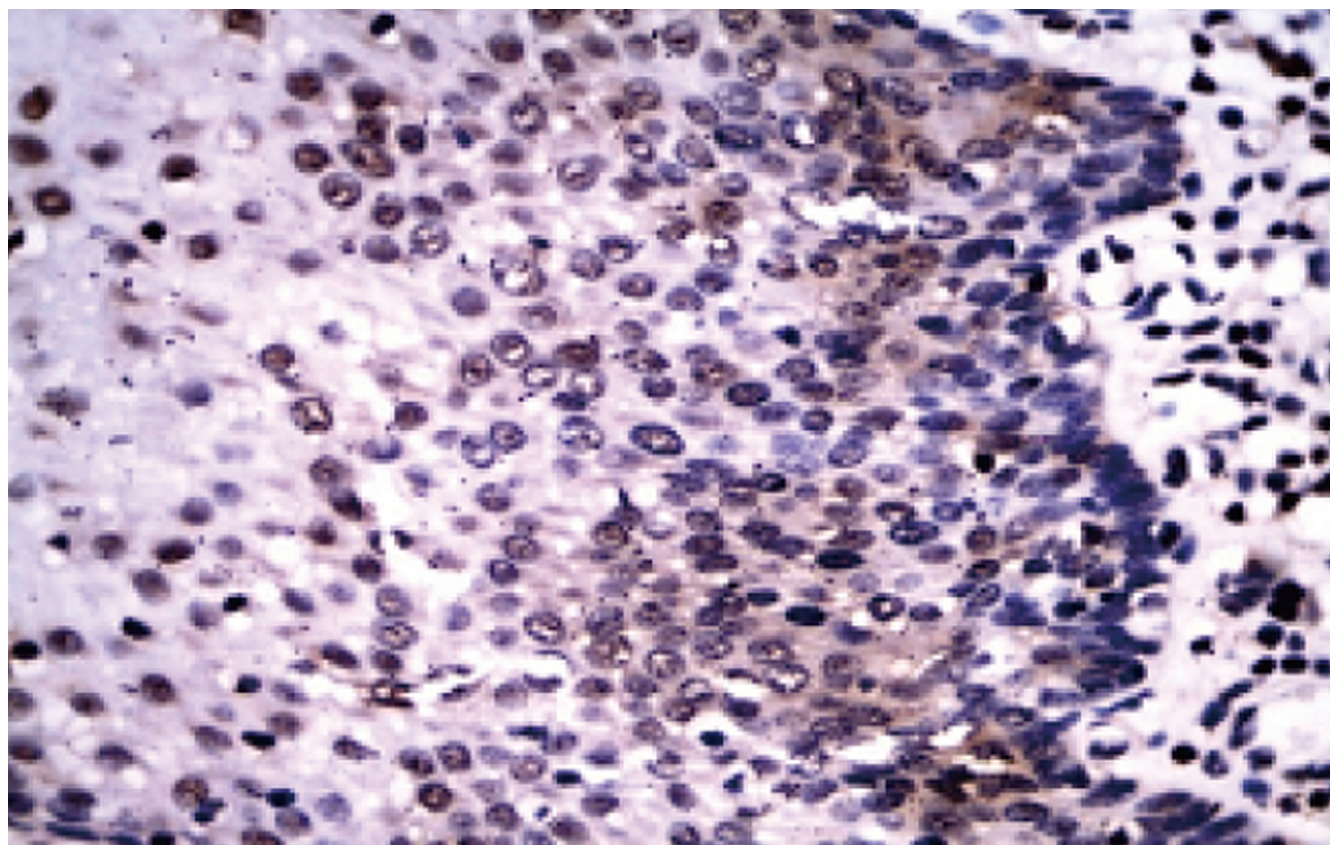


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2013 年 2 月 18 日      第 21 卷      第 5 期      (Volume 21 Number 5)**



**5/2013**

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483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70位、广东省40位、江苏省38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  
陈洪副教授  
陈其奎教授  
陈卫昌教授  
陈贻胜教授  
程斌教授  
迟宝荣教授  
崔立红教授  
邓鑫教授  
丁士刚教授  
董蕾教授  
杜雅菊主任医师  
杜奕奇副教授  
樊冬梅副主任医师  
樊晓明教授  
房静远教授

冯志杰主任医师

傅春彬主任医师

甘华田教授

高凌副教授

戈之铮教授

关玉盘教授

关晓辉主任医师

郭晓钟教授

郝建宇教授

郝丽萍副教授

何继满教授

何松教授

洪天配教授

黄培林教授

黄晓东主任医师

黄颖秋教授

黄缘教授

李国忠教授

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

王俊平教授

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

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

麻勇副研究员

齐清会教授

秦春宏副主任医师

秦华东教授

秦环龙教授

秦建民主任医师

邱伟华主任医师

仇毓东教授

崔清波副教授

单云峰副主任医师

沈柏用副教授

施宝民教授

施诚仁教授

施晓雷副主任医师

石毓君副研究员

宋新明教授

宋振顺教授

孙诚谊教授

孙文兵教授

孙星副教授

孙学英教授

邵升副教授

谭晓冬教授

汤朝晖副主任医师

汤绍涛教授

唐南洪教授

田晓峰教授



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

### 消化感染病学

白浪副教授  
陈国凤主任医师  
陈红松研究员  
陈建杰教授  
陈志辉副主任医师

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

### 消化中医药学

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

邢建峰副教授  
徐列明教授  
许玲教授  
徐庆教授  
袁红霞研究员  
张声生教授

### 消化肿瘤学

曹秀峰教授  
曹志成院士  
代智副研究员  
侯风刚副教授  
江建新副主任医师  
蒋敬庭教授  
李瑗教授  
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  
黄园教授  
洪艳教授  
李刚教授  
李君文研究员  
李孟森教授  
李文贵副教授  
李焱副研究员  
李增山副教授  
刘长征副教授  
刘克辛教授  
刘森副教授  
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  
吴江锋副教授  
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  
阴赓宏研究员  
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 ● 2013年2月18日 第21卷 第5期 (总第409期)

## 述 评

- 373 肿瘤干细胞相关信号通路与食管鳞癌的研究进展  
沐雨, 李苏宜

## 基础研究

- 381 利培酮抑制结肠癌细胞株SW480生长的作用机制  
金永民, 韩哲洙, 孙红花, 崔海, 金文彪, 沈雄虎, 朴龙镇

## 临床研究

- 386 HLA-I类抗原及内质网分子伴侣表达下调与新疆哈萨克族食管鳞癌的关系  
郑峰, 李德生, 居来提·安尼瓦尔, 张力为, 伊力亚尔·夏合丁
- 392 肠易激综合征血循环microRNA的表达谱  
熊青, 徐龙, 李强, 李慧敏, 姜婷, 汪安江, 刘丕, 吕农华
- 397 Bmi-1和Mel-18基因在大肠癌组织中的表达及意义  
邹艳芳, 田永, 徐峰

## 文献综述

- 403 嗜酸性粒细胞性食管炎  
潘小萍, 王雯
- 409 SPARC蛋白及其在胃癌中的研究进展  
王小霞, 杨明, 张艳桥
- 415 乙型肝炎病毒相关性肝癌抗病毒治疗的现状  
王文欢, 曹建彪
- 421 大型动物实验性肝纤维化及肝硬化模型的研究进展  
郭若涵, 白彬
- 427 非麦胶肠病性麦胶敏感的研究进展  
孟捷, 谢春娥, 李军祥
- 434 促结肠动力药物治疗慢性便秘的研究进展  
吴霜, 孙桂东, 陈玉根, 吴本升, 杨柏霖

## 研究快报

- 440 小柴胡汤对消化不良模型大鼠胃动素和胃泌素的影响  
郁保生, 石晓理, 张国山, 吕瑶

## 临床经验

- 445 奥美拉唑和必可酮气雾剂联合治疗小儿食管反流性哮喘84例  
周庆华, 邱其武
- 448 组织结构声学定量技术在肝脏弥漫性病变中的应用价值  
王云忠, 王学梅, 李银燕, 欧国成
- 454 难治性远端溃疡性结肠炎的临床表现和治疗  
汪玉兰, 李鹏, 刘朋伟



附 录	I-V 《世界华人消化杂志》投稿须知 I 2013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	380 《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 391 《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) 402 《世界华人消化杂志》正文要求 414 中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》影响因子0.775 420 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 426 《世界华人消化杂志》栏目设置 433 《世界华人消化杂志》参考文献要求 439 中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》影响因子0.873 453 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费 458 2012年度《世界华人消化杂志》发文情况
封面故事	郑峰, 李德生, 居来提·安尼瓦尔, 张力为, 伊力亚尔·夏合丁. HLA- I 类抗原及内质网分子伴侣表达下调与新疆哈萨克族食管鳞癌的关系. 世界华人消化杂志 2013; 21(5): 386-391 URL: <a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/386.asp">http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/386.asp</a> DOI: <a href="http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.386">http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.386</a>
本期责任人	编务 马帅; 送审编辑 鲁亚静, 闫晋利; 组版编辑 鲁亚静; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 田滢; 形式规范审核 编辑部主任 李军亮; 最终清样审核总编辑 马连生

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名  
(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2013-02-18

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, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心

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

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

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

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

编辑部

李军亮, 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

传真: 010-85381893

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Co., Limited

Room 1701, 17/F, Henan Building,

No.90 Jaffe Road, Wanchai, Hong Kong, China

Fax: +852-31158812

Telephone: +852-58042046

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto: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)》,《中文核心期刊要目总览(2011年版)》,《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

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

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

特别声明

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

定价

每期68.00元 全年36期2448.00元

© 2013年版权归Baishideng所有

# World Chinese Journal of Digestology

## February 2013 Contents in Brief Volume 21 Number 5

<b>EDITORIAL</b>	373 Advances in research of signaling pathways associated with cancer stem cells in esophageal squamous cell carcinoma <i>Mu Y, Li SY</i>
<b>BASIC RESEARCH</b>	381 Mechanisms underlying risperidone-mediated inhibition of cell proliferation in human colon cancer cell line SW480 <i>Jin YM, Han ZZ, Sun HH, Cui H, Jin WB, Shen XH, Piao LZ</i>
<b>CLINICAL RESEARCH</b>	386 Association of down-regulated expression of HLA- I antigen and endoplasmic reticulum molecular chaperones with clinicopathological features of esophageal squamous cell carcinoma in Xinjiang Kazakh patients <i>Zheng F, Li DS, Juret Anwer, Zhang LW, Ilyar Sheyhidin</i> 392 Expression profile of circulating microRNAs in patients with irritable bowel syndrome <i>Xiong Q, Xu L, Li Q, Li HM, Lou T, Wang AJ, Liu P, Lv NH</i> 397 Significance of expression of Bmi-1 and Mel-18 in colorectal carcinoma <i>Zou YF, Tian Y, Xu F</i>
<b>REVIEW</b>	403 Eosinophilic esophagitis <i>Pan XP, Wang W</i> 409 Progress in understanding role of SPARC protein in gastric cancer <i>Wang XX, Yang M, Zhang YQ</i> 415 Antiviral therapy for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma <i>Wang WH, Cao JB</i> 421 Advances in development of large animal models of liver fibrosis and cirrhosis <i>Guo RH, Bai B</i> 427 Advances in research of non-coeliac gluten sensitivity <i>Meng J, Xie CE, Li JX</i> 434 Colonic motility-promoting agents for treatment of chronic constipation <i>Wu S, Sun GD, Chen YG, Wu BS, Yang BL</i>
<b>RAPID COMMUNICATION</b>	440 Treatment with Xiaochaihu decoction increases serum levels of motilin and gastrin in rats with dyspepsia <i>Yu BS, Shi XL, Zhang GS, Lv Y</i>
<b>CLINICAL PRACTICE</b>	445 Omeprazole combined with becotide spray for gastroesophageal reflux asthma in children: An analysis of 84 cases <i>Zhou QH, Qiu QW</i> 448 Diagnostic value of acoustic structure quantification technology in diffuse liver diseases <i>Wang YZ, Wang XM, Li YY, Ou GC</i> 454 Refractory distal ulcerative colitis: Clinical manifestations and treatment <i>Wang YL, Li J, Liu PW</i>

<b>APPENDIX</b>	I – V Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> I Meeting events calendar in 2013
<b>ACKNOWLEDGMENT</b>	I Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
<b>COVER</b>	<i>Zheng F, Li DS, Juret Anwer, Zhang LW, Ilyar Sheyhidin.</i> Association of down-regulated expression of HLA- I antigen and endoplasmic reticulum molecular chaperones with clinicopathological features of esophageal squamous cell carcinoma in Xinjiang Kazakh patients. <i>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</i> 2013; 21(5): 386-391 URL: <a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/386.asp">http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/386.asp</a> DOI: <a href="http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.386">http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.386</a>
<b>RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE</b>	Assistant Editor: <i>Shuai Ma</i> Review Editor: <i>Ya-Jing Lu, Jin-Li Yan</i> Electronic Page Editor: <i>Ya-Jing Lu</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Ying Tian</i> Proof Editor: <i>Jun-Liang Li</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** February 18, 2013

### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

### ISSN

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

### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Medical Imaging Center, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, 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 Pathology,

Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, 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

Jun-Liang Li, 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

Fax: +86-10-85381893

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Co., Limited

Room 1701, 17/F, Henan Building,

No. 90 Jaffe Road, Wanchai,

Hong Kong, China

Fax: +852-31158812

Telephone: +852-58042046

E-mail: [bpg@baishideng.com](mailto:bpg@baishideng.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 68 Yuan for each issue

RMB 2448 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2013 Baishideng. 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 this journal represent the viewpoints of the authors except where indicated otherwise.

### 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.



# 肿瘤干细胞相关信号通路与食管鳞癌的研究进展

沐雨, 李苏宜

沐雨, 李苏宜, 东南大学附属中大医院肿瘤科 江苏省南京市 210009

李苏宜, 博士, 教授, 主任医师, 主要从事晚期食管癌内科临床及应用型基础研究工作。

南京市医学科技发展基金资助项目, No. YKK 11060

作者贡献分布: 本文由沐雨完成综述, 李苏宜审校。

通讯作者: 李苏宜, 教授, 210009, 江苏省南京市丁家桥87号, 东南大学附属中大医院肿瘤科。lkisuyi@cscsco.org.cn

电话: 025-83272338

收稿日期: 2012-12-12 修回日期: 2013-01-11

接受日期: 2013-01-30 在线出版日期: 2013-02-18

## Advances in research of signaling pathways associated with cancer stem cells in esophageal squamous cell carcinoma

Yu Mu, Su-Yi Li

Yu Mu, Su-Yi Li, Department of Oncology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

Supported by: the Medical Science and Technology Department Program of Nanjing, No. YKK 11060

Correspondence to: Su-Yi Li, Professor, Department of Oncology, Zhongda Hospital, Southeast University, 87 Dingjiaqiao, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China. lkisuyi@cscsco.org.cn

Received: 2012-12-12 Revised: 2013-01-11

Accepted: 2013-01-30 Published online: 2013-02-18

## Abstract

The discovery of cancer stem cells has led to a better understanding of mechanisms underlying the occurrence, development and metastasis of cancer. Three signaling pathways, Wnt, PIP3, and Hedgehog, play an important role in self-renewal and differentiation of stem cells. Once abnormalities occur in these signaling pathways, cancer stem cells will present aberrant differentiation and unlimited proliferation and eventually develop into tumors. Although there is still controversy over the existence of stem cells in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), more and more evidence suggests that the above three signaling pathways are important in promoting the differentiation of esophageal epithelial cells, accelerating the progression of ESCC and causing radiotherapy and chemotherapy resistance.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Cancer stem cells; Esophageal squamous cell carcinoma; Signaling pathway

Mu Y, Li SY. Advances in research of signaling pathways associated with cancer stem cells in esophageal squamous cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 373-380 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/373.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.373>

## 摘要

由于肿瘤干细胞的发现, 人们对肿瘤发生、发展、转移机制有了进一步了解。Wnt/ $\beta$ -catenin、PIP3、Hedgehog等信号通路对肿瘤干细胞自我更新与分化起重要作用, 一旦信号通路发生异常, 即可促肿瘤干细胞异常分化和无限增殖。虽不能完全确定食管鳞癌存在肿瘤干细胞, 但越来越多证据提示, 这3条肿瘤干细胞信号通路促食管上皮组织不良分化、食管癌发生发展进程甚至放化疗抵抗。

© 2013年版权归Baishideng所有。

**关键词:** 肿瘤干细胞; 食管鳞癌; 信号转导

沐雨, 李苏宜. 肿瘤干细胞相关信号通路与食管鳞癌的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(5): 373-380 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/373.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.373>

## 0 引言

1959年, Makino等<sup>[1]</sup>首次提出肿瘤干细胞假说, 并指出肿瘤可能由肿瘤干细胞产生。2001年, 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)概念被正式提出。CSCs是存在于肿瘤组织中少量具有无限增殖和不定向分化潜能细胞群体, 是形成不同分化程度肿瘤细胞和肿瘤细胞不断生长、转移的根源。肿瘤组织具干细胞特性细胞不足5%, 但决定肿瘤发生、侵袭、转移、播散和对放化疗敏感性。研究表明, 肿瘤干细胞受Wnt<sup>[2-6]</sup>、PIP3<sup>[7-12]</sup>、Hedgehog<sup>[13-16]</sup>等信号调节途径调控, 不同肿瘤发生发展过程均发挥重要作用。越来越多证据提

## ■背景资料

食管癌是我国的高发肿瘤, 具有发病率高、死亡率高等特点。我国食管癌病理类型以食管鳞状细胞癌(ESCC)为主。越来越多的研究提示ESCC存在肿瘤干细胞, 并且受到肿瘤干细胞相关信号通路的调节, 与其不良生物学行为及药物耐受等密切相关。

## ■同行评议者

杜祥, 教授, 主任医师, 上海复旦大学附属肿瘤医院; 程英升, 教授, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心

## ■ 研发前沿

西方人对于肿瘤干细胞相关信号通路Wnt、PI3、Hedgehog等在食管腺癌及Barrett食管中发挥的重要调控作用进行了很多研究。借鉴西方的研究经验,许多中国学者结合中国国情认真地开展了一系列肿瘤干细胞相关信号通路与ESCC关系的系统研究。

示,这3条肿瘤干细胞信号通路促食管上皮组织不良分化、食管癌发生发展进程甚至放化疗抵抗。现就这3条信号转导通路与食管癌干细胞及食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)的关系进行综述。

## 1 食管上皮干细胞与食管鳞癌干细胞

由于肿瘤发生是正常细胞至少4-7次突变累积的过程,只有干细胞有足够长寿命累积多次突变形成CSCs引发肿瘤,倾向认为CSCs起源于成体组织干细胞<sup>[17]</sup>。食管上皮干细胞主要分布区是基层层的乳头间基底层(the interpapillary basal layer, IBL),这些细胞体内呈现增殖极不活跃以及分裂不对称、体外培养具较强克隆形成能力特点及最幼稚分化表型<sup>[18]</sup>。Okumura等<sup>[19]</sup>研究证明,食管上皮干细胞呈低亲和性神经营养受体p75NTR阳性,具增殖、自我更新及多向分化能力。而越来越多的研究提示p75NTR更是ESCC的CSCs表面标志,Okumura等<sup>[20]</sup>免疫组织化学法检测中高分化食管癌组织p75NTR阳性表达细胞分布在肿瘤侵袭性边缘1-2层,低分化食管癌组织呈弥散分布。Huang等<sup>[21]</sup>将ESCC细胞于无血清培养液(SFM)中培养和标记p75NTR,证实其能在SFM中悬浮生长并形成细胞球,p75NTR<sup>+</sup>细胞在细胞球中比例较普通培养细胞系中高。高全力等<sup>[22]</sup>同样以p75NTR<sup>+</sup>为富集标志建立细胞系并证实了其成瘤作用。目前,研究用ESCC的CSCs常以从ESCC细胞系中予以侧群细胞分选、表面标志分选或无血清培养基培养等方法获得,实验室多采用p75NTR作为分选ESCC干细胞的表面标志<sup>[21,22]</sup>。Podoplanin是一种跨膜糖蛋白<sup>[23]</sup>,主要表达于生长中和成熟的淋巴管内皮细胞表面,袁世发等<sup>[24]</sup>发现Podoplanin在食管肿瘤内淋巴管细胞也有表达。人类乙醛脱氢酶1(aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1)基因表达存在于细胞质,其基因克隆和定位在9q21染色体,ALDH1在干细胞中表达增高,维持干细胞特性和干细胞分化,国内学者采用基因芯片检测具有干细胞特性的食管癌细胞株ALDH1各亚型均表达上调<sup>[25]</sup>。

## 2 Wnt信号通路

Wnt信号转导通路在进化上高度保守,在胚胎发育、细胞繁殖及凋亡等生命过程中发挥重要作用,其功能异常与肿瘤发生、发展有关。 $\beta$ -连环素( $\beta$ -catenin)稳定是经典Wnt信号通路核

心,正常成熟细胞 $\beta$ -catenin水平低,Wnt信号通路处于关闭状态。当肿瘤干细胞处于活化状态时 $\beta$ -catenin降解障碍,胞质内游离 $\beta$ -catenin增多并与TCF/LEF-1结合进入细胞核,激活下游靶基因c-myc、cyclin D1转录,而促多种肿瘤发生及发展: $\beta$ -catenin水平失控致结肠直肠癌等发生<sup>[2]</sup>,Wnt通路对乳腺干细胞转化和维持稳态起重要作用<sup>[3]</sup>,乳腺癌Wnt通路状态与CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>/Lin<sup>-</sup>细胞转移密切关系<sup>[4]</sup>,Wnt通路持续异常激活是引发间皮瘤、鼻咽癌重要机制<sup>[5,6]</sup>。ESCC组织Wnt信号通路在2000年被人首次关注,de Castro等<sup>[26]</sup>等免疫组织化学检测39例ESCC组织,发现 $\beta$ -连环蛋白表达与p53、E-钙黏蛋白、Bcl-2和Ki-67表达相关。所有被检测到 $\beta$ -catenin的表达均定位于细胞膜,常呈异构形态。其中7例也表达于细胞质和细胞核中,且这7个肿瘤分别定位在食管上部(3)或中部(4)三分之一。所有标本都表达Bcl-2,而其中仅1例表达p53。本文认为表达 $\beta$ -catenin的组织可能是ESCC中一个特异性表现亚型。

食管上皮分化过程与Wnt通路有关<sup>[27,28]</sup>,ESCC发生发展与Wnt信号通路异常是否有关?Brown等<sup>[29]</sup>检测食管癌细胞系中常见易位断点,发现大量为Wnt信号通路作用点,提示Wnt通路在食管癌中可能活化。Salahshor等<sup>[30]</sup>检测30例ESCC标本Wnt信号重要成员发现,许多下游基因或蛋白异常表达和/或局部富集,包括糖原合成酶激酶- $\alpha/\beta$ (34%),AXIN2(48%), $\alpha$ -连环素(31%),MYC(73%),cyclin D1(46%),并且有13%标本呈 $\beta$ -catenin胞核积聚,60%标本表现E-cadherin胞核积聚。彭辉等<sup>[31]</sup>应用组织芯片检测ESCC组织样本Wnt信号通路4种主要蛋白,APC和E-cadherin阳性率分别69.6%、19.6%,均低于各自正常组(98.0%、96.3%, $P<0.01$ ), $\beta$ -catenin和cyclin D1在ESCC的异常表达率分别为65.5%和70.9%,均高于各自正常组(1.2%、0.8%, $P<0.01$ )。2009年,Huang等<sup>[32]</sup>检测具有肿瘤干细胞样作用ESCC侧群细胞发现,Wnt信号通路相关基因FZD10、PTGS2、KLF5上调。以上证据提示,ESCC发生发展与Wnt信号通路异常有关, $\beta$ -catenin胞核中积累可能是ESCC发生关键步骤<sup>[33]</sup>。

体外研究结论较一致:Wnt信号通路异常活化促ESCC细胞株分化增值,抑制该通路某些节点可有效阻止ESCC不良生物学行为。Taniguchi等<sup>[34]</sup>在mRNA水平与正常细胞系比较,食管癌细胞系Wnt抑制因子-1(Wnt inhibitor-1, WIF-1)

有73.7%(14/19)表达下调. 以基因修饰手法改变ESCC细胞株TE1的WIF-1表达状态后, 可有效转变其集落形成、细胞增殖、非停泊性生长等多种生物学行为. Chai等<sup>[35]</sup>发现生长相关基因CCN1可通过整合素 $\alpha 11$ 诱导ESCC细胞癌中 $\beta$ -catenin重分布, 而 $\beta$ -catenin核异位又可诱导CCN1进一步升高, 两者相互作用在诱导ESCC发生过程中起重要作用. Mizushima等<sup>[36]</sup>在可提供Wnt家族成员Wnt-1环境介质中培养ESCC细胞株, 检测到胞质内 $\beta$ -catenin集聚. Zhou等<sup>[37]</sup>发现, ESCC的Wnt/ $\beta$ -catenin通路活化带动下游垂体瘤转化基因(PTTG)过表达, 在肿瘤发生过程起重要作用. Wang等<sup>[38]</sup>使用硝普钠和siRNA抑制 $\beta$ -catenin, 不仅 $\beta$ -catenin被抑制, 其下游c-myc和cyclin D1也被抑制, 诱导细胞周期阻滞或细胞凋亡.

Wnt信号调节因子以启动子甲基化为失活方式, 去甲基化干预措施可抑制ESCC细胞株生长. Huang等<sup>[39]</sup>在ESCC患者中检测到启动子甲基化(86%, 56/70)和调控Wnt信号通路的序列特异性单链DNA结合蛋白2(SSBP2)下调. 在原本不表达SSBP2的ESCC细胞系TE1中引入SSBP2, 则细胞株明显活力下降和生长抑制. Meng等<sup>[40]</sup>等在ESCC细胞系EC9706对另一Wnt信号通路调节因子卷曲蛋白1(SFRP1)研究取得相似结果: 甲基化事件在ESCC中较无瘤组织多, 且启动子甲基化和组蛋白乙酰化可能联合作用调节其表达. Li等<sup>[41]</sup>发现ESCC中对抗Wnt信号通路蛋白Wnt5A由CpG岛甲基化引发沉默. Chan等<sup>[42]</sup>在12/19 ESCC细胞系检测到WIF-1下调或沉默(甲基化), 27%(25/92)原发肿瘤灶检测到WIF-1甲基化状态, 体外以去甲基化药物地西他滨干预抑制Wnt信号通路观察到明显肿瘤抑制作用. 另一些可通过或者至少是部分通过Wnt信号通路在ESCC成瘤过程中起调节作用的节点蛋白还包括: SOX17<sup>[43]</sup>、PREM5<sup>[44]</sup>、DKK1<sup>[45,46]</sup>、Wnt2<sup>[47]</sup>、TP63 P2启动子<sup>[48]</sup>等.

研究还发现Wnt信号通路某些关键基因与ESCC预后及放疗敏感性有关. Li等<sup>[49]</sup>免疫组织化学检测121例标本, Axin蛋白表达与食管癌浸润深度( $P = 0.033$ )呈负相关. 单因素分析显示Axin蛋白表达降低、淋巴结转移和远处转移是显著预后不良因素. 多变量分析Axin降低是不良预后指标( $P = 0.005$ ). DKK1<sup>[50]</sup>、WISP-1<sup>[51]</sup>及WIF-1<sup>[52]</sup>等异常表达可能是根治性术后食管癌患者不良预后指标. 研究发现, 干扰素诱导跨膜

蛋白-1(interferon induced transmembrane protein 1, IFITM1)<sup>[53]</sup>与食管癌细胞顺铂敏感性有关, LEF1和 $\beta$ -catenin<sup>[54]</sup>是导致食管癌细胞放疗无效重要基因.

### 3 PIP3信号通路

PTEN基因是第10号染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因, 由多功能磷酸酶编码抑癌基因, 具磷酸酯酶活性和调节细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡及抑制其生长、侵袭转移等功能, 主要由3条途径共同完成: FAK、MAPK和PI3K(PTEN/PI3K/Akt). 其中主要通过PTEN/PI3K/Akt信号通路: 生长因子与细胞表面相应受体结合后, 激活细胞内3-磷脂酰肌醇激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K), 后者与丝-苏氨酸激酶(serine-threonine kinase, Akt)或蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)结合, 激活PKB, 使细胞从G<sub>1</sub>期进入S期, 促细胞增生, 避免细胞凋亡发生. PTEN编码蛋白对抗PI3K, 阻止PI3K调控生长因子信号转导通路, 使细胞停滞于G<sub>1</sub>期, 诱导肿瘤细胞凋亡.

PTEN基因失活与肿瘤发生关系密切, 方式有突变、缺失、甲基化等, 以突变为主, PTEN基因在肿瘤干细胞中的失活可促进肿瘤的发生, 在多种肿瘤如恶性神经胶质瘤<sup>[7]</sup>、前列腺癌<sup>[8]</sup>、子宫内膜癌<sup>[9]</sup>、卵巢癌<sup>[10]</sup>、胃癌<sup>[11]</sup>、恶性黑色素瘤<sup>[12]</sup>中均已证实存在. 2008年, Chang等<sup>[55]</sup>免疫组织化学检测64例原发ESCC及其癌旁正常上皮组织, 癌组织中PTEN蛋白表达阳性率和染色等级均显著低于正常组织( $P < 0.001$ ). ESCC的PTEN表达与肿瘤分化程度( $P = 0.001$ ), 浸润深度( $P = 0.015$ )和pTNM分期( $P = 0.048$ )均有关, PTEN阳性患者5年生存率82%, 而PTEN阴性患者仅39%( $P = 0.0019$ ). Zhang等<sup>[56]</sup>对PTEN通路下游PI3K蛋白对比检测发现在ESCC中表达阳性率为86.8%, 显著高于正常食管黏膜组织(10.0%,  $P < 0.001$ ), 且与分化程度、浸润深度、临床分期呈正相关. Ge等<sup>[57]</sup>对中国河北省某高发病率地区基因测序发现, PTEN IVS4<sup>+/+</sup>纯合子可能在食管癌的发展起到一定保护作用. Ma等<sup>[58]</sup>PCR法检测226例ESCC和226例无瘤病例, 发现具PTEN rs2735343变异基因型预示食管癌风险显著增高, 既有PTEN rs2735343变异又有P53 Arg72Pro多态性或吸烟, 则患病风险出现指数级叠加.

Hou等<sup>[59]</sup>从人胎盘组织和ESCC细胞分别对野生型和突变型PTEN基因进行克隆, 体外研究

### ■ 相关报道

中国食管鳞癌样本量大为研究提供了便利条件, 从大样本的检测发现相关信号通路关键节点蛋白表达量的变化, 到完整的体外干预和体内诱导, 从基础实验室数据得出推论, 到临床上证实某些新的相关标志物可预测复发预后或放化疗抵抗. 对于食管鳞癌, 我们对食管鳞癌的了解正日趋深入.



## ■创新盘点

食管鳞癌中肿瘤干细胞的研究还有很大的空间,而肿瘤干细胞的相关信号通路在ESCC中经大量研究证实也可发挥重要作用。本文近年来对这一领域发表的文章进行总结,有针对性地选取Wnt、PI3K、Hedgehog 3条通路简要阐述其在ESCC中对易发性、生物学行为等的影响。

示EC9706细胞增殖可被野生型PTEN基因明显抑制,而不能被突变型PTEN基因抑制;体内研究示野生型PTEN基因可抑制裸鼠体内移植瘤的生长,诱导细胞凋亡,并提高EC9706细胞对顺铂敏感性。Li等<sup>[60]</sup>从ESCC标本中富集SP细胞,发现其更强化疗抗性和繁殖功能,体内实验证实其更强致瘤性,该群细胞具有干细胞功能,后续研究表明PI3K通路对此侧群细胞发挥重要调控作用。另有RhoE<sup>[61]</sup>、PKC $\epsilon$ <sup>[62]</sup>、CRT<sup>[63]</sup>、Id-1<sup>[64]</sup>等多种蛋白被证实可在体内和分子水平通过PI3K途径增强ESCC细胞抗失巢凋亡。

针对PTEN基因及其相关蛋白干预性研究结果较为一致,提示其可有效改变ESCC组织细胞的不良生物学行为。ESCC标本乳酸脱氢酶(LDHA)升高,LDHA沉默则可降低AKT活化<sup>[65]</sup>,PIM-1<sup>[66]</sup>降低Akt磷酸化水平。TC21通过PI3K信号通路,增强食管癌细胞耐药性,降低对顺铂敏感性,siRNA介导TC21下调增加癌细胞对顺铂<sup>[67]</sup>和放疗<sup>[68]</sup>敏感性。过表达PI3K-C2 $\beta$ 的Eca109细胞耐受顺铂细胞毒作用,抑制Eca109细胞PI3K-C2 $\beta$ 表达则显著增强顺铂诱导的细胞凋亡<sup>[69]</sup>。最新研究<sup>[70]</sup>表明,cyclin B1过表达可依赖Bcl-2蛋白调控的内在凋亡途径,并通过PI3K信号通路衰减顺铂或紫杉醇诱导的ESCC细胞凋亡。

以上研究提示,在其他肿瘤干细胞中发挥重要作用的PI3K通路,在ESCC的发生发展、转移播散和放化疗敏感性等方面也在发挥关键调控效能。

## 4 Hedgehog信号通路

Hedgehog(HH)基因于1980年由Nusslein-Vollhard和Wieschaus在研究果蝇基因突变时发现。果蝇只有一种HH基因,而脊椎动物至少发现3种同源基因: Sonic hedgehog(SHH)、Indian hedgehog(IHH)和Desert hedgehog(DHH),分别编码3种相应蛋白: SHH、IHH和DHH。由这3种HH同源基因及下游相关分子组成Hedgehog信号通路,在哺乳动物胚胎发育和组织发生过程中,影响着细胞间识别、增殖及命运等众多生理过程。Hedgehog信号通路主要由配体Hedgehog、跨膜蛋白受体patched(Ptc)和smoothened(Smo)以及下游的转录因子Gli(Gli1、Gli2和Gli3)级联构成。HH信号通路与肿瘤干细胞的关系最早在髓母细胞瘤<sup>[13]</sup>中被证实,现在发现, Hedgehog信号通路异常可调节肿瘤干细胞,与脑病神经瘤<sup>[14]</sup>、基底细胞癌<sup>[15]</sup>、肺癌<sup>[16]</sup>等多种肿瘤形成有关。

Berman等<sup>[71]</sup>将来源于食管、胃、胆、胰腺和结肠癌的细胞系进行培养,使用RT-PCR检测其SHH和IHH的mRNA水平,97%细胞系同时表达两者mRNA。Ptc和Gli作为HH信号活性的指示,同时在多数肿瘤细胞系表达。Mori等<sup>[72]</sup>采用免疫组织化学法检测发现,ESCC组织标本Gli-1蛋白表达与肿瘤浸润深度和阳性淋巴结转移密切相关;体外研究, Gli-1在31种食管癌细胞系中存在高表达, Gli-1基因和蛋白表达水平是反映Hedgehog信号通路活性可靠指标。为进一步验证Hedgehog通路ESCC扮演角色, Yang等<sup>[73]</sup>采用PCR和原位杂交互为印证的方法检测一系列Hedgehog下游作用靶基因,证实其下游基因HIP、PDGFR $\alpha$ 、SMO和SUFU基因在ESCC呈高表达。2012年, Yang等<sup>[74]</sup>发现PTCH1表达是Hedgehog信号通路最可靠生物标志物,通过检测PTCH1发现Hedgehog信号通路活化是食管癌发生发展早期分子事件,食管腺癌和食管鳞癌均有一定发生率。

Hedgehog信号通路一些蛋白或下游信号,如Gli-1阳性<sup>[75]</sup>、BMI1阳性<sup>[76]</sup>等与新辅助放疗后食管鳞癌患者的早期复发及预后不良明显相关,其平均DFS、平均OS等显示显著差异,提示Hedgehog通路激活参与促恶性肿瘤CRT后再生和发展。Zhu等<sup>[77]</sup>对100例新辅助放疗ESCC活检标本进行PTCH1和GLI-1检测,发现分别76%和72%标本表达升高, PTCH1和GLI-1表达与肿瘤大小、局部进展和对放化疗反应程度显著相关。单因素分析显示,高PTCH1和GLI-1表达与局部复发快, DFS和OS差有关,而多变量分析显示PTCH1和GLI-1分别为独立预后因素。

## 5 其他信号通路及信号通路交叉作用

ESCC最常见遗传病变是p53基因突变和EGFR过表达, Notch信号通路与两者负调控均有关,且与Wnt通路相互影响<sup>[78]</sup>。Isohata等<sup>[79]</sup>指出,未分化食管上皮细胞和大多数ESCC细胞共表达Hedgehog和EMT信号基因,首次提出Hedgehog信号和EMT具有交叉作用。PTK6<sup>[80]</sup>可降低Akt和GSK3 $\beta$ 磷酸化,而激活 $\beta$ -catenin。Wei等<sup>[81]</sup>发现HH靶基因高表达与Akt活化有关。对GLI1或P-AKT的表达与食管癌标本的临床病理特征之间的关系的分析发现: GLI1的表达与淋巴管浸润( $P = 0.016$ ),血管侵犯( $P = 0.006$ )和预后差( $P = 0.003$ )有关,而P-AKT的表达与血管侵犯( $P = 0.031$ )和预后差( $P = 0.031$ )有关。TE-1和TE-10细

胞系体外研究, PIP3途径在表皮生长因子、Gβγ及N-Shh刺激下在HH信号通路中发挥重要作用, Shh通路可在PIP3和MAPK协同作用促食管癌细胞存活和增殖。He等<sup>[82]</sup>还发现HH通路可通过sFRP-1作用抑制Wnt信号通路。

## 6 结论

现有研究证据提示, 肿瘤干细胞信号通路传导信号Wnt/β-catenin、PIP3、Hedgehog有效调控了ESCC的发生发展过程以及放化疗敏感性等生物学行为。根据肿瘤干细胞相关信号通路转导通路机制研究线索, 揭示ESCC发病及发展机制, 成功发掘ESCC分子标志物, 针对不同亚型ESCC基因表达、侵袭转移、药物敏感和预后差异, 为ESCC的临床分子分型诊断与针对性根治提供新的研究方向, 因此进一步深入研究ESCC肿瘤干细胞相关信号通路转导机制十分必要。

## 7 参考文献

- Makino S. The role of tumor stem-cells in regrowth of the tumor following drastic applications. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1959; 15: 196-198 [PMID: 14420161]
- Longo KA, Wright WS, Kang S, Gerin I, Chiang SH, Lucas PC, Opp MR, MacDougald OA. Wnt10b inhibits development of white and brown adipose tissues. *J Biol Chem* 2004; 279: 35503-35509 [PMID: 15190075 DOI: 10.1074/jbc.M402937200]
- Boras-Granic K, Wysolmerski JJ. Wnt signaling in breast organogenesis. *Organogenesis* 2008; 4: 116-122 [PMID: 19279723 DOI: 10.4161/org.4.2.5858]
- Curtin JC, Lorenzi MV. Drug discovery approaches to target Wnt signaling in cancer stem cells. *Oncotarget* 2010; 1: 563-577 [PMID: 21317452]
- Batra S, Shi Y, Kuchenbecker KM, He B, Reguart N, Mikami I, You L, Xu Z, Lin YC, Clément G, Jablons DM. Wnt inhibitory factor-1, a Wnt antagonist, is silenced by promoter hypermethylation in malignant pleural mesothelioma. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 342: 1228-1232 [PMID: 16516163 DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.02.084]
- Lin YC, You L, Xu Z, He B, Mikami I, Thung E, Chou J, Kuchenbecker K, Kim J, Raz D, Yang CT, Chen JK, Jablons DM. Wnt signaling activation and WIF-1 silencing in nasopharyngeal cancer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341: 635-640 [PMID: 16427602 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.12.220]
- Tian XX, Zhang YG, Du J, Fang WG, Ng HK, Zheng J. Effects of cotransfection of antisense-EGFR and wild-type PTEN cDNA on human glioblastoma cells. *Neuropathology* 2006; 26: 178-187 [PMID: 16771172 DOI: 10.1111/j.1440-1789.2006.00679.x]
- Davies MA, Kim SJ, Parikh NU, Dong Z, Bucana CD, Gallick GE. Adenoviral-mediated expression of MMAC/PTEN inhibits proliferation and metastasis of human prostate cancer cells. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1904-1914 [PMID: 12060635]
- Sakurada A, Hamada H, Fukushima S, Yokoyama T, Yoshinaga K, Furukawa T, Sato S, Yajima A, Sato M, Fujimura S, Horii A. Adenovirus-mediated delivery of the PTEN gene inhibits cell growth by induction of apoptosis in endometrial cancer. *Int J Oncol* 1999; 15: 1069-1074 [PMID: 10568810]
- Minaguchi T, Mori T, Kanamori Y, Matsushima M, Yoshikawa H, Taketani Y, Nakamura Y. Growth suppression of human ovarian cancer cells by adenovirus-mediated transfer of the PTEN gene. *Cancer Res* 1999; 59: 6063-6067 [PMID: 10626791]
- Hang Y, Zheng YC, Cao Y, Li QS, Sui YJ. Suppression of gastric cancer growth by adenovirus-mediated transfer of the PTEN gene. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2224-2229 [PMID: 15818730]
- Stewart AL, Mhashilkar AM, Yang XH, Ekmekcioglu S, Saito Y, Sieger K, Schrock R, Onishi E, Swanson X, Mumm JB, Zumstein L, Watson GJ, Snary D, Roth JA, Grimm EA, Ramesh R, Chada S. PI3 kinase blockade by Ad-PTEN inhibits invasion and induces apoptosis in RGP and metastatic melanoma cells. *Mol Med* 2002; 8: 451-461 [PMID: 12435856]
- Berman DM, Karhadkar SS, Hallahan AR, Pritchard JI, Eberhart CG, Watkins DN, Chen JK, Cooper MK, Taipale J, Olson JM, Beachy PA. Medulloblastoma growth inhibition by hedgehog pathway blockade. *Science* 2002; 297: 1559-1561 [PMID: 12202832 DOI: 10.1126/science.1073733]
- Kenney AM, Cole MD, Rowitch DH. Nmyc upregulation by sonic hedgehog signaling promotes proliferation in developing cerebellar granule neuron precursors. *Development* 2003; 130: 15-28 [PMID: 12441288 DOI: 10.1242/dev.00182]
- Roop D, Toftgård R. Hedgehog in Wnterland. *Nat Genet* 2008; 40: 1040-1041 [PMID: 19165916 DOI: 10.1038/ng0908-1040 DOI: 10.1038/ng0908-1040]
- Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, Wang B, Beachy PA, Baylin SB. Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer. *Nature* 2003; 422: 313-317 [PMID: 12629553 DOI: 10.1038/nature01493]
- Sell S. On the stem cell origin of cancer. *Am J Pathol* 2010; 176: 2584-2594 [PMID: 20431026 DOI: 10.2353/ajpath.2010.091064]
- Seery JP. Stem cells of the esophageal epithelium. *J Cell Sci* 2002; 115: 1783-1789 [PMID: 11956310]
- Okumura T, Shimada Y, Imamura M, Yasumoto S. Neurotrophin receptor p75(NTR) characterizes human esophageal keratinocyte stem cells in vitro. *Oncogene* 2003; 22: 4017-4026 [PMID: 12821936 DOI: 10.1038/sj.onc.1206525]
- Okumura T, Tsunoda S, Mori Y, Ito T, Kikuchi K, Wang TC, Yasumoto S, Shimada Y. The biological role of the low-affinity p75 neurotrophin receptor in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5096-5103 [PMID: 16951226 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2852]
- Huang SD, Yuan Y, Liu XH, Gong DJ, Bai CG, Wang F, Luo JH, Xu ZY. Self-renewal and chemotherapy resistance of p75NTR positive cells in esophageal squamous cell carcinomas. *BMC Cancer* 2009; 9: 9 [PMID: 19134212 DOI: 10.1186/1471-2407-9-9]
- 高全立. 肿瘤干细胞的分离鉴定. 郑州大学, 2009
- Breiteneder-Geleff S, Matsui K, Soleiman A, Merauer P, Poczewski H, Kalt R, Schaffner G, Kerjaschki D. Podoplanin, novel 43-kd membrane protein of glomerular epithelial cells, is down-regulated in pu-

## ■应用要点

本文阐述了对肿瘤干细胞发挥重要调控作用的信号通路与食管鳞癌的密切关系, 为未来诊治食管鳞癌、选择综合治疗方案等提供了新的思路。

## ■同行评价

本文内容新颖, 观点清晰, 条理分明, 对肿瘤干细胞相关信号通路与ESCC的研究进行很好的概括总结。

- romycin nephrosis. *Am J Pathol* 1997; 151: 1141-1152 [PMID: 9327748]
- 24 袁世发, 同李平, 丰帆, 张洪伟. 食管癌组织podo-planin的表达及其临床意义. *细胞与分子免疫学杂志* 2011; 27: 435-437
- 25 苏华芳, 万秋燕, 邹燕, 张力, 李海英, 景钊, 吴式琇. 具干细胞特性食管癌耐放射细胞株基因表达分析. *肿瘤学杂志* 2010; 16: 40-45
- 26 de Castro J, Gamallo C, Palacios J, Moreno-Bueno G, Rodríguez N, Feliu J, González-Barón M. beta-catenin expression pattern in primary oesophageal squamous cell carcinoma. Relationship with clinicopathologic features and clinical outcome. *Virchows Arch* 2000; 437: 599-604 [PMID: 11193470 DOI: 10.1007/s004280000266]
- 27 Woo J, Miletich I, Kim BM, Sharpe PT, Shivdasani RA. Barx1-mediated inhibition of Wnt signaling in the mouse thoracic foregut controls tracheo-esophageal septation and epithelial differentiation. *PLoS One* 2011; 6: e22493 [PMID: 21799872 DOI: 10.1371/journal.pone.0022493]
- 28 Chen H, Li J, Li H, Hu Y, Tevebaugh W, Yamamoto M, Que J, Chen X. Transcript profiling identifies dynamic gene expression patterns and an important role for Nrf2/Keap1 pathway in the developing mouse esophagus. *PLoS One* 2012; 7: e36504 [PMID: 22567161 DOI: 10.1371/journal.pone.0036504]
- 29 Brown J, Bothma H, Veale R, Willem P. Genomic imbalances in esophageal carcinoma cell lines involve Wnt pathway genes. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2909-2923 [PMID: 21734802 DOI: 10.3748/wjg.v17.i24.2909]
- 30 Salahshor S, Naidoo R, Serra S, Shih W, Tsao MS, Chetty R, Woodgett JR. Frequent accumulation of nuclear E-cadherin and alterations in the Wnt signaling pathway in esophageal squamous cell carcinomas. *Mod Pathol* 2008; 21: 271-281 [PMID: 18084253 DOI: 10.1038/modpathol.3800990]
- 31 彭辉, 钟雪云, 刘坤平, 李素梅. 应用组织芯片检测食管鳞状细胞癌中APC、 $\beta$ -catenin、E-cadherin和cyclin D1的表达及其意义. *癌症* 2009; 28: 38-41
- 32 Huang D, Gao Q, Guo L, Zhang C, Jiang W, Li H, Wang J, Han X, Shi Y, Lu SH. Isolation and identification of cancer stem-like cells in esophageal carcinoma cell lines. *Stem Cells Dev* 2009; 18: 465-473 [PMID: 18680391 DOI: 10.1089/scd.2008.0033]
- 33 Ren HZ, Wang JS, Pan GQ, Lv H, Wen JF, Luo GQ, Wang KS, Zhang PF. Comparative proteomic analysis of beta-catenin-mediated malignant progression of esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2010; 23: 175-184 [PMID: 19664078 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2009.01001.x]
- 34 Taniguchi H, Yamamoto H, Hirata T, Miyamoto N, Oki M, Nosho K, Adachi Y, Endo T, Imai K, Shinomura Y. Frequent epigenetic inactivation of Wnt inhibitory factor-1 in human gastrointestinal cancers. *Oncogene* 2005; 24: 7946-7952 [PMID: 16007117 DOI: 10.1038/sj.onc.1208910]
- 35 Chai J, Modak C, Ouyang Y, Wu SY, Jamal MM. CCN1 Induces  $\beta$ -Catenin Translocation in Esophageal Squamous Cell Carcinoma through Integrin  $\alpha 11$ . *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 207235 [PMID: 22701179 DOI: 10.5402/2012/207235]
- 36 Mizushima T, Nakagawa H, Kamberov YG, Wilder EL, Klein PS, Rustgi AK. Wnt-1 but not epidermal growth factor induces beta-catenin/T-cell factor-dependent transcription in esophageal cancer cells. *Cancer Res* 2002; 62: 277-282 [PMID: 11782388]
- 37 Zhou C, Liu S, Zhou X, Xue L, Quan L, Lu N, Zhang G, Bai J, Wang Y, Liu Z, Zhan Q, Zhu H, Xu N. Overexpression of human pituitary tumor transforming gene (hPTTG), is regulated by beta-catenin/TCF pathway in human esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2005; 113: 891-898 [PMID: 15514942]
- 38 Wang W, Xue L, Liu H, Wang P, Xu P, Cai Y. Aberrant changes of Wnt2/beta-catenin signaling pathway induced by sodium nitroprusside in human esophageal squamous cell carcinoma cell lines. *Cancer Invest* 2010; 28: 230-241 [PMID: 19857041 DOI: 10.3109/07357900903095698]
- 39 Huang Y, Chang X, Lee J, Cho YG, Zhong X, Park IS, Liu JW, Califano JA, Ratovitski EA, Sidransky D, Kim MS. Cigarette smoke induces promoter methylation of single-stranded DNA-binding protein 2 in human esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2011; 128: 2261-2273 [PMID: 20658532 DOI: 10.1002/ijc.25569]
- 40 Meng Y, Wang QG, Wang JX, Zhu ST, Jiao Y, Li P, Zhang ST. Epigenetic inactivation of the SFRP1 gene in esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3195-3203 [PMID: 21567192 DOI: 10.1007/s10620-011-1734-7]
- 41 Li J, Ying J, Fan Y, Wu L, Ying Y, Chan AT, Srivastava G, Tao Q. WNT5A antagonizes WNT/ $\beta$ -catenin signaling and is frequently silenced by promoter CpG methylation in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2010; 10: 617-624 [PMID: 20603606]
- 42 Chan SL, Cui Y, van Hasselt A, Li H, Srivastava G, Jin H, Ng KM, Wang Y, Lee KY, Tsao GS, Zhong S, Robertson KD, Rha SY, Chan AT, Tao Q. The tumor suppressor Wnt inhibitory factor 1 is frequently methylated in nasopharyngeal and esophageal carcinomas. *Lab Invest* 2007; 87: 644-650 [PMID: 17384664]
- 43 Jia Y, Yang Y, Zhan Q, Brock MV, Zheng X, Yu Y, Herman JG, Guo M. Inhibition of SOX17 by microRNA 141 and methylation activates the WNT signaling pathway in esophageal cancer. *J Mol Diagn* 2012; 14: 577-585 [PMID: 22921431 DOI: 10.1016/j.jmoldx.2012.06.004]
- 44 Shu XS, Geng H, Li L, Ying J, Ma C, Wang Y, Poon FF, Wang X, Ying Y, Yeo W, Srivastava G, Tsao SW, Yu J, Sung JJ, Huang S, Chan AT, Tao Q. The epigenetic modifier PRDM5 functions as a tumor suppressor through modulating WNT/ $\beta$ -catenin signaling and is frequently silenced in multiple tumors. *PLoS One* 2011; 6: e27346 [PMID: 22087297 DOI: 10.1371/journal.pone.0027346]
- 45 Li S, Qin X, Liu B, Sun L, Zhang X, Li Z, Shan B, You J, Zhou Q. Dickkopf-1 is involved in invasive growth of esophageal cancer cells. *J Mol Histol* 2011; 42: 491-498 [PMID: 21909757 DOI: 10.1007/s10735-011-9347-1]
- 46 Sato N, Yamabuki T, Takano A, Koinuma J, Aragaki M, Masuda K, Ishikawa N, Kohno N, Ito H, Miyamoto M, Nakayama H, Miyagi Y, Tsuchiya E, Kondo S, Nakamura Y, Daigo Y. Wnt inhibitor Dickkopf-1 as a target for passive cancer immunotherapy. *Cancer Res* 2010; 70: 5326-5336 [PMID: 20551066 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3879]
- 47 Fu L, Zhang C, Zhang LY, Dong SS, Lu LH, Chen J, Dai Y, Li Y, Kong KL, Kwong DL, Guan XY. Wnt2 secreted by tumour fibroblasts promotes tumour



- progression in oesophageal cancer by activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway. *Gut* 2011; 60: 1635-1643 [PMID: 21672941 DOI: 10.1136/gut.2011.241638]
- 48 Ruptier C, De Gaspéris A, Ansieau S, Granjon A, Tanière P, Lafosse I, Shi H, Petitjean A, Taranchon-Clermont E, Tribollet V, Voeltzel T, Scoazec JY, Maguer-Satta V, Puisieux A, Hainaut P, Cavard C, Caron de Fromental C. TP63 P2 promoter functional analysis identifies  $\beta$ -catenin as a key regulator of  $\Delta$ Np63 expression. *Oncogene* 2011; 30: 4656-4665 [PMID: 21643019 DOI: 10.1038/onc.2011.171]
  - 49 Li AF, Hsu PK, Tzao C, Wang YC, Hung IC, Huang MH, Hsu HS. Reduced axin protein expression is associated with a poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of esophagus. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2486-2493 [PMID: 19582507 DOI: 10.1245/s10434-009-0593-3]
  - 50 Makino T, Yamasaki M, Takemasa I, Takeno A, Nakamura Y, Miyata H, Takiguchi S, Fujiwara Y, Matsuura N, Mori M, Doki Y. Dickkopf-1 expression as a marker for predicting clinical outcome in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2058-2064 [PMID: 19408050 DOI: 10.1245/s10434-009-0476-7]
  - 51 Nagai Y, Watanabe M, Ishikawa S, Karashima R, Kurashige J, Iwagami S, Iwatsuki M, Baba Y, Imamura Y, Hayashi N, Baba H. Clinical significance of Wnt-induced secreted protein-1 (WISP-1/CCN4) in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2011; 31: 991-997 [PMID: 21498727]
  - 52 Liu JB, Qiang FL, Dong J, Cai J, Zhou SH, Shi MX, Chen KP, Hu ZB. Plasma DNA methylation of Wnt antagonists predicts recurrence of esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4917-4921 [PMID: 22171134 DOI: 10.3748/wjg.v17.i44.4917]
  - 53 Fumoto S, Shimokuni T, Tanimoto K, Hiyama K, Otani K, Ohtaki M, Hihara J, Yoshida K, Hiyama E, Noguchi T, Nishiyama M. Selection of a novel drug-response predictor in esophageal cancer: a novel screening method using microarray and identification of IFITM1 as a potent marker gene of CDDP response. *Int J Oncol* 2008; 32: 413-423 [PMID: 18202764]
  - 54 Li HZ, Gao XS, Xiong W, Zhao J, Zhang H, Zhou DM. Identification of differentially expressed genes related to radioresistance of human esophageal cancer cells. *Chin J Cancer* 2010; 29: 882-888 [PMID: 20868558]
  - 55 Chang D, Wang TY, Li HC, Wei JC, Song JX. Prognostic significance of PTEN expression in esophageal squamous cell carcinoma from Linzhou City, a high incidence area of northern China. *Dis Esophagus* 2007; 20: 491-496 [PMID: 17958724]
  - 56 Zhang Y, Liu YP, Du K, Wang H, Wang XL. [Expression and clinical significance of PI3K in esophageal squamous cell carcinoma]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2011; 33: 594-598 [PMID: 22325219]
  - 57 Ge H, Cao YY, Chen LQ, Wang YM, Chen ZF, Wen DG, Zhang XF, Guo W, Wang N, Li Y, Zhang JH. PTEN polymorphisms and the risk of esophageal carcinoma and gastric cardiac carcinoma in a high incidence region of China. *Dis Esophagus* 2008; 21: 409-415 [PMID: 19125794 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00786.x]
  - 58 Ma J, Zhang J, Ning T, Chen Z, Xu C. Association of genetic polymorphisms in MDM2, PTEN and P53 with risk of esophageal squamous cell carcinoma. *J Hum Genet* 2012; 57: 261-264 [PMID: 22336889 DOI: 10.1038/jhg.2012.15]
  - 59 Hou G, Lu Z, Liu M, Liu H, Xue L. Mutational analysis of the PTEN gene and its effects in esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1315-1322 [PMID: 21116717 DOI: 10.1007/s10620-010-1474-0]
  - 60 Li H, Gao Q, Guo L, Lu SH. The PTEN/PI3K/Akt pathway regulates stem-like cells in primary esophageal carcinoma cells. *Cancer Biol Ther* 2011; 11: 950-958 [PMID: 21467840]
  - 61 Zhao H, Yang J, Fan T, Li S, Ren X. RhoE functions as a tumor suppressor in esophageal squamous cell carcinoma and modulates the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway. *Tumour Biol* 2012; 33: 1363-1374 [PMID: 22477709 DOI: 10.1007/s13277-012-0384-5]
  - 62 Liu SG, Wang BS, Jiang YY, Zhang TT, Shi ZZ, Yang Y, Yang YL, Wang XC, Lin DC, Zhang Y, Yang H, Cai Y, Zhan QM, Wang MR. Atypical protein kinase C $\alpha$  (PKC $\alpha$ ) promotes metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by enhancing resistance to Anoikis via PKC $\alpha$ -SKP2-AKT pathway. *Mol Cancer Res* 2011; 9: 390-402 [PMID: 21310827 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0359]
  - 63 Du XL, Yang H, Liu SG, Luo ML, Hao JJ, Zhang Y, Lin DC, Xu X, Cai Y, Zhan QM, Wang MR. Calreticulin promotes cell motility and enhances resistance to anoikis through STAT3-CTTN-Akt pathway in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene* 2009; 28: 3714-3722 [PMID: 19684620 DOI: 10.1038/onc.2009.237]
  - 64 Li B, Tsao SW, Li YY, Wang X, Ling MT, Wong YC, He QY, Cheung AL. Id-1 promotes tumorigenicity and metastasis of human esophageal cancer cells through activation of PI3K/AKT signaling pathway. *Int J Cancer* 2009; 125: 2576-2585 [PMID: 19551863 DOI: 10.1002/ijc.24675]
  - 65 Yao F, Zhao T, Zhong C, Zhu J, Zhao H. LDHA is necessary for the tumorigenicity of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2013; 34: 25-31 [PMID: 22961700]
  - 66 Li S, Xi Y, Zhang H, Wang Y, Wang X, Liu H, Chen K. A pivotal role for Pim-1 kinase in esophageal squamous cell carcinoma involving cell apoptosis induced by reducing Akt phosphorylation. *Oncol Rep* 2010; 24: 997-1004 [PMID: 20811681]
  - 67 Hasan R, Chauhan SS, Sharma R, Ralhan R. siRNA-mediated downregulation of TC21 sensitizes esophageal cancer cells to cisplatin. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4127-4135 [PMID: 22919244 DOI: 10.3748/wjg.v18.i31.4127]
  - 68 Huang S, Li XQ, Chen X, Che SM, Chen W, Zhang XZ. Inhibition of microRNA-21 increases radio-sensitivity of esophageal cancer cells through phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 activation. *Dis Esophagus* 2012 Sep 7. [Epub ahead of print] [PMID: 22958183 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2012.01389.x]
  - 69 Liu Z, Sun C, Zhang Y, Ji Z, Yang G. Phosphatidylinositol 3-kinase-C2 $\beta$  inhibits cisplatin-mediated apoptosis via the Akt pathway in oesophageal squamous cell carcinoma. *J Int Med Res* 2011; 39: 1319-1332 [PMID: 21986133]
  - 70 Ou Y, Ma L, Ma L, Huang Z, Zhou W, Zhao C, Zhang B, Song Y, Yu C, Zhan Q. Overexpression of cyclin B1 antagonizes chemotherapeutic-induced

- apoptosis through PTEN/Akt pathway in human esophageal squamous cell carcinoma cells. *Cancer Biol Ther* 2013; 14: 45-55 [PMID: 23114644 DOI: 10.4161/cbt.22627]
- 71 Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature* 2003; 425: 846-851 [PMID: 14520411]
  - 72 Mori Y, Okumura T, Tsunoda S, Sakai Y, Shimada Y. Gli-1 expression is associated with lymph node metastasis and tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology* 2006; 70: 378-389 [PMID: 17179732]
  - 73 Yang L, Bian Y, Huang S, Ma X, Zhang C, Su X, Chen ZJ, Xie J, Zhang H. Identification of signature genes for detecting hedgehog pathway activation in esophageal cancer. *Pathol Oncol Res* 2011; 17: 387-391 [PMID: 21210262 DOI: 10.1007/s12253-010-9337-8]
  - 74 Yang L, Wang LS, Chen XL, Gatalica Z, Qiu S, Liu Z, Stoner G, Zhang H, Weiss H, Xie J. Hedgehog signaling activation in the development of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of esophagus. *Int J Biochem Mol Biol* 2012; 3: 46-57 [PMID: 22509480]
  - 75 Yoshikawa R, Nakano Y, Tao L, Koishi K, Matsumoto T, Sasako M, Tsujimura T, Hashimoto-Tamaoki T, Fujiwara Y. Hedgehog signal activation in oesophageal cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy. *Br J Cancer* 2008; 98: 1670-1674 [PMID: 18475300 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604361]
  - 76 Yoshikawa R, Tsujimura T, Tao L, Kamikonya N, Fujiwara Y. The oncoprotein and stem cell renewal factor BMI1 associates with poor clinical outcome in oesophageal cancer patients undergoing preoperative chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 2012; 12: 461 [PMID: 23046527 DOI: 10.1186/1471-2407-12-461]
  - 77 Zhu W, You Z, Li T, Yu C, Tao G, Hu M, Chen X. Correlation of hedgehog signal activation with chemoradiotherapy sensitivity and survival in esophageal squamous cell carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 386-393 [PMID: 21127038 DOI: 10.1093/jjco/hyq217]
  - 78 Naganuma S, Whelan KA, Natsuizaka M, Kagawa S, Kinugasa H, Chang S, Subramanian H, Rhoades B, Ohashi S, Itoh H, Herlyn M, Diehl JA, Gimotty PA, Klein-Szanto AJ, Nakagawa H. Notch receptor inhibition reveals the importance of cyclin D1 and Wnt signaling in invasive esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Cancer Res* 2012; 2: 459-475 [PMID: 22860235]
  - 79 Isohata N, Aoyagi K, Mabuchi T, Daiko H, Fukaya M, Ohta H, Ogawa K, Yoshida T, Sasaki H. Hedgehog and epithelial-mesenchymal transition signaling in normal and malignant epithelial cells of the esophagus. *Int J Cancer* 2009; 125: 1212-1221 [PMID: 19431210 DOI: 10.1002/ijc.24400]
  - 80 Ma S, Bao JY, Kwan PS, Chan YP, Tong CM, Fu L, Zhang N, Tong AH, Qin YR, Tsao SW, Chan KW, Lok S, Guan XY. Identification of PTK6, via RNA sequencing analysis, as a suppressor of esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 143: 675-686. e1-e12 [PMID: 22705009 DOI: 10.1053]
  - 81 Wei L, Xu Z. Cross-signaling among phosphoinositide-3 kinase, mitogen-activated protein kinase and sonic hedgehog pathways exists in esophageal cancer. *Int J Cancer* 2011; 129: 275-284 [PMID: 20839260 DOI: 10.1002/ijc.25673]
  - 82 He J, Sheng T, Stelter AA, Li C, Zhang X, Sinha M, Luxon BA, Xie J. Suppressing Wnt signaling by the hedgehog pathway through sFRP-1. *J Biol Chem* 2006; 281: 35598-35602 [PMID: 17035233]

编辑 李军亮 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng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%。(《世界华人消化杂志》编辑部)

# 利培酮抑制结肠癌细胞株SW480生长的作用机制

金永民, 韩哲洙, 孙红花, 崔海, 金文彪, 沈雄虎, 朴龙镇

金永民, 韩哲洙, 孙红花, 崔海, 金文彪, 沈雄虎, 朴龙镇, 延边大学附属医院肿瘤科 吉林省延吉市 133000

国家自然科学基金资助项目, No. 81060166

高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20102201120003

作者贡献分布: 金永民为第一作者; 此课题由朴龙镇设计; 研究过程由金永民与韩哲洙操作完成, 孙红花、崔海、金文彪及沈雄虎参与; 本论文写作由朴龙镇完成。

通讯作者: 朴龙镇, 副教授, 133000, 吉林省延吉市局子街1327号, 延边大学附属医院肿瘤科. piaolongzhen1978@yahoo.com.cn  
电话: 0433-2660195

收稿日期: 2012-12-03 修回日期: 2013-01-21

接受日期: 2013-01-30 在线出版日期: 2013-02-18

## Mechanisms underlying risperidone-mediated inhibition of cell proliferation in human colon cancer cell line SW480

Yong-Min Jin, Zhe-Zhu Han, Hong-Hua Sun, Hai Cui, Wen-Biao Jin, Xiong-Hu Shen, Long-Zhen Piao

Yong-Min Jin, Zhe-Zhu Han, Hong-Hua Sun, Hai Cui, Wen-Biao Jin, Xiong-Hu Shen, Long-Zhen Piao, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133000, Jilin Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81060166; and the Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China, No. 20102201120003

Correspondence to: Long-Zhen Piao, Associate Professor, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Yanbian University, 1327 Juzi Street, Yanji 133000, Jilin Province, China. piaolongzhen1978@yahoo.com.cn

Received: 2012-12-03 Revised: 2013-01-21

Accepted: 2013-01-30 Published online: 2013-02-18

## Abstract

**AIM:** To investigate whether risperidone has an inhibitory effect on cell proliferation in human colon carcinoma cell line SW480 and to explore the possible mechanisms involved.

