.927
<60	42	11(26.19)			27(64.29)		
60	46	12(26.09)			30(65.22)		
病灶位置			0.326	0.85		1.131	0.568
上段	35	8(22.86)			25(71.43)		
中段	28	8(28.57)			17(60.71)		
下段	25	7(28.00)			15(60.00)		
临床分期			7.246	0.027		18.569	0.000
期	34	13(38.24)			30(88.24)		
期	28	8(28.57)			18(64.29)		
期	26	2(7.69)			9(34.62)		
肿瘤直径(cm)			6.163	0.013		11.074	0.001
3	38	15(39.47)			32(84.21)		
>3	50	8(16.00)			25(50.00)		
肿瘤长度(cm)			5.845	0.016		20.787	0.000
<5	46	17(36.96)			40(86.96)		
5	42	6(14.29)			17(40.48)		
肿瘤体积(cm^3)			7.301	0.007		16.601	0.000
<35	40	16(40.00)			35(87.50)		
35	48	7(14.58)			22(45.83)		

创新盘点

以往研究主要针对食管癌N0期以上的患者放疗失败的原因进行分析,本研究将对影响N0期胸段食管癌患者放疗后近远期生存状况的相关因素进行分析,旨在为食管癌的临床放疗提供指导。

患者死亡或失访为随访终点,观察患者5年存活率。

统计学处理 采用SPSS17.0对数据进行统计学分析,组间计数资料率采用 χ^2 检验,对影响食管癌放疗后近期疗效及远期生存状况的相关因素行单因素分析,采用Cox回归模型评估患者预后, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者近期疗效及远期生存状况 88例N0期胸段食管癌患者甲级率26.14%(23/88),乙级率38.64%(34/88),丙级率35.23%(31/88),总有效率64.77%(57/88)。对患者随访5年,生存率为31.82%(28/88),平均中位生存时间2.8年。

2.2 影响食管癌患者近期疗效的相关因素 与GTV长度 <5 cm组相比,长度 ≥ 5 cm组甲级率较低,与直径 ≤ 3 cm组相比,直径 > 3 cm组甲级率较低,与肿瘤体积 $< 35 \text{ cm}^3$ 组相比,体积 $\geq 35 \text{ cm}^3$ 组甲级率较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与I-II期相比,III期患者甲级率较低(表1)。经Cox风险模型分析可知,肿瘤长度、直径是影响患者近期疗效的危险因素(表2)。

2.3 影响食管癌患者远期生存率的相关因素 与GTV长度 < 5 cm组相比,长度 ≥ 5 cm组5年生存率较低,与直径 ≤ 3 cm组相比,直径 > 3 cm组5年生存率较低,与肿瘤体积 $< 35 \text{ cm}^3$ 组相比,肿瘤 $\geq 35 \text{ cm}^3$ 组5年生存率较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与I-II期相比,III期患者5年生存率较低,近期疗效为丙级的患者5年生存率较低(表3)。经Cox风险模型分析可知,肿瘤长度、直径是影响患者远期生存率的危险因素(表4)。

3 讨论

食管癌侵袭能力较强,患者预后效果较差,5年生存率为10%-30%。研究指出^[6],患者局部病灶未得到有效控制或复发是影响患者放疗效果的主要因素。三维适形放疗是目前治疗食管癌的有效方法,但其具备一定的不良反应。一定放疗照射剂量能有效杀灭肿瘤细胞,但重复相同剂量照射时,射线在杀灭肿瘤细胞的同时也会杀灭正常细胞。Liu等^[7]研究指出,当机体中肿瘤细胞数量 $< 10^9$ 时,对患者应用放疗治疗可有效达到临床治愈率,但当肿瘤细胞数量超过 10^{12} 时,应用常规剂量的放疗则无法完全杀灭肿瘤细胞,

应用要点

N0期胸段食管癌为食管癌早期, 患者对放疗较敏感, 放疗治疗效果理想, 对影响该时期患者放疗效果的相关因素进行分析将有助于提高该时期患者远期生存率。本研究将对影响N0期胸段食管癌患者放疗后近远期生存状况的相关因素进行分析, 旨在为食管癌临床放疗提供指导。

表 2 影响食管癌患者近期疗效的Cox风险模型分析

变量	回归系数	S.E	Wald	OR(95%CI)	P值
肿瘤直径	1.325	0.885	5.123	4.986(1.232-7.025)	0.000
肿瘤长度	1.321	0.902	6.125	4.223(1.269-6.425)	0.000
肿瘤体积	0.856	0.452	2.021	1.721(1.326-4.986)	0.115
临床分期	0.423	0.396	1.445	1.412(1.023-3.856)	0.142

表 3 影响食管癌患者近期疗效的相关因素分析

影响因素	n	5年生存(n)	生存率(%)	χ^2 值	P值
性别				0.560	0.813
男	55	18	32.73		
女	33	10	30.30		
年龄(岁)				0.085	0.771
<60	42	14	33.33		
60	46	14	30.43		
病灶位置				0.373	0.830
上段	35	10	28.57		
中段	28	9	32.14		
下段	25	9	36.00		
临床分期				14.105	0.001
期	34	18	52.94		
期	28	8	28.57		
期	26	2	7.69		
肿瘤直径(cm)				7.455	0.006
3	38	18	47.37		
>3	50	10	20.00		
肿瘤长度(cm)				6.040	0.014
<5	46	20	43.48		
5	42	8	19.05		
肿瘤体积(cm ³)				5.874	0.015
<35	40	18	45.00		
35	48	10	20.83		
近期疗效				18.992	0.000
甲级	23	15	65.22		
乙级	34	10	29.41		
丙级	31	3	9.68		

表 4 影响食管癌患者近期疗效的Cox风险模型分析

变量	回归系数	S.E	Wald	OR(95%CI)	P值
肿瘤直径	0.545	0.745	5.852	3.121(1.002-6.125)	0.002
肿瘤长度	0.578	0.712	4.987	2.963(0.986-5.122)	0.007
肿瘤体积	0.185	0.685	2.021	1.721(1.326-4.986)	0.087
临床分期	0.145	0.422	1.278	1.412(1.023-3.856)	0.092
近期疗效	0.121	0.312	0.842	1.112(0.869-3.112)	0.112

而存活的肿瘤细胞则会继续生长、分化并最终发生转移, 从而导致放疗失败。病灶较大的患者

其肿瘤细胞数量较多, 所需的放疗剂量较大, 从而会影响放疗效果。加之肿瘤中心血供受其体积

影响, 体积越大的肿瘤血供越差, 导致肿瘤中心细胞产生耐氧功能, 从而增加肿瘤细胞放疗抗拒性及浸润性^[8]。苏娜等^[9]研究也表明, 体积较大的肿瘤由于癌细胞及耐氧细胞数量较多, 因此其对放疗敏感性较低, 患者放疗后容易出现局部未控制或复发, 从而影响放疗效果, 进而影响患者生存期限。

目前临床上已有不少研究显示肿瘤体积对鼻咽癌、膀胱癌、脉络黑色素瘤等患者预后有明显的影响, 肿瘤体积可作为患者预后的评价指标。Yu等^[10]认为肿瘤体积较T期更能准确性预测肿瘤患者生存期。Suh等^[11]研究指出, 肿瘤体积可作为放疗效果的特定预测值, 其与临床分期相比, 更能有效反映肿瘤患者放疗后生存状况。本研究资料显示, 与肿瘤体积 $<35\text{ cm}^3$ 组相比, 体积 $\geq 35\text{ cm}^3$ 组甲级率及5年生存率较低, 研究结果与贲门癌^[12]及鼻咽癌^[13]等报道一致, 从而提示体积越大的肿瘤其放疗敏感性越差, 患者预后效果越差, 因此在对患者行放疗时应增加病灶照射剂量及改变肿瘤缺氧状态, 从而提高放疗敏感性。

以往的研究^[14]常将TNM分期中T分期作为肿瘤患者预后的评价指标之一, 但T分期仅考虑了肿瘤浸润深度对食管癌的影响, 而忽略了肿瘤长度的影响。Hong等^[15]研究指出, 肿瘤长度可作为单独预测食管癌患者生存质量的重要指标, 具有较高的灵敏度及特异度。Jiang等^[16]研究指出, 食管癌病灶长度与临床分期呈正比, 肿瘤长度越长的患者临床分期越高。本研究经Cox风险模型分析可知, 肿瘤长度是影响食管癌患者近期疗效及远期生存率的独立危险因素, 从而提示肿瘤长度可影响病灶浸润深度及对放疗的敏感性, 从而影响患者预后。Wu等^[17]对食管癌病灶长度与淋巴结转移的关系进行研究, 结果显示肿瘤病变长度较浸润深度更容易引起淋巴结转移, 从而提示肿瘤长度可增加淋巴结转移发生率。因此临床对食管癌患者进行放疗时应充分考虑肿瘤长度对放疗敏感性的影响。

食管黏膜下分布着丰富的淋巴血管, 淋巴血管可穿透细胞肌层进入食管淋巴结, 导致肿瘤转移。目前不少研究表明^[18], 肿瘤浸润深度是影响肿瘤患者预后的独立危险因素。肿瘤可通过侵犯食管黏膜下层, 增加淋巴结转移个数, 从而增加肿瘤恶性程度。食管癌GTV最大直径可反映肿瘤浸润深度, 目前该因素也被纳入到TNM分期中。本研究经Cox风险模型分析可知, 肿

瘤宽度也是影响食管癌患者近期疗效及远期生存率的独立危险因素。尽管临床分期越高的患者其近期疗效及远期生存状况较差, 但其非影响食管癌患者放疗效果的独立危险因素, 这可能与TNM分期中包含了肿瘤宽度这一影响因素, 使得两者对食管癌的预后评估出现叠加有关。

总之, 肿瘤长度及直径是影响患者近期疗效及远期生存状况的独立危险因素, 临床对食管癌患者进行放疗时应充分考虑肿瘤长度及宽度对放疗敏感性的影响。

4 参考文献

- 1 王皓, 钟理, 王建飞, 张小刚. 肿瘤标志物在食管鳞状细胞癌中的研究与应用. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1842-1848
- 2 沈文斌, 祝淑钗, 李娟, 苏景伟, 刘志坤, 李幼梅. 93例可手术切除食管癌三维适形放疗长期生存分析. 中华放射肿瘤学杂志 2011; 20: 32-35
- 3 许亚萍, 毛伟敏, 马胜林, 蒋友华, 刘金石, 孙晓江. 食管癌根治性治疗后局部复发患者的预后因素分析. 中华肿瘤杂志 2011; 33: 925-928
- 4 Wang ZW, Zhang W, Dong W, Li BS, Mu DB, Huang W, Zhang J, Li HS, Zhang ZC, Lin HQ, Yi Y. Pathological analysis of extracapsular extension of metastatic lymph node and its potential impact on nodal clinical target volume in the radiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma. *Neoplasma* 2014; 61: 324-330 [PMID: 24824935 DOI: 10.4149/neo_2014_042]
- 5 万钧, 肖爱勤, 高淑珍, 郭宝仲, 王雅棣, 周道安. 食管癌放疗后近期疗效评价标准 - 附1000例分析. 中国放射肿瘤学 1989; 4: 3-5
- 6 Liu Q, Cai XW, Wu B, Zhu ZF, Chen HQ, Fu XL. Patterns of failure after radical surgery among patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma: implications for the clinical target volume design of postoperative radiotherapy. *PLoS One* 2014; 9: e97225 [PMID: 24820177 DOI: 10.1371/journal.pone.0097225]
- 7 Liu H, Wang Q, Wan X, Jia X, Liu B, Wang CK. Californium-252 neutron brachytherapy combined with external beam radiotherapy for esophageal cancer: Long-term treatment results. *Brachytherapy* 2014; 13: 514-521 [PMID: 24818780 DOI: 10.1016/j.brachy.2014.03.004]
- 8 王澜, 孔洁, 韩春, 祝淑钗, 高超, 李晓宁, 张靖, 田华. 781例不同部位食管癌三维放疗预后分析. 中华放射肿瘤学杂志 2013; 22: 18-21
- 9 苏娜, 王雅棣, 李成林, 孙冉, 刘青, 程云杰. NO期胸段食管癌GTV长度和最大直径及体积对放疗预后影响. 中华放射肿瘤学杂志 2014; 23: 27-30
- 10 Yu JP, Sun SP, Sun ZQ, Ni XC, Wang J, Li Y, Hu LJ, Li DQ. Clinical trial of thalidomide combined with radiotherapy in patients with esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5098-5103 [PMID: 24803825 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.5098]
- 11 Suh YG, Lee IJ, Koom WS, Cha J, Lee JY, Kim SK, Lee CG. High-dose versus standard-dose radiotherapy with concurrent chemotherapy in stages II-III esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 534-540 [PMID: 24771865 DOI: 10.1093/jjco/hyu047]
- 12 Nguyen NP, Jang S, Vock J, Vinh-Hung V, Chi A,

名词解释

三维适形放射治疗: 一种高精度的放射治疗。他利用CT图像重建三维的肿瘤结构, 通过在不同方向设置一系列不同的照射野, 并采用与病灶形状一致的适形挡铅, 使得高剂量区的分布形状在三维方向上与靶区形状一致, 同时使得病灶周围正常组织的受量降低; 原发肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV): GTV由触摸和观察来确定, 包括各种诊断检查手段。

同行评价

文章具有一定的新意及临床应用价值,对影响N0期胸段食管癌患者放疗效果的相关因素进行分析可提高N0期胸段食管癌放疗后远期生存率及生活质量,对临床具有一定的指导意义。

- Vos P, Pugh J, Vo RA, Ceizyk M, Desai A, Smith-Raymond L. Feasibility of intensity-modulated and image-guided radiotherapy for locally advanced esophageal cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 265 [PMID: 24742268 DOI: 10.1186/1471-2407-14-265]
- 13 冯梅, 范子煊, 黎杰, 张鹏, 李涛, 文浩, 王捷, 王建, 王冀川, 王卫东, 郎锦义. 582例鼻咽癌调强放疗5年远期疗效及预后分析. *中华放射肿瘤学杂志* 2011; 20: 369-373
- 14 许茜, 刘志坤, 曹彦坤, 李幼梅, 祝淑钗. 食管癌大体肿瘤靶区体积与淋巴结转移及预后的关系. *中华肿瘤杂志* 2012; 34: 684-687
- 15 Hong M, Jiang Z, Zhou YF. Effects of thermotherapy on Th1/Th2 cells in esophageal cancer patients treated with radiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 2359-2362 [PMID: 24716984 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.5.2359]
- 16 Jiang N, Zhao JZ, Chen XC, Li LY, Zhang LJ, Zhao Y. Clinical determinants of weight loss in patients with esophageal carcinoma during radiotherapy: a prospective longitudinal view. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 1943-1948 [PMID: 24716916 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.5.1943]
- 17 Wu S, Wang X, Chen JX, Chen Y. Predictive factors for the sensitivity of radiotherapy and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Biol* 2014; 90: 407-413 [PMID: 24576011 DOI: 10.3109/09553002.2014.894649]
- 18 张小刚, 钟理, 王建飞. 食管癌危险因素及预防研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 677-680

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

Ivor-Lewis治疗对中下段食管癌的近期疗效及生活质量的影响

段东奎, 苏鹏飞, 李伟, 金哲

段东奎, 苏鹏飞, 李伟, 金哲, 南阳市中心医院胸外科 河南省南阳市 473009

段东奎, 主治医师, 主要从事胸心外科的临床与基础研究.

作者贡献分布: 此课题由段东奎设计; 研究过程由段东奎与苏鹏飞实施完成; 数据分析由李伟与金哲完成; 本论文写作由段东奎完成.

通讯作者: 段东奎, 主治医师, 473009, 河南省南阳市宛城区工农路, 南阳市中心医院胸外科. duandongkui@163.com

电话: 0377-63200092

收稿日期: 2014-06-08 修回日期: 2014-07-05

接受日期: 2014-07-15 在线出版日期: 2014-09-08

Ivor-Lewis esophagectomy for lower esophageal cancer: Short-term efficacy and impact on quality of life

Dong-Kui Duan, Peng-Fei Su, Wei Li, Zhe Jin

Dong-Kui Duan, Peng-Fei Su, Wei Li, Zhe Jin, Department of Thoracic Surgery, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473009, He'nan Province, China

Correspondence to: Dong-Kui Duan, Attending Physician, Department of Thoracic Surgery, Nanyang Central Hospital, Gongnong Road, Wancheng District, Nanyang 473009, He'nan Province, China. duandongkui@163.com

Received: 2014-06-08 Revised: 2014-07-05

Accepted: 2014-07-15 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To analyze the short-term efficacy of Ivor-Lewis esophagectomy and its impact on quality of life in patients with lower esophageal cancer.

METHODS: Sixty-eight patients with lower esophageal cancer admitted to our department were prospectively divided into two groups: an observation group (undergoing Ivor-Lewis surgery) and a control group (undergoing one-incision esophagectomy *via* the left thoracic approach), with 34 cases in each group. Surgery-related indicators, the incidence of complications and the quality of life at 3 and 6 mo post-operatively were compared between the two groups.

RESULTS: The operative time ($257.8 \text{ min} \pm 43.2 \text{ min}$ *vs* $210.7 \text{ min} \pm 48.2 \text{ min}$), blood loss ($223.9 \text{ mL} \pm 57.2 \text{ mL}$ *vs* $187.4 \text{ mL} \pm 51.8 \text{ mL}$), number of dissected lymph nodes (16.0 ± 3.5 *vs* 11.5 ± 3.0) and rate of recurrent laryngeal nerve injury (17.65% *vs* 2.94%) differed significantly between the observation group and control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The length of hospital stay ($21.9 \text{ d} \pm 4.0 \text{ d}$ *vs* $26.7 \text{ d} \pm 4.8 \text{ d}$) and the rates of lung infections (5.88% *vs* 11.76%), gastric retention (5.88% *vs* 29.41%), cardiac arrhythmias (2.94% *vs* 8.82%), anastomotic fistula (2.94% *vs* 11.76%), empyema (2.94% *vs* 26.47%) and respiratory failure were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In terms of the quality of life, the physiological function scores at 3 and 6 mo (69.5 ± 11.0 *vs* 57.3 ± 11.6 ; 79.4 ± 12.6 *vs* 61.3 ± 12.7), physiological role scores (69.1 ± 13.6 *vs* 55.9 ± 13.6 , 83.5 ± 11.6 *vs* 64.7 ± 11.6) and emotion role scores (71.3 ± 15.3 *vs* 55.4 ± 15.1 , 84.2 ± 13.4 *vs* 65.2 ± 13.1) were significantly improved in the observation group than in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$).

CONCLUSION: Ivor-Lewis surgery for lower esophageal cancer is associated with more effective dissection of lymph nodes, more rapid postoperative recovery, less postoperative cardiopulmonary complications and better quality of life better compared with one-incision esophagectomy *via* the left thoracic approach.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer; The lower segment; Ivor-Lewis esophagectomy; One-incision esophagectomy *via* the left thoracic approach; Efficacy; Quality of life

Duan DK, Su PF, Li W, Jin Z. Ivor-Lewis esophagectomy for lower esophageal cancer: Short-term efficacy and impact on quality of life. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3821-3825 URL: <http://www.wjgnet>.

背景资料
食管癌属于常见消化系统恶性肿瘤之一, 其发病率在肿瘤中列第5位, 死亡率高, 且预后较差, 随着近年来生活习惯的不断变迁, 本病的发病呈现年轻化的趋势, 就发病类型而言, 本病地域差异较明显, 在我国以鳞癌为主, 多发于胸中段和下段食管, 目前临床治疗以手术干预为主, 常用的术式有Ivor-Lewis手术、左胸一切口术, 然而, 何种术式的疗效更佳, 尚无定论.

同行评议者
程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

研发前沿
河南省南阳市中心医院通过对收治的食管中下段癌患者分别予以 Ivor-Lewis 手术、左胸一切口手术两种术式,以观察患者的近期疗效及评价生活质量,以期探索有效的治疗措施,裨益于临床实践。

com/1009-3079/22/3821.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3821>

摘要

目的: 探析 Ivor-Lewis 治疗对食管中下段癌的近期疗效及生活质量的影响效果。

方法: 将河南省南阳市中心医院胸外科收治的 68 例食管中下段癌患者作为研究对象,按照临床前瞻性原则,结合患者意愿,分为两组,即: Ivor-Lewis 手术治疗组(简称观察组),与左胸一切口手术治疗组(简称对照组),每组各 34 例,观察两组患者的手术相关指标、并发症发生情况以及随访 3、6 mo 评价生活质量。

结果: 观察组患者的手术时间($257.8 \text{ min} \pm 43.2 \text{ min}$),术中出血量($223.9 \text{ mL} \pm 57.2 \text{ mL}$)、淋巴结清扫数目($16.0 \text{ 个} \pm 3.5 \text{ 个}$)及喉返神经损伤(17.65%)、胃潴留(8.82%),与对照组手术时间($210.7 \text{ min} \pm 48.2 \text{ min}$),术中出血量($187.4 \text{ mL} \pm 51.8 \text{ mL}$)、淋巴结清扫数目($11.5 \text{ 个} \pm 3.0 \text{ 个}$)及喉返神经损伤(2.94%)、胃潴留(2.94%)比较,均增加明显,差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$); 观察组住院时间($21.9 \text{ d} \pm 4.0 \text{ d}$)以及肺部感染(5.88%)、心律失常(5.88%)、吻合口瘘(2.94%)、脓胸(2.94%)、呼吸衰竭(2.94%),与对照组住院时间($26.7 \text{ d} \pm 4.8 \text{ d}$)以及肺部感染(11.76%)、心律失常(29.41%)、吻合口瘘(8.82%)、脓胸(11.76%)、呼吸衰竭(26.47%)比较,均降低明显,差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。两组患者均无失访现象,观察组随访 3 mo 生活质量指标生理机能(physiological function, PF)($69.5 \text{ 分} \pm 11.0 \text{ 分}$)、生理职能(physiological role, RP)($69.1 \text{ 分} \pm 13.6 \text{ 分}$)、情感职能(emotion role, RE)($71.3 \text{ 分} \pm 15.3 \text{ 分}$),随访 6 mo 生活质量指标 PF($79.4 \text{ 分} \pm 12.6 \text{ 分}$)、RP($83.5 \text{ 分} \pm 11.6 \text{ 分}$)、RE($84.2 \text{ 分} \pm 13.4 \text{ 分}$),与对照组随访 3 mo 生活质量指标 PF($57.3 \text{ 分} \pm 11.6 \text{ 分}$)、RP($55.9 \text{ 分} \pm 13.6 \text{ 分}$)、RE($55.4 \text{ 分} \pm 15.1 \text{ 分}$),随访 6 mo 生活质量指标 PF($61.3 \text{ 分} \pm 12.7 \text{ 分}$)、RP($64.7 \text{ 分} \pm 11.6 \text{ 分}$)、RE($65.2 \text{ 分} \pm 13.1 \text{ 分}$)比较,均升高明显,差异具有显著统计学意义($P < 0.01$)。

结论: Ivor-Lewis 手术治疗食管癌中下段,可有效进行淋巴清扫,有助于患者术后恢复,术后心肺的并发症较少,且生活质量改善较佳,具有临床推广价值。

© 2014 年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管癌; 中下段; Ivor-Lewis 术式; 左胸一切口术式; 疗效; 生活质量

核心提示: 食管癌中下段的手术治疗中,经左胸一切口具有手术时间短、术中出血少等优势,但 Ivor-Lewis 由于可有效进行淋巴清扫,故而更有益于患者术后恢复。

段东奎, 苏鹏飞, 李伟, 金哲. Ivor-Lewis 治疗对中下段食管癌的近期疗效及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3821-3825 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3821.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3821>

0 引言

食管癌属于常见消化系统恶性肿瘤之一,其发病率在肿瘤中列第 5 位,死亡率高,且预后较差^[1],随着近年来生活习惯的不断变迁,本病的发病呈现年轻化的趋势^[2],就发病类型而言,本病地域差异较明显,在我国以鳞癌为主,多发于胸中段和下段食管,目前临床治疗以手术干预为主,常用的术式有 Ivor-Lewis 手术、左胸一切口术^[3],然而,何种术式的疗效更佳,尚无定论,故而南阳市中心医院通过对收治的食管中下段癌患者分别予以上述两种术式,以观察患者的近期疗效及评价生活质量,以期探索有效的治疗措施,裨益于临床实践。

1 材料和方法

1.1 材料 将河南省南阳市中心医院胸外科 2011-07/2013-07 收治的 68 例食管中下段癌患者作为研究对象,纳入研究。纳入标准: (1) 年龄: 18-75 岁; (2) 经临床及病理诊断确诊为中下段食管癌者,且临床分期 I-III 期; (3) 符合手术适应症; (4) 患者意识清楚,知晓研究内容,签署知情同意书。排除标准: (1) 有其他恶性肿瘤者; (2) 有其他严重食管病变者; (3) 精神疾病患者; (4) 病历资料不全者。按照临床前瞻性原则,结合患者意愿,将其分为两组,即: Ivor-Lewis 手术治疗组(简称观察组),与左胸一切口手术治疗组(简称对照组),每组各 34 例。观察组患者中男 22 例,女 12 例; 年龄: 27-74 岁,平均 $52.1 \text{ 岁} \pm 1.9 \text{ 岁}$; 病程: 0.7-5 年,平均 $1.6 \text{ 年} \pm 0.3 \text{ 年}$; 病灶大小: $2-8 \text{ cm}$, 平均 $2.9 \text{ cm} \pm 0.5 \text{ cm}$; TNM 分期: I 期 10 例, II 期 18 例, III 期 6 例; 分化程度: 高分化程度 7 例, 中分化程度 19 例, 低分化程度 8 例。对照组患者中男 20 例,女 14 例; 年龄: 26-75 岁,平均 $53.2 \text{ 岁} \pm 1.8 \text{ 岁}$; 病程: 0.5-5.0 年,平均 $1.9 \text{ 年} \pm 0.4 \text{ 年}$; 病灶大小: $3-8 \text{ cm}$, 平均

表 1 两组患者手术相关指标比较 ($n = 34$, mean \pm SD)

分组	手术时间(min)	术中出血量(ml)	淋巴结清扫数目(枚)	带鼻胃管时间(d)	住院时间(d)
观察组	257.8 \pm 43.2	223.9 \pm 57.2	16.0 \pm 3.5	6.4 \pm 1.5	21.9 \pm 4.0
对照组	210.7 \pm 48.2 ^a	187.4 \pm 51.8 ^a	11.5 \pm 3.0 ^a	6.9 \pm 1.7	26.7 \pm 4.8 ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 2 两组患者术后并发症比较 ($n = 34$, $n(\%)$)

分组	肺部感染	胃潴留	心律失常	切口感染	喉返神经损伤	吻合口瘘	脓胸	乳糜胸	呼吸衰竭
观察组	2(5.88)	3(8.82)	2(5.88)	1(2.94)	6(17.65)	1(2.94)	1(2.94)	2(5.88)	1(2.94)
对照组	4(11.76) ^a	1(2.94) ^a	10(29.41) ^b	1(2.94)	1(2.94) ^b	3(8.82) ^a	4(11.76) ^a	4(11.76) ^a	9(26.47) ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组.

2.7 cm \pm 0.6 cm; TNM分期: I 期10例, II 期16例, III 期8例; 分化程度: 高分化程度8例, 中分化程度18例, 低分化程度8例. 两组患者的性别、年龄、病程等基线资料, 经统计学分析, 无差异性, 具有较好可比性.

1.2 方法

1.2.1 手术: 观察组: 摆体位为仰卧, 于上腹部正中行切口, 以便于游离胃, 进而将贲门、部分胃底、胃小弯及小弯侧脂肪组织进行切除, 自制管状胃, 使其内径约为4 cm, 清扫相关部位, 扩大食管裂孔, 游离下段食管, 而后将体位换做左侧卧位, 自右胸后外侧第5肋间进入, 根据肿瘤侵袭情况, 决定是否断奇静脉, 在肿瘤上缘处切断食管, 清扫附近组织^[4], 采用吻合器高位吻合右侧胸内, 闭合器闭合胃残端. 对照组: 摆体位为右侧卧位, 自患者的左侧后外侧切口经第6肋间进入, 以游离食管, 将其置于至主动脉弓以上, 清扫附近组织及器官, 在肿瘤上缘处切断食管及胃组织, 自制管状胃, 将其与颈段食管位于主动脉弓上吻合^[5].

1.2.2 观察指标: 观察两组患者的手术时间、术中出血量、淋巴结清扫数目、带鼻胃管时间以及住院时间. 记录两组患者术后并发症发生情况.

1.2.3 随访: 患者出院后, 对其进行随访观察, 1次/3 mo, 主要通过电话以及门诊随访进行, 采用健康测量量表(SF-36)进行生理机能(physiological function, PF)、生理职能(physiological role, RP)、情感职能(emotion role, RE)的评定.

统计学处理 本研究中所有数据均采用SPSS17.0统计学软件进行, 计量资料采用 χ^2 检

验, 计数资料采用mean \pm SD表示, 设定 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者手术相关指标比较 与对照组比较, 观察组患者的手术时间、术中出血量及淋巴结清扫数目增加明显, 住院时间减少明显, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

2.2 两组患者术后并发症比较 与对照组比较, 观察组患者肺部感染、胃潴留、心律失常、吻合口瘘、脓胸以及呼吸衰竭的发生率降低明显, 而喉返神经损伤则升高明显, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)(表2).

2.3 两组患者生活质量评价 两组患者均无失访现象, 随访3、6 mo观察组的生活质量指标PF、RP、RE得分均高于对照组, 差异具有显著统计学意义($P < 0.01$)(表3).

3 讨论

3.1 两种术式手术相关指标的意义 食管癌预后较差, 且属于肿瘤中侵袭性较强, 且转移率较高的恶性疾患之一^[6], 目前临床以手术根除为其主要治疗措施, 近年来随着微创技术的不断发展, 食管癌的微创手术亦取得了较大的进步^[7], 但何种术式治疗为佳, 尚无定论, 故而本课题组通过将临床中应用最多的两种术式, 根据患者的意愿分别应用于中下段食管癌患者的治疗之中, 结果发现, 与对照组比较, 观察组患者的手术时间、术中出血量及淋巴结清扫数目增加明显, 住院时间减少明显, 差异具有统计学意义

创新点
在食管癌中下段的治疗中, Ivor-Lewis和经左胸一切口手术均为有效的治疗措施, 但相较而言, Ivor-Lewis手术治疗食管癌中下段, 可有效进行淋巴清扫, 有助于患者术后恢复, 术后心肺的并发症较少, 而且生活质量改善较佳, 具有临床推广价值.

同行评价
本研究设计合理,
方法科学, 结果可
靠, 结论有较好的
参考价值.

表 3 两组患者生活质量比较 (分, mean \pm SD)

分组	随访3 mo			随访6 mo		
	PF	RP	RE	PF	RP	RE
观察组	69.5 \pm 11.0	69.1 \pm 13.6	71.3 \pm 15.3	79.4 \pm 12.6	83.5 \pm 11.6	84.2 \pm 13.4
对照组	57.3 \pm 11.6 ^b	55.9 \pm 13.6 ^b	55.4 \pm 15.1 ^b	61.3 \pm 12.7 ^b	64.7 \pm 11.6 ^b	65.2 \pm 13.1 ^b

^b $P < 0.01$ vs 对照组. PF: 生理机能; RP: 生理职能; RE: 情感职能.

($P < 0.05$). 这可能是由于Ivor-Lewis手术中, 需要改变患者的体位, 以至于手术时间延长而术中出血量增加, 但该术式对于淋巴结清扫效果较佳^[8], 已有研究表明^[9], 食管癌复发转移的常见区域为胸部中上段纵隔淋巴结, 故而淋巴结清扫程度是影响食管癌手术预后效果的关键因素, 同时, 不可否认的是, 由于两侧胸部的解剖结构上具有差异性, 故对于手术方式的选择对于淋巴结清扫的彻底程度具有较大影响, Ivor-Lewis可较好的清扫胸部右侧及腹部的淋巴结, 而左胸一切口术式由于对主动脉弓上食管暴露较差, 限制了在手术过程中对于食管切除的长度及淋巴结清扫^[10], 故对于其气管旁和喉返神经旁淋巴结的清扫难度较大. 可见, 食管癌中下段的手术治疗中, 经左胸一切口具有手术时间短, 术中出血少等优势, 但Ivor-Lewis由于可有效进行淋巴清扫, 故而更有益于患者术后恢复.

3.2 两种术式术后并发症结果分析 本研究中发现, 与对照组比较, 观察组患者肺部感染、胃潴留、心律失常、吻合口瘘、脓胸以及呼吸衰竭的发生率降低明显, 而喉返神经损伤则升高明显, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$). 这可能由于经左胸一切口组由于胸部手术的操作时间较长, 对心肺功能影响甚大, 加之, 切开膈肌时容易损伤膈神经^[11], 而Ivor-Lewis术式右侧开胸时间相对较短, 可对于患者的呼吸功能影响较小, 故而减少了对心肺的损伤, 但Ivor-Lewis术式造成喉返神经损伤的几率较大可能与病变大多位于隆突之上和经右胸清扫淋巴结有关^[12,13]. 可见, 食管癌中下段的手术治疗中, Ivor-Lewis的术后心肺的并发症较少, 安全性较高.

3.3 两组术式随访生活质量结果分析 随着社会的不断进步, 人们对于健康的要求日渐提高, 已从既往对于身体健康的关注, 逐渐转向身心健康^[14], 故而本研究中引入信度与效度较佳的生活质量量表^[15], 对于患者术后的生活质量进行评

定, 结果发现: 随访3、6 mo观察组的生活质量指标PF、RP、RE得分均高于对照组, 差异具有显著统计学意义($P < 0.01$). 这可能与Ivor-Lewis术式的术后并发症较少, 恢复较快有关.

总之, 在食管癌中下段的治疗中, Ivor-Lewis和经左胸一切口手术均为有效的治疗措施, 但相较而言, Ivor-Lewis手术治疗食管癌中下段, 可有效进行淋巴清扫, 有助于患者术后恢复, 术后心肺的并发症较少, 且生活质量改善较佳, 具有临床推广价值.

4 参考文献

- 郭兰敏, 范全心, 邹承伟. 实用胸心外科手术学. 第3版. 北京: 科学出版社, 2010: 675
- 杨弘, 傅剑华. 以手术为主的食管癌综合治疗新进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3471-3475
- 毛友生, 赫捷, 程贵. 我国食管癌外科治疗的现状与未来对策. 中华肿瘤杂志 2010; 32: 401-404
- Zheng YZ, Dai SQ, Li W, Cao X, Wang X, Fu JH, Lin P, Zhang LJ, Lu B, Wang JY. Comparison between different reconstruction routes in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5616-5621 [PMID: 23112556 DOI: 10.3748/wjg.v18.i39.5616]
- 周源, 汪栋, 韩开宝, 孙宏志, 许罡, 路东明, 张剑锋. 胸中段食管癌手术径路的个体化选择. 临床肿瘤学杂志 2012; 17: 32-35
- 邢军, 陆辉辉, 李文韬, 赖习华, 朱炳南, 胡海涛. 不同方式中下段食管癌跟事实特点及疗效的对比分析. 临床军医杂志 2012; 8: 823-825
- Pellen MG, Sabri S, Razack A, Gilani SQ, Jain PK. Safety and efficacy of self-expanding removable metal esophageal stents during neoadjuvant chemotherapy for resectable esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2012; 25: 48-53 [PMID: 21595778 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01206.x]
- 苗栓林, 苗满园, 刘洪涛, 李伟, 李仁栓, 李玉强. Ivor-Lewis术式治疗食管中下段癌65例临床分析. 临床和实验医学杂志 2012; 11: 1737-1738
- 周文华, 苑星, 王立新, 李汉臣. 弓上纵隔内吻合治疗中下段食管癌. 中国肿瘤临床 2011; 28: 308
- 孙克林, 张汝刚, 张大为, 黄国俊, 汪良骏, 张德超, 杨林, 程贵余. 食管癌淋巴结转移对手术治疗预后的影响. 中华外科杂志 2010; 33: 222-224
- 侯维平, 曲家骥, 高昕, 滕洪, 于修义, 童向东, 王述民, 刘博, 许世广, 杨雪鹰. 三切口手术治疗中上段食管癌381例临床分析. 中国肿瘤临床与康复 2010; 12: 231-232
- 郑君. 586例食管中下段癌Ivor-lewis与Sweet手术方

- 法临床经验总结. 四川医学 2012; 33: 1194-1196
- 13 原和平, 郭石平, 丁梯. 经食管床食管粘膜胃弓上吻合和胃斜形包套缝合治疗食管癌. 中华肿瘤杂志 1997; 19: 457-459
- 14 唐梅, 吴彩霞, 陈秋菊, 李丽, 欧燕, 李楠楠, 杨波, 汪令成, 王群. 焦虑和抑郁情绪对化疗前后乳腺癌患者细胞免疫功能的影响. 重庆医学 2014; 43: 161-164
- 15 王琪, 李小杉, 赵薇, 庄勋, 孙华闽, 蒋建中, 朱晓阳. SF-36量表用于大学生生活质量调查的信效度评价. 中国学校卫生 2014; 35: 118-120

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014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30个省、市、自治区、特别行政区的483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。

健脾和胃汤联合健胃消食口服液治疗功能性消化不良120例

郭淑云, 曾震军

背景资料
功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是消化内科常见病、多发病, 部分患者西药治疗效果欠佳, 且停药后易于复发, 严重影响患者工作、生活、学习, 本文拟探讨一简便且经济有效治疗方案。

郭淑云, 曾震军, 河南中医学院第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450000
郭淑云, 主任医师, 主要从事中医药防治脾胃病的临床研究。
作者贡献分布: 本文由郭淑云与曾震军共同完成。
通讯作者: 郭淑云, 主任医师, 450000, 河南省郑州市人民路19号, 河南中医学院第一附属医院消化内科。
guo6337150@163.com
电话: 0371-66262967
收稿日期: 2014-04-22 修回日期: 2014-07-22
接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-09-08

Jianpi Hewei decoction combined with Jianwei Xiaoshi oral liquid for treatment of functional dyspepsia

Shu-Yun Guo, Zhen-Jun Zeng

Shu-Yun Guo, Zhen-Jun Zeng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China
Correspondence to: Shu-Yun Guo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, 19 Renmin Road, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. guo6337150@163.com
Received: 2014-04-22 Revised: 2014-07-22
Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To assess the therapeutic effect of Jianpi Hewei decoction combined with Jianwei Xiaoshi oral liquid for functional dyspepsia (FD).

METHODS: One hundred and eighty patients with FD were randomly divided into two groups: a treatment group ($n = 120$) and a control group ($n = 60$). Both groups of patients were given Jianpi Hewei decoction, and the treatment group was additionally given Jianwei Xiaoshi oral liquid. After 3 wk of treatment, the therapeutic effect was compared between the two groups.

