

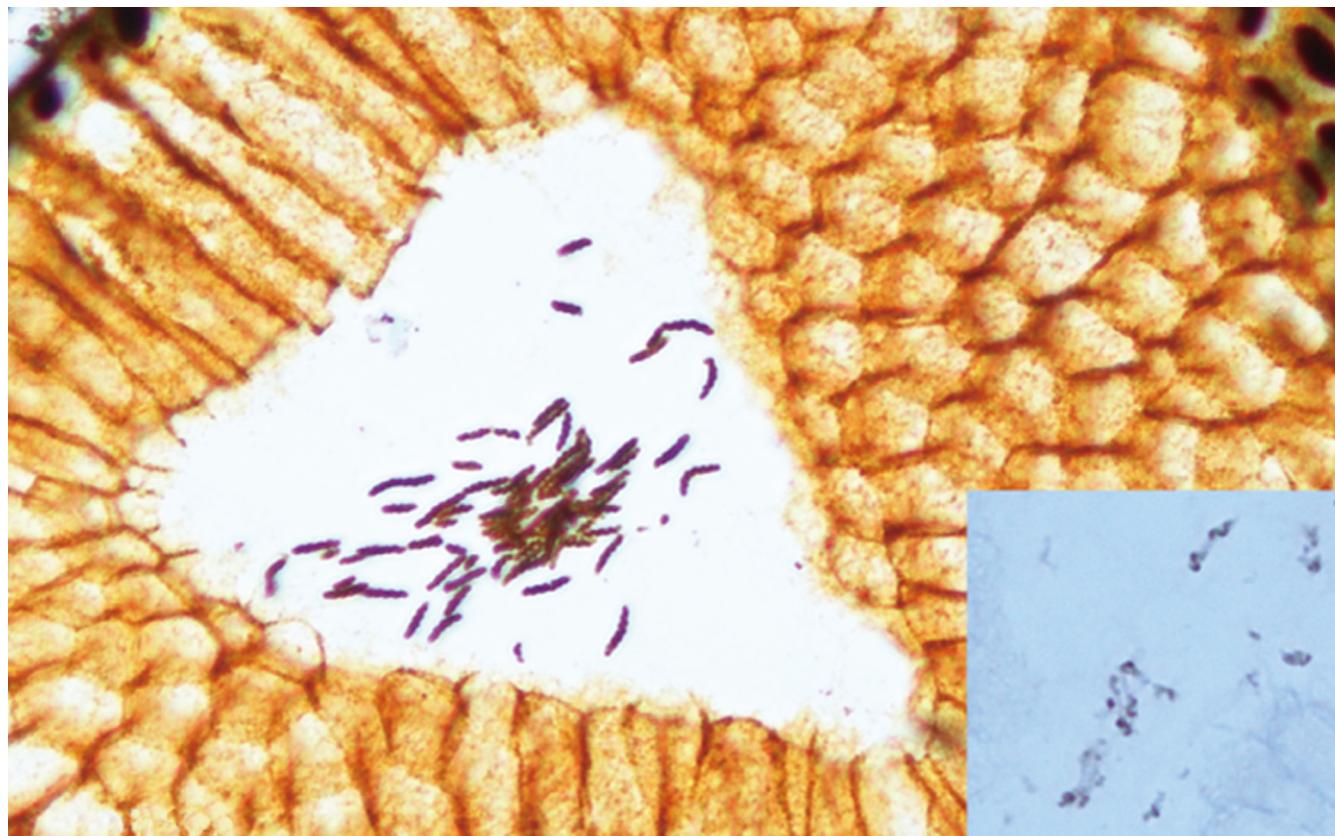
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志[®]

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2013年1月28日 第21卷 第3期 (Volume 21 Number 3)



3/2013

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》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

2012-01/2014-12-31

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
杨思凤教授
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
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
金瑞教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李玉民教授
廖家智副主任医师
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘海林主任医师
刘亮明副教授
陆伦根教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
倪润洲教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
朴云峰教授
秦成勇教授

任粉玉教授
任建林教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
庹必光教授
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
陈凛教授
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
莫卫东教授
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



世界华人消化杂志[®]

编辑委员会

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

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈志辉副主任医师

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

消化中医药学

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

邢建峰副教授
徐列明教授
许玲教授
徐庆教授
袁红霞研究员
张声生教授

消化肿瘤学
曹秀峰教授
曹志成院士
代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
蒋敬庭教授
李援教授
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

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

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

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
阴赪宏研究员
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1月28日

第21卷

第3期

(总第407期)

述 评	205 EMT在消化系肿瘤中的研究进展 丛宁宁, 张庆瑜
基础研究	211 大鼠重症急性胰腺炎相关性肺损伤模型的建立 王皓, 刘江伟, 李之令, 薛晓玉, 赵红艳, 郭飞, 许永华
临床研究	220 CT小肠造影在克罗恩病临床诊断中的价值 李文杰, 蒋文瑜, 张晓斐, 刘希胜, 施瑞华, 张红杰
文献综述	226 移植骨髓间充质干细胞治疗胰腺炎的研究进展 李霞, 曲波, 金世柱 233 多排螺旋CT小肠造影在评估小肠克罗恩病中的应用 余晨, 肖香佐 239 Ghrelin与胃肠疾病关系的研究进展 马兴彬, 许伟华
临床经验	244 海尔曼螺杆菌与幽门螺杆菌相关性胃炎的临床病理特征 张贺军, 崔荣丽, 韩亚京, 尚慧茹, 张颖, 金珠 250 心理语言协同胃电起搏治疗功能性消化不良30例 邵颖镁, 陈英, 杜斌, 李静, 韩全利, 唐合兰, 葛淑静, 陈璐, 贾敏, 杨春敏 256 慢性HBV感染合并胃黏膜病变时胃黏液sIgA的变化及其意义 曹新鲜, 李佳, 罗亚文, 陈应华, 冉燕 261 环氧合酶-2抑制剂联合XELOX方案一线治疗晚期胃癌24例 潘战和, 苏安, 王馨, 吕霞, 蔡清清, 高岩 266 高脂血症性急性胰腺炎130例 丁岩冰, 路国涛, 蓝宇, 肖炜明, 阴英, 王玉欣, 乔阿会 272 胰周动脉超选择插管法灌注自体骨髓干细胞治疗糖尿病患者24例 刘源, 何春水, 刘洋, 张丽峰, 曾伟, 陈秋 278 经胃造瘘管放置空肠营养管治疗老年上消化道穿孔13例 范学圣, 张帆, 刘兵 282 布-加综合征的诊断治疗59例 谢月萍, 杜凡

附录	286 《世界华人消化杂志》投稿须知 291 2013年国内国际会议预告
志谢	292 志谢世界华人消化杂志编委
消息	219 中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》影响因子0.775 232 《世界华人消化杂志》出版流程 238 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0.873 249 《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) 255 《世界华人消化杂志》栏目设置 265 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 271 《世界华人消化杂志》修回稿须知 281 《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 285 《世界华人消化杂志》正文要求
封面故事	张贺军, 崔荣丽, 韩亚京, 尚慧茹, 张颖, 金珠. 海尔曼螺杆菌与幽门螺杆菌相关性胃炎的临床病理特征. 世界华人消化杂志 2013; 21(3): 244-249 http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/244.asp
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

<p>世界华人消化杂志</p> <p>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</p> <p>吴阶平 题写封面刊名 陈可冀 题写版权刊名 (旬刊)</p> <p>创刊 1993-01-15 改刊 1998-01-25 出版 2013-01-28 原刊名 新消化病学杂志</p> <p>期刊名称 世界华人消化杂志</p> <p>国际标准连续出版物号 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)</p> <p>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</p>	<p>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</p> <p>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 http://www.wjgnet.com</p> <p>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, Wan Chai, Hong Kong, China Fax: +852-31158812 Telephone: +852-58042046 E-mail: bpgoftice@wjgnet.com http://www.wjgnet.com</p> <p>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</p>	<p>《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.</p> <p>《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.</p> <p>《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(http://www.baishideng.com/wcjdc/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.</p> <p>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.</p> <p>定价 每期68.00元 全年36期2448.00元</p> <p>© 2013年版权归Baishideng所有</p>
--	---	--

World Chinese Journal of Digestology

January 2013 Contents in Brief Volume 21 Number 3

EDITORIAL	205 Role of EMT in gastrointestinal tract tumors <i>Cong NN, Zhang QY</i>
BASIC RESEARCH	211 Development of a rat model of severe acute pancreatitis-associated lung injury <i>Wang H, Liu JW, Li ZL, Xue XY, Zhao HY, Guo F, Xu YH</i>
CLINICAL RESEARCH	220 Value of CT enteroclysis in the diagnosis of Crohn's disease <i>Li WJ, Jiang WY, Zhang XF, Liu XS, Shi RH, Zhang HJ</i>
REVIEW	226 Progress in treatment of pancreatitis with bone marrow mesenchymal stem cells <i>Li X, Qu B, Jin SZ</i> 233 Application of MSCT enterography in the evaluation of Crohn's disease <i>Yu C, Xiao XZ</i> 239 Ghrelin in gastrointestinal diseases <i>Ma XB, Xu WH</i>
CLINICAL PRACTICE	244 Clinical characteristics of <i>Helicobacter heilmannii</i> - versus <i>Helicobacter pylori</i> -associated gastritis in Chinese patients <i>Zhang HJ, Cui RL, Han YJ, Shang HR, Zhang Y, Jin Z</i> 250 Psychological language combined with gastric pacing for treatment of functional dyspepsia: An analysis of 30 cases <i>Shao YT, Chen Y, Du B, Li J, Han QL, Tang HL, Ge SJ, Chen L, Jia M, Yang CM</i> 256 Significance of gastric mucosal levels of IgA in patients with chronic HBV infection and gastric mucosal lesions <i>Cao XX, Li J, Luo YW, Chen YH, Ran Y</i> 261 Cyclooxygenase-2 inhibitor combined with capecitabine and oxaliplatin (XELOX) as a first-line therapy for advanced gastric cancer: An analysis of 24 cases <i>Pan ZH, Su A, Wang X, Lv X, Cai QQ, Gao Y</i> 266 Clinical features of hyperlipidemic acute pancreatitis: An analysis of 130 cases <i>Ding YB, Lu GT, Lan Y, Xiao WM, Yin Y, Wang YX, Qiao AH</i> 272 Superselective peripancreatic arterial catheterization for infusion of autologous bone stem cells in diabetic patients: An analysis of 24 cases <i>Liu Y, He CS, Liu Y, Zhang LF, Zeng W, Chen Q</i> 278 Placement of jejunal feeding tubes via a gastrostomy stoma in elderly patients with upper gastrointestinal perforation: An analysis of 13 cases <i>Fan XS, Zhang J, Liu B</i> 282 Diagnosis and treatment of Budd-Chiari syndrome: An analysis of 59 cases <i>Xie YP, Du F</i>

APPENDIX	286 Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> 291 Meeting events calendar in 2013	
ACKNOWLEDGMENT	292 Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>	
COVER	<i>Zhang HJ, Cui RL, Han YJ, Shang HR, Zhang Y, Jin Z.</i> Clinical characteristics of <i>Helicobacter heilmannii</i> -versus <i>Helicobacter pylori</i> -associated gastritis in Chinese patients. <i>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</i> 2013; 21(3): 244-249 http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/244.asp	
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	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	<p>Founded on January 15, 1993 Renamed on January 25, 1998 Publication date January 28, 2013</p> <p>NAME OF JOURNAL <i>World Chinese Journal of Digestology</i></p> <p>ISSN ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)</p> <p>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, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology,</p> <p>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</p> <p>EDITORIAL OFFICE Jun-Liang Li, Director <i>World Chinese Journal of Digestology</i> Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China Telephone: +86-10-85381892 Fax: +86-10-85381893 E-mail: wcd@wjgnet.com http://www.wjgnet.com</p> <p>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</p>	E-mail: bpg@baishideng.com http://www.wjgnet.com <p>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</p> <p>PRINT SUBSCRIPTION RMB 68 Yuan for each issue RMB 2448 Yuan for one year</p> <p>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.</p> <p>SPECIAL STATEMENT All articles published in this journal represent the viewpoints of the authors except where indicated otherwise.</p> <p>INSTRUCTIONS TO AUTHORS Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access please contact the editorial office.</p>

EMT在消化系肿瘤中的研究进展

丛宁宁, 张庆瑜

丛宁宁, 张庆瑜, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052
丛宁宁, 硕士, 主要从事消化系肿瘤的研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81172356
天津市重点基础科技项目基金资助项目, No. 10JCZDJC18500
作者贡献分布: 本文综述由丛宁宁完成; 张庆瑜审核。
通讯作者: 张庆瑜, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科. zhangqy@tjmu.edu.cn
电话: 022-60362207
收稿日期: 2012-11-04 修回日期: 2012-12-30
接受日期: 2013-01-05 在线出版日期: 2013-01-28

Role of EMT in gastrointestinal tract tumors

Ning-Ning Cong, Qing-Yu Zhang

Ning-Ning Cong, Qing-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Tianjin, No. 81172356; and the Foundation of Tianjin Science and Technology Commission, No. 10JCZDJC18500

Correspondence to: Qing-Yu Zhang, Chief Physician, Department of Gas-troenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. zhangqy@tjmu.edu.cn

Received: 2012-11-04 Revised: 2012-12-30

Accepted: 2013-01-05 Published online: 2013-01-28

Abstract

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) refers to the process by which cells transit from epithelial phenotype to mesenchymal phenotype. EMT is important for embryonic development, wound healing, and invasion of carcinomas. The molecular mechanisms of EMT are a hot topic of research in invasion and migration of malignant tumors, especially digestive carcinomas. Since malignant epithelial tumors account for a large proportion of tumors and are associated with very poor outcome and prognosis, exploration of the process of epithelial cell migration and invasion is of great significance for the prevention and treatment of tumors. The investigation of EMT provides a basis for understanding the pathogenesis of tumors and their prognosis and resistance to antitumor drugs. This review focuses on the molecular mechanisms and role of EMT in gastrointestinal tract tumors.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Epithelial-mesenchymal transition; Gastrointestinal tract tumors

Cong NN, Zhang QY. Role of EMT in gastrointestinal tract tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(3): 205-210

摘要

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞通过特定的程序转化为间质细胞的生物学过程, EMT在胚胎发育、创伤愈合、肿瘤的侵袭迁移等过程中起重要作用, EMT在恶性肿瘤的侵袭迁移病理过程中的分子机制成为研究热点, 尤其是消化系肿瘤方面。由于上皮性肿瘤在恶性肿瘤中所占比例较大及转归预后较差, 探究上皮细胞在获得迁移侵袭能力的过程, 即EMT过程, 为消化系肿瘤的预防和治疗提供方向。EMT的研究将为消化系肿瘤患者的预后和抗肿瘤药物的应用提供依据。本文对EMT的机制和在消化系肿瘤方面的研究进展作一综述。

© 2013版权归Baishideng所有。

关键词: 上皮-间质转化; 消化系肿瘤

丛宁宁, 张庆瑜. EMT在消化系肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(3): 205-210

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/205.asp>

■背景资料

消化系肿瘤的发病率和死亡率高, 预后较差。近年来发现, 上皮-间质转化(EMT)在消化系肿瘤的侵袭迁移过程中发挥重要作用。因此, 探讨其发生的分子机制是最近研究的热点。多种信号通路可以调控EMT过程, 因此寻找信号通路中相应的靶点可为消化系肿瘤的防治提供依据。

0 引言

在胚胎发育过程中, 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)能促进组织重塑, 还可以促进创伤的愈合。他与肿瘤的侵袭、转移和凋亡有密切的关系^[1-3]。EMT的具体过程是指维持细胞顶端和基底部极性的紧密连接溶解, 顶部和基底部膜蛋白融合, 细胞获得了侵袭和迁移到细胞外基质的能力^[4,5]。组织或器官发生EMT后, 细胞的表形由鹅卵石样转变成纺锤体类似于成纤维细胞的形态学变化, 这个过程包括上皮细胞标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达下调, 间质细胞相关标志物波形蛋白(vimen-

■同行评议者

庄林, 主任医师,
昆明市第三人民
医院肝病科



■研发前沿

EMT相关的信号通路阻断剂在消化系肿瘤治疗中的应用和研发受到国内外专家的广泛关注, 是肿瘤领域的研究热点。

tin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)等表达上调, 发生EMT后细胞的黏附力下降, 侵袭和转移能力增加^[6]。

1 促进EMT的转录因子

1.1 ZEB1/ZEB2 miR-200通过作用于锌指E-盒结合同源异形盒(zinc-finger E-box binding homeobox, ZEB)抑制E-cadherin的表达来改变细胞的表型, 内源性miR-200作用于ZEB1和ZEB2的3'非编码区, miR-200通过转录后机制调控蛋白的表达。ZEB1和ZEB2结合到E-cadherin启动子区域的E-box基序上, 抑制E-cadherin的转录, ZEB蛋白对人类恶性肿瘤的调控非常复杂, ZEB2在乳腺癌、胃癌、胰腺癌的前期表达上调。研究表明ZEB2的表达受miR-200的调控, 而miR-200在肿瘤转移的早期表达下调的。因此, 肿瘤转移的早期, miR-200的表达下调, ZEB2的表达上调, 使E-cadherin表达下降, 诱导了EMT的发生, 使肿瘤细胞的侵袭迁移能力增强^[7,8]。

从多种组织器官的miRNA表达情况的调查研究中发现miR-200和miR-205在维持上皮细胞的表型方面起着重要的作用, 二者均能调控ZEB1和ZEB2表达。在癌症转移的早期阶段, miR-200和miR-205的表达下调^[9,10]。

1.2 Twist Twist是具有螺旋-环-螺旋结构的转录因子, 他能抑制E-cadherin的表达, 诱导EMT的发生。E-cadherin表达下调或缺失时, Twist的表达上调。最近实验证明分别敲低β-连环蛋白(β-catenin)和Twist后, 细胞在侵袭迁移方面发生的变化相似, 因此在E-cadherin表达缺失或下调的情况下, Twist的诱导不依赖β-catenin。E-cadherin表达缺失时, β-catenin、Twist是调节细胞表型变化方面相互独立的两个因子。在E-cadherin表达缺失后, Twist是下游重要的调节因子, 是E-cadherin缺陷细胞发生迁移所必须的^[11]。Yang等^[12]通过一系列体内外实验证明Twist能够特异的增强癌细胞向血管内转移的过程, 在细胞存活、增长率、外渗方面没有显著的影响。对这些基因的研究有利于发现新的肿瘤标志物和分子靶点。在胃癌中, Ru等^[13]用多元统计学分析得出侵袭程度、远处转移和Twist的表达上调三者都是相互独立的预后指标。因此, Twist的表达水平可以作为胃癌发展和预后的有力指标。

1.3 Snail Wang等^[14]认为Snail是转录因子家族中的一种, 能够抑制E-cadherin的基因的表达, 在

EMT中起着很重要的作用。而且, 在癌症中Snail的异常表达也能诱发EMT。Galaktionov等^[15]曾报道Snai介导EMT的过程中, 同时伴随着基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteinase, MMP)合成的增加, MMP能降解胞外间质, 加速细胞的侵袭和迁移。Slug是Snail家族成员之一, Zhang等和Lin等^[16,17]研究认为Slug能够促进细胞的侵袭迁移, 与MMP-9的表达上调紧密相关, 但与E-cadherin表达没有关系。在研究中还发现MMP-9的上调和肿瘤的淋巴结转移有重要的相关关系, Slug的表达水平可以作为恶性肿瘤手术后的预后标志。Slug还可以介导细胞骨架蛋白的重塑, 研究表明Slug可以作为癌症治疗的靶点。

2 EMT相关的信号通路

2.1 EMT与Wnt/β-catenin信号通路的关系 最近研究表明, E-cadherin胞内区域、β-catenin与其他蛋白在胞膜上形成复合物, 当E-cadherin胞外区域被蛋白水解酶降解脱落后, β-catenin被释放, 由胞膜进入胞核, 抑制了E-cadherin的转录, 进而产生EMT^[18-20]。Yee^[21]发现Wnt抑制因子1(Wnt inhibitory factor 1, WIF1)在前列腺癌中因启动子区域甲基化而表达缺失, 在前列腺癌细胞中WIF表达受抑制从而启动Wnt通路, 使E-cadherin表达下调, N-cadherin、vimentin和fibronectin的表达上调, 促进EMT现象的发生。当WIF表达恢复后, Wnt通路受抑制, 前列腺癌细胞MMP-2、MMP-9水平下降, 侵袭和能动性下降。在表皮细胞癌A431细胞中, Snail诱导EMT的过程中激活Wnt5a-Ror2信号通路, 使MMP-2表达上调, 侵袭迁移能力增强^[22]。

2.2 EMT与TGF-β信号通路的关系 转化生长因子(transforming growth factor, TGF)信号通路分为依赖Smad和不依赖Smad的信号通路, 在肿瘤发展的早期过程中, TGF-β是主要的肿瘤抑制因子, 能抑制细胞周期的前进和肿瘤的生长。很多晚期或转移性肿瘤TGF-β通常是高表达的, 抵抗TGF-β介导的生长抑制, 推测可能的机制是TGF-β信号通路中蛋白的突变^[23]。Oft等^[24]使用CT26(鼠类高迁移能力的结肠癌间质细胞)皮下注射裸鼠导致肿瘤快速生长, 在TGF-β RII-dn稳定表达的CT26中, 肿瘤生长缓慢或抑制。肿瘤的生长, 侵袭和转移需要TGF-β信号通路的激活。CT26细胞显示为间质细胞的表型, E-cadherin和ZO-1(紧密连接蛋白-1)表达下调, TGF-β RII-dn表达的CKR细胞细胞黏附蛋白上调, 间质细胞

表型逆转, 有部分上皮细胞的表型, 因此认为在晚期癌细胞抑制TGF- β 信号通路, 能诱导MET. 赖氨酰氧化酶(LOX)是TGF- β 激活后合成和分泌的, Behar等^[25]认为LOX的表达水平和TGF- β

信号通路紧密相关, 能够调控E-cadherin的表达和定位, 进而影响EMT的发生. 在胃癌和息肉性结直肠中, TGF- β RII的等位基因易失活甚至突变, 导致侵袭能力受损. TGF- β 是以自分泌的方式介导的侵袭和迁移. Sbin等^[26]在实验中发现TGF- β 能诱导EMT, 抑制人类胰腺导管的增殖和分化, 通过调节各种的基因的表达和AKT和JNK等相关的信号通路.