**METHODS:** SW480 cells were treated with epidermal growth factor (EGF) with and without risperidone. Phosphorylation levels of protein kinase B (PKB/Akt) and extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) were determined by Western blot. Expression of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) mRNA was detected by RT-PCR. Cell proliferation was assessed using the trypan blue assay.

**RESULTS:** Risperidone could inhibit the proliferation of SW480 cells. Treatment with risperidone increased the phosphorylation of ERK1/2 and mRNA level of SOCS3, which may block EGF-induced EGF receptor phosphorylation and in turn inhibit PKB phosphorylation.

**CONCLUSION:** Treatment with risperidone significantly inhibited EGF-mediated proliferation of SW480 cells.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Risperidone; Extracellular signal-regulated kinase 1/2; SOCS3; Protein kinase B

Jin YM, Han ZZ, Sun HH, Cui H, Jin WB, Shen XH, Piao LZ. Mechanisms underlying risperidone-mediated inhibition of cell proliferation in human colon cancer cell line SW480. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 381-385 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/381.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.381>

## 摘要

**目的:** 探讨利培酮对人结肠癌细胞株SW480生长抑制的作用机制及其相关研究。

**方法:** 表皮生长因子和利培酮单独或联合作用于SW480细胞, 通过蛋白印迹实验观察蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)及细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)磷酸化程度, 利用RT-PCR判断细胞因子信号转导抑制因子基因表达水平, 利用显微镜及细胞计数方法判断细胞生长情况。

**结果:** 利培酮抑制人表皮生长因子诱导的结肠癌细胞株SW480细胞的生长; 其机制是通过激活ERK1/2的活性并诱导SOCS3的基因的表达, 从而抑制PKB的磷酸化, 最终抑制SW480的生长。

**结论:** 利培酮具有抑制表皮生长因子对人结肠癌细胞株的生长作用。

© 2013年版权归Baishideng所有。

**关键词:** 利培酮; 细胞外信号调节激酶1/2; 细胞因

## ■背景资料

利培酮属苯丙异恶唑的衍生物, 是一种非典型的新型抗精神病药物, 具有对多巴胺D2受体和5羟色胺的5-HT<sub>2</sub>受体的双重阻滞作用。在临床上多用于精神分裂症患者的治疗, 其主要不良反应为体质量增加, 目前其原因仍未能阐明。

## ■同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科



## ■研究前沿

探究G偶联蛋白受体与SOCS3相互之间的作用关系,可能会成为靶向分子研究新的热点.

## 子信号转导抑制因子; 蛋白激酶B

金永民, 韩哲洙, 孙红花, 崔海, 金文彪, 沈雄虎, 朴龙镇. 利培酮抑制结肠癌细胞株SW480生长的作用机制. 世界华人消化杂志 2013; 21(5): 381-385 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/381.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.381>

## 0 引言

利培酮属苯丙异恶唑的衍生物, 是一种非典型的新型抗精神病药物<sup>[1]</sup>, 具有对多巴胺D2受体和5羟色胺的5-HT2受体的双重阻滞作用<sup>[2]</sup>. 在临床上多用于精神分裂症病患者的治疗, 其主要不良反应为体质量增加, 目前其原因仍未能阐明<sup>[3]</sup>. 蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)又称丝/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine kinase, Akt)是一种60 kDa左右的蛋白激酶<sup>[4]</sup>. PKB参与的磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)介导的信号传导通路, 与细胞生长、代谢、凋亡、恶变密切相关<sup>[4,5]</sup>. 越来越多的研究表明, 在很多的肿瘤中发现PKB的表达及磷酸化水平不同程度的增多<sup>[6,7]</sup>. 本实验首次观察到利培酮可以抑制人结肠癌细胞株SW480细胞的生长, 同时阐明利培酮是通过细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)依赖性诱导SOCS3基因的表达, 从而阻断PKB磷酸化抑制其活性, 最终达到抑制SW480细胞的生长. 通过本实验首次阐明第二代非典型抗精神病药物-利培酮具有抑制肿瘤生长的新的药理学作用机制.

## 1 材料和方法

1.1 材料 利培酮由R&D公司提供; 人结肠癌细胞株-SW480由ATCC公司提供; 总-PKB、磷酸化-PKB(Ser-473)、磷酸化-PKB(Thr-308)、总ERK1/2及磷酸化ERK1/2抗体由Cell Signaling提供.

## 1.2 方法

1.2.1 细胞培养: SW480细胞株, 于37℃、50 mL/L CO<sub>2</sub>的条件下, 培养于含100 mL/L胎牛血清的DMEM培养基中. 每2-3 d传代1次.

1.2.2 蛋白印迹实验: SW480细胞接种于15 mL培养瓶内, 培养至80%满时, 更换无100 mL/L胎牛血清的DMEM培养液. 培养24 h之后处理100 nmol/L的利培酮及表皮生长因子. 各处理因素完成后, 用预冷的PBS冲洗2次, 加入细胞裂解液, 4℃静置30 min. 12 000 r/min离心10 min, 取上清

液, 用Bradford法进行蛋白定量. 总蛋白经SDS-PAGE分离后, 转移至PVDF膜上. 用5%脱脂奶粉封闭1 h. 随后分别加入总PKB抗体、磷酸化PKB(Ser-473和Thr-308)、总ERK1/2及磷酸化ERK1/2等抗体(1:1 000), 室温孵育2 h, 用TBST漂洗3次, 再加入相应的二抗, 孵育1 h, 用TBST漂洗3次. ECL显色之后, 曝光于底片上.

1.2.3 RT-PCR: PCR检测SOCS mRNA收集利培酮、EGF、利培酮+EGF处理的细胞, 利用easy-BLUE™ RNA提取试剂盒提取总RNA. 以1 μg总RNA作为模版, 用ReverTra Ace逆转录酶进行逆转录, PCR扩增SOCS1和SOCS3, 同时以GAPDH为内参照. SOCS1上游引物为5'-CAC GCA CTT CCG CAC ATT-3', 下游引物为5'-AGC AGC TCG AGG AGG CAG-3'; SOCS3上游引物为5'-GAG TAC CAC CTG AGT CTC CA-3', 下游引物为5'-GAC CTC TCT CTC TTC CAC CT-3'. PCR反应条件如下: 5℃预变性5 min后开始25个循环(95℃变性30 s, 55℃退火30 s, 72℃延伸30 s), 最后72℃延伸10 min. PCR产物经1.5%琼脂糖凝胶电泳分离.

统计学处理 采用配对t检验分析在利培酮组与对照组之间相对细胞生长率的差异. 数据采用SPSS11.0统计软件包进行统计分析.

## 2 结果

2.1 利培酮抑制结肠癌细胞株SW480的生长 SW480细胞分别以EGF(对照组)或添加利培酮100 nmol/L(Ris组)培养24 h、48 h之后, 利用显微镜观察细胞生长情况. 如图1所示, 处理利培酮(Ris组)后细胞生长的密度明显低于EGF(对照组)处理组. 收集SW480细胞株, 利用台盼蓝拒染实验检测EGF诱导的SW480生长率. 比较两组的细胞生长率, Ris组SW480细胞生长率明显低于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ). 提示利培酮具有抑制EGF诱导SW480结肠癌细胞株生长的作用.

2.2 利培酮抑制EGF诱导的PKB磷酸化水平 PKB, 即蛋白激酶B, 直接参与了细胞内各种生长因子的信号转导, 具有促进细胞的代谢及生长的生理学功能. PKB的活性需要两个氨基酸位点同时被磷酸化, 即苏氨酸磷酸化位点: 308(Thr308)和丝氨酸磷酸化位点: 473(Ser473), 从而得到激酶的活性<sup>[4]</sup>. 为观察利培酮是否影响PKB的磷酸化水平及, 进行了如下实验. 在SW480细胞中加入100 nmol/L利培酮培养6 h及

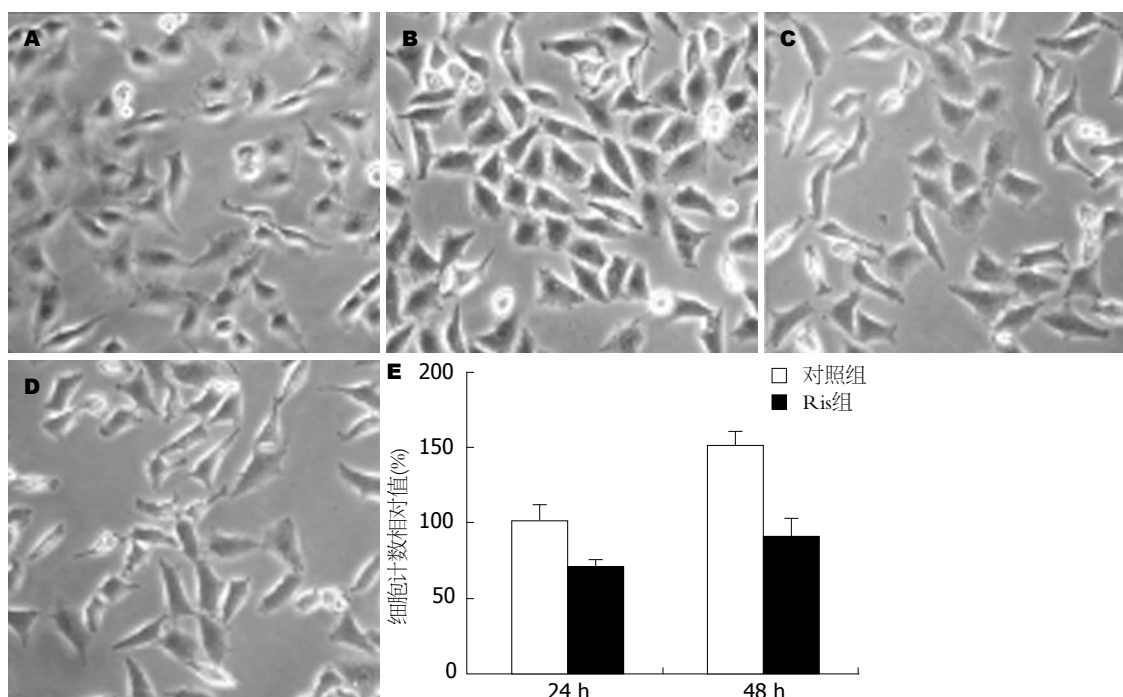


图 1 利培酮抑制SW480的生长. A: 对照组24 h; B: 对照组48 h; C: Ris组24 h; D: Ris组48 h.

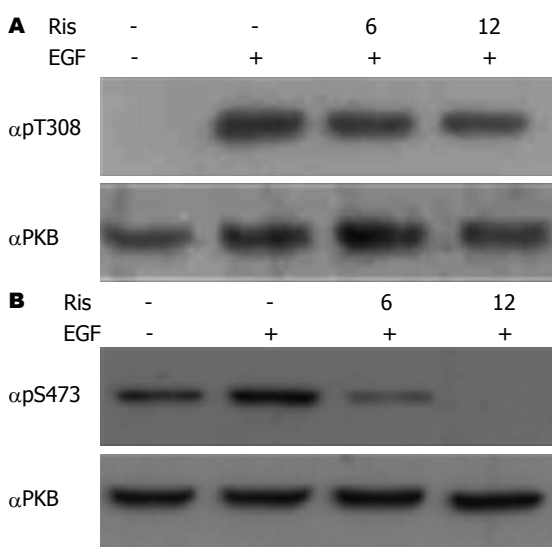


图 2 蛋白印迹法检测PKB的磷酸化水平.

12 h, 并加入100 ng/mL浓度的EGF. 分别收集细胞采用蛋白印迹法分别检测PKB-Thr308(图2A)和Ser473(图2B)位点磷酸化水平. SW480细胞单独处理EGF时PKB(Thr-308)位点的磷酸化水平明显增加, 而在预处理利培酮(Ris组)之后其磷酸化水平被抑制, 这种抑制随时间延长而逐渐增加(图2A). 同样利培酮抑制了PKB另外一个磷酸化位点-Ser473(图2B). 该实验结果表明利培酮具有抑制EGF诱导的PKB磷酸化水平的能力. 这可能是利培酮抑制PKB蛋白激酶活性, 最终导致抑制结肠癌细胞株SW480的生长.

2.3 利培酮激活ERK1/2的活性及ERK1/2依赖性诱导SOCS3 mRNA水平 跨膜蛋白-G蛋白偶联受体作为细胞内信号转导的重要介质, 在细胞内参与多种信号传递的重要作用<sup>[8]</sup>. G蛋白偶联受体可通过影响细胞内的cAMP的浓度, 改变一些细胞内很多激酶的活性<sup>[9]</sup>. 相关文献报道显示, 随细胞内cAMP的浓度增加可激活ERK1/2的活性<sup>[10]</sup>. 为观察利培酮是否通过抑制G-蛋白偶联受体的功能, 改变ERK1/2的活性, 在SW480细胞中加入100 nmol/L利培酮或与ERK1/2激酶特异性抑制-U0126培养6 h, 收集细胞进行了蛋白印迹实验. Ris可激活ERK1/2的活性, 而这种激活可以被ERK1/2的特异性激酶抑制剂-U0126被抑制(图3A). SW480细胞加入利培酮6、12 h或与U0126共同处理之后, 采用RT-PCR方法检测SOCS1和SOCS3 mRNA水平. 如图3B所示, 利培酮可增加细胞内SOCS3 mRNA水平, 而SOCS1没有改变, 这种效应可被ERK1/2阻断剂-U0126所被抑制. 结果显示, 利培酮是通过激活ERK1/2活性, 从而诱导细胞内SOCS3 mRNA水平的表达.

2.4 利培酮通过诱导SOCS3的表达抑制PKB-Thr308和Ser-473的磷酸化水平 SOCS1和SOCS3蛋白可以与一些细胞因子受体结合, 阻断信号传导, 抑制相关因子的作用<sup>[11]</sup>. 为证明利培酮是通过增加SOCS3基因的表达, 与EGF受体结合从而抑制受体的磷酸化, 阻断PKB的活性及抑制细

■相关报道  
最近一些研究表明第二代抗精神病药物利培酮、奥氮平及喹硫平的使用, 增加患2型糖尿病的风险. 蛋白激酶B(PKB)作为胰岛素信号传导中的关键因子, 其活性直接影响胰岛素在细胞中的作用, 但目前利培酮与PKB活性之间关系尚未被阐明.

## ■同行评价

本文新颖性较好, 内容重要, 提供充足有意义的信息.

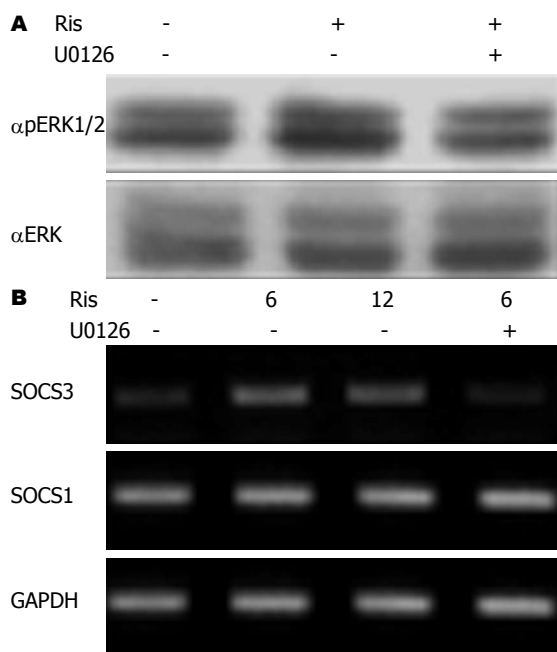


图3 利培酮通过激活ERK1/2的活性, 诱导SOCS3基因的表达.

胞的生长, 进行了如下实验. 在SW480细胞中加入100 nmol/L利培酮或与U0126共培养12 h, 并加入100 ng/mL浓度的EGF. 分别收集细胞采用蛋白印迹法检测PKB-Thr308和Ser-473磷酸化水平. 当SW-480细胞株共同处理EGF和利培酮时, PKB-Thr-308(图4A)和Ser-473(图4B)的磷酸化水平完全被阻滞, 然而添加ERK1/2阻断剂-U0126时, PKB两个磷酸化位点的磷化水平可被恢复.

### 3 讨论

磷酸肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/PKB)信号传导通路参与很多生物学过程调节<sup>[12]</sup>. PKB被PI3K依赖激酶1(PI3K-dependent kinase 1, PDK1)在催化区的苏氨酸308位点(Thr-308)磷酸化, 同时被另一个未知的丝氨酸激酶(PDK2)在碳末端疏水区丝氨酸473位点(Ser-473)磷酸化, 这两个位点同时磷酸化是PKB激活的必要条件<sup>[8]</sup>. 激活后的PKB蛋白在胞质中或胞核内, 通过对一系列底物蛋白的磷酸化, 调节细胞的增值、分化及凋亡. 在正常组织细胞内PI3K/PKB信号传导途径处于活化状态, 但是许多研究结果表明在许多肿瘤组织中该通路被过度激活, 从而通过下调肿瘤抑制蛋白P53、刺激蛋白质合成、抑制细胞凋亡等导致肿瘤细胞的无限增值, 成为肿瘤预后差的标志, 因此抑制该通路的激活有利于肿瘤的治疗<sup>[13-15]</sup>.

利培酮作为第二代抗精神病药物, 在临床

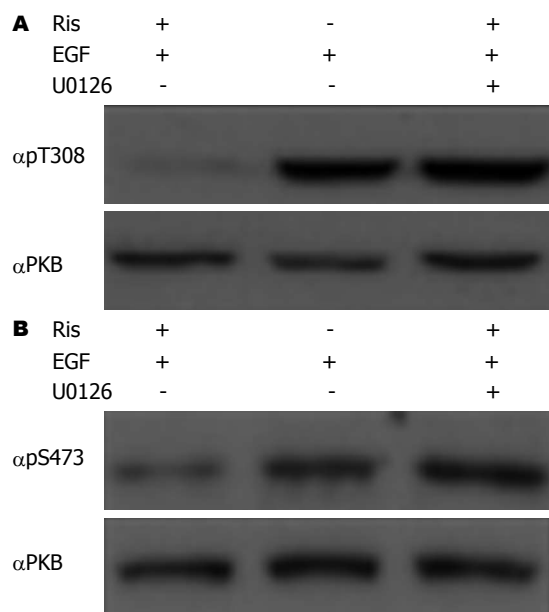


图4 利培酮抑制PKB-Thr308和Ser473的磷酸化效应被ERK1/2抑制剂-U0126所阻断.

上主要应用于精神分裂症患者的治疗. 最近一些研究表明第二代抗精神病药物利培酮、奥氮平及喹硫平的使用, 增加患2型糖尿病的风险<sup>[16]</sup>. PKB作为胰岛素信号传导中的关键因子, 其活性直接影响胰岛素在细胞中的作用, 但目前尚未阐明利培酮于与PKB活性之间的关系.

本文采用利培酮抑制结肠癌细胞的生长模型探讨利培酮是否抑制PKB的活性及其机制. SW480细胞作为人结肠癌细胞株, 许多研究以该细胞株作为结肠癌治疗药物的细胞模型. 本实验发现100 nmol/L的利培酮处理结肠癌细胞培养24 h和48 h后, 细胞生长缓慢、细胞体积变小、呈现出抑制细胞生长的特征. 同时利培酮可阻断PKB-S473和T308位点的磷酸化. 结果表明, 利培酮可能是通过阻断PKB的活性从而抑制结肠癌细胞的生长.

调节PKB的活性及细胞生长的机制非常复杂. 其中人们对ERK1/2信号传导通路与PKB的活性调节研究得较有深入. 然而, ERK1/2在调节PKB的活性还存在着争议, 一方面大量文献表明, ERK1/2可激活PKB的活性, 从而促进细胞存活与生长<sup>[17]</sup>; 另一方面, 最近研究表明ERK1/2通过诱导SOCS3, 抑制各种生长激素受体的磷酸化, 从而抑制PKB的活性及细胞生长. 利培酮可激活ERK1/2的活性, 且ERK1/2依赖性诱导SOCS3基因的表达. 上述结果提示, 利培酮可能是通过激活ERK1/2的活性诱导SOCS3基因的表达. 而增加的SOCS3蛋白与EGF受体结合, 抑制



EGF诱导的受体磷酸化, 最终达到阻断PKB的活性及抑制细胞生长的作用。

为进一步证实上述假设, 采用EK1/2特异性抑制剂-U0126, 判断是否抑制ERK1/2条件下, 利培酮同样可以阻断PKB磷酸化。如图4A和4B所示, 当SW480细胞中添加U0126时利培酮抑制PKB的磷酸化的作用完全被阻断。

总之, 利培酮能抑制人结肠癌细胞株的生长, 其作用机制可能是通过激活ERK1/2的活性, 诱导SOCS3基因的表达, 阻断EGF受体的磷酸化, 从而抑制PKB的活性, 最终达到抑制结肠癌细胞的生长。本实验结果提示, 利培酮作为第二代抗精神病药物, 不仅用于精神分裂症患者的治疗, 而且具有抑制肿瘤细胞的生长的作用, 其作用机制可能与抑制PKB活性有关。

最后, 本研究结果为研发结肠癌靶向治疗药物提供新的分子生物学理论基础, 进一步研究G偶联蛋白受体与SOCS3之间的作用关系, 可能会成为研究结肠癌靶向分子的新的热点。

#### 4 参考文献

- 1 Chouinard G, Arnott W. Clinical review of risperidone. *Can J Psychiatry* 1993; 38 Suppl 3: S89-S95 [PMID: 7504574]
- 2 Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 360-369 [PMID: 11229973]
- 3 Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007; 33: 169-175 [PMID: 17412628 DOI: 10.1016/j.diabet.2007.01.003]
- 4 Zou W, Li ZY, Li CL, Cui ZC. [Protein kinase B and its role in the signal transduction pathway mediated by phosphoinositide 3-kinase]. *Shengli Kexue Jinzhan* 2000; 31: 120-124 [PMID: 12545728]
- 5 Cheng GZ, Park S, Shu S, He L, Kong W, Zhang W, Yuan Z, Wang LH, Cheng JQ. Advances of AKT pathway in human oncogenesis and as a target for anti-cancer drug discovery. *Curr Cancer Drug Targets* 2008; 8: 2-6 [PMID: 18288938]
- 6 Kim D, Dan HC, Park S, Yang L, Liu Q, Kaneko S, Ning J, He L, Yang H, Sun M, Nicosia SV, Cheng JQ. AKT/PKB signaling mechanisms in cancer and chemoresistance. *Front Biosci* 2005; 10: 975-987 [PMID: 15569636 DOI: 10.2741/1592]
- 7 Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, Cepas P, Belda-Iniesta C, González-Barón M. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 193-204 [PMID: 15023437]
- 8 Penela P, Ribas C, Mayor F. Mechanisms of regulation of the expression and function of G protein-coupled receptor kinases. *Cell Signal* 2003; 15: 973-981 [PMID: 14499340 DOI: 10.1016/S0898-6568(03)00099-8]
- 9 高景霞, 吕立夏, 李静琪, 李艳娜, 徐磊, 李学礼. G蛋白偶联受体激酶2对EGF诱导的cAMP生成的调控. *同济大学学报(医学版)* 2005; 26: 25-28
- 10 Gutkind JS. Regulation of mitogen-activated protein kinase signaling networks by G protein-coupled receptors. *Sci STKE* 2000; 2000: re1 [PMID: 11752597]
- 11 Glauser DA, Schlegel W. Sequential actions of ERK1/2 on the AP-1 transcription factor allow temporal integration of metabolic signals in pancreatic beta cells. *FASEB J* 2007; 21: 3240-3249 [PMID: 17504975]
- 12 Chang F, Lee JT, Navolanic PM, Steelman LS, Shelton JG, Blalock WL, Franklin RA, McCubrey JA. Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis, and neoplastic transformation: a target for cancer chemotherapy. *Leukemia* 2003; 17: 590-603 [PMID: 12646949 DOI: 10.1038/sj.leu.2402824]
- 13 Ogawara Y, Kishishita S, Obata T, Isazawa Y, Suzuki T, Tanaka K, Masuyama N, Gotoh Y. Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53. *J Biol Chem* 2002; 277: 21843-21850 [PMID: 11923280 DOI: 10.1074/jbc.M109745200]
- 14 Whiteman EL, Cho H, Birnbaum MJ. Role of Akt/protein kinase B in metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 444-451 [PMID: 12431841]
- 15 Li Q, Zhu GD. Targeting serine/threonine protein kinase B/Akt and cell-cycle checkpoint kinases for treating cancer. *Curr Top Med Chem* 2002; 2: 939-971 [PMID: 12171565 DOI: 10.2174/1568026023393318]
- 16 Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, Patsch JR, Ebenbichler CF. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1356-1370 [PMID: 17627711 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01416.x]
- 17 Rodrigues AR, Pignatelli D, Almeida H, Gouveia AM. Melanocortin 5 receptor activates ERK1/2 through a PI3K-regulated signaling mechanism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 303: 74-81 [PMID: 19428994 DOI: 10.1016/j.mce.2009.01.014]

编辑 李军亮 电编 鲁亚静



# HLA- I 类抗原及内质网分子伴侣表达下调与新疆哈萨克族食管鳞癌的关系

郑峰, 李德生, 居来提·安尼瓦尔, 张力为, 伊力亚尔·夏合丁

## ■背景资料

新疆是我国食管癌高发区之一。食管癌的发病率具有明显的民族差异, 以哈萨克族发病率最高。随着对肿瘤发病机制的深入研究, 发现人类白细胞抗原 I 类分子(HLA- I)表达低下或缺失, 可导致肿瘤细胞逃逸宿主免疫监视, 从而与肿瘤发生密切相关。本文通过免疫组织化学染色, 探讨新疆哈萨克族食管癌组织中HLA- I 类抗原和内质网分子伴侣表达情况以及其与肿瘤临床病理特征之间的关系, 为新疆哈萨克族食管癌的发生机制及免疫治疗研究提供实验依据。

郑峰, 李德生, 居来提·安尼瓦尔, 张力为, 伊力亚尔·夏合丁, 新疆医科大学第一附属医院胸外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

郑峰, 副主任医师, 在读博士, 主要从事食管癌的基础与临床的研究。

作者贡献分布: 郑峰与伊力亚尔·夏合丁对此文所做贡献均等; 此课题由伊力亚尔·夏合丁设计; 研究过程由郑峰与居来提·安尼瓦尔共同完成; 资料的收集与整理由李德生与张力为完成; 数据分析由郑峰完成; 本论文写作由郑峰与伊力亚尔·夏合丁共同完成。

通讯作者: 伊力亚尔·夏合丁, 教授, 主任医师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山路137号, 新疆医科大学第一附属医院胸外科。ilyarsha@hotmail.com

收稿日期: 2012-12-16 修回日期: 2012-01-17

接受日期: 2013-01-25 在线出版日期: 2013-02-18

## Association of down-regulated expression of HLA- I antigen and endoplasmic reticulum molecular chaperones with clinicopathological features of esophageal squamous cell carcinoma in Xinjiang Kazakh patients

Feng Zheng, De-Sheng Li, Juret Anwer, Li-Wei Zhang, Ilyar Sheyhidin

Feng Zheng, De-Sheng Li, Juret Anwer, Li-Wei Zhang, Ilyar Sheyhidin, Department of Thoracic Surgery, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Ilyar Sheyhidin, Professor, Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. ilyarsha@hotmail.com

Received: 2012-12-16 Revised: 2012-01-17

Accepted: 2013-01-25 Published online: 2013-02-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the expression of human leukocyte antigen class- I (HLA- I) and endoplasmic reticulum molecular chaperones and to analyze their relationship with clinicopathological features of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) in Kazakh patients.

**METHODS:** The expression of HLA- I and endo-

plasmic reticulum molecular chaperones was assessed by immunohistochemistry in 50 paraffin-embedded ESCC specimens and tumor-adjacent normal mucosal specimens. The associations of expression of HLA- I and endoplasmic reticulum molecular chaperones with clinicopathological features of ESCC were analyzed.

**RESULTS:** The rates of down-regulation or loss of expression of HLA- I protein and endoplasmic reticulum molecular chaperones (CNX, Tapasin, and Erp57) were 24%/68%, 20%/48%, 20%/52% and 16%/32% in ESCC, and %/0%, 10%/2%, 8%/2% and 16%/2% in tumor adjacent normal mucosal specimens. The positive rates of HLA- I and endoplasmic reticulum molecular chaperones significantly decreased in ESCC compared with control tissue ( $P < 0.05$ ). HLA- I expression was significantly correlated with pathological grade, lymph node metastasis and depth of invasion. Erp57 expression was significantly correlated with vascular invasion, lymph node metastasis and depth of invasion. Tapasin expression was significantly correlated with lymph node metastasis and depth of invasion. Calnexin expression was significantly correlated with all above clinicopathological parameters (all  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Expression of HLA- I and endoplasmic reticulum molecular chaperones was significantly down-regulated in ESCC in Xinjiang Kazakh patients. The abnormal expression of HLA- I and endoplasmic reticulum molecular chaperones is closely related with the occurrence and clinicopathological features of ESCC.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Esophageal squamous cell carcinoma; Human leukocyte antigen class- I; Endoplasmic reticulum molecular chaperones

Zheng F, Li DS, Juret Anwer, Zhang LW, Ilyar Sheyhidin. Association of down-regulated expression of HLA- I antigen and endoplasmic reticulum molecular chaperones with clinicopathological features of esophageal squamous

## ■同行评议者

陈洪, 医学博士, 主任医师, 副教授, 东南大学附属中大医院消化科

cell carcinoma in Xinjiang Kazakh patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 386-391 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/386.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.386>

## 摘要

**目的:** 探讨人类白细胞抗原 I 类分子(human leukocyte antigen class I, HLA-I)类抗原及内质网分子伴侣在新疆哈萨克族食管癌中的表达水平及其与临床病理特征之间的关系。

**方法:** 用免疫组织化学法检测50例新疆哈萨克族食管鳞癌、癌旁石蜡包埋组织中HLA-I类分子和内质网分子伴侣中的表达水平, 同时分析其蛋白表达下调和缺失与临床病理特征的关系。

**结果:** 在食管癌组织中, HLA-I类抗原和内质网分子伴侣钙连接蛋白(CNX)、TAP相关蛋白(Tapasin)、蛋白质二硫异构体(Erp57)的表达下调和缺失率分别为24%/68%、20%/48%、20%/52%、16%/32%, 在癌旁组织中的表达下调和缺失率为4%/0%、10%/2%、8%/2%、16%/2%。食管癌组织中HLA-I分子及内质网分子伴侣较癌旁组织中有明显的表达下调或缺失, 其差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。在临床病理特征中, HLA-I与肿瘤分化、淋巴结转移、肿瘤浸润深度密切相关; CNX与肿瘤分化、血管侵袭、淋巴结转移、肿瘤浸润深度密切相关; Erp57与淋巴结转移、血管侵袭、肿瘤浸润深度密切相关; Tapasin与肿瘤分化、肿瘤浸润深度密切相关, 表达差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

**结论:** 新疆哈萨克族食管癌中有明显的HLA-I类抗原及内质网分子伴侣的表达下调或缺失, 这与哈萨克族食管癌的发生及肿瘤的临床病理特征密切相关。

© 2013年版权归Baishideng所有。

**关键词:** 食管鳞状上皮细胞癌; HLA-I类抗原; 内质网分子伴侣

郑峰, 李德生, 居来提·安尼瓦尔, 张力为, 伊力亚尔·夏合丁. HLA-I类抗原及内质网分子伴侣表达下调与新疆哈萨克族食管鳞癌的关系. *世界华人消化杂志* 2013; 21(5): 386-391 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/386.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.386>

## 0 引言

新疆是我国食管癌高发区之一, 发病率及死亡

率具有明显的民族差异, 以哈萨克族发病率最高, 其死亡率为68.88/10万, 远高于全国平均水平(14.59/10万)<sup>[1]</sup>。随着对肿瘤发病机制的深入研究, 发现人类白细胞抗原 I 类分子(human leukocyte antigen class I, HLA-I)表达低下或缺失, 可导致肿瘤细胞逃逸宿主免疫监视, 从而与肿瘤发生密切相关<sup>[2]</sup>。HLA-I类分子是机体免疫应答信息产生和传递的基础, 主要功能是将细胞内源性抗原肽呈递到细胞表面, 实现CD8<sup>+</sup>T细胞对自身抗原的识别和免疫监视<sup>[3]</sup>。而此呈递过程必须在内质网分子伴侣钙连接蛋白(calnexin, CNX)、TAP相关蛋白(TAP-associated protein, tapasin)和蛋白质二硫异构体(Erp57)的协助下才能完成<sup>[4]</sup>。在宫颈癌、头、颈部肿瘤、膀胱癌中已发现这些分子异常表达<sup>[5-7]</sup>, 但食管癌有关这方面的报道甚少。本研究通过免疫组织化学染色, 探讨新疆哈萨克族食管癌组织中HLA-I类抗原和内质网分子伴侣表达情况以及其与肿瘤临床病理特征之间的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择新疆医科大学第一附属医院2007-2009手术切除哈萨克族食管鳞癌标本50例, 年龄36-79岁, 中位年龄50.5岁。常规石蜡包埋, 切片, 选取距癌组织边缘 $\geq 5$  cm处食管切缘组织标本作为“正常”对照。组织病理学诊断由病理医生确诊。按TNM标准对肿瘤进行病理分型。50例组织全部为食管鳞癌, 其中病理分型高分化25例, 中分化11例, 低分化14例。30例有淋巴结转移。22例肿瘤浸润深度超过15毫米, 16例呈血管侵袭生长。SP试剂盒及DAB显色剂购自北京中杉金桥公司。分子伴侣抗体分别为: 鼠抗人HLA-I抗体(1:100稀释, Santa Cruz公司); 兔抗人CNX单抗(1:50稀释, Santa Cruz公司); 鼠抗人ERp57抗体(1:50稀释, Abcam公司); 鼠抗人tapasin抗体(1:100稀释, Abcam公司)。

**1.2 方法** 应用免疫组织化学SP法进行染色。切片常规二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化后微波炉抗原修复, 滴加适量H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>阻断内源性过氧化物酶, 然后滴加一抗, 4℃冰箱过夜(以PBS作为阴性对照)。第2天加二抗(各步间隔PBS缓冲液冲洗10 min)。DAB显色, 苏木素复染, 常规脱水、透明封片。阳性细胞为明显可辨的黄色或棕黄色。采用双盲法由两位病理医师分别计数着色细胞数和染色强度。光学显微镜下全视野观察, 按阳性细胞数在上皮细胞内所占比例分为4个分值, 染色

## ■ 研发前沿

HLA-I类抗原是免疫系统中的重要分子, 他参与机体递呈抗原, 决定免疫细胞对肿瘤的识别和杀伤, 与肿瘤的发生密切相关。内质网分子伴侣帮助HLA多肽链的正确折叠和组装, 对抗原呈递过程发挥重要作用。



## ■相关报道

缪凤琴等在83例汉族食管癌组织中研究发现HLA-I类分子有明显的表达下调或缺失。HLA B/C、HLA-A下调率为12.0%、25.3%、丢失率为29.0%、33.7%，且HLA-I类分子的异常表达与肿瘤分化密切相关。刘巧在114/120例食管鳞癌和40/40例淋巴结转移灶癌细胞中研究发现，有淋巴结转移的鳞癌组织中HLA-I、TAP1的下调和丢失率明显高于无淋巴结转移的鳞癌组织，提示这些分子表达下调与食管癌的转移密切相关。

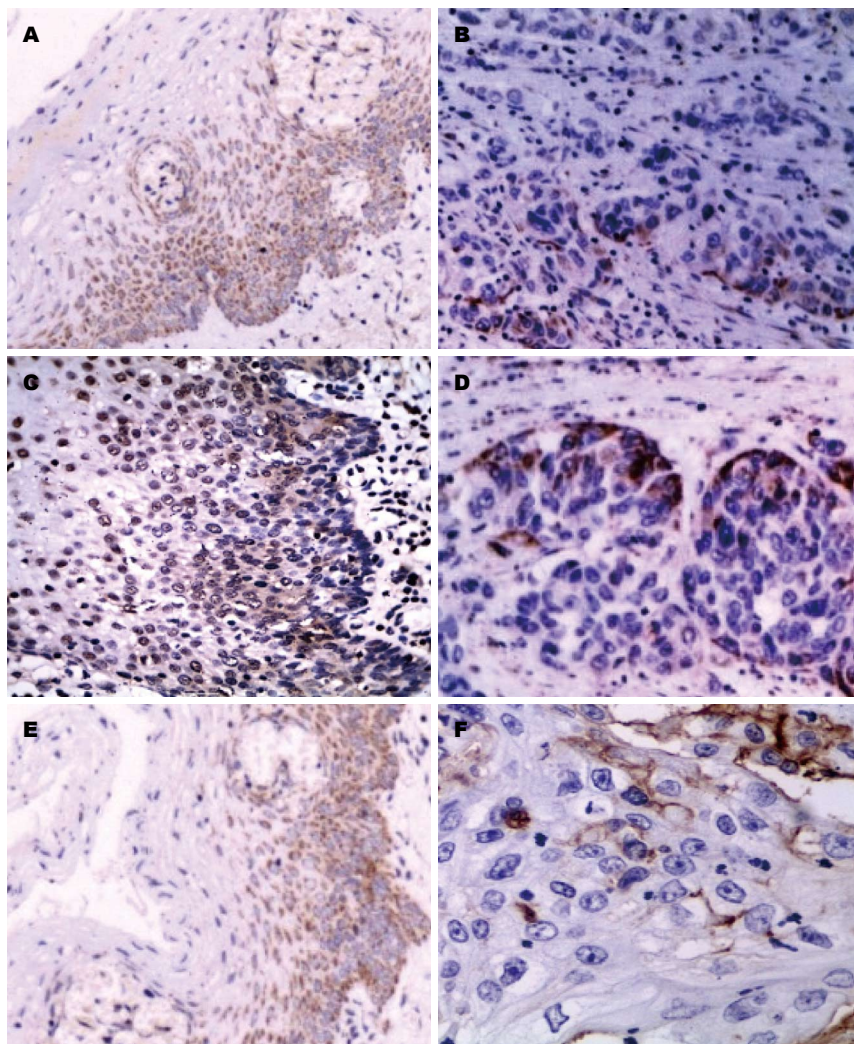


图1 Tapasin、CNX和Erp57在正常食管上皮组织和食管鳞癌组织中的表达(SP法)。A、C、E: Tapasin、CNX和Erp57在正常食管上皮组织呈阳性表达( $\times 200$ ); B、D、F: Tapasin、CNX和Erp57在食管鳞癌组织中表达下调或缺失( $\times 400$ )。

细胞数 $<5\%$ 视为0分,  $5\%-25\%$ 为1分,  $26\%-75\%$ 为2分,  $>75\%$ 者为3分。染色强度判定: 不显色或显色不清为0分, 浅黄色为1分, 棕黄色为2分, 深棕色为3分。综合积分按公式计算: 综合积分 = (染色细胞分数+染色强度分数)/2。综合判定: 积分小于0.5分为表达缺失,  $0.5-1.5$ 分为表达下调, 大于1.6分为正常表达。

**统计学处理** 采用SPSS15.0软件对全部数据进行统计处理, 等级资料分析采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义的检验标准。

## 2 结果

**2.1 HLA-I分子和内质网分子伴侣的表达模式** HLA-I类分子阳性表达部位多为细胞膜, 少数为细胞质, 上皮细胞和间质淋巴细胞染色呈黄色或棕黄色。内质网分子伴侣Tapasin、CNX和Erp57主要表达于细胞质(图1)。

**2.2 HLA-I分子和内质网分子伴侣在食管癌及癌旁组织中的表达情况** HLA-I、CNX、Tapa-

sin、Erp57各分子在癌组织中的表达下调和丢失率分别为 $24\%/68\%$ 、 $20\%/48\%$ 、 $20\%/52\%$ 、 $16\%/32\%$ ; 在癌旁组织中为 $4\%/0\%$ 、 $10\%/2\%$ 、 $8\%/2\%$ 、 $16\%/2\%$ 。食管癌组织中HLA-I分子及内质网分子伴侣Tapasin、CNX和Erp57均有明显的表达下调或缺失, 与癌旁组织相比有统计学意义( $P<0.05$ , 表1)。

**2.3 HLA-I分子和内质网分子伴侣与食管癌临床病理特征之间的关系** HLA-I分子的表达下调与肿瘤分化程度、淋巴结是否转移、肿瘤侵犯深度密切相关。内质网分子伴侣中CNX与所有病理特征均密切相关, Erp57与淋巴结是否转移、是否呈血管浸润生长、肿瘤侵犯深度密切相关, Tapasin与肿瘤分化程度、肿瘤侵犯深度密切相关, 表达差异均有统计学意义( $P<0.05$ , 表2)。

## 3 讨论

我国是世界上食管癌发病率和死亡率最高的国

表 1 HLA- I 分子和内质网分子伴侣蛋白在食管癌及癌旁组织中的表达情况  $n(\%)$ 

HLA- I 分子和内质网分子伴侣	表达水平	食管癌	癌旁组织	$P$ 值
HLA- I	+	4(8)	48(96)	0.000
	+/-	12(24)	2(4)	
	-	34(68)	0(0)	
CNX	+	16(32)	44(88)	0.000
	+/-	10(20)	5(10)	
	-	24(48)	1(2)	
Tapasin	+	14(28)	45(90)	0.000
	+/-	10(20)	4(8)	
	-	26(32)	1(2)	
Erp57	+	26(52)	41(82)	0.000
	+/-	8(16)	8(16)	
	-	16(32)	1(2)	

+表示正常表达; +/-表示表达下调; -表示表达缺失。

家。随着肿瘤免疫学突破性的进展, 肿瘤特异性免疫治疗的研究成为最具应用潜力的研究领域。HLA- I 类抗原是免疫系统中的重要分子, 他参与机体递呈抗原, 决定免疫细胞对肿瘤的认识和杀伤, 与肿瘤的发生密切相关<sup>[8]</sup>。内质网分子伴侣帮助HLA多肽链的正确折叠和组装, 对抗原的呈递过程发挥重要作用<sup>[9]</sup>。本文分析新疆哈萨克族食管鳞癌组织中HLA- I 类抗原和内质网分子伴侣的表达, 以及他与临床病理学特征的关系, 为新疆哈萨克族食管癌的发生机制及免疫治疗研究提供实验依据。

结果显示, 新疆哈萨克族食管鳞癌组织中HLA- I 类抗原表达下调和缺失率达到24%/68%, 明显高于癌旁组织中的4%/0%, 并且这种异常表达与肿瘤分化、淋巴结转移、肿瘤侵犯深度等临床特征密切相关。HLA- I 类分子的下调和缺失率在高分化癌、中分化癌及低分化癌中是逐渐增高的。随着肿瘤浸润的深度增加, 其下调与缺失率也增高。在有淋巴结转移的病例中, HLA- I 类分子的下调和缺失率增高。这与缪凤琴等<sup>[10]</sup>在汉族食管癌组织中报道结果相一致。其研究发现在83例食管癌组织中, HLA- I 类分子有明显的表达下调或缺失。HLA B/C、HLA-A下调率为12.0%、25.3%, 丢失率为29.0%、33.7%, 且HLA- I 类分子的异常表达与肿瘤分化密切相关, 但未就表达下调与患者预后、淋巴浸润和侵袭性进行分析。本研究进一步发现HLA- I 类分子表达下调和缺失与淋巴浸

润和肿瘤侵袭性也密切相关。证明HLA- I 类分子表达下调在新疆哈萨克族食管癌的整体演进过程以及预后中起到重要作用。

HLA- I 类抗原在细胞表面的正常表达是T淋巴细胞介导的抗原识别和自身免疫功能的基础。为了到达细胞表面, HLA类分子必须在内质网分子伴侣CNX、Tapasin、Erp57的协助下正确折叠和组装, 才能完成对内源性抗原肽的呈递功能。这3种分子的表达异常也是导致HLA- I 类抗原表达下调或缺失的重要原因之一<sup>[11]</sup>。本实验检测显示CNX、Tapasin、Erp57各分子在癌组织中的表达下调和缺失率分别为20%/48%、20%/52%、16%/32%; 在癌旁组织中为10%/2%、8%/2%、16%/2%。在癌组织中的表达下调和缺失率明显高于癌旁组织, 与HLA- I 类抗原下调和缺失保持一致。提示内质网分子伴侣表达下调, 影响了HLA类分子的正确折叠和组装, 以及对抗原的呈递作用。有研究者在宫颈癌中也发现内质网分子伴侣下调是早期事件, 且与临床进程相关<sup>[12]</sup>。其中Erp57表达下调与宫颈癌的分化程度相关, Tapasin的表达下调与FIGO临床分期密切相关, CNX、Tapasin和Erp57表达下调与淋巴结转移密切相关。本研究发现新疆哈萨克族食管癌中CNX表达下调与食管癌的分化程度、淋巴结转移、是否呈血管浸润生长密切相关, Erp57与淋巴结是否转移、是否呈血管浸润生长、肿瘤侵犯深度密切相关, Tapasin与肿瘤分化程度、肿瘤侵犯深度密切相关。CNX是内质网中的一类重要的类凝集素分子伴侣, 其主要辅助糖蛋白的折叠和装配, 包括HLA- I 类分子的折叠和装配过程<sup>[13]</sup>。Erp57蛋白为蛋白质二硫化物异构酶成员之一, 与钙网蛋白介导的抗肿瘤免疫系统关系密切<sup>[14]</sup>。Tapasin在抗原提呈中起着重要作用, Tapasin的缺失可能会导致HLA- I 类分子细胞内装配不充分而影响其在细胞表面的表达<sup>[15]</sup>。所以如果内质网分子伴侣表达下调, 会导致肿瘤抗原的加工递呈途径的障碍, 从而不利于机体的抗肿瘤免疫应答导致免疫逃逸, 从而影响患者的临床病理特征及预后。

本实验结果显示HLA- I 类抗原与内质网分子伴侣的下调和缺失和新疆哈萨克族食管癌的发生以及临床病理特征呈正相关, 但这种缺失是发生在基因水平还是转录水平还不清楚。由于肿瘤的复杂性, 还可能存在其他导致HLA- I 类分子异常表达的机制, 且对于不同个体, 肿瘤

#### ■创新盘点

本研究通过免疫组织化学染色, 探讨新疆哈萨克族食管癌组织中HLA- I 类抗原和内质网分子伴侣的表达情况, 以及其与肿瘤临床病理特征之间的关系, 为建立新疆哈萨克族食管癌肿瘤分子标志物及食管癌预后的判断提供理论依据。



## ■应用要点

本实验证实HLA-I类抗原和内质网分子伴侣在新疆哈萨克族食管鳞癌组织中均出现表达下调和缺失,明显高于癌旁组织,并且这种异常表达与肿瘤分化、淋巴结转移、肿瘤侵犯深度等临床特征密切相关。结合临床资料可作为判断肿瘤预后的指标,为食管癌的病因学研究提供了理论依据。

表 2 HLA-I 分子和内质网分子伴侣与食管癌临床病理特征之间的关系  $n(\%)$ 

临床病理特征	<i>n</i>	HLA- I			CNX			Tapasin			Erp57		
		+	+/-	-	+	+/-	-	+	+/-	-	+	+/-	-
肿瘤分化程度													
高	25	3(12)	11(44)	11(44)	11(46)	7(28)	7(28)	11(44)	6(24)	8(32)	16(64)	3(12)	6(24)
中	11	11(9)	0(0)	10(91)	4(36)	1(9)	6(54)	2(18)	2(18)	7(64)	6(64)	2(18)	2(18)
低	14	0(0)	1(7)	13(93)	1(7)	2(14)	11(71)	1(7)	2(14)	11(79)	4(29)	3(21)	7(50)
<i>P</i> 值			0.002			0.011			0.010			0.096	
淋巴结转移													
阳性	30	1(3)	5(17)	24(80)	7(23)	3(10)	20(67)	6(20)	5(17)	19(63)	12(40)	5(17)	13(43)
阴性	20	3(15)	7(35)	10(50)	9(45)	7(35)	4(20)	8(40)	5(25)	7(35)	14(70)	3(15)	3(15)
<i>P</i> 值			0.023			0.006			0.050			0.026	
肿瘤浸润深度(mm)													
≥15	22	0(0)	4(18)	18(82)	4(18)	4(18)	14(64)	4(18)	2(9)	16(73)	8(37)	4(18)	10(45)
<15	28	4(16)	8(27)	16(57)	12(43)	6(21)	10(36)	10(35)	8(30)	10(35)	18(65)	4(14)	6(21)
<i>P</i> 值			0.045			0.038			0.020			0.043	
侵袭血管生长													
是	16	1(6)	2(13)	13(81)	1(6)	3(18)	12(76)	2(12)	4(25)	10(63)	5(31)	3(19)	8(50)
否	34	3(9)	10(29)	21(62)	15(44)	7(21)	12(35)	12(35)	6(18)	16(47)	21(61)	5(15)	8(24)
<i>P</i> 值			0.196			0.004			0.171			0.037	

+表示正常表达; +/-表示表达下调; -表示表达缺失。

发生的机制也各异,因此还需要进一步对HLA-I类抗原与内质网分子伴侣的下调和缺失的机制进行研究,从而使食管癌患者取得满意的免疫治疗效果。

## 4 参考文献

- 张月明. 新疆食管癌的分布. 新疆医学院学报 1988; 11: 139-144
- Lorente E, García R, López D. Allele-dependent processing pathways generate the endogenous human leukocyte antigen (HLA) class I peptide repertoire in transporters associated with antigen processing (TAP)-deficient cells. *J Biol Chem* 2011; 286: 38054-38059 [PMID: 21914809 DOI: 10.1074/jbc.M111.281808]
- Ryschich E, Nötzel T, Hinz U, Autschbach F, Ferguson J, Simon I, Weitz J, Fröhlich B, Klar E, Büchler MW, Schmidt J. Control of T-cell-mediated immune response by HLA class I in human pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 498-504 [PMID: 15701833]
- Seliger B. Molecular mechanisms of MHC class I abnormalities and APM components in human tumors. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57: 1719-1726 [PMID: 18408926 DOI: 10.1007/s00262-008-0515-4]
- Vora AR, Rodgers S, Parker AJ, Start R, Rees RC, Murray AK. An immunohistochemical study of altered immunomodulatory molecule expression in head and neck squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 76: 836-844 [PMID: 9328140 DOI: 10.1038/bjc.1997.472]
- Kageshita T, Hirai S, Ono T, Hicklin DJ, Ferrone S. Down-regulation of HLA class I antigen-processing molecules in malignant melanoma: association with disease progression. *Am J Pathol* 1999; 154: 745-754 [PMID: 10079252 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65321-7]
- Singh H, Derwas N, Poulos A. Very long chain fatty acid beta-oxidation by rat liver mitochondria and peroxisomes. *Arch Biochem Biophys* 1987; 259: 382-390 [PMID: 3426234 DOI: 10.1007/s00262-009-0765-9]
- Marincola FM, Jaffee EM, Hicklin DJ, Ferrone S. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol* 2000; 74: 181-273 [PMID: 10605607 DOI: 10.1016/S0065-2776(08)60911-6]
- Pavelko KD, Mendez-Fernandez Y, Bell MP, Hansen MJ, Johnson AJ, David CS, Rodriguez M, Pease LR. Nonequivalence of classical MHC class I loci in ability to direct effective antiviral immunity. *PLoS Pathog* 2012; 8: e1002541 [PMID: 22383876 DOI: 10.1371/journal.ppat.1002541]
- 缪凤琴, 张建琼, 单军, 蒋芹, 陈昊, 李淑锋, 张建民, 谢维. 食管癌组织HLA-I类抗原及相关分子的表达及意义. 南京师大学报(自然科学版) 2004; 27: 76-79
- Campoli M, Ferrone S. HLA antigen and NK cell activating ligand expression in malignant cells: a story of loss or acquisition. *Semin Immunopathol* 2011; 33: 321-334 [PMID: 21523560 DOI: 10.1007/s00281-011-0270-z]
- 阿仙姑·哈斯木, 李巧稚, 马俊旗, 古丽扎热叶·艾库尔, 阿不力孜·阿布杜拉. 维吾尔族患者宫颈病变中内质网分子伴侣和HLA-I类分子表达与HPV16感染的关系研究. 实用妇产科杂志 2011; 27: 102-105
- Brockmeier A, Brockmeier U, Williams DB. Distinct contributions of the lectin and arm domains of calnexin to its molecular chaperone function. *J Biol*



- Chem 2009; 284: 3433-3444 [PMID: 19074423 DOI: 10.1074/jbc.M804866200]
- 14 Mehta AM, Jordanova ES, Kenter GG, Ferrone S, Fleuren GJ. Association of antigen processing machinery and HLA class I defects with clinicopathological outcome in cervical carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57: 197-206 [PMID: 17622526 DOI: 10.1007/s00262-007-0362-8]
- 15 Rizvi SM, Raghavan M. Mechanisms of function of tapasin, a critical major histocompatibility complex class I assembly factor. *Traffic* 2010; 11: 332-347 [PMID: 20070606 DOI: 10.1111/j.1600-0854.2009.01025.x]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



#### ■同行评价

本文选题新颖, 设计合理, 结果可信, 对于食管癌的发生及预后评价从分子生物学角度提出自己的观点, 但研究深度不足, 可进一步进行分子蛋白表达水平的研究。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

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

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

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下, 期刊学术水平稳步提升, 编校质量稳定, 再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此, 向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者, 表示衷心的感谢! (《世界华人消化杂志》编辑部 2012-03-08)。

# 肠易激综合征血循环microRNA的表达谱

熊青, 徐龙, 李强, 李慧敏, 娄婷, 汪安江, 刘丕, 吕农华

## ■背景资料

肠易激综合征(IBS)是常见的功能性肠道疾病,其病因及发病机制尚不明确,缺乏特异性的生物学诊断指标。近年来,miRNA在人类疾病中的广泛研究,使得miRNA在IBS中的价值逐渐引起人们的重视。

熊青, 徐龙, 李强, 李慧敏, 汪安江, 刘丕, 吕农华, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006  
娄婷, 南昌大学第一附属医院护理部 江西省南昌市 330006  
熊青, 在读硕士, 主要从事肠易激综合征的相关研究。  
国家自然科学基金资助项目, No. 81060037

作者贡献分布: 此课题由熊青与徐龙设计; 临床病例收集及血液标本处理由李强完成; 数据分析由李强、李慧敏及娄婷完成; 文献查阅及校对由汪安江与刘丕完成; 本论文撰写由熊青完成; 指导论文修改由徐龙与吕农华完成; 外送试验的联系与协调工作由徐龙完成。

通讯作者: 徐龙, 副教授, 副主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科。

dxulong@yahoo.com.cn

电话: 0791-88692705

收稿日期: 2012-11-07 修回日期: 2013-01-15

接受日期: 2013-01-30 在线出版日期: 2013-02-18

## Expression profile of circulating microRNAs in patients with irritable bowel syndrome

Qing Xiong, Long Xu, Qiang Li, Hui-Min Li, Ting Lou, An-Jiang Wang, Pi Liu, Nong-Hua Lv

Qing Xiong, Long Xu, Qiang Li, Hui-Min Li, An-Jiang Wang, Pi Liu, Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Ting Lou, Nursing Department, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81060037

Correspondence to: Long Xu, Associate Professor, Associate Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwai-zheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. dxulong@yahoo.com.cn

Received: 2012-11-07 Revised: 2013-01-15

Accepted: 2013-01-30 Published online: 2013-02-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the differential expression of circulating microRNAs (miRNAs) between diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS)/constipation-predominant irritable bowel syndrome (C-IBS) and normal controls to profile abnormally expressed circulating miRNAs in IBS patients.