RESULTS: The total effective rate in the treatment group was significantly better than that

in the control group (93.3% vs 83.3%, $P < 0.05$). The total symptom score improvement was also significantly better in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). The scores of abdominal distention, anorexia, indigestion, fatigue and other symptoms were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the treatment group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Jianpi Hewei decoction combined with Jianwei Xiaoshi oral liquid has a significant curative effect on FD.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Jianwei Xiaoshi oral liquid; Functional dyspepsia; Therapeutic effect

Guo SY, Zeng ZJ. Jianpi Hewei decoction combined with Jianwei Xiaoshi oral liquid for treatment of functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3826-3830 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3826.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3826>

摘要

目的: 观察健脾和胃汤加味联合健胃消食口服液治疗脾胃气虚、饮食停滞证功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 的临床疗效。

方法: 将180例符合病例入选标准的FD患者按随机数字表随机分为治疗组120例、对照组60例。两组患者均给予健脾和胃汤加味治疗, 治疗组在此基础上加用健胃消食口服液, 两组均以3 wk为1疗程, 治疗1个疗程后评价疗效。

结果: 治疗组总有效率为93.3%, 优于对照组83.3% ($P < 0.05$); 治疗组中医证候总积分改善优于对照组 ($P < 0.05$); 脘腹胀满、纳差食少、食后不易消化、疲乏无力等临床症状积分明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组改善明显 ($P < 0.05$)。

同行评议者
马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科; 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; 冯志杰, 主任医师, 河北医科大学第二医院消化内科; 李勇, 副教授, 上海中医药大学附属市中医院消化科

结论: 健胃消食口服液联合健脾和胃汤治疗功能性消化不良在临床上有显著疗效。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 健胃消食口服液; 功能性消化不良; 临床疗效

核心提示: 脾胃虚弱, 纳化升降失常是功能性消化不良的基本病机, 以健脾益气, 和胃消食等为主要治疗原则遣方用药, 同时配以成药健胃消食口服液, 治疗功能性消化不良疗效显著。

郭淑云, 曾震军. 健脾和胃汤联合健胃消食口服液治疗功能性消化不良120例. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3826-3830
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3826.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3826>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见而且难治的消化系统功能紊乱性疾病。在我国以消化不良为主诉的患者占普通内科门诊的11.05%, 占消化专科门诊的52.85%^[1], 其中多数为FD。在临床上主要表现为上腹痛、早饱、餐后腹胀、嗝气、上腹烧灼感、恶心、呕吐等, 可单独或以一组症状出现^[2]。自2012年以来, 我们应用健脾和胃汤加味联合健胃消食口服液, 治疗本病经中医辨证为脾胃气虚、饮食停滞证患者120例, 并与单用健脾和胃汤加味进行比较, 取得了较为满意的疗效。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 180例FD患者均为2012-01/2013-10河南中医学院第一附属医院消化内科门诊病例, 证属脾胃气虚、饮食停滞, 随机分为两组。治疗组120例, 其中男48例, 女72例, 年龄16-65岁, 平均年龄为43.43岁±9.18岁, 平均病程为2.31年±0.32年, 治疗前平均症状积分25.21±5.35; 对照组60例, 其中男25例, 女35例, 年龄17-64岁, 平均年龄为42.31岁±10.07岁, 平均病程为2.42年±0.38年, 治疗前平均症状积分24.89±4.89。两组患者性别、年龄、病程、病情严重程度等临床资料均无明显差异, 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 西医诊断标准: 参照罗马III标准^[3,4]。(1)上腹痛、早饱感、餐后腹胀、上腹烧灼感、嗝气、恶心呕吐等上腹部症状; 诊断前

症状出现至少6 mo, 近3 mo症状符合以上标准; 没有可以解释上述症状的器质性疾病的证据; (2)内镜检查未发现溃疡、肿瘤等器质性病变, 未发现食管炎; (3)实验室血常规、便常规、肝功能、腹部B超、X线检查排除肝胆胰及肠道器质性疾病; (4)无糖尿病、结缔组织病及神经肌肉等疾病。中医诊断标准: 脾胃气虚、饮食停滞证参照2010年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的《功能性消化不良的中西医结合诊疗共识意见(2010)》^[5]及《中医内科学(7版)》。主症: 脘腹胀满; 胃脘隐痛; 饮食减少; 食后不易消化。次症: 嗝气; 反酸烧心; 少气懒言; 疲乏无力; 大便稀溏。符合主症三项, 次症两项以上。

1.2.2 病例纳入标准: (1)符合FD西医诊断标准; (2)符合中医脾胃气虚、饮食停滞证辨证标准; (3)年龄15-75岁; (4)患者知情并同意。

1.2.3 病例排除标准: (1)妊娠或哺乳期妇女; (2)年龄在18岁以下或65岁以上; (3)合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者; (4)入组前72 h内服用影响疗效的药物(如解痉药、胃肠动力药、抑酸护胃药物等)。

1.2.4 治疗: 治疗组: 以健脾和胃汤加味联合健胃消食口服液治疗。健脾和胃汤: 由党参15 g、黄芪12 g、生白术20 g、茯苓15 g、枳实15 g、三棱10 g、炒麦芽30 g、神曲10 g、鸡内金10 g、炒牵牛子3 g、厚朴15 g组成, 每日1剂, 水煎分2次早晚服。辨证加减: 兼两胁胀痛者, 加香附15 g、郁金15 g、乌药15 g; 腹胀较甚者, 加木香15 g、甘松15 g、陈皮15 g; 时欲呕吐者, 加砂仁10 g、姜半夏10 g、竹茹10 g; 嗝气者, 加柿蒂15 g、刀豆子20 g; 大便溏薄者, 加炒薏苡仁30 g、芡实20 g、诃子15 g; 胃脘疼痛者, 加元胡15 g、川楝子9 g、丹参30 g; 泛酸烧心者, 加乌贼骨15 g、煅瓦楞子15 g、浙贝母10 g、炙甘草3 g。健胃消食口服液(济川药业集团股份有限公司生产): 由太子参、山药、炒麦芽、山楂、陈皮组成, 2次/d, 每次1支, 早晚服。对照组: 健脾和胃汤及辨证加减治疗同上。两组均3 wk为一疗程, 一疗程后, 按疗效评定标准评定。

1.2.5 观察指标: 观察治疗前后患者症状的变化, 采用分级量化计分标准进行观察。临床主症分别作程度和频率评分, 程度: 0级为无症状记0分; 1级为症状轻度记1分; 2级为症状中度记2

研究前沿
FD其病因和发病机制仍处于探索阶段, 多数学者认为幽门螺杆菌感染、精神、心理因素、遗传易感性、饮食习惯是本病发生的高危因素, 而内脏动力及感觉异常可能为其主要的病理生理学基础。

创新盘点
本文采用中药辨证论治联合临床常用成药治疗FD, 应用方便, 适用面广, 且疗效确切。

表 1 两组临床疗效比较

分组	<i>n</i>	痊愈(<i>n</i>)	显效(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	总有效率(%)
治疗组	120	70	24	18	8	93.3 ^a
对照组	60	28	11	11	10	83.3

^a*P*<0.05 vs 对照组。

表 2 两组治疗前后主要症状积分比较 (mean ± SD)

分组	时间	脘腹胀满	胃脘隐痛	纳差食少	食后不易消化
治疗组	治疗前	4.53 ± 1.02	3.43 ± 0.75	4.21 ± 1.21	3.88 ± 0.96
	治疗后	0.89 ± 0.21 ^{ac}	1.26 ± 0.29 ^a	0.78 ± 0.21 ^{ac}	0.56 ± 0.19 ^{ac}
对照组	治疗前	4.49 ± 0.98	3.53 ± 0.80	4.17 ± 1.19	3.93 ± 0.89
	治疗后	1.53 ± 0.37 ^a	1.21 ± 0.32 ^a	1.60 ± 0.48 ^a	1.58 ± 0.41 ^a

^a*P*<0.05 vs 同组治疗前; ^c*P*<0.05 vs 对照组。

分; 3级为症状重度记3分。频率: 0级为不发作记0分; 1级为症状每周发作1-3次记1分; 2级为症状每周发作4-5次记2分; 3级为症状每天发作记3分。临床次症也分别作程度和频率评分, 程度: 0级为无症状记0分; 1级为症状轻度记0.5分; 2级为症状中度记1分; 3级为症状重度记1.5分。频率: 0级为不发作记0分; 1级为症状每周发作1-3次记0.5分; 2级为症状每周发作4-5次记1分; 3级为症状每天发作记1.5分, 并综合上述情况评价临床疗效。

1.2.6 疗效标准: 临床治愈: 患者临床症状、体征基本消失, 积分减少率≥90%; 显效: 患者临床症状、体征明显改善, 积分减少率≥60%, 而<90%; 好转: 患者临床症状、体征有所缓解和改善, 积分减少率≥30%, 而<60%; 无效: 患者临床症状、体征均无好转, 积分减少率<30%^[6]。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行统计学分析, 计量资料用mean ± SD表示, 采用*t*检验比较; 计数资料比较采用χ²检验, *P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗组痊愈70例, 显效24例, 有效18例, 无效8例, 总有效率为93.3%, 对照组痊愈28例, 显效11例, 有效11例, 无效10例, 总有效率为83.3%; 治疗组总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表1)。

2.2 两组治疗前后症状总积分比较 治疗组治疗前症状积分25.21 ± 5.35, 治疗后症状积分降

至6.89 ± 2.75, 两者间差异有统计学意义; 对照组治疗前症状积分24.89 ± 4.89, 治疗后症状积分降至10.11 ± 3.18, 两者间差异有统计学意义; 两组间治疗后症状积分比较, 差异有统计学意义, 治疗组在改善症状方面优于对照组(*P*<0.05)。

2.3 两组治疗前后主要症状积分比较 两组治疗后主要症状积分均较治疗前明显降低(*P*<0.05); 治疗组主要症状脘腹胀满、纳差食少、食后不易消化等方面的改善程度较对照组显著(*P*<0.05), 余症状两组间无差异(*P*>0.05)(表2)。

2.4 两组治疗前后次要症状积分比较 两组治疗后次要症状积分均较治疗前明显降低(*P*<0.05), 治疗组疲乏无力的改善程度较对照组显著(*P*<0.05), 其余症状两组间无差异(*P*>0.05)(表3)。

3 讨论

现代医学认为, FD系指除外器质性疾病, 而有持续或反复发作上腹部疼痛、食后饱胀、腹部胀气、嗝气、早饱、厌食和恶心等上腹部不适症状的一组临床综合征。其病因和发病机制仍处于探索阶段, 多数学者认为幽门螺杆菌感染, 精神、心理因素, 遗传易感性, 饮食习惯是本病发生的高危因素^[7], 而内脏动力及感觉异常可能为其主要的病理生理学基础^[8-10]。西医治疗多用抑制胃酸分泌及提高胃肠动力的药物, 对本病有一定的疗效, 但各家报道不一, 且西药的不良反应以及个别药物的停用反应, 限制了其临床应用。而中医辨证治疗FD, 积累了丰富的经验, 取

表 3 两组治疗前后次要症状比较 (mean ± SD)

分组	时间	暖气	恶心呕吐	反酸烧心	疲乏无力	大便稀溏
治疗组	治疗前	1.97 ± 0.39	1.89 ± 0.42	1.87 ± 0.43	1.53 ± 0.32	1.97 ± 0.34
	治疗后	0.65 ± 0.19 ^a	0.66 ± 0.22 ^a	0.95 ± 0.26 ^a	0.45 ± 0.22 ^{ac}	0.60 ± 0.17 ^a
对照组	治疗前	1.98 ± 0.40	1.90 ± 0.39	1.91 ± 0.33	1.61 ± 0.44	2.01 ± 0.48
	治疗后	0.70 ± 0.25 ^a	1.01 ± 0.49 ^a	0.98 ± 0.28 ^a	0.91 ± 0.29 ^a	0.59 ± 0.21 ^a

^a*P*<0.05 vs 同组治疗前; ^c*P*<0.05 vs 对照组.

得了满意的疗效^[11,12].

FD属中医学的“痞满”、“胃痛”、“反胃”、“嘈杂”等范畴.祖国医学认为:脾胃为后天之本,脾主运化水谷精微,胃主受纳腐熟水谷;若因饮食不节、劳倦过度、七情失调等,皆可导致脾胃虚弱,使之纳化失常,失其升清降浊功能而罹患FD,出现上腹部胀满疼痛、食欲不振、早饱、暖气、恶心、烧心、吐酸等症.基于脾胃虚弱,纳化升降失常是FD的基本病机^[13-15],故以健脾益气,和胃消食等为主要治疗原则,使脾胃健旺,而维持正常的纳化升降功能.

近两年来,我们用自拟的健脾和胃汤联合健胃消食口服液治疗脾胃虚弱、饮食停滞所致的FD取得了较为理想的疗效.健脾和胃汤方中党参、黄芪、白术、茯苓健脾益气,补中养胃;枳实、三棱、炒牵牛子、厚朴行气消积,除痞止痛;神曲、炒麦芽、鸡内金运脾消食,化积和中;诸药合用,共奏健脾养胃,行气消食,化积止痛之功.健胃消食口服液由太子参、山药、炒麦芽、山楂、陈皮组成.其中太子参益气健脾,补肺生津,治脾虚食少等症;《药品正义》载其“治脾虚腹泻,怠惰嗜卧,四肢困倦”;太子参具有抗疲劳、抗缺氧、抗炎、抗衰老增强免疫力作用,其25%醇提物能降低人体脾虚的发生率.山药健脾益胃,固肾益精,用于脾虚气弱之食少便溏或泄泻等症;《本草正》载“山药,能健脾补虚,滋肾固精,治诸虚百损,五劳七伤”;山药含有淀粉酶、多酚氧化酶等物质,有利于脾胃消化吸收功能,能增强T淋巴细胞的活性,提高网状内皮系统的吞噬能力,增强肌体的免疫功能.麦芽消食、和中、下气、治食积不消、脘腹胀满、食欲不振;《滇南本草》载麦芽“宽中,下气,止呕吐,消宿食,止吞酸吐酸,止泻,消胃宽膈”;麦芽含淀粉酶,具有助消化作用,麦芽煎剂对胃蛋

白酶的分泌有促进作用.山楂消食积,治肉积,痞满,吞酸;《日用本草》载其“化食积,行结气,健胃宽膈”;山楂含脂肪酶,能促进脂肪消化,并能增加胃消化酶的分泌,促进消化,对胃肠功能有一定调节作用,对松弛的大鼠胃平滑肌有增强作用.陈皮气香味温,能行能降,具有理气运脾,调中快膈之功;《别录》载其“主脾不能消谷,气冲胸中”;陈皮所含的挥发油对胃肠道有温和刺激作用,可促进消化液的分泌,排除肠管内积气,显示了芳香健胃的效用.上述5种药物合用,具有健脾益气,健胃消食之功和补而不滞,通而不峻,不热不燥,药性平和之特点.

通过临床观察,本研究证实以健脾和胃汤联合健胃消食口服液治疗FD属脾胃气虚、饮食停滞型者具有较为理想的疗效,而且统计结果也表明其在改善或消除脘腹胀满,纳差食少,食后不易消化,疲乏无力等临床症状方面较单用健脾和胃汤更具有临床疗效,同时也表明健胃消食口服液是治疗FD颇具疗效的中成药.

4 参考文献

- 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国消化不良的诊治指南(2007, 大连). 中国消化杂志 2007; 27: 832-834
- 王吉耀. 内科学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 457
- 罗马委员会. 功能性胃肠病罗马 诊断标准. 胃肠病学 2006; 11: 761-765
- 张万岱. 功能性胃肠病罗马标准的简介和解读. 世界华人消化杂志 2008; 16: 120-124
- 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 功能性消化不良的中西医结合共识意见(2010). 中国中西医结合杂志 2011; 31: 1545-1549
- 郑筱英. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 134
- 吴柏瑶, 汪红兵, 李乾沟. 功能性消化不良的流行病学. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 85-90
- 王承党, 萧树东, 莫剑忠, 张开光, 张德中. 胃排空障碍与功能性消化不良相关性研究. 中华消化杂志 1997; 17: 322-324

应用要点

本文所探讨的方法适用于脾胃虚弱, 饮食停滞型FD患者, 症见脘腹胀满、胃脘隐痛、饮食减少、食后不易消化、暖气、反酸烧心、少气懒言、疲乏无力、大便稀溏等.

同行评价
选题密切联系临
床工作实际,方法
科学、设计较严
谨。文章条理性
强,结果有据,结
论明确,具有一定
的临床使用价值。

- 9 亲光利, 马汴梁, 牛月花. 功能性胃肠病诊治与调理. 北京: 人民军医出版社, 2008: 194
- 10 侯晓华, 李启祥, 谢小平, 李永革, 朱良如. 功能性消化不良患者的胃液体排空和胃感觉阈异常. 胃肠病学 2000; 5: 166-158
- 11 张迎春. 中西医结合治疗功能性消化不良60例临床效果分析. 哈尔滨医药 2011; 31: 289-282
- 12 刘玉海. 中西医结合治疗功能性消化不良35例疗效分

析. 实用中医药杂志 2011; 27: 315

- 13 张冰. 中医辨证治疗脾胃气虚型功能性消化不良54例疗效观察. 黑龙江中医药 2009; (1): 10-11
- 14 胡燊林, 刘中国, 孙健民, 闫欣. 健脾八珍糕治疗功能性消化不良(脾胃气虚证)的疗效分析. 中国医药前沿 2011; 6: 70-71
- 15 陈丽华. 自拟健脾理气和胃汤治疗功能性消化不良的临床疗效观察. 中医中药 2013; 20: 133-134

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

胃神经内分泌瘤的临床诊治及预后情况

杨 洋, 李良庆, 郑建涛, 陈 群, 王 密

杨洋, 李良庆, 郑建涛, 陈群, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科一区 福建省福州市 350005
王密, 福建医科大学附属第一医院病理科 福建省福州市 350005

杨洋, 主治医师, 主要从事胃肠肿瘤和内镜诊治的研究。

作者贡献分布: 杨洋负责对研究的总体设计、分析并起草文章; 李良庆对文章的重要知识内容进行修改; 郑建涛与陈群对原始病例数据的获得做出贡献; 王密负责病例的病理确诊分类。

通讯作者: 李良庆, 主任医师, 350005, 福建省福州市茶中路20号, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科一区. lqli@msn.com

电话: 0591-87989999

收稿日期: 2014-06-11 修回日期: 2014-06-23

接受日期: 2014-07-05 在线出版日期: 2014-09-08

Diagnosis, treatment and prognosis of gastric neuroendocrine carcinoma

Yang Yang, Liang-Qing Li, Jian-Tao Zheng, Qun Chen, Mi Wang

Yang Yang, Liang-Qing Li, Jian-Tao Zheng, Qun Chen, First Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

Mi Wang, Pathology Department, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

Correspondence to: Liang-Qing Li, Professor, First Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, 20 Chazhong Road, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. lqli@msn.com

Received: 2014-06-11 Revised: 2014-06-23

Accepted: 2014-07-05 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To evaluate the therapeutic effects, treatment strategies, clinicopathologic features, and prognosis of gastric-neuroendocrine carcinoma (G-NEC).

METHODS: According to the 2010 World Health Organization (WHO) classification of NEC, clinical data for 44 patients with G-NEC were analyzed retrospectively, including treatment methods, pathological features and prognosis.

RESULTS: All the 44 patients were followed. The median survival of these patients was 23.5 mo, and the overall 1-, 3- and 5-year survival rates were 70.8%, 25.3% and 12.0%, respectively.

Univariate analysis showed that age, gender, tumor size, and tumor location were not correlated with prognosis, but surgical procedure, invasive depth, lymph node and distant metastases were significantly correlated with prognosis.

CONCLUSION: G-NEC has a high recurrence rate and poor prognosis. The prognosis depends on multiple factors such as carcinoma infiltration and metastasis and surgical treatment. Multidisciplinary treatment should be given in these cases.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Neuroendocrine carcinoma; Prognosis

Yang Y, Li LQ, Zheng JT, Chen Q, Wang M. Diagnosis, treatment and prognosis of gastric neuroendocrine carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3831-3834 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3831.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3831>

摘要

目的: 研究胃神经内分泌瘤(gastric-neuroendocrine carcinoma, G-NEC)的临床病理、治疗方法及预后, 探讨其临床合理选择。

方法: 根据2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)新分类, 回顾性总结44例经病理诊断为G-NEC的患者临床资料, 分析其组织病理学特点、临床治疗方式、预后因素等。

结果: 44例患者均获得随访, 中位生存时间为23.5 mo, 1、3、5年生存率分别为70.8%、25.3%、12.0%。统计分析显示, 患者的性别、年龄和肿瘤的部位、大小与患者的预后无关, 肿瘤浸润深度、淋巴结转移、远处转移和手术方式与患者的预后相关。

结论: G-NEC恶性程度高, 预后受肿瘤浸润深度、转移情况、手术方式等多因素影响, 需加强多学科治疗。

背景资料

神经内分泌肿瘤是一种特殊类型的恶性肿瘤, 在临床上极为少见。其中胃神经内分泌瘤(gastric-neuroendocrine carcinoma, G-NEC)的发病率逐年增加。有关该病的手术方式、化疗以及生物治疗各方报道不多, 尤其对预后随访的研究较少, 且存在一定的争议。

同行评议者

姜春萌, 教授, 主任, 大连医科大学附属第二医院消化科

相关报道
国内董锐增、冯强发表了相关文章侧重手术方面, Moertel等研究了该病的化疗影响, PROMID研究是关于生长抑素类似物治疗, 本文则根据最新WHO 2010诊断标准, 总结以上多学科综合治疗对G-NEC预后的影响。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 神经内分泌癌; 预后

核心提示: 本文通过回顾性分析44例胃神经内分泌癌(gastric-neuroendocrine carcinoma, G-NEC)患者临床诊治及预后随访资料, 得出G-NEC由于缺乏特异性临床症状, 并且恶性程度高, 极易发生脉管内癌栓、淋巴结转移、肝肺转移, 预后较差。因此, 早期诊断、规范的根治手术和术后的个体化综合治疗, 仍需进一步加强。

杨洋, 李良庆, 郑建涛, 陈群, 王密. 胃神经内分泌癌的临床诊治及预后情况. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3831-3834
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3831.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3831>

0 引言

神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)是一种特殊类型的恶性肿瘤, 起源于类肠嗜银细胞, 间或含有分泌5-羟色胺、生长抑素、生长素等其他细胞, 在临床上极为少见, 发生率占胃肠道恶性肿瘤的0.4%-1.8%^[1]。随着内镜技术、放射影像的进步和病理诊断的规范, 其中胃神经内分泌癌(gastric-neuroendocrine carcinoma, G-NEC)的发病率逐年增加, 文献报道发病率从1/10万^[2]增至5/10万^[3]。现回顾性分析福建医科大学附属第一医院2005-08/2012-06收治的44例G-NEC患者临床诊治及预后随访资料, 并结合相关文献探讨。

1 材料和方法

1.1 材料 收集福建医科大学附属第一医院2005-08/2012-06诊治的G-NEC患者44例, 其中男性30例, 女性14例, 年龄40-78岁, 平均年龄63.6岁±6.6岁, ≤60岁16例, >60岁28例。入组患者需要排除: (1)术前合并其他肿瘤或严重内科疾病; (2)术后出现严重并发症和围手术期死亡。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 按照2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)神经内分泌肿瘤分类最新标准, 对入组患者的病理标本重新进行确诊、分级和分期。通过镜下形态学观察以及神经内分泌肿瘤标志物, 包括嗜铬颗粒蛋白A(chromogranin A, CGA)、突触素(synaptophysin, SYN)、神经元特异性烯醇化酶(neuro specific enolase, NSE)和CD56等免疫组织化学染色结果, 确诊为NEC。

1.2.2 临床治疗: 手术方式根据肿瘤部位、大小及侵犯范围、是否转移选择手术方式包括根治性切除(含联合脏器切除)、姑息性手术(含短路手术及单纯活检)。根治术后部分患者采用化疗(奥沙利铂或其他铂类+希罗达或氟尿嘧啶)以及应用生物治疗(长效或短效生长抑素类)。

1.2.3 预后和随访: 生存指标包括1年、3年、5年生存率(%), 中位生存时间(median overall survival, mOS)。手术结束后通过住院化疗、门诊复查结合电话随访, 截止于2014-06或患者死亡。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件包。应用Kaplan-Meier法描绘生存曲线和计算生存率, 并用Log-rank法对预后单因素分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学情况 CGA阳性率90.9%, SYN阳性率86.4%, NSE阳性率79.5%, CD56阳性率81.8%。

2.2 临床病理 肿瘤部位: 贲门胃底17例, 胃体15例, 胃窦幽门12例, 无2个部位及以上病例。肿瘤最大直径: <2 cm有9例, 2-5 cm有20例, >5 cm有15例, 均为单发病灶。原发肿瘤浸润深度: 黏膜层和肌层18例, 浆膜和浆膜外26例。有淋巴结转移30例, 远处转移6例(包括肝、肺、卵巢、盆腔等)。

2.3 治疗方法 根治性切除31例, 其中联合脏器切除3例、近端胃10例、远端胃8例、全胃10例; 姑息性手术13例, 其中姑息性切除8例, 短路手术及单纯活检5例。根治术后采用化疗20例, 未化疗11例; 根治术后应用生物治疗8例, 未应用23例。

2.4 入组患者预后情况 44例患者均获得随访(图1), 44例患者的mOS为23.5 mo, 1年、3年、5年生存率分别为70.8%、25.3%、12.0%。患者的性别、年龄和肿瘤的部位、大小与患者的预后无关, 而肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移、是否远处转移的患者之间预后比较, 差异有统计学意义(表1)。根治手术患者的mOS明显高于姑息手术, 但辅助化疗和生物治疗对患者预后无影响(表2)。

3 讨论

神经内分泌细胞广泛分布于人体, 过去认为神经内分泌肿瘤罕见, 但随着对该类肿瘤认识水平的提高, 发现这类肿瘤并非少见, 以胃肠、

表 1 G-NEC临床病理与预后分析

临床病理	n	mOS	P值
性别(男/女)	30/14	22/26	0.334
年龄(岁)			0.475
60	16	21	
>60	28	24	
肿瘤大小(cm)			0.102
<2	9	29	
2-5	20	23	
>5	15	20	
肿瘤部位			0.269
贲门胃底	17	22	
胃体	15	22	
胃窦幽门	12	27	
浸润深度			0.012
黏膜层和肌层	18	36	
浆膜和浆膜外	26	15	
淋巴结转移			0.019
有	30	17	
无	14	37	
远处转移			0.008
有	6	9	
无	38	26	

mOS: 中位生存时间; G-NEC: 胃神经内分泌癌.

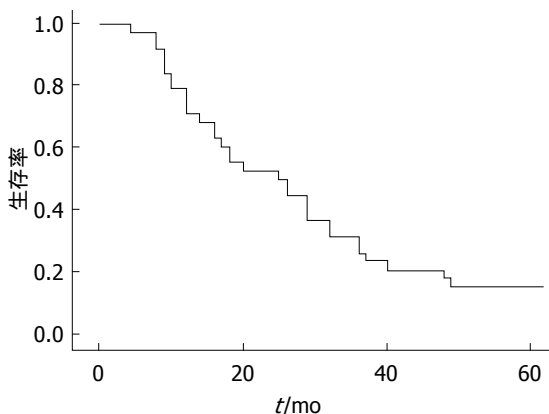


图 1 44例胃神经内分泌癌患者生存曲线.

胰腺发病相对较多^[4]. 以往定义较为混乱, 最新WHO 2010的分级^[5]根据Ki-67指数及核分裂象, 目前分为: (1)神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET), 一级G1、二级G2; (2)NEC, 包括小细胞癌、大细胞癌; (3)混合腺神经内分泌癌(mixed adenoendocrine carcinoma, MANEC); (4)增生性和肿瘤前病变(hyperplastic and preneoplastic lesions). 其中G-NEC的患者, 临床表现主要以不典型的上消化道症状以及消瘦、贫血等

表 2 G-NEC治疗方法与预后分析

治疗方法	n	mOS	P值
手术方式			0.001
根治手术	31	30	
姑息手术	13	10	
根治术后			0.087
有辅助化疗	20	34	
无辅助化疗	11	23	
有生物治疗	8	32	0.192
无生物治疗	23	29	

mOS: 中位生存时间; G-NEC: 胃神经内分泌癌.

全身症状为主, 部分可引起皮肤潮红瘙痒、心悸气促等类癌综合征. 男性发病率较高, 其肿瘤体积往往较大, 常贯穿至浆膜层, 容易侵犯周围脏器, 24%-55%的患者可发生远处转移, 5年生存率<50%, 是否存在转移为其独立的预后因素, 局部转移者的5年生存率为29.9%, 远处转移者仅为10.0%^[6]. 本研究的病例, 其mOS为23.5 mo, 1年、3年、5年生存率分别为70.8%、25.3%、12.0%, 与之较为接近. G-NEC在内镜、计算机断层扫描(computed tomography, CT)等表现上与一般胃肿瘤相似, 确诊主要靠病理及免疫组织化学. 内镜检查是必不可少的, 但本资料显示内镜术前误诊率(23/44)约52.3%, 因此对可疑病变应多处活检, 并加以嗜银染色和免疫组织化学染色(包括CGA、SYN等), 是鉴别NEC的重要手段. 而超声内镜、增强CT对肿瘤浸润深度、淋巴结转移的术前评估是十分重要的.

本研究提示患者的性别、年龄和肿瘤的部位、大小不影响患者的预后, 但既往有研究结果显示^[7]性别是影响该类患者预后的重要因素, 女性患者的存活率高于男性, 这可能与性激素对免疫细胞的作用及炎症因子的释放有关. 也有研究认为^[8]肿瘤大小与预后密切相关, 肿瘤直径>2 cm的病例发生淋巴结及远处转移的概率显著高于<2 cm的肿瘤. 这可能是因为肿瘤进展体积更大, 更容易突破浆膜层侵犯胃周组织, 从而更容易发生淋巴结转移、血行转移. 因此患者性别、肿瘤大小对G-NEC预后的预测有待于进一步的大样本研究. 本结果显示肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移、是否远处转移都明显影响患者的生存预后, 多数研究^[7-10]同样证明, 肿瘤分期是影响G-NEC预后的重要因素. 按照Rindi等^[2]推荐的前肠神经内分泌肿瘤的最新

应用要点

本文研究了G-NEC的预后相关因素包括肿瘤部位、大小、浸润深度、转移情况、手术方式和内科治疗等, 拟探讨其临床治疗的合理选择, 由于病例数有限, 部分结果仍需要大样本证实.

同行评价
本文回顾性分析了G-NEC的临床资料,对临床医生认识并重视该疾病的早期发现和治疗有实际意义。

TNM标准,肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移、是否远处转移均是其中的重要分期参考指标。

本研究提示患者生存期与肿瘤根治情况密切相关,根治手术和姑息手术患者的mOS分别为30、10 mo.董锐增等^[11]、冯强等^[12]等研究单因素及多因素分析均表明根治手术组患者的生存率明显优于姑息手术组。手术是G-NEC的主要治疗手段,手术原则应根据原发肿瘤的大小、部位、浸润程度、淋巴结受累及有无肝脏等远处转移来决定术式,由于NEC恶性程度高,淋巴结转移多,本研究转移率达到68.2%(30/44),故一般同胃癌行胃周淋巴结清扫术。而本结果显示术后辅助化疗效果不理想,这可能与化疗方案选择的具体药物有关。由于既往对G-NEC病理特点认识不足,本研究患者均采用经典的腺癌敏感化疗方案。而Moertel等^[13]分析了顺铂联合依托泊苷治疗转移性神经内分泌肿瘤的疗效,发现对患者的有效率达67%,中位无进展生存时间为8 mo.而生物治疗是否影响G-NEC预后尚无定论,对常规化疗效果差且生长抑素受体阳性的患者,可考虑采用生长抑素治疗,具体剂量和疗程各方报道不一。来自德国的PROMID研究^[14],证实了长效奥曲肽能抑制高分化的转移性神经内分泌肿瘤的增长。同样由于总样本量偏小的不足,本研究未能证实生长抑素治疗与预后的相关性。

G-NEC由于缺乏特异性临床症状,容易误诊,并且恶性程度高,极易发生脉管内癌栓、淋巴结转移、肝肺转移,预后较差^[15]。因此早期诊断、规范的根治手术、术后的多学科综合治疗仍需进一步加强。

4 参考文献

- 1 蒋建霞,施瑞华,林琳. 消化系统神经内分泌癌及文献分析209例. 世界华人消化杂志 2007; 15: 421-426
- 2 Rindi G, Bordi C, Rappell S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996; 20: 168-172 [PMID: 8661813 DOI: 10.1007/s002689900026]
- 3 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]

- 4 Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blankmeester C, Chao R, Ruzsniowski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501-513 [PMID: 21306237 DOI: 10.1056/NEJMoa1003825]
- 5 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon France: IARC Press, 2010: 13-14
- 6 Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 1-18, vii [PMID: 21349409 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.12.005]
- 7 Kulke MH. Are neuroendocrine tumors going mainstream? *J Clin Oncol* 2013; 31: 404-405 [PMID: 23248246 DOI: 10.1200/JCO.2012.47.3884]
- 8 Saund MS, Al Natour RH, Sharma AM, Huang Q, Boosalis VA, Gold JS. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis and utilization of lymph node sampling in surgically managed gastric carcinoids. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2826-2832 [PMID: 21455598 DOI: 10.1245/s10434-011-1652-0]
- 9 Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, Gratz KF, Dunkelmann S, Krause BJ, Schümichen C, Bengel FM, Knapp WH, Bartenstein P, Biersack HJ, Plöckinger U, Schwartz-Fuchs S, Baum RP. Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors in Germany: first results of a multi-institutional cancer registry. *Recent Results Cancer Res* 2013; 194: 457-465 [PMID: 22918775 DOI: 10.1007/978-3-642-27994-2_25]
- 10 Kubota T, Ohyama S, Hiki N, Nunobe S, Yamamoto N, Yamaguchi T. Endocrine carcinoma of the stomach: clinicopathological analysis of 27 surgically treated cases in a single institute. *Gastric Cancer* 2012; 15: 323-330 [PMID: 22252152 DOI: 10.1007/s10120-011-0122-5]
- 11 董锐增,师英强,叶延伟,傅红,赵广法. 23例胃低分化神经内分泌癌的临床病理特点和预后分析. 中华胃肠外科杂志 2010; 13: 583-586
- 12 冯强,郑朝旭,冯晓莉,毕建军. 胃神经内分泌肿瘤临床病理特点预后分析. 中国普通外科杂志 2012; 21: 704-708
- 13 Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68: 227-232 [PMID: 1712661]
- 14 Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656-4663 [PMID: 19704057]
- 15 李剑昂,韩序,方圆,赵婧,纪元,楼文晖,许雪峰. 胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及根治性手术后预后分析. 中国实用外科杂志 2013; 33: 866-870

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



腹腔镜辅助下远端胃癌根治术(D2)的临床效果

支永发, 高军林

支永发, 青海红十字医院胃肠外科 青海省西宁市 810000
高军林, 青海红十字医院普外科 青海省西宁市 810000
支永发, 副主任医师, 主要从事胃肠外科的相关研究。
作者贡献分布: 本研究设计由支永发完成; 研究过程由支永发与高军林完成; 文章撰写由支永发完成。
通讯作者: 支永发, 副主任医师, 810000, 青海省西宁市南大街55号, 青海红十字医院胃肠外科。2033625209@qq.com
收稿日期: 2014-06-22 修回日期: 2014-07-15
接受日期: 2014-07-24 在线出版日期: 2014-09-08

Clinical effects of laparoscopic-assisted D2 radical gastrectomy for distal gastric carcinoma

Yong-Fa Zhi, Jun-Lin Gao

Yong-Fa Zhi, Department of Gastrointestinal Surgery, Qinghai Red Cross Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China
Jun-Lin Gao, Department of General Surgery, Qinghai Red Cross Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China
Correspondence to: Yong-Fa Zhi, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Qinghai Red Cross Hospital, 55 Nanda Road, Xining 810000, Qinghai Province, China. 2033625209@qq.com
Received: 2014-06-22 Revised: 2014-07-15
Accepted: 2014-07-24 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of laparoscopic-assisted D2 radical gastrectomy for distal gastric carcinoma.

METHODS: Seventy-two patients who underwent D2 radical gastrectomy for distal gastric carcinoma were divided into either a laparotomy group ($n = 36$) or a laparoscopic surgery group ($n = 36$). The laparoscopic surgery group received laparoscopic-assisted D2 radical gastrectomy, while the laparotomy group received laparotomy for D2 radical gastrectomy. The operation indicators, pathological findings and complications were compared between the two groups.

RESULTS: The bleeding volume, length of the incision, times of injection of analgesic drugs, time to anal exsufflation, postoperative stay in

bed, and length of hospital stay were significantly better in the laparoscopic surgery group than in the laparotomy group ($130.84 \text{ mL} \pm 51.73 \text{ mL}$ vs $335.96 \text{ mL} \pm 85.86 \text{ mL}$, $5.84 \text{ cm} \pm 0.34 \text{ cm}$ vs $21.83 \text{ cm} \pm 2.67 \text{ cm}$, 1.75 ± 1.32 vs 4.96 ± 1.45 , $3.87 \text{ d} \pm 1.73 \text{ d}$ vs $6.75 \text{ d} \pm 1.24 \text{ d}$, $3.95 \text{ d} \pm 1.11 \text{ d}$ vs $5.86 \text{ d} \pm 1.94 \text{ d}$, $11.73 \text{ d} \pm 4.67 \text{ d}$ vs $15.93 \text{ d} \pm 7.95 \text{ d}$, $P < 0.05$). The operative time was longer in the laparoscopic surgery group than in the laparotomy group ($289.94 \text{ min} \pm 30.84 \text{ min}$ vs $235.85 \text{ min} \pm 29.11 \text{ min}$, $P < 0.05$). There were no significant differences in the number of cleared lymph nodes or the length of upper or lower resection margin (30.72 ± 10.64 vs 31.24 ± 11.73 , $7.73 \text{ cm} \pm 2.44 \text{ cm}$ vs $7.82 \text{ cm} \pm 1.73 \text{ cm}$, $7.96 \text{ cm} \pm 2.84 \text{ cm}$ vs $7.21 \text{ cm} \pm 2.01 \text{ cm}$, $P > 0.05$). The rate of complications was significantly lower in the laparoscopic surgery group than in the laparotomy group (8.33% vs 22.22% , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Laparoscopic-assisted D2 radical gastrectomy for distal gastric carcinoma is safe, effective and minimally invasive, and can promote postoperative recovery, remove the lesions thoroughly, and improve prognosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopy; Laparotomy; Distal gastric carcinoma; D2 radical gastrectomy

Zhi YF, Gao JL. Clinical effects of laparoscopic-assisted D2 radical gastrectomy for distal gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3835-3838 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3835.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3835>

摘要

目的: 分析腹腔镜辅助下胃癌D2根治术临床治疗效果。

方法: 收集2011-02/2014-02青海红十字医院收治的72例远端胃癌D2根治术患者临床资料, 按照治疗方法不同, 分为开腹组与腹腔镜组, 每组均为36例。腹腔镜组患者采用腹腔镜辅助远端胃癌D2根治术治疗, 开腹组患者采用开

背景资料
手术治疗作为胃癌的首选治疗方法, 传统的开腹胃癌根治性切除术居于明显的治疗效果, 但是手术创伤比较大, 尤其是老年患者因难以耐受手术创伤, 而错过最佳的治疗时机。随着微创技术水平的发展, 腹腔镜手术在胃癌临床治疗中得到广泛的应用, 其治疗优势在于创伤小、手术时间短、术后恢复快、术后疼痛程度轻、缩短患者住院时间等。

同行评议者
傅红, 教授, 上海复旦大学肿瘤医院肿瘤外科

研究前沿
相关文献表明,胃癌死亡率居于所有恶性肿瘤首位,严重威胁人类的生命健康。

腹远端胃癌D2根治术治疗,比较两组患者手术指标、病理检查结果和并发症发生情况。

结果:腹腔镜组患者手术出血量、术口长度、注射止痛药物次数、肛门排气时间、下床活动时间、住院时间明显少于开腹组($130.84 \text{ mL} \pm 51.73 \text{ mL}$ vs $335.96 \text{ mL} \pm 85.86 \text{ mL}$, $5.84 \text{ cm} \pm 0.34 \text{ cm}$ vs $21.83 \text{ cm} \pm 2.67 \text{ cm}$, $1.75 \text{ 次} \pm 1.32 \text{ 次}$ vs $4.96 \text{ 次} \pm 1.45 \text{ 次}$, $3.87 \text{ d} \pm 1.73 \text{ d}$ vs $6.75 \text{ d} \pm 1.24 \text{ d}$, $3.95 \text{ d} \pm 1.11 \text{ d}$ vs $5.86 \text{ d} \pm 1.94 \text{ d}$, $11.73 \text{ d} \pm 4.67 \text{ d}$ vs $15.93 \text{ d} \pm 7.95 \text{ d}$),手术时间明显长于开腹组($289.94 \text{ min} \pm 30.84 \text{ min}$ vs $235.85 \text{ min} \pm 29.11 \text{ min}$),差异有显著意义($P < 0.05$);在清扫淋巴结数量、肿瘤上切缘长度以及肿瘤下切缘长度方面($30.72 \text{ 枚} \pm 10.64 \text{ 枚}$ vs $31.24 \text{ 枚} \pm 11.73 \text{ 枚}$, $7.73 \text{ cm} \pm 2.44 \text{ cm}$ vs $7.82 \text{ cm} \pm 1.73 \text{ cm}$, $7.96 \text{ cm} \pm 2.84 \text{ cm}$ vs $7.21 \text{ cm} \pm 2.01 \text{ cm}$),两组患者对比,差异无显著意义($P > 0.05$);腹腔镜组并发症发生率为8.33%,明显低于开腹组的22.22%,差异有显著意义($P < 0.05$)。

结论:腹腔镜辅助远端胃癌D2根治术具有明显的安全性,见效快,创伤小,促进患者术后恢复,彻底清除病灶,改善患者预后情况,值得临床推广。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:腹腔镜;开腹;远端胃癌;D2根治术

核心提示: 本研究结果表明,腹腔镜组患者手术时间明显长于开腹组($P < 0.05$),主要是腹腔镜手术操作熟练度有待提高,需要临床医生积累更多的临床经验,才能不断缩短手术时间。

支永发,高军林.腹腔镜辅助下远端胃癌根治术(D2)的临床效果.世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3835-3838 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3835.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3835>

0 引言

随着人们生活习惯的改变,胃癌发病率逐年增长,成为常见的消化系恶性肿瘤,手术治疗作为胃癌的首选治疗方法^[1].为了分析腹腔镜辅助下胃癌D2根治术临床治疗效,选择2011-02/2014-02青海红十字医院对收治的远端胃癌D2根治术患者分为两组,分别采取腹腔镜辅助远端胃癌D2根治术治疗与开腹远端胃癌D2根治术治疗,效果显著,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2011-02/2014-02青海红十字医院收治的72例远端胃癌D2根治术患者临床资料,按照不同的治疗方法,分为开腹组与腹腔镜组,每组例数均为36.腹腔镜组中男性患者20例,女性患者16例,年龄35-72岁,平均年龄为51.95岁 ± 5.66 岁.肿瘤分期: IIIa期16例、IIIb期12例、VI期8例.开腹组中男性患者21例,女性患者15例,年龄在34-70岁之间,平均年龄为50.22岁 ± 5.46 岁.肿瘤分期: IIIa期15例、IIIb期13例、VI期8例.两组患者均符合《胃癌诊疗规范》诊断标准^[2],经心肝肾功能生化检查,排除严重心肝肾功能不全等疾病以及手术禁忌症患者.患者性别、年龄、肿瘤分期等一般资料差异不明显,无统计学意义($P > 0.05$),可以用作对比。

1.2 方法

1.2.1 腹腔镜辅助远端胃癌D2根治术治疗: 术中取气管内插管全身麻醉,指导患者取平卧位,建立人工二氧化碳气腹,其压力维持为12-14 mmHg^[3].在腋前线交点处作10 mm切口,并置入10 mm Trocar作为主操作孔^[4].在脐水平线和双侧锁骨中线的交点作5 mm切口植入5 mm Trocar,作为辅助操作孔^[5].在腹腔镜直视下,探查肿瘤情况,在横结肠上缘用超声刀打开胃结肠韧带,将横结肠系膜前叶分离,向上至胰腺下缘,再分离胰腺包膜至胰腺上缘.结扎并离断胃网膜左血管,清扫胃网膜右血管淋巴结、第六组淋巴结、第十二组淋巴结、清扫脾动脉近端淋巴结等^[6].同时,在上腹部作5 cm切口,将游离出的大网膜和胃拉至切口外,进行远端胃大部切除手术操作,行毕氏I式胃十二指肠吻合术^[7].最终留置腹腔引流管,完成手术.术后给予患者营养支持、抗生素预防术后感染处理等^[8].