2.3 EMT与NF- κ B信号通路的关系 NF- κ B-Rel家族包括5个成员, 即RelA(p65)、RelB、c-Rel、p105-p50(NF- κ B1)和p100-p52(NF- κ B2), 他们的N-末端均包含一个约300个氨基酸的高度同源序列, 称为Rel同源结构域(RHD), 介导其与DNA结合及二聚化, C端的反式激活结构域(transactivation domain, TD), 介导转录活性. 在未受到刺激的正常细胞中, NF- κ B亚基与I- κ B α 、 β 或 γ 结合, 以非活性形式被阻滞在胞浆中. 受到炎症刺激后激活了活I- κ B激酶(IKK)复合物, 磷酸化I- κ B家族成员, 使其泛素化并被蛋白酶体降解. 降解后释放的NF- κ B可转移到核内, 进而调节其下游的基因表达^[27,28]. Li等^[29]的研究证明, HK-2细胞和单核细胞共培养后, E-cadherin表达下降, 纤连蛋白上调, 诱导EMT的发生. 在NF- κ B信号通路中, 细胞间细胞黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)是调节细胞间联系的重要分子与单核细胞共培养的HK-2细胞激活NF- κ B信号通路, 使ICAM-1上调, 诱导EMT. 在肿瘤的发展过程中, NF- κ B能够与Ras和TGF- β 依赖的信号通路协作, 在肝上皮细胞TGF- β 能够通过TGF- β 1激活激酶1(TAK1)激活依赖Smad的TGF- β 信号通路, 而且TAK1还能使IKK复合物磷酸化, 促进NF- κ B通路的激活. NF- κ B通路的研究为新的药物和治疗方法提供依据^[30].

2.4 EMT和Src/FAK信号通路的关系 Src可以诱导E-cadherin的胞吞, 通过激活E3泛素连接酶HaKai或激活Arf家族的GTP酶Arf6, 细胞间解离, 促进EMT的发生^[31]. FAK是钙黏蛋白(cadherin)和整联蛋白(integrins)介导的黏附通路的调节介质, FAK或桩蛋白(paxillin)下调, 能使周边部位的Rac1表达增加, N-cadherin介导的细胞间黏附发生异常曾报道过integrins引起FAK信号

通路的激活后, 还可以通过复合物激活Rac1^[32]. EMT与PI3K/AKT等很多信号通路有着紧密的联系, 因此EMT成为最近研究的热点, 引起很多人的关注.

3 消化系肿瘤与EMT相关的调控

3.1 胃癌 研究发现在EBV-相关胃癌中, miR-200低表达, E-cadherin表达降低, 诱导EMT的发生, 使胃癌细胞失去了上皮细胞的特征获得了间质细胞的特征, E-cadherin下调后细胞间的黏附力下降, 促进了EMT的发生^[33,34]. CDH1(E-cadherin的基因)功能的丢失与胃癌的易感性紧密相关. CDH1的启动子区域的超甲基化是低分化、弥漫性胃癌的常见机制. CDH1启动子区域的超甲基化, 转录因子的介导, 环境生理因素如饮食、癌变、溃疡、胃炎都能使CDH1转录下调. CDH1的转录下调导致等位基因受抑制或失活^[35].

肿瘤细胞和间质的相互作用在肿瘤发生发展过程中起着重要的作用, 作为间质主要成分的I型胶原能够影响胃癌细胞间的黏附能力, 他可以使 β -catenin酪氨酸磷酸化, 破坏E-cadherin/ β -catenin复合物, 使骨架蛋白重构, β -catenin发生核易位, 使胃癌细胞的侵袭迁移能力增强. β -catenin还可以通过Wnt/ β -catenin信号通路促进细胞的增殖^[36].

3.2 结肠癌 P53是常见的抑癌基因, 能够调控侵袭性肿瘤中与转移有关的基因, 而P21在结肠癌中能够调控细胞周期而对增殖没有作用. 在P21不存在的情况下能够促进P53从野生型向突变型转变, 抑制E-cadherin的表达, 促进EMT的发生. 突变型的P53对E-cadherin的抑制是通过作用于E-cadherin近端启动子区域的E-box^[37]. 在结肠癌中激活了Hedgehog-GLI信号通路, GLI1、PTCH1和SHH等标志物水平上调, 同时侵袭、迁移和增殖能力增强^[38]. mTOR钠巴霉素的哺乳动物靶子(mammalian target of rapamycin, mTOR)位于AKT/PI3K信号通路的下游, 在结肠癌中mTOR是上调的, mTOR诱导EMT的过程是通过激活RhoA/Rac1信号通路. 抑制mTORC1和mTORC2后, 转移侵袭能力下降, 促进MET的发生, 而且对奥沙利铂的化学敏感性增强. RhoA和Rac1属于GTP家族的成员, 能够调控丝状肌动蛋白(filamentous actin, F-actin)的重构. 因此, RhoA/Rac1通路抑制剂对结肠癌的治疗有突破性的进展^[39].

3.3 胰腺癌 在胰腺癌中叉头盒蛋白(forkhead box

■相关报道

Martin使用CT26(鼠类高迁移能力的结肠癌间质细胞)皮下注射裸鼠导致肿瘤快速生长, 在TGF- β RII-dn稳定表达的CT26中, 肿瘤生长缓慢或被抑制. 肿瘤的生长, 侵袭和转移需要TGF- β 信号通路的激活. CT26细胞显示为间质细胞的表型, E-cadherin和ZO-1(紧密连接蛋白)表达下调, TGF- β RII-dn表达的CKR细胞细胞黏附蛋白上调, 间质细胞表型逆转, 有部分上皮细胞的表型, 因此认为抑制晚期癌细胞中TGF- β 信号通路, 能诱导MET.

■创新盘点

本文创新性的综述了与EMT相关的信号通路，并系统阐述了EMT在消化系肿瘤中的调控机制，明确了EMT过程在消化系肿瘤侵袭和迁移中起重要作用。

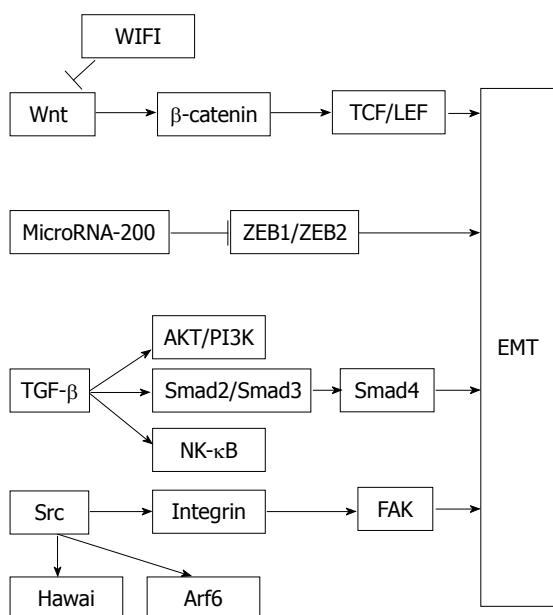


图1 与EMT相关的信号通路.

protein M1, FoxM1)过表达, 能够促进上皮细胞表型的转变, 发生EMT^[40]. 很多文献中报道FoxM1能够调控细胞周期和有丝分裂过程, 最近发现FoxM1能够增强肿瘤的侵袭能力和耐药性^[41,42]. FoxM1过表达导致miR-200和let-7的表达下调, ZEB1、ZEB2等表达上调, 促进了EMT的发生, 而miR-200b的重新表达能够逆转EMT, 为胰腺癌的治疗提供依据^[43].

3.4 肝癌 在肝癌Mahlavu细胞中, 生存素(Survivin)表达缺失, 导致细胞生长受抑制, 转移能力增强^[44]. Tai等^[45]发现Survivin使葡萄糖调节蛋白(GRP78)表达下调, 间质细胞的标志物vimentin表达增加, 使迁移能力增强. Survivin能够调节G₂/M的关卡, 通过抑制Capase-3的表达促进细胞的增殖. Survivin与Capase-3结合, 通过使P34激酶的磷酸化, 抑制Capase-3的表达^[46,47]. Survivin等抗凋亡分子在肝癌中过表达, 肝癌细胞对凋亡诱导因子不敏感是肝癌没有有效治疗策略的原因之一, 通过化学的方法抑制Survivin, 如姜黄素等, 对肝癌的治疗有一定的指导意义^[48]. TGF-β是促进肝细胞纤维化和癌变的重要调节因子, TGF-β在肝细胞的癌变过程中扮演对立的角色, TGF-β一方面能抑癌、抑制增殖、引起凋亡; 另一方面, 使肝细胞发生EMT, 促进肝细胞的癌变^[49]. EMT的过程还包括肝细胞蛋白表达的下降, 成熟肝细胞转录因子HNF4a或HNF1a表达下调. 在肝癌发展的过程中, EMT的重要性逐渐被认识, EMT的分子机制的改变对研究抗

肿瘤药物的有效性和敏感性至关重要, van Zijl等^[50]建立EMT模型来监测抗癌药物的有效性, 发现上皮细胞对索拉菲尼和埃罗替尼敏感性高, 这种现象可能机制为上皮细胞的血管内皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的磷酸化水平上调, 而间质细胞对化疗药物如多柔比星、顺铂、表柔比星有较高的敏感性, 可能与各种抗药蛋白的下调有关.

4 结论

EMT是非常复杂的网络系统(图1), 无论从通路, 转录因子, 还是microRNA等水平都做过很多研究, 但EMT的详细机制仍不清楚. 靶向治疗是当今比较热门且有效的治疗策略, 但目前尚未研制出完善的EMT的靶向药物, 目前抑制EGFR活性药物已投入临床应用, 但其效果尚未完成特异性评估. 因此, 我们仍需深入探索肿瘤中EMT的发生机制, 尤其在消化系肿瘤中的发生机制, 为消化系恶性肿瘤的治疗提供理论依据.

5 参考文献

- Zhang Z, Liu ZB, Ren WM, Ye XG, Zhang YY. The miR-200 family regulates the epithelial-mesenchymal transition induced by EGF/EGFR in anaplastic thyroid cancer cells. *Int J Mol Med* 2012; 30: 856-862 [PMID: 22797360 DOI: 10.3892/ijmm.2012.1059.]
- Wellner U, Schubert J, Burk UC, Schmalhofer O, Zhu F, Sonntag A, Waldvogel B, Vannier C, Darling D, zur Hausen A, Brunton VG, Morton J, Sansom O, Schüler J, Stemmmer MP, Herzberger C, Hopt U, Keck T, Brabletz S, Brabletz T. The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 1487-1495 [PMID: 19935649 DOI: 10.1038/ncb1998.]
- Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell* 2008; 14: 818-829 [PMID: 18539112 DOI: 10.1016/j.devcel.2008.05.009.]
- Gibbons DL, Lin W, Creighton CJ, Rizvi ZH, Gregory PA, Goodall GJ, Thilaganathan N, Du L, Zhang Y, Pertsemidis A, Kurie JM. Contextual extracellular cues promote tumor cell EMT and metastasis by regulating miR-200 family expression. *Genes Dev* 2009; 23: 2140-2151 [PMID: 19759262 DOI: 10.1101/gad.1820209.]
- Adam L, Zhong M, Choi W, Qi W, Nicoloso M, Arora A, Calin G, Wang H, Siefker-Radtke A, McConkey D, Bar-Eli M, Dinney C. miR-200 expression regulates epithelial-to-mesenchymal transition in bladder cancer cells and reverses resistance to epidermal growth factor receptor therapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5060-5072 [PMID: 19671845 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2245.]
- Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010; 15: 117-134

- [PMID: 20490631 DOI: 10.1007/s10911-010-9178-9.]
- 7 Bracken CP, Gregory PA, Kolesnikoff N, Bert AG, Wang J, Shannon MF, Goodall GJ. A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res* 2008; 68: 7846-7854 [PMID: 18829540 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1942.]
- 8 Burk U, Schubert J, Wellner U, Schmalhofer O, Vincan E, Spaderna S, Brabletz T. A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells. *EMBO Rep* 2008; 9: 582-589 [PMID: 18483486 DOI: 10.1038/embor.2008.74.]
- 9 Burk U, Schubert J, Wellner U, Schmalhofer O, Vincan E, Spaderna S, Brabletz T. A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells. *EMBO Rep* 2008; 9: 582-589 [PMID: 18483486]
- 10 Park SM, Gaur AB, Lengyel E, Peter ME. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. *Genes Dev* 2008; 22: 894-907 [PMID: 18381893 DOI: 10.1101/gad.1640608.]
- 11 Onder TT, Gupta PB, Mani SA, Yang J, Lander ES, Weinberg RA. Loss of E-cadherin promotes metastasis via multiple downstream transcriptional pathways. *Cancer Res* 2008; 68: 3645-3654 [PMID: 18483246 DOI: 10.1158/0008-5472.]
- 12 Yang Z, Zhang X, Gang H, Li X, Li Z, Wang T, Han J, Luo T, Wen F, Wu X. Up-regulation of gastric cancer cell invasion by Twist is accompanied by N-cadherin and fibronectin expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 358: 925-930 [PMID: 17512904]
- 13 Ru GQ, Wang HJ, Xu WJ, Zhao ZS. Upregulation of Twist in gastric carcinoma associated with tumor invasion and poor prognosis. *Pathol Oncol Res* 2011; 17: 341-347 [PMID: 21104359 DOI: 10.1007/s12253-010-9332-0.]
- 14 Wang Y, Ngo VN, Marani M, Yang Y, Wright G, Staudt LM, Downward J. Critical role for transcriptional repressor Snail2 in transformation by oncogenic RAS in colorectal carcinoma cells. *Oncogene* 2010; 29: 4658-4670 [PMID: 20562906 DOI: 10.1038/onc.2010.218]
- 15 Galaktionov K, Lee AK, Eckstein J, Draetta G, Meckler J, Loda M, Beach D. CDC25 phosphatases as potential human oncogenes. *Science* 1995; 269: 1575-1577 [PMID: 7667636]
- 16 Zhang K, Chen D, Jiao X, Zhang S, Liu X, Cao J, Wu L, Wang D. Slug enhances invasion ability of pancreatic cancer cells through upregulation of matrix metalloproteinase-9 and actin cytoskeleton remodeling. *Lab Invest* 2011; 91: 426-438 [PMID: 21283078 DOI: 10.1038/labinvest.2010.201]
- 17 Lin CY, Tsai PH, Kandaswami CC, Lee PP, Huang CJ, Hwang JJ, Lee MT. Matrix metalloproteinase-9 cooperates with transcription factor Snail to induce epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Sci* 2011; 102: 815-827 [PMID: 21219539 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01861.x.]
- 18 Fragiadaki M, Mason RM. Epithelial-mesenchymal transition in renal fibrosis - evidence for and against. *Int J Exp Pathol* 2011; 92: 143-150 [PMID: 21554437 DOI: 10.1111/j.1365-2613.2011.00775.x.]
- 19 Su J, Zhang A, Shi Z, Ma F, Pu P, Wang T, Zhang J, Kang C, Zhang Q. MicroRNA-200a suppresses the Wnt/β-catenin signaling pathway by interacting with β-catenin. *Int J Oncol* 2012; 40: 1162-1170 [PMID: 22211245 DOI: 10.3892/ijo.2011.1322.]
- 20 Mongroo PS, Rustgi AK. The role of the miR-200 family in epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Biol Ther* 2010; 10: 219-222 [PMID: 20592490]
- 21 Yee DS, Tang Y, Li X, Liu Z, Guo Y, Ghaffar S, McQueen P, Atreya D, Xie J, Simoneau AR, Hoang BH, Zi X. The Wnt inhibitory factor 1 restoration in prostate cancer cells was associated with reduced tumor growth, decreased capacity of cell migration and invasion and a reversal of epithelial to mesenchymal transition. *Mol Cancer* 2010; 9: 162 [PMID: 20573255 DOI: 10.1186/1476-4598-9-162.]
- 22 Ren D, Minami Y, Nishita M. Critical role of Wnt5a-Ror2 signaling in motility and invasiveness of carcinoma cells following Snail-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Genes Cells* 2011; 16: 304-315 [PMID: 21342370 DOI: 10.1111/j.1365-2443.2011.01487.x.]
- 23 Das S, Becker BN, Hoffmann FM, Mertz JE. Reversal of transforming growth factor-β induced epithelial-to-mesenchymal transition and the ZEB proteins. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5 Suppl 1: S28 [PMID: 23259633]
- 24 Oft M, Heider KH, Beug H. TGFbeta signaling is necessary for carcinoma cell invasiveness and metastasis. *Curr Biol* 1998; 8: 1243-1252 [PMID: 9822576]
- 25 Behar S, Reicher-Reiss H, Abinader E, Agmon J, Barzilai J, Friedman Y, Kaplinsky E, Kauli N, Kishon Y, Palant A. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with left ventricular hypertrophy on the electrocardiogram. SPRINT Study Group. *Am J Cardiol* 1992; 69: 985-990 [PMID: 1532881]
- 26 Shin JA, Hong OK, Lee HJ, Jeon SY, Kim JW, Lee SH, Cho JH, Lee JM, Choi YH, Chang SA, Son HY, Kim JH, Yoon KH. Transforming growth factor-β induces epithelial to mesenchymal transition and suppresses the proliferation and transdifferentiation of cultured human pancreatic duct cells. *J Cell Biochem* 2011; 112: 179-188 [PMID: 21069735 DOI: 10.1002/jcb.22929]
- 27 Karin M, Cao Y, Greten FR, Li ZW. NF-κappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 301-310 [PMID: 12001991]
- 28 Kiefel H, Bondong S, Pfeifer M, Schirmer U, Erbe-Hoffmann N, Schäfer H, Sebens S, Altevogt P. EMT-associated up-regulation of L1CAM provides insights into L1CAM-mediated integrin signalling and NF-κB activation. *Carcinogenesis* 2012; 33: 1919-1929 [PMID: 22764136 DOI: 10.1093/carcin/bgs220]
- 29 Li Q, Liu BC, Lv LL, Ma KL, Zhang XL, Phillips AO. Monocytes induce proximal tubular epithelial-mesenchymal transition through NF-κappa B dependent upregulation of ICAM-1. *J Cell Biochem* 2011; 112: 1585-1592 [PMID: 21344487 DOI: 10.1002/jcb.23074.]
- 30 Huber MA, Azoitei N, Baumann B, Grünert S, Sommer A, Pehamberger H, Kraut N, Beug H, Wirth T. NF-κappaB is essential for epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression. *J Clin Invest* 2004; 114: 569-581 [PMID: 15314694]
- 31 Avizienyte E, Frame MC. Src and FAK signalling controls adhesion fate and the epithelial-to-mes-

■应用要点
研究与EMT相关的信号通路, 阻断信号通路中相应靶点的抗肿瘤药物在消化系肿瘤的治疗和预防中有重要应用价值.

■同行评价

本文内容丰富，新颖，具有一定
的指导意义。

- enchymal transition. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 542-547 [PMID: 16099634]
- 32 Yano H, Mazaki Y, Kurokawa K, Hanks SK, Matsuda M, Sabe H. Roles played by a subset of integrin signaling molecules in cadherin-based cell-cell adhesion. *J Cell Biol* 2004; 166: 283-295 [PMID: 15263022]
- 33 Shinozaki A, Sakatani T, Ushiku T, Hino R, Isogai M, Ishikawa S, Uozaki H, Takada K, Fukayama M. Downregulation of microRNA-200 in EBV-associated gastric carcinoma. *Cancer Res* 2010; 70: 4719-4727 [PMID: 20484038 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4620.]
- 34 Lin Z, Wang X, Fewell C, Cameron J, Yin Q, Flemington EK. Differential expression of the miR-200 family microRNAs in epithelial and B cells and regulation of Epstein-Barr virus reactivation by the miR-200 family member miR-429. *J Virol* 2010; 84: 7892-7897 [PMID: 20484493 DOI: 10.1128/JVI.00379-10]
- 35 Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. *Ann Oncol* 2003; 14: 1705-1713 [PMID: 14630673]
- 36 Li A, Zhou T, Guo L, Si J. Collagen type I regulates beta-catenin tyrosine phosphorylation and nuclear translocation to promote migration and proliferation of gastric carcinoma cells. *Oncol Rep* 2010; 23: 1247-1255 [PMID: 20372837]
- 37 Roger L, Jullien L, Gire V, Roux P. Gain of oncogenic function of p53 mutants regulates E-cadherin expression uncoupled from cell invasion in colon cancer cells. *J Cell Sci* 2010; 123: 1295-1305 [PMID: 20332115 DOI: 10.1242/jcs.061002]
- 38 Varnat F, Duquet A, Malerba M, Zbinden M, Mas C, Gervaz P, Ruiz i Altaba A. Human colon cancer epithelial cells harbour active HEDGEHOG-GLI signalling that is essential for tumour growth, recurrence, metastasis and stem cell survival and expansion. *EMBO Mol Med* 2009; 1: 338-351 [PMID: 20049737 DOI: 10.1002/emmm.200900039]
- 39 Gulhati P, Bowen KA, Liu J, Stevens PD, Rychahou PG, Chen M, Lee EY, Weiss HL, O'Connor KL, Gao T, Evers BM. mTORC1 and mTORC2 regulate EMT, motility, and metastasis of colorectal cancer via RhoA and Rac1 signaling pathways. *Cancer Res* 2011; 71: 3246-3256 [PMID: 21430067 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4058.]
- 40 Li J, Wang Y, Luo J, Fu Z, Ying J, Yu Y, Yu W. miR-134 inhibits epithelial to mesenchymal transition by targeting FOXM1 in non-small cell lung cancer cells. *FEBS Lett* 2012; 586: 3761-3765 [PMID: 23010597 DOI: 10.1016/j.febslet.2012.09.016]
- 41 Laoukili J, Stahl M, Medema RH. FoxM1: at the crossroads of ageing and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1775: 92-102 [PMID: 17014965]
- 42 Kalin TV, Wang IC, Ackerson TJ, Major ML, Detrisac CJ, Kalinichenko VV, Lyubimov A, Costa RH. Increased levels of the FoxM1 transcription factor accelerate development and progression of prostate carcinomas in both TRAMP and LADY transgenic mice. *Cancer Res* 2006; 66: 1712-1720 [PMID: 16452231]
- 43 Bao B, Wang Z, Ali S, Kong D, Banerjee S, Ahmad A, Li Y, Azmi AS, Miele L, Sarkar FH. Over-expression of FoxM1 leads to epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell phenotype in pancreatic cancer cells. *J Cell Biochem* 2011; 112: 2296-2306 [PMID: 21503965 DOI: 10.1002/jcb.23150.]
- 44 Guha M, Altieri DC. Survivin as a global target of intrinsic tumor suppression networks. *Cell Cycle* 2009; 8: 2708-2710 [PMID: 19717980]
- 45 Tai CJ, Chin-Sheng H, Kuo LJ, Wei PL, Lu HH, Chen HA, Liu TZ, Liu JJ, Liu DZ, Ho YS, Wu CH, Chang YJ. Survivin-mediated cancer cell migration through GRP78 and epithelial-mesenchymal transition (EMT) marker expression in Mahlavu cells. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 336-343 [PMID: 21516372 DOI: 10.1245/s10434-011-1692-5]
- 46 Altieri DC. Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discovery. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 61-70 [PMID: 18075512]
- 47 Lin CC, Calvo E, Papadopoulos KP, Patnaik A, Sarantopoulos J, Mita AC, Preston GG, Mita MM, Rodon J, Mays T, Yeh IT, O'Rourke P, Takimoto CH, Dancey JE, Chen H, Tolcher AW. Phase I study of cetuximab, erlotinib, and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 1065-1071 [PMID: 18795291 DOI: 10.1007/s00280-008-0811-x.]
- 48 Caja L, Bertran E, Campbell J, Fausto N, Fabregat I. The transforming growth factor-beta (TGF- β) mediates acquisition of a mesenchymal stem cell-like phenotype in human liver cells. *J Cell Physiol* 2011; 226: 1214-1223 [PMID: 20945437 DOI: 10.1002/jcp.22439]
- 49 Franco DL, Mainez J, Vega S, Sancho P, Murillo MM, de Frutos CA, Del Castillo G, López-Blau C, Fabregat I, Nieto MA. Snail1 suppresses TGF-beta-induced apoptosis and is sufficient to trigger EMT in hepatocytes. *J Cell Sci* 2010; 123: 3467-3477 [PMID: 20930141 DOI: 10.1242/jcs.068692.]
- 50 van Zijl F, Mall S, Machat G, Pirker C, Zeillinger R, Weinraeuse A, Bilban M, Berger W, Mikulits W. A human model of epithelial to mesenchymal transition to monitor drug efficacy in hepatocellular carcinoma progression. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 850-860 [PMID: 21364009 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0917.]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