**METHODS:** Patients were diagnosed with D-IBS or C-IBS based on the Rome III criteria. MiRNA microarray was performed to detect mixed se-

rum samples of either three patients with D-IBS, three patients with C-IBS, or three normal controls. After miRNA profiling, clustering analysis was conducted.

**RESULTS:** Compared to normal controls, there were two miRNAs down-regulated and two miRNAs up-regulated in the D-IBS group, and four miRNAs down-regulated and 59 miRNAs up-regulated in the C-IBS group. There was only one miRNA that was expressed differentially in D-IBS patients and 60 miRNAs in C-IBS patients. MiR-23b\* was down-regulated and HCMV-miR-US5-2 and hsv2-miR-H11 up-regulated in both types of IBS. Compared to D-IBS patients, one miRNA was down-regulated and 26 miRNAs up-regulated in C-IBS patients.

**CONCLUSION:** Abnormal expression profile of circulating miRNAs in IBS patients may provide new biomarkers for diagnosis of this disease.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Irritable bowel syndrome; MiRNA; Expression profile

Xiong Q, Xu L, Li Q, Li HM, Lou T, Wang AJ, Liu P, Lv NH. Expression profile of circulating microRNAs in patients with irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 392-396 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/392.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.392>

## 摘要

**目的:** 探讨腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、便秘型IBS和正常人体血循环中微小核糖核酸(miRNA, miRNA)的表达差异, 寻找潜在的IBS异常miRNA表达谱。

**方法:** 按罗马III标准临床诊断IBS, 根据临床特点分为腹泻型IBS和便秘型IBS。分别选取3份腹泻型IBS、3份便秘型IBS和3份正常人的混合血清标本, miRNA表达芯片检测血清标本中miRNA的表达水平, 并进行聚类分析。

**结果:** miRNA表达芯片分析发现, 与正常人相比较, 腹泻型IBS血循环中2种miRNA表达下

## ■同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

调, 2种miRNA表达上调; 便秘型IBS血循环中4种miRNA表达下调, 59种miRNA表达上调; 只在腹泻型IBS血循环中差异表达的miRNA有1种, 只在便秘型IBS血循环中差异表达的miRNA有60种, miR-23b\*在两种IBS血循环中都表达显著下调, hcmv-miR-US5-2、hsv2-miR-H11都表达显著上调. 与腹泻型IBS相比, 便秘型IBS血循环中1种miRNA表达下降, 26种miRNA表达上调.

**结论:** IBS血循环具有异常的miRNA表达谱, 提示血循环miRNA可作为IBS潜在的诊断标志.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词:** 肠易激综合征; miRNA; 表达谱

熊青, 徐龙, 李强, 李慧敏, 姜婷, 汪安江, 刘丕, 吕农华. 肠易激综合征血循环microRNA的表达谱. 世界华人消化杂志 2013; 21(5): 392-396 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/392.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i5.392>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种临床上常见的胃肠功能紊乱性疾病, 其病因及发病机制至今尚未完全阐明, 缺乏特异性的形态学及生化检查依据<sup>[1,2]</sup>. 临床上对本病的诊断主要依据罗马III标准. 最近有研究表明miRNA可能参与IBS的发病. Kapeller等<sup>[3]</sup>推测miR-510调节5-HT3A和5-HT3E的功能可能与女性腹泻型IBS发病有关. Zhou等<sup>[4]</sup>研究显示miRNA-29a调节IBS患者肠黏膜的谷氨酰胺合成并影响肠黏膜的通透性. 这两项研究提示miRNA在IBS的发病中可能起重要作用. 血清miRNA的优势在于无创便捷, 为胃肠道疾病的早期诊断提供一种新的非侵入性检测方法, 成为新的研究热点<sup>[5]</sup>. 本研究利用miRNA表达谱芯片技术分析腹泻型IBS、便秘型IBS、正常人体血循环中miRNA表达, 以期在IBS血循环中发现与之相关的miRNA, 从中找到潜在的miRNA诊断标志及治疗靶分子.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2010-06/2010-12在南昌大学第一附属医院诊断腹泻型IBS、便秘型IBS患者和正常人体混合血清标本各10份. 入选标准: 依据罗马III标准临床诊断IBS, 并行胃肠镜, 腹部彩超或CT, 血糖, 肝肾功能, 甲状腺功能等排除器质性疾病, 随访1-6 mo未发现器质性疾病, 根据临床特点分为腹泻型IBS和便秘型

IBS. 取腹泻型IBS、便秘型IBS和正常人体静脉血液标本, EDTA抗凝管收集, 将同一试验分组的血清随机每3份混合制成1份混合血清标本, 所有标本液氮冻存. 每组从中各选取3份混合血清标本送上海康成生物技术有限公司进行miRNA芯片检测. 本研究获得南昌大学第一附属医院伦理委员会批准, 所有标本的收集均征得患者本人的知情同意. 本研究所用主要试剂如下: TRIzol(Invitrogen)、miRNeasy mini试剂盒(QIAGEN)、miRCURYTM Hy3TM/Hy5TM Power标记试剂盒(Exiqon)、Wash buffer试剂盒(Exiqon); 仪器设备如下: 分光光度计(Nano-drop-1000)、第六代miRCURYTM LNA芯片(v.16.0)(Exiqon)、GeneP ix 4000B芯片扫描仪; 分析软件如下: GenePix Pro 6.0(Axon)、Volcano Plot filtering、MEV(v4.6, TIGR)、SPSS15.0.

### 1.2 方法

**1.2.1 标本处理:** 采集2 mL静脉全血, EDTA抗凝管收集, 将血液标本于4 ℃, 3 000 r/min离心10 min, 收集上清液, 将同一实验分组中的血清随机等量每3份混合制成1份混合血清标本, 所有标本液氮冻存.

**1.2.2 RNA的提取及标记:** 用TRIzol和miRNeasy mini试剂盒提取总RNA, 采用分光光度计测定RNA的质量和浓度, 采用凝胶电泳法检测RNA的完整性. 分离RNA, 采用miRCURYTM Hy3TM/Hy5TM Power标记试剂盒进行miRNA标记.

**1.2.3 芯片杂交:** 采用第六代miRCURYTM LNA芯片. 标记完成后, 采用miRCURYTM LNA芯片对Hy3TM标记的样品进行杂交. 杂交后, 玻片用Wash buffer试剂盒洗数次, 干燥后以400 r/min离心5 min; 采用微阵列芯片扫描仪扫描玻片.

**1.2.4 图像采集和数据分析:** 使用GenePix 4000B芯片扫描仪扫描, 芯片图像的原始荧光强度数据由GenePix Pro 6.0软件完成分析, 通过原始值减去背景值来做修正, 并用中值做标准化, 分别计算出9个样本中miRNA的标准值及两两之间标准值的比值. 用Volcano Plot filtering挑选差异表达的miRNA, 用MEV软件对差异表达miRNA进行聚类分析.

**统计学处理** 对IBS患者和正常人血循环的miRNA表达应用SPSS15.0统计软件处理数据, 组间比较采用方差分析( $P<0.05$ ). miRNA芯片实验结果按照Ratio $>2.0$ 倍( $P<0.05$ )或Ratio $<0.5$ 倍( $P<0.05$ )为标准, 筛选出差异常表达的miRNA.

**■研发前沿**  
明确IBS血循环miRNA的表达谱, 进而探索IBS的发病机制及诊断标志, 是当前乃至今后的研究热点.

**■相关报道**  
已有研究显示miRNA在IBS的发病中可能起重要作用, 但是研究的miRNA数量极少, 没有反映IBS miRNA表达谱的变化.



## ■创新盘点

本文采用基因芯片技术分析IBS血循环miRNA的表达谱,全面反映了IBS疾病过程中miRNA的表达变化。

表 1 腹泻型IBS和正常对照组血循环中差异表达的miRNA

miRNA 名称	改变倍数 D-IBS/N	P值 D-IBS/N	表达趋势
miR-23b*	0.1268	0.0001	下调
miR-378	0.4153	0.0126	下调
hsv2-miR-H11	4.0054	0.0125	上调
hcmv-miR-US5-2	3.1458	0.0233	上调

D-IBS: 腹泻型IBS; N: 正常对照组.

表 2 腹泻型IBS和正常对照组血循环中差异表达的未知miRNA序列

miRNA ID	改变倍数 D-IBS/N	P值 D-IBS/N	表达趋势
148582	0.3228	0.0133	下调
147927	2.2027	0.0429	上调

D-IBS: 腹泻型IBS; N: 正常对照组.

## 2 结果

2.1 入选患者的临床信息 9例腹泻型IBS患者中男:女为4:5,平均年龄55.2岁;9例便秘型IBS患者中男:女为5:4,平均年龄47.1岁;9例正常对照组中男:女为4:5,平均年龄50.1岁.

2.2 腹泻型IBS、便秘型IBS患者与正常人差异表达的miRNA与正常人相比较,腹泻型IBS血循环中2种miRNA(miR-378、miR-23b\*)表达下调,2种miRNA(hcmv-miR-US5-2、hsv2-miR-H11)表达上调(表1),差异表达的未知miRNA序列2种,1种表达下调,1种表达上调(表2);便秘型IBS血循环中4种miRNA(miR-23b\*、kshv-miR-k12-8\*、miR-181a\*、miR-548aa)表达下调,59种miRNA表达上调,其中前10位表达上调的miRNA(表3),差异表达的未知miRNA序列45种,2种表达下调,43种表达上调,其中前10位表达上调的miRNA序列(表4);只在腹泻型IBS血循环中差异表达的miRNA有1种(miR-378),其表达下调,只在便秘型IBS血循环中差异表达的miRNA有60种,3种miRNA表达下调,57种miRNA表达上调,其中前10位表达上调的miRNA(表5),只在腹泻型IBS血循环中差异表达的未知miRNA序列有1种,其表达下调,只在便秘型IBS血循环中差异表达的未知miRNA序列有13种,2种表达下调,11种表达上调,其中前10位表达上调的miRNA序列(表6);miR-23b\*在两种IBS血循环中都表达显著下调,hcmv-miR-US5-2、hsv2-

表 3 便秘型IBS和正常对照组血循环中差异表达的miRNA

miRNA 名称	改变倍数 C-IBS/N	P值 C-IBS/N	表达趋势
miR-181a*	0.1224	0.0308	下调
miR-23b*	0.1544	0.0001	下调
miR-548aa	0.3546	0.0350	下调
kshv-miR-k12-8*	0.4998	0.0133	下调
hcmv-miR-US5-2	11.7700	0.0479	上调
miR-4296	9.7451	0.0308	上调
miR-3115	9.0343	0.0407	上调
miR-551b	8.2983	0.0254	上调
miR-3674	7.2657	0.0013	上调
miR-34b	6.1206	0.0044	上调
hiv1-miR-H1	5.9138	0.0017	上调
miR-33a	5.5733	0.0287	上调
miR-200a	5.5008	0.0350	上调
miR-31*	5.4412	0.0131	上调

C-IBS: 便秘型IBS; N: 正常对照组.

表 4 便秘型IBS和正常对照组血循环中差异表达的未知miRNA序列

miRNA ID	改变倍数 C-IBS/N	P值 C-IBS/N	表达趋势
148438	0.4187	0.0246	下调
148558	0.4584	0.0427	下调
148314	9.0348	0.0035	上调
147927	7.3837	0.0100	上调
145988	7.0450	0.0120	上调
148507	6.0839	0.0456	上调
17527	5.7805	0.0109	上调
28769	5.5813	0.0324	上调
28346	5.5147	0.0285	上调
46271	5.3817	0.0117	上调
145998	5.3789	0.0467	上调
146083	5.1313	0.0111	上调

C-IBS: 便秘型IBS; N: 正常对照组.

miR-H11表达都显著上调(表1,表3),ID(Contains the miRNA ID number constituted by Exiqon)为147927的未知miRNA序列在两种IBS血循环中都表达显著上调(表2,表4).

2.3 腹泻型IBS与便秘型IBS患者miRNA表达谱的比较 与腹泻型IBS相比较,便秘型IBS血循环中1种miRNA(kshv-miR-k12-8\*)表达下降,26种miRNA表达上调,其中前10位表达上调的miRNA(表7),差异表达的未知miRNA序列15种,其中前10位表达上调的miRNA序列(表8).

表 5 只在腹泻型IBS或便秘型IBS患者血循环中差异表达的miRNA

miRNA名称	改变倍数	P值	表达趋势
D-IBS			
miR-378	0.4153	0.0126	下调
C-IBS			
miR-181a*	0.1224	0.0308	下调
miR-548aa	0.3546	0.0350	下调
kshv-miR-k12-8*	0.4998	0.0133	下调
miR-4296	9.7451	0.0308	上调
miR-3115	9.0343	0.0407	上调
miR-551b	8.2983	0.0254	上调
miR-3674	7.2657	0.0013	上调
miR-34b	6.1206	0.0044	上调
hiv1-miR-H1	5.9138	0.0017	上调
miR-33a	5.5733	0.0287	上调
miR-200a	5.5008	0.0350	上调
miR-31*	5.4412	0.0131	上调
miR-3190	5.3674	0.0363	上调

D-IBS: 腹泻型IBS; C-IBS: 便秘型IBS.

表 6 只在腹泻型IBS或便秘型IBS患者血循环中差异表达的未知miRNA序列

miRNA ID	改变倍数	P值	表达趋势
D-IBS			
148582	0.3228	0.0133	下调
C-IBS			
148438	0.4187	0.0246	下调
148558	0.4584	0.0427	下调
148314	9.0348	0.0035	上调
145988	7.0450	0.0120	上调
148507	6.0839	0.0456	上调
17527	5.7805	0.0109	上调
28769	5.5813	0.0324	上调
28346	5.5147	0.0285	上调
46271	5.3817	0.0117	上调
145998	5.3789	0.0467	上调
146083	5.1313	0.0111	上调
42690	5.0395	0.0452	上调

D-IBS: 腹泻型IBS; C-IBS: 便秘型IBS.

### 3 讨论

近期报道称血清中稳定存在一定水平的miRNA<sup>[6-8]</sup>. 血清miRNA在胃肠道肿瘤如食管癌、胃癌、大肠癌等有差异性表达, 炎症性肠病也有差异性表达的血清miRNA<sup>[9-13]</sup>. 由此提示miRNA芯片分析IBS血循环中miRNA表达, 从中找到差异性的miRNA表达谱, 有可能为IBS的诊断提供

表 7 便秘型IBS与腹泻型IBS血循环中miRNA表达谱的比较

miRNA名称	改变倍数	P值	表达趋势
	C-IBS/D-IBS	C-IBS/D-IBS	
kshv-miR-k12-8*	0.4845	0.0332	下调
miR-3713	10.7547	0.0029	上调
miR-762	7.9287	0.0014	上调
miR-605	7.0154	0.0026	上调
miR-3674	6.6429	0.0015	上调
miR-3115	6.2037	0.0153	上调
ebv-miR-BART3*	3.8504	0.0060	上调
miR-23a*	3.7775	0.0018	上调
hcmv-miR-US5-2	3.7415	0.0285	上调
miR-764	3.5198	0.0307	上调
miR-936	3.2445	0.0097	上调

C-IBS: 便秘型IBS; D-IBS: 腹泻型IBS.

表 8 便秘型IBS与腹泻型IBS血循环中未知miRNA序列表达谱的比较

miRNA ID	改变倍数	P值	表达趋势
	C-IBS/D-IBS	C-IBS/D-IBS	
17527	12.6525	0.0004	上调
46271	9.2784	0.0080	上调
148314	8.2612	0.0034	上调
28346	6.8623	0.0252	上调
42803	5.6098	0.0084	上调
148582	5.3304	0.0003	上调
145998	5.3220	0.0482	上调
146013	4.3427	0.0153	上调
28769	4.0229	0.0212	上调
147927	3.3521	0.0017	上调

C-IBS: 便秘型IBS; D-IBS: 腹泻型IBS.

一种血源性的生物标志. 异常的miRNA表达谱可能使IBS的诊断标准不再依据症状学即罗马III标准, 使其成为一种可以依据检验指标明确诊断的疾病.

miRNA芯片分析参与IBS疾病的miRNA表达谱变化, 解决了以往研究的miRNA数量极少的问题. 研究结果发现腹泻型IBS、便秘型IBS和正常人体血循环中miRNA存在显著性表达差异, 腹泻型IBS和便秘型IBS血循环中miRNA也存在显著性表达差异. 其中miR-23b\*在两种IBS血循环中都表达显著下调, hcmv-miR-US5-2、hsv2-miR-H11表达都显著上调, 由此提示血循环miR-23b\*、hcmv-miR-US5-2、hsv2-miR-H11可作为诊断IBS

**应用要点**  
IBS血循环miRNA的表达谱是今后研究IBS发病机制及诊断标志的分子基础, 从长远来看, 对IBS患者的临床诊治也有深远的意义.

## ■同行评价

本文研究起点高,对IBS发病的研究和进一步对其进行临床诊疗均有一定的意义。

的分子标志;只在腹泻型IBS或便秘型IBS血循环中差异表达的miRNA,提示这些血循环miRNA可作为鉴别诊断腹泻型IBS和便秘型IBS的分子标志,如kshv-miR-k12-8\*只在便秘型IBS血循环中显著性下调,且与腹泻型IBS相比较,存在显著性表达差异,故可作为IBS临床亚型的鉴别诊断标志。此外,芯片检测还发现部分未知miRNA序列,可能为之前未被研究发现的miRNA,可作为进一步研究IBS或其他疾病的分子基础。

目前关于miR-378、miR-23b\*、miR-181a\*的研究主要集中在肿瘤方面<sup>[14-16]</sup>,在IBS方面目前尚未见报道。IBS发病的重要因素之一是肠道感染后状态,其发病与炎症后肠道敏感性和动力异常有关<sup>[4]</sup>,hcmv-miR-US5-2、hsv2-miR-H11、kshv-miR-k12-8\*分别为人类巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒的相关miRNA,由此提示这些病毒可能参与人类肠道感染后状态的发生,成为IBS发病的潜在诱因。

采用基因芯片筛选方法,筛选出了一组可能与IBS发生有关的miRNA,可以作为潜在的IBS诊断标志,同时考虑到miRNA在血清中相对稳定,获取简便,为诊断IBS提供一种新的非侵入性检测方法。但是,由于芯片检测miRNA表达谱较为昂贵,本实验检测的病例数较少,如进行大样本量的芯片分析并将结果行实时定量PCR的验证,有可能得出IBS血清分子生物学的诊断标志,将对其诊断带来革命性的影响。

## 4 参考文献

- 中华医学会消化病学分会胃肠动力组. 肠易激综合征诊断和治疗的共识意见(2007长沙). 中华消化杂志 2008; 28: 38-40
- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
- Kapeller J, Houghton LA, Mönnikes H, Walstab J, Möller D, Bönisch H, Burwinkel B, Autschbach F, Funke B, Lasitschka F, Gassler N, Fischer C, Whorwell PJ, Atkinson W, Fell C, Büchner KJ, Schmidtmann M, van der Voort I, Wisser AS, Berg T, Rappold G, Niesler B. First evidence for an association of a functional variant in the microRNA-510 target site of the serotonin receptor-type 3E gene with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 2967-2977 [PMID: 18614545 DOI: 10.1093/hmg/ddn195]
- Zhou Q, Souba WW, Croce CM, Verne GN. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: 775-784 [PMID: 19951903 DOI: 10.1136/gut.2009.181834]
- 熊青, 徐龙. 血清microRNAs在胃肠道疾病中的意义. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2043-2049
- Brase JC, Wuttig D, Kuner R, Sültmann H. Serum microRNAs as non-invasive biomarkers for cancer. *Mol Cancer* 2010; 9: 306 [PMID: 21110877 DOI: 10.1186/1476-4598-9-306]
- Gilad S, Meiri E, Yogie Y, Benjamin S, Lebanony D, Yerushalmi N, Benjamin H, Kushnir M, Cholak H, Melamed N, Bentwich Z, Hod M, Goren Y, Chajut A. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS One* 2008; 3: e3148 [PMID: 18773077 DOI: 10.1371/journal.pone.0003148]
- Shih KK, Levine DA. Exosomal microRNAs step into the biomarker arena. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 1-2 [PMID: 18589207 DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.05.020]
- Zhang C, Wang C, Chen X, Yang C, Li K, Wang J, Dai J, Hu Z, Zhou X, Chen L, Zhang Y, Li Y, Qiu H, Xing J, Liang Z, Ren B, Yang C, Zen K, Zhang CY. Expression profile of microRNAs in serum: a fingerprint for esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Chem* 2010; 56: 1871-1879 [PMID: 20943850 DOI: 10.1373/clinchem.2010.147553]
- Liu R, Zhang C, Hu Z, Li G, Wang C, Yang C, Huang D, Chen X, Zhang H, Zhuang R, Deng T, Liu H, Yin J, Wang S, Zen K, Ba Y, Zhang CY. A five-microRNA signature identified from genome-wide serum microRNA expression profiling serves as a fingerprint for gastric cancer diagnosis. *Eur J Cancer* 2011; 47: 784-791 [PMID: 21112772 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.025]
- Ng EK, Chong WW, Jin H, Lam EK, Shin VY, Yu J, Poon TC, Ng SS, Sung JJ. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009; 58: 1375-1381 [PMID: 19201770 DOI: 10.1136/gut.2008.167817]
- Wu F, Zhang S, Dassopoulos T, Harris ML, Bayless TM, Meltzer SJ, Brant SR, Kwon JH. Identification of microRNAs associated with ileal and colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1729-1738 [PMID: 20848482 DOI: 10.1002/ibd.21267]
- Paraskevi A, Theodoropoulos G, Papaconstantinou I, Mantzaris G, Nikiteas N, Gazouli M. Circulating MicroRNA in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 900-904 [PMID: 22386737 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.02.006]
- Liu H, Zhu L, Liu B, Yang L, Meng X, Zhang W, Ma Y, Xiao H. Genome-wide microRNA profiles identify miR-378 as a serum biomarker for early detection of gastric cancer. *Cancer Lett* 2012; 316: 196-203 [PMID: 22169097 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.10.034]
- He HC, Zhu JG, Chen XB, Chen SM, Han ZD, Dai QS, Ling XH, Fu X, Lin ZY, Deng YH, Qin GQ, Cai C, Chen JH, Zhong WD. MicroRNA-23b downregulates peroxiredoxin III in human prostate cancer. *FEBS Lett* 2012; 586: 2451-2458 [PMID: 22710126 DOI: 10.1016/j.febslet.2012.06.003]
- Lin Y, Nie Y, Zhao J, Chen X, Ye M, Li Y, Du Y, Cao J, Shen B, Li Y. Genetic polymorphism at miR-181a binding site contributes to gastric cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 2012; 33: 2377-2383 [PMID: 22971574 DOI: 10.1093/carcin/bgs292]

编辑 田滢 电编 鲁亚静





# Bmi-1和Mel-18基因在大肠癌组织中的表达及意义

邹艳芳, 田永, 徐峰

邹艳芳, 田永, 徐峰, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

邹艳芳, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的基础与临床研究.

作者贡献分布: 此课题由邹艳芳与徐峰设计; 研究过程与统计分析由邹艳芳与田永操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由徐峰提供; 本论文写作由邹艳芳完成; 徐峰审阅.

通讯作者: 徐峰, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 河南省郑州大学第一附属医院消化内科.

xufengmd@sina.com

电话: 0371-66862082

收稿日期: 2012-12-06 修回日期: 2013-01-18

接受日期: 2013-01-25 在线出版日期: 2013-02-18

## Significance of expression of Bmi-1 and Mel-18 in colorectal carcinoma

Yan-Fang Zou, Yong Tian, Feng Xu

Yan-Fang Zou, Yong Tian, Feng Xu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Feng Xu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. xufengmd@sina.com

Received: 2012-12-06 Revised: 2013-01-18

Accepted: 2013-01-25 Published online: 2013-02-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the relationship between the expression of Bmi-1 and Mel-18 and clinicopathological features of colorectal carcinoma.

**METHODS:** Sixty-eight colorectal cancer samples and matched tumor-adjacent normal tissue samples were collected to detect the expression of Bmi-1 and Mel-18 using immunohistochemistry. The relationship between the abnormal expression of Bmi-1 and Mel-18 and the clinicopathological features of colorectal carcinoma was analyzed.

**RESULTS:** The positive rate of Bmi-1 expression was significantly higher in colorectal carcinoma than in normal colon tissue ( $P < 0.05$ ), and expression of Bmi-1 was correlated with the depth of bowel wall invasion, lymph node metastasis and Dukes stage (all  $P < 0.05$ ). The positive rate of Mel-18 expression was significantly lower in

colorectal carcinoma than in normal colon tissue ( $P < 0.05$ ), and expression of Mel-18 was negatively related to lymph node metastasis and Dukes stage (both  $P < 0.05$ ). There was a negative correlation between the expression of Bmi-1 and Mel-18 in colorectal carcinoma ( $r = -0.335$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The expression of Bmi-1 and Mel-18 proteins correlates with the progression, metastasis and prognosis of colorectal cancer. Combined detection of Bmi-1 and Mel-18 protein expression may be helpful to the diagnosis and evaluation of the malignancy of colorectal carcinoma.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Colorectal neoplasms; Bmi-1; Mel-18; Immunohistochemistry

Zou YF, Tian Y, Xu F. Significance of expression of Bmi-1 and Mel-18 in colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 397-402 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/397.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.397>

## 摘要

**目的:** 探讨Bmi-1和Mel-18基因在大肠癌中的表达及其临床意义.

**方法:** 收集我院68例大肠癌组织标本, 68例癌旁正常组织作为对照. 利用免疫组织化学的方法检测大肠癌及正常组织中的Bmi-1基因和Mel-18基因的表达, 并结合临床资料, 对该两种基因的表达与大肠癌患者临床表现的相关性进行分析.

**结果:** (1)Bmi-1在大肠癌组织中的表达明显高于正常组织(73.5% vs 23.5%,  $P < 0.05$ ), 且与大肠癌的侵袭深度、淋巴结转移及临床分期有关( $P < 0.05$ ); (2)Mel-18基因在大肠癌组织中的表达明显低于正常组织(41.2% vs 66.2%,  $P < 0.05$ ), 且与大肠癌的淋巴结转移及临床分期呈负相关( $P < 0.05$ ); (3)相关性分析发现,

## ■背景资料

大肠癌是人类最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率位居全球恶性肿瘤的第3位. 2006年国家卫生部的统计数据显示, 我国大肠癌死亡率已位居恶性肿瘤第5位, 发病率呈逐年上升趋势. 大肠癌和其他恶性肿瘤一样, 病因尚未明确, 主要和环境、遗传等因素有关, 大肠癌的防治研究不断引起人们的重视, 对相关基因进行检测, 对预测结肠癌的发生、发展、治疗效果及预后判断有一定的临床指导意义.

## ■同行评议者

蔡开琳, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院普通外科; 邵华, 副主任药师, 东南大学附属中大医院药剂科

## ■ 研究前沿

一般认为肿瘤的发生、发展及转移是个复杂而有序的多阶段生物学过程,受多个基因的调控,结直肠癌的发生亦是如此,近年来对癌基因Bmi-1和抑癌基因Mel-18的研究成为国内外的热门课题。

Bmi-1和Mel-18基因在大肠癌组织中的表达呈负相关( $r = -0.545, P < 0.05$ )。

**结论:** Bmi-1和Mel-18基因与大肠癌的发展、转移关系密切,检测Bmi-1和Mel-18对大肠癌的诊断及判断预后可能有重要意义。

© 2013年版权归Baishideng所有。

**关键词:** 结直肠肿瘤; Bmi-1; Mel-18; 免疫组织化学

邹艳芳, 田永, 徐峰. Bmi-1和Mel-18基因在大肠癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(5): 397-402 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/397.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i5.397>

## 0 引言

大肠癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,其发病率位居全球恶性肿瘤第3位<sup>[1]</sup>。在我国,大肠癌的发病率呈上升趋势,排在恶性肿瘤和致死因素的第4位<sup>[2]</sup>,其发病率在40岁开始上升,至60-75岁时达到高峰,发病率呈逐年上升趋势<sup>[1,3,4]</sup>。大肠癌和其他恶性肿瘤一样,病因尚未明确,主要和环境、遗传等因素有关,大肠癌的防治研究不断引起人们的重视,通过对相关基因的检测,对预测结肠癌的发生、发展、治疗效果及预后判断有一定的临床指导意义。Bmi-1(bcell-specific MLV integrationsite-1)基因属于多梳基因家族(polycomb group genes, PcG)成员,首次被提出是在转基因鼠的淋巴瘤细胞传代中,可与c-myc协同作用引起细胞转化和肿瘤形成<sup>[5]</sup>。PcG家族结构高度保守,参与不同的信号通路,调控细胞增殖、分化、衰老,参与肿瘤细胞的形成<sup>[6]</sup>。Bmi-1是一种公认的癌基因,已证实Bmi-1基因在非霍杰金细胞淋巴瘤<sup>[7]</sup>、胃癌、非小细胞肺癌、鼻咽癌、乳腺癌<sup>[8-11]</sup>等多种实体瘤中均高表达。Mel-18基因也属于多梳基因家族PcG成员之一, Mel-18基因最初是从小鼠黑素瘤B6细胞中克隆获得<sup>[12]</sup>,为哺乳动物PcG成员。该基因第一次作为一种抑癌基因被提出是在转基因鼠的淋巴细胞瘤细胞的传代中,发现其可以抑制c-myc基因的转录,从而引起细胞的衰老和肿瘤细胞的凋亡<sup>[5,13]</sup>。本实验中我们分别检测了Bmi-1、Mel-18基因在大肠癌组织及癌旁正常组织中的表达情况,以探讨Bmi-1、Mel-18基因的表达与大肠癌的病理学特征的相关性及其在大肠癌的发生发展中可能的作用及临床意义。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择郑州大学第一附属医院2009-09/2-012-06手术切除后的大肠癌标本及肿瘤旁正常大肠组织(距癌组织边缘 $\geq 5$  cm)各68份,所有病例均经术后组织病理学确诊,组织标本的取得均获患者的书面知情许可,研究获郑州大学第一附属医院伦理委员会批准。所有组织标本均经10%甲醛固定,常规石蜡包埋,4  $\mu$ m厚连续切片。所有切除标本经病理学证实为大肠腺癌,其中有淋巴结转移者28例,无淋巴结转移者40例;按组织学分级,其中高+中分化45例,中低+低分化为23例。肿瘤临床分期参照2002年国际抗癌联盟UICC公布的恶性肿瘤TNM分期标准。所有病例术前未经任何抗肿瘤治疗。兔抗人多克隆抗体Bmi-1(1:100)、兔抗人多克隆抗体Mel-18(1:100)抗体及免疫组织化学试剂盒均购自北京博奥森生物有限公司。Bmi-1、Mel-18标记均采用免疫组织化学SP法染色,枸橼酸盐高压锅热修复;DAB显色,苏木素复染细胞核。用PBS代替一抗作阴性对照,用已知阳性标本切片作阳性对照。

**1.2 方法** Bmi-1、Mel-18蛋白阳性反应为胞核内染色,少数为胞浆内染色。染色结果采用Thomas综合计分法计算,即随机选取5个高倍镜视野,计数阳性细胞占肿瘤细胞的平均数,阳性细胞 $<10\%$ 计0分,11%-25%计1分,26%-50%计2分,51%-75%计3分,76%-100%计4分。染色强度以多数阳性细胞呈现的染色特性计分,淡黄色计1分,棕黄色计2分,棕褐色计3分。将阳性细胞数和着色强度两者的计分相乘,以中位数作为低表达和高表达的截断值。

**统计学处理** 利用SPSS17.0统计软件包进行统计学处理。统计学方法采用Pearson卡方检验和Spearman等级相关分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 Bmi-1、Mel-18在大肠癌组织及正常组织中的表达** 大肠癌组织及正常组织的Bmi-1、Mel-18基因主要在胞核内表达,部分可在胞浆表达,阳性表达者呈棕黄色或黄褐色颗粒, Bmi-1、Mel-18基因在大肠癌组织中表达的阳性率分别为73.5%、41.2%,在正常组织表达阳性率分别为23.5%、66.2%(图1,图2), Bmi-1在大肠癌组织中表达阳性率高于正常组织,而Mel-18在大肠癌组织中表达阳性率明显低于正常组织,

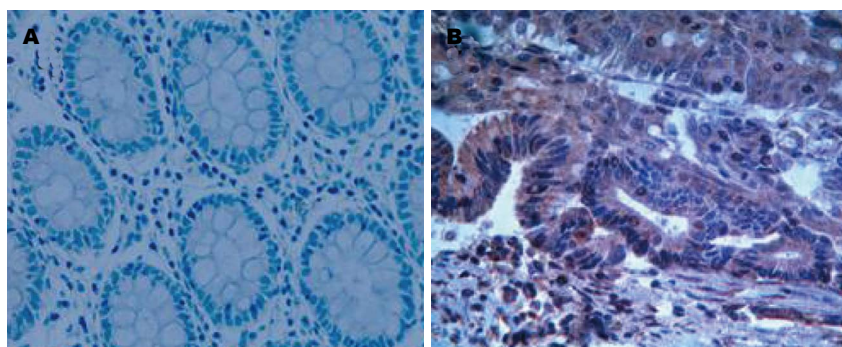


图1 Bmi-1蛋白的表达(SP × 400). A: 正常组织中的阴性的表达; B: 大肠癌组织的阳性表达.

■相关报道  
张振伟等的研究发现, 食管鳞癌组织中的Mel-18 mRNA表达水平显著低于癌旁正常食管组织.

表1 Bmi-1、Mel-18基因在大肠癌及正常组织中的表达 [ $n = 68, n(\%)$ ]

组织类别	Bmi-1	Mel-18
大肠癌组织	50(73.5)	28(41.2)
正常组织	16(23.5)	45(66.2)
$\chi^2$ 值	87.515	17.02
$P$ 值	0.000	0.000

两者的差异具有统计学意义( $P < 0.05$ , 表1).

**2.2 Bmi-1、Mel-18基因在大肠癌组织中的表达与临床病理因素的关系** Bmi-1基因在大肠癌组织中的表达与癌组织的淋巴结转移、浸润深度及临床分期密切相关( $P < 0.05$ ), 与患者性别、年龄无相关性( $P > 0.05$ , 表2), Mel-18基因在大肠癌组织中的表达与肿瘤组织的淋巴结转移、临床明显相关( $P < 0.05$ ), 与患者性别、年龄、肿瘤分化程度及浸润深度无关 ( $P > 0.05$ , 表2).

**2.3 Mel-18、Bmi-1基因在大肠癌组织中表达相关性分析** 在大肠癌组织中Mel-18基因和Bmi-1基因同时阳性表达例数为11, 比例约16.2%, 同时表达阴性例数为1, 比例约1.5%, 提示Mel-18、Bmi-1基因在大肠癌组织中的表达水平呈负相关( $r = -0.545, P < 0.05$ , 表3).

### 3 讨论

本实验中, 我们检测了68例大肠癌组织和相应的68例正常组织中Bmi-1基因和Mel-18基因的表达水平, 结果均显示差异具有显著统计学意义( $P < 0.05$ ). Bmi-1基因在大肠癌组织中的表达明显高于正常组织, 并且随着癌组织的淋巴结转移、浸润深度、临床分期的增加, 该基因表达的阳性率逐渐升高( $P < 0.05$ ), 而与患者的性别、年龄、肿瘤的分化程度无相关性( $P > 0.05$ ). 通过对Bmi-1基因的表达与大肠癌病理因素关系的分析发现, Bmi-1基因在大肠癌组织中高表达可以增加淋巴转移和组织浸润危险, 从而反

映恶性程度越高的大肠癌, 其浸润扩散和远处转移越严重, 可能与Bmi-1基因的高表达有关. 而目前临床上正是通过肿瘤的大小、分化程度、淋巴转移等来判断大肠癌的预后. 因此我们认为通过检测Bmi-1基因的表达对判断大肠癌的预后可能有重要意义. Song等<sup>[10]</sup>研究证实, 在一组鼻咽癌患者中, Bmi-1基因表达阳性者的5年生存率明显低于Bmi-1表达阴性者, Bmi-1基因阳性表达为独立的鼻咽癌预后因素. 在胃癌、肺癌、肝细胞癌和乳腺癌中同样提示高表达Bmi-1与预后不良密切相关<sup>[8-10,14]</sup>. Bmi-1基因作为PcG成员之一, 他与c-myc协同作用可以引起细胞转化和肿瘤形成, 并参与细胞增殖的调控. Bmi-1对于造血干细胞自我更新及分化潜能维持起着极其重要的角色, 并在部分血液系统恶性疾病, 包括白血病及淋巴瘤的发生和发展中发挥重要作用<sup>[15]</sup>. 近些年, 有文献报道Bmi-1基因在中心体复制扩增中起着重要的作用<sup>[16]</sup>. 最近研究发现Bmi-1在大部分人体正常组织中都不表达或呈低表达, 而其mRNA和蛋白在很多肿瘤组织或细胞中却表达上调, 并且与患者预后不良相关, 这些都提示Bmi-1可能与大肠癌预后有关, 因此被认为是一种潜在的癌基因<sup>[14,17,18]</sup>.

本实验还发现, Mel-18基因在大肠癌组织中低表达, 甚至部分缺失, 而在正常组织中有较高表达, 以胞核内为主. 通过对Mel-18基因在大肠癌组织中的表达水平与大肠癌病理特征关系的分析发现, 该基因与肿瘤组织的淋巴结转移、临床分期呈负相关( $P < 0.05$ ), 与患者的性别、年龄、肿瘤分化程度及浸润深度无相关性( $P > 0.05$ ). 推测Mel-18基因可能作为一种抑癌基因, 抑制肿瘤的淋巴结转移. Mel-18基因自1991年被发现以来就成为研究的热点, 他第一次作为一种抑癌基因被提出是在转基因鼠的淋巴细胞瘤细胞的传代中, 发现其可以下调c-myc, 从而引起细胞的衰老和肿瘤细胞的凋亡



## ■创新盘点

本文应用免疫组织化学法检测Bmi-1和Mel-18蛋白在结直肠癌及癌旁正常组织中的表达情况,从而在蛋白水平上探讨二者与结直肠癌各项临床病理参数之间的关系,为Bmi-1和Mel-18成为判断结直肠癌生物学行为的重要参考指标提供理论依据。

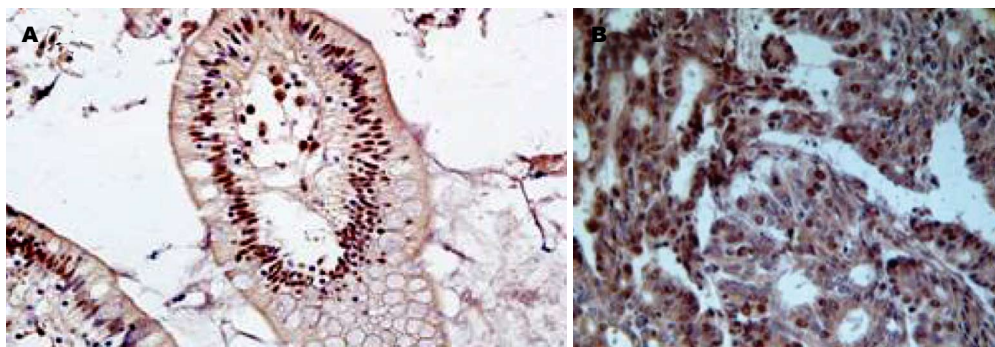


图2 Mel-18蛋白的表达(SP×400). A: 正常组织中的阳性表达; B: 大肠癌组织的阴性表达。

表2 Bmi-1、Mel-18基因在大肠癌组织中的表达及临床病理因素n(%)

临床病理因素	n	Bmi-1		P值	Mel-18		P值
		阳性	阴性		阳性	阴性	
性别							
男	38	30(78.9)	8(21.1)	>0.05	21(55.3)	17(44.7)	P>0.05
女	30	21(70.0)	9(30.0)		14(46.7)	16(53.3)	
年龄(岁)							
<60	36	21(58.3)	15(41.7)	>0.05	19(52.8)	17(47.2)	P>0.05
≥60	32	20(62.5)	12(37.5)		15(46.9)	17(53.1)	
淋巴结转移							
有	28	22(76.9)	6(23.1)	<0.05	9(32.1)	19(67.9)	P<0.05
无	40	15(42.9)	25(57.1)		28(69.0)	12(31.0)	
分化程度							
高+中	45	26(57.8)	19(42.2)	>0.05	21(46.7)	24(53.3)	P>0.05
中低+低	23	10(43.5)	13(56.5)		11(47.8)	12(52.2)	
浸润深度							
未及外膜	28	22(78.6)	6(21.4)	<0.05	16(57.1)	12(42.9)	P>0.05
侵透外膜	40	13(32.5)	27(67.5)		22(55.0)	18(45.0)	
TNM分期							
I、II期	42	11(26.2)	31(73.8)	<0.05	29(69.0)	13(31.0)	P<0.05
III、IV期	26	21(80.7)	5(19.3)		9(34.6)	17(65.4)	

表3 大肠癌组织中Mel-18和Bmi-1基因表达的相关性分析(n)

Mel-18	Bmi-1		合计	r值	P值
	(+)-(++)	(-)			
(+)-(++)	11	17	28		
(-)	39	1	40		
合计	50	18	68	-0.545	<0.01

[9,14]. Mel-18基因在多种肿瘤组织中(胃癌、食管癌、乳腺癌、前列腺癌等)呈低表达<sup>[19-22]</sup>, 郭宝红等<sup>[21]</sup>应用免疫组织化学的方法检测63例乳腺癌患者中Mel-18基因的表达, 发现在早期、无淋巴结转移、ER阴性的标本中, Mel-18基因的表达

信号强, 反之, 在晚期、有淋巴结转移、ER阳性的患者, Mel-18基因的表达信号较弱, 等级相关分析表明Mel-18基因的表达与乳腺癌的淋巴结转移、临床分期呈负相关( $P<0.05$ ), 上述实验结果与本实验大肠癌中的表达情况基本一致. 临床分期与淋巴结转移是决定患者预后的两个最重要的因素, 临床分期愈晚, 手术根治的机会愈少, 预后愈差. 本研究中, Mel-18基因与肿瘤组织的淋巴结转移、临床分期呈负相关( $P<0.05$ ), 提示Mel-18基因可能与大肠癌预后有关, 有可能成为临床监测病情, 评估大肠癌患者预后的重要指标. 已有研究发现, Mel-18和Bmi-1基因结构高度同源, 在N端区域与Bmi-1相应区域有93%同源性<sup>[9]</sup>. Bmi-1在多种肿瘤中被证实为原癌基

因<sup>[9,17,23-25]</sup>。有研究表明,两者在功能上可能存在重叠性,Mel-18亦可能存在癌基因的特性<sup>[26]</sup>。但近年研究发现,Mel-18基因更多的表现为抑癌基因的性质<sup>[27]</sup>。本实验中,通过二者的相关性分析发现,Mel-18、Bmi-1蛋白在大肠癌组织中的表达水平呈负相关( $r = -0.545, P < 0.05$ ),进一步提示Bmi-1是癌基因,促进大肠癌的发生发展;而Mel-18可能是抑癌基因,抑制大肠癌的生成和发展。在成纤维细胞衰老的过程中,Mel-18在转录水平通过抑制c-myc下调Bmi-1的表达<sup>[28]</sup>,在乳腺癌细胞中Mel-18表达与Bmi-1的表达也是密切负相关的<sup>[29]</sup>,外源性Mel-18过表达也通过下调c-myc的表达来下调Bmi-1的水平<sup>[21,30]</sup>。关于Bmi-1与Mel-18在大肠癌组织中的关系目前尚无报道,在大肠癌组织中Bmi-1与Mel-18是否也存在这种关系,即抑制c-myc的表达,进而下调Bmi-1基因的表达,他们的信号传导途径还需进一步研究。

综上所述,Bmi-1基因的高表达和Mel-18基因的低表达可能与大肠癌的发展、转移及预后相关。本实验检测二者在大肠癌组织中的表达,对于判断大肠癌的进展、恶性程度及预后可能具有重要意义,为结直肠癌的治疗提供新的思路及理论依据,然而Bmi-1基因和Mel-18基因在肿瘤发生发展过程是如何受调控的以及这些调控的重要程度和具体的机制目前尚不明确,仍需要深入探索。这些探索将为阐明大肠癌分子发病机制提供重要参考。

**志谢:** 感谢宋锐锋、李娅在本试验中给予的大力帮助。

#### 4 参考文献

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078 DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74]
- 2 周晓东, 吕农华. 大肠癌的流行病学研究现状. 现代消化及介入治疗 2006; 11: 149-151
- 3 郑树. 结直肠癌的预防. 中华肿瘤防治杂志 2006; 13: 1-2
- 4 Sung J. Does fecal occult blood test have a place for colorectal cancer screening in China in 2006? *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 213-215 [PMID: 16454819 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00485.x]
- 5 Haupt Y, Alexander WS, Barri G, Klinken SP, Adams JM. Novel zinc finger gene implicated as myc collaborator by retrovirally accelerated lymphomagenesis in E mu-myc transgenic mice. *Cell* 1991; 65: 753-763 [PMID: 1904009 DOI: 10.1016/0092-8674(91)90383-A]
- 6 Valk-Lingbeek ME, Bruggeman SW, van Lohuizen M. Stem cells and cancer; the polycomb connection. *Cell* 2004; 118: 409-418 [PMID: 15315754 DOI: 10.1016/j.cell.2004.08.005]
- 7 Beà S, Tort F, Pinyol M, Puig X, Hernández L, Hernández S, Fernandez PL, van Lohuizen M, Colomer D, Campo E. BMI-1 gene amplification and overexpression in hematological malignancies occur mainly in mantle cell lymphomas. *Cancer Res* 2001; 61: 2409-2412 [PMID: 11289106]
- 8 黄开红, 刘建化, 李学先. Bmi-1基因过度表达与胃癌分化、转移及预后的关系. 南方医科大学学报 2007; 27: 973-975
- 9 Vonlanthen S, Heighway J, Altermatt HJ, Gugger M, Kappeler A, Borner MM, van Lohuizen M, Betticher DC. The bmi-1 oncoprotein is differentially expressed in non-small cell lung cancer and correlates with INK4A-ARF locus expression. *Br J Cancer* 2001; 84: 1372-1376 [PMID: 11355949 DOI: 10.1054/bjoc.2001.1791]
- 10 Song LB, Zeng MS, Liao WT, Zhang L, Mo HY, Liu WL, Shao JY, Wu QL, Li MZ, Xia YF, Fu LW, Huang WL, Dimri GP, Band V, Zeng YX. Bmi-1 is a novel molecular marker of nasopharyngeal carcinoma progression and immortalizes primary human nasopharyngeal epithelial cells. *Cancer Res* 2006; 66: 6225-6232 [PMID: 16778197 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0094]
- 11 冯艳, 宋立兵, 郭宝红, 廖雯婷, 李满枝, 刘万里, 曾木圣, 张玲. Bmi-1基因在乳腺癌组织中的表达及意义. 癌症 2007; 26: 154-157
- 12 Asano H, Ishida A, Hasegawa M, Ono T, Yoshida MC, Taniguchi M, Kanno M. The mouse Mel-18 "RING-finger" gene: genomic organization, promoter analysis and chromosomal assignment. *DNA Seq* 1993; 3: 369-377 [PMID: 8219280]
- 13 van Lohuizen M, Verbeek S, Scheijen B, Wientjens E, van der Gulden H, Berns A. Identification of co-operating oncogenes in E mu-myc transgenic mice by provirus tagging. *Cell* 1991; 65: 737-752 [PMID: 1904008 DOI: 10.1016/0092-8674(91)90382-9]
- 14 Wang H, Pan K, Zhang HK, Weng DS, Zhou J, Li JJ, Huang W, Song HF, Chen MS, Xia JC. Increased polycomb-group oncogene Bmi-1 expression correlates with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 535-541 [PMID: 17917742 DOI: 10.1007/s00432-007-0316-8]
- 15 Haupt Y, Bath ML, Harris AW, Adams JM. bmi-1 transgene induces lymphomas and collaborates with myc in tumorigenesis. *Oncogene* 1993; 8: 3161-3164 [PMID: 8414519]
- 16 宋立兵, 张玲, 曾木圣, 廖雯婷, 李满枝, 郭宝红, 汪慧民. 癌基因BMI-1对中心体复制的调节作用. 中山大学学报(医学科学版) 2005; 26: 377-379
- 17 Kim JH, Yoon SY, Kim CN, Joo JH, Moon SK, Choe IS, Choe YK, Kim JW. The Bmi-1 oncoprotein is overexpressed in human colorectal cancer and correlates with the reduced p16INK4a/p14ARF proteins. *Cancer Lett* 2004; 203: 217-224 [PMID: 14732230 DOI: 10.1016/j.canlet.2003.07.009]
- 18 van Lohuizen M, Frasch M, Wientjens E, Berns A. Sequence similarity between the mammalian bmi-1 proto-oncogene and the Drosophila regulatory genes Psc and Su(z)2. *Nature* 1991; 353: 353-355 [PMID: 1922340 DOI: 10.1038/353353a0]
- 19 陆有为, 郭伟剑, 李进. Mel-18 mRNA在胃癌中的表达及其临床意义. 中国癌症杂志 2009; 19: 423-427
- 20 张振伟, 蒋仲敏. Mel-18 mRNA在食管鳞癌中的表达及其临床意义. 山东大学学报(医学版) 2012; 50: 78-81
- 21 郭宝红, 宋立兵, 张玲, 廖雯婷, 冯艳, 刘万里, 李满枝, 曾木圣. Mel-18在乳腺癌中表达的意义. 中山大学

#### ■应用要点

本文证实Bmi-1和Mel-18蛋白在结直肠癌中的表达情况及二者的相关性。联合检测两种蛋白的表达,对结直肠癌的诊断及预后判断可能具有重要意义,为结直肠癌的治疗提供新的思路及理论依据。

## ■同行评价

本文新颖性较好, 具有较好的可读性和科学价值。

- 22 王尉, 胡卫列, 吕军, 聂海波, 邱晓拂, 赵永斌, 肖远松, 刘俊. Mel-18在前列腺癌中的临床意义. 实用癌症杂志 2011; 26: 115-119
- 23 Reinisch C, Kandutsch S, Uthman A, Pammer J. BMI-1: a protein expressed in stem cells, specialized cells and tumors of the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2006; 21: 1143-1149 [PMID: 16874656]
- 24 Feng Y, Song LB, Guo BH, Liao WT, Li MZ, Liu WL, Zeng MS, Zhang L. [Expression and significance of Bmi-1 in breast cancer]. *Ai Zheng* 2007; 26: 154-157 [PMID: 17298744]
- 25 陈素秀, 费正华, 陈霖, 蒋亦燕, 杨晓蕾. 食管癌组织 Bmi-1表达及其与临床病理相关性分析. 中华肿瘤防治杂志 2010; 17: 602-604
- 26 Wiederschain D, Chen L, Johnson B, Bettano K, Jackson D, Taraszka J, Wang YK, Jones MD, Morrissey M, Deeds J, Mosher R, Fordjour P, Lengauer C, Benson JD. Contribution of polycomb homologues Bmi-1 and Mel-18 to medulloblastoma pathogenesis. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 4968-4979 [PMID: 17452456 DOI: 10.1128/MCB.02244-06]
- 27 Zhang XW, Sheng YP, Li Q, Qin W, Lu YW, Cheng YF, Liu BY, Zhang FC, Li J, Dimri GP, Guo WJ. BMI1 and Mel-18 oppositely regulate carcinogenesis and progression of gastric cancer. *Mol Cancer* 2010; 9: 40 [PMID: 20170541 DOI: 10.1186/1476-4598-9-40]
- 28 Guo WJ, Zeng MS, Yadav A, Song LB, Guo BH, Band V, Dimri GP. Mel-18 acts as a tumor suppressor by repressing Bmi-1 expression and down-regulating Akt activity in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67: 5083-5089 [PMID: 17545584 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4368]
- 29 Riis ML, Lüders T, Nesbakken AJ, Volla HS, Kristensen V, Bukholm IR. Expression of BMI-1 and Mel-18 in breast tissue--a diagnostic marker in patients with breast cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 686 [PMID: 21162745 DOI: 10.1186/1471-2407-10-686]
- 30 Lee JY, Jang KS, Shin DH, Oh MY, Kim HJ, Kim Y, Kong G. Mel-18 negatively regulates INK4a/ARF-independent cell cycle progression via Akt inactivation in breast cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 4201-4209 [PMID: 18519679 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2570]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》正文要求

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



# 嗜酸性粒细胞性食管炎

潘小萍, 王雯

潘小萍, 王雯, 中国人民解放军南京军区福州总医院消化内科 福建省福州市 350000

潘小萍, 硕士, 主要从事胃肠动力障碍性疾病的研究.

作者贡献分布: 潘小萍完成本文综述; 王雯审校.

通讯作者: 王雯, 教授, 主任医师, 350000, 福建省福州市西二环北路156号, 中国人民解放军南京军区福州总医院消化内科.

wangw68@medmail.com.cn

收稿日期: 2012-12-04 修回日期: 2013-01-07

接受日期: 2013-01-25 在线出版日期: 2013-02-18

## Eosinophilic esophagitis

Xiao-Ping Pan, Wen Wang

Xiao-Ping Pan, Wen Wang, Department of Gastroenterology, Fuzhou General Hospital, Nanjing Military Region of PLA, Fuzhou 350000, Fujian Province, China

Correspondence to: Wen Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Fuzhou General Hospital, Nanjing Military Region of PLA, Fuzhou 350000, Fujian Province, China. wangw68@medmail.com.cn

Received: 2012-12-04 Revised: 2013-01-07

Accepted: 2013-01-25 Published online: 2013-02-18

## Abstract

Eosinophilic esophagitis (EoE) represents a chronic, immune/antigen-mediated inflammatory esophageal disease characterized clinicopathologically by symptoms related to esophageal dysfunction and eosinophil-predominant inflammation. The pathogenesis of EoE is incompletely understood but is generally considered to be related to IgE- and non-IgE-mediated hypersensitivity. The diagnosis of EoE relies mainly on typical clinical presentations, esophageal pathological changes, and exclusion of gastroesophageal reflux disease (GRED) and other conditions that cause esophageal eosinophilia. Management options include dietary modifications, pharmacological therapy, and endoscopic dilation.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Eosinophilic esophagitis; Diagnosis; Treatment

Pan XP, Wang W. Eosinophilic esophagitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(5): 403-408 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/403.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.403>

## 摘要

嗜酸性粒细胞性食管炎是一种免疫/抗原介导的慢性食管炎症, 以食管黏膜嗜酸性粒细胞浸润为主及食管功能障碍相关症状为临床病理特点. 其发病机制尚未明确, 普遍认为系由IgE和非IgE联合介导引起的变态反应. 其诊断主要依据典型的临床表现及食管组织病理学改变, 并排除胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GRED)及其他可引起食管黏膜嗜酸性粒细胞浸润等疾病. 其治疗方法主要包括饮食调节、药物治疗、食管扩张等.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 嗜酸性粒细胞性食管炎; 诊断; 治疗

潘小萍, 王雯. 嗜酸性粒细胞性食管炎. 世界华人消化杂志 2013; 21(5): 403-408 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/403.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.403>

## 0 引言

嗜酸性粒细胞性食管炎(eosinophilic esophagitis, EoE)是一种免疫/抗原介导的慢性食管疾病, 其临床病理学特点在组织学上表现为以食管黏膜嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)浸润为主的炎症变化, 临床上表现为食管功能障碍相关症状, 如吞咽困难、食物嵌顿、呕吐、上腹痛等<sup>[1]</sup>. 近年来国外对EoE的报道及研究大大增加, 而国内较少关注该病, 本文拟对EoE的发病机制、诊断及治疗等进展作一综述.

## 1 流行病学

自从Dobbins等<sup>[2]</sup>于1977年首次报道EoE, 近年来国外对该病的报道逐渐增多, 主要分布于发达国家(北美、欧洲、东亚、澳大利亚等), 非洲尚无该病的相关报道<sup>[3]</sup>. 国外多篇文献表明, EoE的患病率正快速的生长. Prasad等<sup>[4]</sup>研究美国某个地区EoE的患病率, 发现该地区1991-1995年EoE患病率为0.35/10<sup>5</sup>, 而2001-2005年EoE患病率为9.45/10<sup>5</sup>, 增长近30倍. Spergel等<sup>[5]</sup>研究估计美国EoE患病率约52/10<sup>5</sup>. 各个地区报道的患病率不

## ■背景资料

嗜酸性粒细胞性食管炎(EoE)是一种罕见的慢性食管疾病, 其发病率正快速增长, 其症状与胃食管反流病相似, 由于缺乏对EoE的认识, 极易误诊, 造成诊断、治疗的偏差, 使患者长期处于病痛中, 降低了生活质量, 也造成了巨大的费用浪费, 加重了社会压力. 故加大对EoE的重视, 使广大医师认识、了解EoE, 非常有意义.

## ■同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

## ■ 研究前沿

EoE的发病机制尚不明确, 研究表明TSLP基因在其发病中发挥了一定的作用, 并有可能指导临床应用, 有待进一步的研究论证. EoE与GERD症状相似, 其鉴别尚无统一标准, 需广大学者及临床医师进一步研究对比.

