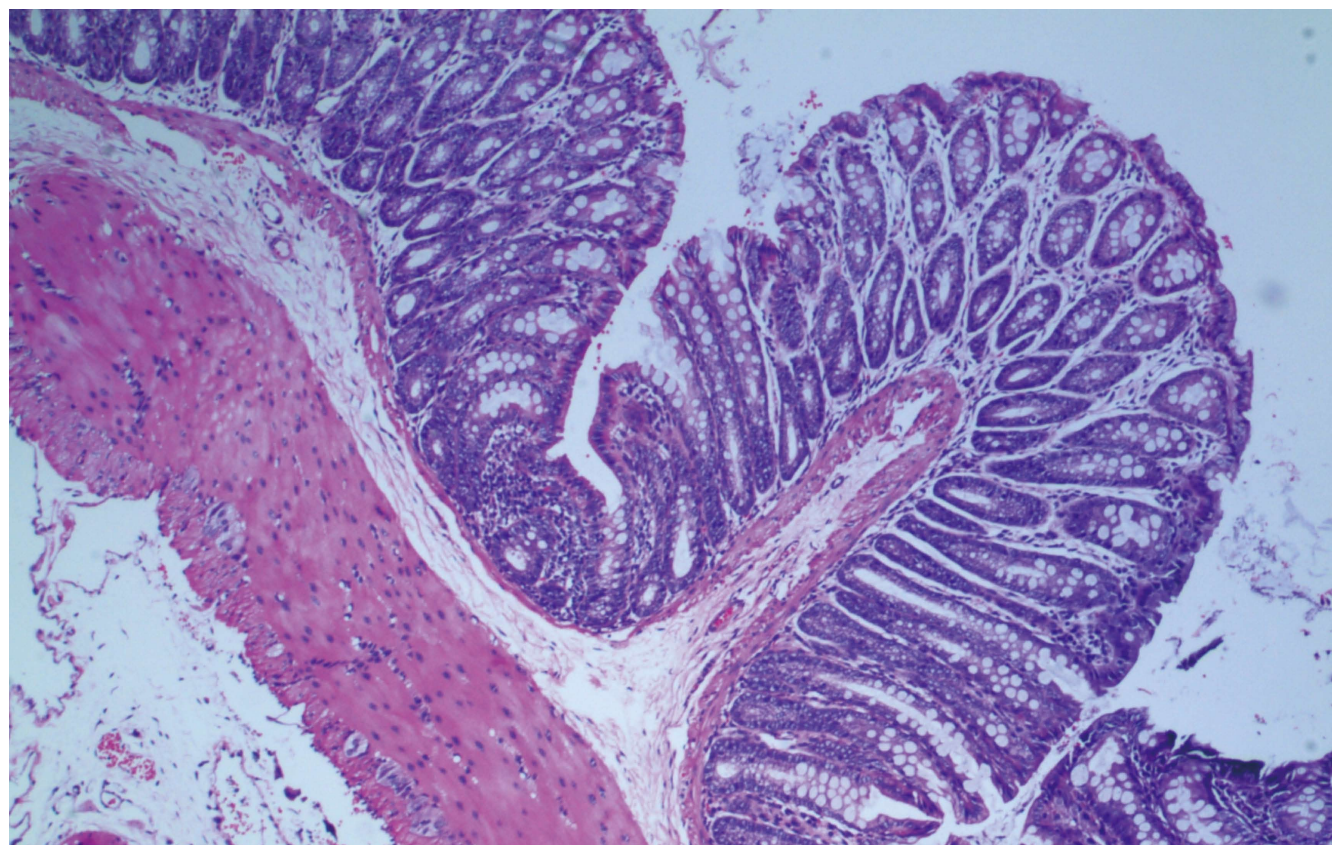


# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2014 年 9 月 18 日 第 22 卷 第 26 期 (Volume 22 Number 26)



## 26/2014

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》和《中文核心期刊要目总览》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  
白岚教授  
卜平教授  
陈国忠主任医师  
陈洪刚教授  
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  
田宇彬教授  
度必光教授  
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  
崔云甫教授  
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  
姜卫东教授  
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  
李小荣教授  
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  
刘云鹏教授  
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  
黄国教授  
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  
刘森副教授  
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  
斯坎德尔·白克力教授  
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 18 日 第 22 卷 第 26 期 (总第466期)

## 基础研究

- 3891 Lin28A/B不同亚型诱导肝癌细胞凋亡的作用  
盛金丹, 雷蕾, 王爱平
- 3898 姜黄素对胆管癌增殖和凋亡的影响  
郭兴军, 王敏, 江建新, 石程剑, 秦仁义
- 3904 MLCK在重症急性胰腺炎大鼠胰腺的表达及作用  
石慧荣, 唐国都, 覃蒙斌, 何家萍
- 3911 蒙脱石散与美沙拉秦对溃疡性结肠炎大鼠肠上皮细胞凋亡的影响  
远孟梦, 熊晶晶, 赵川, 胡红卫, 刘梅, 赵亚玲, 丁臻博, 黄永坤

## 临床研究

- 3918 术前放化疗与手术时间间隔对ⅢA、ⅢB期直肠癌的影响  
田含含, 王海峰, 张瑾熔, 阿衣古丽·哈热, 伊斯刊达尔·阿布力米提
- 3925 1型糖尿病肾病与胰岛素抵抗的相关性  
虞建新, 吴奇, 杨欢

## 文献综述

- 3932 ROCK抑制剂Y-27632对TGF- $\beta$ 1/CTGF通路的影响  
任杰, 安海燕
- 3937 肠道菌群改变与肝纤维化相互作用的研究进展  
王蓉, 宋明宇, 李学文, 杜鹏, 杨玲
- 3941 uPA/PAI系统和组织蛋白酶B与肝癌关系的研究进展  
石清清, 香基峤, 陈兰, 詹灵凌, 吕小平

## 研究快报

- 3947 正加速度暴露对实验性胃溃疡大鼠胃黏膜血流的影响  
赵锐, 范勤, 陈英, 李静, 唐和兰, 贾敏, 王建昌, 杨春敏
- 3953 电针足三里对功能性消化不良大鼠胃电节律的影响  
张月, 张国山, 刘雨儿, 胡薇, 谢慎, 刘密, 常小荣

## 临床经验

- 3958 联合用药在自发性脑出血合并上消化道出血中的应用  
张应会, 吴平, 武胜
- 3963 食管胃结合部腺癌患者经胸与经腹食管裂孔手术的疗效比较  
洪澜, 郭向东, 吕静, 汪永寿, 李耀东



- 3968 解毒消痛冲剂对胃溃疡活动期毒热病因要素的干预效果  
伍建光, 赖俊宇
- 3972 基质金属蛋白酶-2基因启动子区单核苷酸多态性与胃癌易感性的Meta分析  
王勇, 王慧, 靳秀丽
- 3980 PEG-IFN对HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者CD8<sup>+</sup>记忆T细胞的影响  
熊清芳, 黄平, 赵磊, 杨永峰, 冯晓宁, 赵红, 王华利
- 3986 提高肝移植手术护理配合的有效性和标准化的策略  
李玉红, 闫玉川, 杨丽芳
- 3990 精准肝切除在肝癌手术中的应用  
杨科, 杨启
- 3994 熊去氧胆酸联合S-腺苷蛋氨酸治疗妊娠期重度肝内胆汁淤积症的临床疗效  
孙贵豫, 许吟, 张敏
- 3999 复杂肝胆管结石病的外科手术治疗58例  
涂奎, 赵礼金, 顾进, 闫鹏展, 王芳
- 4003 胰源性区域性门脉高压症的临床表现、诊治及疗效  
石瑞春, 杨志伟, 杨理华
- 4008 综合护理联合蛇毒血凝酶注射液对新生儿胃肠道出血的治疗效果  
吴华莉, 彭芬
- 4012 兰索拉唑联合常规治疗对焦虑症患者消化系症状的影响  
冯燕, 陈晓燕, 苏梅香
- 4017 胃镜下钛夹治疗与内镜下局部注射治疗消化系溃疡并出血的疗效比较  
梁辉, 王伟, 邹琴
- 4021 广西高校学生慢性便秘的流行病学调查  
赵劭, 吴泉霞, 谭至柔, 秦荔荣, 黄雪
- 4027 Miles术与Dixon术治疗低位直肠癌的Meta分析  
李德钢, 孔凡彪, 刘春强, 庞黎明
- 4036 经内镜钳道肠道支架与经肛肠梗阻导管治疗大肠癌性梗阻的临床疗效对比  
陈思杰, 黄中华, 郭朝书
- 4041 4种抗生素抗幽门螺杆菌临床分离株的特点  
杨行堂, 刘占举
- 4045 幽门螺杆菌感染患儿全血微量元素检查的必要性  
郑建新, 洪军

## 病例报告

- 4050 急性胰腺炎恢复期突发Wernicke脑病1例  
钟佳, 黄道斌, 杜芳腾, 张吉翔

附 录	I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知 I 2014年国内国际会议预告
志 谢	I 志谢世界华人消化杂志编委
消 息	3897 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版) 3903 《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 3924 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 3931 《世界华人消化杂志》参考文献要求 3957 《世界华人消化杂志》栏目设置 3998 《世界华人消化杂志》出版流程 4011 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 4035 《世界华人消化杂志》外文字符标准 4049 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
封面故事	远孟梦, 熊晶晶, 赵川, 胡红卫, 刘梅, 赵亚玲, 丁臻博, 黄永坤. 蒙脱石散与美沙拉秦对溃疡性结肠炎大鼠肠上皮细胞凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3911-3917 <a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3911.asp">http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3911.asp</a> <a href="http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3911">http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3911</a>
本期责任人	编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范 审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编 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 2014-09-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》, 《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 26

<b>BASIC RESEARCH</b>	<p>3891 Role of Lin28A/B subtypes in apoptosis of hepatocellular carcinoma cells <i>Sheng JD, Lei L, Wang AP</i></p> <p>3898 Curcumin inhibits cell proliferation and induces apoptosis in cholangiocarcinoma <i>Guo XJ, Wang M, Jiang JX, Shi CJ, Qin RY</i></p> <p>3904 Expression of MLCK in severe acute pancreatitis in rats <i>Shi HR, Tang GD, Qin MB, He JP</i></p> <p>3911 Effect of montmorillonite powder and mesalazine on intestinal epithelial cell apoptosis in rats with ulcerative colitis <i>Yuan MM, Xiong JJ, Zhao C, Hu HW, Liu M, Zhao YL, Ding ZB, Huang YK</i></p>
<b>CLINICAL RESEARCH</b>	<p>3918 Impact of interval between preoperative chemotherapy and surgery on therapeutic effects in patients with stage IIIA and IIIB rectal cancer <i>Tian HH, Wang HF, Zhang JR, Ayiguli-Hare, Yisikandaer-Abulimiti</i></p> <p>3925 Correlation between type 1 diabetic nephropathy and insulin resistance <i>Yu JX, Wu Q, Yang H</i></p>
<b>REVIEW</b>	<p>3932 Effects of ROCK inhibitor Y-27632 on TGF-<math>\beta</math>1/CTGF pathway <i>Ren J, An HY</i></p> <p>3937 Alterations in intestinal flora and hepatic fibrosis <i>Wang R, Song MY, Li XW, Du P, Yang L</i></p> <p>3941 uPA/PAI system, cathepsin B and hepatocellular carcinoma <i>Shi QQ, Xiang JQ, Chen L, Zhan LL, Lv XP</i></p>
<b>RAPID COMMUNICATION</b>	<p>3947 Effect of positive acceleration on gastric mucosal blood flow in rats with experimental gastric ulcer <i>Zhao K, Fan Q, Chen Y, Li J, Tang HL, Jia M, Wang JC, Yang CM</i></p> <p>3953 Effect of electroacupuncture at Zusanli on gastric electric rhythm in functional dyspepsia rats <i>Zhang Y, Zhang GS, Liu YE, Hu W, Xie S, Liu M, Chang XR</i></p>
<b>CLINICAL PRACTICE</b>	<p>3958 Combined use of GM1 with proton-pump inhibitors or H2-receptor antagonists for treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage with upper digestive tract hemorrhage <i>Zhang YH, Wu P, Wu S</i></p> <p>3963 Effects of transthoracic vs transabdominal hiatal approaches for treatment of esophago-gastric junction adenocarcinoma <i>Hong L, Guo XD, Lv J, Wang YS, Li YD</i></p>



- 3968 Clinical effects of Jiedu Xiaoyong granules in treatment of active gastric ulcer  
*Wu JG, Lai JY*
- 3972 Correlation of *MMP-2* gene polymorphism C-1306T with susceptibility to gastric cancer: A meta-analysis  
*Wang Y, Wang H, Jin XL*
- 3980 Pegylated interferon  $\alpha$  enhances recovery of memory T cells in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B patients  
*Xiong QF, Huang P, Zhao L, Yang YF, Feng XN, Zhao H, Wang HL*
- 3986 Clinical effects of application of nursing process in living donor liver transplant operation  
*Li YH, Yan YC, Yang LF*
- 3990 Precise liver resection in liver cancer  
*Yang K, Yang Q*
- 3994 Ursodeoxycholic acid combined with S-adenosylmethionine for treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy  
*Sun GY, Xu Y, Zhang M*
- 3999 Curative effect of surgical treatment in complicated hepatolithiasis  
*Tu K, Zhao LJ, Gu J, Yan PZ, Wang F*
- 4003 Clinical manifestations, diagnosis and treatment of pancreatic segmental portal hypertension  
*Shi RC, Yang ZW, Yang LH*
- 4008 Efficacy of comprehensive nursing combined with hemocoagulase injection for neonatal gastrointestinal bleeding  
*Wu HL, Peng F*
- 4012 Efficacy of lansoprazole combined with conventional treatment in relieving gastrointestinal symptoms in patients with anxiety  
*Feng Y, Chen XY, Su MX*
- 4017 Clinical effects of endoscopic clipping in management of peptic ulcer bleeding  
*Liang H, Wang W, Zou Q*
- 4021 Epidemiological investigation of chronic constipation in college students in Guangxi  
*Zhao M, Wu QX, Tan ZR, Qin LR, Huang X*
- 4027 Meta-analysis of oncological outcomes after abdominoperineal resection vs low anterior resection for lower rectal cancer  
*Li DG, Kong FB, Liu CQ, Pang LM*
- 4036 Colorectal stenting vs ileus tube drainage for treatment of acute malignant colorectal obstruction  
*Chen SJ, Huang ZH, Guo CS*
- 4041 Antimicrobial activities of four antibiotics against clinical isolates of *Helicobacter pylori*  
*Yang XT, Liu ZJ*
- 4045 Necessity of monitoring blood trace elements in children with *Helicobacter pylori* infection  
*Zheng JX, Hong J*

## CASE REPORT

- 4050 Sudden onset of Wernicke encephalopathy in recovery phase of acute pancreatitis: A case report  
*Zhong J, Huang DB, Du FT, Zhang JX*

<b>APPENDIX</b>	I – V Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> I Meeting events calendar in 2014
<b>ACKNOWLEDGMENT</b>	I Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
<b>COVER</b>	<i>Yuan MM, Xiong JJ, Zhao C, Hu HW, Liu M, Zhao YL, Ding ZB, Huang YK. Effect of montmorillonite powder and mesalazine on intestinal epithelial cell apoptosis in rats with ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(26): 3911-3917</i> <a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3911.asp">http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3911.asp</a> <a href="http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3911">http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3911</a>
<b>RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE</b>	Assistant Editor: <i>Xiang Li</i> Review Editor: <i>Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du</i> Electronic Page Editor: <i>Jin-Li Yan</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 18, 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](mailto: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](mailto: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](http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp). If you do not have web access please contact the editorial office.

# Lin28A/B不同亚型诱导肝癌细胞凋亡的作用

盛金丹, 雷蕾, 王爱平

盛金丹, 王爱平, 北华大学附属医院消化内科 吉林省吉林市 132011

雷蕾, 上海市长海医院儿科 上海市 200433

盛金丹, 住院医师, 主要从事肝癌与Lin28基因相关性的研究。

北华大学教育基金会永大肝病基金资助项目

作者贡献分布: 王爱平、盛金丹及雷蕾共同完成; 此课题由王爱平与盛金丹设计; 研究过程由王爱平、盛金丹及雷蕾共同完成; 研究所用新试剂及分析工具由王爱平提供; 数据分析由所有作者完成; 本论文由盛金丹与雷蕾写作; 王爱平修正。

通讯作者: 王爱平, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 132011, 吉林省吉林市解放中路12号, 北华大学附属医院消化内科。

804563050@qq.com

电话: 0432-62166008

收稿日期: 2014-06-10 修回日期: 2014-07-08

接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-18

## Role of Lin28A/B subtypes in apoptosis of hepatocellular carcinoma cells

Jin-Dan Sheng, Lei Lei, Ai-Ping Wang

Jin-Dan Sheng, Ai-Ping Wang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin 132011, Jilin Province, China

Lei Lei, Department of Pediatrics, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Supported by: the Science Foundation for Yongda Liver Disease of Beihua University Education Foundation

Correspondence to: Ai-Ping Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Beihua University, 12 Jiefang Middle Road, Jilin 132011, Jilin Province, China. 804563050@qq.com

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

Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To explore the role of Lin28A/B subtypes in apoptosis of hepatocellular carcinoma (HCC) cells, and to analyze the mechanism of action of Lin28A/B in tumorigenesis of HCC.

**METHODS:** The mRNA and protein expression of Lin28A/B in HCC cells was detected by real-time PCR and Western blot. After siRNAs targeting Lin28A/B were transfected into HCC cells, the expression of Lin28A/B was detected by real-time PCR and Western blot, cell proliferation was assessed by MTT assay, and cell apoptosis was analyzed by FACS.

**RESULTS:** Real-time PCR showed that the expression of Lin28A/B mRNAs was up-regulated in HCC cells ( $P < 0.05$ ;  $P < 0.01$ ), and the up-regulation of Lin28B was more significant than that of Lin28A. Transfection of Lin28A/B siRNAs decreased the expression of Lin28A/B in HCC cells ( $P < 0.05$ ). MTT assay revealed that Lin28A and Lin28B siRNAs significantly inhibited HCC cell proliferation ( $P < 0.05$ ;  $P < 0.01$ ) and promoted cell apoptosis ( $P < 0.05$ ;  $P < 0.01$ ). The effect of Lin28B siRNA on cell proliferation and apoptosis was stronger than that of Lin28A siRNA ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Both Lin28A/B take part in the tumorigenesis of HCC. Lin28B may play a major role in HCC tumorigenesis, while Lin28A may play a subordinate role.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Lin28A; Lin28B; Hepatocellular carcinoma; Cell proliferation; Apoptosis

Sheng JD, Lei L, Wang AP. Role of Lin28A/B subtypes in apoptosis of hepatocellular carcinoma cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3891-3897 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3891.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3891>

## 摘要

**目的:** 探讨Lin28A/B亚型对肝癌细胞凋亡的影响, 揭示其在肝癌发生发展过程中的作用。

**方法:** Real-time PCR和Western blot分别检测Lin28A/B亚型在肝癌细胞系中的表达变化; Real-time PCR和Western blot检测siRNA分别干扰Lin28A/B亚型后二者在肝细胞癌中的表达; MTT法分别Lin28A/B siRNA转染肝癌细胞48、72 h后对肝癌细胞增殖的影响, FACS检测二者对肝癌细胞凋亡的作用。

**结果:** Lin28A和Lin28B在肝癌细胞中的表达明显上调( $P < 0.05$ ;  $P < 0.01$ ), 其中Lin28B在肝癌细胞中表达增加更加明显; siRNA可降

## ■背景资料

Lin28是RNA结合蛋白家族的重要成员。通过对干细胞分化的调控, 尤其是对Let-7 miRNA家族的调控, Lin28不仅调节着机体的发育、生长、代谢, 而且在结肠癌、前列腺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤的发生、发展中同样发挥着重要作用。

## ■同行评议者

魏继福, 研究员, 江苏省人民医院



## ■ 研究前沿

Lin28在各种肿瘤中的表达、功能、作用机制是当前肿瘤研究领域的重要热点之一。但Lin28在肝癌细胞中的表达和功能仍未有详细报道。

低Lin28A/B在肝癌细胞中的表达( $P<0.05$ ); *Lin28A/B* siRNA均可抑制肝癌细胞的增殖, 诱导肝癌细胞凋亡率显著增加, 且随着转染时间的延长而进一步增加( $P<0.05$ ;  $P<0.01$ ); 其中*Lin28B* siRNA对肝癌细胞的作用优于*Lin28A* siRNA( $P<0.05$ )。

**结论:** Lin28A/B两种亚型均参与肝癌细胞的发生、发展, 其中Lin28B亚型在诱导肝癌细胞凋亡中起主要作用, 而Lin28A可能起到协同作用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** Lin28A; Lin28B; 肝细胞癌; 细胞增殖; 凋亡

**核心提示:** Lin28A/B在肝癌细胞中的表达明显高于正常肝细胞, 通过RNA干扰的方法降低Lin28A/B的表达均可抑制肝癌细胞增殖、诱导肝癌细胞凋亡。Lin28B亚型在诱导肝癌细胞凋亡中起主要作用, 而Lin28A可能起到协同作用。

盛金丹, 雷蕾, 王爱平. Lin28A/B不同亚型诱导肝癌细胞凋亡的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3891-3897 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3891.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3891>

## 0 引言

Lin28属于RNA结合蛋白(RNA binding protein, RBP)家族的成员, 具有高度保守性和独特的RNA联结模体, 最早研究起始于Lin28在线虫中的表达, 随后证实Lin28在其他高等物种中也有表达, 且表达方式各自不同, 调节机制各异<sup>[1,2]</sup>。在哺乳动物中, 该基因家族目前发现*Lin28A*和*Lin28B*两个同型体(亚型)成员<sup>[3,4]</sup>。Lin28以多种类型集中表达在人类未分化的细胞中, 从而使分化细胞中相关mRNA的翻译和稳定性受到影响<sup>[5-7]</sup>。近期研究显示, *Lin28*基因是诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS)的关键调节因子之一, 因此成为研究热点。Lin28通过调节iPS可以参与干细胞的分化调控, 包括分化为神经细胞、生殖细胞等, 从而促进机体代谢, 组织生长发育, 细胞的更新等<sup>[8-10]</sup>。然而, 令Lin28更加引人关注的是其与Let-7 miRNA家族的相互作用。RNA结合蛋白Lin28A/B可负向调控Let-7 miRNA家族的生物合成, 促进肿瘤的发生、发展和恶化<sup>[2,11]</sup>。研究表明, Lin28高表达可见于横纹肌肉瘤、前列腺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤<sup>[7]</sup>。Lin28的表达增加虽在肝癌中也有研究报

道<sup>[8]</sup>, 但两个亚型Lin28A和Lin28B在肝癌发生、发展中的具体作用报道少见, 因此本研究通过siRNA分析*Lin28A*和*Lin28B*在对肝癌细胞增殖及诱导肝癌细胞凋亡中的作用, 揭示二者在肝癌发生过程中的作用机制, 为临床确定肝癌潜在治疗靶点提供理论依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 正常肝细胞株IMH和肝癌细胞株Huh7购自美国ATCC细胞库; 高糖DMEM培养基、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、青链霉素、二甲基亚砷、MTT粉购自Gibco公司; 胰酶-EDTA消化液购自Sigma公司; RNA提取试剂TRIzol、逆转录试剂盒、SYBR荧光定量试剂购自Invitrogen公司; Lin28A、Lin28B及内参引物合成由上海英骏生物技术公司合成; siRNA *Lin28A* (100  $\mu\text{mol/L}$ ) (cat no. s36195)、Lipofectamine<sup>®</sup> RNAiMAX及其他转染试剂购自Life Technologies公司; siRNA *Lin28B* (100  $\mu\text{mol/L}$ ) (cat no. s52477)购自Ambion公司; 其他常用试剂购自大连宝生物公司; 酶标仪购自Bio-rad公司; 实时定量PCR仪购自ABI公司; 流式细胞仪购自BD公司; 超净工作台购自苏州苏泰净化设备工程有限公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:** IMH和Huh7细胞分别置于培养皿中培养, 培养液包括10%胎牛血清, 90%高糖DMEM培养基(含100 U/mL青霉素, 100  $\mu\text{g/mL}$ 链霉素), 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%CO<sub>2</sub>培养箱培养。隔天换液, 每2-3天传代。

**1.2.2 Real-time PCR检测:** 采用TRIzol试剂提取IMH和Huh7细胞mRNA, 利用PCR特异引物设计合成cDNA。Lin28A: 上游引物: 5'-CACGCAC-GCGACTCTGTAAG-3'; 下游引物: 5'-GGAT-CACCTGGCTCTGTAATA-3'; Lin28B: 上游引物: 5'-AATGCGATGAGCTCTGTATC-3'; 下游引物: 5'-CTAAGTTATGGCTCTGCTTTG-3'; GAPDH: 上游引物: 5'-AGTACCAGTCTGTT-GCTGG-3'; 下游引物: 5'-TAATAGACCCGGAT-GTCTGGT-3'。对目的基因进行Real-time PCR检测。反应条件: 50  $^{\circ}\text{C}$  1 min, 95  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 56  $^{\circ}\text{C}$  -60  $^{\circ}\text{C}$  50 s, 72  $^{\circ}\text{C}$  35 s, 共35个循环。GAPDH为参照, 数据收集主要由荧光定量PCR反应仪软件计算出所有标准品和样品的起始循环数(Ct), 并且根据标准品Ct值绘制出标准曲线, 再根据 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法进行定量分析。

**1.2.3 细胞转染:** 转染试剂使用Lipofectamine RNAiMAX Reagent, 根据转染体系说明进行*Lin28A* siRNA和*Lin28B* siRNA转染. 接种Huh7细胞于6孔板, 至60%-80%融合开始转染,*Lin28A* siRNA和*Lin28B* siRNA和转染试剂分别用Opti-MEM稀释, 并室温孵育5 min, 将配制好的转染体系(siRNA-Reagent复合物)100  $\mu$ L加入孔板中, 使siRNA终浓度达到5 nmol/L.

**1.2.4 Western blot检测:** 裂解全细胞, 将处理好的细胞裂解液加入蛋白上样缓冲液, 95  $^{\circ}$ C加热5 min, 10%SDS-PAGE蛋白电泳分离样品, 并转移至硝酸纤维素膜, 5%脱脂奶粉室温封2 h, 以去除非特异性背景, 4  $^{\circ}$ C一抗孵育过夜, PBST洗涤, 加入相应兔二抗, 室温避光孵育30 min, PBST洗涤, ECL显色, X片曝光成像.

**1.2.5 MTT检测细胞增殖率:** 将Huh7细胞*Lin28A* siRNA和*Lin28B* siRNA转染48、72 h后及对照组细胞消化、计数, 以3000个/孔接种于96孔板, 同时每孔加入MTT溶液(5 g/L)20  $\mu$ L, 温箱内培养4 h, 弃培养液, 加入DMSO 150  $\mu$ L/孔, 摇床振荡10 min, 至紫色结晶充分溶解后, 置酶标仪于492 nm波长处测定其吸光度(A)值, 计算细胞增殖率(%) =  $(A_{\text{实验组}}/A_{\text{溶剂对照组}} - 1) \times 100\%$ . 每组均设5个复孔, 实验重复3次.

**1.2.6 流式细胞仪检测细胞凋亡:** 取Huh7细胞*Lin28A* siRNA和*Lin28B* siRNA转染72 h后, 用0.25%胰酶收集所有细胞, 用4  $^{\circ}$ C预冷的PBS(0.1 mol/L, pH 7.4)洗涤1次, 计数细胞并调整细胞数约为 $1 \times 10^6$ /mL. 根据Annexin V-FITC细胞凋亡检测试剂盒提供的方法进行处理细胞: 加入500  $\mu$ L的Binding Buffer悬浮细胞; 加入5  $\mu$ L Annexin V-FITC混匀; 再加入5  $\mu$ L PI, 轻轻混匀; 避光, 室温放置15 min. 1 h内用流式细胞仪检测细胞凋亡, 激发波长为488 nm, 发射波长为530 nm. 所得数据用FCSEXPRESS3.0软件进行分析.

**统计学处理** 所有数据均以mean  $\pm$  SD表示. 数据统计分析及处理均用SPSS16.0软件. 多组样本均数的比较应用单因素方差分析, 两样本均数的比较选择t检验.  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 Lin28A和Lin28B在肝癌细胞中的表达** 应用Real-time PCR检测*Lin28A*和*Lin28B*两个基因在肝癌细胞中的表达变化. 与正常肝细胞比较, *Lin28A*在肝癌细胞中表达明显增加, 表达增加近3倍, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(图1A).

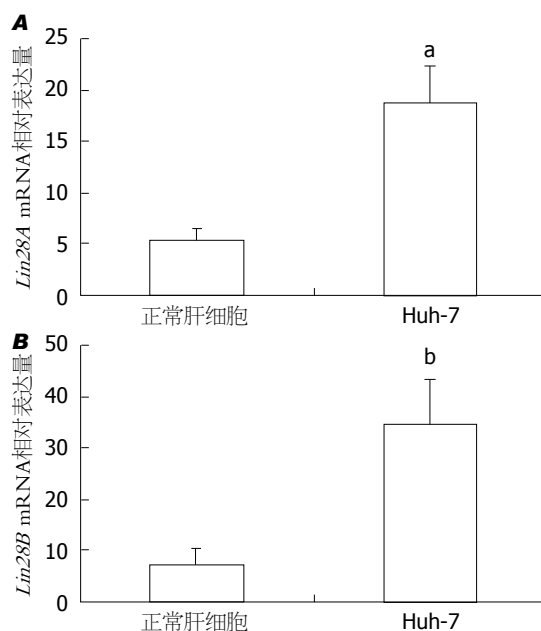


图1 *Lin28A*和*Lin28B* mRNA在肝癌细胞中的表达变化. A: *Lin28A*在肝癌细胞和正常细胞中的表达变化; B: *Lin28B*在肝癌细胞和正常细胞中的表达变化. <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 正常肝细胞组.

而*Lin28B*在肝癌细胞中表达亦显著增加, 与正常对照组比较, 表达增加近5倍, 差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )(图1B). 利用Western blot检测*Lin28A*和*Lin28B*蛋白在肝癌细胞中的表达变化. 与基因表达相似, *Lin28A*在肝癌细胞中表达明显增加, 而*Lin28B*在肝癌细胞中表达亦显著增加(图2).

**2.2 siRNA抑制*Lin28A*和*Lin28B*在肝癌细胞中的表达** 应用Real-time PCR检测分别用*Lin28A* siRNA和*Lin28B* siRNA转染Huh7细胞24 h后, *Lin28A*和*Lin28B*基因在肝癌细胞中的表达变化. 结果证实siRNA转染后, 可显著降低*Lin28A*和*Lin28B*在肝癌细胞中表达, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(图3). 进一步, 用Western blot检测*Lin28A* siRNA和*Lin28B* siRNA转染Huh7细胞24 h后, *Lin28A*和*Lin28B*在肝癌细胞中的表达. 结果可见分别siRNA转染后, 可显著降低*Lin28A*和*Lin28B*在Huh7细胞中的表达, 说明*Lin28A* siRNA和*Lin28B* siRNA可以成功干扰二者在肝癌细胞系中的表达(图4).

**2.3 *Lin28A* siRNA和*Lin28B* siRNA后对肝癌细胞增殖的影响** 利用siRNA技术分别干扰*Lin28A*和*Lin28B*在肝癌细胞中的表达, MTT检测转染入肝癌细胞48、72 h后, 二者对肝癌细胞增殖的影响. *Lin28A* siRNA转染入肝癌细胞48 h后, 肝癌细胞增殖受到明显影响, 与肝癌细胞对照

### ■ 相关报道

越来越多的研究表明, *Lin28*可发挥癌基因的功能, 促进了卵巢癌、结肠癌、食管癌、乳腺癌等一系列肿瘤的发生、发展, 是重要的肿瘤患者预后判断标志物和靶向治疗靶点. 在肝癌细胞中, 新近研究同样表明*Lin28*的表达与肝癌细胞系Hep3B的耐药相关.

## ■ 创新盘点

本研究首次发现Lin28A和Lin28B在肝癌细胞中的表达明显高于正常肝细胞,并进一步发现通过RNAi的方法降低Lin28A/B的表达均可抑制肝癌细胞增殖、诱导肝癌细胞凋亡。更为重要的是,本研究初步表明Lin28B亚型在诱导肝癌细胞凋亡中起主要作用,而Lin28A可能起到协同作用。

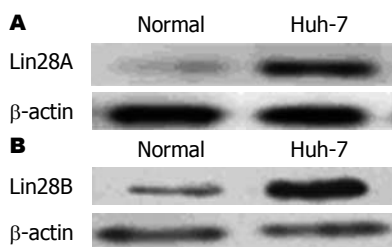


图2 Western blot检测Lin28A和Lin28B在肝癌细胞中的表达变化。A: Lin28A; B: Lin28B。

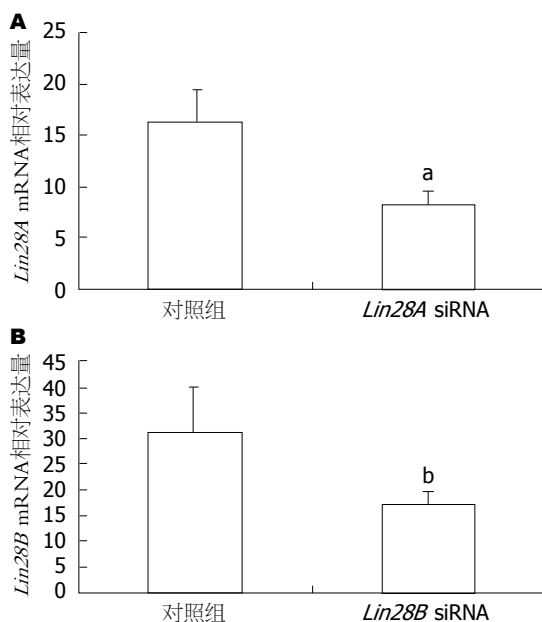


图3 Real-time PCR检测siRNA对Lin28A mRNA和Lin28B mRNA在肝癌细胞中的表达影响。A: Lin28A mRNA的表达变化; B: Lin28B mRNA的表达变化。<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组。

组比较差异具有统计学意义,且随着转染时间的增长,对肝癌细胞增殖抑制的作用更加显著( $P < 0.05$ )。肝癌细胞转染Lin28B siRNA后,与肝癌细胞对照组比较,肝癌细胞的增殖活性受到明显抑制,具有显著统计学意义,同样随着转染时间的增加而进一步影响肝癌细胞的增殖( $P < 0.01$ )。值得注意的是,与Lin28A siRNA转染组比较, Lin28B siRNA转染组对肝癌细胞增殖的影响更加明显( $P < 0.05$ )(图5)。

**2.4 Lin28A siRNA和Lin28B siRNA后对肝癌细胞凋亡的影响** 流式细胞仪检测细胞凋亡率结果显示, Lin28A siRNA和Lin28B siRNA转染Huh-7细胞48、72 h后,细胞早期凋亡率逐渐上升, Lin28A siRNA和Lin28B siRNA转染后与对照组比较,凋亡率显著增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且随着转移时间的延长,凋亡率增加更加明显;而且在不同时间点检测结果可见,与

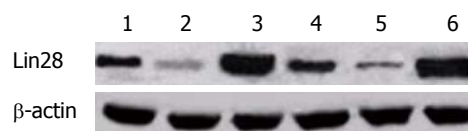


图4 Western blot检测siRNA对Lin28A和Lin28B在肝癌中表达的影响。1: Lin28A对照组; 2: Lin28A siRNA; 3: Lin28A载体对照组; 4: Lin28B对照组; 5: Lin28B siRNA; 6: Lin28B载体对照组。

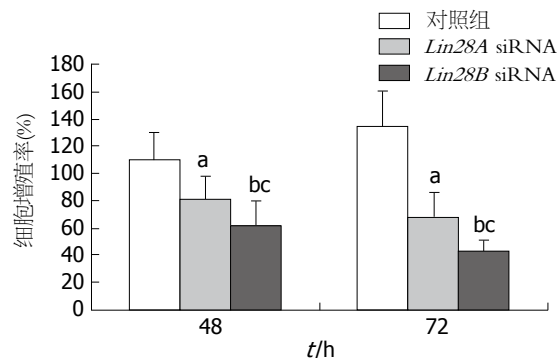


图5 Lin28A和Lin28B siRNA对肝癌细胞增殖的影响。<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs Lin28A siRNA。

Lin28A siRNA转染组比较, Lin28B siRNA转染组对凋亡的影响更加明显(图6, 7)。

### 3 讨论

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界常见的肿瘤之一,是肿瘤的主要死因之一,发病率一直居高不下。找到与肝癌发生密切相关的分子靶点一直是预防、诊断、治疗肝癌的新的研究热点<sup>[12-14]</sup>。研究发现,肝癌的发生与细胞周期、细胞分化等密切相关<sup>[15,16]</sup>。RBP作为能够调控细胞增殖、分化及生长的调节因子,通过调节RNA剪接、转运、编辑等,维持RNA细胞内稳定、定位及翻译等正常功能<sup>[17-19]</sup>。

作为RBP家族的重要成员, Lin28蛋白类似于“翻译增强子”,在各细胞以及组织中可通过将RNA和多核糖体的连接,增强起始复合物的翻译,提高蛋白的合成<sup>[20,21]</sup>。目前,在包括乳腺癌、肝癌等多种肿瘤细胞中发现Lin28发挥调控细胞分化及细胞周期的作用。肿瘤细胞中Lin28通过结合众多细胞调节相关基因,促进细胞周期蛋白如CDK2的翻译,调控细胞的生长和存活,从而达到对肿瘤细胞增殖的正反馈作用<sup>[22-25]</sup>。Lin28可通过转录后抑制Let-7 miRNA的生物合成,负向调控并阻断Let-7的作用,促进癌基因的表达。研究表明Let-7又可将Lin28作为靶点,通过结合Lin28的转录子,抑制其表达,因此Lin28



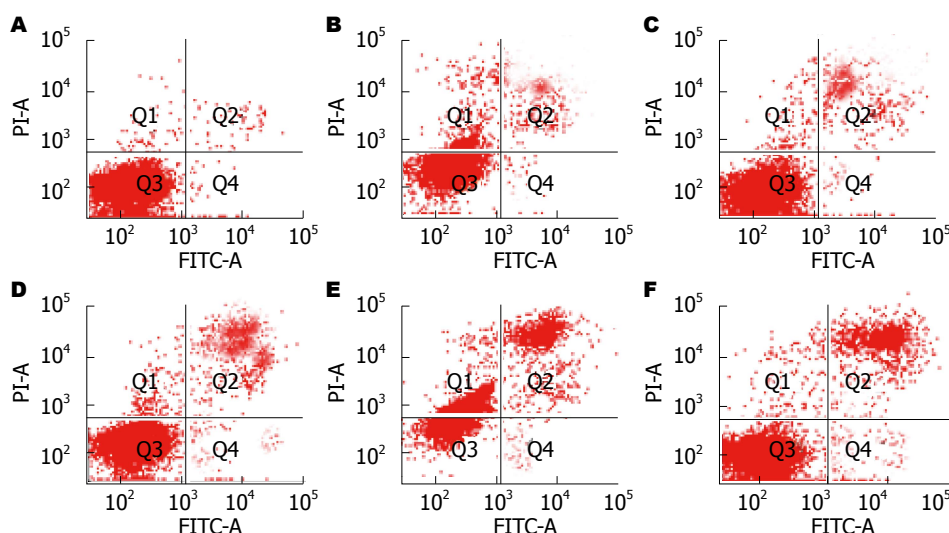


图 6 *Lin28A* siRNA和*Lin28B* siRNA转染不同时间对肝癌细胞凋亡的影响. A: 肝癌对照组48 h; B: 肝癌对照组72 h; C: *Lin28A* siRNA转染48 h组; D: *Lin28B* siRNA转染48 h组; E: *Lin28A* siRNA转染72 h组; F: *Lin28B* siRNA转染72 h组.

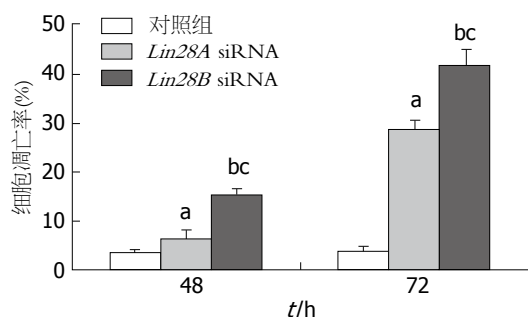


图 7 *Lin28A*和*Lin28B* siRNA对肝癌细胞凋亡的影响. <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs *Lin28A* siRNA.

和Let-7相互影响, 构成双向负反馈环路<sup>[26,27]</sup>. 上述调节机制有利于正常细胞的生长、增殖、发育以及组织内环境的稳定, 如该机制异常则导致炎症, 甚至肿瘤的发生<sup>[28-30]</sup>. 在近期研究中分别证实了*Lin28A/B*的两个亚型*Lin28A*和*Lin28B*在肝癌细胞中存在过表达<sup>[31,32]</sup>.

本研究表明, 与正常肝细胞比较, *Lin28A*和*Lin28B*在肝癌细胞中表达明显上调, 该结果与以往研究报道相似. 值得注意的是, 本研究结果证实*Lin28B*在肝癌细胞中表达增加较*Lin28A*更为显著. 进一步通过siRNA分别敲减*Lin28A*和*Lin28B*在肝癌细胞中的表达, 证实二者表达减少均可影响肝癌细胞的增殖, 并诱导肝癌细胞的凋亡增加, 尤其在*Lin28B* siRNA转染肝癌细胞后, 可更加显著地影响肝癌细胞. 上述结果提示*Lin28A/B*两种亚型均参与肝癌细胞的发生、发展, 是肝癌进展的关键因子, 其中*Lin28B*亚型与肝癌细胞的增殖关系更为密切, 在肝癌发生中可

能起主要作用, 而*Lin28A*在促进肝癌增殖中可能起到协同作用. 由于*Lin28A/B*两种亚型在肿瘤细胞中的作用机制和特点各自不同, 因此二者在肝癌中的具体分子机制有待进一步研究.

#### 4 参考文献

- 1 Wang LX, Wang J, Qu TT, Zhang Y, Shen YF. Reversible acetylation of Lin28 mediated by PCAF and SIRT1. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843: 1188-1195 [PMID: 24631505 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2014.03.001]
- 2 Stratoulas V, Heino TI, Michon F. Lin-28 regulates oogenesis and muscle formation in *Drosophila melanogaster*. *PLoS One* 2014; 9: e101141 [PMID: 24963666 DOI: 10.1371/journal.pone.0101141]
- 3 Xie R, Wang Y, Nie W, Huang W, Song W, Wang Z, Guan X. Lin28B expression correlates with aggressive clinicopathological characteristics in breast invasive ductal carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2014; 29: 215-220 [PMID: 24885919 DOI: 10.1089/cbr.2014.1610]
- 4 Tan SM, Altschuler G, Zhao TY, Ang HS, Yang H, Lim B, Vardy L, Hide W, Thomson AM, Lareu RR. Divergent Lin28-mRNA associations result in translational suppression upon the initiation of differentiation. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 7997-8007 [PMID: 24860167 DOI: 10.1093/nar/gku430]
- 5 Lozoya T, Domínguez F, Romero-Ruiz A, Steffani L, Martínez S, Monterde M, Ferri B, Núñez MJ, Ainhoa Romero-Espinós O, Gurrea M, Sangiao-Alvarellos S, Vega O, Simón C, Pellicer A, Tena-Sempere M. The Lin28/Let-7 system in early human embryonic tissue and ectopic pregnancy. *PLoS One* 2014; 9: e87698 [PMID: 24498170 DOI: 10.1371/journal.pone.0087698]
- 6 Desjardins A, Bouvette J, Legault P. Stepwise assembly of multiple Lin28 proteins on the terminal loop of let-7 miRNA precursors. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 4615-4628 [PMID: 24452802 DOI: 10.1093/

#### ■应用要点

*Lin28A/B*在肝癌的发生、发展中发挥重要作用. 一方面, *Lin28A/B*有可能作为肝癌患者预后判断的分子标志物; 另一方面, *Lin28A/B*也有可能成为肝癌靶向治疗的分子靶点.

## ■同行评价

本研究致力于 Lin28A/B 亚型对肝癌细胞凋亡的影响, 从而揭示其在肝癌发生发展过程中的作用。

- 7 Balzer E, Moss EG. Localization of the developmental timing regulator Lin28 to mRNP complexes, P-bodies and stress granules. *RNA Biol* 2007; 4: 16-25 [PMID: 17617744]
- 8 West JA, Viswanathan SR, Yabuuchi A, Cunniff K, Takeuchi A, Park IH, Sero JE, Zhu H, Perez-Atayde A, Frazier AL, Surani MA, Daley GQ. A role for Lin28 in primordial germ-cell development and germ-cell malignancy. *Nature* 2009; 460: 909-913 [PMID: 19578360 DOI: 10.1038/nature08210]
- 9 Ouchi Y, Yamamoto J, Iwamoto T. The heterochronic genes lin-28a and lin-28b play an essential and evolutionarily conserved role in early zebrafish development. *PLoS One* 2014; 9: e88086 [PMID: 24516585 DOI: 10.1371/journal.pone.0088086]
- 10 Viswanathan SR, Powers JT, Einhorn W, Hoshida Y, Ng TL, Toffanin S, O'Sullivan M, Lu J, Phillips LA, Lockhart VL, Shah SP, Tanwar PS, Mermel CH, Beroukhi R, Azam M, Teixeira J, Meyerson M, Hughes TP, Llovet JM, Radich J, Mullighan CG, Golub TR, Sorensen PH, Daley GQ. Lin28 promotes transformation and is associated with advanced human malignancies. *Nat Genet* 2009; 41: 843-848 [PMID: 19483683 DOI: 10.1038/ng.392]
- 11 Mo X, Li N, Wu S. Generation and characterization of bat-induced pluripotent stem cells. *Theriogenology* 2014; 82: 283-293 [PMID: 24853281 DOI: 10.1016/j.theriogenology.2014.04.001]
- 12 Zheng YW, Nie YZ, Taniguchi H. Cellular reprogramming and hepatocellular carcinoma development. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8850-8860 [PMID: 24379607 DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.8850]
- 13 Yin X, Li YW, Jin JJ, Zhou Y, Ren ZG, Qiu SJ, Zhang BH. The clinical and prognostic implications of pluripotent stem cell gene expression in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2013; 5: 1155-1162 [PMID: 23599755]
- 14 Oishi N, Wang XW. Novel therapeutic strategies for targeting liver cancer stem cells. *Int J Biol Sci* 2011; 7: 517-535 [PMID: 21552419]
- 15 Ali N, Allam H, May R, Sureban SM, Bronze MS, Bader T, Umar S, Anant S, Houchen CW. Hepatitis C virus-induced cancer stem cell-like signatures in cell culture and murine tumor xenografts. *J Virol* 2011; 85: 12292-12303 [PMID: 21937640 DOI: 10.1128/JVI.05920-11]
- 16 Mäkelä JA, Toppari J, Rivero-Müller A, Ventelä S. Reconstruction of mouse testicular cellular microenvironments in long-term seminiferous tubule culture. *PLoS One* 2014; 9: e90088 [PMID: 24619130 DOI: 10.1371/journal.pone.0090088]
- 17 Grimmer J, Rödiger A, Hoehenwarter W, Helm S, Baginsky S. The RNA-binding protein RNP29 is an unusual Toc159 transport substrate. *Front Plant Sci* 2014; 5: 258 [PMID: 24982663 DOI: 10.3389/fpls.2014.00258]
- 18 Dai Q, Luan G, Deng L, Lei T, Kang H, Song X, Zhang Y, Xiao ZX, Li Q. Primordial dwarfism gene maintains Lin28 expression to safeguard embryonic stem cells from premature differentiation. *Cell Rep* 2014; 7: 735-746 [PMID: 24768001 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.03.053]
- 19 Culig Z. Words of wisdom: Re: Lin28 promotes growth of prostate cancer cells and activates the androgen receptor. *Eur Urol* 2014; 65: 1013 [PMID: 24646498]
- 20 Gérard C, Gonze D, Lemaigre F, Novák B. A model for the epigenetic switch linking inflammation to cell transformation: deterministic and stochastic approaches. *PLoS Comput Biol* 2014; 10: e1003455 [PMID: 24499937 DOI: 10.1371/journal.pcbi.1003455]
- 21 Mayr F, Heinemann U. Mechanisms of Lin28-mediated miRNA and mRNA regulation—a structural and functional perspective. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 16532-16553 [PMID: 23939427 DOI: 10.3390/ijms140816532]
- 22 Chakraborty C, S Roy S, J Hsu M, Agoramoorthy G. Network analysis of transcription factors for nuclear reprogramming into induced pluripotent stem cell using bioinformatics. *Cell J* 2014; 15: 332-339 [PMID: 24381858]
- 23 Wan Y, Sun G, Wang Z, Guo J, Shi L. miR-125b promotes cell proliferation by directly targeting Lin28 in glioblastoma stem cells with low expression levels of miR-125b. *Neuroreport* 2014; 25: 289-296 [PMID: 24356103 DOI: 10.1097/WNR.0000000000000085]
- 24 Li Y, Liu H, Lai C, Du X, Su Z, Gao S. The Lin28/let-7a/c-Myc pathway plays a role in non-muscle invasive bladder cancer. *Cell Tissue Res* 2013; 354: 533-541 [PMID: 24036903 DOI: 10.1007/s00441-013-1715-6]
- 25 Shyh-Chang N, Zhu H, Yvanka de Soysa T, Shinoda G, Seligson MT, Tsanov KM, Nguyen L, Asara JM, Cantley LC, Daley GQ. Lin28 enhances tissue repair by reprogramming cellular metabolism. *Cell* 2013; 155: 778-792 [PMID: 24209617 DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.059]
- 26 Teng RY, Zhou JC, Jiang ZN, Xu CY, Li ZD, Wang QC, Xu CP, Guo JF, Shen JG, Wang LB. The relationship between Lin28 and the chemotherapy response of gastric cancer. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 1341-1345 [PMID: 24098084 DOI: 10.2147/OTT.S45705]
- 27 Wang L, Yuan C, Lv K, Xie S, Fu P, Liu X, Chen Y, Qin C, Deng W, Hu W. Lin28 mediates radiation resistance of breast cancer cells via regulation of caspase, H2A.X and Let-7 signaling. *PLoS One* 2013; 8: e67373 [PMID: 23840685 DOI: 10.1371/journal.pone.0067373]
- 28 Qin R, Zhou J, Chen C, Xu T, Yan Y, Ma Y, Zheng Z, Shen Y, Lu Y, Fu D, Chen J. Lin28 is involved in glioma carcinogenesis and predicts outcomes of glioblastoma multiforme patients. *PLoS One* 2014; 9: e86446 [PMID: 24475120 DOI: 10.1371/journal.pone.0086446]
- 29 Liu Y, Li H, Feng J, Cui X, Huang W, Li Y, Su F, Liu Q, Zhu J, Lv X, Chen J, Huang D, Yu F. Lin28 induces epithelial-to-mesenchymal transition and stemness via downregulation of let-7a in breast cancer cells. *PLoS One* 2013; 8: e83083 [PMID: 24349438 DOI: 10.1371/journal.pone.0083083]
- 30 Guo Y, Chen Y, Ito H, Watanabe A, Ge X, Kodama T, Aburatani H. Identification and characterization of lin-28 homolog B (Lin28B) in human hepatocellular carcinoma. *Gene* 2006; 384: 51-61 [PMID: 16971064]
- 31 Qiu JL, Huang PZ, You JH, Zou RH, Wang L, Hong J, Li BK, Zhou K, Yuan YF. Lin28 expression and prognostic value in hepatocellular carcinoma patients who meet the Milan criteria and undergo hepatectomy. *Chin J Cancer* 2012; 31: 223-232 [PMID: 22429493 DOI: 10.5732/cjc.011.10426]
- 32 Cheng SW, Tsai HW, Lin YJ, Cheng PN, Chang YC,

Yen CJ, Huang HP, Chuang YP, Chang TT, Lee CT, Chao A, Chou CY, Chan SH, Chow NH, Ho CL. Lin28B is an oncofetal circulating cancer stem cell-

like marker associated with recurrence of hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e80053 [PMID: 24244607 DOI: 10.1371/journal.pone.0080053]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

**本刊讯** 依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、计算和分析,以及学科专家评审,《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下,期刊学术水平稳步提升,编校质量稳定,再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此,向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者,表示衷心的感谢!(《世界华人消化杂志》编辑部)



## 姜黄素对胆管癌增殖和凋亡的影响

郭兴军, 王敏, 江建新, 石程剑, 秦仁义

### ■背景资料

胆管癌目前治疗效果不理想, 亟需寻找新的治疗药物; 姜黄素可能成为一种有效的肿瘤化疗药物。

郭兴军, 王敏, 石程剑, 秦仁义, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科 湖北省武汉市 430030

江建新, 武汉大学中南医院肝胆外科 湖北省武汉市 430036

郭兴军, 主要从事胆道胰腺肿瘤的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160311, 81301860

作者贡献分布: 本文由郭兴军与秦仁义设计; 研究过程由郭兴军、王敏及石程剑完成; 数据分析由郭兴军与秦仁义完成; 论文写作由郭兴军、江建新及秦仁义完成。

通讯作者: 秦仁义, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科。

ryqin@tjh.tjmu.edu.cn

电话: 027-83665294

收稿日期: 2014-07-02 修回日期: 2014-07-16

接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-09-18

### Curcumin inhibits cell proliferation and induces apoptosis in cholangiocarcinoma

Xing-Jun Guo, Min Wang, Jian-Xin Jiang, Cheng-Jian Shi, Ren-Yi Qin

Xing-Jun Guo, Min Wang, Cheng-Jian Shi, Ren-Yi Qin, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China  
Jian-Xin Jiang, Department of Biliary-Hepatic Surgery, Wuhan University Zhongnan Hospital, Wuhan 430036, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160311 and 81301860

Correspondence to: Ren-Yi Qin, Chief Physician, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. ryqin@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2014-07-02 Revised: 2014-07-16

Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-09-18

### Abstract

**AIM:** To investigate the effect of curcumin on proliferation and apoptosis of cholangiocarcinoma cells and whether curcumin shows a therapeutic effect on cholangiocarcinoma *in vivo*.

**METHODS:** CCK-8 assay was employed to investigate the effect of curcumin on cell proliferation in cholangiocarcinoma cell lines QBC939, RBE and TFK-1. Flow cytometry was employed to assess the effect of curcumin on cell apoptosis in cholangiocarcinoma cell lines. A nude mouse

model of orthotopic transplantation of cholangiocarcinoma was developed to investigate the effect of curcumin on weight gain and survival state of mice.

**RESULTS:** Curcumin inhibited the proliferation of QBC939, RBE and TFK-1 cells ( $P < 0.05$ ) in a dose- and time-dependent manner. Curcumin significantly induced apoptosis of cholangiocarcinoma cells. When curcumin concentrations were 0, 0.1, 1, 5 and 10  $\mu\text{mol/L}$ , the corresponding apoptosis rates were  $8.41\% \pm 1.22\%$ ,  $21.49\% \pm 2.58\%$ ,  $48.53\% \pm 2.41\%$ ,  $69.75\% \pm 1.46\%$  and  $87.59\% \pm 3.25\%$ , respectively ( $P < 0.05$ ). *In vivo* experimental results show that curcumin significantly prolonged the survival time of tumor-bearing mice ( $P < 0.05$ ) and significantly improved their survival state ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Curcumin inhibits cell proliferation and induces apoptosis in cholangiocarcinoma cell lines *in vitro*, and prolongs the survival time of cholangiocarcinoma bearing mice and improve their survival status *in vivo*.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Curcumin; Proliferation; Apoptosis; Cholangiocarcinoma

Guo XJ, Wang M, Jiang JX, Shi CJ, Qin RY. Curcumin inhibits cell proliferation and induces apoptosis in cholangiocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3898-3903 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3898.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3898>

### 摘要

**目的:** 探讨姜黄素对胆管癌增殖和凋亡的影响, 并在体内实验中明确姜黄素能否延长胆管癌荷瘤小鼠生存时间。

**方法:** 采用CCK-8法检测姜黄素对胆管癌细胞株QBC939、RBE、TFK-1的增殖抑制作用; 采用流式细胞术检测姜黄素对胆管癌细胞株凋亡率的影响; 构建胆管癌裸鼠原位移植模

### ■同行评议者

康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普通外科

型, 检测姜黄素对小鼠体质量增长曲线和生存曲线的影响。

**结果:** 姜黄素对胆管癌细胞株QBC939、RBE、TFK-1的增殖都具有明显抑制作用( $P<0.05$ ), 并且这种抑制作用呈浓度和时间依赖性。姜黄素对胆管癌细胞株TFK-1有明显的诱导凋亡的作用。姜黄素浓度分别为0、0.1、1、5、10  $\mu\text{mol/L}$ ; 对应的凋亡率分别为 $8.41\% \pm 1.22\%$ 、 $21.49\% \pm 2.58\%$ 、 $48.53\% \pm 2.41\%$ 、 $69.75\% \pm 1.46\%$ 、 $87.59\% \pm 3.25\%$  ( $P<0.05$ )。体内实验结果表明, 姜黄素能显著延长荷瘤小鼠的生存时间( $P<0.05$ ), 并显著改善荷瘤小鼠生存状态( $P<0.05$ )。

**结论:** 姜黄素在体外实验中能抑制胆管癌细胞的增殖, 诱导胆管癌细胞的凋亡; 在体内实验中, 姜黄素能延长荷瘤小鼠生存时间, 改善生存状态。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 姜黄素; 增殖; 凋亡; 胆管癌

**核心提示:** 本研究发现, 在体外实验中, 姜黄素可以抑制胆管癌细胞的增殖, 而且这种效应呈时间依赖性和浓度依赖性; 姜黄素还可以诱导胆管癌的凋亡; 在体内实验中, 姜黄素明显改善胆管癌荷瘤小鼠生存状态, 延长生存时间。

郭兴军, 王敏, 江建新, 石程剑, 秦仁义. 姜黄素对胆管癌增殖和凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3898–3903  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3898.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.3898>

## 0 引言

胆管癌手术难度大、术后易复发、放化疗不敏感、远期疗效差<sup>[1,2]</sup>。胆管癌化疗敏感性差, 目前对胆管癌的化疗仍无确切有效的方案<sup>[3,4]</sup>。姜黄素的抑制肿瘤增殖、促进肿瘤细胞凋亡的作用受到广泛重视<sup>[5,6]</sup>, 可能成为一种有效的肿瘤化疗药物<sup>[7,8]</sup>, 但姜黄素对胆管癌的作用还没有研究。本文初步在体外实验研究姜黄素对胆管癌增殖和凋亡的影响, 体内实验研究姜黄素对胆管癌生存期的影响, 为深入研究奠定基础。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 人胆管癌细胞株QBC939、RBE、TFK-1为本实验室长期冻存; RPMI 1640培养基购自美国Hyclone公司; 胎牛血清购自美国Gibco

公司; CCK-8试剂盒购自日本Dojindo公司; 姜黄素购自美国Sigma公司; 姜黄素溶液的配制: 以少量二甲亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)溶解姜黄素粉剂, 配成10 mmol/L溶液, 置4 °C冰箱保存, 临用时稀释至所需浓度(DMSO终浓度<0.1%); Annexin V-FITC/PI apoptosis kit购自联科生物科技有限公司; Balb/c裸鼠购自北京华康生物科技股份有限公司, 在华中科技大学同济医学院附属同济医院动物房培养, 所有操作严格遵守华中科技大学动物实验伦理学规定。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:** QBC939、RBE、TFK-1细胞用含有10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和100 g/mL链霉素的RPMI 1640培养基, 置于37 °C、5%CO<sub>2</sub>的饱和湿度细胞培养箱中培养, 0.25%胰蛋白酶溶液消化、传代。选用对数生长期的细胞进行实验。

**1.2.2 CCK-8法检测姜黄素对胆管癌增殖的影响:** 取对数生长期的QBC939、RBE、TFK-1细胞, 调整细胞密度为 $1.0 \times 10^4$ 个/mL接种于96孔培养板中, 每孔100  $\mu\text{L}$ , 置于培养箱中培养, 待细胞完全贴壁后吸去培养液, 分别加入100  $\mu\text{L}$ 含0、0.1、0.5、1、5、10、20  $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素的培养液, 同时设立空白对照组及含有同等稀释度DMSO的阴性对照组, 每组设6个复孔。分别作用24和48 h后, 每孔加入10  $\mu\text{L}$  CCK-8, 继续培养1 h后, 于酶标仪波长450 nm处读取吸光度(A)值。按公式计算细胞的增殖抑制率, 抑制率(inhibitory rate, IR)(%) =  $(1 - \text{药物处理组平均A值} / \text{细胞对照孔平均A值}) \times 100\%$ , 以上实验重复3次。

**1.2.3 Annexin V-FITC/PI双标法检测姜黄素对胆管癌凋亡的影响:** 取对数生长期的TFK-1细胞, 调整细胞密度为 $1 \times 10^5$ 个/mL, 接种于6孔培养板中, 2 mL/孔。待细胞完全贴壁后吸弃培养液, 分别用含终浓度为0、0.1、1、5.0和10.0  $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素的2 mL培养液处理细胞24 h。消化收集细胞, PBS洗涤细胞2次, 每管收集约 $1 \times 10^5$ 个细胞; 加入500  $\mu\text{L}$  Binding buffer重悬细胞后, 再分别加入10  $\mu\text{L}$  Annexin V与10  $\mu\text{L}$  PI染料混匀, 室温避光反应20 min, 1 h内流式细胞仪检测, 采用CellQuest软件分析实验结果。实验重复3次。

**1.2.4 体内实验:** 取胆管癌TFK-1细胞行裸鼠腋下皮下接种, 其接种量为细胞数 $2 \times 10^7$ 只。接种后待肿瘤长至约5 mm大小。取新鲜瘤组织切成1 mm $\times$ 1 mm $\times$ 1 mm大小的组织块, 将另一裸鼠用

### ■ 研发前沿

姜黄素已被证实能有效抑制多种肿瘤细胞的增殖, 并促进细胞凋亡, 但其与胆管癌的相关研究目前仍未达成共识, 其生物学特性尚需要进一步研究证明。

## ■ 相关报道

姜黄素为一种具有良好发展前景的抗癌药物,具有抗癌谱广、不良反应小的优点,最近被肿瘤学家们认为是一种潜在的第三代抗肿瘤药,可能与其抑制核因子- $\kappa$ B和激活蛋白-1等转录因子的激活及表达有关,而且无明显的不良反应。

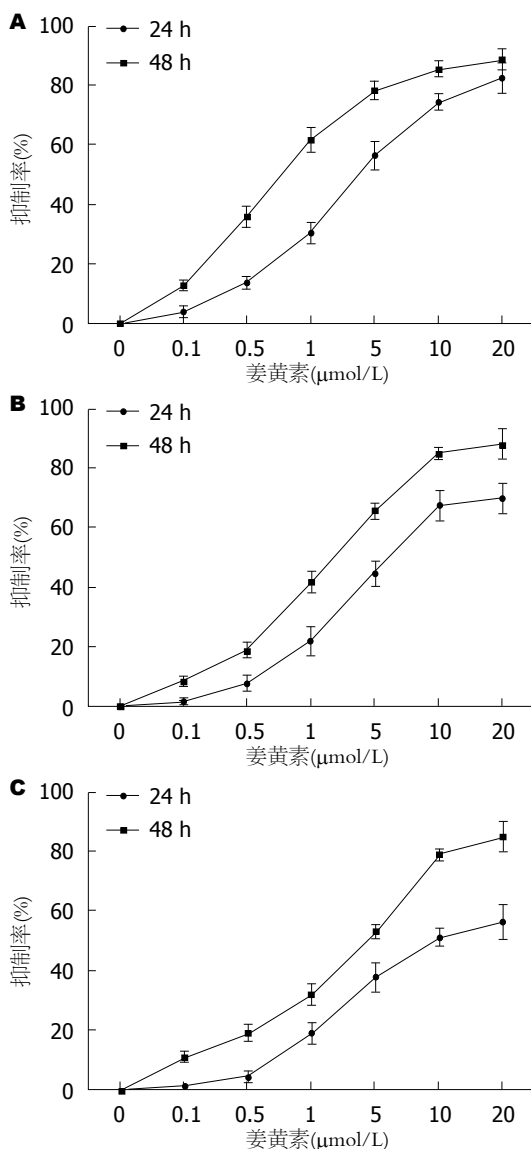


图1 姜黄素对胆管癌细胞株增殖的抑制作用。A: 姜黄素对胆管癌细胞株TFK-1增殖的抑制作用; B: 姜黄素对胆管癌细胞株RBE增殖的抑制作用; C: 姜黄素对胆管癌细胞株QBC939增殖的抑制作用。

2%戊巴比妥腹腔注射(2 mL/kg)麻醉后,常规消毒,在剑突下沿腹白线开腹,将组织块接种于胆管与门静脉间组织间隙紧贴胆管处,压迫止血,依次关腹,结束手术<sup>[9]</sup>。实验鼠共10只,分为两组:对照组和姜黄素组,每组5只,对照组每周腹腔注射1%DMSO的PBS(1 μL/g),姜黄素组每周腹腔注射10 μmol/L姜黄素(1 μL/g)。每日监测小鼠活动状态、毛色、摄食、体质量等一般状态的变化,记录小鼠体质量的变化情况,待小鼠出现恶病质,处死动物。

**统计学处理** 应用SPSS21.0软件统计分析,数据采用mean±SD统计,计量资料采用 $t$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 姜黄素抑制QBC939、RBE和TFK-1细胞增殖的作用** CCK-8实验结果显示,随着姜黄素浓度的增加,QBC939、RBE和TFK-1细胞的增殖抑制率也逐渐增高,姜黄素组与对照组相比,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );而同一浓度的姜黄素作用48 h与24 h相比,细胞增殖抑制率亦逐渐增高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。提示姜黄素对QBC939、RBE和TFK-1细胞的增殖抑制作用呈浓度依赖性和时间依赖性(图1)。

**2.2 姜黄素对TFK-1细胞株凋亡率的影响** AnnexinV-FITC/PI双标法检测结果显示,不同浓度的姜黄素(0、0.1、1、5和10 μmol/L)分别作用TFK-1细胞24 h后,其凋亡率分别为8.41%±1.22%、21.49%±2.58%、48.53%±2.41%、69.75%±1.46%和87.59%±3.55%,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。表明随着药物浓度的增加,细胞凋亡率亦逐渐上升(图2)。

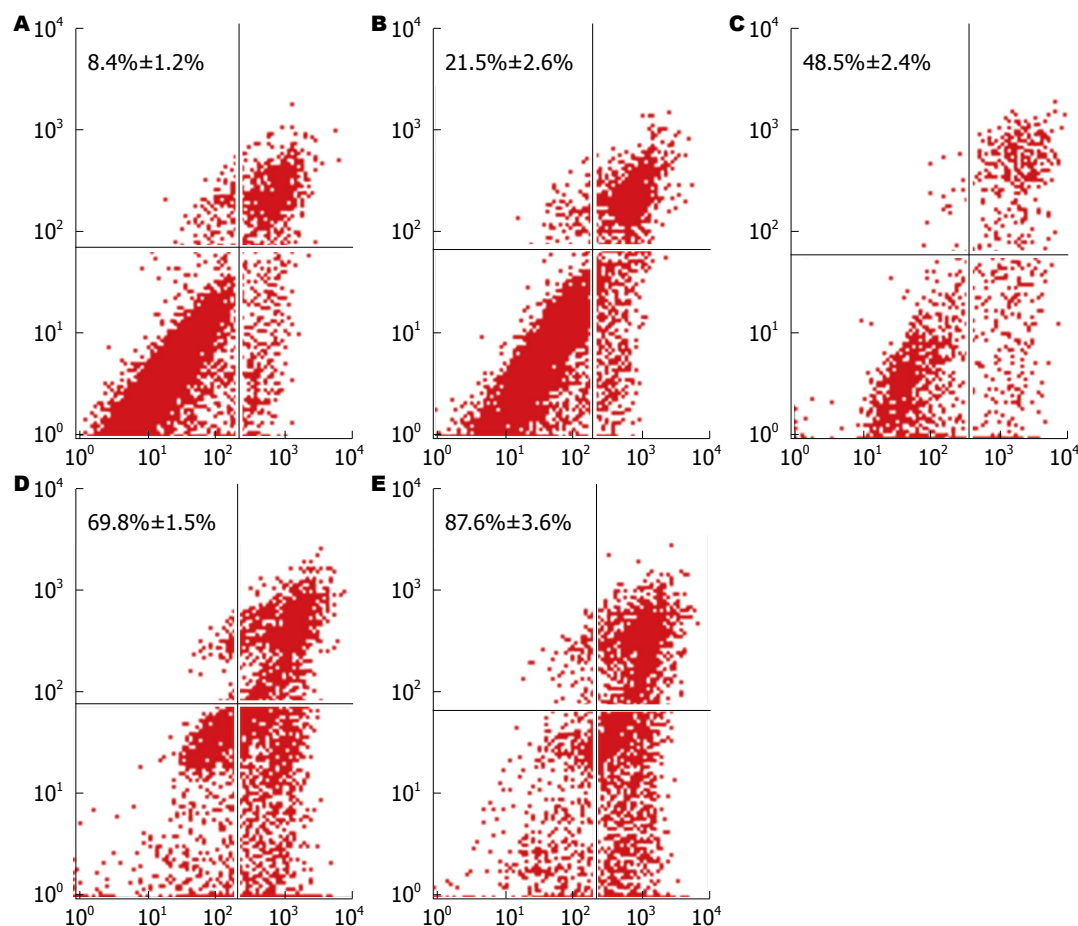
**2.3 姜黄素对胆管癌的治疗作用** 体内实验结果显示,姜黄素组的小鼠体质量增加更快,最后稳定在24 g左右,每周平均体质量都要高于对照组,结果具有统计学意义( $P<0.01$ )。相对于对照组,姜黄素组的小鼠更晚时间出现恶病质,有两只小鼠一直到实验结束都没有出现恶病质,对照组小鼠更快出现恶病质,生存期更短,结果就有统计学意义( $P<0.01$ )(图3, 4)。

## 3 讨论

胆管癌是胆道系统常见的恶性肿瘤,近年来发病率呈逐年上升的趋势。手术切除是治疗胆管癌最有效的方法。大多数胆管癌均难以早期发现,在最终明确诊断时已属中晚期,失去了手术机会;对能够手术切除的患者,术后转移和复发率也较高<sup>[10]</sup>。因此,手术切除后患者和晚期胆管癌患者均需接受化疗,然而胆囊癌对当前的一线化疗药物均极其耐药,导致其治疗效果不佳。因此,开发新的、有效的抗胆管癌化疗药物具有重要意义。

姜黄素是从姜科、天南星科中的一些植物的根茎中提取的一种化学成分,为二酮类化合物<sup>[11]</sup>。研究发现姜黄素可以抗炎、抗氧化、清除氧自由基、抗人类免疫缺陷病毒、保护肝脏和肾脏、抗纤维化的作用<sup>[12-14]</sup>。尤其是作为一种具有良好发展前景的抗癌药物具有抗癌谱广、不良反应小的优点,最近被肿瘤学家们认为是一种潜在的第三代抗肿瘤药<sup>[15-17]</sup>,可能与其抑制





### 创新盘点

本研究首次在体外实验探讨姜黄素对胆管癌细胞增殖和凋亡的作用, 并建立胆管癌裸鼠原位移植模型, 在体内实验中证明姜黄素能改善荷瘤小鼠生存状态, 延长荷瘤小鼠生存时间。

图 2 姜黄素对胆管癌细胞株TFK-1的凋亡诱导作用. A: 0  $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素; B: 0.1  $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素; C: 1  $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素; D: 5  $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素; E: 10  $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素。

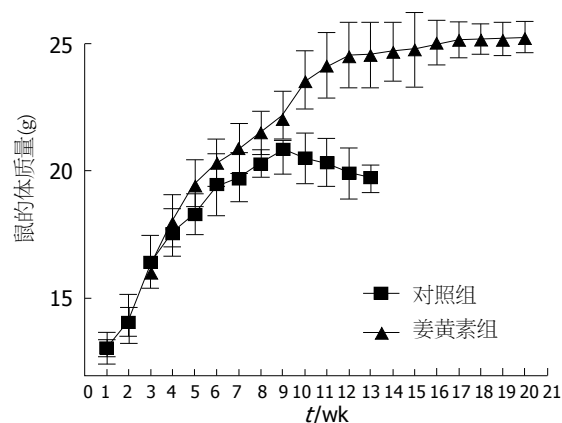


图 3 体内实验姜黄素对荷瘤小鼠体质量的影响。

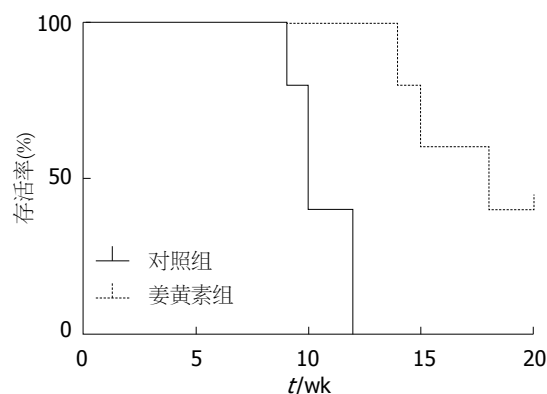


图 4 体内实验姜黄素对荷瘤小鼠生存时间的影响。

核因子- $\kappa\text{B}$ 和激活蛋白-1等转录因子的激活及表达有关, 而且无明显的不良反应<sup>[18-20]</sup>。研究发现, 姜黄素主要对肿瘤起到抑制增殖的作用<sup>[21-23]</sup>和诱导凋亡的作用<sup>[24-26]</sup>, 本文初步在体外实验研究姜黄素对胆管癌增殖和凋亡的影响, 体内实验研究姜黄素对胆管癌荷瘤裸鼠生存时间的影响。郑伟等<sup>[27]</sup>研究发现姜黄素能通过下调Survivin蛋

白表达抑制肺癌细胞的生长并诱导其凋亡, 杨芳等<sup>[28]</sup>研究发现姜黄素通过STAT3信号通路抑制胰腺癌细胞的增殖。本研究结果显示姜黄素对胆管癌细胞株QBC939、RBE和TFK-1细胞的增殖抑制作用呈浓度依赖性和时间依赖性, 对胆管癌细胞株TFK-1起到诱导凋亡的作用。姜丽平等<sup>[29]</sup>研究也发现姜黄素可抑制大肠癌细胞的生长, 其机制可能与诱导细胞凋亡有关, 与我们



## ■应用要点

本文为进一步研究姜黄素对胆管癌的生物学调控作用提供了理论基础,为姜黄素进一步临床转化打下基础。

在胆管癌中的研究结果一致。郑丽端等<sup>[30]</sup>研究发现姜黄素能显著抑制卵巢癌细胞的体外生长。这都说明姜黄素可能成为潜在的新的肿瘤治疗的药物。在本研究中,我们建立胆管癌裸鼠原位移植模型,发现姜黄素能显著改善荷瘤裸鼠生存状态,延长荷瘤裸鼠的生存时间,提示在体内实验姜黄素也可能起到治疗胆管癌的作用,但其作用的具体机制还需要进一步的研究。

本研究发现,在体外实验中,姜黄素可以抑制胆管癌细胞的增殖,而且这种效应呈时间依赖性和浓度依赖性;姜黄素还可以诱导胆管癌的凋亡;在体内实验中,姜黄素明显改善胆管癌荷瘤小鼠生存状态,延长生存时间,为姜黄素进一步临床转化打下基础。

## 4 参考文献

- Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology* 2008; 48: 308-321 [PMID: 18536057 DOI: 10.1002/hep.22310]
- Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145: 1215-1229 [PMID: 24140396 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.013]
- Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 13-21.e1; quiz e3-4 [PMID: 22982100 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.09.009]
- 黄志强. 肝门部胆管癌外科治疗面临的问题与出路. *中华实验外科杂志* 2004; 21: 773-775
- 许东晖, 王胜, 金晶, 梅雪婷, 许实波. 姜黄素的药理作用研究进展. *中草药* 2005; 36: 1737-1740
- 马晓华, 沃兴德, 梁海曼. 姜黄素抗肿瘤作用与诱导肿瘤细胞凋亡的研究概况. *国外医学* 1999; 26: 21-23
- Dulbecco P, Savarino V. Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9256-9270 [PMID: 24409053 DOI: 10.3748/wjg.v19.i48.9256]
- Li Y, Zhang T. Targeting cancer stem cells by curcumin and clinical applications. *Cancer Lett* 2014; 346: 197-205 [PMID: 24463298 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.01.012]
- 李大江, 陈健, 陈长宏, 郑秀海, 王曙光. 胆管癌细胞系 QBC939裸鼠肝门部胆管原位种植瘤模型的建立. *中华实验外科杂志* 2007; 24: 102-103
- Skipworth JR, Olde Damink SW, Imber C, Bridgewater J, Pereira SP, Malagó M. Review article: surgical, neo-adjuvant and adjuvant management strategies in biliary tract cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1063-1078 [PMID: 21933219 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04851.x]
- Mair JW, Day HG. Curcumin method for spectrophotometric determination of boron extracted from radiofrequency ashed animal tissues using 2-ethyl-1,3-hexanediol. *Anal Chem* 1972; 44: 2015-2017 [PMID: 4657295]
- Jiménez-Flores LM, López-Briones S, Macías-Cervantes MH, Ramírez-Emiliano J, Pérez-Vázquez V. A PPAR $\gamma$ , NF- $\kappa$ B and AMPK-dependent mechanism may be involved in the beneficial effects of

curcumin in the diabetic db/db mice liver. *Molecules* 2014; 19: 8289-8302 [PMID: 24945581 DOI: 10.3390/molecules19068289]

- Tu Y, Sun D, Zeng X, Yao N, Huang X, Huang D, Chen Y. Piperine potentiates the hypocholesterolemic effect of curcumin in rats fed on a high fat diet. *Exp Ther Med* 2014; 8: 260-266 [PMID: 24944632]
- Antoine F, Girard D. Curcumin increases gelatinase activity in human neutrophils by a p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)-independent mechanism. *J Immunotoxicol* 2014 Jun 13. [Epub ahead of print] [PMID: 24926560]
- Das SS, Nanda GG, Alone DP. Artemisinin and Curcumin inhibit Drosophila brain tumor, prolong life span, and restore locomotor activity. *IUBMB Life* 2014; 66: 496-506 [PMID: 24975030 DOI: 10.1002/iub.1284]
- Chen J, Li L, Su J, Li B, Chen T, Wong YS. Synergistic apoptosis-inducing effects on A375 human melanoma cells of natural borneol and curcumin. *PLoS One* 2014; 9: e101277 [PMID: 24971451 DOI: 10.1371/journal.pone.0101277]
- Fan S, Xu Y, Li X, Tie L, Pan Y, Li X. Opposite angiogenic outcome of curcumin against ischemia and Lewis lung cancer models: in silico, in vitro and in vivo studies. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1742-1754 [PMID: 24970744 DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.06.019]
- Yoysungnoen-Chintana P, Bhattarakosol P, Patumraj S. Antitumor and antiangiogenic activities of curcumin in cervical cancer xenografts in nude mice. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 817972 [PMID: 24860830 DOI: 10.1155/2014/817972]
- Sobolewski C, Muller F, Cerella C, Dicato M, Diederich M. Celecoxib prevents curcumin-induced apoptosis in a hematopoietic cancer cell model. *Mol Carcinog* 2014 May 5. [Epub ahead of print] [PMID: 24798089 DOI: 10.1002/mc.22169]
- Roy M, Mukherjee S. Reversal of resistance towards cisplatin by curcumin in cervical cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 1403-1410 [PMID: 24606473]
- He M, Li Y, Zhang L, Li L, Shen Y, Lin L, Zheng W, Chen L, Bian X, Ng HK, Tang L. Curcumin suppresses cell proliferation through inhibition of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in medulloblastoma. *Oncol Rep* 2014; 32: 173-180 [PMID: 24858998 DOI: 10.3892/or.2014.3206]
- Wu J, Tang Q, Zhao S, Zheng F, Wu Y, Tang G, Hahn SS. Extracellular signal-regulated kinase signaling-mediated induction and interaction of FOXO3a and p53 contribute to the inhibition of nasopharyngeal carcinoma cell growth by curcumin. *Int J Oncol* 2014; 45: 95-103 [PMID: 24806432 DOI: 10.3892/ijo.2014.2420]
- Lim TG, Lee SY, Huang Z, Lim do Y, Chen H, Jung SK, Bode AM, Lee KW, Dong Z. Curcumin suppresses proliferation of colon cancer cells by targeting CDK2. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7: 466-474 [PMID: 24550143 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0387]
- Guo Y, Shan Q, Gong Y, Lin J, Shi F, Shi R, Yang X. Curcumin induces apoptosis via simultaneously targeting AKT/mTOR and RAF/MEK/ERK survival signaling pathways in human leukemia THP-1 cells. *Pharmazie* 2014; 69: 229-233 [PMID: 24716415]
- Xue X, Yu JL, Sun DQ, Kong F, Qu XJ, Zou W, Wu J, Wang RM. Curcumin induces apoptosis in

- SGC-7901 gastric adenocarcinoma cells via regulation of mitochondrial signaling pathways. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 3987-3992 [PMID: 24935585]
- 26 Lev-Ari S, Starr A, Katzburg S, Berkovich L, Rimon A, Ben-Yosef R, Vexler A, Ron I, Earon G. Curcumin induces apoptosis and inhibits growth of orthotopic human non-small cell lung cancer xenografts. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 843-850 [PMID: 24835302 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.03.014]
- 27 郑伟, 吴丽娜, 杨向红. 姜黄素对肺癌细胞的增殖抑制及凋亡诱导作用. *中国医科大学学报* 2008; 37: 607-610
- 28 杨芳, 赵秋, 王渝, 马松林, 龚勇. 姜黄素抑制STAT3对胰腺癌细胞增殖的影响. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3149-3153
- 29 姜丽平, 姜丽杰, 杜伯雨, 仲来福. 姜黄素诱导人结肠癌细胞凋亡作用. *中国公共卫生* 2005; 21: 1084-1086
- 30 郑丽端, 童强松, 吴翠环. 姜黄素诱导人卵巢癌细株A2780 凋亡及其分子机制的研究. *癌症* 2002; 21: 1296-1300

#### ■同行评价

本文研究内容较好, 对临床具有一定的指导意义和实用价值. 而且提供了比较充足的有意义的信息, 具有一定的新颖性.

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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%.

# MLCK在重症急性胰腺炎大鼠胰腺的表达及作用

石慧荣, 唐国都, 覃蒙斌, 何家萍

## ■背景资料

肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)基因属于免疫球蛋白基因超家族的一员, 广泛存在于各种真核细胞及非肌肉性细胞中, 是调节白细胞渗出、凋亡和血管生成的多重效应因子。其对细胞间紧密连接及细胞骨架的调节其关键作用。其对急性胰腺炎发病的作用及影响有待研究。

石慧荣, 唐国都, 覃蒙斌, 何家萍, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

石慧荣, 在读硕士, 主要从事急性胰腺炎发病机制和诊疗的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81260087

作者贡献分布: 此课题由石慧荣、唐国都及覃蒙斌设计; 研究过程由石慧荣、唐国都、覃蒙斌及何家萍操作完成; 数据分析由石慧荣与覃蒙斌完成; 本论文写作由石慧荣完成; 唐国都进行批评性审阅。

通讯作者: 唐国都, 教授, 主任医师, 博士生导师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科。tguodu02@126.com

电话: 0771-5356537

收稿日期: 2014-07-13 修回日期: 2014-08-14

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-09-18

## Expression of MLCK in severe acute pancreatitis in rats

Hui-Rong Shi, Guo-Du Tang, Meng-Bin Qin, Jia-Ping He

Hui-Rong Shi, Guo-Du Tang, Meng-Bin Qin, Jia-Ping He, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260087

Correspondence to: Guo-Du Tang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. tguodu02@126.com

Received: 2014-07-13 Revised: 2014-08-14

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the expression of myosin light chain kinase (MLCK) in pancreatic tissue of severe acute pancreatitis (SAP) rats.

**METHODS:** Fifty-six male SD rats were randomly and equally assigned into a normal control group (C) and a SAP group (S). SAP was reproduced in rats of group S by retrograde injection of 4% sodium taurocholate into the biliopancreatic duct, while group C underwent a sham operation. The rats were killed at 6, 12, 24 and 48 h after SAP induction. Serum amylase (AMY) was measured dynamically. The gross and pathological changes in the pancreas were observed under a light microscope. The ultrastructure and tight junction (TJ) changes in the pancreas were observed with

an electron microscope. The localization and expression of MLCK in pancreatic tissue were investigated by immunohistochemical method. The concentration of serum tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) was determined by ELISA.

**RESULTS:** Compared to group C, the AMY concentration and pancreatic pathology score were significantly higher ( $P < 0.05$ ); pancreatic ultrastructure damage was more obvious and TJ widened significantly; MLCK was positively expressed in the cytoplasm of cells in the pancreas, and the mean density was elevated more significantly ( $P < 0.05$ ); and serum TNF- $\alpha$  concentration significantly increased in group S ( $P < 0.05$ ). The mean density of MLCK in the pancreas was positively correlated with pathological score and serum TNF- $\alpha$  concentration ( $r = 0.804, 0.796, P < 0.05$  for both).

**CONCLUSION:** Up-regulated expression of MLCK protein in the pancreas and elevated serum TNF- $\alpha$  concentration may regulate the integrity of intercellular tight junctions, which may be associated with the severity of SAP and play a role in the pathogenesis of acute pancreatitis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** MLCK; Severe acute pancreatitis; Tight junction

Shi HR, Tang GD, Qin MB, He JP. Expression of MLCK in severe acute pancreatitis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3904-3910 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3904.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3904>

## 摘要

**目的:** 探讨肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)大鼠胰腺组织的表达和作用。

**方法:** 56只♂SD大鼠, 随机分为对照组(C组)和实验组(S组)。以4%牛磺胆酸钠胰胆管逆

## ■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

行注射建立SAP大鼠模型, 于造模后6、12、24、48 h分批解剖大鼠. 动态测定各时点血清淀粉酶(amylase, AMY)水平; 光镜下观察胰腺大体及组织学表现; 电镜下观察胰腺组织超微结构及紧密连接(tight junction, TJ); 免疫组织化学法测定胰腺组织MLCK定位和表达; ELISA法测定血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )含量.

**结果:** 与对照组相比, S组AMY浓度显著升高( $P<0.05$ ); S组胰腺病理学评分显著升高( $P<0.05$ ); S组胰腺超微结构破坏明显; TJ显著增宽; S组胰腺MLCK阳性表达于胞浆内, 平均光密度显著升高( $P<0.05$ ); S组血清TNF- $\alpha$ 浓度显著升高( $P<0.05$ ); 胰腺MLCK平均光密度与病理评分、血清TNF- $\alpha$ 的Pearson相关分析分别为:  $r_1 = 0.804$ ,  $r_2 = 0.796$ , 均 $P<0.05$ .

**结论:** SAP大鼠胰腺组织MLCK蛋白、血清TNF- $\alpha$ 表达上调, 可能通过其调节细胞紧密连接完整性, 其可能与疾病严重程度相关, 参与急性胰腺炎发病机制.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 肌球蛋白轻链激酶; 重症急性胰腺炎; 紧密连接

**核心提示:** 国内尚无肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)胰腺组织的表达及其对胰腺细胞超微结构及细胞间紧密连接(tight junction, TJ)调节的相关研究报道. 初步探讨MLCK在SAP中对胰腺细胞间TJ的调节作用, 这可能为MLCK在急性胰腺炎的发病机制及临床诊疗等研究提供实验理论基础及新思路.

石慧荣, 唐国都, 覃蒙斌, 何家萍. MLCK在重症急性胰腺炎大鼠胰腺的表达及作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3904-3910  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3904.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3904>

## 0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)为临床常见急危重症之一, 伴全身炎症反应和多器官功能衰竭, 病程发展快, 病死率高. 但其发病机制尚未完全清楚. 肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)基因属于免疫球蛋白基因超家族的一员, 是调节白细胞渗出、凋亡和血管生成的多重效应因子<sup>[1]</sup>. 研究表明,

MLCK通过使肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)磷酸化, 使MLC空间构象改变, 介导平滑肌和非平滑肌收缩, 开放细胞间紧密连接(tight junction, TJ), 使细胞间隙增宽<sup>[2]</sup>. 然而, MLCK在SAP胰腺组织的表达及其对胰腺细胞超微结构及细胞间TJ的调节, 国内尚无相关研究报道. 本实验通过建立SAP大鼠模型, 探讨SAP时胰腺MLCK蛋白表达, 胰腺细胞间TJ结构改变, 其与胰腺病理评分及血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )含量的关系, 初步探讨MLCK在SAP中对胰腺细胞间TJ的调节作用及其在SAP发病机制中的作用.

## 1 材料和方法

**1.1 材料**  $\delta$  SD大鼠(广西医科大学实验动物中心); 牛磺胆酸钠(日本TCI公司); 兔抗大鼠MLCK多克隆抗体(Sigma公司); 即用型SP-9000免疫组织化学检测试剂盒、DAB Kit(北京中杉金桥公司); Rat TNF- $\alpha$  ELISA Kit(欣博盛生物公司).

### 1.2 方法

**1.2.1 分组:** 56只  $\delta$  SD大鼠, 随机分为对照组(C组)和实验组(S组)两组. 于造模后6、12、24、48 h分批解剖大鼠, 每个时点7只.

**1.2.2 造模:** 大鼠适应性饲养1 wk, 术前禁食12 h, 自由饮水. 用10%水合氯醛腹腔注射麻醉后固定, 取上腹正中切口, 手术视野剪毛, 碘伏消毒, 手术剪依次剪开进入腹腔. 实验组: 暴露胰腺、胰管及十二指肠, 沿十二指肠内侧找到胆管开口, 在开口对侧肠壁用钝头4.5号静脉留置针穿破十二指肠壁, 并斜行从胰胆管开口处探入胰胆管, 随后用无损伤血管夹分别夹住胰胆管远端与近端, 以0.1 mL/min于胆胰管逆行注入4%牛磺胆酸钠(1 mL/kg), 注射完毕后夹闭胰胆管远端约2 min, 取出穿刺针及血管夹, 确认腹腔无活动性出血后将十二指肠、胰腺还纳原位, 逐层关腹. 假手术组: 开腹后镊子轻翻动十二指肠及胰腺后还纳原位, 逐层关腹, 术后均于皮下注射生理盐水(10 mL/kg).

**1.2.3 标本采集:** C、S两组大鼠分别于造模后6、12、24、48 h剖腹, 观察胰腺大体情况, 右心房采血, 离心取上清存于-80 °C冰箱备用, 剪取胰腺组织置于甲醛溶液中固定.

**1.2.4 血清淀粉酶(amylase, AMY)检测:** 全自动生化检测仪.

**1.2.5 胰腺组织病理学评分:** 制作胰腺组织HE石蜡切片, 在病理老师指导下看片, 参考Schwarz

## ■ 研究前沿

本实验通过建立重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)大鼠模型, 探讨SAP时胰腺MLCK蛋白表达, 胰腺细胞间紧密连接(tight junction, TJ)结构改变, 其与胰腺病理评分及血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )含量的关系, 初步探讨MLCK在SAP中对胰腺细胞间TJ的调节作用, 及其在SAP发病机制中的作用.



## ■ 相关报道

MLCK在SAP胰腺组织的表达及其对胰腺细胞超微结构及细胞间TJ的调节,国内尚无相关研究报道。

表 1 各组大鼠血清AMY、胰腺病理评分及TNF- $\alpha$ 含量 ( $n = 7$ , mean  $\pm$  SD)

时间	分组	血清AMY(U/L)	胰腺病理评分	TNF- $\alpha$ (U/L)
6 h	C组	1841.33 $\pm$ 181.24	3.90 $\pm$ 1.144	11.259 $\pm$ 2.76
	S组	6015.17 $\pm$ 1212.57 <sup>a</sup>	8.80 $\pm$ 1.08 <sup>a</sup>	29.43 $\pm$ 5.83 <sup>a</sup>
12 h	C组	1176.33 $\pm$ 123.52	4.68 $\pm$ 0.35	17.24 $\pm$ 1.99
	S组	4978.17 $\pm$ 1573.60 <sup>a</sup>	12.20 $\pm$ 1.80 <sup>a</sup>	47.88 $\pm$ 15.85 <sup>a</sup>
24 h	C组	1359.50 $\pm$ 277.70	4.43 $\pm$ 0.53	9.19 $\pm$ 3.98
	S组	4224.60 $\pm$ 646.50 <sup>a</sup>	10.83 $\pm$ 0.85 <sup>a</sup>	47.69 $\pm$ 21.11 <sup>a</sup>
48 h	C组	1147.83 $\pm$ 91.35	4.00 $\pm$ 0.52	12.45 $\pm$ 3.52
	S组	2124.80 $\pm$ 804.92 <sup>a</sup>	10.60 $\pm$ 1.14 <sup>a</sup>	24.53 $\pm$ 6.59 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs C组. C组: 对照组; S组: 实验组. AMY: 血清淀粉酶; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子 $\alpha$ .

等<sup>[3]</sup>标准从水肿、炎性细胞浸润、出血及坏死4个方面评分。

1.2.6 血清TNF- $\alpha$ 含量检测: 取动物血清, 按ELISA试剂盒说明书操作, 以标准品浓度及其 $A_{450}$ 值制作标准曲线, 据样品 $A_{450}$ 值计算其浓度。

1.2.7 电子显微镜观察胰腺组织超微结构及细胞TJ: 制备透射电镜胰腺超薄切片, 电镜老师操作, 超高倍镜(50000倍)下观察胰腺细胞超微结构及TJ。

1.2.8 免疫组织化学法检测胰腺组织MLCK表达: 石蜡切片脱蜡,  $H_2O_2$ 室温孵育, 枸橼酸钠缓冲液抗原修复, 正常血清封闭, 滴加MLCK多克隆抗体(1:200), 4℃过夜, 加入生物素标记山羊抗兔IgG二抗, 滴加辣根酶标记链霉卵白素工作液覆盖, DAB显色, 镜检。用PBS代替一抗为阴性对照。若为阳性, 棕黄色表达于细胞浆内, 细胞核为蓝色; 若为阴性, 细胞核和细胞浆均为蓝色。使用美国Imagepro plus 6.0专业图像分析软件分析, 各个时点每张切片高倍镜下(400倍)随机取5个视野, 取平均光密度值为结果做半定量分析。

**统计学处理** 应用SPSS16.0统计软件对实验数据进行统计学处理。实验数据以mean  $\pm$  SD表示, 计量资料组间比较采用完全随机设计两样本均数比较的 $t$ 检验; 相关性用Pearson相关性分析,  $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血清AMY浓度 与C组对比, S组各时点AMY浓度均高于C组( $P < 0.05$ ), 于造模后明显上升, 6 h达峰值, 并持续处于高水平(表1)。

2.2 胰腺大体观和病理评分 C组胰腺大体病理无改变, 光镜下胰腺小叶完整, 细胞形态正常, 未见明显出血、坏死, 偶有轻度水肿及少量炎性

细胞浸润; S组胰腺明显水肿, 有暗红色出血样改变及胶冻样坏死改变, 光镜下胰腺间质增宽, 腺小叶结构破坏, 腺泡细胞空泡样变, 炎性细胞浸润, 局灶或大片出血坏死。与C组对比, S组各时点胰腺病理评分均显著升高( $P < 0.05$ ), 12 h达峰值, 并持续处于高水平(表1)。

2.3 血清TNF- $\alpha$ 含量 与C组对比, S组各时点血清TNF- $\alpha$ 浓度均显著升高( $P < 0.05$ ), 且于造模后即上升, 12 h达峰值, 并持续处于高水平(表1)。

2.4 胰腺组织超微结构及细胞间TJ 如图1所示, C组可见大量酶原颗粒, 腺泡细胞胞质内细胞器丰富, 线粒体、内质网等结构未见异常质, 细胞间紧密连接可见, 宽度未见明显改变; S组见酶原颗粒数量减少, 线粒体肿胀, 嵴减少, 内质网扩张, 细胞质内空泡形成; 与C组对比, S组各时点细胞TJ均显著增宽, 12 h时增宽最明显。

2.5 胰腺组织MLCK定位和表达情况 免疫组织化学染色显示, C组胰腺组织MLCK不表达或弱阳性表达, S组可见免疫阳性细胞, 免疫阳性物质呈棕褐色, 主要表达于细胞浆。与C组相比, S组各时点胰腺MLCK平均光密度显著升高( $P < 0.05$ ), 于造模后即上升, 12 h达峰值, 并持续处于高水平(表2, 图2)。胰腺MLCK平均光密度与病理评分、血清TNF- $\alpha$ 的Pearson相关分析分别为:  $r = 0.804$ ,  $r = 0.796$ , 均 $P < 0.05$ , 提示胰腺MLCK平均光密度与病理评分、血清TNF- $\alpha$ 呈正相关性。

## 3 讨论

MLCK基因属于丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶家族成员, 在骨骼肌细胞和平滑肌细胞收缩的启动及调节中发挥关键作用; 而MLCK在非肌肉细胞中的作用目前仍不清楚。有研究表明,

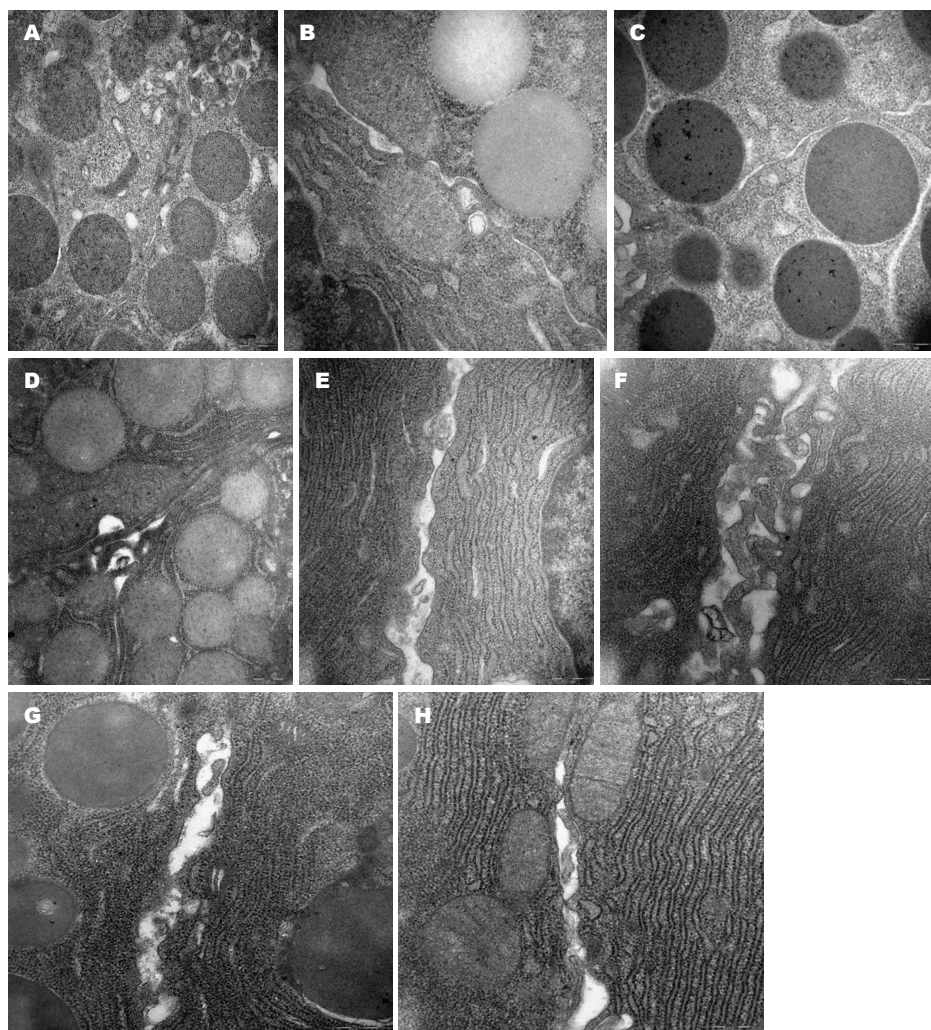


图 1 各组胰腺组织超微结构及腺泡细胞紧密连接( $\times 50000$ ). A-D: C组的6、12、24、48 h; E-H: S组的6、12、24、48 h. C组: 对照组; S组: 实验组.