1.2.2 开腹远端胃癌D2根治术治疗: 开腹组患者取气管内插管全身麻醉方式,指导患者取平卧位,于上腹部正中处作15 cm切口,并探查腹腔,了解肿瘤情况,具体手术步骤以及术后相同于腹腔镜组^[9].

1.2.3 观察指标: 比较两组患者手术指标(手术出血量、术口长度、注射止痛药物次、手术时间、肛门排气时间、下床活动时间、住院时间)、病理检查结果(清扫淋巴结数量、肿瘤上切缘长度、肿瘤下切缘长度)和并发症发生情况。

统计学处理 使用SPSS17.0统计分析,用

相关报道
腹腔镜组患者手术出血量、术口长度、注射止痛药物次数、肛门排气时间、下床活动时间、住院时间明显少于开腹组($P < 0.05$). Brar等的研究结果也证实了这一点。

表 1 两组患者手术指标比较 (mean ± SD)

分组	手术出血量 (mL)	术口长度 (cm)	注射止痛药物次 (次)	手术时间 (min)	肛门排气时间 (d)	下床活动时间 (d)	住院时间 (d)
腹腔镜组	130.84 ± 51.73 ^a	5.84 ± 0.34 ^a	1.75 ± 1.32 ^a	289.94 ± 30.84 ^a	3.87 ± 1.73 ^a	3.95 ± 1.11 ^a	11.73 ± 4.67 ^a
开腹组	335.96 ± 85.86	21.83 ± 2.67	4.96 ± 1.45	235.85 ± 29.11	6.75 ± 1.24	5.86 ± 1.94	15.93 ± 7.95

^a $P < 0.05$ vs 开腹组.

表 2 两组患者术后病理结果比较 ($n = 36$, mean ± SD)

分组	清扫淋巴结数量(枚)	肿瘤上切缘长度(cm)	肿瘤下切缘长度(cm)
腹腔镜组	30.72 ± 10.64	7.73 ± 2.44	7.96 ± 2.84
开腹组	31.24 ± 11.73	7.82 ± 1.73	7.21 ± 2.01

表 3 两组患者并发症发生率比较 ($n = 36$, $n(\%)$)

分组	胃轻瘫	肺部感染	术口感染	合计
腹腔镜组	1(2.78)	1(2.78)	1(2.78)	3(8.33) ^a
开腹组	2(5.56)	4(11.11)	2(5.56)	8(22.22)

^a $P < 0.05$ vs 开腹组.

mean ± SD表示计量资料, 采用 t 检验, 用百分比表示计数资料, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 对比两组患者手术指标 腹腔镜组患者手术出血量、术口长度、注射止痛药物次数、肛门排气时间、下床活动时间、住院时间明显少于开腹组; 手术时间明显长于开腹组, 差异有显著意义($P < 0.05$)(表1).

2.2 对比两组患者术后病理 在清扫淋巴结数量、肿瘤上切缘长度以及肿瘤下切缘长度方面, 两组患者对比, 差异无显著意义($P > 0.05$)(表2).

2.3 对比两组患者并发症发生率 腹腔镜组并发症发生率为8.33%, 明显低于开腹组的22.22%, 差异有显著意义($P < 0.05$). 两组患者并发症经对症处理, 均顺利恢复(表3).

3 讨论

相关文献表明, 胃癌死亡率居于所有恶性肿瘤首位, 严重威胁人类的生命健康^[10]. 手术治疗作为胃癌的首选治疗方法, 传统的开腹胃癌根治

性切除术居于明显的治疗效果, 但是手术创伤比较大, 尤其是老年患者因难以耐受手术创伤, 而错过最佳的治疗时机^[11]. 随着微创技术水平的发展, 腹腔镜手术在胃癌临床治疗中得到广泛的应用, 其治疗优势在于创伤小、手术时间短、术后恢复快、术后疼痛程度轻、缩短患者住院时间等^[12].

通过以上研究表明, 腹腔镜组患者手术时间明显长于开腹组($P < 0.05$), 主要是腹腔镜手术操作熟练度有待提高, 需要临床医生积累更多的临床经验, 才能不断缩短手术时间. Brar等^[13]的研究结果也证实了这一点. 腹腔镜组患者手术出血量、术口长度、注射止痛药物次数、肛门排气时间、下床活动时间、住院时间明显少于开腹组($P < 0.05$). 腹腔镜手术在腹壁切开数10 mm左右孔便可操作, 腹腔镜具有放大效应, 可明确局部的解剖结构, 有利于减少手术创伤, 降低术中出血量, 从而促进胃肠道功能恢复. 开腹手术的患者术后疼痛加剧, 不敢下床活动, 难以及时恢复胃肠道功能, 从而延长患者住院时间^[13].

肿瘤组织的切除范围以及淋巴结的彻底清扫在最大程度上决定了远端胃癌D2根治术的治

应用要点
与传统开腹手术对比, 腹腔镜辅助远端胃癌D2根治术优势更明显, 疗效确切, 安全性良好, 减少了对患者的伤害, 改善患者预后情况, 提高患者生活质量, 值得临床推广.

同行评价
本研究设计合理,
结果可靠,具有一
定的可读性和借
鉴价值。

疗效果,本研究中表明,在清扫淋巴结数量、肿瘤上切缘长度以及肿瘤下切缘长度方面,两组患者对比,差异无显著意义($P>0.05$)。表明腹腔镜与开腹辅助远端胃癌D2根治术对肿瘤病灶以及周围淋巴结清扫的彻底性的效果相当。这与Inoue等^[14]的相关研究结果一致。

在术后并发症方面,开腹手术患者术后疼痛严重而不敢咳嗽,需要长时间卧床,由于手术创伤而影响术后胃肠功能恢复,从而降低患者术后的免疫功能,最终提高肺部感染、术口感染等并发症发生率^[15]。研究中表明,腹腔镜组胃轻瘫、肺部感染、术口感染等并发症发生率为8.33%,明显低于开腹组的22.22%,差异有显著意义($P<0.05$)。两组患者并发症经对症处理,均顺利恢复。这与Pugliese等^[16]的相关研究结果一致。

总之,与传统开腹手术对比,腹腔镜辅助远端胃癌D2根治术优势更明显,疗效确切,安全性良好,减少了对患者的伤害,改善患者预后情况,提高患者生活质量,值得临床推广。

4 参考文献

- 1 罗武凌. 开腹与腹腔镜辅助下远端胃癌D2根治术对进展期胃癌的近期疗效分析. 重庆医学 2013; 42: 2222-2224
- 2 曹永宽, 周均, 刘立业, 王永华, 龚加庆, 张国虎, 张林, 王培红, 罗国德. 手辅助腹腔镜与腹腔镜辅助胃癌D2根治术的临床对照研究. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 1208-1212
- 3 陈红兵, 张寿儒, 何敬萍, 曹生文, 苏发德, 陶积春, 张金伟. 腹腔镜辅助胃癌D2根治术的临床研究. 中国微创外科杂志 2014; 14: 112-114, 117
- 4 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113-123 [PMID: 21573742 DOI: 10.1007/s10120-011-0042-4]
- 5 周均, 王培红, 曹永宽, 王永华, 张国虎. 腹腔镜辅助进展期胃癌D2根治术与开腹手术近期疗效的临床对照研究. 中国普外基础与临床杂志 2014; 21: 50-54
- 6 Ohno T, Mochiki E, Ando H, Ogawa A, Yanai M, Toyomasu Y, Ogata K, Aihara R, Asao T, Kuwano H. The benefits of laparoscopically assisted distal gastrectomy for obese patients. *Surg Endosc* 2010; 24: 2770-2775 [PMID: 20495982 DOI: 10.1007/s00464-010-1044-8]
- 7 邵永胜, 彭开勤, 张应天, 余阳, 冯燕, 朱岭, 刘文, 吴文良. 进展期近端胃癌淋巴结转移86例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1300-1306
- 8 Lee JH, Yom CK, Han HS. Comparison of long-term outcomes of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2009; 23: 1759-1763 [PMID: 19057958 DOI: 10.1007/s00464-008-0198-0]
- 9 Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Mahar A, Kiss A, Helyer L, Law C, Coburn N. A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S60-S69 [PMID: 22138927]
- 10 陈凇, 李涛. 胃癌综合治疗现状与进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 571-574
- 11 Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K, Azuma T, Fujimoto S, Oba H, Aoki T, Minami M, Hirakawa K. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 958-964 [PMID: 20354807 DOI: 10.1007/s11605-010-1195-x]
- 12 鱼海峰, 王道荣. 腹腔镜辅助胃癌D2根治术的应用现状. 腹腔镜外科杂志 2009; 14: 712-714
- 13 Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, Law C, Helyer L, Coburn N. A systematic review of spleen and pancreas preservation in extended lymphadenectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S89-S99 [PMID: 21915699]
- 14 Inoue Y, Wada Y, Motohashi Y, Koizumi A. History of blood transfusion before 1990 is associated with increased risk for cancer mortality independently of liver disease: a prospective long-term follow-up study. *Environ Health Prev Med* 2010; 15: 180-187 [PMID: 20016959 DOI: 10.1007/s12199-009-0125-6]
- 15 鱼海峰, 王道荣. 腹腔镜辅助下胃癌D2根治术应用现状. 中国现代普通外科进展 2009; 12: 514-516
- 16 Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, Costanzi A, Ferrari GC, Di Lernia S, Magistro C, De Martini P, Pugliese F. Subtotal gastrectomy with D2 dissection by minimally invasive surgery for distal adenocarcinoma of the stomach: results and 5-year survival. *Surg Endosc* 2010; 24: 2594-2602 [PMID: 20414682 DOI: 10.1007/s00464-010-1014-1]

编辑 田滢 电编 都珍珠



2011-2012年维持性血液透析患者HBV感染及乙型肝炎疫苗预防调查200例

刘绥军, 张芙蓉

刘绥军, 西安市中心医院血透室 陕西省西安市 710004
张芙蓉, 延安大学附属医院 陕西省延安市 716000
刘绥军, 副主任医师, 主要从事血液净化方面的研究.
作者贡献分布: 此文主要由刘绥军完成; 此课题由刘绥军设计;
研究过程由刘绥军与张芙蓉操作完成; 数据分析由刘绥军完成;
本论文写作由刘绥军与张芙蓉共同完成.
通讯作者: 刘绥军, 副主任医师, 710004, 陕西省西安市西五路
161号, 西安市中心医院血透室, liusuijun@yeah.net
收稿日期: 2014-06-21 修回日期: 2014-07-15
接受日期: 2014-07-24 在线出版日期: 2014-09-08

Status of hepatitis B virus infection and hepatitis B vaccination in maintenance hemodialysis patients

Sui-Jun Liu, Fu-Ping Zhang

Sui-Jun Liu, Hemodialysis Room, the Center Hospital of Xi'an City, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Fu-Ping Zhang, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Sui-Jun Liu, Associate Chief Physician, Hemodialysis Room, the Center Hospital of Xi'an City, 161 Xiwu Road, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. liusuijun@yeah.net
Received: 2014-06-21 Revised: 2014-07-15
Accepted: 2014-07-24 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To investigate the status of hepatitis B virus infection and hepatitis B vaccination in maintenance hemodialysis patients.

METHODS: Two hundred patients who underwent maintenance hemodialysis at our hospital from January 2011 to December 2012 were included as a study group, and 200 healthy subjects were used as controls. The status of hepatitis B virus infection and hepatitis B vaccination was analyzed and compared between the two groups.

RESULTS: After excluding those positive for HBsAb alone, the rate of hepatitis B virus infection in the study group was 17.5%, significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$).

The detection rates of hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B surface antibody (HBsAb), hepatitis B core antibody (HBcAb) and hepatitis B e antibody (HBeAb) differed significantly between the two groups ($P < 0.05$), although the detection rate of HBeAg showed no significant difference ($P > 0.05$). The rate of hepatitis B vaccination did not differ significantly between the study group and control group (29.0% vs 31.0%, $P > 0.05$). The percentage of patients who did not receive vaccination for economic reasons differed significantly between the two groups ($P < 0.05$), although the percentages of patients who did not receive vaccination for other reasons did not differ ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The majority of patients undergoing maintenance hemodialysis have hepatitis B virus infection. Iatrogenic infection control and hepatitis B vaccination should be strengthened to reduce infection.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hemodialysis; Hepatitis B virus infection; Hepatitis B vaccination; Investigation

Liu SJ, Zhang FP. Status of hepatitis B virus infection and hepatitis B vaccination in maintenance hemodialysis patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3839-3842 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3839.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3839>

摘要

目的: 调查维持性血液透析患者乙型肝炎病毒感染情况与乙型肝炎疫苗接种的现状, 为以后临床中控制该病提供参考。

方法: 选取2011-01/2012-12西安市中心医院收治的维持性血液透析患者200例为研究组, 并且选取同期健康体检200名为对照组. 分析其乙型肝炎病毒感染情况, 并调查乙型肝炎

背景资料
维持性血液透析患者由于身体机能的下降, 加之反复的输血和穿刺以及透析器的使用的原因, 很容易导致乙型肝炎病毒感染. 因此, 全面地了解其乙型肝炎病毒感染情况与乙型肝炎疫苗接种状况在临床中具有重要的意义。

同行评议者
王凯, 教授, 山东大学齐鲁医院肝病科

研究前沿

本次研究对临床中常见维持性血液透析患者的乙型肝炎病毒感染情况进行调查分析,从而有效的降低治疗中乙型肝炎病毒感染。同时,此次研究还对其乙型肝炎疫苗接种情况进行调查,从而更好的控制乙型肝炎病毒感染。

疫苗接种状况。

结果:乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)单独阳性除外,研究组乙型肝炎病毒感染率为17.5%,对照组乙型肝炎病毒感染率为3.0%,研究组乙型肝炎病毒感染率明显地高于对照组,有统计学意义($P<0.05$)。研究组与对照组乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen)、HBsAb、乙肝核心抗体(hepatitis B core antibody)、乙型肝炎e抗体(hepatitis B e antibody)检出率比较具有明显的差异,有统计学意义($P<0.05$)。研究组与对照组乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen)检出率比较无明显的差异,无统计学意义($P>0.05$)。研究组乙型肝炎疫苗接种率为29.0%,对照组乙型肝炎疫苗接种率为31.0%。两组接种率比较无明显的差异,无统计学意义($P>0.05$)。两组注重个人卫生没有必要接种、怀疑免疫效果、认为接种过程麻烦、不明确接种预防的比例比无明显的差异,无统计学意义($P>0.05$);两组经济原因比例比较有明显的差异,有统计学意义($P<0.05$)。

结论:维持性血液透析患者多数存在有乙型肝炎病毒感染携带,临床中应加强医源性感染控制,并且积极的推广乙型肝炎疫苗接种,从而降低感染。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:维持性血液透析;乙型肝炎病毒感染;乙型肝炎疫苗接种;调查分析

核心提示:维持性血液透析患者多数存在有乙型肝炎病毒感染携带情况,且情况不容乐观。临床中应加强医源性感染控制,并且积极的推广乙型肝炎疫苗接种,从而降低乙型肝炎病毒感染。

刘绥军, 张芙蓉. 2011-2012年维持性血液透析患者HBV感染及乙型肝炎疫苗预防调查200例. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3839-3842 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3839.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3839>

相关报道

临床研究显示,维持性血液透析患者存在有乙型肝炎病毒感染的风险,且感染几率明显的要高于正常的对象。进一步说明,维持性血液透析患者很容易发生乙型肝炎病毒感染,与本次的临床研究一致。

重的影响患者的预后^[1,2]。临床透析前进行预防接种是预防乙型肝炎病毒感染的最有效方法^[3]。因此,本次临床研究重点对维持性血液透析患者乙型肝炎病毒感染情况与乙型肝炎疫苗接种的现状进行分析,为以后预防乙型肝炎病毒感染提供参考,具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2012-12西安市中心医院收治的维持性血液透析患者200例为研究组,并且选取同期健康体检200名为对照组。研究组男性120例,女性80例,年龄为33-67岁,平均年龄为45.2岁±6.7岁。透析治疗时间为1 mo-8年,平均时间为3.5年±1.4年。原发疾病:慢性肾小球肾炎60例,糖尿病肾病50例,高血压肾病45例,肾病综合征23例,IgA肾病22例。对照组男性118例,女性82例,年龄为34-66岁,平均年龄44.8岁±7.2岁。研究组与对照组基本资料比较无明显的差异,无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 本次研究的对象均进行乙型肝炎病毒的五项检查,主要包括:(1)乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg);(2)乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb);(3)乙肝核心抗体(hepatitis B core antibody, HBcAb);(4)乙型肝炎e抗原(HBeAg);(5)乙型肝炎e抗体(hepatitis B e antibody, HBeAb)。主要是对象均清晨空腹静脉采血4.0 mL,并且采取ELISA法进行检测,均严格地按照说明术进行操作,并详细的记录。同时,应采取调查问卷形式对其是否接种乙型肝炎疫苗和接种状况进行调查分析^[4]。

统计学处理 此次研究的数据资料均采用SPSS19.0的统计学软件进行数据分析,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 两组乙型肝炎病毒五项常规检查情况 经过研究组与对照组乙型肝炎病毒五项常规检查结果的对比观察,研究组与对照组HBsAg、HBsAb、HBcAb、HBeAb检出率比较具有明显的差异,有统计学意义($P<0.05$)。研究组与对照组HBeAg检出率比较无明显的差异,无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 两组乙型肝炎病毒感染情况 通过表1的观察分析,HBsAb单独阳性除外,研究组乙型肝炎病毒感染率为17.5%(35/200),对照组乙型肝炎病毒感染率为3.0%(6/200),研究组乙型肝炎病毒

表 1 研究组与对照组乙型肝炎病毒五项常规检查结果的对比观察 [$n = 200, n(\%)$]

分组	乙型肝炎表面抗原	乙型肝炎表面抗体	乙肝核心抗体	乙型肝炎e抗体	乙型肝炎e抗原
研究组	7(3.5)	63(31.5)	15(7.5)	11(5.5)	2(1.0)
对照组	2(1.0)	70(35.0)	2(1.0)	1(0.5)	1(0.5)
χ^2 值	4.215	5.182	9.517	8.673	0.572
P值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05

表 2 未接种原因调查分析 $n(\%)$

分组	未接种 n	注重个人卫生没有必要	怀疑免疫效果	认为接种过程麻烦	不明确接种预防	经济原因
研究组	142	43(30.3)	42(29.6)	42(29.6)	11(7.7)	4(2.8)
对照组	138	46(33.3)	37(26.8)	40(29.0)	15(10.9)	0(0.0)
χ^2 值	-	0.391	0.154	0.721	0.602	4.772
P值	-	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05

感染率明显的高于对照组, 有统计学意义($\chi^2 = 11.352, P < 0.05$).

2.3 两组乙型肝炎疫苗接种调查 经过两组乙型肝炎疫苗接种情况的调查, 研究组乙型肝炎疫苗接种率为29.0%(58/200), 对照组乙型肝炎疫苗接种率为31.0%(62/200). 两组接种率比较无明显的差异, 无统计学意义($P > 0.05$). 经过未接种原因的调查分析, 两组注重个人卫生没有必要接种、怀疑免疫效果、认为接种过程麻烦、不明确接种预防的比例比无明显的差异, 无统计学意义($P > 0.05$); 两组经济原因比例比较有明显的差异($P < 0.05$)(表2).

3 讨论

维持性血液透析治疗患者其身体机能下降, 且存在有细胞与体液免疫的功能受损和细胞活性降低, 以及补体活性缺陷的问题^[5,6]. 同时, 反复的输血和穿刺以及透析器使用的原因, 很容易导致乙型肝炎病毒感染^[7].

经过本次的临床研究分析, 临床中维持性血液透析患者乙型肝炎病毒感染严重, 维持性血液透析患者发生乙型肝炎病毒感染的几率达到55.6%, 且随着透析时间的增加感染的风险也会逐渐地增加^[8,9]. 进一步说明, 我院近年来, 维持性血液透析患者出现乙型肝炎病毒感染的情况不容乐观, 存在较高的感染情况. 进一步通过对其感染指标的分析, 研究组与对照组HBsAg、HBsAb、HBcAb、HBeAb检出率比较具有明显的差异, 有统计学意义($P < 0.05$). 由此分析, 在维持性血液透析治疗中, 患者出现乙型肝炎病毒感染的五项

检查, 有四项均存在差异, 可见其感染严重程度. 临床研究显示, 研究组乙型肝炎病毒感染率为17.5%, 明显地高于对照组的3.0%, 差异有统计学意义. 进一步说明, 血液透析患者乙型肝炎病毒感染的状况不容乐观, 依然需要临床中采取积极的控制措施. 乙型肝炎疫苗的接种是预防与控制乙型肝炎的一种重要措施, 也对降低肝癌具有重要的意义^[10]. 此次的调查研究分析, 研究组与对照组乙型肝炎疫苗接种率并不是很高. 不愿意接种的原因主要体现在注重个人卫生没有必要接种、怀疑免疫效果、认为接种过程麻烦、不明确接种预防等方面, 但是维持性血液透析患者在经济方面更为突出^[11]. 因此, 临床中应该引起足够的重视, 采取控制措施, 从而达到较好的保护作用^[12].

同时, 临床中应积极的采取预防措施, 并且依据不愿意接种的原因进行制定对症的措施. 加强患者的个人卫生, 提高对预防接种的认识^[13,14]. 另外, 增加预防接种的相关知识宣教, 提高对接种的认识. 同时, 提高人员对接种效果的认识, 能够积极的配合预防接种工作, 从而有效的降低维持性血液透析治疗后的乙型肝炎病毒感染^[15].

总之, 维持性血液透析患者具有较高的乙型肝炎病毒感染, 加强医源性感染控制, 并且积极的推广乙型肝炎疫苗接种, 从而降低感染.

4 参考文献

- 殷海燕. 维持型血液透析后患者乙肝病毒性肝炎感染情况分析. 中国医药导刊 2009; 11: 34-35
- 陈卿, 石璟, 冯永亮, 黄丽萍, 郭珍, 王素萍. 血液透析者乙肝和丙肝感染情况及影响因素分析. 中国公共卫生 2013; 29: 1577-1580

创新盘点

本次研究就维持性血液透析患者乙型肝炎病毒感染情况进行调查分析, 且与临床中相关的研究一致, 均认为该类患者更容易感染乙型肝炎病毒. 同时, 本研究还对其乙型肝炎疫苗接种情况进行调查分析, 从而更好的了解其感染的原因.

应用要点

本次研究对维持性血液透析患者乙型肝炎病毒感染情况进行调查, 进一步了解我院维持性血液透析治疗情况, 对以后预防与控制乙型肝炎病毒感染提供参考和指导.

同行评价
本文选题新颖,有
一定的临床指导
意义。

- 3 邵国建, 王朝晖, 陈晓农, 朱萍, 陈楠. 维持性血透患者乙、丙型肝炎病毒和人免疫缺陷病毒感染随访研究. 中国中西医结合肾病杂志 2012; 13: 413-416
- 4 Wesdorp DJ, Knoester M, Braat AE, Coenraad MJ, Vossen AC, Claas EC, van Hoek B. Nucleoside plus nucleotide analogs and cessation of hepatitis B immunoglobulin after liver transplantation in chronic hepatitis B is safe and effective. *J Clin Virol* 2013; 58: 67-73 [PMID: 23880162]
- 5 张岩鄧, 苏伟, 尚有全. 维持性血液透析患者乙肝表面抗体滴度衰减的临床观察. 职业与健康 2012; 28: 503-504
- 6 陈玉强, 盛晓华, 汪年松, 严艳, 俞岗, 崔勇平, 李军辉, 王锋, 张晓光, 唐令诤. 维持性血液透析患者感染丙型肝炎150个月随访研究. 中国中西医结合肾病杂志 2012; 13: 134-137
- 7 Tohme RA, Bulkow L, Homan CE, Negus S, McMahon BJ. Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B-Alaska, 2001-2010. *J Clin Virol* 2013; 58: 396-400 [PMID: 24001884]
- 8 曾国彬, 吴碧青, 王梅林. 血液透析患者86例丙型肝炎病毒感染的临床分析. 福建医药杂志 2013; 35: 84-86
- 9 汪年松, 盛晓华, 张晓光, 严艳, 俞岗, 崔勇平, 唐令诤. 维持性血液透析患者感染丙型肝炎126个月随访研究. 中国血液净化 2009; 8: 593-596
- 10 郑金微, 钱文艳. 血液透析患者预防乙型和丙型肝炎病毒医院感染体会. 护理学报 2011; 18: 65-67
- 11 托娅, 郑文利, 张春媛. 维持性血液透析患者乙肝病毒感染及乙肝疫苗接种现状分析. 中国医药导报 2014; 11: 97-103
- 12 刘强, 姚丽, 刘晓丹, 朱新旺, 耿野, 冯茂玲, 王力宁. 维持性血液透析患者病毒性肝炎感染分析. 中国血液净化 2012; 11: 417-420
- 13 李振华, 吴琼祝, 王自毫. 维持性血透患者乙、丙型肝炎感染情况的分析. 国际医药卫生导报 2007; 13: 37-38
- 14 张学军, 蒙莉. 血液透析中心预防丙肝病毒感染的护理对策. 中外医学研究 2011; 9: 82-83
- 15 张文欣, 龚智峰, 彭小梅, 唐盛. 维持性血液透析患者丙肝病毒感染预后分析. 国际泌尿系统杂志 2008; 28: 739-741

编辑 田滢 电编 都珍珍



三维重建技术联合CUSA刀施行肝切除术的临床疗效

曹良启, 邵子力, 张大伟, 宋笑冬, 梁惠宏, 薛平

曹良启, 邵子力, 张大伟, 宋笑冬, 梁惠宏, 薛平, 广州医科大学
附属第二医院肝胆外科 广东省广州市 510260

曹良启, 副教授, 主要从事肝胆肿瘤的基础与临床研究.

广州市科技计划项目 - 珠江科技新星专项基金资助项目,
No. 2012J2200039

作者贡献分布: 此课题由曹良启、邵子力及薛平共同设计; 研究
过程由曹良启、张大伟及宋笑冬完成; 数据分析由梁惠宏完成;
论文写作及修改由曹良启与邵子力完成.

通讯作者: 邵子力, 教授, 硕士生导师, 510260, 广东省广州市
海珠区昌岗东路250号, 广州医科大学附属第二医院肝胆外科.
zilishao@163.com

电话: 020-34153080

收稿日期: 2014-06-04 修回日期: 2014-07-03

接受日期: 2014-07-15 在线出版日期: 2014-09-08

Clinical efficacy of three-dimensional reconstructive technique combined with cavitron ultrasonic surgical aspirator to perform hepatectomy

Liang-Qi Cao, Zi-Li Shao, Da-Wei Zhang,
Xiao-Dong Song, Hui-Hong Liang, Ping Xue

Liang-Qi Cao, Zi-Li Shao, Da-Wei Zhang, Xiao-Dong
Song, Hui-Hong Liang, Ping Xue, Department of Hepa-
tobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guang-
zhou Medical University, Guangzhou 510260, Guangdong
Province, China

Supported by: the Science & Technology Project in
Guangzhou City- Zhujiang Science & Technology New Star,
No. 2012J2200039

Correspondence to: Zi-Li Shao, Professor, Department
of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of
Guangzhou Medical University, 250 Changgang East Road,
Haizhu District, Guangzhou 510260, Guangdong Province,
China. zilishao@163.com

Received: 2014-06-04 Revised: 2014-07-03

Accepted: 2014-07-15 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To assess the clinical efficacy of three-dimensional reconstructive technique combined with cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA) to perform hepatectomy.

METHODS: Fifty-three patients with pathologically confirmed hepatocellular carcinoma (HCC) who underwent hepatectomy from January 2009 to December 2012 at our hospi-

tal were divided into two groups: A and B. In group A ($n = 27$), hepatectomy was performed using preoperative three-dimensional reconstructive technique and CUSA during operation, while group B ($n = 26$) received traditional hepatectomy. Their clinical efficiency and safety were compared between the two groups.

RESULTS: The tolerance limit of hepatic inflow occlusion (the first porta hepatis) ($7.4 \text{ min} \pm 5.6 \text{ min}$ vs $18.3 \text{ min} \pm 7.6 \text{ min}$, $P < 0.05$), operative blood loss ($>1 \text{ L}$, 18.5% vs 46.1% , $P < 0.05$) and blood transfusion (22.2% vs 50.0% , $P < 0.05$) in group A were significantly less than those in group B ($P < 0.05$). Moreover, cumulative survival rate showed no significant difference between the two groups ($\chi^2 = 1.165$, $P > 0.05$). Tumor-free survival rate in group A (48.1%) was significantly higher than that in group B (30.8%) ($\chi^2 = 7.122$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Hepatectomy performed using three-dimensional reconstructive technique plus CUSA is safe and effective.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Three-dimensional reconstructive technique; Cavitron ultrasonic surgical aspirator; Hepatocellular carcinoma; Hepatectomy

Cao LQ, Shao ZL, Zhang DW, Song XD, Liang HH, Xue P. Clinical efficacy of three-dimensional reconstructive technique combined with cavitron ultrasonic surgical aspirator to perform hepatectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3843-3848 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3843.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3843>

摘要

目的: 探讨三维重建技术联合超声乳化吸引(cavitron ultrasonic surgical aspirator, CUSA)刀施行肝切除术的临床疗效.

方法: 收集2009-01/2012-12在广州医科大学附

背景资料

肝细胞癌是我国常见的恶性肿瘤之一. 具有恶性程度高, 病情发展快, 治疗效果差, 发病率高和死亡率高等特点. 肝切除是肝癌治疗的根治手段之一. 应用三维重建可进行肿瘤的准确定位, 超声乳化吸引(cavitron ultrasonic surgical aspirator, CUSA)刀的使用能优化肝切效果.

同行评议者
戴朝六, 教授, 中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科

研发前沿

肝切除是治疗肝癌主要手段之一, 肝癌血供丰富, 肿瘤切除时常伴有大量出血, 因此, 控制失血成为临床上亟待解决的问题。各临床工作者以优化肝切除, 减少术中出血为目标成为该研究领域中的热点和重点。

属第二医院肝胆外科接受手术治疗的53例临床资料, 所有病例均经病理学确诊为原发性肝细胞肝癌。A组27例, 为术前进行肝脏肿瘤的三维重建, 术中应用CUSA刀施行肝切除术; B组26例, 为常规开腹肝切除术, 比较两组的治疗效果。

结果: 在入肝血流(第一肝门)阻断时间($7.4 \text{ min} \pm 5.6 \text{ min}$ vs $18.3 \text{ min} \pm 7.6 \text{ min}$, $P < 0.05$)、术中失血量(出血量 $>1 \text{ L}$ 者, 18.5% vs 46.1% , $P < 0.05$)和术中输血方面(术中有输血者, 22.2% vs 50.0% , $P < 0.05$), A组显著低于B组。此外, 两组总生存率比较无统计学意义($\chi^2 = 1.165$, $P > 0.05$); 而A组无瘤生存率为 48.1% , B组为 30.8% , 经Log-rank检验, A组的无瘤生存率显著高于B组($\chi^2 = 7.122$, $P < 0.05$)。

结论: 三维重建技术联合CUSA刀行肝切除术具有相当高地临床疗效, 值得临床应用和推广。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 三维重建技术; 超声乳化吸引刀; 肝细胞癌; 肝切除

核心提示: 三维重建技术联合超声乳化吸引(cavitron ultrasonic surgical aspirator)刀施行肝切除术能够缩短入肝血流阻断时间, 减少术中失血量和术中输血, 提高患者的无瘤生存率。为临床开展肝切除手术提供参考和依据, 值得临床应用和推广。

曹良启, 邵子力, 张大伟, 宋笑冬, 梁惠宏, 薛平. 三维重建技术联合CUSA刀施行肝切除术的临床疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3843-3848 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3843.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3843>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一。具有恶性程度高、病情发展快、治疗效果差、发病率高等特点。在我国, HCC年死亡率占肿瘤死亡率的第2位, 就世界范围内而言, 其发病率呈上升趋势^[1]。肝切除仍然是HCC根治治疗的主要手段。三维重建技术是根据肝脏的薄层计算机断层扫描(computed tomography, CT)(层厚 1 mm)扫描资料, 自动分割正常肝脏和病变区域进行处理, 可以计算出肿瘤的体积, 剩余肝的体积, 手术切缘, 可以发

现病灶与血管、胆管的关系, 给手术者一个三维立体模拟图像^[2]。随着医疗器械在外科手术中发展, 超声乳化吸引(cavitron ultrasonic surgical aspirator, CUSA)刀应用于肝切除术中得以广泛应用^[3]。配合计算机辅助三维重建系统可以进行肝肿瘤的准确定位, 确定手术切除范围, 大大降低了手术的难度^[4,5]。本研究回顾性分析了2009-01/2012-12在广州医科大学附属第二医院肝胆外科接受三维重建联合CUSA刀和常规开腹HCC手术患者的临床资料, 旨在分析两种手段的近远期临床疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2009-01/2012-12在广州医科大学附属第二医院肝胆外科接受手术治疗的53例临床资料, 所有病例均经病理学确诊为原发性肝细胞HCC。A组27例, 为术前进行肝脏肿瘤的三维重建, 术中应用CUSA刀施行肝切除术, 男18例, 女7例, 年龄33-87岁, 平均年龄 $54.2 \text{ 岁} \pm 14.6 \text{ 岁}$; B组26例, 为常规开腹肝切除术, 术中使用的普通电刀, 其中男17例, 女9例, 年龄37-82岁, 平均年龄 $53.8 \text{ 岁} \pm 12.1 \text{ 岁}$ ($P > 0.05$)。回顾性分析两组各临床资料(表1)。

1.2 方法

1.2.1 手术: A组患者术前进行上腹部薄层扫描, 扫描层厚 $1-2 \text{ mm}$, 造影剂(优维显, 300 mgI/mL), 高压注射, 总剂量为 $70-90 \text{ mL}$, 注射后30、70和120 s进行动脉期、门脉期及实质期三期扫描。采用深圳旭东数字影像技术有限公司开发的影像诊断软件(通用版Ver100)进行三维重建, 了解肝脏肿瘤的大小、毗邻、剩余肝组织的体积以及与血管、胆管的关系等(图1)。B组患者未进行三维重建, 近根据普通CT图片决定手术方案。A、B两组患者均采用气管插管复合全身麻醉, 平卧位, 常规肋缘下切口。A组同时采用CUSA刀(美国Valleylab公司), B组采用普通电刀, 充分暴露肿瘤后, 予以切除, 切线距肿瘤 2 cm 以上。入肝血流阻断(第一肝门阻断)时间一次不超过20 min, 若超过20 min, 中间开放血流10 min。

1.2.2 术后观察和随访: 手术后常规处理, 观察患者一般情况和近期并发症。并对全部病例的生存情况和是否有肿瘤复发进行密切随访, 出院后前半年每个月复查肝功能、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、B超等, 每2 mo复查CT或核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging,

相关报道

方驰华教授将3D技术应用在复杂性肝切除术中, 认为这种技术安全性高, 值得临床推广。同时, 匡铭教授应用三维手术模拟系统对肝癌患者实施精准肝切除, 疗效肯定。

表 1 A、B两组各临床病理资料

临床参数	A组	B组	χ^2 值	P值
n	27	26		
性别(男/女)	18/9	17/9	0.010	0.922
HBsAg(有/无)	23/4	21/5	0.183	0.669
肝硬化(有/无)	25/2	23/3	0.265	0.607
术前肝功能Child - Pugh(A/B)	23/4	24/2	0.669	0.413
AFP(400/>400 μ g/L)	8/19	9/17	0.151	0.697
肿瘤大小(≤ 5 cm/>5 cm)	6/21	7/19	0.158	0.691
肝内转移(有/无)	3/24	3/23	0.002	0.961
血管侵犯(有/无)	2/25	3/23	0.265	0.607
包膜完整(是/否)	9/18	10/16	0.151	0.697
邻近脏器侵犯(有/无)	2/25	4/22	0.840	0.360
组织学分级 ¹ (+ / +)	4/23	7/19	1.181	0.277

¹Edmondson - Steiner分级. HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; AFP: 甲胎蛋白.