一致, 但均较之前有明显增高趋势. 然而患病率的提高到底是该病的发病率的真实反映, 还是更多的医师对该病的认识及报道有所提高而引起的<sup>[6,7]</sup>, 仍存在争议. 该病可发生于各个年龄段<sup>[7,8]</sup>, 青少年及儿童好发, 男性多于女性(3:1)<sup>[9]</sup>, 在不同种族和民族中, 非西班牙裔白人患病率相对较高<sup>[10]</sup>, 具体原因有待进一步研究. 目前, 中国尚无完善的流行病学资料.

## 2 发病机制

EoE的发病机制尚不明确, 多数研究者认为EoE是由于接触食物及空气中的过敏原, 由免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)和非IgE联合介导引起的变态反应(I型、IV型), 但以非IgE介导的IV型变态反应为主. 研究表明, 嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、白介素-5(interleukin-5, IL-5)、IL-13、IL-15、eotaxin3、TSLP、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等可能参与了EoE的发病过程. 其中食管黏膜嗜酸性粒细胞浸润可能在EoE的发病过程中起到关键作用, EOS释放的嗜酸性颗粒, 包括: 主要碱性蛋白(major basic protein, MBP)、嗜酸性过氧化物酶(eosinophilic peroxidase, EPO)、嗜酸性细胞源性神经毒素(eosinophilic cell source sex nerve toxin, EDN)、嗜酸性细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)及炎性因子等可引起食管黏膜的损坏, 进而引起相关临床症状. eotaxin3是EoE的标志基因, 其在食管黏膜的EOS聚集发挥着重要作用, 有研究认为其基因单核苷酸多态性与EoE有关<sup>[11]</sup>. 一项通过RT-PCR及免疫组织化学手段检测EoE患者外周血及食管黏膜组织中的eotaxin3和FGF水平的研究<sup>[12]</sup>, 显示二者表达均增多, 且协同促进EOS的活化及延长其半衰期. 还有研究<sup>[13]</sup>发现EoE患者食管黏膜及外周血中肥大细胞数目增多, 肥大细胞相关基因(TPSAB1, CPA3)的表达上调, 且激素治疗及饮食治疗可改善这些变化, 提示了肥大细胞可能参与了EoE的发病机制.

EoE是一种Th2介导的免疫反应(IV型变态反应)已得到广大认同<sup>[14]</sup>, 一项关于EoE全基因组分析结果显示<sup>[15]</sup>, EoE遗传易感基因位点位于5q22, 该位点包含TSLP基因. Sherrill等<sup>[16]</sup>研究表明TSLP可能参与了EoE的发病机制. 胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)是一种上皮细胞衍生因子, 研究发现EoE

患者食管上皮细胞分泌TSLP增多, TSLP通过激活树突状细胞(dendritic cells, DCs)促进T细胞的活化并分泌Th2细胞因子(如IL-5、IL-13), 进而促进Th2细胞分化增殖, 参与了Th2细胞介导的炎症反应. 也有研究<sup>[17]</sup>显示TSLP在特应性皮炎、哮喘等炎症发生中具有重要意义. 因此可以把TSLP作为基因靶位, 研制相应的生物制剂以治疗EoE、特应性皮炎、哮喘等特应反应性疾病, 为临床治疗提供一个新方向.

## 3 诊断

目前EoE尚无统一的诊断标准. 美国胃肠病学会于2007年在EoE诊断共识中提出的诊断标准<sup>[18]</sup>: (1)临床症状: 食管功能障碍相关症状; (2)组织病理学改变: 食管黏膜嗜酸性粒细胞计数 $\geq 15/\text{HPF}$ ; (3)排除胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GRED)及其他可引起EOS浸润的疾病. 2011年共识<sup>[1]</sup>对2007共识进行了修改, 提出了PPIRee(PPI-responsive esophageal eosinophilia)这个新概念. 值得注意的是EoE的诊断不能建立在任何单一的诊断依据上, 应包括以下几方面.

**3.1 临床表现** EoE的临床症状复杂多样, 易与胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)相混淆, 且不同年龄段的患者的临床表现有所差异<sup>[19]</sup>. 婴幼儿EoE主要表现为哺育困难及发育迟缓; 儿童EoE主要为反流样症状(烧心、反酸)、呕吐、腹痛等; 青少年及成人主要为间歇性吞咽困难及食物嵌顿(主要为固体食物), 其次为胸痛、上腹痛、GERD样症状等. 多项研究表明<sup>[20,21]</sup>, 50%-60%EoE患者既往有过敏体质病史, 如鼻炎、支气管哮喘、特应性皮炎、食物过敏等特应反应性疾病, 并出现相应症状. 当然, 有些患者先前因没有明显的EoE相关临床症状而考虑其他疾病, 之后通过内镜下发现并诊断为EoE. Straumann等<sup>[22]</sup>研究表明EoE是一种慢性病, 其自然发病史至少十余年.

为了排除GERD, 可经验性给予6-8 wk大剂量抑酸剂(如PPI)治疗, 或行24 h食管内pH检测, EoE患者对抑酸剂不敏感且24 h pH正常. 有研究发现一部分患者食管黏膜EOS浸润数目达到诊断EoE标准, 但其对PPI治疗有效, 称为PPIRee<sup>[1]</sup>. 此类患者PPI单独治疗短期可暂时降低嗜酸性粒细胞浸润数目及改善内镜下表现, 主要考虑两方面: (1)EoE伴随GERD可能加重或减轻食管嗜酸性粒细胞浸润, 而这些嗜酸性细胞对PPI有

反应; (2)PPI可能不仅仅是一种抑酸剂, 有可能可以对抗嗜酸性粒细胞, 其机制尚不明确<sup>[1]</sup>. 但之后即使维持PPI治疗也会反弹. 不少学者认为PPIRee可能是早期的EoE, 是EoE亚型, 因此在长期PPI单独治疗过程中应监测EoE, 以减少漏诊. 但PPIRee是一种EoE亚型或GERD亚型或自成一类疾病尚不明确<sup>[23]</sup>.

**3.2 内镜表现** EoE内镜下表现缺乏特异性, 主要表现为<sup>[24,25]</sup>: 线状沟槽、白色渗出物、皱纸样黏膜(黏膜粗大水肿变脆)、一过性或持续性同心环、弥漫性食管狭窄、小管径食管等; 超声内镜可发现黏膜肌层呈环形但不对称性增厚<sup>[26,27]</sup>. 若出现1种以上的表现, 即可怀疑EoE, 并可进一步取病理组织检查以明确. 随着内镜医师对EoE的认知和经验技术的增长, 可发现轻微黏膜病变, 减少漏诊. 一项回顾性研究<sup>[28]</sup>显示24.79%EoE患者因内镜下黏膜无变化而被漏诊, 因此有吞咽困难或食物嵌顿症状的患者, 即使内镜下未发现任何异常变化, 亦建议行组织病理学检查.

**3.3 组织学表现** EoE以食管黏膜EOS的高度浸润为特征, 因此组织学检查是必不可少的检查手段, 也是目前公认的EoE诊断手段. 但目前仍未制定具体的嗜酸性粒细胞数作为区分EoE及GERD的诊断, 根据多数研究的临床经验, 美国胃肠病学会于2007年在EoE诊断共识中提出上皮内嗜酸性粒细胞峰值计数至少为15/HPF<sup>[18]</sup>. 2011共识亦支持该建议<sup>[1]</sup>.

EoE组织病理学表现主要包括嗜酸性微脓肿形成、表层的嗜酸性粒细胞浸润、基底层增生、固有层乳头状延伸、细胞间隙扩大、细胞外嗜酸性颗粒、黏膜固有层纤维化等. 其中表层的嗜酸性粒细胞浸润、嗜酸性微脓肿、细胞外嗜酸性颗粒(MBP、EPO、EDN、ECP)的沉积可区别EoE和GERD<sup>[29-32]</sup>. 目前建议于上段食管(距门齿20-25 cm)、下段食管(距SCJ 3-5 cm)及病变处食管黏膜总共取5-6块组织活检(5块组织活检的诊断敏感性达100%<sup>[33]</sup>), Shah等<sup>[34]</sup>研究显示, 取2、3、6块组织活检, 其敏感性分别为84%、97%和100%. 同时应取胃和十二指肠黏膜活检以排除该部位病变.

EoE病变组织中亦可见肥大细胞、IgE分泌细胞、IL-5、eotaxin-3、FGF、IL-13、IL-15、TGF等浸润.

**3.4 放射学检查** 放射学检查并非诊断EoE的主要方法, 其表现正常亦不排除EoE. 但是, 对于有吞咽困难的EoE患者, 特别是婴幼儿患者, 食管X线

检查及CT检查可发现小儿食管解剖学畸形, 亦可提供食管狭窄及管壁增厚情况, 有助于提示在进行内镜检查时选择不同口径的内镜以及判断是否需进行食管扩张术. 一项研究<sup>[35]</sup>以食管钡餐检查作为EoE食管狭窄范围的诊断方法, 结果显示狭窄段黏膜光滑, 边缘逐渐变细, 平均长约15.4 cm, 宽约2.0 cm左右.

**3.5 食管功能检查** 24 h食管pH监测对明确是否EoE酸反流及是否为酸反流引起的EOS增多具有重要诊断价值. 大多数EoE患者pH监测正常<sup>[36]</sup>. 多项研究通过食管压力测定法表明EoE患者有食管动力障碍, 但食管动力障碍并不是EoE所特有, 还可见于食管贲门失弛缓症、弥漫性食管痉挛、胡桃夹食管、食管下括约肌高压症等.

**3.6 实验室检查** 无任何单一生化标志物对EoE的诊断具有特异性. 外周血嗜酸性粒细胞、肥大细胞、IgE、皮肤过敏原实验(单刺试验、斑片试验<sup>[37]</sup>)均不能作为诊断标准, 但其可能对EoE的诊断提供一定的证据. Eotaxin3、EDN、CPA3、TSLP、IL-13、IL-5等非侵袭性生物标志物的检测有助于诊断、评估对治疗的反应、判断预后, 有待进一步研究.

## 4 治疗

**4.1 饮食调节** 食物过敏引起的变态反应可能参与了EoE的发病机制, 且研究发现通过饮食调节可显著改善EoE的症状和组织学变化<sup>[38]</sup>.

饮食调节主要有3种类型的限制饮食<sup>[1]</sup>: (1)要素饮食: 仅允许给予以氨基酸为基础的营养处方; (2)经验性限制饮食: 清除常见的过敏食物(如牛奶、黄豆、鸡蛋、小麦、花生、海鲜); (3)针对性剔除饮食: 要求清除已知有明确或可疑变应原的食物(单刺试验、斑片试验). 3种限制饮食的有效率分别为90%、70%-80%和75%<sup>[39-41]</sup>. 但转变为普通饮食后症状易复发, 故应长期维持膳食治疗, 至于维持时间有待进一步的研究. 然而由于限制饮食口感较差, 患者的生活质量受到了限制, 导致依从性较差, 故应联合药物治疗.

**4.2 糖皮质激素治疗** 糖皮质激素可有效缓解EoE的急性期症状, 但停药后易复发, 且长期应用不良反应大, 因此不建议长期应用. 包括全身用药和局部用药.

全身用药: 适用于紧急情况, 如需要住院治疗的急性吞咽困难、严重的体质量下降、脱水等. 长期全身使用激素可能出现水和电解质紊

## ■ 相关报道

国外相关研究报道表明EoE的发病率逐渐增长, 而国内尚无完善的流行病学资料.



## ■应用要点

国内文献对EoE的报道较少,本文对EoE进行了较为全面的阐述,使读者广泛认识、了解EoE,以减少漏诊、误诊,一方面可以及时的减轻患者的病痛,另一方面可以减少社会人力、财力的耗费。文中提出EoE遗传易感基因位点位于5q22, TSLP基因的表达产物TSLP参与了EoE的发生发展,故可把TSLP作为靶位,研制相应的生物制剂,为临床治疗提供新方向。

乱、糖耐量降低、类库兴综合征、生长抑制、骨质脱钙、垂体和肾上腺皮质反应低下、免疫低下、感染加重等不良反应。

局部用药: 由于全身用药的不良反应大, 局部用药成为首选的药物治疗方法。包过: (1)使用加压计量吸入器(喷雾器)将丙酸氟替卡松(500-1 000  $\mu\text{g}/\text{d}$ )喷入口腔并吞咽下去, 而非吸入; (2)口服黏稠的布地奈德制剂(500-1 000  $\mu\text{g}/\text{d}$ ), 使其黏附于食管。二者的有效率约50-80%<sup>[42,43]</sup>。服药后30 min需禁饮禁食禁漱口<sup>[44]</sup>。6-8 wk后复查内镜并取病理以评估疗效, 若治疗有效则可开始逐渐减低剂量至最低有效剂量并维持治疗。因停药后易复发, 故建议长期维持治疗。其不良反应主要为局部真菌感染<sup>[45]</sup>。多项研究表明短期局部应用激素可改善临床症状、内镜下表现及组织学变化<sup>[46]</sup>。

4.3 抑酸治疗 普遍认为酸反流不是EoE的原发致病因素, 故抑酸治疗在EoE中的应用尚有争议。抑酸治疗可能有以下2方面作用: (1)对怀疑有EoE而尚未确诊者, 有助于EoE的诊断, 如抑酸治疗无效且无GERD依据则支持EoE的诊断, 如抑酸治疗有效而无GERD依据则支持PPIRee; (2)对确诊为EoE而存在反流症状的患者, 抑酸治疗可改善其症状。多项研究表明抑酸治疗并不能改善EoE组织学变化, 故不推荐为首选治疗方法, 只作为辅助治疗。

4.4 白三烯受体拮抗剂及肥大细胞膜稳定剂 此类药物在其他变态反应性疾病的治疗中已得到广泛认可, 但对EoE患者的症状改善作用有限, 且对组织学变化无明显影响, 故其应用尚未得到认可。

孟鲁司特是选择性的白三烯受体拮抗剂, 大剂量孟鲁司特可改善临床症状, 但对组织学改变无明显影响, 长期应用无明显不良反应。

色甘酸钠是一种肥大细胞膜稳定剂, 抑制肥大细胞脱颗粒, 减少过敏原接触后组胺、白三烯的释放从而减轻变态反应。

4.5 生物制剂 IL-5在介导嗜酸性粒细胞聚集中的作用已经得到了广大学者的认可, 因此抗IL-5(mepolizumab, 美泊单抗)治疗作为一种很有潜力的治疗手段得到了广泛关注。而抗IgE(omalizumab, 奥马珠单抗)的主要功能在于阻断IgE与肥大细胞表面的受体结合, 进而阻止细胞的活化与炎性介质释放。但由于缺乏大规模的临床资料, 该类药物尚不能作为常规用药, 有待进一步研究<sup>[47,48]</sup>。

4.6 食管扩张术 对表现为吞咽困难和食物嵌顿的EoE患者, 内镜下表现为食管狭窄, 经药物治疗后无明显好转者, 可行食管扩张术以缓解症状。但该手术并不减轻食管炎症反应, 不改善组织学变化, 且治疗后3-8 mo可能复发, 建议联合药物治疗。该手术并发症主要为胸痛、出血、黏膜撕裂和穿孔。Jacobs等<sup>[49]</sup>研究表明EoE患者行食管扩张术的风险不大, 且其穿孔风险并不比其他原因引起的食管狭窄患者高, 但亦有研究持相反意见<sup>[50]</sup>。

## 5 结论

EoE是近年来逐渐引起人们广泛重视的一类慢性炎症性食管疾病, 严重的影响人们的生活质量, 其临床表现与GERD相似, 极易造成误诊。而关于EoE的研究才刚刚起步, 对EoE的发病机制、诊断、治疗、预后、与GERD的关系等还需要广大医者坚持不懈的探究。

## 6 参考文献

- 1 Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Burks AW, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Dohil R, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Katzka DA, Lucendo AJ, Markowitz JE, Noel RJ, Odze RD, Putnam PE, Richter JE, Romero Y, Ruchelli E, Sampson HA, Schoepfer A, Shaheen NJ, Sicherer SH, Spechler S, Spigel JM, Straumann A, Wershil BK, Rothenberg ME, Aceves SS. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3-20. e6; quiz 21-22 [PMID: 21477849]
- 2 Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977; 72: 1312-1316 [PMID: 870380]
- 3 Bonis PA. Putting the puzzle together: epidemiological and clinical clues in the etiology of eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 41-52, viii [PMID: 19141340 DOI: 10.1016/j.jiac.2008.09.005]
- 4 Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM, Locke GR, Talley NJ. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1055-1061 [PMID: 19577011 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.06.023]
- 5 Spigel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, Bonis PA. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 300-306 [PMID: 21057327 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181eb5a9f]
- 6 Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 418-419 [PMID: 15696105 DOI: 10.1016/j.jaci.2004.11.006]
- 7 Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent

- disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* 2008; 134: 1316-1321 [PMID: 18471509 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.016]
- 8 García-Compeán D, González González JA, Marrofo García CA, Flores Gutiérrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodríguez G, Mar Ruiz MA, de León Valdez D, Jaquez Quintana JO, Maldonado Garza HJ. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 204-208 [PMID: 20843755 DOI: 10.1016/j.dld.2010.08.002]
  - 9 Ferguson DD, Foxx-Orenstein AE. Eosinophilic esophagitis: an update. *Dis Esophagus* 2007; 20: 2-8 [PMID: 17227302 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00649.x]
  - 10 Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, Fenger C, Bindslev-Jensen C, Ljungberg S, Larsen K, Walsted AM, Husby S. Eosinophilic oesophagitis in infants and children in the region of southern Denmark: a prospective study of prevalence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 280-282 [PMID: 20512060]
  - 11 Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, Jameson SC, Kirby C, Konikoff MR, Collins MH, Cohen MB, Akers R, Hogan SP, Assa'ad AH, Putnam PE, Aronow BJ, Rothenberg ME. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006; 116: 536-547 [PMID: 16453027 DOI: 10.1172/JCI26679]
  - 12 Huang JJ, Joh JW, Fuentebella J, Patel A, Nguyen T, Seki S, Hoyte L, Reshamwala N, Nguyen C, Quiros A, Bass D, Sibley E, Berquist W, Cox K, Kerner J, Nadeau KC. Eotaxin and FGF enhance signaling through an extracellular signal-related kinase (ERK)-dependent pathway in the pathogenesis of Eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 25 [PMID: 20815913 DOI: 10.1186/1710-1492-6-25]
  - 13 Hsu Blatman KS, Gonsalves N, Hirano I, Bryce PJ. Expression of mast cell-associated genes is upregulated in adult eosinophilic esophagitis and responds to steroid or dietary therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1307-1308.e3 [PMID: 21333344]
  - 14 Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 954-961 [PMID: 11742273 DOI: 10.1067/mai.2001.119917]
  - 15 Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, Annaiah K, Martin LJ, Cianferoni A, Gober L, Kim C, Glessner J, Frackelton E, Thomas K, Blanchard C, Liacouras C, Verma R, Aceves S, Collins MH, Brown-Whitehorn T, Putnam PE, Franciosi JP, Chiavacci RM, Grant SF, Abonia JP, Sleiman PM, Hakonarson H. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet* 2010; 42: 289-291 [PMID: 20208534 DOI: 10.1038/ng.547]
  - 16 Sherrill JD, Gao PS, Stucke EM, Blanchard C, Collins MH, Putnam PE, Franciosi JP, Kushner JP, Abonia JP, Assa'ad AH, Kovacic MB, Biagini Myers JM, Bochner BS, He H, Hershey GK, Martin LJ, Rothenberg ME. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 160-165. e3 [PMID: 20620568]
  - 17 Reefer AJ, Hulse KE, Lannigan JA, Solga MD, Wright PW, Kelly LA, Patrie J, Chapman MD, Woodfolk JA. Flow cytometry imaging identifies rare T(H)2 cells expressing thymic stromal lymphopoietin receptor in a "proallergic" milieu. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1049-1058. 1049-1058 [PMID: 20888036]
  - 18 Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342-1363 [PMID: 17919504 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.017]
  - 19 Carr S, Watson W. Eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7 Suppl 1: S8 [PMID: 22165816 DOI: 10.1186/1710-1492-7-S1-S8]
  - 20 Almansa C, Krishna M, Buchner AM, Ghabril MS, Talley N, DeVault KR, Wolfsen H, Raimondo M, Guarderas JC, Achem SR. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 828-833 [PMID: 19240704 DOI: 10.1038/ajg.2008.169]
  - 21 Chehade M. IgE and non-IgE-mediated food allergy: treatment in 2007. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 264-268 [PMID: 17489046 DOI: 10.1097/ACI.0b013e32814a5607]
  - 22 Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003; 125: 1660-1669 [PMID: 14724818 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.09.024]
  - 23 Dohil R, Newbury RO, Aceves S. Transient PPI responsive esophageal eosinophilia may be a clinical sub-phenotype of pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1413-1419 [PMID: 22134787 DOI: 10.1007/s10620-011-1991-5]
  - 24 Franciosi JP, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 19-27, viii [PMID: 19141338 DOI: 10.1016/j.iac.2008.09.001]
  - 25 Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, Fenger C, Durup J, Husby S. Gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis in infants and children. A study of esophageal pH, multiple intraluminal impedance and endoscopic ultrasound. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1029-1035 [PMID: 20504244 DOI: 10.3109/00365521.2010.487917]
  - 26 Stevoff C, Rao S, Parsons W, Kahrilas PJ, Hirano I. EUS and histopathologic correlates in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 373-377 [PMID: 11522985 DOI: 10.1067/mge.2001.116569]
  - 27 Furuta K, Adachi K, Kowari K, Mishima Y, Imaoka H, Kadota C, Koshino K, Miyake T, Kadowaki Y, Furuta K, Kazumori H, Sato S, Ishihara S, Amano Y, Honda M, Kinoshita Y. A Japanese case of eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 706-710 [PMID: 16933010 DOI: 10.1007/s00535-006-1827-9]
  - 28 Müller S, Pühl S, Vieth M, Stolte M. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2007; 39: 339-344 [PMID: 17427070 DOI: 10.1055/s-2007-966216]
  - 29 Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18: 59-71; viii-ix [PMID: 18061102 DOI: 10.1016/j.giec.2007.09.014]
  - 30 Kephart GM, Alexander JA, Arora AS, Romero Y,

## ■名词解释

变态反应: 也称超敏反应, 是指机体对某些抗原初次应答后, 再次接受相同抗原刺激时, 发生的一种以机体生理功能紊乱或组织细胞损伤为主的特异性免疫应答。人们日常遇到的皮肤过敏, 皮肤瘙痒、红肿, 就是一种变态反应。分4型: I型-速发型, II型-细胞毒型/细胞溶解型, III型-免疫复合物型, 以上3型均由抗体介导, IV型-迟发型或细胞介导型。而本文所描述的EoE主要是由Th2介导的IV型变态反应。

# 同行评价

本文对EoE的诊断及治疗进行了较全面的概括总结, 文献引用充实新颖, 为该领域的进一步研究提供了大量有价值的参考信息, 具有一定的理论价值和临床指导意义。

- Smyrk TC, Talley NJ, Kita H. Marked deposition of eosinophil-derived neurotoxin in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 298-307 [PMID: 19888203 DOI: 10.1038/ajg.2009.584]
- 31 Mueller S, Neureiter D, Aigner T, Stolte M. Comparison of histological parameters for the diagnosis of eosinophilic oesophagitis versus gastro-oesophageal reflux disease on oesophageal biopsy material. *Histopathology* 2008; 53: 676-684 [PMID: 19076684 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03187.x]
- 32 Protheroe C, Woodruff SA, de Petris G, Mukkada V, Ochkur SI, Janarthanan S, Lewis JC, Pasha S, Lunsford T, Harris L, Sharma VK, McGarry MP, Lee NA, Furuta GT, Lee JJ. A novel histologic scoring system to evaluate mucosal biopsies from patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 749-755. e11 [PMID: 19345285]
- 33 Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 313-319 [PMID: 16923475 DOI: 10.1016/j.gie.2006.04.037]
- 34 Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BU, Hirano I. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 716-721 [PMID: 19209168 DOI: 10.1038/ajg.2008.117]
- 35 White SB, Levine MS, Rubesin SE, Spencer GS, Katzka DA, Laufer I. The small-caliber esophagus: radiographic sign of idiopathic eosinophilic esophagitis. *Radiology* 2010; 256: 127-134 [PMID: 20505062 DOI: 10.1148/radiol.10091060]
- 36 Genevay M, Rubbia-Brandt L, Rougemont AL. Do eosinophil numbers differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease? *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 815-825 [PMID: 20524860]
- 37 Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, Shuker M, Liacouras CA. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 509-511 [PMID: 17291865 DOI: 10.1016/j.jaci.2006.11.016]
- 38 Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, Flick J, Kelly J, Brown-Whitehorn T, Mamula P, Markowitz JE. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1198-1206 [PMID: 16361045 DOI: 10.1016/S1542-3565(05)00885-2]
- 39 Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 336-343 [PMID: 16279563 DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61151-9]
- 40 Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 777-782 [PMID: 12738455 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07390.x]
- 41 Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, Melin-Aldana H, Li BU. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1097-1102 [PMID: 16860614 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.05.026]
- 42 Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, Lim JD, Steiner SJ, Gupta SK. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 165-173 [PMID: 18237866 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.11.008]
- 43 Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2271-2279; quiz 2280 [PMID: 17581266]
- 44 Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, Nurko S, Antonioli D, Gleich G, Badizadegan K, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002; 122: 1216-1225 [PMID: 11984507 DOI: 10.1053/gast.2002.32998]
- 45 Elliott EJ, Thomas D, Markowitz JE. Non-surgical interventions for eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3): CD004065 [PMID: 20238328]
- 46 Aceves SS, Newbury RO, Chen D, Mueller J, Dohil R, Hoffman H, Bastian JF, Broide DH. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy* 2010; 65: 109-116 [PMID: 19796194 DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02142.x]
- 47 Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, Filipovich AH, Assa'ad AH, Rothenberg ME. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1312-1319 [PMID: 17157662 DOI: 10.1016/j.jaci.2006.09.007]
- 48 Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 459-465 [PMID: 15753888 DOI: 10.1016/j.jaci.2004.11.053]
- 49 Jacobs JW, Spechler SJ. A systematic review of the risk of perforation during esophageal dilation for patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1512-1515 [PMID: 20238250 DOI: 10.1007/s10620-010-1165-x]
- 50 Hirano I. Dilation in eosinophilic esophagitis: to do or not to do? *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 713-714 [PMID: 20363413 DOI: 10.1016/j.gie.2009.12.026]

编辑 田滢 电编 鲁亚静





# SPARC蛋白及其在胃癌中的研究进展

王小霞, 杨明, 张艳桥

王小霞, 杨明, 张艳桥, 哈尔滨医科大学附属第三医院内八科 黑龙江省哈尔滨市 150086

王小霞, 硕士, 主要从事消化系肿瘤的基础及临床的研究

作者贡献分布: 本文综述主要由王小霞完成; 杨明修改; 张艳桥审核。

通讯作者: 张艳桥, 教授, 主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路150号, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化内八科. yanqiaozhang@126.com

电话: 0451-86298278

收稿日期: 2012-11-30 修回日期: 2013-01-04

接受日期: 2013-01-25 在线出版日期: 2013-02-18

## Progress in understanding role of SPARC protein in gastric cancer

Xiao-Xia Wang, Ming Yang, Yan-Qiao Zhang

Xiao-Xia Wang, Ming Yang, Yan-Qiao Zhang, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Yan-Qiao Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. yanqiaozhang@126.com

Received: 2012-11-30 Revised: 2013-01-04

Accepted: 2013-01-25 Published online: 2013-02-18

## Abstract

SPARC is a cysteine-rich secretory protein that is highly conservative and shares >70% amino acid sequence homology across all kinds of living organisms. The single-copy gene encoding the SPARC protein is located on human chromosome 5q31.3-q32, consists of 10 exons, and has a full length of 25 900 bp. SPARC protein is mainly expressed in tissue repair-related fibroblasts and endothelial cells, and high expression of SPARC protein has been noted in some aggressive malignant tumors. The incidence and mortality of gastric cancer are high in China, and the high mortality is closely related with tumor invasion and metastasis. SPARC protein is abnormally expressed in gastric carcinoma, and there is still controversy over the role of SPARC in gastric carcinoma. In this paper we review recent progress in understanding the role of SPARC protein in gastric cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: SPARC protein; Gastric cancer; Research progress

Wang XX, Yang M, Zhang YQ. Progress in understanding role of SPARC protein in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 409-414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/409.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i5.409>

## 摘要

SPARC(secreted protein, acidic and rich in cysteine)蛋白是一种富含半胱氨酸(Cys)的酸性分泌蛋白, 编码SPARC蛋白的基因定位于人类染色体5q31.3-q32, 包含10个外显子, 全长25.9 kb, 为单拷贝基因, 高度保守, 在各种生物中有超过70%的氨基酸序列同源。在与组织修复有关的纤维母细胞和内皮细胞以及在部分具有侵袭性的恶性肿瘤中呈高度表达。胃癌, 在我国的发病率及死亡率均较高, 其高死亡率与肿瘤的侵袭和转移密切相关, SPARC蛋白在胃癌组织中存在异常表达, SPARC在胃癌中是促进还是抑制作用可以说尚存在争议。本文主要就SPARC蛋白及其在胃癌中的研究进展作一综述。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: SPARC蛋白; 胃癌; 研究进展

王小霞, 杨明, 张艳桥. SPARC蛋白及其在胃癌中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(5): 409-414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/409.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i5.409>

## 0 引言

胃癌, 在我国的发病率及死亡率均较高, 其高死亡率与肿瘤的侵袭和转移密切相关。目前研究发现, SPARC(secreted protein, acidic and rich in cysteine)蛋白在胃癌组织中存在异常表达, 大多数基础及临床研究结果报道其作用是抑制胃癌的增殖、侵袭与转移, 提示其可能起到抑癌作用, 但也有一些研究表明: SPARC高表达患者预后差, 提示其可能起到促癌作用。因此, SPARC

## ■背景资料

通过参阅近几年至近十几年, 关于SPARC蛋白在人类恶性肿瘤中尤其在胃癌中的文献报道, 客观的分析了SPARC蛋白在恶性肿瘤及胃癌中的作用, 以及与SPARC蛋白相关药物的临床应用。

## ■同行评议者

陈国忠, 主任医师, 广西中医学院第一附属医院消化内科

## ■创新盘点

本文对近年来关于SPARC蛋白的研究以及在胃癌中的研究进展作了全面及详细的综述,目前尚未见有SPARC蛋白与胃癌相关研究的类似综述文章发表。

在胃癌中是促进还是抑制作用可以说尚存在争议. 本文主要就SPARC蛋白的分布、结构、功能、作用机制以及在胃癌中的研究进展作一综述。

## 1 SPARC蛋白的概述

SPARC蛋白是一种富含半胱氨酸(Cys)的酸性分泌蛋白<sup>[1]</sup>, 最早是由Termine等<sup>[2]</sup>于1981年在骨组织中鉴定出来的, 为骨非胶原蛋白中的一种钙结合蛋白, 因此又称作骨连接蛋白(osteonecfin)或基底膜40蛋白(BM40)<sup>[1]</sup>. 编码SPARC蛋白的基因定位于人类染色体5q31.3-q32, 包含10个外显子, 全长25.9 kb, 为单拷贝基因, 高度保守, 在各种生物中有超过70%的氨基酸序列同源。

研究表明SPARC蛋白在人体中分布广泛. 已经发现, SPARC在人体胚胎发育期和重塑与修复的组织中表达. 如: 在胎盘滋养层细胞、正常的软骨细胞以及血管平滑肌细胞中呈中等程度的表达<sup>[1,3,4]</sup>, 而在与组织修复有关的纤维母细胞和内皮细胞以及在部分具有侵袭性的恶性肿瘤呈高度表达<sup>[5]</sup>.

## 2 SPARC蛋白的结构与功能

SPARC蛋白的结构分为3个独立的区域<sup>[7,8]</sup>: 氨基末端酸性钙离子结合区域(I区), 铜离子结合区域(II区), 细胞外钙离子结合区域(III区). 其功能主要是参与胚胎发育、血管生成、组织重塑、细胞更新及组织修复等<sup>[5]</sup>. 具体分区及功能如下: (1)氨基末端酸性钙离子结合区域(I区). 此区具有稳定细胞外基质的作用, 包含SPARC蛋白主要的免疫位点, 可引起细胞形态改变和去黏附、抑制细胞游走并影响细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白的表达和基质金属蛋白酶的产生, 这是SPARC的主要抗原决定簇<sup>[8]</sup>; (2)与卵泡静止素同源的铜离子结合区域(II区). 此区的作用是抑制内皮细胞周期<sup>[8-11]</sup>、抑制细胞对某些生长因子的反应而促进凋亡、抗细胞黏附、抑制内皮细胞增殖及血管生成<sup>[8,12-14]</sup>; (3)细胞外钙离子结合区域(III区). 此区影响细胞外基质蛋白的表达, 抑制内皮细胞增殖和迁徙, 导致细胞形态改变、抗细胞黏附<sup>[6,8]</sup>.

总之, SPARC蛋白的模块结构与功能是相对应的, 其中抑制内皮细胞增殖、抗细胞黏附、抑制血管生成及促进凋亡等是SPARC蛋白的主要功能。

## 3 SPARC蛋白在肿瘤发生、发展中的作用

从大量文献中可以发现SPARC蛋白的功能是十分复杂的, 在不同组织中, SPARC蛋白受所在微环境的调节, 会表现不同的作用<sup>[15,16]</sup>. 因此, SPARC蛋白起到抑癌还是促癌的作用可以因不同的组织而异. 例如, SPARC蛋白在结直肠癌<sup>[17-19]</sup>、胰腺癌<sup>[20,21]</sup>、肺癌<sup>[22]</sup>、卵巢癌<sup>[23]</sup>、胃癌<sup>[24]</sup>、前列腺癌<sup>[25]</sup>、乳腺癌<sup>[26]</sup>、神经母细胞瘤<sup>[27]</sup>及急性白血病<sup>[28]</sup>等癌组织中起到抑癌作用. 然而, 在食管癌<sup>[29]</sup>、黑色素瘤<sup>[30]</sup>、胶质瘤<sup>[31]</sup>、肾癌<sup>[32]</sup>等肿瘤组织中却起到促癌作用。

**3.1 SPARC蛋白在抑癌作用中的研究进展及可能机制** SPARC蛋白在结肠癌、胰腺癌、卵巢癌及胃癌等癌组织中表达, 起抑癌作用, 可能通过抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤血管生成、促进细胞凋亡等机制来实现. (1)抑制肿瘤细胞增殖: 体外试验表明SPARC可直接抑制内皮细胞DNA的合成, 使细胞周期停止在G<sub>1</sub>中期. 有研究发现SPARC还可通过调节生长因子来抑制肿瘤细胞增殖, 如降低血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)等与其受体的结合, 从而有效抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[1,33]</sup>; (2)抑制肿瘤血管生成: 在肿瘤的侵袭及转移过程中, 血管生成起到关键性作用. 目前研究表明, SPARC蛋白能通过下调肿瘤细胞中的相关因子, 如血管生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase 7, MMP-7)及TGF-β等的表达, 抑制肿瘤血管生成<sup>[24]</sup>; (3)促进细胞凋亡: 细胞凋亡在肿瘤发生、发展及抗肿瘤药物方面有重要作用. SPARC主要通过2方面作用来促进细胞凋亡: (1)SPARC可以直接通过调节IRF1和IRF2等转录因子的表达, 激活外在途径, 促进内在途径的启动, 起到促进肿瘤细胞凋亡的作用; (2)有研究通过基础实验表明SPARC表达增加了肿瘤细胞的凋亡, 并增强了肿瘤细胞在放、化疗中的敏感性<sup>[18,34]</sup>, Tai等<sup>[35]</sup>通过在大肠癌细胞株中的研究表明, 过表达的SPARC通过使肿瘤细胞暴露于化疗药物及放射线中的, 导致肿瘤细胞凋亡增加。

**3.2 SPARC蛋白在促癌作用中的研究进展及可能机制** SPARC蛋白在食管癌、黑色素瘤、胶质瘤等肿瘤组织中高表达, 可能通过抗黏附及降解细胞外基质的途径起到促癌作用. (1)抗黏附作用: 细胞间的黏附力降低在肿瘤侵袭周围

组织和远处转移过程中起到关键性的作用, 有研究发现, 外源性的SPARC蛋白可以通过溶解细胞黏着斑、诱导细胞变圆、减少细胞间的黏附、促进细胞骨架(肌动蛋白)重排来完成抗黏附作用, 从而促进肿瘤细胞与瘤体分离, 增加肿瘤的侵袭能力<sup>[36]</sup>; (2)降解ECM: ECM降解是肿瘤细胞迁移的重要步骤, SPARC通过诱导多种蛋白酶(包括胶原酶、间质降解酶和明胶酶等)的合成来降解基质蛋白, 损害其屏障功能, 从而促进肿瘤细胞的迁移<sup>[37]</sup>。同时也有实验表明, SPARC能促进基底膜溶解和内皮细胞移动, 其水解产物(钙离子结合肽)能刺激肿瘤血管生成, 增强肿瘤的侵袭及转移<sup>[38]</sup>。

总之, SPARC蛋白在肿瘤进展中的作用不能用简单的促癌还是抑癌来解释, 我们认为SPARC蛋白起促癌还是抑癌的作用可能与肿瘤的病理类型及肿瘤微环境密切相关。

#### 4 SPARC蛋白在胃癌中的研究现状

**4.1 SPARC蛋白在胃癌中的表达** 近年来, 随着对SPARC蛋白在胃癌中的研究报道逐渐增多, 关于SPARC在胃癌中的表达部位也存在争议。有人认为SPARC蛋白存在于胃癌细胞中, 也有人认为主要存在于胃癌细胞的间质中<sup>[39]</sup>。如Wang等<sup>[40]</sup>通过RT-PCR、Northern印记及免疫组织化学研究发现, SPARC蛋白在胃癌细胞中高表达, 而在胃癌组织的基质细胞和成纤维细胞中低表达。然而, 也有研究结果表明: SPARC蛋白主要存在于胃癌的间质细胞中。例如, 有研究通过组织芯片和免疫组化的检测方法发现SPARC蛋白在胃癌组织周围的间质中高表达, 在胃癌细胞中罕见表达<sup>[41,42]</sup>。同样, 国内学者董明霞等<sup>[43]</sup>研究认为: SPARC蛋白主要表达于胃癌的间质中, 并且胃癌间质细胞中SPARC蛋白的表达与非肿瘤黏膜组织间质细胞中的表达差异有显著性( $P<0.01$ ), 并随着肿瘤恶性程度的增高, 表达量逐渐增加。

针对SPARC蛋白在胃癌中表达部位所存在的争议, Kranke等<sup>[42]</sup>做了分析, 他们认为胃癌组织中SPARC蛋白表达部位的不同可能与抗体的选择、免疫组织化学染色的过程以及个体差异有关。

**4.2 SPARC蛋白在胃癌中的作用及研究进展** 多数研究认为, SPARC蛋白主要存在于胃癌细胞外基质中, 是构成胃癌细胞微环境的重要成分之一, 在胃癌中SPARC蛋白可能主要起到抑癌

作用, 并可能通过以下机制抑制胃癌的侵袭与转移。

**4.2.1 SPARC蛋白抑制胃癌细胞增殖:** 在胃癌中, 高表达的SPARC蛋白对胃癌细胞的增殖可能起到抑制作用。韩伟等<sup>[33]</sup>证实: TGF- $\beta$ 与SPARC在胃癌细胞增殖过程中存在互相调节效应, SPARC并不与TGF- $\beta$ 或其受体结合, 而是与TGF- $\beta$ /TGF- $\beta$  RII复合体结合, 并减少其下游的信号传导, 从而抑制胃癌细胞增殖。也有实验将SPARC基因转染阳性的胃癌细胞株与SPARC基因敲除的胃癌细胞株的细胞增殖情况进行比较, 结果表明: SPARC基因转染阳性的胃癌细胞增殖明显低于SPARC基因敲除的胃癌细胞, 具有显著性差异( $P<0.01$ ), 即高表达的SPARC蛋白抑制了胃癌细胞的增殖<sup>[24]</sup>。

**4.2.2 SPARC蛋白抑制胃癌细胞侵袭及转移:** 在我国, 大多数胃癌诊断时即为晚期, 淋巴结转移及远处转移率较高, 血管生成是胃癌肿瘤侵袭转移的先决条件。大量研究已达成共识, SPARC在胃癌组织中通过下调VEGF的表达, 抑制血管生成, 进而抑制胃癌的侵袭转移。Zhang等<sup>[24]</sup>实验结果显示: 在胃癌中SPARC高表达抑制VEGF和MMP-7的表达主要是通过调节细胞因子的活性和调节细胞周期来影响, SPARC基因敲除后可增加VEGF和MMP-7的表达, 诱导肿瘤血管的生成。同样, Wang等<sup>[44]</sup>通过免疫组织化学方法检测80例胃癌组织和30例癌旁正常组织中SPARC和VEGF的表达, 并用CD34标记胃癌组织的微血管密度(MVD), 实验表明SPARC抑制胃癌的血管生成, 而VEGF则促进胃癌的血管生成, 胃癌组织中, SPARC与VEGF的表达呈反比( $P<0.01$ ), SPARC在干扰VEGF与微血管内皮细胞结合, 调节内皮细胞增殖的同时, 下调了VEGF的表达, 减少了胃癌的血管生成, 有效的阻止了胃癌的侵袭转移。在SPARC蛋白高表达抑制肿瘤血管生成方面的结论与国内杨迷玲等<sup>[45]</sup>的研究结果一致。

#### 5 SPARC蛋白与胃癌预后的相关研究进展

虽然, SPARC蛋白在胃癌间质中高表达可能抑制了胃癌的进展, 但是关于SPARC蛋白与胃癌预后的相关临床研究却表明: SPARC蛋白在间质中高表达的患者预后差<sup>[46,47]</sup>。如: Zhao等<sup>[46]</sup>通过对436例晚期胃癌患者, 应用免疫组织化学的方法, 检测SPARC蛋白的表达与胃癌的侵袭、转移及预后的关系, 结果表明: SPARC蛋白在胃癌中的高表达促进胃癌的侵袭、转移, 提示胃

#### ■应用要点

通过参阅近几年及更早期关于SPARC蛋白在人类恶性肿瘤中的研究文献, 客观全面的分析了高表达的SPARC蛋白在胃癌中的作用。同时, 基于SPARC蛋白与白蛋白高亲和力的特点, SPARC蛋白也可能成为晚期胃癌的治疗靶点之一, 从而为晚期胃癌患者的治疗带来新的希望。



### ■同行评价

本文内容较新,较好的反映了国内外该领域的最新进展,并阐述了作者自己的观点,同时进行展望,有较好的科学意义。

癌预后不良。董明霞等<sup>[42]</sup>通过对85例胃癌患者生存资料的分析得出:SPARC高表达患者中位生存时间为15 mo,低表达患者的中位生存时间是46 mo( $P<0.05$ ),SPARC高表达的患者生存期短,预后差。

总之,SPARC蛋白在胃癌间质中高表达,一些文献表明其抑制胃癌进展,而也有相关报道其提示不良预后,鉴于这一矛盾点,我们认为,胃癌本身存在异质性,同时SPARC蛋白在胃癌组织中的表达量受胃癌分化程度、临床分期、淋巴结转移情况及组织病理类型等因素影响,其功能因SPARC蛋白所处微环境不同而异。总结上述文献我们发现,SPARC蛋白在低分化胃癌、临床分期较晚(III-IV期)及淋巴结转移时高表达,很可能SPARC聚集起到抑癌作用,但SPARC蛋白并非胃癌一个独立预后因素,与其他临床及病理因素共同影响预后。因此,我们可以解释为什么高表达的SPARC在抑制胃癌进展的同时,却表现出不良预后。另外,SPARC高表达导致胃癌预后不良是否存在其他机制,有待于进一步的深入研究。

### 6 SPARC蛋白相关药物在胃癌中的研究进展

SPARC蛋白与白蛋白结合性药物有较强的亲和力,从而使肿瘤部位积累了更高浓度的药物来杀灭肿瘤。最近使用纳米白蛋白结合性药物抗肿瘤治疗成为了一个热点,如白蛋白结合型紫杉醇就是利用SPARC蛋白与该药物的高亲和力使药物进入肿瘤微环境,使肿瘤部位药物浓度增高,从而达到靶向杀灭肿瘤的作用。目前,白蛋白结合型紫杉醇已用于胰腺癌<sup>[48]</sup>及晚期乳腺癌<sup>[49]</sup>的治疗,明显好于普通紫杉醇的疗效。基于白蛋白结合性紫杉醇的靶向性、高效性及低毒性等特点,相关专家也在胃癌患者中进行了一些II期临床研究,寄希望在不久后就能得到令人满意的结果,从而为晚期胃癌患者提供治疗依据。

### 7 结论

随着SPARC蛋白在胃癌研究中的不断深入,使我们逐渐了解其在胃癌中的重要作用。综合分析,高表达的SPARC蛋白在胃癌中的作用可能主要是抑制了胃癌的进展及转移,也许能成为胃癌预后好的指标。另外,基于SPARC蛋白在胃癌组织中普遍表达及其与白蛋白高亲和力的特点,SPARC蛋白也可能成为晚期胃癌的治疗靶

点之一,从而为晚期胃癌患者的治疗带来新的希望。

### 8 参考文献

- Brekken RA, Sage EH. SPARC, a matricellular protein: at the crossroads of cell-matrix communication. *Matrix Biol* 2001; 19: 816-827 [PMID: 11223341]
- Termine JD, Kleinman HK, Whitson SW, Conn KM, McGarvey ML, Martin GR. Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen. *Cell* 1981; 26: 99-105 [PMID: 7034958]
- Sage H, Vernon RB, Decker J, Funk S, Iruela-Arispe ML. Distribution of the calcium-binding protein SPARC in tissues of embryonic and adult mice. *J Histochem Cytochem* 1989; 37: 819-829 [PMID: 2723400 DOI: 10.1177/37.6.2723400]
- Porter PL, Sage EH, Lane TF, Funk SE, Gown AM. Distribution of SPARC in normal and neoplastic human tissue. *J Histochem Cytochem* 1995; 43: 791-800 [PMID: 7622842 DOI: 10.1177/43.8.7622842]
- Schellings MW, Vanhoutte D, Swinnen M, Cleutjens JP, Debets J, van Leeuwen RE, d'Hooge J, Van de Werf F, Carmeliet P, Pinto YM, Sage EH, Heymans S. Absence of SPARC results in increased cardiac rupture and dysfunction after acute myocardial infarction. *J Exp Med* 2009; 206: 113-123 [PMID: 19103879 DOI: 10.1084/jem.20081244]
- Chlenski A, Cohn SL. Modulation of matrix remodeling by SPARC in neoplastic progression. *Semin Cell Dev Biol* 2010; 21: 55-65 [PMID: 19958839]
- Brune K, Hong SM, Li A, Yachida S, Abe T, Griffith M, Yang D, Omura N, Eshleman J, Canto M, Schlick R, Klein AP, Hruban RH, Iacobuzio-Donohue C, Goggins M. Genetic and epigenetic alterations of familial pancreatic cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 3536-3542 [PMID: 19064568 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0630]
- Bradshaw AD, Sage EH. SPARC, a matricellular protein that functions in cellular differentiation and tissue response to injury. *J Clin Invest* 2001; 107: 1049-1054 [PMID: 11342565 DOI: 10.1172/JCI12939]
- Yan Q, Sage EH. SPARC, a matricellular glycoprotein with important biological functions. *J Histochem Cytochem* 1999; 47: 1495-1506 [PMID: 10567433 DOI: 10.1177/002215549904701201]
- Gordon KJ, Blobel GC. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782: 197-228 [PMID: 18313409 DOI: 10.1056/NEJM200005043421807]
- Motamed K, Funk SE, Koyama H, Ross R, Raines EW, Sage EH. Inhibition of PDGF-stimulated and matrix-mediated proliferation of human vascular smooth muscle cells by SPARC is independent of changes in cell shape or cyclin-dependent kinase inhibitors. *J Cell Biochem* 2002; 84: 759-771 [PMID: 11835401 DOI: 10.1002/jcb.10095]
- Iruela-Arispe ML, Lane TF, Redmond D, Reilly M, Bolender RP, Kavanagh TJ, Sage EH. Expression of SPARC during development of the chicken chorion-allantoic membrane: evidence for regulated proteolysis in vivo. *Mol Biol Cell* 1995; 6: 327-343 [PMID: 7612967]
- Lane TF, Sage EH. Functional mapping of SPARC: peptides from two distinct Ca<sup>2+</sup>-binding sites modulate cell shape. *J Cell Biol* 1990; 111: 3065-3076

- [PMID: 2269665 DOI: 10.1083/jcb.111.6.3065]
- 14 Lau CP, Poon RT, Cheung ST, Yu WC, Fan ST. SPARC and Hevin expression correlate with tumour angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *J Pathol* 2006; 210: 459-468 [PMID: 17029219 DOI: 10.1002/path.2068]
  - 15 Andrea Sabina LleraAuthor Vitae, Maria Romina GirottiAuthor Vitae, Lorena Gabriela BenedettiAuthor Vitae, Osvaldo Luis Podhajcer. Matricellularproteins and inflammatory cells: Ataskforce to promote or defeatcancer? *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2010; 2: 67-76 [DOI: 10.1016/j.cytogfr.2009.11.010]
  - 16 Arnold SA, Brekken RA. SPARC: a matricellular regulator of tumorigenesis. *J Cell Commun Signal* 2009; 3: 255-273 [PMID: 19809893 DOI: 10.1007/s12079-009-0072-4]
  - 17 Liang JF, Wang HK, Xiao H, Li N, Cheng CX, Zhao YZ, Ma YB, Gao JZ, Bai RB, Zheng HX. Relationship and prognostic significance of SPARC and VEGF protein expression in colon cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 71 [PMID: 20565704 DOI: 10.1186/1756-9966-29-71]
  - 18 Cheetham S, Tang MJ, Mesak F, Kennecke H, Owen D, Tai IT. SPARC promoter hypermethylation in colorectal cancers can be reversed by 5-Aza-2'deoxyctidine to increase SPARC expression and improve therapy response. *Br J Cancer* 2008; 98: 1810-1819 [PMID: 18458674 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604377]
  - 19 Yang E, Kang HJ, Koh KH, Rhee H, Kim NK, Kim H. Frequent inactivation of SPARC by promoter hypermethylation in colon cancers. *Int J Cancer* 2007; 121: 567-575 [PMID: 17397030]
  - 20 Infante JR, Matsubayashi H, Sato N, Tonascia J, Klein AP, Riall TA, Yeo C, Iacobuzio-Donahue C, Goggins M. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 319-325 [PMID: 17235047 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.8824]
  - 21 Sato N, Fukushima N, Maehara N, Matsubayashi H, Koopmann J, Su GH, Hruban RH, Goggins M. SPARC/osteonectin is a frequent target for aberrant methylation in pancreatic adenocarcinoma and a mediator of tumor-stromal interactions. *Oncogene* 2003; 22: 5021-5030 [PMID: 12902985 DOI: 10.1038/sj.onc.1206807]
  - 22 Suzuki M, Hao C, Takahashi T, Shigematsu H, Shivapurkar N, Sathyanarayana UG, Iizasa T, Fujisawa T, Hiroshima K, Gazdar AF. Aberrant methylation of SPARC in human lung cancers. *Br J Cancer* 2005; 92: 942-948 [PMID: 15756262 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602376]
  - 23 Yiu GK, Chan WY, Ng SW, Chan PS, Cheung KK, Berkowitz RS, Mok SC. SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) induces apoptosis in ovarian cancer cells. *Am J Pathol* 2001; 159: 609-622 [PMID: 11485919 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61732-4]
  - 24 Zhang JL, Chen GW, Liu YC, Wang PY, Wang X, Wan YL, Zhu J, Gao HQ, Yin J, Wang W, Tian ML. Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) suppresses angiogenesis by down-regulating the expression of VEGF and MMP-7 in gastric cancer. *PLoS One* 2012; 7: e44618 [PMID: 22957090 DOI: 10.1371/journal.pone.0044618]
  - 25 Lapointe J, Li C, Higgins JP, van de Rijn M, Bair E, Montgomery K, Ferrari M, Egevad L, Rayford W, Bergerheim U, Ekman P, DeMarzo AM, Tibshirani R, Botstein D, Brown PO, Brooks JD, Pollack JR. Gene expression profiling identifies clinically relevant subtypes of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 811-816 [PMID: 14711987 DOI: 10.1073/pnas.0304146101]
  - 26 Bergamaschi A, Tagliabue E, Sørbye T, Naume B, Trulzi T, Orlandi R, Russnes HG, Nesland JM, Tammi R, Auvinen P, Kosma VM, Ménard S, Børresen-Dale AL. Extracellular matrix signature identifies breast cancer subgroups with different clinical outcome. *J Pathol* 2008; 214: 357-367 [PMID: 18044827 DOI: 10.1002/path.2278]
  - 27 Chlenski A, Liu S, Crawford SE, Volpert OV, DeVries GH, Evangelista A, Yang Q, Salwen HR, Farrer R, Bray J, Cohn SL. SPARC is a key Schwannian-derived inhibitor controlling neuroblastoma tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2002; 62: 7357-7363 [PMID: 12499280]
  - 28 DiMartino JF, Lacayo NJ, Varadi M, Li L, Saraiya C, Ravindranath Y, Yu R, Sikic BI, Raimondi SC, Dahl GV. Low or absent SPARC expression in acute myeloid leukemia with MLL rearrangements is associated with sensitivity to growth inhibition by exogenous SPARC protein. *Leukemia* 2006; 20: 426-432 [PMID: 16424866]
  - 29 Yamashita K, Upadhyay S, Mimori K, Inoue H, Mori M. Clinical significance of secreted protein acidic and rich in cysteine in esophageal carcinoma and its relation to carcinoma progression. *Cancer* 2003; 97: 2412-2419 [PMID: 12733139 DOI: 10.1002/cncr.11368]
  - 30 Nischt R, Wallich M, Reibetanz M, Baumann P, Krieg T, Mauch C. BM-40 and MMP-2 expression are not coregulated in human melanoma cell lines. *Cancer Lett* 2001; 162: 223-230 [PMID: 11146229]
  - 31 Schultz C, Lemke N, Ge S, Golembieski WA, Rempel SA. Secreted protein acidic and rich in cysteine promotes glioma invasion and delays tumor growth in vivo. *Cancer Res* 2002; 62: 6270-6277 [PMID: 12414657]
  - 32 Sakai N, Baba M, Nagasima Y, Kato Y, Hirai K, Kondo K, Kobayashi K, Yoshida M, Kaneko S, Kishida T, Kawakami S, Hosaka M, Inayama Y, Yao M. SPARC expression in primary human renal cell carcinoma: upregulation of SPARC in sarcomatoid renal carcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32: 1064-1070 [PMID: 11679940 DOI: 10.1053/hupa.2001.28244]
  - 33 韩伟, 杨迷玲, 翟丽丽, 单丽辉, 柴翠翠, 齐蕾, 胡成乙, 王立峰. 胃癌SPARC、TGFβ1和Ki-67的表达及意义. *临床与实验病理学杂志* 2011; 6: 594-597
  - 34 Tang MJ, Tai IT. A novel interaction between procaspase 8 and SPARC enhances apoptosis and potentiates chemotherapy sensitivity in colorectal cancers. *J Biol Chem* 2007; 282: 34457-34467 [PMID: 17897953 DOI: 10.1074/jbc.M704459200]
  - 35 Tai IT, Dai M, Owen DA, Chen LB. Genome-wide expression analysis of therapy-resistant tumors reveals SPARC as a novel target for cancer therapy. *J Clin Invest* 2005; 115: 1492-1502 [PMID: 15902309 DOI: 10.1172/JCI23002]
  - 36 Rotllant J, Liu D, Yan YL, Postlethwait JH, Westerfield M, Du SJ. Sparc (Osteonectin) functions in morphogenesis of the pharyngeal skeleton and inner ear. *Matrix Biol* 2008; 27: 561-572 [PMID: 18430553 DOI: 10.1016/j.matbio.2008.03.001]
  - 37 Brekken RA, Puolakkainen P, Graves DC, Workman G, Lubkin SR, Sage EH. Enhanced growth

- of tumors in SPARC null mice is associated with changes in the ECM. *J Clin Invest* 2003; 111: 487-495 [PMID: 12588887 DOI: 10.1172/JCI16804]
- 38 Schiemann BJ, Neil JR, Schiemann WP. SPARC inhibits epithelial cell proliferation in part through stimulation of the transforming growth factor-beta-signaling system. *Mol Biol Cell* 2003; 14: 3977-3988 [PMID: 14517312 DOI: 10.1091/mbc.E03-01-0001]
  - 39 Yin J, Chen G, Liu Y, Liu S, Wang P, Wan Y, Wang X, Zhu J, Gao H. Downregulation of SPARC expression decreases gastric cancer cellular invasion and survival. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 59 [PMID: 20525171 DOI: 10.1186/1756-9966-29-59]
  - 40 Wang CS, Lin KH, Chen SL, Chan YF, Hsueh S. Overexpression of SPARC gene in human gastric carcinoma and its clinic-pathologic significance. *Br J Cancer* 2004; 91: 1924-1930 [PMID: 15558074 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602213]
  - 41 Takahama Y, Yamada Y, Emoto K, Fujimoto H, Takayama T, Ueno M, Uchida H, Hirao S, Mizuno T, Nakajima Y. The prognostic significance of overexpression of the decoy receptor for Fas ligand (DcR3) in patients with gastric carcinomas. *Gastric Cancer* 2002; 5: 61-68 [PMID: 12111580 DOI: 10.1016/S0304-3835(02)00191-X]
  - 42 Franke K, Carl-McGrath S, Röhl FW, Lendeckel U, Ebert MP, Tänzer M, Pross M, Röcken C. Differential Expression of SPARC in Intestinal-type Gastric Cancer Correlates with Tumor Progression and Nodal Spread. *Transl Oncol* 2009; 2: 310-320 [PMID: 19956393 DOI: 10.1593/tlo.09169.]
  - 43 董明霞, 杨彦华, 于建宪. 胃癌组织SPARC表达及其意义. *齐鲁医学杂志* 2011; 4: 105-107
  - 44 Wang L, Yang M, Shan L, Qi L, Chai C, Zhou Q, Yao K, Wu H, Sun W. The role of SPARC protein expression in the progress of gastric cancer. *Pathol Oncol Res* 2012; 18: 697-702 [PMID: 22246794 DOI: 10.1007/s12253-012-9497-9]
  - 45 杨迷玲, 翟丽丽, 马丽华, 齐蕾, 单丽辉, 柴翠翠, 胡成乙, 王立峰. SPARC和VEGF在胃癌组织中的表达及与血管生成的关系. *诊断病理学杂志* 2012; 19: 52-55
  - 46 Zhao ZS, Wang YY, Chu YQ, Ye ZY, Tao HQ. SPARC is associated with gastric cancer progression and poor survival of patients. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 260-268 [PMID: 20028745 DOI: 10.1258/ebm.2011.011124]
  - 47 Winder T, Wilson PM, Yang D, Zhang W, Ning Y, Power DG, Bohanes P, Gerger A, Tang LH, Shah M, Lenz HJ. An individual coding polymorphism and the haplotype of the SPARC gene predict gastric cancer recurrence. *Pharmacogenomics J* 2012 Apr 10. [Epub ahead of print] [PMID: 22491017 DOI: 10.1038/tbj.2012.11.]
  - 48 Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE, Korn RL, Desai N, Trieu V, Iglesias JL, Zhang H, Soon-Shiong P, Shi T, Rajeshkumar NV, Maitra A, Hidalgo M. Gemcitabine Plus nab-Paclitaxel Is an Active Regimen in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4548-4554 [PMID: 21969517 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5742]
  - 49 Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7794-7803 [PMID: 16172456 DOI: 10.1200/JCO.2005.04.937]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

### 中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.775

**本刊讯** 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布.《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界华人消化杂志》总被引频次3871次, 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第5位、第7位、第5位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第65位、第238位、第138位; 其他指标: 即年指标0.081, 他引率0.82, 引用刊数526种, 扩散因子13.59, 权威因子1260.02, 被引半衰期4.3, 来源文献量642, 文献选出率0.93, 地区分布数29, 机构分布数302, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01.