大鼠重症急性胰腺炎相关性肺损伤模型的建立

王皓, 刘江伟, 李之令, 薛晓玉, 赵红艳, 郭飞, 许永华

王皓, 新疆石河子大学医学院 新疆维吾尔自治区石河子市 832000

王皓, 刘江伟, 李之令, 中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院肝胆外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

薛晓玉, 赵红艳, 许永华, 中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

郭飞, 新疆医科大学第一附属医院 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

王皓, 在读硕士, 主要从事胰腺炎及继发性脏器损伤方面的研究。中国博士后第48批基金资助项目, No. 20100481517

作者贡献分布: 王皓与刘江伟对本文所做贡献均等; 此课题由王皓与刘江伟设计; 研究过程由王皓、刘江伟及李之令操作完成; 研究所需检验项目由薛晓玉完成; 数据分析由王皓完成; 论文写作由王皓及刘江伟完成; 实验动物由赵红艳与许永华协助提供; 郭飞提供部分实验技术帮助。

通讯作者: 刘江伟, 主任医师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市友好北路359号, 中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院肝胆外科。ljw273@sohu.com

收稿日期: 2012-11-06 修回日期: 2012-12-26

接受日期: 2013-01-07 在线出版日期: 2013-01-28

Development of a rat model of severe acute pancreatitis-associated lung injury

Hao Wang, Jiang-Wei Liu, Zhi-Ling Li, Xiao-Yu Xue, Hong-Yan Zhao, Fei Guo, Yong-Hua Xu

Hao Wang, Medical School of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Hao Wang, Jiang-Wei Liu, Zhi-Ling Li, Department of Hepatobiliary Surgery, Urumqi General Hospital of Lanzhou Military Region, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Xiao-Yu Xue, Hong-Yan Zhao, Yong-Hua Xu, Urumqi General Hospital of Lanzhou Military Region, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Fei Guo, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: the China Postdoctoral Science Foundation, No. 20100481517

Correspondence to: Jiang-Wei Liu, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Urumqi General Hospital of Lanzhou Military Region, 359 Youhao North Road, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. ljw273@sohu.com

Received: 2012-11-06 Revised: 2012-12-26

Accepted: 2013-01-07 Published online: 2013-01-28

Abstract

AIM: To establish a rat model of severe acute pancreatitis (SAP)-associated lung injury (LI) by occluding the head of the pancreas.

METHODS: Two hundred and ten rats were

randomly and equally divided into a control group, a sham-operated group, and a SAP-LI model group. Rats in each group was further divided into seven subgroups for testing at 0, 6, 12, 18, 24, 36, and 48 h ($n = 10$ for each). The SAP-LI model group underwent occlusion of the head of the pancreas with vessel forceps. The sham-operated group underwent a surgical procedure similar to the SAP-LI model group but the head of the pancreas was not occluded. The control group only underwent anesthetization for 3 h. Blood, pulmonary alveolar lavage fluid, lung tissue and pancreatic tissue samples were collected at various time points. The level of serum amylase, content of serum proteins, percentage of polymorphonuclear neutrophils, wet/dry weight ratio of lung tissue, and content of proteins in pulmonary alveolar lavage fluid were determined. Pathological changes in lung and pancreatic tissues were observed under a light microscope.

■背景资料

重症急性胰腺炎(SAP)常继发其他脏器损伤, 肺损伤是最常见的。SAP继发肺损伤患者病情凶险, 死亡率高。

RESULTS: All rats were live in the experiment. The level of serum amylase ($5052.1 \text{ U/L} \pm 114.9 \text{ U/L}$, $P < 0.01$) and the percentage of polymorphonuclear neutrophils ($75.2\% \pm 5.8\%$, $P < 0.05$) reached the peak at 12 h, and the ratio of the content of proteins in pulmonary alveolar lavage fluid to the content of serum proteins reached the peak at 36 h in the SAP-LI model group (0.009021 ± 0.000107 , $P < 0.01$). The wet/dry weight ratio of lung tissue, reaching the minimum at 36 h in the SAP-LI mold group (1.2001 ± 0.0443 , $P < 0.01$), differed significantly between the SAP-LI group and the other two groups (both $P < 0.05$). Pancreatic tissue injury became worse with the prolongation of time. LI was most serious at 36 h. Serum amylase showed a correlation with the percentage of polymorphonuclear neutrophils and wet/dry weight ratio of lung tissue ($r = 0.788$, $P < 0.01$; $r = 0.365$, $P = 0.002$). The percentage of polymorphonuclear neutrophils showed a correlation with the wet/dry weight ratio of lung tissue ($r = 0.348$, $P = 0.003$). The wet/dry weight ratio of lung tissue showed a correlation with the ratio of the content of proteins in pulmonary alveolar lavage fluid to the content of serum proteins ($r = -0.717$, $P < 0.01$).

■同行评议者

郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科; 李国威, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院普通外科



■研发前沿

本文所要解决的问题是在SAP的基础上建立肺损伤模型，关于精确的建立SAP相关性肺损伤模型的文章较少见，大多是研究SAP模型的建立，在研究继发性肺损伤时大都是套用SAP模型，无精确损伤时间点的选择。

The score of pancreatic tissue pathology showed a correlation with that of lung tissue pathology ($r = 0.934, P < 0.01$).

CONCLUSION: A new rat model of SAP-associated LI has been successfully developed by occluding the head of the pancreas, providing an ideal model for studying the pathogenesis and treatment of this condition. LI was most serious at 36 h, which is the optimal time point for inducing SAP-associated LI.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Lung injury; Occlusion; Model; Rats

Wang H, Liu JW, Li ZL, Xue XY, Zhao HY, Guo F, Xu YH. Development of a rat model of severe acute pancreatitis-associated lung injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(3): 211-219

摘要

目的: 通过夹闭胰头部的方法建立一种新型大鼠重症急性胰腺炎相关性肺损伤(severe acute pancreatitis-associated lung injury, SAP-LI)的动物模型。

方法: 将SPF级健康♂SD大鼠210只随机分为：对照组、假手术组、重症急性胰腺炎相关性肺损伤模型组，每组70只。再分别将每个分组中的70只大鼠随机分为7个分组，包括0、6、12、18、24、36、48 h组，每组10只大鼠。SAP-LI模型组用16 cm弯止血钳夹闭胰头2 h后松开。假手术组于相应各时间点开腹后，仅轻轻翻动胰腺10次后放回其解剖位置。正常对照组除麻醉3 h外不做任何处理。在造模完成后，分别于相应各时间点采集血液、肺泡灌洗液、肺组织、胰腺组织标本，行血淀粉酶、总蛋白、中性粒细胞百分比检测，行大鼠肺组织湿/干质量比，肺泡灌洗液蛋白检测，行肺组织、胰腺组织病理学观察。

结果: 造模大鼠均存活。SAP-LI模型组大鼠血清淀粉酶12 h($5052.1 \text{ U/L} \pm 114.9 \text{ U/L}$, $P < 0.01$)、中性粒细胞百分比值12 h($75.2\% \pm 5.8\%$, $P < 0.05$)达到峰值，大鼠肺灌洗液蛋白与血清蛋白比值36 h(0.009021 ± 0.000107 , $P < 0.01$)达到高峰；大鼠肺组织湿/干质量比36 h(1.2001 ± 0.0443 , $P < 0.01$)达到最小值。SAP-LI模型组与对照组和假手术组比较，差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。病理组织学观察可见造模后随时间进程胰腺炎呈加重表现，肺组织损伤36 h最重。SAP-LI模型组血清淀粉酶与

血液中性粒细胞百分比、肺湿干质量比均呈正相关($r = 0.794, P < 0.01$; $r = 0.365, P = 0.002$)。中性粒细胞百分比与肺湿干质量比呈正相关($r = 0.356, P = 0.003$)。肺湿干质量比、肺灌洗液蛋白与血清蛋白比值呈负相关($r = -0.717, P < 0.01$)。胰腺病理学评分与肺脏病理学评分呈正相关($r = 0.934, P < 0.01$)。

结论: 通过夹闭胰头部的方法建立了一种新型大鼠重症急性胰腺炎致肺损伤动物模型，36 h为肺损伤最严重的时间点，也是我们建模的最佳时间点。为重症急性胰腺炎致肺损伤的发病机制及药物干预研究提供了一种较为理想的动物模型。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 重症急性胰腺炎；肺损伤；夹闭；模型；大鼠

王皓, 刘江伟, 李之令, 薛晓玉, 赵红艳, 郭飞, 许永华. 大鼠重症急性胰腺炎相关性肺损伤模型的建立. 世界华人消化杂志 2013; 21(3): 211-219

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/211.asp>

0 引言

重症急性胰腺炎相关性肺损伤(severe acute pancreatitis-associated lung injury, SAP-LI)是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)胰外损伤中严重的并发症。SAP-LI的发生率高达60%-70%^[1]，其中继发急性呼吸窘迫综合征者占20%，为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者早期死亡的主要原因^[2]。目前对于急性胰腺炎导致肺损伤的机制仍未完全阐明。关于SAP-LI模型的研究少有报道，目前尚缺少一种稳定、可靠、重复性强的SAP-LI模型，因而制约着急性胰腺炎相关性肺损伤机制及救治研究的进一步深入。我们首先在前期建立SAP模型^[3]的基础上建立SAP-LI模型，为急性胰腺炎肺损伤的救治研究奠定基础。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级♂SD大鼠购自新疆医科大学动物中心，8-10周龄，平均体质量350 g。3%戊巴比妥钠由兰州军区乌鲁木齐总医院动物实验科提供。全自动生化分析仪(迈瑞公司CF-87800)；全自动血细胞检测仪(迈瑞公司BC-5800)；烘箱，16 cm弯止血钳(张家港市锦丰锦鹿刀剪厂)；一次性使用无菌纱布块(乌鲁木齐市雅婕卫生材料有限公司)；抗凝管：EDTA-K2(山东威高集团医用

表 1 胰腺病理评分标准表

组织病变	评分标准				
	0	1	2	3	4
水肿	无	弥漫性小叶间水肿	小叶间区域水肿	腺泡肿胀, 小叶间隙增大	明显小叶分隔
炎细胞浸润	无	白细胞2~10个/HP	白细胞11~20个/HP	白细胞21~30个/HP	白细胞>30个/HP
出血	无	胰腺实质出血<25%	实质出血25%~50%	实质出血51%~75%	实质出血>75%
坏死	无	胰管周围实质破坏	点状实质坏死<20%	小叶缺失21%~50%	小叶缺失>50%

■创新盘点
本文采用夹闭胰头部的方法建立急性坏死性胰腺炎肺损伤模型, 致伤胰腺准确, 能很好模拟胆源性及缺血所致的胰腺炎继发性肺损伤。

高分子制品股份有限公司); 促凝管: 促凝剂+分离胶(山东威高集团医用高分子制品股份有限公司); BCA蛋白定量试剂盒: 100T/96样购自南京建成生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 分组: 将210只♂SD大鼠随机分为对照组、假手术组、SAP-LI模型组, 每组70只。再分别将每个分组中的70只大鼠随机分为7个分组, 包括0、6、12、18、24、36、48 h组, 每组10只大鼠。

1.2.2 术前准备及术后处理: 大鼠术前禁食12 h, 自由饮水。术前称质量, 使用3%戊巴比妥钠按照40 mL/kg用量行腹腔注射麻醉。麻醉成功后行备皮、消毒、铺巾。术中注意观察大鼠呼吸和心跳情况, 术后放回饲养箱。大鼠苏醒后可自由进食、饮水。

1.2.3 手术建模方法和步骤: SAP-LI模型组: 取大鼠腹部正中切口, 长约2 cm, 逐层入腹。将脾脏及胰腺从大鼠左侧腹部一并提出, 将肠管推向右下, 胃翻向大鼠头侧, 沿胃大弯侧游离胰腺直至胰头部。用0.9%生理盐水浸湿纱布, 用两层纱布包绕胰头1 wk, 16 cm弯止血钳夹闭包有湿纱布的胰头部, 将胃复位后放回腹腔, 用盐水纱布覆盖手术区。2 h后松开止血钳, 探查胰腺及腹腔内无出血后逐层关腹。假手术组: 将大鼠开腹后提出胰腺, 正反共翻动胰腺10次后, 将其放回解剖位置后关腹。正常对照组麻醉3 h, 不开腹, 其他处理同其余两组。

1.2.4 指标检测及取材方法: (1)SAP-LI模型组、假手术组、对照组分别于0、6、12、18、24、36、48 h麻醉大鼠, 腹部消毒, 开腹, 由下腔静脉采血2 mL注入EDTA抗凝管, 行血常规检测。采血3 mL注入促凝管, 行血淀粉酶、总蛋白检测; (2)延长腹部切口至胸部, 再延长至颈部。用丝线在左侧肺门处将左主支气管及肺动静脉一并结扎。分离气管, 在气管软骨环处用眼科剪将气管剪开一个V型切口, 用一次性静脉输液针

做气管插管, 缝线固定插管。用5 mL注射器吸取4 mL 4 °C无菌生理盐水, 将注射器连接于气管插管, 缓慢推注, 用无齿镊轻轻晃动右肺, 然后缓慢回抽注射器, 记录回收肺泡灌洗液(BALF)量并计算肺泡灌洗液回收百分率。要求回收率>80%。连续灌洗5次, 共灌洗20 mL。将肺泡灌洗液2 000 r/min离心10 min后, 吸取上清置入新EP管中, -80 °C冰箱冻存, 待行BALF中的蛋白测定; (3)取胰腺体尾部组织两块, 各约0.6 cm×0.6 cm大小, 用4%福尔马林固定后石蜡包埋, 切片后行HE染色, 进行组织形态学观察, 行胰腺病理学评分; (4)取大鼠左肺上叶, 称质量后放入80 °C温箱烘烤48 h, 烘干后再次称质量, 计算肺湿干质量比。取左肺中叶组织块0.6 cm×0.6 cm大小, 用4%福尔马林固定后石蜡包埋, 切片后行HE染色, 进行组织形态学观察, 行肺脏病理学评分。

1.2.5 胰腺病理学评分方法: 胰腺病理学评分, 按照Kusske^[4]、Grewall^[5]和Schimidt^[6]标准, 制定以下评分标准(表1)。每张切片随机取10个高倍镜视野, 每个视野病理评分为每项相加后的总分值, 每张切片的组织病理评分为10个视野分值的平均数。

1.2.6 肺组织病理学评分方法: 肺组织病理学评分, 参照Osman^[7]、Hofbauer^[8]和雷文章^[9]的评分标准, 制定以下评分标准(表2)。每张切片随机取10个高倍镜视野, 每个视野病理评分为每项相加后的总分值, 每张切片的组织病理评分为10个视野分值的平均数。

统计学处理 数据以mean±SD表示, SAP-LI模型组、假手术组、对照组各组内部不同时间点间的比较以及3组之间同一时间点的比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA), $P<0.05$ 表明有显著差异性。病理学评分采用秩和检验, $P<0.05$ 表明有显著差异性。用Pearson方法来检验血清淀粉酶、中性粒细胞百分比值、肺湿干质量比、肺灌洗液蛋白/血浆蛋白之间的相关性, $P<0.05$ 表明有显著相关性。用Spearman方法来检

■应用要点

本文建立的SAP-LI模型操作简便, 尽量减少操作过程中对腹腔脏器的刺激, 能够大量、快速的建模。所建模型各项检测指标结果切合实际, 与现有理论相符。建模完成后大鼠死亡率极低, 更便于对相关实验进行长期研究。本模型的建立为SAP-LI的研究提供了一种新的建模方法, 为研究SAP-LI的发病机制及药物干预提供了一种较为理想的动物模型。

表2 肺组织病理评分标准表

组织病变	评分标准			
	0	1	2	3
水肿	无	轻度肺泡壁水肿	中度肺泡壁水肿	肺泡和间质广泛水肿
炎细胞浸润	无	间质少量PMN和M浸润	间质及肺泡腔内有较多的PMN和M浸润	大部分肺泡及间质有PMN聚集成团, 显著M浸润
出血	无	间质及肺泡壁有少量出血范围<25%	毛细血管淤血出血范围25%~50%	肺泡腔出血范围50%~70%

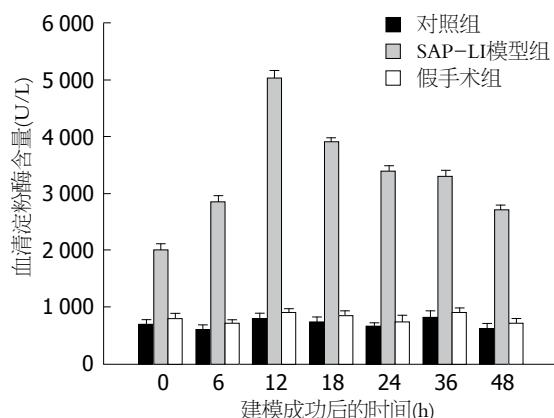


图1 各组大鼠血清淀粉酶检测值(U/L, mean ± SD)。

验胰腺及肺脏病理学评分之间的相关性, $P<0.05$ 表明有显著相关性。用SPSS20.0统计软件行数据分析。

2 结果

2.1 各组大鼠血清淀粉酶检测值 SAP-LI模型组, 大鼠血清淀粉酶于模型制作完成后即开始升高, 于12 h(5 052.1 U/L±114.9 U/L, $P<0.01$)达到峰值, 其后逐渐下降。对SAP-LI模型组、假手术组、对照组组内及组间行单因素方差分析, $P<0.05$ 表明差异有显著性。SAP-LI模型组组内各时间点淀粉酶之间差异明显, 12 h与各时间点均有明显差别($P<0.01$)。SAP-LI模型组分别与对照组和假手术组同一时间点比较均高于对照组和假手术组, 差异明显($P<0.05$)。对照组和假手术组组内各时间点比较及两组间相同时间点比较无明显差别($P>0.05$, 图1)。

2.2 各组大鼠血液中性粒细胞百分比值 SAP-LI模型组中, 大鼠血液中性粒细胞百分比于造模完成后即开始升高, 12 h(75.2%±5.8%, $P<0.05$)达峰值, 其后逐渐下降。对SAP-LI模型组、假手术组、对照组组内及组间行单因素方差分析, $P<0.05$ 表明差异有显著性。SAP-LI模型组组内各时间点比较均有差异($P<0.05$)。SAP-LI模型组分

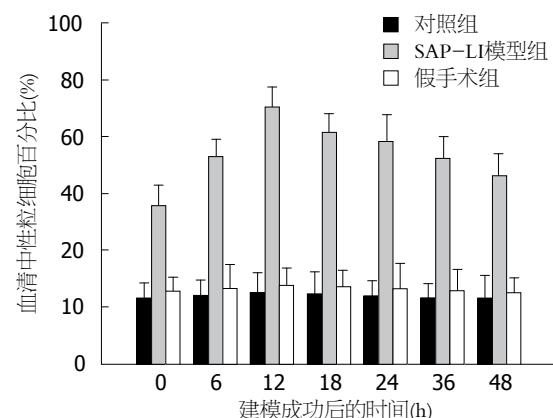


图2 各组大鼠血液中性粒细胞百分比值(%, mean ± SD)。

别与对照组和假手术组同一时间点比较, 均高于对照组和假手术组($P<0.05$)。对照组和假手术组组内各时间点比较及两组间相同时间点比较无明显差别($P>0.05$, 图2)。

2.3 各组大鼠肺湿干质量比值 SAP-LI模型组, 大鼠肺组织湿干质量比于模型制作完成后即开始升高, 于12 h达到峰值, 后开始逐渐下降, 36 h(1.2001±0.0443, $P<0.01$)达到最低值, 后逐渐升高。对SAP-LI模型组、假手术组、对照组组内及组间行单因素方差分析, $P<0.05$ 表明差异有显著性。SAP-LI模型组组内36 h与其他各时间点比较差异明显($P<0.01$)。SAP-LI模型组分别与对照组和假手术组同一时间点比较差异明显($P<0.05$)。对照组和假手术组组内各时间点比较及两组间相同时间点比较无明显差异($P>0.05$, 图3)。

2.4 各组大鼠肺灌洗液蛋白与血清蛋白比值 SAP-LI模型组, 大鼠肺灌洗液蛋白与血清蛋白比值, 大鼠肺灌洗液蛋白与血清蛋白比值于模型制作完成后即开始升高, 于36 h(0.009021±0.000107, $P<0.01$)达到峰值, 其后逐渐下降。对SAP-LI模型组、假手术组、对照组组内及组间行单因素方差分析, $P<0.05$ 表明差异有显著性。SAP-LI模型组组内各时间点比较差异明显

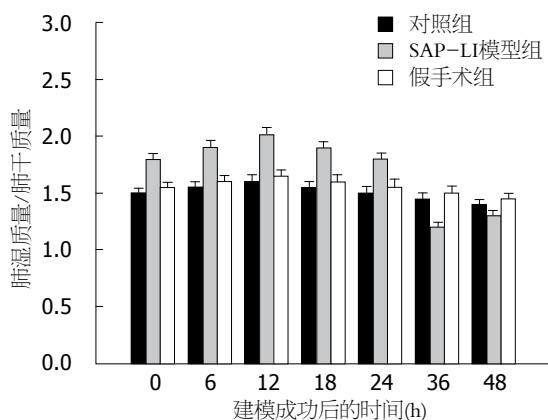


图3 各组大鼠肺湿干质量比值(mean ± SD).

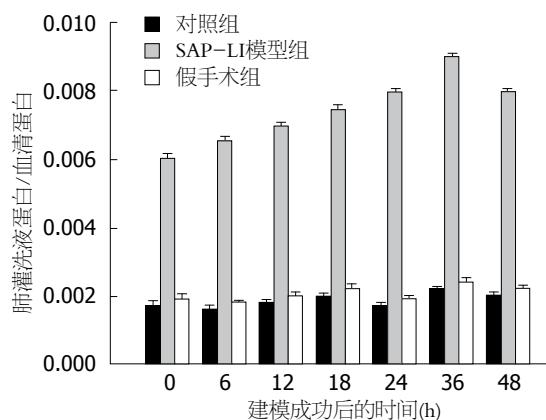


图4 各组大鼠肺灌洗液蛋白与血清蛋白比值(mean ± SD).