#### ■创新盘点

本文研究了MLCK在SAP大鼠胰腺组织中的表达情况, 初步探讨了MLCK在急性胰腺炎发病机制中的作用, 为该领域的进一步研究提供了实验依据.

表 2 各组大鼠胰腺MLCK平均光密度( $n = 7$ , mean  $\pm$  SD)

时间	分组	平均光密度
6 h	C组	$0.2658 \pm 0.0088$
	S组	$0.2823 \pm 0.0165^a$
12 h	C组	$0.2709 \pm 0.0101$
	S组	$0.2861 \pm 0.0180^a$
24 h	C组	$0.2617 \pm 0.0092$
	S组	$0.2781 \pm 0.0177^a$
48 h	C组	$0.2552 \pm 0.0102$
	S组	$0.2779 \pm 0.0139^a$

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs C组. C组: 对照组; S组: 实验组. MLCK: 肌球蛋白轻链激酶.

MLCK广泛存在于各种真核细胞及非肌肉性细胞中, 分为3种亚型, 分别由不同基因编码, 由4个区域组成: N端肌动蛋白结合区、中心激酶区、钙调蛋白结合区及C端肌球蛋白结合区<sup>[4]</sup>,

MLCK通过对MLC磷酸化和去磷酸化调节, 影响MLC活性. Zhu等<sup>[5]</sup>研究提示在非肌肉细胞中MLCK活性、MLC磷酸化及细胞质内 $Ca^{2+}$ 浓度变化在生命活动中具有重要作用. 此外, 在很多非肌细胞中, 纤维状肌动蛋白和肌球蛋白都参与调节复杂的囊泡转运, 调控主细胞酶原颗粒分泌活动<sup>[6]</sup>, 使用肌动蛋白抑制剂和MLCK抑制剂, 可导致分泌囊泡与胞膜融合孔隙关闭, 表明MLCK在主细胞分泌过程中发挥极为重要的作用, 由此可推测MLCK可能参与了胰腺导管上皮细胞的分泌过程<sup>[7,8]</sup>.

胰腺相邻细胞间连接有TJ、桥粒、黏附连接和缝隙连接等, TJ是最主要的连接方式. 细胞TJ位于上皮细胞膜外侧顶部, 相邻细胞互相包裹, 形成融合点或吻合点, 在超薄切片电镜下表现为一狭窄带状结构, 是一个多蛋白结构复合体. TJ主要功能是只允许离子及小分子可溶



## ■应用要点

本研究结果表明在SAP大鼠中,胰腺组织MLCK表达与起病理损伤及TNF- $\alpha$ 含量成正相关,机制可能与其调节胰腺细胞间TJ相关。这可能为MLCK在急性胰腺炎的发病机制及临床诊疗等研究提供实验理论基础及新思路。

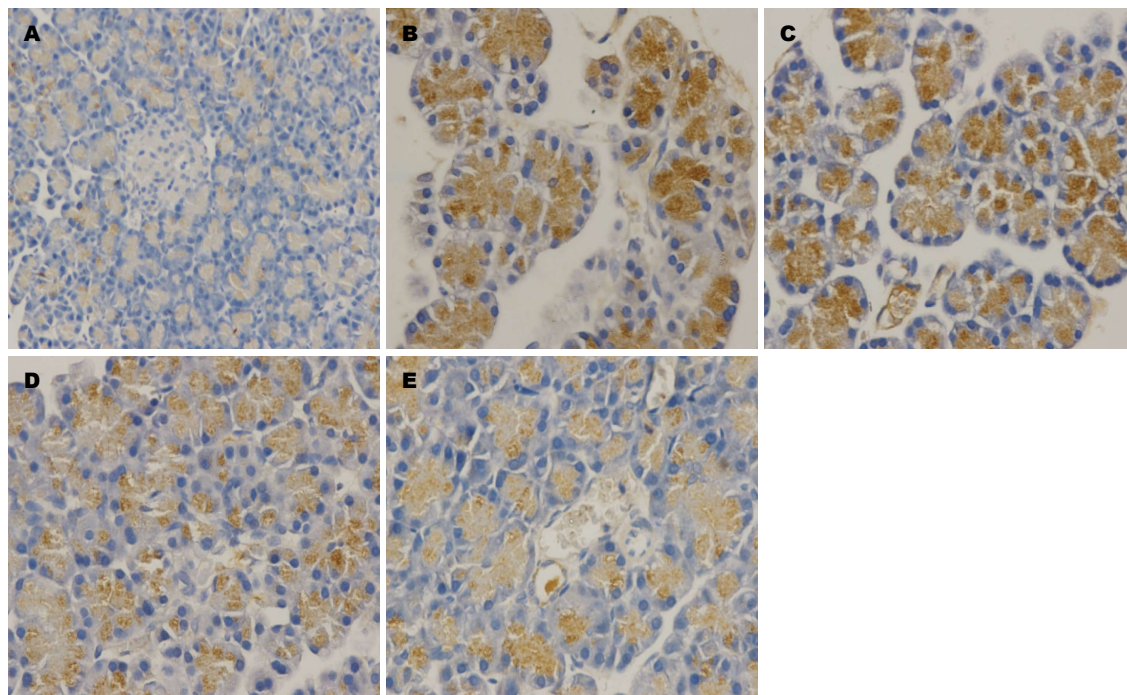


图2 各组胰腺组织MLCK定位和表达。A: C组( $\times 200$ ); B-E: S组6、12、24、48 h( $\times 400$ )。C组: 对照组; S组: 实验组。MLCK: 肌球蛋白轻链激酶。

性物质通过,而不允许毒性大分子及微生物通过,这种特殊生理功能在SAP发病过程中,能防止炎症介质侵入胰腺组织,在SAP的起病及病程中有举足轻重的作用。本研究提示,SAP大鼠胰腺组织出现酶原颗粒数量减少,线粒体肿胀,嵴减少,内质网扩张,细胞质内空泡形成等超微结构破坏;各时点细胞间TJ均增宽,完整性受破坏。此外,以上改变与胰腺组织病理学改变趋势一致。提示胰腺细胞间TJ的改变可能参与了SAP发生、发展。细胞间TJ的调节可能受MLCK及Occludin蛋白的磷酸化与去磷酸化、 $\text{Ca}^{2+}$ 途径、Gal2/Src酪氨酸激酶、蛋白激酶C、Rho-GTP酶等信号途径的调节<sup>[9,10]</sup>。

MLCK属于 $\text{Ca}^{2+}$ /钙调蛋白(calmodulin, CaM)依赖的蛋白激酶家族,在 $\text{Ca}^{2+}$ 和CaM存在下,形成 $\text{Ca}^{2+}$ /CaM复合体,其为调控MLCK活性的中心元件<sup>[11]</sup>, $\text{Ca}^{2+}$ /CaM复合体与MLCK结合后能导致MLCK天然抑制物解离<sup>[12]</sup>,激活MLCK,形成MLCK前体。MLCK激活后使MLC的Ser19和Thr18发生磷酸化,且MLC磷酸化程度取决于MLCK的活性<sup>[13]</sup>,使MLC空间构象发生改变<sup>[14]</sup>,并促进肌球蛋白与肌动蛋白丝相互作用<sup>[15]</sup>,诱导连接周围的肌动蛋白和肌球蛋白丝收缩,对TJ和细胞表面产生张力,开放TJ<sup>[16]</sup>,继而调节细胞骨架结构,MLC的磷酸化在细胞骨架与细胞收缩等功能的调控中具有重要作用<sup>[17,18]</sup>。Wang等<sup>[19]</sup>

研究表明肌球蛋白调控的轻链的磷酸化引起的细胞骨架收缩是TJ破坏的必要因素,使用肌动蛋白解聚剂能开放细胞间TJ。研究<sup>[20]</sup>表明在人类和啮齿动物的小肠细胞实验模型中,均提示TJ的开放是通过MLC磷酸化的启动,而MLC磷酸化又依赖于MLCK的激活。且越来越多研究<sup>[21]</sup>证实,MLCK对于维持TJ的完整性起着重要作用,通过建立胞膜持续高表达MLCK的体外细胞模型,可观察到TJ的损伤。研究者<sup>[22,23]</sup>还观察到,敲除MLCK基因和利用特异性MLCK抑制剂均能减轻TJ损伤,均提示MLCK在TJ的损伤及修复调节中起着重要作用。本实验结果表明MLCK在SAP大鼠胰腺组织胞浆强阳性表达,其动态变化与TJ结构破坏趋势一致,与胰腺病理损伤呈正相关,结合血清淀粉酶改变可知,随病程延长,胰腺组织损伤程度增加,胰腺MLCK表达增加,提示了MLCK可能通过调节TJ,破坏了胰腺细胞间TJ结构,参与SAP疾病的发生发展,可能与SAP的严重程度相关。

TNF- $\alpha$ 由单核巨噬细胞分泌,是重要的促炎症因子和免疫调节因子,与SAP早期炎症发生、病情严重程度密切相关<sup>[24]</sup>。TNF- $\alpha$ 可增加MLC磷酸酶转录和激活MLCK活性,上调MLCK蛋白表达,引起MLC磷酸化增加及TJ相关蛋白重新分布,改变TJ结构及完整性,同时对其进行动态调控<sup>[25-28]</sup>此外,韩亮<sup>[29]</sup>研究结果表明使用抗TNF- $\alpha$

抗体可降低小肠黏膜中MLCK活性和表达, 表明抗TNF- $\alpha$ 抗体通过拮抗TNF- $\alpha$ , 恢复上皮细胞间TJ破坏。本实验发现SAP组大鼠各时点TNF- $\alpha$ 表达水平均显著升高, 且与对应胰腺MLCK表达成正相关, 提示在SAP大鼠模型中, TNF- $\alpha$ 与MLCK活性及表达密切相关, 可能参与胰腺细胞TJ的调节和胰腺病理损伤的发生。

总之, 本研究结果表明在SAP大鼠中, 胰腺组织MLCK表达与起病理损伤及TNF- $\alpha$ 含量成正相关, 机制可能与其调节胰腺细胞间TJ相关。这可能为MLCK在急性胰腺炎的发病机制及临床诊疗等研究提供实验理论基础及新思路。

#### 4 参考文献

- Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular structure and physiological functions of GABA(B) receptors. *Physiol Rev* 2004; 84: 835-867 [PMID: 15269338 DOI: 10.1152/physrev.00036.2003]
- Tu H, Xu C, Zhang W, Liu Q, Rondard P, Pin JP, Liu J. GABAB receptor activation protects neurons from apoptosis via IGF-1 receptor transactivation. *J Neurosci* 2010; 30: 749-759 [PMID: 20071540 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2343-09.2010]
- Schwarz DA, Barry G, Eliasof SD, Petroski RE, Conlon PJ, Maki RA. Characterization of gamma-aminobutyric acid receptor GABAB(1e), a GABAB(1) splice variant encoding a truncated receptor. *J Biol Chem* 2000; 275: 32174-32181 [PMID: 10906333 DOI: 10.1074/jbc.M005333200]
- Nakamura A, Xie C, Zhang Y, Gao Y, Wang HH, Ye LH, Kishi H, Okagaki T, Yoshiyama S, Hayakawa K, Ishikawa R, Kohama K. Role of non-kinase activity of myosin light-chain kinase in regulating smooth muscle contraction, a review dedicated to Dr. Setsuro Ebashi. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 369: 135-143 [PMID: 18053800 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.11.096]
- Zhu HQ, Wang Y, Hu RL, Ren B, Zhou Q, Jiang ZK, Gui SY. Distribution and expression of non-muscle myosin light chain kinase in rabbit livers. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2715-2719 [PMID: 14669320]
- Thorn P. New insights into the control of secretion. *Commun Integr Biol* 2009; 2: 315-317 [PMID: 19721876]
- Jung SR, Kim MH, Hille B, Koh DS. Control of granule mobility and exocytosis by Ca<sup>2+</sup>-dependent formation of F-actin in pancreatic duct epithelial cells. *Traffic* 2009; 10: 392-410 [PMID: 19192247 DOI: 10.1111/j.1600-0854.2009.00884.x]
- Doreian BW, Fulop TG, Meklemburg RL, Smith CB. Cortical F-actin, the exocytic mode, and neuropeptide release in mouse chromaffin cells is regulated by myristoylated alanine-rich C-kinase substrate and myosin II. *Mol Biol Cell* 2009; 20: 3142-3154 [PMID: 19420137 DOI: 10.1091/mbc.E09-03-0197]
- Camilleri M, Madsen K, Spiller R, Greenwood-Van Meerveld B, Verne GN. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 503-512 [PMID: 22583600 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x]
- Kuner R, Köhr G, Grünewald S, Eisenhardt G, Bach A, Kornau HC. Role of heteromer formation in GABAB receptor function. *Science* 1999; 283: 74-77 [PMID: 9872744 DOI: 10.1126/science.283.5398.74]
- Kamm KE, Stull JT. Dedicated myosin light chain kinases with diverse cellular functions. *J Biol Chem* 2001; 276: 4527-4530 [PMID: 11096123 DOI: 10.1074/jbc.R000028200]
- Hong F, Haldeman BD, Jackson D, Carter M, Baker JE, Cremo CR. Biochemistry of smooth muscle myosin light chain kinase. *Arch Biochem Biophys* 2011; 510: 135-146 [PMID: 21565153 DOI: 10.1016/j.abb.2011.04.018]
- Hong F, Haldeman BD, John OA, Brewer PD, Wu YY, Ni S, Wilson DP, Walsh MP, Baker JE, Cremo CR. Characterization of tightly associated smooth muscle myosin-myosin light-chain kinase-calmodulin complexes. *J Mol Biol* 2009; 390: 879-892 [PMID: 19477187 DOI: 10.1016/j.jmb.2009.05.033]
- Herring BP, El-Mounayri O, Gallagher PJ, Yin F, Zhou J. Regulation of myosin light chain kinase and telokin expression in smooth muscle tissues. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: C817-C827 [PMID: 16774989 DOI: 10.1152/ajpcell.00198.2006]
- Ohlmann P, Tesse A, Loichot C, Ralay Ranaivo H, Roul G, Philippe C, Watterson DM, Haiech J, Andriantsitohaina R. Deletion of MLCK210 induces subtle changes in vascular reactivity but does not affect cardiac function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H2342-H2349 [PMID: 16055522 DOI: 10.1152/ajpheart.00511.2004]
- Fazal F, Gu L, Ihnatovych I, Han Y, Hu W, Antic N, Carreira F, Blomquist JF, Hope TJ, Ucker DS, de Lanerolle P. Inhibiting myosin light chain kinase induces apoptosis in vitro and in vivo. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 6259-6266 [PMID: 15988034 DOI: 10.1128/MCB.25.14.6259-6266.2005]
- Matsumura F, Hartshorne DJ. Myosin phosphatase target subunit: Many roles in cell function. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 369: 149-156 [PMID: 18155661 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.12.090]
- Goeckeler ZM, Bridgman PC, Wysolmerski RB. Nonmuscle myosin II is responsible for maintaining endothelial cell basal tone and stress fiber integrity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295: C994-C1006 [PMID: 18701651 DOI: 10.1152/ajpcell.00318.2008]
- Wang F, Schwarz BT, Graham WV, Wang Y, Su L, Clayburgh DR, Abraham C, Turner JR. IFN-gamma-induced TNFR2 expression is required for TNF-dependent intestinal epithelial barrier dysfunction. *Gastroenterology* 2006; 131: 1153-1163 [PMID: 17030185 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.022]
- Zolotarevsky Y, Hecht G, Koutsouris A, Gonzalez DE, Quan C, Tom J, Mrsny RJ, Turner JR. A membrane-permeant peptide that inhibits MLC kinase restores barrier function in in vitro models of intestinal disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 163-172 [PMID: 12105845]
- Shen L, Black ED, Witkowski ED, Lencer WI, Guerriero V, Schneeberger EE, Turner JR. Myosin light chain phosphorylation regulates barrier function by remodeling tight junction structure. *J Cell Sci* 2006; 119: 2095-2106 [PMID: 16638813 DOI: 10.1242/jcs.02915]
- Clayburgh DR, Barrett TA, Tang Y, Meddings JB, Van Eldik LJ, Watterson DM, Clarke LL, Mrsny RJ, Turner JR. Epithelial myosin light chain kinase-dependent barrier dysfunction mediates T cell acti-

#### ■同行评价

本文选题较新颖, 实验设计合理, 研究方法科学, 结论客观。本文研究了MLCK在SAP大鼠胰腺组织中的表达情况, 初步探讨了MLCK在急性胰腺炎发病机制中的作用, 为该领域的进一步研究提供了实验依据。



- vation-induced diarrhea in vivo. *J Clin Invest* 2005; 115: 2702-2715 [PMID: 16184195 DOI: 10.1172/JCI24970]
- 23 Moriez R, Salvador-Cartier C, Theodorou V, Fioramonti J, Eutamene H, Bueno L. Myosin light chain kinase is involved in lipopolysaccharide-induced disruption of colonic epithelial barrier and bacterial translocation in rats. *Am J Pathol* 2005; 167: 1071-1079 [PMID: 16192642 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61196-0]
- 24 Papachristou GI. Prediction of severe acute pancreatitis: current knowledge and novel insights. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6273-6275 [PMID: 19009638]
- 25 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434 [PMID: 17653185 DOI: 10.1038/nature06005]
- 26 Ye D, Ma TY. Cellular and molecular mechanisms that mediate basal and tumour necrosis factor- $\alpha$ -induced regulation of myosin light chain kinase gene activity. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 1331-1346 [PMID: 18363837 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00302.x]
- 27 Liu H, Li M, Wang P, Wang F. Blockade of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  by YC-1 attenuates interferon- $\gamma$  and tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced intestinal epithelial barrier dysfunction. *Cytokine* 2011; 56: 581-588 [PMID: 21890376 DOI: 10.1016/j.cyto.2011.08.023]
- 28 Gilbert S, Zhang R, Denson L, Moriggl R, Steinbrecher K, Shroyer N, Lin J, Han X. Enterocyte STAT5 promotes mucosal wound healing via suppression of myosin light chain kinase-mediated loss of barrier function and inflammation. *EMBO Mol Med* 2012; 4: 109-124 [PMID: 22228679 DOI: 10.1002/emmm.201100192]
- 29 韩亮. 抗TNF- $\alpha$ 抗体对DSS结肠炎小鼠肠黏膜通透性的影响及机制研究. 合肥: 安徽医科大学, 2012

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# 蒙脱石散与美沙拉秦对溃疡性结肠炎大鼠肠上皮细胞凋亡的影响

远孟梦, 熊晶晶, 赵川, 胡红卫, 刘梅, 赵亚玲, 丁臻博, 黄永坤

远孟梦, 熊晶晶, 胡红卫, 刘梅, 赵亚玲, 丁臻博, 黄永坤, 昆明医科大学第一附属医院儿科 云南省昆明市 650032  
赵川, 昆明医科大学第一附属医院病理科 云南省昆明市 650032

远孟梦, 硕士, 主要从事小儿消化系统疾病的诊治研究。

益生菌腹泻基金资助项目, No. IDF-2012-01

作者贡献分布: 此课题由黄永坤、熊晶晶及刘梅设计与组织实施; 研究过程由远孟梦、赵川、胡红卫、赵亚玲及丁臻博操作完成; 研究所用试剂与分析工具费用由黄永坤、熊晶晶及刘梅的课题提供; 数据分析由远孟梦、黄永坤、胡红卫及熊晶晶完成; 本论文撰写由远孟梦起草; 黄永坤、熊晶晶及刘梅审阅。

通讯作者: 黄永坤, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院儿科, hykkymcncwd@163.com

电话: 0871-65324888

收稿日期: 2014-06-24 修回日期: 2014-07-21

接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-09-18

## Effect of montmorillonite powder and mesalazine on intestinal epithelial cell apoptosis in rats with ulcerative colitis

Meng-Meng Yuan, Jing-Jing Xiong, Chuan Zhao, Hong-Wei Hu, Mei Liu, Ya-Ling Zhao, Zhen-Bo Ding, Yong-Kun Huang

Meng-Meng Yuan, Jing-Jing Xiong, Hong-Wei Hu, Mei Liu, Ya-Ling Zhao, Zhen-Bo Ding, Yong-Kun Huang, Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Chuan Zhao, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: IPSEN Diarrhea Funds, No. IDF-2012-01

Correspondence to: Yong-Kun Huang, Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. hykkymcncwd@163.com

Received: 2014-06-24 Revised: 2014-07-21

Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To assess the effect of montmorillonite powder (Smecta) and mesalazine, alone or in combination, on intestinal epithelial cell apoptosis in rats with 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) induced colitis.

**METHODS:** Eighty-two male SD rats were ran-

domly divided into a normal group, a model group and three intervention groups including Smecta group, mesalazine group, and mesalazine plus Smecta group. Ulcerative colitis (UC) was induced in rats by the TNBS/ethanol method. The model group was daily treated with normal saline, and the intervention groups were intragastrically treated with Smecta, mesalazine, mesalazine plus Smecta, respectively. Rats were killed on days 5 and 12 after treatment to collect colon specimens. Terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling (TUNEL) method was used to assay intestinal cell apoptosis rate.

**RESULTS:** The rats treated with TNBS/ethanol had diarrhea with bloody stools and weight loss 24 h after model creation. Light and electronic microscopic analyses showed large mucosal ulceration area accompanied by neutrophil infiltration, damaged gland structural and decreased goblet cells. Compared with the normal group, intestinal epithelial cell apoptosis rates in the model group and three intervention groups were significantly increased on days 5 and 12 ( $H_5 = 439.78$ ,  $H_{12} = 84.03$ ,  $P = 0.000$ ). Compared with the model group, intestinal epithelial cell apoptosis rates in the three intervention groups were significantly lower on days 5 and 12 ( $P = 0.000$ ). The apoptosis rates in the combination group were more significantly lower than those in the two monotherapy groups ( $P = 0.000$ ). The apoptosis rates in the three intervention groups on day 12 were more significantly lower than those on day 5 ( $P = 0.000$ ).

**CONCLUSION:** Intestinal epithelial cell apoptosis is involved in the pathogenesis of UC. Montmorillonite powder combined with mesalazine therapy has a synergistic inhibitory effect on apoptosis. The inhibitory effect on apoptosis is better on day 12 than on day 5.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Montmorillonite powder; Mesalazine;

## ■背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类以反复复发和缓解为临床特征的疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Chron's diseases, CD)。UC是一种主要累及直肠和结肠的慢性非特异性炎症疾病,主要表现为反复发作的腹痛、腹泻、黏液脓血便等,以其慢性、复发性的特点,严重影响患儿的生活质量、生长发育和远期预后。

## ■同行评议者

江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

## ■ 研究前沿

UC发生机制目前尚不完全清楚,但大多数学者认为肠黏膜屏障功能的障碍与UC的发展有着密切的关系。美沙拉秦控制或减轻肠黏膜免疫反应和炎症有助于减轻黏膜屏障损伤,蒙脱石散修复黏膜损伤有助于控制或减轻肠黏膜免疫反应和炎症,因此我们认为蒙脱石散、美沙拉秦或联合用药可能具有缓解和促进受损肠黏膜屏障修复的作用。

## Ulcerative colitis; Apoptosis

Yuan MM, Xiong JJ, Zhao C, Hu HW, Liu M, Zhao YL, Ding ZB, Huang YK. Effect of montmorillonite powder and mesalazine on intestinal epithelial cell apoptosis in rats with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3911-3917 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3911.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3911>

## 摘要

**目的:** 研究蒙脱石散、美沙拉秦及美沙拉秦联合蒙脱石散对2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠肠上皮细胞凋亡的影响。

**方法:** 82只♂SD大鼠,随机分为正常组、模型组、干预组,干预组包括蒙脱石散组、美沙拉秦组,美沙拉秦联合蒙脱石散组。采用TNBS/乙醇法建立大鼠UC模型。确认模型建立后,模型组每天经口灌入生理盐水,干预组分别每天经口灌入蒙脱石散、美沙拉秦、美沙拉秦联合蒙脱石散。分别于灌胃满5 d和12 d时处死大鼠,剖取结肠标本采用原位末端标记法(terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling, TUNEL)测定细胞凋亡情况。

**结果:** (1)模型建立成功:造模满24 h后大鼠出现腹泻、血便、体质量下降。结肠组织行光镜和电镜观察可见黏膜溃疡形成,并伴有中性粒细胞浸润、腺体结构破坏和杯状细胞减少;(2)肠组织细胞凋亡的检测结果:治疗5 d及12 d的模型组、干预组与正常组相比,肠上皮细胞凋亡率明显增加( $H_5 = 439.78$ ,  $H_{12} = 84.03$ ,  $P = 0.000$ );给药治疗5 d的3个干预组分别与治疗5 d的模型组比较,肠上皮细胞凋亡率明显降低( $P = 0.000$ );3个干预组间两两比较,美沙拉秦联合蒙脱石散组的凋亡率明显低于蒙脱石散组和美沙拉秦组( $P = 0.000$ );给药治疗12 d的3个干预组分别与治疗12 d的模型组比较,肠上皮细胞凋亡率明显降低( $P = 0.000$ );3个干预组间两两比较,美沙拉秦联合蒙脱石散组的凋亡率明显低于美沙拉秦组,美沙拉秦组明显低于蒙脱石散组( $P = 0.000$ );各干预组治疗12 d的凋亡率与本组治疗5 d的凋亡率相比明显减少( $P = 0.000$ )。

**结论:** 研究表明肠上皮细胞凋亡参与了UC的发病过程,蒙脱石散与美沙拉秦联合治疗能抑制细胞凋亡,蒙脱石散能辅助美沙拉秦降低肠黏膜通透性,联合使用效果优于单独使用美沙拉秦的效果。单独药物或联合药物治疗12 d的

效果均优于治疗5 d的效果。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 蒙脱石散; 美沙拉秦; 溃疡性结肠炎; 细胞凋亡

**核心提示:** 实验表明肠上皮细胞凋亡参与了溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)的发病过程,蒙脱石散与美沙拉秦联合治疗能抑制细胞凋亡,蒙脱石散能辅助美沙拉秦降低肠黏膜通透性,效果优于单独使用美沙拉秦,单独药物或联合药物治疗12 d的效果均优于治疗5 d的效果。

远孟梦,熊晶晶,赵川,胡红卫,刘梅,赵亚玲,丁臻博,黄永坤. 蒙脱石散与美沙拉秦对溃疡性结肠炎大鼠肠上皮细胞凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22(26): 3911-3917 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3911.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3911>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种累及直肠和结肠的慢性非特异性炎症疾病。持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便、腹痛及里急后重等症状是UC的主要临床表现<sup>[1]</sup>。UC病程迁延不愈,儿童患者还会合并生长发育迟缓、营养不良等情况<sup>[2]</sup>,以其慢性、复发性的特点,严重影响患儿的生活质量、生长发育和远期预后<sup>[3]</sup>。UC的发病机制尚不明确,近年来的研究显示细胞凋亡在UC的发生和发展中起了重要作用<sup>[4]</sup>。美沙拉秦作为新型替代型5-氨基水杨酸制剂,在一定程度上可以缓解并控制症状。但他只能单纯控制炎症,不能有效保护肠黏膜屏障。蒙脱石散是一种黏膜保护和修复剂,可覆盖在消化系黏膜表面,加强黏膜防御屏障,减少肠腔内抗原物质的吸收,恢复受损肠上皮细胞的吸收和分泌功能,保持其完整性及重建肠腔表面膜的能力。本研究致力于联合使用美沙拉秦、蒙脱石散后观察UC大鼠肠上皮细胞凋亡的改变,评估对大鼠肠黏膜屏障损伤的影响,从而为临床干预提供依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 由昆明医科大学动物实验中心提供SPF级清洁健康♂适龄(6-8 wk)SD大鼠82只,体质量160-200 g,动物生产许可证号:SYXK(滇)2011-0004。5%TNBS溶液(p2297-10 mL):美国Sigma公司;无水乙醇、10%水合氯



醛、40 g/L甲醛、去离子水(天根生化, RT120-01); RNase-Free ddH<sub>2</sub>O、*in situ* cell death detection kit(美国Roche公司, 11684809910); 枸橼酸抗原修复液、蛋白酶K(Sigma公司); 美沙拉秦肠溶片(莎尔福): 德国Losan Pharma.GmbH公司, 生产批号: 13A31318L; 蒙脱石散(思密达): 博福-益普生(天津)制药有限公司, 生产批号: F10752. 外科手术器械; 1 mL注射器若干, 聚丙烯管(直径约2 mm); 电子天平(200 g, JY5002)(上海杭平天平有限公司); 大鼠灌胃器、BME显微镜(德国Leica公司); BX50显微成像系统(日本OLYMPUS公司).

## 1.2 方法

1.2.1 分组及造模: 参考文献[5]将82只清洁级SD  $\delta$  大鼠称体质量后编号, 按照随机数字表分为正常组( $n = 10$ )、模型组( $n = 18$ )、美沙拉秦组( $n = 18$ )、蒙脱石散组( $n = 18$ )、美沙拉秦联合蒙脱石散组( $n = 18$ ). 统一饲养在动物实验中心不锈钢铁丝笼中, 用标准柱状饲料饲养, 自由饮用实验中心提供的灭菌水, 空气温度20  $^{\circ}\text{C}$ -29  $^{\circ}\text{C}$ , 空气湿度50%-70%, 通风较好. 适应性喂养3 d, 除正常组外, 其余各组均禁食不禁水36 h予10%水合氯醛2 mL/kg麻醉后将聚丙烯管插入肛门上段8 cm, 一次性注入5%TNBS 100 mg/kg(2 mL/kg)、50%乙醇等体积混合液, 并注入0.5 mL空气, 捏闭肛门倒立5 min后将大鼠平躺由其自然清醒, 常规饲养.

造模满24 h大鼠精神变差, 皮毛无光泽, 体质量下降, 腹泻, 黏液血便. 造模24 h后各组随机抽取2只大鼠通过大鼠尾静脉同步注射<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>N(NFXDTC)<sub>2</sub>同位素显像剂<sup>[6]</sup>约1 mL, 对比正常大鼠与造模24 h后大鼠的显影, 后处死大鼠, 解剖取结肠组织HE染色光镜和电镜下观察病理改变, 对比显影效果. 模型组予NS 2 mL/d灌服, 治疗组予美沙拉秦[0.2 g/(kg·d)]联合蒙脱石散[0.8 g/(kg·d)]灌胃治疗.

治疗组在灌胃治疗满12 d后, 与正常组、模型组大鼠再次同步注射<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>N(NFXDTC)<sub>2</sub>同位素显像剂约1 mL监测治疗后显影效果, 后再次处死大鼠, 取结肠组织HE染色光镜和电镜下观察病理改变, 并再次与显像效果比较.

1.2.2 治疗: 根据人和大鼠体表面积折算公式计算出大鼠给药剂量<sup>[7]</sup>. 模型组给予0.9%生理盐水2 mL, 蒙脱石散组[0.81 g/(kg·d)], 美沙拉秦组[0.2 g/(kg·d)], 美沙拉秦联合蒙脱石散组分别给予相应的药物剂量, 两药灌服时间间隔2 h. 各组均定量给食, 充足给水.

1.2.3 标本的采集及处理: 各治疗组在治疗满5 d后, 取本组一半的大鼠, 在3 mL/kg水合氯醛腹腔注射的麻醉下, 仰卧位固定, 严格无菌操作, 手术剪自腹正中线打开腹部, 暴露腹腔组织, 用镊子小心分离肠系膜后取远端结肠约10 cm, 沿肠系膜纵轴剪开肠管, 用冰生理盐水冲洗后, 取病变最明显的肠段, 甲醛固定, 石蜡包埋, 连续切片. 剩余大鼠于治疗满12 d后标本采集同前. 石蜡切片按原位末端细胞凋亡检测试剂盒说明书进行操作, 每张切片选择5个染色典型的不重叠的高倍视野, 计数凋亡的细胞数和细胞总数, 计算其中凋亡细胞所占百分比.

**统计学处理** 用SPSS17.0版统计软件包处理数据. 计量资料以mean $\pm$ SD表示, 多组数据间用单因素方差分析. 两组数据间比较用 $t$ 检验. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 临床表现 正常组大鼠每天进食正常, 活动如常, 反应机警, 皮毛有光泽, 生长发育良好, 体质量增加; 模型组及治疗组大鼠造模24 h后就相继出现精神萎靡, 皮毛无光泽, 喜蜷缩扎堆而卧, 饮食量减少, 体质量下降, 并出现稀便、血便. 各治疗组给予治疗的大鼠一般情况随给药时间延长逐渐好转, 饮食量增加, 体质量增加, 肉眼血便消失. 联合用药组一般情况改善尤为明显.

2.2 造模24 h后光镜和电镜观察的结肠病理变化 正常组大鼠肠组织腺体排列整齐规则, 隐窝正常, 杯状细胞无明显减少, 仅个别有轻度黏膜层炎性细胞浸润, 无溃疡及糜烂, 肌层无异常. 造模24 h后的大鼠肠壁全层大量炎细胞浸润, 可见典型溃疡形成, 黏膜层出血、坏死, 尚未脱落, 黏膜下层疏松、水肿, 血管扩张充血、出血, 肌层散在中性粒细胞, 集中一块坏死黏膜正对浆膜面可见片状炎性细胞聚集, 以中性粒细胞为主, 腺体结构紊乱, 杯状细胞减少(图1, 2). 参考文献[8]同位素全身显像, 模型大鼠尾静脉注射核素显像剂20 min后在腹腔炎症处聚集, 出现显影. 以上为模型建立成功的表现.

2.3 肠组织细胞凋亡的检测情况 治疗5 d及12 d的模型组、干预组与正常组相比, 肠上皮细胞凋亡率明显增加( $H_5 = 439.78$ ,  $H_{12} = 84.03$ ,  $P = 0.000$ ); 给药治疗5 d的3个干预组分别与治疗5 d的模型组比较, 肠上皮细胞凋亡率明显降低( $P = 0.000$ ); 3个干预组间两两比较, 美沙拉秦联合蒙脱石散组的凋亡率明显低于蒙脱石散组和美沙

### ■ 相关报道

2007年李莉等研究表明UC患儿肠组织细胞凋亡率较正常对照组明显增高. 2013年袁柏思等用右旋葡聚硫酸钠溶液诱导建立UC大鼠模型, 取结肠标本进行肠细胞凋亡检测发现UC组大鼠结肠上皮细胞凋亡数量明显高于正常组, 凋亡的增加引起肠黏膜的损伤, 肠道通透性的增加和结肠上皮细胞凋亡数量呈正相关. 2003年Kojima等研究发现活动期UC患者结肠黏膜上皮细胞凋亡数是对照组的32倍.



### ■创新盘点

采用2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)/乙醇法建立大鼠溃疡性结肠炎模型, 确认模型建立后, 使用美沙拉秦、蒙脱石散及美沙拉秦联合蒙脱石散进行干预治疗, 研究其对溃疡性结肠炎大鼠肠上皮细胞凋亡的影响。

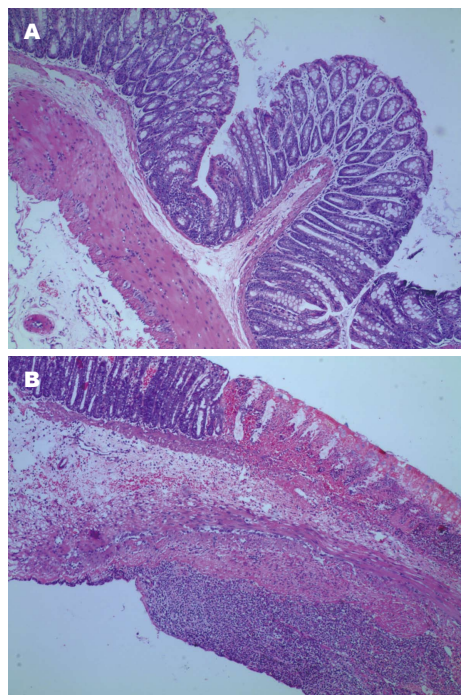


图1 光镜下观察造模前后大鼠肠组织变化。A: 造模前(HE × 100); B: 造模后(HE × 40)。

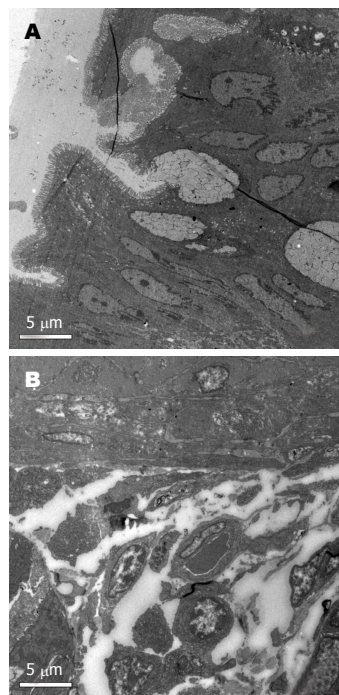


图2 电镜下观察造模前后大鼠肠组织变化(× 4000)。A: 造模前; B: 造模后。

拉秦组( $P = 0.000$ ), 蒙脱石散组与美沙拉秦组相比无差异( $P = 0.347$ ); 给药治疗12 d的3个干预组分别与治疗12 d的模型组比较, 肠上皮细胞凋亡率明显降低( $P = 0.000$ ); 3个干预组间两两比较, 美沙拉秦联合蒙脱石散组的凋亡率明显低于美沙拉秦组, 美沙拉秦组明显低于蒙脱石散组( $P = 0.000$ ); 各干预组治疗12 d的凋亡率与本组治疗5 d的凋亡率相比明显减少( $P = 0.000$ )(表1, 图3)。

### 3 讨论

综合近几年的研究结果, 目前大多数学者认为肠黏膜屏障功能的障碍在UC的疾病发展过程中有着重要意义<sup>[9]</sup>, 主要的危险因素很可能与免疫、遗传、感染、精神因素有关。UC发病时, 肠黏膜屏障遭到破坏, 细胞大量凋亡, 一些原本不能通过肠黏膜屏障的有害物质会进入黏膜, 引发机体对其产生异常免疫, 异常的免疫反应产生炎症, 引起肠黏膜上皮细胞凋亡, 导致肠黏膜上皮缺失, 影响上皮细胞连接的完整性, 肠黏膜屏障遭到破坏, 组织对炎症等破坏因素的抵抗能力降低, 增加了发病和复发的可能, 形成恶性循环, 使病情迁延。UC发病过程中, 肠黏膜屏障受损既是表现又是原因。

正常肠黏膜屏障由机械屏障、化学屏障、免疫屏障、生物屏障共同构成, 在抗感染、防损伤、免疫防御等方面起着重要作用<sup>[10]</sup>。机械屏

障也就是肠道上皮细胞黏膜屏障是肠道最重要的一道防线, 由完整的肠黏膜上皮细胞和黏膜表面黏液层组成, 并调控着水和溶质的跨上皮转运<sup>[11]</sup>, 能有效将肠腔内细菌、抗原等物质与肠黏膜固有层免疫细胞隔离开。肠上皮细胞为单层柱状上皮细胞, 是抵抗病毒、细菌侵袭及食物抗原侵入的首道防线, 维持其完整性至关重要。在正常的生理情况下, 新生的上皮细胞从隐窝基底部沿隐窝绒毛轴向上移行, 从未分化细胞、活跃增殖的细胞, 到成熟的绒毛上皮细胞, 逐渐分化成熟, 然后在机体调控下发生细胞凋亡<sup>[12]</sup>。

细胞凋亡在维持肠黏膜上皮细胞稳态中起着重要的作用<sup>[13]</sup>。一旦细胞凋亡的正常规律被打破, 异常的细胞凋亡将引起一系列的疾病, 包括癌症、感染性疾病、自身免疫性疾病等。目前, 许多研究证实, 细胞凋亡参与胃肠道疾病的发生, 例如幽门螺旋杆菌感染可诱导胃黏膜上皮细胞的凋亡和增殖异常, 使细胞增殖和凋亡的正常区带发生改变, 同时参与消化道肿瘤的发生<sup>[14]</sup>。UC的发病机制尚不明确, 近年来的研究显示细胞凋亡在UC的发生和发展中起了重要作用<sup>[15]</sup>。肠道功能的正常依赖于肠黏膜结构的完整和功能的正常, 能保护机体免受外来细菌、病毒等有害物的侵袭, 避免黏膜异常免疫反应的发生<sup>[16]</sup>。有研究表明<sup>[17]</sup>, 结肠炎患者病灶

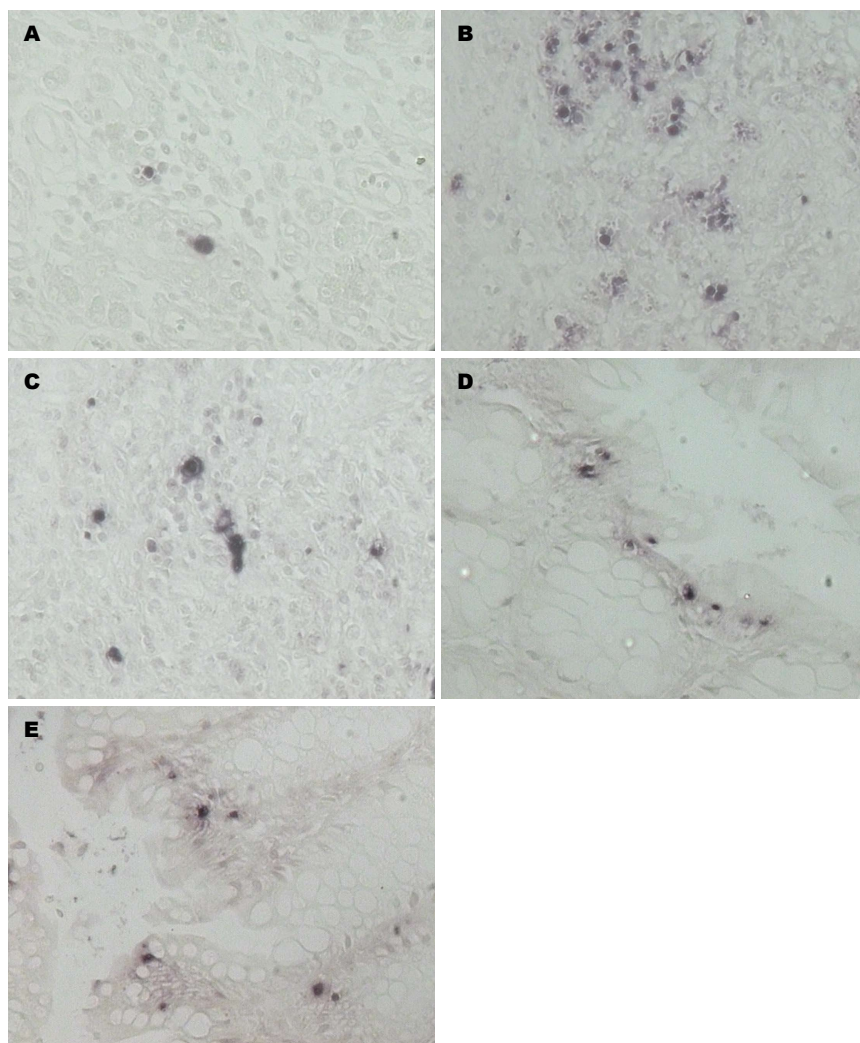


图3 光镜下肠组织细胞凋亡情况( $\times 200$ )。A: 正常大鼠肠组织细胞凋亡情况; B: 12 d模型组大鼠肠组织细胞凋亡情况; C: 12 d蒙脱石散组大鼠肠组织细胞凋亡情况; D: 12 d美沙拉秦组大鼠肠组织细胞凋亡情况; E: 12 d美沙拉秦联合蒙脱石散组大鼠肠组织细胞凋亡情况。

#### ■应用要点

本实验中我们发现模型组大鼠肠道上皮细胞凋亡率明显增高, 表明了肠道细胞凋亡参与了UC的发病过程。过度的凋亡不利于肠上皮的再生与修复, 引起肠黏膜屏障功能障碍。蒙脱石散能辅助美沙拉秦减轻肠黏膜屏障损伤, 抑制细胞凋亡, 改善肠黏膜屏障功能, 为联合用药修复肠黏膜屏障提供了实验资料。

表1 治疗5 d及治疗12 d不同干预组肠上皮细胞凋亡率的检测结果 ( $n = 6$ , mean  $\pm$  SD, %)

分组	凋亡指数	
	治疗5 d	治疗12 d
正常组	4.50 $\pm$ 0.84 <sup>bd</sup>	4.50 $\pm$ 0.84 <sup>bd</sup>
模型组	89.67 $\pm$ 2.16	46.50 $\pm$ 4.89
蒙脱石散组	42.50 $\pm$ 3.94 <sup>b</sup>	27.67 $\pm$ 4.5 <sup>bd</sup>
美沙拉秦组	44.50 $\pm$ 3.62 <sup>b</sup>	17.50 $\pm$ 4.76 <sup>b</sup>
美沙拉秦联合蒙脱石散组	29.67 $\pm$ 5.61 <sup>bd</sup>	11.67 $\pm$ 5.24 <sup>bd</sup>
F值	439.78	84.026
P值	0.000	0.000

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 模型组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 美沙拉秦组。

多发生于与细菌接触最多的区域, 炎症最常见的部位也是人体肠道细菌浓度最高的解剖部位(远端回肠与结肠)。

正常情况下机体肠腔内含有大量细菌和内毒素, 当肠黏膜屏障功能障碍时, 内毒素穿过肠黏膜, 引起细胞线粒体结构的改变及细胞能量

代谢障碍, 介导细胞凋亡<sup>[18]</sup>。Iwamoto等<sup>[19]</sup>的研究表明, 正常的结肠细胞凋亡主要发生在肠腔上皮细胞, 而活动期溃疡性结肠炎除肠腔上皮细胞外, 病变处及邻近的非病变处隐窝上皮细胞凋亡增加, 从而使由上皮细胞构成的黏膜屏障破坏, 导致结肠黏膜的损伤和溃疡。肠上皮细胞在正常情况下仅存在少量的凋亡现象, 发生UC时, 肠黏膜细胞凋亡的数目增多, 可能是UC发病的重要机制之一<sup>[20]</sup>。2007年李莉等<sup>[21]</sup>取36例UC患者肠组织与正常人肠组织作对比, UC组及对照组肠细胞凋亡率分别为15.31% $\pm$ 1.49%和5.46% $\pm$ 1.01%, UC组及对照组细胞增殖率分别为15.76% $\pm$ 1.83%和5.52% $\pm$ 1.16%, 两者的凋亡和增殖差异均有统计学意义。UC时肠道上皮细胞凋亡速率增加, 同时伴随隐窝细胞过度增殖。2014年袁柏思等<sup>[22]</sup>用右旋葡聚硫酸钠溶液诱导建立UC大鼠模型, 8 d后处死大鼠取结肠标本进行肠细胞凋亡检测并收集尿液分析大鼠尿液中三氯蔗糖及甘露醇排泄量, 评估结肠通透性。结



## ■名词解释

**溃疡性结肠炎 (UC):** 一种累及直肠和结肠的慢性非特异性炎症疾病。主要临床表现为持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便、腹痛及里急后重等；  
**细胞凋亡:** 由一系列基因控制的细胞自主性死亡的过程, 是为了调控机体发育和维护内环境稳定, 保证机体正常的生理功能。

果表明, UC组大鼠结肠上皮细胞凋亡数量明显高于正常组, UC组大鼠尿液中三氯蔗糖及甘露醇排泄量均高于正常组, 凋亡的增加引起肠黏膜的损伤, 肠道通透性的增加和结肠上皮细胞凋亡数量呈正相关。亦有研究表明, 活动期UC患者结肠黏膜上皮细胞凋亡数是对照组的32倍<sup>[23]</sup>, 局部大量上皮细胞的凋亡会导致黏膜屏障的破坏, 使局部炎性细胞浸润增多, 进一步加重黏膜损伤<sup>[24]</sup>。

本实验中我们也得出了相同的实验结果, 与正常对照组相比, 模型组大鼠肠道上皮细胞凋亡率明显增高, 模型组与正常组肠细胞凋亡率分别为 $89.67\% \pm 2.16\%$ 和 $4.5\% \pm 0.84\%$ , 正常组与5 d及12 d模型组细胞凋亡率的比较均有统计学意义( $P = 0.000$ ), 表明了肠道细胞凋亡参与了UC的发病过程。过度的凋亡不利于肠上皮的再生与修复, 引起肠黏膜屏障功能障碍。UC的发病机制主要有感染、免疫、遗传、精神等学说, 这些学说都有一定的临床或实验的验证或者统计学资料的支持, 但是肠道黏膜屏障的损伤或黏膜屏障功能的低下是UC发病的基础, 无论哪种诱因导致的UC发病, 必先引起肠道功能的紊乱, 黏膜受损, 导致肠道通透性增加, 有害物质的入侵诱发UC的发生, 而肠上皮细胞的凋亡增多直接导致的后果就是黏膜功能紊乱, 肠黏膜屏障功能异常<sup>[25]</sup>。肠黏膜屏障在预防微生物及毒素侵入机体方面发挥着重要作用, 因此阻止细胞凋亡, 改善肠黏膜屏障功能, 缓解和促进UC受损肠黏膜屏障修复是治疗UC的有效途径之一。有报道<sup>[26]</sup>蒙脱石散可通过自身与肠黏液分子间的互相作用, 增加黏液内聚力、存在时间和弹性, 从而保护肠细胞顶端和细胞间桥免受损伤, 促进上皮细胞再生和修复。梁若玲<sup>[27]</sup>和王进海等<sup>[28]</sup>通过研究发现, 蒙脱石散可覆盖在消化系统黏膜表面, 加强黏膜防御屏障, 减少肠腔内抗原物质的吸收, 恢复肠上皮细胞的正常吸收、分泌功能, 降低结肠的敏感性, 改善症状, 吸附毒素、细菌和病毒, 还能修复黏膜, 保持其完整性及重建肠腔表面膜的能力。江学良等<sup>[29,30]</sup>研究蒙脱石散可以直接修复损伤肠黏膜, 与美沙拉秦联合治疗能更快修复损伤肠黏膜屏障, 使线粒体肿胀减轻, 微绒毛和杯状细胞恢复正常, 凋亡细胞显著减少, 细胞连接恢复正常。以上研究与本实验研究结论一致, 在蒙脱石散干预后肠道损伤减轻, 凋亡率较模型组明显下降, 与模型组细胞凋亡率的比较有统计学意义( $P = 0.000$ ), 说

明蒙脱石散可能在肠道形成保护层, 减轻肠黏膜受损, 并修复已受损伤肠黏膜, 抑制细胞凋亡, 促进溃疡愈合, 有效地保护肠道屏障。蒙脱石散与美沙拉秦联合治疗, 凋亡率明显下降, 与模型组比较有统计学意义( $P = 0.000$ ), 治疗5 d及12 d的美沙拉秦组与治疗5 d及12 d的美沙拉秦联合蒙脱石散组凋亡率的比较均有统计学意义( $P_{5d} = 0.000$ ,  $P_{12d} = 0.029$ ), 效果优于单独使用美沙拉秦, 说明蒙脱石散能辅助美沙拉秦增强肠黏膜屏障功能, 抑制细胞凋亡, 改善肠黏膜屏障功能。

本实验中蒙脱石散组、美沙拉秦组、美沙拉秦联合蒙脱石散组各组治疗12 d的细胞凋亡率较治疗5 d的明显降低, 各组治疗5 d与治疗12 d细胞凋亡率的比较均具有统计学意义( $P = 0.000$ ), 说明单独药物或联合药物治疗12 d的效果均优于治疗5 d的效果。蒙脱石散联合美沙拉秦治疗UC, 美沙拉秦通过控制或减轻肠黏膜炎症和免疫反应以减轻肠黏膜屏障的损伤, 蒙脱石散通过修复肠黏膜屏障以控制或减轻肠黏膜炎症和免疫反应。联合用药不仅抑制肠黏膜炎症反应, 还有效地调节、改善肠黏膜屏障功能, 达到迅速缓解症状和修复肠黏膜屏障的作用。因此阻止细胞凋亡的发生是治疗UC有效的途径之一。

## 4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年). 中华消化杂志 2012; 32: 796-813
- 2 Wong SC, Smyth A, McNeill E, Galloway PJ, Hassan K, McGrogan P, Ahmed SF. The growth hormone insulin-like growth factor 1 axis in children and adolescents with inflammatory bowel disease and growth retardation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 220-228 [PMID: 20184596]
- 3 Hofley PM, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in children. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1281-1302 [PMID: 7967910]
- 4 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434 [PMID: 17653185 DOI: 10.1038/nature06005]
- 5 张涛, 谢建群. 大鼠溃疡性结肠炎模型的实验研究. 中国中西医结合消化杂志 2006; 14: 240-242
- 6 张仕坚, 王跃, 张俊波, 王学斌. 新型炎症显像剂<sup>99</sup>TcN-诺氟沙星氨基酸盐配合物的研究. 中国核科学技术进展报告-中国核学会2009年学术年会论文集(第一卷·第4册), 2009
- 7 邵义祥. 医学实验动物学教程. 第二版. 南京: 东南大学出版社, 2009: 310
- 8 何薇, 毛金磊, 蒋茂松, 陈绍亮. <sup>99</sup>Tcm-环丙沙星炎症显像的动物实验研究. 中华核医学杂志 2008; 28: 55-57
- 9 庄肇滕, 吕宾. 溃疡性结肠炎肠黏膜屏障损伤及其相关机制研究进展. 胃肠病学 2012; 17: 506-508
- 10 杨书良, 李兰梅, 陈育民. 肠黏膜屏障的构成与功能研

- 究进展. 临床荟萃 2008; 23: 1809-1811
- 11 刘志华, 秦环龙. 再议肠道屏障功能分子机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3501-3507
  - 12 Verstege MI, te Velde AA, Hommes DW. Apoptosis as a therapeutic paradigm in inflammatory bowel diseases. *Acta Gastroenterol Belg* 2006; 69: 406-412 [PMID: 17343084]
  - 13 Grossmann J, Walther K, Artinger M, Rümmele P, Woenckhaus M, Schölmerich J. Induction of apoptosis before shedding of human intestinal epithelial cells. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1421-1428 [PMID: 12094860 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05787.x]
  - 14 彭黎明, 王曾礼. 细胞凋亡的基础与临床. 北京: 人民卫生出版社, 2000; 7: 13-15
  - 15 白文生, 任秀萍. 细胞凋亡在组织损伤中的作用及意义. 临床荟萃 2002; 17: 1419-1421
  - 16 Shen L, Su L, Turner JR. Mechanisms and functional implications of intestinal barrier defects. *Dig Dis* 2009; 27: 443-449 [PMID: 19897958 DOI: 10.1159/000233282]
  - 17 Campieri M, Gionchetti P. Probiotics in inflammatory bowel disease: new insight to pathogenesis or a possible therapeutic alternative? *Gastroenterology* 1999; 116: 1246-1249 [PMID: 10220518 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70029-6]
  - 18 黄永坤. 胃肠黏膜屏障功能障碍及肠道菌群或内毒素移位对机体的影响. 临床儿科杂志 2010; 28: 908-911
  - 19 Iwamoto M, Koji T, Makiyama K, Kobayashi N, Nakane PK. Apoptosis of crypt epithelial cells in ulcerative colitis. *J Pathol* 1996; 180: 152-159 [PMID: 8976873 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199610)180]
  - 20 Rábago LR, Castro JL, Joya D, Montes C, Gea F, Mora P, Blesa C. [Treatment of inoperable malignant gastric stenosis with self-expanding prosthesis]. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 510-513 [PMID: 10650666]
  - 21 李莉, 吕春艳, 张春艳, 韩俊岭. 溃疡性结肠炎上皮细胞增殖与凋亡观察分析. 中国误诊学杂志 2007; 7: 5000-5001
  - 22 袁柏思, 周淑萍, 路又可, 汪芳裕. 实验性结肠炎大鼠结肠上皮细胞凋亡与肠道通透性的研究. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 115-119
  - 23 Kojima M, Iwakiri R, Wu B, Fujise T, Watanabe K, Lin T, Amemori S, Sakata H, Shimoda R, Oguzu T, Ootani A, Tsunada S, Fujimoto K. Effects of antioxidative agents on apoptosis induced by ischaemia-reperfusion in rat intestinal mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 Suppl 1: 139-145 [PMID: 12925152 DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.16.x]
  - 24 Heller F, Fromm A, Gitter AH, Mankertz J, Schulzke JD. Epithelial apoptosis is a prominent feature of the epithelial barrier disturbance in intestinal inflammation: effect of pro-inflammatory interleukin-13 on epithelial cell function. *Mucosal Immunol* 2008; 1 Suppl 1: S58-S61 [PMID: 19079233 DOI: 10.1038/mi.2008.46]
  - 25 白爱平. 炎症性肠病肠黏膜屏障损伤机制. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3187-3191
  - 26 姚光弼. 思密达临床应用评价. 中华消化杂志 1996; 16: 226-228
  - 27 梁若玲. 思密达治疗肠易激综合征疗效观察. 胃肠病学和肝病学杂志 2001; 10: 117
  - 28 王进海, 罗金燕, 王学勤, 于祥艺. 思密达治疗功能性肠胀气的临床研究. 世界华人消化杂志 1998; 6: 337-339
  - 29 江学良, 权启镇, 孙自勤. 蒙脱石散剂联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎腹泻的疗效. 中华消化病与影像杂志 2011; 1: 39-42
  - 30 江学良. 蒙脱石散剂治疗溃疡性结肠炎腹泻的机制和疗效. 中国全科医学 2011; 14: 2031-2033

## 同行评价

本文报道肠上皮细胞凋亡参与了溃疡性结肠炎的发病过程, 蒙脱石散与美沙拉秦联合治疗能抑制细胞凋亡, 降低肠黏膜通透性, 为联合用药修复肠黏膜屏障提供了实验资料. 论文设计合理, 具有一定科学性和实用性.

编辑 郭鹏 电编 闫晋利





# 术前放化疗与手术时间间隔对ⅢA、ⅢB期直肠癌的影响

田含含, 王海峰, 张瑾熔, 阿衣古丽·哈热, 伊斯刊达尔·阿布力米提

## ■背景资料

直肠癌是我国较常见的恶性肿瘤之一, 确诊时大多为中晚期。目前新辅助放化疗联合全直肠系膜切除术对于可切除的局部中晚期直肠癌是标准的治疗方案。

田含含, 王海峰, 张瑾熔, 阿衣古丽·哈热, 伊斯刊达尔·阿布力米提, 新疆医科大学附属肿瘤医院胸腹放疗科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

田含含, 在读硕士, 主要从事胸腹放疗的研究。

作者贡献分布: 田含含与王海峰参与课题的设计、数据分析及论文写作; 张瑾熔、阿衣古丽·哈热及伊斯刊达尔·阿布力米提参与整个研究过程。

通讯作者: 伊斯刊达尔·阿布力米提, 副教授, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市苏州东路789号, 新疆医科大学附属肿瘤医院胸腹放疗科。iskandar@aliyun.com

电话: 0991-7819522

收稿日期: 2014-06-29 修回日期: 2014-07-21

接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-09-18

## Impact of interval between preoperative chemotherapy and surgery on therapeutic effects in patients with stage IIIA and IIIB rectal cancer

Han-Han Tian, Hai-Feng Wang, Jin-Rong Zhang, Ayiguli·Hare, Yisikandaer·Abulimiti

Han-Han Tian, Hai-Feng Wang, Jin-Rong Zhang, Ayiguli·Hare, Yisikandaer·Abulimiti, Department of Thoracoabdominal Radiotherapy, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China

Correspondence to: Yisikandaer·Abulimiti, Associate Professor, Department of Thoracoabdominal Radiotherapy, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, 789 Suzhou East Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China. iskandar@aliyun.com

Received: 2014-06-29 Revised: 2014-07-21

Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To assess whether the time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery affects the pathologic complete response (pCR) rate, disease-free survival (DFS), disease recurrence and overall survival (OS) in patients with stage IIIA and IIIB rectal cancer.

**METHODS:** We retrospectively studied 93 patients diagnosed with stage IIIA and IIIB rectal cancer by pathological examination who underwent neoadjuvant therapy followed by total mesorectal excision (TME) between March 2009 and March 2011 at our hospital. They were divided into two groups according to the inter-

val between neoadjuvant therapy and surgery: A ( $\leq 7$  wk,  $n = 49$ ) and B ( $> 7$  wk,  $n = 44$ ). The primary endpoints were reported as pCR rate, DFS, disease recurrence and OS. Secondary endpoints were type of surgery, postoperative complications, operative time and length of hospital stay.

**RESULTS:** The overall pCR rate was 10.75% (pCR: group A vs group B, 8.2% vs 13.6%;  $P = 0.027$ ), and the overall 3-year DFS was 39.8% (DFS: group A vs group B, 28.6% vs 52.3%;  $P = 0.013$ ). Disease recurrence was 20.4% in group A vs 4.5% in group B ( $P = 0.023$ ). There were no significant differences in OS, type of surgery, postoperative complications, operative time or length of hospital stay between the two groups.

**CONCLUSION:** A neoadjuvant-surgery interval  $> 7$  wk increases the rates of pCR and DFS and decreases disease recurrence in patients with stage IIIA and IIIB rectal cancer, with no effect on type of surgery, postoperative complications, operative time, length of hospital stay or oncologic outcome.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Rectal cancer; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Time interval

Tian HH, Wang HF, Zhang JR, Ayiguli·Hare, Yisikandaer·Abulimiti. Impact of interval between preoperative chemotherapy and surgery on therapeutic effects in patients with stage IIIA and IIIB rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3918-3924  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3918.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3918>

## 摘要

**目的:** 本文旨在探讨新辅助放化疗与手术之间的时间间隔是否影响ⅢA、ⅢB期直肠癌患者的病理完全缓解率(pathologic complete response, pCR)、无病生存率(disease-free survival, DFS)、复发率及总体生存率(overall survival, OS)。

## ■同行评议者

肖秀英, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院

**方法:** 我们回顾性地分析了2009-03/2011-03就诊于新疆医科大学附属肿瘤医院经病理诊断为直肠癌并顺利完成了新辅助放化疗和之后的全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)的93例ⅢA、ⅢB期直肠癌患者。根据时间间隔的不同将这些患者分为两组:  $\leq 7$  wk(A组)( $n = 49$ ),  $> 7$  wk(B组)( $n = 44$ )。研究的主要终点为病理完全缓解率、无病生存率、复发率及总体生存率, 次要终点为手术方式、术后并发症、手术时间及住院时间。

**结果:** 全部患者病理完全缓解率为10.75%(pCR: A组 vs B组, 8.2% vs 13.6%,  $P = 0.027$ ), 3年无病生存率为39.8%(DFS: A组 vs B组, 28.6% vs 52.3%,  $P = 0.013$ ), 复发率(A组 vs B组, 20.4% vs 4.5%,  $P = 0.023$ )。两组患者的总体生存率、手术方式、术后并发症、手术时间及住院时间无显著差异。

**结论:** 对于ⅢA、ⅢB期直肠癌, 新辅助放化疗与手术之间一个 $> 7$  wk的时间间隔可明显提高患者的病理完全缓解率和无病生存率, 降低局部复发率且不影响手术方式、术后并发症、手术时间、住院时间及肿瘤结局。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 直肠癌; 新辅助放化疗; 时间间隔

**核心提示:** 本研究以新辅助放化疗与手术之间的时间间隔7 wk为界限将患者分为两组, 结果显示:  $> 7$  wk组的病理完全缓解率、无病生存率明显高于 $\leq 7$  wk组, 且两组的术后并发症及肿瘤结局无显著差异。

田含含, 王海峰, 张瑾璐, 阿衣古丽·哈热, 伊斯刊达尔·阿布力米提. 术前放化疗与手术时间间隔对ⅢA、ⅢB期直肠癌的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3918-3924 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3918.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.3918>

## 0 引言

直肠癌是我国目前较常见的恶性肿瘤之一, 且发病率呈逐年上升趋势, 直肠癌早期无明显症状, 确诊时大多为中晚期, 其中约3/4为中低位直肠癌<sup>[1]</sup>。外科手术切除是根治直肠癌的唯一治疗手段, 中晚期直肠癌单纯手术治疗切除率较低且术后复发率较高, 据相关文献报道复发率约30%左右<sup>[2]</sup>。术前辅助放化疗可使肿瘤缩小, 达到肿瘤降期、减少局部复发及提高手术切除率等目的。目前对于可切除的局部中晚期直肠癌, 新辅助放化

疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)联合全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)是标准的治疗方案<sup>[3]</sup>, 它可以提高手术切除率、减少局部复发及改善无病生存率。但对于新辅助放化疗与手术之间的时间间隔仍有待探讨, 传统的方法是6-8 wk<sup>[4]</sup>。也有研究表明<sup>[5,6]</sup>, 较长的时间间隔有助于提高病理完全缓解率和无病生存率。新疆医科大学附属肿瘤医院新辅助放化疗与手术间隔一般在6 wk, 基于上述文献研究结果并结合新疆医科大学附属肿瘤医院实际, 本研究对时间间隔稍作延长并取传统时间间隔的中间状态7 wk作为界限。本研究重点探讨:  $> 7$  wk的时间间隔是否影响患者的病理完全缓解率(pathologic complete response, pCR)、无病生存率(disease-free survival, DFS)、复发率及肿瘤结局。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 我们回顾性地分析了2009-03/2011-03就诊于新疆医科大学附属肿瘤医院并顺利完成了新辅助放化疗和手术的93例ⅢA、ⅢB期直肠癌患者, 男60例, 女33例, 平均年龄 $55.4 \pm 5.1$ 岁; 肿瘤下缘距肛缘平均距离 $4.0 \text{ cm} \pm 1.4 \text{ cm}$ ; 以上病例均经电子计算机X射线断层扫描技术(computerized tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、肠镜及病理活检检查明确诊断为直肠癌。术前放化疗及手术治疗均经患者及家属同意并签署相关治疗同意书。将这些患者根据新辅助放化疗和手术之间的时间间隔分为两组:  $\leq 7$  wk进行手术(A组),  $> 7$  wk进行手术(B组)。两组患者的基线状况一致, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表1)。

### 1.2 方法

**1.2.1 nCRT:** (1)放疗: 所有患者均采用三维适形调强放疗技术, 应用23EX或600CD直线加速器5-7野进行术前放疗, 2 Gy/次、5次/wk, 总剂量50 Gy/25 f; 肉眼肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)包括直肠肿瘤和周围筋膜内组织及转移的淋巴结, 临床靶区(clinical target volume, CTV)包括直肠肿瘤、直肠系膜区、肠周淋巴结、骶前区、髂内淋巴结、盆壁区, 计划靶区(planning target volume, PTV)为CTV外扩0.5-1.0 cm。靶区上界在L5-S1椎体间, 下界至闭孔下缘或肛门边缘。95%等剂量曲线包括PTV, 危及器官(organs at risk, OARs)剂量限定为双侧股骨头 $V50 < 5\%$ 、膀胱 $V30 < 50\%$ 、小肠 $V50 < 5\%$ ; (2)同步化疗: 根据《当代肿瘤内科治疗方案评价(第二版)》<sup>[7]</sup>,

### ■研究前沿

本研究表明新辅助放化疗与手术之间一个 $> 7$  wk的时间间隔可提高患者的病理完全缓解率、改善无病生存率、降低局部复发率而不影响术后并发症及肿瘤结局。这对于临床有一定的指导意义, 但上述结论有待大样本、前瞻性研究进一步证实。

## ■相关报道

近年来,国外关于直肠癌新辅助放化疗与手术时间间隔的研究报道,但数目较少,相关研究表明:延长手术时间间隔可以获得高病理完全缓解率和改善无病生存率。

表 1 人口统计数据 and 临床特征

特征	A组 时间间隔≤7 wk	B组 时间间隔>7 wk	P值
<i>n</i>	49	44	
平均年龄(岁)	56.2 ± 6.3	54.6 ± 4.4	0.506
性别[n(%)]			0.867
男	32(65)	28(64)	
女	17(35)	16(36)	
下缘距肛缘平均距离(cm)	4.1 ± 1.2	4.0 ± 1.7	0.566
平均体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.0 ± 1.4	23.5 ± 2.1	0.283
术后化疗[n(%)]	44(90)	39(89)	0.857
中位随访时间(mo)	36.64	36.59	0.932
病理类型[n(%)]			0.413
高分化腺癌	9(18.4)	8(18.2)	
中分化腺癌	28(57.1)	30(68.2)	
低分化腺癌	3(6.1)	3(6.8)	
黏液腺癌	9(18.4)	3(6.8)	
CT分级[n(%)]			0.430
2	3(6)	3(7)	
3	10(20)	14(32)	
4	36(74)	27(61)	
CN分级[n(%)]			0.957
1	27(55)	24(54.5)	
2	22(45)	20(45.5)	
临床分期 <sup>1</sup> [n(%)]			0.868
IIIA期	27(55.1)	25(56.8)	
IIIB期	22(44.9)	19(43.2)	

<sup>1</sup>临床分期采用美国癌症联合委员会(american joint committee on cancer, AJCC)第六版。

卡培他滨联合奥沙利铂作为局部晚期直肠癌患者的一线治疗,总有效率可达到55%,1年生存率为72%,较少有III、IV度毒性,安全性好。也有文献报道,术前卡培他滨联合奥沙利铂同步放化疗后达pCR者预后好,降期明显者预后好<sup>[8]</sup>。所有患者均采用XELOX方案(卡培他滨1000 mg/m<sup>2</sup> bid d1-14、d22-35+奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> d1、d22)化疗。放化疗期间定期复查血常规、肝肾电,60%的患者出现不同程度的不良反应,包括胃肠道反应、骨髓抑制、肝功能异常等,其中90%为轻度不良反应,给予对症处理后缓解而不影响放化疗,10%为III度及IV度不良反应,此时暂停放化疗,对症处理好后继续行放化疗。无一例因不良反应而终止治疗。

1.2.2 TME: 新辅助放化疗结束后93例患者均在全麻下行全直肠系膜切除术,手术方式包括低位或超低位经腹前切除术(low anterior resection, LAR)和腹会阴联合切除术(abdominoperineal resection, APR)。其中LAR术43例, A组21例, B组22

例; APR术50例, A组28例, B组22例。

1.2.3 疗效评价: pCR评价标准: 由2名有经验的病理科医师根据美国癌症委员会病理肿瘤分期指南对切除的肿瘤标本进行评估<sup>[9]</sup>, pCR被定义为肿瘤完全消退, 仅见纤维组织, 反之为非pCR。术后所有患者均每3 mo进行一次随访, 通过直肠指诊、CT扫描、电子肠镜及癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)等方法来判断肿瘤的复发及转移。根据美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)《直肠癌临床实践指南(中国版)》(2009, 第一版)<sup>[10]</sup>, 患者术后常规给予4-6 wk辅助化疗。

1.2.4 研究终点: 主要终点为pCR率, DFS, 复发率及总体生存率(overall survival, OS), 次要终点为手术方式、术后并发症、手术时间及住院时间。

**统计学处理** 采用SPSS17.0软件行Kaplan-Meier法进行生存分析、Logistic回归行多因素分析、余组间比较行 $\chi^2$ 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

表 2 nCRT与手术不同时间间隔的影响

项目	A组 时间间隔≤7 wk	B组 时间间隔>7 wk	P值
<i>n</i>	49	44	
手术方式[n(%)]			0.490
LAR	21(43)	22(50)	
APR	28(57)	22(50)	
术后并发症[n(%)]	11(22)	11(25)	0.773
术中输血[n(%)]	19(39)	18(41)	0.834
平均住院时间(d)	11.9 ± 3.2	11.9 ± 3.1	0.950
平均手术时间(min)	220.0 ± 14.6	222.7 ± 15.8	0.608

LAR: 超低位经腹前切除术; APR: 腹会阴联合切除术.

表 3 影响pCR的多因素Logistic法分析结果

影响因素	B	S.E.	Wals	Sig.	Exp(B)	EXP(B)的95%CI	
						下限	上限
性别	0.578	0.619	0.870	0.351	1.782	0.529	5.996
年龄	0.011	0.024	0.201	0.654	1.011	0.964	1.060
病理类型	0.000	0.000	1.930	0.587	0.000	0.000	0.000
高分化腺癌	-1.427	1.230	1.347	0.246	0.240	0.022	2.673
中分化腺癌	-0.664	1.154	0.331	0.565	0.515	0.054	4.944
低分化腺癌	-0.708	1.639	0.187	0.665	0.492	0.020	12.219
黏液腺癌	-0.743	1.562	0.112	0.702	0.387	0.046	7.384
临床分期	-0.798	0.590	1.826	0.177	0.450	0.142	1.433
时间间隔	-1.343	0.607	4.902	0.027	0.261	0.080	0.857

## ■创新盘点

本研究是针对ⅢA、ⅢB期直肠癌的研究, 在病理完全缓解率、无病生存率、复发率、总体生存率、手术方式、术后并发症、手术时间及住院时间等方面做了较全面的分析比较, 是在国内较早的相关研究, 对于局部中晚期直肠癌有一定的临床指导意义.

## 2 结果

**2.1 手术及术后并发症** A组患者LAR术21例(43%)、APR术28例(57%), B组患者LAR术22例(50%)、APR术22例(50%)( $P = 0.490$ ); A组患者19例(39%)行术中输血, B组患者18例(41%)行术中输血( $P = 0.834$ ); A组共11例(22%)患者发生术后并发症, 其中吻合口瘘3例、切口感染4例、泌尿系感染2例、肺部感染2例, B组共11例(25%)患者发生术后并发症, 其中吻合口瘘2例、切口感染5例、泌尿系感染3例、肺部感染1例( $P = 0.773$ ); 两组患者的手术时间和术后住院时间均未见显著统计学差异(表2). 两组均无围手术期死亡的发生.

**2.2 病理反应** 共10例(10.75%)患者达到pCR, 其中A组4例(8.2%)、B组6例(13.6%). 年龄、性别、时间间隔、病理类型、临床分期等5个参数进入单因素和多因素分析, 结果显示时间间隔是pCR的唯一独立预测因素(表3).

**2.3 生存状况** 中位随访时间(A组 vs B组, 36.64 mo vs 36.59 mo,  $P = 0.932$ ). 共41例(44.1%)发生

复发或转移, A组26例(53%)、B组15例(34%)( $P = 0.066$ ); 15例(16.1%)死亡, A组9例(18.4%)、B组6例(13.6%)( $P = 0.536$ )(表4). 我们将影响两组无病生存率和总生存率的潜在影响因素: 年龄、性别、手术方式、临床分期、时间间隔、术后辅助化疗等6个参数纳入单因素及多因素分析, 结果显示时间间隔是DFS的唯一独立预测因素, 新辅助放化疗7 wk后进行手术会明显改善患者的无病生存率, 两组差异具有显著统计学意义( $P = 0.013$ )(图1), 两组患者的总生存率未见明显统计学差异( $P = 0.082$ ).

## 3 讨论

新辅助放化疗是局部中晚期直肠癌初期治疗的标准疗法, 与术后辅助治疗相比, 他能显著提高病理完全缓解率, 减少局部复发率, 改善无病生存率, 可以减少长期和短期不良反应<sup>[11-16]</sup>. 传统上, 我们通常在完成nCRT后6-8 wk进行手术, 但时间间隔常受一些因素的影响, 如患者的耐受情况及患者的选择等. 尽管我们通过不断的改



## ■应用要点

本研究对于直肠癌新辅助放化疗后的手术时间选择有一定的参考价值,可在一定程度上为大样本的前瞻性研究提供依据。

表 4 两组患者的术后结局 $n(\%)$ 

结果	A组	B组	P值
	时间间隔 $\leq 7$ wk	时间间隔 $> 7$ wk	
$n$	49	44	
局部复发	10(20.4)	2(4.5)	0.023
转移	15(30.6)	12(27.3)	0.723
局部复发+转移	1(2)	1(2.3)	1.000
总发生率	26(53)	15(34)	0.066
死亡	9(18.4)	6(13.6)	0.536

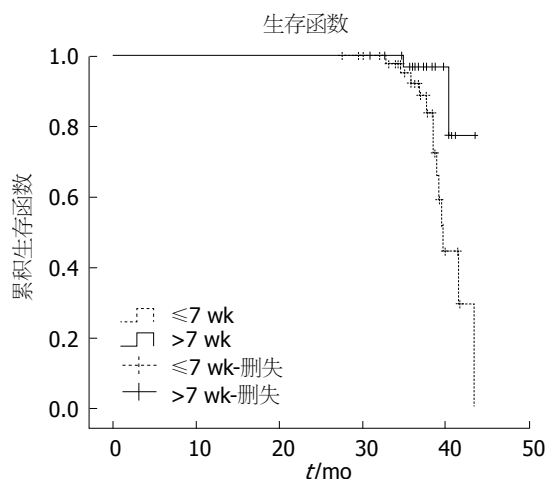


图 1 Kaplan-Meier法DFS分析曲线.  $P = 0.013$ , Log-rank (Mantel-Cox).

变放化疗方案来改善肿瘤反应,但对肿瘤的结局仍无影响<sup>[17-21]</sup>. de Campos-Lobato等<sup>[22]</sup>的相关研究表明延长新辅助放化疗与手术之间的时间间隔是获得pCR的独立预测因素. Kalady等<sup>[23]</sup>的研究也证明了上述结论. Tulchinsky等<sup>[5]</sup>小样本、短期随访研究也表明:  $> 7$  wk的时间间隔可以获得高pCR率并且改善DFS. Moore等<sup>[24]</sup>相关研究认为较长的时间间隔会增加术区黏连、组织脆性、组织纤维化、临近组织肿胀使手术增难等,从而导致吻合口瘘频繁发生和盆腔脓肿等并发症的增加,而de Campos-Lobato等<sup>[22]</sup>的研究则证明了两组在吻合口瘘、盆腔脓肿、其他并发症及再入院率上无显著统计学差异<sup>[4,22,25-30]</sup>.

目前对于新辅助放化疗与手术之间的时间间隔无统一标准,尚存争议. 延长新辅助放化疗与手术之间的时间间隔可以提高肿瘤反应,这是由于射线和化疗药物所诱导的肿瘤坏死是一个时间依赖的过程<sup>[31-33]</sup>,因此,选择一个最佳的时间再评估肿瘤临床和影像学去优化肿瘤降期及缩小从而选择最佳手术时间是十分重要

的<sup>[27,32]</sup>. 我们的研究显示,  $> 7$  wk的时间间隔对于患者是安全的, he可以提高患者的pCR率、改善DFS、降低局部复发率而不影响术后并发症及肿瘤结局,这和Tulchinsky等<sup>[5]</sup>与de Campos-Lobato等<sup>[22]</sup>的研究结论一致. 由于本研究是回顾性研究且样本量较小,没有预期的设计和匹配,可能存在潜在的偏倚和限制,上述结论有待前瞻性研究进一步证实.

总之,本研究证明了新辅助放化疗与手术之间一个 $> 7$  wk的时间间隔对于术中和术后并发症及肿瘤结局无消极影响,且能改善局部控制. 虽然,通过一项前瞻性、大样本、多中心的随机临床试验来更好的定义nCRT与手术之间最佳的时间间隔是必要的,但我们推荐的时间间隔是 $> 7$  wk.

## 4 参考文献

- 1 刘秀兰, 孙晓革. 局部晚期直肠癌术前同步放化疗的临床研究. 内蒙古医学杂志 2010; 42: 1070-1071
- 2 Tveit KM, Wiig JN, Olsen DR, Storaas A, Poulsen JP, Giercksky KE. Combined modality treatment including intraoperative radiotherapy in locally advanced and recurrent rectal cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 277-282 [PMID: 9380828 DOI: 10.1016/S0167-8140(97)00070-4]
- 3 杨咏强, 冯林春, 贾宝庆, 曲宝林, 马林, 刘洪一, 王运来, 葛瑞刚, 陈静, 蓝玉玲, 王竞. 局部中晚期直肠癌术前同期加量调强放疗前瞻性临床研究的初步结果. 中华放射医学与防护杂志 2013; 33: 512-515
- 4 Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gerard JP. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2396 [PMID: 10561302]
- 5 Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An interval  $> 7$  weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2661-2667 [PMID: 18389322 DOI: 10.1245/s10434-008-9892-3]

- 6 Wolthuis AM, Penninckx F, Haustermans K, De Hertogh G, Fieuws S, Van Cutsem E, D'Hoore A. Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and TME for locally advanced rectal cancer on pathologic response and oncologic outcome. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2833-2841 [PMID: 22451236 DOI: 10.1245/s10434-012-2327-1]
- 7 储大同. 当代肿瘤内科治疗方案评价. 第二版. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 155-157
- 8 金晶, 任骅, 李晔雄, 王淑莲, 王维虎, 宋永文, 刘跃平, 房辉, 刘新帆, 余子豪. Ⅱ/Ⅲ期直肠癌术前同步放化疗加根治术的毒性和疗效分析. 第七届泛珠江区域放射肿瘤学学术大会, 2012
- 9 Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morrow M, eds. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed, New York, NY, USA: Springer, 2002: 157-164
- 10 孙燕, 万德森, 李进, 蔡三军, 徐瑞华. NCCN直肠癌临床实践指南(中国版). 第1版. 2010: REC-3
- 11 Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740 [PMID: 15496622 DOI: 10.1056/NEJMoa040694]
- 12 Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, Calvo FA, García-Aguilar J, Glynne-Jones R, Haustermans K, Mohiuddin M, Pucciarelli S, Small W, Suárez J, Theodoropoulos G, Biondo S, Beets-Tan RG, Beets GL. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11: 835-844 [PMID: 20692872 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8]
- 13 Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 918-928 [PMID: 22362002 DOI: 10.1002/bjs.8702]
- 14 Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L. Improved survival and reduction in local failure rates after preoperative radiotherapy: evidence for the generalizability of the results of Swedish Rectal Cancer Trial. *Ann Surg* 1999; 229: 493-497 [PMID: 10203081]
- 15 Zorcolo L, Rosman AS, Restivo A, Pisano M, Nigri GR, Fancellu A, Melis M. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2822-2832 [PMID: 22434243 DOI: 10.1245/s10434-011-2209-y]
- 16 Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols C, Shane R, Hayostek C, Willett C. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 2006; 24: 650-655 [PMID: 16446336 DOI: 10.1200/JCO.2005.03.6095]
- 17 Bosset JF, Nguyen F, Bosset M, Servagi-Vernat S, Schipman B. Recent advances in the treatment of localized rectal cancer. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 220-224 [PMID: 18765152]
- 18 Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, Tebbutt N, Hill M, Ross PJ, Massey A, Oates J. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 668-674 [PMID: 16446339 DOI: 10.1200/JCO.2005.04.4875]
- 19 Lawson JD, Kauh J, Koshy M, Staley C, Landry J. Early clinical results from chemoradiation with 5-fluorouracil and oxaliplatin for locally advanced rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2008; 7: 325-330 [PMID: 18794065 DOI: 10.3816/CCC.2008.n.043]
- 20 Carlomagno C, Farella A, Bucci L, D'Armiento FP, Pesce G, Pepe S, Cannella L, Pacelli R, De Stefano A, Solla R, D'Armiento MR, De Placido S. Neo-adjuvant treatment of rectal cancer with capecitabine and oxaliplatin in combination with radiotherapy: a phase II study. *Ann Oncol* 2009; 20: 906-912 [PMID: 19155242 DOI: 10.1093/annonc/mdn719]
- 21 Rosenthal DI, Catalano PJ, Haller DG, Landry JC, Sigurdson ER, Spitz FR, Benson AB. Phase I study of preoperative radiation therapy with concurrent infusional 5-fluorouracil and oxaliplatin followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil plus leucovorin for T3/T4 rectal adenocarcinoma: EOC E1297. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 108-113 [PMID: 18722265 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.05.054]
- 22 de Campos-Lobato LF, Geisler DP, da Luz Moreira A, Stocchi L, Dietz D, Kalady MF. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: the impact of longer interval between chemoradiation and surgery. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 444-450 [PMID: 21140237 DOI: 10.1007/s11605-010-1197-8]
- 23 Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, Fazio VW. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg* 2009; 250: 582-589 [PMID: 19710605 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b91e63]
- 24 Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, Wong D, Paty PB, Weiser M, Temple L, Saltz L, Shia J, Guillem JG. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 279-286 [PMID: 14991488 DOI: 10.1007/s10350-003-0062-1]
- 25 Stein DE, Mahmoud NN, Anné PR, Rose DG, Isenberg GA, Goldstein SD, Mitchell E, Fry RD. Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 448-453 [PMID: 12682535]
- 26 Kerr SF, Norton S, Glynne-Jones R. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis. *Br J Surg* 2008; 95: 1534-1540 [PMID: 18942057 DOI: 10.1002/bjs.6377]
- 27 Tran CL, Udani S, Holt A, Arnell T, Kumar R, Stamos MJ. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2006; 192: 873-877 [PMID: 17161111 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.061]
- 28 Veenhof AA, Kropman RH, Engel AF, Craanen ME, Meijer S, Meijer OW, van der Peet DL, Cuesta MA. Preoperative radiation therapy for locally advanced rectal cancer: a comparison between two different time intervals to surgery. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 507-513 [PMID: 17009009]
- 29 Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Kim DY, Jung KH, Hong

## 同行评价

本文简明而有特色, 科学结论较明确, 实验证据充足. 文章的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国结直肠癌临床和基础研究的先进水平.

- YS, Chang HJ, Park JG. Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg* 2008; 248: 243-251 [PMID: 18650634 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31817fc2a0]
- 30 Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg* 2011; 254: 97-102 [PMID: 21494121 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182196e1f]
- 31 Berger C, de Muret A, Garaud P, Chapet S, Bourlier P, Reynaud-Bougnoux A, Dorval E, de Calan L, Hutten N, le Folch O, Calais G. Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer: predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (RTCD): prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 619-627 [PMID: 9112461]
- 32 Dhadha AS, Zaitoun AM, Bessell EM. Regression of rectal cancer with radiotherapy with or without concurrent capecitabine--optimising the timing of surgical resection. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009; 21: 23-31 [PMID: 19027272 DOI: 10.1016/j.clon.2008.10.011]
- 33 Horn A, Morild I, Dahl O. Tumour shrinkage and down staging after preoperative radiation of rectal adenocarcinomas. *Radiother Oncol* 1990; 18: 19-28 [PMID: 2193318]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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)



# 1型糖尿病肾病与胰岛素抵抗的相关性

虞建新, 吴奇, 杨欢

虞建新, 吴奇, 杨欢, 九江学院附属医院内分泌科 江西省九江市 332000

虞建新, 副主任医师, 主要从事糖尿病及并发症预防的研究。

作者贡献分布: 虞建新设计课题; 虞建新与吴奇共同参与研究操作和统计数据; 杨欢撰写文章。

通讯作者: 虞建新, 副教授, 副主任医师, 332000, 江西省九江市浔阳东路57号, 九江学院附属医院内分泌科。

yjx904322@163.com

收稿日期: 2014-05-21 修回日期: 2014-06-23

接受日期: 2014-08-18 在线出版日期: 2014-09-18

## Correlation between type 1 diabetic nephropathy and insulin resistance

Jian-Xin Yu, Qi Wu, Huan Yang

Jian-Xin Yu, Qi Wu, Huan Yang, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Jiujiang University, Jiujiang 332000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Jian-Xin Yu, Associate Chief Physician, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Jiujiang University, 57 Xunyang East Road, Jiujiang 332000, Jiangxi Province, China. yjx904322@163.com  
Received: 2014-05-21 Revised: 2014-06-23  
Accepted: 2014-08-18 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To perform a quantitative test for urinary protein and different renal function indexes and explore the expression and phosphorylation of relevant proteins in the insulin signal pathway.

**METHODS:** Controls and cases at a ratio of 1:1 were included in this prospective randomized controlled clinical study. There were 40 patients with diabetic nephropathy (DN) and 40 normal cases with comparable age. Plasma samples were collected from the subjects to detect the protein expression of insulin receptor substrate (IRS)-2, p-IRS-2, AKT, and p-AKT by Western blot. The correlations of the quantity of urinary protein, RBF and GFR with homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), homeostasis model assessment-insulin sensitive index (HOMA-ISI) and homeostasis model assessment-pancreatic beta-cell function (HOMA-β%) were analyzed.

**RESULTS:** The ratios of p-IRS-2/IRS-2 and

p-AKT/AKT decreased significantly in the DN group compared with the normal group ( $P < 0.05$ ). There was a positive correlation between the quantity of urinary protein and HOMA-IR ( $P < 0.05$ ) and a negative correlation between the quantity of urinary protein and HOMA-ISI ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The ratios of p-IRS-2/IRS-2 and p-AKT/AKT decrease in DN patients. There exist correlations between the quantity of urinary protein and HOMA-IR and HOMA-ISI. These results indicate that the decrease of HOMA-ISI, the increase of HOMA-IR and the blockage of the insulin signal pathway may be key factors that cause DN.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Diabetic nephropathy; p-IRS-1; p-AKT; HOMA; Correlation analysis

Yu JX, Wu Q, Yang H. Correlation between type 1 diabetic nephropathy and insulin resistance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3925-3931 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3925.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3925>

## 摘要

**目的:** 分析1型糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)与胰岛素抵抗的关系。

**方法:** 采用1:1随机对照病例临床研究方法, 研究对象无其他病理因素。其中, 糖尿病肾病患者40例, 同龄正常对照组40例。分别采集各个研究对象的血浆, Western blot检测胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)-2、p-IRS-2和AKT、p-AKT的蛋白表达水平, 并采用统计学方法分析尿蛋白含量与胰岛素信号通路相关蛋白以及胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)和胰岛素敏感指数(homeostasis model assessment-insulin sensitive index, HOMA-ISI)的相关性。

**结果:** 正常对照组血浆中p-IRS-2/IRS-2的水

## ■背景资料

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)在我国的发生率亦呈上升趋势。长期注射胰岛素, 导致糖尿病患者对胰岛素的敏感性下降而产生胰岛素抵抗, 长此以往, 发展成为糖尿病肾病。胰岛素受体底物-2(insulin receptor substrate, IRS-2)上的酪氨酸残基可被酪氨酸激酶磷酸化, 从而结合并可激活下游的AKT, 使AKT也发生磷酸化, 从而传导胰岛素信号, 产生相应的效应。

## ■同行评议者

徐庆, 教授, 桂林医学院药理教研室

## ■研究前沿

胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)的增加和胰岛素敏感指数(homeostasis model assessment-insulin sensitive index, HOMA-ISI)的降低以及胰岛素信号通路受阻很可能是糖尿病肾病发病的重要原因,我们将进一步研究在糖尿病肾病中,胰岛素抵抗发生的机制。

平比糖尿病肾病组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。正常对照组血浆中p-AKT/AKT的水平也比糖尿病肾病组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。通过相关性分析可知,患者尿蛋白含量、肾血流量(renal blood flow, RBF)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)与HOMA-IR呈正相关( $P<0.05$ ),而与HOMA-ISI呈负相关( $P<0.05$ ),与胰岛功能(homeostasis model assessment-pancreatic beta-cell function, HOMA- $\beta\%$ )也呈负相关( $P<0.05$ )。

**结论:** 胰岛素信号通路中p-IRS-2/IRS-2和p-AKT/AKT的比值在糖尿病肾病患者中明显下降,且患者尿蛋白含量、RBF、GFR与HOMA-IR、HOMA-ISI和HOMA- $\beta\%$ 有相关性。说明HOMA-IR的增加和胰岛素敏感性的降低以及胰岛素信号通路受阻很可能是1型糖尿病肾病发病的重要原因,为1型糖尿病肾病的治疗提供了新的思路。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 1型糖尿病肾病; p-IRS-1; p-AKT; 胰岛素稳态模型; 相关性分析

**核心提示:** 1型糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)患者尿蛋白含量、肾血流量、肾小球滤过率与胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)呈正相关,而与胰岛素敏感指数(homeostasis model assessment-insulin sensitive index, HOMA-ISI)呈负相关,与胰岛功能(homeostasis model assessment-pancreatic beta-cell function, HOMA- $\beta\%$ )也呈负相关,胰岛素信号通路中p-IRS-2/IRS-2和p-AKT/AKT的比值在糖尿病肾病患者中明显下降,且患者尿蛋白含量、肾血流量、肾小球滤过率与HOMA-IR、HOMA-ISI和HOMA- $\beta\%$ 有相关性。

虞建新, 吴奇, 杨欢. 1型糖尿病肾病与胰岛素抵抗的相关性. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3925-3931 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3925.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3925>

## 0 引言

糖尿病已成为人类生命的“三大杀手”之一<sup>[1]</sup>, 极易引发并发症, 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病全身微血管病性合并症之一, 也是慢性并发症中较为严重的一种<sup>[2]</sup>。1型糖尿病患者发生糖尿病肾病多在起病10-15年左右<sup>[3]</sup>, 而2型糖尿病患者发生糖尿病肾病的时间则短, 这主要与年龄大、同时合并较多其他基础疾病

有关<sup>[4]</sup>。目前的研究表明糖尿病肾病的发生与胰岛素抵抗有密切的关系<sup>[5]</sup>, 1型糖尿病患者体内胰岛素绝对不足<sup>[6]</sup>, 容易发生酮症酸中毒, 必须用胰岛素治疗才能获得满意疗效<sup>[7]</sup>, 但也由于长期的注射胰岛素, 很可能会诱导体内产生胰岛素抗体从而导致胰岛素抵抗的发生<sup>[8]</sup>。研究认为1型糖尿病患者因长期的注射胰岛素, 其敏感性下降而产生胰岛素抵抗<sup>[9]</sup>, 长此以往是造成1型糖尿病肾病发生的重要原因之一<sup>[10]</sup>。糖尿病肾病的患者极易发展为肾丝球硬化症、膀胱无力、膀胱炎等<sup>[11]</sup>, 严重危害糖尿病患者的健康和生活质量<sup>[12]</sup>。

胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)是能够被胰岛素受体酪氨酸激酶作用的底物。目前已知有IRS-1、IRS-2、IRS-3、IRS-4<sup>[13]</sup>。磷酸化的IRS-2能够结合并激活下游的效应物, 从而调控胰岛素信号通路的转导<sup>[14]</sup>。IRS-2位于胰岛素通路的上游, 被酪氨酸激酶磷酸化后, 可激活下游的AKT, 使AKT也发生磷酸化, 从而传导胰岛素信号<sup>[15]</sup>。由于IRS-2和AKT是两个在胰岛素信号通路传导过程中的重要蛋白<sup>[16]</sup>, 而且在胰岛素抵抗的发病过程中也扮演了重要的角色<sup>[17]</sup>。本研究主要探究胰岛素信号通路中与胰岛素抵抗相关的蛋白及其磷酸化的变化, 建立模型分析1型糖尿病肾病患者尿蛋白含量、肾血流量(renal blood flow, RBF)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)与胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)、胰岛素敏感指数(homeostasis model assessment-insulin sensitive index, HOMA-ISI)、胰岛功能(homeostasis model assessment-pancreatic beta-cell function, HOMA- $\beta\%$ )之间的相关性, 从而分析1型糖尿病肾病与胰岛素抵抗的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 研究对象分为2组: (1)随机选取2013-05-01/2013-10-01在九江学院附属医院进行体检的健康人40名为正常对照组, 平均年龄53.25岁 $\pm$ 5.47岁; (2)随机选取2013-01-01/2013-10-01九江学院附属医院收治的1型糖尿病肾病患者40例作为DN组, 平均年龄55.12岁 $\pm$ 4.96岁。纳入标准: (1)根据医学伦理学原则, 研究前应对研究对象进行告知和讲解, 确保所有研究对象充分了解相关信息, 并签署知情同意书<sup>[18]</sup>; (2)研究对象无其他病理因素; (3)采用1:1随机对照病例

研究方法. 1型糖尿病患者的诊断标准: (1)胰岛素自身抗体(insulin autoantibody, IAA), 胰岛细胞抗体(islet cell antibody, ICA), 谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibody, GAD-Ab)呈阳性; (2)发病一般比较急骤, 口渴、多饮、多尿、多食以及乏力消瘦, 体质量急剧下降等症状十分明显; (3)无一例外地必须使用胰岛素治疗才有效<sup>[19]</sup>. 1型糖尿病肾病诊断标准: (1)由于微量白蛋白尿是诊断糖尿病肾病的标志, 故糖尿病起病5年后进行尿微量白蛋白筛查, 且半年内复查3次, 有2次检查呈阳性, 均可诊断为1型糖尿病肾病. A: UAE(运动后尿白蛋白排出率)持续升高20-200  $\mu\text{g}/\text{min}$ . B: 尿白蛋白30-300 mg/24 h. C: 尿肌酐为30-300  $\mu\text{g}/\text{mg}$ ; (2)肾脏血流动力学异常: 主要表现为肾小球高灌注、滤过分数的增加、肾血流量和肾小球滤过率增加<sup>[20]</sup>.

## 1.2 方法

1.2.1 标本采集与保存: 实验对象在实验前12 h禁食, 于清晨空腹抽取静脉血4 mL, 一部分装在有肝素抗凝的离心管中, 混匀, 5000 r/min离心10 min<sup>[21]</sup>, 收集上层即为血浆, 用于做Western blot的各项检测; 另一部分, 装在无肝素抗凝的离心管中, 离体的血液凝固之后, 经血凝块聚缩释放出的上层液体则为血清, 用于测甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇含量(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)以及空腹胰岛素(fasting insulin, FINS).

1.2.2 实验室检测: (1)TG、TC、LDL、HDL的测定: 本部分实验采用九江学院附属医院进口的日立7600全自动生化分析仪进行, 将样品送入分析仪中, 记录各项指标; (2)FBG和FINS的测定: 采用葡萄糖氧化酶法测定FBG. 其基本原理是: 葡萄糖可以在葡萄糖氧化酶的作用下产生葡萄糖酸和过氧化氢, 过氧化氢在过氧化物酶的作用下使邻联甲苯胺生成蓝色物质, 此有色物质在625 nm波长下与葡萄糖浓度成正比. 通过测定蓝色物质的吸光度可计算样品中葡萄糖的含量. 采用BACKMAN全自动化学发光免疫分析仪, 通过酶联免疫化学发光法测定FINS<sup>[22]</sup>. 按步骤操作, 记录原始数据; (3)HOMA评价胰岛 $\beta$ 细胞功能以及胰岛素抵抗情况:  $\text{HOMA-IR} = \text{FINS} \times \text{FBG} / 22.5$ ;  $\text{HOMA-ISI} = \ln[22.5 / (\text{FBG} \times \text{FINS})]$ ;  $\text{HOMA-}\beta\% = 20 \times \text{FINS} / (\text{FBG} - 3.5)$ ; (4)IRS-2, p-IRS-2和AKT, p-AKT蛋白表达水平

的检测: 由于是对血浆中的蛋白进行检测, 所以采用PBS将血浆样品稀释, 为确保每个蛋白样品的上样量一致, 需要测定每个蛋白样品的蛋白浓度, 采用碧云天生产的BCA工作液对样品中的蛋白进行定量. 在样品中加入适量碧云天生产的5 $\times$ SDS-PAGE蛋白上样缓冲液. 沸水浴中3 min后上样, 电泳(80 V电压30 min, 100 V电压60 min), 电转膜仪转膜(200 mA 90 min), 用5%脱脂牛奶封闭, 随后于摇床上孵育一抗1 h, 4  $^{\circ}\text{C}$ 冰箱过夜, 第2天继续孵育一抗1 h, 洗膜3次, 5 min/次, 孵育二抗2 h, 洗膜3次, 10 min/次. 用自动显影仪显影, 并分析条带灰度<sup>[23]</sup>; (5)相关性分析: 采用SPSS软件对尿蛋白含量、RBF、GFR与HOMA-IR、HOMA-ISI、HOMA- $\beta\%$ 之间的相关性进行分析.

**统计学处理** 采用SPSS13.0对尿蛋白含量、RBF、GFR与HOMA-IR、HOMA-ISI、HOMA- $\beta\%$ 之间的相关性进行分析, 由于统计资料不服从正态分布, 统计结果采用(中位数 $\pm$ 四分位间距)表示.  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 临床一般资料的分析 通过对临床一般资料的分析, 可知两组研究对象在平均年龄, 男女比例方面均无差异( $P > 0.05$ ). 但在尿蛋白定量、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr)、RBF、GFR等方面均有显著差异( $P < 0.01$ )(表1).