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技核心期刊”.(《世界华人消化杂志》编辑部)



# 乙型肝炎病毒相关性肝癌抗病毒治疗的现状

王文欢, 曹建彪

王文欢, 曹建彪, 中国人民解放军北京军区总医院全军肝病治疗中心 北京市 100700

王文欢, 山西医科大学第二临床医学院 山西省太原市 030001

王文欢, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的相关研究.

作者贡献分布: 本文综述由王文欢完成; 曹建彪审校.

通讯作者: 曹建彪, 教授, 100700, 北京市东城区南门外大街5号, 中国人民解放军北京军区总医院全军肝病治疗中心.

caojianbiao@sina.com

电话: 010-66721181

收稿日期: 2012-11-18 修回日期: 2013-01-22

接受日期: 2013-01-30 在线出版日期: 2013-02-18

## Antiviral therapy for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma

Wen-Huan Wang, Jian-Biao Cao

Wen-Huan Wang, Jian-Biao Cao, Institute of Hepatology, General Hospital of Beijing Military Command of Chinese PLA, Beijing 100700, China

Wen-Huan Wang, the Second Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Jian-Biao Cao, Professor, General Hospital of Beijing Military Command of Chinese PLA, 5 Nanmencang, Dongcheng District, Beijing 100700, China. caojianbiao@sina.com

Received: 2012-11-18 Revised: 2013-01-22

Accepted: 2013-01-30 Published online: 2013-02-18

## Abstract

Hepatitis B virus (HBV) is the main cause of hepatocellular carcinoma (HCC) in China. High HBV load is an important factor affecting the development and prognosis of primary HCC. Since surgery, local therapy and other treatments have the potential to reactivate HBV, antiviral therapy is considered the most fundamental treatment for HCC. Combination therapy with above treatment and antiviral therapy can significantly reduce the copies of HBV DNA, decrease tumor recurrence and metastasis, and extend survival time in patients with middle or advanced stage HCC.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Hepatocellular carcinoma; Antiviral therapy

Wang WH, Cao JB. Antiviral therapy for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(5): 415-420 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/415.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i5.415>

## 摘要

乙型肝炎病毒感染是我国原发性肝癌的主要病因, 高病毒载量是肝癌发生、发展及预后的重要因素。外科治疗、局部治疗、放射治疗、系统治疗等均有激活乙肝病毒的潜在可能性, 影响抗肿瘤治疗的实施和效果。抗病毒治疗是乙型肝炎病毒相关性肝癌的最基本的病因治疗, 在上述治疗的基础上联合抗病毒治疗可有效降低病毒载量、肿瘤复发与转移率, 延长患者生存时间, 提高患者生存质量, 具有较好的临床效果。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 乙型肝炎病毒; 肝细胞肝癌; 抗病毒治疗

王文欢, 曹建彪. 乙型肝炎病毒相关性肝癌抗病毒治疗的现状. 世界华人消化杂志 2013; 21(5): 415-420 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/415.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i5.415>

## 0 引言

原发性肝癌(primary hepatic cancer, PHC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 临床上以肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)最多见, 占90%以上, 故本文所指的“肝癌”主要是指HCC. 我国肝癌的病因因素, 主要有肝炎病毒感染、食物黄曲霉毒素污染、长期酗酒以及农村饮水蓝绿藻类毒素污染, 其他因素还包括肝脏代谢疾病、自身免疫性疾病以及隐源性肝病或隐源性肝硬化等<sup>[1]</sup>. 目前治疗方法包括外科治疗、局部治疗、放射治疗、系统治疗等。

2011年我国卫生部颁发的《原发性肝癌诊疗规范》中明确指出, 对于具有乙型病毒性肝炎背景的HCC患者, 应特别注意检查和监测病毒载量(HBV DNA)以及肝炎活动. 已知上述治

## ■背景资料

原发性肝癌(PHC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 临床上以肝细胞肝癌(HCC)最多见, 占到90%以上. 我国肝癌的病因因素, 主要有肝炎病毒感染、食物黄曲霉毒素污染、长期酗酒以及农村饮水蓝绿藻类毒素污染, 其他因素还包括肝脏代谢疾病、自身免疫性疾病以及隐源性肝病或隐源性肝硬化等. 目前治疗方法包括外科治疗、局部治疗、放射治疗、系统治疗等。

## ■同行评议者

庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

## ■ 创新盘点

本文对乙型肝炎病毒相关性肝癌抗病毒治疗的现状进行了系统的综述, 以期对临床治疗和诊断提供指导。

疗方法均有激活乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的可能性, 而病毒复制活跃及肝炎活动, 往往损害患者的肝功能, 并且明显地影响抗肿瘤治疗的实施和效果。如果检查发现肝炎病毒复制活跃, 必须及时地积极进行抗病毒治疗, 可以选用核苷类似物、 $\alpha$ 干扰素及其长效制剂和胸腺肽 $\alpha 1$ 等<sup>[1]</sup>。近年来, 抗病毒在HCC患者的治疗中起着重要作用, 肝癌的进展、治疗效果、复发与生存率与是否给予抗病毒治疗密切相关。本文就HBV相关HCC治疗方法基础上联合抗病毒治疗以及如何、何时进行抗病毒治疗进行现状分析。

## 1 HBV和HCC的关系

HBV是万恶之源, 只要存在HBV的复制, 就容易发生肝炎、肝硬化、肝癌3步曲。中国是HBV感染的高发区, 肝癌患者中约有90%合并有HBV感染背景<sup>[2,3]</sup>。2010版《慢性乙肝防治指南》明确指出: 慢性乙型肝炎的总体目标是最大限度地长期抑制HBV, 减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化, 延缓和减少肝脏失代偿、肝硬化、肝癌及其并发症的发生, 从而改善生活质量和延长存活时间<sup>[4]</sup>。大量研究表明, 高表达HBV DNA( $\geq 10^4$  IU/mL)水平与HCC的发生成正相关性<sup>[5-8]</sup>。Witjes等<sup>[9]</sup>对HCC患者生存率结合临床指标和病毒学进行了单因素和多因素分析, 结果显示高病毒载量(HBV DNA $\geq 10^5$  copies/mL)HCC患者1年、5年生存率为58%、11%, 低病毒载量(HBV DNA $< 10^5$  copies/mL)分别为70%、35%, 研究显示高HBV DNA水平是影响患者生存率的重要因素, 检测HBV DNA并口服核苷(酸)类似物抗病毒药物可提高HCC患者的生存率。除了病毒“量”的特征外, HBV的基因“质”不同, 诱发肝癌的风险也不同<sup>[10]</sup>。目前我国流行的HBV基因型主要是C型和B型, C基因型在临床上以慢性乙型肝炎、肝炎肝硬化、肝癌多见, 比B基因型患肝癌的风险高两倍<sup>[11-13]</sup>。

## 2 手术切除联合抗病毒治疗

手术切除是治疗肝癌的首选方法, 但中晚期肝癌手术切除后复发转移率很高。目前认为肝癌手术切除后复发与肿瘤本身的大小、生长位置、有无门静脉癌栓、分化程度、治疗及宿主的年龄、是否合并肝炎、肝硬化及HBV的状态有关<sup>[14-18]</sup>。有研究已证实机体HBV状态影响肝癌术后复发, 在肝癌组织分化相同的情况下, 高

HBV DNA载量的肝癌组织表现为较高的侵袭性, HBV DNA的复制可削弱机体对肿瘤的免疫监视<sup>[19,20]</sup>。

Chuma等<sup>[17]</sup>研究发现, 术前低HBV DNA患者, 无论是否接受术后抗病毒治疗, 其无瘤生存率均高于术前高HBV DNA( $> 10^4$  copies/mL)的患者。因此, 对术前高HBV DNA者, 宜尽早行抗病毒治疗。亦有研究认为术前HBV DNA $< 2\ 000$  IU/mL患者宜在术前预防应用抗病毒药物<sup>[21]</sup>。Honda等<sup>[22]</sup>研究认为拉米夫定对治疗HBV相关的HCC是有益的, 能显著改善患者肝功能, 减少肝癌伴肝硬化手术切除后的复发。周运添等<sup>[23]</sup>在肝癌根治术后应用拉米夫定进行抗病毒治疗的治疗组与单纯进行肝癌根治术的对照组比较, 研究表明对肝癌手术后预防复发进行抗HBV治疗可取得良好效果, 并降低了临床肝癌的复发率, 延长了患者生存时间。

## 3 肝动脉化疗栓塞术联合抗病毒治疗

肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemo-embolization, TACE)治疗中晚期HCC疗效显著, 已成为当前对不能手术切除的中晚期肝癌非手术治疗的首选方法。另外, TACE在肝肿瘤切除术前应用, 可使肿瘤缩小, 有利于二期切除, 同时能明确病灶数目; 也用于肝癌切除术后, 预防复发<sup>[1]</sup>。国内外文献报道TACE治疗肝癌可能导致HBsAg阳性患者病毒的再激活<sup>[24,25]</sup>。TACE可使肿瘤原始血管得到彻底栓塞, 化疗药物对血管内膜损伤的同时可导致相应的肝动脉变细甚至闭塞, 随时间延长侧支循环开放, 成为肝癌转移与复发的主要原因之一。另外, 化疗药物可引起患者机体免疫力下降, 同时由于肝功能的损害, 可以激发患者体内HBV病毒的复制<sup>[26]</sup>。

国内外文献报道HBV DNA载量与HCC术后复发成正相关, 术后给予抗病毒治疗可以延缓HCC的复发时间<sup>[27,28]</sup>。李学达等<sup>[26]</sup>对治疗组患者TACE术后给予口服阿德福韦酯或拉米夫定抗病毒治疗, 研究表明TACE联合抗病毒治疗HCC可有效降低HBV DNA载量、肿瘤复发与转移率, 延长患者生存时间, 提高患者生存质量, 具有较好的临床效果。鲁荣华等<sup>[29]</sup>将HBV DNA阳性( $> 10^3$  copies/mL)的122例HCC患者, 分为TACE+恩替卡韦治疗组(60例)和TACE组(62例), 研究结果显示, HBV DNA阳性的原发性肝癌患者在TACE治疗同时采用恩替卡韦抗HBV治疗可以改善肝功能和Child-Pugh分级, 降低血清

HBV DNA水平, 虽然治疗2年后实体瘤缩小差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 但治疗组在延长患者生存期等方面明显优于对照组( $P<0.05$ ). 拉米夫定、阿德福韦酯均可预防性治疗肝癌患者化疗后HBV再激活<sup>[30-32]</sup>.

#### 4 局部消融联合抗病毒治疗

局部消融治疗是借助医学影像技术的引导对肿瘤靶向定位, 局部采用物理或化学的方法直接杀灭肿瘤组织一类治疗手段. 主要包括射频消融、微波消融、冷冻治疗、高功率超声聚焦消融以及无水乙醇注射治疗, 具有微创、安全、简便和易于多次施行的特点<sup>[1]</sup>.

已有研究证实高HBV DNA( $>10^4$  copies/mL)载量是HBV相关HCC患者射频消融术后复发的独立危险因素<sup>[33]</sup>. 彭齐荣等<sup>[34]</sup>将HBV DNA阳性的HCC患者40例为研究组, 同时接受微波消融联合拉米夫定, 单纯接受微波消融治疗的40例同类患者为对照组, 观察比较两组患者HBV DNA定量和谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平. 治疗1 wk及2 wk时, 两组患者HBV DNA载量、ALT值比较无显著差异( $P>0.05$ ), 治疗4 wk时, 研究组HBV DNA定量和ALT水平明显小于对照组( $P<0.05$ ). 研究表明拉米夫定联合微波消融治疗HBV DNA阳性的HCC患者, 可抑制HBV复制, 减轻肝脏炎症, 保护患者肝功能.

#### 5 放疗联合抗病毒治疗

放疗是恶性肿瘤的基本治疗手段之一, 现代精确放疗技术发展迅速, 包括三维适形放疗、调强适形放疗和立体定向放疗等, 为采用放疗手段治疗HCC提供了新的机会. 国内外学者已经陆续报告采用现代精确放疗技术治疗不能手术切除的HCC的临床实践和研究, 对于经过选择的HCC患者, 放疗后3年生存率可达25%-30%<sup>[1]</sup>. 放疗有免疫抑制作用, HBV出现免疫逃避, 使HBV复制再度活跃.

多因素分析结果表明: HBV DNA( $>10^4$  copies/mL)是HBV相关HCC患者放疗的独立危险因素, 放疗前预防应用抗病毒药物可减少HBV再激活率<sup>[35]</sup>. 庄见齐<sup>[36]</sup>研究结果显示预防治疗组(替比夫定+放疗)HBV再激活率为0%(0/30), 对照组(单纯放疗)为29%(10/34), 两组比较差异有统计学意义( $P<0.01$ ). 研究表明应用放射治疗的HBsAg携带者, 治疗前预防应用替比夫定显著降低患者免疫受损之后HBV再激活率.

#### 6 全身化疗联合抗病毒治疗

全身化疗是指主要通过口服、肌肉或静脉途径给药进行化疗的方式. 目前推荐有亚砷酸注射液、FOLFOX方案, 现已证明含奥沙利铂(OXA)的联合化疗可以为晚期HCC患者带来较好的客观疗效、控制病情和生存获益, 且安全性好<sup>[1]</sup>. 但化疗可导致HBV再激活肝炎和化疗药物性肝炎的发生. HBV再激活肝炎的发生机制可能是化疗药物的细胞毒性改变了细胞内HBV免疫耐受状态, 从而导致HBV复制<sup>[37]</sup>.

有研究表明HBsAg阳性为高危因素, 化疗前HBV DNA $>10^4$  copies/mL是HBV再激活的独立危险因素, HBV基因型B、C的患者化疗后容易发生HBV激活<sup>[38,39]</sup>. Lalazar等<sup>[40]</sup>研究发现HBsAg阴性, 而HBcAb阳性的肿瘤患者化疗后会出现HBV激活, 这些患者存在HBV潜在感染, 其中HBV DNA以一种半衰期很长、机体难清除的共价闭合环状DNA存在, 虽然血液中HBsAg阴性, 但有激活危险. Oketani等<sup>[41]</sup>提出所有接受免疫抑制剂治疗前均应筛查HBsAg, 对于HBsAg阳性患者, 预防性使用核苷(酸)类似物是必要的. 另外, HBsAg阴性伴HBcAb阳性和/或HBsAb阳性患者在化疗后12 mo内应每月检测HBV DNA. 化疗前预防性应用抗病毒治疗可显著降低细胞毒药物化疗期间HBV复发的危险<sup>[42]</sup>.

#### 7 肝移植联合抗病毒治疗

一般认为, 对于局限性肝癌, 如果患者不伴有肝硬化, 则应首选肝切除术; 如果合并肝硬化, 肝功能失代偿(Child-Pugh C级), 且符合移植条件, 应该首选肝移植术<sup>[1]</sup>. 由于肝移植术中及术后大剂量、长期的激素和免疫抑制剂的应用使机体免疫功能受到抑制, 患者机体免疫力下降, 病毒复制能力增强, 激发患者体内HBV病毒的复制<sup>[43]</sup>. Wu等<sup>[44]</sup>报道, HBV DNA $>10^6$  copies/mL是肝移植术后复发的独立危险因素. 肝移植术后HBV再激活提高了移植失败的风险, 降低了患者的生存率. 移植术后需长期应用抗病毒药物来预防HBV的复发<sup>[45]</sup>.

#### 8 肝癌的抗病毒治疗策略

抗病毒治疗的目标是清除或持续抑制体内的病毒, 阻止病情进展恶化, 提高患者的生存质量. 慢性乙型肝炎病毒性肝炎(CHB)的两大治疗策略为持久应答策略和持久维持策略. 两种策略相对应的就是目前用于CHB治疗的两类药物,

#### ■应用要点

HCC患者生存率低, 可能与未结合抗病毒治疗或不规范的抗病毒治疗有关, 如果检查发现HBV复制活跃, 必须及时地积极进行抗病毒治疗, 但合理的抗病毒治疗方案尚缺乏统一的标准和循证医学证据, 还有待进一步研究.



## ■同行评价

本文内容较为重要,对临床有一定指导意义。

即聚乙二醇干扰素(PEG-IFN- $\alpha$ )与核苷(酸)类似物(NA). NA通过抑制病毒发挥抗HBV作用,最大的挑战是易发生耐药,相比较NA的单一抑制病毒复制机制, PEG-IFN- $\alpha$ 具有双重机制,即既有抗病毒作用又有免疫调节作用<sup>[46,47]</sup>.

2012年APASL会议指出: 对于所有HCC患者,若HBV DNA>2 000 IU/mL,在给予根治性治疗前后均应给予口服NA治疗,对于接受TACE治疗的所有HCC患者,均应给予经验性NA治疗, HBsAg阳性患者化疗前应预防性使用抗病毒治疗,所有等待肝移植的患者若HBV DNA检测阳性均应开始NA治疗,拉米夫定联合小剂量乙肝免疫球蛋白(第1周, 400-800 IU/d, im.; 随后400-800 IU, 1次/mo, 长期用药)能安全有效地预防HBV再感染,也可考虑用拉米夫定联合阿德福韦酯预防,可减少移植后肝炎复发<sup>[48]</sup>. 而2010年《慢性乙型肝炎防治指南》对HCC患者抗病毒治疗的建议中对HBV相关疾病(包括HCC)实施肝移植患者的抗病毒治疗优先推荐拉米夫定联合阿德福韦酯<sup>[49]</sup>. 国外一项随机对照研究结果显示: 以阿德福韦酯替代乙肝免疫球蛋白联合拉米夫定治疗,具有同等保护作用,且耐受性更好,费用更低<sup>[50]</sup>. 对伴有明显肝功能失代偿或即将发生肝功能失代偿者,选用恩替卡韦或替诺福韦酯,干扰素治疗可导致肝衰竭,对失代偿期肝硬化HCC患者属禁忌症. 对于非失代偿期HCC患者,干扰素辅助治疗HBV相关HCC可减少HCC切除术后、TACE治疗后复发的危险性,提高患者的生存率<sup>[51]</sup>.

在何时停用NA问题上, APASL指南中写道, HBeAg阳性乙型肝炎治疗获得HBeAg血清学转换、转氨酶正常、HBV DNA测不到,巩固治疗1年可以考虑停药,而我国指南建议至少巩固治疗1年半,延长治疗可以减少复发. NA因需长期服用,均无明确的停药时间. 干扰素治疗如果获得治疗应答,则停药后具有长久地持续应答,因此可以按照指南规定疗程停药.

## 9 存在的问题与展望

HBV再激活影响患者的治疗疗效和生存期,但目前国内外尚无明确的HBV相关HCC的抗病毒治疗指南或共识,临床上只是参照慢性乙型肝炎的基础上用药,缺乏循证医学证据,尚需大量的临床观察以进一步探讨更好的抗病毒药物和治疗方案. 未来我们要开展前瞻性、多中心、随机对照临床试验,明确抗病毒治疗在HCC综

合治疗中的作用,改善患者生存质量及预后,并为临床医生规范HBV相关HCC的抗病毒治疗提供可靠依据.

## 10 结论

抗病毒治疗是HBV相关HCC的最基本的病因治疗,外科治疗、局部治疗、放射治疗、系统治疗等均有激活HBV的潜在可能性,影响抗肿瘤治疗的实施和效果,联合抗病毒治疗可有效降低病毒载量、肿瘤复发与转移率,延长患者的生存时间,提高患者生存质量. HCC患者生存率低,可能与未结合抗病毒治疗或不规范抗病毒有关,如果检查发现HBV复制活跃,必须及时地积极进行抗病毒治疗,但如何合理的抗病毒以及治疗方案尚缺乏统一的标准和循证医学证据,还有待进一步研究.

## 11 参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 929-946
- 2 Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 448-458 [PMID: 20628345 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.100]
- 3 周霞, 邓国宏, 向德栋, 王宇明. 乙型肝炎病毒复制水平对原发性肝癌的影响. 现代生物医学进展 2008; 8: 661-663
- 4 李海, 贾继东. 2010版《慢性乙型肝炎防治指南》解读—慢性乙型肝炎治疗目标和适应症. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 791-793
- 5 Zhou JY, Zhang L, Li L, Gu GY, Zhou YH, Chen JH. High hepatitis B virus load is associated with hepatocellular carcinomas development in Chinese chronic hepatitis B patients: a case control study. *Virol J* 2012; 9: 16 [PMID: 22244446 DOI: 10.1186/1743-422x-9-16]
- 6 Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1797-1803 [PMID: 16817842]
- 7 Mendy ME, Welzel T, Lesi OA, Hainaut P, Hall AJ, Kuniholm MH, McConkey S, Goedert JJ, Kaye S, Rowland-Jones S, Whittle H, Kirk GD. Hepatitis B viral load and risk for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in The Gambia, West Africa. *J Viral Hepat* 2010; 17: 115-122 [PMID: 19874478 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01168.x]
- 8 Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73 [PMID: 16391218]
- 9 Witjes CD, IJzermans JN, van der Eijk AA, Hansen BE, Verhoef C, de Man RA. Quantitative HBV DNA and AST are strong predictors for survival after HCC detection in chronic HBV patients. *Neth J Med* 2011; 69: 508-513 [PMID: 22279629]
- 10 杨怀壹, 李美璇, 陈建仁. 乙型及丙型肝炎患者发生肝

- 细胞癌的风险预测: REVEAL-HBV/HCV研究的回顾. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 357-362
- 11 韩学吉, 许顺姬, 倪光华, 崔鹤松, 朴红心. 延边地区朝鲜族乙型肝炎病毒感染者病毒基因型的检测与分析. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2529-2532
  - 12 庄辉, 李杰. 《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》解读: 乙型肝炎流行病学及预防. 中国病毒病杂志 2011; (5): 325-328
  - 13 Yang HL, Yeh SH, Chen PJ, Iloeje UH, Jen CL, Su J, Wang LY, Lu SN, You SL, Chen DS, Liaw YF, Chen CJ. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1134-1143 [PMID: 18695135 DOI: 10.1093/jnci/djn243]
  - 14 Toyama T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Oze T, Nakanishi F, Yasumaru M, Mochizuki K, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma including recurrent cases: a study of 861 patients in a single institution. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 317-322 [PMID: 18223490 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3180e790]
  - 15 Sasaki Y, Yamada T, Tanaka H, Ohigashi H, Eguchi H, Yano M, Ishikawa O, Imaoka S. Risk of recurrence in a long-term follow-up after surgery in 417 patients with hepatitis B- or hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 244: 771-780 [PMID: 17060771]
  - 16 Kim BK, Park JY, Kim do Y, Kim JK, Kim KS, Choi JS, Moon BS, Han KH, Chon CY, Moon YM, Ahn SH. Persistent hepatitis B viral replication affects recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Liver Int* 2008; 28: 393-401 [PMID: 18028321]
  - 17 Chuma M, Hige S, Kamiyama T, Meguro T, Nagasaka A, Nakanishi K, Yamamoto Y, Nakanishi M, Kohara T, Shio T, Yamamoto K, Horimoto H, Kobayashi T, Yokoo H, Matsushita M, Todo S, Asaka M. The influence of hepatitis B DNA level and antiviral therapy on recurrence after initial curative treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2009; 44: 991-999 [PMID: 19554391 DOI: 10.1007/s00535-009-0093-z]
  - 18 Rahbari NN, Mehrabi A, Mollberg NM, Müller SA, Koch M, Büchler MW, Weitz J. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future. *Ann Surg* 2011; 253: 453-469 [PMID: 21263310 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31820d944f]
  - 19 Qu LS, Jin F, Huang XW, Shen XZ. High hepatitis B viral load predicts recurrence of small hepatocellular carcinoma after curative resection. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1111-1120 [PMID: 20422305 DOI: 10.1007/s11605-010-1211-1]
  - 20 Li N, Lai EC, Shi J, Guo WX, Xue J, Huang B, Lau WY, Wu MC, Cheng SQ. A comparative study of antiviral therapy after resection of hepatocellular carcinoma in the immune-active phase of hepatitis B virus infection. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 179-185 [PMID: 19727956 DOI: 10.1245/s10434-009-0694-z]
  - 21 Huang G, Lai EC, Lau WY, Zhou WP, Shen F, Pan ZY, Fu SY, Wu MC. Posthepatectomy HBV Reactivation in Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma Influences Postoperative Survival in Patients With Preoperative Low HBV-DNA Levels. *Ann Surg* 2012 Aug 3. [Epub ahead of print] [PMID: 22868358]
  - 22 Honda K, Seike M, Maehara S, Tahara K, Anai H, Moriuchi A, Muro T. Lamivudine treatment enabling right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2586-2590 [PMID: 22654459 DOI: 10.3748/wjg.v18.i20.2586]
  - 23 周运添, 谢建明, 黄婷娘, 林俊平. 肝癌术后抗乙型肝炎病毒治疗对预防肝癌复发的研究. 实用临床医药杂志 2011; 15: 112-113
  - 24 庞焯进, 李彦豪, 顾小媛, 杨旻, 何晓峰. 肝动脉化疗栓塞术对乙型肝炎病毒再激活的影响及拉米夫定对乙型肝炎病毒再激活的作用. 西部医学 2012; 24: 1728-1732
  - 25 Peng JW, Lin GN, Xiao JJ, Jiang XM. Hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization therapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012; 8: 356-361 [PMID: 22897940 DOI: 10.1111/j.1743-7563.2012.01534.x]
  - 26 李学达, 曹贵文, 崔新江, 宁厚法, 张云峰. 肝癌TACE治疗与术后保肝抗病毒治疗临床意义. 当代医学 2011; 17: 41-43
  - 27 Hung IF, Poon RT, Lai CL, Fung J, Fan ST, Yuen MF. Recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma is associated with high viral load at the time of resection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1663-1673 [PMID: 18616655 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01872.x]
  - 28 Shuqun C, Mengchao W, Han C, Feng S, Jiahe Y, Wenming C, Zhengfeng Y, Yuxiang Z, Peijun W. Antiviral therapy using lamivudine and thymosin alpha1 for hepatocellular carcinoma coexisting with chronic hepatitis B infection. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 249-252 [PMID: 16608033]
  - 29 鲁荣华, 杨群, 杨列永, 李冬. 恩替卡韦联合TACE治疗原发性肝癌的效果分析. 肝脏 2012; 17: 254-255
  - 30 Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Paik YH, Lee CK, Lee KS, Chon CY, Han KH. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 415-421 [PMID: 19902424 DOI: 10.1002/hep.23323]
  - 31 Verri WA, Souto FO, Vieira SM, Almeida SC, Fukada SY, Xu D, Alves-Filho JC, Cunha TM, Guerrero AT, Mattos-Guimaraes RB, Oliveira FR, Teixeira MM, Silva JS, McInnes IB, Ferreira SH, Louzada-Junior P, Liew FY, Cunha FQ. IL-33 induces neutrophil migration in rheumatoid arthritis and is a target of anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1697-1703 [PMID: 20472598 DOI: 10.1136/ard.2009.127233]
  - 32 Jones J, Shepherd J, Baxter L, Gospodarevskaya E, Hartwell D, Harris P, Price A. Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis B: an updated systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1-172, iii [PMID: 19607759 DOI: 10.3310/hta13350]
  - 33 Goto T, Yoshida H, Tateishi R, Enooku K, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, Shiina S, Koike K, Omata M. Influence of serum HBV DNA load on recurrence of hepatocellular carcinoma after treatment with percutaneous radiofrequency ablation. *Hepatol Int* 2011; 5: 767-773 [PMID: 21484129 DOI: 10.1007/s12072-011-9255-1]
  - 34 彭齐荣, 肖必, 程涛, 谭永才, 李灼亮, 余宙耀. 拉米夫定联合微波消融治疗原发性肝癌40例. 现代肿瘤医学 2010; 18: 755-757
  - 35 Jang JW, Kwon JH, You CR, Kim JD, Woo HY, Bae

- SH, Choi JY, Yoon SK, Chung KW. Risk of HBV reactivation according to viral status and treatment intensity in patients with hepatocellular carcinoma. *Antivir Ther* 2011; 16: 969-977 [PMID: 22024512 DOI: 10.3851/IMP1840]
- 36 庄见齐. 替比夫定预防放(化)疗后乙肝再激活临床观察. *河北医学* 2009; 15: 537-539
- 37 Wu XY, Li X, Chen ZH, Wen JY, Lin Q, Xing YF, Dong M, Wei L, Wang TT, Chen J, Lin ZX, Wan XB, Ruan DY, Ma XK. An optimized antiviral modification strategy for prevention of hepatitis B reactivation in patients undergoing prophylactic lamivudine and chemotherapy: a pilot study. *Tumour Biol* 2012 Dec 27. [Epub ahead of print] [PMID: 23269606]
- 38 Alexopoulou A, Theodorou M, Dourakis SP, Karayiannis P, Sagkana E, Papanikolopoulos K, Archimandritis AJ. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for malignancies: role of precore stop-codon and basic core promoter mutations. *J Viral Hepat* 2006; 13: 591-596 [PMID: 16907845]
- 39 Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Chang UI, Kim CW, Cho SH, Han JY, Lee YS. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006; 43: 233-240 [PMID: 16440357]
- 40 Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136: 699-712 [PMID: 17338776]
- 41 Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatol Res* 2012; 42: 627-636 [PMID: 22686858 DOI: 10.1111/j.1872-034x.2012.00998.x]
- 42 Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, Csako G. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 519-528 [PMID: 18378948]
- 43 郭晓东, 熊璐, 杨坤, 丁宁, 郝晓刚, 吉英杰, 田如意, 孙婷. 阿德福韦酯联合乙肝免疫球蛋白预防HBV相关终末期肝病肝移植术后复发的临床研究. *现代生物医学进展* 2011; 11: 2122-2124
- 44 Wu TJ, Chen TC, Wang F, Chan KM, Soong RS, Chou HS, Lee WC, Yeh CT. Large fragment pre-S deletion and high viral load independently predict hepatitis B relapse after liver transplantation. *PLoS One* 2012; 7: e32189 [PMID: 22363813 DOI: 10.1371/journal.pone.0032189]
- 45 Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, Papatheodoridis GV. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2011; 17: 1176-1190 [PMID: 21656655 DOI: 10.1002/lt.22354]
- 46 王宇, 侯金森, 贾继东. 《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》解读: 耐药预防和处理原则. *中国病毒病杂志* 2011; (5): 336-339
- 47 Zhang Y, Wu Y, Ye S, Wang T, Zhao R, Chen F, Abe K, Jin X. The response to interferon is influenced by hepatitis B virus genotype in vitro and in vivo. *Virus Res* 2013; 171: 65-70 [PMID: 23123214 DOI: 10.1016/j.virusres.2012.10.027]
- 48 廖运范. 新版《APASL慢性乙型肝炎诊疗指南》推荐意见速览. *国际肝病-第二十二届亚太地区肝脏研究协会年会特刊* 2012; (58): 4-5
- 49 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). *中国临床医生* 2012; 40: 66-78
- 50 Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI, McCaughan GW, Gane E. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology* 2008; 48: 1460-1466 [PMID: 18925641 DOI: 10.1002/hep.22524]
- 51 Zhuang LP, Zeng XT, Meng ZQ. [A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: adjuvant interferon therapy for hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2012; 20: 363-367 [PMID: 22971282 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.05.012]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng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 2012-01-01)



# 大型动物实验性肝纤维化及肝硬化模型的研究进展

郭若涵, 白彬

郭若涵, 白彬, 哈尔滨市医科大学附属第二医院放射介入科  
黑龙江省哈尔滨市 150086  
黑龙江省自然科学基金资助项目, No. D201270  
作者贡献分布: 本文综述由郭若涵完成; 白彬审校。  
通讯作者: 白彬, 教授, 主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院放射介入科。  
baibin1962@163.com  
电话: 0451-86297433  
收稿日期: 2012-12-07 修回日期: 2013-01-18  
接受日期: 2013-01-30 在线出版日期: 2013-02-18

## Advances in development of large animal models of liver fibrosis and cirrhosis

Ruo-Han Guo, Bin Bai

Ruo-Han Guo, Bin Bai, Department of Interventional Radiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China  
Supported by: the Nature Science Foundation of Heilongjiang Province, No. D201270  
Correspondence to: Bin Bai, Professor, Chief Physician, Department of Interventional Radiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. baibin1962@163.com  
Received: 2012-12-07 Revised: 2013-01-18  
Accepted: 2013-01-30 Published online: 2013-02-18

## Abstract

Liver fibrogenesis refers to a dynamic process involving complex cellular and molecular mechanisms, resulting in the chronic activation of tissue repair mechanisms and reiterated liver tissue injury. Regardless of the etiology, hepatic fibrosis is a characteristic feature of chronic liver disease. Advanced liver fibrosis results in cirrhosis, portal hypertension, and eventually hepatic cancer and liver failure. Liver fibrosis represents a significant health problem worldwide, and no acceptable therapy exists. Blocking of liver fibrosis formation has become a key problem in the therapy of chronic liver disease. Animal models of liver fibrosis and cirrhosis have been applied to study the occurrence of liver fibrosis and evaluate the potential and possibility of anti-fibrosis treatments for several decades. This article reviews recent advances in the development of large animal models (e.g., rabbits, dogs, monkeys, and pigs) of

liver fibrosis and cirrhosis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Word:** Animal model; Liver fibrosis; Liver cirrhosis; Experimental research

Guo RH, Bai B. Advances in development of large animal models of liver fibrosis and cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 421-426 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/421.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.421>

## 摘要

肝纤维化作为一个动态的过程, 涉及复杂的细胞和分子机制, 所引起的慢性激活组织修复机制, 遵循反复的肝组织损伤。无论病因, 肝纤维化是慢性肝病的典型特征。进展中的肝纤维化可导致肝硬化、门静脉高压症, 并可能最终导致肝癌肝衰竭的形成。肝纤维化, 作为一个重大的全球卫生问题没有发现令人满意的治疗方式, 所以阻断肝纤维化形成已成为慢性肝病治疗中的关键问题。肝纤维化及肝硬化的动物模型被用于研究纤维化的发生和评价抗纤维化治疗的潜能和可能性。本文重点讨论大型动物, 兔、犬、猴、猪肝纤维化及肝硬化模型制作的研究进展。

© 2013年版权归Baishideng所有。

**关键词:** 动物模型; 肝纤维化; 肝硬化; 实验研究

郭若涵, 白彬. 大型动物实验性肝纤维化及肝硬化模型的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(5): 421-426 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/421.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.421>

## 0 引言

肝纤维化(liver fibrosis)是由于慢性肝病所致的持续或反复的肝实质炎症坏死而引起纤维结缔组织大量增生, 其降解失衡导致肝内过多胶原沉积形成肝纤维化, 是各种慢性肝病损伤修复过程的共同结果<sup>[1]</sup>。由肝纤维化到肝硬化是一个连续的发展过程<sup>[2]</sup>。大多数慢性肝病患者都有不

## ■背景资料

肝纤维化是各种慢性肝病损伤修复过程的共同结果, 由肝纤维化到肝硬化是一个连续的发展过程, 如果任疾病发展甚至会导致凶险的肝癌死亡, 所以寻找适合并能够反映肝纤维化和肝硬化发生、发展变化的动物模型至关重要。

## ■同行评议者

黄恒青, 主任医师, 福建省第二人民医院消化内科

## ■ 研发前沿

在我国肝炎、肝癌发病率较高, 控制住源头首先要了解其发展机制。我们选取与人类病理生理过程相似的大型动物, 其在影像学 and 血液生化学检查方面观察方便。国内外学者做了大量的研究试验, 如四氯化碳模型、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)模型、血吸虫模型, 这些方法简单易行, 可能反映疾病的发生发展过程。

同程度的肝纤维化, 如不积极治疗可发展成肝硬化甚至凶险的肝癌导致死亡。阻断和逆转其源头-肝纤维化形成已成为慢性肝病治疗中的关键问题。因此, 寻找适合并能够反映肝纤维化和肝硬化发生、发展变化的动物模型至关重要。大鼠、小鼠作为众多研究的首选, 对于我们理解疾病的病理生理过程产生极大的价值, 但与人类疾病发展过程有很大差距性。而大型动物其病理生理过程与人类极其相似。本文就兔、犬、猴、猪等大型动物的肝纤维化和肝硬化模型的研究进展做一阶段性回顾。

## 1 兔

兔子饲养简单, 肝脏大小适中, 血容量多, 与鼠类相比其在影像学 and 血液生化学检查方面观察方便。在制作纤维化动物模型刺激物的选择上尽量保证其反应机制与人类疾病发生发展的过程相似。

1.1 毒素和药物诱导肝纤维化肝硬化模型 较为经典的是四氯化碳( $\text{CCl}_4$ )诱导的兔肝纤维化模型。 $\text{CCl}_4$ 是最为常用的肝脏毒素, 最早最广泛应用于实验性肝纤维化研究<sup>[3]</sup>。其优点在于造模简便、耗时短、费用低廉。此方法可应用于体内研究肝纤维化发生的细胞及分子机制、血清标志物与组织病理变化以及抗纤维化药物的筛选<sup>[4]</sup>。

1.1.1  $\text{CCl}_4$ 油溶液单纯法: (1)肝纤维化。丁亚楠等<sup>[5]</sup>给家兔腹腔注射 $\text{CCl}_4$ 油溶液, 2次/wk, 共12 wk。该实验病理学改变8 wk出现早期纤维化症状, 12 wk时肝小叶结构破坏, 间质纤维组织增生, 有明显肝纤维化症状; (2)肝硬化。Bravo等<sup>[6]</sup>经胃内灌注 $\text{CCl}_4$ 油溶液, 共19 wk,  $\text{CCl}_4$ 经植物油稀释为浓度100  $\mu\text{g/mL}$ 。实验开始的剂量为20  $\mu\text{g}$ (0.2 mL), 以后的剂量波动根据谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)指标的增减, ALT每增加或减少100 U/L,  $\text{CCl}_4$ 油溶液也增加或减少25%。此方法建立的肝硬化模型没有不良反应并且在实验期间没有死亡率。于晓红等<sup>[7]</sup>把 $\text{CCl}_4$ 和橄榄油, 按体积比为1:1配制, 充分摇匀, 制备成浓度50% $\text{CCl}_4$ 备用, 于臀部皮下注射 50% $\text{CCl}_4$ (0.23 mL/kg), 2次/wk, 8 wk后根据兔饮食、体质量及精神状态, 调整为1-2次/wk。

1.1.2  $\text{CCl}_4$ 油溶液+乙醇复合法: 在我国近年来酒精性肝炎(alcoholic steatohepatitis, ASH)有上升趋势, 其发病机制主要是酒精中间代谢产物乙醛对肝脏产生的氧化应激和脂质过氧化损伤, 诱发肝脏糖、脂代谢紊乱, 促进炎症免疫反应

和纤维化发生。乙醇可刺激肝细胞脂肪合成, 并诱导P450活性<sup>[8]</sup>, 并从而增加 $\text{CCl}_4$ 肝毒性, 加速肝细胞坏死。(1)肝纤维化。郭秋等<sup>[9]</sup>给家兔腹腔注射5%起始浓度 $\text{CCl}_4$ 色拉油溶液, 按0.1 mL/kg剂量, 前两周1次/wk, 第3周开始每隔3 d一次, 从第3周开始药物浓度每两次提高2%, 剂量维持在(0.1-0.2 mL/kg), 将10%乙醇水溶液为唯一饮用水。 $\text{CCl}_4$ 与乙醇合用使造模时间缩短, 药物剂量减少, 降低药物不良作用; (2)肝硬化。李栋等<sup>[10]</sup>给予双下肢外侧皮下交替多点注射500 mL/L  $\text{CCl}_4$ 橄榄油溶液, 2次/wk, 实验开始每日用300 mL/L食用乙醇10 mL灌服。该实验组兔第8 wk末可见肝脏体积缩小, 表面呈小结节或小颗粒状, 无弹性, 质地硬。乙醇联合应用造模可起到相辅的效果, 乙醇本身即为硬化的重要病因。此模型具有动物死亡率低、肝硬化成功率高和造模时间短等优点, 可较成功的模拟人酒精性肝硬化的小结节硬变。

1.1.3  $\text{CCl}_4$ 油溶液+苯巴比妥复合法诱导肝硬化模型: 苯巴比妥可以诱导肝内混合功能氧化酶, 使得细胞色素P450活性增强, 加速 $\text{CCl}_4$ 转变为 $\text{CCl}_3$ , 增加 $\text{CCl}_4$ 肝毒性。Crawford等<sup>[11]</sup>在行 $\text{CCl}_4$ 溶液灌胃前2 wk, 在饮用水中加入苯巴比妥(50 mg/d), 并且一直应用至实验造模成功。继而行 $\text{CCl}_4$ 灌胃, 1次/wk, 共16 wk。初始计量为20  $\mu\text{g}$   $\text{CCl}_4$ 溶于0.2 mL植物油中, 以后 $\text{CCl}_4$ 的剂量主要依据门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、ALT做调整。此模型对可用于研究慢性肝硬化疾病代谢、免疫和生物学方面改变的进展。与单一运用 $\text{CCl}_4$ 相比, 其方法简单, 缩短建模时间, 成模率高且死亡率低。出现病变分期明显, 有助于研究外在因素对肝纤维化进程的干预作用。能造成持续性肝损伤, 又不易引起急性肝功能衰竭。

1.1.4 吸入性 $\text{CCl}_4$ 诱导肝硬化模型: Ugazio等<sup>[12]</sup>在实验初期为了缩短依靠肝脏诱导的激发周期, 在兔子饮用水中加入0.05%的苯巴比妥钠1 wk, 将兔子置于 $\text{CCl}_4$ 的吸入室, 2 h/d, 2次/wk。肝脏毒素的初始浓度为100 ppm之后的浓度上升到200 ppm、400 ppm和最终600 ppm, 递增的肝毒素浓度依靠被破坏肝脏混合功能氧化酶系统的损伤程度。该实验方法独特, 但应用并不广泛。应用 $\text{CCl}_4$ 吸入的方法可以造成兔肝硬化模型, 但需要数月的时间, 而且吸入方法容易造成 $\text{CCl}_4$ 对环境的污染。

1.1.5 硫代乙酰胺(TAA)诱导肝纤维化模型: 硫代

乙酰胺(TAA)诱导肝纤维化的机制是影响蛋白合成肝细胞中酶的代谢<sup>[13]</sup>. TAA可作用在肝细胞DNA、RNA和蛋白合成酶上产生毒性作用, 还可诱肝的代谢紊乱, 而致肝坏死<sup>[14]</sup>. 王鹤桦等<sup>[15]</sup>用5%硫代乙酰胺(生理盐水配制, 过滤除菌)皮下注射, 2次/wk, 共12 wk, 诱导肝纤维化. TAA所致的肝纤维化模型适用于肝纤维化的机制研究、肝硬化向肝癌转化机制的研究和肝纤维化血清学标记物的可靠性评价.

**1.2 血吸虫性肝纤维化模型** 血吸虫引起肝纤维化其特点是引起肝细胞损伤、炎症和纤维化导致的慢性寄生虫卵诱导肉芽肿形成<sup>[16]</sup>. 血吸虫卵诱导肝纤维化模型是虫卵可随血流至肝脏沉积而导致肝损害, 此模型最接近人类血吸虫病性肝纤维化, 可研究人类血吸虫病肝硬化的进展过程和病理改变. Zou等<sup>[17]</sup>建立兔子经皮感染日本血吸虫尾蚴, 尾蚴大约(200±5)个/兔. 接受感染40 d后, 给予每只兔吡喹酮, 0.4 g/2次, 用以杀死寄生虫. Wang等<sup>[18]</sup>每只兔子腹部敷贴100个日本血吸虫尾蚴. 经过13 wk感染, 每周对兔子肝脏行B超检查, 一旦出现血吸虫性肝纤维化影像征象, 可确定为血吸虫性肝纤维化. 18 wk后, 可确定所有兔子血吸虫性肝纤维化建立成功. 所有兔子根据300 mg/kg的剂量经口服用吡喹酮.

**1.3 化学损伤性肝纤维化模型** 平阳霉素碘油乳剂(PLE)灌注法是一种制作肝纤维化模型的新方法. PLE肝纤维化模型制作方法简便只需一次给药, 不会导致大剂量注入毒性药物后产生肝坏死肝功能衰竭, 直接肝动脉给药, 药物直接作用于肝脏, 避免了全身给药后产生的其他脏器的不良反应<sup>[19]</sup>. 降低动物的死亡率, 模型可重复性较好. 李枫等<sup>[20]</sup>对实验组进行麻醉, 穿刺肝动脉注入(0.2 mL碘油+1.2 mg平阳霉素+0.2 mL生理盐水)制成的混悬乳剂. 该模型纤维化首先发生在门管区, 随病程进展逐渐向小叶内延伸. 肝内纤维化呈不均衡性, 病变程度肝内各部分轻重不等. 6 wk时即可产生明显的纤维化改变, 至10 wk时可出现肝硬化结节. 龙清云等<sup>[21]</sup>对实验组注入(平阳霉素1 mg+碘油0.2 mL), 术后抗炎3 d, 2 wk后实验组再次行胃十二指肠动脉穿刺注入化疗栓塞剂, 剂量同前. 经兔肝动脉栓塞术(hepatic artery embolization, TACE)可引起肝纤维化, 纤维化的程度与次数有关.

**1.4 非酒精性脂肪性肝炎肝纤维化模型** 脂肪肝不再是良性病变, 其肝纤维化的发生率高达25%. 非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steato-

hepatitis, NASH)是一个广义的范围从单一的脂肪转变为显著纤维化的脂肪性肝炎, 进一步可发展成肝硬化, 其导致的肝衰竭和进展性肝癌对生命构成威胁<sup>[22]</sup>. NASH进展过程与人类慢性病毒性肝炎和酒精的滥用临床发展过程相似. Ogawa等<sup>[23]</sup>建立的NASH兔子模型是进展期的肝纤维化(接近肝硬化), 通过在饲料中加入(0.75%胆固醇+12%植物油). 9 mo后, 兔子血清总胆固醇水平增高, 肝脏肉眼观呈现白色结节性. Kainuma等<sup>[24]</sup>在标准兔饲料中加入1%胆固醇, 持续12 wk. 每日测量完体质量后根据兔子体质量变化做量的调整, 日常饮食量严格限制到每天100 g/d. Aguilera等<sup>[25]</sup>建立兔肝高胆固醇血症实验模型, 饲料中加入(3%猪油+13%胆固醇), 共50 d. Fu等<sup>[26]</sup>配以高脂饲料(标准饲料+10%猪油+2%胆固醇), 实验期为8-12 wk. 采用高糖高脂喂养的方法, 可诱导兔发生脂肪肝、NASH和肝纤维化.

**1.5 胆管阻塞性肝硬化模型** 通过结扎、切断动物的胆总管, 造成胆管完全梗阻、胆汁排出受阻、胆管压力增高、肝内胆汁淤积, 从而引起肝细胞分泌功能障碍, 导致肝细胞坏死、增生, 肝硬化形成<sup>[27]</sup>. 付山峰等<sup>[28]</sup>分离并部分结扎新西兰兔胆总管, 存活兔于结扎14 wk后处死, 观察其胆道系统变化情况, 胆总管自狭窄以上呈不同程度扩张, 有的呈现串珠样扩张, 但无包裹性胆石沉积, 此类肝纤维化程度较重. 实验性胆汁性肝纤维化、肝硬化模型, 被认为是一种能模拟人肝纤维化的较理想动物模型, 主要用于考察药物的直接抗纤维化作用及用于筛选非创伤性肝纤维血清指标等研究.

## 2 狗

利用犬来制作肝纤维化、肝硬化模型, 具有以下优势: (1)犬作为大动物, 能很好地弥补肝脏体积小及血容量不足等问题; (2)犬的肝脏在解剖、血液流速以及血流动力学方面都更接近于人类; (3)大动物耐受性好, 能降低造模死亡率<sup>[29]</sup>.

### 2.1 毒素和药物引起肝硬化模型

**2.1.1 CCl<sub>4</sub>油溶液+单纯高脂饮食诱导肝硬化模型:** 章雅琴等<sup>[30]</sup>2次/wk按每千克体质量0.125 mL腹腔注射50%CCl<sub>4</sub>油溶液, 共56 wk, 饮食为米饭加含量为10%的猪油, 量为每天15 g/kg, 清水作为饮用水. 实验结果: 给药56 wk后, 大部分动物可见早期肝硬化, 假小叶形成. 陈钟等<sup>[31]</sup>用60%CCl<sub>4</sub>菜籽油乳剂于犬背部皮下注射, 1.0-1.3

### ■创新盘点

关于大型动物肝纤维化及肝硬化模型建立的文章没有学者进行过系统的总结, 大型动物模型的建立研究还处于探索阶段, 我们总结前人经验, 并争取创新.



## ■应用要点

本文介绍当前建立大型动物肝纤维化及肝硬化模型的技术和方法, 有利于对疾病发展过程的了解, 在临床工作中早发现早治疗, 控制其发生发展, 进而减少发病率, 提高患者的生活质量。

mL/kg, 每10 d/次, 共6-8次, 配合饮食控制, 所有犬以10%的猪油米饭喂养, 注射CCl<sub>4</sub>菜籽油乳剂后4 d内控制米饭量每日15 g/kg, 第5-10天不控制饮水量。该实验皮下注射CCl<sub>4</sub> 10-12 wk形成的犬肝硬化门静脉高压症模型。此实验饮食配方简单, 可操作性强; 避免口服给药受动物食欲影响而难以掌握剂量; 避免因肌肉注射或皮下注射易发生脓肿<sup>[32]</sup>。

**2.1.2 经肝动脉灌注CCl<sub>4</sub>诱导肝硬化模型:** Yang等<sup>[33]</sup>经导管每2 wk/次向肝动脉灌注50-100  $\mu$ L CCl<sub>4</sub>, 随着灌注CCl<sub>4</sub>次数的增加, 注药的肝脏发生了肝细胞变性坏死、肝脏纤维化及逐渐加重的肝硬化改变, 给药后16-24 wk逐渐加重并形成典型的肝硬化。

**2.1.3 二甲基亚硝胺(DMN)诱导肝硬化模型:** 既往研究表明巨噬细胞和炎症是DMN诱导肝硬化主要的病理学基础<sup>[34]</sup>, DMN制备肝硬化模型稳定呈进行性肝损害与人类肝硬变特征相似。Mwanza等<sup>[35]</sup>采用静脉给药, DMN剂量为2 mg/kg, 1 wk 2次, 维持10 wk。模型成功率较高, 死亡率也增加。Horiguchi等<sup>[36]</sup>将1%二甲基亚硝胺溶于盐水中由静脉给予2 mg/kg, 2次/wk, 共6 wk。

**2.2 肝硬化门静脉高压症模型** 我国95%以上的门静脉高压症患者以肝炎后肝硬化最为常见。犬为制备肝硬化门静脉高压模型常用的动物之一。曹昱等<sup>[37]</sup>对犬实行肝两叶切除, 其余三叶钛夹缩紧术。该实验最终侧枝曲张及脾脏增大, 肝功能指标表现出肝硬化特征。血管栓塞剂制备门脉高压动物模型是栓塞剂阻塞于门静脉分支末梢, 引起汇管区炎症, 逐渐形成肝硬化门脉高压。Taylor在门静脉注入二氧化硅混悬液建立犬肝硬化门脉高压模型。邓明礼等<sup>[38]</sup>在门静脉内注射葡聚糖微球成功制备犬门脉高压模型, 以血管栓塞剂制备门脉高压模型, 其肝内门静脉血流梗阻更符合临床, 门静脉压力升高迅速, 适合窦前型肝硬化与肝硬化血流动力学改变及门体分流的研究<sup>[39]</sup>。但因血管栓塞剂价格昂贵, 给研究带来不便。

**2.3 胆管结扎诱导胆汁性肝纤维化肝硬化模型** Shasha等结扎犬胆管, 4 wk后可成功地制备了犬胆汁性肝硬化门脉高压模型。顾硕等<sup>[40]</sup>对新生杂种幼犬进行胆总管双重结扎或双重结扎并加以切断, 建立胆管阻塞性肝纤维化模型。幼犬胆管阻塞后形成肝纤维化比较快, 术后2 wk可见肝纤维化形成, 自发逆转率较低, 但该模型病死率高, 有明显的腹腔黏连, 不利于进一步的手术操作。

## 3 猪

**3.1 CCl<sub>4</sub>辅以饮食诱导肝硬化模型** 张俊晶等<sup>[41]</sup>制备CCl<sub>4</sub>辅以饮食猪肝硬化模型, 腹腔内注射40%CCl<sub>4</sub>脂肪乳溶液0.25 mL/kg, 2次/wk, 以玉米面为唯一饲料, 5%乙醇作饮料。9-10 wk后, 肝硬化成模率83.3%。Zhang等<sup>[42]</sup>腹腔注射40% CCl<sub>4</sub>脂肪乳0.25 mL/kg, 2次/wk, 共9 wk, 饮用5%乙醇水, 将玉米粉最为唯一的食物。

**3.2 高脂低蛋白低胆碱饮食诱导肝硬化模型** 罗葆明等<sup>[43]</sup>制备小型猪高脂低蛋白低胆碱饮食肝硬化模型, 由(65%米饭+35%猪油和胆固醇)混合组成, 无水乙醇稀释成10%作为唯一饮料。浓度为10%乙醇水作为唯一饮料, 实验动物不易耐受。周忠信等采用CCl<sub>4</sub>、苯巴比妥和无水酒精喂养小型猪, 辅以高脂低蛋白和低胆碱饮食。小型猪的血管结构、腹腔脏器解剖学特征均与人的相似, 故他是外科尤其是肝胆外科常用的实验动物。

**3.3 肝硬化门静脉高压症模型** 廖清华等<sup>[44]</sup>制备肝硬化门脉高压症模型采用50%CCl<sub>4</sub>花生油溶液, 剂量为0.25 mL/kg, 清晨空腹称完体质量后腹腔注射, 2次/wk, 每日3餐给予混合无水乙醇的饲料喂养。该实验方法70 d达到成模标准, 成模率100%。He等<sup>[45]</sup>注射CCl<sub>4</sub> 3 mg/(kg·d)和戊巴比妥3 mg/(kg·d)饮食, 为加速其进程在饮食中加入20%脂肪, 并将10%乙醇作为唯一饮用水诱导实验性门静脉高压肝硬化模型, 王磊等<sup>[46]</sup>通过肝动脉乙醇注入法构建肝硬化门脉高压症猪模型。Avritscher等<sup>[47]</sup>经导管肝动脉灌注碘化油和乙醇(3:1)混合物, 灌注量为16 mL或28 mL。

**3.4 胆管结扎诱导胆汁性肝纤维化肝硬化模型** 李德旭等普通猪行胆总管结扎制作胆汁性肝纤维化模型, 4 wk胆管扩张, 淤胆, 纤维组织增生, 胆管周围纤维增多<sup>[48]</sup>。Shi等<sup>[49]</sup>采用胆总管结扎致胆汁性肝硬化造模方法, 6 wk后, 存活实验猪全部形成胆汁性肝硬化, 模型的死亡率为25%, 造模成功率100%。胆管结扎所致的胆汁性肝硬化模型操作简单、污染少、造模时间短。

## 4 猴

由于国内外关于灵长类肝纤维化模型建立的研究报道甚少, 庞荣清等<sup>[50]</sup>建立高级灵长动物肝纤维化动物模型, 皮下注射400 mL/L CCl<sub>4</sub> 0.8 mL/kg, 1次/wk, 连续10 wk, 同时辅以高脂饲料喂养。实验结果表明肝组织发生了纤维化改变, 成功建立了猴肝纤维化模型。

## 5 结论

随着对肝纤维化及肝硬化发病机制的深入研究, 对大型动物肝纤维化及肝硬化模型的探索研究, 制备与人类发病机制相似, 简单、安全、有效的大型动物模型将成为可能, 对在临床工作中的药物治疗及手术研究有一定的指导意义。

## 6 参考文献

- 1 Wirkowska A, Paczek L. [Liver fibrosis and cirrhosis-causes. Part I]. *Przegl Lek* 2011; 68: 222-227 [PMID: 21853678]
- 2 Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 281-290 [PMID: 21497745 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.009]
- 3 Masuda Y. [Learning toxicology from carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity]. *Yakugaku Zasshi* 2006; 126: 885-899 [PMID: 17016019 DOI: 10.1248/yakushi.126.885]
- 4 Knockaert L, Berson A, Ribault C, Prost PE, Fautrel A, Pajaud J, Lepage S, Lucas-Clerc C, Bégué JM, Fromenty B, Robin MA. Carbon tetrachloride-mediated lipid peroxidation induces early mitochondrial alterations in mouse liver. *Lab Invest* 2012; 92: 396-410 [PMID: 22157718 DOI: 10.1038/labinvest.2011.193]
- 5 丁亚楠, 潘兴华, 刘志锋, 马丹, 朱向情, 马丽花, 何洁. 构建四氯化碳诱导的家兔肝纤维化模型. *中国组织工程研究与临床康复* 2008; 12: 9066-9070
- 6 Bravo E, D'Amore E, Ciaffoni F, Mammola CL. Evaluation of the spontaneous reversibility of carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis in rabbits. *Lab Anim* 2012; 46: 122-128 [PMID: 22522417 DOI: 10.1258/la.2012.011035]
- 7 于晓红, 金博, 邱慧彬, 付山峰, 路平. 四氯化碳皮下注射诱导兔肝硬化模型的建立. *实验动物科学* 2011; 28: 40-43
- 8 Osna N. Alcohol and liver disease. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 139 [PMID: 19387913 DOI: 10.1055/s-0029-1214369]
- 9 郭秋, 任克. 四氯化碳复合法诱导家兔肝纤维化模型的建立. *中国比较医学杂志* 2011; 21: 36-38, 87
- 10 李栋, 张乐玲, 侯怀水, 时庆, 沈柏均. 四氯化碳诱导兔肝硬化模型的动态研究. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1403-1407
- 11 Crawford MA, Hassam AG. Letter: Diagnostic test for multiple sclerosis. *Br Med J* 1975; 1: 150-151 [PMID: 1111723 DOI: 10.1046/j.1440-1681.2000.03381.x]
- 12 Ugazio G, Bosia S, Cornaglia E. Experimental model of cirrhosis in rabbits exposed to carbon tetrachloride by inhalation. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1995; 88: 63-77 [PMID: 7620839]
- 13 Chen IS, Chen YC, Chou CH, Chuang RF, Sheen LY, Chiu CH. Hepatoprotection of silymarin against thioacetamide-induced chronic liver fibrosis. *J Sci Food Agric* 2012; 92: 1441-1447 [PMID: 22102319 DOI: 10.1002/jsfa.4723]
- 14 Xie Y, Wang G, Wang H, Yao X, Jiang S, Kang A, Zhou F, Xie T, Hao H. Cytochrome P450 dysregulations in thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats and the counteracting effects of hepatoprotective agents. *Drug Metab Dispos* 2012; 40: 796-802 [PMID: 22266841 DOI: 10.1124/dmd.111.043539]
- 15 王鹤桦, 潘兴华, 庞荣清, 杨勇琴, 刘建昆, 刘金海. 兔肝纤维化模型建立与自体骨髓干细胞移植的疗效. *中国组织工程研究与临床康复* 2008; 12: 8472-8476
- 16 Xu H, Qian H, Zhu W, Zhang X, Yan Y, Mao F, Wang M, Xu H, Xu W. Mesenchymal stem cells relieve fibrosis of Schistosoma japonicum-induced mouse liver injury. *Exp Biol Med* (Maywood) 2012; 237: 585-592 [PMID: 22678013 DOI: 10.1258/ebm.2012.011362]
- 17 Zou WL, Yang Z, Zang YJ, Li DJ, Liang ZP, Shen ZY. Inhibitory effects of prostaglandin E1 on activation of hepatic stellate cells in rabbits with schistosomiasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 176-181 [PMID: 17374578]
- 18 Wang P, Liang YZ. Chemical composition and inhibitory effect on hepatic fibrosis of Danggui Buxue Decoction. *Fitoterapia* 2010; 81: 793-798 [PMID: 20451591 DOI: 10.1016/j.fitote.2010.04.007]
- 19 Huang D, Chen Y, Zeng Q, Zhao J, Wu R, Wu X, Li Y. Transarterial embolization using pingyangmycin lipiodol emulsion and polyvinyl alcohol for the treatment of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1736-1741 [PMID: 21940344 DOI: 10.5754/hge11174]
- 20 李枫, 徐克, 刘瑞宝. 经兔肝动脉灌注平阳霉素碘油乳剂制作肝纤维化模型. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2090-2093
- 21 龙清云, 周云峰, 胡金香, 刘权焰. 兔化疗栓塞术后肝纤维化形成中转化生长因子-β1的动态变化. *中华实验外科杂志* 2008; 25: 585-587
- 22 Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231 [PMID: 11961152 DOI: 10.1056/NEJMra011775]
- 23 Ogawa T, Fujii H, Yoshizato K, Kawada N. A human-type nonalcoholic steatohepatitis model with advanced fibrosis in rabbits. *Am J Pathol* 2010; 177: 153-165 [PMID: 20489159 DOI: 10.2353/ajpath.2010.090895]
- 24 Kainuma M, Fujimoto M, Sekiya N, Tsuneyama K, Cheng C, Takano Y, Terasawa K, Shimada Y. Cholesterol-fed rabbit as a unique model of nonalcoholic, nonobese, non-insulin-resistant fatty liver disease with characteristic fibrosis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 971-980 [PMID: 17096066 DOI: 10.1007/s00535-006-1883-1]
- 25 Aguilera CM, Ramirez-Tortosa CL, Quiles JL, Yago MD, Martínez-Burgos MA, Martínez-Victoria E, Gil A, Ramirez-Tortosa MC. Monounsaturated and omega-3 but not omega-6 polyunsaturated fatty acids improve hepatic fibrosis in hypercholesterolemic rabbits. *Nutrition* 2005; 21: 363-371 [PMID: 15797680]
- 26 Fu JF, Fang YL, Liang L, Wang CL, Hong F, Dong GP. A rabbit model of pediatric nonalcoholic steatohepatitis: the role of adiponectin. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 912-918 [PMID: 19248189 DOI: 10.3748/wjg.15.912]
- 27 张俊晶, 孟兴凯, 张瑞芳, 岳根全, 钟海燕. 大动物肝纤维化模型的研究进展. *肝胆胰外科杂志* 2006; 18: 56-57, 60
- 28 付山峰, 陈文生, 金博, 孙涛, 杨英祥, 路平, 刘敏, 崔立红. 兔胆总管部分结扎肝纤维化模型的建立. *天津医药* 2009; 37: 878-880, 917
- 29 Moreira PL, An YH. Animal models for therapeutic embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26: 100-110 [PMID: 12677466 DOI: 10.1007/s00270-003-2632-y]
- 30 章雅琴, 李从蕊, 骆雷, 胡跃群, 容鹏飞, 王维. 腹腔注射四氯化碳辅以饮食改良制备犬慢性肝纤维化模型.