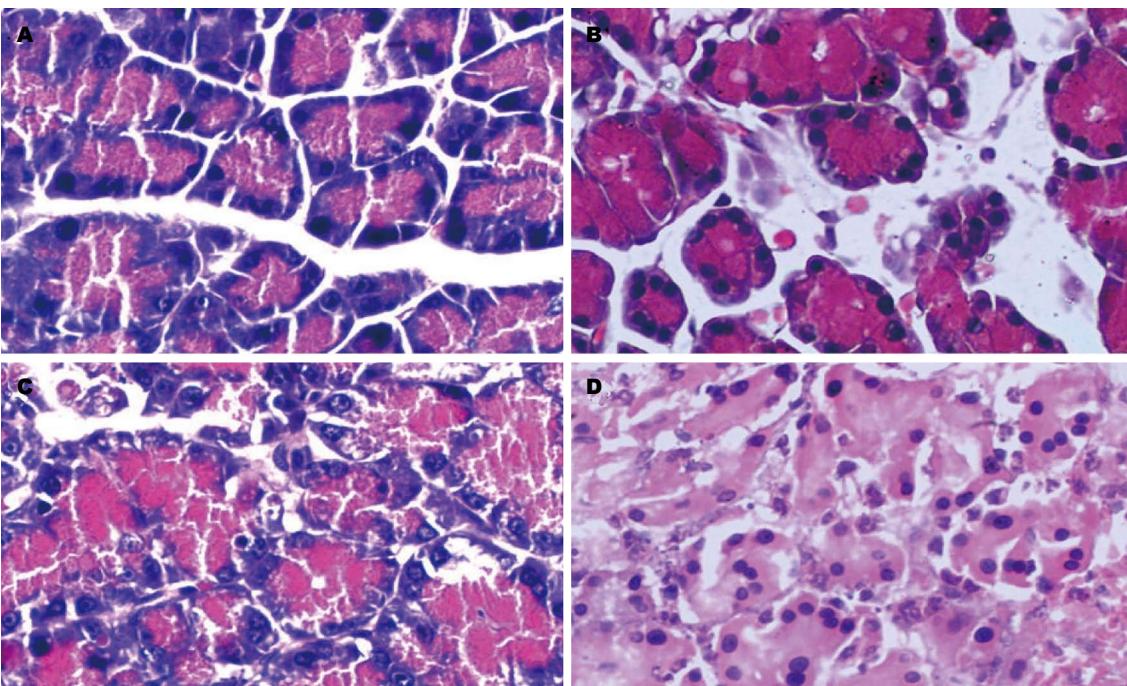


图5 各组大鼠胰腺组织的病理变化(HE × 400). A: 对照组; B: 假手术组; C: SAP-LI模型组0 h组; D: SAP-LI模型组48 h组.

($P<0.05$). SAP-LI模型组分别与对照组和假手术组同一时间点比较均高于对照组和假手术组, 差异明显($P<0.05$). 对照组和假手术组组内各时间点比较及两组间相同时间点比较无明显差异($P>0.05$, 图4).

2.5 各组大鼠胰腺病理学分析 各时间点对照组大鼠胰腺病理切片见胰腺小叶无水肿, 无白细胞浸润, 无出血、坏死, 破裂. 假手术组大鼠仅见胰腺小叶轻度水肿, 无白细胞浸润, 无出血、坏死, 破裂. SAP-LI模型组, 造模完成后0 h即出现胰腺组织水肿, 6 h胰腺小叶间隙增宽、腺泡细胞水肿, 并出现出血、坏死, 腺泡完整性遭破坏, 腺泡液外溢. 12 h出现大量炎细胞浸润. 之后随时间进展, 坏死逐步加重. 48 h时出现大量

片状坏死(图5). 对SAP-LI模型组、假手术组、对照组组内病理评分分别行Kruskal-Wallis秩和检验, $P<0.05$ 表明差异有显著性. 手术组各时间点间的差异明显($H = 67.473$, $P<0.01$). 假手术组($H = 1.709$, $P = 0.944$)及对照组($H = 2.107$, $P = 0.910$)组内无明显差异(表3).

2.6 各组大鼠肺组织病理学分析 各时间点对照组大鼠肺组织病理切片无水肿、无出血、无炎细胞浸润, 肺泡壁较薄. 假手术组出现轻微肺泡壁细胞水肿, 无出血、无炎细胞浸润. SAP-LI模型组大鼠肺组织, 在造模完成后0 h即出现肺泡壁细胞水肿, 肺泡壁增厚, 随时间进展, 肺泡壁逐渐增厚, 肺泡腔逐渐缩小, 肺泡腔及间质红细胞增多、炎细胞浸润逐渐加重. 12 h时部分肺泡

同行评价
本文参照国内外的相关研究及作者既往的研究结果, 建立了一种新型的重症急性胰腺炎肺损伤的动物模型, 并从多种角度对该模型进行了分析、比较及评价, 并对该模型的理论依据进行了较为详实的论述, 表明该模型稳定、可靠, 为后续机制研究奠定基础, 具有较好的先进性及创新性.

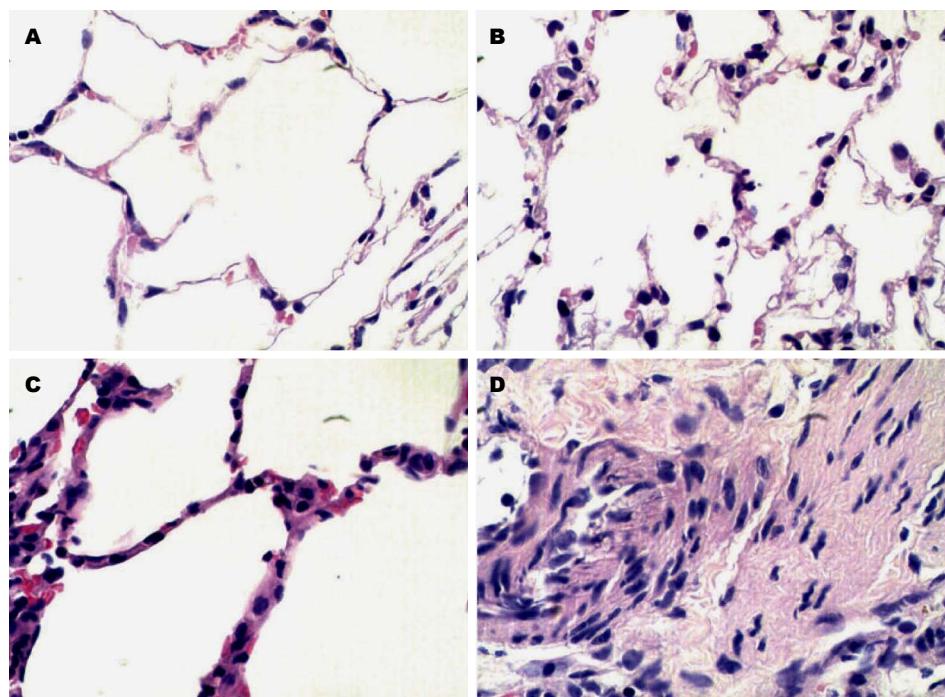


图 6 各组大鼠肺组织病理变化 (HE $\times 400$). A: 对照组; B: 假手术组; C: SAP-LI 模型组0 h组; D: SAP-LI模型组36 h组.

表 3 各组大鼠胰腺病理学评分 (mean \pm SD)

分组	0 h	6 h	12 h	18 h	24 h	36 h	48 h
SAP-LI模型组	1.88 \pm 0.41	6.07 \pm 0.26	8.24 \pm 0.24	10.43 \pm 0.28	12.30 \pm 0.39	13.28 \pm 0.28	14.02 \pm 0.35
假手术组	0.50 \pm 0.12	0.53 \pm 0.16	0.54 \pm 0.18	0.53 \pm 0.14	0.56 \pm 0.19	0.56 \pm 0.15	0.57 \pm 0.15
对照组	0.49 \pm 0.13	0.50 \pm 0.21	0.51 \pm 0.16	0.52 \pm 0.14	0.53 \pm 0.09	0.54 \pm 0.16	0.56 \pm 0.16

表 4 各组大鼠肺脏病理学评分 (mean \pm SD)

分组	0 h	6 h	12 h	18 h	24 h	36 h	48 h
SAP-LI模型组	2.12 \pm 0.24	4.05 \pm 0.32	6.20 \pm 0.30	6.91 \pm 0.28	7.85 \pm 0.27	8.49 \pm 0.16	6.24 \pm 2.21
假手术组	0.49 \pm 0.11	0.51 \pm 0.21	0.52 \pm 0.29	0.56 \pm 0.24	0.59 \pm 0.33	0.61 \pm 0.38	0.58 \pm 0.21
对照组	0.49 \pm 0.24	0.49 \pm 0.30	0.50 \pm 0.12	0.53 \pm 0.18	0.54 \pm 0.27	0.55 \pm 0.25	0.53 \pm 0.27

腔闭塞, 肺组织出现实变, 部分肺泡腔代偿性扩张. 随时间进展, 水肿及实变逐渐加重, 至36 h时出现大面积的肺实变, 肺泡腔消失, 48 h时出现大量炎细胞浸润, 病变未再继续加重(图6). 对SAP-LI模型组、假手术组、对照组组内病理评分分别行Kruskal-Wallis秩和检验, $P < 0.05$ 表明差异有显著性. SAP-LI模型组各时间点差异明显 ($H = 66.216, P < 0.01$). 假手术组各时间点间无明显差异($H = 1.173, P = 0.978$). 对照组各时间点间无明显差异($H = 1.037, P = 0.984$, 表4).

2.7 相关性分析 用Pearson方法检验SAP-LI模型组血清淀粉酶与血液中性粒细胞百分比、肺湿干质量比均呈正相关($r = 0.788, P < 0.01; r = 0.365, P = 0.002$). 中性粒细胞百分比与肺湿干

质量比呈正相关($r = 0.348, P = 0.003$). 肺湿干质量比、肺灌洗液蛋白与血清蛋白比值呈负相关($r = -0.717, P < 0.01$). 用Spearman方法来检验胰腺病理学评分与肺脏病理学评分呈正相关($r = 0.934, P < 0.01$).

3 讨论

重症急性胰腺炎占急性胰腺炎的10%-20%, 病程进展迅速, 可出现多种并发症, 常继发全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 病死率高. 急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是胰腺炎导致胰外脏器损伤中最常见的表现. 目前对于

急性胰腺炎导致肺损伤的机制仍未完全阐明。

在研究急性胰腺炎肺损伤的过程中, 有人采用Lankish等^[10]的方法, 通过向胰胆管内注入4%牛磺胆酸钠来制作SAP模型, 继而建立肺损伤模型。但是逆行性胰胆管注射法制作SAP大鼠模型, 需进行胆胰管穿刺, 操作繁琐、复杂, 精确度要求高, 手术过程中对胰管及肠管的损伤加大, 增大了手术风险, 死亡率加大。并且近端胆胰管极易被穿破, 造成药物外漏污染腹腔、胆胰管内压力减小等问题, 影响胰腺炎的严重程度, 从而影响肺损伤的严重程度。有人采用Lampel等^[11]、Jaworek等^[12]的方法, 通过向大鼠腹腔注射雨蛙素、脂多糖制造SAP模型, 继而制造肺损伤模型。但是此种方法所致胰腺炎严重程度不够, 仅造成水肿型胰腺炎, 并且药物对腹腔其他脏器产生直接损害, 影响肺损伤结果。

本模型首先采用夹闭法制造SAP模型, 然后在此基础上制造SAP-LI模型。通过使用止血钳夹闭胰头部2 h, 模拟了胆源性胰腺炎的发病过程, 同时也模拟出胰腺血液循环障碍导致胰腺炎的发病过程。有人注意到胰腺血液循环障碍在急性胰腺炎发病过程中所起的作用^[13]。胰腺的血流情况与胰腺炎的严重程度有关, 重症胰腺炎时胰腺血流明显降低, 缺血诱发急性胰腺炎并导致加重^[14]。国内有关急性胰腺炎的报道, 认为最常见的病因为胆源性, 其次是特发性、高脂饮食(过度进食)及酒精性^[15,16], 国外报道以胆源性及酒精性为主要原因。胆源性胰腺炎的成因是胆道结石嵌顿于胆总管造成胰液流出障碍, 胰液反流导致胰管内压力升高, 胰腺导管遭破坏, 是胰腺炎常见的诱因^[17]。通过本方法既能成功建立出SAP模型, 又能达到肺损伤的要求。通过本实验, 我们证实胰腺在建模完成后0 h即出现充血、水肿, 6 h即出现出血、坏死, 之后症状逐渐加重。在建模后0 h即出现肺组织水肿, 至36 h时即出现大面积肺实变, 达到肺损伤最严重的时间点。36 h即为我们SAP-LI模型所需时间点。

有观点认为胰酶的异常激活与释放、胰腺的自身消化为始动因素^[18,19], 继而引起炎症介质瀑布样级联反应, 大量炎症介质进入血流, 引发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。如SIRS反应过度, 则导致远处器官损害和MODS^[20]。肺是MODS最先累及的器官。SIRS使得血液循环中白细胞激活, 一些白细胞聚集在肺微循环, 随着病情的发展, 白细胞迁移至肺间质。有研究表明SAP-LI与肺组

织内中性粒细胞的积聚、活化, 产生大量促炎因子有关。Werner等^[21]用^{99m}Tc标记白细胞, 发现在急性坏死性胰腺炎时肺组织内的中性粒白细胞明显增多。Inoue等^[22]应用抗中性粒细胞多克隆抗体及CD18单抗来阻断中性粒细胞的粘附功能, 从而阻止了SAP-LI的发生。间接证明了中性粒细胞在SAP-LI中的作用。中性粒细胞能释放出各种氧化剂、蛋白酶。胰蛋白酶可直接水解血浆及组织中的纤维连接素, 使肺血管内皮细胞脱落。弹性蛋白酶可直接溶解血管壁弹力纤维, 并激活中性粒细胞而导致器官损伤^[23]。急性肺损伤是SIRS的结果, 肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞产生广泛破坏, 细胞损伤、坏死, 紧密连接破坏, 肺毛细血管通透性增加, 大量蛋白渗出, 进入肺泡腔和肺间质, 导致换气功能障碍^[24]。全身炎症反应的轻重决定了病程和结局^[25,26]。本次实验结果也表明, 血液中性粒细胞百分比逐渐升高, 以12 h最高, 之后逐渐下降, 但仍处于较高水平, 其与大鼠肺湿干质量比呈正相关关系($r = 0.348, P = 0.003$)。进一步表明中性粒细胞与肺损伤的密切关系。

肺湿干质量比反映了肺水肿情况, 本实验建模完成后0 h肺湿干质量比便开始增加, 至12 h达到最高, 之后逐渐下降, 36 h降到最低。表明肺损伤发展迅速, 在最初的急性期肺泡内液体渗出逐渐增加, 12 h时渗出最多, 36 h时液体渗出最少, 但是蛋白渗出最多, 从而导致大面积的肺实变。这与肺组织病理切片观察相符合。测定肺灌洗液(brochoalveolar lavage fluid, BALF)中总蛋白量与血浆蛋白比例, 反映了肺血管的渗透性改变。血管渗透性增加, 血浆中蛋白渗出到肺泡腔就增加。本实验造模完成后BALF中总蛋白量与血浆蛋白比例逐渐变大, 至36 h达到峰值。表明肺血管损伤程度逐渐加重, 36 h肺血管损伤最重, 这与肺干湿质量比值变化相吻合。统计学相关性分析表明, 肺湿干质量比、肺灌洗液蛋白与血清蛋白比值呈负相关($r = -0.717, P < 0.01$)。

血清总淀粉酶(amylose, AMY)测定常作为临幊上诊断急腹症的常规检查项目之一, 并被普遍作为急性胰腺炎实验室诊断的指标之一^[27]。急性胰腺炎时AMY可通过淋巴、血液循环及腹腔内吸收等途径进入血液循环。国外资料表明, AMY对急性胰腺炎诊断的敏感度75%-92%之间, 特异度在60%-90%之间^[28]。但其特异性及其与胰腺炎严重程度的相关性一直存在争议, AMY常于发病后2-4 h即开始增高, 8-12

h标本最有价值, 随着炎症进行, 腺泡进一步破坏, 淀粉酶生成减少或很少, AMY可不增高^[29]。因此AMY对AP的早期诊断较有价值, 对后期的诊断尚有待于讨论。于嘉屏等^[30]的研究表明在急性水肿型胰腺炎模型组中, 血清胰淀粉酶的增高与胰腺炎严重程度呈正相关; 在坏死型胰腺炎组中, 随着胰腺坏死程度的加重, 血清总淀粉酶活性下降至正常对照组的1.5倍左右, 但血清胰淀粉酶活性仍在正常对照组的5倍以上。本实验中, AMY于建模完成后0 h即开始升高, 12 h达到峰值, 之后逐渐下降, 至48 h仍为正常水平的3倍。胰腺病理学观察发现, 胰腺组织于建模完成后0 h即开始出现水肿, 12 h出现大量炎细胞浸润。之后随时间进展, 出血、坏死逐步加重。48 h时出现大量片状坏死。统计学分析示SAP-LI模型组血清淀粉酶与血液中性粒细胞百分比、肺湿干质量比均呈正相关($r = 0.788, P < 0.01$; $r = 0.365, P = 0.002$)。

SAP-LI的损伤机制是复杂的, 至今仍无确切的结论, 仍在进行不断的研究。本实验建立的SAP-LI模型操作简便, 尽量减少操作过程中对腹腔脏器的刺激, 能够大量、快速的建模。所建模型各项检测指标结果切合实际, 与现有理论相符合。建模完成后大鼠死亡率极低, 更便于对相关实验进行长期研究。本模型的建立为SAP-LI的研究提供了一种新的造模方法, 为SAP-LI的发病机制研究及药物干预研究提供了一种较为理想的动物模型。

4 参考文献

- 1 Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multi-organ dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 738-744 [PMID: 16671062]
- 2 Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest* 2003; 124: 2341-2351 [PMID: 14665518 DOI: 10.1378/chest.124.6.2341]
- 3 郭飞, 刘江伟, 许永华, 卢开柏, 薛晓玉, 刘尧炜, 是文辉, 董翔, 李鹏。胰头夹闭法致大鼠急性坏死性胰腺炎动物模型的建立。临床和实验医学杂志 2012, 11: 1175-1177
- 4 Kusske AM, Rongione AJ, Ashley SW, McFadden DW, Reber HA. Interleukin-10 prevents death in lethal necrotizing pancreatitis in mice. *Surgery* 1996; 120: 284-288; discussion 289 [PMID: 8751594]
- 5 Grewal HP, Mohey el Din A, Gaber L, Kotb M, Gaber AO. Amelioration of the physiologic and biochemical changes of acute pancreatitis using an anti-TNF-alpha polyclonal antibody. *Am J Surg* 1994; 167: 214-218; discussion 214-218; [PMID: 8311136 DOI: 10.1016/0002-9610(94)90076-0]
- 6 Schmidt J, Lewandrowski K, Warshaw AL, Compton CC, Ratner DW. Morphometric characteristics and homogeneity of a new model of acute pancreatitis in the rat. *Int J Pancreatol* 1992; 12: 41-51 [PMID: 1527449]
- 7 Osman MO, Kristensen JU, Jacobsen NO, Lausten SB, Deleuran B, Deleuran M, Gesser B, Matsushima K, Larsen CG, Jensen SL. A monoclonal anti-interleukin 8 antibody (WS-4) inhibits cytokine response and acute lung injury in experimental severe acute necrotising pancreatitis in rabbits. *Gut* 1998; 43: 232-239 [PMID: 10189850 DOI: 10.1136/gut.43.2.232]
- 8 Hofbauer B, Saluja AK, Bhatia M, Frossard JL, Lee HS, Bhagat L, Steer ML. Effect of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase on two models of experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115: 1238-1247 [PMID: 9797380 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70096-4]
- 9 雷文章, 韦靖江, 沈文律, 金立人。实验性坏死性胰腺炎多器官损害与内毒素血症的关系。中华实验外科杂志 1995; 12: 131-132
- 10 Lankisch PG, Ihse I. Bile-induced acute experimental pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 257-260 [PMID: 3589495 DOI: 10.3109/00365528709078588]
- 11 Lampel M, Kern HF. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977; 373: 97-117 [PMID: 139754 DOI: 10.1007/BF00432156]
- 12 Jaworek J, Jachimczak B, Bonior J, Kot M, Tomaszevska R, Karczewska E, Stachura J, Pawlik W, Konturek SJ. Protective role of endogenous nitric oxide (NO) in lipopolysaccharide-induced pancreatic damage (a new experimental model of acute pancreatitis). *J Physiol Pharmacol* 2000; 51: 85-102 [PMID: 1076853]
- 13 Schmidt J, Ebeling D, Ryschich E, Werner J, Gebhard MM, Klar E. Pancreatic capillary blood flow in an improved model of necrotizing pancreatitis in the rat. *J Surg Res* 2002; 106: 335-341 [PMID: 12175989 DOI: 10.1006/jsre.2002.6464]
- 14 Halonen KI, Pettilä V, Leppäniemi AK, Kempainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2002; 30: 1274-1279 [PMID: 12072681 DOI: 10.1097/00003246-200206000-00019]
- 15 急性胰腺炎协作组。中国6223例急性胰腺炎病因及病死率分析。胰腺病学 2006; 6: 321-325
- 16 黄丽彬, 唐承薇, 谢咏梅, 黄茂涛, 李良平, 赵聪, 史维, 岳光平。成都地区3073例急性胰腺炎致病危险因素分析。四川大学学报(医学版) 2005; 36: 138-139
- 17 Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1974; 290: 484-487 [PMID: 4810815 DOI: 10.1056/NEJM197402282900904]
- 18 Lerch MM, Saluja AK, Dawra R, Ramarao P, Saluja M, Steer ML. Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: earliest morphological changes involve acinar cells. *Gastroenterology* 1992; 103: 205-213 [PMID: 1612327]
- 19 Altavilla D, Famulari C, Passaniti M, Galeano M, Macrì A, Seminara P, Minutoli L, Marini H, Calò M, Venuti FS, Esposito M, Squadrito F. Attenuated cerulein-induced pancreatitis in nuclear factor-kappaB-deficient mice. *Lab Invest* 2003;