2.2 糖尿病肾病组与正常对照组血脂情况的比较 通过生化自动分析仪的分析, 可发现与对照组相比, TG、TC、LDL在糖尿病肾病组明显升高( $P < 0.05$ ); HDL在糖尿病肾病组明显降低( $P < 0.05$ )(表2).

2.3 糖尿病肾病组与正常对照组FBG、FINS的比较 通过葡萄糖氧化酶法测定FBG以及酶联免疫化学发光法测定FINS<sup>[24]</sup>可知, 与正常对照组相比, 糖尿病肾病组的空腹血糖和空腹胰岛素均明显升高( $P < 0.01$ )(表3).

2.4 糖尿病肾病组与正常对照组HOMA模型的比较 通过HOMA稳态模型计算公式, 可知与正常对照组相比, 糖尿病肾病组的HOMA-IR增高( $P < 0.01$ ), HOMA-ISI降低( $P < 0.01$ ), HOMA- $\beta\%$ 明显降低( $P < 0.05$ )(表4).

2.5 糖尿病肾病组与正常对照组血浆中IRS-2、p-IRS-2和AKT、p-AKT蛋白表达水平的比较

### ■相关报道

Duvnjak报道1型糖尿病、胰岛素抵抗与代谢综合征密切相关. 而长期胰岛素抵抗会发展为糖尿病肾病.



## ■创新盘点

DN患者的尿蛋白量、RBF、GFR与HOMA-IR呈正相关,与HOMA-ISI呈负相关,与胰岛β细胞功能(HOMA-β%)呈负相关。

表 1 糖尿病肾病组与正常对照组临床一般资料的分析 ( $n = 40$ )

分组	正常对照组	DN组	P值
男女比例	1.25 : 1	1.53 : 1	>0.05
平均年龄(岁)	53.25 ± 5.47	55.12 ± 4.96	>0.05
尿蛋白定量(g/24 h)	0.12 ± 0.24	1.36 ± 0.42	<0.01
BUN(mmol/L)	5.10 ± 2.03	7.73 ± 2.15	<0.01
Scr(μmol/L)	102.32 ± 20.51	159.15 ± 27.32	<0.01
Ccr(mL/min)	90.23 ± 15.32	55.33 ± 18.36	<0.01
RBF(mL/min.1.73 m <sup>2</sup> )	650.34 ± 20.68	989.78 ± 17.89	<0.01
GFR(mL/min)	120.56 ± 13.65	180.75 ± 19.11	<0.01

DN: 糖尿病肾病; BUN: 血尿素氮; Scr: 血肌酐; Ccr: 肌酐清除率; RBF: 肾血流量; GFR: 肾小球滤过率。

表 2 糖尿病肾病组与正常对照组血脂情况的比较 ( $n = 40$ , mmol/L)

分组	TG	TC	LDL	HDL
正常对照组	5.09 ± 0.43	2.13 ± 0.52	3.02 ± 0.42	3.34 ± 0.25
DN组	6.93 ± 0.72	3.93 ± 0.35	3.79 ± 0.52	1.25 ± 0.32
P值	<0.01	<0.05	<0.05	<0.05

DN: 糖尿病肾病; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇含量; LDL: 低密度脂蛋白; HDL: 高密度脂蛋白。

表 3 糖尿病肾病组与正常对照组空腹血糖、空腹胰岛素的比较 ( $n = 40$ , mmol/L)

分组	FBG	FINS
正常对照组	4.25 ± 0.69	8.23 ± 1.95
DN组	7.53 ± 0.89	15.66 ± 1.34
P值	<0.01	<0.01

DN: 糖尿病肾病; FBG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素。

Western blot结果显示,与正常对照组相比,糖尿病肾病组的IRS-2和AKT总蛋白无明显变化,但p-IRS-2和p-AKT蛋白表达明显降低( $P < 0.05$ ,图1)。

### 2.6 糖尿病肾病患者尿蛋白量与HOMA-IR、HOMA-ISI、HOMA-β%的相关性分析

由SPSS统计软件分析可知,糖尿病肾病患者的尿蛋白量、RBF、GFR均与HOMA-IR正相关( $P < 0.05$ ),与HOMA-ISI呈负相关( $P < 0.05$ ),与胰岛HOMA-β%呈负相关( $P < 0.05$ )(表5-7)。

### 3 讨论

糖尿病肾病在我国发病率亦呈上升趋势,目前已成为终末期肾脏病的第2位原因<sup>[25]</sup>。由于其存在复杂的代谢紊乱,一旦发展到终末期肾脏病,往往比其他肾脏疾病的治疗更加棘手,因此

及时防治对于延缓糖尿病肾病的意义重大<sup>[26]</sup>。研究表明1型糖尿病肾病的发生与胰岛素抵抗有密切的关系,主要是由于长期注射胰岛素,导致糖尿病患者对胰岛素的敏感性下降而产生胰岛素抵抗,长此以往,发展成为糖尿病肾病<sup>[27]</sup>。IRS-2上的酪氨酸残基可被酪氨酸激酶磷酸化,从而结合并可激活下游的AKT,使AKT也发生磷酸化,从而传导胰岛素信号,产生相应的效应<sup>[28]</sup>。本研究主要探究胰岛素信号通路中与胰岛素抵抗相关的蛋白及其磷酸化的变化,建立模型分析糖尿病肾病患者尿蛋白含量与p-AKT、p-IRS-2以及HOMA-IR、HOMA-ISI之间的相关性<sup>[29]</sup>,从而分析糖尿病肾病与胰岛素抵抗的关系。

实验结果显示,正常对照组和糖尿病肾病组研究对象在平均年龄,男女比例方面均无差异( $P > 0.05$ )。但在尿蛋白定量、BUN、Scr、Ccr方面均有显著差异( $P < 0.01$ )。与对照组相比,TG、TC、LDL在糖尿病肾病组明显升高( $P < 0.05$ );HDL在糖尿病肾病组明显降低( $P < 0.05$ )。与正常对照组相比,糖尿病肾病组的HOMA-IR增高( $P < 0.01$ ),HOMA-ISI降低( $P < 0.01$ ),HOMA-β%明显降低( $P < 0.05$ )。Western blot结果显示,与正常对照组相比,糖尿病肾病组的IRS-2和AKT总蛋白无明显变化,但p-IRS-2和p-AKT蛋白表达

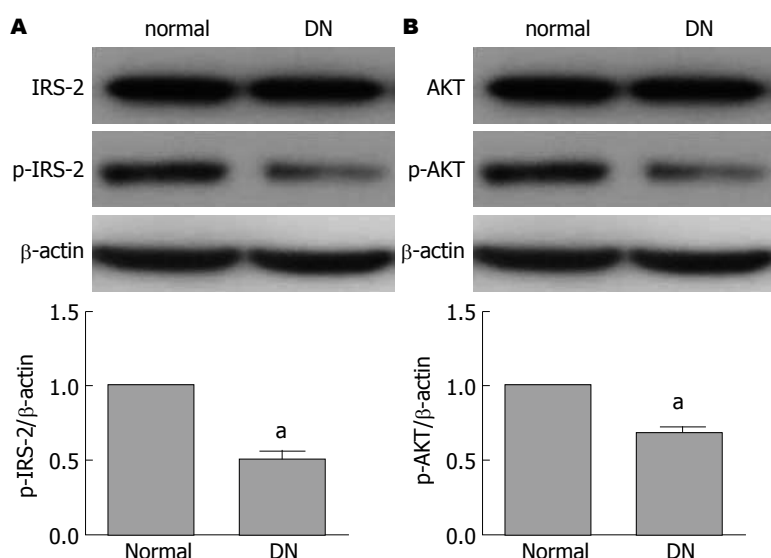


图 1 p-IRS-2与p-AKT在正常人和1型糖尿病患者中的变化情况. A: p-IRS-2/β-actin; B: p-AKT/β-actin. <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 正常组. DN: 糖尿病肾病; IRS: 胰岛素受体底物.

#### 应用要点

研究工作对糖尿病肾病的发病机理及相关因素提供了临床数据, 对糖尿病肾病的防治提供了诊疗检查指标.

表 4 糖尿病肾病组与正常对照组HOMA模型比较 ( $n = 40$ )

分组	HOMA-IR	HOMA-ISI	HOMA-β%
正常对照组	1.65 ± 0.62	-0.25 ± 0.37	225.37 ± 80.01
DN组	4.25 ± 0.89	-1.47 ± 0.12	135.67 ± 95.42
P值	<0.01	<0.01	<0.05

DN: 糖尿病肾病; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; HOMA-ISI: 胰岛素敏感指数; HOMA-β%: 胰岛功能.

表 5 DN患者尿蛋白量与HOMA-IR、HOMA-ISI、HOMA-β%的相关性分析

分组	相关系数	P值
HOMA-IR	0.385	<0.05
HOMA-ISI	-0.496	<0.05
HOMA-β%	-0.274	<0.05

DN: 糖尿病肾病; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; HOMA-ISI: 胰岛素敏感指数; HOMA-β%: 胰岛功能.

表 7 DN患者GFR与HOMA-IR、HOMA-ISI、HOMA-β%的相关性分析

分组	相关系数	P值
HOMA-IR	0.326	<0.05
HOMA-ISI	-0.156	<0.05
HOMA-β%	-0.223	<0.05

DN: 糖尿病肾病; GFR: 肾小球滤过率; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; HOMA-ISI: 胰岛素敏感指数; HOMA-β%: 胰岛功能.

表 6 DN患者RBF与HOMA-IR、HOMA-ISI、HOMA-β%的相关性分析

分组	相关系数	P值
HOMA-IR	0.265	<0.05
HOMA-ISI	-0.322	<0.05
HOMA-β%	-0.298	<0.05

DN: 糖尿病肾病; RBF: 肾血流量; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; HOMA-ISI: 胰岛素敏感指数; HOMA-β%: 胰岛功能.

明显降低( $P < 0.05$ ). 说明其阻碍了胰岛素通路信号通路的传导. 通过相关性分析可知, DN患者的尿蛋白量、RBF、GFR与HOMA-IR呈正相关( $P < 0.05$ ), 与HOMA-ISI呈负相关( $P < 0.05$ ), 与胰岛β细胞功能(HOMA-β%)呈负相关( $P < 0.05$ ).

以上研究结果表明, 胰岛素信号通路中p-IRS-2/IRS-2和p-AKT/AKT的比值在糖尿病肾病患者中明显下降, 且患者尿蛋白、肾血流量、肾小球滤过率含量与HOMA-IR和HOMA-

# ■同行评价

HOMA-IR的增加和HOMA-ISI的降低以及胰岛素信号通路受阻很可能是1型糖尿病肾病发病的重要原因,为1型糖尿病肾病的治疗提供了新的思路。

ISI有相关性。说明HOMA-IR的增加和胰岛素敏感性的降低以及胰岛素信号通路受阻很可能是糖尿病肾病发病的重要原因<sup>[30]</sup>。下一步,我们将进一步研究在糖尿病肾病中,胰岛素抵抗发生的机制<sup>[31]</sup>。

志谢: 感谢李春平、罗爱国在本试验中给予的大力帮助。

## 4 参考文献

- 1 LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J, Teng Y, Cooke VG, Woda C, Sugimoto H, Kalluri R. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nat Med* 2013; 19: 1047-1053 [PMID: 23817022 DOI: 10.1038/nm.3218]
- 2 Thibodeau JF, Nasrallah R, Carter A, He Y, Touyz R, Hébert RL, Kennedy CR. PTGER1 deletion attenuates renal injury in diabetic mouse models. *Am J Pathol* 2013; 183: 1789-1802 [PMID: 24113456 DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.08.022]
- 3 Tesch GH, Lim AK. Recent insights into diabetic renal injury from the db/db mouse model of type 2 diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F301-F310 [PMID: 21147843 DOI: 10.1152/ajprenal.00607.2010]
- 4 Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-2222 [PMID: 20609967 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9]
- 5 Ghani AA, Al Waheeb S, Al Sahow A, Hussain N. Renal biopsy in patients with type 2 diabetes mellitus: indications and nature of the lesions. *Ann Saudi Med* 2009; 29: 450-453 [PMID: 19847082 DOI: 10.4103/0256-4947.57167]
- 6 Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar AP, Thomazelli FC, Matos JD, Canani LH. Diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr* 2009; 1: 10 [PMID: 19825147 DOI: 10.1186/1758-5996-1-10]
- 7 Lim AK, Tesch GH. Inflammation in diabetic nephropathy. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 146154 [PMID: 22969168 DOI: 10.1155/2012/146154]
- 8 Palm F, Cederberg J, Hansell P, Liss P, Carlsson PO. Reactive oxygen species cause diabetes-induced decrease in renal oxygen tension. *Diabetologia* 2003; 46: 1153-1160 [PMID: 12879251]
- 9 张波, 刘志红, 曾彩虹. 糖尿病肾病合并非糖尿病肾脏病变的临床病理分析. *中华老年多器官疾病杂志* 2002; 1: 180-183
- 10 刘新民. 实用内分泌学. 北京: 人民军医出版社, 2004: 146
- 11 臧丽, 母义明, 吕朝晖, 汪保安, 窦京涛, 陆菊明, 潘长玉. 人白血病相关蛋白16基因对3T3-L1脂肪细胞葡萄糖摄取及过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 活性的影响. *中国糖尿病杂志* 2011; 19: 293-297
- 12 Cartland SP, Erlich JH, Kavurma MM. TRAIL deficiency contributes to diabetic nephropathy in fat-fed ApoE<sup>-/-</sup> mice. *PLoS One* 2014; 9: e92952 [PMID: 24667560 DOI: 10.1371/journal.pone.0092952]

- 13 Piwkowska A, Rogacka D, Angielski S, Jankowski M. Insulin stimulates glucose transport via protein kinase G type I alpha-dependent pathway in podocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 446: 328-334 [PMID: 24602613 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.02.108]
- 14 Mallipattu SK, Gallagher EJ, LeRoith D, Liu R, Mehrotra A, Horne SJ, Chuang PY, Yang VW, He JC. Diabetic nephropathy in a nonobese mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306: F1008-F1017 [PMID: 24598803 DOI: 10.1152/ajprenal.00597.2013]
- 15 Nannapaneni S, Ramar K, Surani S. Effect of obstructive sleep apnea on type 2 diabetes mellitus: A comprehensive literature review. *World J Diabetes* 2013; 4: 238-244 [PMID: 24379913]
- 16 Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, Fagan NM, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, von Eynatten M. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129: 587-597 [PMID: 24334175 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081]
- 17 Wali FA. Actions of polypeptides at the neuromuscular junction. *Agents Actions* 1985; 16: 558-566 [PMID: 2416208 DOI: 10.1007/s00109-013-1087-0]
- 18 Tiwari S, Ndisang JF. The heme oxygenase system and type-1 diabetes. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 1328-1337 [PMID: 23978102]
- 19 Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 43 [PMID: 23938049 DOI: 10.1186/2251-6581-12-43]
- 20 Friedman AN, Chambers M, Kamendulis LM, Temmerman J. Short-term changes after a weight reduction intervention in advanced diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1892-1898 [PMID: 23929927 DOI: 10.2215/CJN.04010413]
- 21 Solini A, Menini S, Rossi C, Ricci C, Santini E, Blassetti Fantauzzi C, Iacobini C, Pugliese G. The purinergic 2X7 receptor participates in renal inflammation and injury induced by high-fat diet: possible role of NLRP3 inflammasome activation. *J Pathol* 2013; 231: 342-353 [PMID: 23843215 DOI: 10.1002/path.4237]
- 22 Yang HY, Wu LY, Yeh WJ, Chen JR. Beneficial effects of  $\beta$ -conglycinin on renal function and nephrin expression in early streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats. *Br J Nutr* 2014; 111: 78-85 [PMID: 23803175 DOI: 10.1017/S0007114513001876]
- 23 Kautzky-Willer A, Stich K, Hintersteiner J, Kautzky A, Kamyar MR, Saukel J, Johnson J, Lemmens-Gruber R. Sex-specific-differences in cardiometabolic risk in type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 78 [PMID: 23705959 DOI: 10.1186/1475-2840-12-78]
- 24 Liu RT, Chung MS, Wang PW, Chen CD, Lee JJ, Lee WC, Chancellor MB, Yang KD, Chuang YC. The prevalence and predictors of androgen deficiency in Taiwanese men with type 2 diabetes. *Urology* 2013; 82: 124-129 [PMID: 23676359 DOI: 10.1016/j.urol.2013.03.023]
- 25 Kim JE, Lee MH, Nam DH, Song HK, Kang YS, Lee JE, Kim HW, Cha JJ, Hyun YY, Han SY, Han KH, Han JY, Cha DR. Celastrol, an NF- $\kappa$ B inhibitor, improves insulin resistance and attenuates renal injury in db/db mice. *PLoS One* 2013; 8: e62068 [PMID: 24000000 DOI: 10.1371/journal.pone.0062068]



- 23637966 DOI: 10.1371/journal.pone.0062068]
- 26 Tomino Y. Lessons From the KK-Ay Mouse, a Spontaneous Animal Model for the Treatment of Human Type 2 Diabetic Nephropathy. *Nephrourol Mon* 2012; 4: 524-529 [PMID: 23573479 DOI: 10.5812/monthly.1954]
- 27 Duvnjak L, Kokić V, Bulum T, Kokić S, Krnić M, Hozo IS. The metabolic syndrome is associated with high-normal urinary albumin excretion and retinopathy in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Coll Antropol* 2012; 36: 1373-1378 [PMID: 23390836]
- 28 de Souza CG, Sattler JA, de Assis AM, Rech A, Perry ML, Souza DO. Metabolic effects of sulforaphane oral treatment in streptozotocin-diabetic rats. *J Med Food* 2012; 15: 795-801 [PMID: 22925073 DOI: 10.1089/jmf.2012.0016]
- 29 Gandhi S, Srinivasan B, Akarte AS. Aliskiren improves insulin resistance and ameliorates diabetic renal vascular complications in STZ-induced diabetic rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2013; 14: 3-13 [PMID: 22791702 DOI: 10.1177/1470320312452766]
- 30 Smyth DD, Polimeni PI. Drag-reducing polymers: a novel class of diuretic and natriuretic compounds. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 297-300 [PMID: 2285623]
- 31 Kuang QT, Zhao JJ, Ye CL, Wang JR, Ye KH, Zhang XQ, Wang Y, Ye WC. [Nephro-protective effects of total triterpenoids from *Psidium guajava* leaves on type 2 diabetic rats]. *Zhongyaocai* 2012; 35: 94-97 [PMID: 22734419]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,潘伯荣等<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。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。

# ROCK抑制剂Y-27632对TGF- $\beta$ 1/CTGF通路的影响

任杰, 安海燕

## ■背景资料

肝纤维化是多种原因引起的慢性肝损害所致的病理改变, 表现为肝内细胞外间质成分过度异常地沉积, 并影响肝脏的功能, 是慢性肝病发展到肝硬化必经之阶段。现认为肝纤维化尚有逆转至正常的可能, 目前研究的重点放在分子与分子、分子与细胞及细胞与细胞间的相互作用方面。

任杰, 安海燕, 南方医科大学中医药学院中基文史教研室 广东省广州市 510515

任杰, 主要从事中西医结合的临床研究。

2013年高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No.

20134433120009

省级大学生创新创业训练计划基金资助项目, No.

1212113079

作者贡献分布: 本文综述由任杰完成; 安海燕负责审校。

通讯作者: 安海燕, 讲师, 510515, 广东省广州市白云区广州大道北1838号, 南方医科大学中医药学院中基文史教研室。

anhaiya@fimmu.com

电话: 020-61648246

收稿日期: 2014-06-01 修回日期: 2014-07-05

接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-18

## Effects of ROCK inhibitor Y-27632 on TGF- $\beta$ 1/CTGF pathway

Jie Ren, Hai-Yan An

Jie Ren, Hai-Yan An, Department of Basic Traditional Chinese Medicine, College of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China

Supported by: The Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education, No. 20134433120009; Provincial Training Programs of Innovation and Entrepreneurship for Undergraduates, No. 1212113079

Correspondence to: Hai-Yan An, Lecturer, Department of Basic Traditional Chinese Medicine, College of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, 1838 Guangzhou Road, Baiyun District, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China. anhaiya@fimmu.com

Received: 2014-06-01 Revised: 2014-07-05

Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-18

## Abstract

Y-27632, a pyrimidine derivative, is a recently developed synthetic specific inhibitor of Rho associated coiled-coil forming protein kinase (ROCK), and it inhibits the process of hepatic fibrosis by regulating a variety of biological effects mediated by ROCK. Recent studies have found that the transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)/connective tissue growth factor (CTGF) signaling pathway is involved in liver fibrosis. TGF- $\beta$ 1 induces the expression of its downstream molecule CTGF, resulting in the increase of extracellular matrix and liver fibrosis. Y-27632 can inhibit the expression of TGF- $\beta$ 1 and CTGF. This paper attempts to explain the anti-fibrosis effect

of Y-27632 in terms of the impact of Y-27632 on the TGF- $\beta$ 1/CTGF pathway, with an aim to better understand the functional target of Y-27632 and provide a theoretical basis for the targeted therapy of liver fibrosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: ROCK inhibitor; Y-27632; Liver fibrosis; Transforming growth factor  $\beta$ 1; CTGF

Ren J, An HY. The Effects of ROCK inhibitor Y-27632 on TGF- $\beta$ 1/CTGF Pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(26): 3932-3936 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3932.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3932>

## 摘要

Y-27632为嘧啶衍生物, 是一种近年来合成的特异性Rho相关螺旋卷曲蛋白激酶(Rho associated coiled-coil forming protein kinase, ROCK)抑制剂, 能通过调控ROCK介导的多种生物效应从而抑制肝纤维化的形成。研究发现, 转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor  $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)/结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)通路参与肝纤维化的形成, TGF- $\beta$ 1诱导其下游效应分子CTGF表达, 促使细胞外基质生成增多, 导致肝纤维化。Y-27632具有抑制TGF- $\beta$ 1和CTGF表达的作用, 本文从ROCK抑制剂Y-27632对TGF- $\beta$ 1/CTGF通路的影响来阐述Y-27632的抗纤维化作用, 借此更深入的了解Y-27632的作用靶点, 为肝纤维化的靶向治疗提供理论依据。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: ROCK抑制剂; Y-27632; 肝纤维化; 转化生长因子 $\beta$ 1; 结缔组织生长因子

核心提示: 目前, Rho相关螺旋卷曲蛋白激酶(Rho associated coiled-coil forming protein kinase, ROCK)抑制剂Y-27632已成为新药研发的热点, 许多研究已证实了Y-27632能有效阻断转化生长

## ■同行评议者

吴江锋, 副教授, 三峡大学医学院形态学部

因子 $\beta$ 1(transforming growth factor  $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)/结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)通路, 在细胞迁移、基质代谢与细胞因子调节等方面改善肝纤维化, 因此, 本文就ROCK抑制剂Y-27632对TGF- $\beta$ 1/CTGF通路的影响机制作一综述.

任杰, 安海燕. ROCK抑制剂Y-27632对TGF- $\beta$ 1/CTGF通路的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3932-3936 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3932.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3932>

## 0 引言

肝纤维化是一个多因素参与的复杂的病理过程, 其中心环节是肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化. 在各种损伤因子刺激下, HSC从静止状态活化为肌成纤维样细胞并产生大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 促进肝纤维化的形成<sup>[1-3]</sup>. 研究表明, 转化生长因子(transforming growth factor  $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)是促使HSC活化最重要的细胞因子<sup>[4-6]</sup>, 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是TGF- $\beta$ 1下游效应因子, 主要作用为刺激细胞增生和ECM合成, 介导TGF- $\beta$ 1促进组织器官纤维化方面的生物学效应. 近年来, 靶向阻断TGF- $\beta$ 1及相关信号通路治疗肝纤维化受到学者广泛关注<sup>[7-9]</sup>. 而在肝纤维化动物模型实验中, 经Rho相关螺旋卷曲蛋白激酶(Rho associated coiled-coil forming protein kinase, ROCK)抑制剂Y-27632治疗后的动物肝纤维化得到明显改善<sup>[10]</sup>, 因此, 本文就ROCK抑制剂Y-27632对TGF- $\beta$ 1/CTGF通路的影响作一综述.

## 1 Rho激酶抑制剂Y-27632的生物学效应及分子机制

Rho/ROCK信号通路是近年来较深入研究的与纤维化密切相关的通路, 其过度激活参与肺、心、肝、肾等纤维化<sup>[11-14]</sup>. Rho/ROCK信号通路通过促进肌动蛋白微丝骨架的聚合, 调控着平滑肌细胞的收缩、黏附、迁移、增殖和凋亡等多种生物学行为和功能<sup>[15,16]</sup>. Rho/ROCK信号通路的关键信号分子包括Rho GTP酶(Rho GTPase)、ROCK以及肌球蛋白磷酸酶(myosin phosphatase, MP), 其中ROCK是Rho的下游效应分子, 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家庭成员<sup>[17,18]</sup>. Y-27632, 一种二盐酸化穿膜小分子, 化

学式 $C_{14}H_{23}C_{12}N_3O$ , 通过与ROCK竞争性结合腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)特异性的抑制ROCK<sup>[19,20]</sup>. 目前, Y-27632已广泛用于研究ROCK在细胞和动物模型中生物学特性<sup>[21,22]</sup>. Masamune等<sup>[23]</sup>研究表明, Y-27632能作用于活化的胰腺星状细胞, 使应力纤维解体并抑制 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)表达, 对肌动蛋白细胞骨架有调节作用. Roberts<sup>[24]</sup>发现, Y-27632能提高肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)活性, 使MLC磷酸化增多, 从而导致细胞变形能力减弱、平滑肌细胞张力减小. Bishop等<sup>[25]</sup>实验证实, Y-27632能有效抑制肝癌细胞的迁移活动和侵袭能力, 减少转移灶的出现. Ikeda等<sup>[26]</sup>发现, Y-27632能抑制腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶活性, 并上调半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase3)表达, 从而诱导HSC凋亡, 缓解肝纤维化. 总之, Y-27632或通过调控细胞骨架重排过程来抑制HSC活化和迁移, 虽然Y-27632的安全性尚待量化评估, 但对其进一步研究将为临床治疗肝纤维化提供了重要理论依据.

## 2 TGF- $\beta$ 1/CTGF通路在肝纤维化中的作用

TGF- $\beta$ 1和CTGF是HSC重要的活化因子, 但目前国内外关于TGF- $\beta$ 1/CTGF通路在肝纤维化中的作用的研究尚为少见, 对于TGF- $\beta$ 1通过何种方式诱导CTGF产生尚不明确. TGF- $\beta$ 1激活其受体后, 通过磷酸化Smads将胞质内信号传递到细胞核内, 从而实现对靶基因的调控, 参与成纤维细胞的增殖、细胞表型转化和细胞外基质合成等纤维化过程<sup>[27,28]</sup>. CTGF是一种分泌性蛋白, 参与调节细胞增殖、分化、黏附和迁移等多种细胞功能, 在肝实质细胞、HSC、胆管上皮细胞及肌成纤维细胞均有表达. 更为重要的是, CTGF作为TGF- $\beta$ 1的下游效应分子, 协同加强了TGF- $\beta$ 1组织重构和促纤维化效应<sup>[29,30]</sup>. 研究发现, CTGF在正常肝组织中表达较低, 而在肝纤维化患者和肝纤维化动物模型中表达较高<sup>[31,32]</sup>, 这提示或通过特异性抑制CTGF表达从而延缓或逆转肝纤维化的进程. 对于TGF- $\beta$ 1如何诱导CTGF产生, 研究学者认为, TGF- $\beta$ 通过TGF- $\beta$ /T $\beta$ R/Smads信号转导通路, 形成Smads2、Smads3、Smads4复合物后进入细胞核, 并与细胞核内转录因子共同作用, 激活CTGF基因启动子序列上位于-162--128 bp处的TGF- $\beta$ 反应原件, 从而诱导CTGF的表达<sup>[33,34]</sup>. 还有部分

## ■研发前沿

Y-27632为嘧啶衍生物, 是一种近年来合成的特异性Rho相关螺旋卷曲蛋白激酶(Rho associated coiled-coil forming protein kinase, ROCK)抑制剂, 能通过调控ROCK介导的多种生物效应从而抑制肝纤维化的形成. 转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)重要的活化因子, 对于TGF- $\beta$ 1通过何种方式诱导CTGF产生尚不明确.

## ■相关报道

目前已有研究报道, Y-27632使细胞变形能力减弱、张力减小从而有效抑制肝癌细胞的迁移活动和侵袭能力, 减少转移灶的出现. Y-27632或通过调控细胞骨架重排过程来抑制HSC活化和迁移, 诱导HSC凋亡, 从而缓解肝纤维化.



### ■创新盘点

目前,国内外关于TGF- $\beta$ 1/CTGF通路在肝纤维化中的作用的研究尚为少见,Y-27632的应用尚有局限性.本文针对ROCK抑制剂Y-27632对TGF- $\beta$ 1/CTGF通路的影响机制进行阐述具有一定的创新性.

学者认为,TGF- $\beta$ 1通过激活其他信号分子诱导CTGF表达,如细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinases, Erk1/2),胞质酪氨酸激酶(janus kinase, JAK)/信号转导子和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT),氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK),P38丝裂原激活蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK),蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB或者Akt).Liu等<sup>[35]</sup>研究表明,TGF- $\beta$ 1通过激活JNK/STAT通路,诱导STAT3磷酸化. STAT3作为介导下游CTGF表达的重要分子与Smads3参与整个TGF- $\beta$ 1/CTGF通路的调控.另有研究表明,PI3K/Akt信号通路虽能调控STAT3磷酸化<sup>[36,37]</sup>,但却对CTGF表达无影响<sup>[38]</sup>,这提示或存在除STAT3之外的通路或分子参与TGF- $\beta$ 1/CTGF通路.总而言之,TGF- $\beta$ 1/CTGF通路参与了肝纤维化的发生、发展<sup>[38,39]</sup>,明确TGF- $\beta$ 1/CTGF通路的具体机制可为以该通路为靶向治疗肝纤维化带来新的突破.

### 3 ROCK抑制剂Y-27632对TGF- $\beta$ 1/CTGF通路的影响

Zhu等<sup>[40]</sup>在研究人类视网膜色素上皮细胞试验中发现,TGF- $\beta$ 1/CTGF通路与Rho/ROCK通路存在串扰(crosstalk),且TGF- $\beta$ 1/CTGF通路能够激活Rho/ROCK通路使纤连蛋白大量表达.Muehlich等<sup>[41]</sup>证实,RhoA和血清反应因子(serum response factor, SRF)的过度表达促使CTGF显著表达,这提示CTGF与Rho/ROCK通路相联系.大量研究证实,CTGF参与了Rho/ROCK通路介导的细胞增殖、分化、凋亡,且由ROCK直接介导<sup>[42,43]</sup>.此外,沉默CTGF基因能抑制肝组织中 $\alpha$ -SMA表达,阻止HSC的活化,这一发现与Y-27632显著抑制 $\alpha$ -SMA表达的结果相同<sup>[44,45]</sup>,提示ROCK抑制剂的抗纤维化作用可能涉及TGF- $\beta$ 1/CTGF通路.Hu等<sup>[46]</sup>研究发现,ROCK抑制剂不仅能阻止TGF- $\beta$ 1诱导的上皮细胞-间质转分化(epithelio-mesenchymal interaction, EMT),还能抑制TGF- $\beta$ 1介导的胶原I和CTGF表达.由于Smads3参与TGF- $\beta$ 1/CTGF通路的调控,Chen等<sup>[47]</sup>研究发现,Smads3与苏氨酸蛋白激酶(P21-activated kinase 1, Pak1)相互关联,抑制Pak1激活可抑制Smads3激活.采用小分子干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)技

术下调Pak1的表达能抑制Smads3反应性荧光素酶p3TP-lux和CAGA12-luc激活.值得一提的是,TGF- $\beta$ 1能显著诱导p3TP-Lux基础启动子活性,且报告基因CAGA12-luc能反映TGF- $\beta$ 1的转录活性,而Wang等<sup>[48]</sup>发现,RhoA活化后能上调Pak1,即Pak1活性受ROCK调节,这提示ROCK抑制剂Y-27632或通过间接抑制Smads3表达从而阻断TGF- $\beta$ 1/CTGF通路,达到缓解肝纤维化的效果.

### 4 结论

目前,ROCK抑制剂已成为新药研发的热点,许多研究已证实了Y-27632的用途及其治疗价值<sup>[49-51]</sup>.由于Y-27632能有效阻断TGF- $\beta$ 1/CTGF通路,在细胞迁移、基质代谢与细胞因子调节等方面改善肝纤维化<sup>[45]</sup>,因此,阐明Y-27632在TGF- $\beta$ 1/CTGF通路上的作用靶点将有助于为肝纤维化的有效治疗确定新的治疗原则.

### 5 参考文献

- Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 181-194 [PMID: 24566915 DOI: 10.1038/nri3623]
- Lee HS, Son WC, Ryu JE, Koo BA, Kim YS. Standardized Salvia miltiorrhiza extract suppresses hepatic stellate cell activation and attenuates steatohepatitis induced by a methionine-choline deficient diet in mice. *Molecules* 2014; 19: 8189-8211 [PMID: 24941342 DOI: 10.3390/molecules19068189]
- Seo HY, Jang BK, Jung YA, Lee EJ, Kim HS, Jeon JH, Kim JG, Lee IK, Kim MK, Park KG. Phospholipase D1 decreases type I collagen levels in hepatic stellate cells via induction of autophagy. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 449: 38-43 [PMID: 24802400 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.04.149]
- Zhang M, Cao SR, Zhang R, Jin JL, Zhu YF. The inhibitory effect of salvianolic acid B on TGF- $\beta$ 1-induced proliferation and differentiation in lung fibroblasts. *Exp Lung Res* 2014; 40: 172-185 [PMID: 24669910 DOI: 10.3109/01902148.2014.895070]
- Yuan H, Zhou Y, Liu S, Deng Z, Huang L, Li Z, Li B, Wang C. Transforming growth factor- $\beta$ 1 regulates the telomerase reverse transcriptase in rat hepatic stellate cells. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2014; 39: 442-451 [PMID: 24921389 DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2014.05.002]
- den Hartog GJ, Qi S, van Tilburg JH, Koek GH, Bast A. Superoxide anion radicals activate hepatic stellate cells after entry through chloride channels: a new target in liver fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2014; 724: 140-144 [PMID: 24378345 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.12.033]
- Lee CM, Park JW, Cho WK, Zhou Y, Han B, Yoon PO, Chae J, Elias JA, Lee CG. Modifiers of TGF- $\beta$ 1 effector function as novel therapeutic targets of pulmonary fibrosis. *Korean J Intern Med*

### ■应用要点

由于Y-27632能有效阻断TGF- $\beta$ 1/CTGF通路,在细胞迁移、基质代谢与细胞因子调节等方面改善肝纤维化,因此,阐明Y-27632在TGF- $\beta$ 1/CTGF通路上的作用靶点将有助于为肝纤维化的有效治疗确定新的治疗原则.

- 2014; 29: 281-290 [PMID: 24851060 DOI: 10.3904/kjim.2014.29.3.281]
- 8 Lee CJ, Subeq YM, Lee RP, Liou HH, Hsu BG. Calcitriol decreases TGF- $\beta$ 1 and angiotensin II production and protects against chlorhexide digluconate-induced liver peritoneal fibrosis in rats. *Cytokine* 2014; 65: 105-118 [PMID: 24210651 DOI: 10.1016/j.cyto.2013.10.003]
- 9 Fallowfield JA. Therapeutic targets in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G709-G715 [PMID: 21233278 DOI: 10.1152/ajpgi.00451]
- 10 Zhou H, Fang C, Zhang L, Deng Y, Wang M, Meng F. Fasudil hydrochloride hydrate, a Rho-kinase inhibitor, ameliorates hepatic fibrosis in rats with type 2 diabetes. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 225-231 [PMID: 24438608]
- 11 Zhou Y, Huang X, Hecker L, Kurundkar D, Kurundkar A, Liu H, Jin TH, Desai L, Bernard K, Thannickal VJ. Inhibition of mechanosensitive signaling in myofibroblasts ameliorates experimental pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 2013; 123: 1096-1108 [PMID: 23434591 DOI: 10.1172/JCI66700]
- 12 Shimizu Y, Dobashi K, Sano T, Yamada M. ROCK activation in lung of idiopathic pulmonary fibrosis with oxidative stress. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27: 37-44 [PMID: 24674677]
- 13 Park JW, Park CH, Kim IJ, Bae EH, Ma SK, Lee JU, Kim SW. Rho kinase inhibition by fasudil attenuates cyclosporine-induced kidney injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338: 271-279 [PMID: 21474569 DOI: 10.1124/jpet.111.179457]
- 14 Ogata T, Ueyama T, Isodono K, Tagawa M, Takehara N, Kawashima T, Harada K, Takahashi T, Shioi T, Matsubara H, Oh H. MURC, a muscle-restricted coiled-coil protein that modulates the Rho/ROCK pathway, induces cardiac dysfunction and conduction disturbance. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 3424-3436 [PMID: 18332105 DOI: 10.1128/MCB.02186-07]
- 15 Wang J, Liu XH, Yang ZJ, Xie B, Zhong YS. The effect of ROCK-1 activity change on the adhesive and invasive ability of Y79 retinoblastoma cells. *BMC Cancer* 2014; 14: 89 [PMID: 24528629 DOI: 10.1186/1471-2407-14-89]
- 16 Samarakoon R, Higgins SP, Higgins CE, Higgins PJ. TGF-beta1-induced plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells requires pp60(c-src)/EGFR(Y845) and Rho/ROCK signaling. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44: 527-538 [PMID: 18255094 DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.12.006]
- 17 Wang J, Liu X, Zhong Y. Rho/Rho-associated kinase pathway in glaucoma (Review). *Int J Oncol* 2013; 43: 1357-1367 [PMID: 24042317 DOI: 10.3892/ijo.2013.2100]
- 18 Kosla J, Paňková D, Plachý J, Tolde O, Bicanová K, Dvořák M, Rösel D, Brábek J. Metastasis of aggressive amoeboid sarcoma cells is dependent on Rho/ROCK/MLC signaling. *Cell Commun Signal* 2013; 11: 51 [PMID: 23899007 DOI: 10.1186/1478-811X-11-51]
- 19 Isler D, Ozaslan M, Karagoz ID, Kilic IH, Karakok M, Taysi S, Guler I, Cakmak A, Demiryurek AT. Antitumoral effect of a selective Rho-kinase inhibitor Y-27632 against Ehrlich ascites carcinoma in mice. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 114-120 [PMID: 24905316 DOI: 10.1016/j.pharep.2013.06.006]
- 20 Zhang Y, Duan X, Xiong B, Cui XS, Kim NH, Rui R, Sun SC. ROCK inhibitor Y-27632 prevents porcine oocyte maturation. *Theriogenology* 2014; 82: 49-56 [PMID: 24681214 DOI: 10.1016/j.theriogenology.2014.02.020]
- 21 Okumura N, Nakano S, Kay EP, Numata R, Ota A, Sowa Y, Sakai T, Ueno M, Kinoshita S, Koizumi N. Involvement of cyclin D and p27 in cell proliferation mediated by ROCK inhibitors Y-27632 and Y-39983 during corneal endothelium wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 318-329 [PMID: 24106120 DOI: 10.1167/iovs.13-12225]
- 22 Kurosawa H. Application of Rho-associated protein kinase (ROCK) inhibitor to human pluripotent stem cells. *J Biosci Bioeng* 2012; 114: 577-581 [PMID: 22898436 DOI: 10.1016/j.jbiosc.2012.07.013]
- 23 Masamune A, Kikuta K, Satoh M, Satoh K, Shimosegawa T. Rho kinase inhibitors block activation of pancreatic stellate cells. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 1292-1302 [PMID: 14581180]
- 24 Roberts RE. The role of Rho kinase and extracellular regulated kinase-mitogen-activated protein kinase in alpha2-adrenoceptor-mediated vasoconstriction in the porcine palmar lateral vein. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 742-747 [PMID: 15231868]
- 25 Bishop AL, Hall A. Rho GTPases and their effector proteins. *Biochem J* 2000; 348 Pt 2: 241-255 [PMID: 10816416]
- 26 Ikeda H, Nagashima K, Yanase M, Tomiya T, Arai M, Inoue Y, Tejima K, Nishikawa T, Omata M, Kimura S, Fujiwara K. Involvement of Rho/Rho kinase pathway in regulation of apoptosis in rat hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G880-G886 [PMID: 12829436]
- 27 Li Y, Li JS, Li WW, Li SY, Tian YG, Lu XF, Jiang SL, Wang Y. Long-term effects of three Tiao-Bu Fei-Shen therapies on NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ 1/smad2 signaling in rats with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 140 [PMID: 24766819 DOI: 10.1186/1472-6882-14-140]
- 28 Liu G, Cheng J, Guan G, Jia Z. Renal lymph circulation blockage alters the epithelial cell phenotype and tubular integrity: role of distinct regulation of BMP7 and TGF- $\beta$ /Smads signaling pathway. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 1239-1246 [PMID: 24633697 DOI: 10.1007/s11255-014-0652-y]
- 29 Wang L, Yuan T, Du G, Zhao Q, Ma L, Zhu J. The impact of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the expression of connective tissue growth factor and transforming growth factor- $\beta$ 1 in the myocardium of rats with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104: 226-233 [PMID: 24613393 DOI: 10.1016/j.diabres.2014.01.031]
- 30 Lipson KE, Wong C, Teng Y, Spong S. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5: S24 [PMID: 23259531]
- 31 Szabó Z, Magga J, Alakoski T, Ulvila J, Piihola J, Vainio L, Kivirikko KI, Vuolteenaho O, Ruskoaho H, Lipson KE, Signore P, Kerkelä R. Connective tissue growth factor inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in pressure overload-induced heart failure. *Hypertension* 2014; 63: 1235-1240 [PMID: 24688123 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03279]
- 32 Tache D, Bogdan F, Pisoschi C, Baniță M, Stănculescu C, Fusaru AM, Comănescu V. Evidence for the involvement of TGF- $\beta$ 1-CTGF axis in liver fibrogenesis secondary to hepatic viral infec-

# ■名词解释

$\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA): 一种中等大小的蛋白质, 由375个氨基酸残基组成, 并且是由一个大的、高度保守的基因编码。真核细胞需要肌动蛋白纤维网络来控制并维持其形态及内部构造。

# 同行评价

TGF- $\beta$ 1和CTGF均为致肝纤维化的重要炎症因子, Rho/ROCK信号通路与HSC的活化具有密切关系。本文从逻辑上将以上三者有机的组合在一起, 具有重要意义。本文书写流畅, 具有较好的文字功底, 逻辑性强。

- tion. *Rom J Morphol Embryol* 2011; 52: 409-412 [PMID: 21424084]
- 33 Yang F, Chung AC, Huang XR, Lan HY. Angiotensin II induces connective tissue growth factor and collagen I expression via transforming growth factor-beta-dependent and -independent Smad pathways: the role of Smad3. *Hypertension* 2009; 54: 877-884 [PMID: 19667256 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136531]
- 34 Donderski R, Szczepanek J, Domagalski K, Tretyn A, Korenkiewicz J, Marszałek A, Szymański A, Wolski Z, Odrowąż-Sypniewska G, Manitus J. Analysis of relative expression level of VEGF ( vascular endothelial growth factor ), HIF-1 $\alpha$  ( hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  ) and CTGF ( connective tissue growth factor ) genes in chronic glomerulonephritis (CGN) patients. *Kidney Blood Press Res* 2013; 38: 83-91 [PMID: 24577260 DOI: 10.1159/000355754]
- 35 Liu Y, Liu H, Meyer C, Li J, Nadalin S, Königsrainer A, Weng H, Dooley S, ten Dijke P. Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )-mediated connective tissue growth factor (CTGF) expression in hepatic stellate cells requires Stat3 signaling activation. *J Biol Chem* 2013; 288: 30708-30719 [PMID: 24005672 DOI: 10.1074/jbc.M113.478685]
- 36 Zhang F, Zhang Z, Kong D, Zhang X, Chen L, Zhu X, Lu Y, Zheng S. Tetramethylpyrazine reduces glucose and insulin-induced activation of hepatic stellate cells by inhibiting insulin receptor-mediated PI3K/AKT and ERK pathways. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 382: 197-204 [PMID: 24071517 DOI: 10.1016/j.mce.2013.09.020]
- 37 Zhang L, Li Y, Liang C, Yang W. CCN5 overexpression inhibits profibrotic phenotypes via the PI3K/Akt signaling pathway in lung fibroblasts isolated from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and in an in vivo model of lung fibrosis. *Int J Mol Med* 2014; 33: 478-486 [PMID: 24276150 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1565]
- 38 Zhou Y, Capuco AV, Jiang H. Involvement of connective tissue growth factor (CTGF) in insulin-like growth factor-I (IGF1) stimulation of proliferation of a bovine mammary epithelial cell line. *Domest Anim Endocrinol* 2008; 35: 180-189 [PMID: 18586434 DOI: 10.1016/j.domaniend.2008.05.003]
- 39 Sobral LM, Montan PF, Zecchin KG, Martelli-Junior H, Vargas PA, Graner E, Coletta RD. Smad7 blocks transforming growth factor- $\beta$ 1-induced gingival fibroblast-myofibroblast transition via inhibitory regulation of Smad2 and connective tissue growth factor. *J Periodontol* 2011; 82: 642-651 [PMID: 21054221 DOI: 10.1902/jop.2010.100510]
- 40 Zhu J, Nguyen D, Ouyang H, Zhang XH, Chen XM, Zhang K. Inhibition of RhoA/Rho-kinase pathway suppresses the expression of extracellular matrix induced by CTGF or TGF- $\beta$  in ARPE-19. *Int J Ophthalmol* 2013; 6: 8-14 [PMID: 23550216 DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.01.02]
- 41 Muehlich S, Cicha I, Garlich CD, Krueger B, Posern G, Goppelt-Strube M. Actin-dependent regulation of connective tissue growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C1732-C1738 [PMID: 17215322]
- 42 Ko JH, Kim PS, Zhao Y, Hong SJ, Mustoe TA. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) reduce hypertrophic scar formation in a rabbit ear wounding model. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129: 252e-261e [PMID: 22286441 DOI: 10.1097/PRS.0b013e31823aea10]
- 43 van den Broek LJ, Niessen FB, Scheper RJ, Gibbs S. Development, validation and testing of a human tissue engineered hypertrophic scar model. *ALTEX* 2012; 29: 389-402 [PMID: 23138509]
- 44 Gibson DJ, Pi L, Sriram S, Mao C, Petersen BE, Scott EW, Leask A, Schultz GS. Conditional knockout of CTGF affects corneal wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 2062-2070 [PMID: 24627144 DOI: 10.1167/iovs.13-12735]
- 45 Mun JH, Kim YM, Kim BS, Kim JH, Kim MB, Ko HC. Simvastatin inhibits transforming growth factor- $\beta$ 1-induced expression of type I collagen, CTGF, and  $\alpha$ -SMA in keloid fibroblasts. *Wound Repair Regen* 2014; 22: 125-133 [PMID: 24471776 DOI: 10.1111/wrr.12136]
- 46 Hu YB, Li X, Liang GN, Deng ZH, Jiang HY, Zhou JH. Roles of Rho/Rock signaling pathway in silica-induced epithelial-mesenchymal transition in human bronchial epithelial cells. *Biomed Environ Sci* 2013; 26: 571-576 [PMID: 23895702 DOI: 10.3967/0895-3988.2013.07.008]
- 47 Chen G, Chen X, Sukumar A, Gao B, Curley J, Schnaper HW, Ingram AJ, Krepinsky JC. TGF $\beta$  receptor I transactivation mediates stretch-induced Pak1 activation and CTGF upregulation in mesangial cells. *J Cell Sci* 2013; 126: 3697-3712 [PMID: 23781022 DOI: 10.1242/jcs.126714]
- 48 Wang D, Paria BC, Zhang Q, Karpurapu M, Li Q, Gerthoffer WT, Nakaoka Y, Rao GN. A role for Gab1/SHP2 in thrombin activation of PAK1: gene transfer of kinase-dead PAK1 inhibits injury-induced restenosis. *Circ Res* 2009; 104: 1066-1075 [PMID: 19359598 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.196691]
- 49 Liao JK, Seto M, Noma K. Rho kinase (ROCK) inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 17-24 [PMID: 17666911]
- 50 Bueno C, Montes R, Menendez P. The ROCK inhibitor Y-27632 negatively affects the expansion/survival of both fresh and cryopreserved cord blood-derived CD34<sup>+</sup> hematopoietic progenitor cells: Y-27632 negatively affects the expansion/survival of CD34<sup>+</sup>HSPCs. *Stem Cell Rev* 2010; 6: 215-223 [PMID: 20180051 DOI: 10.1007/s12015-010-9118-5]
- 51 Zhang XH, Sun NX, Feng ZH, Wang C, Zhang Y, Wang JM. Interference of Y-27632 on the signal transduction of transforming growth factor beta type 1 in ocular Tenon capsule fibroblasts. *Int J Ophthalmol* 2012; 5: 576-581 [PMID: 23166867 DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2012.05.06]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利





# 肠道菌群改变与肝纤维化相互作用的研究进展

王蓉, 宋明宇, 李学文, 杜鹏, 杨玲

王蓉, 李学文, 杜鹏, 长江航运总医院消化内科 湖北省武汉市 430000

宋明宇, 华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科 湖北省武汉市 430000

杨玲, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

王蓉, 住院医师, 主要从事慢性肝病与胃肠疾病的研究.

作者贡献分布: 本综述由王蓉完成; 宋明宇与李学文检索文献; 杨玲与杜鹏审核.

通讯作者: 杨玲, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. hepayang@163.com

收稿日期: 2014-06-23 修回日期: 2014-07-12

接受日期: 2014-08-07 在线出版日期: 2014-09-18

## Alterations in intestinal flora and hepatic fibrosis

Rong Wang, Ming-Yu Song, Xue-Wen Li, Peng Du, Ling Yang

Rong Wang, Xue-Wen Li, Peng Du, Department of Gastroenterology, General Hospital of the Yangtze River Shipping, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Ming-Yu Song, Department of Orthopedics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Ling Yang, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Ling Yang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. hepayang@163.com

Received: 2014-06-23 Revised: 2014-07-12

Accepted: 2014-08-07 Published online: 2014-09-18

## Abstract

The normal intestinal flora plays an important role in the maintenance of human health. When the internal and external environment of the body changes and there exists intestinal flora imbalance, a variety of diseases may develop, especially liver diseases. The existence of hepatic fibrosis can cause or aggravate intestinal flora imbalance. The status of the body's intestinal flora is closely related to liver fibrosis, and they can influence each other. This review mainly discusses the relationship between alterations

in intestinal flora and hepatic fibrosis to provide new clues to the therapy of this disease in clinical practice.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Intestinal flora; Hepatic fibrosis; Research progress

Wang R, Song MY, Li XW, Du P, Yang L. Alterations in intestinal flora and hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3937-3940 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3937.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3937>

## 摘要

正常的肠道菌群对维持人体的健康起着重要的作用. 当机体内外环境发生变化, 产生肠道菌群失调时, 会引起或加重机体多种疾病, 特别是肝脏疾病. 相反, 肝纤维化发生时也可以引起或加重肠道菌群失调. 机体肠道菌群的状态与肝纤维化进程关系密切、相互影响. 本文主要探讨二者的关系, 为临床提供新的治疗思路.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 肠道菌群; 肝纤维化; 研究进展

**核心提示:** 机体发生肠道菌群失调时能够直接或间接的影响肝脏功能. 而人体处于肝纤维化疾病状态时也可以引起或加剧肠道菌群失调的程度. 改善肠道菌群失调可能打破这一恶性循环, 这为临床上治疗或改善肝纤维化提供了新的可能.

王蓉, 宋明宇, 李学文, 杜鹏, 杨玲. 肠道菌群改变与肝纤维化相互作用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(26): 3937-3940 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3937.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3937>

## 0 引言

正常成年人肠道中有大量不同类型的细菌, 他们在人体的生理及病理过程中起着不可忽视的

## ■背景资料

人体肠道中含有大量微生物, 其中99%为细菌, 其中的有益菌群具有帮助人体吸收水分, 排除有害物质, 帮助合成多种维生素, 避免病原菌对人体危害等功能. 肠道菌群处于健康的平衡状态时, 致病菌或者条件致病菌以很少的数目存在, 他们产生的有毒代谢物不足以对宿主的健康产生危害. 肠道菌群平衡被打破时, 人体就会出现腹泻、便秘、消化不良等症状, 甚至影响肝脏正常生理功能, 对人体健康产生巨大影响. 相应的当肝脏发生病变, 可以诱发或加重肠道菌群的症状.

## ■同行评议者

庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

## ■研发前沿

本领域重点研究宿主与微生物在代谢、信号通路、免疫-炎症之间的相互作用。研究肝脏与肠道在生理上的相互作用,希望通过改善肠道菌群状态来对抗或改变肝脏疾病。

作用。肠道菌群失调与否与肝纤维化的发生发展关系密切<sup>[1]</sup>,肝纤维化的发生也可以加重肠道菌群失调的程度,应用药物或者肠道益生菌治疗或改善肠道菌群失调,对阻止肝纤维化的进展有重要的作用<sup>[2]</sup>。现在综述肠道菌群与肝纤维化过程相互作用的研究进展,希望找到治疗肝纤维化的新途径。

## 1 人体肠道菌群的概况

人体肠道菌群是一个巨大的生态系统,其密度从空肠到回肠末端逐渐递增。Eckburg等<sup>[3]</sup>研究发现,肠道微生物基本上分属厚壁菌门(*Firmicutes*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、放线菌门(*Actinobacteria*)、疣微菌门(*Verrucomicrobia*)、梭杆菌门(*Fusobacteria*)6大门,其中拟杆菌门和厚壁菌门为主要优势菌群。Qin等<sup>[4]</sup>研究发现,人体内至少存在着1000-1150种细菌,肠道元基因组约有330万个。如此数量众多的肠道菌群参与免疫调节、解毒、抗衰老、合成维生素、增强药物代谢与食物吸收等过程,影响人体多种生理病理代谢过程。正常情况下肠道菌群与人体、外界环境等建立了一个动态的生态平衡,一旦这个平衡被打破,造成菌群失调,会对人体的健康产生重要影响<sup>[5]</sup>。

## 2 菌群失调对肝脏纤维化过程的不良影响

2.1 肠道菌群失调 肠道菌群失调是指肠道正常微生态的失调,包括比例失调、定位转移等<sup>[6]</sup>。比例失调主要是指肠道内的优势菌大部分被抑制,而少数菌种过度繁殖,两者比例失衡造成肠道菌群种属和数量的失调<sup>[7]</sup>。定位转移指肠道菌群和肠道菌群产物如内毒素的易位<sup>[8]</sup>。又分为纵向转移、横向转移两种。纵向转移指正常菌群从原定位向肠黏膜深处转移,常常是在有菌群比例失调的基础上发生。横向转移指肠道的正常菌群由原定位向周围转移,例如大肠菌群向小肠转移。

2.2 菌群失调对肝脏的直接不良影响 人体肠道内的血液通过门脉系统,不断流入肝脏,因此肠道与肝脏之间存在密切关系。正常情况下,在肠道的屏障功能和肝脏的解毒功能共同作用下,能有效地阻止有害肠道菌群和其有害产物如内毒素进入血液循环<sup>[9]</sup>。肠道菌群失调时,其正常的解毒、合成维生素、增强药物代谢与食物吸收等功能减弱,这将引发或加重肝脏损害过程,直接导致肝纤维化的发生<sup>[10]</sup>。Hopf等<sup>[11]</sup>研究发

现,粗糙型大肠杆菌与胆汁性肝硬化的发生有关。另外,肠道菌群失调将导致肠道屏障功能受损,肠道细菌及其各种代谢物等移位进入肠外器官,过度激活机体免疫系统,引起异常免疫反应,导致肝细胞凋亡坏死<sup>[12,13]</sup>。

2.3 菌群失调对肝脏的间接不良影响 肠道菌群中有大量的革兰氏阴性菌,因此可以说肠道是人体的内毒素池。正常情况下少量内毒素经门静脉进入肝脏,绝大部分被肝脏内的免疫活性细胞如肝枯否细胞、肝树突状细胞等及肝非实质细胞如肝星状细胞等清除<sup>[14]</sup>。有动物实验<sup>[15]</sup>证明,大约40%-50%的静脉注射的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是由肝脏快速清除。而且一定量的、低水平的内毒素可维持和提高机体的免疫功能,促进针对肠道细菌抗体的产生,可以增强机体对霍乱弧菌、志贺菌属等致病毒素的抵抗力<sup>[16]</sup>。

当肠道菌群失调时,肠道内内毒素产生增多,特别是当肠道受损后,肠黏膜细胞之间紧密连接下降,通透性增高使肠黏膜的屏障功能减弱造成肠道内毒素易位进入门脉系统<sup>[10]</sup>。从门脉系统吸收的内毒素,可以通过侧枝循环,绕过肝脏,成为体循环内毒素血症<sup>[17]</sup>。

肠源性内毒素血症在肝脏疾病的发生、发展、维持、恶化中起着重要作用。多项研究<sup>[18,19]</sup>表明,在动物肝脏内有内毒素的条件下,CCl<sub>4</sub>、D-氨基半乳糖可引起严重的肝损害,口服乳果糖降低体循环内毒素水平后,可防治肝坏死,内毒素可使血液中谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平升高,加剧肝硬化大鼠肝纤维化的进程。内毒素可以引起肝细胞对K<sup>+</sup>的通透性增高,使线粒体肿胀进而引起线粒体损害,导致三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成障碍,引起肝细胞的肿胀或坏死<sup>[20]</sup>。除此之外更重要的是小剂量的内毒素可激活肝内枯否细胞和单核细胞,释放炎症诱导因子-肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、白三烯、血小板活化因子、血栓素等,内毒素及TNF-α均可诱发肝脏局部性的施旺氏反应,引起肝脏微循环障碍,导致肝细胞损害<sup>[21]</sup>。并且促炎性细胞因子的增加使抗炎因子及护肝细胞因子减少,促使肝脏接收更多的肠源性内毒素,使得肝脏内氧化应激增强,引起肝纤维化及脂质过氧化<sup>[22,23]</sup>。而大剂量的内毒素可以直接诱导肝枯否细胞凋亡,导

## ■相关报道

Yeon Seok Seo等综述了“肝-肠轴”在肝脏纤维化和肝门静脉高压的重要作用。理解“肝-肠轴”和相关的信号通路为预防治疗肝纤维化和门静脉高压提供新的治疗靶点。蒋伟伟等综述了肠道菌群与酒精性肝病、肝炎、肝硬化等多种肝脏疾病的相互作用。指出肠道菌群与肝脏之间具有重要的联系。

致胶原酶合成水平下降,这可能是肝纤维化进展期间胶原沉积加重,降解减少的重要原因<sup>[24]</sup>。

### 3 肝纤维化可以引起或加剧肠道菌群失调的程度

肝脏的纤维化病变可以引起或加重肠道菌群失调的程度。吴旭等<sup>[25]</sup>研究发现,肝硬化患者肠道粪便中双歧杆菌、类杆菌、真杆菌-直肠梭菌、肠球菌、大肠杆菌和梭状芽胞杆菌等细菌数量及构成比发生改变,但是肠道菌群的这种变化与肝硬化的病因及疾病严重程度之间无明显相关性。赵海英等<sup>[26]</sup>也研究发现,肝硬化患者存在肠道菌群失调,主要表现在双歧杆菌的减少。

肝脏合成排入肠道的胆汁是调节肠道菌群的重要因素,正常情况下,大部分的结合胆汁酸在回肠末端吸收,只有少量进入结肠,被细菌分解,发挥调节结肠菌群生态平衡的作用<sup>[27]</sup>。当存在肝纤维化时,胆汁分泌异常,发生细菌在小肠近端过度生长现象。而这些过度生长的细菌中厌氧菌、普通类杆菌和需氧菌肠球菌、表皮葡萄球菌均有分解结合胆汁酸的能力<sup>[28]</sup>。另外,Shindo等<sup>[28]</sup>研究发现,肝纤维化时胃液及空肠部分明显偏碱,这与细菌的过度生长有关。严重的肝纤维化时,小肠的血液灌流减少,导致肠道缺血蠕动减弱,这些变化导致病菌易于繁殖,导致肠道菌群失调的发生<sup>[29]</sup>。而且此时肠系膜上皮细胞缺血、坏死等,肠道的屏障功能受损,通透性增高,对细菌及内毒素的屏障作用减弱,大量细菌及内毒素进入组织内。有研究<sup>[30]</sup>证实,存在肝纤维化的患者,其胃肠道传输功能减弱,并且这种减弱可以通过抗生素治疗得以改善;另外,此时的肝脏功能减弱、肝枯否细胞功能受到抑制,肝脏对内毒素的清除能力减弱,这两方面因素综合作用使得肝纤维化时,内毒素血症的发生率大大提高,而内毒素血症反过来又可以加重肝脏损害,造成一个恶性循环<sup>[31]</sup>。近年的动物试验和临床研究结果也证实肝脏病变发生时,会出现肠道菌群失调和循环中内毒素升高的现象<sup>[32,33]</sup>。

### 4 改善肠道菌群失调延缓或终止肝纤维化的进程

肠道菌群失调时对肝脏有直接或间接的不良影响,诱发或加重肝纤维化的进程,而肝纤维化发生时,也可以导致肠道菌群失调的发生和内毒素血症,这二者相互诱导相互促进,构成了一个恶性循环。因此在合理的病因治疗、较好的抗纤维化治疗和合理的保肝对症与支持治疗的前提下,应用各种手段改善或治疗肠道菌群失调

的状态,可能终止或改善肝脏纤维化的进程<sup>[34]</sup>。对肠道菌群失调调节的主要手段有微生态制剂调节和中药调节。微生态制剂是利用微生物及代谢产物制成的制剂。目前主要有两种微生态制剂:优势种群制剂也就是通常所说的益生菌,常用的有双歧杆菌和乳酸杆菌制剂;促进优势菌群生长的制剂,通过促进体内的益生菌生长繁殖发挥作用<sup>[6]</sup>。Imani Fooladi等<sup>[35]</sup>综述了大量的临床和实验研究结果,发现应用益生菌可以降低肠道内病菌的繁殖,降低促炎症介质的释放,减少细菌微生物的脲酶活性,降低粪便pH值减少氨吸附。益生菌疗法可以作为一种安全、廉价、非侵入性的方法,减少肝脏疾病过程中的病理生理症状,改善肝脏疾病的发展过程。国内大量研究<sup>[26-36]</sup>也表明了益生菌对肝纤维化过程具有一定的防治作用。应用以含党参、茯苓、白术为主的中药合剂进行健脾、补气,能够有效保护肠黏膜,促进组织修复,促进组织修复,调节肠道菌群,降低内毒素水平,具有较好的应用前景<sup>[37-39]</sup>。

总之,应用益生菌、中药等疗法,改善或治疗肠道菌群,打破肠道菌群失调与肝纤维化的恶性循环,可能作为治疗肝脏纤维化的一种新途径。

## 5 参考文献

- 1 Seo YS, Shah VH. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18: 337-346 [PMID: 23323248 DOI: 10.3350/cmh.2012.18.4.337]
- 2 蒋伟伟, 刘玉兰. 肠道菌群与常见肝病. *中华肝脏病杂志* 2013; 21: 5-6
- 3 Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638 [PMID: 15831718 DOI: 10.1126/science.1110591]
- 4 Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
- 5 翟齐啸, 田丰伟, 王刚, 陈卫. 肠道微生物与人体健康的研究进展. *食品科学* 2013; 337-341
- 6 尹军霞, 林德荣. 肠道菌群与疾病. *生物学通报* 2004; 39: 26-28
- 7 朱宁川, 陈岩. 肝病肠道菌群失调与肠源性内毒素血症. *中国微生物学杂志* 2004; 16: 64-65

## ■创新盘点

本综述从肠道菌群失调对肝纤维化的不良影响及肝纤维化发生后加重肠道菌群的状态两方面阐述了肠道菌群状态与肝纤维化进程联系密切,进而提出改善肠道菌群失调可延缓或终止肝纤维化的进程这一概念,对指导临床治疗肝纤维化有重要意义。

## ■应用要点

本文阐述了肠道菌群与肝脏之间的相互关系,为治疗或改善肝纤维化进程提供了一条新的思路。



## ■同行评价

本文有一定科学性、创新性和可读性,对指导相关的临床工作和相关的科研工作有一定意义。本文能反映我国或国际胃肠病学在该领域的临床和基础研究水平。

- 8 Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 422-433 [PMID: 15723320 DOI: 10.1002/hep.20632]
- 9 Szabo G, Bala S, Petrasek J, Gattu A. Gut-liver axis and sensing microbes. *Dig Dis* 2010; 28: 737-744 [PMID: 21525758 DOI: 10.1159/000324281]
- 10 马士恒, 刘金星. 肠道菌群及内毒素在慢性肝病中的作用. *河北职工医学院学报* 2001; 18: 62-64
- 11 Hopf U, Möller B, Stemerowicz R, Lobeck H, Rodloff A, Freudenberger M, Galanos C, Huhn D. Relation between *Escherichia coli* R(rough)-forms in gut, lipid A in liver, and primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1989; 2: 1419-1422 [PMID: 2574361 DOI: 10.1016/S0140-6736(89)92034-5]
- 12 秦庆福, 李洪福. 慢性肝病与肠道菌群的研究进展. *中国微生态学杂志* 2012; 24: 476-477
- 13 Seki E, Brenner DA. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology* 2008; 48: 322-335 [PMID: 18506843 DOI: 10.1002/hep.22306]
- 14 Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 147-163 [PMID: 19302037 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132629]
- 15 Dolganiuc A, Norkina O, Kodys K, Catalano D, Bakis G, Marshall C, Mandrekar P, Szabo G. Viral and host factors induce macrophage activation and loss of toll-like receptor tolerance in chronic HCV infection. *Gastroenterology* 2007; 133: 1627-1636 [PMID: 17916356 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.003]
- 16 Keraan M, Meyers OL, Engelbrecht GH, Hickman R, Saunders SJ, Terblanche J. Increased serum immunoglobulin levels following portacaval shunt in the normal rat. *Gut* 1974; 15: 468-472 [PMID: 4136811 DOI: 10.1136/gut.15.6.468]
- 17 Guarner C, Soriano G, Such J, Teixidó M, Ramis I, Bulbena O, Roselló J, Guarner F, Gelpi E, Balanzó J. Systemic prostacyclin in cirrhotic patients. Relationship with portal hypertension and changes after intestinal decontamination. *Gastroenterology* 1992; 102: 303-309 [PMID: 1727763]
- 18 Liaudet L, Rosselet A, Schaller MD, Markert M, Perret C, Feihl F. Nonselective versus selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in experimental endotoxic shock. *J Infect Dis* 1998; 177: 127-132 [PMID: 9419179 DOI: 10.1086/513813]
- 19 Guarner F, Wallace JL, MacNaughton WK, Ibbotson GC, Arroyo V, Rodés J. Endotoxin-induced ascites formation in the rat: partial mediation by platelet-activating factor. *Hepatology* 1989; 10: 788-794 [PMID: 2807157 DOI: 10.1002/hep.1840100507]
- 20 刘建仓, 陆松敏, 郭素清, 李著. 家兔内毒素血症时肝肾心肺线粒体磷脂酶A<sub>2</sub>及其膜流动性的改变. *中国病理生理杂志* 1997; 13: 80-84
- 21 赵龙凤, 李红, 韩德五. 肠源性内毒素血症与肝病. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 1145-1149
- 22 López E, López I, Ferreira A, Sequí J. Clinical and technical phosphoproteomic research. *Proteome Sci* 2011; 9: 27 [PMID: 21635771 DOI: 10.1186/1477-5956-9-27]
- 23 Nibbe RK, Chance MR. Approaches to biomarkers in human colorectal cancer: looking back, to go forward. *Biomark Med* 2009; 3: 385-396 [PMID: 20161020 DOI: 10.2217/bmm.09.33]
- 24 刘近春, 张新日, 韩德五, 李艳娇, 刘清华. NO在肝纤维化形成中对肝脏微循环的影响. *中国微循环* 2004; 8: 295-297
- 25 吴旭, 吴云峰, 毛朝亮, 吴中明. 肝硬化患者肠道微生态的变化. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2491-2495
- 26 赵海英, 王惠吉, 吕治, 许淑珍. 肝硬化患者肠道菌群的研究. *中华消化杂志* 2003; 23: 19-21
- 27 樊建设, 唐由凯. 论肝脏与肠道微生态系统的关系. *中国微生态学杂志* 1996; 8: 48-49
- 28 Shindo K, Machida M, Miyakawa K, Fukumura M. A syndrome of cirrhosis, achlorhydria, small intestinal bacterial overgrowth, and fat malabsorption. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2084-2091 [PMID: 8249977]
- 29 Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev S, Simrén M, Sjövall H, Stotzer PO, Abrahamsson H, Olsson R, Björnsson ES. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1362-1370 [PMID: 12818282 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07475.x]
- 30 Van Thiel DH, Fagioli S, Wright HI, Chien MC, Gavalier JS. Gastrointestinal transit in cirrhotic patients: effect of hepatic encephalopathy and its treatment. *Hepatology* 1994; 19: 67-71 [PMID: 8276369 DOI: 10.1002/hep.1840190112]
- 31 葛声, 马可. 肠道菌群与肝硬化. *营养健康新观察* 2009; (2): 16-19
- 32 李兰娟, 肖党生, 吴仲文, 杨青, 傅素珍, 陈春雷. 急性肝衰竭大鼠肠道菌群和内毒素的动态研究. *中华肝病杂志* 2004; 12: 44-46
- 33 李兰娟, 吴仲文, 马伟杭, 俞云松, 陈亚岗. 慢性重型肝炎患者肠道菌群的变化. *中华传染病杂志* 2001; 19: 24-26
- 34 Garcovich M, Zocco MA, Roccarina D, Ponziani FR, Gasbarrini A. Prevention and treatment of hepatic encephalopathy: focusing on gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6693-6700 [PMID: 23239905 DOI: 10.3748/wjg.v18.i46.6693]
- 35 Imani Fooladi AA, Mahmoodzadeh Hosseini H, Nourani MR, Khani S, Alavian SM. Probiotic as a novel treatment strategy against liver disease. *Hepat Mon* 2013; 13: e7521 [PMID: 23610585 DOI: 10.5812/hepatmon.7521]
- 36 李飞, 刘杰, 党光珍, 崔云龙. 益生菌防治消化系统疾病的应用研究进展. *科学技术与工程* 2010; 10: 6941-6948
- 37 刘蓉, 唐方. 中药保护肠屏障功能研究概况. *上海中医药杂志* 2004; 38: 57-59
- 38 鄢伟伦, 王帅帅, 任霞. 白术对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究. *山东中医杂志* 2011; 30: 417-419
- 39 宋克玉, 江振友, 严群超, 陈琛, 施珊珊. 党参及茯苓对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究. *中国临床药理学杂志* 2011; 27: 142-145

编辑 田滢 电编 闫晋利



# uPA/PAI系统和组织蛋白酶B与肝癌关系的研究进展

石清清, 香基峤, 陈兰, 詹灵凌, 吕小平

石清清, 香基峤, 陈兰, 吕小平, 广西医科大学第一附属医院  
消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021  
詹灵凌, 广西医科大学第一附属医院临床医学实验部 广西  
壮族自治区南宁市 530021  
石清清, 在读硕士, 主要从事肝癌的研究。  
广西自然科学基金资助项目, No. 2012GXNSFAA053143  
广西科学技术与技术开发计划基金资助项目, No. 桂科攻  
1355005-3-2  
作者贡献分布: 本文文献资料由石清清、香基峤、陈兰及詹灵  
凌搜集、整理; 综述由石清清完成; 吕小平审核。  
通讯作者: 吕小平, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥  
路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科。  
lxsp58@hotmail.com  
收稿日期: 2014-06-16 修回日期: 2014-07-07  
接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-18

## uPA/PAI system, cathepsin B and hepatocellular carcinoma

Qing-Qing Shi, Ji-Qiao Xiang, Lan Chen,  
Ling-Ling Zhan, Xiao-Ping Lv

Qing-Qing Shi, Ji-Qiao Xiang, Lan Chen, Xiao-Ping  
Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated  
Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021,  
Guangxi Zhuang Autonomous Region, China  
Ling-Ling Zhan, Department of Clinical Experimental  
Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical  
University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous  
Region, China  
Supported by: The Natural Science Foundation of  
Guangxi, No. 2012GXNSFAA053143; the Scientific Re-  
search and Technology Development Program of Guangxi,  
No. 1355005-3-2  
Correspondence to: Xiao-Ping Lv, Professor, Department  
of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi  
Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021,  
Guangxi Zhuang Autonomous Region,  
China. lxsp58@hotmail.com  
Received: 2014-06-16 Revised: 2014-07-07  
Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-18

## Abstract

Urokinase-type plasminogen activator and plas-  
minogen activator inhibitor (uPA/PAI) are a pair  
of proteolytic enzyme activator/activator inhibi-  
tor. Cathepsin B is a lysosomal cysteine protease.  
It has been proved that cathepsin B can activate  
uPA. uPA/PAI and cathepsin B are closely re-  
lated to the invasion, migration and tumor angio-  
genesis of malignant neoplasms. The uPA/PAI  
system and cathepsin B play an important role in  
the occurrence and development of liver cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights  
reserved.

Key Words: uPA/PAI system; Cathepsin B; Hepato-  
cellular carcinoma

Shi QQ, Xiang JQ, Chen L, Zhan LL, Lv XP. uPA/PAI  
system, cathepsin B and hepatocellular carcinoma. *Shijie  
Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3941-3946 URL:  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3941.asp> DOI:  
<http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3941>

## 摘要

尿激酶型纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活剂  
抑制剂(urokinase-type plasminogen activator/  
plasminogen activator inhibitor, uPA/PAI)系统是  
一个蛋白水解酶激活剂/激活剂抑制剂系统, 组  
织蛋白酶B(cathepsin B, Ctsb)是溶酶体内半胱  
氨酸蛋白水解酶。研究证明组织蛋白酶B能有  
效激活uPA, 且他和uPA/PAI系统均与恶性肿瘤  
侵袭迁移的发生和恶性肿瘤血管形成密切相  
关。有研究发现, uPA/PAI系统和Ctsb在肝癌的  
发生发展也发挥了重要作用, 故就此作一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: uPA/PAI系统; 组织蛋白酶B; 肝细胞癌

**核心提示:** 尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-  
type plasminogen activator, uPA)系统和组织蛋白  
酶B(cathepsin B, Ctsb)被认为与恶性肿瘤的侵袭  
迁移密切相关, 国内外的研究通过沉默uPA系统  
和Ctsb, 能有效抑制恶性肿瘤增殖和侵袭迁移的  
发生。uPA系统和Ctsb在肝癌的发生发展中也发  
挥了重要作用, 因此, 他们可能是肝癌靶点治疗  
的重要位点。

石清清, 香基峤, 陈兰, 詹灵凌, 吕小平. uPA/PAI系统和组织蛋白  
酶B与肝癌关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(26):  
3941-3946 URL: [http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3941.](http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3941.asp)  
asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3941>

## 0 引言

原发性肝癌在全球肿瘤导致的相关死亡居第3

## ■背景资料

原发性肝癌在国内的肿瘤导致相关死亡高居第2位, 且被认为具有  
高转移率、高复发率和高病死率的特点。国内外的研究证实, 尿激  
酶型纤溶酶原激活物(urokinase-  
type plasminogen  
activator, uPA)系  
统和组织蛋白  
酶B(cathepsin B,  
Ctsb)在肝癌的侵  
袭和转移中发挥  
了重要作用, 而  
侵袭和转移被认  
为是恶性肿瘤至  
死的主要因素。  
因此, uPA系统和  
Ctsb可能是肝癌  
治疗的重要靶点。

## ■同行评议者

傅晓辉, 副教授,  
副主任医师, 东方  
肝胆外科医院

## ■研发前沿

国内外的研究已将uPA系统和Ctsb作为恶性肿瘤的治疗靶点进行相关研究,并且发现单独或联合沉默uPA系统和Ctsb能有效抑制多种恶性肿瘤的侵袭迁移能力,抑制恶性肿瘤细胞的增殖能力和肿瘤血管的形成。而uPA系统和Ctsb作为肝癌治疗的靶点研究尚未见报道。

位<sup>[1]</sup>。而在国内,高居第2位<sup>[2]</sup>,且被认为具有高转移率、高复发率和高病死率的特点。慢性乙型和丙型肝炎导致的肝硬化被证实是肝癌最常见的病因<sup>[3]</sup>。而肝癌的发生和发展是多因素、多阶段的复杂的过程,侵袭、转移的发生被认为是肝癌患者不良预后的重要因素。近年来,一些研究证明尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA)系统和组织蛋白酶B(cathepsin B, Ctsb)在肝癌的产生发展中起了重要作用<sup>[4,5]</sup>,而且与肝癌细胞侵袭迁移密切相关<sup>[6]</sup>。相关研究<sup>[7]</sup>证明,Ctsb可以激活uPA系统中的uPA,他们在促进恶性肿瘤细胞侵袭和迁移发生的过程中存在密切的联系。而以uPA系统和Ctsb作为靶点进行肿瘤治疗的研究已成为近年的热点之一<sup>[8]</sup>,故以此作一综述,以期对肝癌研究有所裨益。

## 1 uPA/PAI系统概述

1.1 uPA uPA是一种丝氨酸蛋白水解酶,有单链(single-chain urokinase-type plasminogen activator, sc-uPA)和双链(two-chain urokinase plasminogen activator, tc-uPA)两种存在形式。细胞合成和分泌无活性的单链尿激酶型纤溶酶原激活剂(sc-uPA)。与其特异性受体(urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR)结合时,sc-uPA被酶解成具有纤溶酶原激活剂活性的双链形式tc-uPA。uPA有3个功能结构域:N端的生长因子(growth factor-like domain, GFD)、铰链区(kringle domain, KD)、C端的蛋白水解酶区域。GFD上的Ω-环是uPA与其受体(uPAR)结合的区域。KD被认为与信号传导相关<sup>[9]</sup>,Tarui等<sup>[10]</sup>通过敲除掉uPAR基因小鼠,认为PA可通过KD与整合素结合激活了信号通路。uPA的C端的蛋白水解酶区域具有催化作用,是其活性中心。

1.2 uPAR uPAR是一个多功能受体,以糖基化磷酸肌醇(glycosylphosphatidyl inositol, GPI)锚定形式结合于细胞表面。uPAR广泛表达于机体内多种血细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞及某些肿瘤细胞等<sup>[11,12]</sup>。uPAR对无活性和有活性的uPA均具有高度结合力,而大量有活性的uPA的聚集使纤溶酶原转变成纤溶酶,降解细胞外基质和基底膜等多种成分,而uPA又可上调uPAR的表达。此外,uPA与uPAR结合可激活胞内的信号传递途径,调节细胞行为(增殖、转移和浸润)<sup>[13]</sup>。研究证明,癌变组织器官高表达uPA/uPAR<sup>[14]</sup>,且肿瘤细胞的侵袭、迁移的发生和uPA/uPAR降解

细胞外成分和激活细胞信号密切相关<sup>[15]</sup>。Margheri等<sup>[16]</sup>的研究发现uPAR除了促进依赖uPA的细胞外基质蛋白水解作用外,完整形式的uPAR对前列腺癌和黑素细胞癌迁移方式的转变发挥重要作用。Sasaki等<sup>[17]</sup>的研究发现uPAR高表达与宫颈癌患者的无病生存期缩短,认为uPAR的过表达是预后不良的影响因素。因此,国外学者已将uPA和uPAR作为恶性肿瘤的治疗靶点进行研究,并证明了通过小干扰RNA或相关拮抗剂下调uPA和uPAR的表达,能有效抑制某些恶性肿瘤的侵袭、迁移和癌细胞的增殖<sup>[18,19]</sup>。但相关研究仍停留于细胞和动物模型阶段,尚无临床研究的报道。

1.3 PAI 纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)是属于丝氨酸抑制因子家族的一类糖蛋白,共有PAI-1、PAI-2和PAI-3三种。生理作用下PAI-1对uPA有极强的亲和力,是uPA特异性的抑制剂,对维持胞外基质蛋白的降解平衡发挥重要作用。相关研究发现,PAI-1在人类恶性肿瘤组织中的表达远远高于正常组织<sup>[20]</sup>,而且PAI-1表达越高的肿瘤患者预后越差,生存周期越短<sup>[21]</sup>,Ferroni等<sup>[22]</sup>检测187例乳腺癌患者血浆PAI-1水平后认为:PAI-1的水平对乳腺癌的无病生存和总生存率呈负相关。在肿瘤的浸润迁移过程中,PAI-1能改变uPAR的位置,以适应癌细胞向不同地方发生浸润和迁移。PAI-2可以与uPA发生不可逆的结合而降低uPA的水平。在一些高侵袭和转移的肿瘤中,PAI-2的表达水平较低,研究发现,PAI-2的高表达与肿瘤患者的良好预后相关<sup>[23]</sup>。PAI-3被称作蛋白酶C抑制剂(protease C inhibitor, PCI),在生理上对uPA、tPA有一定的抑制作用。Gomes-Giacoa等<sup>[24]</sup>通过使用药物减少或抑制PAI-1的表达,从而抑制了膀胱癌细胞增殖、黏附和克隆,而且肿瘤血管的生成减少,肿瘤细胞的凋亡增多,最终显著的减少了肿瘤的生长。因此PAI-1也可能是恶性肿瘤的潜在治疗靶点,但相关研究仍较少,需要进一步的动物模型和临床实验的验证。

## 2 组织蛋白酶B

Ctsb是溶酶体内半胱氨酸蛋白水解酶,在正常组织中,Ctsb的表达极低且多位于溶酶体内。但病理状态下,Ctsb被细胞释放出来参与多种病理变化。研究发现,Ctsb在多种恶性肿瘤中均为显著性的表达,例如乳腺癌、肺癌、黑色素瘤、胃癌和结肠癌等<sup>[25]</sup>,此外,在恶性肿瘤中Ctsb的活

## ■相关报道

uPA系统和Ctsb被许多研究证明与多种恶性肿瘤相关,且以他们为靶点进行的恶性肿瘤治疗研究已取得一定的成果,虽然以细胞模型和动物模型的为主,未见临床研究的报道,但他们已成为恶性肿瘤研究的重要靶点。



性也显著增强. Sevenich等<sup>[26]</sup>通过提高小鼠的乳腺癌模型的Ctsb的表达证明, Ctsb过表达促进了乳腺癌的发展和转移. 恶性肿瘤细胞高表达Ctsb的机制, Yan等<sup>[27]</sup>认为可能是肿瘤细胞通过增强Ctsb基因的转录、选择性的使用启动子和选择性剪切等方式上调其mRNA, 而使Ctsb的表达升高. Ctsb对恶性肿瘤产生多方面的影响, 一方面活化的Ctsb酶解细胞外基质成分和激活金属基质蛋白酶原, 从而破坏细胞外基质结构, 实现肿瘤发生侵袭和迁移的发生; 另一方面Ctsb能激活多种生长因子或促进其释放, 同时将内皮抑制素活性抑制, 使血管平衡被打破, 利于肿瘤血管的形成, 促进了肿瘤细胞的增殖<sup>[28,29]</sup>. Ctsb与恶性肿瘤的预后密切相关, 其高表达预示着不良预后<sup>[30,31]</sup>. Nough等<sup>[32]</sup>对炎性和非炎性乳腺癌患者的组织标本进行研究后认为, Ctsb可能是炎性乳腺癌发生淋巴结转移的预后指标. 国内外沉默恶性肿瘤细胞Ctsb的研究发现, 抑制或沉默Ctsb的表达后, 肿瘤细胞的增殖和迁移能力受到明显抑制<sup>[33,34]</sup>. 因此, 在恶性肿瘤细胞靶点治疗上Ctsb已被广泛重视.

### 3 uPA/PAI系统和组织蛋白酶B与肝癌的关系

**3.1 uPA/PAI系统在肝癌发生的作用** 肝癌的形成是一个多因素相互作用的复杂过程, 国内外的研究均发现, uPA家族和组织蛋白B在肝癌的发生和发展中发挥重要作用. 在肝硬化发展为肝癌的过程中, uPA及uPAR的表达与肝纤维化的加剧和肝癌病密切相关<sup>[14]</sup>. Zhou等<sup>[4]</sup>与Costantini等<sup>[35]</sup>的研究发现, 癌旁组织和肝癌细胞的uPAR mRNA的表达高于正常的肝细胞, 并且uPAR的mRNA高表达导致uPAR同型构象发生改变, 导致细胞异常信号的传导, 引起正常肝细胞异常增殖和异常分化转变成恶性肝肿瘤细胞. 所以, uPA/uPAR及其激活的通路均参与了肝癌的发生.

**3.2 uPA/PAI系统对肝癌发展的影响** 肝癌形成后, 癌组织高表达uPAR的同时产生了大量uPA、PAI-1. 通过uPA/uPAR/PAI-1的相互作用, 激活纤溶酶系统降解细胞外基质和基底膜的多种成分, 同时激活细胞的信号系统引起细胞的增殖和细胞形态改变、重塑形态等, 从而使肿瘤细胞穿透组织血管屏障, 发生侵袭和迁移. 肿瘤的侵袭和迁移是引起癌症患者死亡的重要因素, 而同时tPA和PAI-1导致凝血系统和纤溶系统的异常促进了肝癌患者门静脉血栓的形成, 肝癌细胞侵入门静脉<sup>[36]</sup>, 因此, uPA/uPAR/PAI-1均被认为

是恶性肿瘤的不良预后因素, 他们的高表达意味着肿瘤的不良预后, 甚至有研究认为他们表达的高低可以用于区别肿瘤的分化程度. 但此观点仍缺乏相关支持. 而PAI-2被证明与肝癌负相关, 可能是由于其可以与uPA发生不可逆性结合, 从而导致uPA的量下降有关. 研究发现, PAI-2的低表达与肝癌的不良预后相关<sup>[37]</sup>.

**3.3 Ctsb对肝癌的影响** 甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)是诊断原发性肝癌的特异性的临床指标, 而Niewczas等<sup>[38]</sup>的研究发现AFP的升高与Ctsb的酶活性密切相关. Chen等<sup>[39]</sup>的研究发现Ctsb可以与乙型肝炎剪接特异性蛋白(hepatitis B spliced protein, HBSP)相互作用, 可以促进肝癌细胞运动、侵袭, 并能增强HBSP诱导肝癌增殖、迁移作用. 此外, 有研究发现Ctsb在肝癌和肝硬化组织中表达量增高. 由此可见, Ctsb在肝癌的发生和发展中发挥着复杂的作用. 而被许多研究证明的是, Ctsb具有的蛋白水解酶活性, 能有效降解多种胶原蛋白和层黏连蛋白等细胞外基质和基底膜, 在肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用, 此外他参与了肿瘤新生血管的生成, 对肿瘤细胞的增殖也有重要作用.

**3.4 uPA/PAI系统和Ctsb在肝癌中的相互作用** 浸润和迁移是恶性肿瘤重要的特性. 而对细胞外基质和基底膜的降解是恶性肿瘤浸润和迁移发生的前提. uPA家族和Ctsb均参与了此过程. Nishikawa等<sup>[40]</sup>研究发现, Ctsb的蛋白水解酶活性可以激活金属蛋白等酶外, 还能将无活性的uPAR酶解成有活性的tc-uPA, 再与其受体uPAR结合后激活纤溶酶系统, 被激活的各种酶相互促进引起酶激活的级联反应, 协同溶解细胞外的基质成分和基底膜成分. 因此, 在肝癌的侵袭和转移中, Ctsb和uPA系统均发挥了重要的作用. Ctsb和uPA系统已经成为恶性肿瘤研究热点靶点. 国内外的研究结果表明<sup>[33,41-43]</sup>, 沉默Ctsb后, 肺鳞状细胞癌、子宫内膜癌、黑色素瘤、乳腺癌等恶性肿瘤的侵袭迁移能力下降、细胞增殖被抑制. 沉默uPA/PAI系统后, 乳腺癌、甲状腺癌、胰腺癌等恶性肿瘤的侵袭、迁移能力下降和血管形成减少<sup>[18,44-46]</sup>. 近年来, 联合沉默组织蛋白酶和uPA/PAI系统引起了极大的关注. Gopinath等<sup>[8]</sup>和研究<sup>[47-49]</sup>通过联合沉默uPAR和Ctsb发现脑膜瘤的侵袭迁移能力下降, 新生血管减少, 自我更新复制能力下降, 处于凋亡周期的肿瘤数量增加. Malla等<sup>[50]</sup>的研究发现, 联合沉默uPAR和Ctsb能加强放射诱导的神经胶质瘤的凋亡. Nalla等<sup>[51]</sup>通

#### ■创新盘点

本文介绍了uPA系统和Ctsb在肝癌的发生发展中发挥的重要作用, 指出了他们是导致肝癌细胞发生侵袭和迁移的重要因素, 指出uPA系统和Ctsb可能是肝癌治疗的重要靶点, 为肝癌治疗提供一个新思路.

## ■应用要点

肝癌是我国高发恶性肿瘤,在肿瘤导致相关死亡高居第2位,而侵袭转移被认为是恶性肿瘤导致死亡的主要因素,因此有效抑制肝癌细胞发生侵袭转移可能是改善肝癌患者的预后的重要途径。而uPA系统和Ctsb作为影响肝癌细胞侵袭转移的重要因素,可能成为肝癌治疗重要的靶点。

过单独和联合沉默MMP-9、uPAR和Ctsb后发现,前列腺癌的侵袭转移能力下降,肿瘤细胞凋亡发生。由此可见,Ctsb和uPA/PAI系统作为潜在恶性肿瘤的治疗靶点已受到广泛的关注。而Ctsb和uPA/PAI系统和肝癌的发生发展密切相关,因此,他们也可能成为肝癌治疗的重要靶点。

## 4 结论

uPA系统中的uPA、uPAR、PAI-1和Ctsb等均被研究证明是恶性肿瘤的不良预后的因素,他们自身的作用和激活的不同信号系统不仅参与了恶性肿瘤细胞的自我更新,新生血管的生成,还参与了肿瘤细胞外基质的降解,从多方面协助了恶性肿瘤的生长和侵袭转移,而侵袭转移是肝癌患者死亡的主要原因,因此如何有效抑制uPA/PAI系统和Ctsb活性,是提高肝癌患者预后的重要因素。虽然相关研究仍局限于细胞和动物模型的研究,但是靶向沉默uPA/PAI系统和Ctsb的已成为研究恶性肿瘤治疗的热点。由于uPA/PAI系统和Ctsb与肝癌的发生发展密切相关,这是肝癌进行靶向治疗的重要理论依据。因此,我们相信随着对uPA/PAI系统和Ctsb与肝癌关系认识的深入,针对他们作用所进行的肝癌靶向治疗将有广阔的应用前景。

## 5 参考文献

- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245-1255 [PMID: 22353262 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0]
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078]
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273. e1 [PMID: 22537432 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061]
- Zhou Y, Lü X, Li S, Zhan L. Correlation between the overexpression of urokinase receptor isoform uPAR (D1D2) and hepatic cell malignant transformation. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1689-1696 [PMID: 24604320 DOI: 10.3892/mmr.2014.2006]
- Lee NP, Chen L, Lin MC, Tsang FH, Yeung C, Poon RT, Peng J, Leng X, Beretta L, Sun S, Day PJ, Luk JM. Proteomic expression signature distinguishes cancerous and nonmalignant tissues in hepatocellular carcinoma. *J Proteome Res* 2009; 8: 1293-1303 [PMID: 19161326 DOI: 10.1021/pr800637z]
- Puxbaum V, Mach L. Proteinases and their inhibitors in liver cancer. *World J Hepatol* 2009; 1: 28-34 [PMID: 21160962 DOI: 10.4254/wjh.v1.i1.28]
- Guo M, Mathieu PA, Linebaugh B, Sloane BF, Reiners JJ. Phorbol ester activation of a proteolytic cascade capable of activating latent transforming growth factor-beta1: a process initiated by the exocytosis of cathepsin B. *J Biol Chem* 2002; 277:

- 14829-14837 [PMID: 11815600 DOI: 10.1074/jbc.M108180200]
- Gopinath S, Malla R, Alapati K, Gorantla B, Gujrati M, Dinh DH, Rao JS. Cathepsin B and uPAR regulate self-renewal of glioma-initiating cells through GLI-regulated Sox2 and Bmi1 expression. *Carcinogenesis* 2013; 34: 550-559 [PMID: 23222817 DOI: 10.1093/carcin/bgs375]
- Takada Y. Potential role of kringle-integrin interaction in plasmin and uPA actions (a hypothesis). *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 136302 [PMID: 23125522 DOI: 10.1155/2012/136302]
- Tarui T, Akakura N, Majumdar M, Andronikos N, Takagi J, Mazar AP, Bdeir K, Kuo A, Yarovoi SV, Cines DB, Takada Y. Direct interaction of the kringle domain of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and integrin alpha v beta 3 induces signal transduction and enhances plasminogen activation. *Thromb Haemost* 2006; 95: 524-534 [PMID: 16525582]
- Haddock RC, Spell ML, Baker CD, Grammer JR, Parks JM, Speidel M, Booyse FM. Urokinase binding and receptor identification in cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 21466-21473 [PMID: 1657968]
- Reuning U, Bang NU. Regulation of the urokinase-type plasminogen activator receptor on vascular smooth muscle cells is under the control of thrombin and other mitogens. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1161-1170 [PMID: 1327097 DOI: 10.1161/01.ATV.12.10.1161]
- Jo M, Thomas KS, Marozkina N, Amin TJ, Silva CM, Parsons SJ, Gonias SL. Dynamic assembly of the urokinase-type plasminogen activator signaling receptor complex determines the mitogenic activity of urokinase-type plasminogen activator. *J Biol Chem* 2005; 280: 17449-17457 [PMID: 15728176 DOI: 10.1074/jbc.M413141200]
- 詹灵凌, 吕小平, 李山. 肝硬化患者血浆uPA、uPAR水平与肝纤维化和癌变的相关性. *临床检验杂志* 2008; 26: 144-145
- Dutta S, Bandyopadhyay C, Bottero V, Veettil MV, Wilson L, Pins MR, Johnson KE, Warshall C, Chandran B. Angiogenin interacts with the plasminogen activation system at the cell surface of breast cancer cells to regulate plasmin formation and cell migration. *Mol Oncol* 2014; 8: 483-507 [PMID: 24457100 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.12.017]
- Margheri F, Luciani C, Taddei ML, Giannoni E, Laurenzana A, Biagioni A, Chilla A, Chiarugi P, Fibbi G, Del Rosso M. The receptor for urokinase-plasminogen activator (uPAR) controls plasticity of cancer cell movement in mesenchymal and amoeboid migration style. *Oncotarget* 2014; 5: 1538-1553 [PMID: 24681666]
- Sasaki T, Nishi H, Nagata C, Nagai T, Nagao T, Terauchi F, Isaka K. A retrospective study of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) as a prognostic factor in cancer of the uterine cervix. *Int J Clin Oncol* 2014 Jan 30. [Epub ahead of print] [PMID: 24474395 DOI: 10.1007/s10147-014-0664-8]
- Nowicki TS, Zhao H, Darzynkiewicz Z, Moscatello A, Shin E, Schantz S, Tiwari RK, Geliebter J. Down-regulation of uPAR inhibits migration, invasion, proliferation, FAK/PI3K/Akt signaling and induces senescence in papillary thyroid carcinoma cells. *Cell Cycle* 2011; 10: 100-107 [PMID: 21191179 DOI: 10.4161/cc.10.1.14362]

- 19 Xu X, Cai Y, Wei Y, Donate F, Juarez J, Parry G, Chen L, Meehan EJ, Ahn RW, Ugolkov A, Dubrovskiy O, O'Halloran TV, Huang M, Mazar AP. Identification of a new epitope in uPAR as a target for the cancer therapeutic monoclonal antibody ATN-658, a structural homolog of the uPAR binding integrin CD11b ( $\alpha$ M). *PLoS One* 2014; 9: e85349 [PMID: 24465541 DOI: 10.1371/journal.pone.0085349]
- 20 Baker EA, Leaper DJ, Hayter JP, Dickenson AJ. Plasminogen activator system in oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007; 45: 623-627 [PMID: 17590247 DOI: 10.1016/j.bjoms.2007.04.021]
- 21 Gopal GJ, Kumar A, Pal J, Mukhopadhyay G. Molecular characterization and polyclonal antibody generation against core component CagX protein of *Helicobacter pylori* type IV secretion system. *Bioengineered* 2014; 5: 107-113 [PMID: 24637488 DOI: 10.4161/bioe.27808]
- 22 Ferroni P, Roselli M, Portarena I, Formica V, Riondino S, LA Farina F, Costarelli L, Melino A, Massimiani G, Cavaliere F, Palmirotta R, Guadagni F. Plasma plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in breast cancer - relationship with clinical outcome. *Anticancer Res* 2014; 34: 1153-1161 [PMID: 24596353]
- 23 Schroder WA, Major LD, Le TT, Gardner J, Sweet MJ, Janciauskiene S, Suhrbier A. Tumor cell-expressed SerpinB2 is present on microparticles and inhibits metastasis. *Cancer Med* 2014; 3: 500-513 [PMID: 24644264 DOI: 10.1002/cam4.229]
- 24 Gomes-Giacoa E, Miyake M, Goodison S, Rosser CJ. Targeting plasminogen activator inhibitor-1 inhibits angiogenesis and tumor growth in a human cancer xenograft model. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 2697-2708 [PMID: 24072883 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0500]
- 25 Cudic M, Fields GB. Extracellular proteases as targets for drug development. *Curr Protein Pept Sci* 2009; 10: 297-307 [PMID: 19689354 DOI: 10.2174/138920309788922207]
- 26 Sevenich L, Werner F, Gajda M, Schurigt U, Sieber C, Müller S, Follo M, Peters C, Reinheckel T. Transgenic expression of human cathepsin B promotes progression and metastasis of polyoma-mid-T-induced breast cancer in mice. *Oncogene* 2011; 30: 54-64 [PMID: 20818432 DOI: 10.1038/ncr.2010.387]
- 27 Yan S, Sloane BF. Molecular regulation of human cathepsin B: implication in pathologies. *Biol Chem* 2003; 384: 845-854 [PMID: 12887051]
- 28 Gocheva V, Zeng W, Ke D, Klimstra D, Reinheckel T, Peters C, Hanahan D, Joyce JA. Distinct roles for cysteine cathepsin genes in multistage tumorigenesis. *Genes Dev* 2006; 20: 543-556 [PMID: 16481467 DOI: 10.1101/gad.1407406]
- 29 Aggarwal N, Sloane BF. Cathepsin B: multiple roles in cancer. *Proteomics Clin Appl* 2014; 8: 427-437 [PMID: 24677670 DOI: 10.1002/prca.201300105]
- 30 Gong F, Peng X, Luo C, Shen G, Zhao C, Zou L, Li L, Sang Y, Zhao Y, Zhao X. Cathepsin B as a potential prognostic and therapeutic marker for human lung squamous cell carcinoma. *Mol Cancer* 2013; 12: 125 [PMID: 24139065 DOI: 10.1186/1476-4598-12-125]
- 31 Chan AT, Baba Y, Shima K, Noshio K, Chung DC, Hung KE, Mahmood U, Madden K, Poss K, Ranieri A, Shue D, Kucherlapati R, Fuchs CS, Ogino S. Cathepsin B expression and survival in colon cancer: implications for molecular detection of neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2777-2785 [PMID: 20833970 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0529]
- 32 Nouh MA, Mohamed MM, El-Shinawi M, Shaalan MA, Cavallo-Medved D, Khaled HM, Sloane BF. Cathepsin B: a potential prognostic marker for inflammatory breast cancer. *J Transl Med* 2011; 9: 1 [PMID: 21199580 DOI: 10.1186/1479-5876-9-1]
- 33 Bao W, Fan Q, Luo X, Cheng WW, Wang YD, Li ZN, Chen XL, Wu D. Silencing of Cathepsin B suppresses the proliferation and invasion of endometrial cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 723-730 [PMID: 23708264 DOI: 10.3892/or.2013.2496]
- 34 Tummalapalli P, Spomar D, Gondi CS, Olivero WC, Gujrati M, Dinh DH, Rao JS. RNAi-mediated abrogation of cathepsin B and MMP-9 gene expression in a malignant meningioma cell line leads to decreased tumor growth, invasion and angiogenesis. *Int J Oncol* 2007; 31: 1039-1050 [PMID: 17912429]
- 35 Costantini V, Sidoni A, Devegilia R, Cazzato OA, Bellezza G, Ferri I, Bucciarelli E, Nenci GG. Combined overexpression of urokinase, urokinase receptor, and plasminogen activator inhibitor-1 is associated with breast cancer progression: an immunohistochemical comparison of normal, benign, and malignant breast tissues. *Cancer* 1996; 77: 1079-1088 [PMID: 8635127]
- 36 Alkim H, Ayaz S, Sasmaz N, Oguz P, Sahin B. Hemostatic abnormalities in cirrhosis and tumor-related portal vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 409-415 [PMID: 22166587 DOI: 10.1177/1076029611427900]
- 37 Zhou L, Jin Y, Cui QC, Jin KM, Zhou WX, Xing BC. Low expression of PAI-2 as a novel marker of portal vein tumor thrombosis and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2013; 37: 608-613 [PMID: 23188538 DOI: 10.1007/s00268-012-1866-8]
- 38 Niewczas M, Paczek L, Krawczyk M, Pawlak J, Bartłomiejczyk I, Górnicka B. [Enzymatic activity of cathepsin B, cathepsin B and L, plasmin, trypsin and collagenase in hepatocellular carcinoma]. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 108: 653-662 [PMID: 12412410]
- 39 Chen WN, Chen JY, Jiao BY, Lin WS, Wu YL, Liu LL, Lin X. Interaction of the hepatitis B spliced protein with cathepsin B promotes hepatoma cell migration and invasion. *J Virol* 2012; 86: 13533-13541 [PMID: 23035214 DOI: 10.1128/JVI.02095-12]
- 40 Nishikawa H, Ozaki Y, Nakanishi T, Blomgren K, Tada T, Arakawa A, Suzumori K. The role of cathepsin B and cystatin C in the mechanisms of invasion by ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 881-886 [PMID: 14984956 DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.11.017]
- 41 Withana NP, Blum G, Sameni M, Slaney C, Anbalagan A, Olive MB, Bidwell BN, Edgington L, Wang L, Moin K, Sloane BF, Anderson RL, Bogoy MS, Parker BS. Cathepsin B inhibition limits bone metastasis in breast cancer. *Cancer Res* 2012; 72: 1199-1209 [PMID: 22266111 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2759]
- 42 Matarrese P, Ascione B, Ciarlo L, Vona R, Leonetti C, Scarsella M, Mileo AM, Catricalà C, Paggi MG, Malorni W. Cathepsin B inhibition interferes with metastatic potential of human melanoma: an in vitro and in vivo study. *Mol Cancer* 2010; 9: 207 [PMID: 20684763 DOI: 10.1186/1476-4598-9-207]

## ■名词解释

尿激酶型纤溶酶原激活物受体: 一个多功能受体, 以糖基化磷酸肌醇锚定形式结合于细胞表面, 与uPA结合后可使uPA转变为活性形式; 组织蛋白酶B: 属于木瓜蛋白酶家族, 是溶酶体内半胱氨酸蛋白水解酶。



## ■同行评价

本文系统地综述了uPA/PAI系统和Ctsb与肝癌关系的研究进展,为肝癌研究提供了新的方向。内容翔实,引用文献得当。

- 43 Victor BC, Anbalagan A, Mohamed MM, Sloane BF, Cavallo-Medved D. Inhibition of cathepsin B activity attenuates extracellular matrix degradation and inflammatory breast cancer invasion. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R115 [PMID: 22093547 DOI: 10.1186/bcr3058]
- 44 Zhang S, Ma Y, Jiang J, Dai Z, Gao X, Yin X, Xi W, Min W. Inhibition of urokinase-type plasminogen activator expression by dihydroartemisinin in breast cancer cells. *Oncol Lett* 2014; 7: 1375-1380 [PMID: 24765140 DOI: 10.3892/ol.2014.1918]
- 45 Nowicki TS, Kummer NT, Iacob C, Suslina N, Schaefer S, Schantz S, Shin E, Moscatello AL, Tiwari RK, Geliebter J. Inhibition of uPAR and uPA reduces invasion in papillary thyroid carcinoma cells. *Laryngoscope* 2010; 120: 1383-1390 [PMID: 20578104 DOI: 10.1002/lary.20915]
- 46 Gorantla B, Asuthkar S, Rao JS, Patel J, Gondi CS. Suppression of the uPAR-uPA system retards angiogenesis, invasion, and in vivo tumor development in pancreatic cancer cells. *Mol Cancer Res* 2011; 9: 377-389 [PMID: 21389187 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0452]
- 47 Veeravalli KK, Chetty C, Ponnala S, Gondi CS, Lakka SS, Fassett D, Klopfenstein JD, Dinh DH, Gujrati M, Rao JS. MMP-9, uPAR and cathepsin B silencing downregulate integrins in human glioma xenograft cells in vitro and in vivo in nude mice. *PLoS One* 2010; 5: e11583 [PMID: 20657647 DOI: 10.1371/journal.pone.0011583]
- 48 Rao Malla R, Gopinath S, Alapati K, Gorantla B, Gondi CS, Rao JS. Knockdown of cathepsin B and uPAR inhibits CD151 and  $\alpha\beta 1$  integrin-mediated cell adhesion and invasion in glioma. *Mol Carcinog* 2013; 52: 777-790 [PMID: 22495828 DOI: 10.1002/mc.21915]
- 49 Malla RR, Gopinath S, Gondi CS, Alapati K, Dinh DH, Gujrati M, Rao JS. Cathepsin B and uPAR knockdown inhibits tumor-induced angiogenesis by modulating VEGF expression in glioma. *Cancer Gene Ther* 2011; 18: 419-434 [PMID: 21394106 DOI: 10.1038/cgt.2011.9]
- 50 Malla RR, Gopinath S, Alapati K, Gorantla B, Gondi CS, Rao JS. uPAR and cathepsin B inhibition enhanced radiation-induced apoptosis in gliomaintiating cells. *Neuro Oncol* 2012; 14: 745-760 [PMID: 22573309 DOI: 10.1093/neuonc/nos088]
- 51 Nalla AK, Gorantla B, Gondi CS, Lakka SS, Rao JS. Targeting MMP-9, uPAR, and cathepsin B inhibits invasion, migration and activates apoptosis in prostate cancer cells. *Cancer Gene Ther* 2010; 17: 599-613 [PMID: 20448670 DOI: 10.1038/cgt.2010.16]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# 正加速度暴露对实验性胃溃疡大鼠胃黏膜血流的影响

赵 锐, 范 勤, 陈 英, 李 静, 唐和兰, 贾 敏, 王建昌, 杨春敏

赵锐, 河北北方学院研究生院 河北省张家口市 075000  
范勤, 陈英, 李静, 唐和兰, 贾敏, 王建昌, 杨春敏, 中国人民解放军空军总医院干部病房消化科 北京市 100142  
赵锐, 在读硕士, 主要从事航空航天医学消化系统方面的研究。  
全军十二五后勤科研计划基金资助项目, No. AKJ11J004  
作者贡献分布: 赵锐与杨春敏对此文贡献均等; 此课题由杨春敏与赵锐提出和设计; 研究过程由赵锐操作完成; 研究所用试剂及工具由陈英、李静、唐和兰、贾敏及王建昌提供; 数据分析由赵锐、杨春敏及范勤完成; 本论文写作由赵锐完成。  
通讯作者: 杨春敏, 教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院干部病房消化科。  
chunmyang@sina.com  
电话: 010-66928118  
收稿日期: 2014-06-16 修回日期: 2014-07-23  
接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-09-18

## Effect of positive acceleration on gastric mucosal blood flow in rats with experimental gastric ulcer

Kun Zhao, Qin Fan, Ying Chen, Jing Li, He-Lan Tang, Min Jia, Jian-Chang Wang, Chun-Min Yang

Kun Zhao, Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China  
Qin Fan, Ying Chen, Jing Li, He-Lan Tang, Min Jia, Jian-Chang Wang, Chun-Min Yang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Air Force of Chinese PLA, Beijing 100142, China  
Supported by: the Military Scientific and Technological Project during the "Twelfth Five-year" Period, No. AKJ11J004  
Correspondence to: Chun-Min Yang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Air Force of Chinese PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. chunmyang@sina.com  
Received: 2014-06-16 Revised: 2014-07-23  
Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To assess the effect of positive acceleration (+Gz) on gastric mucosal blood flow (GMBF) in rats with experimental gastric ulcer.