表 2 A、B两组肝切除术中、术后情况

观察指标	A组	B组	χ^2 /t值	P值
n	27	26		
切除范围(>2肝段/ 2肝段)	21/6	19/7	0.158	0.691
入肝血流阻断时间(min)	7.4 \pm 5.6	18.3 \pm 7.6	-5.709	0.000
手术时间(min)	178.1 \pm 35.6	197.9 \pm 40.3	-1.900	0.063
术中失血量(>1 L/ 1 L)	5/22	12/14	4.643	0.031
术中输血(有/无)	6/21	13/13	4.444	0.035
术后近期并发症发生率(%)	14.8(6/21)	38.4(10/16)	1.657	0.198
住院天数(d)	17.0 \pm 5.3	19.3 \pm 7.2	-1.332	0.189

MRI) 1次, 后半年每2 mo复查肝功能、AFP、B超等, 每3 mo复查CT或MRI一次, 以后每半年复查一次. 统计患者0-36 mo的总生存率和无瘤生存率.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计分析. 通过Kaplan-Meier模型的Log-rank检验比较生存率之间的差异. 样本理论频数采用 χ^2 进行统计学分析, 计量资料结果用mean \pm SD表示, 两样本均数间的比较采用t检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 A、B两组术中和术后情况比较 A组左半肝切除者6例, 左外叶切除者5例, 右前叶切除者5例, 右后叶切除者4例, 右半肝切除者6例, 局部切除者1例. B组左半肝切除者4例, 左外叶切除者4例, 右前叶切除者6例, 右后叶切除者5例, 右半肝切除者4例, 局部切除者3例($\chi^2 = 2.095$, $P =$

0.836>0.05), 表明A、B两组具有可比性.

有关两组术中、术后情况如表2所示: 两组在切除肝叶、肝段方面无显著差异, 表明两组具有可比性; 手术时间A组小于B组, 但无统计学差异; 在入肝血流(第一肝门)阻断时间、术中失血量和术中输血方面, A组显著低于B组($P<0.05$). 收集两组术后第5天肝脏生化指标: 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)(参考区间: 10-40 U/L)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)(参考区间: 10-40 U/L)和白蛋白(albumin, ALB)(参考区间: 40-55 g/L)分别是: ALT(70.3 U/L \pm 29.6 U/L vs 82.3 U/L \pm 39.1 U/L, $P>0.05$); AST(49.7 U/L \pm 16.4 U/L vs 54.3 U/L \pm 18.6 U/L, $P>0.05$); ALB(32.0 g/L \pm 3.0 g/L vs 31.7 g/L \pm 3.2 g/L, $P>0.05$). 近期并发症A组肺部感染2例, 膈下感染2例, 尿路感染1例, 切口液化1例, 发生率为14.8%; B组肺部感染3例, 断面积液并感染3例,

创新盘点
三维重建技术联合CUSA刀施行肝切除术能够缩短入肝血流阻断时间, 减少术中失血量和术中输血, 提高患者的无瘤生存率.

应用要点
利用三维重建技术联合CUSA刀施行肝切除术既缩短了入肝血流阻断时间,减少术中失血量和术中输血,又提高患者的无瘤生存率。为临床开展肝切除手术提供参考和依据,具有广阔的应用前景。

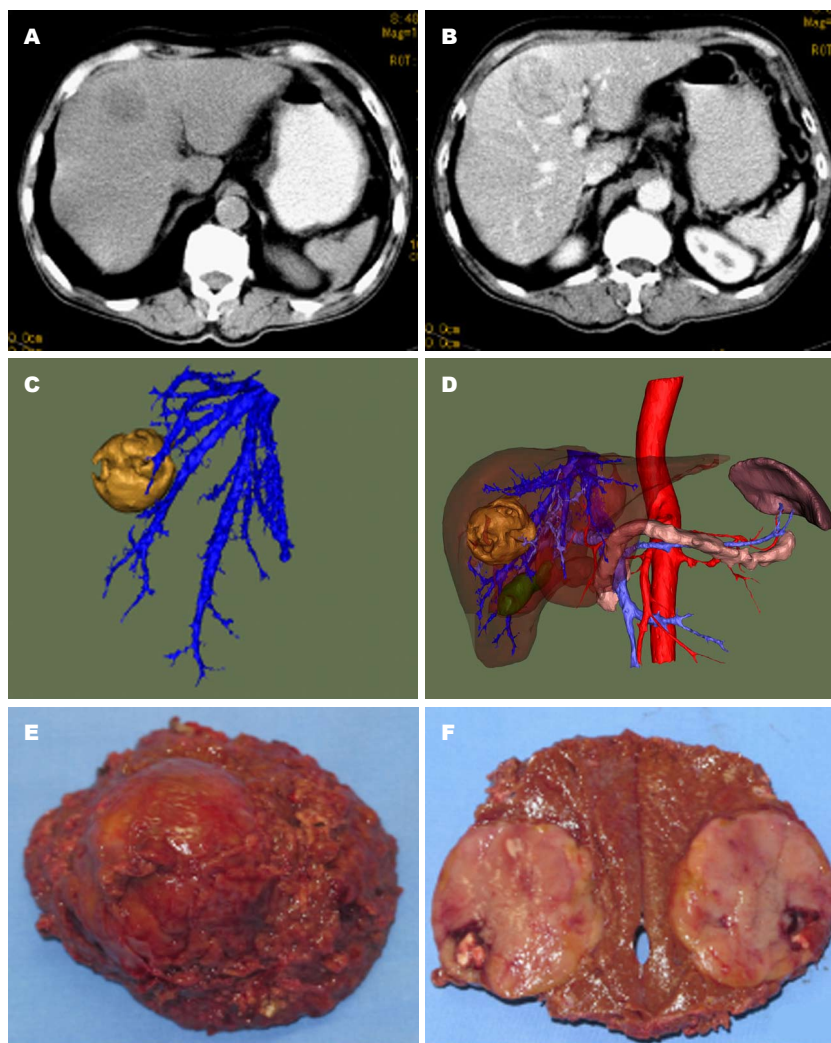


图1 肝脏肿瘤的三维重建. A: 肝脏肿瘤CT平扫期; B: 肝脏肿瘤CT增强期; C: 肝脏肿瘤三维重建; D: 肝脏肿瘤重建后与各组织间的关系; E: 肝脏肿瘤的手术切除后标本; F: 手术切除后的肿瘤断面. CT: 计算机断层扫描.

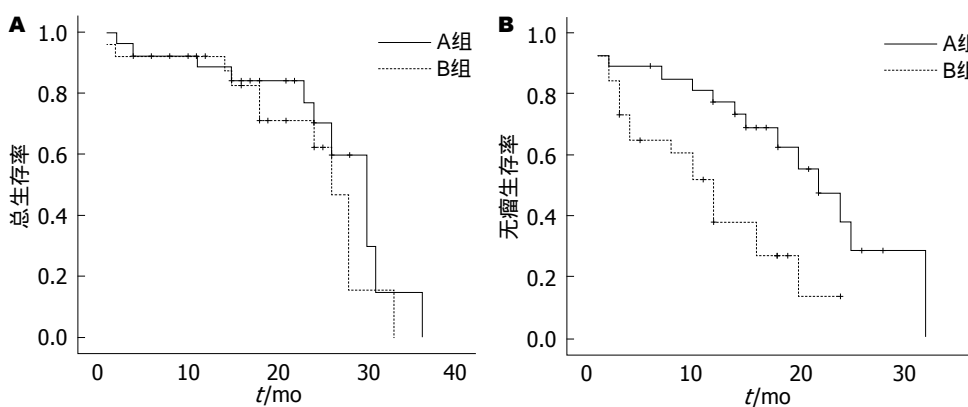


图2 两组生存率比较. A: 两组总生存率比较; B: 两组无瘤生存率比较.

切口液化2例,胸腔积液合并肺部和膈下感染1例,死亡1例,系重症感染合并肝衰竭,其余患者均予以对症处理后控制出院,发生率38.4%,A组并发症少于B组,但无统计学意义($\chi^2 = 1.657$, $P > 0.05$),两组在住院时间方面差异不大。

2.2 随访 两组患者共随访0-36 mo, A组总生存率为59.3%, B组总生存率为57.7%,生存曲线如图2A所示,两组生存率比较无统计学意义($\chi^2 = 1.165$, $P > 0.05$). A组无瘤生存率为48.1%, B组无瘤生存率为30.8%,生存曲线如图2B所示,经

Log-rank检验, A组的无瘤生存率显著高于B组($\chi^2 = 7.122, P < 0.05$).

3 讨论

三维重建技术可以在术前清楚地观察到肝脏肿瘤和血管、胆管的关系, 评估剩余肝的体积, 他不仅为临床医生提供一种形象化立体概念, 而且对变异的血管观察、肿瘤的侵犯范围、选择正确的手术方式具有非常大的帮助. 肝切除术是HCC的根治方法之一, 直接影响患者的预后^[6], 术后复发和转移与手术操作、切除范围、淋巴清扫、癌栓和规范化处理等存在一定的关系^[7]. 随着微创器械和影像医学相互结合, 手术的安全性大大提高^[8]. CUSA刀具有选择性分离肝组织的功能, 有效地保护血管、胆管和神经组织, 同时具有超声切割止血, 冲洗和吸引的功能^[9]. 我们通过三维重建联合CUSA刀实施肝切除发现: 通过术前影像学检查和病灶组织的三维重建可以清楚显示肿瘤大血管的分布, 协助选择合适的入路, 配合CUSA刀切割、止血, 避免了大出血和胆漏的发生和周围组织的损伤, 提高肝切除术的安全性和疗效.

A、B两组术前在性别、表面抗原、肝硬化、肝功能、AFP、肿瘤大小、血管侵犯、包膜完整、侵犯周围脏器和组织学分级等临床病理参数均无统计学差异, 表明两组具有可比性. 结果发现: A、B两组相比, 在入肝血流阻断时间、术中失血量和术中输血3个方面, A组显著优于B组($P < 0.05$). 这表明术前三维重建给予手术操作者对于肝内病灶可视的立体空间结构, 避免了在手术操作中损伤了大的血管, 比如: 肝动脉、肝静脉、门静脉以及一些变异的血管. 因为这些血管均可以通过术前的三维重建中清楚的显示出来. 正如张友磊等^[10]所证实的, 肝内血管三维重建有助于肝切除的手术规划, 判断肿瘤的可切除性、选择手术入路, 精准性切除等, 降低了手术风险. CUSA刀配合病灶的三维重建能够粉碎肝细胞组织而将肝内的血管和胆管保留下来, 能够很好地减少出血, 减少术中失血量和术中输血, 缩短了入肝血流阻断时间. 在近期并发症方面, A组发生率为14.8%; B组发生率为38.4%, A组小于B组, 但无统计学意义($\chi^2 = 1.657, P > 0.05$). 主要的原因可能受样本量的限制, 在今后的研究中收集大宗病例可能会更有

说服力. 陈焕伟等^[11]等报道, CUSA刀的应用改进了肝脏外科技术, 能够实施精准的肝切除术, 减少了术中出血, 增加了手术的彻底性和安全性, 降低了手术的风险.

我们将两组患者共随访0-36 mo, 在总生存率方面, 两组无差异($\chi^2 = 1.165, P > 0.05$); 但在无瘤生存率方面, A组的无瘤生存率显著高于B组($\chi^2 = 7.122, P < 0.05$). 这表明: 通过三维重建配合CUSA刀能够降低肝切除后的肿瘤复发. 无瘤生存与术中肿瘤有无侵犯大血管和病理类型有关, 开腹手术中的挤压或压迫可能会使肿瘤细胞被动入血或种植, 造成复发^[12,13]. 而通过三维重建配合CUSA刀, 整个手术过程合理稳妥地处理血管, 提高了术者肝切除的成功率^[14,15], CUSA刀兼有超声消融和止血功能, 可能与其无瘤生存率较高有关. 这一结论尚缺少前瞻性的随机对照研究, 也为我们今后指明了方向.

总之, 三维重建技术联合CUSA刀施行肝切除术能够缩短入肝血流阻断时间, 减少术中失血量和术中输血, 提高患者的无瘤生存率. 这些临床研究结果为临床开展肝切除手术提供了参考和依据.

4 参考文献

- 1 El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576 [PMID: 17570226 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.061]
- 2 方驰华, 鲁朝敏, 黄燕鹏, 李晓峰, 范应方, 杨剑, 项楠, 潘家辉. 数字医学技术在肝癌外科治疗中的应用价值. *中华外科杂志* 2009; 47: 523-526
- 3 Bodzin AS, Leiby BE, Ramirez CG, Frank AM, Doria C. Liver resection using cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA) versus harmonic scalpel: a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2014; 12: 500-503 [PMID: 24560847 DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.02.007]
- 4 Lamata P, Lamata F, Sojar V, Makowski P, Mas-sotier L, Casciaro S, Ali W, Stüdeli T, Declerck J, Elle OJ, Edwin B. Use of the Resection Map system as guidance during hepatectomy. *Surg Endosc* 2010; 24: 2327-2337 [PMID: 20177937 DOI: 10.1007/s00464-010-0915-3]
- 5 Lamadé W, Glombitza G, Fischer L, Chiu P, Cárdenas CE, Thorn M, Meinzer HP, Grenacher L, Bauer H, Lehnert T, Herfarth C. The impact of 3-dimensional reconstructions on operation planning in liver surgery. *Arch Surg* 2000; 135: 1256-1261 [PMID: 11074877 DOI: 10.1001/archsurg.135.11.1256]
- 6 Park YK, Kim BW, Wang HJ, Kim MW. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria in Child-Turcotte-Pugh class a patients with cirrhosis. *Transplant Proc* 2009; 41: 1691-1697 [PMID: 19545709 DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.07.146]
- 7 梁力建. 复杂肝脏手术实施和并发症处理. *中国实用外科杂志* 2010; 30: 645-647

名词解释

CUSA刀: 是一种超声外科吸引器, 他是通过振动细胞内的水分子, 使富含水分的细胞空化, 空化的细胞与震动的刀头发生共振导致最终破裂. 他不能切割富含胶原蛋白和纤维蛋白的组织结构(如血管、胆管、输尿管等), 而且对周围组织的损伤不良反应小, 在各种外科器械中是最安全的一种.

同行评价
本文采用三维重建技术联合CUSA刀行肝脏肿瘤切除,并与传统肝切除进行了比较,结果表明,前者能使患者在减少术中出血与延长无瘤生存率方面获益,有一定参考价值。

- 8 方驰华, 刘星星, 范应方, 鲍苏苏, 钟世镇. 3D技术在复杂性肝切除术中的安全性评价. 南方医科大学学报 2012; 32: 1116-1121
- 9 Honda G, Kurata M, Okuda Y, Kobayashi S, Tadano S, Yamaguchi T, Matsumoto H, Nakano D, Takahashi K. Totally laparoscopic hepatectomy exposing the major vessels. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 435-440 [PMID: 23269462 DOI: 10.1007/s00534-012-0586-7]
- 10 张友磊, 王义, 郝强, Heinz-Otto Peitgen, Andrea Shenk, 陆建平, 吴孟超. 肝内血管三维重建及风险分析对肝切除手术规划的意义. 肝胆外科杂志 2011; 19: 27-29
- 11 陈焕伟, 甄作均, 苏树英, 蔡云峰, 廖珊. 术中超声和超吸刀在解剖性肝切除中的应用. 中华肝胆外科杂志 2010; 16: 545-546
- 12 Wang C, Lu Y, Chen Y, Feng Y, An L, Wang X, Su S, Bai W, Zhou L, Yang Y, Xu D. Prognostic factors and recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma after argon-helium cryoablation: a prospective study. *Clin Exp Metastasis* 2009; 26: 839-848 [PMID: 19784786 DOI: 10.1007/s10585-009-9283-6]
- 13 杨学伟, 曹良启, 蒋小峰, 彭和平, 胡以则. 腹腔镜与开腹肝切除术治疗肝癌的疗效对比. 中华普通外科杂志 2012; 27: 100-102
- 14 匡铭, 汤地, 王晔, 陈伟, 姜春林, 任庆旗, 彭宝岗, 梁力建. 三维手术模拟系统在肝癌患者精准肝切除中的应用. 中国普外基础与临床杂志 2011; 18: 682-687
- 15 吴健雄, 钟宇新, 荣维淇, 崔修铮, 王黎明, 白晓枫, 李智宇, 吴凡, 刘立国. 选择性血流阻断配合超声乳化吸引刀切除中央型肝肿瘤. 中华普通外科杂志 2008; 23: 907-910

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



超声内镜在治疗胰腺假性囊肿合并感染中的应用

刘旭峰, 郑明伟, 刘毅, 李 宁

刘旭峰, 天津大港油田总医院外科 天津市 300280
郑明伟, 刘毅, 李宁, 天津市南开医院微创外科中心 天津市 300100
刘旭峰, 副主任医师, 主要从事普外科及胸外科微创手术的研究。

作者贡献分布: 刘旭峰与李宁对此文所作贡献均等; 此课题由刘旭峰、郑明伟、李宁及刘毅设计; 研究过程由刘旭峰与李宁操作完成; 数据分析由刘旭峰与郑明伟完成; 本论文写作由刘旭峰完成。

通讯作者: 刘旭峰, 副主任医师, 300280, 天津市滨海新区新兴大道与创业路交口, 天津大港油田总医院外科. missyouxj@163.com
收稿日期: 2014-06-07 修回日期: 2014-07-04
接受日期: 2014-07-24 在线出版日期: 2014-09-08

Endoscopic ultrasound for treatment of infected pancreatic pseudocysts

Xu-Feng Liu, Ming-Wei Zheng, Yi Liu, Ning Li

Xu-Feng Liu, Surgery Department, Tianjin Dagang Oilfield General Hospital, Tianjin 300280, China
Ming-Wei Zheng, Yi Liu, Ning Li, Minimally Invasive Surgical Centre of Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Correspondence to: Xu-Feng Liu, Associate Chief Physician, Surgery Department, Tianjin Dagang Oilfield General Hospital, Intersection of Xinxingbei Road and Chuangye Road, Binhai New District, Tianjin 300280, China. missyouxj@163.com
Received: 2014-06-07 Revised: 2014-07-04
Accepted: 2014-07-24 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To explore the clinical effect of endoscopic ultrasound (EUS) in the treatment of infected pancreatic pseudocysts (PPs).

METHODS: Between January 2008 and December 2013, 25 patients were admitted to our center for infected PPs and underwent EUS. The clinical data about therapies and recovery of the patients were analyzed.

RESULTS: All patients underwent EUS with transgastric stenting and BD drainage. One patient required laparoscopic surgery because therapeutic EUS was unsuccessful. Mean operative time was 48.3 min \pm 27.6 min. Mean postoperative hospital stay was 8.4 d \pm 3.7 d. The median follow-up period was 19.6 mo. No recurrence or other complications occurred.

CONCLUSION: Endoscopic ultrasound is a safe, effective and minimally invasive therapeutic method for infected PPs.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic ultrasound; Pancreatic pseudocysts; Infected; Stent

Liu XF, Zheng MW, Liu Y, Li N. Endoscopic ultrasound for treatment of infected pancreatic pseudocysts. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3849-3852 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3849.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3849>

摘要

目的: 探讨超声内镜在治疗胰腺假性囊肿感染中的作用, 总结相关手术经验。

方法: 回顾性分析2008-01/2013-12大港油田总医院和天津市南开医院微创外科中心收治的25例行超声内镜治疗的胰腺假性囊肿患者的临床资料、手术方式、术后恢复情况及并发症。

结果: 25例患者中, 24例成功行超声内镜治疗, 于囊腔内置入塑料支架内引流及鼻囊肿引流管外引流, 1例行腹腔镜手术治疗。平均手术时间为48.3 min \pm 27.6 min, 术后住院时间为8.4 d \pm 3.7 d。术后平均随访19.6 mo, 患者腹痛症状明显缓解, 体质量指数较术前升高, 无手术相关并发症及囊肿复发。

结论: 超声内镜治疗胰腺假性囊肿感染是一种安全有效并且微创的方法。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 超声内镜; 胰腺假性囊肿; 感染; 支架

核心提示: 本文就超声内镜治疗胰腺假性囊肿合并感染进行了疗效分析, 采用胃内引流结合鼻囊肿引流管外引流的方法, 既加强了引流效果, 又可通过鼻囊肿引流管注入抗生素及生理盐水灌

背景资料
胰腺假性囊肿是腹部外科常见病, 常并发于急、慢性胰腺炎及胰腺外伤后, 引起顽固性腹痛、消化不良甚至消化系梗阻。同时由于胰腺解剖位置的特殊性, 经皮穿刺引流易损伤周围脏器, 而传统手术治疗创伤大, 并发症多, 患者均难以接受。一旦囊肿感染, 临床处理更为棘手, 本研究采用超声内镜经胃置入塑料支架和经鼻囊肿管冲洗引流治疗胰腺假性囊肿感染, 疗效满意, 为临床处理提供了一个新的思路。

同行评议者
李健丁, 教授, 山西医科大学第一医院放射科CT室

研发前沿

目前,在国内外均有采用超声内镜治疗胰腺假性囊肿的报道,其研究主要集中于操作技巧、临床疗效和长期随访结果等,针对胰腺假性囊肿的治疗,尚未达成共识,而针对囊肿感染的治疗报道较少,单纯超声内镜下置入支架引流效果欠佳,如何找到一种微创且疗效确切的治疗方式是临床医师亟待解决的问题。

洗,达到良好的治疗效果。

刘旭峰,郑明伟,刘毅,李宁. 超声内镜在治疗胰腺假性囊肿合并感染中的应用. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3849-3852
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3849.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3849>

0 引言

胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocysts, PPs)是常见的胰腺囊性损害,位于胰腺内或胰腺邻近,为局限化的富含胰酶的液体积聚,由非上皮性的囊壁包绕。其临床表现为顽固性腹痛、胰腺外分泌功能不足等。囊腔感染是PPs较为棘手的并发症之一,单纯抗生素治疗难以奏效,经皮穿刺引流容易误伤胃肠道,引流效果欠佳,而传统手术引流创伤大,并发症多,患者不易耐受。我们采用超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)经胃置入塑料支架和经鼻囊肿管冲洗引流感染的PPs,取得满意的疗效,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2008-01/2013-12就诊于大港油田总医院和天津市南开医院微创外科中心的PPs合并感染患者25例,其中男性14例,女性11例,年龄23-72岁,平均年龄58.3岁。其中急慢性胰腺炎病史23例,外伤后2例,胰腺术后1例,病史7-16 wk,平均病史9.4 wk。临床主要表现为上腹痛、腹胀,发热超过38℃,其中9例伴恶心呕吐,3例伴消化不良。术前血常规白细胞均高于正常,术前血培养阳性3例,为大肠埃希氏菌。术前患者均行腹部B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像检查,明确诊断,并除外胰腺腺瘤及胰腺癌。25例患者中22例为单发囊肿,3例为多发囊肿,11例囊肿位于胰头部,囊内无分隔,14例囊肿位于胰体尾部,囊肿最大15.0 cm×10.0 cm,最小5.5 cm×3.0 cm。

1.2 方法

1.2.1 手术: 使用线阵型超声内镜(富士能, Fujinon SU-7000),进镜后扫查胃壁及周围脏器,尤其是受压的胃壁,明确囊肿的大小、与胃壁的距离,避开血管,选择相对安全的穿刺点。在EUS引导下,穿刺针穿刺PPs,抽取囊液检查。以针刀切开胃壁,可见感染性囊液流出,置入导丝进入囊腔,使用柱状水囊扩张通道,行囊腔造影,选择较低位置置入10 Fr双猪尾硅胶支架,并置入7 Fr鼻囊肿引流管。镜下检查无明显出血后结

束治疗。

1.2.2 术后处理: 术后常规使用广谱抗生素、质子泵抑制剂,观察患者生命体征及鼻囊肿引流管引流情况,引流液行细菌培养及药敏试验。术后第1天可进流质并下床活动。术后第2天通过鼻囊肿引流管使用抗生素盐水间断进行囊腔冲洗,待囊液引流清亮后,复查腹部B超或CT,症状好转后可置入10 Fr支架代替鼻囊肿引流管。记录患者术后恢复情况,包括手术时间、术后出院时间、术后并发症及手术前和手术后5 d血常规情况。出院后每月门诊复查,记录患者体质质量指数(body mass index, BMI),采用疼痛数字分级法(numeric rating scale, NRS)记录患者疼痛评分,1-3分为轻度疼痛,4-6分为中度疼痛,7-10分为重度疼痛。囊肿消失1 mo后行胃镜治疗取出支架。

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件进行数据处理,计量资料用mean±SD表示,采用t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

25例患者中,24例成功行超声内镜治疗,于囊腔内置入塑料支架内引流及鼻囊肿引流管,治疗成功率96%,1例胰头部单发囊肿由于无法找到理想穿刺部位遂行腹腔镜手术引流。平均手术时间为48.3 min±27.6 min,术后住院时间为8.4 d±3.7 d。24例患者引流囊液行细菌培养及药敏试验,培养均为阳性,其中大肠杆菌20例,表皮葡萄球菌1例,大肠杆菌合并铜绿假单胞菌2例,合并肺炎克雷伯菌1例。术后并发症率4%(1/25),为支架堵塞,于术后第3天再次行EUS治疗后好转,其余患者恢复顺利,腹痛及发热症状好转,术后3 d复查血常规,白细胞及中性粒细胞计数较术前明显下降(表1),无治疗相关出血、消化系穿孔及胰漏等并发症。

术后平均随访19.6 mo(6-34 mo),1例患者于术后2 mo因突发上腹部疼痛就诊,CT显示PPs较1 mo前无明显减小,囊腔内未见支架,考虑为支架移位,再次行EUS治疗后好转。24例患者共行EUS治疗50次,置入57枚支架。无手术相关并发症及囊肿复发。随访期间记录术后3 mo BMI及疼痛评分,于术前对比均有所改善(表2)。

3 讨论

PPs是急慢性胰腺炎常见并发症,主要表现为顽固性腹痛、胰腺外分泌功能不足等,严重影

创新盘点

本文就超声内镜治疗胰腺假性囊肿合并感染进行了疗效分析,与以往研究的不同之处在于,不仅采用胃内引流,而且同时采用鼻囊肿引流管外引流,既加强了引流效果,又可通过鼻囊肿引流管注入抗生素及生理盐水灌洗,达到抗感染促进吸收的作用,指导并评价疗效及预后,具有很好的临床应用价值。

表 1 术前及术后3 d白细胞和中性粒细胞计数对比 ($n = 24$, mean \pm SD, ($\times 10^9/L$)

项目	术前	术后3 d	t 值	P 值
白细胞计数	14.6 \pm 3.7	7.4 \pm 3.1	7.307	< 0.0001
中性粒细胞计数	10.2 \pm 3.5	4.3 \pm 3.2	6.095	< 0.0001

表 2 术前与术后3 mo 疼痛数字分级法和身体质量指数对比 ($n = 24$, mean \pm SD)

项目	术前	术后3 mo	t 值	P 值
疼痛数字分级法	5.4 \pm 2.5	3.2 \pm 1.7	3.565	0.0009
身体质量指数(kg/m ²)	21.5 \pm 3.6	24.3 \pm 3.2	2.848	0.0066

响患者的生活质量. 传统上对于PPs的治疗以手术内引流为主, 但手术对患者创伤较大, 患者不易耐受^[1]. 近年来, 随着微创外科理念的不断发展, 超声内镜引导下经胃置入支架引流PPs成为临床上一个新的选择^[2], 主要适用于胰腺假性囊肿与胃壁紧贴的情况, 与外科手术、经皮引流术相比具有更好的治疗效果, 易于为患者接受^[3,4].

EUS治疗PPs的主要优势有: (1)准确定位, 避开较大的血管, 选择最佳穿刺点; (2)可清楚显示穿刺及置管的全过程, 避免穿刺针刺透囊壁; (3)能观察到囊肿缩小及消失的过程, 由此判定治疗效果^[5,6]. 因此与传统外科手术相比, EUS治疗可最大限度地减少穿孔、出血等并发症的发生率^[7]. 同时, Varadarajulu等^[8]和Park等^[9]分别通过前瞻性研究表明, 与单纯内镜下引流相比, EUS治疗具有更高的成功率.

而PPs合并感染则较为棘手, 由于感染后的囊液较为黏稠, 且多伴有大量坏死感染组织, 易于堵塞支架, 单纯EUS下置入支架引流往往效果欠佳, 往往需要反复治疗^[10]. 在本研究中, 我们在EUS引导下, 同时置入支架内引流和经鼻囊肿引流管外引流, 主要目的有: (1)类似于多支架引流, 达到较好的引流效果; (2)可通过鼻囊肿引流管滴入抗生素盐水冲洗囊腔, 避免囊腔内组织完全堵塞支架; (3)通过鼻囊肿引流管行外引流, 观察囊液性状的改变, 有无出血、胰漏等^[11]. 本组25例患者, 治疗成功率为96%, 术后并发症率4%, 在24例成功行EUS治疗患者中, 23例有效控制感染, 与治疗前相比WBC明显下降, 1例因术后出现支架堵塞, 发热症状不缓解, 再次行EUS置入支架后好转.

穿刺点的选择在EUS治疗中尤为关键. 内镜

下胃壁受压最为明显的部位多为首选^[12,13], 其有利于囊肿的引流, 而且在胃壁高张力下穿刺易于避开胃壁血管. 而理论上PPs的最低位置能获得最佳的引流效果, 但通常与胃壁距离较大, 具有更大的操作难度. 因此, 根据EUS扫描情况选择合适的穿刺点十分重要, 条件允许时可置入多个支架, 能达到更好的引流效果, 防止囊肿复发^[14,15]. 囊液引流清亮后, 复查腹部B超或CT, 明确囊肿情况, 如囊肿减小、症状好转可置入10 Fr支架代替鼻囊肿引流管. 本组24例患者平均行EUS治疗2.08次, 平均置入支架2.37枚.

文献报道, 支架移除后胰腺假性囊肿的复发率为4.8%^[16]. 本组术后平均随访19.6 mo(6-34 mo), 23例患者恢复顺利, 无囊肿复发, 1例患者于术后2 mo因突发上腹部疼痛就诊, CT显示PPs较1 mo前无明显减小, 囊腔内未见支架, 考虑为支架移位, 再次行EUS治疗后好转. 术后3 mo随访患者BMI较术前明显增加, 疼痛评分较术前有所改善($P < 0.01$), 治疗有效率达100%.

总之, 尽管仍缺乏大宗随机对照研究, EUS治疗胰腺假性囊肿合并感染安全有效, 具有创伤小、可反复操作的特点, 相信随着EUS技术的发展可作为首选方法在有条件的单位开展.

4 参考文献

- Khanna AK, Tiwary SK, Kumar P. Pancreatic pseudocyst: therapeutic dilemma. *Int J Inflam* 2012; 2012: 279476 [PMID: 22577595 DOI: 10.1155/2012/279476]
- 钱东, 秦鸣放. 内镜腹腔镜治疗胰腺假性囊肿56例. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1992-1995
- Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, Trevino JM, Christein JD, Wilcox CM. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. *Gastroenterology* 2013; 145: 583-90.e1 [PMID: 23732774 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.046]
- Babich JP, Friedel DM. Endoscopic approach to

应用要点

针对胰腺假性囊肿感染这一棘手问题, 本研究采用胃内引流结合鼻囊肿引流管外引流的方法, 既加强了引流效果, 又可通过鼻囊肿引流管注入抗生素及生理盐水灌洗, 结合内镜微创治疗及经自然腔道手术理念, 为胰腺假性囊肿感染、甚至重型胰腺炎胰腺坏死感染的治疗提供了一个新的治疗思路, 具有良好的临床推广价值.

同行评价
本文具有很好的
临床应用价值.

- pancreatic pseudocysts: An American perspective. *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2: 77-80 [PMID: 21160706 DOI: 10.4253/wjge.v2.i3.77]
- 5 Topazian M. Endoscopic Ultrasound-Guided Drainage of Pancreatic Fluid Collections (with Video). *Clin Endosc* 2012; 45: 337-340 [PMID: 22977831 DOI: 10.5946/ce.2012.45.3.337]
- 6 Giovannini M. Endoscopic ultrasonography-guided pancreatic drainage. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012; 22: 221-230, viii [PMID: 22632945 DOI: 10.1016/j.giec.2012.04.004]
- 7 Kato S, Katanuma A, Maguchi H, Takahashi K, Osanai M, Yane K, Kim T, Kaneko M, Takaki R, Matsumoto K, Matsumori T, Gon K, Tomonari A. Efficacy, Safety, and Long-Term Follow-Up Results of EUS-Guided Transmural Drainage for Pancreatic Pseudocyst. *Diagn Ther Endosc* 2013; 2013: 924291 [PMID: 23554548 DOI: 10.1155/2013/924291]
- 8 Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A, Drelichman ER, Wilcox CM. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1102-1111 [PMID: 18640677 DOI: 10.1016/j.gie.2008.04.028]
- 9 Park DH, Lee SS, Moon SH, Choi SY, Jung SW, Seo DW, Lee SK, Kim MH. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial. *Endoscopy* 2009; 41: 842-848 [PMID: 19798610 DOI: 10.1055/s-0029-1215133]
- 10 Siddiqui AA, Dewitt JM, Strongin A, Singh H, Jordan S, Loren DE, Kowalski T, Eloubeidi MA. Outcomes of EUS-guided drainage of debris-containing pancreatic pseudocysts by using combined endoprosthesis and a nasocystic drain. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 589-595 [PMID: 23660566 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1337]
- 11 Puri R, Mishra SR, Thandassery RB, Sud R, Eloubeidi MA. Outcome and complications of endoscopic ultrasound guided pancreatic pseudocyst drainage using combined endoprosthesis and naso-cystic drain. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 722-727 [PMID: 22313377 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07089.x]
- 12 秦鸣放, 王震宇, 王庆等, 勾承月, 李宁. 超声内镜引导下穿刺引流治疗胰腺假性囊肿. *中华腔镜外科杂志* 2012; 5: 33-36
- 13 Ahn JY, Seo DW, Eum J, Song TJ, Moon SH, Park do H, Lee SS, Lee SK, Kim MH. Single-Step EUS-Guided Transmural Drainage of Pancreatic Pseudocysts: Analysis of Technical Feasibility, Efficacy, and Safety. *Gut Liver* 2010; 4: 524-529 [PMID: 21253303 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.4.524]
- 14 Zheng M, Qin M. Endoscopic ultrasound guided transgastric stenting for the treatment of traumatic pancreatic pseudocyst. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1106-1109 [PMID: 21937358 DOI: 10.5754/hge11059]
- 15 戴其利, 秦鸣放, 王震宇, 王庆, 勾承月, 李宁, 赵宏志, 郑明伟. 内镜超声引导下经胃穿刺置管引流治疗胰腺假性囊肿36例. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2583-2586
- 16 Weckman L, Kylänpää ML, Puolakkainen P, Halttunen J. Endoscopic treatment of pancreatic pseudocysts. *Surg Endosc* 2006; 20: 603-607 [PMID: 16424988 DOI: 10.1007/s00464-005-0201-y]

编辑 田滢 电编 都珍珍



不同乳头切开法在合并十二指肠乳头旁憩室的特发性胰腺炎中的应用价值

陈莉丽, 卜平, 陈超伍, 邓登豪, 刘军, 陈娟

陈莉丽, 卜平, 陈超伍, 邓登豪, 刘军, 陈娟, 扬州大学临床医学院附属医院消化内科 苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001

陈莉丽, 医师, 主要从事胆胰疾病及反流性食管炎的研究。作者贡献分布: 课题设计由陈超伍与卜平设计; 数据分析由邓登豪、刘军及陈娟统计; 论文由陈莉丽撰写。

通讯作者: 陈超伍, 主治医师, 225001, 扬州市南通西路98号, 扬州大学临床医学院附属医院消化内科, 苏北人民医院消化内科。sbjy_ccw@163.com

电话: 0514-87373275

收稿日期: 2014-05-29 修回日期: 2014-07-05

接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-08

Diagnostic value of different endoscopic sphincterotomy procedures in idiopathic pancreatitis combined with juxtapapillary duodenal diverticulum

Li-Li Chen, Ping Bu, Chao-Wu Chen, Deng-Hao Deng, Jun Liu, Juan Chen

Li-Li Chen, Ping Bu, Chao-Wu Chen, Deng-Hao Deng, Jun Liu, Juan Chen, Department of Gastrointestinal Medicine, Clinical Medical College of Yangzhou University; Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Chao-Wu Chen, Attending Physician, Department of Gastrointestinal Medicine, Clinical Medical College of Yangzhou University; Subei People's Hospital of Jiangsu Province, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. sbjy_ccw@163.com

Received: 2014-05-29 Revised: 2014-07-05

Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To evaluate the diagnostic value of different endoscopic sphincterotomy procedures in patients with idiopathic pancreatitis combined with juxtapapillary duodenal diverticulum.

METHODS: A retrospective study of 18 patients who were diagnosed with idiopathic pancreatitis combined with juxtapapillary duodenal diverticula and treated at our hospital over the past seven years was performed.

The postoperative complications and recurrence rate were compared between patients undergoing two different sphincterotomy procedures.

RESULTS: Of the 18 patients, 17 underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), and the success rate was 94.44%. All these 17 patients received endoscopic sphincterotomy, of whom 8 received small incision and balloon dilatation and 9 received middle incision; 14 received endoscopic nasal bile duct drainage and 3 received bile duct stenting. In the middle incision group, 2 cases had intraoperative minor bleeding and 1 case developed postoperative gastrointestinal bleeding. No major complications such as massive perforation were observed in the two groups.