- 83: 1723-1732 [PMID: 14691290 DOI: 10.1097/01.LAB.0000101734.82054.BE]
- 20 Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1513-1520 [PMID: 17555143]
- 21 Werner J, Dragotakes SC, Fernandez-del Castillo C, Rivera JA, Ou J, Rattner DW, Fischman AJ, Warshaw AL. Technetium-99m-labeled white blood cells: a new method to define the local and systemic role of leukocytes in acute experimental pancreatitis. *Ann Surg* 1998; 227: 86-94 [PMID: 9445115 DOI: 10.1097/00000658-199801000-00013]
- 22 Inoue S, Nakao A, Kishimoto W, Murakami H, Harada A, Nonami T, Takagi H. LFA-1 (CD11a/CD18) and ICAM-1 (CD54) antibodies attenuate superoxide anion release from polymorphonuclear leukocytes in rats with experimental acute pancreatitis. *Pancreas* 1996; 12: 183-188 [PMID: 8720667 DOI: 10.1097/00006676-199603000-00013]
- 23 Yamano M, Umeda M, Miyata K, Yamada T. Protective effects of a PAF receptor antagonist and a neutrophil elastase inhibitor on multiple organ failure induced by cerulein plus lipopolysaccharide in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1998; 358: 253-263 [PMID: 9750012 DOI: 10.1007/PL00005250]
- 24 Shields CJ, Winter DC, Redmond HP. Lung injury in acute pancreatitis: mechanisms, prevention, and therapy. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 158-163 [PMID: 12386518 DOI: 10.1097/00075198-200204000-00012]
- 25 McKay CJ, Gallagher G, Brooks B, Imrie CW, Baxter JN. Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83: 919-923 [PMID: 8813775 DOI: 10.1002/bjs.1800830712]
- 26 Lundberg AH, Granger DN, Russell J, Sabek O, Henry J, Gaber L, Kotb M, Gaber AO. Quantitative measurement of P- and E-selectin adhesion molecules in acute pancreatitis: correlation with distant organ injury. *Ann Surg* 2000; 231: 213-222 [PMID: 10674613 DOI: 10.1097/00000658-200002000-00010]
- 27 黄嶽祝, 韦四喜. 血清总淀粉酶测定在急性胰腺炎诊断中的价值及存在问题. 检验医学与临床 2005; 2: 158-159
- 28 Tsujita T, Shirai K, Saito Y, Okuda H. Relationship between lipase and esterase. *Prog Clin Biol Res* 1990; 344: 915-933 [PMID: 2203066]
- 29 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). 中华内科杂志 2004; 43: 236-238
- 30 于嘉屏, 金家文, 许绍辉, 王爱华. 小鼠急性胰腺炎血清淀粉酶及其同工酶的变化. 第二军医大学学报 1999; 20: 474-476

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)。

CT小肠造影在克罗恩病临床诊断中的价值

李文杰, 蒋文瑜, 张晓斐, 刘希胜, 施瑞华, 张红杰

■背景资料

克罗恩病(CD)是一种可累及全消化系的疾病,以往用于诊断与评估的方法有普通胃肠镜、小肠镜、胶囊内镜等,均为侵入性检查,存在一定风险且耗时。近年国内外学者报道CT小肠造影(CTE)能够清晰观察肠道本身及肠周病变,可作为IBD诊断的重要方法。

李文杰, 蒋文瑜, 张晓斐, 施瑞华, 张红杰, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210019

刘希胜, 南京医科大学第一附属医院影像科 江苏省南京市 210019

李文杰, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病的研究。

作者贡献分布: 此课题由张红杰与李文杰设计; 研究过程、数据分析由李文杰、蒋文瑜及张晓斐完成; 文章由李文杰撰写; 张红杰与刘希胜提供实验材料; 由张红杰与施瑞华审阅并指导论文修改。

通讯作者: 张红杰, 教授, 主任医师, 210019, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科。

hjzhang06@163.com

电话: 025-8371-8836

收稿日期: 2012-12-08 修回日期: 2012-12-31

接受日期: 2013-01-05 在线出版日期: 2013-01-28

Value of CT enteroclysis in the diagnosis of Crohn's disease

Wen-Jie Li, Wen-Yu Jiang, Xiao-Fei Zhang, Xi-Sheng Liu, Rui-Hua Shi, Hong-Jie Zhang

Wen-Jie Li, Wen-Yu Jiang, Xiao-Fei Zhang, Rui-Hua Shi, Hong-Jie Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Xi-Sheng Liu, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

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

Received: 2012-12-08 Revised: 2012-12-31

Accepted: 2013-01-05 Published online: 2013-01-28

Abstract

AIM: To evaluate the value of CT enteroclysis (CTE) in the diagnosis and assessment of Crohn's disease(CD).

METHODS: The clinical and imaging data for 31 patients with CD were retrospectively analyzed. CTE imaging features were compared with erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and results of colonoscopy and single balloon enteroscopy (SBE).

RESULTS: The rate of detection of CD by CTE was 75% in patients with active CD and 66.7% in patients with disease in remission. Imaging findings included intestinal wall thickening in 26

cases (92.9%), mural stratification enhancement in 20 cases (71.4%), lymph node swelling in 20 cases (71.4%), comb sign in 17 cases (60.7%), and intestinal stenosis in 13 cases (46.4%). The detect rate was correlated with disease activity and CRP, and mural stratification enhancement and comb sign were correlated with ESR. CTE features were consistent with colonoscopy results in 11 cases (44.0%); however, 10 cases (40.0%) tested positive by CTE but negative by colonoscopy in finding small bowel lesions. The combined detection rate for CTE and colonoscopy was 92.0%. Twelve patients underwent SBE, and the SBE findings on the location of lesions were completely consistent with those of CTE in all 12 cases.

CONCLUSION: Colonoscopy and CTE can be used to effectively and comprehensively assess CD condition, and CTE is helpful in detection of small intestinal lesions and evaluation of disease activities.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: CT enteroclysis; Crohn's disease; Single balloon enteroscopy; Colonoscopy; C-reactive protein

Li WJ, Jiang WY, Zhang XF, Liu XS, Shi RH, Zhang HJ. Value of CT enteroclysis in the diagnosis of Crohn's disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(3): 220-225

摘要

目的: 总结与评估多排CT小肠造影(CT enteroclysis, CTE)在克罗恩病(Crohn's disease, CD)临床诊断与病情评估中的应用价值。

方法: 回顾性分析31例CD患者的病史资料, 分析与总结CD患者CTE的影像学特点, 并与炎症活动生物指标[血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)]、结肠镜、单气囊小肠镜等结果进行比较分析。

结果: CTE诊断阳性率在活动期CD为75%, 缓解期为66.7%。CD活动期CTE常见的表现为

■同行评议者

江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科



节段性肠壁增厚(26例, 92.9%)、双层或多层强化(20例, 71.4%)、肠周围淋巴结肿大(20例, 71.4%)、肠系膜血管增多/梳状征(17例, 60.7%)、肠腔狭窄(13例, 46.4%), 随着疾病活动程度加重, 此5种CTE表现的阳性率有逐渐升高趋势, 且均与CRP呈正相关, 而多层强化、梳状征与ESR水平具有正相关。25例CD患者行结肠镜检查, 11例(44.0%)结肠镜与CTE发现病变部位一致, 10例(40.0%)结肠镜下未见末端回肠病变而CTE下可见小肠病变, 结肠镜与CTE二者联合诊断23例(92.0%)。31例中有12例行单气囊小肠镜检查, 结果显示所有12例(100%)CD患者CTE发现的病变部位均与单气囊小肠镜一致。

结论: 常规结肠镜检查联合CTE可有效而全面的评估CD患者的病情, 尤其对于小肠病变的发现以及疾病的活动性评估等方面, CTE有重要价值。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: CT小肠造影; 克罗恩病; 单气囊小肠镜; 结肠镜; C反应蛋白

李文杰, 蒋文瑜, 张晓斐, 刘希胜, 施瑞华, 张红杰. CT小肠造影在克罗恩病临床诊断中的价值. 世界华人消化杂志 2013; 21(3): 220-225

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/220.asp>

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是一种病因未明的肠道慢性、非特异性炎症性病变, 在我国的发病率呈明显上升趋势^[1], 如何对该病作出正确的诊断与全面的评估非常重要。目前用于疾病诊断与评估的方法有普通胃肠镜、小肠镜、胶囊内镜等, 普通胃肠镜、小肠镜可直观的观察黏膜病变情况并可行病变部位组织学检查, 但其观察部位有限, 气囊辅助式小肠镜耗时, 费用也较高, 且内窥镜检查均为侵入性检查^[2], 在直观发现肠道病变同时, 还存在出血、穿孔等风险。胶囊内镜可实现全消化系检查, 但有胶囊滞留等风险, 尤其是在克罗恩病患者^[3]。CT小肠造影(CT enterography, CTE)是一种新兴的消化系影像学检查技术。近年国外学者报道CTE可清晰观察肠道本身及肠道周围的病变情况, 可作为IBD诊断中的重要检查方法^[4-7]。本文收集我院收治的31例CD患者的病史资料, 分析与总结CTE的影像学特点、内镜下表现、炎症活动生物指

标等, 旨在探讨CTE在CD诊断与疾病评估中的应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2012-03/2012-10就诊于我院、确诊为CD并行CT小肠造影检查的患者31例, 其中男23例, 女8例, 男女之比为2.88:1。患者年龄15-53岁, 平均年龄32.1岁±10.1岁。患者临床表现、病变部位、疾病活动状况见表1。

1.2 方法

1.2.1 CT小肠造影: 患者肠道准备同普通肠镜, 检查前半小时分次口服2.5%的等渗甘露醇溶液2 000 mL, 在排除严重肠梗阻及654-2禁忌证后于检查前10 min肌注抗蠕动药654-2 20 mg。扫描参数及三维图像重组: 使用西门子SOMATOM Definition AS 128层螺旋CT机, 扫描范围从膈顶至耻骨联合。对每位患者进行平扫、动脉期和静脉期扫描, 横断位扫描5 mm, 重建层厚3 mm, 行冠状位及斜矢状位重建, 显示肠腔、肠壁、肠外系膜区血管、淋巴结、腹腔肿块、瘘管等。

1.2.2 诊断标准: CD诊断标准为2007年中华医学会消化病分会炎症性肠病协作组对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见^[8], 综合临床表现、内镜检查, 影像学以及组织病理学结果作出诊断。根据简化CDAI评估CD患者病情。

1.2.3 观察指标: CT小肠造影报告的读取, 由2位不知患者诊断的放射科医生独立完成, 分析记录内容包括: 有无病变、病灶部位、肠壁厚度、肠壁强化、肠腔狭窄、肠外淋巴结、肠系膜血管改变、肠外炎症、脓肿、瘘管等, 判断病变是否具有活动性。内镜操作医生依据IBD诊断标准^[8]对内镜下表现作出描述、分析。

统计学处理 应用SPSS17.0进行统计分析, 评估了CTE诊断阳性率及CTE表现在不同疾病活动期的差异、与血沉、C-反应蛋白相关性, 并对CTE联合消化内镜在CD诊断与疾病评估中的作用进行了分析。相关性采用Spearman相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD患者CTE的表现 31位CD患者行CTE检查, CTE诊断阳性率在活动期为75%, 略高于缓解期的66.7%。缓解期CD患者3例, 1例未见异常, 2例表现有肠壁节段性增厚及单层强化, 其中1例合并有肠腔狭窄。活动期CD患者CTE检查最常见的表现为节段性肠壁增厚、双层或多层强化、

■研究前沿
国内有关CD患者CTE与临幊上內窺鏡及实验室检査等其他诊断方法比較的報道较少, 而對其比較分析能够更加全面的評估CTE在CD临幊诊断与评估中的价值。



■ 相关报道

Colombel等报道内镜下组织炎症与CTE肠壁及肠周病变的表现相关。Lee等指出CD合并肠周血管病患者血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)水平较无肠周血管病变者升高，但无统计学差异。Hara等发现在结肠镜及消化系造影检查阴性而临床怀疑CD时，CTE有可能发现非狭窄型病变。

表1 CD患者临床特征 n(%)

临床特征	活动期	缓解期
n	28	3
临床表现		
腹痛	20(71.4)	2(66.7)
腹泻	8(28.6)	2(66.7)
血便或脓血便	9(32.1)	-
肛周脓肿	3(10.7)	-
肛瘘或肛瘘史	7(25.0)	-
腹部包块	1(3.6)	-
病变部位		
回肠末端及回盲部	14(50.0)	1(33.3)
小肠	11(39.3)	1(33.3)
结肠	17(60.7)	-
疾病严重程度		
轻度	8(28.6)	
中度	12(42.8)	
重度	8(28.6)	

肠系膜根部淋巴结肿大，其次为肠系膜血管增多/梳状征、肠腔狭窄、肠管周围渗出、肛周脓肿、腹腔肿块等表现(表2, 图1)。随着活动度增加，CTE表现肠壁增厚、双层强化模式、肠腔狭窄、肠系膜血管病变、肿大淋巴结等征象的阳性率有逐渐升高。

2.2 CTE的表现与炎症指标的关系 生物炎症指标如血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在一定程度上反应疾病炎症活动程度，由表2可知不同疾病活动程度CTE表现有所不同。我们进一步探讨了CD患者CTE的各表现与ESR、CRP之间是否存在一定关系。31例行CTE检查的CD患者均行ESR、CRP测定，由表3可知CTE表现多层强化、肠系膜血管增多与ESR水平具有正相关；肠壁增厚、多层强化、肠腔狭窄、肠系膜血管增多及肿大淋巴结五种CTE表现均与CRP呈正相关(表3)。

2.3 CD患者CTE及消化内镜检查阳性发现情况

2.3.1 结肠镜与CTE: 结肠镜检查25例中，经结肠镜诊断CD19例(79.2%)，结肠镜未明确诊断的6例中，4例行CTE后诊断为CD，另2例结合病理及单气囊小肠镜明确诊断。11例(44.0%)结肠镜与CTE发现病变部位一致，10例(40.0%)结肠镜下未见末端回肠病变而CTE发现小肠病变，4例(16.0%)结肠镜下表现有结直肠病变而CTE无表现，结肠镜与CTE二者联合诊断23例(92.0%) (表4)。

2.3.2 单气囊小肠镜与CTE: 经肛或经口单气囊小肠镜检查CD患者12例中，结直肠和小肠均有累及者5例，单小肠累及者5例，结直肠累及者1例，1例经结肠镜及病理诊断者经口单气囊小肠镜及CTE均未见异常(表5)。所有12例(100%)CD患者两种检查方法发现病变部位一致。

3 讨论

在国内近几年，CD的发病率升高明显。CD在成人多见于末端回肠与邻近结肠，但从口腔至肛门各段消化道均可累及，典型者表现为病变节段性、跳跃式分布^[9]。CT小肠造影作为一种全消化系的辅助检查手段，在发现CD肠腔内、肠壁病变同时，对肠周病变的发现均有重要价值^[10-12]。多个研究显示其对于疾病活动期的诊断敏感性较高^[13-15]。Turetschek等^[16]指出当考虑CD患者出现并发症时CTE应成为首选的影像学检查方法。

本研究中CTE诊断阳性率在活动期为75%，轻度、中度、重度活动期无差异，此活动期诊断阳性率稍低于岳文杰等^[17]的82.6%，考虑与肠道造影剂充盈情况、样本量等有关，而CTE对于不同疾病活动期的诊断与之相仿。Johnson等^[18]指出CTE对于重度炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)常低估，而对于轻度 IBD则常高估。本文中肠壁增厚者占92.9%，与吴颖等^[19]的95.5%、Choi等^[14]的95%相似，后者发现不同肠壁增厚类型与炎症活动度有关，其将CD患者肠壁增厚和强化模式分为4种类型，A型(多层强化)和B型(双层强化)提示处于CD的活动期，而C型(不强化)和D型(单层均匀强化)提示静止期。分层增厚主要由肠壁充血、水肿引起，单层均匀增厚主要由肠壁纤维组织增生引起^[20]。多个研究显示^[19,21,22]肠壁增厚、肠壁明显强化、梳状征等与活动性具有高度一致性，均为判断CD是否活动的重要指标。Colombel等与Chiorean等^[23,24]指出内镜下评分、组织炎症与CTE表现肠壁增厚强化、梳状征、肠系膜脂肪密度等肠壁及肠周病变相关，组织纤维性狭窄与CTE的肠腔狭窄相关。我们对31例患者的总结发现A、B型肠壁强化模式在活动期为71.4%，而缓解期只有C、D型强化模式，CTE表现肠壁增厚、多层强化模式、肠腔狭窄及肠外表现肠系膜血管增多、肿大淋巴结、肠周渗出等在活动期的发生率较缓解期均有升高趋势，且重度活动期高于轻度活动期患者，说明CTE在评估CD活动期与缓解期、不同活动程度方面具有重要价值，但因为样本量

表 2 CD患者不同疾病活动度间小肠CT的表现 n(%)

征象	缓解期	活动期(n = 28)			
		总数	轻度	中度	
n	3	28	8	12	8
CTE诊断	2(66.7)	21(75.0)	6(75.0)	9(75.0)	6(75.0)
肠壁增厚	2(66.7)	26(92.9)	7(87.5)	11(91.7)	8(100)
黏膜强化模式					
双层或多层强化	-	20(71.4)	4(50.0)	8(66.7)	8(100)
单层强化	2(66.7)	6(21.4)	3(37.5)	3(25.0)	-
肠腔狭窄	1(33.3)	13(46.4)	2(25.0)	5(41.7)	6(75.0)
血管增多/梳状征	-	17(60.7)	4(50.0)	7(58.3)	6(75.0)
肿大淋巴结	-	20(71.4)	4(50.0)	9(75.0)	7(87.5)
肠周渗出	-	3(10.7)	-	1(8.3)	2(25.0)
肛周病变	-	2(7.1)	-	2(16.7)	-
腹腔肿块	-	1(3.6)	-	-	1(12.5)

■创新盘点

本文总结与比较了CTE的影像学特点、内镜下表现、炎症活动生物指标等,全面评估了CTE在CD临床诊断与疾病评估中的应用价值。

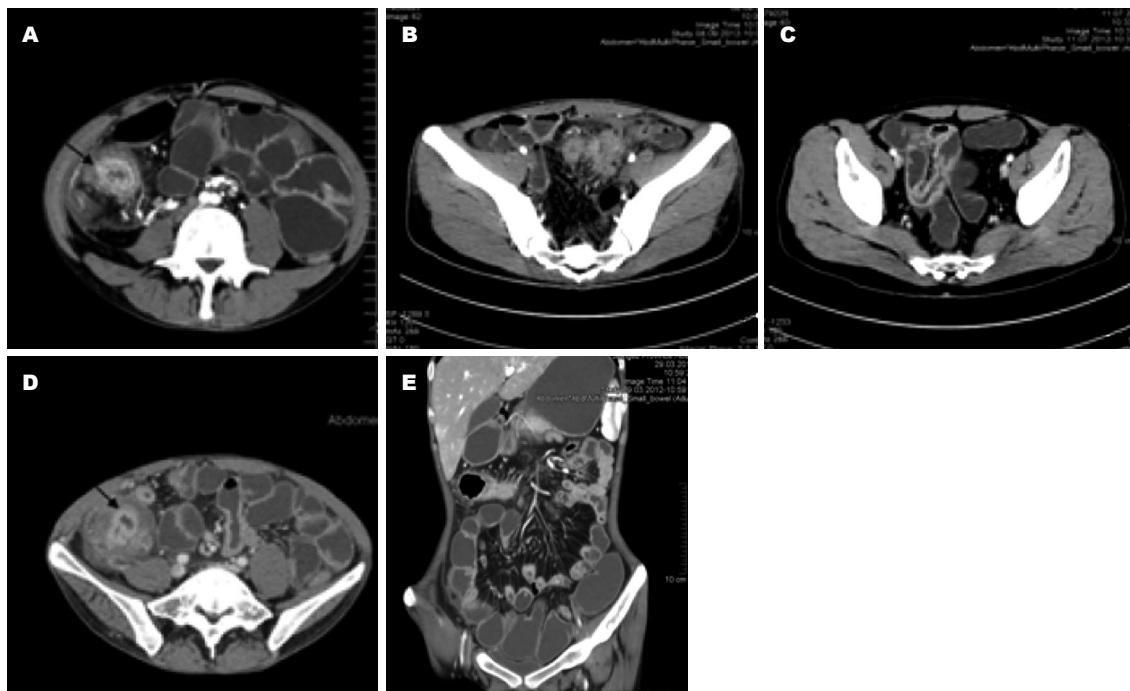


图 1 CT小肠造影. A: 肠壁增厚、分层强化或“靶征”；B: 肠系膜血管增多或“梳状征”；C: 肠壁增厚、强化、肠腔狭窄; D: 腹腔包块; E: 冠状位重建.

较少未进行统计学比较,此为本文缺陷之一,尚需扩大样本进一步证实.

CTE可以用来评估疾病活动度,但CTE与血沉、C-反应蛋白等这些炎症指标的相关性目前说法不一. Lee等^[22]的研究发现,活动期CD合并肠周血管病变者体内ESR、CRP水平较无肠周血管病变者升高,但无统计学差异.另有研究显示^[25]活动期CD梳状征数目与ESR水平相关,与CRP无明显相关. Solem等^[26]指出CTE等影像学检查异常与CRP无相关性. Higgins等^[27]发现CTE

表现中血管病变、肠壁强化与CRP相关,肠周病变(肠外气体出现和肠外局部渗出)与ESR相关,因在冠状动脉病变时CRP升高,作者指出CTE可能在血管水平上预测炎症反应.而Colombel等^[23]得出CRP与CD患者并发肠周炎症(肠系膜脂肪密度增加)相关,而与仅局限于肠道的炎症无关.我们的研究发现多层强化、肠系膜血管增多与ESR水平呈正相关,肠壁增厚、多层强化、肠腔狭窄、梳状征、肿大淋巴结5种CTE征象均与CRP水平相关. CTE征象在一定程度上同实验室

■应用要点

本文将CD患者CTE与临床其他诊断方法进行分析比较,尤其在小肠病变的发现以及疾病的活动性方面,为CD的诊断及评估提供了重要参考。

表3 活动期CD患者CTE表现与炎症生物指标的相关性

CTE表现	与ESR的相关系数 ^a	与CRP的相关系数 ^a
肠壁增厚	0.324	0.379 ^a
多层强化	0.562 ^b	0.524 ^b
肠腔狭窄	0.196	0.363 ^a
血管增多/梳状征	0.596 ^b	0.509 ^b
肿大淋巴结	0.268	0.355 ^a

^aP<0.05; ^bP<0.01.

表5 不同部位的CD患者单气囊小肠镜与CTE检查情况对比

CD例数(n)	单气囊小肠镜		CTE	
	结直肠	小肠	结直肠	小肠
5	+	+	+	+
5	-	+	-	+
1	+	-	+	-
1 ^a	-	-	-	-

+: 此部位有病变; -: 此部位未见病变. ^a此患者经结肠镜下活检病理明确诊断.

表4 不同部位的CD患者结肠镜与CTE检查情况对比

CD例数(n)	结肠镜		CTE	
	结直肠	末端回肠	结直肠	小肠
4	+	-	+	-
2	-	+	-	+
5	+	+	+	+
7	+	-	+	+
2	-	-	-	+
1	+	-	-	+
2	+	+	-	+
1	+	-	-	-
1	+	+	+	-

+: 此部位有病变; -: 此部位未见病变.