**METHODS:** Forty male SD rats were randomly and equally divided into four groups: A, B, C and D. Group A was normal rats without exposure to constant +Gz. Gastric ulcer was induced with acetic acid in rats of groups B, C and D. After 3 d, rats of groups B, C and D were exposed to constant +1 Gz, +5 Gz and

+10 Gz for 5 min (once every other day, 4 times in all), respectively. After 1 wk, GMBF was measured with the MoorVMS-LDF2 laser Doppler blood flow meter, and the stomach was removed and observed macroscopically to measure the area of ulcer with a vernier caliper.

**RESULTS:** Gastric mucosa tissue of rats of group A were intact. Different sized ulcer lesions were observed in the gastric lesser curvature of rats of groups B-D. The higher the +Gz value, the larger the ulcer area. Compared with group B ( $1.602 \text{ mm}^2 \pm 0.490 \text{ mm}^2$ ), the ulcer area of rats of group C ( $6.239 \text{ mm}^2 \pm 0.597 \text{ mm}^2$ ) was significantly larger ( $P < 0.01$ ). The ulcer area of rats of group D ( $9.511 \text{ mm}^2 \pm 1.857 \text{ mm}^2$ ) was significantly bigger than that of rats of group C ( $P < 0.05$ ). Compared with group A ( $432.919 \text{ pu} \pm 11.598 \text{ pu}$ ), the GMBF of rats of group B ( $367.602 \text{ pu} \pm 10.133 \text{ pu}$ ) was significantly lower ( $P < 0.01$ ). After exposure to +Gz, GMBF of rats of groups C ( $303.925 \text{ pu} \pm 16.417 \text{ pu}$ ) and D ( $246.750 \text{ pu} \pm 22.815 \text{ pu}$ ) was significantly lower than that of group B ( $P < 0.01$ ). GMBF of rats of group D was significantly lower than that of group C ( $P < 0.05$ ). There was a significant negative correlation between gastric ulcer area and volume of GMBF ( $r = -0.911, P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Exposure to +Gz delays gastric ulcer healing in rats, which is closely related to GMBF. The decrease of GMBF is probably one of the most direct factors affecting ulcer healing.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** +Gz; Peptic ulcer; Gastric mucosal blood flow; Quality of ulcer healing

Zhao K, Fan Q, Chen Y, Li J, Tang HL, Jia M, Wang JC, Yang CM. Effect of positive acceleration on gastric mucosal blood flow in rats with experimental gastric ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3947-3952  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3947.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3947>

## ■背景资料

消化性溃疡是消化系统常见的慢性疾病, 其发病及修复机制较为复杂, 其中胃黏膜血流量(gastric mucosal blood flow, GMBF)在胃黏膜损伤和修复中处于非常重要的地位。正加速度(positive acceleration, +Gz)对溃疡愈合的影响已成为目前航天航空医学研究的热点。

## ■同行评议者

王承党, 教授, 福建医科大学附属第一医院消化内科

## ■研发前沿

飞行人员中溃疡病的高发病率和复发率已成为他们停飞的重要原因之一, 相关因素的研究仅涉及到蛋白及组织病理水平, 且多数以动物实验为主, 目前尚未更深入基因分子水平的研究, 亦没有+Gz条件下胃黏膜血流量变化的相关报道。

## 摘要

**目的:** 研究正加速度(positive acceleration, +Gz)暴露对实验性胃溃疡大鼠胃黏膜血流(gastric mucosal blood flow, GMBF)的影响, 并探讨其影响溃疡愈合的相关机制。

**方法:** 选择♂SD大鼠40只随机分成4组, 每组10只, 分别标记为A、B、C、D组, A组为正常对照组, 不做处理; 对B、C、D组大鼠采用乙酸烧灼法建立胃溃疡模型, 造模3 d后加速度处理大鼠, B组地面捆绑5 min(相当于+1 Gz恒速暴露), C组+5 Gz值旋转5 min, D组+10 Gz旋转5 min, 隔日1次, 共4次。1 wk后麻醉大鼠并固定, 用MoorVMS-LDF2型激光多普勒血流仪测定GMBF; 将大鼠胃取出、展开, 肉眼观察标本情况, 用游标卡尺测量溃疡面积大小。

**结果:** A组胃黏膜组织光滑、完整; B、C、D组大鼠胃窦小弯侧可见大小不等的溃疡病灶, 且+Gz值越高, 溃疡面积越大, C组( $6.239 \text{ mm}^2 \pm 0.597 \text{ mm}^2$ )与B组( $1.602 \text{ mm}^2 \pm 0.490 \text{ mm}^2$ )相比, 溃疡面积明显增大( $P < 0.01$ ); D组( $9.511 \text{ mm}^2 \pm 1.857 \text{ mm}^2$ )溃疡面积比C组明显增大, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与A组GMBF( $432.919 \text{ pu} \pm 11.598 \text{ pu}$ )相比, B组GMBF( $367.602 \text{ pu} \pm 10.133 \text{ pu}$ )明显降低( $P < 0.01$ ); 加速度暴露后, C组GMBF( $303.925 \text{ pu} \pm 16.417 \text{ pu}$ )、D组GMBF( $246.750 \text{ pu} \pm 22.815 \text{ pu}$ )显著低于B组( $P < 0.01$ ); D组GMBF低于C组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。大鼠胃溃疡面积大小和GMBF量存在明显负相关关系( $r = -0.911, P < 0.05$ )。

**结论:** +Gz暴露导致实验性大鼠胃溃疡愈合延迟, 溃疡愈合与GMBF密切相关, +Gz作用下GMBF下降可能是影响溃疡愈合的最直接的原因之一。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** +Gz; 消化性胃溃疡; 胃黏膜血流; 溃疡愈合质量

**核心提示:** 消化性溃疡是飞行人员中常见的慢性疾病, 复发率高, 可能与各种因素导致的胃肠道微环境紊乱有关。胃黏膜正常功能的维持在一定程度上依赖于正常的黏膜血供。正加速度(positive acceleration)作用下胃黏膜血流(gastric mucosal blood flow)下降可能是影响溃疡愈合的最直接的原因之一。因此, 恢复溃疡病飞行员的胃黏膜血供, 将有助于促进溃疡愈合, 提高溃疡的愈合质量。

赵锐, 范勤, 陈英, 李静, 唐和兰, 贾敏, 王建昌, 杨春敏. 正加速度暴露对实验性胃溃疡大鼠胃黏膜血流的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3947-3952 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3947.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.3947>

## 0 引言

消化性溃疡是消化系统常见的慢性疾病, 其发病机制较为复杂, 涉及到胃的运动、分泌、血流、胃肠激素、氧自由基及细胞凋亡等, 是多因素综合作用导致的身心疾病<sup>[1]</sup>, 其中胃黏膜血流量(gastric mucosal blood flow, GMBF)在胃黏膜损伤和修复中处于非常重要的地位<sup>[2]</sup>。飞行员暴露于高加速度、低氧等特殊环境中, 合并超强度的工作负荷和心理压力使消化性溃疡成为他们的高发病, 正加速度(positive acceleration, +Gz)暴露后溃疡极易发生出血、穿孔, 且溃疡复发率在进一步提高, 成为导致飞行员停飞的主要原因之一。+Gz对溃疡愈合的影响已成为目前航天航空医学研究的热点, 已有研究报道<sup>[3,4]</sup>+Gz暴露会加重胃黏膜损伤、降低溃疡的愈合质量, 其机制可能与血液中一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列腺素(prostaglandins, PGs)及胃黏膜中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)含量变化有关。而多种分子介质如NO、PGs、EGF等的含量变化可对GMBF产生影响, 但目前尚未有+Gz条件下GMBF变化的报道。因此, 我们制备大鼠胃溃疡模型, 观察不同+Gz条件下GMBF的变化情况并探讨其相关机制, 为飞行员的胃肠防护在血供方面提供科学的理论依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 40只♂SD大鼠, 清洁SPF级, 体质量200 g  $\pm 10$  g, 购自中国军事科学研究所实验动物中心, 许可证号: SCXK-(军)-2012-0004, 空调下饲养, 温度20  $^{\circ}\text{C} \pm 2$   $^{\circ}\text{C}$ , 湿度50%-60%, 光照每12 h明暗交替, 通风8-15次/h, 食用中国军事科学研究所实验动物中心提供的全营养颗粒饲料, 自由饮食。小动物离心机(由航天航空医学研究所提供); 英国MoorVMS-LDF2型激光多普勒血流仪(由北京吉安得尔公司提供); 游标卡尺(上海祥工机械设备有限公司); 数码相机(日本Olympus公司); 无菌动物手术器械及缝合线等(由航天航空医学研究所提供); 戊巴比妥钠(Sigma公司); 庆大霉素(广州白云山天心制药股份有限公司); 100%乙酸(国药集团化学试剂有限公司); 碘伏

## ■相关报道

近年来相关研究报道+Gz暴露将加重胃黏膜损伤、降低溃疡的愈合质量, 相关因素可能涉及到胃黏膜血流, 生长因子(表皮生长因子、转化生长因子), 胃肠激素(胃泌素、生长抑素、前列腺素等), 氧自由基(丙二醛、超氧化物歧化酶)及细胞增殖等。但其机制较为复杂, 至今尚未明确, 还需进一步实验研究证明。



消毒液(北京四环卫生药械厂有限公司); 其他仪器和设备(由航天航空医学研究所提供)。

## 1.2 方法

1.2.1 动物分组: 40只♂SD大鼠随机分成4组, 每组10只, 分别标记为A、B、C、D组, A组为正常对照组、B组为模型+1 Gz组、C组为模型+5 Gz组、D组为模型+10 Gz组。

1.2.2 造模: 采用经典的Okabe等<sup>[5]</sup>方法(即乙酸烧灼致胃溃疡模型的方法), 根据本实验的实验条件略作调整: 大鼠适应性饲养3 d, 造模前禁食不禁水24 h, 称体质量, 以3%戊巴比妥钠按1.5 mL/kg腹腔注射麻醉, 固定大鼠, 腹部剃毛, 消毒, 于剑突沿腹正中线打开腹腔, 手术切口约1.5-2.0 cm, 暴露出胃, 注意动作轻柔, 用浸有100%乙酸直径为0.5 cm的圆形滤纸片贴于胃窦小弯处(避开血管)2次, 每次30 s, 1 min后迅速吸去残存的乙酸, 用5号线将大网膜覆盖乙酸烧灼处缝合于胃壁上, 轻轻还纳胃, 用生理盐水冲洗腹腔, 吸净后注入0.5 mL庆大霉素以预防感染和黏连, 最后缝合腹壁, 消毒。将大鼠放回鼠笼, 注意室内清洁, 温度适宜, 手术后注意观察大鼠饮食、活动、皮毛色泽及手术切口愈合情况。

1.2.3 +Gz暴露: 采用动物离心机模拟+Gz暴露, 利用特制的固定盒承载大鼠, 大鼠头朝向离心机轴心, 俯面固定于离心机转臂远端。采用梯形+Gz作用曲线, G值增长率1 G/s(由计算机进行加速度程序控制)。造模后3 d对大鼠进行+Gz处理, A组大鼠不做处理, B组大鼠进行地面捆绑(相当于+1 Gz恒速暴露)5 min, C组大鼠+5 Gz旋转5 min, D组大鼠+10 Gz旋转5 min, 每隔1 d进行1次, 持续1 wk, 共4次。

1.2.4 标本采集及检测: (1)GMBF的测定: 利用英国MoorVMS-LDF2型激光多普勒血流仪测定血流, 1 wk后大鼠禁食不禁水12 h, 腹腔注射麻醉后, 打开腹腔, 暴露并固定胃部, 在幽门部无血管区作0.3 cm的小切口, 分别在胃窦、胃体大、小弯及胃底4点测定血流, 每点测1 min。于切口处插入血流仪微探头, 轻轻接触黏膜面, 待血流稳定后, 读取数据并取其平均值, 血流值单位为PU; (2)大鼠胃标本观察: 结扎大鼠胃贲门、幽门, 将胃取出, 拭去表面附着物, 沿大弯剪开展平, 生理盐水冲去胃内容物, 肉眼观察胃组织情况; (3)溃疡面积测定: 用游标卡尺(精确度0.02 mm)测量通过溃疡中心的最大横径和最大纵径, 分别记为d1和d2, 根据公式 $S = \pi \times (d1/2) \times (d2/2)$ ,  $\pi$ 取3.14, 计算溃疡面积<sup>[6]</sup>。

表1 不同+Gz暴露组大鼠胃溃疡面积大小和GMBF的含量(mean ± SD)

分组	S(mm <sup>2</sup> )	GMBF(PU)
A组	0.000 ± 0.000	432.919 ± 11.598
B组	1.602 ± 0.490 <sup>a</sup>	367.602 ± 10.133 <sup>b</sup>
C组	6.239 ± 0.597 <sup>d</sup>	303.925 ± 16.417 <sup>d</sup>
D组	9.511 ± 1.857 <sup>de</sup>	246.750 ± 22.815 <sup>de</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs A组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs B组; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs C组。S: 胃溃疡面积; GMBF: 胃黏膜血流量。A组: 正常对照组; B组: 模型+1 Gz组; C组: 模型+5 Gz组; D组: 模型+10 Gz组。

**统计学处理** 应用SPSS17.0统计学软件对数据进行分析, 计量资料以mean ± SD表示, 采用方差分析(多样本均数比较用单因素方差分析, 组间均数两两比较若方差齐性, 用LSD法; 若方差不齐性, 用Dunnetts T3方法)和直线相关性分析方法,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同+Gz暴露后肉眼大鼠胃标本观察 A组: 胃黏膜光滑、完整, 呈淡红色, 无充血、水肿, 无出血、糜烂、溃疡; B组: 胃窦小弯侧可见较小溃疡, 周围组织呈淡红色, 无充血、水肿, 无糜烂, 无白苔覆盖; C组: 胃窦小弯侧可见一较大溃疡, 覆有白苔, 周围组织轻度充血、水肿, 无出血、糜烂; D组: 胃窦小弯侧可见明显溃疡病灶, 面积最大, 覆有灰白苔, 周围组织充血、水肿明显, 并伴有糜烂(图1)。

2.2 不同+Gz暴露后实验性大鼠胃溃疡面积大小 A组大鼠胃组织无溃疡形成, B、C、D组大鼠胃窦小弯侧可见大小不等的溃疡病灶; 与B组相比, C、D组大鼠溃疡面积明显增大( $P < 0.01$ ); 与C组比较, D组溃疡面积增大, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表1)。

2.3 不同+Gz暴露对实验性大鼠GMBF的影响与A组相比, B、C、D组GMBF量均降低, 差异显著( $P < 0.01$ ); 与B组比较, +Gz暴露后C、D组GMBF降低, 差异显著( $P < 0.01$ ); 与C组比较, D组GMBF下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表1)。

2.4 不同+Gz暴露下胃溃疡面积与GMBF量的相关性 大鼠胃溃疡面积大小和GMBF量存在明显负相关关系( $r = -0.911$ ,  $P < 0.05$ )(图2)。

## 3 讨论

飞行人员中消化性溃疡的高发病率和高复发率越来越引起航天航空医学界的重视, 相关研究

## ■创新盘点

本研究用Moor-VMS-LDF2激光多普勒血流仪对GMBF进行定量测定, 直接反映不同+Gz条件下GMBF的变化情况, 为探讨+Gz导致延迟溃疡愈合的原因, 从血供方面提供科学理论依据。

## ■应用要点

+Gz作用下GMBF的降低与溃疡愈合延迟密切相关, 动物实验的研究将为飞行员胃肠疾病的防护提供科学依据, 对飞行员溃疡病的治疗, 可在常规治疗的同时, 应用增加胃黏膜血流的药物, 将有助于溃疡的愈合, 减少短期内复发的可能性。

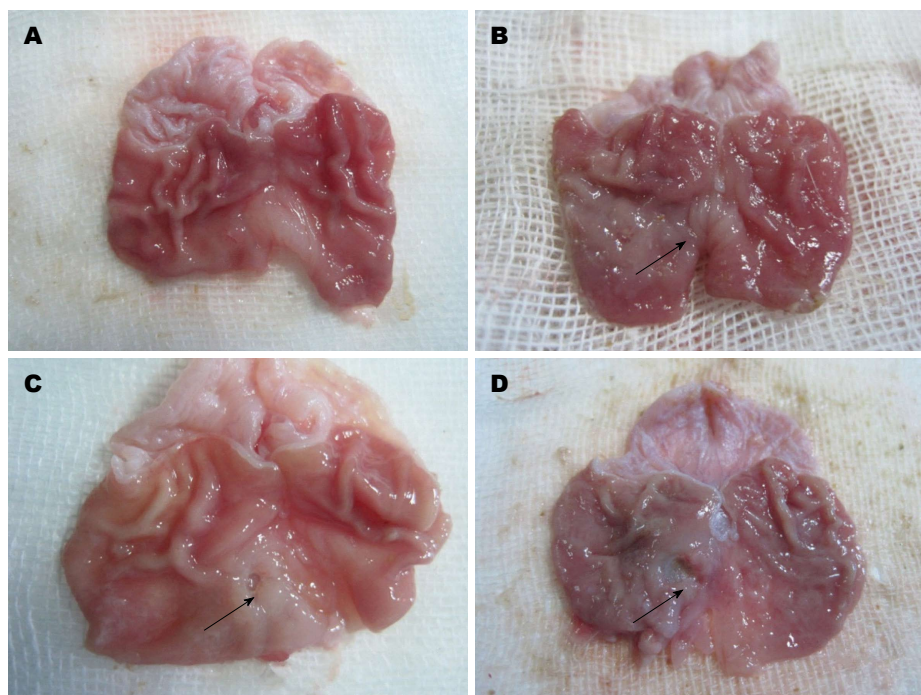


图1 不同+Gz暴露后大鼠胃黏膜大体标本表现。A组: 正常对照组; B组: 模型+1 Gz组; C组: 模型+5 Gz组; D组: 模型+10 Gz组。

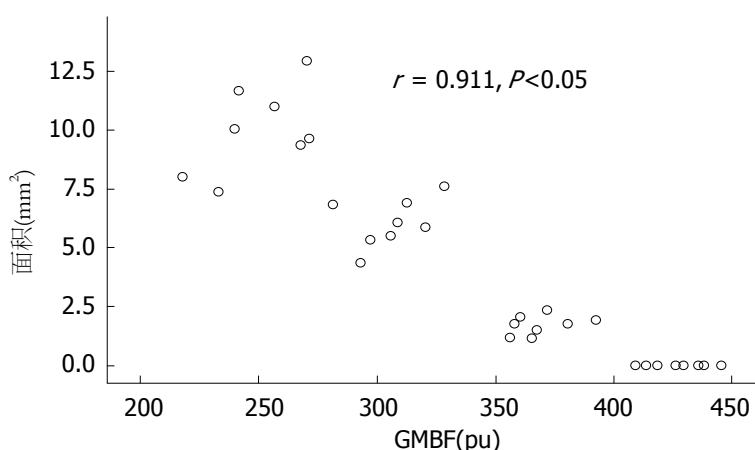


图2 不同+Gz暴露下胃溃疡面积大小与GMBF量的相关性。GMBF: 胃黏膜血流量。

也逐渐的增多, 并取得了一定程度的进展。飞行员飞行时, 尤其是战斗机做机动或特技飞行时, 必然受到与加速度相反的惯性离心力作用, 即正加速度(+Gz), 其方向由头部指向骨盆(足), 会使身体视重增加, 器官沿惯性力方向发生变形、移位, 流体静压差增大, 血液发生惯性转移和重新分布, 优先供应大脑, 使胃肠道处于缺血状态。而且+Gz条件下会激发蓝斑-交感-肾上腺髓质系统和下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统<sup>[7]</sup>, 影响胃肠激素的分泌及炎症介质的释放, 使神经-内分泌-外分泌系统对胃肠道的调控紊乱, 使胃酸分泌增加, 胃黏膜血管痉挛, 胃排空延迟, 上皮完整性破坏等<sup>[8]</sup>, 从而导致溃疡的发生或复发, 影响溃疡的愈合。本课题前期研究组织病理结果证明<sup>[4]</sup>, +Gz暴露后, 胃黏膜厚度变薄, 溃疡的

再生腺体扩张, 数目较少, 胃黏膜修复成熟度差, 愈合质量降低。此次本实验结果显示, 与A组相比, B组大鼠胃窦小弯侧可见溃疡病灶, 但面积较小, 且周围胃黏膜无充血、水肿, 无糜烂、出血等, 但B组比较, +Gz暴露后, C、D组大鼠胃黏膜充血、水肿, 溃疡面积较大, 覆有白苔, 且D组表现更显著, 并伴有糜烂, 说明+Gz暴露导致大鼠胃黏膜损伤加重, 延迟溃疡愈合, 且随着+Gz值增加, 损伤结果越严重, 这与前期实验结果相一致。

+Gz暴露对溃疡愈合质量的影响可能导致溃疡容易复发, 溃疡复发是现代医学研究的难点, 与溃疡的愈合质量密切相关, 因此目前消化性溃疡的治疗应着眼于长期疗效, 防治复发。Tarnawski等<sup>[9]</sup>于1991年首先提出了溃疡愈合质



量(quality of ulcer healing, QOUH)的概念,指出溃疡之愈合不仅需黏膜上层的修复,还需黏膜下组织的修复与重建.评价QOUH不仅要强调溃疡局部再生组织结构成熟度,更要重视其功能成熟度及防御能力.其中,GMBF是决定组织功能成熟度的重要因素之一.胃的血液供应十分丰富,主要来自于腹腔干及其分支的6条动脉,即胃左右动脉、胃网膜左右动脉、脾动脉、胃十二指肠动脉,这些动脉沿胃小弯和胃大弯走行吻合形成动脉弓,自动脉弓发出许多小支至胃的前后壁,在胃壁内进一步分支,吻合成网,再分支穿过黏膜肌层营养黏膜层,即形成胃黏膜血流<sup>[10]</sup>.流至胃的血流,绝大多数进入胃黏膜,占胃总血流量的72%<sup>[11]</sup>,在胃黏膜防御、保护机制中处于非常基础的地位<sup>[12]</sup>.胃黏膜正常功能的维持在一定程度上依赖于正常的黏膜血供,GMBF可为黏膜细胞提供氧、营养物质及胃肠肽类激素等,还可及时有效地清除细胞代谢产物和过量的H<sup>+</sup>逆弥散,以维护局部微环境的相对稳定<sup>[13,14]</sup>.有研究发现<sup>[15]</sup>,单纯的减少GMBF即可引起胃溃疡的产生,而增加GMBF可促进溃疡的愈合.同样杨琦等<sup>[16]</sup>证明电针足三里穴可通过增加GMBF发挥对胃黏膜损伤保护作用.而Wang等<sup>[17]</sup>研究结果表明阿司匹林可导致GMBF显著降低,从而使溃疡愈合延迟.

近年来,关于+Gz暴露导致溃疡愈合延迟的相关研究在逐渐增多,不少学者曾考虑与各种因素如神经调节、胃肠肽介导等最终导致的胃黏膜血流减少有关.但至今国内尚未有+Gz暴露后GMBF的定量研究.本实验以实验性胃溃疡大鼠为研究对象,对不同+Gz作用下GMBF的变化情况进行定量测定,结果显示B组大鼠GMBF较A组降低,提示溃疡作为一种组织病理损伤本身会影响黏膜血流;C组较B组GMBF明显减少,且D组与B组比较降低更明显,说明+Gz将导致胃溃疡大鼠GMBF下降,且+Gz值愈高影响愈显著.本实验对GMBF与胃溃疡面积进行相关分析,结果显示二者变化呈明显的负相关性,这表明+Gz作用下GMBF下降可能是影响溃疡愈合的最直接的原因之一,溃疡愈合延迟与GMBF下降密切相关.可能机制为:(1)血流动力学改变:+Gz作用下,血液发生移位,机体通过自主神经调节作用减少胃肠道血供而优先满足大脑的需要<sup>[14]</sup>,在调节过程中,肾上腺素能神经纤维及其末梢释放的去甲肾上腺素和迷走神经及其节前纤维释放的乙酰胆碱发挥重要作用<sup>[18,19]</sup>;(2)神经调节:

+Gz暴露作为一种应激刺激使糖皮质激素和去甲肾上腺素释放增多机体交感神经与迷走神经兴奋,导致黏膜血管收缩、痉挛及使黏膜下静脉短路开放等<sup>[20]</sup>;(3)体液调节:人体中多种生物活性因子与GMBF调节有关,研究证明<sup>[21]</sup>PGs可促进中小动脉平滑肌松弛,血管阻力减小,使GMBF增加;降钙素基因相关肽(calcitonin gene related pept ide, CGRP)是体内最强的血管舒张物质,可通过拮抗缩血管物质活性,促进内皮细胞生长等发挥作用<sup>[22]</sup>;本课题前期实验结果提示<sup>[3]</sup>,+Gz暴露后,溃疡愈合延迟,相应大鼠胃黏膜中PGs及血清中CGRP、NO的含量均降低.因此,考虑可能为+Gz作用下通过改变胃肠肽(CGRP、PGs、ET等)的表达、或细胞因子(肿瘤坏死因子)、一些递质(NO)释放等调节GMBF.致使胃黏膜缺血、缺氧,能量供应不足,从而影响溃疡愈合.

总之,本研究证实,+Gz作用下GMBF的降低与溃疡愈合延迟密切相关,为探讨+Gz导致溃疡愈合延迟的原因,从血供方面提供科学理论依据.并给临床工作者以新的启示,对飞行员溃疡病的治疗,在常规用药的同时,可考虑应用增加胃黏膜血流的药物,可能有助于溃疡的愈合,减少短期内复发的可能性.

#### 4 参考文献

- 1 楚瑞阁,郑林华,谢斌,张小萍.情志影响消化性溃疡愈合质量的研究进展.北京中医药 2008; 27: 147-148
- 2 倪在玉 陈超.胃溃疡与胃黏膜血流.时珍国医国药 2008; 19: 1274-1275
- 3 陈璐,陈英,杨春敏,范勤,韩全利,唐合兰,李静.持续正加速度对实验性大鼠胃溃疡愈合质量的影响.世界华人消化杂志 2013; 21: 1841-1846
- 4 陈璐,杨春敏.持续+Gz暴露对实验性胃溃疡大鼠胃黏膜EGF及EGFR的影响.胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 266-268
- 5 Okabe S, Pfeiffer CJ. Chronicity of acetic acid ulcer in the rat stomach. *Am J Dig Dis* 1972; 17: 619-629 [PMID: 5032686 DOI: 10.1007/BF02231748]
- 6 丁慧波,刘晓伟,陈欣,陈宛圆,肖卫平,董秋安,徐丽.维胃方对实验性大鼠胃溃疡血清NO和NOS的影响.四川中医 2007; 25: 15-17
- 7 陈英,杨春敏,范勤,王建昌.飞行人员消化性溃疡患病特点分析.胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 544-546
- 8 Bhatia V, Tandon RK. Stress and the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 332-339 [PMID: 15740474 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03508.x]
- 9 Tarnawski A, Douglass TG, Stachura J, Krause WJ. Quality of gastric ulcer healing: histological and ultrastructural assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5 Suppl 1: 79-90 [PMID: 1888836]
- 10 刘菲,陈敏敏,郑松柏.增龄对胃黏膜血流影响的研究进展.中国老年学杂志 2013; 33: 3259-3262
- 11 Kawano S, Sato N, Tsuji S, Hayashi N, Tsujii M,

#### ■名词解释

正加速度(+Gz):飞行员飞行时必然受到与加速度相反的惯性离心力作用,其方向由头部指向骨盆(足).在航空医学中称这种加速度为正加速度.+Gz的生理影响主要表现为身体视重增加,器官沿惯性力方向发生变形、移位,流体静压差增大,血液发生惯性转移和重新分布,从而导致各种生理功能障碍.



## ■同行评价

本文研究设计合理, 实验方法比较成熟, 结果和结论可信, 具有一定的指导价值。

- Masuda E, Takei Y, Nagano K, Fusamoto H, Ogihara T. Two-dimensional computer color graphics of gastric mucosal blood distribution in normal subjects and ulcer patients. *Endoscopy* 1991; 23: 317-320 [PMID: 1778134 DOI: 10.1055/s-2007-1010705]
- 12 任建林, 卢雅丕, 潘金水. 胃黏膜保护的基础与临床研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2521-2529
- 13 Sato N, Kawano S, Tsuji S, Ogihara T, Yamada S. Gastric blood flow in ulcer diseases. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995; 208: 14-20 [PMID: 7777796]
- 14 赵锟, 杨春敏, 陈英, 唐合兰. 正加速度对大鼠实验性胃溃疡愈合质量影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1359-1364
- 15 Kawano S, Tsuji S. Role of mucosal blood flow: a conceptional review in gastric mucosal injury and protection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 Suppl: D1-D6 [PMID: 10759213]
- 16 杨琦, 秦明, 黄裕新, 王景杰, 赵保民, 高巍, 王庆莉. 电针对应激大鼠胃黏膜血流及血浆ET, NO, CGRP的影响. 第四军医大学学报 2001; 22: 800-802
- 17 Wang GZ, Huang GP, Yin GL, Zhou G, Guo CJ, Xie CG, Jia BB, Wang JF. Aspirin can elicit the recurrence of gastric ulcer induced with acetic acid in rats. *Cell Physiol Biochem* 2007; 20: 205-212 [PMID: 17595529 DOI: 10.3109/00365529509107756]
- 18 Tache Y. Brainstem neuropeptides and vagal protection of the gastric mucosal against injury: role of prostaglandins, nitric oxide and calcitonin-gene related peptide in capsaicin afferents. *Curr Med Chem* 2012; 19: 35-42 [PMID: 22300074 DOI: 10.2174/092986712803414097]
- 19 Gyires K, Németh J, Zádori ZS. Gastric mucosal protection and central nervous system. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 34-39 [PMID: 22950501]
- 20 Jiménez D, Martín MJ, Pozo D, Alarcón C, Esteban J, Bruseghini L, Esteras A, Motilva V. Mechanisms involved in protection afforded by L-arginine in ibuprofen-induced gastric damage: role of nitric oxide and prostaglandins. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 44-53 [PMID: 11837731]
- 21 Vera-Arzave C, Antonio LC, Arrieta J, Cruz-Hernández G, Velasquez-Mendez AM, Reyes-Ramírez A, Sánchez-Mendoza ME. Gastroprotection of suaveolol, isolated from *Hyptis suaveolens*, against ethanol-induced gastric lesions in Wistar rats: role of prostaglandins, nitric oxide and sulfhydryls. *Molecules* 2012; 17: 8917-8927 [PMID: 22836211 DOI: 10.3390/molecules17088917]
- 22 Mapp PI, McWilliams DF, Turley MJ, Hargrin E, Walsh DA. A role for the sensory neuropeptide calcitonin gene-related peptide in endothelial cell proliferation in vivo. *Br J Pharmacol* 2012; 166: 1261-1271 [PMID: 22233274 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01848.x]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# 电针足三里对功能性消化不良大鼠胃电节律的影响

张月, 张国山, 刘雨儿, 胡薇, 谢慎, 刘密, 常小荣

张月, 张国山, 刘雨儿, 胡薇, 谢慎, 刘密, 常小荣, 湖南中医药大学针灸推拿学院 湖南省长沙市 410007  
国家自然科学基金资助项目, No. 81173326  
湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划基金资助项目, No. 2013-177

湖南省高校创新平台开放基金资助项目, No. 12K087

湖南省研究生创新基金资助项目, No. CX2013B330

湖南省高校科技创新团队支持计划基金资助项目

湖南省针灸推拿学重点学科基金资助项目

作者贡献分布: 此课题由常小荣与刘密共同设计; 动物模型制作、电针干预及胃电图数据采集由张月、张国山及刘雨儿操作完成; 数据分析由胡薇与谢慎完成; 论文写作由张月与张国山完成。

通讯作者: 常小荣, 410007, 湖南省长沙市韶山中路113号, 湖南中医药大学针灸推拿学院. xrchang1956@163.com

电话: 0731-88458187

收稿日期: 2014-06-03 修回日期: 2014-07-10

接受日期: 2014-07-24 在线出版日期: 2014-09-18

## Effect of electroacupuncture at Zusanli on gastric electric rhythm in functional dyspepsia rats

Yue Zhang, Guo-Shan Zhang, Yu-Er Liu, Wei Hu, Shen Xie, Mi Liu, Xiao-Rong Chang

Yue Zhang, Guo-Shan Zhang, Yu-Er Liu, Wei Hu, Shen Xie, Mi Liu, Xiao-Rong Chang, College of Acupuncture and Massage, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81173326; Hunan College Students' Inquiry Learning and Innovative Experiment Plan Funded Projects, No. 2013-177; Colleges and Universities Innovation Platform Open Fund Project of Hunan Province, No. 12K087; Innovation Foundation for Postgraduates of Hunan, No. CX2013B330; the Hunan University Science and Technology Innovation Team Foundation; the Key Discipline Fund of Acupuncture and Massage of Hunan Province

Correspondence to: Xiao-Rong Chang, College of Acupuncture and Massage, Hunan University of Chinese Medicine, 113 Shaoshan Middle Road, Changsha 410007, Hunan Province, China. xrchang1956@163.com

Received: 2014-06-03 Revised: 2014-07-10

Accepted: 2014-07-24 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To observe the influence of electroacupuncture at Zusanli on gastric electric rhythm in functional dyspepsia rats.

**METHODS:** Forty-eight SD rats were randomly divided into 4 groups: a blank group, a model

group, an electroacupuncture group, and a domperidone group, with 12 rats in each group. Functional dyspepsia in rats was induced by moderately stimulating the tail of the rats. After 10 d of treatment, electrogastrograms were obtained in rats in hungry (30 min per rat).

**RESULTS:** The dominant frequency, dominant power and the percentage of normal slow waves in rats in the electroacupuncture group and domperidone group were significantly higher than those in the model group (dominant frequency:  $59.89 \pm 2.930$  vs  $40.50 \pm 2.317$ ,  $49.14 \pm 3.901$  vs  $40.50 \pm 2.317$ ,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ; dominant power:  $0.758 \pm 0.101$  vs  $0.413 \pm 0.086$ ,  $0.612 \pm 0.041$  vs  $0.413 \pm 0.086$ ,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ; percentage of normal slow waves:  $66.72 \pm 1.573$  vs  $55.44 \pm 2.129$ ,  $66.35 \pm 1.534$  vs  $55.44 \pm 2.129$ ,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The percentage of tachygastria and bradygastria in rats in the electroacupuncture group and domperidone group were significantly lower than those in the model group (percentage of tachygastria:  $10.24 \pm 0.931$  vs  $21.07 \pm 0.951$ ,  $9.853 \pm 1.057$  vs  $21.07 \pm 0.951$ ,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ; percentage of bradygastria:  $12.41 \pm 0.503$  vs  $14.90 \pm 0.572$ ,  $12.88 \pm 0.302$  vs  $14.90 \pm 0.572$ ,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** Electroacupuncture at Zusanli could increase the dominant frequency, dominant power and the percentage of normal slow waves, and reduce the percentage of tachygastria and bradygastria in functional dyspepsia rats.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Electroacupuncture; Zusanli; Functional Dyspepsia; Electrogastrogram

Zhang Y, Zhang GS, Liu YE, Hu W, Xie S, Liu M, Chang XR. Effect of electroacupuncture at Zusanli on gastric electric rhythm in functional dyspepsia rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3953-3957 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3953.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3953>

## ■背景资料

针灸治疗功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)由来已久且疗效确切。在临床实际操作过程中, 针灸疗法不仅可以用于胃肠蠕动过缓的患者, 而且可以用于胃肠蠕动亢进的患者, 对功能性胃肠病具有较好的双向调节作用。

## ■同行评议者

李勇, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属市中医院消化科

## ■研发前沿

胃电图是一种能够客观反映胃肠蠕动节律的检测手段,相对于心电图、脑电图而言,胃电图的研发和广泛应用还较为迟缓。随着胃电图检测手段的改进和应用,势必会成为证明针灸对功能性胃肠病具有双向调节作用的最佳手段。

## 摘要

**目的:** 观察电针足三里对功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠胃电节律的影响。

**方法:** 48只SD大鼠随机分为正常组、模型组、电针组和多潘立酮组,每组12只。采用夹尾刺激的方法造成FD大鼠模型,分别治疗10 d后测定各组大鼠空腹胃电图,记录时间30 min。

**结果:** 与模型组相比,电针组和多潘立酮组大鼠胃电图主频率、主功率及正常慢波百分比均明显升高(胃电图主频率分别为 $59.89 \pm 2.930$  vs  $40.50 \pm 2.317$ ,  $49.14 \pm 3.901$  vs  $40.50 \pm 2.317$ ,  $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ;主功率分别为 $0.758 \pm 0.101$  vs  $0.413 \pm 0.086$ ,  $0.612 \pm 0.041$  vs  $0.413 \pm 0.086$ ,  $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ;正常慢波百分比分别为 $66.72 \pm 1.573$  vs  $55.44 \pm 2.129$ ,  $66.35 \pm 1.534$  vs  $55.44 \pm 2.129$ ,  $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),胃动过缓及胃动过速百分比均明显降低(胃动过缓百分比分别为 $10.24 \pm 0.931$  vs  $21.07 \pm 0.951$ ,  $9.853 \pm 1.057$  vs  $21.07 \pm 0.951$ ,  $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ;胃动过速百分比分别为 $12.41 \pm 0.503$  vs  $14.90 \pm 0.572$ ,  $12.88 \pm 0.302$  vs  $14.90 \pm 0.572$ ,  $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。

**结论:** 电针足三里可增加FD大鼠胃电图的主频率、主功率及正常慢波百分比,减少FD大鼠胃动过缓及胃动过速百分比。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 电针; 足三里; 功能性消化不良; 胃电图

**核心提示:** 从本研究结果来看,电针足三里可增加功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠胃电节律的主频率、主功率及正常慢波百分比,减少FD大鼠胃动过缓及胃动过速百分比。

张月, 张国山, 刘雨儿, 胡薇, 谢慎, 刘密, 常小荣. 电针足三里对功能性消化不良大鼠胃电节律的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3953-3957 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3953.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3953>

## ■相关报道

近年来,国内外研究者已分别从胃排空、小肠推进率等侧面入手证实了针灸对功能性胃肠病具有良好的双向调节作用,且这种调节作用的发挥与神经、体液、内分泌等多种因素有关。

## 0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种常见的消化系统疾病,在临床上FD可单独或组合出现餐后饱胀不适、上腹部疼痛、上腹烧灼感、早饱等症状<sup>[1]</sup>。目前,FD发病率呈逐年上升趋势,据国外资料显示约占消化系统疾病的20%-40%,我国的流行病学调查显示普通人群

中有消化不良症状者达18.9%。在消化门诊中,约42%-61%的FD患者存在胃肠动力障碍,严重影响患者的生活质量,已成为困扰人们生活及工作的一大疾病<sup>[2]</sup>。课题组前期研究已经证实,针灸可以从神经体液、胃肠激素等多种途径调节FD患者的胃肠运动,从而改善FD患者的临床症状,具有早期起效迅速、远期疗效稳定、多途径调节、双向平衡调节、心身共治、总有效率高的优势,能够广泛而有效地运用于FD的防治<sup>[3-7]</sup>。本报道在课题组前期研究的基础上,以FD大鼠为受试对象,以电针为干预手段,以促胃肠动力药多潘立酮为对照,观察电针足三里对FD大鼠胃电节律的影响,从而为针灸调节FD患者胃肠运动提供电生理学方面的理论依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 健康SPF级SD大鼠48只,由湖南中医药大学动物实验中心提供。体质量180-200 g,雌雄各半,饲养温度20℃-25℃,湿度50%-70%。随机分为4组:正常组、模型组、电针组和多潘立酮组,每组12只。0.3 mm×25.0 mm华佗牌电针(苏州医疗用品厂有限公司);华佗牌电针治疗仪SDZ-II型(苏州医疗用品厂有限公司);MP150WSW-多导生理信号记录分析系统(美国Biopac公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 造模:** 依据中医理论和FD的病因学理论模拟动物模型,按文献[8]介绍的夹尾刺激方法造成FD大鼠模型:将每6只大鼠放进同一只笼子中,用长海绵钳(海绵钳的尖端用薄海绵包裹并用胶布缠紧)夹大鼠尾巴远端1/3处,以不破皮为度,令其暴怒、寻衅并与其他大鼠厮打,以激怒全笼大鼠,每天8:30、10:30、14:00、16:00各刺激1次,每次30 min,半小时内连续不断地刺激,连续刺激7 d。

**1.2.2 电针:** 穴位定位参考李忠仁主编的《实验针灸学》常用动物穴位定位法及拟人对照法定位,足三里(后三里)位于实验大鼠膝关节后外侧,腓骨小头下约5 mm处。针刺时将大鼠固定于鼠板上,选取双侧足三里穴,毫针直刺入穴位约3 mm后,行提插捻转手法(平补平泻)1 min,然后连接SDZ-II型华佗牌电针治疗仪(苏州医疗用品有限公司),施以疏密波,频率2-100 Hz,强度以动物双下肢轻微颤动为度,时间30 min,1次/d,连续治疗10 d。

**1.2.3 给药:** 多潘立酮购于西安杨森制药有限公司。



表 1 电针足三里对FD大鼠胃电图主频率和主功率的影响 (mean ± SD)

分组	主频率(mHz)	主功率(mV)
正常组	51.40 ± 6.529	0.850 ± 0.233
模型组	40.50 ± 2.317 <sup>b</sup>	0.413 ± 0.086 <sup>b</sup>
电针组	59.89 ± 2.930 <sup>bd</sup>	0.758 ± 0.101 <sup>c</sup>
多潘立酮组	49.14 ± 3.901 <sup>d</sup>	0.612 ± 0.041 <sup>bd</sup>

<sup>b</sup>*P*<0.01 vs 正常组; <sup>c</sup>*P*<0.05, <sup>d</sup>*P*<0.01 vs 模型组. FD: 功能性消化不良.

表 2 电针足三里对FD大鼠胃电图正常慢波百分比的影响 (mean ± SD, %)

分组	正常慢波	胃动过缓	胃动过速	无胃电节律
正常组	65.55 ± 1.938	10.58 ± 0.828	12.65 ± 0.556	10.10 ± 2.698
模型组	55.44 ± 2.129 <sup>b</sup>	21.07 ± 0.951 <sup>b</sup>	14.90 ± 0.572 <sup>b</sup>	8.898 ± 2.545
电针组	66.72 ± 1.573 <sup>d</sup>	10.24 ± 0.931 <sup>d</sup>	12.41 ± 0.503 <sup>d</sup>	10.46 ± 1.754
多潘立酮组	66.35 ± 1.534 <sup>d</sup>	9.853 ± 1.057 <sup>d</sup>	12.88 ± 0.302 <sup>d</sup>	10.44 ± 2.019

<sup>b</sup>*P*<0.01 vs 正常组; <sup>d</sup>*P*<0.01 vs 模型组. FD: 功能性消化不良.

司, 批号: H10910003, 成人用量为30 mg/d. 按动物药量 = 成人剂量 × 0.018(200 g大鼠与70 kg成人表面积比), 每只大鼠每天灌服多潘立酮为2.7 mg/kg. 将多潘立酮片研成细粉末, 配置含药浓度为0.27 mg/mL多潘立酮悬浊液, 用时充分摇匀, 灌胃容积为1 mL/100 g体重, 1次/d, 连续给药10 d.

1.2.4 胃电图测定: 采用MP150WSW-多导生理信号记录分析系统测定大鼠空腹胃电图. 大鼠禁食24 h后用20%乌拉坦(0.5 mL/100 g)腹腔麻醉并仰卧位固定于鼠板上, 用弯剪除去腹正中线的毛发, 以大鼠胸锁联合和耻骨联合连线下1/4与上3/4交点为肚脐, 肚脐与胸剑结合部连线的中点为胃窦体表投影处, 胃窦体表投影处向左旁开1 cm稍上方为胃体体表投影区, 向右旁开1 cm处为相关电极放置区. 分别将三根Ag/AgCl电极垂直刺入胃窦、胃体体表投影区及相关电极放置区, 其中负极与胃窦体表投影区相连, 正极与胃体体表投影区相连, 记录时间30 min.

1.2.5 实验步骤: 48只SD大鼠随机分为正常组、模型组、电针组和多潘立酮组, 每组12只. 除正常组外, 其余3组大鼠采用夹尾刺激的方法造成FD模型. 造模结束后电针组大鼠给予电针足三里治疗10 d, 其他3组大鼠在电针组治疗的同时给予捆绑刺激. 多潘立酮组按1 mL/(100 g·d)的剂量灌服多潘立酮悬浊液10 d, 其他3组大鼠按1 mL/(100 g·d)的剂量灌服生理盐水10 d. 治疗结

束后4组大鼠禁食不禁水24 h, 采用MP150WSW-多导生理信号记录分析系统测定各组大鼠空腹胃电图, 记录时间30 min.

**统计学处理** 所有数据均使用SPSS16.0统计软件进行统计学分析. 计量资料以mean ± SD表示, 首先进行正态性、方差齐性检验. 满足正态性者, 组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA), 方差齐时选择*LSD*法, 方差不齐时选择Dunnett T3法; 不满足正态性时选择秩和检验. *P*<0.05为差别有统计学意义.

## 2 结果

2.1 电针足三里对FD大鼠胃电图主频率和主功率的影响 从表1可以看出, 与正常组相比, 模型组大鼠胃电图的主频率明显下降(*P*<0.01), 与模型组相比, 电针组和多潘立酮组大鼠胃电图的主频率明显升高(*P*<0.01); 与正常组相比, 模型组大鼠胃电图的主功率明显下降(*P*<0.01), 与模型组相比, 电针组和多潘立酮组大鼠胃电图的主功率明显升高(*P*<0.05).

2.2 电针足三里对FD大鼠胃电图正常慢波百分比的影响 从表2可以看出, 与正常组相比, 模型组大鼠的正常慢波百分比明显下降(*P*<0.01), 与模型组相比, 电针组和多潘立酮组大鼠的正常慢波百分比明显升高(*P*<0.01); 与正常组相比, 模型组大鼠的胃动过缓百分比明显增高(*P*<0.01), 与模型组相比, 电针组和多潘立酮组

## ■创新盘点

本研究应用由美国Biopac公司生产的MP-150WSW-多导生理信号记录分析系统, 能够客观的反映针灸对实验动物胃电节律的影响, 并进行实时监控.

■应用要点  
为针灸治疗FD的  
临床应用提供了一  
定的理论基础。

大鼠的胃动过缓百分比明显降低( $P<0.01$ );与正常组相比,模型组大鼠的胃动过速百分比明显增高( $P<0.01$ ),与模型组相比,电针组和多潘立酮组大鼠的胃动过速百分比明显降低( $P<0.01$ );与正常组相比,模型组大鼠的无胃电节律百分比明显增高,但差异无统计学意义,与模型组相比,电针组和多潘立酮组大鼠的无胃电节律百分比明显降低,差异亦无统计学意义。

### 3 讨论

FD系指存在被认为源自胃及十二指肠区域的症状,且无任何可以解释这些症状的器质性、系统性或代谢性疾病。现有研究资料表明,FD与胃肠动力障碍、内脏敏感性的增高、胃肠激素和神经递质的变化、自主神经功能失调、精神社会心理因素、幽门螺杆菌感染、胃酸、遗传基因等诸多因素相关,而胃肠道动力障碍是FD的主要病理生理学基础<sup>[9,10]</sup>。因此,促胃肠道动力药物常被用于改善此类患者的症状,虽然取得了一定的临床疗效,但患者往往需要长期服药。而长期服药不仅加大了产生药物不良反应的风险,同时又增加了患者经济上的负担。

针灸作为祖国传统医学的重要组成部分,在治疗FD方面,已被众多的临床和基础研究所证实。他不仅能够促进FD患者胃排空、小肠推进率,而且对调节胃肠运动的神经体液等因素也有一定的影响,能够很好地改善FD患者的胃肠运动功能<sup>[11-14]</sup>。从现有文献来看,大多数学者在本病的治疗中以足阳明胃经及足太阴脾经穴位为主,足三里尤为多见<sup>[15]</sup>。《灵枢·邪气脏腑病形》曰:“胃病者,腹臌胀,胃脘当心而痛……取之三里”,《灵枢·四时气》记载,“胃气逆则呕苦……取三里以下胃气逆”。足三里属足阳明胃经,为胃之合穴,合穴多用于治疗六腑疾患;为土中之土穴,是强壮要穴和肚腹疾患常用穴,为治疗胃之腑病、经病、气化病及同胃有关的脏腑病变不可缺少的腧穴,对改善脾胃功能,消除脾胃功能失常引起的病理症候有良好功效;足三里有通经活络,健脾和胃之效,常用于治疗胃、十二指肠疾病。故本研究仍以足三里为施术部位,从胃电生理学角度探讨电针足三里调节FD患者胃肠运动的作用机制。

人的胃平滑肌存在生物电现象,正常胃电起搏点位于胃体中部距贲门5-7 cm的区域,起搏电位频率约2.4-3.7次/min,称基本电节律,他控制整个胃的慢波频率向幽门方向传播<sup>[16]</sup>。间质细胞是

分布在消化道自主神经末梢与平滑肌细胞之间的一类特殊细胞,是胃肠道平滑肌的起搏细胞,他不仅具有产生、传播慢波的功能,并能传导肠神经系统至平滑肌的信号<sup>[17]</sup>。胃平滑肌的电活动包括静息膜电位、慢波电位及动作电位,这种生物电可传导到体表,通过体表电极以及带有放大器和滤波器的设备,从腹部胃的体表投影区记录到胃电信号并描绘成曲线,他可以比较客观地反映胃电的节律和功率。慢波也称电控活动或起搏点电位,决定了胃收缩运动的最大频率、传播速度和传播方向。正常慢波百分比、胃动过缓百分比、胃动过速百分比及无胃电节律百分比则可以反映了FD患者胃肠运动的节律性。

本研究结果显示,电针足三里不仅可以提高FD大鼠胃电图低下的主频率及主功率,从而增加FD大鼠胃肠远动的频率及幅度。同时还可以增加FD大鼠胃电图正常慢波百分比,减少FD大鼠胃电图胃动过缓、胃动过速及无胃电节律百分比,从而调节FD大鼠胃电节律紊乱。提示电针足三里可以通过调节FD大鼠胃肠远动的频率、幅度、正常慢波百分比、胃动过缓、胃动过速及无胃电节律百分比,从而达到改善其FD患者胃肠运动障碍的目的。

### 4 参考文献

- 1 李欣,林琳,魏玮.半夏泻心汤加减治疗功能性消化不良60例临床观察.中华中医药杂志 2013; 28: 876-878
- 2 李永静,郭璇,王小娟,徐寅,尹姣,周恒,杜中华,罗燕,刘芸.舒胃汤治疗功能性消化不良肝胃不和型临床研究.湖南中医药大学学报 2013; 33: 65-68
- 3 章海凤,刘未艾,常小荣,刘密,张国山,石佳.隔药饼灸对功能性胃病(肝郁脾虚证)大鼠海马和杏仁核AMPA受体亚基表达的影响.世界华人消化杂志 2013; 21: 1405-1411
- 4 刘未艾,常小荣,刘密,张国山,石佳,章海凤.隔药饼灸对功能性胃病肝郁脾虚模型大鼠胃促生长素与胃肠动力的影响.中华中医药杂志 2013; 28: 1560-1564
- 5 刘未艾,郁保生,常小荣,刘密,章海凤,岳增辉.隔药饼灸对功能性胃病肝郁脾虚模型大鼠胃肠激素及胃肠动力的影响.世界华人消化杂志 2013; 21: 1002-1007
- 6 刘未艾,何亚敏,刘密,刘金芝,常小荣,章海凤.隔药饼灸对肝郁脾虚型功能性胃病大鼠胃排空、小肠推进功能影响等效性随机平行对照研究.实用中医内科杂志 2013; 27: 79-82
- 7 刘未艾,何亚敏,刘密,李金香,常小荣,章海凤.隔药饼灸对功能性胃病肝郁脾虚模型大鼠MTL、GAS、VIP的影响.实用中医内科杂志 2013; 27: 83-85, 90
- 8 郭海军,林洁,李国成,李亦武,陶秀良,罗树星.功能性消化不良的动物模型研究.中国中西医结合消化杂志 2001; 9: 141-142
- 9 仝甲钊,曲波,王蓓蓓,白梅.功能性消化不良的发病机制.世界华人消化杂志 2013; 21: 785-790

- 10 姜海琼, 陆峥, 王兴鹏. 功能性消化不良与社会心理因素的相关性. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 274-277
- 11 方莉. 近十年国内针灸治疗功能性消化不良研究进展. 辽宁中医药大学学报 2012; 14: 77-80
- 12 羊燕群, 侯陈凤, 彭丹, 潘锋, 马志杭, 陈建永. 针刺足三里对FD胃排空及血清Motilin和Ghrelin的影响. 中华中医药学刊 2013; 31: 881-883
- 13 胡晔, 张红星, 周利. 针灸治疗功能性消化不良研究进展. 针灸临床杂志 2012; 28: 60-63
- 14 陈艳, 刘诗. 电针足三里对胃肠功能性疾病作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 705-709
- 15 Takahashi T. Acupuncture for functional gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol* 2006; 41: 408-417 [PMID: 16799881 DOI: 10.1007/s00535]
- 16 杨琦, 黄裕新, 李慧艳, 陈慧群, 秦明, 王景杰. 电针足三里穴促胃动力机制研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 462-465
- 17 谭婧, 金孝岷. Cajal间质细胞的研究进展. 医学综述 2009; 15: 1294-1297

**■同行评价**

本文切合当前中医药的热点和研究重点, 具有一定的现实意义.

编辑 田滢 电编 闫晋利



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.



# 联合用药在自发性脑出血合并上消化道出血中的应用

张应会, 吴平, 武胜

## ■背景资料

自发性脑出血是临床常见重症, 并发症多, 合并消化道出血者临床表现危重, 死亡率高。两者可造成恶性循环, 临床上亟待提高保护神经元及预防消化道出血的治疗效果。

张应会, 吴平, 六盘水市人民医院神经内科 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  
作者贡献分布: 此课题由张应会指导设计; 吴平与武胜完成病例收集、数据处理及论文写作。

通讯作者: 张应会, 副主任医师, 553000, 贵州省六盘水市钟山西路56号, 六盘水市人民医院神经内科. [ixiaomiaol@163.com](mailto:ixiaomiaol@163.com)

收稿日期: 2014-06-27 修回日期: 2014-07-10

接受日期: 2014-07-24 在线出版日期: 2014-09-18

## Combined use of GM1 with proton-pump inhibitors or H2-receptor antagonists for treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage with upper digestive tract hemorrhage

Ying-Hui Zhang, Ping Wu, Sheng Wu

Ying-Hui Zhang, Ping Wu, Department of Neurology, Liupanshui People's Hospital, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China

Sheng Wu, Department of Gastroenterology, Liupanshui People's Hospital, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Ying-Hui Zhang, Associate Chief Physician, Department of Neurology, Liupanshui People's Hospital, 56 Zhongshan West Road, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China. [ixiaomiaol@163.com](mailto:ixiaomiaol@163.com)

Received: 2014-06-27 Revised: 2014-07-10

Accepted: 2014-07-24 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To evaluate the efficacy and safety of combined use of ganglioside (GM1) with proton-pump inhibitors (PPIs) or H2-receptor antagonists (H2RAs) in the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage with upper digestive tract hemorrhage.

**METHODS:** One hundred and eighty patients suffering from spontaneous intracerebral hemorrhage with upper digestive tract hemorrhage were randomly divided into 5 groups, including 4 treatment groups (A-D) and 1 control group (E). The treatment groups were given GM1 combined with different PPIs or H2RAs. Therapeutic outcomes were compared among different groups.

**RESULTS:** After 3 mo of treatment, the effective rates were significantly higher in the treatment groups (A-D: 91.67%, 88.89%, 91.67%, 86.11%) than in the control group (75.00%) ( $P < 0.05$ ). Subjects with bleeding volumes of 10-50 cm<sup>3</sup> in groups A-D showed significant reductions of hematoma volume and edema area on day 7 compared with the control group ( $P < 0.05$ ), while there were no significant differences in subjects with bleeding volumes of 1-10 cm<sup>3</sup> between groups A-D and the control group ( $P > 0.05$ ). The incidence of upper abdominal discomfort and gastric erosion and the positive rate of fecal occult blood testing were significantly higher in groups A-D than in the control group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Combined use of GM1 with PPIs or H2RAs are effective and safe for spontaneous intracerebral hemorrhage with upper digestive tract hemorrhage.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Combined use of drugs; Spontaneous intracerebral hemorrhage; Upper digestive tract hemorrhage

Zhang YH, Wu P, Wu S. Combined use of GM1 with proton-pump inhibitors or H2-receptor antagonists for treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage with upper digestive tract hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3958-3962 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3958.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3958>

## 摘要

**目的:** 评价神经节苷脂(ganglioside, GM1)联合质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPIs)或H2受体拮抗剂(H2-receptor antagonists, H2RAs)在减少自发性脑出血引起的脑部损伤的同时预防和治疗上消化道出血并发症的作用。

**方法:** 将180例病患随机分成5组, 其中4个治疗组(A-D), 1个对照组(E), 治疗组分别给予GM1和不同的PPIs或H2RAs, 对照组予安慰

## ■同行评议者

许玲, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

剂. 比较不同组自发性脑出血病变情况和上消化道出血情况.

**结果:** 治疗3 mo后, 治疗组A-D神经功能恢复程度的有效率(91.67%、88.89%、91.67%、86.11%)与对照组(75.00%)相比, 均有显著差异( $P<0.05$ ). 入院脑血肿体积为10-50 cm<sup>3</sup>时, 治疗组A-D在给药7 d后血肿体积和水肿面积减少程度显著高于对照组( $P<0.05$ ). 入院血肿体积为1-10cm<sup>3</sup>时, 治疗组与对照无显著差异( $P>0.05$ ). 治疗组A-D上腹部不适、大便潜血阳性及胃受累的发生率均低于对照组( $P<0.05$ ).

**结论:** GM1和PPIs或H2RAs联合用药能够在减少自发性脑出血引起的脑部损伤的同时预防和治疗上消化道出血并发症.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 联合用药; 自发性脑出血; 上消化道出血

**核心提示:** 自发性脑出血患者可在使用神经节苷脂(ganglioside)的基础上预防性应用H2受体拮抗剂(H2-receptor antagonists)或质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors), 可显著加快血肿和水肿的吸收速度, 保护神经元, 预防上消化道出血, 安全有效.

张应会, 吴平, 武胜. 联合用药在自发性脑出血合并上消化道出血中的应用. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3958-3962  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3958.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3958>

## 0 引言

自发性脑出血是一种常见的临床综合征, 是由非外伤性脑实质内血管破裂引起的, 在全部脑卒中中约占10%-25%<sup>[1]</sup>. 自发性脑出血常常由情绪激动、过度用力而诱发, 具有高死亡率、高发病率、后遗症严重等特点, 半年后约有80%以上的患者生活不能自理<sup>[2]</sup>. 自发性脑出血常常伴有多种并发症, 上消化道出血就是严重的并发症之一, 其比例要高于其他危重症患者, 且患者死亡率明显增高、预后不良<sup>[3]</sup>. 六盘水市人民医院采用神经节苷脂(ganglioside, GM1)联合抑酸药治疗脑出血并发上消化道出血取得了良好的效果.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 随机收集本市三甲医院发病在72 h内的自发性脑出血患者共180例, 年龄30-75岁, 其中男96例, 女84例. 排除标准: 由外伤、脑部肿瘤

以及血液疾病引起的脑出血患者; 患有溃疡以及有上消化道出血史患者; 患有精神疾病、痴呆症以及正在参加其他药物试验的会影响判断结果的患者.

### 1.2 方法

**1.2.1 分组:** 在保证患者知情并同意的前提下, 按患者入院时间的先后顺序随机分为A-E共5组, 每组36例.

**1.2.2 治疗:** 5组对象分别按如下方式给药, 对比给予GM1与对照组各项指标的差异, 对比给予不同质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPIs)与不同H2受体拮抗剂(H2-receptor antagonists, H2RAs)各项指标的差异.

A组: 肌注GM1 30 mg/d, 口服埃索美拉唑40 mg/d; B组: 肌注GM1 30 mg/d, 口服兰索拉唑40 mg/d; C组: 肌注GM1 30 mg/d, 口服雷尼替丁150 mg/d; D组: 肌注GM1 30 mg/d, 口服法莫替丁40 mg/d; E组: 对照组给予安慰剂, 不给予上述药物.

**1.2.3 观察指标:** (1)观察实验1 d及给药后7 d头颅CT血肿最大层面水肿面积(多田公式计算方法)及体积; (2)检查实验1 d及给药后21 d血尿便常规、凝血功能、肝肾功能、心电图等; (3)观察期间各组患者出现上腹部不适症状的情况, 观察21 d治疗后大便潜血试验阳性情况, 通过胃镜检查胃黏膜是否出现充血、糜烂、水肿以及溃疡的情况, 同时观察是否出现药物的不良反应.

**1.2.4 评价指标:** (1)以发病3 mo后病残程度改善情况即不同组改良Rankin量表评分作为评价指标. 用有效率即临床缺损神经功能的恢复程度充当评定标准. 有效率 $\geq 80\%$ 为基本痊愈; 有效率 $\geq 50\%$ 为显效; 有效率 $\geq 20\%$ 为有效; 有效率 $< 20\%$ 为无效; (2)以血肿体积和水肿面积的减少量作为评价血肿吸收情况的指标; (3)用出现上腹部不适症状的患者数量, 治疗21 d治疗后大便潜血试验阳性的患者的数量、通过胃镜检查胃黏膜出现充血、糜烂、水肿以及溃疡阳性的患者数量作为上消化道出血的评价指标.

**统计学处理** 采用SPSS22.0统计软件进行处理. 计量资料采用mean $\pm$ SD表示, 2组比较采用 $t$ 检验, 计数资料用百分率(%)表示, 采用 $\chi^2$ 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ ,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 治疗3 mo后神经功能恢复程度的有效率** 比较治疗3 mo后, 治疗组A-D神经功能恢复程度的有效率(91.67%、88.89%、91.67%、86.11%)与对

### ■ 研发前沿

不同脑出血量和合并不同并发症的治疗方案是目前临床研究的热点.

### ■ 相关报道

自发性脑出血出血量较高的患者并发症多, 肺炎、上消化道出血、泌尿系感染、肾功能障碍有时候相继出现, 有研究通过多中心随机对照临床试验提出可行的治疗方案并评价患者预后.

## ■创新盘点

本研究排除了既往有消化道溃疡史的患者,个体间异质性低,对判断联合用药在预防消化道溃疡的作用上更加明确。

表 1 治疗3 mo后有效率比较 (%)

分组	痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)
A组	19	10	4	3	91.67
B组	16	12	4	4	88.89
C组	18	9	6	3	91.67
D组	16	13	2	5	86.11
E组	8	14	5	9	75.00

A组: 神经节苷脂+埃索美拉唑; B组: 神经节苷脂+兰索拉唑; C组: 神经节苷脂+雷尼替丁; D组: 神经节苷脂+法莫替丁; E组: 对照组。

表 2 1-10 cm<sup>3</sup>范围内血肿体积比较 (mean ± SD, cm<sup>3</sup>)

分组	实验1 d	实验7 d	血肿体积差值
A组	4.23 ± 2.56	3.57 ± 2.36	0.65 ± 1.57
B组	3.91 ± 3.58	3.46 ± 2.98	0.44 ± 1.36
C组	3.88 ± 1.96	3.39 ± 3.07	0.48 ± 1.19
D组	4.19 ± 3.26	3.66 ± 1.99	0.52 ± 1.78
E组	3.78 ± 2.28	3.34 ± 3.18	0.43 ± 1.23

A组: 神经节苷脂+埃索美拉唑; B组: 神经节苷脂+兰索拉唑; C组: 神经节苷脂+雷尼替丁; D组: 神经节苷脂+法莫替丁; E组: 对照组。

对照组(75.00%)相比,均有显著差异( $P < 0.05$ ,表1)。

**2.2 实验1 d及给药后7 d头颅CT血肿最大层面水肿面积及体积比较** 将血肿分为1-10 cm<sup>3</sup>和10-50 cm<sup>3</sup>两层进行比较。入院脑血肿体积为10-50 cm<sup>3</sup>时,治疗组A-D在给药7 d后血肿体积以及水肿面积减少程度显著高于对照组( $P < 0.05$ ),而在1-10 cm<sup>3</sup>范围内各治疗组与对照组在血肿体积以及水肿面积减少上差异不显著( $P > 0.05$ ,表2-4)。

**2.3 各组之间上消化道出血情况比较** 各组患者服药前均无上腹部不适、大便潜血、胃黏膜充血、糜烂、水肿以及溃疡情况。治疗期间,治疗组A-D出现上腹部不适临床症状的发生率分别为8.33%、11.11%、5.56%、8.33%,对照组出现上腹部不适症状发生率高达36.11%,显著高于治疗组( $P < 0.05$ ),而各治疗组之间无显著性差异( $P > 0.05$ )。治疗后21 d查大便潜血试验,各治疗组阳性率分别为5.56%、2.78%、8.33%、5.56%,对照组阳性率高达41.67%,显著高于各治疗组( $P < 0.05$ ),而各治疗组之间无显著性差异( $P > 0.05$ );各治疗组胃镜复查阳性率分别为11.11%、13.89%、8.33%、11.11%,对照组为38.89%,显著高于各治疗组( $P < 0.05$ ),各治疗组之间无显著性差异( $P > 0.05$ )(表5)。

治疗组和对照组在治疗过程中出现头痛、

腹胀、腹泻等不良反应的发生率均较低,并不影响继续用药。各组数据间进行比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。同时,各组患者用药前后血常规、尿常规、肝肾功能、凝血功能、心电图均无显著变化。用药期间没有观察到明确的药物相关不良反应。

### 3 讨论

自发性脑出血是常见的神经系统重症,其与死亡率密切相关的危险因素包括高龄、低格拉斯哥昏迷量表评分、高出血量、室内出血及深在部位出血<sup>[4]</sup>。当脑出血合并上消化道出血时,患者临床表现危重、并发症多、血压高、意识水平差、死亡率高<sup>[5]</sup>。文献报道脑出血患者中上消化道出血发生率在16%-54%之间<sup>[6,7]</sup>。上消化道出血发生率如此之高的一个重要原因就是出血造成颅内压升高,进而引起胆碱能神经系统过度激活诱发胃酸分泌,同时应激状态下胃黏膜缺血也促发了溃疡的形成<sup>[8,9]</sup>。因此本研究根据脑出血量不同来观察联合用药的效果,证实了脑保护剂应用的同时预防性应用抑酸药对患者预后的积极作用。

GM1主要位于髓鞘、神经元细胞膜和轴突,脑内含量十分丰富,神经受损后内源性GM1不



表 3 10–50 cm<sup>3</sup>范围内血肿体积比较 (mean ± SD, cm<sup>3</sup>)

分组	实验1 d	实验7 d	血肿体积差值
A组	31.88 ± 11.53	14.65 ± 7.15	17.22 ± 12.88
B组	29.87 ± 13.19	13.28 ± 9.66	16.58 ± 13.46
C组	32.33 ± 12.86	15.19 ± 10.95	17.13 ± 14.16
D组	27.80 ± 13.26	13.49 ± 11.76	14.31 ± 9.97
E组	26.47 ± 12.45	18.38 ± 9.78	8.08 ± 10.87

A组: 神经节苷脂+埃索美拉唑; B组: 神经节苷脂+兰索拉唑; C组: 神经节苷脂+雷尼替丁; D组: 神经节苷脂+法莫替丁; E组: 对照组。

表 4 水肿面积比较 (mean ± SD, cm<sup>2</sup>)

分组	实验1 d	实验7 d	水肿面积差值
A组	8.08 ± 5.98	9.32 ± 6.96	-1.23 ± 7.18
B组	7.99 ± 6.31	8.46 ± 7.66	-0.47 ± 8.03
C组	7.56 ± 7.28	8.91 ± 8.31	-1.35 ± 6.68
D组	8.23 ± 6.95	9.43 ± 6.53	-1.20 ± 7.78
E组	7.49 ± 5.84	8.22 ± 7.19	-0.73 ± 8.11

A组: 神经节苷脂+埃索美拉唑; B组: 神经节苷脂+兰索拉唑; C组: 神经节苷脂+雷尼替丁; D组: 神经节苷脂+法莫替丁; E组: 对照组。

表 5 各组之间上消化道出血情况比较 n(%)

分组	上腹部不适	大便潜血	胃镜检查阳性
A组	3(8.33)	2(5.56)	4(11.11)
B组	4(11.11)	1(2.78)	5(13.89)
C组	2(5.56)	3(8.33)	3(8.33)
D组	3(8.33)	2(5.56)	4(11.11)
E组	13(36.11)	15(41.67)	14(38.89)

A组: 神经节苷脂+埃索美拉唑; B组: 神经节苷脂+兰索拉唑; C组: 神经节苷脂+雷尼替丁; D组: 神经节苷脂+法莫替丁; E组: 对照组。

足, 外源性GM1可通过血脑屏障聚集到受损区域防止神经元凋亡, 增强神经突触的可塑性, 减少胆碱能神经元的丢失<sup>[10]</sup>。GM1在临床使用广泛, 包括休克、缺血、缺氧、创伤引起的中枢神经系统损伤和帕金森病、老年痴呆等<sup>[11]</sup>。本实验结果显示, 应用GM1后患者治疗有效率、血肿体积及水肿面积减小率显著高于对照组, 表明保守治疗自发性脑出血时GM1是良好的选择之一。

对于脑出血的患者, 若没有及早应用抑酸药物, 即使患者没有溃疡病史, 其消化道不适症状、胃黏膜糜烂、出血也会影响营养摄

入、吸收甚至出现血容量不足而影响脑出血患者预后<sup>[12]</sup>。本研究的研究对象均为无胃溃疡病史者, 提示患者脑出血后溃疡风险相对较低, 治疗组分别应用了临床常用的两种PPIs和两种H2RAs, 与对照组相比显著改善了溃疡症状, 但各组之间没有统计学差异。有研究<sup>[6,13]</sup>表明H2RAs不能有效地防止脑出血后溃疡的发生, 但其纳入的患者症状较重、格拉斯哥昏迷量表评分较低且患者的胃溃疡病史不清。H2RAs的抑酸效果可在使用后的24–72 h降低<sup>[14,15]</sup>, 由此当脑出血严重及上消化道出血风险较高时, 可能选择抑酸效果更强的PPIs更为合理。

总之, 脑出血的患者联合应用GM1和抑酸药可改善患者神经功能恢复提高患者生活质量。两者之间是否有协同作用以及不同类型的抑酸药物及使用剂量对预后的影响还需进一步研究。

#### 4 参考文献

- 1 Elliott J, Smith M. The acute management of intracerebral hemorrhage: a clinical review. *Anesth Analg* 2010; 110: 1419–1427 [PMID: 20332192 DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181d568c8]
- 2 Fu X, Wong KS, Wei JW, Chen X, Lin Y, Zeng J, Huang R, Gao Q. Factors associated with severity on admission and in-hospital mortality after primary intracerebral hemorrhage in China. *Int J*

#### ■应用要点

对于脑出血的患者可常规在神经节苷脂的基础上应用抑酸药, 病情较轻者可用H2RAs, 病情较重或有消化道溃疡史的患者可选用PPIs。

## ■同行评价

本文有一定的临床指导意义。

- 3 韩红, 于学忠, 郭树彬. 脑出血并发上消化道出血的相关性分析. *中国急救医学* 2007; 27: 696-698
- 4 Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 660-667 [PMID: 24262916 DOI: 10.1136/jnnp-2013-306476]
- 5 Zia E, Engström G, Svensson PJ, Norrving B, Persah-Rasmussen H. Three-year survival and stroke recurrence rates in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 3567-3573 [PMID: 19729603 DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.556324]
- 6 Misra UK, Kalita J, Pandey S, Mandal SK, Srivastava M. A randomized placebo controlled trial of ranitidine versus sucralfate in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage for prevention of gastric hemorrhage. *J Neurol Sci* 2005; 239: 5-10 [PMID: 16182311 DOI: 10.1016/j.jns.2005.07.011]
- 7 Oana K, Narumi S, Chiba M, Suzuki A, Tomita Y, Kanaya H. [Neurogenic gastrointestinal hemorrhage in hypertensive cerebral hemorrhage]. *No Shinkei Geka* 1983; 11: 1261-1268 [PMID: 6608062]
- 8 Lu WY, Rhoney DH, Boling WB, Johnson JD, Smith TC. A review of stress ulcer prophylaxis in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 1997; 41: 416-425; discussion 425-426 [PMID: 9257310]
- 9 Wijedicks EF, Fulgham JR, Batts KP. Gastrointestinal bleeding in stroke. *Stroke* 1994; 25: 2146-2148 [PMID: 7974536]
- 10 Goettl VM, Neff NH, Hadjiconstantinou M. Sciatic nerve axotomy in aged rats: response of motoneurons and the effect of GM1 ganglioside treatment. *Brain Res* 2003; 968: 44-53 [PMID: 12644263]
- 11 张卿, 左萍萍. 神经节苷脂GM1神经保护机制的研究进展. *中国药理学通报* 2004; 20: 1329-1333
- 12 Kraus JJ, Metzler MD, Coplin WM. Critical care issues in stroke and subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2002; 24 Suppl 1: S47-S57 [PMID: 12074437]
- 13 Liu BL, Li B, Zhang X, Fei Z, Hu SJ, Lin W, Gao DK, Zhang L. A randomized controlled study comparing omeprazole and cimetidine for the prophylaxis of stress-related upper gastrointestinal bleeding in patients with intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2013; 118: 115-120 [PMID: 23061387 DOI: 10.3171/2012.9.JNS12170]
- 14 Somberg L, Morris J, Fantus R, Graepel J, Field BG, Lynn R, Karlstadt R. Intermittent intravenous pantoprazole and continuous cimetidine infusion: effect on gastric pH control in critically ill patients at risk of developing stress-related mucosal disease. *J Trauma* 2008; 64: 1202-1210 [PMID: 18469642 DOI: 10.1097/TA.0b013e31815e40b5]
- 15 Netzer P, Gaia C, Sandoz M, Huluk T, Gut A, Halter F, Hüsler J, Inauen W. Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 351-357 [PMID: 10022628 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.857\_y.x]

编辑 田滢 电编 闫晋利



# 食管胃结合部腺癌患者经胸与经腹食管裂孔手术的疗效比较

洪 澜, 郭向东, 吕 静, 汪永寿, 李耀东

洪澜, 郭向东, 吕静, 德阳市人民医院胸外科 四川省德阳市 618000

汪永寿, 李耀东, 德阳市人民医院消化科 四川省德阳市 618000

洪澜, 主治医师, 主要从事食管及纵隔肿瘤的研究。

作者贡献分布: 课题的设计、研究过程及论文写作由洪澜完成; 研究过程、数据分析郭向东、吕静及汪永寿完成; 手术由李耀东指导。

通讯作者: 洪澜, 主治医师, 618000, 四川省德阳市旌阳区泰山北路173号, 德阳市人民医院胸外科. honglansc@163.com  
电话: 0838-2218130

收稿日期: 2014-06-26 修回日期: 2014-07-10

接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-18

## Effects of transthoracic vs transabdominal hiatal approaches for treatment of esophago-gastric junction adenocarcinoma

Lan Hong, Xiang-Dong Guo, Jing Lv, Yong-Shou Wang, Yao-Dong Li

Lan Hong, Xiang-Dong Guo, Jing Lv, Department of Thoracic Surgery, Deyang City People's Hospital, Deyang 618000, Sichuan Province, China

Yong-Shou Wang, Yao-Dong Li, Department of Gastroenterology, Deyang City People's Hospital, Deyang 618000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Lan Hong, Attending Physician, Department of Thoracic Surgery, Deyang City People's Hospital, 173 Taishan North Road, Jingyang District, Deyang 618000, Sichuan Province, China. honglan3815@126.com

Received: 2014-06-26 Revised: 2014-07-10

Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To compare the effects of transthoracic and transabdominal hiatal approaches for the treatment of Siewert types II and III adenocarcinoma of the esophago-gastric junction.

**METHODS:** A total of 350 patients who were pathologically diagnosed with Siewert type II or type III adenocarcinoma of the esophago-gastric junction and underwent surgical treatment at our hospital were included, of whom 148 received surgery *via* the transthoracic approach (transthoracic group) and 202 received

surgery *via* transabdominal hiatal approach (transabdominal hiatal group). Intraoperative parameters, postoperative recovery and complications were compared between the two groups of patients.

**RESULTS:** The number of patients receiving multi-visceral resection was more in the transabdominal hiatal group than in the transthoracic group ( $\chi^2 = 12.744$ ,  $P = 0.002$ ), but the operative time, intraoperative blood loss, length of esophageal resection and number of patients receiving transfusion were lower in the transabdominal hiatal group ( $P = 0.039$ ,  $0.011$ ,  $0.009$ ,  $0.000$ ). Postoperative pain score and antibiotic use duration in the transthoracic group were significantly higher than those in the transabdominal hiatal group ( $t = 5.879$ ,  $9.388$ ,  $P = 0.005$ ,  $0.000$ ), and the length of hospital stay, postoperative hospitalization cost, reoperation, and readmission rate showed the same trend ( $P = 0.027$ ,  $0.021$ ,  $0.048$ ,  $0.025$ ). Although the rates of abdominal cavity infection and anastomotic stenosis showed no statistical differences between the two groups ( $\chi^2 = 1.524$ ,  $0.149$ ,  $P = 0.217$ ,  $0.700$ ), the rates of lung infection, postoperative bleeding and anastomotic leakage were significantly higher in the transthoracic group than in the transabdominal hiatal group ( $\chi^2 = 9.031$ ,  $9.031$ ,  $4.215$ ,  $P = 0.003$ ,  $0.040$ ,  $0.024$ ).

**CONCLUSION:** Patients with type II or III adenocarcinoma of the esophago-gastric junction treated *via* the transabdominal hiatal approach suffered from less intraoperative trauma and had quicker recovery and lower incidence of complications.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction; Cardia cancer; Surgical approach

Hong L, Guo XD, Lv J, Wang YS, Li YD. Effects of transthoracic vs transabdominal hiatal approaches for

## ■背景资料

目前,对于Siewert I型食管胃结合部腺癌采用胸腹联合清扫膈上下淋巴结的手术方法已在医疗界达到共识,但Siewert II、III型因其位置深入、结构复杂,选择经胸或经腹食管裂孔的手术入路尚存在较大争议。

## ■同行评议者

李苏宜, 教授, 主任医师, 安徽省肿瘤医院肿瘤内科



## ■研究前沿

本研究即通过收集Siewert II型及III型的患者的手术及临床治疗资料进行回顾性分析,旨在比较经胸及经腹食管裂孔入路手术治疗对食管胃结合部腺癌患者的疗效。

treatment of esophago-gastric junction adenocarcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(26): 3963-3967 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3963.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.3963>

## 摘要

**目的:** 探究经胸与经腹食管裂孔手术对食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophago-gastric junction, AEG)患者中Siewert II型和III型的效果比较。

**方法:** 收集德阳市人民医院收治并进行手术治疗的Siewert II型及III型患者共350例,其中胸外科收治148例(经胸组)、普通外科收治202例(经腹食管组)。分别由胸外科和普通外科医师对两组患者施行经胸入路手术以及经腹食管裂孔入路手术。由专业医护人员记录两组患者术中以及术后恢复和合并症情况。

**结果:** 经腹食管裂孔手术治疗组需进行联合脏器切除的患者数多于经胸手术治疗组( $\chi^2 = 12.744, P = 0.002$ ),而手术时间、术中出血量、食管切除长度以及术中输血患者数均小于经胸手术组( $t = 3.127, 5.719, 4.124, \chi^2 = 14.435, P = 0.039, 0.011, 0.009, 0.000$ );对两组患者在术后的治疗情况进行比较,经胸手术组的术后疼痛评分以及抗生素应用时间均高于经腹食管裂孔手术组( $t = 5.879, 9.388, P = 0.005, 0.000$ ),且术后住院时间、住院总费用、再手术及再入院率也高于经腹食管裂孔手术组( $t = 2.030, 2.389, \chi^2 = 5.956, 7.435, P = 0.027, 0.021, 0.048, 0.025$ );两组患者腹腔感染、吻合口狭窄概率无统计学差异( $\chi^2 = 1.524, 0.149, P = 0.217, 0.700$ ),而在发生胸肺感染、术后出血以及吻合口漏等方面,经胸手术组均高于经腹食管裂孔手术组( $\chi^2 = 9.031, 4.215, 5.075, P = 0.003, 0.040, 0.024$ )。

**结论:** 经腹食管裂孔手术方式治疗的Siewert II、III型AEG患者术中遭受创伤小、术后恢复快且恢复效果好,合并症发生率低,值得临床上广泛选用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 食管胃结合部腺癌;贲门癌;手术路径

**核心提示:** 患者术后并发症对病情的转归具有重要影响,经胸及经腹食管裂孔手术患者腹腔感染、吻合口狭窄概率无统计学差异,而在发生胸肺感染、术后出血以及吻合口漏等方面,经胸手

术组均高于经腹食管裂孔手术组,这与本研究中患者术后恢复情况结果一致。

洪澜, 郭向东, 吕静, 汪永寿, 李耀东. 食管胃结合部腺癌患者经胸与经腹食管裂孔手术的疗效比较. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3963-3967 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3963.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.3963>

## 0 引言

食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophago-gastric junction, AEG)是指原发于或主要占据食管胃黏膜交界线上下5 cm的消化系癌肿。AEG被定义为3种类型,称为Siewert分型。I型为食管胃结合部(esophago-gastric junction, EGJ)上1-5 cm的远处食管腺癌,II型为EGJ上1 cm至EGJ下2 cm处的结合部腺癌,III型为EGJ下2-5 cm的近端胃腺癌<sup>[1]</sup>。目前,对于Siewert I型采用胸腹联合加清扫膈上下淋巴结的手术方法已在医疗界达到共识<sup>[2]</sup>,但Siewert II、III型因其位置深入、结构复杂,选择经胸或经腹食管裂孔的手术入路尚存在较大争议。本研究即通过收集Siewert II型及III型的患者的手术及临床治疗资料进行回顾性分析,旨在比较经胸及经腹食管裂孔入路手术治疗对食管胃结合部腺癌患者的疗效。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集德阳市人民医院在2009-01/2014-01收治并进行手术治疗的Siewert II型及III型患者共350例,其中胸外科收治148例(经胸组),普通外科收治202例(经腹食管组)。患者均经术前胃镜及术后病理检查后被诊断为Siewert II型或III型患者共350例,排除肿瘤发生转移及术前接受化疗者。两组患者在性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)麻醉分级、合并症以及TNM分期等方面均无统计学差异,具有可比性(表1, 2)。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 所有患者进行手术前均经术前谈话取得家属知情同意,并行常规胃镜、血生化以及肿瘤标志物检查,对患者心肺耐受力做全面评价。胸外科医师对经胸组患者行经胸膈全胃及近端胃切除术进行食管残胃吻合或食管空肠胆总管空肠吻合术(Roux-en-Y)吻合术,淋巴结清扫术(胸部食管旁淋巴结、膈上下淋巴结以及

表 1 两组患者的性别、年龄、BMI以及TNM分期等基础资料比较

分组	n	性别(n)		年龄 (岁, mean $\pm$ SD)	BMI (kg/m <sup>2</sup> , mean $\pm$ SD)	TNM分期(n)		
		男	女			I	II	III
经胸组	148	123	25	63.2 $\pm$ 9.7	25.7 $\pm$ 2.0	18	54	76
经腹食管组	202	167	35	64.1 $\pm$ 8.9	26.9 $\pm$ 3.1	25	66	111
统计值	—	$\chi^2 = 0.011$		$t = 0.057$	$t = 0.883$	$\chi^2 = 0.573$		
P值	—	0.915		0.843	0.327	0.751		

BMI: 身体质量指数。

表 2 两组患者的合并症以及ASA分级等基础资料比较(n)

分组	n	合并症				ASA分级		
		高血压	高血脂	冠心病	营养不良	I	II	III
经胸组	148	20	14	32	12	5	98	45
经腹食管组	202	26	26	57	21	10	134	58
$\chi^2$ 值	—	0.917				0.576		
P值	—	0.821				0.750		

胃周淋巴结)。而经腹食管组由普通外科医师对患者施行经腹食管裂孔全胃及近端胃切除术后进行吻合,清扫淋巴结(膈下淋巴结、膈肌脚旁淋巴结)。

1.2.2 疗效评价: 手术过程中由专业医护人员对患者术中出血量及输血量,手术时间及食管切除长度进行测量并分析,术后记录患者住院天数及费用、再手术及再入院率和抗生素应用时间。

**统计学处理** 所有数据均采用SPSS20.0进行处理,计量数据以mean  $\pm$  SD表示,使用 $t$ 检验,组间比较使用单因素方差分析(AVONA检验),计数资料使用 $\chi^2$ 检验或四格表确切概率分析。所有统计检验均为双侧概率检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者术中情况比较 对两组患者在手术中的情况进行比较,经腹食管裂孔手术治疗组需进行联合脏器切除的患者数多于经胸手术组( $\chi^2 = 12.744$ ,  $P = 0.002$ ),而手术时间、术中出血量、食管切除长度以及术中输血患者数均小于经胸手术组( $t = 3.127$ 、 $5.719$ 、 $4.124$ ,  $\chi^2 = 14.435$ ,  $P = 0.039$ 、 $0.011$ 、 $0.009$ 、 $0.000$ ),差异均具有统计学意义(表3)。

2.2 两组患者术后治疗情况比较 对两组患者在术后的治疗情况进行比较,经胸手术组的术后疼痛评分以及抗生素应用时间均高于经腹食管裂孔手术组( $t = 5.879$ 、 $9.388$ ,  $P = 0.005$ 、 $0.000$ ),

且术后住院时间、住院总费用、再手术及再入院率也高于经腹食管裂孔手术组( $t = 2.030$ 、 $2.389$ ,  $\chi^2 = 5.956$ 、 $7.435$ ,  $P = 0.027$ 、 $0.021$ 、 $0.048$ 、 $0.025$ ),差异均具有统计学意义(表4)。

2.3 两组患者术后发生并发症比较 对两组患者术后发生的并发症分别进行比较,患者腹腔感染、吻合口狭窄概率无统计学差异( $\chi^2 = 1.524$ 、 $0.149$ ,  $P = 0.217$ 、 $0.700$ ),而在发生胸肺感染、术后出血以及吻合口漏等方面,经胸手术组均高于经腹食管裂孔手术组( $\chi^2 = 9.031$ 、 $4.215$ 、 $5.075$ ,  $P = 0.003$ 、 $0.040$ 、 $0.024$ ),差异均具有统计学意义(表5)。

## 3 讨论

AEG中Siewert II型及III型一般多发生于亚洲人群中,与幽门螺杆菌的感染与肠上皮发生化生密切相关<sup>[3,4]</sup>。目前对Siewert I型的患者一般进行经左右胸腔切除病变组织,可收到良好效果,而II型和III型与淋巴结转移关系密切、位置偏下,因此采用何种手术径路一直在医疗界存在较大争议<sup>[5,6]</sup>。荷兰学者曾进行随机临床对照实验,验证两种手术后患者的5年生存率并无统计学差异,而在术中以及术后治疗和合并症方面尚未进行深入探究<sup>[7]</sup>。为了比较经胸及经腹食管裂孔手术治疗对食管胃结合部腺癌患者的疗效,德阳市人民医院通过收集Siewert II型及III型患者的手术及临床治疗资料进行回顾性分析而得出确切结论,以便为临床治疗选择术式提供依据。

## ■相关报道

荷兰学者曾进行随机临床对照实验,验证两种手术后患者的5年生存率并无统计学差异,而在术中以及术后治疗和合并症方面尚未进行深入探究。

## ■应用要点

经腹食管裂孔手术治疗组患者的手术时间、术中出血量、术中输血患者数以及食管切除长度均小于经胸手术组,此结果提示与经胸手术相比,经腹食管裂孔手术存在明显优势。

表 3 两组患者术中情况比较(mean ± SD)

分组	n	联合脏器切除(n)			手术时间 (min)	术中出血量 (mL)	术中输血 (n)	食管切除长度 (cm)
		脾	胰体尾	其他				
经胸组	148	5	4	3	205 ± 27	322 ± 97	51	4.2 ± 1.0
经腹食管组	202	23	20	6	149 ± 50	201 ± 157	34	3.7 ± 1.1
统计值	—	$\chi^2 = 1.258$			$t = 3.127$	$t = 5.719$	$\chi^2 = 14.435$	$t = 4.124$
P值	—	0.533			0.039	0.011	0.000	0.009

表 4 两组患者术后治疗情况比较(mean ± SD)

分组	n	术后住院时间 (d)	抗生素应用时间 (d)	再次手术 (n)	住院费用 (万元)	术后疼痛评分 (分)	术后再入院 (n)
经胸组	148	15.2 ± 5.1	7.2 ± 2.5	4	4.9 ± 1.7	5.9 ± 1.7	8
经腹食管组	202	12.7 ± 4.1	3.0 ± 1.1	1	4.2 ± 0.9	4.6 ± 1.8	4
统计值	—	$t = 2.030$	$t = 9.388$	$\chi^2 = 5.956$	$t = 2.389$	$t = 5.879$	$\chi^2 = 7.435$
P值	—	0.027	0.000	0.048	0.021	0.005	0.025

表 5 两组患者术后发生并发症情况比较(n)

分组	n	胸肺部感染	腹腔感染	术后出血	吻合口狭窄	吻合口漏
经胸组	148	21	2	5	3	10
经腹食管组	202	10	7	1	3	4
$\chi^2$ 值	—	9.031	1.524	4.215	0.149	5.075
P值	—	0.003	0.217	0.040	0.700	0.024

经腹食管裂孔手术治疗组患者的手术时间、术中出血量、术中输血患者数以及食管切除长度均小于经胸手术组,此结果提示与经胸手术相比,经腹食管裂孔手术存在明显优势。这可能由于AEG患者存在不同程度的淋巴结转移,常转移至腹主动脉周围淋巴结以及胃周淋巴结等,经腹食管裂孔路径进入腹部进行手术,更容易将胃肠恢复到正常位置,切除多余内脏组织并清除淋巴结,使术中失血量较少从而减少手术时间<sup>[8-11]</sup>。此术式侵袭性较少,且可同时检查腹腔内脏器并及时纠正畸形,为患者后期愈合提供良好基础<sup>[12]</sup>。因此,在减少手术过程的创伤方面,医师在选择术式时应以经腹食管裂孔手术为主,尽量减少手术对患者的影响。

对两组患者在术后的治疗情况进行比较,经胸手术组的术后疼痛评分、抗生素应用时间、术后住院时间、住院总费用、再手术及再入院率均高于经腹食管裂孔手术组,提示经腹食管裂孔手术组患者术后恢复情况优于经胸手术组,其术后疼痛轻,感染率发生低,复发率低。可能

的原因经腹食管裂孔进行手术比经胸路径更加有利于淋巴结的彻底清扫<sup>[13-15]</sup>。AEG的淋巴结转移主要为腹部,一般集中于贲门周围淋巴结和胃小弯侧淋巴结,经胸路进入腹腔进行淋巴结清扫时容易遗漏,而经腹食管裂孔进行清扫较为完全,这是此术式改善AEG患者预后的重要原因之一<sup>[16]</sup>。

患者术后并发症对病情的转归具有重要影响,经胸及经腹食管裂孔手术患者腹腔感染、吻合口狭窄概率无统计学差异,而在发生胸肺感染、术后出血以及吻合口漏等方面,经胸手术组均高于经腹食管裂孔手术组,这与本研究中患者术后恢复情况结果一致。由于淋巴结清扫不完全,极其引起腹腔内的二次感染,影响患者吻合口愈合,出现术后出血以及吻合口漏等<sup>[17,18]</sup>。而经胸入路手术虽然视野显露明显,但创伤大且对心肺影响严重,在无禁忌证的情况下尽量选用经腹食管裂孔手术方式进行治疗<sup>[19,20]</sup>。

总之,经腹食管裂孔手术方式治疗的Siewert II、III型AEG患者术中遭受创伤小、术后恢



复快且恢复效果好, 合并症发生率低, 优于经胸入路进行手术者. 因此, 在合理评估AEG患者病情的同时, 应优先选用经腹食管裂孔手术方式进行诊治.