## 同行评价

本文对动物纤维化及肝硬化模型的建立进行综述, 对该类课题的研究具有一定指导意义。

- 生命科学研究 2011; 15: 410-414
- 31 陈钟, 戴向华, 明志祥, 朱李璐. 改良四氯化碳皮下注射法制备犬肝硬化门静脉高压症模型. 中国普通外科杂志 2009; 18: 63-67
  - 32 Goldani HA, Matte US, Ramos AR, Costa TG, Winkelmann LV, Meurer L, Vieira SM, Kieling CO, Silveira TR. The role of food restriction on CCl<sub>4</sub>-induced cirrhosis model in rats. *Exp Toxicol Pathol* 2007; 58: 331-337 [PMID: 17275271 DOI: 10.1016/j.etp.2006.11.007]
  - 33 Yang ZH, Ye XH, Tan Y, Zhang M, Zhou MZ, Xie JX, Chen M, Zhou C. Evaluation of cirrhotic liver with perfusion-weighted magnetic resonance imaging: a preliminary experimental study in animal models with half-liver cirrhosis. *Chin Med Sci J* 2006; 21: 252-257 [PMID: 17249201]
  - 34 Chen JY, Chen HL, Cheng JC, Lin HJ, Tung YT, Lin CF, Chen CM. A Chinese herbal medicine, Gexia-Zhuyu Tang (GZT), prevents dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis through inhibition of hepatic stellate cells proliferation. *J Ethnopharmacol* 2012; 142: 811-818 [PMID: 22706148 DOI: 10.1016/j.jep.2012.06.005]
  - 35 Mwanza T, Miyamoto T, Okumura M, Kadosawa T, Fujinaga T. Ultrasonography, biochemical and hematological profiles in liver disease caused by intravenous administration of dimethylnitrosamine in dogs. *Jpn J Vet Res* 1997; 45: 153-161 [PMID: 9433016]
  - 36 Horiguchi K, Hirano T, Ueki T, Hirakawa K, Fujimoto J. Treating liver cirrhosis in dogs with hepatocyte growth factor gene therapy via the hepatic artery. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 171-177 [PMID: 19221688 DOI: 10.1007/s00534-008-0029-7]
  - 37 曹罡, 杨文彬, 蔡峰, 王永恒, 秦兆寅. 肝叶钛夹缩紧法快速制备狗肝硬化模型. 第四军医大学学报 2009; 30: 2876-2878
  - 38 邓礼明, 张启瑜. 门静脉高压症大动物模型的研制进展. 温州医学院学报 2010; 40: 99-102
  - 39 张春雨, 袁捷. 肝硬化门脉高压动物模型的研究进展. 肝胆胰外科杂志 2012; 24: 176-177
  - 40 顾硕, 吴晔明, 严志龙, 殷敏智. 胆管阻塞性肝纤维化模型在新生幼犬中的尝试. 上海交通大学学报(医学版) 2006; 26: 1209-1211
  - 41 张俊晶, 孟兴凯, 岳根全, 钟海燕, 张瑞芳. 腹腔注射四氯化碳辅以饮食调控制备猪肝硬化模型. 中国中西医结合消化杂志 2007; 15: 231-233
  - 42 Zhang JJ, Meng XK, Dong C, Qiao JL, Zhang RF, Yue GQ, Zhong HY. Development of a new animal model of liver cirrhosis in swine. *Eur Surg Res* 2009; 42: 35-39 [PMID: 18987472 DOI: 10.1159/000167855]
  - 43 罗葆明, 周忠信, 王捷, 潘景升, 马健鸿, 戴晓宁. 阻断肝右静脉对肝硬化小猪肝脏血流动力学的影响. 中国超声医学杂志 2002; 18: 4-8
  - 44 廖清华, 林伟箭, 黄理哲, 田磊, 吴向华. 广西巴马小型猪构建肝硬化门脉高压症动物模型的实验研究. 广西医科大学学报 2010; 27: 661-664
  - 45 He XJ, Huang TZ, Wang PJ, Peng XC, Li WC, Wang J, Tang J, Feng N, Yu MH. Morphological and biomechanical remodeling of the hepatic portal vein in a swine model of portal hypertension. *Ann Vasc Surg* 2012; 26: 259-267 [PMID: 22192237 DOI: 10.1016/j.avsg.2011.10.007]
  - 46 王磊, 刘福全, 岳振东, 赵洪伟. 应用介入技术建立猪肝硬化门脉高压模型的实验研究. 介入放射学杂志 2012; 21: 756-759
  - 47 Avritscher R, Wright KC, Javadi S, Uthamanthil R, Gupta S, Gagea M, Bassett RL, Murthy R, Wallace MJ, Madoff DC. Development of a large animal model of cirrhosis and portal hypertension using hepatic transarterial embolization: a study in swine. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1329-1334 [PMID: 21802316 DOI: 10.1016/j.jvir.2011.04.016]
  - 48 李德旭, 杨镇, 邱新光, 吴小勇, 李海洋. 猪胆汁性肝纤维化的形成机制研究. 中华实验外科杂志 2003; 20: 17-18
  - 49 Shi LB, Peng CH, Peng SY, Liu YB, He W, Xu B, Chen XP, Bai MD, Wang Y, Tang Z. [Preliminary experimental study on treatment of portal hypertension with auxiliary partial orthotopic liver transplantation]. *Zhongguo Weizhongbing Jijiu Yixue* 2004; 16: 730-733 [PMID: 15585146]
  - 50 庞荣清, 刘建昆, 何占龙, 王惠萱, 张步振, 王鹤桦, 杨勇琴, 屈璐, 潘兴华. 猕猴肝纤维化模型建立与评价. 世界华人消化杂志 2005; 13: 22-24

编辑 李军亮 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng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.



# 非麦胶肠病性麦胶敏感的研究进展

孟捷, 谢春娥, 李军祥

孟捷, 谢春娥, 李军祥, 北京中医药大学东方医院消化科 北京市 100078

孟捷, 副主任医师, 主要从事功能性胃肠病和胃肠动力疾病方面的研究。

作者贡献分布: 本文由孟捷综述; 谢春娥与李军祥审校。

通讯作者: 李军祥, 主任医师, 100078, 北京市丰台区方庄芳星园一区6号, 北京中医药大学东方医院消化科。

lijx970508@sohu.com

电话: 010-67689751

收稿日期: 2012-10-16 修回日期: 2013-01-17

接受日期: 2013-01-25 在线出版日期: 2013-02-18

## Advances in research of non-coeliac gluten sensitivity

Jie Meng, Chun-E Xie, Jun-Xiang Li

Jie Meng, Chun-E Xie, Jun-Xiang Li, Department of Gastroenterology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Correspondence to: Jun-Xiang Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China. lijx970508@sohu.com

Received: 2012-10-16 Revised: 2013-01-17

Accepted: 2013-01-25 Published online: 2013-02-18

## Abstract

Non-coeliac gluten sensitivity (NCGS) is a newly recognized clinical entity that is characterized by a wide variety of intestinal or extra-intestinal manifestations, and it may be the most common one in the spectrum of gluten-related disorders. The symptoms of NCGS improve or disappear after gluten withdrawal and relapse if gluten is reintroduced. There are no specific serological markers for NCGS although nearly half of patients are positive for antigliadin IgG antibodies. Since small intestinal biopsy is normal, the double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) and an exclusion of wheat allergy or coeliac disease are necessary for diagnosis. The pathogenesis is still unclear although immunology may play a role in its pathogenesis. This review will summarize our current knowledge about non-coeliac gluten sensitivity and outline pathogenic and epidemiological differences between NCGS and coeliac disease.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Non-coeliac gluten sensitivity; Coeliac disease; Gluten-related disorders

Meng J, Xie CE, Li JX. Advances in research of non-coeliac gluten sensitivity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 427-433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/427.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.427>

## 摘要

非麦胶肠病性的麦胶敏感(non-coeliac gluten sensitivity, NCGS)是一种新近才被认识到的疾病, 本病临床表现为多种消化系症状以及一些肠外症状, 在与麦胶相关的疾病谱中, NCGS很可能是患病率最高的一种。其临床症状在去除食物中的麦胶后减轻或消失, 再次进食含麦胶食物后症状复发, 尽管有近半数的患者血清抗麦胶蛋白抗体阳性, 目前尚没有诊断本病的特异性生物标志, 小肠黏膜活检通常正常, 本病的诊断依赖双盲, 有安慰剂对照的食物诱发实验, 同时需要除外麦胶肠病和小麦过敏。本病的发病机制和自然转归尚不明确。本文综述了当前对NCGS的最新认识以及本病在发病机制, 流行病学等方面与麦胶肠病的差异。

© 2013版权归Baishideng所有。

**关键词:** 非麦胶肠病性麦胶敏感; 麦胶肠病; 麦胶相关疾病

孟捷, 谢春娥, 李军祥. 非麦胶肠病性麦胶敏感的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(5): 427-433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/427.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.427>

## 0 引言

在麦胶相关疾病中, 非麦胶肠病性麦胶敏感(non-coeliac gluten sensitivity, NCGS)是近期才被认识的, 非麦胶肠病性麦胶敏感有广泛的临床表现, 患者常常在进食麦胶后短期内出现肠易激综合征(irritablebowelsyndrome, IBS)样症状和肠外表现, 去除食物中的麦胶症状改善消失, 再次进食麦胶症状复发。尽管有不到50%的患者抗麦胶蛋白IgG抗体检测为阳性, 本病目前尚缺

## ■背景资料

非麦胶肠病性的麦胶敏感(NCGS)是一种新近才被认识到的疾病, 本病临床表现为多种消化系症状以及一些肠外症状, 在与麦胶相关的疾病谱中, NCGS很可能是患病率最高的一种。

## ■同行评议者

马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科

## ■创新盘点

本文对NCGS进行系统的综述,并且比较了本病在发病机制,流行病学等方面与麦胶肠病的差异。

乏特异性的诊断标志物,小肠黏膜活检没有麦胶肠病特征性的小肠绒毛萎缩。本病自然史不明确,不清楚该病是暂时性的还是慢性的,是否与其他麦胶相关疾病会相互转化。病因尚未明确,有研究显示本病有自身免疫的激活。

## 1 麦胶与麦胶相关疾病

麦胶是小麦和其他谷物如黑麦、大麦、燕麦等含有的结构蛋白质,可被划分为2组:醇溶麦胶蛋白gliadin和麦谷蛋白glutenin,当面粉与水混合时形成3D网格结构,赋予面团弹性和黏性<sup>[1,2]</sup>。醇溶蛋白是一组富含脯氨酸和谷氨酰胺的蛋白,是麦胶中主要毒性成分,这些蛋白在胃肠道中不能被消化,通过连蛋白zonulin途径使细胞骨架重构,破坏紧密连接,导致小肠黏膜通透性增高,醇溶蛋白的毒性作用还减少小肠黏膜上皮细胞的纤维肌动蛋白F-actin,抑制上皮细胞生长,诱导凋亡<sup>[3-5]</sup>。

世界上大多数人口的主食中都含有麦胶,小麦是麦胶蛋白的主要来源,世界上小麦品种大约有25 000种,研究发现在的小麦品种和1个世纪前的相比,含有更多导致免疫反应的麦胶蛋白<sup>[6]</sup>。传统的乳酸菌酵母发酵方法可以减少毒性麦胶蛋白的含量,但是近些年来烘焙业为缩短发酵时间而采用的添加化学品的高效食品发酵剂造成烘焙制品中含有更多的毒性麦胶蛋白<sup>[7-9]</sup>。与麦胶相关的疾病有很多,包括已被广泛认识的麦胶肠病(coeliac disease, CD)、小麦过敏、疱疹性皮炎、一些神经系统疾病(例如麦胶共济失调,麦胶周围神经病变<sup>[10,11]</sup>),还包括一些精神疾病如精神分裂症、急性躁狂、双向情感障碍<sup>[12]</sup>。麦胶相关疾病中研究最为充分的是麦胶肠病,麦胶肠病的概念近年已经发生巨大变化,以往认为麦胶肠病只是一种吸收不良疾病,现在认为是一种具有消化系和肠外表现的综合征<sup>[13]</sup>。对麦胶肠病认识的变化要归因于新的诊断方法,如特异性自身抗体的检测和病理学评估,麦胶肠病可能只是麦胶相关疾病谱的冰山一角。

非麦胶肠病性麦胶敏感也曾被称为非麦胶肠病性麦胶不耐受,麦胶过敏,麦胶敏感,以往相关命名和术语较混乱,有将麦胶肠病等同于麦胶敏感,还有一些文献将与进食麦胶相关疾病统称为麦胶敏感,2011年在奥斯陆召开了麦胶肠病国际研讨会,会议共识意见澄清了目前文献中含混的术语,称为奥斯陆定义<sup>[14]</sup>,该定义明确指出,与进食麦胶相关的疾病统称为麦

胶相关疾病,不再使用“麦胶不耐受”这一术语,明确了非麦胶肠病性麦胶敏感Non-coeliac gluten sensitivity这一病名。

非麦胶肠病性麦胶敏感一直困扰临床医生,很早就有报道一些患者其临床症状的出现、减轻和消失与进食麦胶相关,但又不符合小麦过敏和麦胶肠病的诊断标准<sup>[15]</sup>。肠黏膜活检没有CD的肠黏膜损害和小肠绒毛萎缩等病理表现,部分患者可能有抗麦醇溶蛋白抗体(anti-gliadin antibody, AGA)阳性,但是CD的特异性抗体抗组织谷氨酰胺抗体(anti-tissue transglutaminase antibodies, tTGAs),抗肌内膜抗体IgA(IgA-anti-endomysium antibody, IgA-EMA)为阴性,其肠道症状因为类似IBS,常被诊断为IBS。这些患者被留在无主之地,以往免疫科和消化科医生都未重视该种疾病的存在,这类患者辗转于各科之间,有时还会被转诊到精神科<sup>[16]</sup>。Biesiekierski等<sup>[17]</sup>进行一项双盲对照研究,34名排除了麦胶肠病的IBS患者,经过6 mo的去麦胶饮食症状得到改善,重新给予含麦胶的面包和松饼和安慰剂对照,1 wk后接受含麦胶食物组68%症状加重,安慰剂对照组仅有40%症状加重。麦胶组腹痛,腹胀,疲乏等症状都更重,该研究证明了非麦胶肠病性麦胶敏感的存在。尽管尚未形成权威性的诊断标准,在欧美国家公众有麦胶敏感浓厚兴趣,越来越多自认为有食物敏感的人未经医生确诊麦胶相关疾病就主动选择去麦胶食物(gluten free diet, GFD)<sup>[18]</sup>,在欧美很多国家都可买到GFD,仅在美国据路透社网上报道2011年GFD的市场已达13亿美元,预计2015年接近17亿美元,甚至大型快餐连锁店Subway都为消费者提供GFD的选择,但相比之下很多内科医生对其了解甚少<sup>[19]</sup>,可能与食品厂商推广相关概念有关。但是这样未经确诊就采用去麦胶饮食,容易形成含麦胶饮食都有毒有害的错误观念,可能使真正的麦胶肠病漏诊,增加不必要的经济负担,还可能造成其他营养素,如铁、叶酸、钙和维生素B<sub>12</sub>缺乏<sup>[20,21]</sup>。

## 2 流行病学

由于以往没有明确的定义和诊断标准,非麦胶肠病性麦胶敏感的流行病学数据不多,但是一般认为患病率要高于克罗恩病(Crohn disease, CD),大约为CD的6倍,约为6%<sup>[23,24]</sup>。

CD曾经被认为是罕见的疾病,近20年来随着对该病认识的深入,发现患病率远高于预期,麦胶肠病患病率在世界范围内约为

0.5%-1.0%<sup>[25,26]</sup>, 由于很多患者没有明显和典型的临床症状, 实际被确诊的患者只占患病人群的10%-15%, 研究表明近年欧洲北美麦胶肠病患病率在显著增长<sup>[27-29]</sup>。瑞典一项对第二代移民中儿童的麦胶肠病研究发现东亚东南亚第二代移民患病率比来自其他地区第二代移民明显低<sup>[30]</sup>, 我国缺乏相关流行病学和患病率的资料, 尚没有大规模的研究证实东亚国家患病率低, 但有推测随着经济发展, 传统以大米为主食的一些亚洲国家和地区小麦的消费量逐渐增加, 有可能伴随麦胶相关疾病患病率的上升。

非麦胶肠病性麦胶敏感任何年龄均可发病, 成人比儿童多见, 发病的中位年龄为40岁, 像其他功能性胃肠病(包括IBS)一样, 女性患病率高于男性, 12.8%麦胶敏感者一级亲属患有麦胶肠病<sup>[23,31]</sup>。有研究发现腹泻为主型的IBS患者IgA anti-tTG阳性率10.3%高于便秘为主型1.6%和混合型4.2%, 是否在腹泻为主型的IBS患者中存在较高比例的麦胶敏感有待进一步研究<sup>[32]</sup>。

### 3 主要表现

患者常常在进食麦胶后短期内出现症状, 去除食物中的麦胶症状改善消失, 再次进食麦胶症状复发。常见的临床表现为IBS样症状, 包括腹痛、腹胀、排便习惯异常(包括便秘和腹泻), 肠外症状包括头脑不清、头痛、疲乏、肌肉关节疼痛、肢体麻木、皮炎(湿疹、皮疹)、抑郁和贫血。一般患者有至少2项肠外症状, 肠外症状中最常见的是疲乏36%和头脑不清42%<sup>[33]</sup>。麦胶敏感的自然病程尚不清楚, 是否会自愈或转变为麦胶肠病尚待研究。

### 4 诊断

由于缺乏特异性的生物标志物, 非麦胶肠病性麦胶敏感的诊断依靠对临床表现的判断, 同时排除小麦过敏和麦胶肠病, 去除麦胶饮食会显著改善临床症状甚至使IBS样症状和肠外症状都完全消失, 食物中再次引入麦胶引起症状复发。因为不能排除去麦胶饮食的安慰剂作用, 双盲的, 安慰剂对照的麦胶激发实验能更准确地观察症状。

### 5 鉴别诊断

诊断麦胶敏感需要排除小麦过敏(wheat allergy)和CD。

5.1 小麦过敏 小麦过敏是一种免疫介导的对小

麦蛋白成分的过敏<sup>[34]</sup>, 与麦胶肠病不同, 小麦过敏由IgE介导, 通常在暴露后数分钟到数小时发病。小麦过敏可以通过呼吸道、皮肤、胃肠道暴露引发病状, 症状可表现在口鼻咽喉、气道、消化系和皮肤。胃肠道症状主要有: 胃肠痉挛、恶心、呕吐、胀气、腹泻和腹部疼痛, 与麦胶肠病, 或麦胶敏感不易区分。根据致敏原暴露的途径和免疫发生的机制可以分为以下几类: (1)经典的食物过敏可以影响皮肤胃肠道、呼吸道; (2)小麦依赖运动诱发过敏反应; (3)职业性哮喘(面点师)和鼻炎; (4)接触性皮炎。

以往对小麦过敏了解较多的是呼吸道过敏, 在很多国家面点师哮喘是常见的职业病性过敏, 和吸入小麦面粉的粉尘有关, 诊断通常依赖皮肤划痕症, 血清中特异的IgE抗体<sup>[35]</sup>。通过分析患者血清中的IgE抗体, 发现小麦蛋白中的过敏原, 包括 $\alpha$ 淀粉酶抑制剂, 小麦胚芽凝集素, 过氧化物酶, 脂质转移蛋白和IgE结合<sup>[36]</sup>。其中过氧化物酶和脂质转移蛋白还与进食途径的小麦过敏有关。进食引发的小麦过敏可以分为2类: 小麦依赖运动诱发过敏反应(wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis, WDEIA)是一种已被明确定义的综合征<sup>[37]</sup>, 由小麦蛋白中的特定成分 $\omega$ -5 gliadin引起, 在进食小麦后运动发生, 临床症状较轻的仅出现荨麻疹, 重者可以发生过敏性休克; 其他进食引发的小麦过敏包括异位性皮炎, 荨麻疹, I型变态反应和一组小麦蛋白相关<sup>[38]</sup>。

小麦过敏主要的诊断方法是皮肤划痕试验和血清特异IgE抗体, 这些方法的阳性预测值为75%, 诊断方法特异性不高, 因为常常存在与花粉的交叉反应, 很多皮肤划痕试验使用的试剂只含有小麦蛋白中的水溶、盐溶成分, 而不包括非水溶的麦胶蛋白成分, 使用未经加工的小麦做皮肤划痕试验或能克服这一问题, 近些年来小麦蛋白中的过敏原成分逐渐被分离鉴别, 提高了IgE分析的准确性。

小麦过敏多于婴幼儿时期起病, 罕有青春期或成年后起病的, 对小麦过敏的儿童常常还同时对其他食物过敏, 尽管在发生过敏性休克可能危及生命, 急性反应得到有效治疗后一般不会对器官和组织造成永久损害。小麦过敏去除食物中的小麦和相关制品可以避免发作, 与麦胶肠病不同, 不需要限制其他含醇溶蛋白的谷物, 例如大麦、黑麦、燕麦, 发作时应用抗组胺药物和皮质激素治疗有效。

5.2 麦胶敏感与麦胶肠病的不同特点 CD是具

### ■应用要点

本病与肠易激综合征(IBS)有部分重叠, 有研究发现去麦胶饮食可以改善部分肠易激患者的症状, 对NCGS进行深入研究, 有利于指导临床对本病的诊治。



## ■同行评价

本文内容比较重要, 并提供了较充足有意义的信息, 研究内容新颖, 对临床医生认识和诊断该疾病有一定帮助。

有遗传易感性的人员暴露于麦胶后, 激活了细胞介导(T细胞)和体液(B细胞)免疫反应的结果。Verdu等<sup>[16]</sup>提出一种假说: 具有基因易感性的人在其他导致肠道黏膜通透性发生改变的因素影响下失去了对麦胶的免疫耐受, 一部分人发展成为麦胶敏感, 对去麦胶饮食有症状反应, 抗组织谷氨酰胺抗体tTGAs阴性, 黏膜活检有淋巴细胞浸润, 另一部分人有抗组织谷氨酰胺抗体tTGAs阳性, 黏膜有淋巴细胞浸润, 但没有肠绒毛萎缩, 这部分人是潜在的麦胶肠病患者, 其中一部分出现肠绒毛萎缩, 成为CD, 一部分麦胶肠病患者发展为肠病相关的淋巴瘤, 但目前没有证据表明麦胶敏感会转变为麦胶肠病。

麦胶肠病患者症状的出现是缓慢的, 通常在暴露后数月到数年, 但也有长期坚持去麦胶饮食的患者偶然进食麦胶后马上出现呕吐、腹痛等症状。未坚持去麦胶饮食的成年CD患者中10%-15%会合并消化系恶性肿瘤, 尤其是淋巴瘤<sup>[39]</sup>, 麦胶敏感者是否与CD一样更易发生小肠淋巴瘤和其他胃肠道肿瘤也不明确。

**5.2.1 免疫:** CD的发病与固有免疫和适应性免疫均相关, 而麦胶敏感更多与固有免疫的激活有关<sup>[40]</sup>, 与CD和对照组相比, 麦胶敏感患者的固有免疫的生物标志物TLR(Toll-like receptor)2表达明显升高。TLR4转录的表达也显著升高, 适应性免疫的标记白介素-6(interleukin-6, IL-6)、T-helper-1 cytokine IFN- $\gamma$ 、IL-17和IL-21在CD表达升高, 但在麦胶敏感者肠黏膜表达没有明显升高, 麦胶敏感者与麦胶肠病者相比, 天然调节T细胞Treg cell的标志FOXP3的表达明显减少<sup>[38]</sup>。

**5.2.2 肠黏膜上皮屏障:** 在麦胶肠病的病理机制中肠黏膜上皮的损伤通透性升高是关键的一环, 通透性升高导致相关自身抗原进入肠黏膜上皮诱发自身免疫反应。与麦胶肠病不同, 乳果糖/甘露醇试验检测肠黏膜通透性, 麦胶敏感者不伴有肠道通透性升高, Biesiekierski等<sup>[33]</sup>使用双糖吸收实验检测肠道通透性, 麦胶敏感者在麦胶食物激发实验前后未发现明显变化。还有研究显示与健康对照组相比, 麦胶敏感者肠道通透性是降低的, PCR技术分析麦胶敏感者有紧密连接蛋白claudin CLDN4表达的升高<sup>[40]</sup>。

**5.2.3 合并其他自身免疫疾病:** 麦胶肠病患者胰岛素依赖性1型糖尿病、自身免疫性甲状腺疾病、Sjögren's综合征、自身免疫性肝病等自身免疫性疾病发病率明显升高<sup>[41,42]</sup>, 麦胶敏感者合并其他自身免疫疾病要少于麦胶肠病患者,

Volta等<sup>[23]</sup>的研究中78个麦胶敏感者中没有合并1型糖尿病患者, 仅有一例合并自身免疫性甲状腺炎, 而麦胶肠病患者中合并1型糖尿病和自身免疫性甲状腺炎分别为5%和19%。

**5.2.4 血清标志物:** 约50%麦胶敏感者抗麦胶蛋白抗体AGA阳性<sup>[23,43]</sup>, 这其中主要是IgG型AGA, 而IgA型AGA阳性不足10%。麦胶敏感者的IgG型AGA阳性率高于肠易激患者(20%)和普通人群(2%-9%)<sup>[44]</sup>; 麦胶敏感者IgA tTGA、IgA EmA均为阴性, 而在麦胶肠病患者中接近100%<sup>[23]</sup>。

**5.2.5 病理:** 约60%的麦胶敏感者肠黏膜属于Marsh分类<sup>[45,46]</sup>的0期, 剩下的40%患者上皮内淋巴细胞数量低于40%, 属于Marsh1期, 但是1期病变并非麦胶相关疾病特有, 一些自身免疫疾病, 例如桥本氏甲状腺炎、1型糖尿病、肠道感染(细菌、病毒、寄生虫)、幽门螺杆菌感染、乳糖不耐受, 食物过敏和免疫力低下均可见到, 有研究发现麦胶敏感者结肠和十二指肠黏膜活检存在嗜酸细胞浸润<sup>[47]</sup>。CD的典型病理表现为小肠绒毛的萎缩, 属于Marsh分类的2和3期。

**5.2.6 遗传:** 基因易感性在麦胶肠病发病起到关键作用, 已知CD的发病与人类白细胞抗原HLA II类基因密切相关, 在麦胶肠病中接近100%, 约95%CD患者HLA-DQ2阳性, 其余5%患者HLA-DQ8阳性。高加索人中约30%携带HLA-DQ2等位基因, 这提示HLA-DQ2或HLA-DQ8分子表达对于疾病发生虽不是决定性的, 但却是必要的<sup>[48]</sup>。在麦胶敏感者中HLA-DQ2和/或HLA-DQ8阳性比例仅略高于正常人, 普通人群为30%<sup>[23]</sup>。

**5.2.7 心理:** 麦胶敏感没有泛躯体化倾向, 个性与生活质量与CD患者无差异。但是去除麦胶饮食后重新在食物中引入麦胶发现麦胶敏感者比麦胶肠病者临床症状更多<sup>[49]</sup>。

## 6 治疗

和CD一样, 应当改变饮食习惯尽可能减少麦胶摄入, 谷物例如荞麦、大米、玉米、小米, 蔬菜例如藜麦、黄豆都可作为含麦胶食物的替代品<sup>[22]</sup>。由于目前对非麦胶肠病性的自然病程和转归尚不清楚, 尚不知麦胶敏感者是否需要像CD患者一样终生严格遵循去麦胶食谱, 有学者建议至少遵循去麦胶食谱1-2年再考虑在食物中重新引入麦胶<sup>[43]</sup>。还有学者提出这种非麦胶肠病性的麦胶敏感可能是由不同病因引起的有相同表现的综合征, 如果确实如此, 治疗应当找到根本的病因, 针对病因治疗<sup>[50]</sup>。

## 7 结论

随着对麦胶相关疾病研究, 目前发现麦胶相关疾病的发病率远比以往认识的高, 其中对CD的研究相对比较深入, 对麦胶相关疾病谱中的其他疾病的研究刚刚起步, 非麦胶肠病的麦胶敏感可能是该疾病谱中最常见的一类疾病, 非麦胶肠病的麦胶敏感具有麦胶肠病一些特点, 临床症状类似IBS, 诊断主要依赖双盲的, 安慰剂对照的麦胶激发实验, 同时排除麦胶肠病和小麦过敏, 诊断费时费力, 未来的研究需要寻找本病的特异性生物标志以便快速诊断; 目前研究显示本病的发病与免疫相关, 免疫机制在发病中的作用需要进一步研究. 本病与IBS有部分重叠, 有观察发现去麦胶饮食可以改善部分肠易激患者的症状, 是否麦胶摄入会通过影响肠道的免疫, 肠道菌群而诱发IBS也值得深入研究.

## 8 参考文献

- Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol* 2007; 24: 115-119 [PMID: 17008153 DOI: 10.1016/j.fm.2006.07.004]
- Shewry PR, Halford NG, Belton PS, Tatham AS. The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2002; 357: 133-142 [PMID: 11911770 DOI: 10.1098/rstb.2001.1024]
- Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu MP, Di Pierro MR, Drago S, Congia M, Fasano A. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut* 2003; 52: 218-223 [PMID: 12524403]
- Dolfini E, Roncoroni L, Elli L, Fumagalli C, Colombo R, Ramponi S, Forlani F, Bardella MT. Cytoskeleton reorganization and ultrastructural damage induced by gliadin in a three-dimensional in vitro model. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7597-7601 [PMID: 16437684]
- Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A, Thakar M, Iacono G, Carroccio A, D'Agate C, Not T, Zampini L, Catassi C, Fasano A. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 408-419 [PMID: 16635908 DOI: 10.1080/00365520500235334]
- van den Broeck HC, de Jong HC, Salentijn EM, Dekking L, Bosch D, Hamer RJ, Gilissen LJ, van der Meer IM, Smulders MJ. Presence of celiac disease epitopes in modern and old hexaploid wheat varieties: wheat breeding may have contributed to increased prevalence of celiac disease. *Theor Appl Genet* 2010; 121: 1527-1539 [PMID: 20664999 DOI: 10.1007/s00122-010-1408-4]
- Gobbetti M, Giuseppe Rizzello C, Di Cagno R, De Angelis M. Sourdough lactobacilli and celiac disease. *Food Microbiol* 2007; 24: 187-196 [PMID: 17008163 DOI: 10.1016/j.fm.2006.07.014]
- Rizzello CG, De Angelis M, Di Cagno R, Camarca A, Silano M, Losito I, De Vincenzi M, De Bari MD, Palmisano F, Maurano F, Gianfrani C, Gobbetti M. Highly efficient gluten degradation by lactobacilli and fungal proteases during food processing: new perspectives for celiac disease. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 4499-4507 [PMID: 17513580 DOI: 10.1128/AEM.00260-07]
- De Angelis M, Cassone A, Rizzello CG, Gagliardi F, Minervini F, Calasso M, Di Cagno R, Francavilla R, Gobbetti M. Mechanism of degradation of immunogenic gluten epitopes from *Triticum turgidum* L. var. durum by sourdough lactobacilli and fungal proteases. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76: 508-518 [PMID: 19948868 DOI: 10.1128/AEM.01630-09]
- Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 560-563 [PMID: 11971034]
- Ghazal FA, Singh S, Yaghi S, Keyrouz SG. Gluten ataxia: an important treatable etiology of sporadic ataxia. *Int J Neurosci* 2012; 122: 545-546 [PMID: 22512541 DOI: 10.3109/00207454.2012.683220]
- Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Yolken R. Markers of gluten sensitivity in acute mania: a longitudinal study. *Psychiatry Res* 2012; 196: 68-71 [PMID: 22386570 DOI: 10.1016/j.psychres.2011.11.007]
- Richey R, Howdle P, Shaw E, Stokes T. Recognition and assessment of coeliac disease in children and adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2009; 338: b1684 [PMID: 19474030 DOI: 10.1136/bmj.b1684]
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43-52 [PMID: 22345659 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301346]
- Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980; 79: 801-806 [PMID: 7419003 DOI: S0016508580002168]
- Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1587-1594 [PMID: 19455131 DOI: 10.1038/ajg.2009.188]
- Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J Hum Nutr Diet* 2011; 24: 154-176 [PMID: 21332832]
- Comino I, Real A, Gil-Humanes J, Pistón F, de Lorenzo L, Moreno Mde L, López-Casado MÁ, Lórite P, Cebolla A, Torres MI, Barro F, Sousa C. Codex Alimentarius Commission. Draft revised codex standard for foods for special dietary use for persons intolerant to gluten Joint FAO/WHO Food Standards Programme. WHO; Geneva, Switzerland: 2007
- Ferch CC, Chey WD. Irritable bowel syndrome and gluten sensitivity without celiac disease: separating the wheat from the chaff. *Gastroenterology* 2012; 142: 664-666 [PMID: 22281277 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.01.020]
- Stevens L, Rashid M. Gluten-free and regular foods: a cost comparison. *Can J Diet Pract Res* 2008; 69:

- 147-150 [PMID: 18783640]
- 21 Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. *Nutrients* 2010; 2: 16-34 [PMID: 22253989 DOI: 10.3390/nu20100016]
- 22 Lee AR, Ng DL, Dave E, Ciaccio EJ, Green PH. The effect of substituting alternative grains in the diet on the nutritional profile of the gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet* 2009; 22: 359-363 [PMID: 19519750 DOI: 10.1111/j.1365-277X.2009.00970.x]
- 23 Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, Fiorini E, Caio G. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 680-685 [PMID: 22138844 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182372541]
- 24 Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V, Fasano A. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: 75-80 [PMID: 19940509 DOI: 10.1159/000260087]
- 25 Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002 [PMID: 17087937 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.004]
- 26 Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6036-6059 [PMID: 23155333 DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6036]
- 27 Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, Brantner TL, Kim WR, Phelps TK, Lahr BD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Murray JA. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 88-93 [PMID: 19362553 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.03.059]
- 28 Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhisling RA, Zinsmeister AR, Melton LJ. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 19-27 [PMID: 15017513 DOI: 10.1053/jcgh.2003.50004]
- 29 Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, Lohi O, Bravi E, Gasparin M, Reunanen A, Mäki M. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1217-1225 [PMID: 17944736 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x]
- 30 Ji J, Ludvigsson JF, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Incidence of celiac disease among second-generation immigrants and adoptees from abroad in Sweden: evidence for ethnic differences in susceptibility. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 844-848 [PMID: 21529249 DOI: 10.3109/00365521.2011.579999]
- 31 Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, Ward AM, McCloskey EV, Hadjivassiliou M, Lobo AJ. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 407-413 [PMID: 12655262 DOI: 10.1097/01.meg.0000050023.34359.20]
- 32 Bakhshipour A, Nezam SK, Zakeri Z, Gharibi R, Bahari A, Kaykhaei MA. Coeliac disease in irritable bowel syndrome (Rome III) in Southeast Iran. *Arab J Gastroenterol* 2012; 13: 24-27 [PMID: 22560821 DOI: 10.1016/j.ajg.2012.03.003]
- 33 Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 508-514; quiz 515 [PMID: 21224837 DOI: 10.1038/ajg.2010.487]
- 34 Inomata N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 238-243 [PMID: 19318930 DOI: 10.1097/ACI.0b013e31823832aa5bc]
- 35 Amano M, Ogawa H, Kojima K, Kamidaira T, Suetsugu S, Yoshihama M, Satoh T, Samejima T, Matsumoto I. Identification of the major allergens in wheat flour responsible for baker's asthma. *Biochem J* 1998; 330 (Pt 3): 1229-1234 [PMID: 9494090]
- 36 Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1712-1726 [PMID: 18823308 DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03101.x]
- 37 Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlström J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis-. *Allergol Int* 2009; 58: 493-498 [PMID: 19847096 DOI: 10.2332/allergolint.09-RAI-0125]
- 38 Vorobjova T, Uibo O, Heilman K, Rägo T, Honkanen J, Vaarala O, Tillmann V, Ojakiivi I, Uibo R. Increased FOXP3 expression in small-bowel mucosa of children with coeliac disease and type I diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 422-430 [PMID: 19096978 DOI: 10.1080/00365520802624177]
- 39 Swinson CM, Slavin G, Coles EC, Booth CC. Coeliac disease and malignancy. *Lancet* 1983; 1: 111-115 [PMID: 6129425]
- 40 Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, Stefanile R, Mazzarella G, Tolone C, Russo MI, Esposito P, Ferraraccio F, Carteni M, Riegler G, de Magistris L, Fasano A. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011; 9: 23 [PMID: 21392369 DOI: 10.1186/1741-7015-9-23]
- 41 Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A. Coeliac disease-associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35: 1215-1218 [PMID: 7959226]
- 42 Drastich P, Honsová E, Lodererová A, Jarešová M, Pekáriková A, Hoffmanová I, Tučková L, Tlaskalová-Hogenová H, Spičák J, Sánchez D. Celiac disease markers in patients with liver diseases: a single center large scale screening study. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6255-6262 [PMID: 23180946 DOI: 10.3748/wjg.v18.i43.6255]
- 43 Bizzaro N, Tozzoli R, Villalta D, Fabris M, Tonutti E. Cutting-edge issues in celiac disease and in gluten intolerance. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 279-287 [PMID: 21181303 DOI: 10.1007/s12016-010-8223-1]
- 44 Wahnschaffe U, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 844-850; quiz 769 [PMID: 17553753 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.03.021]
- 45 Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and im-



- munobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-354 [PMID: 1727768]
- 46 Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194 [PMID: 10524652]
- 47 Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, Brusca I, Florena AM, Ambrosiano G, Seidita A, Pirrone G, Rini GB. Non-coeliac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1898-1906; quiz 1907 [PMID: 22825366 DOI: 10.1038/ajg.2012.236]
- 48 Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Cattassi C, Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10: 13 [PMID: 22313950 DOI: 10.1186/1741-7015-10-13]
- 49 Brottveit M, Vandvik PO, Wojniusz S, Løvik A, Lundin KE, Boye B. Absence of somatization in non-coeliac gluten sensitivity. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 770-777 [PMID: 22519894 DOI: 10.3109/00365521.2012.679685]
- 50 Di Sabatino A, Corazza GR. Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility? *Ann Intern Med* 2012; 156: 309-311 [PMID: 22351716 DOI: 10.1059/0003-4819-156-4-201202210-00010]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng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。

# 促结肠动力药物治疗慢性便秘的研究进展

吴霜, 孙桂东, 陈玉根, 吴本升, 杨柏霖

## ■背景资料

我国60岁以上老年人的慢性便秘比率高达15%-20%, 功能性便秘多分为慢传输便秘与出口梗阻型便秘, 目前临床治疗方式主要通过改变生活方式、使用处方或非处方药如容积性泻剂、粪便软化剂、渗透性轻泻剂、刺激性泻剂、栓剂如酚酞和比沙可啶栓、离子通道激活剂等。

吴霜, 吴本升, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029

孙桂东, 陈玉根, 杨柏霖, 南京中医药大学附属医院 江苏省南京市 210029

江苏省六大人才高峰重点课题基金资助项目, No. 2011-WS40  
江苏省中医药管理局课题基金资助项目, No. LZ11042

作者贡献分布: 本综述由杨柏霖与陈玉根设计; 文献搜集由吴霜、吴本升及孙桂东完成; 论文写作由吴本升与吴霜完成; 杨柏霖审核。

通讯作者: 杨柏霖, 副主任医师, 210029, 江苏省南京市汉中路155号, 南京中医药大学附属医院. blyang1971@163.com

收稿日期: 2012-10-17 修回日期: 2013-01-07

接受日期: 2013-01-18 在线出版日期: 2013-02-18

## Colonic motility-promoting agents for treatment of chronic constipation

Shuang Wu, Gui-Dong Sun, Yu-Gen Chen, Ben-Sheng Wu, Bo-Lin Yang

Shuang Wu, Ben-Sheng Wu, the First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Gui-Dong Sun, Yu-Gen Chen, Bo-Lin Yang, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the Great Topic Foundation of Jiangsu Province, China, No. 2011-WS40; and the Foundation of Jiangsu Province Administration of Traditional Chinese Medicine, No. LZ11042

Correspondence to: Bo-Lin Yang, Associate Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. blyang1971@163.com

Received: 2012-10-17 Revised: 2013-01-07

Accepted: 2013-01-18 Published online: 2013-02-18

## Abstract

Chronic constipation (CC) is one of the most common functional gastrointestinal disorders. Possible etiologies for CC include alterations in gastrointestinal motility and secretion. Research efforts in CC have led to the identification of multifactorial and often overlapping etiologies including abnormalities in myenteric neurons, alterations in neurotransmitters and their receptors, and incoordination of the muscles of the pelvic floor or anorectum. In this article, we review the safety and efficacy of colonic motility-promoting agents, such as 5-HT modulators,

motilin agonists, chloride-channel activators, opioid antagonists, uroganylin and GC-2C receptor agonists, in the management of CC.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Chronic constipation; Colonic motility-promoting agents; Curative effect; Safety

Wu S, Sun GD, Chen YG, Wu BS, Yang BL. Colonic motility-promoting agents for treatment of chronic constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 434-439 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/434.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.434>

## 摘要

慢性便秘是最常见的胃肠功能紊乱症状之一, 对患病人群的生活质量有着广泛的影响, 在各国医疗支出中占比例高。便秘受多种肠道动力以及内分泌因素的影响。近年来, 慢性便秘的药物治疗靶点趋向于肠肌层神经、神经传导介质及其受体改变、盆底肌和肛提肌收缩不协调等。本文搜集归纳国内外近年便秘治疗常用药, 尤其是促结肠动力药物, 包括无羟色胺(5-HT)受体激动剂、氯离子通道激活剂、尿鸟苷素和鸟苷酸环化酶-C受体激动剂、阿片拮抗剂等, 就其疗效和安全性综述如下。

© 2013年版权归Baishideng所有。

**关键词:** 慢性便秘; 促结肠动力药物; 疗效; 安全性

吴霜, 孙桂东, 陈玉根, 吴本升, 杨柏霖. 促结肠动力药物治疗慢性便秘的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(5): 434-439 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/434.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.434>

## 0 引言

功能性便秘多分为慢传输便秘与出口梗阻型便秘, 相关数据表明, 全世界便秘患者的发病率2%-27%<sup>[1]</sup>, 且在逐年增长。美国每年花费在通便药物上面的医疗开销约有50亿-80亿美元。慢性便秘发病率: 可能与社会经济地位、女性分娩以及种族差异、环境、年龄等多种因素相关<sup>[2]</sup>。初

## ■同行评议者

蓝宇, 教授, 北京积水潭医院消化科

发便秘多能获得迅速有效的改善, 医生一般建议患者通过改变生活方式(如加大纤维食物的摄入、加大运动量等)、使用处方或非处方药如容积性泻剂(欧车前、甲基纤维素、聚卡波非钙)、粪便软化剂(泻盐或者矿物油)、渗透性轻泻剂(硫酸镁、甘露醇)、刺激性泻剂(番泻叶、蒽醌类)、栓剂如酚酞和比沙可啶栓、离子通道激活剂(鲁比前列酮)等改善便秘症状。但是药物对慢传输便秘和便秘为主的IBS患者的治疗效果和安全性还有待提升, 仅1/4-2/3的患者对医生的治疗满意<sup>[1]</sup>。近年来肠神经系统及慢性便秘的病理生理学研究, 促使了一系列促结肠动力新药的开发与临床应用。

## 1 5-羟色胺

肠神经控制了肠动力和肠道分泌。肠神经系统释放多种神经递质, 包括乙酰胆碱、5-羟色胺(5-HT)、P物质、肠血管缩氨酸、降钙素基因相关肽等<sup>[3]</sup>。5-HT由肠黏膜的嗜铬细胞分泌, 通过众多的受体发挥广泛的生物学效应, 与胃肠道动力密切相关的受体是5-HT<sub>3</sub>和5-HT<sub>4</sub><sup>[4]</sup>。5-HT分泌后, 通过与相关受体的结合, 促进胃肠道动力及传输, 为便秘的治疗提供新的治疗思路<sup>[5]</sup>。

### 1.1 5-HT<sub>4</sub>激动剂

1.1.1 马来酸替加色罗: 替加色罗(HTF-919, HIF-919A, SDZ-HIF-919)是5-HT<sub>4</sub>在肠神经系统的激动剂, 为FDA批准的治疗慢性便秘的两种处方药物之一, 其通过激发神经递质如降钙素基因相关肽从感觉神经元的进一步释放, 减少内脏敏感性, 刺激蠕动反射, 增加结肠动力, 以及促进肠道氯离子的分泌, 从而促使液体向结肠肠腔的转运。替加色罗对提高完整自发性的排便频率有效, 并且排便时不需要过度用力<sup>[6-8]</sup>。与安慰剂相比, 替加色罗对一过性的腹泻有良好的耐受性, 不良反应有头疼、恶心想<sup>[9]</sup>, 罕见而严重的不良反应是严重腹泻以及局部缺血性肠炎<sup>[10]</sup>。尽管替加色罗与钾离子强心通路无相互作用, 不具有西沙比利的强心作用, 但是2006年对18 000例患者用药后回顾性的临床数据评估显示, 替加色罗就安慰剂比较而言, 心血管缺血事件, 包括心肌梗塞、中风、不稳定性心绞痛发生率较高, 现已在临床停用<sup>[11]</sup>。

1.1.2 普卡必利: 普卡必利(R-93877)作为5-HT<sub>4</sub>受体激动剂, 其促蠕动作用只针对结肠, 对胃排空和小肠传输无任何影响, 可以治疗结肠传输时间延迟造成的排便困难。一项包括713例长

期存在慢性便秘患者(91%女性)的随机双盲临床试验表明, 普卡必利2 mg、4 mg在平均给药4 wk后, 31%和28%的患者产生3次/wk或以上的自发性排便, 给药12 wk以后, 该比例为47%和47%( $P<0.01$ ), 对照组为则仅有26%<sup>[12]</sup>。另一项包括1 924例患者的研究证明了上述结果, 与安慰剂对照相比, 连续12 wk服用普卡必利2 mg-4 mg显著改善一系列便秘相关症状, 如腹胀、腹部不适感和排便困难, 患者对肠道功能的满意度能持续至24 mo以上<sup>[1]</sup>。普卡必利安全且易被耐受<sup>[12]</sup>, 不良反应主要有在治疗初期出现头疼、腹痛、腹泻、恶心等不适。两组临床研究均检查了服药患者的24 h动态心电图, 结果显示所有患者均无QT间期超过500 ms、QT增幅超过60 ms的情况, 证实了普卡必利无QT间期延迟的药物不良反应<sup>[13]</sup>。

### 1.2 5-HT<sub>3</sub>受体抑制剂与5-HT<sub>4</sub>受体激动剂组合

1.2.1 莫沙必利: 枸橼酸莫沙必利(AS-4370; TAK-370)是一种具有5-HT<sub>4</sub>受体激动作用的苯酰胺胃动力药, 他能促进肠胆碱能神经元释放乙酰胆碱, 但不阻断钾离子通道和大脑神经细胞膜上的D<sub>2</sub>多巴胺受体<sup>[14]</sup>。他与西沙比利结构类似, 但多巴胺抑制功能较弱, 比西沙比利和胃复安更能促进胃排空<sup>[15]</sup>。莫沙必利同时具有5-HT<sub>3</sub>受体抑制功能, 其主要代谢物脱-4-氟苄莫沙必利具有5-HT<sub>3</sub>受体阻断作用。在一项帕金森便秘患者的临床试验中, 15 mg莫沙必利1次/d服用3 mo, 除了1位患者因上腹部不适退出试验, 其余均能很好的耐受, 所有患者在肠道运动频率以及排便困难方面有明显改善, 研究者认为莫沙必利能缓解帕金森便秘患者的一些症状并无严重不良反应<sup>[14]</sup>。

1.2.2 伦扎必利: 伦扎必利是新型5-HT<sub>3</sub>受体抑制剂与5-HT<sub>4</sub>受体激动剂, 刺激结肠收缩, 改善肠易激综合征(irritablebowelsyndrome, IBS)患者的便秘症状<sup>[16]</sup>。近期一项伦扎必利对IBS便秘患者的临床研究发现, 伦扎必利改善了粪便性状, 增加了肠动力, 但是没有缓解IBS患者腹痛不适的症状<sup>[17]</sup>。研究表明, 伦扎必利对肠功能以及结肠传输有显著的改善, 但起对小肠传输和胃排空没有影响<sup>[16]</sup>。有研究证明伦扎必利对IBS男女不同性别的患者疗效存在差别<sup>[18]</sup>。在一项三期安慰剂对照双盲试验中, 对1 798例女性IBS-便秘型患者的12 wk研究中发现, 伦扎必利2 mg bid或者4 mg, 1次/d与安慰剂对照, 结果显示仅5%和6%的患者有效。

## ■ 研发前沿

国内便秘诊疗指南将便秘分为慢传输型便秘、出口梗阻型便秘、混合型便秘。而出口梗阻型便秘的治疗目前多依赖于心理疗法及生物负反馈治疗, 慢传输型便秘的药物治疗是近年来国内外研究的热点, 本文主要从促进结肠动力这一研究目标入手, 归纳罗列近年来市面上常见的促结肠动力药物的不同治疗靶点, 总结这些药物的安全性及疗效性。



## ■相关报道

Tack认为, 结肠传输减慢可能是排便紊乱的结果, 那么缩短结肠传输时间, 促进结肠动力可以作为治疗便秘的关键手段. 普卡必利是高度选择性的5-HT<sub>4</sub>受体, 对靶受体具有高度选择性. 其不良反应轻微, 对高龄阿片类药物依赖性便秘及严重慢性便秘的女性疗效甚优.

1.3 5-HT<sub>3</sub>受体激动剂 Pamosetrag(DDP-733; MKC-733)是治疗IBS-C(以便秘为主要症状的IBS患者)和夜间胃食管返流病的5-HT<sub>3</sub>受体激动剂<sup>[19]</sup>. 关于此药的临床数据较为有限, 但是在健康人群的一项研究表明该药能加速小肠传输, 延缓胃排空<sup>[20]</sup>. 亦有研究证明该药能改善便秘患者的症状, 研究表明DDP733, 3次/d, 1.4 mg/次是理想耐受剂量, 与安慰剂组对比临床有效率为54%、15%<sup>[19]</sup>.

## 2 胃动素

胃动素是一个由内分泌Mo细胞分泌的22个氨基酸组成的直链多肽, 他通过激活来源于胃肠平滑肌细胞和肠神经系统的G-蛋白和胃动素受体来刺激胃肠动力<sup>[21]</sup>. 临床和药理学研究证明大环内酯类抗菌素(红霉素), 一种胃动素受体兴奋剂, 能加速胃轻瘫患者的胃排空, 刺激禁食状态小肠的肌电迁移<sup>[22]</sup>. 最初对胃动素的研究仅局限于近端胃肠道运动. 最近, 结肠胃动素受体激动剂的研究有了新进展, 研究显示胃动素受体在结肠表达, 胃动素能刺激人结肠平滑肌收缩, 促进肠蠕动<sup>[23]</sup>.

## 3 氯离子通道激活剂: 鲁比前列酮(SPI-0211, RU-0211)

已知存在9种氯离子通道<sup>[24]</sup>, 最被人熟知的是囊性纤维化跨膜电导调节体(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), 一种分布于肠上皮细胞的cAMP氯离子通道. 2型和3型的氯化物通道是容量调节通道, 由非哺乳类和哺乳类的胃肠细胞和肝细胞表达, 这些通道负责了多种活动, 包括细胞内的pH值调节、膜电位平衡、炎性细胞外渗、上皮氯离子传输和分泌液体, 氨基酸渗透转运膜和细胞增殖. 尤其是氯离子2通道已被发现存在于肠腔壁细胞、小肠和大肠上皮细胞, 显微镜学将氯离子2通道定位于人类肠上皮细胞的顶膜<sup>[25]</sup>. 也有证据表明豚鼠的末端结肠上皮细胞存在氯离子转运通道<sup>[25]</sup>, 有人认为氯离子2通道是末端结肠基底膜的氯离子转出通道, 这将提供一个上皮细胞的顶面和基底外围互串研究机制.

近期研究发现鲁比前列酮(一种二环脂肪酸), 可以激活2型氯离子通道(CIC-2), 增加肠液的分泌和肠道的运动, 从而增加排便, 减轻慢性特发性便秘的症状, 且不改变血浆中钠和钾的浓度. 最初并不被认为该药机制与CFTR通道相

互作用<sup>[26]</sup>, 但是, 近期一项研究发现鲁比前列酮促进氯离子和肠液的分泌是依赖于激活CFTR后完成的<sup>[27]</sup>, 这将他的作用效果局限于与囊性纤维化有关的肠道疾病. 该药来源于前列腺素E1的代谢<sup>[26,28]</sup>. 与前列腺素不同的是, 他不刺激平滑肌收缩, 而是选择性的作用于氯离子2型通道来激活刺激氯离子分泌. 氯离子过度分泌将引起钠离子的被动分泌, 导致等渗液体进入肠腔<sup>[29]</sup>. 有人认为肠液分泌的刺激将会导致肠道动力的增加, 一旦等渗溶液进入肠腔, 结肠将再吸收这些多余的水分, 而产生频繁的肠道运动. 有人推测肠道液体体积的增加将减少腹部不适, 疼痛以及腹胀症状, 软化大便. 一项多中心双盲对照研究确认了这个推测, 证明鲁比前列酮与安慰剂对照相比, 能被很好的耐受并且缓解便秘症状. 鲁比前列酮最常见的不良反应是恶心<sup>[30]</sup>. 有研究证实了鲁比前列酮较安慰剂而言, 对便秘患者的治愈率高达百分之百<sup>[31]</sup>.

## 4 尿鸟苷素和鸟苷酸环化酶-C受体激动剂: 利那洛肽

尿鸟苷素是主要由肠道分泌的肽激素, 他与肠上皮细胞中GC-C(鸟苷酸环化酶-C受体肽激动剂)受体联合发挥功效, GC-C(是一种耐热肠毒素)在肠黏膜细胞中特异性表达<sup>[32,33]</sup>. 鸟苷素和尿鸟苷素激活, 调节肠道水、电解质的动态平衡, 促进液体流动至肠管, 使粪便在下消化道传输加快, 从而促进排便<sup>[34]</sup>.

利那洛肽醋酸盐(MD-1100)是治疗IBS便秘和慢性便秘的新兴药物. 为肠上皮细胞尿鸟苷酸环化酶C受体肽激动剂. 在大鼠模型中, 口服给予该药能刺激氯离子和碳酸氢盐进入肠管, 从而促进肠液分泌加快胃肠动力<sup>[35]</sup>. 一项随机双盲安慰剂对照试验评估了利那洛肽口服给药的疗效, 两组共36例IBS的女性便秘患者分别给予100 μg和1 000 μg的利那洛肽, 1 000 μg显著加速了结肠运动并改善了肠道功能. 不良反应主要是腹泻和消化不良<sup>[36]</sup>.