炎症指标有正相关,可共同反应疾病严重程度.

结肠镜为CD诊断的常规首选检查,但对于非结肠、非末端回肠受累的CD患者不能发现病变,诊断价值较低.本研究中结肠镜对于CD的诊断阳性率79.2%,与相关文献[17]的76%相仿.结肠镜未发现的小肠病变,通过CTE检查被发现,结肠镜联合CTE检查后,总诊断阳性率上升至92.0%,同Lu等^[28]的89.66%相仿,另有研究示^[29,30]在结肠镜及消化系造影检查阴性而临床怀疑CD时,CTE有可能发现非狭窄型病变,与我们的结果共同说明CTE可通过发现小肠病灶来弥补常规结肠镜检查的不足.44.0%CD患者结肠镜发现的病变部位在CTE表现中均有异常,二者在一定程度上具有一致性.徐妹琪等^[21]通过比较双气囊小肠镜及CTE对于CD的诊断,发现后者具有较高的真阴性概率,于是指出CTE可作为排除CD诊断的主要手段.对于存在内镜检查禁忌证者CTE可作为首选辅助检查手段^[31].本文比较单气囊小肠镜与CTE检查结果显示二者在发现小肠、结直肠病变部位上具有较高的一致性.小肠镜检查费时费力,价格高^[2],且有可能不能

实现经口经肛的对接,不能完成全消化系检查,CTE作为一种无创的全消化系的辅助检查,在发现病变部位上与小肠镜相当,性价比较高,在结肠镜已明确CD,为评估小肠病变情况可考虑行CTE检查.

我们的研究表明,CTE对于CD诊断阳性率活动期稍高于缓解期,CTE各征象在评估CD活动期与缓解期、不同的疾病活动期方面具有重要价值,且在一定程度上同实验室炎症指标ESR、CRP相关,共同反应疾病严重程度.CTE可通过发现小肠病灶来弥补常规结肠镜检查的不足提高诊断阳性率,且与小肠镜在发现病变部位上相当.总之,临床常规结肠镜检查联合CT小肠造影检查可对CD患者的病情做出有效而全面的评估,尤其对于小肠病变的发现以及疾病的活动性评价方面,CT小肠造影具有重要价值.

4 参考文献

- 胡仁伟,欧阳钦,陈曦,常玉英,白爱平,王瑞华,张虎.近15年我国炎症性肠病文献分析.胃肠病学 2007; 12: 74-77
- Vilela EG, Torres HO, Martins FP, Ferrari Mde L, Andrade MM, Cunha AS. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 872-881 [PMID: 22408345 DOI: 10.3748/wjg.v18.i9.872]
- 辛磊,廖专,李兆申.胶囊内镜与其他小肠检查技术的比较.世界华人消化杂志 2009; 17: 1972-1977
- Furukawa A, Saotome T, Yamasaki M, Maeda K, Nitta N, Takahashi M, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Murata K, Sakamoto T. Cross-sectional imaging in Crohn disease. *Radiographics* 2004; 24: 689-702 [PMID: 15143222]
- Al-Hawary M, Zimmermann EM. A new look at Crohn's disease: novel imaging techniques. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 334-340 [PMID: 22678451 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283540705.]
- Baker ME, Einstein DM, Veniero JC. Computed tomography enterography and magnetic resonance enterography: the future of small bowel imaging. *Clin Colon Rectal Surg* 2008; 21: 193-212 [PMID: 20011418 DOI: 10.1055/s-2008-1080999]

- 7 朱庆强, 王中秋, 陈文新, 朱文荣, 吴晶涛, 王守安. CT 小肠造影对克罗恩病活动期与静止期的诊断价值. 临床放射学杂志 2012; 31: 381-385
- 8 中华医学会消化病分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 胃肠病学 2007; 12: 488-495
- 9 路再英, 钟南山. 内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 415
- 10 Bruining DH, Siddiki HA, Fletcher JG, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Loftus EV. Prevalence of penetrating disease and extraintestinal manifestations of Crohn's disease detected with CT enterography. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1701-1706 [PMID: 18623171 DOI: 10.1002/ibd.20529]
- 11 Ippolito D, Invernizzi F, Galimberti S, Panelli MR, Sironi S. MR enterography with polyethylene glycol as oral contrast medium in the follow-up of patients with Crohn disease: comparison with CT enterography. *Abdom Imaging* 2010; 35: 563-570 [PMID: 19582502 DOI: 10.1007/s00261-009-9557-0.]
- 12 Kim AY. Role of computed tomography enterography/magnetic resonance enterography: is it in prime time? *Clin Endosc* 2012; 45: 269-273 [PMID: 22977815 DOI: 10.5946/ce.2012.45.3.269]
- 13 Solem CA, Loftus EV, Fletcher JG, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, Tremaine WJ, Egan LJ, Faubion WA, Schroeder KW, Pardi DS, Hanson KA, Jewell DA, Barlow JM, Fidler JL, Huprich JE, Johnson CD, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 255-266 [PMID: 18513722 DOI: 10.1016/j.gie.2008.02.017]
- 14 Choi D, Jin Lee S, Ah Cho Y, Lim HK, Hoon Kim S, Jae Lee W, Hoon Lim J, Park H, Rae Lee Y. Bowel wall thickening in patients with Crohn's disease: CT patterns and correlation with inflammatory activity. *Clin Radiol* 2003; 58: 68-74 [PMID: 12565208]
- 15 Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, Burton SS, Huiprich JE, Hough DM, Johnson CD, Bruining DH, Loftus EV, Sandborn WJ, Pardi DS, Mandrekar JN. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 113-121 [PMID: 19542402 DOI: 10.2214/AJR.08.2027]
- 16 Turetschek K, Schober E, Wunderbaldinger P, Bernhard C, Schima W, Puespoek A, Vogelsang H, Moeschl P, Mostbeck G. Findings at helical CT-enteroclysis in symptomatic patients with crohn disease: correlation with endoscopic and surgical findings. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 488-492 [PMID: 12218807]
- 17 岳文杰, 董乐, 刘懿. 多层螺旋CT小肠增强造影在诊断炎症性肠病中的价值研究. 临床消化病杂志 2011; 23: 263-266
- 18 Johnson KT, Hara AK, Johnson CD. Evaluation of colitis: usefulness of CT enterography technique. *Emerg Radiol* 2009; 16: 277-282 [PMID: 19214608 DOI: 10.1007/s10140-008-0776-4]
- 19 吴颖为, 唐永华, 郝楠馨. 克罗恩病的MDCT小肠造影. 中国医学计算机成像杂志 2009; 15: 57-63
- 20 Bruining DH, Loftus EV, Ehman EC, Siddiki HA, Nguyen DL, Fidler JL, Huprich JE, Mandrekar JN, Harmsen WS, Sandborn WJ, Fletcher JG. Computed tomography enterography detects intestinal wall changes and effects of treatment in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 679-683. e1 [PMID: 21621641 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.04.025]
- 21 徐妹琪, 钟捷, 唐永华, 缪飞, 程时丹, 张曙, 王立夫, 张晨莉. 双气囊内镜与多层螺旋CT小肠造影在小肠克罗恩病诊断中的作用. 中华消化杂志 2009; 29: 517-520
- 22 Lee SS, Ha HK, Yang SK, Kim AY, Kim TK, Kim PN, Lee MG, Myung SJ, Jung HY, Kim JH, Min YI. CT of prominent pericolic or perienteric vasculature in patients with Crohn's disease: correlation with clinical disease activity and findings on barium studies. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 1029-1036 [PMID: 12239060]
- 23 Colombel JF, Solem CA, Sandborn WJ, Booya F, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Bodily KD, Fletcher JG. Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by computed tomography enterography: correlation with endoscopic severity and C reactive protein. *Gut* 2006; 55: 1561-1567 [PMID: 16648154]
- 24 Chiorean MV, Sandrasegaran K, Saxena R, Maglinte DD, Nakeeb A, Johnson CS. Correlation of CT enteroclysis with surgical pathology in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2541-2550 [PMID: 17900329]
- 25 Wu YW, Tao XF, Tang YH, Hao NX, Miao F. Quantitative measures of comb sign in Crohn's disease: correlation with disease activity and laboratory indications. *Abdom Imaging* 2012; 37: 350-358 [PMID: 22002159 DOI: 10.1007/s00261-011-9808-8]
- 26 Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 707-712 [PMID: 16043984]
- 27 Higgins PD, Caoili E, Zimmermann M, Bhuket TP, Sonda LP, Manoogian B, Platt JF, Zimmermann EM. Computed tomographic enterography adds information to clinical management in small bowel Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 262-268 [PMID: 17206719]
- 28 Lu XH, Qin MW, Wen XH, Liu W, Shi JH, Qian JM, Li JN. [The diagnosis of Crohn's disease of the small bowel: comparing CT enterography, capsule endoscopy, small-bowel follow through and ileocolonoscopy]. *Zhonghua Neike Zazhi* 2010; 49: 746-749 [PMID: 21092443]
- 29 Hara AK, Leighton JA, Heigh RI, Sharma VK, Silva AC, De Petris G, Hentz JG, Fleischer DE. Crohn disease of the small bowel: preliminary comparison among CT enterography, capsule endoscopy, small-bowel follow-through, and ileoscopy. *Radiology* 2006; 238: 128-134 [PMID: 16373764]
- 30 Kohli MD, Maglinte DD. CT enteroclysis in small bowel Crohn's disease. *Eur J Radiol* 2009; 69: 398-403 [PMID: 19121904 DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.11.022]
- 31 王小璇, 杜奕奇, 陈洁, 徐灿, 廖专, 生晶, 吴仁培, 席惠君, 李兆申. 双气囊小肠镜在小肠克罗恩病中的诊断价值研究. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 144-147

■同行评价

本文总结与评估
CTE在CD临床诊断
与病情评估中的
应用价值, 尤其
其在小肠病变的
发现以及疾病的
活动性评估方面,
具有一定实用性
和科学性.

编辑 田滢 电编 鲁亚静



移植骨髓间充质干细胞治疗胰腺炎的研究进展

李霞, 曲波, 金世柱

■背景资料

使用骨髓间充质干细胞治疗动物模型胰腺炎, 肝硬化等炎症性疾病中取得了很好的效果, 然而由于很难解释急性胰腺炎的发病机制, 使得骨髓间充质干细胞在临幊上仍受到一定程度的限制。

李霞, 曲波, 金世柱, 哈尔滨医科大学附属第二临幊医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086

李霞, 主要从事骨髓间充质干细胞治疗急性重症胰腺炎的基础研究。

哈尔滨市科委青年科技创新人才基金资助项目, No. 2018rfqys103

作者贡献分布: 本文综述由李霞完成; 曲波与金世柱审校。

通讯作者: 曲波, 副教授, 副主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路148号, 哈尔滨医科大学附属第二临幊医院消化内科. qubo_1970@hotmail.com

电话: 0451-86605143

收稿日期: 2012-12-06 修回日期: 2013-01-05

接受日期: 2013-01-11 在线出版日期: 2013-01-28

the functional recovery of the pancreas in patients with severe acute pancreatitis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Bone marrow mesenchymal stem cells; Severe acute pancreatitis; Transplantation ways

Li X, Qu B, Jin SZ. Progress in treatment of pancreatitis with bone marrow mesenchymal stem cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(3): 226-232

摘要

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)起病急, 发病重, 早期可致患者死亡, 死亡率大约为20%-40%, 急性胰腺炎主要是由胆石症和过度饮酒引起的, 药物、毒素、感染、创伤、局部缺血、解剖异常、高钙血症、高脂血症、免疫疾病均可引起急性胰腺炎, 但少见。尽管对于急性重症胰腺炎的诊治已经有了革命性的进步, 但其死亡率仍较高。目前, 对于急性重症胰腺炎的治疗方法多偏重于以抑制胰酶分泌、防止多个器官继发损害为主的原则, 而对于胰腺本身功能恢复治疗的关注研究较少。因此, 利用骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)对急性重症胰腺炎的研究有广泛的研究前景和较为重大的临床意义。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 骨髓间充质干细胞; 重症胰腺炎; 移植途径

李霞, 曲波, 金世柱. 移植骨髓间充质干细胞治疗胰腺炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(3): 226-232
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/226.asp>

0 引言

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是由各种病因引起胰腺内的胰酶被激活, 导致胰腺组织自身消化、水肿、出血和坏死的炎性反应, 又称出血坏死性胰腺炎^[1,2]。SAP常继发感染性腹膜炎、休克、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,

■同行评议者
巩鹏, 教授, 大连医科大学附属第一医院普外二科



SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等严重并发症, 预后极差, 是一种危害人类健康的常见病和多发病^[3]. SAP患者促炎细胞因子的产生, 如: 白介素-1β(intelligence, IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factors, TNF-α)、IL-6、IL-8和抗炎反应系统, 如: IL-4、IL-10的失衡^[4], 这些促炎细胞因子和抗炎因子的相互作用, 导致了胰腺的坏死, 水肿等严重并发症. 目前, 临幊上SAP的治疗, 内科治疗主要是禁食水, 营养支持, 抑制胰酶分泌, 抗生素治疗等; 外科治疗主要是手术治疗, 最常用的是坏死组织清除加引流术. 无论是内科保守治疗还是外科手术治疗, 更多的是侧重维持患者生命, 而没有太多关注胰腺本身功能的恢复. 随着干细胞的研究进展, 有望使细胞移植在SAP治疗方面取得重大突破.

BMSCs是存在于骨髓中的间充质干细胞, 具有定向或多向分化的潜能, 目前的研究证明^[5], 有治疗急性胰腺炎的潜能, 主要通过向损伤部位迁移并增殖, 转化为胰腺干细胞, 参与组织再生, 修复血管内皮, 改善血流, 调控炎症相关的细胞因子, 减轻炎症反应以及免疫调节功能来发挥其治疗作用, 为临幊上SAP的治疗提供了新的思路.

1 骨髓间充质干细胞及胰腺干细胞

1987年Friedenstein等^[6]发现在塑料培养皿中培养的贴壁的骨髓单个细胞在一定条件下可分化为多种类型的细胞, 而且经过20-30个培养周期仍能保持其多向分化潜能. 骨髓中的这种多能细胞能够分化为多种中胚层来源的间质细胞, BMSCs是存在于骨髓的成体细胞, 在特定的条件下诱导分化为多种组织细胞, 如心肌细胞、神经细胞、肝细胞和胰腺干细胞^[7]. BMSCs不仅有强大的免疫调节功能和多向分化能力^[8], 最近的研究表明BMSCs起着抑制炎症反应和促进组织修复的作用^[9], 由于BMSCs能够抑制多种免疫细胞的活性, 如抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)、T、B淋巴细胞等, 目前已将BMSCs输注应用于治疗SAP老鼠模型的急性炎症反应^[10], 各种自身免疫性疾病及对抗器官移植的排斥反应和缺血再灌注损伤的研究中. 胰腺干细胞能分化形成胰腺导管、胰岛及胰腺外分泌腺泡等特定的胰腺组织细胞, 并具有无限分裂和自我更新能力, 胰腺干细胞^[11]属未分化细

胞, 可表达干细胞的一些分子标志, 但尚未发现其特异性分子标志, 胰腺干细胞参与胰腺的病理生理过程, 为SAP的治疗开辟了新的领域. Seaberg等^[12]通过研究小鼠的胰腺干细胞、认为胰腺干细胞为成体干细胞具有高度增殖的多向分化能力, 具备分化为胰腺内分泌细胞、腺泡细胞和导管细胞的潜能, 胰腺干细胞不是起源于中胚层. 近年来有关胰腺干细胞标志的研究取得了较大进展其中胰腺十二指肠同源异型盒-1(pancreatic duodenal homeobox 1, PDX-1)、Nestin及神经元素3(Ngn3)是研究较多的胰腺干细胞标志. PDX-1为胰腺干细胞发育过程中表达最早的分子标志, 有人研究了表达PDX-1阳性的分化细胞在SAP的细胞增殖与分化过程中的作用^[13], 结果证实PDX-1表达阳性的导管上皮细胞在总导管的分化中所起的作用至关重要. 巢蛋白最初被认定为一个标记的神经干细胞或祖细胞^[14], 巢蛋白也被认为是在胰腺的胰岛中细胞表达, 体外研究证明巢蛋白细胞是从胰腺胰岛中分离获得的, 可分化成胰腺内分泌细胞和外分泌细胞^[15]. Ishiwata等^[16]通过腹腔内注射L-精氨酸诱导大鼠胰腺炎, 使用免疫印迹法发现巢蛋白在上皮细胞及星状细胞周围管状结构中的表达增加, 结果表明巢蛋白可表达于使L-精氨酸诱导的胰腺炎胰腺组织再生的干细胞或祖细胞. Ngn3是胰腺内分泌细胞分化过程中起关键性作用的转录因子^[17], 其功能的缺失可导致内分泌细胞的缺失.

2 BMSCs的免疫特性

2.1 BMSCs的免疫调节抑制作用 人出生时体内CD8+T细胞基本上均表达CD28-受体, 但随着年龄的增长, CD8+ CD28-细胞数量增加. 与BMSCs共培养的T细胞经PHA作用后, CD8+ CD28-群所占的比例较未经BMSCs处理的T细胞显著增加, 而PHA引起的T细胞增殖作用呈BMSCs剂量依赖性, 说明上调CD8+ CD28-群是BMSCs发挥其抑制作用的重要环节. BMSCs可通过上调CD8+ CD28-T细胞发挥其抑制作用^[18].

2.1.1 BMSCs对自然杀伤: BMSCs具有抑制NK细胞诱导分化的T淋巴细胞增殖分化的作用. 且T淋巴细胞与BMSCs共培养后, T细胞亚群由辅助性T细胞Th1、杀伤性T细胞Tc1向Th2、Tc2极化. 这可能与BMSCs的负性免疫调节作用有关. 体外研究发现, 在与效应性T细胞或纯化的NK

■研发前沿
关于急性胰腺炎发病机制的模型是今后研究的焦点,L-精氨酸诱发急性胰腺炎可能与一氧化氮、细胞因子、氧自由基等介导的组织细胞损伤有关, 目前还不能全面解释急性胰腺炎发病的机制. 因此, 今后其治疗机制仍需进一步研究, 最终为临床治疗提供理论依据.

■相关报道

Dawra等提出L-精氨酸的代谢中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)在早期起了重要作用, 大鼠血中L-精氨酸和iNOS浓度的升高导致了NO的升高, 进而造成胰腺腺泡细胞的损伤.

细胞共培养时, BMSCs可降低Th1细胞和NK细胞IFN- γ 的分泌水平和提高Th2细胞分泌IL-4的水平^[19].

2.1.2 BMSCs对树突状细胞的影响: BMSCs抑制树突状细胞(dendritic cells, DCs)诱导的淋巴细胞增殖, 且该抑制作用与BMSCs的细胞数量呈正相关. 该作用的发生可能与BMSCs分泌的细胞因子有关. BMSCs与活化的DCs共培养可使TNF分泌减少, IL-10分泌增加^[20].

2.2 BMSCs与SAP

2.2.1 BMSCs能够抑制SAP过激的全身炎性反应: 在SAP病理生理中, 炎症扮演了重要角色, 胰腺炎发病过程中, 其临床表现是由于不同的促炎细胞因子和抗炎细胞因子的释放引起的^[21], 产生的主要促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6, 研究表明在胰腺炎动物实验模型中抗细胞因子(如: TNF- α 、IL-1 β 和IL-6)的治疗是一种预防性措施. 另外, 有学者^[22]研究表明重症胰腺炎增加了IL- α 和IL-6的水平, 证实了上述结果. 除此之外, 推测IFN- γ 与许多炎症性疾病有关^[23]. 确实, Hayashi等^[24]观察到随着胰腺组织的破坏和大量嗜酸性粒细胞浸润, 轻度胰腺炎增加了胰腺内IFN- γ mRNA和蛋白的表达. 此外, 还增加了TGF- β 的产生和诱导NO合酶, 他们都与人类和动物实验的胰腺炎有关^[25,26]. 在一项研究表明中^[27], BMSCs可减少促炎细胞因子的表达, 其他细胞因子和介质同时减少抗炎细胞因子在轻型和重型胰腺炎中. Zhang等^[28]和Guo等^[29]也报道了相似的结果, 证明了在心肌梗死和结肠炎中, 从人类牙龈中获得BMSCs降低了TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17、IFN- γ 的水平. 在SAP的病理生理过程中, 动员BMSCs可减轻SAP的病情, 改善预后^[30]. BMSCs分泌IL-4、IL-10等抑制性炎性介质, 从而抑制巨噬细胞和T细胞功能, 对抗IL-1、IL-6、IL-8等参与SAP全身炎性反应综合征最初启动的炎性介质.

2.2.2 BMSCs能够促进坏死胰腺的组织修复: BMSCs能够促进坏死胰腺的组织修复, 当组织损伤后, 骨髓BMSCs被迅速动员迁移至病变处, 而通过尾静脉途径引入体内的外源性BMSCs也会定向迁移至损伤处^[21].

2.3 BMSCs具有多向分化潜能 BMSCs是来源于中胚层的具有高度自我更新能力和多向分化潜能的一种干细胞, BMSCs除了具有较强的自我更新和增殖、分化潜能外, 还具有较大的可塑

性, 在特定的条件下还可跨胚层及横向分化其他成熟细胞.

2.3.1 横向分化系统: 是指在一定环境诱导下干细胞转变为其他组织系统的细胞^[31], 这是20世纪末干细胞领域的突破性进展, 有人称之为“可塑性”、“脱分化”、“反向分化”或“转决定”. Arikura等^[32]将先天性白蛋白缺乏症大鼠肝脏做70%切除后, 立即通过门静脉植入正常大鼠骨髓间充质干细胞, 4 wk后在受体肝脏检测到白蛋白阳性并表达白蛋白mRNA的肝细胞, 血清中也检测到白蛋白. 关于横向分化的调控机制目前还不清楚, 大多数观点认为干细胞的分化与微环境密切相关.

2.3.2 跨胚层分化系统: BMSCs不仅能分化为中胚层的多种成熟组织细胞, 如脂肪、肌肉、骨和软骨细胞等. 近年来研究报道BMSCs还能分化为其他胚层组织细胞, 如肝脏、肾、肺、皮肤、胃肠道、神经、心肌和骨骼肌、胰腺干细胞等. 有研究表明成功利用小鼠细胞基底模型在活体外使胚胎干细胞分化成为胰腺腺泡样细胞. 多项试验证实, 由胚胎干细胞诱导为胰腺干细胞已经成为可能.