#### 4 参考文献

- 1 孟涛, 王飞, 张茜, 王海江. POSSUM评分系统预测高龄食管胃结合部腺癌术后并发症风险的临床应用研究. *中国全科医学* 2012; 15: 2626-2628
- 2 官国先, 蒋伟忠, 刘星, 陈致奋, 卢辉山, 张祥福. 不同手术径路治疗Siewert II型食管胃结合部腺癌的疗效评价. *中华普通外科杂志* 2011; 26: 721-725
- 3 Hulpuş R, Constantinoiu S, Bratu D, Dumitra A, Sabău A, Sabău D, Ursache E, Negreanu L, Smarandache CG. Superior socio-medical alternative to feeding gastrostomy and jejunostomy in advanced esophago-gastric junction adenocarcinoma. *Chirurgia (Bucur)* 2013; 108: 451-455 [PMID: 23958084]
- 4 季加孚, 季鑫. 食管胃结合部腺癌的外科治疗. *中华消化外科杂志* 2014; 13: 81-84
- 5 Kamolz LP, Stiglbauer W, Längle F. Palmar metastasis of an adenocarcinoma of the esophago-gastric-junction: First case report. *Int J Surg Case Rep* 2012; 3: 412-414 [PMID: 22705576 DOI: 10.1016/j.ijscr.2012.05.005]
- 6 de Manzoni G, Zanoni A, Giacomuzzi S. Treatment of esophago-gastric junction adenocarcinoma. *Ann Ital Chir* 2012; 83: 208-214 [PMID: 22595732]
- 7 Nakajima Y, Fujiwara N, Ryotokuji T, Ohta S, Okada T, Miyawaki Y, Hoshino A, Jirawat S, Tokairin Y, Kawada K, Nishikage T, Nagai K, Kawano T. A pilot trial of S-1 plus irinotecan chemotherapy for esophageal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 2182-2185 [PMID: 22366525 DOI: 10.5754/hge11997]
- 8 邵永胜, 张应天, 彭开勤, 潘捷, 冯燕, 余阳, 吴文良. 食管胃结合部腺癌的淋巴结转移规律. *中华实验外科杂志* 2011; 28: 1574-1576
- 9 Montenovo MI, Chambers K, Pellegrini CA, Oelschlager BK. Outcomes of laparoscopic-assisted transhiatal esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction. *Dis Esophagus* 2011; 24: 430-436 [PMID: 21309915 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2010.01165.x]
- 10 Butte JM, Becker F, Visscher A, Waugh E, Meneses M, Court I, Parada H, DE LA Fuente H. [Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: retrospective analysis of 39 patients]. *Rev Med Chil* 2010; 138: 53-60 [PMID: 20361151 DOI: /S0034-98872010000100007]
- 11 钱涛, 周松阳. Siewert II型食管胃结合部腺癌的淋巴结转移规律探讨. *山东医药* 2013; 53: 72-73
- 12 孙益红, 汪学非. 食管胃结合部腺癌的微创外科治疗. *中华消化外科杂志* 2014; 13: 89-91
- 13 Jayaprakash N, O'Kelly F, Lim KT, Reynolds JV. Management of synchronous adenocarcinoma of the esophago-gastric junction and ampulla of Vater: case report of a surgically challenging condition. *Patient Saf Surg* 2009; 3: 23 [PMID: 19785744 DOI: 10.1186/1754-9493-3-23]
- 14 Kripp M, Ströbel P, Dinter D, Lukan N, Hochhaus A, Hofheinz RD. Alpha-fetoprotein expressing metastatic adenocarcinoma of the esophago-gastric junction responding favorably to capecitabine and oxaliplatin. *Anticancer Drugs* 2009; 20: 75-78 [PMID: 19343004 DOI: 10.1097/CAD.0b013e328312659a]
- 15 Bîrlă R, Iosif C, Mocanu A, Gîndea C, Hoară P, Pănaiteşcu E, Constantinoiu S. [Long-term survival after eso-gastrectomy for esophagogastric junction adenocarcinoma--prospective study]. *Chirurgia (Bucur)* 2008; 103: 635-642 [PMID: 19274907]
- 16 Bîrlă R, Iosif C, Gîndea C, Hoară P, Constantinoiu S. [Treatment of the esophago-gastric junction adenocarcinoma]. *Chirurgia (Bucur)* 2008; 103: 143-153 [PMID: 18457092]
- 17 Doecke J, Zhao ZZ, Pandeya N, Sadeghi S, Stark M, Green AC, Hayward NK, Webb PM, Whiteman DC. Polymorphisms in MGMT and DNA repair genes and the risk of esophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2008; 123: 174-180 [PMID: 18386788 DOI: 10.1002/ijc.23410]
- 18 Portale G, Costantini M, Zaninotto G, Ruol A, Guirrola E, Rampado S, Ancona E. Pseudoachalasia: not only esophago-gastric cancer. *Dis Esophagus* 2007; 20: 168-172 [PMID: 17439602 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00664.x]
- 19 Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg* 2006; 95: 260-269 [PMID: 17249275 DOI: 10.1177/145749690609500409]
- 20 Koufujii K, Shirouzu K, Aoyagi K, Yano S, Miyagi M, Imaizumi T, Takeda J. Surgery and clinicopathological features of gastric adenocarcinoma involving the esophago-gastric junction. *Kurume Med J* 2005; 52: 73-79 [PMID: 16422172 DOI: 10.2739/ku-rumemedj.52.73]

#### ■同行评价

本研究选题合理, 方法科学, 结果可靠, 有一定的参考价值.

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



## 解毒消痛冲剂对胃溃疡活动期毒热病因要素的干预效果

伍建光, 赖俊宇

### ■背景资料

胃溃疡(gastric ulcer, GU)属于常见消化系统疾病,发病原因复杂。目前临床上多认为胃酸分泌过多、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、非甾体类抗炎药物应激以及心理因素等为引发GU的主要病因。传统中医学认为饮食不节、情志不畅、劳累过度、嗜好烟酒等均可引起GU发病。

伍建光, 赖俊宇, 江西中医药大学附属医院心血管病科 江西省南昌市 330006

伍建光, 副主任中医师, 主要从事从事心血管科、内科、中医经典张仲景理论研究。

作者贡献分布: 本文由伍建光与赖俊宇共同完成。

通讯作者: 伍建光, 副主任中医师, 330006, 江西省南昌市八一大道445号, 江西中医药大学附属医院心血管病科。

ggx-323@163.com

电话: 0791-86360490

收稿日期: 2014-05-31 修回日期: 2014-07-09

接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-18

### Clinical effects of Jiedu Xiaoyong granules in treatment of active gastric ulcer

Jian-Guang Wu, Jun-Yu Lai

Jian-Guang Wu, Jun-Yu Lai, Department of Cardiovascular Diseases, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine Hospital, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Jian-Guang Wu, Associate Chief Physician, Department of Cardiovascular Diseases, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine Hospital, 445 Bayi Avenue, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. ggx-323@163.com

Received: 2014-05-31 Revised: 2014-07-09

Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-18

### Abstract

**AIM:** To assess the clinical effects of Jiedu Xiaoyong granules in the treatment of active gastric ulcer (GU).

**METHODS:** Ninety-eight patients with active GU were randomly divided into either an experiment group or a control group. The experiment group was treated with Jiedu Xiaoyong granules, and the control group was treated with Anweiyang capsules. The traditional Chinese medicine symptom scores, the disappearance rates of yellow tongue coating and white greasy moss, the eradication rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), clinical effect and adverse reactions were compared between the two groups.

**RESULTS:** The scores of traditional Chinese medicine symptoms in both groups were significantly lower after treatment than before treatment (1.31

$\pm 1.22$  vs  $4.11 \pm 1.42$ ,  $0.91 \pm 1.19$  vs  $3.02 \pm 1.11$ ,  $0.92 \pm 1.29$  vs  $3.13 \pm 1.06$ ,  $0.50 \pm 0.71$  vs  $1.98 \pm 0.91$ ,  $0.42 \pm 0.39$  vs  $1.84 \pm 0.69$ ,  $0.62 \pm 0.60$  vs  $1.61 \pm 0.80$ ,  $2.33 \pm 1.30$  vs  $4.12 \pm 1.40$ ,  $1.52 \pm 1.38$  vs  $2.98 \pm 1.10$ ,  $1.60 \pm 0.88$  vs  $3.12 \pm 1.08$ ,  $1.01 \pm 0.69$  vs  $2.00 \pm 0.88$ ,  $0.79 \pm 0.80$  vs  $1.82 \pm 0.80$ ,  $0.91 \pm 0.79$  vs  $1.62 \pm 0.79$ ;  $P < 0.05$ ); the decreases in the scores of traditional Chinese medicine symptoms in the experiment group were significantly higher than those in the control group ( $1.31 \pm 1.22$  vs  $2.33 \pm 1.30$ ,  $0.91 \pm 1.19$  vs  $1.52 \pm 1.38$ ,  $0.92 \pm 1.29$  vs  $1.60 \pm 0.88$ ,  $0.50 \pm 0.71$  vs  $1.01 \pm 0.69$ ,  $0.42 \pm 0.39$  vs  $0.79 \pm 0.80$ ,  $0.62 \pm 0.60$  vs  $0.91 \pm 0.79$ ;  $P < 0.05$ ). The disappearance rates of yellow tongue coating and white greasy moss as well as the eradication rate of *H. pylori* in the experiment group were significantly higher than those in the control group (77.55% vs 42.86%, 65.31% vs 38.78%;  $P < 0.05$ ). The recovery rate and total effective rate in the experiment group were also significantly higher than those in the control group (67.35% vs 34.69%, 97.96% vs 75.51%;  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Jiedu Xiaoyong granules can improve Chinese medicine symptoms and tongue image in patients with active GU, and is associated with a high eradication rate of *H. pylori*, distinct clinical effects, and very few adverse reactions.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastric ulcer; Heat toxicity; Jiedu Xiaoyong granules; Anweiyang capsules; Intervention effect

Wu JG, Lai JY. Clinical effects of Jiedu Xiaoyong granules in treatment of active gastric ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3968-3971 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3968.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3968>

### 摘要

**目的:** 探讨针对胃溃疡(gastric ulcer, GU)活动期毒热病因要素的中药干预效果。

**方法:** 按照随机数字表法将江西中医药大学

### ■同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

附属医院收治的98例GU患者均分为实验组和对照组, 实验组患者给予解毒消痈冲剂治疗, 对照组患者给予安胃疡胶囊治疗, 比较两组患者治疗后中医症状评分改善情况、黄苔或黄腻苔、白腻苔消失率、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除率、临床疗效以及治疗期间不良反应发生情况。

**结果:** 两组患者治疗后各项中医症状评分均显著下降, 与治疗前比较, ( $1.31 \pm 1.22$  vs  $4.11 \pm 1.42$ )、( $0.91 \pm 1.19$  vs  $3.02 \pm 1.11$ )、( $0.92 \pm 1.29$  vs  $3.13 \pm 1.06$ )、( $0.50 \pm 0.71$  vs  $1.98 \pm 0.91$ )、( $0.42 \pm 0.39$  vs  $1.84 \pm 0.69$ )、( $0.62 \pm 0.60$  vs  $1.61 \pm 0.80$ )、( $2.33 \pm 1.30$  vs  $4.12 \pm 1.40$ )、( $1.52 \pm 1.38$  vs  $2.98 \pm 1.10$ )、( $1.60 \pm 0.88$  vs  $3.12 \pm 1.08$ )、( $1.01 \pm 0.69$  vs  $2.00 \pm 0.88$ )、( $0.79 \pm 0.80$  vs  $1.82 \pm 0.80$ )、( $0.91 \pm 0.79$  vs  $1.62 \pm 0.79$ ), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 实验组患者治疗后各项中医症状评分下降幅度均显著高于对照组, ( $1.31 \pm 1.22$  vs  $2.33 \pm 1.30$ )、( $0.91 \pm 1.19$  vs  $1.52 \pm 1.38$ )、( $0.92 \pm 1.29$  vs  $1.60 \pm 0.88$ )、( $0.50 \pm 0.71$  vs  $1.01 \pm 0.69$ )、( $0.42 \pm 0.39$  vs  $0.79 \pm 0.80$ )、( $0.62 \pm 0.60$  vs  $0.91 \pm 0.79$ ), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 实验组患者治疗后黄苔或黄腻苔、白腻苔消失率和*H. pylori*根除率均显著高于对照组, ( $77.55\%$  vs  $42.86\%$ )、( $65.31\%$  vs  $38.78\%$ ), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 实验组患者痊愈率和总有效率均显著高于对照组, ( $67.35\%$  vs  $34.69\%$ )、( $97.96\%$  vs  $75.51\%$ ), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**结论:** 解毒消痈冲剂能够有效改善GU患者中医症状和舌像, *H. pylori*根除率高, 临床疗效显著, 无不良反应, 可作为治疗活动期GU的优选药物。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胃溃疡; 毒热; 解毒消痈冲剂; 安胃疡胶囊; 干预效果

**核心提示:** 本研究结果显示, 解毒消痈冲剂在降低患者各项中医症状评、改善舌像、根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)和临床疗效上均显著优于安胃疡胶囊, 提示解毒消痈冲剂对改善胃溃疡(gastric ulcer)患者活动期毒热症状有更强的疗效。另外, 两组患者治疗期间血液检验、尿液检验、大便检验、肝肾功能检查及心电图均未发现异常, 无一例发生明显不良反应。提示两种中成药安全性均较高, 无明显不良反应。

伍建光, 赖俊宇. 解毒消痈冲剂对胃溃疡活动期毒热病因要素的干预效果. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3968–3971  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3968.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3968>

## 0 引言

胃溃疡(gastric ulcer, GU)属于常见消化系疾病, 发病原因复杂. 目前临床上多认为胃酸分泌过多、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、非甾体类抗炎药物应激以及心理因素等为引发GU的主要病因<sup>[1]</sup>. 传统中医学认为饮食不节、情志不畅、劳累过度、嗜好烟酒等均可引起GU发病<sup>[2]</sup>. 江西中医药大学附属医院针对GU活动期毒热病因要素采取清热解毒、消痈生肌的中药制剂进行治疗, 已经取得了较为满意的临床效果, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2013-02/2014-02江西中医药大学附属医院收治的98例GU患者作为研究对象. 所有患者均符合《实用内科学(第14版)》<sup>[3]</sup>中GU西医诊断标准和《中药新药临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>中GU中医诊断标准, 经胃镜证实为GU活动期, 临床主要表现为长期反复发生的周期性、节律性慢性上腹部疼痛, 部分患者上腹部可存在局限性深在压痛. 排除合并心脑血管疾病、呼吸系统疾病、泌尿系统疾病或继发感染者, 入选前4 wk因并发症行手术治疗者, 合并十二指肠溃疡者, 对本研究使用药物过敏者, 其他因素如胃泌素瘤、肝硬变等引起的胃溃疡以及孕妇或哺乳期妇女. 按照随机数字表法将98例患者均分为实验组和对照组, 实验组男29例, 女20例, 年龄18-64岁, 平均年龄45.47岁±8.77岁; 对照组男28例, 女21例, 年龄18-65岁, 平均年龄46.60岁±8.62岁. 两组患者在性别、年龄等上差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性. 解毒消痈冲剂(主要成分为蒲公英、黄芩、黄连、苦参、黄芪、三七、白及、甘草, 由辽宁中医药大学研制, 辽药制字: 205010277), 安胃疡胶囊(惠州九惠药业有限公司, 国药准字: Z10970059)。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 实验组患者给予解毒消痈冲剂治疗, 1包/次(10 g/包), 2次/d, 口服, 连续治疗8 wk; 对照组患者给予安胃疡胶囊治疗, 2粒/次(0.2 g/粒), 4次/d(三餐后和睡前), 口服, 连续治疗8 wk<sup>[5]</sup>. 两

## ■研发前沿

随着新一代质子泵抑制剂在临床上的应用, 已经取得了良好的临床效果, 但远期疗效不能令人满意, 长期用药不仅费用高, 且停药后易复发。

## ■相关报道

传统中医学认为GU属于“胃脘痛”、“嘈杂”、“吞酸”等范畴, 具有病程长、易复发等临床特征。



## ■应用要点

解毒消痢冲剂能够有效改善GU患者中医症状和舌像, *H. pylori*根除率高, 临床疗效显著, 无不良反应, 可作为治疗活动期GU的优选药物。

表 1 两组患者治疗前后中医症状评分比较 (mean ± SD)

分组	时间	胃脘灼痛	急躁易怒	泛酸	口干	嘈杂	口苦
实验组	治疗前	4.11 ± 1.42	3.02 ± 1.11	3.13 ± 1.06	1.98 ± 0.91	1.84 ± 0.69	1.61 ± 0.80
	治疗后	1.31 ± 1.22 <sup>ac</sup>	0.91 ± 1.19 <sup>ac</sup>	0.92 ± 1.29 <sup>ac</sup>	0.50 ± 0.71 <sup>ac</sup>	0.42 ± 0.39 <sup>ac</sup>	0.62 ± 0.60 <sup>ac</sup>
对照组	治疗前	4.12 ± 1.40	2.98 ± 1.10	3.12 ± 1.08	2.00 ± 0.88	1.82 ± 0.80	1.62 ± 0.79
	治疗后	2.33 ± 1.30 <sup>a</sup>	1.52 ± 1.38 <sup>a</sup>	1.60 ± 0.88 <sup>a</sup>	1.01 ± 0.69 <sup>a</sup>	0.79 ± 0.80 <sup>a</sup>	0.91 ± 0.79 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 同组治疗前; <sup>c</sup>*P*<0.05 vs 对照组。

表 2 两组患者临床疗效比较 *n*(%)

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效
实验组	33(67.35) <sup>a</sup>	8(16.33)	7(14.29)	1(2.04) <sup>a</sup>	48(97.96) <sup>a</sup>
对照组	17(34.69)	12(24.49)	8(16.33)	12(24.49)	37(75.51)

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 对照组。

组患者均于疗程结束后电子胃镜复查溃疡愈合情况。

1.2.2 实验室检验: *H. pylori*根除情况采用<sup>14</sup>C尿素呼气试验检测: 受试者空腹状态下口服放射性活度为26.75 kBq的<sup>14</sup>C-尿素胶囊, 25 min后使用吹气袋收集患者屏气5 s后呼出的气体, 加入4.5 mL稀释闪烁液后使用液闪仪检测, 检测结果<100 dpm/mmol为阴性。

1.2.3 观察指标: 比较两组患者治疗后中医症状评分改善情况、黄苔或黄腻苔、白腻苔消失率、*H. pylori*根除率、临床疗效以及治疗期间不良反应发生情况。中医症状评分标准: 患者毒热证中医症状(包括主症: 灼痛、急躁易怒、泛酸, 次症: 口干、嘈杂、口苦)均分为轻、中、重3级, 主症分别记2、4、6分, 次症分别记1、2、3分, 无症状记0分<sup>[6]</sup>。*H. pylori*根除情况: 以<sup>13</sup>C或<sup>14</sup>C尿素呼气试验检测结果为依据, 阴性检测结果表示*H. pylori*根除<sup>[7]</sup>。疗效评价以胃镜检查结果为依据: 痊愈: 溃疡愈合, 周围炎症完全消失; 显效: 溃疡愈合, 周围炎症基本消失; 有效: 溃疡病灶缩小≥50%或溃疡数目减少; 无效: 溃疡无变化或缩小<50%<sup>[8]</sup>。总有效率 = (痊愈+显效+有效)/总病例数×100%。

**统计学处理** 使用SPSS17.0统计分析, 用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 $\chi^2$ 检验, *P*<0.05表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后中医症状评分比较 两

组患者治疗后各项中医症状评分均显著下降, 与治疗前比较, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 实验组患者治疗后各项中医症状评分下降幅度均显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表1)。

2.2 两组患者治疗后黄苔或黄腻苔、白腻苔消失率和*H. pylori*根除率比较 实验组患者治疗后黄苔或黄腻苔、白腻苔消失38例(77.55%), 对照组治疗后黄苔或黄腻苔、白腻苔消失21例(42.86%), 实验组患者治疗后黄苔或黄腻苔、白腻苔消失率显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 实验组患者治疗后*H. pylori*根除32例(65.31%), 对照组治疗后*H. pylori*根除19例(38.78%), 实验组患者治疗后*H. pylori*根除率显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)。

2.3 两组患者治疗后临床疗效比较 实验组患者痊愈率和总有效率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表2)。

2.4 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较 两组患者治疗期间血液检验、尿液检验、大便检验、肝肾功能检查及心电图均未发现异常, 无1例发生明显不良反应。

## 3 讨论

GU是常见的消化系统疾病, 临床发生率较高, 发病原因复杂多样, 主要发病机制为胃黏膜损害和黏膜保护间平衡被打破<sup>[9]</sup>。目前, GU的临床治疗以抑制胃酸分泌、保护胃黏膜以及根除*H. pylori*等综合治疗为主<sup>[10]</sup>。随着新一代质子泵抑制剂在临床上的应用, 已经取得了良好的临床

效果,但远期疗效不能令人满意,长期用药不仅费用高,且停药后易复发.临床研究也指出,长期服用质子泵抑制剂的患者可引起胃黏膜萎缩,严重者甚至可引起消化性肿瘤、横纹肌溶解或暴发性肝衰竭等严重疾病<sup>[11]</sup>.因此,江西中医药大学附属医院尝试采用不良反应较小、患者耐受性好、价格相对便宜的中药制剂治疗GU.

传统中医学认为GU属于“胃脘痛”、“嘈杂”、“吞酸”等范畴,具有病程长、易复发等临床特征<sup>[12]</sup>.主要病因为饮食不节、喜食肥甘辛辣等刺激性食物、嗜烟好酒、情志不畅、劳累过度等犯脾挟胃,致气血失和、气机郁滞,以毒热为主要特点<sup>[13]</sup>.本研究使用的安胃疡胶囊和解毒消痈冲剂均为治疗消化性溃疡的中成药,其中安胃疡胶囊主要成分为甘草黄酮类化合物,能够补中益气、解毒生肌,对胃溃疡和十二指肠球部溃疡均有确切疗效<sup>[14]</sup>;解毒消痈冲剂主要成分为蒲公英、黄芩、黄连、苦参、黄芪、三七、白及、甘草,其中蒲公英、黄连、苦参能够清热解毒、除湿消痈,黄芪具有益气补脾、解毒泻火清热之功效,白及、三七则能够活血化瘀、收敛生肌,诸药配伍共奏解毒清热、消痈生肌之功效<sup>[15]</sup>.现代药理学研究表明黄连和黄芩对*H. pylori*有较高敏感性,能够有效根除*H. pylori*,蒲公英和苦参也有一定抑杀*H. pylori*的作用;另外,苦参还有抗菌、抗炎、镇静、镇痛等效果,能够改善患者局部疼痛症状,促进溃疡周围炎症水肿消失;黄芪可解聚聚集的血小板、刺激黏液分泌,对胃黏膜有保护作用,还可提高机体细胞和体液免疫功能;白及和三七则有效止血<sup>[16]</sup>.诸药配伍能够有效促进溃疡愈合,改善局部微循环,提高溃疡愈合质量.本研究结果显示,解毒消痈冲剂在降低患者各项中医症状评、改善舌像、根除*H. pylori*和临床疗效上均显著优于安胃疡胶囊,提示解毒消痈冲剂对改善GU患者活动期毒热症状有更强的疗效.另外,两组患者治疗期间血液检验、尿液检验、大便检验、肝肾功能检查及心电图均未发现异常,无1例发生明显不良反应.提示两种中成药安全性均较高,无明显不良反应.

总之,解毒消痈冲剂能够有效改善GU患者

中医症状和舌像,*H. pylori*根除率高,临床疗效显著,无不良反应,可作为治疗活动期GU的优选药物.

#### 4 参考文献

- 1 尹江燕,陈道荣.消化性溃疡药物治疗的进展.医学综述 2013; 19: 2000-2002
- 2 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]
- 3 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学.第14版.北京:人民卫生出版社,2013: 121-128
- 4 郑筱蓓.中药新药临床研究指导原则.北京:中国医药科技出版社,2002: 159-121
- 5 刘林,王垂杰,郑洪新,周学文,李慧臻,时昭红,董爱民,于庆功,黄煜,姜巍,白光,李玉锋,汤立东,李岩,王辉,马乾章.“以效证因”消痈溃得康治疗胃溃疡胃毒热证的随机双盲对照临床试验.世界科学技术(中医药现代化) 2012; 14: 1399-1404
- 6 焦洁,张心海.胃溃疡的中医药治疗研究进展.四川中医 2013; 31: 156-158
- 7 Ahrens D, Chenot JF, Behrens G, Grimmsmann T, Kochen MM. Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 1265-1271 [PMID: 20694459 DOI: 10.1007/s00228-010-0871-9]
- 8 Garrow D, Delegge MH. Risk factors for gastrointestinal ulcer disease in the US population. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 66-72 [PMID: 19160043 DOI: 10.1007/s10620-008-0708-x]
- 9 Wang YF, Ouyang Q, Hu RW. Progression of inflammatory bowel disease in China. *J Dig Dis* 2010; 11: 76-82 [PMID: 20402832 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00421.x]
- 10 汤立东,王垂杰,周学文,李慧臻,时昭红,董爱民,于庆功,姜巍,白光,李玉锋,马乾章,李岩,黄煜,刘林,王辉.活动性胃溃疡及幽门螺杆菌与中医毒热证的关联研究.辽宁中医杂志 2011; 38: 2218-2221
- 11 谢一娜,黄其春.质子泵抑制剂防治化疗引起胃肠道黏膜损伤的研究进展.世界华人消化杂志 2014; 22: 642-647
- 12 周盼盼,王彦刚.中医方证相应理论的研究进展.世界华人消化杂志 2013; 21: 2975-2980
- 13 陈育忠,谢维捷,郝蕾.基于文献的胃溃疡中医用药规律研究.中医药信息 2013; 30: 16-19
- 14 汤立东,王垂杰,周学文,李慧臻,时昭红,董爱民,于庆功,姜巍,白光,李玉锋,马乾章,李岩,黄煜,刘林,王辉.活动性胃溃疡及胆汁反流与中医毒热证的关联研究.中国中西医结合消化杂志 2010; 18: 385-388
- 15 蒋晓芸,钟良.消化性溃疡防治药物的新进展.上海医药 2010; 31: 203-206
- 16 王垂杰,王辉,李岩,姜巍,李玉锋,白光,周学文,刘延梅.消痈溃得康颗粒对胃溃疡活动期(毒热证)胃黏膜组织中三叶因子、表皮生长因子表达的影响.中华中医药学刊 2011; 29: 456-459

#### ■同行评价

本研究选题尚可,结果可靠,结论实用,有一定的可读性.

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# 基质金属蛋白酶-2基因启动子区单核苷酸多态性与胃癌易感性的Meta分析

王勇, 王慧, 靳秀丽

## ■背景资料

在世界范围内, 每年约有74万患者死于胃癌(gastric cancer, GC), 且每年还有约99万新发GC患者, 占总病例数的8%及总死亡人数的10%, 是致癌症死亡的第二大原因。基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)是MMP家族内一种依赖锌存在的分泌蛋白酶, 因其浸润转移功能被认为可能是肿瘤发展的一种关键蛋白, 在肿瘤的形成和转移中起重要作用。

王勇, 王慧, 靳秀丽, 沈阳医学院附属第二医院消化内科 辽宁省沈阳市 110002

王勇, 主治医师, 主要从事消化内科的基础研究。

作者贡献分布: 此课题由王勇、王慧及靳秀丽设计; 研究过程由王勇与王慧完成; 数据分析和写作由王勇与靳秀丽完成。

通讯作者: 王勇, 主治医师, 110002, 辽宁省沈阳市和平区北九马路20号, 沈阳医学院附属第二医院消化内科。

syyxfry\_wy@163.com

收稿日期: 2014-05-28 修回日期: 2014-06-15

接受日期: 2014-07-01 在线出版日期: 2014-09-18

## Correlation of *MMP-2* gene polymorphism C-1306T with susceptibility to gastric cancer: A meta-analysis

Yong Wang, Hui Wang, Xiu-Li Jin

Yong Wang, Hui Wang, Xiu-Li Jin, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shenyang Medical College, Shenyang 110002, Liaoning Province, China

Correspondence to: Yong Wang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shenyang Medical College, 20 Beijiuma Road, Heping District, Shenyang 110002, Liaoning Province, China. syyxfry\_wy@163.com

Received: 2014-05-28 Revised: 2014-06-15

Accepted: 2014-07-01 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To explore the correlation between the matrix metalloproteinase-2 (*MMP-2*) gene promoter single nucleotide polymorphism C-1306T (rs243865) and susceptibility to gastric cancer (GC).

**METHODS:** A computer search of MEDLINE (1966-2013), the Cochrane Library Database (Issue 12, 2013), EMBASE(1980-2013), CINAHL (1982-2013), Web of Science (1945-2013), Chinese Biomedical Literature Database (CBM) (1982-2013), Wanfang (1998-2013) and CNKI (1915-2013) was performed to retrieve relevant studies. Meta-analysis was performed using STATA12.0 statistical software. Risk ratio (RR) and 95% confidence interval (CI) were calculated.

**RESULTS:** Seven independent case-control

studies with a total of 1687 GC patients and 2253 healthy subjects met the inclusion criteria. The findings of the meta-analysis demonstrated that *MMP-2* C-1306T polymorphism may be significantly associated with an increased risk of GC [allele model: RR = (1.05, 95%CI: 1.03-1.08),  $P < 0.001$ ; dominant model: RR = (1.01, 95%CI: 1.00-1.02),  $P = 0.046$ ]. Results of subgroup analysis by ethnicity showed a significant positive correlation between *MMP-2* C-1306T polymorphism and GC risk among Asians [RR = (1.06, 95%CI: 1.04-1.08),  $P < 0.001$ ], but not among Caucasians ( $P > 0.05$ ). Further subgroup analyses according to the detection method, genotype, and sample size found that there were significant correlations ( $P < 0.05$  for all) between them in most subgroups.

**CONCLUSION:** Our findings confirm the hypothesis that *MMP-2* C-1306T polymorphism may contribute to an increased risk of GC, especially among Asian populations.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** *MMP-2*; Single nucleotide polymorphism; Gastric cancer; Meta-analysis

Wang Y, Wang H, Jin XL. Correlation of *MMP-2* gene polymorphism C-1306T with susceptibility to gastric cancer: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3972-3979 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3972.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3972>

## 摘要

**目的:** 本Meta分析旨在探讨基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, *MMP-2*)基因启动子区单核苷酸(C-1306T, rs243865)多态性与胃癌(gastric cancer, GC)易感性的关联。

**方法:** 参照Cochrane协作网制定的检索策略进行检索, 计算机检索MEDLINE(1966-2013)、the Cochrane Library Database(Issue 12, 2013)、

■同行评议者  
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室



EMBASE(1980-2013)、CINAHL(1982-2013)、Web of Science(1945-2013)、中国生物医学文献数据库(CBM)(1982-2013)、万方(1998-2013)和中国知网(CNKI)(1915-2013)等. 使用STATA 12.0统计软件进行Meta分析, 分别计算危险比(risk ratio, RR)及其95%可信区间(95% confidence intervals, 95%CI).

**结果:** 本Meta分析共计纳入7项病例对照研究, 1687例GC患者和2253名健康对照者. Meta分析结果表明: *MMP-2*基因C-1306T多态性可能与GC发生风险显著相关等位基因模型:  $RR = 1.05$ , 95%CI: 1.03-1.08,  $P < 0.001$ ; 显性基因模型:  $RR = 1.01$ , 95%CI: 1.00-1.02,  $P = 0.046$ . 根据种族不同进行亚组分析发现: 在亚洲人群中, *MMP-2*基因C-1306T多态性可能增加患GC的风险 $RR = 1.06$ , 95%CI: 1.04-1.08,  $P < 0.001$ , 但在欧美人群中见明显关联性( $P > 0.05$ ). 进一步根据检测方法、基因型、样本量大小进行亚组分析发现, 在多数亚组中发现他们之间均存在显著相关性(均 $P < 0.05$ ).

**结论:** *MMP-2*基因C-1306T多态性可能与亚洲人群GC易感性的增加有关.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 基质金属蛋白酶-2; 单核苷酸多态性; 胃癌; Meta分析

**核心提示:** 本Meta分析提供了基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, *MMP-2*)基因启动子区单核苷酸多态性与胃癌(gastric cancer, GC)易感性相关的全面而可靠的资料, 表明在亚洲人群中, *MMP-2*基因C-1306T多态性可能与GC发生风险显著相关, *MMP-2*基因的功能多态性可能有助于进一步阐明GC的发病机制.

王勇, 王慧, 靳秀丽. 基质金属蛋白酶-2基因启动子区单核苷酸多态性与胃癌易感性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3972-3979 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3972.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.3972>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是由胃黏膜腺上皮病变引起的恶性肿瘤, 在世界范围内, 每年约有74万患者死于GC, 且每年还有约99万新发GC患者, 占总病例数的8%及总死亡人数的10%, 是致癌症死亡的第二大原因<sup>[1]</sup>. 此外, GC的发生具有显著的地理性差异, 约70%的新发病例出现在发展

中国家, 其中男性的发病率约为女性的两倍<sup>[2]</sup>. GC的发生发展是一个多基因、多阶段变异积累的复杂过程, 涉及到多种基因的遗传学和表遗传学变异<sup>[3,4]</sup>. 基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, *MMP-2*)基因位于16号染色体, 由13个外显子和12个内含子组成, 跨越约27 kb的区域, 是MMP家族内一种依赖锌存在的分泌蛋白酶, 因其浸润转移功能被认为可能是肿瘤发展的一种关键蛋白, 在肿瘤的形成和转移中起重要作用<sup>[5,6]</sup>. 近年来, 大量研究表明*MMP-2*基因多态性可能与GC的发生密切相关<sup>[7-9]</sup>, 但此结论尚存争议. 本Meta分析旨在探讨*MMP-2*基因启动子区单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与GC的易感性关联, 以期对未来GC的临床诊断及治疗提供科学依据.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 参照Cochrane协作网制定的检索策略进行检索, 计算机检索MEDLINE(1966-2013)、the Cochrane Library Database(Issue 12, 2013)、EMBASE(1980-2013)、CINAHL(1982-2013)、Web of Science(1945-2013)、中国生物医学文献数据库(CBM)(1982-2013)、万方(1998-2013)和中国知网(CNKI)(1915-2013)等. 采用关键词和主题词相结合的文献检索策略, 检索中文词主要包括: SNP、基因多态性、多态性、GC、基质金属蛋白酶、基质金属蛋白酶-2等; 检索英文词主要包括: single nucleotide polymorphism、SNP、genetic polymorphism、polymorphism、gastric cancer、GC、stomach cancer、matrix metalloproteinase、matrix metalloproteinase-2、*MMP-2*等. 手工检索纳入文献的参考文献以发现潜在符合纳入标准的研究. 纳入标准: (1)关于*MMP-2*基因C-1306T多态性与GC易感性的病例对照研究; (2)所有患者均符合GC的诊断标准; (3)健康对照组的基因型频率应遵循哈迪-温伯格平衡(hardy-weinberg equilibrium, HWE); (4)研究必须提供充分的有关基因型频率的数据资料. 同一作者采用相同病例进行了多项研究并发表, 则仅纳入样本量最大的研究或者最近发表的研究.

## 1.2 方法

**1.2.1 数据提取:** 采用统一制定的数据收集表, 由王勇和王慧两位研究者分别独立提取纳入文献的数据资料, 主要数据信息包括: 标题、第一作者、发表时间、国家、种族、研究设计、样本量、样本来源、基因分型方法、HWE的证据

## ■ 研发前沿

近年来, 大量研究表明*MMP-2*基因多态性可能与GC的发生密切相关, 但此结论尚存争议.

## ■相关报道

目前大多数学者认为MMP-2启动子区域1306位点C→T的转换破坏了转录因子Sp1的结合位点,从而显著降低了启动子的活性。

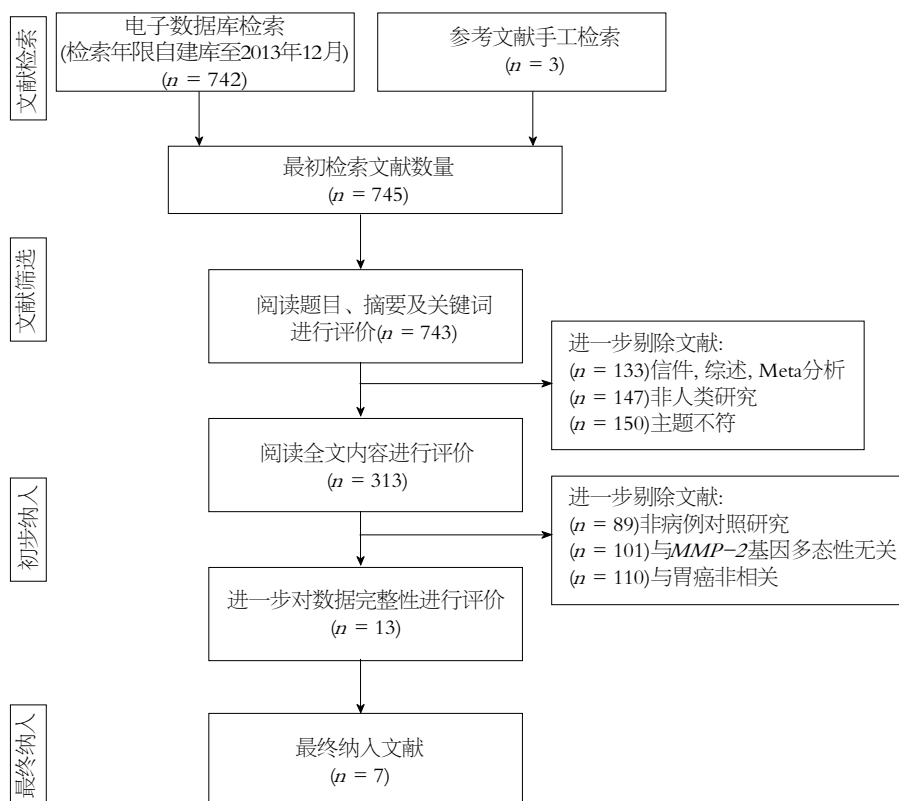


图1 文献筛选流程图. MMP-2: 基质金属蛋白酶-2.

等. 如存在争议, 通过与第三方讨论解决分歧.

1.2.2 纳入文献质量评分: 由王勇和靳秀丽两位研究者根据纽卡斯尔-渥太华(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)评分量表分别对纳入文献的质量进行评价. NOS评分量表标准为: 选题(0-4分), 学科的可比性(0-2分), 临床疗效(0-3分)等三方面的内容. NOS评分量表满分为9分, 得分 $\geq 7$ 分为高质量文献.

**统计学处理** 采用STATA12.0(Stata Corp, College Station, TX, USA)统计软件进行Meta分析. 计算危险比(risk ratio, RR)及其95%可信区间(95% confidence intervals, 95%CI), 用Z检验来评估合并效应值和RR值的统计学意义. 各研究间异质性采用Cochran Q检验和 $I^2$ 检验进行评价, 如果Cochran Q检验显示 $P < 0.05$ 或 $I^2$ 检验显示 $I^2$ 值 $> 50\%$ , 表明各研究间存在异质性, 采用随机效应模型分析, 反之则采用固定效应模型分析. 通过亚组分析来探索异质性和敏感性分析来评估单个研究对总体的影响. 利用Begg漏斗图和Egger线性回归分析纳入文献是否存在发表偏移以评价原始分析结果的真实可靠性.

## 2 结果

2.1 纳入研究的基线特征 本研究共检索到相关

文献745篇, 根据其题目和摘要剔除430篇, 进一步阅读全文并评价数据完整性后剔除308篇, 最终7项病例对照研究进入本Meta分析<sup>[8-14]</sup>, 共包括1687例GC患者和2253名健康对照者. 纳入研究的发表时间在2006至2011年. 文献纳入筛选流程如图1. 纳入文献中5项研究对象来源于亚洲人群, 2项研究对象来源于欧美人群. 纳入的7项研究分别采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RELP)法检测、直接测序法(direct sequencing, DS)、等位基因特异性PCR(amplification refractory mutation system PCR, ARMS-PCR)方法和一步法荧光定量RT-PCR Array检测方法(TaqMan-array). 所有纳入研究的基因型分布均符合遗传学HWE平衡(均 $P > 0.05$ ). 所有纳入研究均为中高等质量研究(NOS评分均 $> 5$ 分). 纳入文献的基线特征和质量评价如表1.

2.2 Meta分析 经异质性检验, 各研究不存在明显异质性, 故采用固定效应模型( $I^2 = 46.5\%$ ,  $P = 0.082$ ). 2种遗传模型合并结果显示, MMP-2基因C-1306T多态性与GC患病风险密切相关, 携带突变等位基因的个体, 患GC的风险比较高, 差异有统计学意义等位基因模型:  $RR = 1.05$ , 95%CI:

表 1 纳入文献基线特征及质量评价

第一作者	国家	种族	对照组 来源	样本量		性别 (男/女)		年龄(岁)		检测方法	HWE检 验(P值)	NOS 评分
				病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组			
Liu等 <sup>[10]</sup> 2011	中国	亚洲人	普通人群	344	324	297/47	268/56	60.3 ± 9.8	59.8 ± 7.8	PCR-RFLP	0.061	8
Lin等 <sup>[11]</sup> 2011	中国	亚洲人	普通人群	479	469	347/132	328/141	—	—	Direct sequencing	0.524	5
Kim等 <sup>[12]</sup> 2011	韩国	亚洲人	医院人群	153	326	101/52	160/166	57.8	55.2	Direct sequencing	0.083	8
Li等 <sup>[7]</sup> 2010	中国	亚洲人	普通人群	257	624	168/89	400/224	60.5 ± 8.3	60.4 ± 8.4	PCR-RFLP	0.568	8
Alakus等 <sup>[9]</sup> 2010	德国	欧美人	普通人群	135	58	85/50	—	66 (32-87)	—	TaqMan array	0.401	6
Wu等 <sup>[13]</sup> 2007	中国	亚洲人	医院人群	240	283	143/97	170/113	61.1 ± 14.7	59.0 ± 13.1	Direct sequencing	0.138	8
Kubben等 <sup>[8]</sup> 2006	荷兰	欧美人	普通人群	79	169	58/21	64/105	66 (35-91)	33 (18-73)	ARMS- PCR	0.07	7

NOS: 纽卡斯尔-渥太华评分; PCR-RFLP: 聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性检测法; ARMS-PCR: 等位基因特异性PCR方法; Direct sequencing: 直接测序法; TaqManarray: 一步法荧光定量RT-PCR Array检测方法。

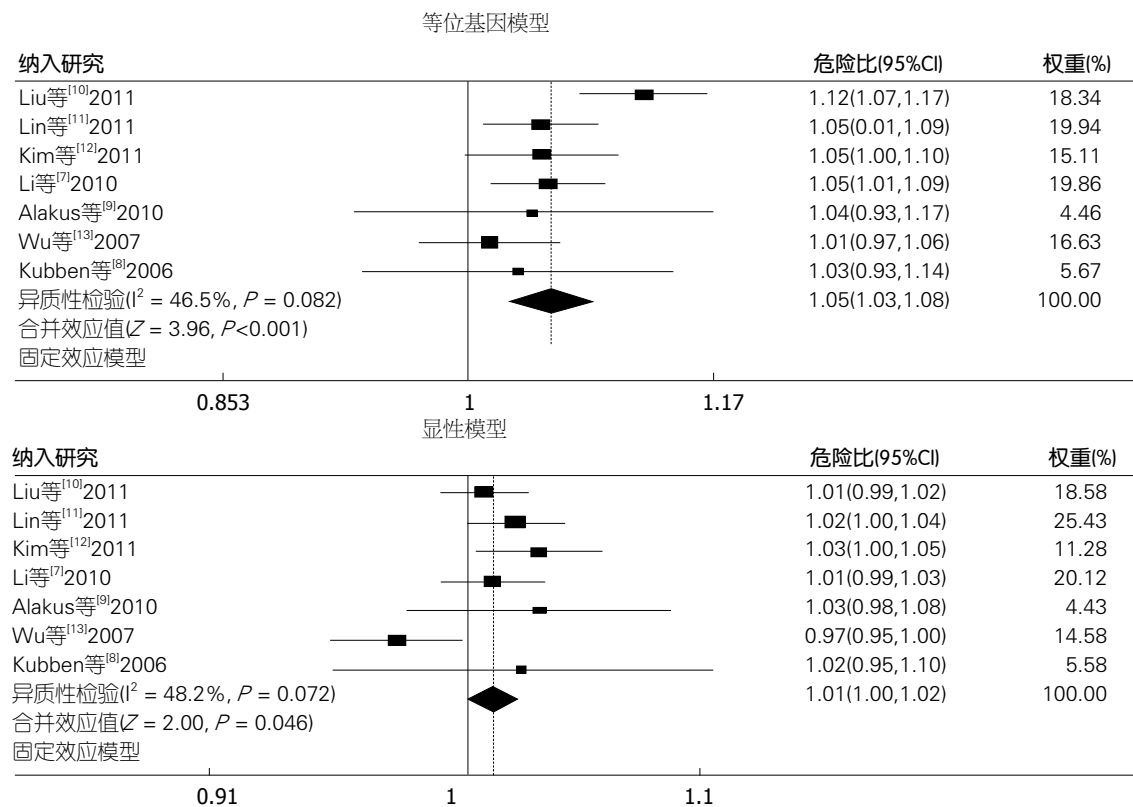


图 2 基质金属蛋白酶-2基因C-1306T多态性与胃癌易感性关联森林图. A: 等位基因模型; B: 显性模型.

1.03-1.08,  $P < 0.001$ ; 显性基因模型:  $RR = 1.01$ , 95%CI: 1.00-1.02,  $P = 0.046$ (图2).

*MMP-2*基因C-1306T多态性与不同人群GC易感性的Meta分析结果, 本研究包括5项研究来自亚洲人群, 另2项研究来自欧美人群. 本研

究分别对两种人群进行了亚组分析, 比较不同种族间*MMP-2*基因C-1306T多态性和GC风险的关系. 随机效应模型合并分析结果表明, 在亚洲人群中, *MMP-2*基因C-1306T多态性可能增加患GC的风险 $RR = 1.06$ , 95%CI: 1.04-1.08,  $P <$

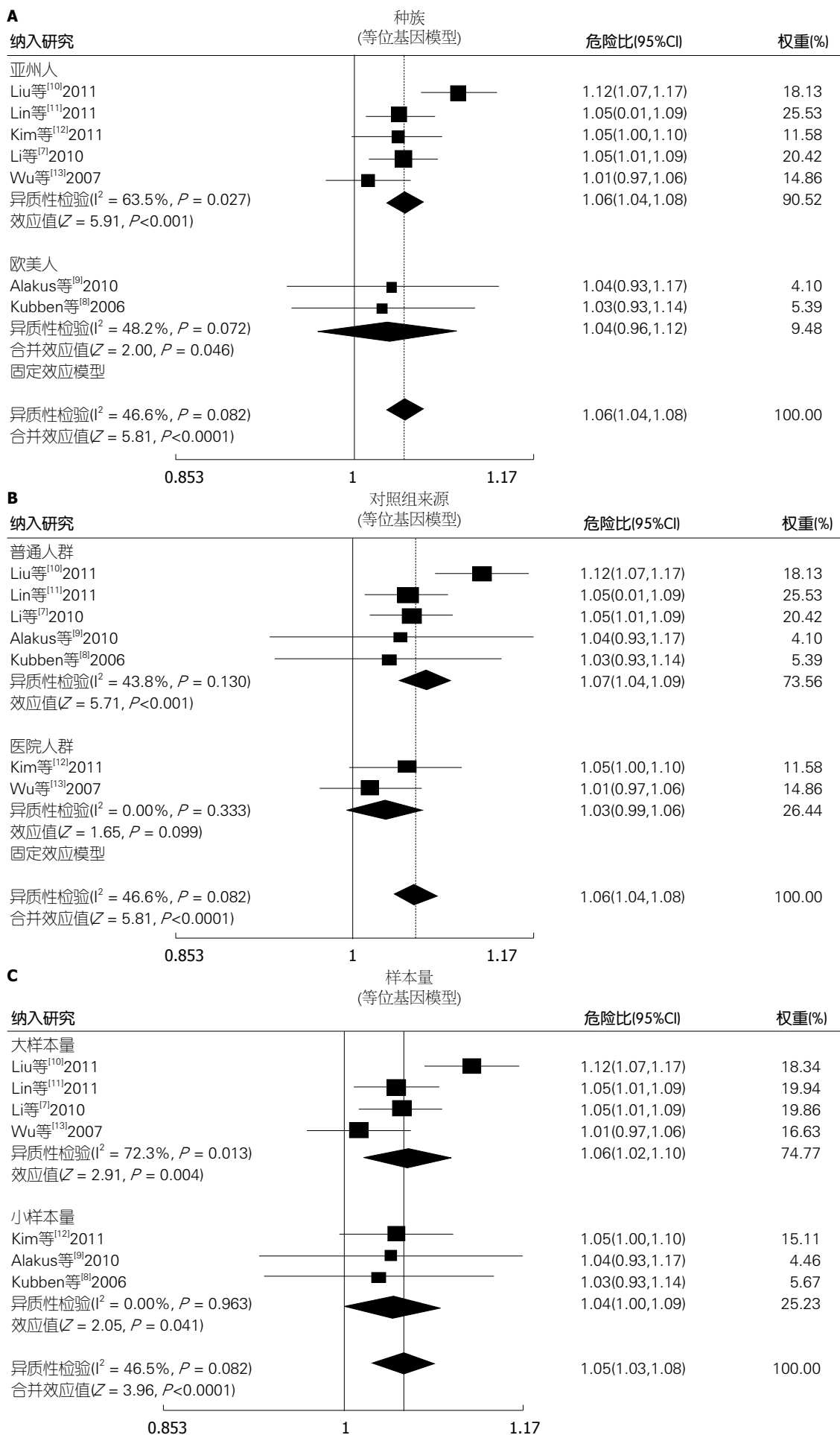
## ■ 创新盘点

*MMP-2*基因上的单核苷酸多态性可能通过影响其转录水平和蛋白质表达而促进胃癌的发生发展, 但是该结论尚未得到广泛的应用和证明. 本研究通过Meta分析的方法对此结论进行综合分析评价.



## ■应用要点

MMP-2基因启动子区SNP与GC易感性相关的诸多研究结果进行综合统计研究,为两者间关系提供客观依据,以期对临床工作和研究提供科学依据。



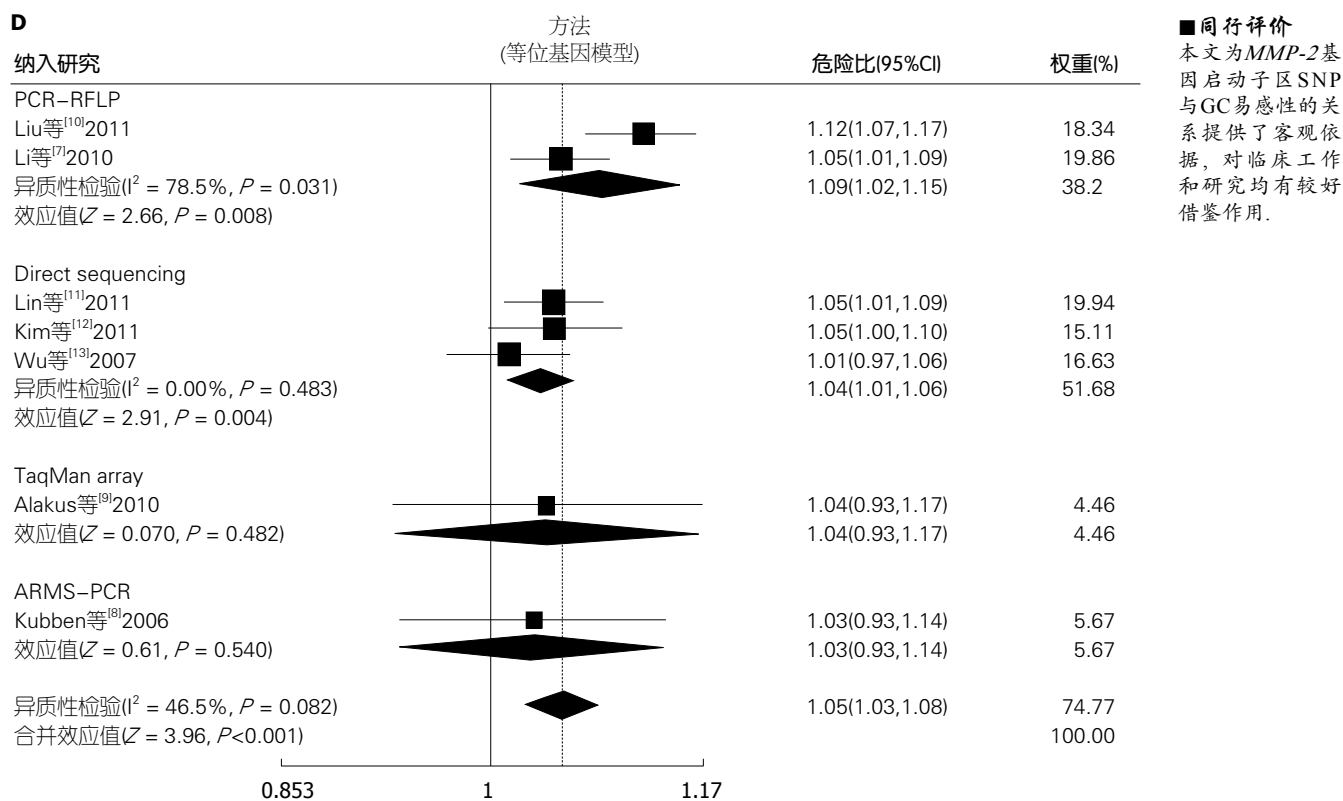


图 3 基质金属蛋白酶-2基因C-1306T多态性与胃癌易感性关联亚组分析森林图。A: 种族; B: 对照组来源; C: 样本量; D: 方法。

表 2 单因素和多因素Meta回归分析

异质性因素	相关系数	标准误	Z值	P值	95%CI	
					下限	上限
发表年限						
单因素	0.089	0.052	1.69	0.090	-0.014	0.191
多因素	-0.033	0.236	-0.14	0.888	-0.496	0.429
种族						
单因素	-0.271	0.269	-1.01	0.313	-0.798	0.255
多因素	0.032	1.821	0.02	0.986	-3.538	3.602
对照组来源						
单因素	-0.193	0.254	-0.76	0.448	-0.690	0.305
多因素	0.018	1.199	0.02	0.988	-2.332	2.369
检测方法						
单因素	-0.111	0.049	-2.28	0.023	-0.207	-0.016
多因素	-0.161	0.417	-0.39	0.700	-0.979	0.657
样本量						
单因素	-0.206	0.239	-0.86	0.389	-0.674	0.262
多因素	0.078	0.935	0.08	0.933	-1.753	1.910

0.001; 但在欧美人群中, *MMP-2*基因C-1306T多态性与GC的患病率无明显相关性, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(图3)。进一步根据检测方法、基因型、样本量大小进行亚组分析发现, 在多数亚组中发现他们之间均存在显著相关性(均 $P < 0.05$ )(图3)。

2.3 敏感性分析与发表偏移 采用单因素和多因素Meta回归分析是否存在异质性, 结果显示未发现可能存在的异质性来源(表2)。本研究逐一删除纳入研究进行敏感性分析以评价单一研究对总体结果的影响, 无单一研究可显著影响整体合并的RR值(图4)。2个Begger倒漏斗图均显示

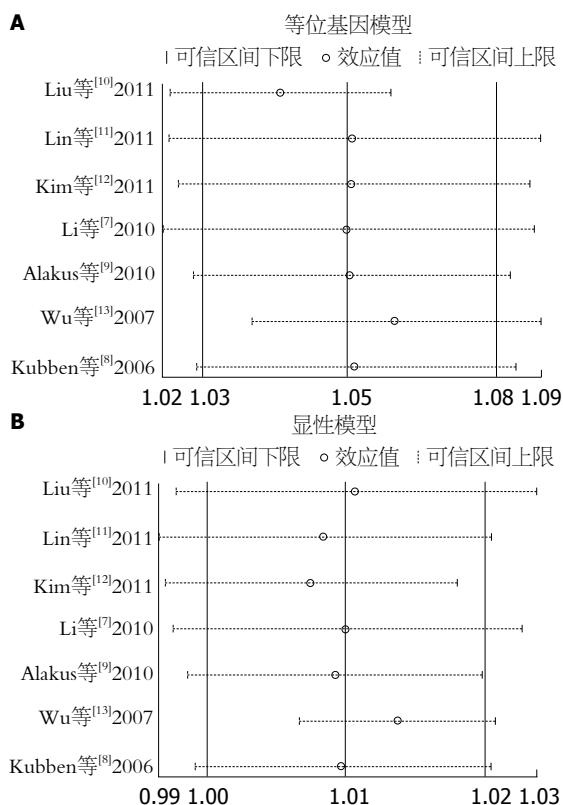


图4 基质金属蛋白酶-2基因C-1306T多态性与胃癌易感性关联敏感分析图。A: 等位基因模型; B: 显性模型。

左右基本对称, Egger检测提示无明显发表偏倚 (均 $P>0.05$ ), 结论可信度较高(图5)。

### 3 讨论

MMPs具有切断组成细胞外基质各组分的能力, 如胶原蛋白层黏连蛋白纤维结合蛋白和蛋白聚糖等, 与恶性肿瘤的进展侵袭和转移密切相关<sup>[14]</sup>。MMP-2是MMPs家族的重要成员之一, 其基因上的SNP可能通过影响其转录水平和蛋白质表达而促进GC的发生发展<sup>[15]</sup>。但是该结论尚未得到广泛的应用和证明。因此, 本研究通过Meta分析的方法对此结论进行综合分析评价。

本Meta分析的研究结果表明, MMP-2基因C-1306T多态性可能与GC的患病风险有关, 这表明MMP-2基因C-1306T多态性可能是诱发GC的一个重要的危险因素。虽然MMP-2基因C-1306T多态性在GC发生和发展过程中的功能机制还没有得到确切的了解。但MMPs家族有促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 降低肿瘤细胞对NK细胞的敏感性, 抑制T淋巴细胞的增殖进而帮助肿瘤细胞逃避自身免疫监视的功能已明确, 故MMPs在肿瘤发生和发展的各个阶段均有着十分重要的作用<sup>[16]</sup>。MMP-2是基质金属蛋白酶

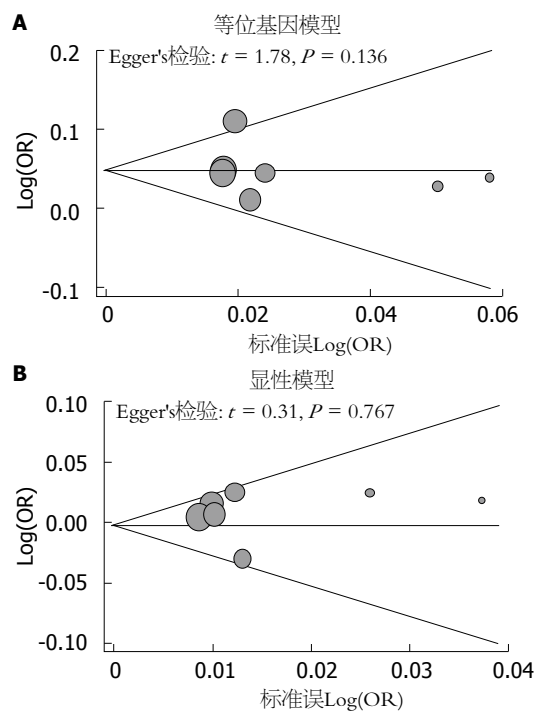


图5 Begger倒漏斗图和Egger检验评价发表偏移。A: 等位基因模型; B: 显性模型。

MMPs的家族成员, MMP-2基因启动子区域上游1306C/T的多态位点, C被T替代后, 使SP1结合区域失活, 抑制启动子活化, 使该基因的转录水平下降而影响蛋白表达<sup>[17]</sup>。单核苷酸多态-735C/T位于MMP-2基因启动子区的另一个SP1结合序列, CT转换破坏了SP1结合位点, 导致启动子活性下降, 从而使基因转录水平下降而影响蛋白表达, 继而影响GC的发生和发展<sup>[18]</sup>。为进一步验证以上结论, 本Meta分析还根据种族、基因分型方法、样本来源和样本量大小进行了亚组分析。其中种族的亚组分析显示, 在亚洲人群中MMP-2基因C-1306T多态性和GC的发生风险显著相关, 但在欧洲人群中并没有发现这一关联。这可能是因为MMP-2基因C-1306T位点的等位基因和基因型的分布在这两种人群中是不同的, 也可能于患者年龄、性别比例以及饮食习惯和每个人的病情严重程度有关。进一步根据检测方法、基因型、样本量大小进行亚组分析发现, 在多数亚组中发现他们之间均存在显著相关性。综上所述, 本研究结果与既往研究结果基本一致, 故推测MMP-2基因C-1306T多态性可能GC发生风险密切相关。

与其他Meta分析一样, 本研究也存在一定的不足与局限性: 首先, 纳入文献过少可能影响本Meta分析结果的统计效能, 故我们期望以后



能扩大样本量进一步深入研究; 其次, 作为一种回顾性研究, Meta分析可能存在回顾或选择偏倚, 从而影响研究结果的可信度; 再次, 由于无法获取纳入研究的原始数据, 限制了本研究对MMP-2基因多态性在GC患者易患性具体关联的深入探讨. 第二个限制性因素是, 由于多种因素的如种族、研究设计和基因分型方法的研究会造成统计学的差异; 更重要的是, 在所有的纳入研究中病例和对照的纳入标准并不明确, 这也可能影响我们的结果.

总之, 本Meta分析提供了全面而可靠的资料, MMP-2基因的功能多态性可能有助于进一步阐明GC的发病机制. 故MMP-2基因多态性可以用于识别在早期阶段的GC患者. 但由于上述局限性的存在, 本结论尚需要更多的大样本量的研究予以验证.

#### 4 参考文献

- 1 Shah MA, Kelsen DP. Gastric cancer: a primer on the epidemiology and biology of the disease and an overview of the medical management of advanced disease. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 437-447 [PMID: 20410336]
- 2 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855]
- 3 Ando T, Yoshida T, Enomoto S, Asada K, Tatematsu M, Ichinose M, Sugiyama T, Ushijima T. DNA methylation of microRNA genes in gastric mucosae of gastric cancer patients: its possible involvement in the formation of epigenetic field defect. *Int J Cancer* 2009; 124: 2367-2374 [PMID: 19165869 DOI: 10.1002/ijc.24219]
- 4 Milne AN, Carneiro F, O'Morain C, Offerhaus GJ. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer. *Hum Genet* 2009; 126: 615-628 [PMID: 19657673 DOI: 10.1007/s00439-009-0722-x]
- 5 Matrisian LM. The matrix-degrading metalloproteinases. *Bioessays* 1992; 14: 455-463 [PMID: 1445287]
- 6 Ali MA, Chow AK, Kandasamy AD, Fan X, West LJ, Crawford BD, Simmen T, Schulz R. Mechanisms of cytosolic targeting of matrix metalloproteinase-2. *J Cell Physiol* 2012; 227: 3397-3404 [PMID: 22212960 DOI: 10.1002/jcp.24040]
- 7 Li Y, Sun DL, Duan YN, Zhang XJ, Wang N, Zhou RM, Chen ZF, Wang SJ. Association of functional polymorphisms in MMPs genes with gastric cardia adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma in high incidence region of North China. *Mol Biol Rep* 2010; 37: 197-205 [PMID: 19562509 DOI: 10.1007/s11033-009-9593-4]
- 8 Kubben FJ, Sier CF, Meijer MJ, van den Berg M, van der Reijden JJ, Griffioen G, van de Velde CJ, Lamers CB, Verspaget HW. Clinical impact of MMP and TIMP gene polymorphisms in gastric cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 744-751 [PMID: 16940985]
- 9 Alakus H, Afriani N, Warnecke-Eberz U, Bollschweiler E, Fetzner U, Drebber U, Metzger R, Hölscher AH, Mönig SP. Clinical impact of MMP and TIMP gene polymorphisms in gastric cancer. *World J Surg* 2010; 34: 2853-2859 [PMID: 20730428 DOI: 10.1007/s00268-010-0761-4]
- 10 Liu L, Wu C, Wang Y, Zhong R, Wang F, Zhang X, Duan S, Lou J, Yu D, Tan W, Yuan J, Wu T, Nie S, Miao X, Lin D. Association of candidate genetic variations with gastric cardia adenocarcinoma in Chinese population: a multiple interaction analysis. *Carcinogenesis* 2011; 32: 336-342 [PMID: 21148629 DOI: 10.1093/carcin/bgq264]
- 11 Lin XD, Chen G, Li C, Zhang LY, Shi Y, Zhou DM, Zheng XW. [Association of polymorphism in matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 with genetic susceptibility of gastric cancer]. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi* 2011; 45: 711-716 [PMID: 22169692]
- 12 Kim J, Pyun JA, Cho SW, Lee K, Kwack K. Lymph node metastasis of gastric cancer is associated with the interaction between poly (ADP-ribose) polymerase 1 and matrix metalloproteinase 2. *DNA Cell Biol* 2011; 30: 1011-1017 [PMID: 21612407 DOI: 10.1089/dna.2011.1250]
- 13 Wu CY, Wu MS, Chen YJ, Chen CJ, Chen HP, Shun CT, Chen GH, Huang SP, Lin JT. Clinicopathological significance of MMP-2 and TIMP-2 genotypes in gastric cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 799-808 [PMID: 17236757]
- 14 郭俊斌, 李昭铸. 几丁糖干预兔髌关节囊切开-愈合模型基质金属蛋白酶2的表达. *中国组织工程研究* 2012; 16: 9792-9796
- 15 金啸, 汪延乐, 王丽, 欧学平, 宋萌. 基质金属蛋白酶在涎腺良、恶性多形性腺瘤中的表达. *口腔颌面外科杂志* 2013; 23: 352-356
- 16 陈凤, 杨淑娟, 田智, 温圆圆, 谢瑶, 潘雄飞, Marie Loh, 黄荷, 兰慧. MMP-2和TIMP-2基因多态性与胃癌发病风险的研究. *现代预防医学* 2014; 41: 130-133
- 17 王青, 赵华栋, 阴继凯, 董瑞, 鲁建国. COX-2和MMP-2在结肠癌组织中的表达及其临床意义. *海南医学院学报* 2012; 18: 614-616
- 18 刘金星, 孙兴旺. MMP-9基因多态性与胃肠道肿瘤发生发展中的作用研究进展. *西南军医* 2010; 12: 1162-1164

编辑 田滢 电编 闫晋利



# PEG-IFN对HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者CD8<sup>+</sup>记忆T细胞的影响

熊清芳, 黄平, 赵磊, 杨永峰, 冯晓宁, 赵红, 王华利

## ■背景资料

机体的免疫应答特别是细胞免疫应答在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的发病过程中发挥着重要作用, 而且这种免疫应答状态也与HBV感染的抗病毒疗效密切相关。

熊清芳, 黄平, 赵磊, 杨永峰, 冯晓宁, 赵红, 王华利, 东南大学附属第二医院肝病科 江苏省南京市 210003

赵磊, 东南大学附属第二医院检验科 江苏省南京市 210003  
南京市医学重点科技发展基金资助项目, No. ZKX12039  
中国肝炎防治基金会-天晴肝病研究基金资助项目, No. TQGB2011009

作者贡献分布: 熊清芳负责课题的设计、试剂的提供、数据分析及论文写作; 赵磊负责流式细胞仪的操作; 冯晓宁、黄平、王华利及赵红负责临床资料的收集; 杨永峰负责课题的指导。

通讯作者: 杨永峰, 副主任医师, 210003, 江苏省南京市鼓楼区钟阜路1-1号, 东南大学附属第二医院肝病科。

tongxqf@163.com

电话: 025-83626433

收稿日期: 2014-06-09 修回日期: 2014-07-13

接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-09-18

## Pegylated interferon $\alpha$ enhances recovery of memory T cells in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B patients

Qing-Fang Xiong, Ping Huang, Lei Zhao, Yong-Feng Yang, Xiao-Ning Feng, Hong Zhao, Hua-Li Wang

Qing-Fang Xiong, Ping Huang, Lei Zhao, Yong-Feng Yang, Xiao-Ning Feng, Hong Zhao, Hua-Li Wang, Department of Liver Disease, the Second Hospital of Nanjing Affiliated to Medical School of Southeast University, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China

Lei Zhao, Department of Clinical Laboratory, the Second Hospital of Nanjing Affiliated to Medical School of Southeast University, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China

Supported by: Key Program of Nanjing Medical Science and Technology Development Foundation, No. ZKX12039; Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control-Tianqing Liver Disease Research Fund, No. TQGB2011009

Correspondence to: Yong-Feng Yang, Associate Chief Physician, Department of Liver Disease, the Second Hospital of Nanjing Affiliated to Medical School of Southeast University, 1-1 Zhongfu Road, Gulou District, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China. tongxqf@163.com

Received: 2014-06-09 Revised: 2014-07-13

Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the change of peripheral CD8<sup>+</sup> memory T lymphocyte subsets in hepatitis B e antigen positive patients with chronic hepatitis B (CHB) during peginterferon- $\alpha$

2b (PEG-IFN $\alpha$ -2b) treatment.

**METHODS:** Thirty hepatitis B e antigen positive patients with CHB were recruited and received PEG-IFN $\alpha$ -2b treatment for 24 wk. Before and at the 12<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> wk of treatment, flow cytometry was used to detect the peripheral CD8<sup>+</sup> memory T lymphocyte subsets. Real-time PCR was used to detect the level of HBV DNA. Markers of hepatitis B virus infection were detected by ELISA assay, and serum level of alanine aminotransferase (ALT) was measured using an automatic biochemical analyzer.

**RESULTS:** Treatment for 24 wk with PEG-IFN-2b resulted in HBeAg seroconversion to negative in 6.7% patients, and the response rate was 36.7%. The response rate was significantly higher in patients with lower viral load (VL). At weeks 12 and 24, serum ALT levels in patients with CHB were significantly lower than pretreatment values. The level of HBV DNA and the percentage of naïve lymphocytes (T naïve) in patients with CHB at week 12 were significantly lower than pretreatment values, but there were no significant differences between at weeks 24 and 12. The percentages of central memory T cells (T<sub>CM</sub>) and effector memory T cells (T<sub>EM</sub>) increased gradually during PEG-IFN $\alpha$ -2b treatment. The levels of ALT and HBV DNA and the proportion of naïve T cells significantly decreased in the responders at 12 and 24 wk ( $P < 0.05$ ), and the proportion of T<sub>EM</sub> significantly increased at 12 and 24 wk ( $P < 0.05$ ). The proportion of T<sub>CM</sub> had no significant difference between the responders and non-responders at 12 wk ( $P > 0.05$ ), but significantly increased in the responders at 24 wk ( $P < 0.05$ ). T<sub>TEM</sub> had no significant changes at different time points and in the responders.

**CONCLUSION:** PEG-IFN $\alpha$ -2b treatment enhances recovery of memory T cell subset in CHB patients by down-regulating naïve T cells and

## ■同行评议者

刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院

up-regulating effector cells. CD8<sup>+</sup> memory T lymphocyte subsets may be used as biomarkers for predicting the outcome of treatment.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Chronic hepatitis B; Pegylated interferon- $\alpha$  therapy; CD8<sup>+</sup> memory T cells; Memory T cells

Xiong QF, Huang P, Zhao L, Yang YF, Feng XN, Zhao H, Wang HL. Pegylated interferon  $\alpha$  enhances recovery of memory T cells in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3980-3985 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3980.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.3980>

## 摘要

**目的:** 动态观察乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2b(pegylated interferon  $\alpha$ -2b, PEG-IFN $\alpha$ -2b)治疗过程中外周血CD8<sup>+</sup>记忆T细胞亚群的变化及其临床意义。

**方法:** 30例HBeAg阳性CHB患者PEG-IFN $\alpha$ -2b治疗24 wk, 在治疗前、治疗12和24 wk, 分别以流式细胞术检测患者外周血CD8<sup>+</sup>记忆T细胞亚群百分比, 全自动生化分析仪检测谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平, 荧光定量PCR检测血清HBV DNA水平, 酶联免疫吸附法检测HBV标志物。

**结果:** PEG-IFN $\alpha$ -2b治疗24 wk后有效率为36.7%, E抗原血清学转换率6.7%, HBV DNA较低时使用效果较好。患者ALT随治疗时间延长逐渐下降( $P<0.05$ ), 治疗12 wk时初始T细胞(naïve T cell, T<sub>naïve</sub>)百分率、HBV DNA滴度较治疗前下降明显( $54.8\pm 7.28$  vs  $60.73\pm 6.67$ ,  $4.57\pm 1.41$  vs  $6.46\pm 0.74$ ,  $P<0.05$ ), 但治疗12 wk与24 wk相比皆下降不明显( $54.8\pm 7.28$  vs  $52.07\pm 6.09$ ,  $4.57\pm 1.41$  vs  $3.93\pm 1.51$ ,  $P>0.05$ )。中心记忆T细胞(central memory T cell, T<sub>CM</sub>), 效应记忆T细胞(effector memory T cell, T<sub>EM</sub>)细胞分布频率随治疗时间延长逐渐增加( $P<0.05$ )。3个时间段终末分化效应细胞(terminal effector memory, T<sub>TEM</sub>)变化不明显。有效组治疗12 wk和24 wk的ALT, HBV DNA、T<sub>naïve</sub>都较无效组下降( $P<0.05$ ); 有效组T<sub>EM</sub>细胞频率在各时间点都较无效组增加; 治疗12 wk有效组T<sub>CM</sub>跟无效组差别不大( $15.91\pm 5.07$  vs  $13.42\pm 3.40$ ,  $P>0.05$ ), 但24 wk时有效组明显增加( $22.27\pm 3.58$  vs  $15.21\pm 3.38$ ,  $P<0.01$ )。两组T<sub>TEM</sub>细胞不

同时间段变化不大。

**结论:** PEG-IFN $\alpha$ -2b治疗CHB致患者初始T细胞下降, T<sub>CM</sub>、T<sub>EM</sub>细胞频率升高, 可获得持续性病毒学及生化学应答的概率高, 抗病毒效果好。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 慢性乙型肝炎; PEG-IFN $\alpha$ ; CD8<sup>+</sup> T细胞; 记忆T细胞

**核心提示:** 聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2b(pegylated interferon  $\alpha$ -2b, PEG-IFN $\alpha$ -2b)治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者能通过促进初始T细胞分化为杀伤能力强(效应)和增殖能力强(中心)的记忆细胞, 从而重建CHB的细胞免疫达到抗病毒的效果。

熊清芳, 黄平, 赵磊, 杨永峰, 冯晓宁, 赵红, 王华利. PEG-IFN对HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者CD8<sup>+</sup>记忆T细胞的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22(26): 3980-3985 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3980.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.3980>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染可发展为慢性肝炎、肝硬化和肝癌。细胞免疫参与乙型病毒性肝炎的发病机制, 随着免疫学的发展, 根据不同的细胞表面分子, 界定CD8<sup>+</sup>记忆T细胞的不同功能亚群, 结合趋化因子受体(chemokine receptor 7, CCR7)以及CD45RA可以将CD8<sup>+</sup> T细胞分为初始T细胞(CD27<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>), 中心记忆T细胞(CD27<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>), 效应记忆T细胞(CD27<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>)和终末分化效应细胞(CD45RA<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>)<sup>[1-3]</sup>。有文献报道<sup>[4]</sup>以及我们前期的工作表明慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)CD8<sup>+</sup>记忆T细胞主要为初始T淋巴细胞; 这将影响CD8<sup>+</sup> T细胞进一步分化为效应T细胞, 也就是导致其杀伤病毒, 抑制病原体对外周组织的入侵作用下降; 从而导致慢性化过程<sup>[4]</sup>。PEG-IFN $\alpha$ -2b是目前治疗CHB较为有效的药物, 他能调节细胞免疫功能, 还能诱导HBcAg特异性T淋巴细胞增殖和强烈的肝内CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞反应<sup>[5-8]</sup>, 减轻肝组织炎性反应及纤维化, 有利于清除病毒, 但是否也能通过恢复CHB CD8<sup>+</sup>记忆T细胞亚群的分化正常, 从而清除病毒, 尚不清楚, 本文通过观察HBeAg阳性

## ■ 研发前沿

有文献报道慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者CD8<sup>+</sup> T记忆T细胞主要为初始T淋巴细胞; 具有杀伤作用的效应T细胞减少, 从而导致其抑制病原体对外周组织的入侵作用下降; 从而导致慢性化过程。



## ■相关报道

聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2b(pegylated interferon  $\alpha$ -2b, PEG-IFN $\alpha$ -2b)是目前治疗CHB较为有效的药物,但是否能通过恢复CHB CD8<sup>+</sup>记忆T细胞亚群的分化正常,从而清除病毒,暂不清楚,本文观察HBeAg阳性CHB患者PEG-IFN $\alpha$ -2b治疗24 wk时CD8<sup>+</sup>记忆T亚群的变化及其与疗效的关系。

CHB患者PEG-IFN $\alpha$ -2b治疗24 wk时CD8<sup>+</sup>记忆T亚群的变化,探讨CHB干扰素治疗的疗效及其与细胞免疫的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2011-01/2014-04南京市第二医院收治的30例HBeAg阳性CHB患者。诊断、排除标准参照2010年中华医学会肝病学分会、感染病学分会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[9]</sup>。本研究方案通过南京市第二医院伦理委员会审批,所有患者受检前签署知情同意书。入选患者HBsAg(+) > 6 mo, HBeAg(+), 抗-HBc(+), 血清HBV DNA载量 $\geq 10^5$  IU/mL, 3 mo内血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) $\geq 2$ 倍正常值上限并在入组前停用所用降酶药至少2 wk。所有病例近3 mo未接受过抗病毒或影响机体免疫的药物治疗,并排除肝硬化、肝癌及重叠其他病毒性肝炎或自身免疫性肝病,无酗酒史、非孕妇者,无骨髓抑制者,无明显的心、脑、肾、神经、精神病和不稳定糖尿病患者。美国BD FACS Aria型流式细胞仪。荧光标记小鼠抗人单克隆抗体CD3-APC/cy7, CD8-PerCP; CD45RA-FITC, CCR7-PE和biotinylated anti-CD27, 红细胞裂解液购自美国BD Pharmingen公司;流式洗涤液为含5 g/L BSA, 1 g/L NaN<sub>3</sub>的PBS。肝功能由日本Olympus生化分析仪检测。HBV血清标志物ELISA检测试剂盒购自上海科华科技有限公司。HBV DNA检测用试剂盒购自Roche公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗和疗效观察:** 予PEG-IFN $\alpha$ -2b 80  $\mu$ g皮下注射, 1次/wk, 共24 wk。在治疗前及治疗后12、24 wk详细记录患者的症状、体征;同时进行血常规、肝功能、乙型肝炎血清标志物和HBV DNA以及CD8<sup>+</sup>记忆T细胞各亚群的检测。

**1.2.2 疗效判断标准:** PEG-IFN $\alpha$ -2b治疗有效: 治疗24 wk后HBV DNA定量转阴或下降 $\geq 3\log_{10}$  IU/mL, HBeAg阴性或阳性, ALT下降;无效: HBV DNA定量下降 $< 3\log_{10}$  IU/mL或无改变, HBeAg阳性, ALT无改善。6 mo时治疗仍无应答者作无效病例停药。

**1.2.3 细胞表面分子染色流式细胞仪分析:** 肝素抗凝的全血200  $\mu$ L加2 mL PBS洗涤, 1000 r/min离心5 min;用吸头小心移弃上清液;加入10 pen-tarner, 37  $^{\circ}$ C避光孵育15 min;流式洗涤液洗涤2次;通过CD8、CD27、CCR7、CD45RA抗体共染色,并设置同型对照,混匀;冰上避光孵育

30 min;洗涤1次;加红细胞裂解液, 37  $^{\circ}$ C孵育10 min;待细胞悬液变成真性溶液后洗涤2次;10 g/L多聚甲醛200  $\mu$ L重悬固定, FACS Aria流式细胞仪检测。

**统计学处理** 采用SPSS15.0统计软件储存和分析数据。常规进行方差齐性检验和正态性检验, 计量资料数据以mean $\pm$ SD表示。多组资料之间的比较采用One-way ANOVA模块进行F检验, 两组之间比较采用独立样本t检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料及不同疗效基本情况比较** 共入组患者35例, 30例患者完成24 wk的疗程, 有5例因疗效欠佳, 在完成12 wk后自行停药并失去随访。其中男18例, 女12例, 平均年龄28.83岁 $\pm$ 6.28岁(19-42岁)。PEG-IFN $\alpha$ -2b治疗24 wk后有效11例(36.7%), 无应答者19例(63.3%)。24 wk共2例出现E抗原血清学转换(6.7%)。有效组, 无效组性别、年龄、ALT、HBV DNA等基线时情况比较显示: 有效组HBV DNA较无效组低, 两者有统计学意义, 余各项指标无统计学意义(表1)。

**2.2 PEG-IFN $\alpha$ -2b治疗不同时间CD8<sup>+</sup>记忆T细胞各亚群率的变化** PEG-IFN $\alpha$ -2b治疗12及24 wk, 随治疗时间延长患者ALT逐渐下降, 皆有统计学意义, 治疗12 wk时原始T细胞、HBV DNA滴度较治疗前下降明显, 有统计学意义, 但治疗12与24 wk两者下降不明显, 无统计学意义( $t = 1.57$ ,  $P = 0.12$ ;  $t = 1.68$ ,  $P = 0.09$ )。而中心记忆T细胞(central memory T cell, T<sub>CM</sub>), 效应记忆T细胞(effector memory T cell, T<sub>EM</sub>)细胞亚群分布频率随治疗时间延长逐渐增加, 有统计学意义( $P < 0.001$ ), 3个时间段终末分化效应细胞(terminal effector memory, T<sub>TEM</sub>)变化不明显, 无统计学意义(表2)。

**2.3 不同疗效患者CD8<sup>+</sup>记忆T细胞亚群率的比较** PEG-IFN $\alpha$ -2b治疗12 wk, 有效组ALT、HBV DNA、初始T细胞分别较无效组下降幅度大, 有统计学意义( $t = 2.11$ ,  $P = 0.04$ ;  $t = 5.36$ ,  $P < 0.001$ ;  $t = 2.40$ ,  $P = 0.02$ );有效组T<sub>EM</sub>较无效组增加幅度大, 两组有统计学意义( $t = 2.34$ ,  $P = 0.02$ );有效组T<sub>CM</sub>、T<sub>TEM</sub>较无效组增加或减少幅度不大;无统计学意义( $t = 1.61$ ,  $P = 0.12$ ;  $t = 0.61$ ,  $P = 0.55$ );治疗24 wk时;有效组ALT、HBV DNA、初始T细胞较无效组下降幅度大, 有统计学意义( $t = 2.28$ ,  $P = 0.03$ ;  $t = 10.89$ ,  $P < 0.001$ ;  $t = 3.79$ ,  $P = 0.001$ );有效组T<sub>EM</sub>、T<sub>CM</sub>较无效组增加幅度大,

表 1 有效组与无效组基线时基本情况比较 (mean ± SD)

疗效	<i>n</i>	年龄 (岁)	ALT (IU/L)	HBV DNA [log (IU/mL)]	T <sub>naive</sub>	T <sub>CM</sub>	T <sub>EM</sub>	T <sub>TEM</sub>
有效	11	29.55 ± 7.50	166.95 ± 44.19	6.11 ± 0.56	59.00 ± 5.18	10.45 ± 2.98	12.63 ± 3.41	24.72 ± 3.13
无效	19	28.42 ± 5.64	168.47 ± 44.23	6.66 ± 0.77	61.73 ± 7.34	10.57 ± 3.00	11.42 ± 3.47	22.57 ± 4.01
<i>t</i> 值		0.46	0.09	2.20	1.09	0.11	0.93	1.52
<i>P</i> 值		0.64	0.92	0.03	0.28	0.91	0.36	0.14

ALT: 谷丙转氨酶; HBV DNA: 乙型肝炎病毒载量; T<sub>naive</sub>: 初始T细胞; T<sub>CM</sub>: 中心记忆T细胞; T<sub>EM</sub>: 效应记忆T细胞; T<sub>TEM</sub>: 终末效应记忆T细胞。

表 2 治疗前后患者肝功能、HBV DNA以及CD8<sup>+</sup>记忆T细胞亚群变化的比较 (mean ± SD)

时间	ALT(IU/L)	HBV DNA [log (IU/mL)]	T <sub>naive</sub>	T <sub>CM</sub>	T <sub>EM</sub>	T <sub>TEM</sub>
治疗前	167.92 ± 43.45	6.46 ± 0.74	60.73 ± 6.67	10.53 ± 2.94	11.87 ± 3.44	23.37 ± 3.81
治疗12 wk	93.00 ± 44.22	4.57 ± 1.41	54.80 ± 7.28	14.33 ± 4.19	16.13 ± 4.79	22.43 ± 3.20
治疗24 wk	55.17 ± 29.66	3.93 ± 1.51	52.07 ± 6.09	17.80 ± 4.85	18.67 ± 5.51	22.50 ± 2.98
<i>F</i> 值	62.79	32.43	13.11	23.93	16.31	0.73
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.49

ALT: 谷丙转氨酶; HBV DNA: 乙型肝炎病毒载量; T<sub>naive</sub>: 初始T细胞; T<sub>CM</sub>: 中心记忆T细胞; T<sub>EM</sub>: 效应记忆T细胞; T<sub>TEM</sub>: 终末效应记忆T细胞。

两组有统计学意义( $t = 4.81, P < 0.001$ ;  $t = 5.40, P < 0.001$ ); 有效组T<sub>TEM</sub>较无效组增加或减少幅度不大; 无统计学意义( $t = 1.78, P = 0.08$ )(图1)。

### 3 讨论

HBV是非细胞毒性嗜肝DNA病毒, 他自身并不引起肝细胞损害, 所造成的肝脏炎症严重程度与肝内持续的HBV特异性T淋巴细胞及其活化后招募的非特异性淋巴细胞有关<sup>[10]</sup>。HBV特异性T细胞免疫应答是双刃剑, 过强的免疫应答引起机体病理损害, 免疫应答低下又不能完全清除病毒感染, 导致感染慢性化。近年来逐步发现慢性病毒感染能改变记忆T细胞的分化状态, 或者阻碍记忆T细胞的分化进程, 从而影响记忆T细胞的效应功能。在我们前期的工作中, 发现慢性HBV感染者初始T细胞明显增加, T<sub>CM</sub>、T<sub>EM</sub>明显减少, 表明病毒特异性T淋巴细胞没有完全分化, 这可能致机体对乙型肝炎病毒清除能力下降<sup>[4]</sup>, 从而导致慢性化过程。如何消除HBV这种感染后免疫耐受状态, 重建中间有效T细胞免疫, 是治疗CHB的关键。

INF有直接抑制HBV复制并可通过激活抗原呈递细胞, T细胞等发挥免疫调节功能而增

强抑制HBV复制及清除HBV的能力<sup>[11]</sup>。尤其是近年来应用的PEG-INF, 观察其疗效及影响其疗效的因素更是值得深入探讨的课题。我们对30例接受PEG-IFN $\alpha$ -2b治疗的E抗原阳性CHB患者12 wk、24 wk的CD8<sup>+</sup>记忆T细胞进行了分析, 结果显示: 治疗24 wk时有效率36.7%, HBV DNA较低时使用效果较好, 与文献报道的治疗前病毒含量 $<1 \times 10^7$  copies/mL的患者IFN疗效较好, 而 $>1 \times 10^7$  copies/mL IFN疗效差一致<sup>[11,12]</sup>。随PEG-IFN $\alpha$ -2b治疗时间延长患者ALT逐渐下降, 也就是炎症反应逐渐改善, 治疗12 wk时初始T细胞、HBV DNA滴度较治疗前下降明显, 但治疗12与24 wk相比两者下降不明显。说明治疗12 wk已经有明显初始T细胞逐渐下降, 而T<sub>CM</sub>、T<sub>EM</sub>细胞亚群分布频率随治疗时间延长逐渐增加, 也就是PEG-IFN $\alpha$ -2b治疗CHB患者能通过促进初始T细胞分化为T<sub>EM</sub>和T<sub>CM</sub>的记忆细胞, 从而重建CHB的细胞免疫达到抗病毒的效果。初始T细胞与HBV DNA的下降保持一致, 文献报道12 wk时HBV DNA滴度能预测IFN疗效<sup>[13]</sup>, 这意味着初始T细胞频率也可作为IFN疗效的预测指标。

我们进一步根据疗效不同, 观察CD8<sup>+</sup>记忆T细胞亚群的变化, 发现PEG-IFN $\alpha$ -2b治疗12、

### ■创新盘点

PEG-IFN $\alpha$ -2b治疗CHB患者能通过促进初始T细胞分化为杀伤能力强(效应)和增殖能力强(中心)的记忆细胞, 从而重建CHB的细胞免疫达到抗病毒的效果。

## ■应用要点

本研究对理解慢性HBV感染的免疫学发病机制和探讨提高治疗应答率和预测疗效的免疫学指标均具有一定意义。

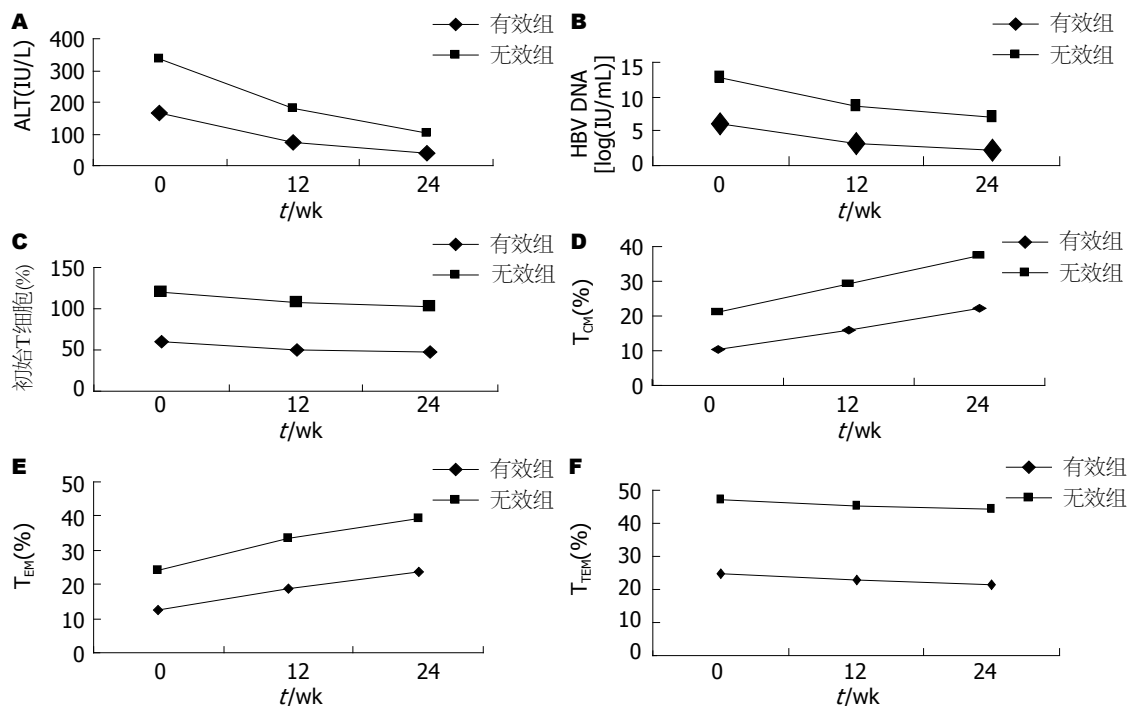


图1 不同疗效不同治疗时间记忆T细胞变化。A: 不同疗效不同治疗时间ALT变化; B: 不同疗效不同治疗时间HBV DNA载量变化; C: 不同疗效不同治疗时间初始T细胞变化; D: 不同疗效不同治疗时间T<sub>CM</sub>变化; E: 不同疗效不同治疗时间T<sub>EM</sub>变化; F: 不同疗效不同治疗时间T<sub>TEM</sub>变化。ALT: 谷丙转氨酶。

24 wk有效组ALT、HBV DNA、初始T细胞都较无效组下降幅度大; 并且有效组T<sub>EM</sub>细胞亚群分布频率都较无效组增加幅度大; 说明治疗效果跟CD8<sup>+</sup>初始T细胞向效应记忆T细胞分化, 效应记忆T细胞发挥杀伤功能, 抑制病原体对外周组织的入侵, 清除病毒能力增加有关。治疗12 wk有效组T<sub>CM</sub>跟无效组差别不大, 但24 wk时, 有效组明显增加, 说明在治疗前期, 起效的主要是初始T细胞向效应记忆T细胞分化, 发挥直接的杀病毒作用, 但随着时间的延长, 效应记忆T细胞逐渐消耗, 这个时候具有较强的增殖能力, 并再次接触相同抗原时能分化成效应记忆T细胞的中心记忆T细胞能得到及时补充<sup>[14,15]</sup>, 是保证抗病毒能力从而达到干扰素的治疗效果的保证。无论是观察治疗时间还是疗效终末效应T细胞分布频率都无明显改变, 是否与治疗时间较短有关, 尚需要进一步观察其治疗时间更长时间变化。

总之, 抗病毒治疗的选择主要参照肝组织炎症反应程度及病毒复制情况来决定, 而检测记忆T淋巴细胞亚群动态变化, 将有助于进一步认识影响干扰素疗效的因素, 为临床选择合适的患者及评判抗病毒疗效提供进一步的指导。

## 4 参考文献

- Gehring AJ, Xue SA, Ho ZZ, Teoh D, Ruedl C, Chia A, Koh S, Lim SG, Maini MK, Stauss H, Bertolotti A. Engineering virus-specific T cells that target HBV infected hepatocytes and hepatocellular carcinoma cell lines. *J Hepatol* 2011; 55: 103-110 [PMID: 21145860 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.025]
- Zhang EY, Parker BL, Yankee TM. Gads regulates the expansion phase of CD8<sup>+</sup> T cell-mediated immunity. *J Immunol* 2011; 186: 4579-4589 [PMID: 21411729 DOI: 10.4049/jimmunol.1001604]
- Grenningloh R, Tai TS, Frahm N, Hongo TC, Chicoine AT, Brander C, Kaufmann DE, Ho IC. Ets-1 maintains IL-7 receptor expression in peripheral T cells. *J Immunol* 2011; 186: 969-976 [PMID: 21148801 DOI: 10.4049/jimmunol.1002099]
- Carotenuto P, Artsen A, Osterhaus AD, Pontesilli O. Reciprocal changes of naïve and effector/memory CD8<sup>+</sup> T lymphocytes in chronic hepatitis B virus infection. *Viral Immunol* 2011; 24: 27-33 [PMID: 21319976 DOI: 10.1089/vim.2010.0067]
- Sonneveld MJ, Rijckborst V, Zeuzem S, Heathcote EJ, Simon K, Senturk H, Pas SD, Hansen BE, Janssen HL. Presence of precore and core promoter mutants limits the probability of response to peginterferon in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012; 56: 67-75 [PMID: 22307831 DOI: 10.1002/hep.25636]
- Asselah T, Lada O, Boyer N, Martinot M, Marcellin P. [Treatment of chronic hepatitis B]. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 749-768 [PMID: 18775613 DOI: 10.1016/j.gcb.2008.07.001]
- Lan P, Zhang C, Han Q, Zhang J, Tian Z. Therapeutic recovery of hepatitis B virus (HBV)-induced hepatocyte-intrinsic immune defect reverses



- systemic adaptive immune tolerance. *Hepatology* 2013; 58: 73-85 [PMID: 23447417 DOI: 10.1002/hep.26339]
- 8 Boni C, Laccabue D, Lampertico P, Giuberti T, Viganò M, Schivazappa S, Alfieri A, Pesci M, Gaeta GB, Brancaccio G, Colombo M, Missale G, Ferrari C. Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2012; 143: 963-73.e9 [PMID: 22796241 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.014]
- 9 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中华肝脏病杂志 2011; 19: 13-24
- 10 Bertoletti A, Maini M, Williams R. Role of hepatitis B virus specific cytotoxic T cells in liver damage and viral control. *Antiviral Res* 2003; 60: 61-66 [PMID: 14638399 DOI: 10.1016/j.antiviral.2003.08.012]
- 11 Wang YD, Zhao CY, Wang W, Shen C, Lu HZ, Zhang L, Yu WY, Zhou JY, Yan WZ. Improved efficacy by individualized combination therapy with Peg IFN-a 2a and ADV in HBeAg positive chronic hepatitis B patients. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 680-686 [PMID: 22441104 DOI: 10.5754/hge12183]
- 12 Liaw YF. Impact of therapy on the outcome of chronic hepatitis B. *Liver Int* 2013; 33 Suppl 1: 111-115 [PMID: 23286854 DOI: 10.1111/liv.12057]
- 13 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]
- 14 Sallusto F, Geginat J, Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 745-763 [PMID: 15032595 DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104702]
- 15 Kaech SM, Wherry EJ. Heterogeneity and cell-fate decisions in effector and memory CD8<sup>+</sup> T cell differentiation during viral infection. *Immunity* 2007; 27: 393-405 [PMID: 17892848]

#### 同行评价

PEG-IFN $\alpha$ -2b通过促进HBeAg阳性CHB患者初始T细分为中心记忆T细胞和效应记忆T细胞发挥抗病毒效应, 对理解慢性HBV感染的免疫学发病机制和探讨提高治疗应答率和预测疗效的免疫学指标均具有一定意义。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# 提高肝移植手术护理配合的有效性和标准化的策略

李玉红, 闫玉川, 杨丽芳

## ■背景资料

活体肝移植手术需多科室相互协作,但目前国内该术式的护理仍停留在初级阶段,护士仅凭工作经验和医师叮嘱完成手术配合,自主性较差,配合效果也不能令人满意。

李玉红, 闫玉川, 杨丽芳, 唐山工人医院肿瘤外科 河北省唐山市 063000

李玉红, 副主任护师, 主要从事肿瘤外科护理及造口、伤口、失禁领域的相关研究。

作者贡献分布: 此课题由李玉红设计; 研究过程由李玉红与闫玉川完成; 写作由李玉红、闫玉川及杨丽芳共同完成。

通讯作者: 李玉红, 副主任护师, 063000, 河北省唐山市文化路27号, 唐山工人医院肿瘤外科. scorpion\_ts@126.com

收稿日期: 2014-06-02 修回日期: 2014-08-09

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-09-18

## Clinical effects of application of nursing process in living donor liver transplant operation

Yu-Hong Li, Yu-Chuan Yan, Li-Fang Yang

Yu-Hong Li, Yu-Chuan Yan, Li-Fang Yang, Department of Oncological Surgical Nursing, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China  
Correspondence to: Yu-Hong Li, Deputy Chief Nurse, Department of Oncological Surgical Nursing, Tangshan Workers' Hospital, 27 Cultural Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. scorpion\_ts@126.com  
Received: 2014-06-02 Revised: 2014-08-09  
Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To explore the clinical effects of application of nursing process in living donor liver transplant operation.

**METHODS:** Seven patients who underwent living donor liver transplantation were cared using the nursing process (experiment group), and 6 patients who underwent living donor liver transplantation did not receive care using the nursing process (control group). The donor liver cold ischemia time, operative time, surgery cost, pH, BE,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP) and surgeon's satisfaction to nursing were compared between the two groups.

**RESULTS:** The donor liver cold ischemia time and operative time in the experiment group were significantly lower than those in the control group ( $81.13 \text{ min} \pm 19.65 \text{ min}$  vs  $106.93 \text{ min} \pm 21.36 \text{ min}$ ,  $11.15 \text{ h} \pm 1.05 \text{ h}$  vs  $15.96 \text{ h} \pm 3.81 \text{ h}$ ,  $P < 0.05$ ).