CONCLUSION: The small incision and balloon dilatation method may be more safe and effective in patients with idiopathic pancreatitis combined with juxtapapillary duodenal diverticulum, and it can also help clarify the etiology and achieve effective control and prevention of recurrence.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Idiopathic pancreatitis; Endoscopic sphincterotomy; Juxtapapillary duodenal diverticulum; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Chen LL, Bu P, Chen CW, Deng DH, Liu J, Chen J. Diagnostic value of different endoscopic sphincterotomy procedures in idiopathic pancreatitis combined with juxtapapillary duodenal diverticulum. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3853-3856 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3853.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3853>

摘要

目的: 评价不同的乳头切开法在合并十二指肠

背景资料
特发性胰腺炎 (idiopathic pancreatitis, IP) 是指反复发作的, 但通过病史采集、B超、计算机断层扫描 (computed tomography, CT)、磁共振胆胰管成像 (magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)、超声内镜后仍难以确定病因的胰腺炎。

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

研发前沿
随着ERCP技术的快速发展,十二指肠乳头旁憩室(juxtapapillary duodenal diverticulum, JPD)的发现率逐渐增高,目前也有相关研究表明, JPD可能为IP的病因之一。

乳头旁憩室(juxtapapillary duodenal diverticulum, JPD)的特发性胰腺炎(idiopathic pancreatitis, IP)中的诊治价值。

方法: 回顾性研究扬州大学临床医学院附属医院7年来收治的18例合并JPD的IP, 通过比较二种不同的乳头括约肌切开(endoscopic sphincterotomy, EST)方式, 比较其术后的并发症, 并随访复发率。

结果: 18例患者成功17例, 成功率94.44%, EST 17例, 其中小切开+柱状气囊扩张8例, 中切开9例, 鼻胆管引流14例, 胆管支架置入3例, 中切开组术中少量出血2例, 术后出血1例, 两组皆无严重的穿孔、死亡等并发症。

结论: 十二指肠乳头小切开+柱状气囊扩张对于合并JPD的IP, 可能更为安全有效, 能够进一步明确病因、有效的控制并预防复发, 值得临床推广, 但仍需进一步扩张样本量进一步研究。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 特发性胰腺炎; 不同的乳头肌切开术; 十二指肠憩室旁乳头; 逆行胰胆管造影术

核心提示: 对于合并十二指肠乳头旁憩室(juxtapapillary duodenal diverticulum)的特发性胰腺炎(idiopathic pancreatitis), 乳头括约肌切开(endoscopic sphincterotomy)小切开+柱状气囊扩张可能更为安全有效, 同时能够促进胰腺炎恢复、预防复发, 值得临床进一步推广。

陈莉丽, 卜平, 陈超伍, 邓登豪, 刘军, 陈娟. 不同乳头切开法在合并十二指肠乳头旁憩室的特发性胰腺炎中的应用价值. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3853-3856 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3853.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3853>

0 引言

特发性胰腺炎(idiopathic pancreatitis, IP)是指反复发作的, 但通过病史采集、B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振胆胰管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)、超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)后仍难以确定病因的胰腺炎^[1-3], 随着逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)技术的快速发展, 十二指肠乳头旁憩室(juxtapapillary duodenal diverticulum,

JPD)的发现率逐渐增高, 目前也有相关研究表明, JPD可能为IP的病因之一^[4,5], 但对于合并JPD的IP, 如何能够安全的进行内镜下治疗尚在探讨之中. 本研究比较两种不同的乳头切开方式对于合并JPD的IP患者的安全性及有效性。

1 材料和方法

1.1 材料 2005-06/2012-01在扬州大学临床医学院附属医院行ERCP治疗的患者共1864例, 55例患者为IP, 所有患者都有不同程度的腹胀、腹痛, 腹部CT、淀粉酶均符合急性胰腺炎的诊断标准, 均排除了其他病因, 如胆道疾病、高脂血症、药物、乙醇等, 以及胰腺分裂、胆胰汇流异常以及环状胰腺等先天性原因, 其中18例患者术中发现合并JPD, 因不能行EST, 憩室内乳头未纳入, 除1例因憩室内翻型乳头未能插管成功外, 17例合并JPD患者在住院期间行EST术, 女10例, 男7例, 年龄22-69岁, 平均年龄58.2岁, 皆复发2次以上, 其中复发3次以上8例。

1.2 方法 均采用禁食、胃肠减压、抑酸、抑制胰腺外分泌药物等治疗. 皆在72 h内行ERCP术, 术前常规肌注地西洋10 mg、哌替啶50 mg、654-2 10 mg, 使用Olympus TJF260十二指肠镜, 在导丝引导下插管, 予以聪明刀切开乳头1/2-2/3, 根据切开大小分为2组, EST中切开组9例, EST小切开, 同时柱状气囊扩张8例, 皆用气囊清理胆管. 术后根据情况选择放置鼻胆管或者胆管支架, 并予以预防感染、抑酸、预防胰腺炎等治疗。

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计学分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验, 所有数据均采用mean \pm SD表示, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

所有18例患者均行ERCP术, 17例成功插管并造影, 其中单个憩室12例, 双憩室4例, 多憩室2例; 乳头位于憩室内2例, 位于憩室下方13例, 位于憩室上方1例, 位于憩室间2例; 其中1例憩室内翻型乳头未能插管成功; 17例造影成功, 皆成功行EST, 其中予以EST中切开9例, 小切开+柱状气囊扩张8例; 造影显示: 9例有泥沙状胆汁, 6例胆总管下段及末段狭窄, 2例胆管无明显异常; 常规行胰管造影, 14例胰管显影, 主胰管形态均正常; 予以网篮、气囊清理胆道9

相关报道
近年来随着内镜技术的发展, 十二指肠憩室被检出率明显提高, 文献报道为5%-22%。

例, 圣诞树支架置入3例, 鼻胆管引流术14例。中切开组术中有2例少量出血, 予以去甲肾上腺素局部喷洒止血, 术后有1例出现黑便, 急诊内镜止血治疗后好转, 有1例出现一过性血淀粉酶升高, 小切开+柱状气囊扩张组1例出现一过性血淀粉酶升高, 1例发生胰腺炎, 均经治疗后痊愈出院。所有患者均无穿孔、死亡等严重并发症发生。术后随访6-80 mo, 两组各有1例复发, 随访期间总体复发率为11.76%, 两组之间无统计学差异。

3 讨论

JPD占十二指肠憩室的70%, 是指发生在十二指肠乳头旁2.5 cm以内憩室, 主要是由胃十二指肠溃疡所形成的疤痕牵拉或先天性发育不佳, 造成十二指肠肠壁局限性向外呈囊状突出所引起^[6-8]。近年来随着内镜技术的发展, 十二指肠憩室被检出率明显提高, 文献报道为5%-22%^[9,10]。本研究发现JPD在IP中的发生率32.73%(18/55), 明显大于相关文献报道的十二指肠憩室的检出率, 故我们推测JPD可能和IP的发生有一定的关系, 也有报道认为在IP中, SOD和胆管微结石也可能为诱发因素之一。

EST能够有效解决JPD引起的胆管微结石、SOD等问题, 解除胆胰管梗阻, 保持胰液引流通畅。从而达到减少胰腺炎复发、促进恢复的效果^[11-13]。但乳头旁憩室在切开时因结构改变, 容易造成切开方向错误, 同时因周围血管丰富, 容易导致出血, 我们首先判断胆管的走向, 使用超滑导丝, 提高插管成功率, 同时根据憩室与乳头的关系, 决定EST的大小, 其中小切开+柱状气囊扩张8例, 中切开9例, 清理胆道后, 根据胆管狭窄情况, 决定行胆管内支架置入术或者鼻胆管引流术。在本研究中94.44%(17/18)患者成功插管并行EST, 均取得良好疗效, 中切开组术中有2例少量出血, 予以局部止血后好转, 术后有1例出现黑便, 急诊内镜止血治疗后好转, 有1例出现一过性血淀粉酶升高, 小切开+柱状气囊扩张组1例出现一过性血淀粉酶升高, 1例发生胰腺炎, 均经治疗后痊愈出院。说明小切开组相对于中切开组在合并JPD的IP患者中能够一定程度上减少出血的风险。

在本试验中, 只纳入了复发2次以上, 但相关检查未能明确病因的病例, 通过乳头与憩室的关系从而选择不同的乳头肌切开方式, 在后

期的随访过程中17例患者复发率11.76%, 两组无明显差别。明显小于相关报道IP的复发率27%^[14,15], 两组无明显差别, 也说明不同程度的EST在合并憩室的IP患者中皆能够有效预防IP的发生, 但可能因病例数较少, 尚不能比较出不同切开方式对于其复发率的影响。

总之, JPD可能为IP的病因之一, 对于合并JPD的IP患者, 因憩室导致解剖结构的改变, EST小切开+柱状气囊扩张可能更为安全有效, 同时能够促进胰腺炎恢复、预防复发, 值得临床进一步推广, 也需要我们进一步扩大病例数进行随机比较研究。

4 参考文献

- 1 李彩丽, 魏刚, 阮鹏, 陈珺, 王斌, 徐少勇, 孙泽群. 急性特发性胰腺炎保守及内镜下乳头肌切开术治疗比较分析. 中华消化杂志 2010; 30: 781-782
- 2 Kim HJ, Kim MH, Bae JS, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Idiopathic acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 238-250 [PMID: 12960724 DOI: 10.1097/0004836-200309000-00010]
- 3 Baban CK, Murphy M, O'Sulleabháin C, O'Hanlon D. Chylous ascites as a consequence of idiopathic pancreatitis. *BMJ Case Rep* 2014 Feb 5. [Epub ahead of print] [PMID: 24501332]
- 4 张广业, 邢继霞, 张加军. 十二指肠乳头旁憩室与急性胰腺炎关系研究. 中华胰腺病学杂志 2008; 8: 129
- 5 Leivonen MK, Halttunen JA, Kivilaakso EO. Duodenal diverticulum at endoscopic retrograde cholangiopancreatography, analysis of 123 patients. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 961-966 [PMID: 8884321]
- 6 Tomita R, Tanjoh K. Endoscopic manometry of the sphincter of Oddi in patients with Lemmel's syndrome. *Surg Today* 1998; 28: 258-261 [PMID: 9548305 DOI: 10.1007/s005950050117]
- 7 Ko KS, Kim SH, Kim HC, Kim IH, Lee SO. Juxtapapillary duodenal diverticula risk development and recurrence of biliary stone. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 772-776 [PMID: 22787373 DOI: 10.3346/jkms.2012.27.7.772]
- 8 Lim PS, Kim SH, Kim IH, Kim SW, Lee SO. Acute pancreatitis due to an impacted juxtapapillary duodenal diverticulum. *Endoscopy* 2012; 44 Suppl 2 UCTN: E180-E181 [PMID: 22622733]
- 9 包家林, 施维锦. 十二指肠乳头旁憩室与胆胰疾病的关系. 中华消化杂志 1996; 16: 274-276
- 10 Lobo DN, Balfour TW, Iftikhar SY, Rowlands BJ. Periapillary diverticula and pancreatobiliary disease. *Br J Surg* 1999; 86: 588-597 [PMID: 10361174]
- 11 陈超伍, 邓登豪, 刘军, 向晓星, 陈娟. EST在特发性胰腺炎中的诊治价值. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 1105-1106
- 12 Bahr MH, Davis BR, Vitale GC. Endoscopic management of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2013; 93: 563-584 [PMID: 23632144 DOI: 10.1016/j.suc.2013.02.009]
- 13 Coté GA, Imperiale TF, Schmidt SE, Fogel E, Lehm-

创新盘点
对于合并JPD的IP, 如何能够安全的进行内镜下治疗尚在探讨之中。本研究比较两种不同的乳头切开方式对于合并JPD的IP患者的安全性及有效性。

同行评价

本研究回顾了17例IP的治疗结果,分别使用DASE和中切开的方法进行括约肌处理,效果良好,对指导临床该类疾病的治疗有一定的价值。

- an G, McHenry L, Watkins J, Sherman S. Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1502-1509.e1 [PMID: 22982183]
- 14 Gullo L, Migliori M, Pezzilli R, Oláh A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, Lankisch P, Beger H. An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1959-1962 [PMID: 12190160 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05907.x]
- 15 Kedia S, Dhingra R, Garg PK. Recurrent acute pancreatitis: an approach to diagnosis and management. *Trop Gastroenterol* 2013; 34: 123-135 [PMID: 24851521 DOI: 10.7869/tg.116]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊,并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前,我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)是第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录,全文免费向公众开放,见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任:程剑侠 2009-03-26)

高龄患者胰十二指肠切除术的可行性

林先盛, 黄强, 胡元国, 王成, 杨骥, 姚嗣会

林先盛, 黄强, 胡元国, 王成, 杨骥, 安徽医科大学附属安徽省立医院普外科 肝胆胰安徽省重点实验室 安徽省合肥市 230001

姚嗣会, 安徽省庐江县中医院 安徽省合肥市庐江县 231500
林先盛, 主治医师, 主要从事胆道胰腺疾病的诊治和研究。

作者贡献分布: 林先盛、杨骥及姚嗣会负责病例的收集与数据的统计分析工作; 林先盛负责论文的撰写; 黄强、王成及胡元国负责课题的设计与论文的审阅与修改。

通讯作者: 黄强, 教授, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽医科大学附属安徽省立医院普外科, 肝胆胰安徽省重点实验室。hjq-sohu@sohu.com

电话: 0551-62283790

收稿日期: 2014-06-03 修回日期: 2014-06-30

接受日期: 2014-07-24 在线出版日期: 2014-09-08

Clinical assessment of feasibility of pancreaticoduodenectomy in elderly patients

Xian-Sheng Lin, Qiang Huang, Yuan-Guo Hu, Cheng Wang, Ji Yang, Si-Hui Yao

Xian-Sheng Lin, Qiang Huang, Yuan-Guo Hu, Cheng Wang, Ji Yang, Department of General Surgery, Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hepato-Biliary and Pancreatic Laboratory of Anhui Province, Hefei 230001, Anhui Province, China

Si-Hui Yao, Lujiang Hospital of Traditional Chinese Medicine of Anhui Province, Hefei 231500, Anhui Province, China

Correspondence to: Qiang Huang, Professor, Department of General Surgery, Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hepato-Biliary and Pancreatic Laboratory of Anhui Province, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. hq-sohu@sohu.com

Received: 2014-06-03 Revised: 2014-06-30

Accepted: 2014-07-24 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To assess the feasibility of pancreaticoduodenectomy in elderly patients.

METHODS: Patients who underwent pancreaticoduodenectomy at our hospital from February 2008 to February 2014, including those aged over 65 years, were analyzed retrospectively.

RESULTS: There were 68 patients in the old age group and 201 patients in the young age group. There were no significance differences between the old and young groups in postoperative

complications or mortality rate ($P > 0.05$). There were significant differences in the rates of postoperative biliary fistula, hemorrhage, abdominal infection, gastric emptying, and intestinal obstruction between the two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Pancreaticoduodenectomy can be performed in aged people. Intensive perioperative care and excellent operative techniques of operators are important for operative security and standardization. Early evaluation and intervention and timely treatment should be done after pancreaticoduodenectomy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elderly patients; Pancreaticoduodenectomy; Periampullary carcinoma; Postoperative complications

Lin XS, Huang Q, Hu YG, Wang C, Yang J, Yao SH. Clinical assessment of feasibility of pancreaticoduodenectomy in elderly patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3857-3862 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3857.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3857>

摘要

目的: 探讨高龄患者行胰十二指肠切除术的可行性。

方法: 回顾性分析2008-02/2014-02于安徽医科大学附属安徽省立医院行胰十二指肠切除术的临床资料, 对于年龄 ≥ 65 岁的高龄患者进行分析。

结果: 共纳入高龄组患者68例, 低龄组患者201例, 两组间术后并发症发生率及围手术期死亡率差异无统计学意义($P > 0.05$), 高龄组患者术后胆瘘、出血、腹腔感染、胃排空障碍、肠梗阻的发生率较低龄组高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 高龄不是胰十二指肠切除术的手术禁忌证, 加强围手术期诊断和处理和胰腺专业组

背景资料

随着社会老龄化, 需要行胰十二指肠切除术的高龄患者逐渐增加, 而高龄患者往往合并着心肺等主要器官的功能减退, 伴或者不伴有相关基础疾病, 这大大增加了胰十二指肠切除术的手术风险和围手术期的不良事件的发生。本研究就高龄胰十二指肠切除术的围手术期处理做回顾分析, 提高术后的病死率和减少围手术并发症的发生率。

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

由于国内尚无相关文献系统的说明, 高龄患者胰十二指肠切除术的注意点和特殊之处, 因此本研究回顾性分析我院的诊治经验, 从而能为读者提供实际临床的经验, 减少术后并发症的产生。

手术是胰十二指肠切除术手术安全性和规范性的保证, 对高龄患者强调术前或术中病理诊断, 术后应积极早期干预和处理相关并发症。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 高龄患者; 胰十二指肠切除术; 壶腹部肿瘤; 术后并发症

核心提示: 本研究表明, 随着医学技术的进步, 影像学技术进步, 术前准确的评估、麻醉术、术后监护、护理、抗生素、营养方面技术的加强, 65岁以上高龄患者胰十二指肠切除术的安全性也在不断提高, 对于高龄, 有手术指征的壶腹周围肿瘤的患者, 不应放弃根治性胰十二指肠切除术。

林先盛, 黄强, 胡元国, 王成, 杨骥, 姚嗣会. 高龄患者胰十二指肠切除术的可行性. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3857-3862
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3857.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3857>

0 引言

胰十二指肠切除术是作为壶腹部周围肿瘤和某些良性疾病治疗的标准手术术式, 自1935年Whipple首次实施胰十二指肠切除术以来, 随着外科学技术的进步, 手术的安全性有较大的提高, 围手术期的死亡率控制在5%以下, 但是其术后并发症的发生率却高达30%-60%^[1-3], 且随着人类寿命的延长和癌症发生率增加, 高龄壶腹周围癌患者逐渐增加, 而高龄患者往往合并着心肺等主要器官的功能减退, 伴或者不伴有相关基础疾病, 这大大增加了胰十二指肠切除术的手术风险和围手术期的不良事件的发生^[4-6]. 目前尚无相关系统性的文献分析高龄患者在行胰十二指肠切除术的术中和围手术期的特殊之处, 现为进一步明确高龄胰十二指肠切除术的围手术期相关处理, 现回顾性分析2008-02/2014-02于安徽医科大学附属安徽省立医院行胰十二指肠切除术的269例患者资料, 分析对于高龄(≥ 65 岁)患者实施胰十二指肠切除术的安全性和围手术期的经验。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2008-02/2014-02于安徽医科大学附属安徽省立医院共完成胰十二指肠切除术的患者274例, 其中有269例有完整的临床资料, 在269例患者中, 其中 ≥ 65 岁患者68例(高龄患者

组), 非高龄患者201例(低龄组). 其中269例患者的详细资料详如表1。

1.2 方法

1.2.1 手术指征: 所有病例均在术前行影像检查显示在胰头十二指肠壶腹部病灶局限, 无门静脉截断, 且腹腔干、肝总动脉和肠系膜上动脉周围无软组织包裹, 腔静脉主动脉间无肿大淋巴结, 无腹水。

1.2.2 手术: 本组病例均行根治性胰十二指肠切除术, 所有均采用经典Child法重建消化系: 即消化系重建顺序依次为胰肠吻合, 胆肠吻合, 胃肠吻合. 其中有32例行胰肠端端套入吻合术, 其余胰肠吻合方法为胰肠侧侧双层套入吻合术. 所有病例均常规放入胰管支撑架及空肠营养管, 未置入胆道支撑管. 术后常规将标本行病理检查. 手术时间为3-10 h, 平均6.5 h, 术中出血200-2000 mL, 平均出血480 mL, 出血量超过1000 mL(包含1000 mL)的患者48例; 胰腺质地较硬者124例。

1.2.3 术后并发症的诊断标准: 胰瘘的诊断标准参考2010年中华医学会外科学分会及2005年国际胰腺病学组制定的^[7,8]标准, 分为三级(表2). 其他的术后并发症即术后出血、胆瘘、胃排空延迟、腹腔感染等诊断及治疗参照2010年中华医学会外科学分会制定的标准。

统计学处理 本研究采用IBM SPSS18.0统计学软件进行统计分析, 定量资料的比较应用 t 检验, 定性资料的检验采用 χ^2 检验. 对高龄及低龄组术后并发症进行对比分析, 所有病例随访均定期电话或者门诊随访, 了解术后恢复情况. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前一般情况比较及术后病理 由表1可知, 高龄组与低龄组在术前的谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、术前白蛋白、前白蛋白、上腹部手术史以及合并基础疾病的差异有统计学意义($P < 0.05$). 高龄组和低龄组的术前谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA50、糖尿病的差异无统计学意义($P > 0.05$). 由此可见: 高龄组术前的白蛋白、前白蛋白水平低于低龄组($P < 0.05$); 术前的胆红素和谷丙转氨酶的差异无统计学意义; 高龄组术前的谷草转氨酶水平高于低龄组($P < 0.05$); 两组间的肿瘤指标(CA199和CA50)差异

表 1 269例患者的详细资料

项目	总病例	高龄组	低龄组	P值
性别(男, $n(1, \%)$)	269(155, 57.6)	68(46, 67.6)	201(109, 54.2)	0.053
年龄(岁)	56.96 ± 11.19	70.15 ± 4.45	52.50 ± 9.07	0.000
胆红素($\mu\text{mol/L}$)	111.50 ± 118.00	132.10 ± 137.13	104.50 ± 110.30	0.095
ALT(U/L)	149.60 ± 158.10	163.30 ± 178.78	144.94 ± 150.97	0.409
AST(U/L)	105.80 ± 116.90	136.50 ± 176.00	96.10 ± 88.82	0.014
白蛋白(g/L)	38.00 ± 5.25	36.92 ± 4.76	38.49 ± 5.36	0.032
前白蛋白(g/L)	192.70 ± 84.06	163.40 ± 58.00	203.11 ± 89.31	0.000
CA199(ng/mL)	141.60 ± 396.96	150.48 ± 192.35	138.30 ± 450.03	0.828
CA50(ng/mL)	40.38 ± 102.96	60.00 ± 141.13	33.00 ± 83.75	0.584
上腹部手术史($n(\%)$)	52	23(33.8)	29(14.4)	0.000
糖尿病($n(\%)$)	20	8(11.7)	12(5.97)	0.115
合并基础疾病($n(\%)$)	69	29(42.6)	40(19.9)	0.000

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 门冬氨酸氨基转移酶; CA: 糖链抗原。

表 2 术后胰瘘的分级

分级依据	A级	B级	C级
临床表现	良好	良好	出现症状或较差
针对性治疗	无	有或无	有
超声或计算机断层扫描	-	-或+	+
术后3 wk持续引流	无	通常是	是
再次手术	否	否	是
与术后胰瘘相关死亡	无	无	可能是
感染征象	无	有	有
败血症	无	无	有
再次入院	否	是或否	是或否

表 3 高龄组和低龄组术后病理分析比较 $n(\%)$

术后病理	全组	高龄组	低龄组	P值
n	277	68	201	
良性肿瘤(块)	35	5(7.35)	30(14.9)	0.109
低分化癌	43	9(13.2)	34(16.9)	0.474
中分化癌	142	28(41.1)	114(56.7)	0.026
高分化癌	49	26(38.2)	23(11.4)	0.000

无统计学意义($P>0.05$); 高龄组术前上腹部手术史发生率高于低龄组($P<0.05$); 高龄组和低龄组的糖尿病发生率差异无统计学意义($P>0.05$), 高龄组的基础疾病发生较低龄组多($P<0.05$)。

所有手术病例术后均进行常规病理切片分析(表3)。肿瘤位置的比较详如表4。术后病理证实所有肿块均为R0切除。由表3可知, 高龄组和低龄组的中分化癌例数和高分化癌例数的差异有统计学意义($P<0.05$), 而高龄组和低龄组在良性肿块例数及低分化癌例数的差异无统计学意义($P>0.05$)。由表4可知, 高龄组和低龄组的肿瘤位置的差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 全组术后并发症的情况及处理 纳入研究病例中, 在围手术期死亡例数5例(1.85%), 其中4例主要是因为不同原因所致腹腔大出血至失血性休克死亡, 另外1例系感染性休克伴随呼吸衰竭死亡。

相关报道

目前认为, 高龄不是胰十二指肠切除术的手术禁忌。且在随着医学技术的进步, 影像学技术进步, 术前准确的评估、麻醉术、术后监护、护理、抗生素、营养方面技术的加强, 高龄患者胰十二指肠切除术的安全性也在不断提高, 手术难度及风险已不再是阻碍根治性切除的主要因素。

术后并发症75例(27.8%), 其中胰瘘33例(12.2%), 按照中华医学会外科学分会制定的胰腺术后胰瘘的分级标准, 分为A级(15例)、B级(11例)、C级(7例), 并大多伴有腹腔出血或者消化系出血, 通过在引流液淀粉酶测定后, 加强腹腔冲洗和负压引流, 并加大止血药及抑酶药物(奥曲肽、生长抑素等)的应用后, 保守治疗成功。

胆瘘7例(2.60%), 均发生在术后3-4 d, 主要表现是腹腔引流管引流出较大量胆汁样液体, 并引流液胆红素水平高于血清胆红素水平正常值3倍以上, 以上病例在予以通畅吻合口处引流, 同时加强保肝, 退黄药物后均获得好转。

出血21例(7.80%), 其中胃肠吻合口出血11例, 予以胃肠减压, 吻合口积极引流并家用止血药物后止血成功, 腹腔出血10例, 早期出血3例, 死亡1例, 晚期出血7例, 死亡3例。其余分别予以对症治疗后症状好转。

腹腔感染22例(8.17%), 分别在术后72 h后出血高热, 肠麻痹以及其他部位感染征象(感染, 泌尿系感染等), 其中分别通过B超诊断, 或者引流液培养阳性。对于未并发腹腔出血的腹腔感染,

创新盘点

本文将高龄组和低龄组同时进行比较, 在比较中得出相关差异性和术后并发症及围手术期处理的区别, 为临床提供经验参考。

表 4 肿瘤位置的比较

肿瘤(块) 位置	全组	高龄组	低龄组	P值
<i>n</i>	277	68	201	
胆总管下段	41	10(14.7%)	31(15.4%)	0.887
十二指肠乳头	105	26(38.2%)	79(39.3%)	0.876
胰头	83	23(33.8%)	60(29.8%)	0.398
壶腹部	40	9(13.2%)	31(15.4%)	0.661

表 5 高龄组和低龄组并发的比较

项目	高龄组	低龄组	P值
<i>n</i>	68	201	
总并发症例数 <i>n</i> (%)	21(30.8)	54(36.8)	0.534
死亡 <i>n</i> (%)	3(4.41)	2(0.9)	0.071
胰瘘	8	25	0.884
胆瘘	5	2	0.004
肠瘘	5	5	0.067
出血	10	11	0.014
腹腔感染	12	10	0.001
胃排空障碍	6	6	0.044
肠梗阻	3	1	0.021
术后住院时间(d)	19.02 ± 7.00	18.37 ± 8.38	0.463
总住院时间(d)	27.90 ± 8.03	26.91 ± 9.26	0.427
住院费用(元)	67843.47 ± 23452.67	61819.72 ± 23836.3	0.072

在行积极的抗感染治疗后, 症状基本好转. 对于并发腹腔出血和胰瘘的患者, 经过加强引流, 经皮经肝胆管引流术, 抗感染, 输血治疗后症状好转, 仅1例出现严重多器官功能衰竭死亡.

胃排空障碍12例(4.46%), 主要原因为不能规律进食, 出现消化不良, 腹胀等主诉. 且术后3 d均需行胃肠减压术. 在经胃肠减压, 肠内营养后, 症状基本好转.

2.3 高龄组和低龄组并发症的比较 由表5可知, 高龄组和低龄组在术后胆瘘、出血、腹腔感染、胃排空障碍、肠梗阻的发生率有明显差异, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 而术后总并发症发生率、病死率、胰瘘发生率、肠瘘发生率、术后住院时间、总住院时间、住院费用的差异无统计学意义($P > 0.05$). 高龄组术后总并发症的发生率及术后病死率较年轻组高, 但差异无统计学意义($P > 0.05$).

2.4 术后随访及生存率 所有患者术后均通过门诊或电话长期随访, 并记录资料, 随访时间为5 mo-5年, 其中52例失访, 随访率80.6%, 失访的主要原因为恶性肿瘤复发死亡. 总病例术后1年、3年、5年的生存率分别为: 67.05%、24.12%和

12.35%. 其中高龄组术后1年、3年、5年的生存率分别为: 56.23%、22.17%和9.31%. 总病例术后1、3、5年的肿瘤复发率分别为: 47.24%、51.23%、62.12%. 高龄组术后的1年、3年、5年的肿瘤复发率分别为: 49.31%、54.24%、64.31%. 由上可见: 高龄组术后生存率较低, 且高龄患者术后的肿瘤复发率较高, 这也会导致高龄组术后的生存率较低.

3 讨论

胰十二指肠切除术是作为治疗壶腹部和胰头部肿瘤及某些良性疾病的根治方法, 在胆胰外科手术风险最大, 创伤极大. 目前文献报道^[1-3]胰十二指肠切除术在大型胰腺中心的病死率在5%以下(本研究中病死率为1.85%), 但是术后的并发症却很高, 约为30%-60%, 虽然现在随着科学技术的发展以及手术经验积累, 胰十二指肠切除术已作为常规胰腺外科手术, 但老年患者由于其合并多种基础疾病以及重要器官的不同程度的衰退, 增加了胰十二指肠切除术的手术风险和难度, 世界卫生组织将65岁作为中年和老年的分界^[9], 本研究即比较了老年患者与中青年

患者胰十二指肠切除术的围手术期的处理和术后并发症的发生率的区别。

3.1 高龄患者的围手术期处理 本研究显示在术前高龄组和低龄组在胆红素、谷丙转氨酶、肿瘤指标(CA199和CA50)以及糖尿病的差异无统计学意义, 而术前的蛋白水平(白蛋白及前白蛋白)、合并基础疾病方面, 高龄组与低龄组的差异有统计学意义。由于高龄患者的机体储备能力下降, 免疫系统减弱, 全身组织器官呈退行性变化。因此, 营养水平较低龄组差, 这会影响到术中及术后效果, 我们的体会是在术前或者术后应酌情输注蛋白, 及时补充蛋白。而合并较多的基础疾病也是高龄患者的风险因素之一。因此, 在术前准备时, 除了常规进行的术前准备外, 结合我们的经验, 主要应注意以下几点: (1)对合并基础疾病进行有效地、针对性的治疗, 完善术前的评估, 及时的予以针对性的治疗, 有助于术后患者的恢复; (2)保肝治疗及改善凝血功能, 可在术前5-7 d常规的补充维生素K, 纠正凝血酶原时间至正常范围或接近正常、另外也可输注极化液增加肝糖原的储备、及时地应用降酶保肝的药物改善肝功能、纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱及低蛋白水平, 低血红蛋白水平等生化指标; (3)术前1 d需预防性的应用抗生素, 宜选用不良反应小的高级抗生素, 术前也应该充分做好肠道准备; (4)术前1 d需开始应用抑制胃酸分泌药物如奥美拉唑等, 抑制消化液的分泌, 促进伤口的愈合^[4,10-12]。本研究在术前处理时, 高龄患者伴发心、肝、肺等重要器官功能不全以及糖尿病等基础疾病的机会增加, 需认真完成术前评估。

3.2 高龄患者术中的处理和术后并发症的处理 术中的要求有经验的、操作熟练、配合默契的医疗小组手术, 术中操作准确轻柔, 遇到出血处, 应彻底缝合止血, 各个吻合口应缝合牢靠并保证良好血供, 尤其在处理胰肠吻合口时。本研究纳入的68例高龄患者行胰十二指肠切除术均由胰腺专业组完成手术, 这样保证了手术治疗的安全性和可靠性, 最大程度地减少了术后的出血以及吻合口瘘的可能性。本研究表明, 高龄组和低龄组术后的总并发症的发生率及病死率差距无统计学意义, 这与相关研究结果^[13-16]类似。对于术后并发症方面, 高龄组和低龄组在术后胆瘘、出血、腹腔感染、胃排空障碍、肠梗阻的发生率有明显差异, 差异有统计学意义

($P<0.05$)。而术后总并发症发生率、病死率、胰瘘发生率、肠瘘发生率、术后住院时间、总住院时间、住院费用的差异无统计学意义($P>0.05$)。高龄组术后胆瘘发生率、术后出血发生率、腹腔感染发生率、胃排空障碍发生率等较低龄组高, 这主要是因为高龄患者的机体的代谢能力较弱, 且恢复较慢所致。且当出现术后并发症时, 处理较正常年龄组人复杂, 病情容易反复, 因此为了减少并发症的发生, 术后应严密监测, 应进行及时早期的病情评估和干预。本研究还表明, 高龄不是胰十二指肠切除术的禁忌症, 术后的并发症和病死率与低龄组差异无统计学意义, 但相关胰瘘、胆瘘等并发症发生率较高, 这提示术后应早期的发现和及时的干预。

3.3 术后生存率 本组研究高龄组术后1年、3年、5年的生存率分别为: 56.23%、22.17%和9.31%。高龄组术后的1、3、5年的肿瘤复发率分别为: 49.31%、54.24%、64.31%。可见高龄组术后生存率较低、复发率较高, 虽然围手术期的并发症发生率和病死率差异与低龄组差异无统计学意义, 但是由于高龄患者的各个重要器官的功能衰退和肿瘤易复发等特点, 术后远期的生存率较低龄组低。但总体上来说, 胰十二指肠切除术可以延长高龄患者寿命^[10]。

总之, 高龄不是胰十二指肠切除术的手术禁忌。且随着医学技术的进步, 影像学技术进步, 术前准确的评估、麻醉术、术后监护、护理、抗生素、营养方面技术的加强, 高龄患者胰十二指肠切除术的安全性也在不断提高, 手术难度及风险已不再是阻碍根治性切除的主要因素。对于高龄, 有手术指征的壶腹周围肿瘤的患者, 不应放弃根治性胰十二指肠切除术。

4 参考文献

- 1 Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244: 10-15 [PMID: 16794383]
- 2 Arnaud JP, Tuech JJ, Cervi C, Bergamaschi R. Pancreaticogastrostomy compared with pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Eur J Surg* 1999; 165: 357-362 [PMID: 10365838]
- 3 秦仁义. 胰十二指肠切除后消化道重建方式的思考与改进. *中华消化外科杂志* 2011; 10: 335-337
- 4 戴存才, 苗毅, 刘训良, 徐泽宽, 钱祝银, 将奎荣, 吴峻立, 奚春华. 80岁以上胰十二指肠切除术体会. *中华肝胆外科杂志* 2006; 12: 83-85
- 5 马高祥, 王涌, 彭承宏, 王家骅, 刘颖斌, 吴育连, 彭淑牖. 胰十二指肠切除术治疗高龄壶腹周围肿瘤的临床分析(附34例报告). *实用肿瘤杂志* 2004; 19: 511-512
- 6 Ouassiss M, Sieleznoff I, Pirrò N, Merad A, Loun-

应用要点
随着经验技术及器械的进步发展, 高龄患者胰十二指肠切除术的安全性在不断提高, 手术难度及风险已不再是阻碍根治性切除的主要因素。对于高龄, 有手术指征的壶腹周围肿瘤的患者, 不应放弃根治性胰十二指肠切除术。

同行评价
本文有一定的临
床实际应用价值.

- 7 Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138: 8-13 [PMID: 16003309]
- 8 中华医学会外科学分会胰腺外科学组, 中华外科杂志编辑部. 胰腺术后外科常见并发症预防及治疗的专家共识(2010). *中华外科杂志* 2010; 48: 1365-1368
- 9 Etzioni DA, Liu JH, Maggard MA, Ko CY. The aging population and its impact on the surgery workforce. *Ann Surg* 2003; 238: 170-177 [PMID: 12894008]
- 10 周建明. 高龄患者胰十二指肠切除术体会. *四川医学* 2008; 29: 206-207
- 11 蒋国梁. 现代临床肿瘤学. 第1版. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2004: 371-373
- 12 徐新保, 张洪义, 张辉, 肖梅, 刘承利, 张宏义, 张希东, 冯志强. 70岁以上高龄患者胰十二指肠切除术21例分析. *临床外科杂志* 2010; 18: 101-103
- 13 张云利, 郭剑民, 周立新, 杜义安. 影响胰十二指肠切除术疗效的因素分析. *中华普通外科杂志* 2002; 17: 423-424
- 14 Böttger TC, Junginger T. Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. *World J Surg* 1999; 23: 164-171; discussion 171-172 [PMID: 9880426 DOI: 10.1007/PL00013170]
- 15 DiCarlo V, Balzano G, Zerbi A, Villa E. Pancreatic cancer resection in elderly patients. *Br J Surg* 1998; 85: 607-610 [PMID: 9635804]
- 16 冯变喜. 高龄病人胰十二指肠切除术32例. *中华肝胆外科杂志* 2007; 13: 854-855

编辑 田滢 电编 都珍珍



影响结直肠癌腹腔镜辅助手术术后并发症发生的主要因素

毛宏铭, 王光远, 武胜

毛宏铭, 王光远, 六盘水市人民医院普外科 贵州省六盘水市 553000

武胜, 六盘水市人民医院消化内科 贵州省六盘水市 553000
毛宏铭, 副主任医师, 主要从事胃肠外科、甲状腺及乳腺外科的研究。

作者贡献分布: 此课题由毛宏铭设计; 研究过程由毛宏铭与王光远完成; 数据分析由毛宏铭与武胜完成; 写作由毛宏铭与王光远共同完成。

通讯作者: 毛宏铭, 副主任医师, 553000, 贵州省六盘水市钟山西路56号, 六盘水市人民医院普外科. ranran7726@126.com

收稿日期: 2014-05-31 修回日期: 2014-07-05

接受日期: 2014-07-15 在线出版日期: 2014-09-08

Risk factors for postoperative complications of laparoscopic-assisted surgery for colorectal cancer

Hong-Ming Mao, Guang-Yuan Wang, Sheng Wu

Hong-Ming Mao, Guang-Yuan Wang, Department of General Surgery, the People's Hospital of Liupanshui, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China

Sheng Wu, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Liupanshui, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Hong-Ming Mao, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the People's Hospital of Liupanshui, 56 Zhongshan West Road, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China. ranran7726@126.com

Received: 2014-05-31 Revised: 2014-07-05

Accepted: 2014-07-15 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To explore the risk factors for postoperative complications of laparoscopic-assisted surgery for colorectal cancer.

METHODS: Eighty-six patients who underwent laparoscopic assisted surgery for colorectal cancer were analyzed retrospectively. The factors potentially related to postoperative complications were analyzed by univariate analysis and multivariate Logistic linear regression analysis.

RESULTS: Of the 86 patients, 16 (18.60%) developed complications. Univariate analysis revealed that age, body mass index (BMI), gestational diabetes mellitus and preoperative nutritional status were main factors affecting the

development of complications ($P = 0.018, 0.019, 0.017, 0.013$), while sex, operation time, tumor size and Duke stage had no significant impact on the development of complications ($P > 0.05$). Multivariate analysis showed that age, BMI and gestational diabetes mellitus were independent risk factors [odds ratio (OR) = 5.385, 6.751, 5.006; confidence interval: 1.776-16.322, 1.983-22.985, 1.186-21.120].