3 BMSCs治疗SAP对于抑制胰酶分泌、防止多个器官继发损害的关系及影响

SAP及其并发症的病理基础就是大量活化的胰蛋白酶释放后, 激活的机体多种酶系统和补体系统导致的全身炎症反应及多器官功能衰竭以至死亡的重要原因和发病机制, 尤其是SAP早期急性炎症期的炎症级联反应是影响SAP病程发展的关键环节, 但其机制并不完全清楚. 目前, 其作用机制推测有以下几点: (1)间充质干细胞在抗炎症反应中并在参与调节细胞凋亡中发挥了积极的作用. 目前的一些研究提示间充质干细胞具有控制炎症并抑制免疫反应的功能. 其机制可能与通过减少细胞因子的释放有关. Wang等^[33]研究表明BMSCs能分化成肺泡内皮细胞, 从而在损伤的肺组织来替代损伤的肺泡内皮细胞和抑制炎症反应, 在胰腺炎相关肺损伤减少了mRNA表达TNF- α 和P物质; (2)间充质干细胞在对改变调节NF- κ B激活水平上的作用^[34], 可能是抑制SAP早期炎症级联反应的重要信号传导机制, NF- κ B目前作为炎症反应中起中心调控作用的转录因子, 已成为抗炎机制研究的新热点. NF- κ B广泛存在于体内各种细胞中, 是调

控多种细胞因子、细胞黏附分子和某些急性期蛋白基因表达所必需的转录因子。金善丰等^[35]研究证明绿色荧光蛋白转基因小鼠BMSCs干预重症胰腺炎大鼠后在多脏器的稳定分布, 结果表明在肾脏组织中荧光灰度值最高, 脑组织最低, 但是就SAP是否对肾脏损伤最严重, 对脑组织损害最轻还不能下结论, 需要进一步的实验研究及更多的实验数据来作为评估依据。证实了BMSCs可以在SAP大鼠主要损害的器官出现, 为骨髓间充质干细胞治疗SAP并发的多器官功能障碍提供最直接的形态学依据。但是其治疗机制还需要进一步的研究, 并最终为其临床治疗提供理论依据。

4 SAP的动物模型

SAP起病急、进展快、病情重、死亡率高, 发病机制尚未完全阐明, 故复制SAP模型进行病因学和治疗学研究是必要的。因SAP并发症多, 至少尚未找到一种能全面解释SAP发病机制的模型, 继续探索仍是今后的科研焦点。最近几年有SAP建模及其相关机制进展报道^[36], 对腹腔注射左旋精氨酸诱导急性坏死性胰腺炎大鼠模型报道比较多。1984年Mizunuma等^[37]开创L-精氨酸复制SAP, 此后L-精氨酸便用于动物SAP模型研究, 方法: 腹腔注射L-精氨酸(2-3 g/kg)2次或3次, 每次间隔1 h, L-精氨酸诱发SAP的机制还未明了, 许多研究表明与一氧化氮(nitrogen monoxidum, NO)、细胞因子、氧自由基等介导组织细胞损伤有关。Shen等^[38]在L-精氨酸诱导的胰腺炎模型中观察到了GFBP-4上调, 其免疫组织化学的变化与组织形态学变化具有相关性。McClave^[39]则认为氧化应激与胰腺炎的发生具有相关性。Dawra等^[40]提出L-精氨酸的代谢中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)在早期起了重要作用, 大鼠血中L-精氨酸和iNOS浓度的升高导致了NO的升高, 进而造成胰腺泡细胞的损伤。Booth等^[41]在实验中发现线粒体、Ca²⁺、ROS的变化引起了胰腺泡细胞的死亡。胰腺泡细胞的自溶作用是目前胰腺炎研究的热点^[42]。蛋白激酶K受体的缺失减轻了胰腺炎的炎症反应^[43], 可能是由于蛋白激酶K受体介导了线粒体通透性的增加^[44]。Bhogal等^[45]研究认为抗氧化剂阻止坏死, 因此增加ROS的水平会加重坏死。有研究结果表明^[46], 非正常的Ca²⁺信号通过线粒体的去极化和下调ATP加重了胰腺泡细胞的坏死。Yubero

等^[47]发现急性胰腺炎时趋化因子增加。Ramudo等^[48]认为NF-κB的上调在胰腺炎的发生中起着重要的作用。L-精氨酸诱导的急性胰腺炎模型操作简便、稳定、成模率高, 与人SAP发病过程相似, 可短时间内大量复制, 能更好的使我们理解SAP的发病机制、病理过程和药物干预后的作用, SAP的发病机制有待于我们进一步研究。

■创新盘点

本文综述了移植骨髓间充质干细胞治疗胰腺炎, 急性胰腺炎的发病机制, 不同途径移植骨髓间充质干细胞治疗胰腺炎, 哪种途径效果更佳有待于进一步研究。

5 BMSCs的不同移植途径

BMSCs增殖能力强, 患者自体骨髓细胞移植消除了免疫排斥反应, 同时作为一种微侵入、微损伤的治疗方法, BMSCs移植的技术方法日渐成熟, 在重症急性胰腺炎的治疗方面展现出了及其诱人的临床应用价值, 但是最佳的移植途径仍存在争议。目前国内、国外有文献报道用于治疗SAP的BMSCs移植途径主要是尾静脉, 滕春燕等^[49]研究证明应用贴壁法分离、纯化、扩增大鼠BMSCs, 经流式细胞仪检测其细胞周期及表面标志后, 用DAPI标记, 经尾静脉注入胰腺损伤模型大鼠体内, 15 d后在激光共聚焦显微镜下观察BMSCs在大鼠胰腺组织定位, 组织病理切片观察胰腺损伤组织的病理改变, 结果显示BMSCs对大鼠胰腺组织具有修复作用。滕春燕等^[50]还研究证明了通过尾静脉输注BMSCs来观察胰腺损伤模型大鼠血清生化指标, 结果显示BMSCs对胰腺组织损伤的模型大鼠具有治疗作用。已经有很多研究表明在SAP老鼠模型中通过尾静脉注BMSCs^[51], 结果表明以BMSCs治疗SAP的方法是有效的, 他可以作为调节细胞控制胰腺细胞死亡、炎症免疫反应和组织再生。这些诸多的研究提供了令人信服的证据。目前, 国内外尚没有文献对不同途径移植BMSCs对SAP的治疗研究, 但有报道称, 不同移植途径的BMSCs治疗终末期肝病在体内可产生大量的干细胞, 为了准确的观察, Chamberlain等^[52]分别经腹腔和肝脏两种途径移植从成人骨髓中分离克隆的人BMSCs, 他们发现, 尽管两种途径BMSCs均产生了大量的肝细胞, 但相比之下, 肝内途径的效果更为有效。因此, 关于门静脉、肠系膜上静脉、胰腺局部注射不同途径移植BMSCs治疗重症急性胰腺炎, 哪一种移植途径更有效有待进一步研究。

6 结论

BMSCs移植在治疗诸多损伤性疾病方面具有巨

■应用要点

前期研究得出骨髓间充质干细胞通过尾静脉治疗胰腺炎、肝硬化等炎症性疾病，明显参与组织修复，改善血流，调控炎症相关的细胞因子，减轻炎症反应及免疫调节功能来发挥其治疗作用，本文进一步探讨急性胰腺炎的发病机制以及提出多种途径移植治疗胰腺炎，哪种途径效果更佳，为临床治疗提供可靠的依据。

大的潜力，其强大的分化增殖能力，有着自身特殊免疫特性，使得BMSCs能够安全有效的修复损伤的组织，达到治疗疾病的目的。但因为目前其临床应用尚处于起步阶段，有关骨髓干细胞的分离^[53]、筛选、体外扩增及获得效率、最佳的移植途径、移植数量和移植时间窗、移植后定位跟踪^[54]及体内分化以及移植适应症、禁忌症、并发症、远期疗效等问题仍需要大量长期的基础实验研究及大规模、多中心的临床观察。因此，BMSCs治疗SAP仍然一项挑战和争议，包括怎样在最佳时机预防多器官功能衰竭、诊断时间和手术干预的时间^[55]。

7 参考文献

- 1 Bradley EL, Dexter ND. Management of severe acute pancreatitis: a surgical odyssey. *Ann Surg* 2010; 251: 6-17 [PMID: 20009748 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181c72b79]
- 2 Talukdar R, Vege SS. Recent developments in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: S3-S9 [PMID: 19896095 DOI: 10.1016/j.cgh.2009]
- 3 Bai Y, Liu Y, Jia L, Jiang H, Ji M, Lv N, Huang K, Zou X, Li Y, Tang C, Guo X, Peng X, Fang D, Wang B, Yang B, Wang L, Li Z. Severe acute pancreatitis in China: etiology and mortality in 1976 patients. *Pancreas* 2007; 35: 232-237 [PMID: 17895843]
- 4 Granger J, Remick D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock* 2005; 24 Suppl 1: 45-51 [PMID: 16374372]
- 5 滕春燕, 于庭, 于艳辉, 曲雅琴, 陈玉芮, 金春香. 骨髓间充质干细胞对胰腺损伤模型大鼠血清生化指标的影响. 中国生物制品学杂志 2009; 22: 252-255
- 6 Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Gerasimov UV. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell Tissue Kinet* 1987; 20: 263-272 [PMID: 3690622]
- 7 Rovira M, Delaspri F, Massumi M, Serra SA, Valverde MA, Lloreta J, Dufresne M, Payré B, Koeniecny SF, Savatier P, Real FX, Skoudy A. Murine embryonic stem cell-derived pancreatic acinar cells recapitulate features of early pancreatic differentiation. *Gastroenterology* 2008; 135: 1301-1310, 1310. e1-e5 [PMID: 18725222 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.049]
- 8 Matysiak M, Orlowski W, Fortak-Michalska M, Jurewicz A, Selmaj K. Immunoregulatory function of bone marrow mesenchymal stem cells in EAE depends on their differentiation state and secretion of PGE2. *J Neuroimmunol* 2011; 233: 106-111 [PMID: 21354631 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2010.12.004]
- 9 Hanson SE, Gutowski KA, Hematti P. Clinical applications of mesenchymal stem cells in soft tissue augmentation. *Aesthet Surg J* 2010; 30: 838-842 [PMID: 21131458 DOI: 10.1177/1090820X10386364]
- 10 Jung KH, Song SU, Yi T, Jeon MS, Hong SW, Zheng HM, Lee HS, Choi MJ, Lee DH, Hong SS. Human bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells inhibit inflammation and reduce acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 2011; 140: 998-1008 [PMID: 21130088 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.047]
- 11 Li J, Zhu L, Qu X, Li J, Lin R, Liao L, Wang J, Wang S, Xu Q, Zhao RC. Stepwise differentiation of human adipose derived mesenchymal stem cells towards definitive endoderm and pancreatic progenitor cells by mimicking pancreatic development in vivo. *Stem Cells Dev* 2012 Dec 23. [Epub ahead of print] [PMID: 23259909]
- 12 Seaberg RM, Smukler SR, Kieffer TJ, Enikolopov G, Asghar Z, Wheeler MB, Korbutt G, van der Kooy D. Clonal identification of multipotent precursors from adult mouse pancreas that generate neural and pancreatic lineages. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 1115-1124 [PMID: 15322557]
- 13 Mitnala S, Pondugala PK, Guduru VR, Rabella P, Thiyyari J, Chivukula S, Bodupalli S, Hardikar AA, Reddy DN. Reduced expression of PDX-1 is associated with decreased beta cell function in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 856-862 [PMID: 20467340 DOI: 10.1097/MPA.0b013
- 14 Zhou SY, Zhang YS, Li Q, Zhang Y, Qi H, Zhou HX, Deng CY, Li FR. Protective effect of rat pancreatic progenitors cells expressing Pdx1 and nestin on islets survival and function in vitro and in vivo. *J Physiol Biochem* 2012; 68: 603-610 [PMID: 22644623 DOI: 10.1007/s13105-012-0180-0]
- 15 Wei P, Li L, Qi H, Zhou HX, Deng CY, Li FR. Reversible immortalization of Nestin-positive precursor cells from pancreas and differentiation into insulin-secreting cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 418: 330-335 [PMID: 22266322 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.01.021]
- 16 Ishiwata T, Kudo M, Onda M, Fujii T, Teduka K, Suzuki T, Korc M, Naito Z. Defined localization of nestin-expressing cells in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 360-368 [PMID: 16670618]
- 17 Swales N, Martens GA, Bonné S, Heremans Y, Borup R, Van de Castele M, Ling Z, Pipeleers D, Ravassard P, Nielsen F, Ferrer J, Heimberg H. Plasticity of adult human pancreatic duct cells by neurogenin3-mediated reprogramming. *PLoS One* 2012; 7: e37055 [PMID: 22606327 DOI: 10.1371/journal.pone.0037055]
- 18 金世柱, 韩明子. 骨髓间充质干细胞免疫调节作用的研究进展. 胃肠病学 2007; 12: 308-310
- 19 Yi T, Song SU. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells and their therapeutic applications. *Arch Pharm Res* 2012; 35: 213-221 [PMID: 22370776 DOI: 10.1007/s12272-012-0202-z]
- 20 Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 105: 1815-1822 [PMID: 15494428]
- 21 Tu XH, Song JX, Xue XJ, Guo XW, Ma YX, Chen ZY, Zou ZD, Wang L. Role of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rat model of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2270-2279 [PMID: 22611322 DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2270]
- 22 Ishibashi T, Zhao H, Kawabe K, Oono T, Egashira K, Suzuki K, Nawata H, Takayanagi R, Ito T. Blocking of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) activity attenuates the severity of acute pancreatitis in rats. *J Gastroenterol* 2008; 43: 79-85 [PMID: 18297440 DOI: 10.1007/s00535-007-2126-9]
- 23 De Miguel MP, Fuentes-Julian S, Blázquez-Martínez A, Pascual CY, Aller MA, Arias J, Arnalich-Montiel F. Immunosuppressive properties of mesenchymal

- stem cells: advances and applications. *Curr Mol Med* 2012; 12: 574-591 [PMID: 22515979]
- 24 Hayashi T, Ishida Y, Kimura A, Iwakura Y, Mukaida N, Kondo T. IFN-gamma protects cerulein-induced acute pancreatitis by repressing NF-kappa B activation. *J Immunol* 2007; 178: 7385-7394 [PMID: 17513789]
- 25 Genovese T, Mazzon E, Di Paola R, Muià C, Cri-safulli C, Malleo G, Esposito E, Cuzzocrea S. Role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in acute pancreatitis induced by cerulein. *Immunology* 2006; 118: 559-570 [PMID: 16764691]
- 26 Wildi S, Kleeff J, Mayerle J, Zimmermann A, Böttlinger EP, Wakefield L, Büchler MW, Friess H, Korc M. Suppression of transforming growth factor beta signalling aborts caerulein induced pancreatitis and eliminates restricted stimulation at high caerulein concentrations. *Gut* 2007; 56: 685-692 [PMID: 17135311]
- 27 Larsen S, Lewis ID. Potential therapeutic applications of mesenchymal stromal cells. *Pathology* 2011; 43: 592-604 [PMID: 21876470 DOI: 10.1097/PAT.0b013e3]
- 28 Zhang Q, Shi S, Liu Y, Uyanne J, Shi Y, Shi S, Le AD. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *J Immunol* 2009; 183: 7787-7798 [PMID: 19923445 DOI: 10.4049/jimmunol.0902318]
- 29 Guo J, Lin GS, Bao CY, Hu ZM, Hu MY. Anti-inflammation role for mesenchymal stem cells transplantation in myocardial infarction. *Inflammation* 2007; 30: 97-104 [PMID: 17497204]
- 30 Omary MB, Lugea A, Lowe AW, Pandol SJ. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J Clin Invest* 2007; 117: 50-59 [PMID: 17200706]
- 31 王晓东, 任军, 杨仁杰. 骨髓间充质干细胞向肝细胞的横向分化. 中华临床康复 2006; 10: 121-124
- 32 Arikura J, Inagaki M, Huiling X, Ozaki A, Onodera K, Ogawa K, Kasai S. Colonization of albumin-producing hepatocytes derived from transplanted F344 rat bone marrow cells in the liver of congenic Nagase's analbuminemic rats. *J Hepatol* 2004; 41: 215-221 [PMID: 15288469]
- 33 Wang L, Tu XH, Zhao P, Song JX, Zou ZD. Protective effect of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells on pancreatitis-associated lung injury in rats. *Mol Med Report* 2012; 6: 287-292 [PMID: 22613963 DOI: 10.3892/mmr.2011.1093]
- 34 Schmid RM, Adler G. NF-kappaB/rel/IkappaB: implications in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2000; 118: 1208-1228 [PMID: 10833496]
- 35 金善丰, 陈志耀, 黄鹤光. 绿色荧光蛋白转基因小鼠骨髓间充质干细胞干预重症急性胰腺炎大鼠后在多脏器的分布. 中国组织工程研究与临床康复 2012; 16: 1711-1715
- 36 杨元生, 崔淑兰, 陈垦, 王晖. 重症急性胰腺炎实验动物模型的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2601-2606
- 37 Mizunuma T, Kawamura S, Kishino Y. Effects of injecting excess arginine on rat pancreas. *J Nutr* 1984; 114: 467-471 [PMID: 6199486]
- 38 Shen JQ, Shen J, Wang XP. Expression of insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) in acute pancreatitis induced by L-arginine in mice. *Acta Histochem* 2012; 114: 379-385 [PMID: 21839495 DOI: 10.1016/j.acthis.2011.07.0]
- 39 McClave SA. Drivers of oxidative stress in acute pancreatitis: the role of nutrition therapy. *J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 24-35 [PMID: 22235106 DOI: 10.1177/0148607111424410]
- 40 Dawra R, Sharif R, Phillips P, Dudeja V, Dhaulakhandi D, Saluja AK. Development of a new mouse model of acute pancreatitis induced by administration of L-arginine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1009-G1018 [PMID: 17170029]
- 41 Booth DM, Murphy JA, Mukherjee R, Awais M, Neoptolemos JP, Gerasimenko OV, Tepikin AV, Petersen OH, Sutton R, Criddle DN. Reactive oxygen species induced by bile acid induce apoptosis and protect against necrosis in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology* 2011; 140: 2116-2125 [PMID: 21354148 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.021]
- 42 Galluzzi L, Morselli E, Kepp O, Vitale I, Rigoni A, Vacchelli E, Michaud M, Zischka H, Castedo M, Kroemer G. Mitochondrial gateways to cancer. *Mol Aspects Med* 2010; 31: 1-20 [PMID: 19698742 DOI: 10.1016/j.mam.2009.08.002]
- 43 He S, Wang L, Miao L, Wang T, Du F, Zhao L, Wang X. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. *Cell* 2009; 137: 1100-1111 [PMID: 19524512 DOI: 10.1016/j.cell.2009.05.021]
- 44 Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. RIP kinases initiate programmed necrosis. *J Mol Cell Biol* 2009; 1: 8-10 [PMID: 19679643 DOI: 10.1093/jmcb/mjp007]
- 45 Bhogal RH, Curbishley SM, Weston CJ, Adams DH, Afford SC. Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injury during hypoxia/reoxygenation. *Liver Transpl* 2010; 16: 1303-1313 [PMID: 21031546 DOI: 10.1002/ltx.22157]
- 46 Baumgartner HK, Gerasimenko JV, Thorne C, Ferdek P, Pozzan T, Tepikin AV, Petersen OH, Sutton R, Watson AJ, Gerasimenko OV. Calcium elevation in mitochondria is the main Ca²⁺ requirement for mitochondrial permeability transition pore (mPTP) opening. *J Biol Chem* 2009; 284: 20796-20803 [PMID: 19515844 DOI: 10.1074/jbc.M109.025353]
- 47 Yubero S, Ramudo L, Manso MA, De Dios I. The role of redox status on chemokine expression in acute pancreatitis. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 148-154 [PMID: 19111613 DOI: 10.1016/j.bbapap.2008.09.011]
- 48 Ramudo L, Yubero S, Manso MA, Vicente S, De Dios I. Signal transduction of MCP-1 expression induced by pancreatitis-associated ascitic fluid in pancreatic acinar cells. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 1314-1320 [PMID: 19604316 DOI: 10.1111/j.1582-4929.2009.01314.x]
- 49 滕春燕, 于庭, 王春娥, 陈玉丙, 金春香. 骨髓间充质干细胞对大鼠胰腺组织的修复作用. 中国生物制品学杂志 2009; 4: 344-347
- 50 滕春燕, 于庭, 于艳辉, 曲雅勤, 陈玉丙, 金春香. 骨髓间充质干细胞对胰腺损伤模型大鼠血清生化指标的影响. 中国生物制品学杂志 2009; 22: 252-255
- 51 Schneider G, Saur D. Mesenchymal stem cells: therapeutic potential for acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 779-782 [PMID: 21266210 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.026]
- 52 Chamberlain J, Yamagami T, Colletti E, Theise ND, Desai J, Frias A, Pixley J, Zanjani ED, Porada CD, Almeida-Porada G. Efficient generation of human hepatocytes by the intrahepatic delivery of clonal human mesenchymal stem cells in fetal sheep.

■同行评价

利用骨髓间充质干细胞治疗急性重症胰腺炎的研究有广泛的研究前景和较为重大的临床意义, 因此本文具有一定理论指导意义.

- 53 *Hepatology* 2007; 46: 1935-1945 [PMID: 17705296]
高福来, 韩明子, 金世柱, 胡宗晶, 车德馨. 骨髓干细胞分离技术的探讨. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 569-572
- 54 金世柱, 孟祥伟, 韩明子. 干细胞示踪技术的研究进展.

- 55 胃肠病学和肝病学杂志 2009; 18: 319-321
Chauhan S, Forsmark CE. The difficulty in predicting outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 443-445 [PMID: 20139877 DOI: 10.1038/ajg.2009.623]

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》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况核对, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要递交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四个月内完成.

多排螺旋CT小肠造影在评估小肠克罗恩病中的应用

余晨, 肖香佐

余晨, 肖香佐, 南昌大学第一附属医院放射科 江西省南昌市360006

余晨, 在读硕士, 主要从事腹部疾病影像学诊断的研究.

作者贡献分布: 本文综述由余晨完成; 肖香佐审校.

通讯作者: 肖香佐, 教授, 主任医师, 360006, 江西省南昌市东湖区永外正街17号, 南昌大学第一附属医院放射科.

ncdxyfyxk@sina.com

电话: 0791-88695052

收稿日期: 2012-07-10 修回日期: 2012-12-28

接受日期: 2013-01-11 在线出版日期: 2013-01-28

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Crohn's disease; CT enterography; Small bowel; Contrast agent; Oral administration

Yu C, Xiao XZ. Application of MSCT enterography in the evaluation of Crohn's disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(3): 233-238

■背景资料

我国克罗恩病(CD)的发病率逐年升高, 由于该病好发于末段回肠, 常规检查手段难以企及, 且该病的临床表现、内镜下改变、常规实验室检查甚至病理特征都缺乏一定的特异性, 常常导致临床诊断陷入困境. 如何通过最新的影像技术来提高对该病的诊断率是目前亟待解决的难题之一.