The costs of anesthesia, transportation, and one-time items were significantly lower in the experiment group than in the control group ( $5026.57 \text{ yuan} \pm 805.12 \text{ yuan}$  vs  $5669.05 \text{ yuan} \pm 740.17 \text{ yuan}$ ,  $1020.89 \text{ yuan} \pm 132.77 \text{ yuan}$  vs  $1268.10 \text{ yuan} \pm 150.52 \text{ yuan}$ ,  $5500.22 \text{ yuan} \pm 615.33 \text{ yuan}$  vs  $6263.31 \text{ yuan} \pm 505.48 \text{ yuan}$ ,  $P < 0.05$ ). The surgeon's satisfaction to nursing in the experiment group was significantly higher than that in the control group ( $100.00\%$  vs  $83.33\%$ ,  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in blood gas parameters tested ( $P > 0.05$ ) or hemodynamic indexes in the new liver between the two groups ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Application of the nursing process can improve the effectiveness and standardization of nursing in living donor liver transplant operation in terms of enhancing the nursing cooperation efficiency, saving health resources, reducing the costs of treatment, and improving the clinical effects.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Living donor liver transplantation; Nursing process; Clinical effects

Li YH, Yan YC, Yang LF. Clinical effects of application of nursing process in living donor liver transplant operation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3986-3989  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3986.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3986>

## 摘要

**目的:** 探讨活体肝移植手术护理流程的应用效果。

**方法:** 比较应用护理流程的7例行活体肝移植手术的患者(实验组)与未应用护理流程的6例行活体肝移植手术的患者(对照组)供肝冷缺血时间、手术时间、手术费用、新肝期血气分析指标[pH值、碱剩余(base excess, BE)、 $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{PaCO}_2$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ ]和血流动力学指标[心率(heart rate, HR)、平均动脉

## ■同行评议者

何晓顺, 教授, 中山大学附属第一医院

压(mean arterial pressure, MAP)、中心静脉压(central venous pressure, CVP)]水平以及两组医生对手术配合的满意度。

**结果:** 实验组患者供肝冷缺血时间和手术时间均显著低于对照组( $81.13 \text{ min} \pm 19.65 \text{ min}$  vs  $106.93 \text{ min} \pm 21.36 \text{ min}$ ;  $11.15 \text{ h} \pm 1.05 \text{ h}$  vs  $15.96 \text{ h} \pm 3.81 \text{ h}$ ), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 实验组患者麻醉药费、监护费和一次性物品费均显著低于对照组( $5026.57 \text{ 元} \pm 805.12 \text{ 元}$  vs  $5669.05 \text{ 元} \pm 740.17 \text{ 元}$ ;  $1020.89 \text{ 元} \pm 132.77 \text{ 元}$  vs  $1268.10 \text{ 元} \pm 150.52 \text{ 元}$ ;  $5500.22 \text{ 元} \pm 615.33 \text{ 元}$  vs  $6263.31 \text{ 元} \pm 505.48 \text{ 元}$ ), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 实验组医生对器械护士、巡回护士等的手术配合满意度显著高于对照组( $100.00\%$  vs  $83.33\%$ ), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组间血气分析指标水平比较( $7.32 \pm 0.04$  vs  $7.30 \pm 0.08$ ;  $-4 \pm 4$  vs  $-4 \pm 4$ ;  $20.01 \text{ mmol/L} \pm 3.02 \text{ mmol/L}$  vs  $19.71 \text{ mmol/L} \pm 3.39 \text{ mmol/L}$ ;  $33.59 \text{ mmHg} \pm 3.31 \text{ mmHg}$  vs  $32.29 \text{ mmHg} \pm 3.79 \text{ mmHg}$ ;  $132.51 \text{ mmol/L} \pm 3.69 \text{ mmol/L}$  vs  $136.69 \text{ mmol/L} \pm 4.11 \text{ mmol/L}$ ;  $3.34 \text{ mmol/L} \pm 0.19 \text{ mmol/L}$  vs  $3.90 \text{ mmol/L} \pm 0.97 \text{ mmol/L}$ ;  $108.12 \text{ mmol/L} \pm 6.01 \text{ mmol/L}$  vs  $105.13 \text{ mmol/L} \pm 8.02 \text{ mmol/L}$ ;  $1.04 \text{ mmol/L} \pm 0.13 \text{ mmol/L}$  vs  $1.10 \text{ mmol/L} \pm 0.35 \text{ mmol/L}$ ), 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 两组患者新肝期血流动力学指标水平比较( $102.12 \text{ min} \pm 5.28 \text{ min}$  vs  $99.34 \text{ min} \pm 6.41 \text{ min}$ ;  $9.25 \text{ kPa} \pm 0.79 \text{ kPa}$  vs  $9.13 \text{ kPa} \pm 0.68 \text{ kPa}$ ;  $9.58 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 3.48 \text{ cmH}_2\text{O}$  vs  $9.68 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 4.61 \text{ cmH}_2\text{O}$ ), 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**结论:** 活体肝移植手术护理流程的应用能够提高肝移植手术护理配合的有效性和标准化, 提高护理配合效率和效果, 节约卫生资源, 减少治疗费用, 提高活体肝移植手术的效果, 应用和推广价值较高。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 活体肝移植手术; 护理流程; 应用效果

**核心提示:** 本研究中两组患者新肝期血气分析和血流动力学指标均基本处于正常水平, 提示新肝均发挥功能, 两组间血气分析和血流动力学指标水平比较, 差异无统计学意义。提示两组患者手术均成功, 新肝期患者肝功能恢复情况良好。

李玉红, 闫玉川, 杨丽芳. 提高肝移植手术护理配合的有效性和标准化的策略. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3986–3989  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3986.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.3986>

## 0 引言

活体肝移植手术是治疗终末期肝病的重要手段, 在发达国家已经广泛应用于临床, 患者5年生存率令人满意<sup>[1]</sup>。活体肝移植手术需多科室相互协作, 但目前国内该术式的护理仍停留在初级阶段, 护士仅凭工作经验和医师叮嘱完成手术配合, 自主性较差, 配合效果也不能令人满意<sup>[2]</sup>。唐山工人医院尝试应用活体肝移植手术护理流程, 实现活体肝移植手术护理的规范化、合理化、有效化, 已经取得了较为满意的临床效果, 现回顾性分析报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2009-03/2014-03唐山工人医院移植外科收治的7例行活体肝移植手术的患者作为实验组研究对象。以2005-03/2009-03于唐山工人医院未应用护理流程时收治的6例行活体肝移植手术的患者作为对照组研究对象。排除因意外因素(如器械、仪器故障等)延误手术时间或因等待其他科室操作(如术中X光照相、术中B超等)等待时间过长的患者<sup>[3]</sup>。

**1.2 方法** 实验组患者采取护理流程, 包括供体准备、手术配合、供肝的灌注和修整以及受体手术配合<sup>[4]</sup>。对照组患者给予常规护理。观察指标: 比较两组患者供肝冷缺血时间、手术时间、手术费用、新肝期血气分析指标[pH值、碱剩余(base excess, BE)、 $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{PaCO}_2$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ ]和血流动力学指标[心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、中心静脉压(central venous pressure, CVP)]水平以及两组医生对手术配合的满意度。

**统计学处理** 使用SPSS17.0统计分析, 用mean $\pm$ SD表示计量资料, 采用 $t$ 检验, 用百分比表示计数资料, 采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床资料比较** 两组患者在性别、年龄、患病类型等上差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表1), 具有可比性。

**2.2 两组患者供肝冷缺血时间、手术时间及手术费用比较** 实验组患者供肝冷缺血时间和手术时间均显著低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者均为特级手术, 实验组患者麻醉药费、监护费和一次性物品费均显著低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2)。

## ■ 相关报道

肝移植是临床医学领域的难点, 其中活体肝移植通过有计划的切取健康成人的部分肝脏移植给患者, 是治疗终末期肝病的主要手段。

## ■ 创新盘点

通过查阅活体肝移植手术护理相关文献资料, 深入分析活体肝移植手术的步骤和配合要求, 结合唐山工人医院多年临床经验, 拟定了较为科学、合理的护理流程, 采用图标的方式明确护理流程和护理要点。



## ■应用要点

活体肝移植手术护理流程的应用能够提高肝移植手术护理配合的有效性和标准化,提高护理配合效率和效果,节约卫生资源,减少治疗费用,提高活体肝移植手术的效果,对提高医院的医疗服务质量也具有积极意义。

表 1 两组患者临床资料比较

分组	n	性别n(%)		平均年龄 (岁)	患病类型n(%)			
		男	女		乙型肝炎后肝硬化	丙型肝炎后肝硬化	肝癌	肝硬化
实验组	7	5(71.43)	2(28.57)	43.82 ± 8.13	4(57.14)	2(28.57)	1(14.29)	0(0.00)
对照组	6	4(66.67)	2(33.33)	44.57 ± 8.76	3(50.00)	1(16.67)	1(16.67)	1(16.67)

表 2 两组患者供肝冷缺血时间、手术时间及手术费用比较 (mean ± SD)

分组	供肝冷缺血时间 (min)	手术时间 (h)	手术费用(元)		
			麻醉药费	监护费	一次性物品费
实验组	81.13 ± 19.65 <sup>a</sup>	11.15 ± 1.05 <sup>a</sup>	5026.57 ± 805.12 <sup>a</sup>	1020.89 ± 132.77 <sup>a</sup>	5500.22 ± 615.33 <sup>a</sup>
对照组	106.93 ± 21.36	15.96 ± 3.81	5669.05 ± 740.17	1268.10 ± 150.52	6263.31 ± 505.48

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组。

表 3 两组医生对手术配合的满意度比较 n(%)

分组	满意	较满意	不满意	总满意度
实验组	5(71.43)	2(28.57)	0(0.00)	7(100.00) <sup>a</sup>
对照组	3(50.00)	2(33.33)	1(16.67)	5(83.33)

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组。

2.3 两组医生对手术配合的满意度比较 实验组医生对器械护士、巡回护士等的手术配合满意度显著高于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05)(表3)。

2.4 两组患者新肝期血气分析指标水平比较 两组患者新肝期血气分析指标均基本处于正常水平,提示新肝均发挥功能,两组间血气分析指标水平比较,差异无统计学意义(P>0.05)(表4)。

2.5 两组患者新肝期血流动力学指标水平比较 两组患者新肝期血流动力学指标水平比较,差异无统计学意义(P>0.05)(表5)。

### 3 讨论

肝移植是临床医学领域的难点,其中活体肝移植通过有计划的切取健康成人的部分肝脏移植给患者,是治疗终末期肝病的主要手段<sup>[5,6]</sup>。活体肝移植全程包括供肝切取、供肝修整、病肝切除、新肝植入4个主要步骤,手术全程约10-12 h,各个环节衔接紧密、相互依存,对手术配合要求较高<sup>[7,8]</sup>。传统的护理模式已经不能够满足活体肝移植的临床需要,因此,唐山工人医院开始尝试开展护理流程<sup>[9]</sup>。通过查阅活体肝移植手术护理相关文献资料<sup>[10]</sup>,深入分析活体肝移植手术

的步骤和配合要求,结合唐山工人医院多年临床经验,拟定了较为科学、合理的护理流程,采用图标形式明确护理流程和护理要点,以保障护理流程的有序、无遗漏,避免因护理人员个人水平和能力不足引起疏忽或差错影响手术顺利进行<sup>[11]</sup>。

活体肝移植手术护理流程的应用能够帮助护士熟悉手术各项操作步骤、准确与医师进行配合,使术中物品、药品、器械、保存液准备等细节管理规范化,保证护士在护理工作有条不紊、忙而不乱,保证手术顺利完成<sup>[12]</sup>。本研究表明,应用护理流程后供肝冷缺血时间和手术时间均显著下降。提示应用护理流程后从物品、药品、器械,到手术过程中的操作配合等均实现了规范化,提高了工作效率,缩短了不必要的物品等待时间<sup>[13,14]</sup>,使手术衔接更加紧密。本研究中实验组患者麻醉药费、监护费和一次性物品费均显著低于对照组。手术费用的降低客观提示了护理流程能够缩短手术时间,降低手术期监护费用和麻醉期用药费用,对降低患者经济负担具有积极意义<sup>[15]</sup>。另外,应用护理流程后手术医生对器械护士、巡回护士等的手术配合满意度显著提高。提示护理人员的护

表 4 两组患者新肝期血气分析指标水平比较 (mean ± SD)

分组	pH	BE	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	Na <sup>+</sup> (mmol/L)	K <sup>+</sup> (mmol/L)	Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	Ca <sup>2+</sup> (mmol/L)
实验组	7.32 ± 0.04	-4 ± 4	20.01 ± 3.02	33.59 ± 3.31	132.51 ± 3.69	3.34 ± 0.19	108.12 ± 6.01	1.04 ± 0.13
对照组	7.30 ± 0.08	-4 ± 4	19.71 ± 3.39	32.29 ± 3.79	136.69 ± 4.11	3.90 ± 0.97	105.13 ± 8.02	1.10 ± 0.35

BE: 碱剩余。

表 5 两组患者血流动力学指标水平比较 (mean ± SD)

分组	HR(min)	MAP(kpa)	CVP(cmH <sub>2</sub> O)
实验组	102.12 ± 5.28	9.25 ± 0.79	9.58 ± 3.48
对照组	99.34 ± 6.41	9.13 ± 0.68	9.68 ± 4.61

HR: 心率; MAP: 平均动脉压; CVP: 中心静脉压。

理行为得到规范, 主观能动性和工作效率得到提高, 护理配合效果更佳<sup>[16]</sup>。本研究中两组患者新肝期血气分析和血流动力学指标均基本处于正常水平, 提示新肝均发挥功能, 两组间血气分析和血流动力学指标水平比较, 差异无统计学意义。提示两组患者手术均成功, 新肝期患者肝功能恢复情况良好。

总之, 活体肝移植手术护理流程的应用能够提高肝移植手术护理配合的有效性和标准化, 提高护理配合效率和效果, 节约卫生资源, 减少治疗费用, 提高活体肝移植手术的效果, 对提高医院的医疗服务质量也具有积极意义。

#### 4 参考文献

- 郭柯磊, 孙晓北, 李扬, 池慧. 常规及新肝移植手术的现状. 中国组织工程研究与临床康复 2011; 15: 10047-10051
- 鲁皓, 张峰. 活体肝移植研究进展. 实用器官移植电子杂志 2013; 1: 297-305
- 张红, 耿春密. 活体肝移植供受者7例临床观察与护理. 齐鲁护理杂志 2013; 19: 103-105
- 叶慧丽, 刘燕玲, 翟兰桂. 肝移植手术护理管理模式的建立与实施. 现代临床护理 2009; 8: 64-65
- 夏强. 肝移植. 中国继续医学教育 2011; 3: 35-41
- Mehrabi A, Mood ZA, Fonouni H, Kashfi A, Hille-

- brand N, Müller SA, Encke J, Büchler MW, Schmidt J. A single-center experience of 500 liver transplants using the modified piggyback technique by Belghiti. *Liver Transpl* 2009; 15: 466-474 [PMID: 19399735 DOI: 10.1002/lt.21705]
- Ousteky DH, Riera AR, Rothstein KD. Long-term management of the liver transplant recipient: pearls for the practicing gastroenterologist. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 659-681 [PMID: 21893279 DOI: 10.1016/j.gtc.2011.06.006]
- 陈信芝, 马盈盈, 吕凛生. 活体肝移植手术的护理配合. 全科护理 2011; 9: 2678-2679
- Yu CY, Ou HY, Huang TL, Chen TY, Tsang LL, Chen CL, Cheng YF. Hepatocellular carcinoma downstaging in liver transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44: 412-414 [PMID: 22410030 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.01.043]
- 江永丽. 活体肝移植手术供体肝脏的修整配合. 全科护理 2009; 7: 711
- 丁义涛. 肝细胞癌的肝脏切除治疗进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 955-961
- 高加林, 施晓雷. 急性肝衰竭肝移植围手术期治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 4104-4109
- 吴星宇, 仇毓东, 丁义涛. 原发性肝癌肝移植治疗的病例选择及对策. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3876-3880
- Ravaioli M, Zanello M, Grazi GL, Ercolani G, Cescon M, Del Gaudio M, Cucchetti A, Pinna AD. Portal vein thrombosis and liver transplantation: evolution during 10 years of experience at the University of Bologna. *Ann Surg* 2011; 253: 378-384 [PMID: 21183851 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318206818b]
- Taketomi A, Fukuhara T, Morita K, Kayashima H, Ninomiya M, Yamashita Y, Ikegami T, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, Shirabe K, Maehara Y. Improved results of a surgical resection for the recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2283-2289 [PMID: 20204531 DOI: 10.1245/s10434-010-0999-y]
- 程希, 谢玲. 活体肝移植手术的护理. 护士进修杂志 2012; 27: 1874-1875

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



#### ■同行评价

本研究设计尚可, 论文写作清楚, 层次分明, 具有一定的可读性。

# 精准肝切除在肝癌手术中的应用

杨科, 杨启

## ■背景资料

原发性肝癌在临床中具有较高的发病率, 常常采取肝癌切除术进行治疗, 控制病灶的扩散, 提高患者的生活质量。传统的手术切除精准度差, 很容易出现复发。因此, 准确地切除病灶具有重要的意义。

杨科, 杨启, 南阳市中心医院肝脏普外科 河南省南阳市 473000

杨科, 副主任医师, 主要从事普外科的临床研究。

**作者贡献分布:** 此文主要由杨科完成; 此课题由杨科设计; 研究过程由杨科与杨启操作完成; 数据分析由杨科完成; 本论文写作由杨科完成。

**通讯作者:** 杨科, 副主任医师, 473000, 河南省南阳市工农路312号, 南阳市中心医院肝脏普外科, 37055089@qq.com

电话: 0377-61660122

收稿日期: 2014-06-10 修回日期: 2014-07-06

接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-18

## Precise liver resection in liver cancer

Ke Yang, Qi Yang

Ke Yang, Qi Yang, Department of Hepatic General Surgery, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, Henan Province, China

Correspondence to: Ke Yang, Associate Chief Physician, Department of Hepatic General Surgery, Nanyang Central Hospital, 312 Gongnong Road, Nanyang 473000, Henan Province, China. 37055089@qq.com

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

Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the clinical efficacy of precise liver resection in liver cancer.

**METHODS:** Eighty patients with primary liver cancer treated at Nanyang Central Hospital from January 2011 to December 2012 were divided into two groups, those receiving precise liver resection ( $n = 45$ ) and those receiving conventional liver resection ( $n = 35$ ). Clinical effects were compared between the two groups.

**RESULTS:** Operative time, blood loss, blood transfusion volume and hospitalization time were significantly lower in the precise resection group than in the conventional resection group ( $205.4 \text{ min} \pm 11.4 \text{ min}$  vs  $164.3 \text{ min} \pm 7.8 \text{ min}$ ,  $621.5 \text{ mL} \pm 221.7 \text{ mL}$  vs  $942.5 \text{ mL} \pm 353.7 \text{ mL}$ ,  $201.7 \text{ mL} \pm 126.5 \text{ mL}$  vs  $544.7 \text{ mL} \pm 245.5 \text{ mL}$ ,  $11.6 \text{ d} \pm 3.2 \text{ d}$  vs  $17.6 \text{ d} \pm 4.1 \text{ d}$ ,  $P < 0.05$ ). Preoperative alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin (TB), and albumin (ALB) showed no significant differences

between the precise resection group and conventional resection group ( $43.6 \text{ U/L} \pm 11.7 \text{ U/L}$  vs  $42.9 \text{ U/L} \pm 12.7 \text{ U/L}$ ,  $51.9 \text{ U/L} \pm 8.8 \text{ U/L}$  vs  $52.1 \text{ U/L} \pm 7.4 \text{ U/L}$ ,  $27.3 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 3.6 \text{ } \mu\text{mol/L}$  vs  $26.8 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.1 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ,  $41.4 \text{ g/L} \pm 4.9 \text{ g/L}$  vs  $0.8 \text{ g/L} \pm 5.1 \text{ g/L}$ ,  $P < 0.05$ ). Precise resection resulted in significantly better improvements of ALT, AST, TB and ALB than in conventional resection ( $144.5 \text{ U/L} \pm 15.8 \text{ U/L}$  vs  $137.8 \text{ U/L} \pm 18.3 \text{ U/L}$ ,  $41.5 \text{ U/L} \pm 6.7 \text{ U/L}$  vs  $38.8 \text{ U/L} \pm 6.8 \text{ U/L}$ ,  $29.7 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.8 \text{ } \mu\text{mol/L}$  vs  $27.8 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.9 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ,  $49.4 \text{ g/L} \pm 6.3 \text{ g/L}$  vs  $46.8 \text{ g/L} \pm 7.4 \text{ g/L}$ ,  $P < 0.05$ ). The rate of postoperative complications was significantly lower in the precise resection group than in the conventional resection group ( $6.7\%$  vs  $45.7\%$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Precise liver resection for liver cancer is associated with better clinical effects, less trauma, and fewer postoperative complications than conventional liver resection.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Primary liver cancer; Precise liver resection; Clinical applications

Yang K, Yang Q. Precise liver resection in liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3990-3993  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3990.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3990>

## 摘要

**目的:** 探讨临床中精准肝切除术治疗肝癌的临床疗效。

**方法:** 选取南阳市中心医院2011-01/2013-12的80例原发性肝癌患者为研究对象, 依据不同肝癌手术分为精准组和普通组。精准组45例患者采取精准肝切除术治疗, 而普通组35例患者采取非精准肝癌切除术治疗, 观察两组的应用效果。

**结果:** 精准组手术时间、术中出血量、术中输血量及住院时间分别为  $205.4 \text{ min} \pm 11.4 \text{ min}$ 、 $621.5 \text{ mL} \pm 221.7 \text{ mL}$ 、 $201.7 \text{ mL} \pm 126.5 \text{ mL}$ 、

## ■同行评议者

徐洪, 副主任医师, 上海复旦大学附属中山医院



11.6 d $\pm$ 3.2 d, 与普通组手术时间、术中出血量、术中输血量 and 住院时间(164.3 min $\pm$ 7.8 min、942.5 mL $\pm$ 353.7 mL、544.7 mL $\pm$ 245.5 mL、17.6 d $\pm$ 4.1 d)相比, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ). 手术前精准组谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TB)以及白蛋白(albumin, ALB)(43.6 U/L $\pm$ 11.7 U/L、51.9 U/L $\pm$ 8.8 U/L、27.3  $\mu$ mol/L $\pm$ 3.6  $\mu$ mol/L、41.4 g/L $\pm$ 4.9 g/L), 与普通组ALT、AST、TB、ALB(42.9 U/L $\pm$ 12.7 U/L、52.1 U/L $\pm$ 7.4 U/L、26.8  $\mu$ mol/L $\pm$ 4.1  $\mu$ mol/L、40.8 g/L $\pm$ 5.1 g/L)相比, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 手术后精准组ALT、AST、TB、ALB分别为(144.5 U/L $\pm$ 15.8 U/L、41.5 U/L $\pm$ 6.7 U/L、29.7  $\mu$ mol/L $\pm$ 4.8  $\mu$ mol/L、49.4 g/L $\pm$ 6.3 g/L, 相比普通组ALT、AST、TB、ALB的137.8 U/L $\pm$ 18.3 U/L、38.8 U/L $\pm$ 6.8 U/L、27.8  $\mu$ mol/L $\pm$ 4.9  $\mu$ mol/L、46.8 g/L $\pm$ 7.4 g/L, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 精准组术后并发症发生率为6.7%, 与普通组的45.7%相比, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ).

**结论:** 临床中对于肝癌患者应用精准肝切术治疗效果明显, 且创伤小, 术后并发症也比较少, 值得临床中应用与推广.

© 2014年版权归归世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 原发性肝癌; 精准肝切除术; 临床应用

**核心提示:** 精准肝切术治疗肝癌是可行的, 能够较好地改善患者术后肝功能, 且创伤比较小. 同时, 术后并发症比较少, 治疗可靠性强, 值得临床中应用.

杨科, 杨启. 精准肝切除在肝癌手术中的应用. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3990-3993 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3990.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.3990>

## 0 引言

原发性肝癌是临床中常见的疾病之一, 在临床中具有较高的发病率, 严重的影响患者的身体健康<sup>[1]</sup>. 临床中对于原发性肝癌常常采取肝癌切除治疗, 其目的是控制病灶的扩散, 提高患者的生活质量. 随着医疗水平的不断发展, 精准肝癌切除术逐渐得到临床中应用, 主要是在活体肝移植中, 需要准确的术前评估和精细手术, 从而准确地了解病灶, 手术中能够准确地切除病灶,

提高临床治疗的整体效果, 且创伤也比较小<sup>[2,3]</sup>. 因此, 本研究重点对精准肝癌切除术与非精准肝癌切除术的临床疗效进行对比研究, 旨在探讨精准肝切除术治疗肝癌的临床疗效和安全性, 具体分析如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取南阳市中心医院2011-01/2013-12的80例原发性肝癌患者为研究对象, 均经过医院伦理学会同意, 依据不同肝癌切术手术分为精准组和普通组. 精准组45例, 男23例, 女22例, 年龄32-77岁, 平均年龄55.6岁 $\pm$ 6.2岁. Child分级: A级40例, B级5例. 肿瘤直径大小为3.4-17.2 cm, 平均直径大小为6.7 cm $\pm$ 3.5 cm. HBsAg阳性39例, 抗-丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)阳性5例, AFP阳性35例. 普通组35例, 男20例, 女15例, 年龄31-78岁, 平均年龄56.7岁 $\pm$ 5.8岁. Child分级: A级31例, B级4例. 肿瘤直径大小为3.2-18.6 cm, 平均直径大小为6.2 cm $\pm$ 3.8 cm. HBsAg阳性30例, 抗-HCV阳性3例, AFP阳性28例. 精准组和普通组患者的基本资料比较无明显统计学差异( $P>0.05$ ), 具有可比性.

### 1.2 方法

**1.2.1 精准组手术:** 本组的对象中左右半肝切除30例, 肝叶联合肝段切除11例, 肝段切除4例. (1) 术前评估: 手术中均采取超声, 进一步明确肿瘤的大小和数量以及部位与周围血管等关系, 且明确之后拟定切除的肝叶或者肝段. 同时, 需要采取强化计算机断层扫描(computed tomography, CT)进行对肝动脉与门静脉以及肝静脉重建处理, 测定肝脏体积和剩余肝脏的体积, 并依据手术前的评估状况进行制定手术方法; (2) 手术规划: 依据手术前的评估状况, 并在计算机辅助下进行手术的设计与实施. 在完全掌握完整的切除肝肿瘤所需要的切除范围和体积以及保证剩余肝脏功能代偿的情况下, 并且合理的切除其肝平面. 同时, 需要了解断离肝实质的过程中可能伴有的情况, 并制定针对性的预处理方案; (3) 手术操作: 本组的对象均不采取Pringle法进行阻断入肝血流<sup>[4]</sup>, 临床中右半肝切除患者采取Belghiti的肝后隧道绕肝提拉法进行实施. 采取超声吸引刀进行断离肝组织, 用钛夹缝扎处理其断面中的血管与胆管结构. 临床中对于半肝切除患者, 有效地结合术前的超声检查进行确定肝中静脉的位置, 依据肿瘤的位置与肝中静

## ■ 研发前沿

本次的研究中重点分析精准肝切除术在临床中的应用, 并且从肝功能指标进行分析, 进一步了解其应用价值. 同时, 研究组中采取传统的手术方法进行对比, 进一步阐述精准肝切除术的优越性.

## ■ 相关报道

临床中对于肝癌切除的治疗报道较多, 对于精准肝切除的研究也具有一些, 多数是从主观的角度进行分析, 对于客观性的指标观察并不是很多, 从而说明精准肝切除术的效果. 这一结论与本次的临床研究也具有相关性, 进一步说明精准肝切除术的应用价值.

## ■创新盘点

本次研究重点阐述了精准肝切除术在原发性肝癌治疗中的应用价值, 文章中从客观性的角度进行分析, 且观察的临床指标也比较明显, 更有效地说明这种手术方法的优越性。

表 1 精准组和普通组中手术时间、术中出血量、术中输血量 and 住院时间对比观察 (mean ± SD)

分组	n	手术时间(min)	术中出血量(mL)	术中输血量(mL)	住院时间(d)
精准组	45	205.4 ± 11.4	621.5 ± 221.7	201.7 ± 126.5	11.6 ± 3.2
普通组	35	164.3 ± 7.8	942.5 ± 353.7	544.7 ± 245.5	17.6 ± 4.1
t值		23.124	31.404	27.517	5.231
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 精准组和普通组手术前后肝功能指标对比观察 (mean ± SD)

分组	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TB(μmol/L)	ALB(g/L)
精准组	45				
手术前		43.6 ± 11.7	51.9 ± 8.8	27.3 ± 3.6	41.4 ± 4.9
手术后		144.5 ± 15.8 <sup>a</sup>	41.5 ± 6.7 <sup>a</sup>	29.7 ± 4.8 <sup>a</sup>	49.4 ± 6.3 <sup>a</sup>
普通组	35				
手术前		42.9 ± 12.7	52.1 ± 7.4	26.8 ± 4.1	40.8 ± 5.1
手术后		137.8 ± 18.3 <sup>ac</sup>	38.8 ± 6.8 <sup>ac</sup>	27.8 ± 4.9 <sup>ac</sup>	46.8 ± 7.4 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 手术前; <sup>c</sup>P<0.05 vs 精准组。ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TB: 总胆红素; ALB: 白蛋白。

表 3 精准组和普通组患者术后并发症的对比观察 (n = 45)

分组	肝功能衰竭	肺部感染	腹腔感染	胆漏	并发症发生率η(%)
精准组	0	1	1	1	3(6.7)
普通组	5	4	4	3	16(45.7)
χ <sup>2</sup> 值					7.312
P值					<0.05

脉的解剖类型进行合理的切除或者保留肝中静脉。切除肝脏的过程中应充分的显露肝中静脉, 将其作为横断肝实质的指引方向, 手术在结束前应通过胆囊管注入亚甲蓝容易进行检查是否伴有胆汁漏。临床中对于无法在第一肝门解剖血管和胆管的患者, 应先阻断肿瘤侧入肝血流, 且肝内处理该段血管和胆管结构之后进行去除血流阻断。同时, 临床中对于合并门静脉二级分支和肝中静脉以及胆管癌栓患者, 应在肝内解剖到血管和胆管根部, 且将癌栓一起切除, 残端需要采用5-0 Prolene线进行缝合, 应用生物蛋白胶喷洒肝断面。

1.2.2 普通组手术: 本组的患者均采用非精准肝切术治疗, 采取Pringle法进行阻断其入肝血流。在距离肿瘤边界的1.0-2.0 cm的切除线, 应用指捏和钳夹法进行断离患者肝组织。对于右叶肝癌合并门静脉右支与主干癌栓患者, 应先进行非规则性的右肝叶部分切除处理, 且开放门静脉右支断端, 从胆管取石钳经门静脉而伸入主

干进行取出癌栓, 且开放其第一肝门, 且将癌栓碎片随着门静脉血流从其门静脉右支断端而冲出。同时, 采取同样的方法进行处理左叶肝癌合并门静脉左支癌栓, 对于主要的血管和胆管给予结扎处理, 创面对拢缝合之后, 应开放其血流<sup>[5]</sup>。

1.2.3 观察指标: (1)手术时间; (2)术中出血量; (3)术中输血量; (4)肝功能指标: 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TB)以及白蛋白(albumin, ALB); (5)术后并发症状况; (6)住院时间。

统计学处理 采取SPSS19.0的统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean ± SD进行表示, 独立样本采取t进行检验, 计数资料采取χ<sup>2</sup>进行检验, P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 精准组和普通组手术指标比较 精准组手术时间明显的高于普通组, 而精准组术中出血

## ■应用要点

此次的临床研究在实际的临床工作中具有较好的指导作用, 并且对以后原发性肝癌的治疗具有重大的意义。同时, 进一步说明精准肝切除术在临床中的应用前景广泛。

量、术中输血量 and 住院时间均明显低于普通组,有统计学意义( $P<0.05$ )(表1)。

2.2 两组肝功能指标比较 手术前精准组与普通组的ALT、AST和TB以及ALB比较无明显的差异( $P>0.05$ ),差异无统计学意义;手术后精准组与普通组的ALT、AST和TB以及ALB较手术前有明显改善,且精准组改善明显优于普通组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表2)。

2.3 术后并发症比较 精准组术后并发症发生率为6.7%,普通组术后并发症发生率为45.7%,精准组术后并发症发生率明显低于普通组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表3)。

### 3 讨论

肝癌在临床中属于常见疾病之一,而手术切除治疗是该病的首选方法,在临床中具有较好的应用效果<sup>[6,7]</sup>。非规则性肝切除创伤小,且肿瘤的切除率也相对比较高<sup>[8]</sup>。但是,术后并发症比较多,且切除的范围往往不够,导致复发的状况较多<sup>[9,10]</sup>。

随着医疗水平的不断发展,精准肝切术逐渐地得到临床中应用,切除范围也比较精准。一般切除包括肿瘤和门静脉属支的肝脏,且能够最大限度地保证无瘤切缘<sup>[11]</sup>。技术上对肝内血管和胆管系统进行解剖,并无采取的是超声吸引刀进行肝实质断离<sup>[12,13]</sup>。通过本次的临床研究分析,临床中对于原发性肝癌患者实施精准肝切除术治疗是可行的,能够提高其术后肝功能。数据显示,手术后精准组与普通组的ALT、AST和TB以及ALB较手术前有明显的改善,且精准组改善明显优于普通组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。主要是由于手术前精准的肝内肿瘤与肝内结构的影像学评价和肝脏体积的测定与肝功能的评估,从而进行精细的断离肝实质和肝断面的精细处理<sup>[14]</sup>。能够大大地降低对肝脏的损害,避免相关术后并发症的发生<sup>[15]</sup>。同时,精准肝切术的过程中,采取的精密解剖器械对肝实质进行断离,从而大大地降低手术的出血量,从而降低术中输血量。并且更好的便于患者功能的恢复,从而大大缩短了患者的住院时间。本组的数据也显示,精准组手术时间明显地高于普通组,而精准组术中出血量、术中输血量 and 住院时间均明显低于普通组,差异

有统计学意义( $P<0.05$ )。进一步证明,对于肝癌患者实施精准肝切除术的优越性。

总之,临床中应用精准肝切术治疗肝癌是可行的,能够较好地改善患者术后肝功能,且创伤比较小,术后并发症比较少,值得临床中应用。

### 4 参考文献

- 1 黄海,秦锡虎,柳咏. 精准肝切除治疗原发性肝癌的临床疗效. 江苏医药 2014; 40: 42-44
- 2 梁晖,周志伟,董启超,何焯成. 精准肝切除在原发性肝癌治疗中的临床应用研究. 中国医师杂志 2012; 14: 379-380
- 3 李琪. 精准肝切除治疗原发性肝癌的临床分析. 广州: 广州医学院, 2012
- 4 仇毓东,周建新,冯伟,周铁,汪洋,毛凉. 精准肝蒂离断技术在肝细胞肝癌解剖性肝段切除患者中的应用. 中华肝胆外科杂志 2013; 2: 14-18
- 5 Yin DL, Jiang HC, Liang YJ, Meng XZ, Wang JB, Zheng TS, Liu LX. Precise hepatectomy guided by minimally invasive surgery: a novel strategy for liver resection. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1951-1959 [PMID: 22819915 DOI: 10.5754/hge10815]
- 6 江艺,杨芳,潘凡,吕立志. 精准肝切除在肝脏巨大肿瘤手术中的应用. 中华消化外科杂志 2012; 11: 52-54
- 7 安东均,安琳,张成,门定坤. 精准肝切除与非规则性肝切除治疗肝癌的疗效分析. 中国普通外科杂志 2011; 20: 784-786
- 8 李齐根,夏强,张建军,徐宁,张明,王鑫,罗毅,邢天宇. 精准肝切除的应用及其价值. 中华消化外科杂志 2010; 9: 24-27
- 9 祝根飞,林建宇,毛凉,周铁,仇毓东. 精准肝蒂解剖法肝段切除术的临床疗效分析. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 343-348
- 10 Wybranski C, Zeile M, Löwenthal D, Fischbach F, Pech M, Röhl FW, Gademann G, Rieke J, Dudeck O. Value of diffusion weighted MR imaging as an early surrogate parameter for evaluation of tumor response to high-dose-rate brachytherapy of colorectal liver metastases. *Radiat Oncol* 2011; 6: 43 [PMID: 21524305 DOI: 10.1186/1748-717X-6-43]
- 11 崔云龙,李慧锴,高春涛,李强. 精准肝切除在结直肠癌肝转移中的应用价值. 中华消化外科杂志 2011; 10: 26-28
- 12 贾长库,翁杰,陈有科,韩霖,符誉,呼增吉,黄小龙,尹秋实. 以解剖性肝切除为基础的精准肝切除治疗肝胆恶性肿瘤. 中国普通外科杂志 2013; 22: 109-112
- 13 Adamczak S, Dale G, de Rivero Vaccari JP, Bullock MR, Dietrich WD, Keane RW. Inflammation proteins in cerebrospinal fluid of brain-injured patients as biomarkers of functional outcome: clinical article. *J Neurosurg* 2012; 117: 1119-1125 [PMID: 23061392 DOI: 10.3171/2012.9.JNS12815]
- 14 宋天强,李慧锴,武强,宋振国,李强. 精准肝切除治疗原发性肝癌的安全性及有效性. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 547-549
- 15 吴迪,姚克纯,冯志强,李利,邵波,张洪义. 彩色超声引导下肝癌精准手术切除的临床研究. 中国现代普通外科进展 2013; 16: 359-369

### ■同行评价

本研究分析了精准肝切除在原发性肝癌手术中的应用,临床中观察的指标较多,客观性强,在临床中具有一定的应用价值。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利





# 熊去氧胆酸联合S-腺苷蛋氨酸治疗妊娠期重度肝内胆汁淤积症的临床疗效

孙贵豫, 许吟, 张敏

## ■背景资料

重度妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)临床特征主要为皮肤瘙痒,多数患者也存在黄疸伴肝功能生化指标异常等表现,可导致多种围产期不良情况发生。目前,ICP的临床治疗仍以药物治疗为主,熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)和S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl methionine, S-AMe)为临床两种常用药。

孙贵豫, 许吟, 张敏, 贵州省人民医院妇产科 贵州省贵阳市 550002

孙贵豫, 副主任护师, 主要从事妇产科临床护理的研究。

作者贡献分布: 本研究由孙贵豫设计并完成写作; 许吟参与研究过程; 张敏进行数据分析。

通讯作者: 孙贵豫, 副主任护师, 550002, 贵州省贵阳市中山路83号, 贵州省人民医院妇产科, 565248558@qq.com  
电话: 0851-5922979

收稿日期: 2014-07-12 修回日期: 2014-08-04

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-09-18

## Ursodeoxycholic acid combined with S-adenosylmethionine for treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy

Gui-Yu Sun, Yin Xu, Min Zhang

Gui-Yu Sun, Yin Xu, Min Zhang, Department of Obstetrics and Gynecology, Guizhou People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou Province, China

Correspondence to: Gui-Yu Sun, Deputy Director of Nursing, Department of Obstetrics and Gynecology, Guizhou People's Hospital, 83 Zhongshan East Road, Guiyang 550002, Guizhou Province, China. 565248558@qq.com

Received: 2014-07-12 Revised: 2014-08-04

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To observe the clinical efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) combined with S-adenosylmethionine (S-AMe) in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP).

**METHODS:** Eighty patients with severe ICP treated at our hospital were randomly divided into either an observation group or a control group. Both groups of patients received conventional therapy. The observation group was additionally given UDCA and S-AMe, and the control group was additionally given UDCA only. Pruritus score, liver function changes and perinatal adverse reactions were compared between the two groups.

**RESULTS:** After treatment, skin pruritus scores were significantly improved in both groups, and the improvement was significantly better in the observation group ( $0.79 \pm 0.55$  vs  $1.20 \pm 0.61$ ,  $P < 0.05$ ). The time to pruritus disappearance was significantly shorter in the observation group than in the control group ( $3.3 \text{ d} \pm 0.9 \text{ d}$  vs  $3.6 \text{ d} \pm 1.4 \text{ d}$ ,  $P < 0.05$ ). Total bile acid, total bilirubin, direct bilirubin, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase were significantly decreased in both groups after treatment, and the decreases were more significant in the observation group ( $P < 0.05$ ). No neonatal death occurred in either group. The percentage of patients with cesarean section (30% vs 70%) and the incidences of neonatal asphyxia (0% vs 20%), fetal distress (25% vs 70%), meconium stained amniotic fluid (35% vs 65%) and postpartum hemorrhage (22.5% vs 55%) were significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** Combined application of UDCA and S-AMe in the treatment of severe ICP can effectively relieve skin itching, reduce serum bile acid concentration, and improve the pregnancy outcome.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy; Ursodeoxycholic acid; S-adenosylmethionine

Sun GY, Xu Y, Zhang M. Ursodeoxycholic acid combined with S-adenosylmethionine for treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3994-3998 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3994.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3994>

## 摘要

**目的:** 观察熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)联合S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl

## ■同行评议者

巩鹏, 教授, 大连医科大学附属第一医院普外二科

methionine, S-AMe)治疗重度妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)的临床疗效。

**方法:** 按照随机数字表法随机将贵州省人民医院妇产科收治的80例重度ICP患者随机分为观察组和对照组。两组患者均行常规治疗, 观察组在此基础上联合应用UDCA和S-AMe, 对照组在此基础上单纯应用UDCA, 7 d为1个疗程。观察对比两组患者的皮肤瘙痒评分情况、肝功能水平变化情况以及围产期不良情况。

**结果:** 治疗后, 两组患者皮肤瘙痒评分均有明显改善, 且观察组改善程度优于对照组, 两组比较(0.79分 $\pm$ 0.55分 vs 1.20分 $\pm$ 0.61分), 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 且观察组患者皮肤瘙痒消失时间与对照组相比(3.3 d $\pm$ 0.9 d vs 3.6 d $\pm$ 1.4 d), 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 两组患者总胆汁酸、总胆红素、直接胆红素、谷草转氨酶、谷丙转氨酶等各项肝功能指标水平均有显著下降, 且观察组下降程度高于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 两组患者均未发生新生儿死亡, 并且患者剖宫产率(30% vs 70%)、新生儿窒息发生率(Apgar评分)(0% vs 20%)、胎儿窘迫发生率(25% vs 70%)、羊水粪染率(35% vs 65%)、产后出血发生率(22.5% vs 55%)比较, 观察组均明显低于对照组, 差异具有显著性( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。

**结论:** 联合应用UDCA和S-AMe治疗重度ICP能有效缓解患者皮肤瘙痒症状, 降低血清胆酸浓度, 改善妊娠预后, 比单纯应用UDCA的疗效更为显著, 值得临床推广应用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 妊娠期重度肝内胆汁淤积症; 熊去氧胆酸; S-腺苷蛋氨酸

**核心提示:** 本组研究结果显示, 治疗后观察组患者皮肤瘙痒评分和皮肤瘙痒消失时间均优于对照组, 患者各项肝功能指标水平下降程度明显高于对照组, 患者剖宫产率、新生儿窒息发生率(Apgar评分)、胎儿窘迫发生率、羊水粪染率、产后出血发生率均显著低于对照组, 说明联合应用熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)和S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl methionine)治疗重度妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy)比单一应用UDCA治疗的疗效更为显著。

孙贵豫, 许吟, 张敏. 熊去氧胆酸联合S-腺苷蛋氨酸治疗妊娠期重度肝内胆汁淤积症的临床疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3994-3998 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3994.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.3994>

## 0 引言

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是一种严重的妊娠期并发症, 是导致围产儿病死率升高的主要原因之一。ICP常发于妊娠中晚期, 病因尚不清楚, 可能与遗传、环境因素及妊娠期雌激素升高等因素有关<sup>[1]</sup>。临床特征主要为皮肤瘙痒, 多数患者也存在黄疸伴肝功能生化指标异常等表现, 可导致多种围产期不良情况发生, 包括产后出血、新生儿窒息、胎儿窘迫、羊水粪染等。目前, ICP的临床治疗仍以药物治疗为主, 熊去氧胆酸(ursodesoxycholic acid, UDCA)和S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl methionine, S-AMe)为临床两种常用药。本研究联合应用UDCA和S-AMe治疗重度ICP, 取得显著疗效, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取贵州省人民医院妇产科2012-01/2014-02收治的80例重度ICP患者作为研究对象, 年龄23-35岁, 按照随机数字表法随机分为观察组( $n=40$ )和对照组( $n=40$ )两组。ICP诊断标准依据《妇产科学》第8版<sup>[2]</sup>。所有患者肝炎病毒血清学检查均阴性, 排除病毒性肝炎及胆石症, 临床表现以皮肤瘙痒和黄疸为主。两组患者入院前未接受任何药物治疗, 平均年龄、孕周、孕次、皮肤出现瘙痒时间、皮肤瘙痒评分等一般资料比较( $P>0.05$ ), 有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 两组患者均行常规治疗, 包括补液、营养支持等。观察组采用联合用药, 在常规治疗基础上口服UDCA(上海三维制药有限公司, 批号: 200306c05, 250 mg/次, 2次/d)联合静脉滴注S-AMe(意大利雅培制药生产, 批号: 194648E02, 1000 mg/次, 1次/d)。对照组采用单一用药, 在常规治疗基础上口服UDCA, 250 mg/次, 2次/d。两组治疗均7 d为1个疗程, 均持续到分娩为止。

**1.2.2 观察指标:** 皮肤瘙痒评分: 观察患者皮肤

## ■研发前沿

ICP是一种严重的妊娠期并发症, 是导致围产儿病死率升高的主要原因之一。ICP常发于妊娠中晚期, 病因尚不清楚, 可能与遗传、环境因素及妊娠期雌激素升高等因素有关。

## ■相关报道

ICP属于妊娠特发性肝脏疾病, 按照患者病情的程度通常可分为两类, 即轻度ICP与重度ICP。轻度ICP患者临床治疗以护肝治疗与加强胎儿的监护为主, 通常于门诊治疗即可。

## ■应用要点

联合应用UDCA和S-AMe治疗重度ICP能有效缓解患者皮肤瘙痒症状,降低血清胆酸浓度,减少围产期不良情况发生率,改善妊娠预后,疗效显著,值得临床推广应用。

表 1 两组患者治疗前后皮肤瘙痒症状改善情况比较 ( $n = 40$ , mean  $\pm$  SD)

分组	瘙痒出现时间 (孕周)	瘙痒评分(分)		瘙痒消失时间 (d)
		治疗前	治疗后	
观察组	31.1 $\pm$ 2.9	3.91 $\pm$ 1.41	0.79 $\pm$ 0.55 <sup>a</sup>	3.3 $\pm$ 0.9 <sup>a</sup>
对照组	30.9 $\pm$ 2.1	3.90 $\pm$ 1.35	1.20 $\pm$ 0.61	3.6 $\pm$ 1.4

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。

表 2 两组患者治疗前后肝功能各项指标变化情况比较 ( $n = 40$ , mean  $\pm$  SD)

分组	时间	TBA ( $\mu$ mol/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)	DBIL( $\mu$ mol/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)
观察组	治疗前	73.0 $\pm$ 25.1	46.5 $\pm$ 23.8	19.2 $\pm$ 9.3	127.5 $\pm$ 47.6	231.3 $\pm$ 110.8
	治疗后	12.6 $\pm$ 3.5 <sup>a</sup>	21.2 $\pm$ 6.5 <sup>a</sup>	5.0 $\pm$ 1.2 <sup>a</sup>	41.8 $\pm$ 11.6 <sup>a</sup>	53.5 $\pm$ 18.1 <sup>a</sup>
对照组	治疗前	68.9 $\pm$ 5.2	41.2 $\pm$ 4.9	16.8 $\pm$ 7.2	129.3 $\pm$ 56.5	245.6 $\pm$ 118.2
	治疗后	46.0 $\pm$ 3.2	32.1 $\pm$ 5.6	8.2 $\pm$ 4.3	86.0 $\pm$ 22.2	132.5 $\pm$ 50.0

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。TBA: 总胆汁酸; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶。

瘙痒消失时间,采用Ribalta制定的标准进行评分<sup>[3]</sup>: (1)无瘙痒, 0分; (2)偶有瘙痒, 1分; (3)间断性瘙痒, 无症状波动, 2分; (4)间断性瘙痒, 有症状波动, 3分; (5)持续性瘙痒, 日夜无变化, 4分。肝功能水平<sup>[4]</sup>: 治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血, 常温静置40 min, 4000 r/min离心取血清。采用日本Olympus全自动生化分析仪检测血清总胆汁酸(total bile acid, TBA)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平。围产期不良情况<sup>[5]</sup>: 观察两组患者剖宫产率、新生儿窒息发生率、胎儿窘迫发生率、羊水粪染率、产后出血发生率等指标的变化,并根据新生儿Apgar评分评估患者健康状态。

**统计学处理** 本研究数据均采用SPSS17.0进行统计学处理, 计量资料以mean  $\pm$  SD表示, 计数资料以数( $n$ )与率(%)表示, 组间比较采用 $t$ 检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后皮肤瘙痒症状改善情况比较** 治疗前, 观察组患者皮肤瘙痒评分与对照组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后, 观察组患者皮肤瘙痒评分(0.79分  $\pm$  0.55分)与对照组(1.20分  $\pm$  0.61分)比较有显著性差异, 差异

有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且观察组患者皮肤瘙痒消失时间明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表1)。

**2.2 两组患者治疗前后肝功能各项指标变化情况比较** 治疗前, 两组患者TBA、TBIL、DBIL、AST、ALT等各项生化指标比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后, 观察组患者肝功能各项生化指标水平下降程度显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2)。

**2.3 两组患者治疗后妊娠情况比较** 治疗后, 两组患者均未发生新生儿死亡。随访12 mo, 均发育良好。观察组患者妊娠情况[剖宫产12例、新生儿窒息(Apgar评分 $\leq$ 7分)0例、胎儿窘迫10例、羊水粪染14例、产后出血9例]与对照组[剖宫产28例、新生儿窒息(Apgar评分 $\leq$ 7分)8例、胎儿窘迫28例、羊水粪染26例、产后出血22例]比较, 各项发生率均明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )(表3)。

## 3 讨论

目前, ICP的病因尚未得到明确, 有报道认为ICP的发生与妊娠期雌激素升高具有相关性。患者在妊娠中晚期由于雌孕激素异常增高, 通常会出现肝脏蛋白质大量合成, 血清蛋白分泌量增多以及胆酸排泄困难等情况, 这也是ICP患者胆汁淤积和胆栓形成的病理基础<sup>[6-8]</sup>。ICP的发病机制也较为复杂, 其主要包括: 胆管的通透性增加、雌激素代谢异常、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性降



表 3 两组患者治疗后妊娠情况比较 [ $n=40, n(\%)$ ]

分组	分娩孕周	剖宫产	新生儿窒息	胎儿窘迫	羊水粪染	产后出血
观察组	36.3 ± 0.85	12(30.0) <sup>a</sup>	0(0.0) <sup>a</sup>	10(25.0) <sup>a</sup>	14(35.0) <sup>a</sup>	9(22.5) <sup>b</sup>
对照组	36.4 ± 0.88	28(70.0)	8(20.0)	28(70.0)	26(65.0)	22(55.0)

<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$  vs 对照组.

低、膜流动性改变等.

ICP属于妊娠特发性肝脏疾病,按照患者病情的程度通常可分为两类,即轻度ICP与重度ICP.轻度ICP患者临床治疗以护肝治疗与加强胎儿的监护为主,通常于门诊治疗即可;重度ICP患者则需要住院进行治疗,其临床治疗主要为保护患者肝脏功能,促进患者胆酸排泄与降低胆酸生成,以减少产后出血和围产儿死亡为治疗目的<sup>[9,10]</sup>.目前较为常用的包括UDCA和S-AMe<sup>[11]</sup>.UDCA属于亲水性的二羟胆酸,为治疗ICP的一线药物,其可有效改善患者肝功能异常,缓解消除患者瘙痒症状<sup>[12]</sup>.有研究报道,UDCA治疗ICP疗效确切,具有不良反应少等优势.UDCA不仅可诱导胎儿肝胆系统成熟,促使结合性胆红素与初级胆汁酸导向母体.同时也可减少孕激素硫化代谢合成量,降低肝细胞应激性损伤与凋亡,达到清除胆酸沉积胆盐的作用<sup>[12,13]</sup>.S-AMe属于三磷酸腺苷(ATP)与蛋氨酸在蛋氨酸酶腺苷作用之下所产生的化合物,具有促进胆汁排泄及恢复膜流动性等作用<sup>[14]</sup>.有研究报道,S-AMe可有效消除或缓解ICP患者的瘙痒症状,不仅可减少围生儿并发症的发生,同时也可使患者胆酸与转氨酶浓度下降.S-AMe经甲基化作用,灭活儿茶酚雌激素,可有效阻止雌激素对胆汁和胆盐成分的不良影响,起到恢复 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性的作用<sup>[15,16]</sup>.

本组研究结果显示,治疗后观察组患者皮肤瘙痒评分和皮肤瘙痒消失时间均优于对照组,患者各项肝功能指标水平下降程度明显高于对照组,患者剖宫产率、新生儿窒息发生率(Apgar评分)、胎儿窘迫发生率、羊水粪染率、产后出血发生率均显著低于对照组,说明联合应用UDCA和S-AMe治疗重度ICP比单一应用UDCA治疗的疗效更为显著.总之,联合应用UDCA和S-AMe治疗重度ICP能有效缓解患者皮肤瘙痒症状,降低血清胆酸浓度,减少

围产期不良情况发生率,改善妊娠预后,疗效显著,值得临床推广应用.

#### 4 参考文献

- 1 陈秋晴, 张庆华. 熊去氧胆酸联合S-腺苷蛋氨酸治疗重度妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效分析. 中国妇幼保健 2014; 29: 462-464
- 2 李晓晖. S-腺苷蛋氨酸/熊去氧胆酸及两药联用治疗妊娠肝内胆汁淤积症的疗效比较. 西南军医 2011; 13: 1065-1066
- 3 姜科琴, 刘艳. 熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸治疗重度妊娠肝内胆汁淤积症疗效比较. 内蒙古中医药 2011; 10: 65
- 4 丁屹. 熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效及对围生儿预后的影响分析. 中国妇幼保健 2014; 29: 710-711
- 5 Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LA, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology* 2008; 47: 544-551 [PMID: 17968976]
- 6 Suri V, Jain R, Aggarwal N, Chawla YK, Kohli KK. Usefulness of fetal monitoring in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 1419-1424 [PMID: 22854875 DOI: 10.1007/s00404-012-2482-4]
- 7 Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoS One* 2012; 7: e28343 [PMID: 22403605 DOI: 10.1371/journal.pone.0028343]
- 8 江旭芬, 俎德学, 汪琳健. 熊去氧胆酸与S-腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症. 实用药物与临床 2013; 16: 474-475
- 9 李苗, 鹿玉英, 邓棋芳. 熊去氧胆酸联合S-腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效及对围生儿预后的影响. 南昌大学学报(医学版) 2013; 53: 25-27
- 10 古丽夏西·莫合衣提江, 李玲, 王冬梅. 思美泰联合熊去氧胆酸治疗重度妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效研究. 中国全科医学 2012; 31: 3624-3627
- 11 朱芬芳, 彭美丽. S-腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗妊娠肝内胆汁淤积症的疗效观察. 海峡药学 2009; 21: 118-120
- 12 钟杰. 丁二磺腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗妊娠肝内胆汁淤积综合征临床效果分析. 实用医院临床杂志 2009; 6: 110-112
- 13 蒋苏梅. 熊去氧胆酸联用思美泰对妊娠期肝内胆汁淤积症患者生化指标及瘙痒程度的影响. 中国药业 2013; 23: 19-20
- 14 谢雯, 赵红, 成军. S-腺苷蛋氨酸临床研究进展. 世界华

#### ■同行评价

本研究选题实用,逻辑性强,语言流畅,具有一定的可读性.

- 人消化杂志 2010; 18: 3553-3558  
15 毛敏泓, 吴晓博, 刘惠卿. 熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症疗效观察. 重庆医学 2013; 30: 3670-3672

- 16 陈慧, 邓东锐, 乔福元, 陈素华, 冯玲, 曾万江, 李茂芹, 段娜. 腺苷蛋氨酸和熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的回顾性分析. 肝脏 2011; 16: 209-212

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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》出版流程

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

**第一步 作者提交稿件:** 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com)咨询, 编务将在1个工作日内回复.

**第二步 审稿:** 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

**第三步 编辑、修改稿件:** 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

**第四步 录用稿件:** 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

**第五步 排版制作:** 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

**第六步 组版:** 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

**第七步 印刷、发行:** 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

**第八步 入库:** 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成. (《世界华人消化杂志》编辑部)

# 复杂肝胆管结石病的外科手术治疗58例

涂奎, 赵礼金, 顾进, 闫鹏展, 王芳

涂奎, 赵礼金, 顾进, 闫鹏展, 王芳, 遵义医学院第一附属医院肝胆胰外科 贵州省遵义市 563003

涂奎, 主要从事胆管纤维化的研究。

作者贡献分布: 本文临床资料由闫鹏展与王芳收集提供; 由涂奎与顾进撰写; 赵礼金审核修改。

通讯作者: 赵礼金, 教授, 563003, 贵州省遵义市大连路201号, 遵义医学院第一附属医院肝胆胰外科. 386421696@qq.com

电话: 0852-8608244

收稿日期: 2014-06-25 修回日期: 2014-07-17

接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-09-18

## Curative effect of surgical treatment in complicated hepatolithiasis

Kui Tu, Li-Jin Zhao, Jin Gu, Peng-Zhan Yan, Fang Wang

Kui Tu, Li-Jin Zhao, Jin Gu, Peng-Zhan Yan, Fang Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, Zunyi Medical College Affiliated Hospital, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Correspondence to: Li-Jin Zhao, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Zunyi Medical College Affiliated Hospital, 201 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. 386421696@qq.com

Received: 2014-06-25 Revised: 2014-07-17

Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To explore the curative effect of surgical treatment in complicated hepatolithiasis.

**METHODS:** The clinical data for 58 patients with complicated hepatolithiasis who underwent surgical treatment from November 2009 to June 2013 were retrospectively analyzed.

**RESULTS:** Postoperative complications occurred in 8 (13.79%) cases, including incisional wound infection in 1 case, hypoalbuminemia and delayed incision healing in 4 cases, intra-abdominal hemorrhage in 1 case, incisional wound hemorrhage in 1 case, and biliary fistula in 1 case. Residual stones were found in 8 (13.79%) patients. Forty-five cases were followed; the percentage of patients with good long-term effect was 97.78%, and the mortality rate was 0%.

**CONCLUSION:** Surgical treatment alone or in combination with liver resection or fiberoptic

choledochoscopy has a very good therapeutic effect on complicated hepatolithiasis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Complicated hepatolithiasis; Fiberoptic choledochoscopy; Hepatectomy

Tu K, Zhao LJ, Gu J, Yan PZ, Wang F. Curative effect of surgical treatment in complicated hepatolithiasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3999-4002 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3999.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3999>

## 摘要

**目的:** 探讨外科手术在复杂肝胆管结石治疗中的疗效。

**方法:** 回顾性分析2009-11/2013-06遵义医学院附属医院肝胆胰外科收治的接受外科手术治疗58例复杂肝胆管结石患者的临床资料。

**结果:** 58例患者中术后并发症发生率为13.79%(8/58), 包括切口感染1例、切口出血1例、低蛋白血症及切口延迟愈合4例、回肠多发溃疡糜烂出血1例、胆瘘1例, 最终残石率为17.78%(8/45), 总治愈率97.78%(44/45, 45例获随访, 35例治疗效果为优, 9例为良), 无死亡病例。

**结论:** 单独或联合应用肝切除术及胆道镜技术的外科手术治疗对复杂肝胆管结石有很好的治疗效果。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 复杂肝胆管结石; 纤维胆道镜; 肝切除

**核心提示:** 联合或单独运用精准肝切除及胆道镜技术对复杂肝胆管结石有很好的治疗效果, 在保证术后肝功能可代偿的前提下最大限度地取尽结石, 但不应过分地追求根治性切除。

涂奎, 赵礼金, 顾进, 闫鹏展, 王芳. 复杂肝胆管结石病的外科手术治疗58例. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3999-4002

## ■背景资料

肝胆管结石病特指始发于肝内胆管系统的结石, 是我国的常见病, 在华南、西南、长江流域及东南沿海等广大区域尤为多见。由于其病变复杂、复发率高且常引起严重的并发症, 此病成为我国良性胆道疾病死亡的重要原因。

## ■同行评议者

陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办



## ■研发前沿

肝叶切除是目前治疗肝胆管结石的首要手段,但单纯肝叶切除并不能解决复杂肝胆管结石这一外科棘手问题。

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3999.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3999>

## 0 引言

肝胆管结石病是肝胆外科的常见病,好发于东南亚地区<sup>[1,2]</sup>,随着影像诊断手段及手术技巧的提高,对肝胆管结石病的治疗效果得到了质的提升,但对于复杂肝胆管结石,仍是外科领域较为棘手的问题。目前一般认为,下列情况应视为复杂肝胆管结石:(1)结石分布于两侧肝叶;(2)胆道结石经过一次或一次以上手术后结石残留、复发或反复胆管炎发作,需再次手术者;(3)胆道结石合并胆管狭窄或Caroli's病;(4)结石合并胆道肿瘤者;(5)结石合并胆汁性肝硬化、门脉高压;(6)既往做过不适当胆道手术如各种胆肠吻合需再次手术者<sup>[3,4]</sup>。现对遵义医学院附属医院肝胆胰外科2009-11/2013-06所收治的复杂肝胆管结石患者进行回顾性分析,探讨外科手术对复杂肝胆管结石的治疗效果及应用价值,为临床上治疗复杂肝胆管结石提供经验。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2009-11/2013-06遵义医学院附属医院肝胆胰外科收治的接受外科手术的复杂肝胆管结石病患者,共计58例,其中男22例,女36例,男女之比约为1:1.64;年龄27-80岁,平均年龄51.39岁±5.60岁,中位年龄51岁;全部患者中有47例结石累及左半肝,其中左肝外叶占19例,有37例累及右半肝,其中右肝后叶5例,右肝前叶2例,30例主要位于右肝管。有3例累及尾状叶。58例患者中有13例曾因胆囊结石行开腹胆囊切除术(22.41%),6例因胆总管结石行开腹胆道探查与T管引流术(10.34%),3例因胆总管结石胆管狭窄行胆肠吻合术(5.1%),再次手术率37.93%。所有患者术前肝功能Child分级均为A级或B级。

**1.2 方法** 收集和筛选全部患者的临床病例资料,并对患者的手术史、再手术原因、结石分布的范围、手术选取的方式、肝叶切除范围、术后并发症、治疗效果等相关资料进行登记和统计分析。其中治疗效果以解放军总医院对原发性肝胆管结石治疗效果分类为评判标准,具体如下:优:治疗后无症状或只有轻微症状,完全能承担正常工作或劳动;良:间有腹痛发作,无严重胆道感染症状,且经一般治疗即可消失,能参加正常工作或劳动;差:发作次数或症状较重,如腹痛、发热发冷,发作时不能从事正常工作

或劳动,需短期休息或住院治疗;死亡:因胆道病变复杂或严重并发症治疗无效死亡者。

## 2 结果

本组患者均常规行胆囊切除术、胆总管切开探查胆道镜检和/或胆道镜下取石及T管引流术,所有患者术前均备肝叶切除术。12例患者因结石主要位于左右肝管及其二级胆管,术中通过胆道镜检、微爆破碎石及取石网篮取石后再利用胆道镜探查一、二、三级胆管未见结石,触摸肝质地可,利用镜身或气囊扩张胆管后未予以切肝。6例患者为全肝弥漫性结石,考虑切肝后对患者肝功能影响大,利用微爆破碎石、取石网篮取石胆道镜探查左右肝管及一、二、三级胆管未见结石后予以行胆管空肠Roux-en-Y吻合术,其中1例因肝方叶代偿性增生肥大,对胆肠吻合口有压迫,顾对肝方叶切除后行高位胆管空肠Roux-en-Y吻合术。其余40例均行肝叶切除术,具体的肝切除术统计如下:左半肝切除9例,左肝外叶切除13例,左肝外叶切除+尾状叶切除2例,左肝外叶与右后叶切除2例,肝右后叶切除8例,左半肝切除+右肝管狭窄整形及胆管空肠吻合1例,左肝外叶+右前叶及Ⅷ段切除1例,左半肝+右肝管空肠吻合1例,肝Ⅵ、Ⅶ段切除1例,左半肝及右前叶切除2例。其中有23例在肝切除后经肝断面胆管及胆总管取石。本组患者术后并发症发生率为13.79%(8/58),包括切口感染1例、切口出血1例、低蛋白血症及切口延迟愈合4例、回肠多发溃疡糜烂出血1例、胆瘘1例。术后有2例患者病理结果回报示为胆管细胞癌。患者术后住院9-55 d,平均18.06 d±3.4 d。所有患者均在术后6-8 wk返院行T管造影及上腹部彩超检查,残石率为18.76%(11/58),术后胆道镜取石率为6.89%(4/58)。所有患者经电话随访,共45例患者获得1-4年随访信息,最终残石率为17.78%(8/45),治疗效果统计如下:优者35例(77.78%),良者9例(20%),差者1例(2.2%),无死亡病例。

## 3 讨论

肝内胆管结石是我国常见病,也是胆道外科最难治、再手术率最高的疾病之一<sup>[5]</sup>,胆道内环境稳态的改变是肝胆管结石形成的根本原因<sup>[6]</sup>。其基本病理变化严格按照沿胆管树呈节段性分布<sup>[7]</sup>,这一特点为肝切除治疗肝胆管结石提供了理论基础,基于此,逐渐形成了治疗肝胆管结石

## ■相关报道

复杂肝胆管结石是指结石分布于两侧肝叶或胆道结石经过一次或一次以上手术后结石残留、复发或反复胆管炎发作,需再次手术者,亦包括胆道结石合并胆管狭窄或Caroli's病、结石合并胆道肿瘤者、结石合并胆汁性肝硬化、门脉高压及既往做过不适当胆道手术如各种胆肠吻合需再次手术者。

的基本原则-“取尽结石, 解除梗阻, 祛除病灶, 通畅引流”<sup>[8]</sup>。但对于复杂肝胆管结石, 由于其临床表现复杂, 常表现为多肝叶多肝段病变, 如何在祛除病灶的前提下尽可能多地保存有功能性肝组织成为了治疗上的重点, 这就要求要有充分的影像学资料、选择恰当的手术时机及有高度个体特异性的手术方式。

在影像资料方面, B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)应列为复杂肝胆管结石的常规检查项目, B超优点在于方便、价格便宜、对人体无害、可重复性好, 对术前诊断、术中引导及术后复查有重要价值。CT能提供可靠的二维图像, 更能清楚地显示肝内胆管结石的分布、胆管有无扩张及狭窄、是否合并肿瘤, 能粗略估算肝切除术后所剩肝脏体积, 判断肝切除的可行性。MRCP水成像能清晰提供整个胆管树走形, 对各分支胆管及胆总管是否有梗阻、梗阻的严重程度、是否有狭窄或扩张、结石分布提供更直观的图像信息, 对肝切除部位起着指导性作用<sup>[3]</sup>, 为排除血管变异导致术中大出血或血管切断结扎后肝供血不足, 有条件者可行CT血管造影。

在选择手术时机方面, 应注意以下几点: (1) 合并急性胆管炎患者, 应先充分引流待炎症控制1 mo后再计划切肝手术<sup>[9]</sup>; (2) 在合并有内科疾病如糖尿病、高血压等时, 应待血压血糖控制平稳后进行手术; (3) 对于营养不良患者, 术前应积极营养支持及保肝治疗, 待肝功能维持在Child A级或B级的条件下才准备手术, 在本组病例中, 4例切口延迟愈合的患者均伴有低蛋白血症, 故围手术期的处理是保证患者术后顺利恢复及减少术后平均住院日的关键。

在术前准备完善后, 制定个体特异性的手术方式是复杂肝胆管结石治疗成功与否的关键。肝切除是治疗肝内胆管结石的主要方法, 但以肝段为基础的精准肝切除才是治疗肝胆管结石的合理方法, 精准肝切除是依据肝内各管道的解剖生理结构及肝胆管结石与病变肝组织主要呈区域段分布的特点, 以最大程度地保护残余肝脏的血供及功能的肝切除术, 在保证剩余肝组织足够的情况下, 最大限度地必将结石所在的伴有胆管狭窄或肝组织萎缩的肝叶或肝段切除<sup>[10]</sup>。但由于复杂肝胆管结石患者病变部位广泛, 限制了切除肝组织的范围, 术中利用胆道镜探查取石、微爆破碎石及取石网篮取石便成为了必要,

尤其当结石主要位于一、二、三级胆管且患者病情允许切除肝组织有限时, 术中配合胆道镜取石是必不可少的。本组患者中, 12例结石主要位于左右肝一、二、三级胆管的患者均未行肝叶切除术, 通过利用胆道镜探查取石、微爆破碎石及取石网篮取石, 取尽结石后利用胆道镜本身及气囊扩张胆管治疗, 术后随访, 患者无特殊不适, 治疗效果有10例为优, 2例为良, 但在胆道镜探查过程中, 应尽量减少高张力及长时间冲洗胆道, 避免患者术后发生急性胆管炎症。在患者有肝功能储备不足, 凝血功能障碍及营养不良不能耐受长时间手术或结石铸型坎墩难以取出时, 不能强求一次性将结石取尽, 可术后分期经T管窦道胆道镜取石, 这样不仅能取尽结石, 而且经过胆道镜镜身的多次扩张, 狭窄胆管得以修复, 恢复了胆管的通畅性, 同样也起到了减少结石复发的作用<sup>[11]</sup>。对于弥漫性肝胆管结石的患者, 切肝有可能加重对患者肝功能损害时, 若同时伴有肝门部胆管狭窄可先利用胆道镜探查取石治疗后施行肝门部胆管整形胆管空肠Roux-en-Y吻合术, 当伴有肝外胆管扩张、Oddi括约肌松弛或曾作Oddi括约肌成形术者应该选择胆管空肠Roux-en-Y吻合术<sup>[12]</sup>。但胆管空肠吻合术因废弃了正常Oddi括约肌的生理功能要严格把握其适应证, 避免术后发生反流性胆管炎。有学者认为改良襻式吻合术由于无需横断空肠, 对空肠的电生理干扰少, 术后反流性胆管炎发生率比经典的Roux-en-Y吻合术少, 而且手术操作简单, 值得临床推广应用<sup>[13]</sup>。对于复杂肝胆管结石伴有肝功能失代偿时可行肝移植术, 但由于供体的严重不足、免疫排斥及治疗费用的影响, 限制了肝移植术在肝胆管结石治疗中的应用<sup>[3,14]</sup>。

总之, 外科手术在复杂肝胆管结石的治疗上有着举足轻重的地位, 肝切除不仅能取尽结石, 还能祛除病灶, 在配合胆道镜的使用下, 对复杂肝胆管结石的治疗起到了很好的效果, 本组45例获得随访的患者中, 在应用肝切除术和/或联合胆道镜应用的治疗下虽最终残石率为17.78%(8/45), 但总治愈率达到了97.78%(44/45, 45例获随访, 35例治疗效果为优, 9例为良), 故应在保证术后肝功能可代偿的前提下最大限度地取尽结石, 但不应过分地追求根治性切除<sup>[15]</sup>。

#### 4 参考文献

- 1 Uchiyama K, Kawai M, Ueno M, Ozawa S, Tani M, Yamaue H. Reducing residual and recurrent stones by hepatectomy for hepatolithiasis. *J Gastro-*

#### ■应用要点

联合或单独运用精准肝切除及胆道镜技术对复杂肝胆管结石有很好的治疗效果, 在保证术后肝功能可代偿的前提下最大限度地取尽结石, 但不应过分地追求根治性切除。

#### ■名词解释

Caroli's病: 由法国学者Jaques Caroli于1958首先报道, 目前大多数学者认为是指肝内末梢胆管的多发性囊状扩张, 而肝外胆管无扩张, 与先天性胆管扩张症有着本质的区别。

## ■同行评价

本文对外科手术在复杂肝胆管结石治疗中的作用进行回顾性病例分析,有一定的临床实用价值。

- 2 钟雄飞, 欧宇. 肝胆管结石再手术170例体会. 中国现代手术学杂志 2009; 13: 29-30
- 3 梁力建, 李绍强. 复杂肝胆管结石诊断和治疗原则. 中国实用外科杂志 2009; 29: 542-544
- 4 何军明, 刁竞芳, 谭志健. 肝切除联合纤维胆道镜治疗复杂肝胆管结石40例. 实用医学杂志 2010; 26: 2607-2608
- 5 董学凡. 肝叶切除治疗原发性肝胆管结石的临床研究. 亚太传统医药 2009; 5: 93-94
- 6 王保强, 杨全会, 曹立瀛, 付庆江, 刘四清, 谭长军, 郭振武. 胆道镜配合中药治疗胆道术后残余结石. 中华腹部疾病杂志 2001; 12: 483-485
- 7 何振平. 肝胆管结石的病因、病理及分型. 腹部外科 2007; 20: 328-330
- 8 董家鸿, 郑树国, 陈平. 肝胆管结石病诊断治疗指南. 中华消化外科杂志 2007; 6: 156-160, F0003
- 9 Li SQ, Liang LJ, Peng BG, Lu MD, Lai JM, Li DM. Bile leakage after hepatectomy for hepatolithiasis: risk factors and management. *Surgery* 2007; 141: 340-345 [PMID: 17349845 DOI: 10.1016/j.surg.2006.08.013]
- 10 陈曦, 许永华, 成峰, 王平, 浦立勇, 李国强, 李相成. 解剖性肝切除在肝内胆管结石治疗中的应用. 江苏医药 2011; 37: 2396-2398
- 11 袁阳春, 林嘉瑜, 蔡旭柔. 术中术后使用纤维胆道镜辅助治疗复杂肝胆管结石的临床分析(附66例报告). 岭南现代临床外科 2010; 10: 339-340
- 12 戴朝六, 赵阳. 肝内胆管结石的手术治疗及术式评价. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3332-3335
- 13 梁力建, 李绍强. 对胆肠吻合术的再认识. 中国实用外科杂志 2008; 28: 450-452
- 14 Chen ZY, Yan LN, Zeng Y, Wen TF, Li B, Zhao JC, Wang WT, Yang JY, Xu MQ, Ma YK, Wu H. Preliminary experience with indications for liver transplantation for hepatolithiasis. *Transplant Proc* 2008; 40: 3517-3522 [PMID: 19100427 DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.07.142]
- 15 周飞国, 刘才峰, 黄亮, 晏建军, 张向化, 沈军, 严以群. 多处肝切除治疗复杂肝胆管结石病的并发症分析及防治. 肝胆胰外科杂志 2009; 21: 110-112

编辑 郭鹏 电编 闫晋利





# 胰源性区域性门脉高压症的临床表现、诊治及疗效

石瑞春, 杨志伟, 杨理华

石瑞春, 杨志伟, 杨理华, 吴忠市人民医院消化内科 宁夏回族自治区吴忠市 751100

石瑞春, 副主任医师, 主要从事消化内镜诊治技术及疑难性胆胰疾病的诊治研究。

作者贡献分布: 石瑞春负责实验设计、数据统计分析及文章撰写; 杨志伟与杨理华负责研究过程、数据分析。

通讯作者: 石瑞春, 副主任医师, 751100, 宁夏回族自治区吴忠市文卫南街430号, 吴忠市人民医院消化内科。

hz2236951@126.com

收稿日期: 2014-06-22 修回日期: 2014-07-25

接受日期: 2014-08-07 在线出版日期: 2014-09-18

## Clinical manifestations, diagnosis and treatment of pancreatic segmental portal hypertension

Rui-Chun Shi, Zhi-Wei Yang, Li-Hua Yang

Rui-Chun Shi, Zhi-Wei Yang, Li-Hua Yang, Department of Gastroenterology, Wuzhong City People's Hospital, Wuzhong 751100, Ningxia Hui Autonomous Region, China  
Correspondence to: Rui-Chun Shi, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Wuzhong City People's Hospital, 430 Wenwei South Street, Wuzhong 751100, Ningxia Hui Autonomous Region, China. hz2236951@126.com

Received: 2014-06-22 Revised: 2014-07-25

Accepted: 2014-08-07 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To explore the clinical presentations, diagnosis and treatment of pancreatic segmental portal hypertension (PSPH).

**METHODS:** Forty-eight patients with PSPH treated from February 2011 to February 2014 at our hospital were included (PSPH group), and another 20 patients with non-pancreatic portal hypertension were used as controls (control group). Clinical manifestations, hemodynamic changes and the venous pressure were evaluated and statistically analyzed.

**RESULTS:** Of all 48 patients in the PSPH group, 21 were accompanied by chronic pancreatitis and 11 by pancreatic pseudocyst; 5 suffered from pancreatic body and tail cancer and 3 from pancreatic benign tumors; 27 (56.25%) were cured and all of them showed enlarged spleen and upper gastrointestinal bleeding; 37 (77.08%)

had simple varices, and 8 (16.67%) had combined gastric and esophageal varices; 3 (6.25%) had varices of the lower esophagus. The diameters and flow rates of the superior mesenteric vein and portal vein in the PSPH group were not significantly different from those in the control group ( $P > 0.05$ ), but the average velocity of the splenic vein blood was significantly lower and the splenic vein diameter and pressure were significantly higher in the PSPH group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** PSPH can be diagnosed correctly based on clinical presentations, endoscopic findings and Doppler ultrasound findings. In the treatment of PSPH, the primary pancreatic disease and portal hypertension symptoms should be taken into account in order to rationally use surgery and drug therapy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Pancreatic diseases; Portal hypertension; Diagnosis; Splenic vein

Shi RC, Yang ZW, Yang LH. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of pancreatic segmental portal hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 4003-4007 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4003.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.4003>

## 摘要

**目的:** 探讨胰源性区域性门脉高压症(pancreatogenic segmental portal hypertension, PSPH)的临床表现、诊治及疗效分析。

**方法:** 选取2011-02/2014-02吴忠市人民医院收治的PSPH患者共48例(PSPH组), 非胰源性门脉高压患者20例(对照组)。分别对其临床表现、血流动力学变化以及各静脉压力进行评价与统计学分析。

**结果:** PSPH组的48例患者中慢性胰腺炎占21例, 胰腺假性囊肿11例, 胰腺体尾部恶性肿瘤5例, 体尾部良性肿瘤3例。27例治

## ■背景资料

我国胰腺疾病的发病率不断上升, 在临床实践中发现的胰源性区域性门脉高压症(pancreatogenic segmental portal hypertension, PSPH)发病率随之增加, 但部分临床医师对此病认识不足造成临床病例的误诊, 而本病的诊断与治疗对原发胰腺疾病的痊愈却有重要影响, 因此加深对PSPH的了解, 提高诊断正确率对降低门脉高压症及胰腺疾病病死率具有重要意义。

## ■同行评议者

夏时海, 副教授, 副主任医师, 行政主任, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

## ■ 研发前沿

对此病手术方式的选择与探讨是此研究领域中的热点,目前最重要的是以最小创伤减小患者的痛苦。

愈(56.25%)且均出现脾脏肿大及上消化道出血症状,患者中出现单纯胃底静脉曲张37例(77.08%),胃底合并食管静脉曲张8例(16.67%),食管下段静脉曲张3例(6.25%)。PSPH组肠系膜上静脉和门静脉的直径和流速与对照组相比无统计学差异( $P>0.05$ ),但PSPH组脾静脉血液的平均流速低于对照组,而直径及脾静脉压均高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

**结论:**通过临床表现、内镜以及多普勒超声检查相结合,可基本确诊PSPH。在治疗时,应兼顾原发胰腺疾病与门静脉高压症状,合理使用手术及药物治疗。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:**胰腺疾病; 门脉高压症; 诊断; 脾静脉

**核心提示:**胰源性区域性门脉高压症(pancreatogenic segmental portal hypertension, PSPH)是目前唯一可治愈的门脉高压症,但部分临床医师对此病认识不足造成临床病例的误诊。本文即通过收集病例,临床表现、内镜以及多普勒超声检查结果分析,可基本确诊PSPH并提出了相应的治疗方案。

石瑞春, 杨志伟, 杨理华. 胰源性区域性门脉高压症的临床表现、诊治及疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 4003-4007 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4003.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.4003>

## 0 引言

胰源性区域性门脉高压症(pancreatogenic segmental portal hypertension, PSPH)是一种特殊的肝外型门静脉高压症,约占全部门脉高压症的5%左右<sup>[1]</sup>,是目前唯一可治愈的门脉高压症。因胰腺疾病累及相邻的肝组织静脉而导致部分血液流动障碍,可引起门静脉高压,亦是上消化道出血的重要原因<sup>[2,3]</sup>。由于我国胰腺疾病的发病率不断上升,在临床实践中发现的PSPH发病率随之增加,但部分临床医师对此病认识不足造成临床病例的误诊,而本病的诊断与治疗对原发胰腺疾病的痊愈却有重要影响,因此加深对PSPH的了解,提高诊断正确率对降低门脉高压症及胰腺疾病病死率具有重要意义。本研究旨在探讨胰源性区域性门脉高压症的临床表现、诊治及疗效分析,以便为临床医生进行诊断与治疗提供有效依据。现报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2011-02/2014-02吴忠市人民医院收治的胰源性门脉高压症患者共48例(PSPH组),非胰源性门脉高压症患者20例(对照组)。PSPH组中男26例,女22例,年龄29-67岁,平均年龄 $58.2 \pm 10.4$ 岁。PSPH组患者中慢性胰腺炎21例,胰腺假性囊肿11例,胰腺体尾部恶性肿瘤5例,体尾部良性肿瘤3例。全部患者均出现脾肿大现象及上消化道出血,肝功能检查均正常。对照组中男12例,女8例,年龄30-66岁,平均年龄 $57.3 \pm 8.2$ 岁。对照组患者中包括肝硬化12例、肝内血管畸形5例、血吸虫病3例。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:**所有患者均根据其基础胰腺疾病行相应手术治疗(脾切除术、胰腺肿瘤切除术等),术前对两组患者进行门静脉系统血流动力学<sup>[4]</sup>测定:术前禁水、禁食12 h,利用多普勒超声分析仪分别测定患者的肠系膜上静脉(superior mesenteric vein, SMV)、脾静脉(splenic vein, SV)以及门静脉(portal vein, PV)的直径及平均流速;手术过程中测定其门静脉、脾静脉以及胃冠状静脉的压力进行比较。

**1.2.2 入选标准及效果评定:**(1)PSPH组诊断<sup>[5]</sup>标准:经病理学明确诊断为胰腺疾病或既往患有相关胰腺疾病;计算机断层扫描(computed tomography, CT)或胃镜证实脾大及胃底静脉曲张、脾亢进等;手术过程中诊断并证实为PSPH者。排除标准:有肝病史及肝功能异常者;其他非胰源性门脉高压症;(2)脾肿大分度标准:轻度:脾下缘平卧可触及或深吸气时居肋缘下2-3 cm;中度:脾下缘在肋下3 cm至脐水平线之间;重度:脾下缘超过脐水平线以下。

对两组不同病源的患者的各静脉压力、流速进行比较,并电话随访收集其患者预后等相关资料。

**统计学处理** 所有数据均采用SPSS20.0进行处理,计量数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,使用 $t$ 检验,组间比较使用单因素方差分析(AVONA检验),计数资料使用 $\chi^2$ 检验或四格表确切概率分析。所有统计检验均为双侧概率检验,检验水准为0.05,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 PSPH患者临床表现及疗效观察** PSPH患者均进行上腹部超声检查,显示脾脏肿大,其中重度20例(41.67%),中度18例(37.5%),轻度10例

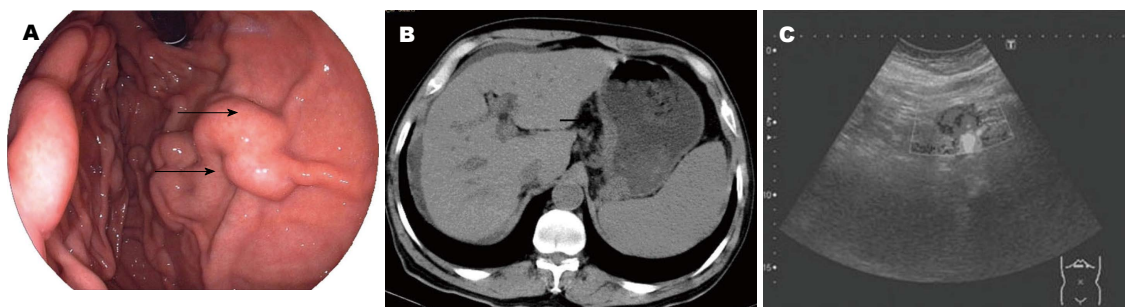


图1 PSPH的内镜及影像学表现. A: 食管胃底静脉曲张; B: 脾肿大; C: 脾静脉压力升高.

表1 两组患者肠系膜上静脉、脾静脉及门静脉平均流速的变化比较 (mean  $\pm$  SD, cm/s)

分组	n	肠系膜上静脉	脾静脉	门静脉
PSPH组	48	11.7 $\pm$ 0.2	9.7 $\pm$ 1.1	14.1 $\pm$ 0.5
对照组	20	12.2 $\pm$ 0.9	12.7 $\pm$ 0.5	13.2 $\pm$ 0.9
t值	—	6.875	11.665	8.759
P值	—	0.061	0.000	0.067

PSPH: 胰源性区域性门脉高压症.

表2 两组患者肠系膜上静脉、脾静脉及门静脉直径的变化比较 (mean  $\pm$  SD, cm)

分组	n	肠系膜上静脉	脾静脉	门静脉
PSPH组	48	0.8 $\pm$ 0.2	1.5 $\pm$ 0.1	1.4 $\pm$ 0.2
对照组	20	0.9 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.1
t值	—	13.372	4.312	11.789
P值	—	0.201	0.007	0.257

PSPH: 胰源性区域性门脉高压症.

(20.83%). 彩色多普勒提示23例(47.92%)靠近脾门处脾静脉血流不畅通. 行胃镜检查提示单纯胃底静脉曲张37例(77.08%), 胃底合并食管静脉曲张8例(16.67%), 食管下段静脉曲张3例(6.25%)(图1). 48例患者中27例治愈(56.25%), 21例好转出院, 经过随访至今存活. 全部患者出现上消化道出血, 经药物止血均成功(100%), 出院随访发现其中8例患者(25.81%)曾再次出血.

**2.2 PSPH组及对照组患者门静脉系统血流动力学变化比较** 对PSPH组及对照组进行比较, 两组患者门静脉及肠系膜静脉的直径未有明显改变, 平均流速与原来大致相同, 差异无统计学差异 ( $P>0.05$ ), 但PSPH组脾静脉的平均流速低于对照组, 且直径大于对照组, 差异均有统计学意义 ( $t=11.665, 4.312, P=0.000, 0.007$ )(表1, 2).

**2.3 PSPH组及对照组患者门静脉系统压力的比较** 对PSPH组及对照组进行比较, 两组患者胃

冠状静脉压力和门静脉压力相比无统计学差异 ( $P>0.05$ ), 但PSPH组脾静脉压力明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $t=4.092, P=0.006$ )(表3).

### 3 讨论

随着生活水平的提高, 越来越多人因喜食油脂、暴饮暴食而引发越来越多的胰腺疾病. 由此而产生的PSPH的发病率也不断升高<sup>[6-9]</sup>. 而因诊断不明或误诊而延误疾病治疗的情况时有发生, 因此对PSPH的临床表现及诊治的深入探究可为临床医生的诊疗提供有力依据. 本文即选取48例PSPH患者进行回顾性分析, 对临床表现、诊断方法以及疗效加以总结论述, 以便进行临床诊疗.

肝脏的门静脉系统一般由肠系膜上静脉和脾静脉汇合而成, 主要功能是向肝脏输送丰富的营养物质, 当门静脉梗阻时肝脏血液不能顺

### ■创新盘点

随着生活水平的提高, 越来越多人因喜食油脂、暴饮暴食而引发越来越多的胰腺疾病. 由此而产生的PSPH的发病率也不断升高. 而因诊断不明或误诊而延误疾病治疗的情况时有发生, 因此对PSPH的临床表现及诊治的深入探究可为临床医生的诊疗提供有力依据. 而目前未有人对此进行系统的统计学分析, 本文通过病例收集对其进行全面概括.



## ■应用要点

部分临床医师对PSPH认识不足造成临床病例的误诊,而本病的诊断与治疗对原发胰腺疾病的痊愈却有重要影响,因此加深对PSPH的了解,提高诊断正确率对降低门脉高压症及胰腺疾病病死率具有重要意义。

表 3 两组患者肠系膜上静脉、脾静脉及门静脉压力的变化比较(mean  $\pm$  SD, cmH<sub>2</sub>O)

分组	n	胃冠状静脉	脾静脉	门静脉
PSPH组	48	15.5 $\pm$ 2.2	18.8 $\pm$ 1.1	14.1 $\pm$ 0.5
对照组	20	14.7 $\pm$ 3.1	12.7 $\pm$ 0.5	13.2 $\pm$ 0.9
t值	—	15.342	4.092	9.367
P值	—	0.271	0.006	0.331

PSPH: 胰源性区域性门脉高压症。

利回流则引起门脉高压症,其中最主要的回流血管是脾静脉<sup>[10]</sup>。引起此病的原因有很多种原因,肝硬化、血吸虫病以及胰腺、胆囊等疾病都可引起与肝脏相关的血管扩张而引起脾脏肿大等<sup>[11-13]</sup>。当胰腺出现肿瘤及炎症时会压迫脾静脉,使脾肿大,而引起脾功能亢进,这与本文验证结果一致。而血液回流受阻时,被阻塞的血液会经由胃短静脉、胃网膜左静脉及肠系膜上静脉等回流至肝脏,因此会引起静脉扩张,其中以胃网膜左静脉为主要通道而引起孤性胃底静脉曲张为主要特征<sup>[14,15]</sup>。总之,PSPH的主要临床表现为:(1)与胰腺基础疾病相一致的上腹及腰背痛;(2)不同程度的脾肿大及脾功能亢进,术中可视脾脏紫红肿大;(3)以单纯性胃底静脉曲张为主要表现,可出现与上消化道出血有关的呕血、便血甚至休克等现象。

单纯临床表现不足以诊断,应选择辅助检查进行确诊。本实验将PSPH组患者与对照组的各静脉直径、平均流速及压力相比,脾静脉的差异具有明显统计学意义,而其他各静脉间无明显差异。因此PSPH主要以脾静脉压力增大为主要特点,可选用多普勒超声对其直径、平均流速及压力进行定量分析,从而进一步确定PSPH病。结合本实验的研究结果及相关研究,内镜及超声学的特点为:(1)脾静脉周围可见呈蜂窝状的胃底或食管静脉曲张团,血管直径增加,流速减慢;(2)测定血流动力学参数发现脾静脉左侧的流出道结肠静脉管腔增大,盘绕曲折形成静脉团;(3)门静脉及肠系膜静脉的直径未有明显改变,平均流速与原来大致相同。

在本实验选取的48例患者中,治愈率为56.25%,存活率100%,这说明PSPH经过治疗有较好的效果。此病既有胰腺基础疾病本身相关的腹痛症状,又有脾静脉压增大而引起的出血等并发症,因此治疗时要采取双向原则,在根据患者胰腺状态选择合适手术方式的同时,尽量

解除门静脉高压而缓解症状,同时辅助以药物或手术方式进行并发症的治疗<sup>[16]</sup>。如脾切除手术可改善侧支循环血量,减少胃底静脉曲张等<sup>[17]</sup>。

总之,对于胰腺体尾的良恶性肿瘤以及急性慢性胰腺炎而引起的胰管梗阻,必须及时予以解除,否则易引起胰源性门脉高压症<sup>[18]</sup>。虽然通过实验及相关回顾性分析说明,门脉高压症可以治愈,但是患者基础疾病仍然存在并未完全好转。因此,对于严重胰腺疾病而引起的门脉高压症,患者应给予充分重视,目前医学上主张联合胰腺体尾部的脾切除为主要手术方式<sup>[19-21]</sup>,不仅去除病灶,也解除了产生门脉高压的危险。本文通过回顾性分析对PSPH的临床表现、诊断以及疗效进行总结分析,旨在为医生提供相关依据供临床参考。

## 4 参考文献

- Bachelier P, Rosso E, Fuchshuber P, Addeo P, David P, Oussoultzoglou E, Lucescu I. Use of a temporary intraoperative mesentericoportal shunt for pancreatic resection for locally advanced pancreatic cancer with portal vein occlusion and portal hypertension. *Surgery* 2014; 155: 449-456 [PMID: 24462078 DOI: 10.1016/j.surg.2013.09.003]
- 陈育建. 肝硬化门静脉高压术后血栓形成的相关危险因素. *中国老年学杂志* 2011; 31: 4323-4325
- 李兆申, 汪鹏. 胰源性门脉高压症的诊断和治疗. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 1160-1162
- Li ZY, Li B, Wu YL, Xie QP. Acute pancreatitis associated left-sided portal hypertension with severe gastrointestinal bleeding treated by transcatheter splenic artery embolization: a case report and literature review. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013; 14: 549-554 [PMID: 23733433]
- 方海星, 姚红华, 袁年勇, 高峰, 柯庆宏, 徐晓, 郑树森. 胰源性门脉高压症28例临床分析. *浙江医学* 2013; 24: 2186-2188
- Vandeleur M, Massie J, Oliver M. Gastrostomy in children with cystic fibrosis and portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 245-247 [PMID: 23575297 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182952e39]
- 胡诗航, 王孟龙. 肝硬化门脉高压症及其治疗对心血管系统影响的研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2014; 20: 156-160

- 8 潘晨, 张永宏, 周力. 胰源性门脉高压症13例临床分析. 贵阳医学院学报 2012; 37: 428-429
- 9 匡楚龙, 潘华山, 熊勇, 严和强. 胰源性区域性门脉高压症的多层螺旋CT诊断. 中国医药导刊 2013; 15: 103-104
- 10 Cheng X, Zhou D, Wei J, Zheng S. Regional portal hypertension, systemic lymphadenopathy, and splenomegaly associated with autoimmune pancreatitis. *Clin Rec Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: e75-e80 [PMID: 23333230 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.12.001]
- 11 Yalin K, Hongyi Z, Xiaojun H, Chengli L, Mei X, Di W, Gang Z, Yuying Z. Left-sided portal hypertension secondary to pancreatic cancer: clinical features, surgical treatment and outcome of 48 cases. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 890-895 [PMID: 23298872 DOI: 10.5754/hge12986]
- 12 Panamonta N, Ngamruengphong S, Kijisrichareanchai K, Nugent K, Rakvit A. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural techniques have comparable treatment outcomes in draining pancreatic pseudocysts. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1355-1362 [PMID: 23114741 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835871eb]
- 13 潘一明, 谢敏, 包善华, 黄旭, 陆金晶. 胰源性区域性门脉高压症合并上消化道出血的诊治分析. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 1184-1186
- 14 袁浩壬. 胰源性门脉高压症致消化道出血1例. 中国冶金工业医学杂志 2012; 29: 518
- 15 Chen B, Tang CW, Zhang CL, Cao JW, Wei B, Li X. Melena-associated regional portal hypertension caused by splenic arteriovenous fistula. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1996-1998 [PMID: 22563184 DOI: 10.3748/wjg.v18.i16.1996]
- 16 Ding JZ, Yan JQ, Yang WP, Ma D, Tao ZY, Peng CH, Li HW. Multi-visceral resection of malignant tumors with left-sided portal hypertension. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1277-1281 [PMID: 22440187 DOI: 10.5754/hge12095]
- 17 马丽黎, 曾晓清, 练晶晶, 陈洁, 李全林, 陈世耀. 内镜下组织黏合剂注射治疗胃底静脉曲张. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 691-693
- 18 Tzeng YD, Liu SI, Tsai CC. An unusual cause of haematemesis: left-sided portal hypertension due to a large pancreatic tumour. *Dig Liver Dis* 2012; 44: e12 [PMID: 22321621 DOI: 10.1016/j.dld.2012.01.002]
- 19 Raposo Rodríguez L, Anes González G, González Sánchez S, Vega Mata N. [Traumatic pancreatic pseudocyst as an unusual cause of left portal hypertension]. *Cir Esp* 2012; 90: e34 [PMID: 22206653 DOI: 10.1016/j.ciresp.2011.07.014]
- 20 Ferreira N, Oussoultzoglou E, Fuchshuber P, Ntourakis D, Narita M, Rather M, Rosso E, Addeo P, Pessaux P, Jaeck D, Bachellier P. Splenic vein-inferior mesenteric vein anastomosis to lessen left-sided portal hypertension after pancreaticoduodenectomy with concomitant vascular resection. *Arch Surg* 2011; 146: 1375-1381 [PMID: 22184297]
- 21 Malbrunot-Wagner AC, Bridoux L, Nousbaum JB, Riou C, Dirou A, Ginies JL, Maurage C, Cagnard B, Pelatan C, Dabadie A. Transient elastography and portal hypertension in pediatric patients with cystic fibrosis Transient elastography and cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 338-342 [PMID: 21550861 DOI: 10.1016/j.jcf.2011.04.004]

# 同行评价

本文具有一定临床指导意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利



# 综合护理联合蛇毒血凝酶注射液对新生儿胃肠道出血的治疗效果

吴华莉, 彭 芬

## ■背景资料

目前, 新生儿胃肠道出血已经逐渐引起了临床医学工作者的关注, 而临床应用于新生儿胃肠道出血治疗的药物较多, 但疗效参差不齐。近年来有研究者表示, 蛇毒血凝酶注射液在辅助治疗新生儿胃肠道出血上有其特有疗效。又有研究表明, 适当的护理措施对于提高本病的治疗疗效也有着非常的临床意义。

吴华莉, 彭芬, 湖北民族学院附属民大医院新生儿科 湖北省恩施市 445000

吴华莉, 主管护师, 主要从事新生儿护理的研究。

作者贡献分布: 此文主要由吴华莉完成; 此课题由吴华莉设计; 研究过程由吴华莉与彭芬操作完成; 数据分析由吴华莉完成; 本论文写作由吴华莉与彭芬共同完成。

通讯作者: 彭芬, 主治医师, 445000, 湖北省恩施市五峰山路2号, 湖北民族学院附属民大医院新生儿科. 57476786@qq.com  
电话: 0718-8301949

收稿日期: 2014-06-26 修回日期: 2014-07-14

接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-09-18

## Efficacy of comprehensive nursing combined with hemocoagulase injection for neonatal gastrointestinal bleeding

Hua-Li Wu, Fen Peng

Hua-Li Wu, Fen Peng, Department of Neonatology, the Affiliated Minda Hospital of Hubei Institute for Nationalities, Enshi 445000, Hubei Province, China

Correspondence to: Fen Peng, Attending Physician, Department of Neonatology, the Affiliated Minda Hospital of Hubei Institute for Nationalities, 2 Wufengshan Road, Enshi 445000, Hubei Province, China. 57476786@qq.com

Received: 2014-06-26 Revised: 2014-07-14

Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To assess the clinical efficacy of comprehensive nursing combined with hemocoagulase injection for neonatal gastrointestinal bleeding.

**METHODS:** Two hundred and twenty-five neonates with gastrointestinal bleeding treated at our hospital from May 2012 to May 2014 were divided into three groups: A, B and C. Group A ( $n = 71$ ) received conventional therapy; group B ( $n = 76$ ) received conventional treatment and hemocoagulase injection; group C ( $n = 78$ ) received conventional treatment, hemocoagulase injection and comprehensive nursing. The average time required to stop gastrointestinal bleeding and the total effective rate were compared between different groups.

**RESULTS:** The average time required to stop bleeding was significantly shorter and the total effective rate was significantly higher (86.84% vs 73.24%,  $P < 0.01$ ) in group B than in group A. The average time required to stop bleeding was significantly shorter and the total effective rate was significantly higher (97.44% vs 86.84%,  $P < 0.01$ ) in group C than in group A.