## 5 阿片拮抗剂: 甲基纳曲酮和爱维莫潘

近年来, 应用阿片类药物氢可酮和氧可酮治疗慢性非肿瘤性疼痛几乎呈指数倍增长<sup>[26]</sup>. 大多数阿片拮抗剂能通过血脑屏障<sup>[37]</sup>, 减轻阵痛效果并产生阿片药物撤退性反应. 这类药物易导致阿片依赖性肠功能紊乱和术后肠梗阻, 而且目前临床常用的泻药对此类药物产生的便秘疗效较

差<sup>[38]</sup>。甲基纳曲酮和爱维莫潘是新近研发用来治疗阿片药物肠功能失调和肠梗阻的阿片拮抗剂。

**5.1 溴化甲基纳曲酮(MNTX; MOA-728)** 溴化甲基纳曲酮(MNTX; MOA-728)是一种钠曲酮四代阿片拮抗剂。钠曲酮不能通过血脑屏障。因此,他可以预防外围阿片类聚合酶链副反应并且保持中心镇痛作用<sup>[39-41]</sup>。该药已经在正常人群、美沙酮依赖性慢性便秘患者、老年性便秘、阿片药物导致的肠道功能紊乱患者以及术后肠梗阻患者中进行了临床试验。在一期和二期健康受试者,口服与静脉给药均能在不影响止痛效果的同时改善阿片药物诱导的肠动力延迟<sup>[42]</sup>。二期临床试验显示,长期接受阿片药物治疗患者的盲肠传输时间缩短至52 min<sup>[43]</sup>。在三期临床试验中,甲基纳曲酮皮下静注能获得同样的疗效<sup>[44]</sup>。一项双盲安慰剂对照试验研究结果显示,甲基纳曲酮静脉注射治疗结肠次全切除术后肠梗阻患者,治疗组较安慰剂组具有较早的自发性肠道蠕动并且能较早地自主排气<sup>[39]</sup>。最常见的不良反应是腹部不适,气胀和恶心,与安慰剂对照分别是17%、13%、11% vs 13%、7%、7%以及剂量相关或剂量依赖的一过性直立性低血压<sup>[45]</sup>。

**5.2 爱维莫潘(ADL-8-2698; LY-24636)** 爱维莫潘是选择性的阿片受体抑制剂,是近年用于治疗急性术后肠梗阻和改善阿片类药物引起的胃肠传输延迟的主要药物<sup>[46]</sup>。因其对阿片受体有更高的亲和力,所以比甲基纳曲酮更为有效<sup>[46]</sup>。2006-11美国批准爱维莫潘作为术后肠梗阻的主要治疗药物;2008-05 FDA又重新修订了用药风险评估和缓解策略,确定该药促进了结肠或小肠部分切除术后胃肠道功能的恢复。除此之外,研究表明爱维莫潘能在不影响阿片类药物止痛效果的同时改善阿片类药物引起的胃肠道动力传输抑制<sup>[46]</sup>。结肠首次术后运动时间提前,平均每周的肠道活动次数极大地增加<sup>[47]</sup>。但是,欧洲进行的试验未能复制爱维莫潘在减少术后肠梗阻的临床疗效<sup>[48]</sup>。而荟萃分析结果显示爱维莫潘能够预防术后肠梗阻的发生,且6 mg与12 mg剂量组疗效相同。该荟萃分析结果同时显示甲基纳曲酮和爱维莫潘在治疗阿片药物诱导的胃肠传输时间延长和便秘为主症的患者中有效<sup>[49]</sup>。

## 6 结论

功能性便秘的药理生理学在过去的十年有了很大的进步。如今,更多研究证明了5-HT抑制剂和激动剂的复合剂的有效性,他在治疗

IBS和便秘等胃肠功能紊乱方面潜在新兴靶点正被进一步挖掘。研究多着重于对5-HT再吸收转运载体及其在5-HT新陈代谢中的作用。转运蛋白更为精确的调控胃肠道对5-HT生物利用度,同时使肠功能趋于正常化。而新生代药物研究趋向于基因组学领域,包括氯离子通道激活剂、GC-2C激动、阿片受体激动剂和抑制剂等,促使肠道功能紊乱的治疗从个体化走向标准化。

## 7 参考文献

- 1 Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckstaens G, Kamm MA, Simren M, Galmiche JP, Fried M. Diagnosis and treatment of chronic constipation—a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 697-710 [PMID: 21605282 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x]
- 2 American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 Suppl 1: S1-S4 [PMID: 16008640]
- 3 Bueno L, Fioramonti J, Delvaux M, Frexinos J. Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations. *Gastroenterology* 1997; 112: 1714-1743 [PMID: 9136853 DOI: 10.1016/S0016-5085(97)70056-8]
- 4 Lesurtel M, Soll C, Graf R, Clavien PA. Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 940-952 [PMID: 18080089 DOI: 10.1007/s00018-007-7377-3]
- 5 Talley NJ. Review article: 5-hydroxytryptamine agonists and antagonists in the modulation of gastrointestinal motility and sensation: clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 273-289 [PMID: 1600046 DOI: 10.1111/j.1365-2036.1992.tb00050.x]
- 6 Camilleri M. Review article: tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 277-289 [PMID: 11207504]
- 7 Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, McKinnis S, Thomforde G. Tegaserod accelerates orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: 463-468 [PMID: 10702196 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70251-70254]
- 8 Degen L, Matzinger D, Merz M, Appel-Dingemanse S, Osborne S, Luchinger S, Bertold R, Maecke H, Beglinger C. Tegaserod, a 5-HT<sub>4</sub> receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1745-1751 [PMID: 11683688 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01103.x]
- 9 Johanson JF, Wald A, Tougas G, Chey WD, Novick JS, Lembo AJ, Fordham F, Guella M, Nault B. Effect of tegaserod in chronic constipation: a randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 796-805 [PMID: 15354280]
- 10 Woollorton E. Tegaserod (Zelnorm) for irritable bowel syndrome: reports of serious diarrhea and intestinal ischemia. *CMAJ* 2004; 170: 1908 [PMID: 15210635 DOI: 10.1503/cmaj.1040882]
- 11 Tegaserod: withdrawal from the world market. A treatment for constipation with cardiovascular adverse effects. *Prescrire Int* 2008; 17: 112-113 [PMID:

## ■创新盘点

本文从造成慢性便秘可能的分子生物病因学角度出发,总结出不同病因下可选择的药物,系统阐述了目前促进结肠动力的药物治疗手段。

## ■应用要点

本文在实际应用中可以直接用于指导治疗慢传输便秘, 针对患者的不同情况, 如性别差异, 有无手术史, 蒽醌类泻药服用时间的长短, 自身基础疾病的不同, 年龄差异等等, 选择相应的治疗药物, 从而达到将不良反应调控至最低, 来改善便秘促进排便的目的。

- 18630355]
- 12 Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008; 358: 2344-2354 [PMID: 18509121]
- 13 Mendzelevski B, Ausma J, Chanter DO, Robinson P, Kerstens R, Vandeplassche L, Camm J. Assessment of the cardiac safety of prucalopride in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled thorough QT study. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 203-209 [PMID: 21848574 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04088.x.]
- 14 Liu Z, Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Asahina M, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Hattori T. Mosapride citrate, a novel 5-HT<sub>4</sub> agonist and partial 5-HT<sub>3</sub> antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Mov Disord* 2005; 20: 680-686 [PMID: 15719424 DOI: 10.1002/mds.20387]
- 15 Schmitt EC, Pigatto PD, Boneschi V, Bubola D, Finzi AF. Pyoderma gangrenosum treated with low-dose cyclosporin. *Br J Dermatol* 1993; 128: 230-231 [PMID: 8457463 DOI: 10.2165/00003495-200868070-00007]
- 16 Camilleri M, McKinzie S, Fox J, Foxx-Orenstein A, Burton D, Thomforde G, Baxter K, Zinsmeister AR. Effect of renzapride on transit in constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 895-904 [PMID: 15476153 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00391-X]
- 17 George AM, Meyers NL, Hickling RI. Clinical trial: renzapride therapy for constipation-predominant irritable bowel syndrome--multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study in primary healthcare setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 830-837 [PMID: 18284648 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03649.x]
- 18 Spiller RC, Meyers NL, Hickling RI. Identification of patients with non-d, non-C irritable bowel syndrome and treatment with renzapride: an exploratory, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3191-3200 [PMID: 18465239 DOI: 10.1007/s10620-008-0295-x]
- 19 Evangelista S. Drug evaluation: Pumosetrag for the treatment of irritable bowel syndrome and gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8: 416-422 [PMID: 17520871]
- 20 Fujita T, Yokota S, Sawada M, Majima M, Ohtani Y, Kumagai Y. Effect of MKC-733, a 5-HT receptor partial agonist, on bowel motility and symptoms in subjects with constipation: an exploratory study. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 611-622 [PMID: 16336295]
- 21 Feighner SD, Tan CP, McKee KK, Palyha OC, Hreniuk DL, Pong SS, Austin CP, Figueroa D, MacNeil D, Cascieri MA, Nargund R, Bakshi R, Abramovitz M, Stocco R, Kargman S, O'Neill G, Van Der Ploeg LH, Evans J, Patchett AA, Smith RG, Howard AD. Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system. *Science* 1999; 284: 2184-2188 [PMID: 10381885 DOI: 10.1126/science.284.5423.2184]
- 22 Weber FH Jr, Richards RD, McCallum RW. Erythromycin: a motilin agonist and gastrointestinal prokinetic agent. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 485-490 [PMID: 8470625]
- 23 Van Assche G, Depoortere I, Thijs T, Missiaen L, Penninckx F, Takanashi H, Geboes K, Janssens J, Peeters TL. Contractile effects and intracellular Ca<sup>2+</sup> signalling induced by motilin and erythromycin in the circular smooth muscle of human colon. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 27-35 [PMID: 11169123 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2001.00237.x]
- 24 Lipecka J, Bali M, Thomas A, Fanen P, Edelman A, Fritsch J. Distribution of CIC-2 chloride channel in rat and human epithelial tissues. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C805-C816 [PMID: 11880269]
- 25 Catalán M, Niemeyer MI, Cid LP, Sepúlveda FV. Basolateral CIC-2 chloride channels in surface colon epithelium: regulation by a direct effect of intracellular chloride. *Gastroenterology* 2004; 126: 1104-1114 [PMID: 15057749 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.010]
- 26 Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, Li QJ, Sherry AM, Patchen ML, Ueno R. SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human CIC-2 chloride currents. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287: C1173-C1183 [PMID: 15213059 DOI: 10.1152/ajpcell.00528.2003]
- 27 Bijvelds MJ, Bot AG, Escher JC, De Jonge HR. Activation of intestinal Cl<sup>-</sup> secretion by lubiprostone requires the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Gastroenterology* 2009; 137: 976-985 [PMID: 19454284 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.037]
- 28 Lubiprostone: RU 0211, SPI 0211. *Drugs R D* 2005; 6: 245-248 [PMID: 15991886]
- 29 Lacy BE, Levy LC. Lubiprostone: a chloride channel activator. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 345-351 [PMID: 17413599 DOI: 10.1097/01.mcg.0000225665.68920.df]
- 30 Johanson JF, Morton D, Geenen J, Ueno R. Multi-center, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 170-177 [PMID: 17916109]
- 31 Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, Ueno R. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome--results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 329-341 [PMID: 19006537 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03881.x]
- 32 Kuhn M. Function and dysfunction of mammalian membrane guanylyl cyclase receptors: lessons from genetic mouse models and implications for human diseases. *Handb Exp Pharmacol* 2009; (191): 47-69 [PMID: 19089325 DOI: 10.1007/978-3-540-68964-5\_4]
- 33 Hasegawa M, Shimonishi Y. Recognition and signal transduction mechanism of Escherichia coli heat-stable enterotoxin and its receptor, guanylate cyclase C. *J Pept Res* 2005; 65: 261-271 [PMID: 15705168 DOI: 10.1111/j.1399-3011.2005.00218.x]
- 34 Forte LR. Uroguanylin and guanylin peptides: pharmacology and experimental therapeutics. *Pharmacol Ther* 2004; 104: 137-162 [PMID: 15518884]
- 35 Johnston JM, Kurtz CB, Drossman DA, Lembo AJ, Jeglinski BI, MacDougall JE, Antonelli SM, Currie MG. Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 125-132 [PMID: 19098860 DOI: 10.1038/ajg.2008.59]
- 36 Manchikanti L, Singh A. Therapeutic opioids: a ten-year perspective on the complexities and complications of the escalating use, abuse, and nonmedical use of opioids. *Pain Physician* 2008; 11: S63-S88 [PMID: 18443641]
- 37 Brown DR, Goldberg LI. The use of quaternary narcotic antagonists in opiate research. *Neurophar-*



- macology 1985; 24: 181-191 [PMID: 2986035 DOI: 10.1016/0028-3908(85)90072-3]
- 38 Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003; 63: 649-671 [PMID: 12656645 DOI: 10.2165/00003495-200363070-00003]
- 39 Tavani A, Bianchi G, Ferretti P, Manara L. Morphine is most effective on gastrointestinal propulsion in rats by intraperitoneal route: evidence for local action. *Life Sci* 1980; 27: 2211-2217 [PMID: 7207014 DOI: 10.1016/0024-3205(80)90386-0]
- 40 Foss JF. A review of the potential role of methyl-naltrexone in opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001; 182: 19S-26S [PMID: 11755893 DOI: 10.1016/S0002-9610(01)00783-8]
- 41 Camilleri M. Alvimopan, a selective peripherally acting mu-opioid antagonist. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 157-165 [PMID: 15787936 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00640.x]
- 42 Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Toledano A, Roizen MF, Moss J. Methyl-naltrexone prevents morphine-induced delay in oral-cecal transit time without affecting analgesia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 469-475 [PMID: 8612393 DOI: 10.1016/S0009-9236(96)90117-4]
- 43 Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Osinski J, Karrison T, Moss J, Roizen MF. Methyl-naltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 367-372 [PMID: 10647800 DOI: 10.1001/jama.284.11.1383]
- 44 Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, Stambler N, Kremer AB, Israel RJ. Methyl-naltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358: 2332-2343 [PMID: 18509120 DOI: 10.1056/NEJMoa0707377]
- 45 Yuan CS, Foss JF, Osinski J, Toledano A, Roizen MF, Moss J. The safety and efficacy of oral methyl-naltrexone in preventing morphine-induced delay in oral-cecal transit time. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 467-475 [PMID: 9129564 DOI: 10.1016/S0009-9236(97)90197-1]
- 46 Paulson DM, Kennedy DT, Donovan RA, Carpenter RL, Cherubini M, Techner L, Du W, Ma Y, Schmidt WK, Wallin B, Jackson D. Alvimopan: an oral, peripherally acting, mu-opioid receptor antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction—a 21-day treatment-randomized clinical trial. *J Pain* 2005; 6: 184-192 [PMID: 15772912]
- 47 Webster L, Jansen JP, Peppin J, Lasko B, Irving G, Morlion B, Snidow J, Pierce A, Mortensen E, Kleoudis C, Carter E. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain. *Pain* 2008; 137: 428-440 [PMID: 18164818]
- 48 Büchler MW, Seiler CM, Monson JR, Flamant Y, Thompson-Fawcett MW, Byrne MM, Mortensen ER, Altman JF, Williamson R. Clinical trial: alvimopan for the management of post-operative ileus after abdominal surgery: results of an international randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 312-325 [PMID: 19086236 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03696.x]
- 49 McNicol E, Boyce DB, Schumann R, Carr D. Efficacy and safety of mu-opioid antagonists in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med* 2008; 9: 634-659 [PMID: 18828197 DOI: 10.1111/j.1526-4637.2007.00335.x]

#### ■同行评价

本文选题及结构较新颖, 文章结构层次清晰, 具有一定的实用性, 为该病的诊疗提供较全面的参考依据。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

#### • 消息 •

### 中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》 影响因子 0.873

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

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

## 小柴胡汤对消化不良模型大鼠胃动素和胃泌素的影响

郁保生, 石晓理, 张国山, 吕瑶

### ■背景资料

对于经方小柴胡汤,目前的实验报道多从退热、抗炎、抗肿瘤、抗过敏、镇咳、保肝利胆、镇静及抗病毒等方面进行研究,较少有关于其对胃肠激素影响方面的研究。本文以消化不良模型大鼠(肝郁脾虚型)为受试对象,研究小柴胡汤对其胃肠激素(MTL和GAS)的影响,为小柴胡汤的临床应用提供重要的实验依据。

郁保生, 湖南中医药大学中医学学院 湖南省长沙市 410007  
石晓理, 张国山, 吕瑶, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410007

郁保生, 教授, 主要从事伤寒论经方配伍规律及应用机制的研究。  
长沙市科技计划重点基金资助项目, No. k1005020-31  
湖南省教育厅基金资助项目, No. 06C629

作者贡献分布: 此课题由郁保生设计; 动物模型制作、用药及样本采集与检测分析由石晓理、张国山及吕瑶操作完成; 数据统计及统计学分析由石晓理与张国山完成; 论文写作由郁保生与石晓理完成。

通讯作者: 郁保生, 教授, 410007, 湖南省长沙市韶山中路113号, 湖南中医药大学中医学学院. ybs1955@126.com  
收稿日期: 2012-10-21 修回日期: 2012-11-10  
接受日期: 2012-12-20 在线出版日期: 2013-02-18

### Treatment with Xiaochaihu decoction increases serum levels of motilin and gastrin in rats with dyspepsia

Bao-Sheng Yu, Xiao-Li Shi, Guo-Shan Zhang, Yao Lv

Bao-Sheng Yu, College of Traditional Chinese Medicine of Hunan University of TCM, Changsha 410007, Hunan Province, China

Xiao-Li Shi, Guo-Shan Zhang, Yao Lv, Hunan University of TCM, Changsha 410007, Hunan Province, China

Supported by: the Key Changsha Science and Technology Program, No. k1005020-31; and the Research Foundation of Education Bureau of Hunan Province, No. 06C629

Correspondence to: Bao-Sheng Yu, Professor, College of Traditional Chinese Medicine of Hunan University of TCM, 113 Shaoshan Middle Road, Changsha 410007, Hunan Province, China. ybs1955@126.com

Received: 2012-10-21 Revised: 2012-11-10

Accepted: 2012-12-20 Published online: 2013-02-18

### Abstract

**AIM:** To observe the influence of treatment with Xiaochaihu decoction on serum levels of motilin (MTL) and gastrin (GAS) in a rat model of dyspepsia (syndrome of liver-qi stagnation and spleen-qi deficiency) and to analyze the mechanisms behind therapeutic effects of Xiaochaihu decoction on dyspepsia.

**METHODS:** Forty-eight rats were randomly divided into four groups ( $n = 12$  for each): blank group (BG), model group (MG), Xiaochaihu decoction group (XG), and domperidone group (DG). Except the BG group, dyspepsia was induced in rats of the other three groups by apply-

ing chronic restraint stress + excessive fatigue + irregular food for 21 consecutive days. XG and DG rats were then intragastrically administered with Xiaochaihu decoction and domperidone daily for 14 d, and BG and MG rats were given equal volume of physiological saline. On day 35, the treatment was discontinued and all rats were fasted for 24 h with free access to water. Blood samples were collected on day 36 for testing.

**RESULTS:** Compared to the BG group, serum MTL content in the MG group significantly decreased ( $P < 0.01$ ). Compared to the MG group, serum MTL content in the XG and DG groups significantly increased (both  $P \leq 0.01$ ). Compared to the BG group, serum GAS content in the MG group significantly decreased ( $P < 0.01$ ). Compared to the MG group, serum GAS content in the XG and DG groups significantly increased (both  $P \leq 0.01$ ).

**CONCLUSION:** Treatment with Xiaochaihu decoction increased serum levels of MTL and GAS in rats with dyspepsia.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Xiaochaihu decoction; Dyspepsia; Syndrome of liver-qi stagnation and spleen-qi deficiency; Motilin; Gastrin

Yu BS, Shi XL, Zhang GS, Lv Y. Treatment with Xiaochaihu decoction increases serum levels of motilin and gastrin in rats with dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 440-444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/440.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.440>

### 摘要

**目的:** 观察小柴胡汤对消化不良模型大鼠(肝郁脾虚型)胃肠激素中胃动素(motilin, MTL)和胃泌素(gastrin, GAS)的影响, 分析其治疗消化不良的作用机制。

**方法:** 将48只大鼠随机分为4组, 每组12只, 分别为: 空白组、模型组、小柴胡汤组和多潘立酮组。除空白组外其余3组均采用复合病因造模法(慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失节)

### ■同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

造模, 连续21 d后造模结束. 再按被试因素施加方法每天进行生理盐水、小柴胡汤、多潘立酮灌胃14 d. 实验第35天给药结束后, 禁食不禁水24 h, 于实验第36天, 取血清进行检测.

**结果:** (1)与空白组相比, 模型组实验大鼠的血清MTL含量明显降低, 差异有高度统计学意义( $P = 0.00 < 0.01$ ); 与模型组相比, 小柴胡汤组( $P = 0.00$ )与多潘立酮组( $P = 0.01$ )实验大鼠的血清MTL含量明显升高, 差异有高度统计学意义( $P \leq 0.01$ ). (2)与空白组相比, 模型组实验大鼠的血清GAS含量明显降低, 差异有高度统计学意义( $P = 0.00 < 0.01$ ); 与模型组相比, 小柴胡汤组( $P = 0.01$ )与多潘立酮组( $P = 0.00$ )实验大鼠的血清GAS含量明显升高, 差异有高度统计学意义( $P \leq 0.01$ ).

**结论:** 小柴胡汤有升高消化不良模型大鼠(肝郁脾虚型)血清MTL、GAS含量的作用.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词:** 小柴胡汤; 消化不良; 肝郁脾虚型; 胃动素; 胃泌素

郁保生, 石晓理, 张国山, 吕瑶. 小柴胡汤对消化不良模型大鼠胃动素和胃泌素的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(5): 440-444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/440.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i5.440>

## 0 引言

消化不良是指由胃和十二指肠功能紊乱引起的症状, 主要包括上腹痛、上腹灼热感、餐后饱胀和早饱的一种或多种, 可同时存在上腹胀、嗝气、食欲不振、恶心、呕吐等症状的一组临床综合征. 近年有报道小柴胡汤应用于消化不良取得了较好疗效, 但目前的相关实验多从退热、抗炎、抗肿瘤、抗过敏、保肝利胆、镇静及抗病毒等方面进行研究, 较少关于其对胃肠激素等方面影响的研究. 本实验以消化不良模型大鼠(肝郁脾虚型)为受试对象, 研究小柴胡汤对其胃肠激素胃动素(motilin, MTL)和胃泌素(gastrin, GAS)的影响, 为小柴胡汤的临床应用提供重要的实验依据.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 健康SD大鼠48只, 雌雄各半, 体质量180-220 g. 由湖南中医药大学动物实验中心提供(SPF级)(动物合格证号: SCXK<湘>2009-0004), 饲养温度20℃-25℃, 湿度50%-70%. AUE-210

电子分析天平(长沙湘仪天平仪器厂); S658电热恒温水浴箱(长沙东风医疗仪器厂); Forma Scientific超低温冰箱(美国); ZLSC-5型不锈钢电热重蒸馏水器(上海申安医疗器械厂); DHG-9246A型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司); PW-960多功能全自动酶标洗板机(深圳汇松科技有线公司); MB酶标仪(深圳汇松科技有线公司). MTL酶联免疫分析试剂盒(南京建成科技有限公司); GAS酶联免疫分析试剂盒(南京建成科技有限公司). 小柴胡汤: 柴胡24 g(bupleurum chinensis DC. 湖南福泰中药饮片厂产品, 生产批号: 120123)、黄芩9 g(scutellaria baicalensis georgi. 湖南福泰中药饮片厂产品, 生产批号: 120102)、半夏9 g(pinellia ternate thunb.reit. 湖南福泰中药饮片厂产品, 生产批号: 111229)、生姜9 g(zingiber officinale rosc. 市售)、人参9 g(panax ginseng C.A.mey. 湖南福泰中药饮片厂产品, 生产批号: 120107)、炙甘草9 g(glycyrrhiza uralensis fisch. 湖南福泰中药饮片厂产品, 生产批号: 120115)、大枣12 g(ziziphus jujuba mill. 湖南福泰中药饮片厂产品, 生产批号: 120126). 除生姜为市售外, 上述药材均购自湖南中医药大学第一附属医院. 汤药煎煮按中药常规煎法进行<sup>[1]</sup>, 以8倍量水浸泡药物30 min, 加热保持微沸30 min, 过滤; 残渣加5倍量水, 微沸30 min, 过滤, 合并两次滤液, 滤液浓缩至折合原药材浓度2 g/mL. 置于4℃冰箱保存备用. 多潘立酮片, 西安杨森制药有限公司生产, 批号H11110003.

### 1.2 方法

**1.2.1 动物分组:** 将48只SD大鼠随机分为以下4组, 每组12只, A: 空白组(空白对照组); B: 模型组(消化不良模型组); C: 小柴胡汤组(小柴胡汤+消化不良模型组); D: 多潘立酮组(多潘立酮+消化不良模型组).

**1.2.2 动物造模:** 采用慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失节<sup>[2]</sup>的方法. (1)预游泳筛选: 造模前全部动物进行预游泳, 剔除游泳时间少于10 min、大于20 min的大鼠; (2)造模: 对预游泳合格大鼠进行随机分组, 除空白组外, 将其余3组大鼠于每天上午8:00置于束缚盒中限制3 h, 下午2:00置于盛有温水(22℃±1℃)的大塑料桶中游泳10 min. 隔日喂食(隔日禁食, 隔日足量给食), 连续3 wk.

**1.2.3 药物干预:** 造模结束后开始按体质量灌胃给药, 各组大鼠每天早8:00给予灌胃. 小柴胡汤、多潘立酮(片剂, 10 mg/片)按照人体用药量换算成大鼠等效剂量作为大鼠用药量, 灌胃容

### ■研发前沿

消化不良为常见胃肠疾病, 其发病机制与胃肠激素有很大联系. 临床上小柴胡汤应用于消化不良取得了良好效果, 但其作用机制尚不明确. 本文主要探究小柴胡汤对胃肠激素的影响是否与其能够治疗消化不良有关.

### ■相关报道

叶勇等发现小柴胡汤可升高正常大鼠血和胃组织中MTL, 与空白对照组比较差异有统计学意义; 小柴胡汤对血和胃组织中的GAS和VIP与空白对照组比较差异无统计学意义, 认为小柴胡汤的促胃肠动力作用可能与MTL密切相关.



## ■应用要点

通过实验观察分析, 以及根据中医学理论的推理, 更加详细的阐述了小柴胡汤治疗肝郁脾虚型消化不良具有丰富的传统及现代医学理论依据。

表 1 小柴胡汤对FD大鼠体质量的影响 ( $n = 12$ , g, mean  $\pm$  SD)

分组	0 wk	1 wk	2 wk	3 wk	4 wk	5 wk
空白组	202.17 $\pm$ 1.19	221.33 $\pm$ 4.24	248.33 $\pm$ 5.02	277.83 $\pm$ 10.27	333.30 $\pm$ 14.07	362.20 $\pm$ 19.49
模型组	204.67 $\pm$ 2.63	200.08 $\pm$ 4.42 <sup>b</sup>	203.50 $\pm$ 5.00 <sup>b</sup>	214.25 $\pm$ 4.51 <sup>b</sup>	257.20 $\pm$ 5.53 <sup>b</sup>	277.40 $\pm$ 4.08 <sup>b</sup>
小柴胡汤组	205.75 $\pm$ 2.89	199.08 $\pm$ 3.56 <sup>b</sup>	202.08 $\pm$ 3.61 <sup>b</sup>	223.83 $\pm$ 7.65 <sup>b</sup>	279.30 $\pm$ 5.78 <sup>b</sup>	296.00 $\pm$ 5.65 <sup>c</sup>
多潘立酮组	201.83 $\pm$ 2.39	200.42 $\pm$ 2.60 <sup>b</sup>	201.50 $\pm$ 3.26 <sup>b</sup>	215.50 $\pm$ 5.34 <sup>b</sup>	273.10 $\pm$ 3.87 <sup>b</sup>	296.00 $\pm$ 5.74 <sup>c</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 空白组; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 模型组。

表 2 各组大鼠胃动素和胃泌素比较 ( $n = 12$ , pg/mL, mean  $\pm$  SD)

分组	胃动素	胃泌素
空白组	472.63 $\pm$ 9.19	64.80 $\pm$ 2.01
模型组	377.80 $\pm$ 7.02 <sup>b</sup>	51.76 $\pm$ 1.07 <sup>b</sup>
小柴胡汤组	468.64 $\pm$ 23.72 <sup>d</sup>	64.48 $\pm$ 2.76 <sup>d</sup>
多潘立酮组	455.32 $\pm$ 16.89 <sup>d</sup>	64.61 $\pm$ 3.25 <sup>d</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 空白组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 模型组。

积为1 mL/100 g体质量。动物药量 = 成人剂量  $\times$  0.018(200 g大鼠与70 kg成人体表面积比)。小柴胡汤组为7.29 g/(kg $\cdot$ d), 多潘立酮组为2.7 mg/(kg $\cdot$ d), 其余组则分别灌服同等换算体积的生理盐水。

1.2.4 标本采集: 血液样品的收集与处理: 所有动物于禁食后24 h, 用20%乌拉坦以10 mL/kg腹腔注射(intraperitoneal, ip)麻醉。剖腹后, 快速用一次性负压采血针从腹主动脉采血5 mL, -4  $^{\circ}$ C低温离心, 3 000 r/min, 离心15 min, 离心后提取上清液置于-20  $^{\circ}$ C冰箱保存, ELISA测定血清MTL、GAS。

1.2.5 实验指标测定方法: (1)大鼠体质量变化情况测量: 实验开始后隔日上午7:00用电子秤称量大鼠体质量, 并根据体质量调整给药量; (2)胃肠激素的测定: MTL、GAS均按照相应试剂盒说明书提供的检测方法, 进行检测。两者操作步骤相同, 主要包括以下步骤: 标准品的稀释、加样、温育、配液、洗涤、加酶、显色、终止和测定。

**统计学处理** 所有数据用mean  $\pm$  SD表示。所有资料进行正态性检验。符合正态分布者, 多组计量资料采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 方差齐者用LSD和SNK法, 方差不齐者用Tamhane's T2或Dunnett's T3法; 不符合正态分布者采用秩和检验。所有数据使用SPSS16.0 for Windows软件进行处理。

## 2 结果

2.1 小柴胡汤对消化不良模型大鼠体质量的影响 如表1所示: 与空白组相比, 第3周造模结束时, 各造模组大鼠体质量明显偏低, 差异有高度统计学意义( $P = 0.000 < 0.01$ ); 第5周实验结束时与模型组相比, 小柴胡汤组( $P = 0.026$ )与多潘立酮组( $P = 0.021$ )大鼠体质量明显升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.2 小柴胡汤对消化不良模型大鼠血清胃动素的影响 如表2所示: 与空白组相比, 模型组实验大鼠的血清MTL含量明显降低, 差异有高度统计学意义( $P = 0.00 < 0.01$ ); 与模型组相比, 小柴胡汤组( $P = 0.00$ )与多潘立酮组( $P = 0.01$ )实验大鼠MTL明显升高, 差异均有高度统计学意义( $P \leq 0.01$ ); 小柴胡汤组与多潘立酮组比较, 差异无统计学意义( $P = 0.551 > 0.05$ )。

2.3 小柴胡汤对消化不良模型大鼠血清胃泌素的影响 如表2所示: 与空白组相比, 模型组实验大鼠的血清GAS含量明显降低, 差异有高度统计学意义( $P = 0.00 < 0.01$ ); 与模型组相比, 小柴胡汤组( $P = 0.01$ )与多潘立酮对照组( $P = 0.00$ )实验大鼠GAS明显升高, 差异均有高度统计学意义( $P \leq 0.01$ ); 小柴胡汤组与多潘立酮组比较, 差异无统计学意义( $P = 0.969 > 0.05$ )。

## 3 讨论

消化不良是临床上最常见的一种胃肠病, 除去器质病变原因, 占较大比例的功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)发病机制至今尚不清楚。目前多数认为与胃肠运动障碍、胃肠激素、内脏敏感性增加、精神心理因素等有关<sup>[3]</sup>。

胃肠激素是由胃肠内分泌细胞合成和释放的多种活性物质, 其主要作用是调节消化器官的功能, 但对体内其他器官功能也可产生广泛的影响, 其分泌失调是消化不良的发病机制之一。

MTL<sup>[4]</sup>是由22个氨基酸组成的单链多肽,

他主要分布于十二指肠和近端空肠黏膜陷窝及绒毛中, 胃窦及下部小肠黏膜中也有少量存在; 除胃肠黏膜外, MTL也存在于中枢神经组织中如: 垂体、下丘脑、大脑皮质、小脑及松果体. MTL的生理作用主要是促进胃肠运动, 提高胃肠道、胆道、oddis括约肌的收缩力和张力. Sanger<sup>[5]</sup>研究发现, FD患者胃排空延长、收缩减弱或III期收缩缺乏均与MTL分泌下降有关, FD患者血浆MTL含量低于正常对照组. 有证据显示胃排空障碍的FD患者空腹及餐后血浆与胃黏膜组织中MTL水平明显降低, 而胃排空正常者和健康人之间无显著性差异, 提示FD患者胃肠道动力障碍与MTL释放减少有关<sup>[6]</sup>. Kamerling等<sup>[7]</sup>研究表明, 依托必利相对于安慰剂组治疗FD能提高血浆MTL水平, 继而改善症状, 说明血浆MTL水平降低与FD有关.

GAS是研究最早、最多的胃肠激素之一, 主要由胃窦及小肠黏膜的G细胞分泌, 人胰岛的D细胞也分泌. 在中枢神经系统、延髓的迷走神经背核也含有GAS. GAS对胃肠运动具有中度刺激作用, 能提高幽门泵的活动, 使幽门舒张而促进胃排空, 还可直接刺激胃肠平滑肌细胞收缩. 研究表明内源性GAS释放可引起餐后胃电频率升高, 因而增加胃收缩性, 促进胃排空<sup>[8,9]</sup>. 消化不良患者血清GAS水平比正常人降低, 可能是消化不良胃排空延迟的病理生理机制.

小柴胡汤来源于医圣张仲景的《伤寒论》, 其组成为: 柴胡、黄芩、生姜、半夏、人参、炙甘草、大枣7味药, 具有和解少阳调达枢机之功, 是治疗少阳病主方. 小柴胡汤的辨证要点为: 往来寒热, 胸胁苦满, 不欲饮食, 心烦喜呕, 口苦, 咽干, 目眩, 脉弦细. 观其全文, 关于小柴胡汤的论述条文共17条, 散见于《伤寒论》的太阳、少阳、阳明、厥阴、差后劳复等篇中, 除用于治疗少阳病本证外, 可应用于三阳并病、少阳病兼阳明病发潮热、妇人热入血室、湿热黄疸、胆热犯胃之呕吐等病证.

方中柴胡为君, 《神农本草经》载: “主心腹去肠胃中结气, 饮食积聚, 寒热邪气, 推陈致新.” 《医学衷中参西录》云: “肝气不舒畅者, 此能舒之; 胆火甚炽盛者, 此能散之.” 《本草正义》又云: “(柴胡)外邪之在半表半里者, 引而出之, 使达于表, 而外邪自散.” 因此柴胡不仅能外散少阳经中之邪热, 亦可疏肝解郁, 行肝经郁结之气, 止胸胁之痛. 黄芩为臣, 清泄少阳胆腑之邪热. 二药合用, 则经腑并治, 清热解郁,

复少阳疏泄调达之性. 且柴胡味辛能升, 黄芩味苦能降, 二者一升一降亦可调理气机. 半夏、生姜为佐, 其中半夏燥湿化痰, 降逆止呕, 消痞散结, 为止呕要药, 柯琴言: “半夏能开结气, 降逆气, 除痰饮, 为呕家第一品药”; 生姜辛散温通, 能温胃散寒, 和中降逆, 其止呕功良, 素有“呕家圣药”之称, 二者合用和胃降逆之功卓著. 另一方面半夏、生姜之辛散与柴胡、黄芩之苦降相合, 辛开苦降亦可有助于少阳枢机的恢复, 达到调理气机之功. 人参、大枣、炙甘草, 三药合用, 健脾益气、培补中州; 以助柴芩疏邪扶正. 柯琴云: “然本方七味中, 半夏、黄芩俱在可去之例, 惟不去柴胡、甘草, 当知寒热往来, 全赖柴胡解外, 甘草和中”, 指出了补脾扶正对本方的重要性; 徐春圃对此亦有深刻的认识: “张仲景著《伤寒论》, 专以外伤为法, 其中顾盼脾胃元气之秘, 世医鲜知之. 观其少阳证小柴胡汤用人参, 则防邪气之入三阴; 或恐脾胃稍虚, 邪乘而入, 必用人参、炙甘草, 固脾胃以充中气.” 本方寒热并用, 攻补兼施, 升降协调, 实有调达气机, 运转枢机, 疏肝健脾, 和胃降逆之效.

现代药理研究发现: 小柴胡汤具有解热抗炎、保肝利胆、抗过敏、抗肿瘤、镇痛及镇静、调节平滑肌、抗胃溃疡、强壮等作用, 其中柴胡具有镇静、镇痛、抗脂肪肝、抗肝损伤、利胆、降转氨酶、兴奋肠平滑肌、抑制胃酸分泌、抗溃疡、抑制胰蛋白酶等作用<sup>[10]</sup>. 王艳等<sup>[11]</sup>研究发现柴胡对阿托品所致的小鼠小肠抑制状态有促进其蠕动的作用. 黄芩具有抗炎、解热、降压、镇静、保肝、利胆、降血脂、抗氧化等作用. 王宪龄等<sup>[12]</sup>研究发现黄芩能促进正常小鼠小肠推进功能. 半夏具有镇吐、镇痛、抗溃疡等作用, 且对小鼠胃肠运动呈显著促进作用<sup>[13,14]</sup>. 生姜具有促进消化液分泌、保护胃黏膜、抗溃疡、保肝、利胆、抗炎、解热、抗菌、镇痛、镇吐作用<sup>[15]</sup>. 人参可提高机体免疫力<sup>[16]</sup>. 大枣可以提高机体免疫力, 并可有效地减少肠道蠕动时间<sup>[17]</sup>. 甘草具有抗溃疡, 抑制胃酸分泌, 镇痛作用, 且对于小肠推进和胃排空有双向调节的作用<sup>[18]</sup>.

小柴胡汤所涉条文症状与消化不良临床症状相似. 《伤寒论》论述小柴胡汤17条原文中, 与消化系统相关的条文有11条, 其中腹中痛(第96条)和腹中急痛(第100条), 腹满(第231条)和心下满(第148条), 不欲饮食(第96条)和口不欲食(第148条), 喜呕(第96条)和干呕(第266条)等症,

## ■名词解释

功能性消化不良: 由胃和十二指肠功能紊乱引起的症状, 主要包括上腹痛、上腹灼热感、餐后饱胀和早饱之一种或多种, 可同时存在上腹胀、噯气、食欲不振、恶心、呕吐等, 经检查排除引起这些症状的器质性疾病的的一组临床综合征.

### ■同行评价

本文是传统中医理论与药剂与现代实验研究方法相结合的有益尝试,对探究经方临床应用的科学依据具有一定意义。

与消化不良的上腹痛、上腹胀、食欲不振、恶心、呕吐等症十分相似。对于肝郁脾虚型消化不良而言,两者不仅症状相似,且小柴胡汤有调达气机,疏肝健脾,和胃降逆之效,故可治疗肝郁脾虚型消化不良。

小柴胡汤可通过以下几方面恢复胃肠运动以治疗肝郁脾虚型消化不良: (1)人参、炙甘草、大枣合用以补益脾胃,脾旺则气升,胃健则气降,直接恢复脾胃气机之升降以治本,从而促进其胃肠运动的恢复; (2)柴胡可疏肝解郁,调达气机,恢复肝主疏泄的功能,从而有助于胃肠运动的恢复; 且柴胡可直接推动胃肠的运动,《神农本草经百种录》云:“柴胡能疏肠胃之滞气……疏肠胃之滞物。” (3)柴胡辛散,黄芩苦降,二者一升一降,调理气机; (4)柴芩味苦,姜夏味辛,辛开苦降亦可调理气机。由是则脾胃健,肝胆舒,气机调,有助于胃肠运动的恢复正常,从而治疗肝郁脾虚型消化不良。

综上所述,小柴胡汤对肝郁脾虚型消化不良具有良好的治疗作用。其主要机制为升高血清MTL、GAS含量以促进胃肠运动,以达到治疗消化不良的功效。

### 4 参考文献

- 1 谢鸣, 杨卫红, 刘月. 小柴胡汤对高脂血症性模型大鼠的作用观察. 浙江中医药大学学报 2010; 34: 54-55, 57
- 2 岳利峰, 丁杰, 陈家旭, 岳广欣, 梁媛, 霍素坤, 李晶晶. 肝郁脾虚证大鼠模型的建立与评价. 北京中医药大学学报 2008; 31: 396-400
- 3 罗金波, 琚坚. 功能性消化不良发病机制的研究进展.

医学综述 2011; 17: 3431-3434

- 4 尹立新, 陈鹏, 李琳. 胃动素与胃肠动力障碍疾病研究进展. 中国实用医药 2009; 4: 238-240
- 5 Sanger GJ. Motilin, ghrelin and related neuropeptides as targets for the treatment of GI diseases. *Drug Discov Today* 2008; 13: 234-239 [PMID: 18342799 DOI: 10.1016/j.drudis.2007.10.024]
- 6 孙燕, 侯晓华. 内脏感觉过敏与功能性胃肠病. 临床内科杂志 2005; 22: 359-360
- 7 Kamerling IM, van Haarst AD, Burggraaf J, de Kam M, Biemond I, Jones R, Cohen AF, Masclee AA. Exogenous motilin affects postprandial proximal gastric motor function and visceral sensation. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1732-1736 [PMID: 12184523 DOI: 10.1023/A:1016522625201]
- 8 翟宏丽. 功能性消化不良胃肠动力障碍与胃肠激素的关系. 胃肠病学和肝病学杂志 2003; 12: 318-320
- 9 Takayasu H, Harasawa S, Miwa T. Effect of exogenous tetragastrin on gastric myoelectrical activity in humans. *Tokai J Exp Clin Med* 1999; 24: 117-123 [PMID: 10733159]
- 10 谢乐. 小柴胡汤的药理研究及该方在发热性疾病中的应用. 现代医药卫生 2007; 23: 2930-2931
- 11 王艳, 孙鹏, 张学栋, 苏继娇, 王彩英, 郭清丽, 曹彦芳. 柴胡对胃肠运动的影响. 今日药学 2011; 21: 442-443
- 12 王宪龄, 申平, 李连珍. 柴胡黄芩及其不同剂量比例配伍对小鼠小肠推进功能的影响. 中药药理与临床 2004; 20: 1-2
- 13 王志强, 李炳超. 半夏药理作用研究进展. 山西医药杂志 2009; 38: 65-67
- 14 吴皓, 蔡宝昌, 荣根新, 叶定江. 半夏姜制对动物胃肠道功能的影响. 中国中药杂志 1994; 19: 535-537
- 15 张红霞, 王军. 生姜醇提物药理学研究进展. 中医研究 2008; 21: 60-62
- 16 张翼轸, 张文驹, 穆青, 罗建平. 人参化学成分的药理活性及其含量积累的研究进展. 安徽农业科学 2011; 39: 12158-12160, 12163
- 17 罗莉, 王崧成, 王金水, 渠琛玲, 郭蕊, 闫李慧, 谢安国. 大枣多糖结构及药理活性的研究进展. 安徽农业科学 2010; 38: 16860-16861
- 18 吴燕敏, 王平, 魏睦新. 不同浓度甘草对小鼠胃肠运动的影响. 江苏中医药 2010; 42: 74-75

编辑 田滢 电编 鲁亚静





# 奥美拉唑和必可酮气雾剂联合治疗小儿胃食管反流性哮喘84例

周庆华, 邱其武

周庆华, 荆楚理工学院医学院 湖北省荆门市 448000  
邱其武, 荆门市第一人民医院感染科 湖北省荆门市 448000  
作者贡献分布: 本文由周庆华与邱其武共同完成。  
通讯作者: 邱其武, 主治医师, 448000, 湖北省荆门市象山大道49号, 荆门市第一人民医院感染科. zhouqinghua@163.com  
收稿日期: 2013-01-05 修回日期: 2013-01-22  
接受日期: 2013-02-08 在线出版日期: 2013-02-18

## Omeprazole combined with becotide spray for gastroesophageal reflux asthma in children: An analysis of 84 cases

Qing-Hua Zhou, Qi-Wu Qiu

Qing-Hua Zhou, Medical School of Jingchu University of Technology, Jingmen 448000, Hubei Province, China  
Qi-Wu Qiu, Department of Infection, Jingmen First People's Hospital, Jingmen 448000, Hubei Province, China  
Correspondence to: Qi-Wu Qiu, Attending Physician, Department of Infection, Jingmen First People's Hospital, No. 49 Xiangshan Road, Jingmen 448000, Hubei Province, China. zhouqinghua@163.com  
Received: 2013-01-05 Revised: 2013-01-22  
Accepted: 2013-02-08 Published online: 2013-02-18

### Abstract

**AIM:** To observe the efficacy of omeprazole in combination with becotide spray in the management of gastroesophageal reflux asthma in children.

**METHODS:** Eighty-four children with gastroesophageal reflux asthma were given omeprazole (0.3-0.4 mg/kg) by oral administration, twice per day, and becotide spray (100 µg, 50 µg after 2 wk) by inhalation, three times per day. The therapy lasted 3 mo, and the symptoms were scored before and after treatment.

**RESULTS:** The pre-treatment and post-treatment scores of gastroesophageal reflux were  $3.9 \pm 1.0$  and  $1.6 \pm 0.7$ , and the scores of asthma were  $4.2 \pm 1.0$  and  $2.4 \pm 0.8$ . There were significant differences between before and after therapy in

scores of gastroesophageal reflux and asthma ( $P < 0.05, 0.01$ ).

**CONCLUSION:** Combination therapy with omeprazole and becotide spray has a remarkable curative effect in the management of gastroesophageal reflux asthma in children.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Omeprazole; Becotide spray; Children; Gastroesophageal reflux asthma

Zhou QH, Qiu QW. Omeprazole combined with becotide spray for gastroesophageal reflux asthma in children: An analysis of 84 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 445-447 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/445.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i5.445>

### 摘要

**目的:** 观察奥美拉唑和必可酮气雾剂联合治疗儿童胃食管反流性哮喘的疗效。

**方法:** 分别给予84例胃食管反流性哮喘患儿口服质子泵抑制剂奥美拉唑, 每次0.3-0.4 mg/kg, 2次/d, 同时常规吸入皮质激素必可酮气雾剂, 3次/d, 每次吸入100 µg, 持续2 wk后改为50 µg, 持续治疗3 mo后复查并进行评分。

**结果:** 胃食管反流症和支气管哮喘在治疗前、后症状评分分别为: 胃食管反流症状评分: 治疗前 $3.9 \pm 1.0$ 分、治疗后 $1.6 \pm 0.7$ 分; 支气管哮喘症状评分: 治疗前 $4.2 \pm 1.0$ 分、治疗后 $2.4 \pm 0.8$ 分, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05, 0.01$ )。

**结论:** 应用奥美拉唑和必可酮气雾剂联合治疗小儿胃食管反流性哮喘具有显著疗效, 且耐受性良好。

© 2013年版权归Baishideng所有。

**关键词:** 奥美拉唑; 必可酮气雾剂; 小儿; 胃食管反流性哮喘

### ■背景资料

胃食管反流(GER)已成为临床儿科的常见病, 但广大儿科医师对此病却知之甚少, 极易引起误诊。目前认为, 有部分哮喘与GER有密切关系。有研究表明, 对哮喘患儿采取抗酸反流的治疗会改善患儿的症状, 治疗酸反流疾病的同时可改善部分呼吸道患儿的症状。

### ■同行评议者

邵先玉, 教授, 泰山医学院附属医院  
消化内科

## ■相关报道

有研究报道, 小儿哮喘中伴GER者达53.17%。大多数患儿对酸性反流液高度敏感, 诱发支气管痉挛, 从而引起哮喘发作。

周庆华, 邱其武. 奥美拉唑和必可酮气雾剂联合治疗小儿胃食管反流性哮喘84例. 世界华人消化杂志 2013; 21(5): 445-447  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/445.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.445>

## 0 引言

胃食管反流(gastroesophageal reflux, GER)是指由于全身或局部因素引起食管下端括约肌(low esophageal sphincter, LES)功能不全, 胃内容物流入食管而产生的上消化道功能紊乱性综合征<sup>[1]</sup>。近年研究表明, 该病与婴儿时期反复急性肺炎、哮喘及支气管炎、窒息和婴儿猝死综合征(sudden infant death syndrome, SIDS)都有密切关系。荆楚理工学院医学院附属医院儿科2006-01/2008-12应用奥美拉唑和必可酮气雾剂联合治疗84例胃食管反流性哮喘患儿取得显著疗效, 现报道如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 胃食管反流性哮喘患儿84例, 其中男48例, 女36例, 发病年龄2-13岁, 平均(7.75岁±2.15岁), 病程2-8年。根据1998年中国儿童哮喘预防与治疗工作组“儿童哮喘预防与治疗方案”, 本案中84例患儿均被确诊为哮喘患儿, 经过抗哮喘治疗无显著疗效, 患儿一般哮喘发作在夜间较为频繁, 且哮喘发作时常伴有明显的胃肠道症状, 如恶心、呕吐及上腹部疼痛等。患儿均行X线胸部透视检查, 两侧肺部均未发现活动性病灶。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗: 分别给予84例患儿口服质子泵抑制剂奥美拉唑, 每次0.3-0.4 mg/kg, 2次/d, 同时给予必可酮气雾剂(皮质激素)常规吸入, 3次/d, 吸入100 μg/次, 连续给药2 wk后剂量降至50 μg, 有研究表明, 抗哮喘药物可能会导致胃食管反流的形成, 比如β2肾上腺素能受体激动剂和氨茶碱等, 故将β2肾上腺素能受体激动剂停用, 持续治疗3 mo后复查并进行评分。

1.2.2 临床观察指标: 胃食管反流症状评分标准: 胃肠道症状如恶心、呕吐及上腹痛等消失评1分; 胃肠道症状偶有发作评2分; 胃肠道症状和持续时间好转评3分; 胃肠道症状缓解不明显评4分。支气管哮喘症状评分标准<sup>[2]</sup>: (1)夜晚症状评分: 整晚无任何症状评0分; 因与哮喘有关的症状导致患儿醒来1次或提前醒来评1分; 因与哮喘有关的症状导致患儿醒来2次或2次以上评2

表 1 支气管哮喘及胃食管反流症状评分表(mean ± SD, n = 84)

症状	治疗前评分	治疗后评分
支气管哮喘	4.2 ± 1.0	2.4 ± 0.8 <sup>a</sup>
胃食管反流	3.9 ± 1.0	1.6 ± 0.7 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>P<0.05; <sup>b</sup>P<0.01 vs 治疗前。

分; 因与哮喘有关的症状导致患儿频繁醒来评3分; (2)白天症状评分: 白天无任何与哮喘有关的症状评0分; 白天短时间出现与哮喘有关的症状评1分; 白天出现2次或2次以上短时间出现与哮喘有关的症状评2分; 白天频繁出现与哮喘有关的症状评3分。

## 2 结果

患儿治疗效果可通过直接观察患儿症状或间接询问患儿家属来判断。患儿在治疗前后症状对比采用配对t检验, 其差异均具有统计学意义, 整个治疗期间也未见明显药物不良反应(表1)。患儿在接受治疗前、后胃食管反流症和支气管哮喘的症状评分分别为: 胃食管反流症状评分治疗前为3.9分±1.0分、治疗后为1.6分±0.7分; 支气管哮喘症状评分治疗前为4.2分±1.0分、治疗后为2.4分±0.8分。

患儿采用奥美拉唑和必可酮气雾剂联合治疗2 wk后, 腹痛、返酸、呕吐等胃肠道症状基本控制; 服药2 mo后胃肠道症状全部被控制。联合治疗1 wk后, 哮喘发作次数开始减轻, 平均1 mo后哮喘发作次数减少1/2, 3 mo后哮喘发作完全消失。对其中63例(75%)已随访8-24 mo, 目前未见复发。

## 3 讨论

GER患儿的呼吸道因反流物重复进出, 支气管黏膜受到刺激而出现痉挛和引发炎症, 从而导致肺间质纤维化、慢性支气管炎、哮喘和吸入性肺炎窒息等, 严重者可导致SIDS<sup>[1]</sup>。目前认为, GER是反流性食管炎和婴幼儿顽固性呕吐的重要原因之一, 并可导致儿童生长发育迟缓。值得注意的是, GER已成为临床儿科的常见病, 但广大儿科医师对此病却知之甚少, 极易引起误诊。目前认为, 有部分哮喘与GER有密切关系。有报道, 小儿哮喘中伴GER者达53.17%<sup>[3]</sup>。大多数患儿对酸性反流液高度敏感, 诱发支气管痉挛, 从而引起哮喘发作<sup>[4]</sup>。咳嗽、肺炎、非变态反应性

## ■创新盘点

抑酸治疗的药物可采用H<sub>2</sub>受体阻滞剂及质子泵抑制剂(PPI), 其中H<sub>2</sub>受体阻滞剂有西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁等, 然而H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶抑制剂奥美拉唑的作用更强, 治疗严重者效果较好。

哮喘与胃食管反流之间的相关性被不断证实. 研究表明, 对哮喘患儿采取抗酸反流的治疗会改善患儿的症状, 治疗酸反流疾病的同时可改善部分呼吸道患儿的症状<sup>[5,6]</sup>.

患儿哮喘发作时胃肠道症状往往不典型或叙述不清, 易被家属和医生忽视. 我们认为在哮喘患儿就诊时, 应详细了解病史与病情. 对哮喘病史2年以上, 常规治疗效果不显著, 胸部X线正常, 无鼻疾患, 而具有相关胃肠道症状者, 要考虑有GER的可能, 应常规应用奥美拉唑缓解胃肠道症状.

荆楚理工学院医学院附属医院儿科自2006年起, 应用奥美拉唑和必可酮气雾剂联合治疗小儿胃食管反流性哮喘, 在缓解胃肠道症状同时也控制了哮喘的症状, 这从另一个侧面证明了这两种病的密切关系. 根据GER阳性的病理机制, 采用奥美拉唑进行抑酸治疗<sup>[7-9]</sup>. 抑酸治疗的药物可采用H<sub>2</sub>受体阻滞剂及质子泵抑制剂, 其中H<sub>2</sub>受体阻滞剂有西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁等, 主要作用为减少胃反流物的酸度及适当抑制夜间胃酸分泌, 降低食管黏膜对酸的敏感性, 从而减轻GER的症状及治疗反流性食管炎. 然而H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶抑制剂奥美拉唑的作用更强, 治疗严重者效果较好<sup>[10-12]</sup>. 本组患儿经奥美拉唑治疗后, 恶心、呕吐及上腹部疼痛等消化系症状消失, 哮喘症状明显改善, 发作次数减少. 持续给药3 mo后, 哮喘症状消失. 故我们认为治疗小儿胃食管反流性哮喘的患儿, 使用奥美拉唑有显著疗效. 必可酮气雾剂为糖皮质激素, 丙酸倍氯米松为其活性成分, 存在于靶细胞胞质中的糖皮质激素可与其结合而发挥作用. 大量临床研究表明, 必可酮气雾剂在延缓细胞因子及介质的生产和挥发, 降低黏附分子表达,

加快抗蛋白酶的挥发和炎性细胞灭活等有明显的效果. 此外, 胃肠吸收度和口服生物利用率的低下, 使长期应用必可酮气雾剂对儿童正常的生长发育具有极低的影响<sup>[13-15]</sup>.

总之, 对确诊为胃食管反流性哮喘的患儿应用奥美拉唑和必可酮气雾剂联合治疗具有显著疗效, 且耐受性良好.

#### 4 参考文献

- 1 张寅, 许春娣. 小儿胃食管反流进展. 临床儿科杂志 2005; 23: 57-59
- 2 Simons FE. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 534-540 [PMID: 10482824]
- 3 邓惠珊. 法莫替丁治疗小儿胃食管反流性哮喘的研究. 邯郸医学高等专科学校学报 2004; 17: 509-510
- 4 张馨. 50例小儿胃食管反流临床分析. 中原医刊 2005; 32: 48
- 5 Rudolph CD. Supraesophageal complications of gastroesophageal reflux in children: challenges in diagnosis and treatment. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A: 150S-156S [PMID: 12928092]
- 6 丁志贤. 胃食道返流与肺部疾病的关系. 临床荟萃 1991; 6: 337-338
- 7 宋宏伟, 朱凌云. 难治性胃食管反流病诊断方法的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1742-1746
- 8 张敏洁, 陈维顺. 危重症患者胃食管反流相关问题的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1045-1050
- 9 陈维顺, 罗虹雨, 周婷. 咳嗽与非咳嗽胃食管反流病的比较. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3241-3244
- 10 冯业全. 奥美拉唑联合莫沙比利治疗94例胃食管反流性咳嗽的效果分析. 检验医学与临床 2011; 8: 2746-2746, 2748
- 11 王在建. 莫沙比利联合奥美拉唑治疗胃食管反流病104例效果观察. 中国交通医学杂志 2008; 22: 509
- 12 金忠海, 楼放毅, 楼正才, 吴小洪, 陈华英, 应光荣. 胃食管反流食管外症状的治疗研究. 医学研究杂志 2012; 41: 68-70
- 13 张丹霞, 张海燕, 张柳春. 儿童哮喘临床治疗效果观察. 实用儿科临床杂志 2002; 17: 324-325
- 14 曾韬. 必可酮气雾剂和法莫替丁治疗小儿胃食管反流性哮喘的临床观察. 医学理论与实践 2009; 22: 1320-1321
- 15 李大果. 小剂量必可酮治疗小儿咳嗽变异性哮喘疗效观察. 广西医学 2004; 26: 683-684

#### ■同行评价

应用奥美拉唑和必可酮气雾剂联合治疗小儿胃食管反流性哮喘具有显著疗效, 且耐受性良好.

编辑 李军亮 电编 鲁亚静





# 组织结构声学定量技术在肝脏弥漫性病变中的应用价值

王云忠, 王学梅, 李银燕, 欧国成

## ■背景资料

肝脏弥漫性病变已成为当今共同的公共健康问题, 不同程度的此类疾病预后差别明显, 影响人们的身体健康及生活质量, 对此类病变做出早期诊断及准确分级一直是超声诊断的难题, ASQ技术是近期出现的非创伤性定量评价肝内纤维化程度的超声成像新技术, 具有操作简洁、重复性好、人为因素影响小等优点, 在临床应用前景广阔。

王云忠, 王学梅, 李银燕, 欧国成, 中国医科大学附属第一医院超声科 辽宁省沈阳市 110001

王云忠, 在读硕士, 主要从事腹部超声诊断与介入性超声的研究。  
作者贡献分布: 此课题立题由王学梅完成; 设计由王学梅与王云忠完成; 研究过程由王学梅、王云忠及李银燕完成; 数据分析与论文撰写由王云忠完成; 实验指导与论文修改由王学梅与欧国成完成。

通讯作者: 王学梅, 教授, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街155号, 中国医科大学附属第一医院超声科。  
wxm1mt@yahoo.com.cn

收稿日期: 2012-12-11 修回日期: 2013-01-15

接受日期: 2013-01-25 在线出版日期: 2013-02-18

## Diagnostic value of acoustic structure quantification technology in diffuse liver diseases

Yun-Zhong Wang, Xue-Mei Wang, Yin-Yan Li, Guo-Cheng Ou

Yun-Zhong Wang, Xue-Mei Wang, Yin-Yan Li, Guo-Cheng Ou, Department of Ultrasound Diagnostics, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Xue-Mei Wang, Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, the First Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. wxm1mt@yahoo.com.cn

Received: 2012-12-11 Revised: 2013-01-15

Accepted: 2013-01-25 Published online: 2013-02-18

## Abstract

**AIM:** To assess the diagnostic value of acoustic structure quantification (ASQ) technology in homogeneous fatty liver and chronic hepatitis B.

**METHODS:** One hundred and fifty-eight normal subjects, 139 patients with homogeneous fatty liver disease (46 mild cases, 64 moderate cases and 29 severe cases) and 66 patients with chronic hepatitis B (43 cases with normal and 23 cases with abnormal liver function), who underwent quantitative assessment of liver tissue using the ASQ technology, were included in the study. ASQ quantitative parameters were compared among different groups, including mode, mean, standard deviation (SD), and the ratio of blue to red (RB ratio) color histogram curve area.