CONCLUSION: The rate of postoperative complications of laparoscopy aided surgery for colorectal cancer is high. Age, BMI, gestational diabetes mellitus and preoperative nutritional status are main factors affecting the development of complications, and age, BMI and gestational diabetes mellitus are independent risk factors.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic aided colorectal surgery; Postoperative complications; Main factors; Risk factors

Mao HM, Wang GY, Wu S. Risk factors for postoperative complications of laparoscopic-assisted surgery for colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3863-3867 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3863.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3863>

摘要

目的: 探讨影响结直肠癌腹腔镜辅助手术术后并发症发生情况的主要因素。

方法: 回顾性分析六盘水市人民医院收治的86例接受全程腹腔镜辅助结直肠癌手术治疗的结直肠癌患者术后并发症发生情况, 对术后并发症发生的相关因素进行单因素和多因素Logistic回归分析, 探讨影响结直肠癌腹腔镜辅助手术术后并发症发生的主要因素和独立因素。

结果: 本组86例患者术后共发生并发症16例(18.60%), 年龄、体质指数(body mass index,

背景资料

结直肠癌是常见消化系恶性肿瘤, 死亡率较高。目前手术是治疗结直肠癌的主要手段。明确结直肠癌腹腔镜辅助手术术后并发症发生情况对临床治疗具有重要意义。

同行评议者

赵青川, 教授, 主任医师, 西京医院消化外科

研发前沿

目前腹腔镜结直肠手术已经逐渐取代传统开腹手术,作为结直肠癌治疗的常规术式,在临床上应用较为广泛。本研究对影响并发症发生的相关因素进行分析,对掌握并发症的发生规律,提高治疗效果具有积极意义。

BMI)、合并糖尿病和术前营养状况均为影响术后并发症发生的主要因素,差异具有统计学意义($P = 0.018, 0.019, 0.017, 0.013$);性别、手术时间、肿瘤大小和Duke's分期均与术后并发症的发生无明显相关性,差异无统计学意义($P > 0.05$);年龄、BMI和合并糖尿病为术后并发症发生的独立危险因素,让步比(odds ratio, OR)分别为5.385、6.751、5.006, 95%可信区间分别为1.776-16.322、1.983-22.985、1.186-21.120。

结论: 结直肠癌腹腔镜辅助手术术后并发症发生率较高,年龄、BMI、合并糖尿病和术前营养状况均为影响术后并发症发生的主要因素,其中年龄、BMI和合并糖尿病为术后并发症发生的独立危险因素。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 直肠癌腹腔镜辅助手术; 术后并发症; 主要因素; 独立危险因素

核心提示: 本研究结果显示年龄、体质指数(body mass index, BMI)、合并糖尿病和术前营养状况均为影响术后并发症发生的主要因素,经多因素Logistic回归分析显示年龄、BMI和合并糖尿病为术后并发症发生的独立危险因素,与国外相关文献报道相符。

毛宏铭, 王光远, 武胜. 影响结直肠癌腹腔镜辅助手术术后并发症发生的主要因素. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3863-3867
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3863.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3863>

0 引言

结直肠癌是常见消化系恶性肿瘤,死亡率较高^[1]。目前手术是治疗结直肠癌的主要手段,虽然结直肠癌手术器械不断更新、手术操作不断成熟、围手术期处理手段也不断完善,但结直肠癌腹腔镜辅助手术术后并发症发生率一直居高不下,不仅对预后效果影响较大,也增加了患者的治疗负担^[2]。因此,明确结直肠癌腹腔镜辅助手术术后并发症发生情况对临床治疗具有重要意义。现回顾性分析六盘水市人民医院收治的行结直肠癌腹腔镜辅助手术患者的临床资料,探讨影响术后并发症发生的因素,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-02/2014-02六盘水市人民医院收治的86例结直肠癌患者作为研究对象。所

有患者均符合卫生部医政司发布的《结直肠癌诊疗规范(2010年版)》^[3]中结直肠癌相关诊断标准,且经常规病理检查证实。所有患者均接受全程腹腔镜辅助结直肠癌手术治疗,具有手术指征,美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiology, ASA)评分 \geq IV、V级^[4]。排除术前因急性肠梗阻、穿孔或出血等行急诊手术以及术中中转开腹手术者。其中男性患者45例,女性患者41例,患者年龄26-88岁,平均年龄为56.22岁 \pm 11.37岁。肿瘤病灶位于升结肠及结肠肝曲3例(3.49%)、降结肠及结肠脾曲3例(3.49%)、乙状结肠17例(19.77%)、直肠中上段(腹膜反折以上)17例(19.77%)、直肠下段(腹膜反折以下)46例(53.49%), Duke's分期A期15例(17.44%)、B期40例(46.51%)、C期23例(26.74%)、D期8例(9.30%)。所有患者均签署知情同意书。番泻叶(番泻叶颗粒,扬州市星斗药业有限公司,国药准字Z10910006, 10 g/袋);甲硝唑(甲硝唑片,吉林康乃尔药业有限公司,国药准字H22020115, 200 mg \times 16片)。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 术前3 d患者饮食为少渣半流质饮食;术前2 d给予番泻叶和甲硝唑口服,番泻叶6 g/次,1次/d(上午),甲硝唑0.4 g/次,3次/d;诺氟沙星0.2 g, 3次/d,术前1 d饮食为全流质饮食并禁食晚餐,下午观察大便性状^[5]。对仍排出少量固体大便者加用磷酸钠盐口服液5 mL,并指导其大量饮水,至大便呈清水样为止。

1.2.2 麻醉及术式选择: 所有患者均给予气管插管式全麻,手术方式为右半结肠切除术3例(3.49%)、左半结肠切除术3例(3.49%)、乙状结肠癌切除术17例(19.77%)、经腹直肠癌切除(dixon operation, Dixon)术38例(44.19%)、经腹会阴直肠切除(miles' operation, Miles)术25例(29.07%)。行左半结肠切除术及右半结肠切除术者取分腿仰卧位,头高脚低;行乙状结肠癌根治术、Dixon术及Miles术者均取改良膀胱截石位,头低脚高^[6]。

1.2.3 术后处理: 所有患者术后均给予心电监护24 h,并给予抗生素预防感染,3-5 d后可拔除导尿管。将切除的肠段进行淋巴结清理,测量肿瘤大小,观察肿瘤类型及周围侵犯情况,然后将切除肠段及淋巴结送检。

1.2.4 观察指标: 观察患者性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、手术时间、肿瘤

表 1 术后并发症相关因素单因素分析 $n(\%)$

项目	<i>n</i>	发生并发症	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别			0.060	0.806
男	46	9(19.57)		
女	40	7(17.50)		
年龄(岁)			5.638	0.018
<60	59	7(11.86)		
60	27	9(33.33)		
体质量指数(kg/m ²)			5.492	0.019
<25	71	10(14.08)		
25	15	6(40.00)		
手术时间			2.902	0.088
<平均时间	63	9(14.29)		
平均时间	23	7(30.43)		
肿瘤大小(cm)			1.121	0.290
<3	28	7(25.00)		
3	58	9(15.52)		
合并糖尿病			5.741	0.017
是	8	4(50.00)		
否	78	12(15.38)		
术前营养状况			6.185	0.013
Hb 100 g/L, Alb 32 g/L	18	7(38.89)		
Hb>100 g/L, Alb>32 g/L	68	9(13.24)		
Duke's分期			0.018	0.893
A/B	55	10(18.18)		
C/D	31	6(19.35)		

Hb: 血红蛋白; Alb: 白蛋白.

大小、合并糖尿病、术前营养状况和Duke's分期分布情况, 并进行单因素和多因素分析.

统计学处理 使用SPSS19.0统计分析, 用百分比表示计数资料, 采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义, 对单因素分析有统计学意义的自变量进行多因素非条件Logistic回归分析, 计算让步比(odds ratio, OR)及95%可信区间.

2 结果

2.1 并发症发生情况统计 本组86例患者术后共发生并发症16例(18.60%), 其中切口并发症5例(5.81%)、吻合口瘘4例(4.65%)、术后肠梗阻3例(3.49%)、肺部感染2例(2.33%)、吻合口出血1例(1.16%)、盆腔感染1例(1.16%)、泌尿系感染1例(1.16%). 1例患者同时并发吻合口瘘与吻合口出血.

2.2 术后并发症相关因素单因素分析 年龄、BMI、合并糖尿病和术前营养状况均为影响术后并发症发生的主要因素, 差异具有统计学意义($P = 0.018$ 、 0.019 、 0.017 、 0.013); 性别、

手术时间、肿瘤大小和Duke's分期均与术后并发症的发生无明显相关性, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.3 术后并发症相关因素多因素Logistic回归分析 年龄、BMI和合并糖尿病为术后并发症发生的独立危险因素, OR分别为5.385、6.751、5.006, 95%可信区间分别为1.776-16.322、1.983-22.985、1.186-21.120(表2).

3 讨论

腹腔镜结直肠手术是目前治疗结直肠恶性肿瘤的主要术式, 其疗效确切, 安全性较高^[7]. 与传统开腹手术比较, 腹腔镜结直肠手术具有切口小、创伤小、术后疼痛轻、胃肠道功能恢复快、恢复正常活动时间早、住院时间短、肠梗阻发生率低等临床优势, 也利于提高患者术中和术后免疫功能^[8]. 目前腹腔镜结直肠手术已经逐渐取代传统开腹手术, 作为结直肠癌治疗的常规术式, 在临床上应用较为广泛. 但需要注意的是结直肠癌腹腔镜辅助手术术后切口并发

应用要点
年龄、身体质量指数和合并糖尿病为结直肠癌腹腔镜辅助手术术后并发症发生的独立危险因素.

同行评价
本研究设计合理,
内容一定程度上
可以借鉴参考。

表 2 术后并发症相关因素多因素Logistic回归分析

引入变量	β	S.E.	Wald	df	P值	Exp(B)	Exp(B)的95%CI	
							下限	上限
年龄	1.684	0.566	8.853	1	0.003	5.385	1.776	16.322
体质量指数	1.910	0.625	9.332	1	0.002	6.751	1.983	22.985
合并糖尿病	1.611	0.735	4.808	1	0.028	5.006	1.186	21.120

症、吻合口瘘、吻合口出血、术后肠梗阻、肺部感染、盆腔感染以及泌尿系感染等并发症的发生率较高。因此,本研究对影响并发症发生的相关因素进行分析,对掌握并发症的发生规律,提高治疗效果具有积极意义。

本研究结果显示年龄、BMI、合并糖尿病和术前营养状况均为影响术后并发症发生的主要因素,经多因素Logistic回归分析显示年龄、BMI和合并糖尿病为术后并发症发生的独立危险因素,与国外相关文献报道相符^[9]。随着年龄的增长,患者机体功能逐渐衰退,新陈代谢中分解代谢大于合成代谢,组织愈合能力、机体伤口愈合能力、抗手术打击能力、抗感染能力等明显下降,因此增加了高龄患者术后并发症的发生风险^[10]。Kapritso等^[11]的研究结果也显示老年患者结直肠癌腹腔镜辅助手术术后并发症发生率显著高于青年患者。超重是指BMI ≥ 25 kg/m²的患者,即肥胖患者。随着人们生活水平的提高,饮食习惯和饮食结构均发生的较大改变,营养摄入远远高于机体需求,大量剩余能量以脂肪形式堆积于脂肪组织中,长此以往激活脂肪因子对机体产生慢性应激,导致脂肪代谢失衡,引起肥胖症^[12]。肥胖不仅是高血压、糖尿病、高血脂、动脉硬化性血管疾病发病的重要危险因素,患者腹部组织内脂肪大量蓄积也可严重影响手术操作,因而术后并发症发生几率升高^[13]。Fujimoto等^[14]的研究也指出超重患者较普通和消瘦患者在术后容易发生并发症。糖尿病临床发生率较高,患者常伴有慢性持续性上升的高血糖,机体对胰岛素需求量大增,加之内源性及外源性因素共同作用导致机体发生一系列病理变化。糖尿病不是单纯的一种疾病,而是能够影响机体正常营养代谢及内分泌失调的综合疾病,可影响全身脏器、延缓伤口愈合、降低抗感染能力,导致术后并发症发生率升高^[15]。Canda等^[16]的研究也指出合并糖尿病患者结直肠癌术后并发症发生率较未合并糖尿病患者更高。

总之,年龄、BMI和合并糖尿病为结直肠癌

腹腔镜辅助手术术后并发症发生的独立危险因素。因此,合理掌握适应症、严格控制糖尿病患者血糖水平、严格进行无菌操作、规范实施手术、术后加强围术期监控,尤其对于存在独立危险因素者加强并发症预防,对降低结直肠癌腹腔镜辅助手术术后并发症的发生率具有积极意义。

4 参考文献

- 1 沈焘, 李云峰, 孙圣茜. 腹腔镜结直肠癌诊治的进展. 实用癌症杂志 2011; 26: 543-545
- 2 龚涛, 王彤. 腹腔镜手术治疗结直肠癌进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2121-2126
- 3 卫生部医政司. 结直肠癌诊疗规范(2010年版). 中国医学前沿杂志(电子版) 2011; 3: 130-146
- 4 Park JS, Kang SB, Kim DW, Lee KH, Kim YH. Laparoscopic versus open resection without splenic flexure mobilization for the treatment of rectum and sigmoid cancer: a study from a single institution that selectively used splenic flexure mobilization. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: 62-68 [PMID: 19238070]
- 5 宁长青, 孙雪峰, 胡宗举. 腹腔镜辅助下结直肠癌根治术30例. 临床医学 2011; 31: 39-41
- 6 詹天成, 李明, 顾晋. 结直肠癌腹腔镜手术. 中国肿瘤 2011; 20: 194-199
- 7 付敬伟, 秦晓青, 储宪群, 王静, 高伟. 腹腔镜直肠癌根治术与开腹直肠癌根治术治疗直肠癌的近期疗效对比. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2475-2479
- 8 谢江波, 曾超, 王一任. 腹腔镜手术与传统开腹手术治疗结直肠癌的并发症比较的meta分析. 实用预防医学 2012; 19: 417-420
- 9 Son HJ, Lee HY, Park JW, Choi HS, Jeong SY, Oh JH. Cost-comparison of laparoscopic and open surgery for mid or low rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy: data from a randomized controlled trial. *World J Surg* 2013; 37: 214-219 [PMID: 22976792 DOI: 10.1007/s00268-012-1783-x]
- 10 卞正乾, 钟鸣, 唐伟军, 王辉, 丁圣豪, 秦骏, 沈火剑, 吴志勇. 80岁以上高龄结直肠癌患者接受腹腔镜辅助根治手术的围手术期安全性观察. 腹腔镜外科杂志 2009; 14: 41-44
- 11 Kapritsou M, Korkolis DP, Konstantinou EA. Open or laparoscopic surgery for colorectal cancer: a retrospective comparative study. *Gastroenterol Nurs* 2013; 36: 37-41 [PMID: 23364364 DOI: 10.1097/SGA.0b013e318280f867]
- 12 沈雄飞, 程勇, Gopall Jayprakash, 徐维. 腹腔镜辅助结直肠癌手术并发症相关风险因素分析. 中国肿瘤临床 2010; 37: 1354-1357
- 13 O'Connor G, Coates V, O'Neill S. Exploring the

- information needs of patients with cancer of the rectum. *Eur J Oncol Nurs* 2010; 14: 271-277 [PMID: 20236861 DOI: 10.1016/j.ejon.2010.01.024]
- 14 Fujimoto Y, Akiyoshi T, Kuroyanagi H, Konishi T, Ueno M, Oya M, Yamaguchi T. Safety and feasibility of laparoscopic intersphincteric resection for very low rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 645-650 [PMID: 20094813 DOI: 10.1007/s11605-009-1150-x]
- 15 陈海明, 陈福佳, 王金重, 郭永学, 林群护, 胡学升. 腹腔镜辅助结直肠癌手术并发症的临床分析. *实用癌症杂志* 2014; 29: 59-61
- 16 Canda AE, Terzi C, Gorken IB, Oztop I, Sokmen S, Fuzun M. Effects of preoperative chemoradiotherapy on anal sphincter functions and quality of life in rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 197-204 [PMID: 19784660 DOI: 10.1007/s00384-009-0807-y]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

WJG 总被引频次排名位于第 174 名

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology* (WJG)被Science Citation Index Expanded (SCIE)和MEDLINE等国际重要检索系统收录, 在国际上享有较高声誉和影响力. WJG在PubMed Central (PMC)统计, 单月独立IP地址访问58 257次, 全文网络版(HTML Full Text)下载94 888次, 全文PDF下载59 694次. 另外根据基本科学指标库(essential science indicators)统计, 2000-01-01/2010-12-31, SCIE检索的临床医学(clinical medicine)期刊有1 105种, 总被引频次排名, WJG位于第174名. (2011-05-14 马连生 董事长/总编辑)

放大色素内镜对结直肠肿瘤病灶形态及性质的判断价值

计小清, 孙超, 赵凤荣, 辛丽娟

背景资料
近年来随着生活水平的提高, 我国结直肠恶性肿瘤的发病率不断升高, 且进展期结直肠恶性肿瘤患者即使接受手术治疗, 其预后仍较差。若能在疾病早期进行明确的诊断与积极的治疗, 患者的生存质量可以得到有效地提高。内镜技术在大肠癌的早期诊断中占据着重要的地位, 临床许多治疗措施均参考内镜检查的结果。

计小清, 辛丽娟, 承德医学院中医系 河北省承德市 067000
孙超, 承德医学院附属医院 河北省承德市 067000
赵凤荣, 承德县医院重症监护室 河北省承德市 067400
计小清, 讲师, 主要从事中医方剂的研究。
作者贡献分布: 本文由辛丽娟设计; 研究过程由计小清、孙超及赵凤荣共同完成; 辛丽娟审核。
通讯作者: 辛丽娟, 实验师, 067000, 河北省承德市双桥区上二道河子, 承德医学院中医系. 401315971@qq.com
收稿日期: 2014-08-10 修回日期: 2014-08-22
接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-09-08

Magnifying chromoendoscopy for estimation of lesion histology and shape in colorectal neoplasia

Xiao-Qing Ji, Chao Sun, Feng-Rong Zhao, Li-Juan Xin

Xiao-Qing Ji, Li-Juan Xin, Department of Traditional Chinese Medicine, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
Chao Sun, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
Feng-Rong Zhao, Department of ICU, Chengde County Hospital, Chengde 067400, Hebei Province, China
Correspondence to: Li-Juan Xin, Laboratory Technician, Department of Traditional Chinese Medicine, Chengde Medical College, Shangerdaohezi, Shuangqiao District, Chengde 067000, Hebei Province, China. 401315971@qq.com
Received: 2014-08-10 Revised: 2014-08-22
Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To assess the application value of magnifying chromo-endoscopy in estimation of lesion histology and shape in colorectal neoplasia.

METHODS: Ninety-one patients with colorectal neoplasia who underwent endoscopic mucosal resection at the Affiliated Hospital of Chengde Medical College from March 2010 to February 2013 were included. Depressed lesions were classified into type 1 and type 2 according to the morphology of depressive areas in colorectal neoplasia by magnifying chromoendoscopy. The relationship between morphologic classification by histology and shape was studied with reference to pathological diagnosis after endoscopic mucosal resection.

同行评议者
刘海峰, 主任医师, 北京市武警总医院消化科

RESULTS: Lesions of different histological classification showed no statistical difference in the distribution of morphology ($P < 0.05$). Type 2 depressive lesions were more susceptible to high grade dysplasia or cancer than type 1 lesions (81.3% vs 31.0%, $\chi^2 = 10.405$, $P = 0.001$). The percentage of type 1 lesions with superficial mucosal or submucosal infiltration was statistically more than that of type 2 lesions (92.6% vs 50.0%, $\chi^2 = 10.608$, $P = 0.001$).

CONCLUSION: The morphology of superficial depression revealed by magnifying chromoendoscopy in colorectal neoplasia is highly correlated with the histology and invasive depth, which provides a basis for endoscopic mucosal resection.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Magnifying chromoendoscopy; Colorectal neoplasia; Histology; Shape

Ji XQ, Sun C, Zhao FR, Xin LJ. Magnifying chromoendoscopy for estimation of lesion histology and shape in colorectal neoplasia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3868-3871 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3868.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3868>

摘要

目的: 探讨放大色素内镜在判断结直肠肿瘤病灶形态与性质中的应用价值。

方法: 选取2010-03/2013-02于承德医学院附属医院接受内镜下黏膜切除术的结直肠肿瘤患者91例, 内镜检查中采用放大色素内镜将有凹陷的病灶分为1型凹陷与2型凹陷, 并根据内镜下黏膜切除术后的病理诊断判断病灶的形态与性质。

结果: 不同组织学分类病灶的形态学分布比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 2型凹陷的病灶中高度异型增生与腺癌所占的比例明显高于1型凹陷的病灶(81.3% vs 31.0%, $\chi^2 = 10.405$, $P = 0.001$); 1型凹陷的病灶中浸润深度位于黏膜层或黏膜下浅层的比例明显高于2型

病灶(92.6% vs 50.0%, $\chi^2 = 10.6$, $P = 0.001$).

结论: 放大色素内镜能够通过结直肠肿瘤表面的凹陷程度对病灶的性质及浸润深度进行判断, 可为内镜下黏膜切除术提供临床依据.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 放大色素内镜; 结直肠肿瘤; 形态; 性质

核心提示: 本研究结果显示不同组织学分类病灶的形态学分布的差异均无统计学意义($P > 0.05$); 2型凹陷的病灶中高度异型增生与腺癌所占的比例明显高于1型凹陷的病灶($P < 0.05$), 且2型凹陷的病灶中出现腺癌的比例也同样高与1型凹陷($P < 0.05$); 1型凹陷的病灶中浸润深度位于黏膜层或黏膜下浅层的比例要明显高于2型凹陷($P < 0.05$).

计小清, 孙超, 赵凤荣, 辛丽娟. 放大色素内镜对结直肠肿瘤病灶形态及性质的判断价值. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3868-3871 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3868.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3868>

0 引言

近年来随着人们生活水平的提高, 我国结直肠恶性肿瘤的发病率不断升高. 进展期结直肠恶性肿瘤患者即使接受手术治疗, 其预后仍不满意. 若能在疾病早期进行明确的诊断与积极的治疗, 患者的生存质量可以得到有效地提高. 内镜技术在大肠癌的早期诊断中占据重要地位, 临床许多治疗措施均参考内镜检查的结果^[1]. 虽然放大色素内镜操作耗时较长, 且过程繁琐, 但其对病灶边缘与表面腺管开口的状况有着更为清晰地显示, 对癌变可能性较高的病灶有着较高的检出率^[2]. 此类病灶, 普通内镜下能显示出不易识别的微小变化. 虽然此类病灶的形态与性质各不相同, 但国外的多中心研究表明病灶的性质、形态以及浸润深度存在一定的相关性, 这为后期的内镜治疗提供了更有力的临床依据^[3]. 本研究探讨放大色素内镜在判断结直肠肿瘤病灶形态与性质中的应用价值, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-03/2013-02于承德医学院附属医院接受内镜下黏膜切除术患者的临床资料, 纳入标准: (1)符合内镜下黏膜切除术的手术指征; (2)患者的凝血功能正常; (3)不合并肠梗阻、炎症

性肠病或家族性腺瘤性息肉病; (4)病灶的最大直径 ≤ 2 cm; (5)患者自愿签署书面知情同意书, 并经承德医学院附属医院伦理委员会审核通过. 根据纳入标准共有91例患者纳入本研究, 其中, 男56例, 女35例, 年龄48-72岁, 平均54.9岁 ± 3.8 岁.

1.2 方法 常规内镜下对结直肠癌患者进行检查, 对可疑病灶喷洒浓度为0.3%的靛胭脂. 采用放大内镜结合0.05%结晶紫与0.3%靛胭脂染色对平坦、凹陷或无蒂的病灶进行进一步观察, 将直径不超过高度1/2的病灶作为隆起型病灶, 高度不超过直径1/2的病灶作为平坦型病灶, 充气时或吸气时伴有持续性黏膜凹陷的病灶作为凹陷型病灶, 裂隙状或星芒状的病灶作为1型凹陷, 而圆盘状的病灶作为2型凹陷, 标准参考文献[4]. 检查完毕后实施内镜下黏膜切除术: 将生理盐水、肾上腺素及靛胭脂的混合液注入黏膜下, 使用全套技术将病灶抬起并切除, 完成后再次使用放大色素内镜病灶底部及切缘的四周进行探查, 证实无残留病灶. 术后对标本进行常规的固定与包埋, 并行常规HE染色, 对病灶浸润深度及异型增生程度进行评估. 评价标准: 浸润深度及异型增生程度的标准参考文献[5].

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计分析, 两组数据间计量资料使用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 检验标准为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 肠道病灶内镜下黏膜切除术组织学诊断与形态学分布 不同组织学分类病灶的形态学分布的比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表1).

2.2 肠道病灶内镜下黏膜切除术组织学诊断与表面凹陷形态分布 总计45例患者结直肠肿瘤病灶表面存在凹陷, 其中2型凹陷的病灶中高度异型增生与腺癌所占的比例明显高于1型凹陷的病灶[81.3%(13/16) vs 31.0%(9/29), $\chi^2 = 10.40$, $P = 0.001$], 且2型凹陷的病灶中出现腺癌的比例也同样高与1型凹陷[56.3%(9/16) vs 3.4%(1/29), $\chi^2 = 16.633$, $P = 0.000$](表2).

2.3 肠道病灶内镜下黏膜切除术组织学诊断与浸润深度的分布 1型凹陷的病灶中浸润深度位于黏膜层或黏膜下浅层的比例要明显高于2型病灶($P < 0.05$)(表3).

3 讨论

随着人们饮食习惯地改变, 以结直肠癌为代表

研究前沿
结直肠癌的发生发展受多个因素的影响, 目前尚没有完全治愈的方法, 故早期确诊并手术治疗对患者的预后有着极为重要的意义.

相关报道
文献报道, 阻断大肠癌腺瘤到癌的演变可以将癌症病灶的危险性降低55%-85%, 而临床上常规的肠镜检查对于早期大肠癌的漏诊率高达30%左右.

应用要点

本研究结果提示临床检查中应给予表现为2型凹陷的病灶充分的重视,在肠镜检查的过程中,通过对病灶形态的大致判断可以为下一步的内镜下治疗或手术切除提供一定的指导作用。

表 1 肠道病灶内镜下黏膜切除术组织学诊断与形态学分布 $n(\%)$

组织学分类	n	无蒂型	平坦或凹陷型	χ^2 值	P 值
轻度异型增生	48	19(67.9)	29(46.0)	3.705	0.054
高度异型增生	24	6(21.4)	18(28.6)	0.509	0.475
腺癌	19	3(10.7)	16(25.4)	2.530	0.112

表 2 肠道病灶内镜下黏膜切除术组织学诊断与表面凹陷形态分布 $n(\%)$

组织学分类	n	1型凹陷		2型凹陷		χ^2 值	P 值
		平坦、凹陷型	无蒂型	平坦、凹陷型	无蒂型		
轻度异型增生	23	18(75.0)	2(8.3)	3(12.5)	0(0.0)	0.329	0.567
高度异型增生	12	5(20.8)	3(12.5)	4(16.7)	0(0.0)	0.188	0.665
腺癌	10	1(4.2)	0(0.0)	8(33.3)	1(4.2)	0.124	0.725

表 3 肠道病灶内镜下黏膜切除术组织学诊断与浸润深度的分布 $n(\%)$

浸润深度	1型凹陷	2型凹陷	χ^2 值	P 值
黏膜层或黏膜下浅层	25(92.6)	9(50.0)	10.608	0.001
黏膜下深层	2(7.4)	9(50.0)		

的消化系肿瘤的发病率不断上升。进展期直肠癌即使行手术治疗,其预后也较差。结直肠癌的发生发展受多个因素的影响,目前尚没有完全治愈的方法,故早期确诊并手术治疗对患者的预后有着极为重要的意义^[6-10]。文献报道^[11],进行阻断结直肠腺瘤到癌的演变可以将病灶的危险性降低55%-85%,而临床上常规的肠镜检查对于早期大肠癌的漏诊率高达30%左右。

除肠道准备情况、操作人员的技术水平以及退镜时间等干扰因素外,病灶本身的形态与性质也与诊断的准确性有着密切的关系。尤其对形态为扁平或凹陷的病灶,发生癌变的风险较高,但正常内镜下此类病灶所发生的改变常常难以察觉。通过对肿瘤病理标本的回顾性分析,有学者发现平坦或凹陷型病灶在结直肠恶性肿瘤中所占的比例为15%-40%。这部分病灶的漏诊或不完全切除使得一部分接受过腺瘤切除的患者在3-5年之内仍演变为进展期恶性肿瘤,且50%以上的原位癌或浸润性癌灶是在平坦型与凹陷型病灶的基础上发展而来的,其发生恶变的风险是隆起型病灶的数倍^[12]。以往的观点认为息肉的大小与是否发生恶变密切相关,但当前的研究认为息肉的形态也至关重要,而放大色素内镜对于这类病灶的检出有着较强的优

势。文献报道放大色素内镜对于良恶性肠道肿瘤病灶鉴别的准确性高达95.6%,而常规内镜的准确性<80%,故放大色素内镜对进一步的内镜下治疗起到了很好的辅助作用^[13]。

平坦型或凹陷型病灶在常规内镜下的表现通常为黏膜轻微发红且脆性较高,其血管网分布与常见病灶不同,常变形或消失,触之易出血,病灶周围的黏膜形态较为多变^[14],故在内镜操作过程中,需对局部进行充分的冲洗。本次研究以内镜下黏膜切除的病理诊断结果为标准,对放大色素内镜诊断的准确性进行评估。本研究结果显示不同组织学分类病灶的形态学分布的差异比较均无统计学意义($P>0.05$);2型凹陷的病灶中高度异型增生与腺癌所占的比例明显高于1型凹陷的病灶($P<0.05$),且2型凹陷的病灶中出现腺癌的比例也同样高于1型凹陷($P<0.05$);1型凹陷的病灶中浸润深度位于黏膜层或黏膜下浅层的比例要明显高于2型凹陷($P<0.05$)。该结果提示临床检查中应给予表现为2型凹陷的病灶充分的重视,在肠镜检查的过程中,通过对病灶形态的大致判断可以为下一步的内镜下治疗或手术切除提供一定的指导作用。临床检查中应灵活使用放大色素内镜。研究显示病灶表面腺管开口形态对病灶是否为肿瘤及其浸润深度有

着良好的判断能力, 但该项技术的操作难度高, 亚型的分型较为复杂, 普及性较差。本研究结果提示2型凹陷的浸润程度更深, 但对于表面无凹陷的病灶或少部分凹陷病灶, 仍需要结合腺管开口形态对其进行判断。当前窄带成像技术与放大内镜一同结合起来用于肠道肿瘤的诊断, 该项技术通过光学增强技术提供的图像为临床医师提供黏膜血管的结构及形态, 但对于病灶浸润深度判断的准确性还有待提高^[15]。

总之, 放大色素内镜能够通过结直肠肿瘤表面的凹陷程度对病灶的性质及浸润深度进行判断, 为内镜下黏膜切除术提供了临床依据。

4 参考文献

- 1 孙弟. 内镜下括约肌切开与腹腔镜胆总管探查治疗胆总管结石疗效对比及适应群体. 安徽医学 2012; 33: 1495-1497
- 2 陈巍峰, 李全林, 周平红, 徐美东, 张铁群, 钟芸诗, 马丽黎, 秦文政, 胡建卫, 蔡明琰, 姚礼庆. 不同染色放大内镜方法在早期胃癌及癌前病变筛查中临床价值的前瞻性评估. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 662-667
- 3 Iovino P, Pascariello A, Russo I, Galloro G, Pellegrini L, Ciacci C. Difficult diagnosis of celiac disease: diagnostic accuracy and utility of chromo-zoom endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 233-240 [PMID: 23200727 DOI: 10.1016/j.gie.2012.09.036]
- 4 李晓波, 陈慧敏, 高云杰, 陈晓宇, 戈之铮. 结直肠肿瘤表面凹陷形态对判断病变性质及浸润深度的作用. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 60-63
- 5 廖艳, 沈磊, 罗和生, 沈志祥, 于皆平. 智能分光比色技术在诊断萎缩性胃炎中的应用价值. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 636-638
- 6 余月华, 马彬, 翟惠虹, 冯珊珊. 巨噬细胞移动抑制因子在大肠癌中的表达及意义. 广东医学 2012; 33: 3409-3412
- 7 田永, 邹艳芳, 徐峰. 大肠癌组织中Mina53和Mel-18蛋白的表达. 郑州大学学报(医学版) 2013; 48: 780-783
- 8 易慧智, 陈超, 屈建峰, 刘成柱. 老年大肠癌721例的临床及病理特点. 中国老年学杂志 2013; 33: 4867-4868
- 9 王海斌, 王任之, 刘秋龙, 梁小波, 张晓峰, 梁启廉. 癌基因B细胞特异的莫洛尼白血病毒插入位点1基因和埃兹蛋白在大肠癌组织的表达及意义. 中华实验外科杂志 2013; 30: 1292-1294
- 10 郝祥俊, 高雅然, 董昕, 孙阳, 孙美玉, 朱丹, 郑纪宇. 承德汉族人群大肠癌组织中MTHFR基因C677T多态性与P170糖蛋白表达的相关性. 中国老年学杂志 2012; 32: 2733-2734
- 11 Häfner M, Liedlgruber M, Uhl A, Vécsei A, Wrba F. Delaunay triangulation-based pit density estimation for the classification of polyps in high-magnification chromo-colonoscopy. *Comput Methods Programs Biomed* 2012; 107: 565-581 [PMID: 22325257 DOI: 10.1016/j.cmpb.2011.12.012]
- 12 王鼎鑫, 张立玮, 张月寒, 刘素丽, 于卫芳, 焦洋, 邢国璋, 张建生. 扫描电镜下大肠黏膜病变腺管开口变化的研究. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 319-321
- 13 Gupta T, Ibrahim M, Deviere J, Van Gossum A. Evaluation of Fujinon intelligent chromo endoscopy-assisted capsule endoscopy in patients with obscure gastroenterology bleeding. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4590-4595 [PMID: 22147964 DOI: 10.3748/wjg.v17.i41.4590]
- 14 张伟, 王芳军, 钱建忠, 李世兰, 刘鹏飞. 放大色素结肠镜识别直肠异常隐窝病灶的可靠性及准确性. 实用临床医药杂志 2011; 15: 52-53, 66
- 15 吴俊超, 杨锦林, 胡兵, 唐承薇. 内镜窄带成像技术在结肠肿瘤诊断中的价值. 中华消化内镜杂志 2009; 26: 353-356

同行评价
本研究设计合理, 结果可靠, 证据充分, 有一定的学术价值。

编辑 田滢 电编 都珍珠



经直肠超声检测的不同类型的输尿管下段梗阻性病变的影像学特点

王群梅, 付 华

背景资料
对于输尿管梗阻检测的主要影像学手段包括: X线、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、超声以及磁共振尿路水成像技术(magnetic resonance urography, MRU)。超声、CT、MRU检查对输尿管梗阻的检出率高, X线的检出率较低, 但相对于超声而言, CT、MRU检查的仪器以及检查费用均较贵, 不适合临床推广。

王群梅, 黔东南州人民医院超声科 贵州省凯里市 556000
付华, 黔东南州人民医院消化科 贵州省凯里市 556000
王群梅, 副主任医师, 主要从事心脏及腹部B超诊断的研究。
作者贡献分布: 此课题的设计、研究过程、数据分析及论文写作等由王群梅与付华共同完成。
通讯作者: 王群梅, 副主任医师, 556000, 贵州省凯里市黔东南州韶山南路31号, 黔东南州人民医院超声科。
wangqunmei@yeah.net
收稿日期: 2014-06-25 修回日期: 2014-07-15
接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-09-08

Clinical value of Transrectal ultrasound in diagnosis of obstructive lesions in the lower ureter

Qun-Mei Wang, Hua Fu

Qun-Mei Wang, Department of Ultrasound, Qiandongnan Prefecture People's Hospital, Kaili 556000, Guizhou Province, China

Hua Fu, Department of Gastroenterology, Qiandongnan Prefecture People's Hospital, Kaili 556000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Qun-Mei Wang, Associate Chief Physician, Department of Ultrasound, Qiandongnan Prefecture People's Hospital, 31 ShaoshanSouth Road, Qiandongnan Prefecture, Kaili 556000, Guizhou Province, China. wangqunmei@yeah.net

Received: 2014-06-25 Revised: 2014-07-15

Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To assess the clinical value of transrectal ultrasound in the diagnosis of obstructive lesions in the lower ureter.

METHODS: Clinical data for 100 patients with obstructive lesions in the lower ureter who treated at our hospital from January 2009 to January 2014 were retrospectively analyzed. The ultrasound features of different obstructive lesions were summarized, and the detection rate and coincidence rate for obstructive lesions in the lower ureter by transrectal ultrasound were recorded.

RESULTS: The detection rate of obstructive lesions in the lower ureter by transrectal ultra-

sound was 100%, and the coincidence rate was 95%. Different obstructive lesions had different ultrasound features.

CONCLUSION: Transrectal ultrasound has high value in the diagnosis of obstructive lesions in the lower ureter is high, with less harm to patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transrectal ultrasound; Ureter; Obstructive lesions; Clinical value; Accuracy; Coincidence

Wang QM, Fu H. Clinical value of Transrectal ultrasound in diagnosis of obstructive lesions in the lower ureter. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3872-3875
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3872.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3872>

摘要

目的: 观察直肠超声应用于诊断输尿管下段梗阻性病变的临床价值。

方法: 回顾性分析2009-01/2014-01来贵州省黔东南州人民经直肠超声检测的输尿管下段梗阻性病变的100例资料, 总结不同类型的输尿管下段梗阻性病变的超声特点, 并统计直肠超声诊断输尿管下段梗阻性病变的检出率和符合率。

结果: 直肠超声诊断输尿管下段梗阻性病变的检出率为100%, 诊断符合率为95%, 不同类型的输尿管下段梗阻性病变具有不同的超声影像学特点。

结论: 直肠超声应用于诊断输尿管下段梗阻性病变的临床价值高, 对患者的伤害小。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 直肠超声; 输尿管; 梗阻性病变; 临床价值; 准确率; 符合率

同行评议者
杨薇, 副教授, 副主任医师, 北京大学肿瘤医院超声科

核心提示: 在本次实验中发现, 直肠超声诊断输尿管下段梗阻性病变的检出率为100%, 诊断符合率为95%, 这100例患者中63例为输尿管结石, 7例为输尿管癌, 13例为输尿管狭窄, 输尿管受侵犯、压迫为17例. 这100例患者的输尿管下段梗阻性病变经手术证实的为52例, 经输尿管造影证实的有48例.

王群梅, 付华. 经直肠超声检测的不同类型的输尿管下段梗阻性病变的影像学特点. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3872-3875 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3872.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3872>

0 引言

输尿管下段梗阻性病变在以往的临床辅助检测中常常使用的检测方法为X线摄影与尿路造影, 但是X线摄影对于某些类型的输尿管下段梗阻性病变的诊断价值不大, 而尿路造影这种有创检查部分患者在临床上不适宜进行^[1,2]. 近些年来, 随着超声检测技术的不断进步, 输尿管下段梗阻性病变越来越多的开始应用超声进行检测^[1-4]. 目前直肠超声在国内被应用于评估梗阻性无精子症中, 也有对于输尿管下段梗阻的部分报道^[5,6]. 为了观察直肠超声应用于诊断输尿管下段梗阻性病变的临床价值, 我们特进行本次研究, 现将相关研究结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2009-02/2014-02来贵州省黔东南州人民医院经直肠超声检测的输尿管下段梗阻性病变的100例资料. 这100例患者中男性53例, 女性47例, 患者的年龄33-75岁, 平均年龄64.8岁±3.2岁. 在这100例患者的既往史中, 存在前列腺增生13例, 肾结石10例, 肾功能不全8例, 尿道外伤4例. 在临床表现上, 下腹部肿块10例, 尿频尿急30例, 无痛性血尿21例, 腰部胀痛19例, 血尿伴腰疼20例. 仪器为西门子-60型超声诊断仪, 使用的端扫式直肠超声探头的频率为5.0 MHz, 而使用的直肠腔内探头的频率设定为5-10 MHz, 而凸阵探头的频率为3.5 MHz.

1.2 方法

1.2.1 直肠超声检测: 在患者接受直肠超声检测前需要先排便, 并且需等待患者适当充盈膀胱之后再行直肠超声检测. 具体的直肠超声检测步骤如下: 所有患者均选择俯卧位进行初步的检测, 腹部的超声一直到涉及肾脏时均采用

常规的腹部超声检测方式, 一旦在检测中发现患者的肾盂出现明显的扩张, 此时则需要根据患者的体表投影以及实际的输尿管走向来进行跟踪, 当超声检测到患者的髂血管水平后, 嘱咐患者转换体位, 从俯卧位转换为仰卧位, 并继续向下进行对应的超声检测. 当最终完全排除患者患有输尿管结石后, 则开始对患者进行直肠内的超声检测, 对于男性患者而言, 让其选择的体位为左侧部的屈膝卧位, 而对女性患者而言则取截石位, 对于部分受肠道气体干扰严重的患者, 可改用臀高头低位进行检测. 在进行直肠超声检测前, 将涂抹了耦合剂的避孕套放置于探头的外套上, 操作人员在将双手消毒戴完手套后将探头深入患者的直肠内约为10-12 cm, 在往直肠内送探头的时候, 注意缓慢的旋转探头, 在整个深入的过程中注意让探头尽量靠近患侧一侧, 在不断的送入过程中不断寻找与膀胱相连的输尿管. 观察输尿管是否发生扩张, 一旦发生扩张, 观察输尿管整体的扩张程度如何, 扩张是否有延续出现, 一旦出现了延续, 延续到了什么部位. 对于已经发生扩张的输尿管, 重点观察其发生扩张后输尿管形态的变化, 同时通过超声回声的特征来对已经发生梗阻的输尿管的梗阻物的形态、特点以及与周围组织的关系进行判定, 通过上述观察来明确梗阻病变发生的可能病因. 若在超声检测中未发现为恶性肿瘤病变的可能性较大时, 则应该重点观测恶性肿瘤病变是否对输尿管壁进行了浸润, 一旦发现浸润, 则重点观察其浸润的范围为多少, 同时观察恶性肿瘤是否发生了转移, 一旦发生转移, 转移灶在哪个部位.