**CONCLUSION:** Hemocoagulase injection used in the adjuvant treatment of neonatal gastrointestinal bleeding can effectively shorten the bleeding time and improve the clinical efficacy. Hemocoagulase injection combined with comprehensive nursing intervention has even better effects.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Hemocoagulase injection; Gastrointestinal bleeding; Newborn; Efficacy; Care

Wu HL, Peng F. Efficacy of comprehensive nursing combined with hemocoagulase injection for neonatal gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 4008-4011 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4008.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.4008>

## 摘要

**目的:** 探讨蛇毒血凝酶注射液辅助治疗新生儿胃肠道出血的临床疗效及护理效果。

**方法:** 选取2012-05/2014-05湖北民族学院附属民大医院收治的胃肠道出血患儿共225例作为研究对象并随机分为A、B、C 3组, 其中A组( $n = 71$ )给予常规治疗; B组( $n = 76$ )给予常规+蛇毒血凝酶注射治疗; C组( $n = 78$ )给予常规+蛇毒血凝酶+综合护理治疗。观察不同治疗方法以及护理条件下胃肠道出血停止的平均时间, 比较其临床总有效率。

**结果:** (1)A组与B组比较, B组的平均止血时间更短, 总有效率为86.84%, 明显高于A组的

## ■同行评议者

崔清波, 副主任医师, 副教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科



73.24%, 差异具有显著性( $P<0.01$ ); (2)B组与C组比较, C组的平均止血时间更短, 总有效率高达97.44%, 明显高于B组的86.84%, 两组间差异比较均具有显著性( $P<0.01$ ).

**结论:** 蛇毒血凝酶注射液应用于辅助治疗新生儿胃肠道出血中能有效缩短止血时间, 提高临床有效率, 并且在护理干预下的效果更佳, 值得在临床上推广使用.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 蛇毒血凝酶注射液; 胃肠道出血; 新生儿; 疗效; 护理

**核心提示:** 本研究所采取的综合护理干预措施考虑到患儿及家属多方面的信息, 可以更加全面地给予护理治疗. 从研究结果上也可以看出, 给予患儿适当的护理治疗, 能进一步提高本病的治疗疗效, 并且疗效高达97.44%, 显著高于其他组, 具有显著性差异.

吴华莉, 彭芬. 综合护理联合蛇毒血凝酶注射液对新生儿胃肠道出血的治疗效果. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 4008-4011  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4008.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.4008>

## 0 引言

新生儿胃肠道出血是新生儿科的常见病和多发病, 尤以上胃肠道出血最为常见, 其主要是指血液从食管、胃呕出或经肛门排出. 新生儿胃肠道出血有其自身特点, 病因与较大儿童有所不同, 患儿咽下母血、应激性溃疡、新生儿出血症以及新生儿坏死性小肠结肠炎等因素均可引起新生儿胃肠道出血的发生, 临床主要表现为腹胀、呕吐、腹泻、便血等特征<sup>[1]</sup>, 并且症状轻重不一. 轻者仅影响患儿的消化系进食, 但严重者失血量较多时, 容易引起休克, 如处理不及时, 极易引起患儿死亡<sup>[2]</sup>. 目前, 该病已经逐渐引起了临床医学工作者的关注, 而临床应用于新生儿胃肠道出血治疗的药物较多, 但疗效参差不齐. 近年来有研究者表示<sup>[3]</sup>, 蛇毒血凝酶注射液在辅助治疗新生儿胃肠道出血上有其特有疗效. 又有研究表明<sup>[4]</sup>, 适当的护理措施对于提高本病的治疗疗效也有着非常的临床意义. 因此, 本研究将对蛇毒血凝酶注射液辅助治疗新生儿胃肠道出血的临床疗效及护理效果进行研究探讨, 现报告如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 湖北民族学院附属民大医院新生儿科2012-05/2014-05收治的并且临床资料完整的胃肠道出血新生儿共225例, 所以患儿均经医学伦理委员会同意后开展研究, 按数字表法随机分为A、B、C 3组. A组患儿( $n=71$ )中, 男41例, 女30例, 年龄1-13 d, 平均年龄 $6.2 \text{ d} \pm 1.3 \text{ d}$ , 其中上胃肠道出血53例, 下胃肠道出血18例, 合并新生儿缺氧缺血性脑病36例, 颅内出血21例, 感染14例; B组患儿( $n=76$ )中, 男44例, 女32例, 年龄2-14 d, 平均年龄 $6.1 \text{ d} \pm 1.2 \text{ d}$ , 其中上胃肠道出血55例, 下胃肠道出血21例, 合并新生儿缺氧缺血性脑病38例, 颅内出血23例, 感染15例; C组患儿( $n=78$ )中, 男45例, 女33例, 年龄1-14 d, 平均年龄 $6.3 \text{ d} \pm 1.4 \text{ d}$ , 其中上胃肠道出血56例, 下胃肠道出血22例, 合并新生儿缺氧缺血性脑病38例, 颅内出血24例, 感染16例. 可见两组患儿在性别、年龄、出血部位以及合并症等一般资料方面均无明显差异( $P>0.05$ ), 具有较强的可比性. 诊断标准<sup>[5]</sup>: 所有患儿均伴有不同程度的腹胀、呕吐、腹泻、便血等症状, 部分患儿出现不同程度的拒乳、烦躁及进行性面色苍白, 符合本病的诊断标准. 本研究所采用的蛇毒血凝酶注射液商品名为速乐涓, 产于兆科药业(合肥)有限公司, 批号: 121109.

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** A组: 采取常规治疗. 入院后积极综合治疗原发病, 如补液治疗、调整酸碱离子紊乱、纠正低血容量等治疗. 对于上胃肠道出血患儿给予冷盐水洗胃, 而下胃肠道出血则给予胃肠减压及静注维生素K<sup>[6]</sup>. B组: 在A组常规治疗的基础上, 联合蛇毒血凝酶注射液静脉滴注治疗,  $0.3 \mu\text{g}/\text{次}$ ,  $1\text{次}/\text{d}$ , 直至出血停止<sup>[7]</sup>. C组: 在B组治疗的基础上, 联合综合护理措施治疗, 其措施主要包括: 保证做到护理、治疗集中进行, 让患儿静卧并为其保暖, 避免患儿运动; 插管时应该在患儿安静时进行, 并注意动作的缓慢轻柔, 同时需在床旁备妥吸痰器、吸痰管及急救药物, 一旦发生意外, 及时抢救; 可为患儿做适当的按摩, 或者放适当的音乐以缓解患儿的紧张程度; 给患儿家属介绍疾病及治疗情况, 并以成功案例激励家属协助治疗等<sup>[8]</sup>. 观察3 d, 比较不同治疗方法以及护理条件下胃肠道出血停止的平均时间及其临床总有效率差异.

**1.2.2 疗效判定标准**<sup>[9]</sup>: 显效: 治疗2 d内, 胃肠道

### ■研发前沿

新生儿胃肠道出血的发生率呈逐年上升趋势, 因而如何有效治疗本病成了目前临床研究的重点和热点.

### ■相关报道

随着医学研究的逐步深入, 有研究表明蛇毒血凝酶可有效提高本病的治疗疗效. 蛇毒血凝酶是从巴西矛头蝮蛇(*Bothrops atrox*)的毒液中分离、精制而得的一种酶类止血剂, 不含神经毒素及其他毒素.

## ■应用要点

蛇毒血凝酶注射液应用于辅助治疗新生儿胃肠道出血中能有效缩短止血时间, 提高临床有效率, 并且在护理干预下的效果更佳, 值得在临床上推广使用。

出血停止, 无呕血或便血; 有效: 治疗3 d内, 呕血次数明显减少, 偶见少许血便; 无效: 治疗3 d后, 呕血、血便等症状无减轻, 甚至有所加重。总有效 = 显效 + 有效。

**统计学处理** 采用SPSS18.0软件进行分析处理, 计量资料采 $t$ 检验, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 形式表示, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 以百分比的形式表示, 若 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3组患儿的胃肠道出血停止时间比较 C组的平均止血时间为 $23.4 \pm 4.6 \text{ h}$ , 明显短于B组( $36.8 \pm 5.1 \text{ h}$ )( $t = 9.245$ ); 而B组的平均止血时间又显著短于A组( $58.5 \pm 7.2 \text{ h}$ )( $t = 11.227$ ), 两组间比较差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.2 蛇毒血凝酶的临床疗效及护理效果

2.2.1 蛇毒血凝酶应用效果: 比较A组与B组结果可知, B组的临床治疗总有效率为86.84%, 明显高于A组的73.24%( $\chi^2 = 9.527$ ), 差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )(表1)。

2.2.2 综合护理应用效果: 比较B组与C组结果可知, C组的临床治疗总有效率为97.44%, 明显高于B组的86.84%( $\chi^2 = 8.965$ ), 差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )(表1)。

## 3 讨论

胃肠道出血是新生儿许多重症疾病的常见并发症。其在重度窒息、患有缺氧缺血性脑病以及严重感染性疾病时, 均有可能引起新生儿消化系统黏膜的缺血、水肿、糜烂、出血等症状, 严重者甚至会引发应激性溃疡。对于其发生机制的研究, 临床相关学者表示<sup>[10]</sup>, 严重的创伤、缺氧或败血症等因素可使机体处于应激状态, 接而发生一系列的神经内分泌代偿反应, 大大增加了交感神经的兴奋性, 导致大量的儿茶酚胺类物质释放, 从而使胃肠道血管平滑肌收缩, 胃黏膜血流量明显减少, 最终引起黏膜糜烂、渗血、出血等病理改变。近年来相关研究数据显示<sup>[11]</sup>, 新生儿胃肠道出血的发生率呈逐年上升趋势, 因而如何有效治疗本病成了目前临床研究的重点和热点。

目前临床上用于治疗新生儿胃肠道出血的药物不计其数, 但疗效参差不齐, 传统的常规治疗方法具有一定的局限性, 难以获得满意疗效<sup>[12]</sup>。随着医学研究的逐步深入, 有研究表示蛇毒血凝酶可有效提高本病的治疗疗效。蛇毒血

表 1 3组临床疗效比较(n)

分组	n	显效	有效	无效	总有效n(%)
A组	71	22	30	19	52(73.24)
B组	76	43	23	10	66(86.84)
C组	78	58	18	2	76(97.44)

凝酶是从巴西矛头蝮蛇(*Brothrops atrox*)的毒液中分离、精制而得的一种酶类止血剂, 不含神经毒素及其他毒素<sup>[13]</sup>。本药具有类凝血酶样作用, 能促进血管破损部位的血小板聚集, 并释放一系列凝血因子及血小板因子3(platelet factor 3, PF3), 使纤维蛋白原降解生成纤维蛋白 I 单体, 进而交联聚合成难溶性纤维蛋白, 促使出血部位的血栓形成和止血<sup>[14]</sup>。从本研究结果上看, 使用蛇毒血凝酶辅助治疗新生儿胃肠道出血能显著缩短消化系的止血时间, 并且临床疗效为86.84%, 明显高于常规治疗的73.24%, 具有显著性差异。

近年来, 又有研究者表示<sup>[15,16]</sup>, 适当的护理措施对提高新生儿胃肠道出血的疗效具有非常重要的意义, 本研究所采取的综合护理干预措施考虑到患儿及家属多方面的信息, 可以更加全面地给予护理治疗。从研究结果上也可以看出, 给予患儿适当的护理治疗, 能进一步提高本病的治疗疗效, 并且疗效高达97.44%, 显著高于其他组别, 具有显著性差异。

总之, 蛇毒血凝酶注射液应用于辅助治疗新生儿胃肠道出血中能有效缩短止血时间, 提高临床有效率, 并且在护理干预下的效果更佳, 值得在临床上推广使用。

## 4 参考文献

- 1 杨锡强, 易著文. 儿科学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 103-160
- 2 杨春光. 白眉蛇毒血凝酶联合泮托拉唑对老年人上胃肠道出血治疗. 中国老年保健医学 2013; 15: 23-27
- 3 Koop H, Kuly S, Flüg M, Eissele R, Mönnikes H, Rose K, Lühmann R, Schneider A, Fischer R, Arnold R. Intragastric pH and serum gastrin during administration of different doses of pantoprazole in healthy subjects. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 915-918 [PMID: 8889461]
- 4 曾明曦, 康长明, 曾凡兰, 徐丽琼. 探讨白眉蛇毒血凝酶治疗上胃肠道出血的疗效. 华西医学 2009; 13: 15-19
- 5 Ghosh S, Watts D, Kinnear M. Management of gastrointestinal haemorrhage. *Postgrad Med J* 2002; 78: 4-14 [PMID: 11796865 DOI: 10.1136/pmj.78.915.4]
- 6 史子敏, 杜娟, 魏龙春. 白眉蛇毒血凝酶治疗上胃肠道出血临床观察. 辽宁医学院学报 2010; 13: 22-28
- 7 辛旻, 李莉. 注射用白眉蛇毒血凝酶与泮托拉唑联用治疗上胃肠道出血的疗效观察. 中国药物与临床 2007;

- 18: 21-28
- 8 张发明. 应用奥美拉唑联合血凝酶治疗上胃肠道出血的临床疗效观察. 求医问药(下半月) 2013; 17: 31-33
- 9 张杏. 凝血酶联合奥美拉唑治疗上胃肠道出血的疗效分析. 药物与临床 2013; 20: 58-59
- 10 杨世芹, 梁艳. 奥美拉唑联合白眉蝮蛇冻干蛇毒血凝酶治疗上胃肠道出血的疗效观察. 临床合理用药 2014; 7: 5-8
- 11 董菊英, 王文功, 章贵卿. 去甲肾上腺素联合白眉蛇毒血凝酶治疗新生儿胃肠道出血临床研究. 中国社区医师(医学专业) 2011; 15: 29-33
- 12 刘少志, 严鹏科, 许俊, 邓志勇. 白眉蛇毒血凝酶治疗上消化道出血的临床疗效观察. 中国医院药学杂志 2013; 14: 12-18
- 13 李书丽. 蛇毒血凝酶注射液治疗新生儿消化道出血疗效观察. 中国医药导报 2008; 12: 11-18
- 14 丘冰青, 张海燕, 潘遂壮, 杨鸣, 吴军峰. 蛇毒血凝酶与蒙脱石散联合鼻饲治疗新生儿应激性溃疡出血疗效观察. 中国医药指南 2012; 23: 33-36
- 15 付蕾. 泮托拉唑联合白眉蛇毒血凝酶治疗消化性溃疡并出血的疗效分析. 中国医药指南 2011; 21: 54-57
- 16 阮云丹, 周章. 蛇毒血凝酶联合云南白药保留灌肠治疗放射性直肠炎血便40例疗效观察及护理. 齐鲁护理杂志 2013; 12: 21-28

## ■同行评价

本研究设计科学, 结果可靠, 结论可信, 具有一定的可读性。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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位胃肠病学和肝病学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学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学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。



# 兰索拉唑联合常规治疗对焦虑症患者消化系症状的影响

冯燕, 陈晓燕, 苏梅香

## ■背景资料

焦虑症是一种可能由遗传因素、个人特点、重大打击或压力及身体疾病等原因引发的一种精神疾病, 具体病理机制尚不明确, 不仅存在神经精神症状, 还可能因为精神高度紧张焦虑而出现其他相关并发症, 消化系统病变就是其中较为常见的一种, 如肠易激综合征等。

冯燕, 陈晓燕, 苏梅香, 海南省安宁医院精神科 海南省海口市 570206

冯燕, 主管护师, 主要从事精神病方面的研究。

作者贡献分布: 冯燕参与论文写作及实施、数据分析和结果总结; 陈晓燕参与论文具体实施; 苏梅香主参与论文设计者。

通讯作者: 冯燕, 主管护师, 570206, 海南省海口市南海大道东10号, 海南省安宁医院精神科. 1549870480@qq.com

电话: 0898-66988641

收稿日期: 2014-06-08 修回日期: 2014-07-15

接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-09-18

## Efficacy of lansoprazole combined with conventional treatment in relieving gastrointestinal symptoms in patients with anxiety

Yan Feng, Xiao-Yan Chen, Mei-Xiang Su

Yan Feng, Xiao-Yan Chen, Mei-Xiang Su, Department of Psychiatry, Anning Hospital of Hainan Province, Haikou 570206, Hainan Province, China

Correspondence to: Yan Feng, Nurse-in-Charge, Department of Psychiatry, Anning Hospital of Hainan Province, 10 Nanhai East Road, Haikou 570206, Hainan Province, China. 1549870480@qq.com

Received: 2014-06-08 Revised: 2014-07-15

Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To explore the efficacy of lansoprazole combined with conventional treatment in relieving gastrointestinal symptoms in patients with anxiety.

**METHODS:** One hundred and eighteen anxiety patients with gastrointestinal symptoms treated from January 2011 to March 2014 at our hospital were randomly divided into either a treatment group or a control group, with 59 cases in each group. The control group was given conventional treatment and symptomatic treatment for gastrointestinal symptoms, and the treatment group was given oral lansoprazole tablets on the basis of the treatments in the control group. Esophageal pH value (EpH), esophageal pressure (LESP), duration of symptoms, number of fecal occult blood positive cases, numbers of cases of postprandial fullness, acid reflux, belch-

ing and irregular abdominal pain, and drug adverse reactions were compared between the two groups before and 6 wk after treatment.

**RESULTS:** There were no statistically significant differences in EpH, LESP, number of fecal occult blood positive cases, or numbers of cases of postprandial fullness, acid reflux, belching and irregular abdominal pain between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). The EpH ( $5.68 \pm 1.52$  vs  $4.98 \pm 1.47$ ) and LESP ( $12.46$  mmHg  $\pm 4.29$  mmHg vs  $9.76$  mmHg  $\pm 3.17$  mmHg) were significantly higher, and the duration of symptoms, number of fecal occult blood positive cases, numbers of cases of postprandial fullness, acid reflux, belching, and irregular abdominal pain were significantly lower in the treatment group than in the control group 6 wk after treatment ( $P < 0.05$ ). The numbers of cases of persistent abdominal pain, diarrhea, anemia and vomiting blood or bloody stool were also significantly lower in the treatment group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Lansoprazole combined with conventional treatment can significantly reduce the extent and duration of symptoms and the incidence of gastrointestinal complications in anxiety patients with gastrointestinal symptoms.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Anxiety disorders; Gastroesophageal reflux; Peptic ulcer; Lansoprazole

Feng Y, Chen XY, Su MX. Efficacy of lansoprazole combined with conventional treatment in relieving gastrointestinal symptoms in patients with anxiety. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 4012-4016 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4012.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.4012>

## 摘要

**目的:** 探究兰索拉唑联合常规治疗方案对焦虑症患者消化系症状治疗效果。

**方法:** 选取2011-01/2014-03来海南省安宁医院

## ■同行评议者

崔立红, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 中国人民解放军海军总医院消化内科

就诊的焦虑症合并消化系症状患者118例,依据分层随机分组法将患者分为治疗组及对照组,每组59例;给予对照组常规治疗方案及消化系症状的对症处理进行治疗,治疗组在对照组治疗方案的基础上给予口服兰索拉唑片进行治疗;分别于治疗前及治疗6 wk后食管pH值(esophageal pH, EpH)、食管下端压力(lower esophageal sphincter pressure, LESP)、症状持续时间、大便潜血阳性例数、餐后饱胀、反酸、嗝气及不规则性腹痛例数、不良反应及药物不良反应情况。

**结果:** 治疗前两组患者的EpH、LESP、大便潜血阳性例数、餐后饱胀、反酸、嗝气及不规则性腹痛例数比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗6 wk后治疗组患者EpH( $5.68 \pm 1.52$ )及LESP( $12.46 \text{ mmHg} \pm 4.29 \text{ mmHg}$ )明显高于对照组( $4.98 \pm 1.47$ 、 $9.76 \text{ mmHg} \pm 3.17 \text{ mmHg}$ ),治疗组患者症状持续时间、大便潜血阳性例数、餐后饱胀、反酸、嗝气及不规则性腹痛例数明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗过程中治疗组患者出现持续性腹痛、腹泻、贫血及呕血或便血例数明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**结论:** 联合应用兰索拉唑可明显减轻患者消化系症状程度及持续时间,降低消化系并发症进展可能。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 焦虑症;胃食管返流;消化性溃疡;兰索拉唑

**核心提示:** 本研究通过调查研究并查阅相关文献资料发现,焦虑症患者食管括约肌的支配神经在焦虑应激状态下出现功能紊乱,胃壁也因血供的减少使得保护机制的减弱;从而在胃酸等伤害因素的作用下发生损伤并造成临床症状的出现。因此,治疗焦虑症患者消化系症状的根本在于对胃酸的控制。

冯燕,陈晓燕,苏梅香. 兰索拉唑联合常规治疗对焦虑症患者消化系症状的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 4012-4016  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4012.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.4012>

## 0 引言

焦虑症是一种可能由遗传因素、个人特点、重大打击或压力及身体疾病等原因引发的一种精神疾病,具体病理机制尚不明确,不仅存在神经精神症状,还可能因为精神高度紧张焦虑而出

现其他相关并发症,消化系统病变就是其中较为常见的一种,如肠易激综合征等<sup>[1,2]</sup>。为了探究更好地治疗焦虑症并发消化系统病变的方法,本研究经医院学术委员会同意并患者知情同意的前提下进行了兰索拉唑联合常规治疗方案对焦虑症患者消化系症状治疗效果的研究,现将成果报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 对来海南省安宁医院治疗的118例焦虑症并发消化系统病变患者进行前瞻性研究。纳入标准:患者均符合临床焦虑症诊断标准;患者经检验检查确诊存在消化系统病变;患者一般情况尚可,无其他严重威胁生命的疾病或并发症存在;患者年龄30-55岁;患者重要脏器如心、肺、肝及肾等代偿功能尚可,无功能不全等症;患者未合并高血压、糖尿病及甲亢等慢性需长期进行服药治疗的疾病;患者依从性较好,可按研究要求进行治疗;患者及其家属对本次研究知情并自愿参与。排除标准:患者有消化系统疾病史;患者焦虑症病情较重,不适合参加本次研究;患者存在乙型肝炎、结核或艾滋等传染性疾病;患者处于妊娠或哺乳期;患者对本次研究用药不良反应较为明显或出现过过敏反应。参与本次研究的118例患者中,失访率为0。其中符合标准的118例患者根据分层随机分组法随机分为两组,比较两组患者的一般资料如性别、年龄及体质量无统计学差异( $P>0.05$ )(表1)。氟哌噻吨美利曲辛片,规格0.5 mg & 10 mg×20片,购自H. Lundbeck A/S,批号:注册证号H20130126。兰索拉唑片,规格30 mg×5片,购自上海信谊药厂有限公司,批号:国药准字H20067605。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 对照组:给予对照组患者口服氟哌噻吨美利曲辛片口服1片/次,早中各1次,依据病情可酌情加量至4片/d。对出现消化系症状患者进行针对性的处理措施予以治疗,如保护胃黏膜药物、调整胃肠运动药物、止痛药、消食药物等,同时叮嘱患者及家属注意饮食,杜绝粗糙、油腻、刺激性食物,忌用冷饮,少食多餐等。治疗组:在对照组治疗方案的基础上给予兰索拉唑片30 mg/d,常规应用进行消化系病变治疗。以上治疗方案共进行为期6 wk的治疗。

**1.2.2 检测项目:** 指标:分别于治疗前及治疗6 wk后检测两组患者食管pH值(esophageal pH, EpH)、食管下端压力(lower esophageal sphincter pres-

### ■研究前沿

临床对出现胃食管返流及消化性溃疡等症患者如果仅仅进行常规的胃黏膜保护剂及促胃动力药进行治疗,虽可在一定程度上减轻临床症状,但并未解决胃酸对食管及胃壁腐蚀的根本因素,因而无法达到令人满意的治疗效果。

## ■相关报道

有研究表明,通过降低胃酸减轻对食管下端损伤,去除机体症状及不适感受,可促进焦虑症的恢复。

表 1 两组患者一般资料对比 ( $n = 59$ )

分组	男( $n$ )	女( $n$ )	年龄(岁)	体质量( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
治疗组	23	36	$43.82 \pm 7.36$	$23.21 \pm 2.23$
对照组	26	33	$45.15 \pm 6.82$	$23.53 \pm 3.16$
统计值	0.314		-1.018	0.636
$P$ 值	0.575		0.317	0.526

表 2 治疗前后两组患者EpH、LESP及消化系不适持续时间比较 ( $n = 59$ , mean  $\pm$  SD)

分组	EpH		LESP(mmHg)		不适持续时间(d)
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
治疗组	$3.75 \pm 1.04$	$5.68 \pm 1.52$	$5.39 \pm 1.73$	$12.46 \pm 4.29$	$3.51 \pm 1.15$
对照组	$3.82 \pm 1.17$	$4.98 \pm 1.47$	$5.57 \pm 1.69$	$9.76 \pm 3.17$	$4.23 \pm 1.46$
$t$ 值	-0.343	2.543	-0.572	3.888	-2.976
$P$ 值	0.732	0.012	0.569	0.000	0.004

EpH: 食管pH值; LESP: 食管下端压力。

sure, LESP); 统计两组患者治疗前后出现大便潜血阳性、餐后饱胀、反酸、嗝气及不规则性腹痛例数; 记录两组患者消化的系统症状持续时间。不良反应: 比较两组患者治疗过程中出现持续性腹痛、腹泻、贫血、呕血或便血、口干、头晕、恶心及皮疹等情况例数。

**统计学处理** 将患者的研究数据录入到SPSS12.0统计学软件中进行分析, 组间计量资料的比较采用 $t$ 检验, 计数资料构成比的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗前后两组患者EpH、LESP及消化系不适持续时间比较** 治疗前两组患者EpH及LESP比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 治疗后治疗组患者EpH及LESP均明显高于对照组, 治疗组患者消化系不适持续时间明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2)。

**2.2 两组患者治疗前后消化系症状情况比较** 治疗前两组患者大便潜血阳性、餐后饱胀、反酸、嗝气及不规则性腹痛例数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 治疗后治疗组患者大便潜血阳性、餐后饱胀、反酸、嗝气及不规则性腹痛例数明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表3)。

**2.3 两组患者治疗过程中不良反应发生情况比较** 治疗过程中治疗组患者出现持续性腹痛、腹

泻、贫血及呕血或便血例数明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗过程中两组患者出现口干、头晕、恶心及皮疹等药物不良反应例数比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表4)。

## 3 讨论

随着生活节奏的加快及竞争压力的增大, 现代人们长期处于忙碌且紧张的生活状态中, 不仅使得身体健康遭受一定的损害, 心理健康同样处于异常状态<sup>[3]</sup>。当身体状态出现病变或生活中出现重大打击时, 极易使本就岌岌可危的心理精神状态出现不良变化而导致疾病<sup>[4]</sup>。焦虑症即是其中常见的一种, 一般临床表现为无明确原有的焦虑惊恐、坐立不安并有一定的植物神经症状<sup>[5]</sup>。不仅为患者的情感及精神世界带来极大冲击和不利影响, 长期得不到缓解还可能并发生理方面的异常变化<sup>[6]</sup>。长期处于焦虑紧张状态可导致机体出现应激状态, 从而出现应激性溃疡及植物神经紊乱等相关症状<sup>[7]</sup>。如不及时进行治疗处理则可能造成并发症的加重并促进焦虑症的恶化, 从而形成恶性循环严重威胁患者健康<sup>[8]</sup>。

现代医学对焦虑症患者的治疗一般较强调对焦虑症本身的危害及应对措施<sup>[9]</sup>。这种治疗方法本无可厚非, 但患者多表现出其他系统病变, 这些疾病的产生往往促进患者焦虑症的进展恶化, 因此治疗焦虑症的同时需注意其他系统的疾病。其中消化系统不适临床比例较大, 多



表 3 两组患者治疗前后消化系症状情况比较 [ $n = 59, n(\%)$ ]

分组	潜血阳性		餐后饱胀		反酸		暖气		腹痛	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	34(57.63)	3(5.08)	38(64.41)	9(15.25)	28(47.46)	2(3.39)	34(57.63)	11(18.64)	37(62.71)	4(6.78)
对照组	31(52.54)	10(16.95)	41(69.49)	18(30.51)	27(45.76)	13(22.03)	32(54.24)	21(35.59)	35(59.32)	13(22.03)
统计值	0.308	4.236	0.345	3.890	0.034	9.241	0.138	4.288	0.143	5.567
P值	0.579	0.040	0.557	0.049	0.854	0.002	0.711	0.038	0.706	0.018

表 4 两组患者治疗过程中不良反应发生情况比较 [ $n = 59, n(\%)$ ]

分组	持续性腹痛	腹泻	贫血	呕血或便血	口干	头晕	恶心	皮疹
治疗组	1(1.69)	5(8.47)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.69)	4(6.78)	1(1.69)	3(5.08)
对照组	8(13.56)	14(23.73)	4(6.78)	5(8.47)	2(3.39)	1(1.69)	3(5.08)	2(3.39)
统计值	0.110	5.081	4.140	5.221	0.491	4.218	3.107	1.527
P值	0.032	0.024	0.042	0.022	1.000	0.364	0.619	1.000

## ■应用要点

兰索拉唑是一种强效质子泵抑制剂,可起到强力且持久的质子泵抑制效果;抑制胃壁细胞内的氢离子与胃黏膜腔内钾离子的交换,从而有效抑制胃腔内pH值的降低,减弱对胃壁血液供应不足部位的损伤。

数患者会有恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹胀、便秘、上腹部不舒服等症状<sup>[10]</sup>,患者家属多给予针对症状的缓解选择药物、食物或物理等方法治疗,出现严重胃肠系统症状者才会考虑就医问题。临床对出现胃食管返流及消化性溃疡等症症状患者如果仅仅进行常规的胃黏膜保护剂及促胃动力药进行治疗,虽可在一定程度上减轻临床症状,但并未解决胃酸对食管及胃壁腐蚀的根本因素,因而无法达到令人满意的治疗效果<sup>[11]</sup>。我们通过调查研究并查阅相关文献资料发现<sup>[12,13]</sup>,焦虑症患者食管括约肌的支配神经在焦虑应激状态下出现功能紊乱,胃壁也因血供的减少使得保护机制的减弱;从而在胃酸等伤害因素的作用下发生损伤并造成临床症状的出现。因此,治疗焦虑症患者消化系症状的根本在于对胃酸的控制。兰索拉唑是一种强效质子泵抑制剂,可起到强力且持久的质子泵抑制效果;抑制胃壁细胞内的氢离子与胃黏膜腔内钾离子的交换,从而有效抑制胃腔内pH值的降低,减弱对胃壁血液供应不足部位的损伤。同时也可减弱因贲门括约肌的收缩无力造成胃内容物反流导致的食管下端损伤。有研究表明<sup>[14]</sup>,通过降低胃酸减轻对食管下端损伤,去除机体症状及不适感受,可促进焦虑症的恢复。焦虑症的减轻同样可以减轻支配贲门括约肌支配神经功能紊乱及胃壁血液供应的不足;从而形成良性循环,共同促进患者的康复。本次研究中在常规治疗方案的基础上应用兰索拉唑后显著地减轻了焦虑症患者消化系症状,患者食管pH值及食管下端压

力均较治疗前得到了缓解,患者大便潜血、餐后饱胀、反酸、暖气及不规则性腹痛等症均得到了减缓,由此可见兰索拉唑对焦虑症患者的消化系统反应具有一定的治疗作用( $P < 0.05$ ),与国内外相关研究一致<sup>[15,16]</sup>。

总之,应用兰索拉唑可显著减轻焦虑症患者消化系统症状,促进损伤修复,值得深入研究。

## 4 参考文献

- 瞿勇, 李敏丽, 缪应雷. 肠易激综合征与精神心理因素的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1029-1034
- Nishizawa T, Suzuki H, Suzuki M, Takahashi M, Hibi T. Proton pump inhibitor-amoxicillin-clarithromycin versus proton pump inhibitor-amoxicillin-metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 51: 114-116 [PMID: 22962528 DOI: 10.3164/jcbs.D-11-00029R1]
- 张征. 不同剂量质子泵抑制剂三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的疗效评价. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 7426-7427
- 崔梅花, 乙国兴, 牟方宏, 张鸿雁, 张欣焱, 傅怡, 岳林. 中药荆花胃康联合质子泵抑制剂三联疗法根除幽门螺杆菌感染研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2011; 5: 2422-2424
- Lim YJ, Phan TM, Dial EJ, Graham DY, Lichtenberger LM. In vitro and in vivo protection against indomethacin-induced small intestinal injury by proton pump inhibitors, acid pump antagonists, or indomethacin-phosphatidylcholine. *Digestion* 2012; 86: 171-177 [PMID: 22907267 DOI: 10.1159/000339882]
- Ruigómez A, Johansson S, Wernersson B, Fernández Cantero O, García Rodríguez LA. Gastroesophageal reflux disease in primary care: using changes in proton pump inhibitor therapy as an indicator of partial response. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 751-761 [PMID: 22519917 DOI: 10.3109/00365521.2012.679682]

## ■同行评价

本研究选题实用, 应该鼓励基层医院的医师进行临床总结研究。

- 7 王晶璠, 盖亚男, 余晓兵. 兰索拉唑治疗中老年非糜烂性胃食管反流病临床观察. 中华保健医学杂志 2011; 13: 54-56
- 8 胡伏莲, 成虹, 张学智, 安贺娟, 盛剑秋, 吕农华, 谢勇, 陈治水, 许建明, 胡乃中, 郑鹏远, 张沥, 张玲霞, 张声生, 陶琳, 张振玉, 崔梅花, 杨桂彬, 王邦茂, 姜葵, 杨强, 郜恒骏. 多中心临床观察荆花胃康联合三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性十二指肠溃疡和胃炎疗效及耐药分析. 中华医学杂志 2012; 92: 679-684
- 9 Pietrzak RH, Goldstein RB, Southwick SM, Grant BF. Physical health conditions associated with posttraumatic stress disorder in U.S. older adults: results from wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 296-303 [PMID: 22283516 DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03788.x]
- 10 王婷婷, 张月苗, 张学智, 成虹, 胡伏莲, 韩海啸, 陈晓伟, 李军祥, 来要良. 荆花胃康胶丸联合PPI三联疗法对幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎的效果: 多中心随机对照临床研究. 中华医学杂志 2013; 93: 3491-3495
- 11 陈汉卿, 吕宾, 陈鸣艳, 张烁. 质子泵抑制剂对双氯芬酸诱导小肠黏膜损伤保护机制研究. 中华消化杂志 2011; 31: 750-756
- 12 朱峰, 罗声政, 郑萍, 宛新建, 李雷, 陆伦根. 根除老年人消化性溃疡合并幽门螺旋杆菌感染的治疗策略. 中华老年多器官疾病杂志 2012; 11: 364-366
- 13 刘彬彬, 贾林, 江舒曼, 黄耀星, 许鸣, 王胜炳, 耿庆山. 广东地区难治性肠易激综合征患者抑郁焦虑状况的大样本、多中心调查. 中华行为医学与脑科学杂志 2013; 22: 140-143
- 14 Barkun AN, Adam V, Martel M, Bardou M. Cost-effectiveness analysis: stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists. *Value Health* 2013; 16: 14-22 [PMID: 23337211 DOI: 10.1016/j.jval.2012.08.2213]
- 15 Bez C, Perrottet N, Zingg T, Leung Ki EL, Demartines N, Pannatier A. Stress ulcer prophylaxis in non-critically ill patients: a prospective evaluation of current practice in a general surgery department. *J Eval Clin Pract* 2013; 19: 374-378 [PMID: 22420909 DOI: 10.1111/j.1365-2753.2012.01838.x]
- 16 董玮, 王莎莎, 王永席, 翟红兵, 马锦屏, 苏丽萍. 联合用药治疗功能性消化不良合并焦虑抑郁症的临床观察. 医学综述 2011; 17: 2056-2057

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# 胃镜下钛夹治疗与内镜下局部注射治疗消化系溃疡并出血的疗效比较

梁辉, 王伟, 邹琴

梁辉, 王伟, 邹琴, 六盘水市水矿控股集团总医院消化内科内镜室 贵州省六盘水市 553000

梁辉, 副主任医师, 主要从事消化内镜的临床诊断及治疗的研究。  
作者贡献分布: 本文撰写由梁辉完成; 梁辉、王伟及邹琴共同参与本研究。

通讯作者: 梁辉, 副主任医师, 553000, 贵州省六盘水市钟山区龙塘街, 六盘水市水矿控股集团总医院消化内科内镜室。

ranran7726@126.com

电话: 0858-8179541

收稿日期: 2014-06-22 修回日期: 2014-07-10

接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-18

## Clinical effects of endoscopic clipping in management of peptic ulcer bleeding

Hui Liang, Wei Wang, Qin Zou

Hui Liang, Wei Wang, Qin Zou, Department of Gastroenterology, Endoscopy Room, Shuichen Gold Mine Industry Group General Hospital, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Hui Liang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Endoscopy Room, Shuichen Gold Mine Industry Group General Hospital, Longtang Street, Zhongshan District, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China. ranran7726@126.com

Received: 2014-06-22 Revised: 2014-07-10

Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To explore the clinical effects of endoscopic clipping in the management of peptic ulcer bleeding.

**METHODS:** Eighty-six patients with peptic ulcer bleeding were divided into either an observation group ( $n = 43$ ) or a control group ( $n = 43$ ) based on the treatment method. The observation group was treated by endoscopic clipping, and the control group was treated by endoscopic local injection. The clinical effects and hemostatic effects on 1 and 3 d were compared between the two groups.

**RESULTS:** The improvement rate and total effective rate were significantly higher in the observation group than in the control group

(62.79% vs 37.21%, 95.35% vs 76.74%,  $P < 0.05$ ). The hemostatic rates on 1 and 3 d were significantly higher in the observation group than in the control group (90.70% vs 69.77%, 100.00% vs 74.42%,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Endoscopic clipping for peptic ulcer bleeding is simple and easy to use, and is associated with a better hemostatic effect, a higher cure rate, and improved patient prognosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic clipping; Peptic ulcer bleeding

Liang H, Wang W, Zou Q. Clinical effects of endoscopic clipping in management of peptic ulcer bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 4017-4020 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4017.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.4017>

## 摘要

**目的:** 探讨胃镜下钛夹治疗消化性溃疡出血患者的临床疗效。

**方法:** 收集86例消化性溃疡出血患者的临床资料, 根据治疗方法将患者分为观察组与对照组, 每组均为43例。观察组患者给予胃镜下钛夹治疗, 对照组患者给予内镜下局部注射的对应治疗, 比较两组患者临床疗效及1、3 d止血效果。

**结果:** 观察组患者治疗显效率和总有效率均显著高于对照组(62.79% vs 37.21%)、(95.35% vs 76.74%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者1、3 d止血率均显著高于对照组(90.70% vs 69.77%)、(100.00% vs 74.42%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**结论:** 胃镜下钛夹治疗消化性溃疡出血, 操作简单方便, 止血效果良好, 确保较高的治愈率, 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。

## ■背景资料

随着内镜技术的发展, 消化性溃疡出血治疗方法日趋多样, 包括: 微波烧灼、止血夹止血、高频电凝止血和高频氩气止血等, 特别是使用钛夹内镜下止血方法已经成为消化性溃疡出血临床治疗的首选方法。

## ■同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科



## ■ 研发前沿

消化性溃疡出血在临床中的治疗方法包括局部药物注射、药物喷洒、手术、电凝及激光等,但各种治疗方法的疗效、操作、经济性等方面不一致。

**关键词:** 胃镜钛夹; 消化性溃疡出血

**核心提示:** 在本次研究中,对观察组患者采用胃镜下钛夹治疗,其治疗的总有效率为95.35%,明显优于对照组的76.74%,且观察组的1、3 d止血率均明显优于对照组。由此可见,对消化性溃疡出血患者采用胃镜下钛夹治疗,止血效果快速,且不易引发复发性出血,不影响溃疡的愈合,安全可靠,值得推广。

梁辉, 王伟, 邹琴. 胃镜下钛夹治疗与内镜下局部注射治疗消化性溃疡并出血的疗效比较. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 4017-4020 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4017.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.4017>

## 0 引言

消化性溃疡出血是一种常见的临床症状,对患者的生命安全造成极大的威胁<sup>[1]</sup>. 为了提高消化性溃疡止血率,降低患者死亡率,必须采取及时治疗措施,才能实现良好的抑制急性出血效果<sup>[2]</sup>. 随着内镜技术的发展,其治疗方法日趋多样,包括:微波烧灼、止血夹止血、高频电凝止血和高频氢气止血等,特别是使用钛夹内镜下止血方法已经成为消化性溃疡出血临床治疗的首选方法<sup>[3]</sup>. 为了分析胃镜下钛夹治疗消化性溃疡出血临床疗效,在2012-12/2013-12六盘水市水矿控股集团总医院对收治的消化性溃疡出血患者分为两组,分别采取胃镜下钛夹治疗与内镜下局部注射的对应治疗,效果显著,现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集六盘水市水矿控股集团总医院收治的86例消化性溃疡出血患者临床资料,按照不同的治疗方法,分为观察组与对照组,每组均为43例。观察组中男24例,女19例,年龄18-77岁,平均年龄为45.8岁±5.4岁。其中十二指肠溃疡19例、胃溃疡17例、复合型溃疡10例。对照组男27例,女16例,年龄19-77岁,平均年龄为46.6岁±5.2岁。其中十二指肠溃疡18例、胃溃疡16例、复合型溃疡9例; <3 mm的血管性出血55例; >3 mm的血管性出血31例。两组患者在性别、年龄、溃疡类型及病情等上差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 观察组采取胃镜下钛夹治疗,在术前指导患者进行胃镜检查,术中行心电图监测及输液,进镜后明确出血部位。在胃内存血较多的情

况下,采取高压冲水即可明确出血部位<sup>[4]</sup>. 将钛夹张开,对准病灶钳夹,钳夹时一同钳夹病灶两侧的正常组织,据病灶的大小而决定钛夹使用的数量,确定止血夹已夹牢病灶及完全止血后退镜,即可完成治疗。胃镜下操作时间平均时间为20 min,在术后给予患者实施抑酸、保护胃黏膜等药物治疗,钛夹自行脱落排出。对照组进行内镜下局部注射的对应治疗,指导患者进行胃镜检查后,在胃镜直视下,用黏膜注射针注射1:10000肾上腺素生理盐水在溃疡出血病灶的周围及裸露血管旁,注射4点不等,每点2.0 mL,直至周围黏膜肿胀变白,无出血后,即可完成治疗操作<sup>[5]</sup>。

**1.2.2 观察指标:** 比较两组患者临床疗效及1、3 d止血效果。临床疗效评价标准: (1)显效: 出血停止,大便潜血试验转阴,血压、脉搏及心率恢复正常; (2)有效: 无明显出血,血压、脉搏及心率恢复好转; (3)无效: 经内镜观察仍有持续出血,上述症状均无明显改善<sup>[6]</sup>. 总有效率 = (显效+有效)/总例数×100%。

**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 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗总有效率的比较** 观察组患者治疗显效率和总有效率均显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )(表1)。

**2.2 两组患者1、3 d止血率的比较** 观察组患者1、3 d止血率均显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )(表2)。

## 3 讨论

消化系出血是临床中一种常见的病症,多伴有溃疡性出血<sup>[7]</sup>. 消化性溃疡出血的发病机制是: 溃疡底部的潜行动脉管炎扩张,从而形成假动脉瘤破裂引起的。另有少数患者是由溃疡底部凸出的动脉受到胃酸腐蚀引起的<sup>[8]</sup>. 消化性溃疡出血在临床中的治疗方法包括局部药物注射、药物喷洒、手术、电凝及激光等,但各种治疗方法的疗效、操作、经济性等方面不一,如电凝、激光等治疗均是利用热效应,通过促进组织蛋白凝固而起到止血的作用,不仅对足量的损伤较大,且容易引发消化道大出血等并发症<sup>[9]</sup>. 因此选用一种安全、有效的治疗方法对消化性溃疡出血患者进行治疗非常关键。

表 1 两组治疗总有效率的对比  $n = 43, n(\%)$ 

分组	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	27(62.79) <sup>a</sup>	14(32.56)	2(4.65) <sup>a</sup>	95.35 <sup>a</sup>
对照组	16(37.21)	17(39.53)	10(23.26)	76.74

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.表 2 两组患者1、3 d止血率比较  $n = 43, n(\%)$ 

分组	1 d止血率	3 d止血率
观察组	39(90.70) <sup>a</sup>	43(100.00) <sup>a</sup>
对照组	30(69.77)	32(74.42)

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

近年来,随着内镜技术在临床中的广泛应用,经内镜金属夹钳夹术在消化道急性出血的临床治疗中得到人们的一致认可<sup>[10]</sup>.经内镜金属夹止血多应用在血管直径 $< 3$  mm的病灶上,特别适用在消化性溃疡出血、消化道息肉术后出血及肿瘤出血等出血病症<sup>[11]</sup>.临床中多主张在保守治疗后止血效果不良或止血无效的情况下采用钛夹钳夹止血,其作用机制和外科血管缝扎止血手术相同,均是一种物理性机械止血方法,能准确、有效地钳夹出血灶,并有效截断血流,使创口良好封闭,从而起到快速止血与永久止血的作用<sup>[12]</sup>.另外,局部经过炎性过程,使肉芽组织形成,从而有利于促进患者创口的愈合.另外,术者在镜下能快速找到溃疡出血灶,以便将镜头的角度调整好,并在助手的配合下采用钛夹钳夹将出血病灶夹出,以起到止血的作用.而且,采用钛夹钳夹止血,患者对操作的耐受性比较强,且不容易引起黏膜变性,对溃疡的修复及愈合无影响.有学者认为,恶性溃疡出血病灶周围的组织质脆或质硬、弥漫性黏膜出血,当出血病灶 $> 3$  mm时,都不适于使用金属夹止血;而溃疡底部血管性出血,如果采用夹闭止血,容易导致再出血现象的发生<sup>[13]</sup>.

近年来,随着临床中钛夹的型号越来越多,临床中对 $> 3$  mm血管性出血患者也能选择适用的钛夹,其起到止血的效果.对于溃疡底部及胃小弯出血患者,不仅需要选用合适型号的钛夹,对术者的操作要求也非常高,在手术中对视野的清晰度要求比较高,以便激昂出血病灶充分显露出来.在消化性溃疡出血的治疗中,钛夹钳

夹的张开必须要充分,角度也要和病灶呈直角,且钳夹要迅速,力度适中,避免导致金属夹持放器装置损坏<sup>[14]</sup>.患者在接受钛夹钳夹止血后,还要用生理盐水或者去甲肾上腺素进行反复喷洒,以观察患者是否完全止血.在内镜治疗结束后,还要继续进行抑酸治疗,不仅能有效增加患者的止血效果,还能减少溃疡性出血的再发生.临床研究表明,对消化性溃疡出血患者采用胃镜下钛夹治疗,能快速止血,且安全可靠,术后3-4 wk的溃疡面愈合良好,但在治疗前必须要明确治疗的适应证,以便采取适当型号的钛夹钳夹进行治疗<sup>[15]</sup>.Sung等<sup>[16]</sup>的报道对56例消化性溃疡出血采用胃镜下钛夹治疗,患者的及时止血率为96.4%,其认为对胃镜下钛夹治疗消化性溃疡出血,具有止血时间短、疗效显著,且不影响溃疡愈合的作用.

在本次研究中,对观察组患者采用胃镜下钛夹治疗,其治疗的总有效率为95.35%,明显优于对照组的76.74%,且观察组的1、3 d止血率均明显优于对照组.由此可见,对消化性溃疡出血患者采用胃镜下钛夹治疗,止血效果快速,且不易引发复发性出血,不影响溃疡的愈合,安全可靠,值得推广.

#### 4 参考文献

- 殷冬林,王健.消化性溃疡并出血的治疗进展.实用临床医学 2010; 11: 136-138
- Lee YY, Noridah N, Syed Hassan SA, Menon J. Absence of *Helicobacter pylori* is not protective against peptic ulcer bleeding in elderly on offending agents: lessons from an exceptionally low prevalence population. *PeerJ* 2014; 2: e257 [PMID: 2468841 DOI: 10.7717/peerj.257]
- 李洁,张龙.内镜下金属钛夹与注射止血治疗老年人上消化道出血疗效比较.中国医药导报 2010; 7: 48-49
- 马敏俊,江建华.内镜下钛夹治疗消化性溃疡出血48例临床观察.中国内镜杂志 2011; 17: 667-668
- 黄妍,曾昆,肖政,陈艳.急诊胃镜下药物喷洒与药物注射治疗非静脉曲张性上消化道出血的疗效.世界华人消化杂志 2013; 21: 2096-2099
- Laursen SB, Møller Hansen J, Andersen PE, de Muckadell OB. Prophylactic arterial embolization in high-risk peptic ulcer bleeding after endoscopic hemostasis is achieved: a new step - authors' reply. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 774 [PMID: 24689745 DOI: 10.3109/00365521.2014.904398]
- 雷天霞,史美娜,雷晓毅,徐桂华,黄玉林.老年上消化道出血210例.世界华人消化杂志 2012; 20: 3164-3166
- 周虹,吕农华.消化性溃疡并出血高危因素的研究进展.世界华人消化杂志 2010; 18: 3544-3547
- Gururatsakul M, Holloway RH, Bellon M, Bartholomeusz D, Talley NJ, Holtmann GJ. Complicated and uncomplicated peptic ulcer disease: altered symptom response to a nutrient challenge linked to gastric motor dysfunction. *Digestion* 2014; 89:

#### ■相关报道

近年来,随着临床中钛夹的型号越来越多,临床中对 $> 3$  mm血管性出血患者也能选择适用的钛夹,其起到止血的效果.

## ■同行评价

本研究内容实用, 讨论丰富, 虽然新颖性一般, 但有一定的可读性。

- 239-246 [PMID: 24903331]
- 10 苏燕波, 唐建光, 刘晓敏, 廖日斌. 急诊内镜对消化性溃疡出血进行Forrest分级的临床应用. 中国内镜杂志 2011; 17: 247-250, 254
- 11 Yang SC, Chen JC, Tai WC, Wu CK, Lee CH, Wu KL, Chiu YC, Wang JH, Lu SN, Chuah SK. The influential roles of antibiotics prophylaxis in cirrhotic patients with peptic ulcer bleeding after initial endoscopic treatments. *PLoS One* 2014; 9: e96394 [PMID: 24788341 DOI: 10.1371/journal.pone.0096394]
- 12 秦川淞, 李政文, 吕黄勇, 尧登华. 胃镜下钛夹治疗消化性溃疡出血30例临床疗效分析. 西南国防医药 2011; 21: 745-746
- 13 Solakoglu T, Koseoglu H, Atalay R, Sari SO, Yurekli OT, Akin E, Bolat AD, Buyukasik S, Ersoy O. Impact of anti-aggregant, anti-coagulant and non-steroidal anti-inflammatory drugs on hospital outcomes in patients with peptic ulcer bleeding. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 113-119 [PMID: 24705149 DOI: 10.4103/1319-3767.129476]
- 14 Loffroy R. Prophylactic arterial embolization in high-risk peptic ulcer bleeding after endoscopic hemostasis is achieved: a new step. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 772-773 [PMID: 24730373 DOI: 10.3109/00365521.2014.898785]
- 15 张东伟, 许树长, 王志荣, 杨长青. 内镜下金属钛夹与注射止血治疗急性非静脉曲张性上消化道出血疗效观察. 中华实用诊断与治疗杂志 2013; 27: 931-932
- 16 Sung JJ, Suen BY, Wu JC, Lau JY, Ching JY, Lee VW, Chiu PW, Tsoi KK, Chan FK. Effects of intravenous and oral esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers after endoscopic therapy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1005-1010 [PMID: 24777150 DOI: 10.1038/ajg.2014.105]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利





# 广西高校学生慢性便秘的流行病学调查

赵 励, 吴泉霞, 谭至柔, 秦荔荣, 黄 雪

赵励, 吴泉霞, 谭至柔, 秦荔荣, 黄雪, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

赵励, 在读硕士, 主要从事胃肠动力障碍性疾病的研究。

广西自然科学基金资助项目, No. 2010GXNSFA013143

作者贡献分布: 此课题由谭至柔、秦荔荣、黄雪及赵励设计; 调查过程由赵励与吴泉霞完成; 数据分析由赵励与吴泉霞完成; 本论文写作由赵励与谭至柔完成。

通讯作者: 谭至柔, 主任医师, 硕士生导师, 530021, 广西壮族自治区南宁市青秀区双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科。zhirout@126.com

电话: 0771-5356501

收稿日期: 2014-05-22 修回日期: 2014-07-12

接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-18

## Epidemiological investigation of chronic constipation in college students in Guangxi

Mai Zhao, Quan-Xia Wu, Zhi-Rou Tan, Li-Rong Qin, Xue Huang

Mai Zhao, Quan-Xia Wu, Zhi-Rou Tan, Li-Rong Qin, Xue Huang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China  
Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2010GXNSFA013143

Correspondence to: Zhi-Rou Tan, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Qingxiu District, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zhirout@126.com

Received: 2014-05-22 Revised: 2014-07-12

Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the epidemiology of chronic constipation (CC) in college students in Guangxi, and to explore the possible pathogenesis of CC.

**METHODS:** A cross-sectional survey was conducted in a representative population of college students ( $n = 2068$ ), which were selected from four colleges in Guangxi using randomized, stratified, multistage sampling methodology. The data were analyzed by Logistic regression.

**RESULTS:** Overall, 128 responders (6.19%) had CC. The prevalence of CC in males and females was 4.89% and 7.01%, respectively. Straining (78.13%), incomplete evacuation (62.5%) and hard stools (51.56%) were frequent symptoms.

To treat constipation, 76.56% of CC patients chose diet modification, and only 16.41% received drug intervention. Severe CC patients accounted for 10.16% of all CC patients. The proportion of CC patients who had gastroesophageal reflux symptoms and/or indigestion symptoms increased significantly ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that regular defecation ( $OR = 0.345$ ) could reduce the probability of constipation, and hemorrhoids ( $OR = 2.976$ ), family history of constipation ( $OR = 2.290$ ), SDS score more than 41 ( $OR = 1.729$ ), and epigastria discomfort ( $OR = 1.744$ ) could increase the probability of constipation.

**CONCLUSION:** The prevalence of CC in college students in Guangxi is 6.19%. The most common symptoms of CC are straining, incomplete evacuation and hard stools. The proportion of severe CC patients is low. Most of CC patients chose diet modification to treat constipation, and less than 20% of patients received drug intervention. CC combined with gastroesophageal reflux symptoms and/or indigestion symptoms is frequent. Risk factors for CC are related to life style, hemorrhoids, family history of constipation and psychological factors.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Constipation; Epidemiology; Risk factors; College students

Zhao M, Wu QX, Tan ZR, Qin LR, Huang X. Epidemiological investigation of chronic constipation in college students in Guangxi. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 4021-4026 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4021.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.4021>

## 摘要

**目的:** 了解广西区内高校学生慢性便秘(chronic constipation, CC)的患病率、症状特点、相关因素, 探讨大学生慢性便秘的流行病学特点, 进一步探索慢性便秘的病因, 为防治慢性便秘提供参考资料。

## ■背景资料

高校学生有着与普通人群不一样的学校集体饮食、宿舍居住环境、作息时间及学习及就业压力, 国内对高校学生便秘的研究较为缺乏。

## ■同行评议者

李华山, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院肛肠科

## ■ 研究前沿

本研究旨在了解广西区内高校学生慢性便秘的患病率、症状特点及危险因素,以期了解大学生CC的流行病学特点,进一步探索慢性便秘的病因,为防治便秘提供参考资料。

**方法:**采用分层整群随机抽样的方法,对广西部分高校在校大学生进行慢性便秘调查,运用多因素Logistic回归分析进行慢性便秘的相关因素分析。

**结果:**回收有效问卷2068份,共检出128例符合诊断标准的慢性便秘患者,患病率为6.19%。其中男39例,患病率为4.89%;女89例,患病率为7.01%。慢性便秘患者各项症状中所占比例前3位为排便费力(78.13%)、排便不尽感(62.5%)、粪便呈团块或硬结状(51.56%)。重度便秘患者占全部便秘者的10.16%,对待自身便秘76.56%患者选择饮食调节,选用药物治疗者只占16.41%。伴有胃食管反流症状和/或消化不良症状的CC患病率明显增加,均 $P<0.05$ 。Logistic回归分析结果显示,定时排便( $OR = 0.345$ )可减少便秘的发生,患有痔疮( $OR = 2.976$ )、直系亲属有便秘( $OR = 2.290$ )、SDS粗分 $>41$ 分( $OR = 1.729$ )、常有上腹不适( $OR = 1.744$ )可增加便秘患病危险。

**结论:**广西高校在校大学生慢性便秘的患病率为6.19%。最常见的慢性便秘症状为排便费力、排便不尽感、粪便呈团块或硬结状。重度便秘患者所占比例低,大部分患者对待便秘选用饮食调节,少于1/5患者选用药物治疗。伴有胃食管反流症状和/或消化不良症状的人群较正常组CC患病率明显增加。慢性便秘的危险因素与生活方式、痔疮、便秘家族史、心理因素等多方面相关。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:**便秘; 流行病学; 危险因素; 大学生

**核心提示:**本文对广西部分高校在校大学生进行慢性便秘(chronic constipation, CC)调查,得出结论:广西高校在校大学生CC的患病率为6.19%,CC的危险因素与生活方式、痔疮、便秘家族史、心理因素等多方面相关。

赵励, 吴泉霞, 谭至柔, 秦荔荣, 黄雪. 广西高校学生慢性便秘的流行病学调查. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 4021-4026  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4021.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.4021>

## 0 引言

慢性便秘(chronic constipation, CC)表现为排便次数减少、粪便干硬和/或排便困难,病程至少6 mo。近年来,国内对便秘的流行病学研究越来越多、越来越深入,特别是对某些特殊群体(如

老年人、女性、儿童)的研究更是被受重视。但对于高校学生这一特殊人群的研究较为缺乏。高校学生有着与普通人群不一样的学校集体饮食、宿舍居住环境、作息时间、学习及就业压力,大学生便秘是否也有其特点呢?虽然便秘并不威胁生命或导致身体衰弱,但其严重影响着大学生的身心健康及学习效率。本研究通过调查广西壮族自治区内四所高校学生慢性便秘情况,旨在了解广西区内高校学生慢性便秘的患病率、症状特点及危险因素,以期了解大学生CC的流行病学特点,进一步探索慢性便秘的病因,为防治便秘提供参考资料。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2013-06/2013-10对广西区内部分高校在校大学生进行问卷调查。采用分层整群随机抽样法,抽取了广西医科大学、广西师范大学、广西师范学院及广西大学作为调查学校。以学校作为I级,各抽取2-4个学院,再以学院作为II级,各抽若干个班级(III级),逐级抽签,抽到的班级即为整体抽样单位。调查人员为消化内科医师、消化内科研究生及经过调查培训合格的各院校大学生或研究生。

### 1.2 方法

**1.2.1 问卷调查:**参照北京协和医院慢性便秘调查问卷<sup>[1]</sup>,并结合慢性便秘的临床特点,制定慢性便秘调查问卷。问卷第一部分包括性别、年龄、身高、体质量、就读专业、便秘的具体症状、便秘的病程、对待便秘的处理方式、便秘服药选择情况、排便习惯、有无痔疮、有无便秘家族史、有无伴随其他消化道症状、生活学习压力、性格特点、既往史、运动情况、生活饮食习惯等100余项内容。第二部分内容包括Zung抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS),其对CC患者的精神心理状态进行评估。

**1.2.2 CC的诊断参照功能性便秘罗马III标准:**(1)近3 mo中,具有以下2项或2项以下表现:至少1/4的排便感到费力,至少1/4的排便为团块或硬结状,至少1/4的排便有不尽感,至少1/4的排便有肛门直肠阻塞感,至少1/4的排便需用手法协助,每周排便少于3次;(2)病程至少6 mo。

**1.2.3 重度便秘患者的筛选:**根据2013年中国慢性便秘诊治指南,参照吴嘉媛<sup>[1]</sup>及肖立宁等<sup>[2]</sup>的研究,问卷中存在以下5项中的任何一项,则判断为重度便秘:(1)排便费力程度为非常费力;(2)

表 1 便秘和胃肠动力障碍症状的关系

胃肠动力障碍症状	n	合并便秘(n)	比例(%)	$\chi^2$ 值	P值
胃食管反流				10.995	0.001
有	308	32	10.39		
无	1760	96	5.45		
消化不良				11.064	0.001
有	857	71	8.28		
无	1211	57	4.71		

## ■相关报道

Sanchez等叙述了慢性便秘对人们生活及健康的影响, 其使医疗费用增加, 增加了经济负担。

几乎每次均需要或经常需要用手协助排便; (3) 每次排便时间>60 min; (4) 需要持续使用通便药且时间>3 mo; (5) 排便次数每周<1次。

1.2.4 胃肠动力障碍具体症状: 胃食管反流症状包括反酸、烧心; 消化不良症状包括嗝气、早饱、恶心、呕吐、上腹部不适症状。

**统计学处理** 将全部原始资料双人录入Excel, 核对差错后, 进行统计。采用SPSS16.0软件包进行单因素及多因素Logistic回归分析、 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况 本次调查共发放问卷2300份, 回收2156份, 回收率为93.74%。剔除字迹模糊难辨、漏填重要项目、明显失真问卷, 有效应答2068份, 有效应答率为95.99%。

2.2 慢性便秘患病率及其性别分布特征 本研究中共调查了2068名在校大学生, 年龄17-32岁。其中男生798人, 女生1270人, 男女比约为1:1.59。共检出128例符合慢性便秘诊断标准的CC患者, 患病率为6.19%。其中男39例, 患病率为4.89%; 女89例, 患病率为7.01%, 男女患病率比为1:1.43( $\chi^2=3.796$ ,  $P=0.051$ ), 差异无显著性。

2.3 慢性便秘患者各症状的发生情况 128名慢性便秘患者, 其中男39例, 女89例, 各项症状中排便费力占比例最高, 为78.13%, 依次为排便不尽感(62.5%)、粪便呈团块或硬结状(51.56%)、每周排便<3次(25.78%)、排便时有肛门直肠阻塞感(19.53%), 需用手法协助排便占最低比例(4.69%)。

2.4 慢性便秘患者处理便秘的方式 本调查中调查了慢性便秘患者如何处理便秘, 选择中包含有“饮食调节”的有98例, 占76.56%; 选择含“体育锻炼”的有28例, 占21.88%; 选择含“自己买药”的有13例, 占10.16%; 选择含“去医院”的有8例, 占6.25%。慢性便秘患者对自身便

秘选用药物治疗的共有21例(16.41%), 其中只有2例(1.56%)选择2种以上药物。

2.5 重度便秘的患病率 在慢性便秘患者中, 符合重度便秘诊断的有13例, 占10.16%。此13例中, 每次排便时间>60 min的2例, 排便非常费力的有7例、几乎每次均需要或经常需要手法协助排便的7例, 其中有3例同时有排便非常费力及每次排便均需手法协助症状。

2.6 便秘和胃肠动力障碍症状的关系 便秘常合并胃肠动力障碍症状, 表1结果显示, 伴有胃食管反流症状与无胃食管反流症状组相比, CC患病率明显增加, 经 $\chi^2$ 检验,  $\chi^2=10.995$ ,  $P=0.001$ 。同样的, 伴有消化不良症状的CC患病率10.39%, 无消化不良症状组的CC患病率为4.71%, 经 $\chi^2$ 检验,  $\chi^2=11.064$ ,  $P=0.001$ 。

### 2.7 慢性便秘的影响因素

2.7.1 慢性便秘相关因素的Logistic回归单因素分析: 将单变量引入Logistic非条件回归模型, 当 $P<0.05$ 认为有统计学意义。结果显示(表2), 定时排便、素食、增加蔬菜及水果摄入量能减少便秘发生; 患有痔疮、有便秘家族史、生活学习压力大、SDS粗分>41分、SAS粗分>40分、反酸、烧心、早饱、恶心、上腹部不适、经常食用油脂大食物及腌菜增加便秘患病危险。

2.7.2 慢性便秘相关因素的Logistic回归多因素分析结果: 在单因素Logistic回归分析的基础上, 进行多因素Logistic回归分析, 当 $P<0.05$ 认为有统计学意义。结果显示(表3), 定时排便可减少便秘的发生, 患有痔疮、直系亲属有便秘、SDS粗分>41分、常有上腹不适可增加便秘患病危险。

## 3 讨论

3.1 广西部分高校学生慢性便秘患病率分析 目前国内报道的各地普通人群成年人慢性便秘的患病率多在3%-5%之间<sup>[3-7]</sup>。阚志超等<sup>[8]</sup>使用自定义便秘诊断标准调查天津市普通人群, CC



## ■应用要点

本研究通过探讨广西高校学生慢性便秘的流行病学特点,进一步探索慢性便秘的病因,为防治慢性便秘提供参考资料。

表 2 慢性便秘相关因素Logistic回归单因素分析结果

暴露因素	$\beta$	S.E.	Wald	Sig.	OR	95%CI
定时排便	-1.043	0.187	31.040	0.000	0.352	0.244-0.508
痔疮	1.347	0.208	41.962	0.000	3.844	2.558-5.777
直系亲属有便秘	1.128	0.198	32.382	0.000	3.089	2.095-4.555
生活学习压力						
小, 轻松应付			10.986	0.012		
大, 难以承受	0.732	0.434	2.850	0.091	2.079	0.889-4.864
大, 尚可承受	0.139	0.356	0.152	0.696	1.149	0.572-2.308
中等	-0.272	0.357	0.578	0.447	0.762	0.378-1.535
每日蔬菜水果量(g)						
<100			8.559	0.036		
100-200	-0.265	0.197	1.809	0.179	0.767	0.521-1.129
200-400	-0.766	0.308	6.195	0.013	0.465	0.254-0.850
>400	-1.067	0.603	3.129	0.077	0.344	0.106-1.122
SDS	0.925	0.184	25.244	0.000	2.521	1.758-3.617
SAS	0.700	0.187	14.041	0.000	2.013	1.396-2.903
反酸	0.569	0.246	5.360	0.021	1.766	1.091-2.859
烧心	0.681	0.309	4.845	0.028	1.976	1.077-3.622
早饱	0.546	0.250	4.767	0.029	1.727	1.057-2.819
恶心	0.610	0.230	7.009	0.008	1.840	1.172-2.891
上腹不适	0.804	0.207	15.150	0.000	2.235	1.491-3.352
油脂大食物	0.555	0.203	7.456	0.006	1.743	1.170-2.596
素食	-0.435	0.183	5.653	0.017	0.647	0.452-0.926
腌菜	0.929	0.249	13.859	0.000	2.532	1.552-4.128

SDS: 抑郁自评量表; SAS: 焦虑自评量表。

表 3 慢性便秘相关因素Logistic回归多因素分析结果

暴露因素	$\beta$	S.E.	Wald	Sig.	OR	95%CI
定时排便	-1.064	0.199	28.710	0.000	0.345	0.234-0.509
痔疮	1.091	0.236	21.309	0.000	2.976	1.873-4.729
直系亲属有便秘	0.828	0.218	14.480	0.000	2.290	1.494-3.508
SDS	0.548	0.244	5.042	0.025	1.729	1.072-2.789
上腹不适	0.556	0.221	6.302	0.012	1.744	1.130-2.692

拟合优度检验:  $\chi^2 = 7.014$ ,  $P = 0.535$ . SDS: 抑郁自评量表。

患病率为11.6%; 北京地区为6.07%<sup>[9]</sup>. 普通人群功能性便秘的患病率普遍偏高, 国内多地区大样本的调查结果6%<sup>[10]</sup>, 台湾地区功能性便秘(functional constipation, FC)患病率为8.5%<sup>[11]</sup>, 香港为14.3%<sup>[12]</sup>. 关于大学生便秘的调查研究较少. 魏柏等<sup>[13]</sup>对武汉大学在校1257名大一学生进行调查, 结果显示便秘患病率为14.32%; 黄梅<sup>[14]</sup>调查成都高校580名在校大学生, 便秘患病率为22.4%. 本调查广西高校学生慢性便秘患病率6.19%与北京地区的6.07%<sup>[9]</sup>相近, 高于国内大部分人群. 诊断标准不同是造成此结果的原因之

一. 西班牙一项基于普通人群的调查发现, 使用自拟标准、罗马 I 和罗马 II 标准的患病率分别为29.5%、19.2%和14.0%<sup>[15]</sup>. 国内各地调查选用标准以罗马 II 标准多见, 亦有不少为自拟标准. 同是对在校大学生的调查, 本调查的结果CC患病率6.19%远远低于魏柏等<sup>[13]</sup>的14.32%及黄梅<sup>[14]</sup>的22.4%. 除了所使用诊断标准及对标准把握的不同外, 样本量的不同亦可能是造成结果差异原因之一. 我国地域辽阔、民族众多, 各地饮食习惯、文化有着巨大的差别, CC的患病率存在差异与此亦有关系.

国内外绝大多数调查研究显示, 女性CC的患病率高于男性<sup>[10,16-18]</sup>。本调查结果显示男女患病率差异无显著性, 与现报道的大多数研究结果不一致。大学生这一特殊群体的年龄(17-32岁)层次可能是造成结果差异的原因之一。另外, 选择偏倚亦可能是原因之一。

**3.2 慢性便秘的症状分析** 根据目前报道的流行病学调查结果, 绝大多数研究显示排便费力在慢性便秘患者症状谱中所占比例最高。美国的一项调查显示, 便秘最普遍的临床表现为排便费力(79%), 排便费力、硬便和腹胀是最令人困扰的前3位症状<sup>[19]</sup>。张怀星<sup>[20]</sup>的调查中显示, 186例慢性便秘患者中, 有132例有排便费力症状, 占70.9%; 其次为硬便、排便次数每周<3次, 各占60.2%、54.8%。肖立宁等<sup>[2]</sup>的研究结果表明慢性便秘症状谱中占前3位的分别为排便费力(68.9%)、硬便(63%)、排便次数<3次/wk(51%)。本研究的结果与之基本一致, 排便费力(78.13%)、排便不尽感(62.5%)及硬便(51.56%)占慢性便秘患者症状谱中的前3位。但亦有不同之处, 排便不尽感(62.5%)所占比例比硬便(51.56%)的高, 但其中的原因尚不清楚, 尚需进一步更深入研究。

我国北京地区的一项调查显示, 3009例次慢性便秘患者中有重度便秘患者649例次, 占21.6%<sup>[21]</sup>。肖立宁等<sup>[2]</sup>对上海部分医院门诊就诊患者进行调查, 共有177例符合慢性便秘诊断, 其中符合重度便秘诊断标准的有110例, 占62.1%。本研究中重度便秘患者占有便秘患者的10.16%, 远远低于北京(21.6%)及上海地区(62.1%)。其中可能原因是: 北京和上海地区的调查对象均为门诊患者; 而本研究的调查对象为身体健康的在校大学生。因对普通人群中的调查很少有涉及重度便秘患者的统计, 无法得知普通人群重度便秘的患病率。

便秘常合并胃肠动力障碍症状: 调查结果显示, 伴有胃食管反流症状和/或消化不良症状的CC患病率明显增加, 均 $P<0.05$ 。但便秘与胃肠动力障碍症状两者间的因果关系并无定论。因此, 在治疗方面应当综合考虑。如果考虑便秘是因, 则应针对便秘治疗, 随着便秘症状的改善, 消化不良及胃食管反流症状亦会好转; 否则, 则应进一步寻找两者共同的病因或其他原因。

**3.3 慢性便秘的治疗选择** 本研究调查了慢性便秘患者如何处理便秘。从结果中可以看出, 大部分患者(76.56%)对待自身便秘选择饮食调节, 选

用药物治疗者只占16.41%。本研究认为, 大学生便秘病情相对较轻, 通过饮食调节、体育锻炼等能得到一定缓解; 另一方面亦可能是其对待便秘的治疗不够重视。

**3.4 慢性便秘的危险因素分析** 慢性便秘的病因复杂。目前普遍认为慢性便秘与年龄、性别、饮食、药物、心理因素、便秘家族史、痔疮有关, 还有部分研究认为职业、文化程度、居住环境、体质量、长时间静坐等因素亦是便秘的危险因素。本研究在单因素Logistic回归分析的基础上进行多因素分析, 结果显示, 定时排便可减少便秘的发生, 患有痔疮、直系亲属有便秘、SDS粗分>41分、常有上腹不适可增加便秘患病危险; 性别、体质量、运动、学习生活压力、女性痛经、饮酒史、饮食规律、蔬菜水果摄入量、辛辣食物、粗粮、油脂大食物、牛奶及豆制品等与慢性便秘无相关。

国外有学者认为运动和高纤维食物可以预防和改善便秘<sup>[22]</sup>, 但亦有报道提出运动与便秘的发生无相关<sup>[23]</sup>, 增加膳食纤维无助于改善便秘情况<sup>[24]</sup>。本研究多因素Logistic回归分析结果显示, 运动、经常食用水果蔬菜和粗粮与慢性便秘无相关( $P>0.05$ ); 但发现定时排便可减少便秘的患病危险。因此, 本研究考虑生活习惯可能是慢性便秘发生的重要影响因素之一。

较多的研究指出, 有阳性便秘家族史的人群比无家族史的人群发生便秘的可能性明显升高<sup>[3,4,10]</sup>, 此在儿童的慢性便秘研究中更为常见。本研究结果亦表明了直系亲属中有便秘患者的调查对象更易患便秘。此可能与遗传因素及生活环境等有关。

精神心理因素是影响胃肠功能的重要因素, 精神心理异常与胃肠功能性疾病相关联已是不争的事实。众多研究认为, 焦虑、抑郁及生活不良事件是便秘的危险因素。Cheng等<sup>[12]</sup>的研究发现, 便秘患者焦虑、抑郁积分明显高于对照组, 且在女性患者更多见。本调查单因素分析结果表明, 抑郁和焦虑均与便秘相关; 多因素分析结果表明, SDS粗分>41分者增加便秘患病危险。但是, 便秘亦可作为一种躯体化症状伴随焦虑和/或抑郁等精神心理障碍的发生而出现, 目前关于两者间的因果关系尚无定论。便秘可能是精神心理障碍的一个躯体化症状, 亦可能是便秘导致或加重精神心理障碍。

总之, 广西高校在校大学生慢性便秘的患病率为6.19%; 最常见的慢性便秘症状为排便费

#### ■名词解释

便秘: 表现为排便次数每周少于3次、粪便干硬和/或排便困难。排便困难包括排便费力、排出困难、排便不尽感、排便费时及需手法协助排便。慢性便秘的病程至少为6 mo。

## ■同行评价

全文结构严谨,行文流畅,资料可靠,可以信赖.

力、排便不尽感、粪便呈团块或硬结状;重度便秘患者所占比例低,大部分患者对待便秘选用饮食调节,少于1/5患者选用药物治疗;伴有食管反流症状和/或消化不良症状的人群较正常组CC患病率明显增加;慢性便秘的危险因素与生活方式、痔疮、便秘家族史、心理因素等多方面相关.

## 4 参考文献

- 1 吴嘉媛. 女性便秘特点的调查分析. 北京: 中国协和医科大学, 2008
- 2 肖立宁, 李桂香, 耿瑞慧, 孔祥毓, 高峻, 金震东, 李兆申. 慢性便秘临床特点及相关因素调查177例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 413-417
- 3 叶飞, 王巧民, 胡莹. 合肥地区部分健康体检人群慢性便秘调查及相关因素分析. 安徽医学 2011; 32: 251-253
- 4 唐伟, 王巧民, 李明忠, 陈久红, 张旭. 六安市慢性便秘流行病学调查. 安徽医药 2008; 12: 426-429
- 5 向国春, 龙庆林, 刘利, 孙英姿, 房殿春. 重庆市人群便秘患病率流行病学研究. 重庆医学 2004; 33: 1541-1541
- 6 熊理守, 陈曼湖, 陈惠新. 广东省社区人群慢性便秘的流行病学研究. 中华消化杂志 2004; 24: 488-491
- 7 尉秀清, 陈曼湖. 广州市居民功能性便秘流行病学调查. 胃肠病学和肝病杂志 2001; 10: 150-151
- 8 阚志超, 姚宏昌, 龙治平, 刘之武, 韩玉山, 张志广, 王东旭, 杨强, 丁刚. 天津市成年人慢性便秘调查及相关因素分析. 中华消化杂志 2004; 24: 612-614
- 9 郭晓峰, 柯美云, 潘国宗, 韩少梅, 方秀才, 鲁素彩, 郭慧平. 北京地区成人慢性便秘整群、分层、随机流行病学调查及其相关因素分析. 中华消化杂志 2002; 22: 637-638
- 10 Zhao YF, Ma XQ, Wang R, Yan XY, Li ZS, Zou DW, He J. Epidemiology of functional constipation and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1020-1029 [PMID: 21848795 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04809.x]
- 11 Lu CL, Chang FY, Chen CY, Luo JC, Lee SD. Significance of Rome II-defined functional constipation in Taiwan and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 429-438 [PMID: 16842471 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02949.x]
- 12 Cheng C, Chan AO, Hui WM, Lam SK. Coping strategies, illness perception, anxiety and depression of patients with idiopathic constipation: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 319-326 [PMID: 12895216]
- 13 魏柏, 余保平. 大学生便秘情况的流行病学调查及危险因素分析. 胃肠病学和肝病杂志 2006; 15: 167-169
- 14 黄梅. 成都市高校学生便秘流行病学研究. 成都: 成都中医药大学, 2009
- 15 Garrigues V, Gálvez C, Ortiz V, Ponce M, Nos P, Ponce J. Prevalence of constipation: agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in a population-based survey in Spain. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 520-526 [PMID: 14977649]
- 16 Irvine EJ, Ferrazzi S, Pare P, Thompson WG, Rance L. Health-related quality of life in functional GI disorders: focus on constipation and resource utilization. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1986-1993 [PMID: 12190165 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05843.x]
- 17 Sanchez MI, Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2011; 25 Suppl B: 11B-15B [PMID: 22114752]
- 18 左振魁, 韩佳瑞. 郑州市居民便秘流行病学调查. 中国肛肠病杂志 2012; 32: 50-52
- 19 Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 599-608 [PMID: 17305761 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03238.x]
- 20 张怀星. 慢性便秘临床特点及相关因素调查. 中国医药科学 2011; 1: 65-69
- 21 刘巍, 刘晓红, 方秀才, 周礼鲤, 杨希林, 柯美云, 赵洪川, 张玫, 谢鹏雁, 郝建宇. 北京地区门诊慢性便秘患者多中心流行病学调查. 胃肠病学 2010; 15: 95-98
- 22 Nakaji S, Tokunaga S, Sakamoto J, Todate M, Shimoyama T, Umeda T, Sugawara K. Relationship between lifestyle factors and defecation in a Japanese population. *Eur J Nutr* 2002; 41: 244-248 [PMID: 12474067 DOI: 10.1007/s00394-002-0380-4]
- 23 Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, Woehl JV, Hickam DH. Is constipation associated with decreased physical activity in normally active subjects? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 124-129 [PMID: 15654791 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40516.x]
- 24 Fishman L, Lenders C, Fortunato C, Noonan C, Nurko S. Increased prevalence of constipation and fecal soiling in a population of obese children. *J Pediatr* 2004; 145: 253-254 [PMID: 15289779 DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.04.022]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利





# Miles术与Dixon术治疗低位直肠癌的Meta分析

李德钢, 孔凡彪, 刘春强, 庞黎明

李德钢, 孔凡彪, 刘春强, 庞黎明, 广西中医药大学第一附属医院外二科 广西壮族自治区南宁市 530023

李德钢, 主治医师, 主要从事结肠癌的诊治, 尤其是腹腔镜下结肠癌根治术的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81360545

作者贡献分布: 李德钢与孔凡彪对此文所作贡献均等; 本综述由李德钢、孔凡彪及刘春强完成文献收集与数据提取工作; 本文写作由李德钢与孔凡彪完成; 庞黎明审核。

通讯作者: 庞黎明, 副教授, 副主任医师, 530023, 广西壮族自治区南宁市东葛路89-9号, 广西中医药大学第一附属医院外二科。kfb.32@163.com

电话: 0771-5848510

收稿日期: 2014-06-21 修回日期: 2014-07-22

接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-09-18

## Meta-analysis of oncological outcomes after abdominoperineal resection vs low anterior resection for lower rectal cancer

De-Gang Li, Fan-Biao Kong, Chun-Qiang Liu, Li-Ming Pang

De-Gang Li, Fan-Biao Kong, Chun-Qiang Liu, Li-Ming Pang, Department of Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of TCM, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81360545

Correspondence to: Li-Ming Pang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of TCM, 89-9 Dongge Road, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. kfb.32@163.com

Received: 2014-06-21 Revised: 2014-07-22

Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To compare the oncological outcome of abdominoperineal resection (APR) and low anterior resection (LAR) for lower rectal cancer.

**METHODS:** Publications that compared 5-year survival, local recurrence, circumferential resection margin (CRM) involvement rate, and complications were identified by literature search. A meta-analysis was performed to clarify the safety and feasibility of the two procedures with regards to several types of outcome measures.

**RESULTS:** A total of 11 studies met the inclu-

sion criteria, including 6544 cases. Analysis of these data showed that the LAR group was associated with a higher 5-year survival rate (pooled RR = 1.18, 95%CI: 1.08-1.30,  $P < 0.00001$ , random-effect). Local recurrence rate (pooled RR = 0.67, 95%CI: 0.57-0.78,  $P < 0.00001$ , fixed-effect) and CRM involvement rate (4 trials reported the data, pooled RR = 0.49, 95%CI: 0.38-0.62,  $P < 0.00001$ , random-effect) were significantly higher in the APR group than in the LAR group. Besides, the incidence of overall complications in the APR group was significantly higher than that in the LAR group (pooled RR = 0.60, 95%CI: 0.38-0.93,  $P = 0.02$ , random-effect).

**CONCLUSION:** Patients treated by APR have a higher rate of CRM involvement, higher local recurrence, and poorer prognosis than those by LAR. When performed with appropriate skill, LAR can be used safely with a better oncological outcome.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Low anterior resection; Abdominoperineal resection; Lower rectal cancer

Li DG, Kong FB, Liu CQ, Pang LM. Meta-analysis of oncological outcomes after abdominoperineal resection vs low anterior resection for lower rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 4027-4035 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4027.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.4027>

## 摘要

**目的:** 对于低位直肠癌的患者, 在腹会阴联合直肠癌根治术(Miles手术)与经腹直肠癌切除术(Dixon手术)两种术式之间选择最适术式存在一个很大的争议。本文旨在从循证医学角度为选择上述两种术式提供询证依据。

**方法:** 利用美国国立医学图书馆(Medline)、荷兰医学文摘(Embase)、医学生物中心(BioMed Central)、中国知网(CNKI)、万方数据(Wangfang)及中国生物医学文献数据库(CBM)等数据库搜索报道比较两种术式的5年

## ■背景资料

随着人们生活质量的提高, 越来越多的患者不再认同Miles术伴随而来的永久性结肠造口术。低位直肠癌的保肛手术方式(Dixon)也得到了越来越多的推荐。

## ■同行评议者

许剑民, 教授, 上海市复旦大学附属中山医院普外科

## ■ 研发前沿

本文通过系统回顾已公开发表的文献,首次比较了Miles术及Dixon术在治疗低位直肠癌的技术可行性、有效性及安全性。在本文涉及的研究领域缺乏大型的前瞻性随机试验(randomized controlled trial, RCT),这有待将来进一步研究。

生存率、局部复发率、CRM及术后并发症的发生率的文献,从而比较两种术式的安全性、可行性及最优性。

**结果:** 共有11篇文献符合要求,其中包括6544例手术。分析显示Dixon术的5年生存率更高(pooled RR = 1.18, 95%CI: 1.08-1.30,  $P < 0.00001$  random-effect), Miles术却伴随着更高的局部复发率(pooled RR = 0.67, 95%CI: 0.57-0.78,  $P < 0.00001$  fixed-effect)、CRM(4 trials reported the data, pooled RR = 0.49, 95%CI: 0.38-0.62,  $P < 0.00001$  random-effect)及术后并发症(pooled RR = 0.60, 95%CI: 0.38-0.93,  $P = 0.02$  random-effect)。

**结论:** Miles术后的患者局部复发率、CRM及并发症高于Dixon术后的患者,且行Miles术的患者肿瘤预后也不及选择Dixon术的患者。因此对于低位直肠癌的患者, Dixon术应优先考虑。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 低位直肠癌; 腹会阴联合直肠癌根治术; 经腹直肠癌切除术

**核心提示:** 本文结果提示Miles术后的肿瘤相关结局并不如Dixon术令人满意。且Miles术并不能降低环周切缘肿瘤侵犯率(circumferential resection margin)阳性率、局部复发率及并发症的发生。因此能够保留肛门功能、使患者免于背粪袋的Dixon手术应被低位直肠癌患者优先考虑。

李德钢, 孔凡彪, 刘春强, 庞黎明. Miles术与Dixon术治疗低位直肠癌的Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 4027-4035  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4027.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.4027>

## 0 引言

结直肠癌已成为全球排名第4的恶性肿瘤, 目前对于低位直肠癌患者, 具有保肛优势的Dixon手术已成为其主要的手术治疗方式。尽管选择Dixon术伴随着诸如大便失禁等术后高风险, 但低位直肠癌的患者更偏好于Dixon手术方式, 主要原因是因为此术式可以避免腹壁造瘘<sup>[1]</sup>。因此, Miles术便成为了保肛术不适用之后的备选项, 或者只有当肿瘤侵犯肛门括约肌或者低于1 cm时, Miles术才成为一个无奈的选择<sup>[2]</sup>。但是目前有文献[3,4]报道, 临床上采用Dixon手术治疗低位直肠癌的人数已达到采用Miles术的3-4

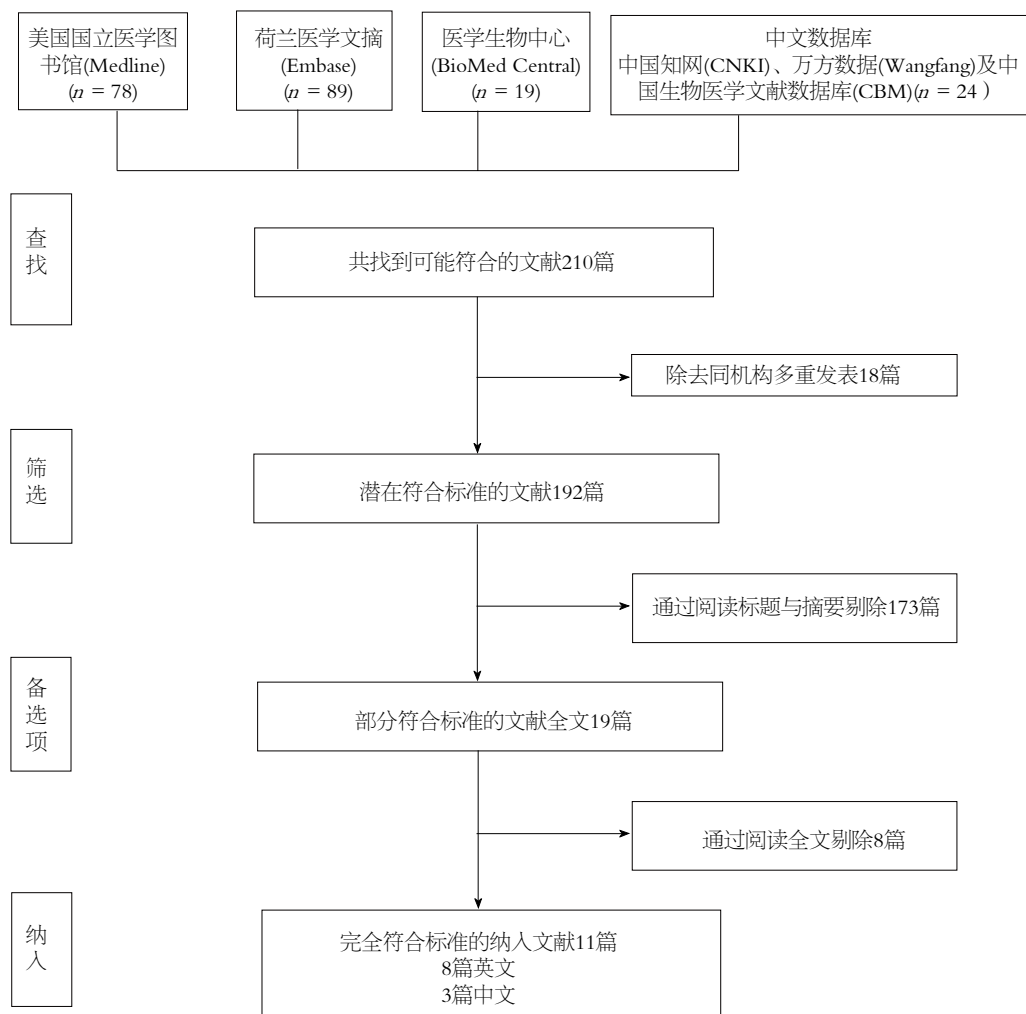
倍, 这意味着这些术者基于种种原因<sup>[5]</sup>选择了保肛手术, 这些术者<sup>[6-9]</sup>坚持Dixon手术的预后优于Miles术的预后, 对于低位直肠癌患者的手术治疗方式应首先选择Dixon手术。有文献[10-12]认为Miles术的局部复发率和环周切缘肿瘤侵犯率(circumferential resection margin, CRM)远远高于Dixon术, 相对于Dixon术而言, Miles术的预后效果并不理想。当然也存在反对的声音, 有文献报道该术式与手术预后及局部复发无明显联系, 然而更多的报道却提示Miles术的肿瘤预后较Dixon差, 且局部复发率为后者的1.5-2.3倍<sup>[13-15]</sup>。出现这种有趣现象的原因可能是这些研究的数据所收集到的病例数太少而并未充分到让人信服。对于低位直肠癌适于手术治疗的患者, 到底应首先选择Miles术还是Dixon术仍存在较大争议, 本文对上述两种术式手术效果及预后进行比较, 旨在帮助临床医生更安全、更合理的选择术式治疗低位直肠癌。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 分别利用美国国立医学图书馆(Medline)、荷兰医学文摘(Embase)、医学生物中心(BioMed Central)、中国知网(CNKI)、万方数据(Wangfang)及中国生物医学文献数据库(CBM)等著名数据库进行系统搜索, 收集所有比较Dixon术式及Miles术式治疗低位直肠癌的文献, 搜索条件限制在“人类”, “动物”实验将被剔除; 发表日期不受限制; 由两位作者分别通过评估标题及摘要进行初筛, 剔除不相关的文献, 收集可能满足条件的文献全文及其他相关数据; 具体评估标准参考下文入选标准。搜索关键词为: “Miles术”或者“腹会阴联合直肠癌根治术”; “Dixon术”或者“经腹直肠癌切除术”; “结肠”或者“直肠”; “肿瘤”或者“癌”或者“瘤”。为了将检索的偏倚减到最小, 我们同时也利用谷歌学术搜索、科学文献索引、考克兰图书馆以及本专业内高影响因子的杂志网站进行了手动搜索, 根据文章的引用率及专家意见选择了合适的文章纳入本研究。我们联系了所有潜在纳入文章的通讯作者或者第一作者, 获得了相关必要的原始数据, 对所有文献全文及部分原始数据进行了系统复习, 对相关信息如表1, 2所示。

## 1.2 方法

**1.2.1 入选标准:** 列入本研究的文献必须满足如下条件: (1)该文献必须以中文或者英文全文发



## ■ 相关报道

李长华等的研究提示两种手术方式患者预后差异无统计学差异,因此在既要求根除肿瘤,又要保留肛门控制排便功能的条件下,保肛术式为首选,应摒弃以往以肿瘤在直肠的位置、距离肛缘的长度为唯一参考指标。

图1 文献筛选流程及结果。

表于正规杂志上,不包括会议记录等载体;(2)该文献必须包含Miles术和Dixon术对于肿瘤位于距离肛缘6 cm以内的低位直肠癌患者术后结果的比较数据;(3)可以从文中或通讯作者处获得所有病例的全部基本资料(如年龄、性别、肿瘤分级、TNM分期、化疗及新辅助化疗及边缘侵犯等信息);(4)如果同一研究机构或者作者发表了数篇相关文章,只纳入最近发表的或者最高水平杂志刊登的文章。

**1.2.2 排除标准:** 下列类型的文献被排除:(1)研究样本太小,病例数少于50例;(2)未包含原始数据,或未能获得原始数据;(3)仅仅对Miles术后或者Dixon术后单独研究而未比较两种术式的文献;(4)手术方式为非开腹的譬如腹腔镜等其他手术方式;(5)其他非原创文章,如综述、信件、评论和个例报道等。

**1.2.3 数据析取:** 由两位作者分别独立提取全文中的数据,其中不统一的部分及分歧通过讨论统一意见,必要时邀请第三名作者参与讨论,提

取的数据主要包括:(1)第一作者及文章发表年份;(2)文献研究的病例数、纳入标准、排除标准、匹配标准及研究机构、研究国度、研究类型、性别比例、年龄分布、肿瘤分期、是否行新辅助化疗等基本特征;(3)预后数据如5年生存率、局部复发、CRM及并发症发生率等。

**统计学处理** 采用Review Manager 5.2软件进行Meta分析,对各文献结果进行异质性检验;如果文献同质( $P \geq 0.05$ ),采用固定效应模型(PetoMantel-Haenszel法)进行Meta分析,如果存在异质性( $P < 0.05$ ),则采用随机模型(DerSimonian-Laird法)进行分析。计算各观察数据的危险比(RR值)及其95%可信区间, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

利用上述搜索策略获得全部潜在符合标准的文献,排除重复发表的文献,得到192篇文献;通过系统复习文献标题及摘要排除了173篇不符合



## ■创新盘点

目前尚无临床试验比较低位直肠癌的Miles术和Dixon术的差异, 本文纳入了3773例手术患者, 着重比较了术后5年生存率、局部复发率、CRM及手术并发症等指标, 为手术方式的选择提供了一定的依据。

表 1 纳入研究文献的基本情况

纳入文献	研究地点	病例总数		年龄(范围)		男女比例(男:女)	
		Dixon组	Miles组	Dixon组	Miles组	Dixon组	Miles组
Chambers等 <sup>[8]</sup> 2010	英国	93	70	67.1(38.4–86.4)	63.5(32–83.4)	69:24	39:31
Chuwa等 <sup>[11]</sup> 2006	新加坡	677	93	65.0(22–89)	64.0(33–93)	392:285	52:41
何炜杰等 <sup>[18]</sup> 2002	中国	128	356	41.6(27–61)	58.0(35–84)	72:56	214:142
Heald等 <sup>[16]</sup> 1997	英国	105	31	62.7(27–97)	62.7(27–97)	未提及	未提及
Kim等 <sup>[12]</sup> 2013	韩国	402	402	54.0(45–63)	54.0(44–64)	238:164	237:165
Law等 <sup>[17]</sup> 2001	中国香港	123	57	63.6(25–83)	65.0(26–86)	71:52	36:21
李辰生等 <sup>[6]</sup> 2006	中国	244	355	未提及	未提及	125:119	197:158
李长华 <sup>[19]</sup> 2009	中国	53	25	61.0(35–79)	65.0(43–75)	31:26	19:9
Marr等 <sup>[9]</sup> 2005	英国	355	181	未提及	未提及	未提及	未提及
Nagtegaal等 <sup>[5]</sup> 2005	英国	205	453	63.9(27–85)	64.6(25–87)	97:108	254:199
Wibe等 <sup>[15]</sup> 2004	挪威	1315	821	未提及	未提及	859:456	478:343

表 2 纳入研究文献的质量分析

纳入文献	合适随机方法	新辅助化疗	佐药疗法	分配隐藏	盲法	结果数据完整性	自由选择报告偏倚	无其他偏倚来源
Chambers等 <sup>[8]</sup> 2010	是	是 <sup>1</sup>	是 <sup>1</sup>	是	不了解	是	是	是
Chuwa等 <sup>[11]</sup> 2006	是	否	否	是	不了解	是	是	是
何炜杰等 <sup>[18]</sup> 2002	是	否	否	是	不了解	是	是	不了解
Heald等 <sup>[16]</sup> 1997	是	否	否	不了解	是	是	不了解	是
Kim等 <sup>[12]</sup> 2013	是	否	是	不了解	不了解	是	是	是
Law等 <sup>[17]</sup> 2001	不了解	否	否	是	不了解	是	是	是
李辰生等 <sup>[6]</sup> 2006	是	否	否	是	不了解	是	不了解	是
李长华 <sup>[19]</sup> 2009	不了解	否	否	是	是	是	不了解	是
Marr等 <sup>[9]</sup> 2005	是	否	是	是	不了解	是	是	不了解
Nagtegaal等 <sup>[5]</sup> 2005	是	否	否	不了解	不了解	是	是	是
Wibe等 <sup>[15]</sup> 2004	是	否	是	是	不了解	是	是	不了解

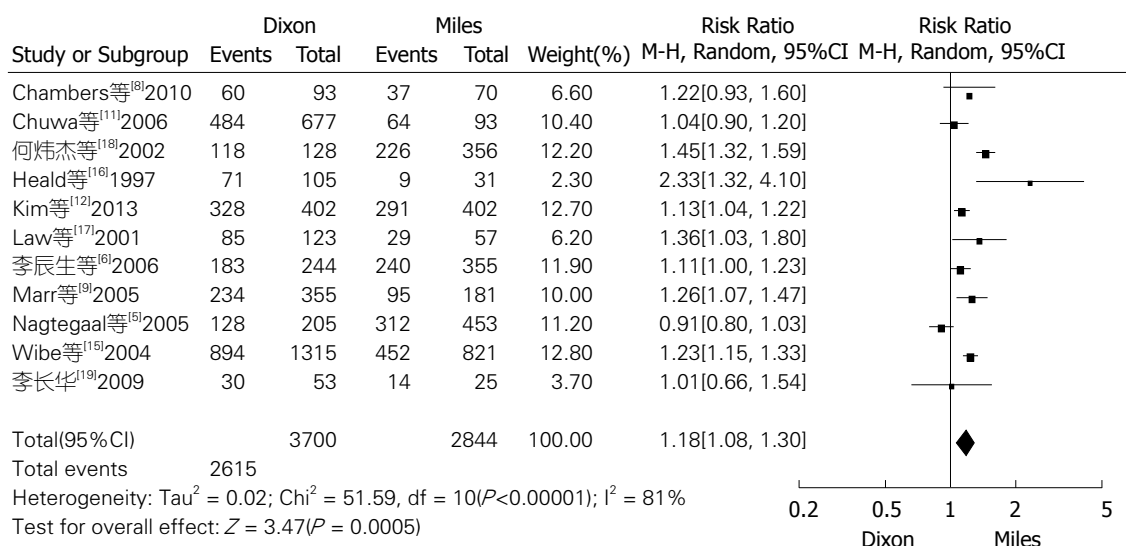
<sup>1</sup>代表Miles组与Dixon组间有统计学差异。

标准的文献; 获得剩下19篇文献的全文, 通过仔细阅读全文排除了其中7篇文献; 由此我们通过文献搜索共获得了12篇符合上述纳入标准的文献(图1), 这些文献比较了Miles术和Dixon术治疗低位直肠癌患者的预后; 不幸的是其中有一篇文献未能提供必要且适当的数据而被排除, 所以共纳入11篇符合纳入标准及排除标准的文献进入本研究(表1, 2)。此11篇文献组成的数据库得到了本文作者的一致认可, 共包含6544例行首次进行手术治疗低位直肠癌的病例数, 其中有3700例(56.54%)行Dixon术, 2844例(43.46%)选择了Miles术。其中有2篇文献的年龄及性别已得到匹配, 另10篇文献匹配了年龄、性别、其他疾病、身体物理状态及肿瘤分期等指标。

2.1 总生存率 如图2所示, 11篇文献比较了Miles

术及Dixon术两种术式的5年生存率<sup>[5,6,8,9,11,12,15-19]</sup>。数据显示Dixon术后患者的5年生存率要明显高于Miles术后的患者(pooled RR = 1.18, 95%CI: 1.08-1.30,  $P < 0.00001$  random-effect) ( $\chi^2 = 51.59$ ,  $df = 10$ ,  $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 81\%$ )(图2)。只有Nagtegaal<sup>[5]</sup>(57.6% vs 38.5%;  $P = 0.008$ )认为Miles术后患者的5年生存率要优于Dixon术后。

2.2 局部复发率及CRM 10篇文献比较了两种术式术后的局部复发率<sup>[5,6,8,9,11,12,15-17,19]</sup>。结果显示选择Miles术的患者其局部复发率要高于选择Dixon术的(pooled RR = 0.67, 95%CI: 0.57-0.78,  $P < 0.00001$  fixed-effect)。同质性检验显示 $\chi^2 = 15.83$ ,  $df = 9$ ,  $P = 0.07$ ,  $I^2 = 43\%$ 。低位直肠癌术后CRM在Miles术组也明显高于Dixon术组。共有5篇文献[5,7,9,12,15]比较了两组术



## ■应用要点

随着人们生活水平的提高, 保肛手术必须被作为一项安全有效的首选项。本文结果提示Dixon术能够在不影响其生存率的情况下作为一项更能被人们接受的术式, 安全地被应用于临床。基于此理, 会大大减少结肠造瘘给患者带来的身心损害。

图2 Miles术与Dixon术治疗低位直肠癌5年生存率。

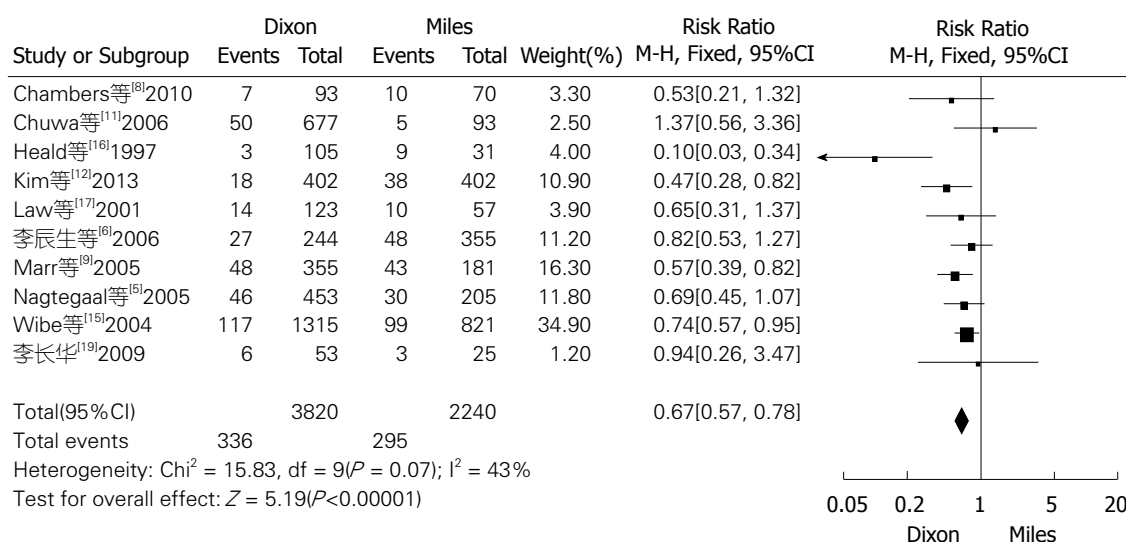


图3 Miles术与Dixon术治疗低位直肠癌局部复发率。

后CRM(pooled  $RR = 0.49$ , 95%CI: 0.38-0.62,  $P < 0.00001$  random-effect) ( $\chi^2 = 9.14$ ,  $df = 4$ ,  $P = 0.06$ ,  $I^2 = 56\%$ )(图3, 4)。

**2.3 并发症** 虽然本文并未收集到部分并发症, 如尿潴留的相关数据, 对于术后并发尿潴留的报道, 只有Campos-Lobato等<sup>[10]</sup>和Kim等<sup>[12]</sup>分别在2011及2013年发表的文献中进行了比较, 阐明了两种术式对术后尿潴留及性功能障碍的影响。但本文讨论了一些更为常见的术后并发症, 如出血、尿管损伤、膀胱损伤及吻合口瘘等, 本文共纳入7篇文献比较了上述并发症<sup>[5,8,10-12,17,19]</sup>, 该结果存在重大的差异性( $\chi^2 = 45.48$ ,  $df = 6$ ,  $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 87\%$ ), 并适合运用随机效应模式来分析, 结果显示Miles术组的总并发症发生

率要高于Dixon术组(pooled  $RR = 0.60$ , 95%CI: 0.38-0.93,  $P = 0.02$  random-effect)(图5)。遗憾的是本文收集的文献数据并不能提供充足的证据比较两种术式对术后尿潴留及性功能障碍的影响。

**2.4 发表偏倚** 本文的漏斗图并未显示任何非对称图案(图6), 提示大部分资料对应的点位于95%CI内, 说明并无发表偏倚存在; 另外, 影响性分析被用来评估单篇文献所致的偏倚, 及单篇文献的缺失对整体数据的影响。结果显示本文的得出的结果并不被任何单篇文献左右, 一次移除任意单篇文献并不影响整体数据的趋势。

### 3 讨论

Miles术由欧内斯特在1908年的一篇文献中第一

### ■名词解释

Dixon手术: 即直肠低位前切除术(low anterior resection, LAR), 此手术损伤小, 且能保留原有肛门功能, 对患者生活及社交影响较小。原则上应用于腹膜返折以上的直肠癌, 目前已降低此要求, 超低位直肠癌也有大量应用该术式, 但也有学者认为该方式切除并不彻底。

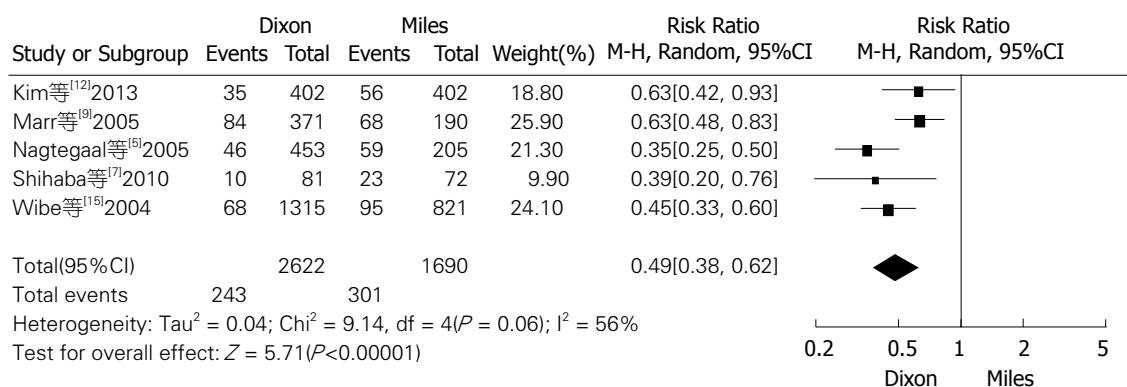


图4 Miles术与Dixon术治疗低位直肠癌CRM.