**RESULTS:** Red and blue curves were different in shape and area under the curve among the five groups. The normal group, fatty liver group and chronic hepatitis B group were different in ASQ color coding graph. The redline mode value had a significant difference between the normal group and fatty liver group ( $113.71 \pm 4.50$  vs  $111.18 \pm 2.01$ ,  $104.51 \pm 2.55$ ,  $97.25 \pm 2.22$ , all  $P < 0.01$ ). The blue line mean and SD values in the normal group, moderate to severe fatty liver group and chronic hepatitis B group also had significant difference (all  $P < 0.01$ ). There were significant differences in redline mean, SD and RB ratio values among the three groups ( $P < 0.01$ ). The redline mode value, mean value and RB ratio had significant differences between the normal and abnormal liver function groups in patients with chronic hepatitis B (all  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** ASQ quantitative parameters can indirectly reflect the severity of homogeneous fatty liver to a certain extent.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Ultrasonography; Acoustic structure quantification; Fatty liver; Chronic hepatitis B

Wang YZ, Wang XM, Li YY, Ou GC. Diagnostic value of acoustic structure quantification technology in diffuse liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 448-453  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/448.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.448>

## 摘要

**目的:** 探讨组织声学定量技术(acoustic structure quantification, ASQ)在不同程度均匀性脂肪肝及慢性乙型肝炎的诊断价值。

**方法:** 应用ASQ技术对158例正常人、139例均匀性脂肪肝患者(轻度46例, 中度64例, 重度29例)及66例慢性乙型肝炎患者(肝功能正常43例, 肝功能异常23例)的肝脏进行组织声学结构定量分析, 比较ASQ定量参数: 众数、均值、标准差及蓝红曲线下面积比。

**结果:** 5组人群中红蓝曲线走形及曲线下面积

## ■同行评议者

高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝胆胰内科

不同; ASQ彩色编码图中, 正常人组、脂肪肝组及慢性乙型肝炎组在图像上表现不同; 红线Mode值在正常组与轻中重度脂肪肝组比较中有显著性差异( $113.71 \pm 4.50$  vs  $111.18 \pm 2.01$ ,  $104.51 \pm 2.55$ ,  $97.25 \pm 2.22$ ,  $P < 0.01$ ), 蓝线Average、SD值在正常组、中重度脂肪肝组与慢性乙型肝炎组有显著差异( $P < 0.01$ ), 红线Average值、SD值及RB Ratio值在3组人群中具有显著性差异( $P < 0.01$ ); 红线Mode值、Average值及RB Ratio值在慢性乙型肝炎肝功正常组及异常组比较中有显著性差异( $P < 0.05$ ).

**结论:** ASQ定量参数值可以在一定程度上间接反映均匀性脂肪肝的严重程度.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词:** 超声; 组织声学定量技术; 脂肪肝; 慢性乙型肝炎

王云忠, 王学梅, 李银燕, 欧国成. 组织结构声学定量技术在肝脏弥漫性病变中的应用价值. 世界华人消化杂志 2013; 21(5): 448-453 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/448.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.448>

## 0 引言

肝脏弥漫性病变(如: 肝炎、脂肪肝、肝硬化等)是指各种病因引起的肝细胞与肝细胞间质疾病<sup>[1]</sup>, 不同程度的此类疾病预后差别明显, 影响人们的身体健康及生活质量, 但要对此类病变做出早期诊断及准确分级一直是超声诊断的难题. 本研究主要探讨组织结构声学定量(acoustic structure quantification, ASQ)技术的各参数值在弥漫性肝病诊断价值.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2012-07/2012-09在我院就诊经超声检查并经ASQ检测的患者363例, 脂肪肝组139例, 男73例, 女66例, 年龄16-67岁, 平均 $43.89 \pm 12.57$ 岁; 慢性乙型肝炎组66例, 男37例, 女29例, 年龄21-87岁, 平均 $51.30 \pm 12.68$ 岁; 正常对照组158例, 男77例, 女81例, 年龄16-79岁, 平均 $42.68 \pm 9.74$ 岁, 经分析病史及实验室检测排除其他原因导致肝纤维化及硬化者, 排除肝炎合并脂肪肝者及过量饮酒、药物或遗传性疾病等导致的脂肪肝者.

**1.2 方法** 使用东芝Aplio 500彩色多普勒超声诊断仪, 凸阵探头, THI 5.0 MHz, 配有ASQ成像技

术软件. 受检者取平卧位及左侧卧位, 扫查肝脏切面图像共3幅: 肝右叶第5、6肋间1幅, 肝右叶第7、8肋间1幅, 肋间近膈顶部肝S5或S8段1幅, 尽可能避开明显血管、胆管结构. 嘱受检者屏住呼吸, 开启ASQ检测功能, 存储动态影像3-4 s. 图像分析使用ASQ软件进行脱机分析, ROI(感兴趣区)取样框不小于 $30 \text{ mm} \times 20 \text{ mm}$ , 取样深度 $\leq 6 \text{ cm}$ , 焦点 $4.0 \text{ cm}$ . 得到红、蓝两条曲线和7个参数值, 红色曲线代表肝组织回声的强度或振幅与系统内部正常肝组织回声强度间的差异, 蓝色曲线代表感兴趣区内的 $\chi^2$ 值均值、标准差与小于 $\mu + 4\sigma$ 的取样点卡方值之比 $> 1.2$ 的 $\chi^2$ 值分布图, 7个参数值包括蓝红曲线下面积比Ratio值和红、蓝色曲线各3个参数值, 分别为Mode值(ROI内出现次数最多的 $\chi^2$ 值)、Average值(ROI内所有取样点卡方值的均值)、SD值(ROI内取样点的离散度), 重复操作10次, 去掉极值, 其余取平均值.

脂肪肝分度诊断符合中华医学会肝脏病学分会脂肪肝及酒精肝病学组中非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)<sup>[2]</sup>中有关CT诊断标准: 弥漫性肝脏密度减低,  $0.7 < \text{肝/脾CT比值} \leq 1.0$ 为轻度,  $0.5 < \text{肝/脾CT比值} \leq 0.7$ 为中度,  $\text{肝/脾CT比值} \leq 0.5$ 为重度. 慢性乙型肝炎诊断符合中华医学会肝病学分会中慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)<sup>[3]</sup>, 经血清乙型肝炎病毒指标检测证实诊断, 慢性病史2-30年不等, 临床无继发性门脉高压表现, 超声图像上表现为肝实质回声粗糙.

**统计学处理** 采用SPSS17.0软件对数据进行方差分析. 方差齐性时选用多个样本两两比较的LSD法; 方差不齐时选用Dunnett T3法, 检验水准为 $\alpha < 0.05$ . 两样本比较选用两独立样本 $t$ 检验, 检验水准为 $\alpha < 0.05$ .

## 2 结果

**2.1 ASQ定量分析图** 正常人肝脏红蓝曲线分布较平滑, 红线峰值略向 $100 \text{ cm}^2$ 位置右侧偏离; 脂肪肝时红线分布变窄, 走形平滑, 红线峰值接近 $100 \text{ cm}^2$ 位置, 蓝线走形较缓, 峰值减低, 随着脂肪肝程度加重蓝线走形变得平滑, 峰值更低, 曲线下面积减小; 慢性乙型肝炎时蓝红曲线分布粗糙、增宽, 峰值均明显偏离 $100 \text{ cm}^2$ 位置, 蓝线峰值增大, 曲线下面积增大(图1).

**2.2 ASQ参数成像彩色编码图** 正常肝脏肝实质显示为黄绿色, 沿着肝内管道走形呈红色区域,

## ■ 研发前沿

随着超声诊断技术的不断发展, 单纯的定性诊断已不能完全满足临床的需要, 超声定量技术的研究日益受到医学工程技术人员、超声工作者及临床医生的重视, 目前国内应用ASQ技术对弥漫性肝病进行研究的相关报道较少.

## ■ 相关报道

Yamaguchi等通过与正常肝组织超声信号的统计差异比较,发现能够对肝组织弥漫性改变进行定量估计。Toyoda等提出ASQ方法并证实可以定量诊断肝脏弥漫性疾病,监测肝脏疾病的预后。

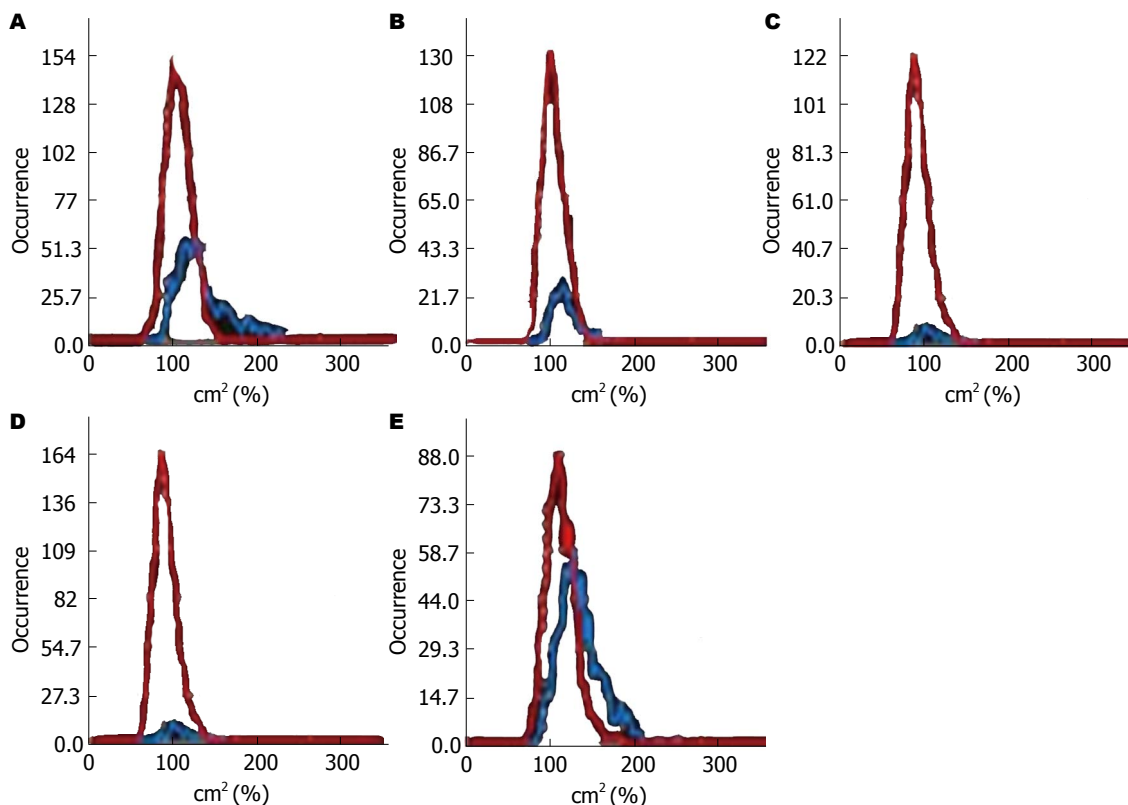


图1 肝脏ASQ定量分析图. 横轴为回声强度 $\chi^2$ 值, 纵轴为频数值. A: 正常肝脏组; B: 轻度脂肪肝; C: 中度脂肪肝; D: 重度脂肪肝; E: 慢性乙型肝炎.

脂肪肝时黄绿色区域增加, 红色区域减少, 随着脂肪肝的加重, 红色区域消失, 图像几乎充满绿色, 慢性乙型肝炎时红色区域增加, 且不规则, 黄绿色区减小(图2).

**2.3 红线参数** Mode值: 正常组、轻度脂肪肝组与慢性乙型肝炎组比较无显著性差异( $P = 1.00$ ;  $P = 0.34$ ), 其余两两比较均有显著性差异( $P < 0.01$ ). 红线Average值及SD值: 各组之间比较均有显著性差异( $P < 0.01$ , 表1).

**2.4 蓝线参数** Mode值: 正常组与轻度脂肪肝组无显著性差异( $P = 0.50$ ); 中度脂肪肝与重度脂肪肝比较无显著差异( $P = 0.24$ ); 其余两两比较均有显著性差异( $P < 0.01$ ), 蓝线Average值及SD值: 正常组与轻度脂肪肝组无显著性差异( $P = 0.06$ ,  $P = 1.00$ ), 其余两两比较均有显著性差异( $P < 0.01$ ), RB Ratio值: 各组比较均有显著性差异( $P < 0.01$ , 表1).

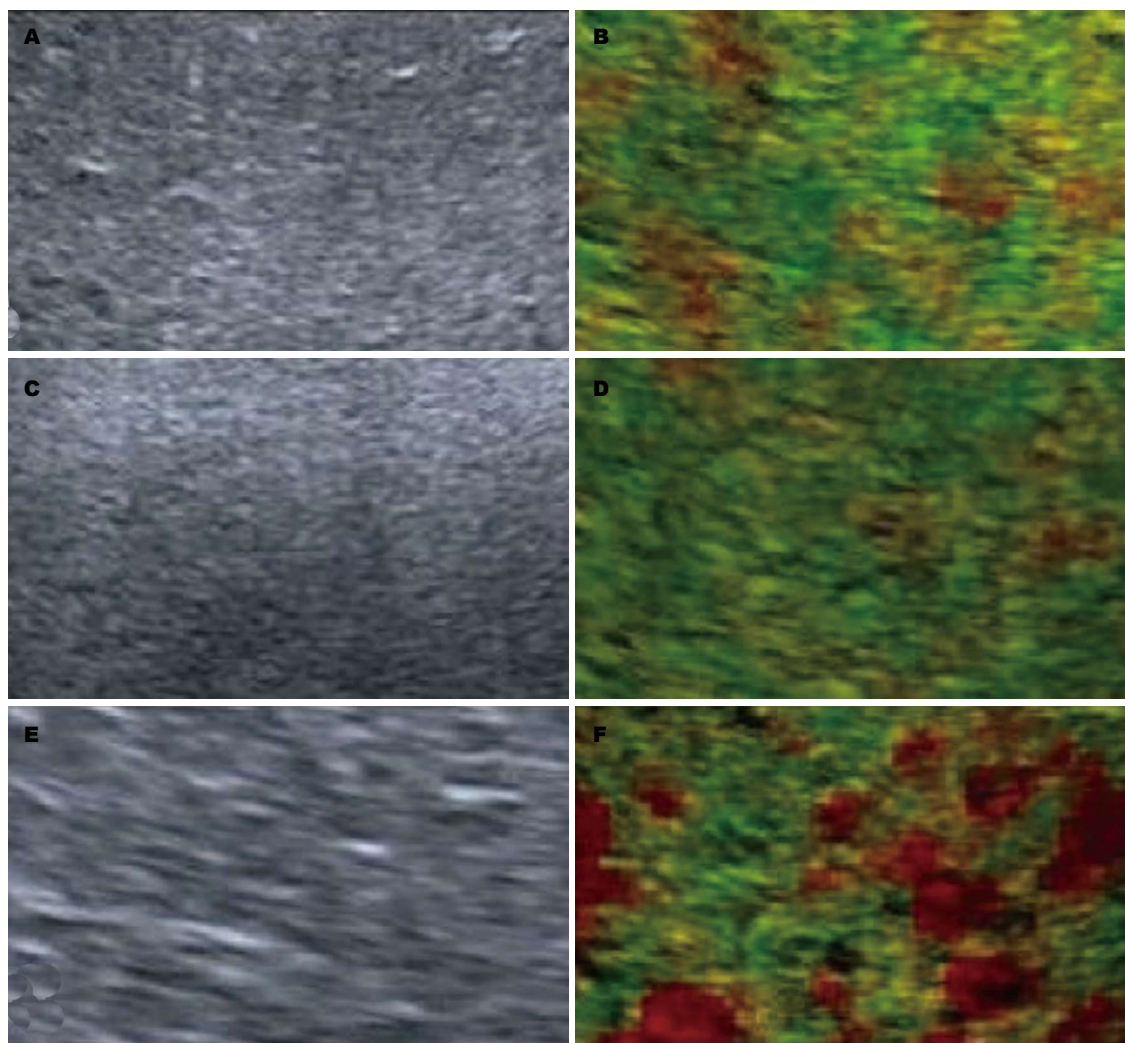
**2.5 慢性乙型肝炎肝功能正常组及异常组红、蓝线参数值** 两组中红线Mode值、红线Average值及RB Ratio值比较有显著性差异( $P < 0.05$ , 表2).

### 3 讨论

肝脏疾病在发达国家和发展中国家都是共同的

公共健康问题<sup>[4-7]</sup>, 在慢性弥漫性肝病中, 超声是最常应用的检查方式, 常规超声检查主要通过肝脏形态大小、包膜及实质回声等进行综合分析, 但当肝组织出现纤维化等病理改变时, 组织的声界面阻抗差或者声散射系数变化并不明显<sup>[8]</sup>, 肝组织穿刺活检仍是脂肪肝及肝纤维化诊断的金标准, 然而他也有一定的局限性, 包括: 所取组织条过小及穿刺操作引起的疼痛或出血风险; 高达25%的病例肝纤维化分期不正确是由于取样误差; 间或观察者对病理解释的内在差异<sup>[9-11]</sup>, 由于这些原因有创性的肝穿刺活检难以作为普查及常规检查手段开展, 目前用于非创性定量评价肝组织弹性的技术主要有: FibroScan、ARFI和SWE(实时剪切波弹性成像). FibroScan是一维的瞬时弹性成像, 可以对肝纤维化进行无创快速检测, 缺点是难以扩展到二维成像, 无法避开肝内非目标结构<sup>[12]</sup>; ARFI是在常规二维图像的基础上选择感兴趣区进行剪切波速度测量, 通过剪切波速度换算得到弹性模量, 缺点是仅能测量辐射力聚焦点位置附近的剪切波速度, 取样面积极其有限, 且聚焦局部能量较高<sup>[13,14]</sup>; SWE是基于ARFI技术的改进, 降低了聚焦超声波的能量, 可用于肥胖和腹水患者,



**■创新盘点**

本研究通过对脂肪肝进行分级并依据肝功异常与否对慢性乙型肝炎进行划分, 比较分析了ASQ各参数数值在弥漫性肝病诊断中的价值, 为临床诊断弥漫性肝病提供了一种新的方法。

图2 肝脏二维超声图及ASQ参数成像彩色编码图. A, B: 正常肝脏; C, D: 脂肪肝; E, F: 慢性乙型肝炎。

但其受测量深度影响。

ASQ技术是近期出现的非创伤性定量评价肝内纤维化程度的超声成像新技术, 其原理是: 系统通过采集肝组织原始回声信号, 对目标区域(大、小ROI)的回声强度(振幅)进行 $\chi^2$ 检验的分析处理, 检验实测肝组织与正常肝组织回声信号的差异性。系统内置了正常肝组织回声信号的原始数据, 其信号特征符合瑞利分布。计算大ROI(其中包括至少300个小的ROI)内的 $\chi^2$ 值; 利用求得的 $\chi^2$ 值均值、标准差, 对小于 $\mu+4\sigma$ 的取样点再进行一次卡方计算, 当两次卡方值之比 $>1.2$ 时, 就用蓝色曲线显示。值的大小与肝组织的纤维成分多少密切相关, 卡方值的均值、众数及RB Ratio也会相应变化。红线为肝组织回声的强度或振幅与系统内部正常肝组织回声强度间的差异, 实际上也就是两者回声信号方差的差异。然后利用卡方的特性之一, 即适合度检验对肝脏回声的均一度进行判断, 求值若为100%,

说明实测肝脏与正常肝组织的回声特征完全符合, 质地均匀, 没有差异。卡方值若大于或小于一定范围, 均表明肝组织回声不正常。目前, 应用ASQ新技术相关研究主要是关于ASQ技术对慢性病毒性肝炎的肝纤维化定量评估, Toyoda等<sup>[15]</sup>用ASQ技术研究了慢性丙型病毒性肝炎患者的肝纤维化程度, 与活检组织检查相比较, 发现在慢性丙型病毒性肝炎中, ASQ定量参数和活检纤维化等级有很好的相关性, 能密切反应肝脏质地的一致性。有研究者应用ASQ技术研究了57例慢性病毒性肝炎患者的肝纤维化程度, 并与肝活检比较, 结果发现, ASQ定量参数和组织声学纤维化程度显著相关, 表明组织声学定量参数的增加与肝纤维化的严重程度相关。

本研究发现, 红线Mode值在正常组与脂肪肝组比较中有显著性统计学差异, 可以对脂肪肝的严重程度进行定量划分, 红线Average值、红线SD值在各组之间比较均有显著性差异, 表明

## ■应用要点

ASQ检测技术能够减少操作者的主观性, 提高对弥漫性肝病诊断的准确性, ASQ定量参数值可作为一种量化指标, 评价均匀性脂肪肝严重程度及慢性乙型肝炎患者肝功能是否异常等, 可作为动态观察疗效的有效评估手段。

表 1 正常组、脂肪肝组与慢性乙型肝炎组各定量参数值比较 (mean ± SD)

分组	正常	脂肪肝			慢性乙型肝炎	F值
		轻度	中度	重度		
<i>n</i>	158	46	64	29	66	
红线Mode值	113.71 ± 4.50	111.18 ± 2.01	104.51 ± 2.55	97.25 ± 2.22	113.41 ± 8.41	97.92 <sup>b</sup>
红线Average值	116.25 ± 2.81	111.02 ± 1.15	107.21 ± 3.46	102.71 ± 2.82	119.80 ± 6.43	176.15 <sup>b</sup>
红线SD值	18.22 ± 1.69	17.27 ± 1.58	16.19 ± 1.92	14.86 ± 1.73	21.59 ± 3.17	79.06 <sup>b</sup>
蓝线Mode值	128.51 ± 5.74	126.47 ± 6.76	117.79 ± 12.57	112.61 ± 9.01	137.06 ± 14.78	48.24 <sup>b</sup>
蓝线Average值	135.93 ± 4.62	133.42 ± 5.47	125.22 ± 10.52	118.00 ± 6.73	152.82 ± 9.86	163.84 <sup>b</sup>
蓝线SD值	25.40 ± 5.18	25.62 ± 6.11	21.70 ± 5.93	17.43 ± 3.84	38.36 ± 10.67	74.27 <sup>b</sup>
RB-Ratio值	0.30 ± 0.08	0.23 ± 0.07	0.12 ± 0.11	0.05 ± 0.03	0.53 ± 0.21	127.08 <sup>b</sup>

<sup>b</sup>*P* < 0.001. Mode: ROI内取样频率最多的卡方值; Average: ROI内所有取样点卡方值的均值; SD: 主要用于观察ROI内取样点的离散度, 数值越大其离散度越大; RB-Ratio: 表示在 $\chi^2$ 频数直方图内蓝线与红线之间的比率。

表 2 慢性乙型肝炎肝功能正常组及异常组ASQ各定量参数值比较 (mean ± SD)

	<i>n</i>	红线Mode值	红线Average值	红线SD值	蓝线Mode值	蓝线Average值	蓝线SD值	RB-Ratio
正常组	43	111.91 ± 8.70	117.60 ± 5.94	21.14 ± 2.83	135.95 ± 17.65	152.60 ± 10.81	38.58 ± 11.67	0.41 ± 0.13
异常组	23	116.22 ± 7.20	123.91 ± 5.28	22.43 ± 3.65	139.13 ± 6.67	153.22 ± 7.99	37.96 ± 8.73	0.74 ± 0.15
<i>P</i> 值		0.04	0.00	0.14	0.41	0.79	0.80	0.00

Mode: ROI内取样频率最多的卡方值; Average: ROI内所有取样点卡方值的均值; SD: 主要用于观察ROI内取样点的离散度, 数值越大其离散度越大; RB-Ratio: 表示在卡方频数直方图内蓝线与红线之间的比率。

五组人群肝脏回声强度均有差别, 红线Average值、红线SD值可以间接反映这种差别并能定量区分; 蓝线Mode值、Average及SD值在正常组与轻度脂肪肝组无显著性差异, 原因可能是由于轻度脂肪肝肝内脂肪含量增加不显著, 声阻抗差改变与正常组差异不明显。蓝线Mode值在中度组与重度组无显著性差异, 原因是中重度脂肪肝时随着肝细胞内的脂肪小滴增加, 小滴之间散射信号互相作用使散射信号强度增加, 返回探头的回声强度明显减弱, 原始数据测值均减小, 同时随着脂肪小滴增加肝组织回波趋于一致, 声阻抗差减小, 回波信号区分变得不显著。蓝线Average、SD值在正常组、中重度脂肪肝组与慢性乙型肝炎组有显著性差异, 表明这4组人群中肝脏回波声阻抗差有显著性差别, 慢性乙型肝炎时, 肝内基质及纤维化程度增加, 而纤维化的肝组织, 其结节和纤维化结构大于超声波长, 形成不同的散射结构, 因此其与正常组及脂肪肝组存在统计学差异。RB Ratio值(蓝红曲线下面积比值)在各组比较中均有显著性差异, 表明RB Ratio值对组织声学的不均匀程度可以进行直观的分析。慢性乙型肝炎患者肝功能正常组与异常组中红线Mode

值、红线Average值及RB Ratio值均有显著性差异, 表明肝功能受损时也可能同时伴有一定程度的纤维化改变, 通过ASQ参数值之间的差异能间接反映慢性乙型肝炎患者肝功异常, 并提示可能伴有纤维化。Wang等<sup>[16]</sup>研究发现, 正常人、轻度脂肪肝、中-重度脂肪肝、肝纤维化、肝硬化的RB Ratio值分别为0.39、0.20、0.17、0.06和0.18, 5组中RB Ratio值有显著差异, 这与本研究结论相同, 但RB Ratio值大小有差异。

总之, 红线Average值、SD值及RB Ratio值在区分5组人群中意义较大, 红线Mode值可以划分脂肪肝程度, 蓝线Mode值、Average值及SD值在中重度脂肪肝及慢性乙型肝炎患者中有意义, 红线Mode值、红线Average值及RB Ratio值在一定程度上能够间接评估慢性乙型肝炎患者肝功能异常与否。利用ASQ检测技术的多个参数值、红蓝卡方直方图曲线以及参数成像彩色编码图对弥漫性肝病进行综合分析, 能够减少操作者的主观性, 提高对弥漫性肝病诊断的准确性, ASQ定量参数值可作为一种量化指标, 评价均匀性脂肪肝严重程度及慢性乙型肝炎患者肝功能异常与否ASQ参数值的变化, 是动态观察

疗效的有效评估手段。

本实验针对部分脂肪肝及慢性乙型肝炎患者进行了初步研究, 虽未能包含其他类型的弥漫性肝病, 不能和病理金标准相媲美, 但希望通过本研究能够促进ASQ技术在定量诊断其他肝脏弥漫性疾病方法的发展。

#### 4 参考文献

- 1 刘玉蕾, 曹军英, 张筠. 影像学新技术诊断肝脏常见弥漫性疾病. 中国医学工程 2011; 19: 175-177
- 2 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 胃肠病和肝病杂志 2010; 19: 483-487
- 3 贾继东, 李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 临床肝胆病杂志 2011; 21: 1-15
- 4 Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005; 34 Suppl 1: S1-S3 [PMID: 16461208 DOI: 10.1016/S1386-6532(05)00384-7]
- 5 Sherman M, Shafran S, Burak K, Doucette K, Wong W, Girgrah N, Yoshida E, Renner E, Wong P, Deschênes M. Management of chronic hepatitis C: consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007; 21 Suppl C: 25C-34C [PMID: 17568824]
- 6 Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3-20 [PMID: 15085483 DOI: 10.1055/s-2004-823098]
- 7 El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576 [PMID: 17570226 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.061]
- 8 Chen Y, Wang BE, Jia JD, Qian LX, Wang TL, Chen MH, Chen GY, He W, Ding HG, Yin SS, Zhang Y, Dong Z. [Noninvasive evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2003; 11: 354-357 [PMID: 12837216]
- 9 Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, Sanderson SO, Kamath PS, Ehman RL. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology* 2008; 47: 332-342 [PMID: 18161879 DOI: 10.1002/hep.21972]
- 10 Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon AP. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006; 55: 569-578 [PMID: 16531536 DOI: 10.1136/gut.2005.084475]
- 11 Myers RP. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2009; 8 Suppl 1: S25-S33 [PMID: 19381121]
- 12 罗建文, 邵金华, 白净, 崔立刚, 王金锐. 瞬时弹性成像用于肝纤维化的无创评价. 中华肝病杂志 2006; 14: 395-397
- 13 Dahl JJ, Pinton GF, Palmeri ML, Agrawal V, Nightingale KR, Trahey GE. A parallel tracking method for acoustic radiation force impulse imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2007; 54: 301-312 [PMID: 17328327 DOI: 10.1109/TUFFC.2007.244]
- 14 Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 546-558 [PMID: 18222031 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.10.009]
- 15 Toyoda H, Kumada T, Kamiyama N, Shiraki K, Takase K, Yamaguchi T, Hachiya H. B-mode ultrasound with algorithm based on statistical analysis of signals: evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1037-1043 [PMID: 19770327 DOI: 10.2214/AJR.07.4047]
- 16 Wang T, Liu C, Hung C, Lee C, Chang CW, Wang H, Shih S. Acoustic structure quantification analysis for liver parenchymal disease: Experiences at a Medical Center J. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2011; 37: S82 [DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.05.735]

#### ■同行评价

本文使用彩色多普勒超声诊断仪, 通过检测均匀性脂肪肝患者ASQ定量参数值, 初步表明ASQ技术在诊断均匀性脂肪肝的严重程度方面具有一定价值。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng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。



## 难治性远端溃疡性结肠炎的临床表现和治疗

汪玉兰, 李 鹏, 刘朋伟

### ■背景资料

难治性远端溃疡性结肠炎是临床存在的一大难题, 其难治的原因和最佳的治疗方案一直存在争论。

汪玉兰, 李鹏, 刘朋伟, 皖南医学院弋矶山医院消化内科 安徽省芜湖市 241001

汪玉兰, 主任医师, 主要从事炎症性肠病的临床研究。

作者贡献分布: 文献检索、数据收集、论文撰写由汪玉兰完成; 部分数据收集、数据分析由汪玉兰、李鹏及刘朋伟完成。

通讯作者: 汪玉兰, 主任医师, 241001, 安徽省芜湖市赭山西路2号, 皖南医学院弋矶山医院消化内科。

wangyulan2611@yahoo.com.cn

收稿日期: 2012-11-05 修回日期: 2013-01-20

接受日期: 2013-01-30 在线出版日期: 2013-02-18

### Refractory distal ulcerative colitis: Clinical manifestations and treatment

Yu-Lan Wang, Juan Li, Peng-Wei Liu

Yu-Lan Wang, Juan Li, Peng-Wei Liu, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China

Correspondence to: Yu-Lan Wang, Chief Physician, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China. wangyulan2611@yahoo.com.cn

Received: 2012-11-05 Revised: 2013-01-20

Accepted: 2013-01-30 Published online: 2013-02-18

### Abstract

**AIM:** To investigate the clinical features and treatment of distal ulcerative colitis (DUC) and to analyze probable reasons and optimal therapeutic regimens for refractory DUC.

**METHODS:** Clinical data for 145 DUC patients who were treated at the Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College from January 2005 to December 2011 were retrospectively analyzed. Based on the response to traditional treatments, the patients were divided into either an effective group or a refractory group. The two groups were compared in clinical and laboratory examination results to analyze probable reasons and optimal therapeutic regimens for refractory DUC.

**RESULTS:** Of 145 DUC patients, 117 were eligible for evaluation, and 26 of 117 patients were confirmed to have refractory DUC. The percentages of patients with abdominal distention and abdominal pain or elevated white blood cell

count differed significantly between the refractory group and effective group (42.3% vs 22.0%,  $P = 0.038$ ; 30.8% vs 12.1%,  $P = 0.035$ ), while no significant differences were found in bloody stools, diarrhea, extraintestinal manifestations, C-reactive protein, blood sedimentation between the two groups (all  $P > 0.05$ ). Of all 117 cases, 43 were found to have rectitis (including 10 refractory cases), and 74 were found to have sigmoiditis (including 16 refractory cases). No significant difference was found between the two groups in the location of the lesions ( $P > 0.05$ ). Of 26 refractory cases, only 1 was treated by surgery, and the others were treated by intravenous hormone therapy, addition of new dosage form of 5-ASA, or proper laxatives to gain relief.

**CONCLUSION:** Diarrhea and bloody stools are the most common clinical symptoms of DUC. Significantly elevated leukocyte count can be expected to be an important factor for evaluating treatment outcome of DUC. Refractory DUC can be treated by intensification therapy, addition of new dosage form of 5-ASA, proper laxatives, or surgery to gain relief.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Refractory distal ulcerative colitis; Distal ulcerative colitis; Clinical analysis; 5-ASA

Wang YL, Li J, Liu PW. Refractory distal ulcerative colitis: Clinical manifestations and treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 454-458 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/454.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.454>

### 摘要

**目的:** 分析难治性远端溃疡性结肠炎的可能的发病原因及治疗方案。

**方法:** 收集我院2005-01/2011-12溃疡性结肠炎中145例DUC患者资料进行回顾性分析。根据对传统治疗的反应, 分为有效组和难治组。比较两组患者的临床和实验室检查结果, 分析难治DUC可能的原因及进一步治疗方案。

### ■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

**结果:** 145例远端溃疡性结肠炎患者, 其中117例符合条件纳入组, 117例中有26例[22.2%(26/117)]患者难治。与有效组相比, 难治组患者腹痛腹胀明显[42.3%(11/26) vs 22.0%(20/91),  $P=0.038$ ]、白细胞数明显增高[30.8%(8/26) vs 12.1%(11/91),  $P=0.035$ ], 而血便、腹泻、肠外表现、C反应蛋白及血沉两组之间无明显差异( $P>0.05$ )。117例入组患者内镜下表现为直肠炎43例其中10例难治, 直乙状结肠炎74例中16例难治, 病变部位差异无统计学意义( $P>0.05$ )。26例难治患者仅1例行外科手术, 其余的通过激素静脉治疗、加用5-ASA新型剂型、适当的泻药等获得缓解。

**结论:** 远端溃疡性结肠炎患者腹泻和血便是临床最常见症状, 难治组白细胞数较有效组明显增高, 其有望成为评估DUC治疗转归的指标之一。难治性DUC患者可通过强化治疗、加用5-ASA的新型剂型、适当的泻药、手术等方法获得缓解。

© 2013年版权归Baishideng所有。

**关键词:** 难治性溃疡性结肠炎; 远端溃疡性结肠炎; 临床分析; 5-ASA的新型制剂

汪玉兰, 李鹏, 刘朋伟. 难治性远端溃疡性结肠炎的临床表现和治疗. 世界华人消化杂志 2013; 21(5): 454-458 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/454.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i5.454>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因未明, 以结肠直肠黏膜弥漫性炎性损害为特征的慢性非特异性肠道炎性疾病。远端溃疡性结肠炎(distal ulcerative colitis, DUC)是指UC内镜下病变仅仅累及直肠或者直乙状结肠, 在我国DUC约占UC的41.2%<sup>[1]</sup>, DUC的传统治疗是指口服氨基水杨酸制剂和局部应用皮质激素类药物, 但部分患者对传统治疗反应不佳, 或激素撤药后疾病复发且再次治疗无效、激素撤药后症状改善持续时间有限或治疗过程中病变向近端发展<sup>[2]</sup>, 被称为难治性远端溃疡性结肠炎(refractory distal ulcerative colitis, RDUC)。本文通过对我院2005-01/2011-12住院的溃疡性结肠炎中145例DUC患者资料进行回顾性分析, 总结RDUC患者临床特征和进一步治疗的措施。

## 1 材料和方法

1.1 材料 以皖南医学院弋矶山医院2005-01/2011-

12住院的溃疡性结肠炎中145例DUC患者为研究对象, 收集他们的基本资料及随访资料。

1.2 方法 统一依据2007年济南会议对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见<sup>[3]</sup>规范诊断标准, 重新审定各个病案并纳入。调查其一般资料, 结肠镜下病变部位, 临床症状(腹胀腹痛、腹泻、血便、肠外表现)及实验室检查结果(血红蛋白、血沉、C反应蛋白)。根据对传统治疗(口服氨基水杨酸制剂和局部应用皮质激素类药物)的反应分为有效组和难治组。符合下列情况之一者归为难治组: (1)经以上治疗6-8 wk后症状不能缓解; (2)激素撤药后疾病复发且再次治疗无效、激素撤药后症状改善持续时间有限(撤药后6 wk内复发)或治疗过程中病变向近端发展<sup>[2]</sup>。对于难治性远端溃疡性结肠炎患者, 进一步调查其补救治疗的方案及效果。

**统计学处理** 采用SPSS16.0软件进行分析, 计数资料以例数和百分比进行描述, 组间率的比较采用 $\chi^2$ 检验。  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况 2005-01/2011-12在皖南医学院弋矶山医院确诊为DUC患者145例纳入分析的病例中, 男83例, 女62例, 年龄15-73岁(平均年龄 $43.0 \pm 14.7$ 岁)。145例患者中117例(80.7%)接受传统治疗(口服氨基水杨酸制剂和局部应用皮质激素类药物), 其中难治组和有效组分别占22.2%(26/117)和77.8%(91/117), 两组性别, 年龄差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 入组的117例均为轻中度患者。26例难治性DUC患者占总DUC患者比例为17.9%(26/145), 通过调整治疗方案获得缓解。

2.2 临床表现 难治组中有11例(42.3%)临床有明显的腹胀腹痛, 疼痛部位不固定, 特别是胀痛, 部位较高; 有效组患者20例(22.0%)腹痛, 疼痛部位基本在左下腹, 排便后可以缓解, 腹胀腹痛的发生两组间有显著差异( $P<0.05$ )。两组腹泻发生率均较高, 难治组高达76.9%, 多为黏液脓血便, 3-10次/d不等, 大便量少。肉眼血便发生率也高, 难治组中有18例(69.2%), 有效组54例(59.3%)。在本组DUC患者中, 肠外表现的发生率低, 且两组间无统计学意义( $P>0.05$ , 表1)。

2.3 内镜及实验室检查 难治组和有效组中分别有30.8%(8/26)和12.1%(11/91)的患者外周血白细胞数增高, 两组间差异有统计学意义( $P=0.035$ ), 可能由于难治组结肠黏膜炎症反应

## ■ 相关报道

江学良《重视溃疡性结肠炎的诊断和个体化规范化治疗》阐述了UC的治疗应遵循规范化和个体化相结合的原则, 给临床工作指出了探索的方向。

## ■创新盘点

远端溃疡性结肠炎患者难治的影响因素多,除了炎症因素,还有肠道动力以及生理因素,在规范化治疗的基础上进行个体化治疗是我们的原则。

表 1 难治组和有效组患者临床特征对比  $n(\%)$ 

分组	<i>n</i>	年龄(岁)	腹胀腹痛	腹泻	血便	肠外表现
难治组	26	44.0 ± 14.4	11(42.3)	20(76.9)	18(69.2)	3(11.5)
有效组	91	43.0 ± 13.6	20(22.0)	54(59.3)	54(59.3)	9(9.9)
<i>P</i> 值			0.038	0.101	0.361	0.809

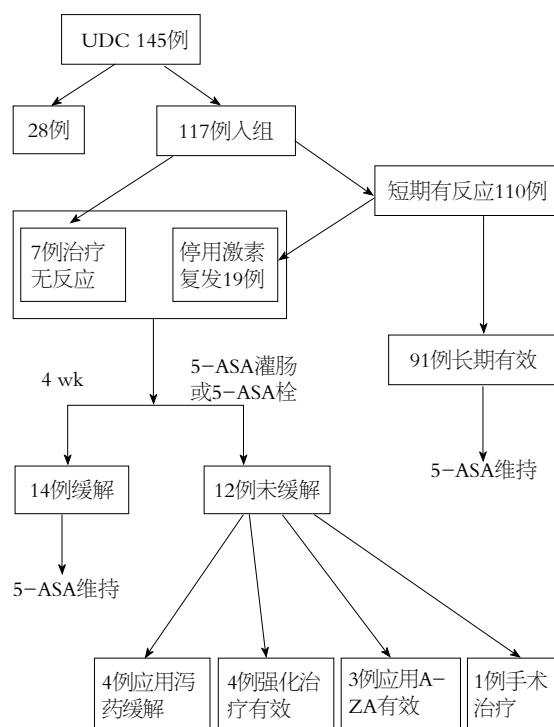


图 1 远端溃疡性结肠炎患者的治疗及随访情况。

严重,病程长有关。难治组和有效组中分别有34.6%(9/26)和35.2%(32/91)的患者红细胞沉降率不同程度的增高,两组间差异无统计学意义( $P = 0.959$ )。难治组和有效组中分别有26.9%(7/26)和24.2%(22/91)的患者C-反应蛋白增高,两组间差异无统计学意义( $P = 0.775$ )。117例患者内镜下表现为43例直肠炎10例难治和74例直乙状结肠炎16例难治,内镜下病变部位比较23.3%(10/43)和21.6%(16/74),无统计学意义( $P = 0.838$ )。病理组织学由于部分缺乏病理特征的描述,未能进行两组对比。

**2.4 难治病例的进一步治疗** 入组的117例DUC患者中有7例接受传统治疗(5-ASA 4 g/d分次口服和氢化可的松200 mg/d灌肠),6 wk后,患者的临床症状没能缓解;110例治疗有效,其中19例治疗6 wk激素撤药后疾病复发或撤药后症状改善持续时间<6 wk。给予这26例难治病例美沙拉嗪灌肠剂1 g/d或栓剂1 g/d治疗,4 wk后有14例缓解;4例腹部X线检查发现近端结肠运动异常,口

服乳果糖3袋/d获得缓解;4例通过静脉激素(氢化可的松300 mg/d)强化治疗有效,3例应用硫唑嘌呤(AZA, 100 mg/d)有效并以AZA维持。1例行结肠切除术(图1)。

## 3 讨论

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括UC和克罗恩病(Crohn disease, CD),近年来我国IBD发病率逐年升高,引起临床医生的广泛关注。由于IBD的病因和发病机制目前仍不完全清楚,因此治疗缺乏特异性,如何减少复发以及提高难治性患者的疗效是临床难题<sup>[4]</sup>。UC根据其内镜下病变的部位分为直肠炎、直乙状结肠炎、左半结肠(脾曲以远)炎、广泛结肠(脾曲以近)炎、全结肠炎。远端溃疡性结肠炎DUC指的是病变位于直肠或直乙状结肠黏膜。我国的3 100例UC大样本调查<sup>[1]</sup>结果显示,DUC发生率占UC的41.2%;国外的一项1161例UC患者的调查中,48%远端结肠炎,32%左侧结肠炎,其他为全结肠炎和尚未确定范围<sup>[5]</sup>。难治性远端结肠性溃疡的发生率约为20%。故难治性远端溃疡性结肠炎是我们临床工作不能回避的问题。我们的资料分析显示,DUC患者临床腹泻和血便非常常见,且难治组和有效组没有明显差异,部分实验室检查差异也不明显,不太容易在治疗开始预测治疗效果,给选择治疗方案带来困难,难以避免难治性病例的发生。

远端结肠疾病难治的生理因素是细胞的表面类固醇激素受体的表达不同,糖皮质激素受体或者表达为有活性的 $\alpha$ 链,或者表达为 $\beta$ 链(是一种细胞内糖皮质激素拮抗物)。国外学者一项研究表明<sup>[6]</sup>,12例对糖皮质激素反应差的患者中10例 $\beta$ 链mRNA表达,而在反应良好的11例病例中仅有1例 $\beta$ 链mRNA表达。直肠的低顺应性也是远端结肠炎难治的另一生理因素,慢性炎症所致的直肠顺应性降低可以产生持续的症状,即使在炎症消失后仍能持续,使得患者在低便量时引发便意,从而使大便频率增加,导致在局部治疗时,药物与黏膜接触时间缩短,这也是DUC



患者腹泻常见的原因。

活动性DUC的初始治疗,口服氨基水杨酸和局部应用糖皮质激素。我们选入组的117例均经过6-8 wk上述治疗,有7例症状不缓解;另有19例初始治疗有效,在停用糖皮质激素后症状再发或停药后6 wk内症状再发。26例中有14例通过增加直肠或直乙状结肠5-ASA应用后获得缓解。国外有大量的关于5-ASA药物浓度与临床疗效关系的资料, Frieri等<sup>[7]</sup>研究得出肠黏膜5-ASA浓度与溃疡性结肠炎内镜下和组织学活动度呈负相关,提示肠黏膜5-ASA药物浓度不足影响了疾病的治疗效果;在一组研究中,显示使用柳氮磺胺吡啶时患者肠黏膜5-ASA浓度高于使用美沙拉嗪时的浓度<sup>[8]</sup>,而另有资料得出相反结论<sup>[9]</sup>,但是,在这些研究中可以肯定的是,局部应用5-ASA可以提高肠道黏膜5-ASA浓度<sup>[8,9]</sup>; Frieri等<sup>[10]</sup>另一项关于难治性结肠疾病的研究表明,同时将口服和局部5-ASA剂量加倍可使组织5-ASA浓度增加100倍,其复发率降为10%。国内学者研究亦显示,5-ASA增加剂量维持可有效降低UC的复发率<sup>[11]</sup>。对难治性远端结肠炎患者应着力于提高肠黏膜5-ASA浓度,通过增加5-ASA剂量和给药方式影响着治疗的效果。在我们的资料中有14/26患者通过美沙拉嗪灌肠剂1 g/d或美沙拉嗪栓剂1 g/d治疗4 wk获得缓解,由于随访时间不足,我们没能对维持治疗患者DUC复发情况进一步统计,这有待于我们后期进一步随访研究。

远端溃疡性结肠炎患者近端肠运动的异常引起临床工作者的广泛关注,运动紊乱表现为自口至肛门传输时间的延迟,未受累结肠传输时间延长,而有炎症累及的远端结肠传输加快,提示小肠和非病变结肠生理功能发生改变,这可能是通过神经内分泌或神经免疫途径导致的,并可影响口服药物向远端结肠的传递<sup>[12]</sup>。Hebden等<sup>[13]</sup>应用闪烁扫描法发现,12例活动性远端结肠炎患者中,91%的患者标记过的树脂包仍存留在非病变的近端结肠,仅9%患者树脂包到达远端结肠,在22例健康对照的受试者中,31%树脂包在远端结肠。这有力的解释了远端结肠炎部分患者存在近端结肠运动障碍。因此,如果患者经常规治疗后腹痛腹胀症状不能缓解或结肠镜显示炎症持续存在,应给予腹部X线平片检查以明确各段结肠的运动情况。在考虑到远端腹泻和近端便秘这一矛盾之后,可适当给予泻药治疗,临床可起到一定的治疗效果。

张烁等<sup>[14]</sup>对难治性IBD的研究表明,26例难治性IBD患者与25例对照组在临床症状、内镜表现和病变部位相比,差异无明显统计学意义,而难治组较有效组C反应蛋白、血沉水平明显升高。我们研究结果亦表明,难治组与有效组的患者相比,部分临床症状、内镜下病变部位无明显统计学差异。在我们的资料中,C反应蛋白、血沉水平两者之间无明显差别,这可能与入组患者的标准不同有关。此外,我们发现DUC难治组患者白细胞升高较有效组明显,这可能与难治组肠黏膜的炎症反应更严重,病程长有关。白细胞聚集可以释放大量的炎症介质,包括前列腺素、白细胞三烯、血小板活化因子、氧自由基和细胞因子等,从而导致更广泛的肠黏膜损害,这可能是导致治疗缓解更加困难的原因之一。对于DUC患者难治组与有效组间白细胞升高程度是否存在差别,目前尚无文献报道。本研究首次发现难治型DUC白细胞升高更明显,其有望成为评估患者治疗效果的重要指标之一。

难治性DUC患者病例数少,治疗流程长,患者的依从性差,收集病例难度大。Vernia等<sup>[15]</sup>的多中心临床试验研究,将51例难治性DUC患者随机分为两组,实验组25例行5-ASA与丁酸盐治疗,对照组26例应用5-ASA与盐溶液治疗,得出前者对难治性DUC的治疗效果明显优于后者的结论;张烁等<sup>[14]</sup>对26例难治性IBD的研究,得出IBD患者的临床症状和内镜表现不能预测临床治疗效果。我们对26例难治性DUC患者进行回顾性临床研究,探讨其难治的原因以及进一步治疗的方案,期望对临床工作有一定的指导意义。当然本研究并非大规模的临床研究,不能据此得出有效的诊疗方案。对于难治性DUC的临床特征和推荐性的治疗方案的得出,尚需要一定样本量的前瞻性研究。

总之,DUC临床最常见的症状腹泻和血便,这两大症状可能不能预示规范化治疗的效果;白细胞数升高可能与患者的治疗效果相关,其有望成为评估患者治疗效果的指标之一;DUC患者难治的影响因素多,临床应结合患者的具体情况,在规范化治疗的基础上个体化治疗。

#### 4 参考文献

- 1 中国炎症性肠病协作组,王玉芳,欧阳钦. 3100例溃疡性结肠炎住院病例回顾分析. 中华消化杂志 2006; 26: 368-372
- 2 Griffin MG, Miner PB. Review article: refractory distal colitis -- explanations and options. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 39-48 [PMID: 8871442 DOI:

#### ■同行评价

难治性远端溃疡性结肠炎的临床特征和治疗方法的调查研究,是就临床实际问题而开展的研究,有利于治疗方法的确立或更新,有利于提高临床疗效。

- 10.1111/j.1365-2036.1996.tb00175.x]
- 3 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 中华内科杂志 2008; 47: 73-79
- 4 江学良. 重视溃疡性结肠炎的诊断和个体化规范化治疗. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1081-1082
- 5 Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11 [PMID: 8020674]
- 6 Honda M, Orii F, Ayabe T, Imai S, Ashida T, Obara T, Kohgo Y. Expression of glucocorticoid receptor beta in lymphocytes of patients with glucocorticoid-resistant ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000; 118: 859-866 [PMID: 10784585]
- 7 Frieri G, Giacomelli R, Pimpo M, Palumbo G, Passacantando A, Pantaleoni G, Caprilli R. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2000; 47: 410-414 [PMID: 10940280 DOI: 10.1136/gut.47.3.410.]
- 8 Naganuma M, Iwao Y, Ogata H, Inoue N, Funakoshi S, Yamamoto S, Nakamura Y, Ishii H, Hibi T. Measurement of colonic mucosal concentrations of 5-aminosalicylic acid is useful for estimating its therapeutic efficacy in distal ulcerative colitis: comparison of orally administered mesalamine and sulfasalazine. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 221-225 [PMID: 11515848 DOI: 10.1097/00054725-200108000-00007]
- 9 Hussain FN, Ajjan RA, Kapur K, Moustafa M, Riley SA. Once versus divided daily dosing with delayed-release mesalazine: a study of tissue drug concentrations and standard pharmacokinetic parameters. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 53-62 [PMID: 11136278 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00891.x]
- 10 Frieri G, Pimpo M, Galletti B, Palumbo G, Corrao G, Latella G, Chiaramonte M, Caprilli R. Long-term oral plus topical mesalazine in frequently relapsing ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 92-96 [PMID: 15733520 DOI: 10.1016/j.dld.2004.09.017]
- 11 沈娟, 李俊霞, 王化虹, 李懿璇, 田雨, 刘新光. 5-氨基水杨酸维持治疗溃疡性结肠炎114例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 416-420
- 12 Rao SS, Read NW, Brown C, Bruce C, Holdsworth CD. Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987; 93: 934-940 [PMID: 3653643]
- 13 Hebden JM, Blackshaw PE, Perkins AC, Wilson CG, Spiller RC. Limited exposure of the healthy distal colon to orally-dosed formulation is further exaggerated in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 155-161 [PMID: 10651655 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00697.x]
- 14 张烁, 吕宾, 晁冠群, 郭贇, 孟立娜, 张璐. 难治性炎症性肠病临床特征分析. 胃肠病学 2008; 13: 544-547
- 15 Vernia P, Annese V, Bresci G, d'Albasio G, D'Inca R, Giaccari S, Ingrosso M, Mansi C, Riegler G, Valpiani D, Caprilli R. Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 244-248 [PMID: 12641543 DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01130.x]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 2012 年度《世界华人消化杂志》发文情况

本刊讯 2012-01-01/2012-12-31,《世界华人消化杂志》共收到稿件1539篇,退稿887篇,退稿率57.63%,发表文章652篇,所有文章均经过编委专家同行评议。其中,发表述评34篇(5.21%),基础研究94篇(14.42%),临床研究61篇(9.36%),焦点论坛20篇(3.07%),文献综述114篇(17.48%),研究快报86篇(13.19%),临床经验222篇(34.05%),病例报告21篇(3.22%);文章作者分布遍及全国各地,绝大多数来自高等院校及附属医院。在此,特别感谢为《世界华人消化杂志》进行同行评议的各位编委专家,你们的同行评价对文章发表质量做出了重要贡献;也希望各位编委踊跃为《世界华人消化杂志》继续撰写高质量的评论性文章,为科学知识的传播做出贡献!(《世界华人消化杂志》编辑部)

# 《世界华人消化杂志》投稿须知

《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)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

## 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, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(*Baishideng Publishing Group*, *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)》, 《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, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(*International Committee of Medical Journal Editors*)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV



RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H.pylori*不能写成HP,  $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T,  $V_{max}$ 不能写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),  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , Vd,  $T_{1/2}$  CI等。基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子

量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为 $M_r$  30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 $A_r$ (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及后列出。在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d。3.56 ± 0.27 pg/mL应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$ , WBC数用 $1 \times 10^9/L$ , WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L。M<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 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs。半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% 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

《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。

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

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 $^aP < 0.05$ ,  $^bP < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP < 0.05$ ,  $^dP < 0.01$ ; 第三套为 $^eP < 0.05$ ,  $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L  $\pm$  0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 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1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用

于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 $P$ , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参

考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: <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3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ , <sup>f</sup> $P<0.01$ .  $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 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

《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.



《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。

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/lcgy.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, 所有作者均同意该代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

### 《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号  
远洋国际中心D座903室  
电话: 010-5908-0035  
传真: 010-8538-1893  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

## 2013年国内国际会议预告

2013-01-24/26

美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤(ASCO GI)研讨会

会议地点: 美国旧金山

联系方式: [www.gicasym.org](http://www.gicasym.org)

2013-02-10/15

2013年肠道微生物组: 免疫网络效应/法规Keystone Symposia 会议

会议地点: 美国

联系方式: [info@keystonesymposia.org](mailto:info@keystonesymposia.org)

2013-02-09/12

美国肠外与肠道营养学会(A.S.P.E.N.): 2013临床营养周(CNW 2013)

会议地点: 美国亚利桑那州凤凰城

联系方式: <http://www.nutritioncare.org/ClinicalNutritionWeek/index.aspx?id=508>

2013-02-22/23

国立压力性溃疡顾问委员会(NPUAP)全国双年会

会议地点: 美国休斯顿

联系方式: [http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11\[1\]](http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11[1])

2013-02-22/23

迈阿密大学肝胆疾病临床实践会议

会议地点: 美国

联系方式: [cme.med.miami.edu/x88.xml](http://cme.med.miami.edu/x88.xml)

2013-03-01/31

2013年北京第七届疝和腹壁外科国际学术研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: [zhshfbwkzz@yahoo.com.cn](mailto:zhshfbwkzz@yahoo.com.cn)

2013-03-01/04

2013加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: [www.cag-acg.org/cddw](http://www.cag-acg.org/cddw)

2013-03-07/10

亚太肝脏研究协会(APASL)第23届会议

会议地点: 新加坡

联系方式: [www.apaslconference.org](http://www.apaslconference.org)

2013-03-15/17

2013年腹腔镜胃肠外科高峰论坛

会议地点: 深圳市

联系方式: [ewancool@hotmail.com](mailto:ewancool@hotmail.com)

2013-03-14/16

中部外科学会(CSA)2013年会

会议地点: 美国佛罗里达州阿米莉亚岛

联系方式: <http://www.centraalsurg.org/meeting/futuremtgs.html>

2013-04-12/14

2013中国肛肠创新论坛(CICS)

会议地点: 北京市

联系方式: [www.crdinnovation.com](http://www.crdinnovation.com)

2013-04-19/23

2013第2届国际肿瘤学论坛

会议地点: 瑞士

联系方式: [cihexpo@163.com](mailto:cihexpo@163.com)

2013-05-23/25

2013第六届世界癌症大会

会议地点: 西安市

联系方式: [bithuiyi@163.com](mailto:bithuiyi@163.com)

2013-05-20/22

2013年第三届内分泌与代谢大会

会议地点: 西安市

联系方式: [nancy@bitconferences.cn](mailto:nancy@bitconferences.cn)

2013-05-31/06-04

2013美国临床肿瘤协会年会

会议地点: 美国芝加哥

联系方式: [yangxinxue999@163.com](mailto:yangxinxue999@163.com)

2013-06-07/09

中国国际肿瘤营养与支持治疗研讨会暨第一届全国肿瘤营养与支持治疗学术会议

会议地点: 武汉市

联系方式: [csonsc@VIP.163.com](mailto:csonsc@VIP.163.com)

2013-06-21/23

中国消化科学学术论坛

会议地点: 张家界市

联系方式: [casgmail@126.com](mailto:casgmail@126.com)

2013-07-13/14

中华医学会2013年肝病与代谢学术研讨会

会议地点: 银川市

联系方式: [lilyjia@163.com](mailto:lilyjia@163.com)

2014-09-26/30

第39届欧洲临床肿瘤学会年会

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.esmo.org/events/madrid-2014-esmo-congress.html>

2013-10-18/20

第二十二届亚太抗癌大会

会议地点: 天津市

联系方式: [secretariat@apcc2013.com](mailto:secretariat@apcc2013.com)

## 志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

陈洪 主任医师  
东南大学附属中大医院消化科

陈其奎 教授  
中山大学附属第二医院消化内科

高英堂 研究员  
天津市第三中心医院

管世鹤 副教授  
安徽医科大学第一附属医院检验科

郝建宇 教授  
首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科

郝立强 副教授  
上海长海医院普外二科

黄恒青 主任医师  
福建省第二人民医院消化内科

黄缘 教授  
南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室

江建新 副主任医师  
贵阳医学院附属医院肝胆外科

孔静 副教授  
中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

李刚 教授  
北京大学医学部生物化学与分子生物学系

李永翔 教授  
安徽医科大学第一附属医院普外科

李瑜元 教授  
广州市第一人民医院内科

陆云飞 教授  
广西医科大学第一附属医院

倪润洲 教授  
南通大学附属医院消化内科

潘阳林 副教授  
中国人民解放军第四军医大学西京医院消化病医院消化六科

沈柏用 教授  
瑞金医院肝胆胰外科中心

沈薇 教授  
重庆医科大学附属第二医院消化内科

汤静 主管药师  
上海交通大学附属第一人民医院药学部

王俊平 教授  
山西省人民医院消化科

王来友 副教授  
广东药学院中医药研究院

王道荣 主任医师  
江苏省苏北人民医院胃肠外科

魏继福 研究员  
江苏省人民医院

徐灿霞 教授  
中南大学湘雅三医院消化内科

杨薇 副教授  
北京大学肿瘤医院超声科

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

张力为 副教授  
新疆医科大学第一附属医院胸外科

周南进 研究员  
江西省医学科学研究所

周晓武 副主任医师  
中国人民解放军空军总医院普外科



## 《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：





百世登  
**Baishideng**®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**

Room 1701, 17/F, Henan Building,

No. 90 Jaffe Road, Wanchai, Hong Kong, China

Fax: +852-31158812

Telephone: +852-58042046

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