1.2.2 观察指标: 记录不同类型的输尿管下段梗阻性病变的超声特点, 并统计直肠超声诊断输尿管下段梗阻性病变的检出率和符合率.

2 结果

2.1 直肠超声检测情况 肠超声诊断输尿管下段梗阻性病变的检出率为100%, 诊断符合率为95%, 这100例患者中63例为输尿管结石, 7例为输尿管癌, 13例为输尿管狭窄, 输尿管受侵犯、压迫为17例. 这100例患者的输尿管下段梗阻性病变经手术证实的为52例, 经输尿管造影证实的有48例.

2.2 不同类型的输尿管下段梗阻性病变的经直肠超声检测的影像学特点 输尿管结石: 结石往

创新盘点
目前国内对于使用直肠超声检测输尿管下段梗阻性病变的文章报道较少, 本文将重点阐释直肠超声检测输尿管下段梗阻性病变的准确性和可行性.

名词解释

梗阻性尿路病变: 梗阻性尿路疾病是尿路的结构或功能改变妨碍了正常尿流, 有时可导致肾功能不全。梗阻性尿路疾病在任何年龄都很常见。有4%的患者在尸检中发现存在肾盂积水(一种肾脏病变的结果), 男女性别分布一样。梗阻性尿路疾病更常见于年龄>60岁的男性, 因为良性前列腺增生和前列腺癌的发生率增加。



图1 右侧输尿管壁结石.



图2 右侧输尿管壁囊肿伴结石.

往呈现为较强的回声光团或者是光斑, 且结石往往边界清楚, 后方可能伴随出现声影(图1), 结石的好发位置为输尿管的中下1/3段, 好发的输尿管节段为壁内段以及输尿管的三大生理弯曲处, 在本次研究中输尿管结石发生的比例为63%。输尿管癌: 可见输尿管管腔不间断的狭窄, 同时可见输尿管壁呈现为明显的僵硬, 这类患者往往会在输尿管腔内见到低、高回声的光团, 输尿管癌常常浸润输尿管管壁, 且常常与输尿管管壁的界限不清, 部分患者在超声检测中可见明显的淋巴结肿大。输尿管出口处囊肿: 在膀胱充盈的情况下, 可见在输尿管口处有明显的突出向内的圆形或者是半圆形的囊状物(图2), 该种囊状物往往内透声也较好, 且囊壁清晰, 囊状物与输尿管相通, 输尿管在发生囊性蠕动的同时, 囊状物的大小也会随之发生变化, 一旦囊肿发生收缩时, 在彩超下可见注入膀胱内部的彩色流动信号往往会呈现出“火苗样”飘动。输尿管狭窄: 输尿管会呈现出逐渐变细的趋势, 在整个输尿管特别狭窄的地段, 整个输尿管呈现出梭形, 超声显示未在管腔内见到梗阻物, 且整个管腔内部为光滑、平整无绕行变压。输尿管压迫、变形: 常常表现为患侧的肾盂或者是输尿管出现了不同程度的扩张, 可见梗阻部位输尿管明显的变形, 且同时可在输尿管内部或者是周围见到异常的软组织影。

3 讨论

输尿管下段梗阻的间接征象就是发生肾盂以及输尿管的扩张, 一旦在超声中观测到这些典型的输尿管下段梗阻病变状况, 则基本可以确定是因为输尿管发生了结石、囊肿、狭窄等病变, 当然也有极大的可能是因为输尿管受到了压迫或者是被恶性肿瘤侵袭所致^[3,4]。在本次实验中我们发现: 肠超声诊断输尿管下段梗阻性病变

的检出率为100%, 诊断符合率为95%, 这100例患者中63例为输尿管结石, 7例为输尿管癌, 13例为输尿管狭窄, 输尿管受侵犯、压迫为17例。这100例患者的输尿管下段梗阻性病变经手术证实的为52例, 经输尿管造影证实的有48例。

以往对于输尿管下段梗阻性病变常用影像学手段为尿路造影(包括排泄性尿路造影和逆行尿路造影), 经直肠超声相对于尿路造影而言其有如下优势: (1)对于这些有创的检查而言, 超声不仅能够更加直观的观测到病变处的情况, 而且超声本身作为一个无创的检查手段对患者的伤害也较小, 超声的上述特点决定了其对于某些特殊人群更具有适用性, 例如: 小儿和妊娠期合并输尿管病变的^[5,6]; (2)对于那些合并了肾脏严重损伤的患者, 输尿管已经发生了严重狭窄, 造影剂无法对输尿管进行完全充盈, 而经直肠的超声则能够很好地直观的观测病变的梗阻部位^[7]; (3)超声能够较好的显示软组织的病变情况, 因为超声对于软组织的分辨率极高, 能够对于输尿管内部是否发生实质性的病变做出一个准确的判断^[8,9]; (4)经直肠进行的超声检测因为能够不受肠道内部气体的影响, 从而能够更为准确的观测病变处的情况; (5)现在彩超的应用能够对输尿管的恶性病变做出一个较为准确的判断^[10,11]。据相应的研究显示, 通过观测积水肾阻力指数的高低能够较为准确的判定梗阻性和非梗阻性肾积水^[12]。上述这些特征决定了其能够间接的提供对于输尿管梗阻初期的诊断依据, 另一个彩超的优势在于其能够观测到喷尿口的动力学变化, 而有相应的学者研究显示对于正常人而言, 输尿管梗阻性患者的喷尿速度要显著长于正常人, 喷尿的时间要长于正常人, 喷尿的加速度也较正常人高, 通过对于上述速度的测量, 能够显著的区分输尿管扩张的输尿管梗

阻^[13]; (6)超声除了能够对病变进行单独检测外还能够引导进行其他的影像学检测, 比如超声就能够引导进行肾盂穿刺下的造影^[14]。

在利用经直肠超声检测输尿管下端梗阻性病变时, 在进行腹部超声检测的阶段, 对于那些体质较为肥胖的患者, 可以通过不同的方式对膀胱进行充盈, 增加输尿管的显示率; 操作人员必须熟悉输尿管的生理解剖结构以及扫描检测的技巧, 特别是重点检测三个生理性狭窄, 这样才能减少漏诊和误诊的发生^[15]。

4 参考文献

- 1 胡智安, 韩鄂辉, 张频, 朱剑芳. 经直肠/阴道彩色多普勒超声对急诊输尿管下段结石的诊断价值. 南昌大学学报医学版 2011; 51: 36-38
- 2 贾进正, 张克宁. 下腔静脉后输尿管并右输尿管上段结石1例. 医学影像学杂志 2010; 20: 1376, 1385
- 3 García-Aparicio L, Rodo J, Krauel L, Palazon P, Martin O, Ribó JM. High pressure balloon dilation of the ureterovesical junction--first line approach to treat primary obstructive megaureter? *J Urol* 2012; 187: 1834-1838 [PMID: 22425047 DOI: 10.1016/j.juro.2011.12.098]
- 4 吴志华, 徐忠华, 彭亮, 舒华宝, 龚晶晶, 王小娟, 朱东升. 下腔静脉后输尿管的超声诊断研究. 东南国防医药 2013; 15: 464-466
- 5 张毅, 王新生, 王正滨, 袁梅, 孙立江, 李玉军. 成人肾盂输尿管交界处梗阻性病变的临床病理学特点与超声诊断评价. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 6344-6349
- 6 张志强, 邓立新, 王宏志, 于霞. 泌尿系造影诊断下腔静脉后输尿管. 中国实用医药 2010; 5: 168-169
- 7 周环, 汪旭, 孙明军, 刘晓东, 王铁淳, 赵延辉, 张慧晶. 直肠类癌内镜诊断及治疗46例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 306-309
- 8 蒋燕东, 马逸宜, 朱栋晓. 输尿管结石致急性尿路梗阻伴肾周积液58例超声诊断分析. 蚌埠医学院学报 2012; 37: 1504-1505
- 9 陈争光, 余虹, 万青, 石欣, 王元媛. 超声在下腔静脉后输尿管疾病诊断中的价值. 中国中西医结合影像学杂志 2012; 10: 69-70
- 10 Abraham GP, Das K, Ramaswami K, Siddaiah AT, George D, Abraham JJ, Thampan OS. Laparoscopic reconstruction for obstructive megaureter: single institution experience with short- and intermediate-term outcomes. *J Endourol* 2012; 26: 1187-1191 [PMID: 22545777 DOI: 10.1089/end.2012.0039]
- 11 徐峰, 朱蒙蒙, 龚键, 乔凤雷. CPR技术在输尿管梗阻性疾病诊断中的应用. 齐齐哈尔医学院学报 2013; 34: 3209-3210
- 12 张林超, 张昊岳, 俊敏, 张凯, 范锐. 腺性输尿管炎六例诊疗分析. 中国医师进修杂志 2013; 36: 70-71
- 13 李亭, 郭春梅, 王成龙, 李真林, 张洪静, 伍兵. 螺旋CT尿路成像在上尿路梗阻性病变的运用及诊断价值. 华西医学 2011; 26: 702-706
- 14 Abou-Elela A, Torky M, Salah E. Clinical application of transperitoneal laparoscopic ureterovesical reimplantation in treatment of obstructive megaureter. *Chinese Journal of Urology* 2014; 35: 270-271
- 15 顾钱峰, 陈俊波, 任能. 多层螺旋尿路成像对原发性输尿管癌的诊断价值. 医学影像学杂志 2010; 20: 141-142

同行评价
直肠超声应用于诊断输尿管下段梗阻性病变的临床价值高, 对患者的伤害小, 临床推广价值高。

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



基层医院消化内科大肠埃希菌的感染现状及耐药性

黄健云, 芮勇宇, 莫和国, 许敏玲, 欧水连, 黎泳仪, 陆小琴, 邴晏如

背景资料
近年来, 在抗菌药物选择性压力下, 超广谱β-内酰胺酶(extended spectrum β-lactamases, ESBLs)在大肠埃希菌中的流行有上升趋势。为了有效控制细菌耐药, 保证医疗质量和医疗安全, 2012年底, 南方医科大学南方医院根据卫生部《抗菌药物临床应用管理办法》(卫生部令第84号)、《2012年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》要求和精神, 结合南方医科大学南方医院实际, 制定了小榄人民医院《抗菌药物临床应用专项整治活动方案》。

黄健云, 莫和国, 欧水连, 黎泳仪, 陆小琴, 邴晏如, 南方医科大学南方医院检验科 广东省中山市 528415
芮勇宇, 南方医科大学南方医院检验医学科 广东省广州市 510515
许敏玲, 南方医科大学南方医院消化内科 广东省中山市 528415
黄健云, 副主任医师, 主要从事微生物学和血液学的研究。
中山市医学科研基金资助项目, No. 2009063
作者贡献分布: 黄健云与芮勇宇对此文所作贡献均等; 此课题由黄健云、芮勇宇及莫和国设计; 研究过程由黄健云、莫和国、许敏玲、黎泳仪、陆小琴及欧水连操作完成; 数据分析由黄健云、芮勇宇、许敏玲及邴晏如完成; 本论文写作由黄健云、芮勇宇、许敏玲及莫和国完成。
通讯作者: 芮勇宇, 研究员, 510515, 广东省广州市广州大道北1838号, 南方医科大学南方医院检验医学科。
ryy13729852982@sina.com
电话: 020-61641888
收稿日期: 2014-06-19 修回日期: 2014-07-12
接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-08

Escherichia coli infection and drug susceptibility in gastroenterology department of a township hospital

Jian-Yun Huang, Yong-Yu Rui, He-Guo Mo, Min-Ling Xu, Shui-Lian Ou, Yong-Yi Li, Xiao-Qin Lu, Yan-Ru Bing

Jian-Yun Huang, He-Guo Mo, Shui-Lian Ou, Yong-Yi Li, Xiao-Qin Lu, Yan-Ru Bing, Department of Clinical Laboratory, Xiaolan Hospital Affiliated to South Medical University, Zhongshan 528415, Guangdong Province, China
Yong-Yu Rui, Department of Clinical Laboratory, South Hospital, South Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China
Min-Ling Xu, Department of Gastroenterology, Xiaolan Hospital Affiliated to South Medical University, Zhongshan 528415, Guangdong Province, China
Supported by: The Zhongshan Medicine and Science Research Program, No. 2009063
Correspondence to: Yong-Yu Rui, Researcher, Department of Clinical Laboratory, South Hospital, South Medical University, 1838 Guangzhou Avenue, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China. ryy13729852982@sina.com
Received: 2014-06-19 Revised: 2014-07-12
Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To investigate the current situation of *Escherichia coli* (*E. coli*) infection and drug susceptibility in gastroenterology department of township hospitals and to evaluate the efficiency of resistance control program that was

implemented in our hospital, so as to provide a scientific basis for clinical rational use of antibiotics.

METHODS: A France automatic microorganism identification and drug sensitivity analyzer (VITEK-2) was used for pathogen identification and drug sensitivity analysis. The drug resistance pattern of *E. coli* isolated from the samples obtained in 2012 (before the program was implemented) with that obtained in 2013 (after the program was implemented).

RESULTS: A total of 46 *E. coli* strains were isolated in 2012, and the detection rate of ESBLs-producing strains was 63.0%. Approximately 52.2% of the strains were isolated from the urinary system. A total of 50 *E. coli* strains were isolated in 2013, and the detection rate of ESBLs-producing strains was 56.0%. Approximately 74.0% of the strains were isolated from the urinary system. The rate of resistance of *E. coli* to beta-lactamases in 2013 was significantly lower than that in 2012, especially aztreonam, ceftazidime and cefepime ($P < 0.01$).

CONCLUSION: The rates of resistance of *E. coli* to 14 kinds of routine antibacterial drugs in 2013 are lower than those in 2012 in the gastroenterology department. The rates of resistance of *E. coli* to 3 kinds of antibacterial drugs decrease significantly.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Escherichia coli*; Drug resistance; Bacteria; Extended spectrum β-lactamases

Huang JY, Rui YY, Mo HG, Xu ML, Ou SL, Li YY, Lu XQ, Bian YR. *Escherichia coli* infection and drug susceptibility in gastroenterology department of a township hospital. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3876-3880
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3876.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3876>

摘要

目的: 了解基层医院消化内科大肠埃希菌的

同行评议者
谭周进, 教授, 湖南中医药大学

感染情况和评价《抗菌药物临床应用专项整治活动方案》的实施效果,为临床医生合理应用抗菌药物提供科学依据。

方法: 用法国梅里埃全自动微生物鉴定和药敏分析仪(france automatic microorganism identification and drug sensitivity analyzer, VITEK-2)对南方医科大学附属小榄医院2012-01/2013-12消化内科患者标本中分离的大肠埃希菌进行药敏分析,比较分析《抗菌药物临床应用专项整治活动方案》干预前(2012年)和干预后(2013年)消化内科大肠埃希菌的耐药性。

结果: 2012年和2013年分别分离出46株和50株大肠埃希菌;其主要来源于泌尿系统感染,分别占52.2%和74.0%;该项方案干预后,产超广谱 β 内酰胺酶(extended spectrum β lactamases)大肠埃希菌检出率由63.0%降为56.0%,其对常用 β 内酰胺类药物的耐药率低于干预前,尤其是氨曲南、头孢他啶和头孢吡肟的耐药率显著降低($P<0.01$)。

结论: 该项方案干预后,消化内科标本分离的大肠埃希菌对常用14种抗菌药物的耐药率低于干预前,其中有3种抗菌药物的耐药率显著降低。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 大肠埃希菌; 抗药性; 细菌; 超广谱 β -内酰胺酶

核心提示: 领导重视和信息化管理是有效执行和实施《抗菌药物临床应用专项整治活动方案》的关键。

黄健云, 芮勇宇, 莫和国, 许敏玲, 欧水连, 黎泳仪, 陆小琴, 邢晏如. 基层医院消化内科大肠埃希菌的感染现状及耐药性. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3876-3880 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3876.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3876>

0 引言

大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)是临床常见的条件致病菌之一,最常见的感染部位为泌尿道与肺部,同时他也是产超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum β -lactamases, ESBLs)最常见的细菌之一^[1,2]。近年来,在抗菌药物选择性压力下,ESBLs在*E. coli*中的流行有上升趋势^[3,4]。*E. coli*的耐药性产生的主要原因是菌株产生ESBLs及头孢菌素酶

(cephalosporinase, AmpC),第三、四代头孢菌素的广泛应用是导致该菌产生这两种酶的主要原因^[5,6]。由于南方医科大学附属小榄医院三、四代头孢菌素耐药率较高,尤其是头孢他啶和头孢吡肟。为了有效控制细菌耐药,保证医疗质量和医疗安全,2012年底,南方医科大学附属小榄医院根据卫生部《抗菌药物临床应用管理办法》(卫生部令第84号)、《2012年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》要求和精神,结合南方医科大学附属小榄医院实际,制定了小榄人民医院《抗菌药物临床应用专项整治活动方案》。为了了解消化内科*E. coli*的耐药现状和评价该方案的实施效果,本文对该方案干预前后消化内科*E. coli*的耐药性进行比较分析,现报导如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2012-01/2013-12消化内科患者感染标本(剔除同一患者相同部位的重复菌株)中分离鉴定的*E. coli*,共96株。大肠埃希氏菌ATCC25922,肺炎克雷伯菌ATCC700603。法国梅里埃全自动微生物鉴定和药敏分析仪(france automatic microorganism identification and drug sensitivity analyzer, VITEK-2)细菌鉴定药敏分析仪(法国梅里埃公司)。VITEK-2细菌鉴定药敏分析仪配套的GN(革兰阴性杆菌)鉴定卡及AST-GN13药敏卡。

1.2 方法

1.2.1 细菌鉴定及药敏试验: 细菌鉴定、ESBLs检测及药敏试验均使用法国生物梅里埃VITEK-2全自动细菌分析系统。其中鉴定试验用GN卡,ESBLs及药敏试验用AST-GN13卡。

1.2.2 干预措施: 南方医科大学附属小榄医院在2012年底制定了《抗菌药物临床应用专项整治活动方案》,对抗菌药物进行分级管理,一共分为三级。第一级为特殊使用抗菌药物:注射用盐酸头孢吡肟、碳青霉烯类注射用万古霉素、注射用替考拉宁、注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠,只有副主任医师及以上才具有这些药物的处方权;第二级为限制性使用抗菌药物:注射用三代头孢菌素、 β -内酰胺酶抑制剂及其配伍复方制、多西环素片、克拉霉素、氟康唑、洛美沙星、依诺沙星注射液、奥硝唑注射液、洛美沙星、依诺沙星注射液和奥硝唑注射液,主治医师及以上才具有这些药物的处方权;第三级为非限制使用抗菌药物:一、二代头孢菌素、环丙沙星、左氧氟沙星、复方新诺明、庆大霉

研发前沿
随着广谱抗生素的广泛应用,临床出现了大量的多重耐药菌,控制细菌耐药是全世界关注的热点问题。科学合理地使用抗生素是有效控制细菌耐药的关键。如何科学合理地使用抗生素是我们亟待研究的内容。

相关报道
郭秀丽和罗宏丽报道了《抗菌药物临床应用专项整治活动方案》干预后,不合理用药比例、患者住院天数、用药时间、抗菌药物费用和住院总费用显著降低。

创新盘点

本院虽为基层医院, 2010年检验中心实验室通过了ISO15198评审, 使全院的信息化管理与国际接轨。能利用信息化加强监测和实施抗菌药物临床应用分级管理, 且能及时准确地统计抗生素的使用率、使用强度和不合理使用率, 黄金岳和李丰年报导绝大多数基层医院尚未能利用信息化加强监测和实施抗菌药物临床应用分级管理。

表 1 该项方案干预前后消化内科大肠埃希菌耐药性比较

抗菌药物名称	干预前		干预后	
	<i>n</i>	耐药率(%)	<i>n</i>	耐药率(%)
头孢唑啉	32	69.6	32	64.0
头孢呋辛	29	63.0	28	56.0
头孢曲松	29	63.0	28	56.0
头孢他啶	20	43.5	11	22.0
头孢吡肟	13	28.3	6	12.0
氨苄西林	39	84.8	41	82.0
氨苄西林/舒巴坦	25	54.3	20	40.0
哌拉西林/他唑巴坦	0	0.0	0	0.0
氯曲南	23	50.0	15	30.0
庆大霉素	16	34.8	20	40.0
丁胺卡那霉素	1	2.2	0	0.0
环丙沙星	22	47.8	23	46.0
左旋氧氟沙星	21	45.7	22	44.0
复方新诺明	25	54.3	27	54.0
妥布霉素	12	26.1	10	20.0
呋喃妥因	5	10.9	4	8.0
头孢替坦	0	0.0	1	2.0
厄他培南	0	0.0	0	0.0
亚胺培南	0	0.0	0	0.0

素和丁胺卡那霉素等, 医师及以上具有这些药物的处方权。另外, 由院长负责督促该方案的执行和实施, 每月药事委员会对门诊用药处方和住院医嘱进行抽查, 并向全院通告不合理用药处方及医嘱的处罚情况。

统计学处理 采用WHONET5.5软件进行细菌耐药性分析, 应用SPSS13.0统计软件进行卡方检验分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 《抗菌药物临床应用专项整治活动方案》干预前(2012年)和干预后(2013年)消化内科*E. coli*的感染情况 2012年和2013年分别分离出46株和50株*E. coli*, 其主要来源于泌尿系统感染, 分别占52.2%(24/46)和74.0%(37/50); 其次是血液感染, 分别占28.3%(13/46)和22.0%(11/50)。

2.2 该项方案干预前后消化内科抗菌药物的使用情况比较 该项方案干预后, 消化内科的抗菌药物的使用率由42.5%降为35.4%, 抗菌药物的使用强度由41.6 DDDs降为37.2 DDDs, 不合理使用抗菌药物的比例由18.5%降为10.7%。

2.3 该项方案干预前后消化内科*E. coli*耐药性比较 该项方案干预后, 消化内科产ESBLs+*E. coli*检出率由63.0%(29/46)降为56.0%(28/50), 其

对常用14种抗菌药物的耐药率低于干预前, 尤其是氯曲南、氨苄西林/舒巴坦、头孢他啶和头孢吡肟等9种抗菌药物的耐药率显著降低($P<0.01$)(表1)。

3 讨论

近年来, 在抗菌药物选择性压力下, 临床出现了大量的多重耐药菌, 控制细菌耐药是全世界关注的热点问题。为了解决这个问题, 2012年国家卫生部发布了《抗菌药物临床应用管理办法》(卫生部令第84号)和《2012年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》。郭秀丽等^[7]和罗宏丽等^[8]报道了《抗菌药物临床应用专项整治活动方案》干预后, 不合理用药比例、患者住院天数、用药时间、抗菌药物费用和住院总费用显著降低。黄金岳等^[9]和李丰年等^[10]报导绝大多数基层医院尚未能利用信息化加强监测和实施抗菌药物临床应用分级管理, 导致基层医院对《抗菌药物临床应用专项整治活动方案》执行和实施的效果不理想。

南方医科大学附属小榄医院虽为基层医院, 2010年临床检验中心实验室通过了ISO15198评审, 使全院的信息化管理与国际接轨, 能利用信息系统加强监测和实施抗菌药物临床应

应用要点

南方医科大学附属小榄医院积极响应卫生部发布的《抗菌药物临床应用专项整治活动方案》, 结合南方医科大学附属小榄医院实际, 利用信息化管理系统, 对该方案的执行和实施取得初步成效, 值得进一步推广和加强。

用分级管理,且能及时准确地统计抗生素的使用率、使用强度和不合理使用率。干预措施显示,南方医科大学附属小榄医院制定的《抗菌药物临床应用专项整治活动方案》重点控制头孢吡肟、碳青霉烯类、三代头孢菌素和 β -内酰胺酶抑制剂及其配伍复方制剂的使用。由业务院长负责督促该方案的执行和实施,且每月药事委员会利用信息管理系统对门诊用药处方和住院医嘱进行抽查,并向全院通告不合理用药处方及医嘱的处罚情况。研究结果显示,该方案干预后,消化内科的抗菌药物的使用率由41.5%降为35.4%,抗菌药物的使用强度由41.6 DDDs降为37.2 DDDs,不合理使用抗菌药物的比例由18.5%降为10.7%。从消化内科患者标本分离的*E. coli*对常用14种抗菌药物的耐药率低于干预前,其中有3种抗菌药物的耐药率显著降低。2012年卫生部《抗菌药物临床应用管理办法》(卫生部令第84号)和《2012年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》明确规定,对主要目标细菌耐药率超过30%的抗菌药物,及时将预警信息通报医务人员;对主要目标细菌耐药率超过40%的抗菌药物,应当慎重经验用药;对主要目标细菌耐药率超过50%的抗菌药物,应当参照药敏试验结果选用;对主要目标细菌耐药率超过75%的抗菌药物,应当暂停临床应用。本研究结果显示,2013年肾消化内科患者标本分离的*E. coli*对氨苄西林耐药率已超过75%,已在本科室暂停临床应用该药对目标菌的治疗;对头孢唑啉、头孢呋辛、头孢曲松和复方新诺明的耐药率超过50%,本科室明确规定临床医师加强对目标菌的耐药监测,并参照药敏试验结果来选用这些药物;对环丙沙星、左旋氧氟沙星、庆大霉素和氨苄西林/舒巴坦的耐药率超过40%;对氨曲南的耐药率超过30%;对头孢他啶、头孢吡肟、妥布霉素、呋喃妥因和头孢替坦的耐药率均在30%以下;低于刘少华等^[11]和瞿渝佳等^[12]的报道。

随着广谱抗生素的广泛应用,特别是三、四代头孢菌素的使用率不断增高,*E. coli*出现了大量的多重耐药菌株。该菌的耐药性产生的主要原因是菌株产生ESBLs及AmpC酶^[13-17]。ESBLs是由质粒介导的能水解含氧氨基的 β -内酰胺酶类抗菌药物,并可被 β -内酰胺酶抑制剂抑制的一类 β -内酰胺酶,可通过接合、转化和传导等方式在细菌之间传递,导致耐药扩散^[18,19]。细菌

耐药性分为固有耐药和获得性耐药两类,固有耐药性是指细菌对某种抗菌药物的天然耐药性;获得性耐药是指细菌在接触抗菌药物后改变代谢途径,使自身具有抵抗抗菌药物而不被杀灭的能力^[20]。

总之,该方案干预后,消化内科的抗菌药物的使用率、使用强度、不合理使用抗菌药物的比例及*E. coli*的耐药率均明显降低。为该方案的进一步实施提供了依据,同时也为抗菌药物等的合理使用提供参考。

4 参考文献

- 1 王世瑜,刘晔华,陈锦艳,穆红.尿培养病原菌分布及耐药分析.中华医院感染学杂志 2013; 23: 5594-5596
- 2 黄健云,苏焕明,陈光辉,张莉宏,黄秀华.镇区医院产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌感染情况调查.现代预防医学 2013; 40: 3041-3043
- 3 郭爱萍,于秀娟,刘新风,王德景,郑文.胆道感染的病原菌分布及耐药性分析.中华医院感染学杂志 2013; 23: 5591-5593
- 4 冯美菊,张燕,罗予,郑鹏远.抗生素性腹泻肠道杆菌产超广谱 β -内酰胺酶基因型的调查.世界华人消化杂志 2010; 18: 883-888
- 5 骆成林,呼闻营,殷国建,睦振宇,程桂莲,王少峰.产ESBLs细菌在肝硬化合并自发性腹膜炎患者腹水中的检测及其耐药性.世界华人消化杂志 2009; 17: 1567-1569
- 6 苏丹虹,郭全会,卓超,易建云,杨灵,钟南山.2009年广州医学院第一附属医院细菌耐药性监测.中国感染与化疗杂志 2011; 11: 168-173
- 7 郭秀利,丁昊炜.我院妇产科抗菌药物临床应用专项整治前后情况对比.山西医药杂志 2014; 43: 330-331
- 8 罗宏丽,叶云,王述蓉,肖顺林,刘丹.抗菌药物专项整治前后某院血管外科围术期预防使用抗菌药物情况分析.重庆医学 2012; 41: 3448-3450
- 9 黄金岳,韩枫,宋华宁.徐州16家二级医院抗菌药物临床应用情况的调查分析.徐州医学院学报 2014; 34: 255-257
- 10 李丰年,魏志鸿.基层医院抗生素应用不合理状况分析.临床合理用药 2014; 7: 171
- 11 刘少华,刘琪.2008-2010年重庆市某院临床分离病原菌及耐药情况分析.重庆医学 2013; 42: 2384-2386
- 12 瞿渝佳,张秀瑜,王云英.2012年某医院临床病原菌分布及耐药监测性分析.重庆医学 2013; 42: 2514-2516
- 13 叶建敏.120例肺炎克雷伯菌ESBLs和AmpC酶检测及耐药分析.浙江实用医学 2009; 14: 69-70
- 14 Shakibaie MR, Adeli S, Salehi MH. Antibiotic resistance patterns and extended-spectrum β -lactamase production among *Acinetobacter* spp. isolated from an intensive care Unit of a hospital in Kerman, Iran. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012; 1: 1 [PMID: 22958725]
- 15 王瑶,徐英春,杨启文,谢秀丽,陈民钧.19家医院大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中TEM型 β -内酰胺酶的研究.临床检验杂志 2008; 26: 85-89
- 16 Sacha P, Wieczorek P, Hauschild T, Zórawski M, Olszańska D, Tryniszewska E. Metallo-beta-lactamases of *Pseudomonas aeruginosa*--a novel mechanism resistance to beta-lactam antibiotics. *Folia Histochem Cytobiol* 2008; 46: 137-142 [PMID: 18519228 DOI: 10.2478/v10042-008-0020-9]

名词解释
头孢菌素酶(AmpC酶):根据Bush-Jacoby-Medeiros(B-J-M)最新分类法, β -内酰胺酶分为4组,根据其氨基酸序列分为A、B、C、D 4种分子类别,AmpC酶为C类酶,属于I组;其可以由染色体介导,也可以由质粒介导,可分诱导型、结构型和质粒型等3种类型;AmpC酶对 β -内酰胺酶抑制剂不敏感。

同行评价

本文对《抗菌药物临床应用专项整治活动方案》实施前后基层医院消化内科*E. coli*的感染情况及耐药性进行了分析,为该方案的进一步实施提供了依据,同时也为抗菌药物等的合理使用提供参考。

- 17 陈淑贞, 钱元恕. AmpC酶的分类、检测与抑制策略. 国际检验医学杂志 2007; 28: 75-77
- 18 杨晓燕, 冯亚群, 张宝瑞, 符永玫, 张永标. 肺炎克雷伯菌感染临床分布及其ESBLs介导耐药的特征. 实用医学杂志 2011; 27: 3411-3413
- 19 Driffield K, Miller K, Bostock JM, O'Neill AJ, Chopra I.

Increased mutability of *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 1053-1056 [PMID: 18256114 DOI: 10.1093/jac/dkn044]

20 谢朝云, 熊芸, 白瑶, 孙静, 胡阳, 宋晓霞. ICU与非ICU肺炎克雷伯菌感染的耐药性分析. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 5815-5817

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014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^a*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*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/°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 cm×4.5 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.

幽门螺杆菌感染与食管乳头状瘤发病的相互关系

丘延俊, 叶惠惠, 张凌云, 麦燕贞, 叶银凤, 杜宝如

丘延俊, 麦燕贞, 叶银凤, 杜宝如, 广东医学院附属医院高明区人民医院消化内镜中心 广东省佛山市 528500
叶惠惠, 张凌云, 广东医学院附属医院高明区人民医院消化内科 广东省佛山市 528500

丘延俊, 主要从事消化系统疾病的消化内镜诊治。

作者贡献分布: 丘延俊与叶惠惠对此文所作贡献均等; 此课题由丘延俊与叶惠惠设计; 研究过程由丘延俊、叶惠惠、张凌云、麦燕贞、叶银凤及杜宝如完成; 本论文写作、修改由丘延俊与叶惠惠完成。

通讯作者: 叶惠惠, 医师, 528500, 广东省佛山市高明区康宁路1号, 广东医学院附属医院高明区人民医院消化内科。

bandye0312@sina.com

电话: 0757-88823354

收稿日期: 2014-05-27 修回日期: 2014-06-22

接受日期: 2014-07-05 在线出版日期: 2014-09-08

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and occurrence of esophageal papilloma

Yan-Jun Qiu, Hui-Hui Ye, Ling-Yun Zhang,
Yan-Zhen Mai, Yin-Feng Ye, Bao-Ru Du

Yan-Jun Qiu, Yan-Zhen Mai, Yin-Feng Ye, Bao-Ru Du, Center of Digestive Endoscopy, Gaoming District People's Hospital, Affiliated Gaoming Hospital of Guangdong Medical College, Foshan 528500, Guangdong Province, China
Hui-Hui Ye, Ling-Yun Zhang, Department of Gastroenterology, Gaoming District People's Hospital, Affiliated Gaoming Hospital of Guangdong Medical College, Foshan 528500, Guangdong Province, China

Correspondence to: Hui-Hui Ye, Physician, Department of Gastroenterology, Gaoming District People's Hospital, Affiliated Gaoming Hospital of Guangdong Medical College, 1 Kangning Road, Gaoming District, Foshan 528500, Guangdong Province, China. bandye0312@sina.com

Received: 2014-05-27 Revised: 2014-06-22

Accepted: 2014-07-05 Published online: 2014-09-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical and endoscopic characteristics of esophageal papilloma (EP) and the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and the occurrence of EP.

METHODS: Eighty-two patients with EP (experimental group) who underwent endoscopy and were pathologically confirmed using biopsy specimens at our hospital from April 2012

to April 2014 were retrospectively analyzed to summarize the endoscopic performance and pathological features of EP. Meanwhile, 1000 patients with chronic superficial gastritis diagnosed by endoscopy in the same period were randomly selected and used as controls. The rate of *H. pylori* infection between the two groups was compared.

RESULTS: There was no significant gender difference among 82 cases of EP, which could occur throughout the whole esophagus and had varied shapes (mostly spherical or hemispherical sessile polyp-like bulges). EP were mostly single and had soft texture, gray color, and a diameter ≤ 0.5 cm. No malignancy was found by pathological examination among the EP. There were no statistical differences in age or gender between the two groups of patients ($P > 0.05$). The rate of *H. pylori* infection was significantly lower in the experimental group than in the control group (21.95% vs 67.4%, $P < 0.01$).