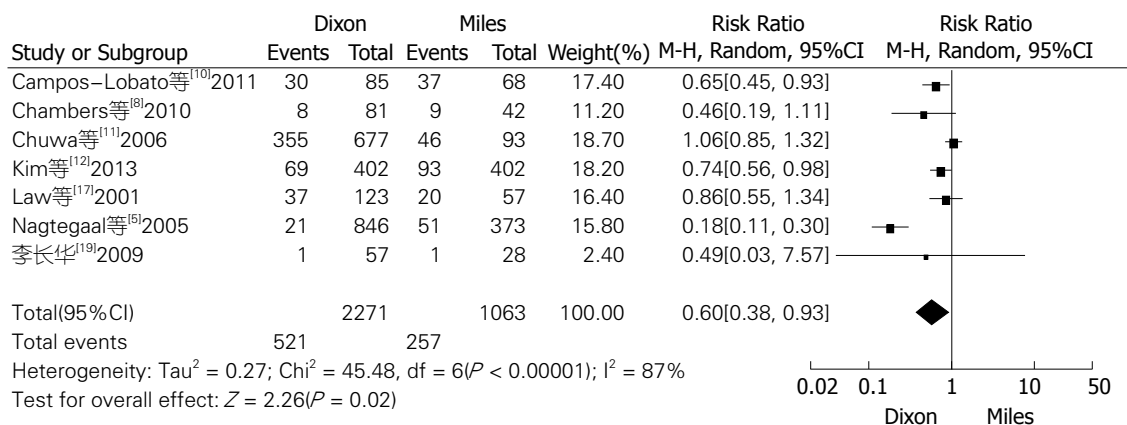


图5 Miles术与Dixon术治疗低位直肠癌的并发症.

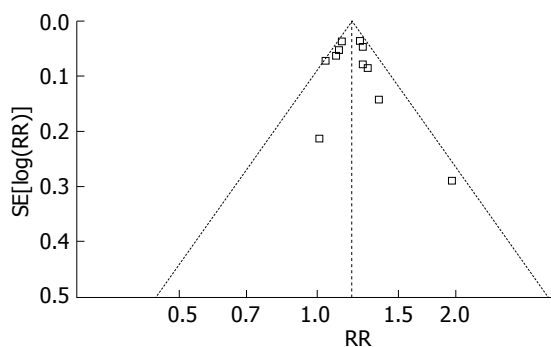


图6 纳入研究文献的漏斗图.

次公开介绍给全球医务工作者<sup>[20]</sup>, 一个世纪以来, 对于低位直肠癌, 尤其是超低位或者是体积巨大的直肠癌, Miles术一直被当作一种金标准的治疗方式推荐给直肠癌患者; 然而, 随着人们生活质量的提高, 也有越来越多的患者不再认同Miles术伴随而来的永久性结肠造口术。结肠造口无可避免地给直肠癌Miles术后患者带来身体上的不利及心理上的创伤, 面临这些压力, 不少手术者开始尝试完善一种可以保肛的手术方式; 随着全直肠系膜切除术(total mesorectal ex-

cision, TME)概念的成熟及吻合器等手术器械的发展, 低位直肠癌的保肛手术方式也得到了越来越多的推荐, 即Dixon术。尽管对于距离肛缘8 cm之内的肿瘤, Miles术仍被认为是标准疗法, 但Miles术的这一权威性正受到越来越多的压力与挑战, 更多的低位及超低位直肠癌患者选择了保肛手术治疗-Dixon术。随着吻合器和吻合技术的发展, 结肠肛管吻合术得到了更广泛的认可, 选择Miles术治疗低位直肠癌的患者比例下降了50%。

对于一个适用于手术切除治疗的低位直肠癌患者, 到底是采取Miles术还是Dixon术更好仍然未能得到统一意见。在一项涉及608例直肠癌患者的研究<sup>[9]</sup>中提示Miles术后的局部复发率较Dixon术后更高, 且Miles术后的5年生生存率更低; 同时另有报道<sup>[5,9]</sup>称, Miles术后的CRM阳性率是Dixon术后的3倍多; 为了降低CRM边缘阳性率, Holm等<sup>[21]</sup>推荐了一种扩张式改良的Miles术, 该术式切除了与肛门及低位直肠连接的全部的肛提肌。然而, 另有研究<sup>[11]</sup>称Miles术后的肿瘤相关预后并不比那些行Dixon术后的患者差。Kim



等<sup>[12]</sup>也认为当使用适当的手术技巧做到R0根治后, Miles术后的肿瘤预后及手术安全性并未下降. 这些看似相互矛盾的研究结果可能归因于诸如其研究规模较小及参与的小样本病例数的限制.

本文研究的结果提示Miles术后的肿瘤相关结局并不如Dixon术令人满意. 换言之, Miles术后的5年生存率不如Dixon术理想, 且Miles术并不能降低局部并发症的发生, 这与其他相关文献<sup>[16]</sup>结论一致.

尽管本文中涉及的两组病例在年龄、肿瘤分期及其他辅助治疗上都具有可比较性, 但是Miles组的肿瘤位置更低更大也是不可否认的事实; 两组病例的肿瘤分期并无统计学差异, 但是由于在遇到超低位肿瘤以及肿瘤体积较大等情况时, 手术者一般不会选择尝试保留肛门括约肌, 所以不可避免地使得肿瘤更大的患者更易选择Miles术, 而导致了一定的偏倚. 由此可以看出肿瘤本身的分期并不会影响到CRM阳性率、局部复发率以及5年生存率.

局部复发率是一项衡量直肠手术成功与否的重要的指标. 尽管在过去几十年里, 手术技术及围手术期的管理取得了巨大的进步, 低位直肠癌术后的患者仍不可避免的遭历着手术并发症. Miles术后的主要并发症则表现在会阴切口的愈合时间延长<sup>[8]</sup>, 而随着越来越低水平位置的结肠肛门吻合以及来自患者越来越高的保留肛管括约肌的要求, 与Dixon术相伴而行的超低位直肠肛管吻合及对肛管括约肌的损伤风险增加都可能导致诸如吻合口漏、出血等并发症成为了Dixon术后的主要并发症<sup>[22]</sup>; Jorge等<sup>[23]</sup>也报道称其直肠癌术后吻合口瘘的发生率已达11%-12%. 另外, 我们的研究结果提示诸如盆腔脓肿、排便困难等并发症在Miles组中的发生率相对于Dixon组而言更高. 并且, 在Miles组中仅有20.9%的患者术后对于永久性的造瘘口表示满意<sup>[12]</sup>, 余下的患者都认为永久性造瘘口对其生活及社交活动造成了一定程度上的影响<sup>[24]</sup>. 在对Miles术后的患者进行生活质量(quality of life, QOL)调查时发现, Miles术永久性造瘘袋在充气后造成的形体异常严重干扰了其社交活动, 从而限制了其生活上的各种便利<sup>[25]</sup>. 本文结果提示Miles术后的并发症要低于Dixon组, 这与其他文献<sup>[26]</sup>报道结论一致. Miles术后并发症高发的原因可能是因为以下一些因素的作用. 尽管有足够充足的证据<sup>[27]</sup>证明TME能将术后的局部复

发率降低1%-6%, 但还可能存在另外一种淋巴转移方式, 使得这些转移的淋巴结并不被包含在TME的“切除包”里. 不能充分切除肿瘤组织也能导致较高的术后并发症, 并且不充分的切除应承担主要的责任. 但看起来切除更彻底的Miles术式并未能提高目前高局部复发率及低生存率的现状.

CRM阳性是局部复发的一项强有力的预后指标. 本文中选择行Miles术的病例组的CRM阳性率更高, 而CRM阳性率与局部复发及术后生存率密切相关. 这与其他文献<sup>[16]</sup>结论一致, 认为Miles术后的CRM阳性率高于选择Dixon术的病例组. CRM阳性率是一项广为接受的高复发及低生存率的替代指标, CRM阳性多提示肿瘤的位置偏低<sup>[28]</sup>, 行Miles术后检测CRM阳性率可以预测局部复发率以及术后生存率; 这说明CRM阳性率对患者预后具有重要的预测作用. 同时, Miles术后糟糕的生存率可能跟其居高不下的CRM阳性率有关, 造成这一现象的原因可能是Miles术本身使得肿瘤未能充分切除, 也有可能是在低位直肠癌中, 存在淋巴结转移所致. 另外, 低位直肠癌的位置也决定了TME的难度增加, 从而降低了低位直肠癌的肿瘤预后效果, 正如Chuwa等<sup>[11]</sup>所言, 在肿瘤距离肛缘5 cm以内的低位直肠癌患者中, 只有37%的患者进行了TME. 并且在低位直肠癌中, 因为低位直肠癌的特殊位置, 使得在骨盆深处进行一项完美的直肠周围系膜全切除术非常困难. 并且Miles术后的CRM阳性率也并不因为加做了TME而减少; 而与是否在肿瘤平面剔除一定的组织有关<sup>[9]</sup>. 所以, Miles术后的不良预后可能跟当前的外科技技术及手术层面有关, 而手术层面的选择导致了不同的CRM阳性率.

随着人们生活水平的提高, 保肛手术必须被作为一项安全有效的首选项. 本文结果提示Dixon术能够在不影响其生存率的情况下作为一项更能被人们接受的术式, 安全地被应用于临床. 但是, Miles术在低位和超级低位直肠癌或者进展期直肠癌中的地位仍不能被替代.

与大多数Meta分析一样, 本文也存在不得不指出的一些缺陷. 首先, 本文的数据攫取于回顾性分析的文章, 所以尽管我们考虑了所有可能影响比较结果的变量因素, 仍然可能存在一些混杂因素及变量对结果造成一定的偏差. 在本文涉及的研究领域缺乏大型的前瞻性随机试验(randomized controlled trial, RCT), 这有待将

#### ■同行评价

目前尚无临床试验比较低位直肠癌的Miles术和Dixon术的差异, 该研究具有一定的创新性.

来进一步研究;其次,我们尽量使标准最优化,但也同样地各文献之间对低位直肠癌存在一些定义上的细微差别,为了克服这一定义上的问题,本文收集的文献都必须能够提供病例的具体资料,通过查阅详细资料,本文将纳入的低位直肠癌都规定在距离肛缘6 cm以内;另外本文所纳入的各文献对术后结果的评估方式也不尽相同,我们选取了其中评价术后最常用的几项标准,以期减少误差,但同时也造成了评估不够全面、彻底的窘局。

#### 4 参考文献

- Varpe P, Huhtinen H, Rantala A, Salminen P, Rautava P, Hurme S, Grönroos J. Quality of life after surgery for rectal cancer with special reference to pelvic floor dysfunction. *Colorectal Dis* 2011; 13: 399-405 [PMID: 20041930 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02165.x]
- Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm Rule of Distal Bowel Resection Margin in Rectal Cancer Based on Clinical Evidence? A Systematic Review. *Indian J Surg Oncol* 2012; 3: 139-146 [PMID: 23728157 DOI: 10.1007/s13193-012-0158-y]
- Schoetz DJ. Evolving practice patterns in colon and rectal surgery. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 322-327 [PMID: 16931304 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.05.302]
- Perry WB, Connaughton JC. Abdominoperineal resection: how is it done and what are the results? *Clin Colon Rectal Surg* 2007; 20: 213-220 [PMID: 20011202 DOI: 10.1055/s-2007-984865]
- Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9257-9264 [PMID: 16361623 DOI: 10.1200/JCO.2005.02.9231]
- 李辰生, 万德森, 潘志忠, 周志伟, 陈功, 伍小军, 李力人, 卢震海, 丁培荣, 李勇. 影响中下段直肠癌患者根治术后生存的多因素分析. *癌症* 2006; 25: 587-590
- Shihab OC, Brown G, Daniels IR, Heald RJ, Quirke P, Moran BJ. Patients with low rectal cancer treated by abdominoperineal excision have worse tumors and higher involved margin rates compared with patients treated by anterior resection. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 53-56 [PMID: 20010351 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181c70465]
- Chambers W, Khan A, Waters R, Lindsey I, George B, Mortensen N, Cunningham C. Examination of outcome following abdominoperineal resection for adenocarcinoma in Oxford. *Colorectal Dis* 2010; 12: 1192-1197 [PMID: 19519690 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01939.x]
- Marr R, Birbeck K, Garvican J, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons WJ, Dixon MF, Mapstone NP, Sebag-Montefiore D, Scott N, Johnston D, Sagar P, Finan P, Quirke P. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005; 242: 74-82 [PMID: 15973104 DOI: 10.1097/01.sla.0000167926.60908.15]
- Campos-Lobato LF, Alves-Ferreira PC, Lavery IC, Kiran RP. Abdominoperineal resection does not decrease quality of life in patients with low rectal cancer. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 1035-1040 [PMID: 21808871 DOI: 10.1590/S1807-59322011000600019]
- Chuwa EW, Seow-Choen F. Outcomes for abdominoperineal resections are not worse than those of anterior resections. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 41-49 [PMID: 16283562 DOI: 10.1007/s10350-005-0227-1]
- Kim JC, Yu CS, Lim SB, Kim CW, Kim JH, Kim TW. Abdominoperineal resection and low anterior resection: comparison of long-term oncologic outcome in matched patients with lower rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 493-501 [PMID: 23053680 DOI: 10.1007/s00384-012-1590-8]
- Grumann MM, Noack EM, Hoffmann IA, Schlag PM. Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 2001; 233: 149-156 [PMID: 11176118 DOI: 10.1097/0000658-200102000-00001]
- Keating JP. Sexual function after rectal excision. *ANZ J Surg* 2004; 74: 248-259 [PMID: 15043737 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2004.02954.x]
- Wibe A, Syse A, Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Søreide O. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 48-58 [PMID: 14719151 DOI: 10.1007/s10350-003-0012-y]
- Heald RJ, Smedh RK, Kald A, Sexton R, Moran BJ. Abdominoperineal excision of the rectum--an endangered operation. Norman Nigro Lectureship. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 747-751 [PMID: 9221846 DOI: 10.1007/BF02055425]
- Law WL, Chu KW. Impact of total mesorectal excision on the results of surgery of distal rectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 1607-1612 [PMID: 11736973 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01929.x]
- 何伟杰, 汪良, 胡浩, 康苏娅, 钱海鑫, 徐凤鸣. 中低位直肠癌肿瘤浸润、转移情况与预后的相关研究. *癌症* 2002; 21: 1222-1225
- 李长华. 低位前切除术与腹会阴联合切除术治疗中低位直肠癌85例. *现代临床医学* 2009; 35: 61-62
- Zolfaghari S, Williams LJ, Moloo H, Boushey RP. Rectal cancer: current surgical management. *Minerva Chir* 2010; 65: 197-211 [PMID: 20548275]
- Holm T, Ljung A, Häggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 232-238 [PMID: 17143848 DOI: 10.1002/bjs.5489]
- Brown SR, Seow-Choen F. Preservation of rectal function after low anterior resection with formation of a neorectum. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 376-385 [PMID: 11241920 DOI: 10.1002/ssu.8]
- Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 77-97 [PMID: 8416784 DOI: 10.1007/BF02050307]
- Bossema E, Stiggelbout A, Baas-Thijssen M, van de Velde C, Marijnen C. Patients' preferences for low rectal cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 42-48 [PMID: 17905562 DOI: 10.1016/j.ejso.2007.08.007]
- Zolciak A, Bujko K, Kepka L, Oledzki J, Rutkowski A, Nowacki MP. Abdominoperineal resection or anterior resection for rectal cancer: patient preferences before and after treatment. *Colorectal Dis*

- 2006; 8: 575-580 [PMID: 16919109 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01000.x]
- 26 Glynne-Jones R, Mawdsley S, Pearce T, Buyse M. Alternative clinical end points in rectal cancer--are we getting closer? *Ann Oncol* 2006; 17: 1239-1248 [PMID: 16873440 DOI: 10.1093/annonc/mdl173]
- 27 den Dulk M, Marijnen CA, Putter H, Rutten HJ, Beets GL, Wiggers T, Nagtegaal ID, van de Velde CJ. Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal excision trial. *Ann Surg* 2007; 246: 83-90 [PMID: 17592295 DOI: 10.1097/01.sla.0000259432.29056.9d]
- 28 Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 350-357 [PMID: 11859207 DOI: 10.1097/0000478-200203000-00009]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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,  $\frac{1}{2}$ cpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T, V<sub>max</sub>不能Vmax,  $\mu$ 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*-methylaniline(*N*-甲基乙酰胺), *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),  $\rho$ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L),  $\phi$ (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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *Vd*, *T*<sub>1/2</sub> *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。



# 经内镜钳道肠道支架与经肛肠梗阻导管治疗大肠癌性梗阻的临床疗效对比

陈思杰, 黄中华, 郭朝书

## ■背景资料

结直肠癌梗阻时, 由于近端肠腔见大量粪便, 又无法充分肠道清洁准备。传统手术往往先行外科造瘘术或急诊手术, 有很高的并发症发生率和病死率。大大增加患者的经济负担及身体痛苦。

陈思杰, 黄中华, 郭朝书, 莆田市第一医院消化内科 福建省莆田市 351100

陈思杰, 副主任医师, 主要从事消化内镜的研究。

作者贡献分布: 此课题由陈思杰设计; 研究过程由陈思杰、黄中华及郭朝书共同操作完成; 数据分析由陈思杰与郭朝书完成; 本文写作由陈思杰完成。

通讯作者: 陈思杰, 副主任医师, 351100, 福建省莆田市城厢区龙德井389号, 莆田市第一医院消化内科。

13860979876@163.com

电话: 0594-2510596

收稿日期: 2014-06-26 修回日期: 2014-07-21

接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-09-18

## Colorectal stenting vs ileus tube drainage for treatment of acute malignant colorectal obstruction

Si-Jie Chen, Zhong-Hua Huang, Chao-Shu Guo

Si-Jie Chen, Zhong-Hua Huang, Chao-Shu Guo, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Putian City, Putian 351100, Fujian Province, China

Correspondence to: Si-Jie Chen, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Putian City, 389 Longdejing, Chengxiang District, Putian 351100, Fujian Province, China. 13860979876@163.com

Received: 2014-06-26 Revised: 2014-07-21

Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To compare the effect of endoscopic colorectal stenting vs ileus tube drainage for treatment of acute malignant colorectal obstruction.

**METHODS:** With the aid of fluoroscopy, 45 patients with acute malignant colorectal obstruction were treated by endoscopic colorectal stenting ( $n = 27$ ) or ileus tube drainage ( $n = 18$ ). Postoperative remission and complications were compared between the two groups.

**RESULTS:** The technical success rate of colorectal stenting was 96.3%, and that of ileus tube drainage was 100%. Relief of symptoms occurred within 1-4 d. Thirty-eight patients underwent subsequent elective surgical resection 6-8 d after obstruction relief, without complications of

anastomotic leakage or intraperitoneal infection.

**CONCLUSION:** Preoperative stenting and ileus tube drainage in acute colonic obstruction can effectively relieve obstruction and improve the quality of life, although each has its own advantages and disadvantages.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Endoscopy; Metal stent; Ileus tube; Colorectal cancer; Obstruction

Chen SJ, Huang ZH, Guo CS. Endoscopic colorectal stenting vs ileus tube drainage for treatment of acute malignant colorectal obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 4036-4040 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4036.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.4036>

## 摘要

**目的:** 探讨放置经内镜钳道金属支架和经肛肠梗阻导管治疗大肠癌性梗阻的临床价值。

**方法:** 回顾性分析在X线辅助下放置经内镜钳道金属支架或肠梗阻导管治疗大肠癌性梗阻患者共45例。金属支架组27例。肠梗阻导管组18例。观察患者术后梗阻缓解情况和并发症。

**结果:** 大肠癌性梗阻患者中行金属支架组27例, 放置成功率为96.3%(26/27)。肠梗阻导管组18例均一次性成功, 成功率100%。放置成功后1-4 d梗阻症状均缓解。解除梗阻后6-8 d, 38例行外科I期手术治疗, 术后恢复良好, 无吻合口漏及感染等并发症。

**结论:** 经内镜放置金属支架及肠梗阻导管治疗大肠癌性梗阻, 能有效缓解患者的梗阻症状, 和提高患者的生活质量, 值得临床推广应用, 但各有优劣势。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 内镜; 金属支架; 肠梗阻导管; 结直肠癌; 梗阻

## ■同行评议者

侯风刚, 副教授, 副主任医师, 上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科

**核心提示:** 经内镜金属支架和肠梗阻导管均可有效缓解大肠癌性梗阻, 但两者各有优缺点和适应证。肠道金属支架既可为大肠癌 I 期外科手术治疗的过渡, 也可作为姑息治疗措施, 适用于全大肠癌性梗阻(包括右半结肠梗阻患者), 且能迅速缓解梗阻, 但费用相对肠梗阻导管较高, 且不适用于距离肛缘(齿状线) < 3-4 cm 的直肠癌。肠梗阻导管一般只用于可以根治性切除左半结肠癌, 放置后可以暂时有效解除梗阻, 且费用较低, 但不适用于右半结肠梗阻及晚期癌症不宜行根治手术患者, 而且术后护理较复杂。

陈思杰, 黄中华, 郭朝书. 经内镜钳道肠道支架与经肛肠梗阻导管治疗大肠癌性梗阻的临床疗效对比. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 4036-4040 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4036.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.4036>

## 0 引言

随着生活条件的改善及饮食结构的改变, 我国大肠癌发病率逐年增加。大肠癌发生梗阻的部位超过70%位于左半结肠。由于回盲瓣特殊解剖的关闭作用, 可转为闭袢型肠梗阻, 而导致肠穿孔, 甚至死亡<sup>[1]</sup>。如何有效便捷解决大肠癌急性梗阻? 传统解决方法为急诊手术和/或造瘘术。近年来, 经内镜放置金属支架及经肛肠梗阻导管2种方法的应用于解除大肠癌梗阻, 避免外科造瘘手术<sup>[2,3]</sup>。本研究回顾性分析莆田市第一医院2008-03/2014-05将经内镜放置金属支架、肠梗阻导管治疗大肠癌性梗阻的患者进行住院费用及临床疗效比较, 以寻找最佳的治疗方案, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 病例选择标准: 有肠梗阻症状如肛门停止排气排便、腹胀及腹痛等; 肠镜检查见结肠癌狭窄镜身不能通过; 腹部平片示肠梗阻。排除标准: 病情严重不能耐受结肠镜检查者; 临床疑肠穿孔者。金属支架组共27例, 年龄48-84岁, 平均60.2岁±2.8岁, 梗阻部位分别为直肠8例, 乙状结肠14例, 降结肠4例, 横结肠1例。肠梗阻导管组共18例, 年龄52-81岁, 平均63.8岁±3.5岁, 梗阻部位分别为直肠7例, 乙状结肠8例, 降结肠3例。2组患者在年龄分布及合并症方面差异无统计学意义, 具有可比性。奥林巴斯肠镜(CF-H260AI, 钳道直径为3.7 mm), 南京微创MTN型记忆钛镍合金肠道支架(经钳道释放, 外

套输送管外径10 F长190 mm), 乳头括约肌切开刀[经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)用], 斑马导丝(ERCP用), 经肛型肠梗阻导管套件(大连库利艾特国际贸易有限公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 金属支架放置术:** 先行肠镜检查, 内镜插至肿瘤近端, 经内镜钳道将斑马导丝及乳头切开刀插入, 在乳头切开刀辅助下及X线透视下将乳头切开刀及导丝通过病变部位, 经乳头切开刀注入造影剂60%泛影葡胺, 观察测量肿瘤及其长度, 保留导丝, 退出乳头切开刀。选择长度为肿瘤长度再加长3-4 cm的肠道支架。将支架推送系统通过导丝经内镜活检钳道插入, 在X线下, 通过病变部位, 使支架中央位于病灶的中央。即可在X线透视下以边释放边往近端拖拉方式释放支架。最后, 在内镜和X线双重观察下适当的调整支架的位置。

**1.2.2 经肛肠梗阻导管放置术:** 肠镜检查导丝通过狭窄处及造影观察同金属支架置入术。经导丝插入经钳道扩张器, 第一次扩张狭窄部位。保留导丝及钳道扩张器, 退出肠镜, 沿钳道扩张器插入狭窄部扩张管再次扩张狭窄部位。拔除狭窄部扩张管, 保留导丝及钳道扩张器。肠梗阻导管沿钳道扩张器插入, 直至头端水囊部分完全通过狭窄处。拔出导丝和钳道扩张器, 向水囊内注入30 mL无菌蒸馏水。

**1.2.3 术后观察指标:** 排便次数及性状及腹痛、腹胀缓解及便血等情况, 测量腹围, 24-72 h复查腹部平片。肠梗阻导管组尚记录导管冲洗入量及引流出量。肠梗阻缓解疗效判定标准: 24 h内肠梗阻缓解治疗的成功标志。

**统计学处理** 采用SPSS13.0统计软件进行处理。组间比较采用 $t$ 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 成功率与操作时间** 金属支架组27例, 26例放置成功, 成功率为96.3%(26/27)。失败1例位于乙状结肠, 因放置位置偏向近端, 次日脱落。操作时间为10-40 min, 平均数为23 min±1.8 min。肠梗阻导管组18例均一次放置成功, 成功率100%, 操作时间为12-50 min, 平均为30 min±2.5 min。两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2 置入术后情况** 金属支架组, 放置成功的26例患者, 术后24 h内梗阻症状均缓解。6例因癌肿晚

### ■ 研发前沿

应用金属支架及肠梗阻导管来解除患者的梗阻, 进行彻底的肠道准备, 择期行外科 I 期肿瘤根治性切除术, 可提高生存率, 改善患者的生活质量。

### ■相关报道

国内外多篇文章分别研究报道肠道支架及肠梗阻导管在结直肠癌梗阻中的应用,详细地描述术中术后的并发症、肠梗阻症状的缓解情况及随后外科手术的肠道清洁情况及术后并发症,以及与外科造瘘术及急诊手术的对照研究。但未能对经内镜钳道肠道支架与经肛肠梗阻导管应用治疗结直肠恶性梗阻两者之间的优劣性进行认真总结研究。

期,行姑息治疗。另20例支架置入术后4-8 d接受外科手术治疗,平均为 $5.1 \pm 0.6$  d均行外科 I 期手术切除缝合。肠梗阻导管组18例放置成功后,3-4 d后梗阻症状缓解,平均为 $3.5 \pm 0.6$  d。18例导管置入后6-8 d行外科手术治疗,平均为 $6.5 \pm 0.7$  d。均行外科 I 期手术切除。两组比较无显著差异( $P>0.1$ )。

**2.3 并发症** 金属支架组27例患者,2例术后第2天,出现高热,最高达 $39.5^{\circ}\text{C}$ ,3例出现少量出血,3例直肠癌行支架置入术后出现肛门下坠感及下腹部疼痛,均无穿孔死亡者。20例行 I 期外科切除术后均恢复良好,无吻合口漏及感染等并发症发生。肠梗阻导管组操作中8例出中度腹痛,操作后缓解,无发热、穿孔及出血等,18例均行外科 I 期切除术后无吻合口漏及感染等并发症发生。

### 3 讨论

结直肠癌患者出现梗阻时,近端肠腔见大量污物,却无法充分肠道清洁准备。传统手术往往先行外科造瘘术,有很高的并发症发生率和病死率<sup>[2,3]</sup>。应用金属支架及肠梗阻导管来解除患者的梗阻,进行彻底的肠道准备,择期行外科 I 期肿瘤根治性切除术,可提高生存率,改善患者的生活质量<sup>[4]</sup>。

结直肠癌梗阻置入肠道金属支架有两种作用:(1)在具备外科 I 期肿瘤切除术患者中进行过渡桥梁治疗;(2)无外科手术指征的患者行姑息治疗。如何使导丝及肠道支架通过结肠癌梗阻部位是结肠支架置入术能否成功的最主要因素。本研究所有病例均采用在乳头切开刀辅助下进行导丝置入术。其优点可在保持导丝下,同时进行造影及插管,且乳头切开刀其顶端可旋转和弯曲有利于导管及导丝深入。在造影了解清楚狭窄处的空隙走向前提下插入导丝,避免盲目插管造成肿瘤损伤而出血穿孔,特别适用于梗阻明显患者。另一方面通过造影可了解肿瘤的长度及形态,可为选择支架规格及长度提供参考。既往非经内镜钳道(即通过导丝释放)的肠道支架输送器的柔顺性及直径很大影响肠道支架通过结肠癌狭窄处。直径粗的支架,柔顺性差,通过肠道时患者痛苦明显,甚至无法忍受而失败,并且容易出现出血及穿孔等并发症,只能应用于直肠癌及部分乙状结肠癌近直肠处。直径细的支架,柔顺性好,但顺应性差,直接通过导丝进入肠腔,常常在乙状结肠迂曲打折而无

法抵达及通过肠道狭窄处,且在释放支架容易出现易位而失败,一般只适用于左半结肠癌的梗阻。近年来随着经内镜钳道释放的肠道支架的不断改进<sup>[5]</sup>,结肠支架可直接通过内镜钳道到达肿瘤,避免在结肠内迂曲,操作更便捷省时,并且在右半结肠应用支架成为可能。而且不需要行肠道狭窄扩张,也可减少行扩张术而致的出血及穿孔。但需采用内镜钳道 $\geq 3.7$  mm的结肠镜。本研究所有结肠支架组支架均采用经钳道释放南京微创肠道支架,输送系统(外径10 F,长190 mm),能顺利通过直径 $\geq 3.7$  mm内镜钳道。本组研究成功率为95.2%,临床缓解率为100%,2例出现发热感染,可能因为支架为外源异物,释放后扩张肿瘤狭窄处致黏膜损伤,加上梗阻远端肠道含大量污物及细菌所致感染。本研究病例无穿孔及大出血等并发症,考虑与采用经钳道释放支架,乳头切开刀的引导插管及操作的规范细心致肿瘤黏膜损伤少相关。本研究直肠癌放置支架后3例出现肛门下坠感、直肠疼痛及里急后重感。可能与支架刺激直肠与肛周相关。故Repici等<sup>[6]</sup>研究将距离肛缘(齿状线) $<3-4$  cm直肠癌灶作为支架置入的绝对禁忌证。Foo等<sup>[7]</sup>研究在130例左侧结直肠恶性梗阻的支架置入术,总体成功率为88%,有13.9%的患者梗阻不能缓解或出现穿孔等并发症。Watt等<sup>[8]</sup>荟萃分析88篇研究结肠支架置入术,成功率为96.2%,临床缓解率为92%,穿孔率为4.5%。徐琨等<sup>[9]</sup>对照研究认为肠道支架置入后再行一期切除吻合术是治疗左半结肠癌梗阻效果理想。Zhang等<sup>[10]</sup>荟萃分析纳入8个研究,对照接受支架置入232例和急诊手术369例的患者,相对急诊手术,支架置入患者外科手术造瘘率低, I 期切除吻合率明显提高,吻合口瘘等并发症明显减少。本研究26例置入支架成功后24 h内,梗阻症状完成缓解。20例行 I 期外科手术治疗,无1例出现吻合口瘘及感染等并发症。因此,结肠支架置入治疗大肠癌性梗阻是 I 期外科手术切除有效实用的过渡。由于肠道支架治疗右半结肠癌性梗阻,需要通过迂曲游离的乙状结肠及脾曲和/或肝曲等弯曲部位,支架到达及通过肠道狭窄处难度大,而且释放时支架易移位,需要更高的技术水平。且急性右半结肠梗阻相对肠腔内污物较少,清洁度较高,行 I 期吻合切除治疗的成功率较高。因此应用金属支架治疗近端结肠的研究报告较少。本研究只有一例横结肠癌成功置入肠道支架,但病例少,须进一步收



集以积累经验. 近期, 国内Yao等<sup>[11]</sup>报道了81例置入金属支架治疗右半结肠癌肠梗阻的临床研究, 临床缓解率为96.3%, 置入后行I期手术率88.9%, 术后未发生吻合口瘘、感染或狭窄等并发症. 说明, 肠道支架置入缓解右半结肠恶性梗阻也是有效且安全的方法.

Horiuchi等<sup>[12]</sup>报道肠梗阻导管减压成功率高达97%(61/63), 且大多数患者成功I期手术切除. Xu等<sup>[13]</sup>报道肠梗阻导管放置成功率是97.8%(45/46), 均行I期手术切除吻合术, 没有吻合口瘘及术后狭窄等并发症发生. 本研究肠梗阻导管组放置成功率是100%(18/18), 6-8 d后行I期手术, 没有吻合口瘘及感染的发生. 证明肠梗阻导管治疗大肠癌性梗阻安全有效. 但肠梗阻导管只适用于左半结肠癌性梗阻. 且越接近脾曲的肿瘤, 操作难度越大. 插入失败的原因主要是肠梗阻导管无法顺利通过结肠狭窄部位. 其原因分析为导管长为1200 mm, 但乙状结肠游离迂曲, 梗阻导管缺乏足够的支撑力, 顺应性差, 易在乙状结肠扭曲. 解决办法: 应用滑动导管(辅助大肠镜插入工具, 空心管, 长约700 mm, 外径约35 mm), 退出肠镜时, 保留滑动导管, 肠梗阻导管可在滑动导管内直接到达及通过肠道狭窄处, 可避免肠梗阻导管在乙状结肠打圈, 减少操作难度. 本研究3例近脾曲降结肠癌, 肠梗阻导管无法通过狭窄部位时, 导管与结肠镜同时推送, 通过导管与镜身之间的摩擦力, 顺势带入并通过肿瘤狭窄远端. 肠梗阻导管放置术后护理较复杂, 冲洗期间须专人护理. 需经常测量腹围, 记录导管冲洗入量及引流量. 观察患者腹痛、腹胀情况. 放置术后第1天及第6天各拍一张腹部X平片, 以对照观察引流效果. 一般置管后6 d左右可将梗阻内容物冲洗干净, 且肠壁水肿可得以消退, 为外科手术做好准备. 肠梗阻导管设有减压孔, 故负压引流时不会致吸住肠壁堵塞导管, 也有助于肠道的冲洗引流<sup>[14]</sup>. 本组研究肠梗阻导管组3-4 d后梗阻症状缓解, 平均日为 $3.5 \pm 0.6$  d. 6-8 d后行外科手术治疗, 平均时间为 $6.5 \pm 0.7$  d. 比Fischer等<sup>[15]</sup>的5.3 d较长, 与Xu等<sup>[13]</sup>的7 d相近. 相对肠道金属支架, 肠梗阻导管有一定的优点. 因肠梗阻可持续冲洗减压引流, 相对支架可避免硬粪块阻塞支架. 肠梗阻导管前端的水囊可防止导管滑脱移位. 放置后如果位置不到位, 可再次插入肠梗阻导管, 达到最佳位置后再打开水囊, 相对支架一旦释放后调整较困难. 肠梗阻导管组有肛门异物感、下坠

感等不适, 相对直肠癌支架置入术患者的肛门疼痛感更易于耐受. 肠梗阻导管可以在行外科手术前取出, 也可留至术后继续引流并观察; 但支架必须术中取出. 但肠梗阻导管也有其不足之处. 其不适用于不能手术切除的晚期患者的姑息治疗, 如果肠梗阻导管置入术后梗阻解除, 如不能手术, 须另择期放置金属支架. 相对结肠支架, 肠梗阻导管组梗阻症状缓解明显缓慢. 本研究肠道支架组24 h内梗阻症状缓解, 而肠梗阻导管组需3-4 d. 原因是支架释放展开后, 其内径明显大于肠梗阻导管内管, 引流更通畅, 也可配合口服泻药导泻. 肠梗阻导管相对经内镜工作通道支架操作复杂麻烦, 因为经内镜工作通道支架可直接通过内镜钳道到达肿瘤近端且不需行肠道扩张. 本研究肠梗阻导管组有8例患者操作过程中出现腹痛, 肿瘤均位于远端乙状结肠及降结肠处, 考虑与导管在乙状结肠迂曲致肠腔扩张牵位导致.

总之, 经内镜金属支架和肠梗阻导管均可有效缓解大肠癌性梗阻, 但两者各有优缺点和适应证. 肠道金属支架既可为大肠癌I期外科手术的过渡, 也可作为姑息治疗措施, 适用于全大肠癌性梗阻(包括右半结肠梗阻患者), 且能迅速缓解梗阻, 但费用相对肠梗阻导管较高, 且不适用于距离肛缘(齿状线)<3-4 cm的直肠癌. 肠梗阻导管一般只用于可以根治性切除左半结肠癌, 放置后可以暂时有效解除梗阻, 且费用较低, 但不适用于右半结肠梗阻及晚期癌症不宜行根治手术患者, 而且术后护理较复杂.

#### 4 参考文献

- 1 张晓辉, 魏定夏, 王锦波. 左半结肠癌伴急性梗阻的外科治疗. 肿瘤基础与临床 2009; 22: 435-437
- 2 张进祥, 王国斌. 内镜/支架系统在胃肠道恶性梗阻中的应用. 腹部外科 2009; 22: 10-11
- 3 Helyer L, Easson AM. Surgical approaches to malignant bowel obstruction. *J Support Oncol* 2008; 6: 105-113 [PMID: 18402300]
- 4 周艳华, 李鹏, 张澍田. 结肠自膨胀金属支架治疗结肠癌性梗阻的研究进展. 临床和实验医学杂志 2012; 11: 1824-1826
- 5 孟欣颖, 周长宏. 结肠支架的临床应用进展. 中华临床医师杂志: 电子版 2012; 6: 3369-3371
- 6 Repici A, de Paula Pessoa Ferreira D. Expandable metal stents for malignant colorectal strictures. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011; 21: 511-33, ix [PMID: 21684468 DOI: 10.1016/j.giec.2011.04.005]
- 7 Foo CC, Poon JT, Law WL. Self-expanding metallic stents for acute left-sided large-bowel obstruction: a review of 130 patients. *Colorectal Dis* 2011; 13: 549-554 [PMID: 20082633 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02216.x]
- 8 Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Mad-

#### ■创新盘点

本文章对经内镜钳道肠道支架与经肛肠梗阻导管应用治疗结直肠癌恶性梗阻两者总结研究. 分别在适应证并发症及操作的难易, 费用及护理等方面的优劣性作了详细的对比的探讨.

## ■同行评价

肠癌肠梗阻的两种治疗方法进行了比较分析,对两种治疗方法的优缺点进行了探讨,对于制定更合理的治疗方案有一定指导价值。

- 9 徐琨, 张宏, 冯勇, 丛进春, 陈春生, 刘恩卿. 梗阻性左半结肠直肠癌术前支架减压与急诊手术248例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 736-740
- 10 Zhang Y, Shi J, Shi B, Song CY, Xie WF, Chen YX. Self-expanding metallic stent as a bridge to surgery versus emergency surgery for obstructive colorectal cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2012; 26: 110-119 [PMID: 21789642 DOI: 10.1007/s00464-011-1835-6]
- 11 Yao LQ, Zhong YS, Xu MD, Xu JM, Zhou PH, Cai XL. Self-expanding metallic stents drainage for acute proximal colon obstruction. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3342-3346 [PMID: 21876623 DOI: 10.3748/wjg.v17.i28.3342]
- 12 Horiuchi A, Nakayama Y, Tanaka N, Kajiyama M, dern GJ. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg* 2007; 246: 24-30 [PMID: 17592286 DOI: 10.1097/01.sla.0000261124.72687.72]
- 13 Fujii H, Yokoyama T, Hayashi K. Acute colorectal obstruction treated by means of transanal drainage tube: effectiveness before surgery and stenting. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2765-2770 [PMID: 16393233 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00276.x]
- 14 Xu M, Zhong Y, Yao L, Xu J, Zhou P, Wang P, Wang H. Endoscopic decompression using a transanal drainage tube for acute obstruction of the rectum and left colon as a bridge to curative surgery. *Colorectal Dis* 2009; 11: 405-409 [PMID: 18513190 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01595.x]
- 15 石洋, 付文政, 李玉玮, 张锡朋. 经肛门肠梗阻导管在老年人急性低位结肠直肠癌性梗阻治疗中的应用. 中华老年医学杂志 2013; 32: 85-87
- 16 Fischer A, Schrag HJ, Goos M, Obermaier R, Hopt UT, Baier PK. Transanal endoscopic tube decompression of acute colonic obstruction: experience with 51 cases. *Surg Endosc* 2008; 22: 683-688 [PMID: 17623242 DOI: 10.1007/s00464-007-9461-z]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



## 4种抗生素抗幽门螺杆菌临床分离株的特点

杨行堂, 刘占举

杨行堂, 同济大学附属第十人民医院急诊科 上海市 200072  
刘占举, 同济大学附属第十人民医院消化科 上海市 200072  
杨行堂, 主治医师, 主要从事幽门螺杆菌与胃黏膜病变关系的研究。

作者贡献分布: 此课题由杨行堂与刘占举共同设计; 研究过程由杨行堂完成; 论文写作由杨行堂与刘占举共同完成。

通讯作者: 刘占举, 教授, 200072, 上海市延长中路301号, 同济大学附属上海市第十人民医院消化科。zhanjuliu@yahoo.com  
电话: 021-66301164

收稿日期: 2014-06-12 修回日期: 2014-07-20

接受日期: 2014-08-07 在线出版日期: 2014-09-18

### Antimicrobial activities of four antibiotics against clinical isolates of *Helicobacter pylori*

Xing-Tang Yang, Zhan-Ju Liu

Xing-Tang Yang, Department of Emergency Medicine, the Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

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

Correspondence to: Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, the Tenth People's Hospital, Tongji University, 301 Yanchang Middle Road, Shanghai 200072, China. zhanjuliu@yahoo.com

Received: 2014-06-12 Revised: 2014-07-20

Accepted: 2014-08-07 Published online: 2014-09-18

### Abstract

**AIM:** To analyze the antimicrobial activities of four antibiotics against the clinical isolates of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) to provide a reference for reasonably choosing antibiotics to eradicate *H. pylori*.

**METHODS:** The sensitivity of 65 clinical isolates of *H. pylori* to clarithromycin, amoxicillin, levofloxacin and furazolidone was analyzed using Kirby-Bauer disk diffusion test. Characteristics of drug sensitivity were analyzed.

**RESULTS:** The average diameters of inhibition zones for clarithromycin, amoxicillin, levofloxacin and furazolidone against clinical isolates of *H. pylori* were 17.246 mm ± 1.263 mm, 16.492 mm ± 1.263 mm, 14.246 mm ± 1.26 mm, 16.661 mm ± 1.263 mm, respectively, and the correspond-

ing effective rates were 73.8%, 78.5%, 75.4% and 80%, respectively. There were no significant differences in the average diameters of inhibition zones or the effective rates among the four antibiotics ( $P > 0.05$ ). There were no relationships between antimicrobial activities of antibiotics against clinical isolates of *H. pylori* and  $^{14}\text{C}$  urea breath test, sex or disease category ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Clarithromycin, amoxicillin, levofloxacin and furazolidone exhibit comparable antimicrobial effects against clinical isolates of *H. pylori*.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Antibiotics; Resistance

Yang XT, Liu ZJ. Antimicrobial activities of four antibiotics against clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 4041-4044  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4041.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.4041>

### 摘要

**目的:** 探讨根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)常用的4种抗生素对*H. pylori*临床分离株体外抗菌特点, 为临床根除治疗*H. pylori*感染合理选择抗生素提供参考。

**方法:** 采用Kirby-Bauer法对65例*H. pylori*临床分离株分别行克拉霉素、阿莫西林、左氧氟沙星、呋喃唑酮抗*H. pylori*药敏实验, 并分析其抗菌特点。

**结果:** 克拉霉素、阿莫西林、左氧氟沙星、呋喃唑酮4种抗生素平均抑菌圈直径分别为17.246 mm ± 1.263 mm、16.492 mm ± 1.263 mm、14.246 mm ± 1.263 mm、16.661 mm ± 1.263 mm, 抗*H. pylori*有效率分别为73.8%、78.5%、75.4%、80.0%, 无论平均抑菌圈直径还是有效率分别相比较, 均无统计学差异( $P > 0.05$ )。抗菌活性与 $^{14}\text{C}$ 呼气试验结果、性别、疾病类型等均无相关性( $P > 0.05$ )。

### ■背景资料

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是慢性胃炎、消化性溃疡等重要的致病因素, 是胃癌的I类致病因子, 并与胃黏膜相关淋巴瘤的发生密切相关, *H. pylori*根除治疗受到高度重视, 但亦由此产生了日益严重的抗生素耐药情况。

### ■同行评议者

白爱平, 副教授, 江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所



## ■研发前沿

不合理用药等治疗所致*H. pylori*抗生素耐药情况较为突出,具体耐药机制尚不明确,对常用抗*H. pylori*抗生素抗菌特点进行分析显得十分必要。

**结论:** 4种抗生素抗*H. pylori*效果相当,且与<sup>14</sup>C呼气试验结果、性别、疾病类型等均未见相关性。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 幽门螺杆菌; 抗生素; 耐药

**核心提示:** 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)高耐药率给临床根治*H. pylori*感染带来许多困难。如何规范施用抗生素、制定合理的抗*H. pylori*治疗方案、研制及开发新的抗*H. pylori*药物,有效根除*H. pylori*感染及有关*H. pylori*耐药基因方面的研究将是有关*H. pylori*感染临床治疗的重点研究方向之一。

杨行堂, 刘占举. 4种抗生素抗幽门螺杆菌临床分离株的特点. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 4041-4044 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4041.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.4041>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是胃炎、消化性溃疡的重要致病因素之一,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于1994年将其列为胃癌 I 类致病因子,并与胃淋巴瘤的发生密切相关。故*H. pylori*感染的治疗受到重视。根除*H. pylori*的抗生素广泛使用,随之产生抗生素耐药现象也日益突出。为进一步了解根除*H. pylori*常用抗生素的抗*H. pylori*活性情况,指导临床合理选用抗生素,本研究对*H. pylori*临床株行4种抗生素药敏试验,并分析4种抗生素的抗菌特点。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 65例*H. pylori*培养阳性病例来自同济大学附属第十人民医院胃镜检查患者,其中<sup>14</sup>C呼气试验阴性22例、阳性43例,男41例,女24例,溃疡31例,非溃疡34例。*H. pylori*培养基及琼脂分别购自上海市疾病预防控制中心及Sigma公司;药敏纸片购自英国Oxid公司;*H. pylori*临床株来自本院胃镜活检标本经培养分离得到。

**1.2 方法** 对胃镜检查快速尿素酶试验阳性患者,活检取材胃窦小弯侧组织标本立即床边酒精灯旁接种于*H. pylori*培养基上,然后转至具换气功能含5%O<sub>2</sub>, 10%CO<sub>2</sub>, 85%N<sub>2</sub>, 湿度95%以上的微需氧培养罐中,培养96 h。由菌落外观、革兰氏染色镜下形态、尿素酶、氧化酶、过氧化物酶试验结果进行菌株鉴定。采用Kirby-Bauer法进

行药敏试验。将克拉霉素、阿莫西林、左氧氟沙星、呋喃唑酮4种抗生素的药敏纸片置于接种*H. pylori*菌液后数分钟的*H. pylori*培养皿中,菌液浓度为0.5麦氏标准浊度,纸片放入到培养开始控制在15 min内,37℃微需氧环境孵育96 h,取出平板,观察抑菌圈大小。参考相关文献[1,2]并根据该实验情况制定药敏结果判定标准,分为高度敏感:抑菌圈直径≥15 mm,中度敏感:10 mm≤抑菌圈直径<15 mm,低度敏感6 mm<抑菌圈直径<10 mm,不敏感:无抑菌圈。统计时将无效、低敏算作耐药,中敏和高敏定为敏感。

**统计学处理** 实验数据采用SPSS17.0统计软件包行方差分析及 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 4种抗生素平均抑菌圈直径大小比较** 4种抗生素平均抑菌圈直径大小相比较,克拉霉素平均抑菌圈直径最大(17.246 mm±1.263 mm),呋喃唑酮次之(16.661 mm±1.263 mm),再者阿莫西林(16.492 mm±1.263 mm),左氧氟沙星最小(14.246 mm±1.263 mm),但差别无统计学意义( $P=0.329>0.05$ )。

**2.2 4种抗生素抗*H. pylori*有效率比较** 克拉霉素、阿莫西林、左氧氟沙星、呋喃唑酮抗*H. pylori*有效率分别为73.8%、78.5%、75.4%、80.0%。4种抗生素抗*H. pylori*有效性相比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表1)。

**2.3 4种抗生素抗*H. pylori*有效性与<sup>14</sup>C呼气试验结果的关系** 4种抗生素抗*H. pylori*有效性在<sup>14</sup>C呼气试验阴、阳性结果间相比较,未见抗*H. pylori*有效性与<sup>14</sup>C呼气试验阴、阳性结果有统计学相关( $P>0.05$ )(表2)。

**2.4 4种抗生素抗*H. pylori*有效性与性别的关系** 4种抗生素抗*H. pylori*有效性在男、女性病间进行比较,未见抗*H. pylori*有效性与性别具有相关性( $P>0.05$ )(表3)。

**2.5 4种抗生素抗*H. pylori*有效性与疾病类型的关系** 4种不同抗生素的抗*H. pylori*有效性与疾病类型关系进行比较,未见抗生素抗*H. pylori*有效性与疾病类型具有相关性( $P>0.05$ )(表4)。

## 3 讨论

*H. pylori*是一种革兰氏阴性微需氧螺杆菌,通常感染人及人以外的灵长目动物的胃组织,目前全世界约超过一半的人受其感染。*H. pylori*是胃

## ■相关报道

目前大部分学者认为,抗*H. pylori*抗生素均出现广泛耐药,根据本地区抗生素抗*H. pylori*活性特点合理选用抗*H. pylori*药物非常重要。

表 1 4种抗生素抗幽门螺杆菌有效性比较 ( $n = 65, n(\%)$ )

有效性	克拉霉素	阿莫西林	左氧氟沙星	呋喃唑酮	P值
敏感	48(73.8)	51(78.5)	49(75.4)	52(80)	0.833
耐药	17(26.2)	14(21.5)	16(24.6)	13(20)	

## ■创新盘点

对常用抗生素的体外抗*H. pylori*的特点如抗生素抗*H. pylori*与<sup>14</sup>C呼气试验结果的关系进行了探讨。

表 2 4种抗生素抗幽门螺杆菌有效性与<sup>14</sup>C呼气试验结果的关系 ( $n = 65$ )

<sup>14</sup> C呼气 试验	克拉霉素		阿莫西林		左氧氟沙星		呋喃唑酮	
	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药
阴性	13	9	17	5	21	1	19	3
阳性	35	8	34	9	28	15	33	10
P值	0.075		1.000		0.070		0.516	

表 3 4种抗生素抗幽门螺杆菌有效性与性别的关系

抗生素	男( $n = 41$ )		女( $n = 24$ )		P值
	敏感	耐药	敏感	耐药	
克拉霉素	31	10	17	7	0.772
阿莫西林	31	10	19	5	1.000
左氧氟沙星	34	7	15	9	0.080
呋喃唑酮	32	9	20	4	0.753

表 4 抗生素抗幽门螺杆菌有效性与疾病类型关系 ( $n = 65$ )

疾病类型	克拉霉素		阿莫西林		左氧氟沙星		呋喃唑酮	
	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药
消化性溃疡	24	7	25	6	21	10	24	7
非消化性溃疡	24	10	26	8	28	6	28	6
P值	0.583		0.768		0.250		0.759	

炎、消化性溃疡的重要致病因素, WHO于1994年将其定为胃癌的I类致病因子, 并与胃黏膜相关组织淋巴瘤的发生密切相关. 因此, *H. pylori*的根除治疗受到高度重视, 但由于抗生素的滥用和不合理应用, 导致了日益严重的*H. pylori*耐药现象发生<sup>[3-6]</sup>. 该研究通过对4种常用抗生素的抗*H. pylori*特点进行分析, 旨在为临床抗*H. pylori*治疗时, 合理选择抗生素提供参考.

该研究显示, 克拉霉素、阿莫西林、左氧氟沙星及呋喃唑酮对65例*H. pylori*临床株平均抑菌圈直径和有效率分别相比较, 平均抑菌圈直径以克拉霉素最大, 其余依次为呋喃唑酮、阿莫西林、左氧氟沙星, 但差别无统计学意义( $P>0.05$ ); 有效率以呋喃唑酮最优为80%, 其余依次为阿莫西林、左氧氟沙星、克拉霉素, 但差

别也无统计学意义( $P>0.05$ ). 本研究尚显示4种抗生素抗*H. pylori*临床株的有效性与<sup>14</sup>C呼气试验结果未见相关性. 此外, 本研究也未发现4种抗生素抗*H. pylori*有效性与患者的疾病类型及性别有关, 这与我们此前研究结果相一致<sup>[1]</sup>. 另外, 研究显示22(22/65)例<sup>14</sup>C呼气试验结果阴性的患者成功培养分离出*H. pylori*临床株, 据此有理由认为<sup>14</sup>C呼气试验结果阴性并不能完全排除*H. pylori*现症感染. 此外, 研究显示*H. pylori*对常用抗生素的耐药率较高, 克拉霉素为26.2%、阿莫西林21.5%、左氧氟沙星24.6%、呋喃唑酮20%, 与我们此前研究<sup>[1]</sup>及相关研究<sup>[7-10]</sup>一致, 克拉霉素耐药可能与*H. pylori* *CagA*基因阳性、*VaCA sImI*基因型及23S rRNA的A2143突变有关<sup>[11-13]</sup>, 阿莫西林耐药与*H. pylori* PBP1结合蛋

## ■应用要点

本文为临床合理选用抗*H. pylori*药物提供参考.

## ■同行评价

本文选题准确  
结果可靠,具有一定  
临床指导意义。

白的多位点突变有关<sup>[14]</sup>,左氧氟沙星耐药与*H. pylori gyrA*基因突变有关<sup>[15]</sup>,目前尚未见有关呋喃唑酮的耐药相关基因研究报道,可能与滥用及不合理用药有关。日益增高的*H. pylori*耐药率给临床根治*H. pylori*感染带来许多困难。如何规范施用抗生素、制定合理的抗*H. pylori*治疗方案、研制及开发新的抗*H. pylori*药物,有效根除*H. pylori*感染及有关*H. pylori*耐药基因方面的研究将是有关*H. pylori*感染临床治疗的重点研究方向之一。

**志谢:** 感谢同济大学附属第十人民医院急诊科及消化科各位老师们在研究过程中给予帮助和支持。

## 4 参考文献

- 杨行堂, 张俊杰, 张旖晴, 余远怀, 陈锡美, 王志荣. 幽门螺杆菌临床分离株耐药特点分析. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1012-1015
- 杨行堂, 林永辉, 张俊杰, 郭丽坤, 葛艳丽, 王志荣. 甘草活性成分抗幽门螺杆菌实验研究. 同济大学学报(医学版) 2013; 34: 26-30
- Vilaichone RK, Gumnarai P, Ratanachu-Ek T, Mahachai V. Nationwide survey of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Thailand. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 77: 346-349 [PMID: 24094837 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.08.010]
- Boyanova L, Ilieva J, Gergova G, Evstatiev I, Nikolov R, Mitov I. Living in Sofia is associated with a risk for antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a Bulgarian study. *Folia Microbiol (Praha)* 2013; 58: 587-591 [PMID: 23580173 DOI: 10.1007/s12223-013-0251-9]
- Wueppenhorst N, Stueger HP, Kist M, Glocker EO. High secondary resistance to quinolones in German *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1562-1566 [PMID: 23463210 DOI: 10.1093/jac/dkt061]
- Picoli SU, Mazzoleni LE, Fernández H, De Bona LR, Neuhauss E, Longo L, Prolla JC. Resistance to amoxicillin, clarithromycin and ciprofloxacin of *Helicobacter pylori* isolated from Southern Brazil patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2014; 56: 197-200 [PMID: 24878996]
- Rasheed F, Campbell BJ, Alfizah H, Varro A, Zahra R, Yamaoka Y, Pritchard DM. Analysis of Clinical Isolates of *Helicobacter pylori* in Pakistan Reveals High Degrees of Pathogenicity and High Frequencies of Antibiotic Resistance. *Helicobacter* 2014 May 14. [Epub ahead of print] [PMID: 24827414 DOI: 10.1111/hel.12142]
- Khademi F, Faghri J, Poursina F, Esfahani BN, Moghim S, Fazeli H, Adibi P, Mirzaei N, Akbari M, Safaei HG. Resistance pattern of *Helicobacter pylori* strains to clarithromycin, metronidazole, and amoxicillin in Isfahan, Iran. *J Res Med Sci* 2013; 18: 1056-1060 [PMID: 24523796]
- An B, Moon BS, Kim H, Lim HC, Lee YC, Lee G, Kim SH, Park M, Kim JB. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains and its effect on *H. pylori* eradication rates in a single center in Korea. *Ann Lab Med* 2013; 33: 415-419 [PMID: 24205490 DOI: 10.3343/alm.2013.33.6.415]
- Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Carrasco MF, Mellado P, Monteagudo I, Llorca J, Cobo M, Campos MR, Ayestarán B, Fernández-Pousa A, González-Colominas E. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to six antibiotics currently used in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 170-173 [PMID: 21965436 DOI: 10.1093/jac/dkr410]
- Bustamante-Rengifo JA, Matta AJ, Pazos A, Bravo LE. In vitro effect of amoxicillin and clarithromycin on the 3' region of *cagA* gene in *Helicobacter pylori* isolates. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6044-6054 [PMID: 24106405 DOI: 10.3748/wjg.v19.i36.6044]
- Sakinc T, Baars B, Wüppenhorst N, Kist M, Huebner J, Opferkuch W. Influence of a 23S ribosomal RNA mutation in *Helicobacter pylori* strains on the in vitro synergistic effect of clarithromycin and amoxicillin. *BMC Res Notes* 2012; 5: 603 [PMID: 23110798 DOI: 10.1186/1756-0500-5-603]
- Abadi AT, Taghvaei T, Ghasemzadeh A, Mobarez AM. High frequency of A2143G mutation in clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* isolates recovered from dyspeptic patients in Iran. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17: 396-399 [PMID: 22064338 DOI: 10.4103/1319-3767.87181]
- Nishizawa T, Suzuki H, Tsugawa H, Muraoka H, Matsuzaki J, Hirata K, Ikeda F, Takahashi M, Hibi T. Enhancement of amoxicillin resistance after unsuccessful *Helicobacter pylori* eradication. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3012-3014 [PMID: 21486961 DOI: 10.1128/AAC.00188-11]
- Garcia M, Raymond J, Garnier M, Cremniter J, Burucoa C. Distribution of spontaneous *gyrA* mutations in 97 fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* isolates collected in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 550-551 [PMID: 22064536 DOI: 10.1128/AAC.05243-11]

编辑 田滢 电编 闫晋利





# 幽门螺杆菌感染患儿全血微量元素检查的必要性

郑建新, 洪军

郑建新, 青海省妇女儿童医院药剂科 青海省西宁市 810000  
洪军, 青海省妇女儿童医院肾病科 青海省西宁市 810000  
郑建新, 副主任药师, 主要从事临床药学研究。  
作者贡献分布: 本研究设计由郑建新与洪军共同完成; 论文撰写由郑建新完成; 洪军审核。  
通讯作者: 郑建新, 副主任药师, 810000, 青海省西宁市共和南路七号, 青海省妇女儿童医院药剂科。  
zhengjianxin309@sohu.com  
电话: 0971-8179570  
收稿日期: 2014-06-21 修回日期: 2014-07-11  
接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-09-18

## Necessity of monitoring blood trace elements in children with *Helicobacter pylori* infection

Jian-Xin Zheng, Jun Hong

Jian-Xin Zheng, Department of Pharmacy, Qinghai Women's and Children's Hospital, Xi'ning 810000, Qinghai Province, China

Jun Hong, Department of Nephrology, Qinghai Women's and Children's Hospital, Xi'ning 810000, Qinghai Province, China

Correspondence to: Jian-Xin Zheng, Associate Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Qinghai Women's and Children's Hospital, 7 Gonghe North Road, Xi'ning 810000, Qinghai Province, China. zhengjianxin309@sohu.com

Received: 2014-06-21 Revised: 2014-07-11

Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-09-18

## Abstract

**AIM:** To analyze the necessity of monitoring blood trace elements in children with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, and assess the value of trace elements in the treatment of children with *H. pylori* infection.

**METHODS:** Eighty children without *H. pylori* infection (control group) and 80 children with *H. pylori* infection (observation group) were included. The children in the observation group all accepted triple therapy for two weeks, of whom 40 additionally accepted symptomatic treatment by zinc or iron supplementation (symptomatic treatment subgroup), and another 40 received simultaneous supplementation of zinc and iron (non-symptomatic treatment subgroup). The levels of zinc, iron, copper, calcium and magnesium and the incidence of anemia were compared be-

tween the observation group and control group, and *H. pylori* infection, trace elements, and anemia were compared between the two subgroups after 1 mo of treatment.

**RESULTS:** Zinc and iron levels were significantly higher in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ), although there were no statistically differences in copper, calcium or magnesium levels between the two groups ( $P > 0.05$ ). In the observation group, the percentages of children with zinc or iron deficiency were significantly higher than those in the control group (31.25% vs 13.75%, 36.25% vs 17.50%,  $P < 0.01$ ), although the percentages of children with deficiency of other elements had no significant differences ( $P > 0.05$ ). The incidence of anemia was significantly higher in the observation group than in the control group (40.00% vs 18.75%,  $P < 0.01$ ). The numbers of children with zinc deficiency, iron deficiency, *H. pylori* infection or anemia were significantly lower in the symptomatic treatment subgroup than in the non-symptomatic treatment subgroup (5 vs 16, 2 vs 13, 3 vs 11, 1 vs 6,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** *H. pylori* infection children may develop zinc or iron deficiency and have a higher incidence of iron-deficiency anemia. Zinc or iron supplementation during *H. pylori* eradication treatment is conducive to recovery in *H. pylori* infection children.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Child; Trace elements; Anemia

Zheng JX, Hong J. Necessity of monitoring blood trace elements in *Helicobacter pylori* infection children. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 4045-4049 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4045.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.4045>

## 摘要

**目的:** 探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.*

## ■背景资料

有研究认为微量元素对胃癌的发生发展起到一定的影响。人体中的微量元素是指总重量不到人体质量万分之一的元素, 虽然其含量不多, 但与人的健康息息相关, 在机体生理功能中扮演着重要的作用, 如构成各种金属酶的必需成分、参与激素合成或增强激素作用使各种激素表现出具有特异性的区别、调节体液渗透压的平衡、调节酸碱平衡、协助输送普通元素等。

## ■同行评议者

沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

## ■ 相关报道

Barabin等研究发现缺铁性贫血儿童幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率高达31.13%,而无缺铁性贫血儿童*H. pylori*感染率为15.15%。

*pylori*)感染患儿全血微量元素水平,及微量元素在*H. pylori*感染患儿治疗中的价值。

**方法:** 80例非*H. pylori*感染患儿作为对照组, 80例*H. pylori*感染患儿作为观察组, 观察组患儿接受三联疗法治疗, 疗程为2 wk; 其中接受三联疗法的同时针对不同患儿出现的微量元素缺乏情况进行锌或铁微量元素补充的对症治疗的40例患儿为观察1组, 另外40例患儿接受三联疗法同时均给予锌和铁微量元素补充。对比观察组和对照组微量元素锌、铁、铜、钙、镁水平、贫血发生情况。治疗1 mo后对观察组两亚组患儿*H. pylori*感染、微量元素、贫血情况。

**结果:** (1)微量元素检查结果显示: 观察组患儿锌、铁水平高于对照组( $P<0.05$ ); 铜、钙、镁组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); (2)观察组锌、铁元素缺乏者比例明显高于对照组(31.25% vs 13.75%, 36.25% vs 17.50%,  $P<0.01$ ), 其他元素缺乏患儿比例组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ); (3)观察组患儿贫血发生率高于对照组(40.00% vs 18.75%,  $P<0.01$ ); (4)观察组患儿经不同治疗方案治疗1 mo后, 观察2组患儿缺锌、缺铁、*H. pylori*阳性、贫血例数均低于观察1组(5 vs 16, 2 vs 13, 3 vs 11, 1 vs 6,  $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。

**结论:** *H. pylori*感染患儿可能存在锌、铁微量元素缺乏的现象, 缺铁性贫血发生率高, 治疗期间, 给予*H. pylori*感染患儿锌、铁补充有利于患儿恢复, 建议*H. pylori*感染患儿给予微量元素补充。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 幽门螺杆菌; 儿童; 微量元素; 贫血

**核心提示:** 本次研究中, 我们将幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染患儿随机分成2组, 均接受为期2 wk的三联疗法进行*H. pylori*根治性治疗。其中1组患儿针对微量元素检查结果给予对症性纠正治疗, 另一组患儿无论是否存在微量元素缺乏均给予锌、铁补充预防性治疗, 1 mo后发现均接受锌、铁补充组患儿*H. pylori*阳性率降低, 贫血发生率也降低, 均低于对症性纠正治疗的患儿, 且该组患儿锌、铁缺乏比例也降低。

郑建新, 洪军. 幽门螺杆菌感染患儿全血微量元素检查的必要性. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 4045-4049 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4045.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.4045>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)分布广泛, 人体温度37℃是*H. pylori*稳定生长的最适温度, *H. pylori*最适pH值为6.6-7.2, 因此*H. pylori*主要定植于机体胃黏膜, 尤以胃窦部最多。近年研究发现, *H. pylori*感染是慢性活动性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤和胃癌的主要致病因素, 被世界卫生组织定位 I 类致癌原<sup>[1,2]</sup>。还有研究认为微量元素对胃癌的发生发展起到一定的影响<sup>[3-7]</sup>。人体中的微量元素是指总重量不到人体质量万分之一的元素, 虽然其含量不多, 但与健康息息相关, 在机体生理功能中扮演着重要的作用, 如构成各种金属酶的必要成分、参与激素合成或增强激素作用使各种激素表现出具有特异性的区别、调节体液渗透压的平衡、调节酸碱平衡、协助输送普通元素等<sup>[8]</sup>, 由此可见微量元素在孩子成长过程中的重要性不言而喻的, 孩子成长过程中机体代谢旺盛, 任何环节的不足都不利于孩子的健康成长。通过“微量元素与胃癌”、“*H. pylori*感染与胃癌”的关系, 猜想儿童*H. pylori*感染患儿机体微量元素是否出现的了改变? 这种改变是否不利于儿童的成长? 这对指导临床治疗具有一定的积极意义。本文就2010-01/2013-12青海省妇女儿童医院收治的*H. pylori*感染患儿进行了前瞻性研究, 对必需微量元素中的重要元素-锌、铁、铜及与其密切相关的常量元素-钙、镁进行了相关的研究, 以期为后期*H. pylori*感染患儿治疗提供可靠的参考依据, 具体报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2010-01/2013-12青海省妇女儿童医院收治的有上消化道症状的1 mo-14岁患儿作为研究对象。其中符合中华医学会消化病学分会*H. pylori*学组发布《第三次全国*H. pylori*感染若干问题-庐山共识》(上)<sup>[8]</sup>中*H. pylori*感染诊断标准的儿童80例作为观察组, 其中男童46例、女童34例, 平均年龄6.9岁±5.8岁; 1 mo 9例、1岁23例、3岁21例、6岁27例。按年龄比例同期<sup>14</sup>C尿素呼气试验诊断的*H. pylori*阴性患儿80例作为对照组, 其中男童45例、女童35例, 平均年龄7.1岁±6.2岁; 1 mo为8例、1岁为20例、3岁为25例、6岁为27例。两组患儿均由其合法监护人签署知情同意书, 两组患儿性别、年龄(年龄构成)组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。观察组患儿经微量元素检测后根据分层随

表 1 两组患儿微量元素组间比较结果 ( $n = 80$ , mean  $\pm$  SD, mmol/L)

分组	Zn	Fe	Cu	Ca	Mg
观察组	65.298 $\pm$ 20.563	7.415 $\pm$ 1.024	16.968 $\pm$ 3.101	1.472 $\pm$ 0.256	1.412 $\pm$ 0.291
对照组	79.175 $\pm$ 14.336	7.916 $\pm$ 0.837	17.514 $\pm$ 2.930	1.428 $\pm$ 0.298	1.407 $\pm$ 0.307
<i>t</i> 值	4.952	3.388	1.145	1.002	0.106
<i>P</i> 值	<0.001	0.001	0.254	0.318	0.916

Zn: 锌; Fe: 铁; Cu: 铜; Ca: 钙; Mg: 镁.

机分层法, 将患者随机分成观察1组和观察2组, 前提确保两组患儿一般资料具有可比性.

**1.2 方法** 所有患者均进行末梢指血, 取40  $\mu$ L加入微量元素专用稀释液中混匀进行微量元素检测, 检测指标包括钙、镁、铜、锌、铁, 检测方法采用光学检测系统. 按照年龄不同参照进行微量元素缺乏的评价, 评价标准参考中华医学会第十四次全国儿科学术会议论文汇编中《儿童全血常量及微量元素正常值》得出的标准<sup>[9]</sup>. 另取20  $\mu$ L进行血常规检测, 贫血诊断参考《小儿血液病基础与临床》中儿童贫血诊断标准<sup>[10]</sup>. 观察1组*H. pylori*感染患儿给予三联疗法(奥美拉唑+阿莫西林+甲硝唑)基础治疗, 伴有贫血症状患儿同时给予口服硫酸亚铁治疗, 疗程半年; 锌缺乏患儿加用葡萄糖酸锌口服; 其余无微量元素缺乏的患儿只进行进出治疗. 观察2组在基础治疗的原则基础上均给予锌和铁微量元素补充. *H. pylori*感染三联疗法给药2 wk后进行疗效评价, 根据诊断标准进行药物调整. 1 mo后对2组患儿进行整体评价, 包括*H. pylori*感染诊断、微量元素检查、缺铁性贫血.

**统计学处理** 所有数据采用SPSS17.0统计学软件包进行统计学分析, 计量资料以mean  $\pm$  SD表示, 计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 两组儿童微量元素组间比较** 微量元素检查结果, 观察组全血锌、铁高于对照组, 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 铜、钙、镁组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表1). 观察组锌、铁元素缺乏者比例明显高于对照组( $P < 0.05$ ), 其他元素缺乏患儿比例组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 观察组患儿贫血发生率高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2).

**2.2 观察组患儿治疗前及治疗1 mo后疗效比较**

治疗前, 两组患儿Zn、Fe缺乏, *H. pylori*阳性和贫血组间比较差异均无统计学意义. 经1 mo的治疗, 检测结果显示观察1组仍有16例患儿缺锌、13例患儿缺铁、*H. pylori*阳性11例、贫血6例, 均高于观察2组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )(表3).

## 3 讨论

据报道, 发展中国家儿童*H. pylori*感染发病率较高, 5岁以下*H. pylori*感染率高达50%, 一些非洲国家甚至达80%-90%; 而发达国家儿童及青少年发病率均较低, 发达国家低于12岁以下儿童感染率为6%-11%<sup>[11]</sup>. 我国作为发展中的国家, 且人口基数大, 儿童又是*H. pylori*感染的易感人群, 因此儿童*H. pylori*感染问题不容忽视. Barabino等<sup>[12]</sup>研究发现缺铁性贫血儿童*H. pylori*感染率高达31.13%, 而无缺铁性贫血儿童*H. pylori*感染率为15.15%; Choe等<sup>[13]</sup>研究发现, *H. pylori*感染者缺铁性贫血的发生率明显高于非感染者, *H. pylori*感染者经*H. pylori*根治性治疗后缺铁性贫血症状得以纠正. 邓敏等<sup>[14]</sup>研究报道: *H. pylori*阳性患儿童血锌低于阴性患儿. 经*H. pylori*根治性治疗后血锌明显上升. 由此可见, *H. pylori*感染可能与锌、铁微量元素的缺乏有着密切的关系, 而锌、铁等微量元素在儿童成长中起重要的作用. 及时发现并纠正*H. pylori*感染患儿微量元素缺乏可能有助于感染的治疗.

本次研究结果显示, *H. pylori*感染患儿存在锌、铁微量元素缺乏现象. 儿童缺锌会影响孩子味蕾细胞的更新和唾液磷酸酶活性, 致使患儿对食物的味觉敏感度下降而发生厌食等症状. 厌食影响到营养成分的摄入, 最终使患儿机体免疫力下降, 容易发生感染. 缺锌还会导致儿童生长速度减慢、性成熟障碍、反复发生口腔溃疡等危害. *H. pylori*感染患儿*H. pylori*定值于胃部, 干扰胃泌素和胃酸分泌, 降低了患儿消化

### ■创新盘点

*H. pylori*感染可能与锌、铁微量元素的缺乏有着密切的关系, 而锌、铁等微量元素在儿童成长中起着至关重要的作用. 及时发现并纠正*H. pylori*感染患儿微量元素缺乏可能有助于感染的治疗.



## ■应用要点

临床上对*H. pylori*感染患儿应进行微量元素检测判定是否发生微量元素缺乏, 针对发生微量元素缺乏的患儿应给予相应的治疗, 而对于无缺乏的患儿建议给予补充预防性治疗, 以期实现预防和减少患儿微量元素缺乏症状的发生同时促进*H. pylori*的根治性治疗效果。

表 2 两组患儿微量元素缺乏比例及贫血患儿组间比较 ( $n = 80, n(\%)$ )

分组	Zn缺乏	Fe缺乏	Cu缺乏	Ca缺乏	Mg缺乏	贫血
观察组	25(31.25)	29(36.25)	0(0)	7(8.75)	0(0)	32(40.00)
对照组	11(13.75)	14(17.50)	0(0)	11(13.75)	0(0)	15(18.75)
$\chi^2$ 值	7.025	7.156	—	1.002	—	8.707
$P$ 值	0.008	0.007	—	0.317	—	0.003

Zn: 锌; Fe: 铁; Cu: 铜; Ca: 钙; Mg: 镁。

表 3 观察组患儿治疗前及治疗后1 mo疗效比较 ( $n = 40$ )

分组	Zn缺乏		Fe缺乏		幽门螺旋杆菌阳性		贫血	
	治疗前	治疗后1 mo	治疗前	治疗后1 mo	治疗前	治疗后1 mo	治疗前	治疗后1 mo
观察1组	22	16	12	13	40	11	16	6
观察2组	23	5	13	2	40	3	16	1
$\chi^2$ 值	0.051	7.813	0.058	9.928	—	5.541	0.000	3.914
$P$ 值	0.822	0.005	0.809	0.002	—	0.019	1.000	0.048

Zn: 锌; Fe: 铁。

系统的消化吸收功能导致锌缺乏。这种感染和缺锌恶性循环不利于孩子的健康成长。铁在儿童生长发育、运动、免疫等方面具有一定的价值, 婴幼儿缺铁直接影响到孩子认知能力和行为的发育, 严重缺铁者甚至不能被补铁所逆转<sup>[15]</sup>。*H. pylori*感染使患儿胃酸分泌减少降低了铁的吸收同时, 在*H. pylori*生长过程中还会消耗机体中铁的成分, *H. pylori*生长周期长, 加上患儿生长需要大量的铁, 久之患儿容易出现缺铁性贫血, 直接影响孩子的健康成长。目前国内也有一些文献报道*H. pylori*感染患儿贫血发生率较高<sup>[16]</sup>, 与本文调查结果较为一致, 但目前国内对*H. pylori*感染患儿缺铁的研究还很少。

本次研究中, 我们将*H. pylori*感染患儿随机分成2组, 接受为期2 wk的三联疗法进行*H. pylori*根治性治疗。其中1组患儿针对微量元素检查结果给予对症性纠正治疗, 另一组患儿无论是否存在微量元素缺乏均给予锌、铁补充预防性治疗, 1 mo后发现均接受锌、铁补充组患儿*H. pylori*阳性率大大降低, 贫血发生率也大大降低, 均低于对症性纠正治疗的患儿, 且该组患儿锌、铁缺乏比例也降低。由此可见, 临床上对*H. pylori*感染患儿应进行微量元素检测判定是否发生微量元素缺乏, 针对发生微量元素缺乏的患儿应给予相应的治疗, 而对于无缺乏的患儿建议给予补充预防性治疗, 以期实现预防和

减少患儿微量元素缺乏症状的发生同时促进*H. pylori*的根治性治疗效果。

## 4 参考文献

- 王建植, 冯义朝. 幽门螺杆菌感染与胃癌局部浸润的相关性. 世界华人消化杂志 2010; 18: 268-271
- 秦斌, 张筱茵. 胃癌分子免疫学研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 115-119
- Li P, Xu J, Shi Y, Ye Y, Chen K, Yang J, Wu Y. Association between zinc intake and risk of digestive tract cancers: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2014; 33: 415-420 [PMID: 24148607 DOI: 10.1016/j.clnu.2013.10.001]
- Martin AB, Aydemir TB, Guthrie GJ, Samuelson DA, Chang SM, Cousins RJ. Gastric and colonic zinc transporter ZIP11 (Slc39a11) in mice responds to dietary zinc and exhibits nuclear localization. *J Nutr* 2013; 143: 1882-1888 [PMID: 24089422 DOI: 10.3945/jn.113.184457]
- Hajrezaie M, Golbabapour S, Hassandarvish P, Gwaram NS, A Hadi AH, Mohd Ali H, Majid N, Abdulla MA. Acute toxicity and gastroprotection studies of a new schiff base derived copper (II) complex against ethanol-induced acute gastric lesions in rats. *PLoS One* 2012; 7: e51537 [PMID: 23251568 DOI: 10.1371/journal.pone.0051537]
- Kılınçalp S, Karaahmet F, Ustun Y, Coban S, Yuksel I. Letter: effects of gastric microenvironment on the management of iron deficiency anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 551-552 [PMID: 24494852 DOI: 10.1111/apt.12622]
- Metzler-Zebeli BU, Mann E, Schmitz-Esser S, Wagner M, Ritzmann M, Zebeli Q. Changing dietary calcium-phosphorus level and cereal source selectively alters abundance of bacteria and metabolites in the upper gastrointestinal tracts of weaned pigs.

- Appl Environ Microbiol* 2013; 79: 7264-7272 [PMID: 24038702 DOI: 10.1128/AEM.02691-13]
- 8 杨景林. 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组发布《第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题-庐山共识》(上). 贵州省医学会消化及内镜学分会, 2008: 1-3
- 9 王晓燕, 金春华, 刘玉兰, 赵莉. 儿童全血常规和微量元素正常值. 中华医学会第十四次全国儿科学术会议论文汇编, 2006: 1
- 10 廖清奎. 小儿血液病基础与临床. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 311
- 11 牛俊. 有消化道症状儿童全血微量元素、血清瘦素水平与幽门螺杆菌感染的关系研究. 长沙: 中南大学, 2012: 1-30
- 12 Barabino A, Dufour C, Marino CE, Claudiani F, De Alessandri A. Unexplained refractory iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastric infection in children: further clinical evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 116-119 [PMID: 9890483 DOI: 10.1097/00005176-199901000-00027]
- 13 Choe YH, Kwon YS, Jung MK, Kang SK, Hwang TS, Hong YC. *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anemia in adolescent female athletes. *J Pediatr* 2001; 139: 100-104 [PMID: 11445801 DOI: 10.1067/mpd.2001.114700]
- 14 邓敏, 彭昊, 唐建新. 幽门螺杆菌感染与儿童厌食和血锌缺乏症的相关性研究. 实用中西医结合临床 2011; 11: 76-77
- 15 赵惠君. 儿童缺铁和缺铁性贫血的防治. 实用儿科临床杂志 2012; 3: 163-165
- 16 徐晓红, 刘东海, 陈颢宇, 蒋成鹏. 兰州地区2至15岁儿童幽门螺杆菌现症感染状况及与儿童贫血、铁缺乏症的关系. 中国小儿急救医学 2012; 19: 628-630

## ■同行评价

本文选题实用, 具有一定的可读性.

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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)

# 急性胰腺炎恢复期突发Wernicke脑病1例

钟佳, 黄道斌, 杜芳腾, 张吉翔

## ■背景资料

Wernicke脑病(Wernicke encephalopathy, WE)是因硫胺素缺乏引起的神经系统急症, 长期酗酒、妊娠剧吐、长期营养不良、胃肠道手术后等影响维生素B1缺乏的因素均可引起, WE以酒精性引起者最常见, 非酒精性如胰腺炎等引起较少见。

钟佳, 杜芳腾, 张吉翔, 南昌大学第二附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

黄道斌, 南昌大学第二附属医院普外科 江西省南昌市 330006

钟佳, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30360037

作者贡献分布: 钟佳与黄道斌主要负责病例资料的收集和文章的写作; 杜芳腾与张吉翔主要负责文章的指导和修改工作。

通讯作者: 张吉翔, 教授, 主任医师, 博士生导师, 330006, 江西省南昌市东湖区民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科。

jixiangz@tom.com

电话: 0791-86259617

收稿日期: 2014-06-17 修回日期: 2014-07-13

接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-18

## Sudden onset of Wernicke encephalopathy in recovery phase of acute pancreatitis: A case report

Jia Zhong, Dao-Bin Huang, Fang-Teng Du, Ji-Xiang Zhang

Jia Zhong, Fang-Teng Du, Ji-Xiang Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China  
Dao-Bin Huang, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30360037

Correspondence to: Ji-Xiang Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Donghu District, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jixiangz@tom.com

Received: 2014-06-17 Revised: 2014-07-13

Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-18

## Abstract

Wernicke encephalopathy is an acute nervous system disease because of deficiency of thiamine (vitamin B1). Factors such as long-term drinking, vomiting of pregnancy, chronic malnutrition, and gastrointestinal operation which can lead to deficiency of thiamine (vitamin B1) can induce the disease, and the most common reason is alcohol. Wernicke encephalopathy caused by non-alcohol factors such as pancreatitis is rare. Our patient had a sudden onset of blurred vision, convulsions and unconsciousness in the recovery phase of acute pancreatitis, which was easily misdiagnosed as pancreatic encephalopathy. He was finally diagnosed with Wernicke

encephalopathy after brain magnetic resonance imaging. After giving a large dose of vitamin B1, the symptoms immediately relieved. Clinicians should raise their awareness of this disease.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Recovery phase of acute pancreatitis; Wernicke encephalopathy; Diagnosis; Treatment

Zhong J, Huang DB, Du FT, Zhang JX. Sudden onset of Wernicke encephalopathy in recovery phase of acute pancreatitis: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 4050-4052 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4050.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.4050>

## 摘要

Wernicke脑病(Wernicke encephalopathy, WE)是因硫胺素(维生素B1)缺乏引起的神经系统急症, 酗酒、妊娠剧吐、长期营养不良、胃肠道手术等导致维生素B1缺乏的因素均可引起<sup>[1]</sup>, WE以酒精性引起者最常见, 非酒精性如胰腺炎等引起较少见, 本例患者在胰腺炎恢复期突发视物模糊、全身抽搐、神志不清等症状, 极易误诊为胰性脑病, 经会诊及完善颅脑磁共振后确诊为WE, 给予补充大剂量维生素B1后症状明显缓解。因此临床医生应拓宽诊断思维及方法, 提高诊断率。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 急性胰腺炎恢复期; Wernicke脑病; 诊断; 治疗

**核心提示:** 在急性胰腺炎治疗过程中若出现神经系统症状而怀疑继发Wernicke脑病(Wernicke encephalopathy, WE)时应及早给予足量维生素B1治疗, 可使病情迅速好转。此外, 如果急性胰腺炎禁食治疗时间超过2 wk, 须考虑给予补充维生素B1, 以预防WE的发生。

钟佳, 黄道斌, 杜芳腾, 张吉翔. 急性胰腺炎恢复期突发Wernicke脑病1例. *世界华人消化杂志* 2014; 22(26): 4050-4052 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4050.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.4050>

## ■同行评议者

周翔宇, 副主任医师, 泸州医学院附属医院血管甲状腺外科



## 0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)并发Wernicke脑病(Wernicke encephalopathy, WE)罕见, 尤其是在AP的恢复期, AP患者因长期禁食不注意维生素B1的补充而发生WE, 由于其临床表现多样, 临床医师容易忽视, 导致极易漏诊、误诊, 严重威胁患者的生命, 本文报道1例如下。

## 1 病例报告

男, 34岁, 因“腹胀1 mo, 呕吐5 d”于2013-02-18入院, 患者1 mo前始出现腹胀, 进食后加重, 未予重视。5 d前始出现呕吐, 呕吐物为黄色胆汁, 呕吐后腹胀无缓解, 伴有头晕、流涕、呃逆、胸闷等, 门诊拟“腹胀待查: 急性胰腺炎?”收入院。入院查体: 生命体征平稳, 全身皮肤、黏膜无黄染, 心肺部无阳性体征, 腹平软, 上腹部轻压痛, 无反跳痛, 肝脾未触及, 肠鸣音4次/分, 双下肢无水肿。辅助检查: 2013-02-21血淀粉酶: 1168 IU/L, 尿淀粉酶: 3305.4 IU/L, 脂肪酶: 448.5 U/L; 肝功能、肾功能、电解质、血常规、肿瘤指标、血沉基本正常。电子胃镜示: (1)十二指肠球炎; (2)非萎缩性胃炎; 上腹部增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)示: 胆囊泥沙样结石, 胰腺水肿, 考虑急性水肿型胰腺炎; 上腹部核磁共振及其胰胆管造影提示: (1)急性水肿型胰腺炎可能; (2)胆囊炎; 诊断考虑急性胰腺炎, 予禁食、抑酸、补液、抑制胰酶分泌等对症治疗, 患者症状缓解, 2013-02-28复查血、尿淀粉酶基本正常。患者于2013-03-04突发视物模糊、全身抽搐、神志不清、双眼上翻、四肢强直、大小便失禁, 急查血氨、血常规、肾功能、血气分析正常, 脑电图正常。行头颅磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)示: (1)颅内散在缺血, 乳头体水肿; (2)双上颌窦炎。请神经内科会诊, 根据临床表现及实验室检查, 癫痫、胰性脑病、病毒性脑炎等基本可排除, 考虑患者禁食时间较长, 出现神经系统症状, 颅脑MRI有乳头体水肿, 考虑为代谢性脑病, Wernicke脑病, 为长期禁食引起维生素B1缺乏所致, 给予大剂量维生素B1肌注, 患者症状迅速缓解。

## 2 讨论

WE是由硫胺素(维生素B1)缺乏引起的神经系统急症, 可影响中枢、周围神经系统及心血管系统等。硫胺素以焦磷酸硫胺素(thiamine pyrophosphate, TPP)的形式发挥作用, TPP是丙酮酸

脱氢酶、 $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶复合体和转酮醇酶的辅酶, 参与糖酵解、柠檬酸循环、磷酸戊糖途径的非氧化分支。TPP可使丙酮酸脱羧转化成乙酰辅酶A, 使厌氧糖酵解与三羧酸循环联系起来, 还能使 $\alpha$ -酮戊二酸转化成丁二酸, 后者也是三羧酸循环中重要的一步反应。在硫胺素或TPP缺乏的情况下, 三羧酸循环不能顺利进行, 故不能生成大量的ATP, 而几乎完全依靠葡萄糖氧化产生ATP作为能源的大脑细胞代谢就会发生障碍, 并引起脑组织中乳酸堆积和酸中毒, 干扰神经递质的合成、释放和摄取, 导致中枢神经功能障碍, 表现出急性WE综合征<sup>[2]</sup>。“眼肌麻痹、共济失调、精神障碍”是WE三联征表现, 极少数患者表现为典型的三联征, 大部分患者仅表现为其中的一种或两种, 因早期缺乏特异性的临床特征导致其容易漏诊、误诊。WE的诊断主要依赖病史、临床表现、颅脑MRI等, MRI显示病变多位于乳头体、双侧丘脑内侧、导水管周围皮质及第3、4脑室, 呈对称性分布, 病灶呈T1WI低信号, T2WI呈明显高信号, 确诊本病可测血清维生素B水平<sup>[3]</sup>。对于急性胰腺炎的患者, 在诊断WE时, 应特别注意与胰性脑病相鉴别。胰性脑病(pancreatic encephalopathy, PE)是重症胰腺炎的心、脑、肺并发症之一, 是指在重症胰腺炎的基础上, 引起脑组织器质性损伤和精神障碍, 即为胰性脑病<sup>[4]</sup>。WE与PE临床表现较为相似, PE的神经系统表现主要为反应迟钝、定向力出现障碍、共济失调、意识模糊, 严重者甚至出现昏迷, 这与WE的表现非常相似。但两者的发生机制及影像学表现不尽相同。PE的发生主要是由于从病变的胰腺组织中释放出毒性物质和胰酶对脑造成直接损害, 以及脑缺血、电解质紊乱、氮质血症等均可加重脑损害; 而WE主要表现为脑髓鞘和脊髓变性, 病初多以多发性周围神经炎为常见<sup>[5]</sup>。此外, 由于病因不同, PE多于重症胰腺炎发病后数日内出现, 并随着胰腺炎症状的好转而好转, 而WE则距胰腺炎发病时间较久, 随胰腺炎病情的减轻症状反而进一步加重。PE患者脑脊液检查可见压力升高, 细胞及蛋白无异常, 而WE脑脊液检查通常无明显异常, 有助于两者的鉴别<sup>[6]</sup>。WE的治疗主要是及早、足量补充维生素B1, 由于镁也是酶系统中重要的辅助因子, WE患者也容易出现低镁血症, 因此对WE患者在补充维生素B1的同时也要注意镁的补充。本患者在胰腺炎恢复期, 突然出现神志不清、四肢抽搐、视物模糊等症状, 颅脑

## ■研发前沿

本文将主要介绍Wernicke脑病的病因、发病机制、治疗等, 有助于提高临床诊断率, 减少漏诊和误诊率。

## ■应用要点

本文将提高临床医生对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)伴发WE的诊断、治疗、鉴别诊断等, 改善患者预后, 挽救患者生命。

## ■同行评价

本文作为少见病例报道, 尽管例数只有1例, 对AP尤其是脑部并发症的治疗也有一定的借鉴意义。

MRI示: 乳头体水肿. 考虑到患者治疗过程中, 饮食结构发生改变, 营养成分摄入不足, 导致维生素B1缺乏, 引起WE, 给予维生素B1肌注, 症状迅速好转. 因此, 在急性胰腺炎、剧烈呕吐、严重营养不良等可能导致维生素B1缺乏的疾病治疗过程中若出现神经系统症状而怀疑继发WE时应及早给予足量维生素B1治疗, 可使病情迅速改善. 此外, 如果急性胰腺炎禁食治疗时间超过2 wk, 须考虑给予补充维生素B1及镁离子, 以防WE的发生.

## 3 参考文献

- 1 Ogershok PR, Rahman A, Nestor S, Brick J. Wernicke encephalopathy in nonalcoholic patients. *Am J Med Sci* 2002; 323: 107-111 [PMID: 11863078]
- 2 McCormick LM, Buchanan JR, Onwuameze OE, Pierson RK, Paradiso S. Beyond alcoholism: Wernicke-Korsakoff syndrome in patients with psychiatric disorders. *Cogn Behav Neurol* 2011; 24: 209-216 [PMID: 22134191 DOI: 10.1097/WNN.0b013e31823f90c4]
- 3 Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1408-1418 [PMID: 20642790 DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x]
- 4 Zhang XP, Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 134-140 [PMID: 17374570]
- 5 Ding X, Liu CA, Gong JP, Li SW. Pancreatic encephalopathy in 24 patients with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3: 608-611 [PMID: 15567756]
- 6 Gascón-Bayarri J, Campdelacreu J, García-Carreira MC, Estela J, Martínez-Yélamos S, Palasí A, Delgado T, Reñé R. [Wernicke's encephalopathy in non-alcoholic patients: a series of 8 cases]. *Neurologia* 2011; 26: 540-547 [PMID: 21565430 DOI: 10.1016/j.nrl.2011.03.001]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



# 《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<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP,  $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T,  $V_{\max}$ 不能Vmax,  $\mu$ 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),  $\rho$ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L),  $\phi$ (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。

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 $37.6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $45.6\text{岁} \pm 24\text{岁}$ ,  $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$ ,  $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$ 。BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$ , WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$ , WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L。M<sub>r</sub>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、CO<sub>2</sub>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 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 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% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (4)样本的

相关系数用英文小写 $r$ ; (5)自由度用希文小写 $\nu$ ; (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<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则<sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第三套为<sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ 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 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq$  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: wjcd@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 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 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<sup>[1]</sup>报告……, 潘伯荣等<sup>[2-5]</sup>认为……;



PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。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](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/>

tgxz.pdf。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审。

## 6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 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](mailto: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](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](mailto: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](mailto: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](mailto: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!

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

杜奕奇 副教授  
中国人民解放军第二军医大学长海医院

冯志杰 主任医师  
河北医科大学第二医院消化内科

高英堂 研究员  
天津市第三中心医院

高泽立 副教授  
上海浦东新区周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

江建新 副主任医师  
贵阳医学院附属医院肝胆胰脾外科

李正荣 副教授  
南昌大学附属第一医院胃肠外科

李涛 副主任医师  
北京大学人民医院肝胆外科

刘绍能 主任医师  
中国中医科学院广安门医院

彭亮 副主任医师  
中山大学附属第三医院感染科

倪润洲 教授  
南通大学附属医院消化内科

任粉玉 教授  
吉林省延边大学附属医院消化内科

汤华 研究员  
重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室

齐清会 教授  
大连医科大学附属第一医院

邱伟华 主任医师  
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

魏睦新 教授  
南京医科大学第一附属医院

吴建兵 教授  
南昌大学第二附属医院

吴军 研究员  
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

吴泰璜 教授  
山东省立医院肝胆外科

吴建兵 教授  
南昌大学第二附属医院

肖恩华 教授  
中南大学湘雅二医院

肖秀英 主治医师  
上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科

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

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

张明辉 副主任医师  
河北医科大学第一医院

张占卿 主任医师  
上海市复旦大学公共卫生中心肝脏病学、传染病学

郑鹏远 教授  
郑州大学第二附属医院消化科

张明辉 副主任医师  
河北医科大学第一医院

张宗明 教授  
清华大学第一附属医院



## 《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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