CONCLUSION: The rate of *H. pylori* infection in patients with EP was significantly lower than that in the control group, suggesting that *H. pylori* infection might have an inhibitory effect on the occurrence of EP.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal papilloma; *Helicobacter pylori* infection

Qiu YJ, Ye HH, Zhang LY, Mai YZ, Ye YF, Du BR. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and occurrence of esophageal papilloma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3881-3886 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3881.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i25.3881>

摘要

目的: 探讨食管乳头状瘤(esophageal papilloma, EP)的临床胃镜特点及其与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染

背景资料
食管乳头状瘤(esophageal papillomas, EP)是起源于食管鳞状上皮的息肉样肿瘤,自1959年经首次报道并经病理学证实以来,愈来愈受人们的关注。而幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)自1982年被Warren等发现以来,一直是上消化道疾病研究的热点。

同行评议者
杜奕奇, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院

研发前沿

过去一直认为食管乳头状瘤在临床上较罕见,但近几年随着内镜技术的应用和发展,检出率逐年提高,而*H. pylori*感染与慢性胃炎、消化性溃疡等上消化道疾病的发生密切相关,但是关于食管乳头状瘤与*H. pylori*感染的相互关系尚未见报道。

cobacter pylori, *H. pylori*)感染的相互关系。

方法: 回顾性总结分析广东医学院附属医院高明区人民医院消化内镜中心2012-04/2014-04行胃镜检查并经活检标本病理证实的82例EP患者,选取该82例患者作为试验组,分析其胃镜下表现、病理特征;并随机选取同期行胃镜检查诊断为慢性浅表性胃炎的患者1000例作为对照组,分析两者*H. pylori*阳性感染率的统计学差异。

结果: (1)82例行胃镜检查发现的EP患者无明显性别差异,EP可发生于全段食管,形态多样,多呈球形或半球形广基息肉样隆起,质地软,色灰白,单发多见,直径多 ≤ 0.5 cm; (2)82例EP患者经病理检查,均未见恶变; (3)82例EP患者与1000例慢性浅表性胃炎患者在年龄、性别方面无统计学差异($P>0.05$),其*H. pylori*阳性感染率分别为21.95%及67.4%,两者相比,差异有统计学意义($P<0.01$)。

结论: *H. pylori*在EP中的感染率明显低于对照组,提示*H. pylori*感染可能对EP的发病起着一定的反作用,其确切关系有待进一步研究。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管乳头状瘤; 幽门螺杆菌感染

核心提示: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)在食管乳头状瘤(esophageal papilloma, EP)患者中的感染率明显低于慢性浅表性胃炎组患者,初步推测, *H. pylori*感染可能对EP的发病起反作用。

丘延俊, 叶惠惠, 张凌云, 麦燕贞, 叶银凤, 杜宝如. 幽门螺杆菌感染与食管乳头状瘤发病的相互关系. 世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3881-3886 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3881.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3881>

0 引言

食管乳头状瘤(esophageal papilloma, EP)是一种发生于食管黏膜鳞状上皮的息肉样肿瘤,因其组织学上呈现乳头状结构,轴心为血管结缔组织,表面被覆增生成熟的鳞状上皮,故称为食管鳞状上皮乳头状瘤,简称食管乳头状瘤。过去一直认为食管乳头状瘤比较罕见,但随着内镜技术的广泛应用和不断发展,其检出率逐渐提高,但其病因、发病机制尚不明确。自1982年幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)被澳大利亚

学者Warren等^[1]发现以来, *H. pylori*一直是上消化道疾病研究的热点。目前已知*H. pylori*感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴瘤的发生密切相关,但是其与EP的相互关系尚未见报道。我们拟通过回顾性分析82例EP的常规检查及*H. pylori*检测,探讨EP的临床症状、胃镜下表现、病理特征及其与*H. pylori*感染之间的相互关系。

1 材料和方法

1.1 材料 广东医学院附属医院高明区人民医院消化内镜中心2012-04/2014-04共行胃镜检查8899例,经胃镜检查初步诊断为EP 82例,占同期胃镜检查的0.0921%(82/8899)。除近4 wk内曾行*H. pylori*根除治疗及服用铋制剂、质子泵抑制剂及其他抗菌药物者。该82例患者作为试验组,其中男性39例,女性43例,年龄18-73岁,平均年龄45.34岁 \pm 7.42岁,高发年龄段为30-50岁,占56.2%。另选取同一时期经我院胃镜诊断为慢性浅表性胃炎的患者1000例作为对照组,其中男性458例,女性542例,年龄21-84岁,平均年龄35.19岁 \pm 2.38岁。

1.2 方法 使用的胃镜为Olympus GIF-H260及GIF-Q180。检测*H. pylori*时用胃镜在距幽门2-5 cm处取胃黏膜组织,用胃*H. pylori*快速检测试纸(Guangzhou BeiSiQi diagnose reagent Co., LTD.)行快速尿素酶测定,根据试纸颜色变化判断是否感染*H. pylori*。患者在行胃镜检查过程中如发现 ≤ 0.5 cm的EP病变则在退镜时用活检钳作全瘤咬除活检(75例),对 >0.5 cm的EP病变则采用高频电热活检钳作内镜下电切(7例),摘除前先参照活检钳杯口距离测量EP的大小。选取的标本用750 mL/L乙醇溶液固定,常规病理切片检查,所有组织标本进行病理学检查均由2名病理医师进行交叉盲法读片。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件。计量资料采用mean \pm SD表示,计量资料如为正态分布,且各组间具有方差齐性采用*t*检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现 试验组患者均有不同的临床表现:反酸嗝气8例(9.76%),胸骨后闷胀2例(2.44%),胸骨后烧灼感1例(1.22%),吞咽阻塞感2例(2.44%),剑突下或上腹痛66例(80.49%),恶心、呕吐、腹

相关报道

许多学者报道EP与胃食管返流病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)引起的黏膜损伤有一定关系,而众多文献又报道*H. pylori*感染与GERD之间存在一定的关系,具体关系存在争议:部分学者报道*H. pylori*可促使GERD的发生;部分学者提出*H. pylori*可能对GERD的发生具保护作用;另有一些学者提出*H. pylori*与GERD之间无相关关系。

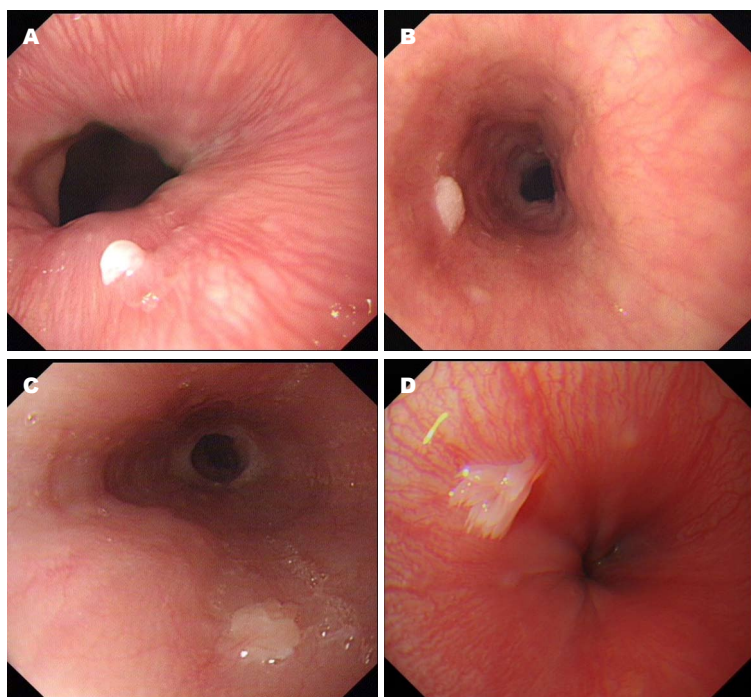


图1 内镜下EP形态。A: EP呈半球形广基息肉样隆起, 表面光滑, 色泽乳白; B: EP呈半球形广基息肉样隆起, 表面呈颗粒状, 色泽乳白; C: EP带蒂, 表面分叶状, 色泽略发红, 近似食管黏膜; D: EP带蒂, 表面分叶状, 可成柔软珊瑚状, 色泽略发红, 近似食管黏膜。EP: 食管乳头状瘤。

创新盘点
本文首次报道 *H. pylori* 在 EP 患者中的感染率明显低于慢性浅表性胃炎组患者, 初步推测, *H. pylori* 感染与 EP 的发病可能存在一定的关系。

表1 EP组、慢性浅表性胃炎组 *H. pylori* 感染率比较 $n(\%)$

分组	<i>n</i>	<i>H. pylori</i> 阳性	<i>H. pylori</i> 阴性
EP组	82	18(21.95) ^b	64(78.05)
慢性浅表性胃炎组	1000	674(67.40)	326(32.60)

^b $P < 0.01$ vs 慢性浅表性胃炎组。EP: 食管乳头状瘤。 *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

胀39例(47.56%), 纳差、乏力4例(4.88%), 黑便1例(1.22%), 消瘦1例(1.22%), 心悸2例(2.44%)。从出现症状到胃镜检查的时间为20 d-10年。

2.2 内镜下特征 试验组患者行常规胃镜检查, 结果显示: (1)病变部位: 可发生于全段食管, 其中食管上段32例(39.02%), 食管中段22例(26.83%), 食管下段28例(34.15%); (2)病变个数: 单发者77例, 多发者5例(3例为2枚, 2例为3枚); (3)病变大小直径多数为 ≤ 0.5 cm, 最大直径1.1 cm; (4)病变形态: 82例89枚EP中呈球形或半球形广基息肉样隆起者39枚, 带蒂者17枚, 注水后呈漂浮状, 表面呈分叶状者41枚, 部分似一簇白色绒毛或柔软珊瑚, 表面光滑者20枚, 表面呈颗粒状者16枚; (5)病变色泽: 呈乳白色者60枚, 色泽近似食管黏膜略发红者22枚(图1); (6)病变质地: 柔软, 活检钳触动可变形; (7)其他: 伴随子宫颈癌1例, 未发现伴随其他部位恶性肿瘤病例。

2.3 病理特征 与正常胃黏膜组织相比, EP患者病理特征表现为: 表层为增生的鳞状上皮, 有显著

的角化过程, 中间为血管结缔组织, 鳞状上皮保持了正常的细胞极向和分化, 无分化不良。上皮层增厚, 棘细胞层肥厚, 基底膜完整, 上皮层内可见挖空细胞。所有试验组患者组织学分类均为鳞状上皮乳头状瘤(图2)。

2.4 试验组与对照组 *H. pylori* 阳性感染率比较 试验组患者与对照组患者在年龄、性别方面并无统计学差异($P > 0.05$)。其中, 试验组患者中有18例感染 *H. pylori*, 感染率21.95%(18/82); 对照组患者中有674例感染 *H. pylori*, 感染率67.4%(674/1000)。两组相比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$)(表1)。

2.5 内镜下治疗 行常规胃镜检查发现病变后, 若EP直径 ≤ 0.5 cm, 则直接用活检钳摘除送病理, 对于EP直径 > 0.5 cm, 病例经首次活检病理证实后择期行内镜下高频电切除。无论病灶大小, 经内镜下治疗均无明显出血和穿孔, 对于连续咬检EP患者, 其食管局部都会呈现类似黏膜剥脱的外观, 仅少许渗血, 未做特殊处理。

3 讨论

尽管食管乳头状瘤早于1959年就由Adler等^[2]首次报道并经病理学证实, 但其仍为较罕见的食管良性肿瘤。其起病隐匿, 20世纪70年代前多在尸检中发现, 其尸检检出率为0.01%^[3], 后随着内镜检查的普及及发展, 该病的发现有增多趋势。据Terada^[4]报道, 在连续收集的910例食管标本中, EP检出率占4.5%, 而国内文献报道该

应用要点
本文的研究结果有助于提高消化内科医师对EP及*H. pylori*感染相互关系的认识,并为EP的防治及*H. pylori*的根除策略提供一定的指导。

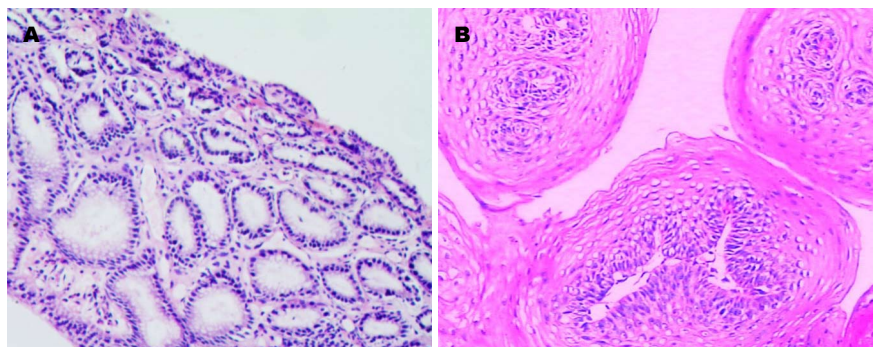


图 2 胃黏膜组织的病理特征(HE染色 × 100). A: 正常胃黏膜组织的病理特征; B: EP胃黏膜组织的病理特征. EP: 食管乳头状瘤。

病在上消化道中的总检出率为0.05%-0.25%^[5], 国外文献报道其在上消化道中的总检出率为0.01%-0.45%^[6], 我院总检出率为0.0921%, 与文献报道一致. EP以单发为主, 多发的少见, 但Park等^[7]报道了1例69岁胃癌晚期行胃大部切除术患者, 在术后2年行胃镜检查中发现该患者从梨状窝至食管-胃吻合口处可见多发(>100枚)无蒂、结节状EP, 这是目前为止报道的最多枚数的EP. 我院收集资料显示EP多发者仅5例(3例为2枚, 2例为3枚). 男女均可发病, 国外报道男性发病率高于女性, 我院资料显示女性43例, 男性39例, 发病比例为1.1:1, 无明显性别差异. 该病可发生于任何年龄, 但多见于中老年人, 我院收集资料显示患者发病平均年龄为45.34岁, 高发年龄段为30-50岁, 占56.2%, 与文献报道基本一致^[8,9]. 早在1974年, Benisch等^[10]就报道EP并无特异性临床表现, 但摘除EP后, 患者的吞咽困难症状可有所改善. Sandvik等^[11]则报道EP位于中上1/3食管的患者表现出吞咽困难及胸骨后疼痛, 提示EP患者可伴发吞咽困难、胸骨后不适. 我院资料亦显示该病无特异性临床表现, 以上腹部症状居多, 有极少数患者可有吞咽阻塞、胸骨后烧灼感. 其中仅有1例患者伴发子宫颈癌.

EP的最显著特征是具有乳头状结构, 内镜下近距离观察较易辨认, 但因EP形态多样, 可呈现球形或半球形隆起、分叶状、羽毛状等形态, 病理检查仍为其诊断关键, 且需注意与食管黏膜白斑、糖原性棘皮病、食管息肉、寻常疣, 特别是早期食管癌、疣状癌相鉴别. 我院所有EP患者经病理检查均未见恶变细胞, 提示其为良性病变, 但有学者报道了一例经病理检查后发现EP癌变(上皮内癌)的病例, 提示EP有恶变可能^[12]. 因此, 关于EP的转归仍需人们的关注. EP全程食管均可发病, 但文献报道多见于中下段食管, 我院资料显示EP位于食管上段占39.02%, 食管中段占26.83%, 食管下段占

34.15%, 并无显著性差异, 这与Terada等^[4]报道的情况大体一致: 41例EP患者中, 6例位于颈段食管, 12例位于上段食管, 11例位于中段食管, 12例位于下段食管.

由于EP病因不明, 发病机制也有争议, 常认为是食管慢性炎症刺激、黏膜损伤后再生结果, 如与胃食管返流病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)、食管裂孔疝、食管炎以及其他物理化学因素刺激如吸烟饮酒机械操作等引起黏膜损伤有关. 在众多报道EP的国家中, 欧洲国家较为普遍, 其报道率约占75%^[13], 这是否意味着EP的发生与饮食结构有关尚有待思考. 因部分EP的外观和组织学变化与湿疣相似, 呈增生的乳头状结构, 有的还有挖空细胞和双核细胞, 故推测EP与人乳头状瘤病毒(human papilloma-virus, HPV)感染有关, 此推测自1982年提出以来, 引起了越来越多学者的关注. 有学者通过免疫组织化学发现多发性EP存在低危型HPV阳性表达^[14], 并经PCR检测出HPV DNA的存在^[15], 特别是HPV 16亚型^[14], 认为EP与HPV感染有关. 然而众多文献报道中关于EP的HPV检测结果并不一致, 有学者报道EP患者HPV DNA检测结果阴性^[6,7,16,17], 认为EP与HPV感染无关. 针对这些相悖的结果, Syrjänen等^[18]通过Meta分析总结了来自不同地域的427例EP, 其中有132例(30.9%)检测出HPV DNA阳性, 而这一阳性检出率与HPV检测方法或地理区域并无显著关系, 提示EP与HPV感染的确切关系仍有待于进一步探讨.

*H. pylori*感染是人类最常见的细菌感染之一, 其全球总感染率超过50%^[19]. 他是慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴瘤等的致病因素之一, 但是关于他与EP的相互关系暂未见报道. 许多学者提到GERD以及其他物理化学因素刺激等引起损伤黏膜与EP有一定关系, 而许多文献又报道*H. pylori*与GERD之间的关系存在争议: Polat等^[20]提出*H. pylori*可促使GERD

的发生, 且 *H. pylori* 感染强度与 GERD 分级存在明显相关; 而一些学者提出根除 *H. pylori* 可能会增加 GERD 发生的危险性^[21], 提示 *H. pylori* 可能对 GERD 的发生、发展具有保护作用; 但另有一些学者提出 *H. pylori* 与 GERD 之间无相关关系^[22, 23]. 基于此, 我们对 *H. pylori* 与 EP 的相互关系进行了探讨. 由于慢性浅表性胃炎在中国是一个极其常见的消化系统疾病, 因此我们选取慢性浅表性胃炎患者作为对照组, 以比较其与 EP 患者的 *H. pylori* 感染率, 并事先比较两组患者在性别、年龄方面的统计学差异. 结果显示, 两组患者在性别、年龄方面并无统计学差异 ($P>0.05$), 而 EP 组患者 *H. pylori* 阳性感染率为 21.95%, 慢性浅表性胃炎组患者为 67.4%, 两组之间存在显著性差异 ($P<0.01$), 可见, *H. pylori* 在 EP 中的感染率明显低于对照组. 据此, 我们可以初步推断 *H. pylori* 感染与 EP 的发病可能存在着一定的反作用, 其机制尚不明确, 推测可能为: (1) *H. pylori* 感染可刺激 G 细胞分泌胃泌素, 加快胃排空, 且 *H. pylori* 可产生尿素酶, 尿素酶能分解尿素产生氨中和胃酸, 升高胃内 pH 值, 减少胃蛋白酶原的激活, 从而减轻胃内容物偶反流入食管后对食管的化学性刺激; (2) *H. pylori* 感染导致胃炎, 近端胃体持续释放炎症介质, 直接或间接地影响食管黏膜, 提高食管对酸等化学刺激的敏感性. 但关于其中的具体机制仍需进一步探讨. 由于用快速尿素酶试验检验 *H. pylori* 的感染情况存在一定的假阴性率, 由此关于 EP 组患者及慢性浅表性胃炎组患者的 *H. pylori* 阳性感染率可能均存在一定的误差, 因此我们认为对于 *H. pylori* 感染同 EP 发病的相互关系尚有争议.

目前多数学者认为 EP 发病原因是多因素共同作用的结果: 即有害化学物质和慢性刺激存在, 如黏膜损伤后再生、GERD、食管炎、食管裂孔疝等刺激激活 HPV 感染、HPV 作为其他因素与黏膜刺激起协同作用. 而通过我们的研究发现 *H. pylori* 在 EP 中的感染率明显低于对照组, 初步推测, *H. pylori* 感染可能对 EP 的发病起反作用.

目前认为 EP 为来源于上皮组织的食管息肉样良性肿瘤, 呈外向性生长, 一般较局限, 无突破基底层向深层浸润生长的现象. 但有学者报道其有恶变可能^[11], 且随着瘤体增大, 有可能引起不适或梗阻症状, 因而一旦发现, 即应及时行内镜下治疗. 对于瘤体直径 ≤ 0.5 cm 的 EP, 可直

接采用活检钳作全瘤咬除, 经济简便, 且一般出血量少, 出血多者可内镜下喷洒去甲肾上腺素进行止血; 对瘤体直径 >0.5 cm 的 EP, 可采用高频电凝切除, 由于 EP 起源表浅, 与下层组织分界清晰, 因此切除时, 残基不必过度处理, 以减少并发病的发生.

总之, EP 作为一种发生于食管黏膜鳞状上皮的息肉样肿瘤, 检出率逐渐提高, 其病因尚不明确, 但 *H. pylori* 感染可能对 EP 的发生起一定的反作用, 其确切关系有待进一步研究. 且一经发现, 即应及时对 EP 行内镜下治疗.

4 参考文献

- 1 Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275 [PMID: 6134060]
- 2 Adler RH, Carberry DM, Ross CA. Papilloma of the esophagus: association with hiatal hernia. *J Thorac Surg* 1959; 37: 625-635 [PMID: 13655317]
- 3 Orłowska J, Jarosz D, Gugulski A, Pachlewski J, Butruk E. Squamous cell papillomas of the esophagus: report of 20 cases and literature review. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 434-437 [PMID: 8122660]
- 4 Terada T. A clinicopathologic study of esophageal 860 benign and malignant lesions in 910 cases of consecutive esophageal biopsies. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 191-198 [PMID: 23330004]
- 5 宗晔, 于中麟, 吴咏冬, 张澍田. 食管乳头状瘤的内镜表现及临床分析. *中华内科杂志* 2007; 46: 761-762
- 6 Mosca S, Manes G, Monaco R, Bellomo PF, Bottino V, Balzano A. Squamous papilloma of the esophagus: long-term follow up. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 857-861 [PMID: 11555097 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02531.x]
- 7 Park SH, Bang BW, Kim HG, Shin YW, Kim L. A case of esophageal squamous papillomatosis. *Korean J Intern Med* 2012; 27: 243 [PMID: 22707902 DOI: 10.3904/kjim.2012.27.2.243]
- 8 廖嘉忠. 319例食管乳头状瘤临床内镜诊治分析. *微创医学* 2012; 7: 417-419
- 9 黄焕军, 郑要初, 程斌, 杨玉珍, 王南下. 胃镜及内镜超声在食管乳头状瘤诊治中的价值. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 825-828
- 10 Benisch BM, Mantell C. Multiple squamous papillomas of the esophagus. *Arch Otolaryngol* 1974; 100: 379 [PMID: 4429484 DOI: 10.1001/archotol.1974.00780040391014]
- 11 Sandvik AK, Aase S, Kveberg KH, Dalen A, Folvik M, Naess O. Papillomatosis of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 35-37 [PMID: 8776093 DOI: 10.1097/00004836-199601000-00010]
- 12 何明, 白世祥, 张明道, 陈新. 食管乳头状瘤癌变1例. *中华胸心血管外科杂志* 1999; 15: 302
- 13 Kim E, Byrne MF, Donnellan F. Endoscopic mucosal resection of esophageal squamous papillomatosis. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 780-781 [PMID: 23166898]
- 14 雷复华. 食管多发性鳞状上皮乳头状瘤. *中华消化杂志* 2011; 31: 634
- 15 Barbaglia Y, Jiménez F, Tedeschi F, Zalazar F. [Esophageal papilloma: case report, molecular

名词解释

食管乳头状瘤: 一种发生于食管黏膜鳞状上皮的息肉样肿瘤, 因其组织学上呈现乳头状结构, 轴心为血管结缔组织, 表面被覆增生成熟的鳞状上皮, 故称为食管鳞状上皮乳头状瘤.

同行评价

本研究对*H. pylori*感染和食管乳头状瘤的相关性做了回顾性研究, 研究样本量较大, 结果提示*H. pylori*感染率和EP发生率成相反趋势, 有助于临床指导*H. pylori*的根除策略。

- identification of human papillomavirus and literature review]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2013; 43: 231-234 [PMID: 24303690]
- 16 Attila T, Fu A, Gopinath N, Streutker CJ, Marcon NE. Esophageal papillomatosis complicated by squamous cell carcinoma. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 415-419 [PMID: 19543571]
- 17 龚梯, 王华毅, 朱华, 王虹, 彭涛, 宁浩勇. 食管鳞状细胞乳头状瘤1例临床病理分析. *中国老年学杂志* 2010; 30: 251-253
- 18 Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in esophageal papillomas: systematic review and meta-analysis. *APMIS* 2013; 121: 363-374 [PMID: 23030832 DOI: 10.1111/apm.12003]
- 19 Cui R, Zhou L. Helicobacter pylori infection: an overview in 2013, focus on therapy. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 568-573 [PMID: 24451968]
- 20 Polat FR, Polat S. The effect of Helicobacter pylori on gastroesophageal reflux disease. *JSLs* 2012; 16: 260-263 [PMID: 23477175 DOI: 10.4293/108680812X13427982376860]
- 21 Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, Kim BC, Kim CG, Nam BH. Effect of Helicobacter pylori infection and its eradication on reflux esophagitis and reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2153-2162 [PMID: 20571493 DOI: 10.1038/ajg.2010.251]
- 22 Scarpa M, Angriman I, Prando D, Polese L, Ruffolo C, Pilon F, Erroi F, Mescoli C, Ninfo V, D'Amico DF, Norberto L. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: a cross sectional study. *Hepato-gastroenterology* 2011; 58: 69-75 [PMID: 21510289]
- 23 Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, Schoenfeld P, Appelman H, Zhang M, Metko V, Kao JY. Association between Helicobacter pylori and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 239-245 [PMID: 23988686 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.08.029]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



肝硬化合并感染性心内膜炎2例

王娜, 邱雨滋, 尹洁, 王妍, 姜慧卿

王娜, 邱雨滋, 尹洁, 王妍, 姜慧卿, 河北医科大学第二医院
消化内科 河北省消化病研究所 河北省消化病重点实验室
河北省石家庄市 050000

王娜, 副教授, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由王娜、邱雨滋及尹洁共同完成; 王妍收集
资料; 姜慧卿审核。

通讯作者: 王娜, 副教授, 硕士生导师, 050000, 河北省石家庄市新
华区和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科, 河北省消
化病研究所, 河北省消化病重点实验室. wangna1975@126.com
电话: 0311-66002951

收稿日期: 2014-06-08 修回日期: 2014-07-06

接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-08

Cirrhosis with infective endocarditis: Report of two cases

Na Wang, Yu-Zi Qiu, Jie Yin, Yan Wang,
Hui-Qing Jiang

Na Wang, Yu-Zi Qiu, Jie Yin, Yan Wang, Hui-Qing Jiang,
Department of Gastroenterology, the Second Hospital of
Hebei Medical University; Hebei Institute of Gastroen-
terology; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology, Shi-
jiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Na Wang, Associate Professor, De-
partment of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei
Medical University; Hebei Institute of Gastroenterology;
Hebei Key Laboratory of Gastroenterology, 215 Heping
West Road, Xinhua District, Shijiazhuang 050000, Hebei
Province, China. wangna1975@126.com

Received: 2014-06-08 Revised: 2014-07-06

Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-08

Abstract

Epidemiological studies have shown that the incidence of infective endocarditis (IE) has dropped, but it is not clinically rare. If not treated timely, the patients will suffer from a high risk of mortality. Early prevention, timely diagnosis, rational use of antimicrobial drugs and proper operation timing are important for decreasing the fatality rate. Cirrhotic patients are prone to low immunity and intestinal bacterial translocation. When unexplained fever, septicemia, new heart murmurs or the changes of primary heart murmurs are noted clinically, the physicians should pay attention to IE, and blood culture and cardiac ultrasound are needed to establish a diagnosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis of liver; Infective endocarditis; Septicemia

Wang N, Qiu YZ, Yin J, Wang Y, Jiang HQ. Cirrhosis with infective endocarditis: Report of two cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(25): 3887-3890 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3887.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3887>

摘要

流行病学研究显示近年来感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)发病率已有所下降, 但临床上仍不罕见。IE需及时治疗, 否则死亡率极高。可以通过早期预防、及时诊断、合理应用抗菌药物及选择手术时机降低病死率。肝硬化患者免疫力低下且易发生肠道细菌移位, 临床上如出现不明原因的长期发热或败血症、新近出现的心脏杂音或原有心脏杂音强度或性质发生改变, 需要高度警惕IE可能, 应尽早行血培养及心脏超声检查以明确诊断。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 感染性心内膜炎; 败血症

核心提示: 感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)发病率已有所下降, 但临床上仍不罕见, 且死亡率极高。肝硬化患者免疫力低下且易发生肠道细菌移位, 从而继发感染。临床上IE患者临床表现缺乏特异性, 极易漏诊和误诊。如出现不明原因的长期发热或败血症、新近出现的心脏杂音或原有心脏杂音强度或性质发生改变, 应尽早行血培养及心脏超声检查以明确诊断, 以防误诊, 尽早诊治。

王娜, 邱雨滋, 尹洁, 王妍, 姜慧卿。肝硬化合并感染性心内膜炎2例。世界华人消化杂志 2014; 22(25): 3887-3890 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3887.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i25.3887>

0 引言

感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)是指

背景资料
感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)是指由病原微生物经血液循环引起的心内膜、心瓣膜、临近大动脉内膜的感染并伴赘生物的形成。近年来IE发病率有所下降, 由于肝硬化患者免疫功能低下, 易继发感染, 其并发IE临床症状体征不典型, 临床极易漏诊和误诊。

同行评议者
杨家和, 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综合治疗三科

相关报道

近年来流行病学研究显示IE发病率有所下降,但临床上并非罕见。其临床表现缺乏特异性,不同患者间差异很大,极易漏诊和误诊。肝硬化患者免疫力低下且易发生肠道细菌移位,从而继发感染。临床上需高度重视,早期预防、及时诊断、合理应用抗菌药物及选择手术时机降低病死率。

由病原微生物经血行途径引起的心内膜、心瓣膜、临近大动脉内膜的感染并伴赘生物的形成。近年来IE发病率有所下降,但临床上仍不罕见。肝硬化患者免疫功能低下,易继发感染,其并发IE临床极易误诊,且少有报道。现将河北医科大学第二医院收治的2例肝硬化合并感染性心内膜炎病例报道如下。

1 病例报告

病例1: 患者男性, 76岁, 主因上腹不适1年, 发热半月于2013-08-17入院。患者缘于1年前无明显诱因出现右上腹部不适, 进食后为著, 伴反酸、烧心、乏力、纳差, 伴腹胀, 无腹痛, 无恶心、呕吐, 半个月前出现发热, 体温最高达38.5℃, 午后为著, 伴发冷、寒颤及肌肉酸痛, 无咳嗽、咳痰, 无腹泻, 无尿频、尿急、尿痛, 无盗汗、皮疹及关节肿痛, 需用退热药物及抗生素治疗, 效果差。查体: 体温38.0℃, 心率76次/分, 呼吸21次/分, 血压(blood pressure, BP)120/50 mmHg, 皮肤、巩膜无黄染, 未见肝掌及蜘蛛痣, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音, 心前区无隆起, 心率80次/分, 律不齐, 第一心音强弱不等, 二尖瓣听诊区可闻及4/6级收缩期吹风样杂音。腹平坦, 未见胃肠型及蠕动波, 无腹壁静脉曲张, 腹软, 全腹无压痛、反跳痛及肌紧张, 肝脾未触及, 移动性浊音阳性, 肠鸣音正常存在, 双下肢轻度指凹性水肿。既往“心律失常, 房颤”病史7年余。饮酒史约30年, 200 g/d。辅助检查: 血常规: 白细胞计数(white blood cell count, WBC) $6.3 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分率(neutrophil percentage, NE%)83.3%, 红细胞计数(red blood cell count, RBC) $2.1 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白(hemoglobin, HGB)72 g/L, 血小板计数(blood platelet count, PLT) $132 \times 10^9/L$; 肝功能: 总胆红素(total bilirubin, TBIL)37.27 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)24.83 $\mu\text{mol/L}$, 白蛋白(albumin, ALB)28.2 g/L, 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)25 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate amino transferase, AST)39 U/L, γ -谷氨酰转肽酶(gamma glutamyl transpeptidase, GGT)118 U/L, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, CHE)1453 U/L; 凝血常规: 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)14.9 s, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PA)51%, 血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)27 mm/h, C

反应蛋白(C reactive protein, CRP)60.5 mg/L; 血培养: 大肠埃希菌(2次); 肝炎筛查均阴性; HBV DNA <1000 copies/mL; 上腹计算机断层扫描(computed tomography, CT): 肝硬化、门静脉高压, 脾脏略增大, 腹水; 心脏彩超: 主动脉窦部、升主动脉及肺动脉增宽, 全心扩大, 二尖瓣重度关闭不全, 主动脉瓣重度关闭不全, 三尖瓣轻度关闭不全, 二尖瓣前叶赘生物, 左室收缩功能减低, 射血分数(ejection fraction, EF%)38.21%。患者诊断为肝硬化合并感染性心内膜炎, 给予哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g q6h, 静点抗感染, 胸腺肽提高免疫力, 利尿, 补充白蛋白、血浆加强支持, 多烯磷脂酰胆碱、异甘草酸镁保肝等综合治疗后患者体温控制在37.0℃-37.5℃左右, 心外科会诊考虑患者肝储备功能差, 手术风险大, 家属拒绝手术治疗, 抗生素治疗6 wk后停药自动出院, 随访患者仍间断低热。

病例2: 患者女性, 58岁, 主因间断发热1 mo于2013-11-10入院。患者于1 mo前无明显诱因出现间断高热, 最高达41℃, 伴发冷、寒战, 无肌肉疼痛、胸痛, 无咳嗽、咳痰, 无腹痛、腹胀, 无关节肿痛及皮疹, 无尿频、尿急、尿痛、腰痛等, 伴乏力, 食欲下降, 纳差, 应用抗生素效果差, 需用退热药物体温降至正常。查体: 体温38.9℃, 心率86次/分, 呼吸20次/分, BP 134/65 mmHg, 皮肤、巩膜无黄染, 无出血点、瘀点及瘀斑, 双手可见肝掌, 未见蜘蛛痣, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音, 心前区无隆起, 心尖搏动不弥散, 触无震颤, 叩心界不大, 心率86次/分, 律齐, 心音有力, 各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹平坦, 无胃肠型及蠕动波, 无腹壁静脉曲张, 腹软, 全腹无压痛、反跳痛及肌紧张, 未触及包块, 肝脾肋下未触及, 叩鼓音, 移动性浊音阴性。既往20余年前有血液回输史。辅助检查: 血常规: WBC $5.54 \times 10^9/L$, NE% 81.71%, RBC $2.95 \times 10^{12}/L$, HGB 95 g/L, PLT $71 \times 10^9/L$; 肝功能: TBIL 29.2 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 13.6 $\mu\text{mol/L}$, ALB 29.5 g/L, GLB 41.7 g/L, ALT 14 U/L, AST 18 U/L, GGT 34 U/L; 凝血常规: PT 14.6 s, PA 59%; 血沉 85 mm/h; CRP 63.8 mg/L; 降钙素原: 2.06 ng/mL; 血培养: 肺炎克雷伯杆菌(3次); 骨髓培养阴性; 骨髓涂片: NAP积分172分; 乙型肝炎五项阴性; 丙肝抗体阳性, HCV RNA 1.34×10^6 copies/mL; 流行性出血热抗体阴性, 肥达、外斐试验阴性, 病毒系列均阴性, 梅毒、艾滋抗体阴性, 布氏杆

菌凝聚试验(-), PPD试验(-). 上腹CT: 肝硬化、脾大、少量腹水, 胆囊炎. 超声心动: 二尖瓣前外侧乳头肌与腱索交界处约25 cm之内可探及多个高回声赘生物, 随心脏收缩飘动, 形态改变, 致二尖瓣前叶腱索松弛, 二尖瓣轻-中度关闭不全. 患者诊断为肝硬化合并感染性心内膜炎, 给予哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g q4h, 静点抗感染, 补充白蛋白、血浆加强支持, 还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁保肝, 胸腺五肽调节免疫力2 wk后患者体温降至正常, 转外科手术治疗.

2 讨论

根据IE诊断标准, 患者均符合血培养阳性和心内膜受累证据(指超声心动图阳性发现)2项主要标准, 同时符合基础心脏疾病和易感人群、体温 $>38^{\circ}\text{C}$, 2项次要标准, 考虑IE诊断明确. 同时患者存在肝炎标志物阳性, 有胆红素升高、白蛋白低、凝血功能异常等肝功能减退表现, 有脾大、脾功能亢进、腹水等门脉高压证据, 肝炎肝硬化失代偿期诊断明确.

IE是指由病原微生物经血行途径引起的心内膜、心瓣膜、临近大动脉内膜的感染并伴赘生物的形成. 近年来流行病学研究显示IE发病率有所下降, 但临床上并非罕见. 细菌是IE最常见的致病微生物, 同样真菌、病毒、衣原体、立克次体、螺旋体等微生物可继发IE感染^[1]. 研究^[2]表明IE病原学已发生变化, 葡萄球菌位居首位, 链球菌已退居第二位, 其次为肠球菌. 目前关于肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌引起IE的报道也越来越多^[3]. 因此, 临床上我们需要高度警惕不典型菌引起的IE.

根据欧洲IE的防治指南^[2], 其发病机制可能有: (1)瓣膜内皮细胞受损或炎症, 有利于细菌黏附及感染; (2)短暂菌血症; (3)宿主防御功能低下. 肝硬化患者并发IE报道较少, 大多数IE发生于有器质性心脏病的患者, 如风湿性心脏病、先天性心脏病、无器质性心脏病者发生IE近几年有增加趋势, 可能与各种内镜检查和经血管的有创检查以及静脉吸毒有关. 2例患者均存在心脏瓣膜病基础, 血培养为杆菌感染, 可能与以下因素有关: (1)肝硬化时门静脉压力升高, 侧支循环开放及门体分流形成, 肠黏膜屏障功能受损, 肠黏膜充血水肿、通透性增加, 细菌易发生异位引起菌血症; (2)肝硬化时肝内单核-巨噬细胞系统功能下降, 使本来能被库否细胞清除的

细菌直接进入体循环, 引起细胞免疫功能下降而更易发生感染; (3)肝硬化时血清白蛋白生成减少, 脾功能亢进引起白细胞减少均致机体免疫防御能力低下; (4)患者有长期房颤病史及二尖瓣重度关闭不全等瓣膜基础病所致的血液湍流及瓣膜内皮损伤因素, 有利细菌黏附.

IE被认为“致命的感染性疾病综合征”之一, 属危重病, 总死亡率为20%-25%, 临床表现缺乏特异性, 不同患者间差异很大, 老年或免疫受损的患者甚至无明确发热病史, 需及时治疗. 临床上需高度重视, 早期预防、及时诊断、合理应用抗菌药物及选择手术时机降低病死率. 部分患者可经抗菌药物治疗得以痊愈, 但仍有60.5%的患者需要手术治疗, 且术后需继续应用抗菌药物以清除残余病原菌^[4]. 病例1患者足量应用有效抗生素6 wk后, 仍有发热, 感染难以控制, 原则上需要外科手术进一步清除残留感染灶, 但患者肝功能储备能力差, 手术风险大, 家属拒绝. 病例2患者应用足量有效抗生素2 wk后, 治疗有效, 体温正常, 早期行外科手术治疗改善预后. 影响患者预后的因素主要有患者是否有心脏和非心脏并发症、病原微生物种类、超声心动图征象. 患者如合并有心力衰竭、血管周围炎、金黄色葡萄球菌感染之一者, 其死亡风险极大. 有外科指征而手术风险较高、无法实施手术者预后差.

临床上肝硬化患者如有原因不明的发热或败血症、新出现的心脏杂音或原有心脏杂音出现强度或性质的变化, 需要高度警惕IE, 无论有无心脏病病史及心脏杂音, 应尽早行血培养及心脏超声检查以确诊. 在确诊IE后, 治疗方面应遵循抗生素早期、合理、大剂量、联合、长疗程的原则, 同时如合并难治性感染、心衰、血栓事件时根据病情可早期手术治疗.

3 参考文献

- 1 熊祝嘉, 岳志刚, 李小瑛. 20例感染性心内膜炎病原菌及耐药性分析. 中华全科医学 2013; 11: 467-468
- 2 Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Müller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)

应用要点
临床上肝硬化患者如有原因不明的发热或败血症、新出现的心脏杂音或原有心脏杂音出现强度或性质的变化, 需要高度警惕IE, 无论有无心脏病病史及心脏杂音, 应尽早行血培养及心脏超声检查以确诊.

同行评价
IE发病率低, 临床症状体征不典型, 极易漏诊和误诊, 肝硬化合并感染性心内膜炎临床上较为少见, 对临床工作有一定指导意义。

- and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009; 30: 2369-2413 [PMID: 19713420 DOI: 10.1093/eurheart/ehp285]
- 3 曾卫强, 曲云婷. 188例感染性心内膜炎血培养阳性的

病原菌分布及药敏分析. 沈阳药科大学学报 2012; 29: 971-974

4 吴泉明, 胡辛兰. 26例感染性心内膜炎瓣膜赘生物病原菌分布及耐药性分析. 实验与检验医学 2011; 29: 589-604

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014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)

《世界华人消化杂志》投稿须知

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期刊(*Open Access Journal*, *OAJ*), 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483位专家组成, 分布在30个省市、自治区和特别行政区。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病, 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*, *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。OAJ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42种临床医学OAJ期刊, 其中英文版41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》,

《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》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

《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》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

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Vmax, μ 不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max} , C_{max} , 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 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L。M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示。1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中, 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 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g \pm 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 \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 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 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 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致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上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.

《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, E-mail: 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。

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。

2014年国内国际会议预告

2014-03-12/15

2014年亚太肝病研究协会肝病周(APASL)

会议地点: 澳大利亚

联系方式: <http://apasl2014.com/>

2014-04-05/09

2014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/home/scientists/meetings--workshops/meetings--workshops-calendar.aspx>

2014-04-09/13

2014年第49届欧洲肝病研究协年会(EASL)

会议地点: 英国

联系方式: http://www.easl.eu/_the-international-liver-congress/general-information

2014-04-18/05-20

2014中国超声医学学术大会

会议地点: 北京市

联系方式: <http://www.cuda.org.cn/new/meeting>

2014-04-26/27

中华医学会临床药学会2014年全国学术会议

会议地点: 成都市

联系方式: <http://www.cncscp.org/>

2014-05-04/06

2014年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/attendees/faqs>

2014-05-16/18

2014第七届世界癌症大会

会议地点: 南京市

联系方式: <http://www.bitlifesciences.com/cancer2014/cn/meeting.asp>

2014-05-23/24

第六届药源性疾病与安全用药中国论坛-消化系统与肝病药物专题研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: adrhuiyi@126.com

2014-05-30/06-03

2014年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.asco.org/meetings/calendar-events>

2014-06-04/07

2014年第20届国际肝移植协会年会(ILTS)

会议地点: 英国

联系方式: <http://www.ilts.org/meetings/>

2014-06-09/12

2014年第47届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 以色列

联系方式: <http://www.espghan2014.org/>

2014-06-18/21

2014年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.esgar.org/files/File/ESGAR14>

2014-06-25/28

2014年世界胃肠癌大会(WGIC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://worldgicancer.com/WCGI>

2014-06-25/28

2014年第14届欧洲内窥镜手术协会国际大会(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: hdimcs@163.com

2014-06-27/28

2014中华医学会肝病与代谢学术研讨会

会议地点: 上海市

联系方式: lilyjia@163.com

2014-07-26/31

2014年世界移植大会

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.wtc2014.org/>

2014-07-28/30

第3届国际肠胃病学与泌尿学大会

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.omicsgroup.com/gastroenterology-urology-conference-2014/registration.php>

2014-09-05/07

2014年第8届国际肝癌协会大会(ILCA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.ilca2014.org/>

2014-09-26/30

2014年欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.esmo.org/>

2014-10-18/22

2014年第22届欧洲联合胃肠病学周(UEG)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.ueg.eu/week/past-future/future-ueg-week/>

志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

迟宝荣 教授
吉林大学第一医院消化内科

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院消化内科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

何向辉 教授
天津医科大学总医院普通外科

黄缘 教授
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

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

李旭 副教授
广州市南方医院急诊科

李瑜元 教授
广州市第一人民医院内科

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘丽江 教授
江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

谭晓冬 副教授
中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

田文静 副教授
哈尔滨医科大学

王承党 教授
福建医科大学附属第一医院消化内科

王健生 教授
西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

王学美 研究员
北京大学第一医院中西医结合研究室

王怡 主任医师
天津市传染病医院, 天津市肝病研究所

吴建兵 教授 主任医师
南昌大学第二附属医院肿瘤科

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

徐泱 副教授
上海复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科

许文燮 教授 博士生导师
上海交通大学基础医学院, 病理、生理与病理生理系

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

殷正丰 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

袁红霞 研究员
天津中医药大学

张进祥 副教授
华中科技大学同济医学院附属协和医院

张力为 主任医师
新疆医科大学第一附属医院胸外科

张明辉 副主任医师
河北医科大学第一医院肝病中心(传染病)

《中文核心期刊要目总览》收录证书

《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:





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