摘要

对于消化科和放射科医师而言, 评估小肠病变向来都是一项巨大的挑战. 传统的放射影像学和内镜学方法常常受到肠管长度及内径宽度的限制. CT小肠造影是一种由传统CT技术改进而来的具有极高时间和空间分辨率的新兴技术, 其优势在于能够优化对小肠肠管的显示和评估. 如我们所知, 克罗恩病是一种可以累及整个消化系的炎性病变, 典型的克罗恩病常表现为肠道多节段性的、透壁性受累, 而末端回肠常为其最易发部位. 克罗恩病患者往往能很好地耐受CT小肠造影检查, 而CT小肠造影检查常常能够对克罗恩病患者的小肠肠壁或周围器官产生的病理变化进行准确、高效的评估. 本文将论述CT小肠造影检查的基本原则与他在评估小肠克罗恩病及其并发症中的应用.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 克罗恩病; CT小肠造影; 小肠; 造影剂; 口服

余晨, 肖香佐. 多排螺旋CT小肠造影在评估小肠克罗恩病中的应用. 世界华人消化杂志 2013; 21(3): 233-238

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/233.asp>

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)于1932年由美国医生Crohn's首先报道^[1]. 他是一种缓解与复发交替进行的慢性胃肠道炎性肉芽肿性疾病, 病因尚不明确. 目前认为感染、免疫缺陷、饮食、遗传易感性、环境因素及生活方式等因素均与其有关^[2-4]. 病变可累及从口腔到直肠的胃肠道任何部位, 常呈节段性分布, 但以回肠末端和邻

■同行评议者

江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

■研发前沿

以往对小肠病变的影像诊断主要依赖于传统的吞钡造影技术。然而,由于该检查技术本身的缺陷以及影像诊断设备的不断更新、新的影像诊断手段不断涌现,目前研究较为热门的主要有CT以及MR小肠造影,其中,CT小肠造影较MR小肠造影技术更为成熟,更加适合临床应用。

近结肠多见。该病在西方国家相当常见,近年来国内报道的病例数也明显增多,由Zheng等^[5]通过对我国22省(市)50年报道资料进行系统分析,推算出CD的发病率与患病率分别为 $0.28/10^5$ 和 $1.38/10^5$ 。文章还指出,由于存在误诊和未求医患者,故以上数据尚有被低估之虞。由于罹患该病的患者多处于青壮年^[6],给社会生产力及个人生活质量带来了极大影响,因而已经引起医疗界的高度重视。

虽然目前临幊上用于诊断CD的检查方法很多,但尚无统一的诊断金标准,实际工作中需要综合患者的临床表现、影像学检查、内镜检查和病理组织学检查等各种检测结果进行全面分析,并排除各种非炎性肠病的小肠结肠炎,甚至某些患者需借助随访和诊断性治疗才能确诊^[7]。在过去很长一段时间里,X线小肠吞钡造影(small bowel follow-through, SBFT)占据着小肠影像诊断的主导地位。20世纪80年代由于CT技术的出现,引起了腹部影像技术的全面革新^[8]。然而,由于早期的CT时间分辨率、空间分辨率均较低,导致CT小肠造影技术难以实现。具有极高时间分辨率和空间分辨率的多排螺旋CT的出现实现了真正意义上的各向同性扫描,辅以适当的肠道对比剂,才使得CT对肠道的检查成为可能。大量研究表明多排螺旋CT小肠低张造影(multidetector computed tomography enterography, MDCTE, 以下简称CTE)技术比传统的SBFT技术有着诸多优势,例如不易受肠道重复堆叠及骨盆的遮挡,可以直接观察肠外的病变等^[9-11]。在我院临幊工作中,CTE已经基本取代了SBFT。基于CTE以上诸多优点,美国放射学会得体准则(2011版)^[12]指出:对于首次评价可疑的CD患者、已知患有CD而病情进展或存在并发症时,CTE为最恰当的影像学检查方法,这一准则同时适用于成人及儿童患者。现将针对CTE这一新技术对CD诊断的价值做一综述。

■相关报道

最新的研究表明,通过CT小肠造影检查对CD进行诊断、分期的技术已较为成熟。随着低辐射剂量的CT小肠造影检查技术的出现,CT小肠造影检查在动态监测CD患者病情中的应用地位也将得到明显提升。

而近似水样密度的中性对比剂则很好的弥补了阳性对比剂的不足,现在临幊用于CD诊断时多倾向于口服中性对比剂的同时引入静脉团注对比剂的方法,而对于那些对碘剂过敏或者肾功能不全的患者,学者们则一致认为口服阳性对比剂为其最佳选择^[14,15]。以往不同的研究机构使用的口服中性对比剂的种类是五花八门。Volumen(0.1%的硫酸钡混悬液)因患者对其耐受性好,并且肠道扩张效果较好,逐渐获得大多数欧美研究机构的青睐^[14-17],而国内则以2.5%的甘露醇溶液比较流行^[18-20],主要原因是甘露醇溶液配制简单、价格低廉、口感较好且安全有效,这一观点得到了国内学者Zhang等^[19]以及德国学者Schunk等^[21]的支持。检查前的肠道准备对获得满意的小肠充盈度至关重要^[9],主要与检查前禁食时间、是否清洁灌肠、口服对比剂的剂量和速率有关。目前多数方案为检查前禁食6-8 h,一般不要求清洁灌肠,于检查前40-60 min内口服1 350-2 000 mL对比剂^[9,14,15,17,22]。在此期间如有专业人士指导、监督受检者服药,必然能够大幅提高肠道准备的效果^[23]。肠道准备完毕后,一般于CT检查前10-15 min肌注低张药物,以减少肠道的蠕动对检查的影响,然后行全腹部CT平扫及增强扫描。大多数文献报道扫描范围应自膈顶至耻骨联合,但是有不少学者指出CD患者常合并肛瘘或肛周脓肿,并且这些并发症对诊断CD帮助较大,故认为扫描范围应该包括会阴部为佳^[24]。

何时进行图像采集也存在争议,Wold等^[25]认为动脉期对于诊断炎症性肠道疾病几乎没有作用,故建议CD的患者省略动脉期扫描。Schindler等^[26]研究发现,无肠道疾病的肠壁于静脉注射对比剂后约50 s(45 s-54 s)达到强化高峰,并将这一时间段命名为肠期(enteric phase),并推荐CD患者检查时只进行肠期增强扫描。而Vandenbroucke等^[27]则提出门脉期扫描(静脉注射对比剂后约70 s)对诊断CD的作用与肠期的价值相当。因此,出于减少患者辐射剂量的考虑,大多数研究机构推荐,对于怀疑炎症性肠病的患者只需要进行肠期或门脉期一期扫描。

1.2 后处理技术 多平面重建(multiplanar reconstruction, MPR)可显示肠腔、肠壁及肠壁外的结构。其中,水平轴位显示临近肠管及肠管间的病变最佳,冠状位能够显示小肠的整体观,且对回肠末端的定位显示极佳,且易于对受累肠段进行定量测量,矢状位对直肠及骶前的病变显示



最佳, 对于瘘管的发现也有帮助。而最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)则能更好地显示肠系膜血管及其远端细小分支^[9]。

2 正常小肠的多排螺旋CT小肠低张造影表现

成人小肠总长约5 m, 但其长度范围很广, <3 m到>7 m都有可能。近侧2/5为空肠, 远侧3/5为回肠, 但两者之间没有明显区别。不过, 从近端到远端小肠的形态结构逐渐发生变化^[28], CTE检查恰能够很好地反映这种变化。在肠道充分扩张的情况下, 我们可见到小肠沿着肠系膜自左上腹斜向右下腹均匀的分布在腹腔内, 肠管的管径自十二指肠到回肠末端逐渐变细, 黏膜逐渐稀疏、细小, 肠系膜血管弓级数逐渐增多、血管管径逐渐变细。一般来说, 肠管扩展良好的情况下, 小肠壁的厚度应<3 mm, 且厚薄均匀, 增强扫描显示肠管分布均匀、自然, 肠壁呈同质强化, 然而即使是在肠道充分扩张的情况下, 通过口服对比剂检查, 空肠的扩张效果往往不如回肠^[22]。

3 用于诊断克罗恩病的价值

临幊上CD病灶经常累及小肠, 特别是回肠末端, 且常合并一些肠外病变。典型的CD表现为一种多节段性的、透壁性的炎性病变^[29]。CTE应用于CD的目的在于判断受累肠管的范围、位置、分布、有无肠周脂肪受累、判断病变是否处于活动期以及有无肠外并发症存在, 这些对临床治疗方案的制定都有很大的意义。我国学者朱林林等^[30]比较CTE、SBFT、CE(小肠胶囊镜检查)及MRE技术发现, CTE对小肠CD的敏感度及特异度之和最大、诊断准确度最高。Bruining等^[31]指出CTE是一个临幊上极为有用的检查手段, 他在提高内科医生对小肠炎症和透壁性病灶的诊断信心的同时, 也改变了近半数CD患者的治疗方案。

3.1 活动期克罗恩病的表现 活动期CD的典型表现包括肠壁增厚、黏膜强化、肠壁分层、肠周脂肪受累以及直小血管充血。肠壁增厚的标准一般为肠壁>3 mm。肠壁增厚、黏膜强化被认为是活动期CD的最敏感的指标^[32]。判断肠管有无异常强化, 最简便的方法就是通过与周围扩张程度相近的正常肠管比较, 但应注意以下两点:首先, 由于十二指肠及空肠的血供较回肠丰富, 其强化程度也较回肠要高^[33];其次, 未扩张的肠管强化程度一般会显得比充分扩张的肠管要

高, 容易出现明显强化的假象。活动期肠壁分层主要是因为黏膜下层组织水肿呈现为较低信号, 而黏膜层及浆膜层由于炎症作用而明显强化, 在肠管的横截面上呈现为典型的“靶环症”, 但是这一征象并不仅见于CD, 在肠道其他炎性病变及肠管缺血时亦可出现^[34]。在活动性CD患者中, 经常可以见到受累肠段周围脂肪间隙密度增高, 这一征象的出现提示炎症累及肠壁全层并突破了肠壁的浆膜层。直小血管充血主要表现为增强扫描时活动性受累的肠管所属的直小血管增多、增粗, 由于CD病变多累及回肠, 故常表现为“梳征”, 这一征象最初由Meyers和McGuire^[35]描述, 其病理基础为受累肠管所属肠系膜血管弓受肠系膜内沉积的脂肪推挤, 造成直小血管被拉长、间距增宽, 类似正常空肠的直小血管解剖表现, 故这种回肠血管的梳样改变又被称为“回肠血管空肠化”。临幊上, “梳征”的出现往往与C反应蛋白(C reaction protein, CRP)及血沉率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)升高相关^[29], 且出现“梳征”的患者往往更容易被收入住院接受积极的治疗。

3.2 非活动期克罗恩病的表现 非活动期CD患者可出现以下影像征象: 黏膜下脂肪沉积、系膜对侧的肠壁呈假憩室样突出、受累肠管周围纤维脂肪增生以及纤维性狭窄。黏膜下脂肪沉积在慢性肠道疾病中非常常见^[36], 却不具有特异性, 这一征象也可以急性的方式或在无肠道疾病的肥胖者中出现^[37,38]。临幊工作中需要与上文所提到的活动期肠壁分层相区别, 主要区别在于黏膜下层所含异常增多的组织成分不同, 活动期由于黏膜下水肿, 其密度多较脂肪沉积要高。CD常常更易累及系膜侧肠壁, 造成系膜侧与系膜对侧肠壁不对称受累、纤维化, 随着肠蠕动时肠腔内压力不断升高, 最终可导致系膜对侧的肠壁呈假憩室样突出^[9]。肠周增生的纤维脂肪组织常常被认为在维持与肿瘤坏死因子α相关的炎症过程中发挥着重要作用^[15]。MSCTE对发现肠腔狭窄具有极高的敏感性, 当肠腔狭窄但不伴有肠黏膜强化且无肠壁分层征象常常提示为非活动期的纤维性狭窄所致, 与活动期的炎性狭窄相比, 纤维性狭窄往往不可逆, 故引起肠道梗阻时常需要手术干预^[9]。

3.3 克罗恩病的并发症及肠外病变 临幊上, CD的并发症比较常见, 主要包括肠梗阻、瘘管、窦道、蜂窝织炎、脓肿以及肠系膜淋巴结肿大等, 其中肛瘘及肛周脓肿是临幊上最常见的并

■创新盘点
本文全面阐述CT小肠造影检查在CD诊断中的应用现状及前景, 为临床诊断小肠CD提供了新的思路。



■应用要点

由于青壮年易患CD, 严重危害社会生产力、影响个人生活质量。综合分析CT小肠造影检查的表现将有助于临床医师提高对CD的诊断率及鉴别诊断率, 有很高的临床应用价值。

发病。CD亦常可合并其他肠外病变一同发生, 诸如硬化性胆管炎、肾结石、肾积水及骶髂关节炎等。相较于内镜检查, CT显示这些肠外病变有极大优势^[39], 当CTE检查发现以上影像征象时对诊断CD有很大益处^[39,40]。

4 影像技术用于克罗恩病诊断的新进展

通过CTE检查来正确评估、随访CD的治疗效果本身不存在任何技术难度^[41,42]。然而, 由于CD本身病程较长且容易反复, 多次复查难以避免。随着公众对CTE检查辐射损伤的关注度越来越高, 研究者们提出了各种减少CTE检查的放射剂量的扫描方案^[6,43,44]。Lee等^[45]指出50%标准扫描剂量的CTE检查发现CD患者肠道炎症性病变的能力依然与标准剂量的CTE检查相仿。相信随着低辐射剂量检查技术的发展, MSCTE在动态监测CD患者病情中的应用地位也将大大提高。当然, 关于减少辐射伤害, 我们不可避免的要提到完全无辐射的磁共振成像检查(magnetic resonance imaging, MRI)。这些年, 随着MRI技术的高速发展, 磁共振小肠造影技术(magnetic resonance enterography, MRE)也得到了长足的发展, 目前大多数学者认为二种检查方法在诊断CD时, 其诊断效能几乎相同^[11,46-50]。但是Jensen等^[47]也指出CTE能够提供更佳的图像质量以及在不同观察者间诊断一致性也更高。我们认为, 因CTE扫描速度快、图像质量高、检查费用相对较低、病变显示更直观, CTE更易为医生和患者所接受, 较MRE有着更广阔的应用前景。

5 结论

CTE检查能显示小肠CD肠壁内外病变及其并发症, 且能发现病变的病变范围、严重程度和判断分期, 对临床制定治疗方案具有极高的指导意义, 是目前诊断小肠CD主要的影像学方法。

6 参考文献

- Crohn's BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *JAMA* 1932; 99: 1323-1329
- Neuman MG, Nanau RM. Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. *Transl Res* 2012; 160: 29-44 [PMID: 22687961 DOI: 10.1016/j.trsl.2011.09.001]
- Marks DJ, Rahman FZ, Sewell GW, Segal AW. Crohn's disease: an immune deficiency state. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38: 20-31 [PMID: 19437144 DOI: 10.1007/s12016-009-8133-2]
- Gersemann M, Wehkamp J, Stange EF. Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2012; 271: 421-428 [PMID: 22324936 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02515.x]
- Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Gao ZX, Guo ZR, Wang Z. Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research. *Chin J Dig Dis* 2005; 6: 175-181 [PMID: 16246226 DOI: 10.1111/j.1443-9573.2005.00227.x]
- Kambadakone AR, Chaudhary NA, Desai GS, Nguyen DD, Kulkarni NM, Sahani DV. Low-dose MDCT and CT enterography of patients with Crohn disease: feasibility of adaptive statistical iterative reconstruction. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: W743-W752 [PMID: 21606263 DOI: 10.2214/AJR.10.5303]
- 欧阳钦, Tandon R, Goh K, 潘国宗, Fock K, Fiocchi C, Lam S, 萧树东. 亚太地区炎症性肠病处理共识意见(一). 胃肠病学 2006; 11: 233-237
- Lalitha P, Reddy MCh, Reddy KJ, Kumari MV. Computed tomography enteroclysis: a review. *Jpn J Radiol* 2011; 29: 673-681 [PMID: 22009417 DOI: 10.1007/s11604-011-0621-7]
- Tochetto S, Yaghmai V. CT enterography: concept, technique, and interpretation. *Radiol Clin North Am* 2009; 47: 117-132 [PMID: 19195538 DOI: 10.1016/j.rcl.2008.10.007]
- 史济华, 刘炜, 陆星华, 潘卫东, 王云, 吴晰, 温小恒, 秦明伟. CT小肠成像对克罗恩病的诊断价值. 中国医学科学院学报 2009; 31: 498-502
- Lee SS, Kim AY, Yang SK, Chung JW, Kim SY, Park SH, Ha HK. Crohn disease of the small bowel: comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques. *Radiology* 2009; 251: 751-761 [PMID: 19276325 DOI: 10.1148/radiol.2513081184]
- American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria 2011. Available from: URL: http://www.acr.org/-/media/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/Crohn'sDisease.pdf
- Raptopoulos V, Schwartz RK, McNicholas MM, Movson J, Pearlman J, Joffe N. Multiplanar helical CT enterography in patients with Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1545-1550 [PMID: 9393162]
- Fletcher JG. CT enterography technique: theme and variations. *Abdom Imaging* 2009; 34: 283-288 [PMID: 18551337 DOI: 10.1007/s00261-008-9411-9]
- Zamboni GA, Raptopoulos V. CT enterography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2010; 20: 347-366 [PMID: 20451821 DOI: 10.1016/j.giec.2010.02.017]
- Megibow AJ, Babb JS, Hecht EM, Cho JJ, Houston C, Boruch MM, Williams AB. Evaluation of bowel distention and bowel wall appearance by using neutral oral contrast agent for multi-detector row CT. *Radiology* 2006; 238: 87-95 [PMID: 16293806 DOI: 10.1148/radiol.2381041985]
- Young BM, Fletcher JG, Booya F, Paulsen S, Fidler J, Johnson CD, Huprich J, Barlow J, Trout A. Head-to-head comparison of oral contrast agents for cross-sectional enterography: small bowel distention, timing, and side effects. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32: 32-38 [PMID: 18303285 DOI: 10.1097/RCT.0b013e318061961d]
- 毕文杰, 朱峰, 李慎江, 陈克敏. 口服甘露醇MSCTE诊断常见小肠肿瘤的临床研究. 放射学实践 2010; 25: 75-78
- Zhang LH, Zhang SZ, Hu HJ, Gao M, Zhang M, Cao Q, Zhang QW. Multi-detector CT enterogra-

- phy with iso-osmotic mannitol as oral contrast for detecting small bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2324-2329 [PMID: 15818746]
- 20 斯洋, 潘杰, 黄崇权, 洪瑞镇. MSCT小肠造影与双气囊小肠镜在小肠疾病诊断中的价值. 放射学实践 2011; 26: 325-328
- 21 Schunk K, Kersjes W, Schadmand-Fischer S, Grebe P, Kauczor HU, Thelen M. [A mannitol solution as an oral contrast medium in pelvic MRT]. *Röfo* 1995; 163: 60-66 [PMID: 7626755]
- 22 Huprich JE, Fletcher JG. CT enterography: principles, technique and utility in Crohn's disease. *Eur J Radiol* 2009; 69: 393-397 [PMID: 19118968 DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.11.014]
- 23 Ilangovan R, Burling D, George A, Gupta A, Marshall M, Taylor SA. CT enterography: review of technique and practical tips. *Br J Radiol* 2012; 85: 876-886 [PMID: 22553291 DOI: 10.1259/bjr/27973476]
- 24 朱希松, 章士正, 毛明香. 多层螺旋CT小肠造影对Crohn's病的诊断价值评价. 医学影像学杂志 2011; 21: 860-865
- 25 Wold PB, Fletcher JG, Johnson CD, Sandborn WJ. Assessment of small bowel Crohn disease: noninvasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopy--feasibility study. *Radiology* 2003; 229: 275-281 [PMID: 12944602 DOI: 10.1148/radiol.2291020877]
- 26 Schindera ST, Nelson RC, DeLong DM, Jaffe TA, Merkle EM, Paulson EK, Thomas J. Multi-detector row CT of the small bowel: peak enhancement temporal window--initial experience. *Radiology* 2007; 243: 438-444 [PMID: 17384239 DOI: 10.1148/radiol.2432060534]
- 27 Vandenbroucke F, Mortelé KJ, Tatli S, Pelsser V, Erturk SM, De Mey J, Silverman SG. Noninvasive multidetector computed tomography enterography in patients with small-bowel Crohn's disease: is a 40-second delay better than 70 seconds? *Acta Radiol* 2007; 48: 1052-1060 [PMID: 17963078 DOI: 10.1080/02841850701589290]
- 28 Standring S. 格氏解剖学. 第39版. 北京: 北京大学出版社, 2008: 1291
- 29 Wu YW, Tao XF, Tang YH, Hao NX, Miao F. Quantitative measures of comb sign in Crohn's disease: correlation with disease activity and laboratory indications. *Abdom Imaging* 2012; 37: 350-358 [PMID: 22002159 DOI: 10.1007/s00261-011-9808-8]
- 30 朱林林, 王一平. CTE、CE、SBFT、MRE对小肠克罗恩病的诊断性系统评价. 解放军医学杂志 2011; 36: 848-851
- 31 Bruining DH, Siddiki HA, Fletcher JG, Sandborn WJ, Fidler JL, Huprich JE, Mandrekar JN, Harmsen WS, Evans PE, Faubion WA, Hanson KA, Ingle SB, Pardi DS, Schroeder KW, Tremaine WJ, Loftus EV. Benefit of computed tomography enterography in Crohn's disease: effects on patient management and physician level of confidence. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 219-225 [PMID: 21337477 DOI: 10.1002/ibd.21683]
- 32 Booya F, Fletcher JG, Huprich JE, Barlow JM, Johnson CD, Fidler JL, Solem CA, Sandborn WJ, Loftus EV, Harmsen WS. Active Crohn disease: CT findings and interobserver agreement for enteric phase CT enterography. *Radiology* 2006; 241: 787-795 [PMID: 17032911 DOI: 10.1148/radiol.2413051444]
- 33 Baker ME, Walter J, Obuchowski NA, Achkar JP, Einstein D, Veniero JC, Vogel J, Stocchi L, Murali attenuation in normal small bowel and active inflammatory Crohn's disease on CT enterography: location, absolute attenuation, relative attenuation, and the effect of wall thickness. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 417-423 [PMID: 19155404 DOI: 10.2214/AJR.08.1267]
- 34 Macari M, Megibow AJ, Balthazar EJ. A pattern approach to the abnormal small bowel: observations at MDCT and CT enterography. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1344-1355 [PMID: 17449781 DOI: 10.2214/AJR.06.0712]
- 35 Meyers MA, McGuire PV. Spiral CT demonstration of hypervascularity in Crohn disease: "vascular jejunization of the ileum" or the "comb sign". *Abdom Imaging* 1995; 20: 327-332 [PMID: 7549737]
- 36 Amitai MM, Arazi-Kleinman T, Avidan B, Aptek S, Konen E, Biegon A, Hertz M. Fat halo sign in the bowel wall of patients with Crohn's disease. *Clin Radiol* 2007; 62: 994-997 [PMID: 17765465 DOI: 10.1016/j.crad.2007.04.007]
- 37 Muldowney SM, Balfe DM, Hammerman A, Wick MR. "Acute" fat deposition in bowel wall submucosa: CT appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 390-393 [PMID: 7790548]
- 38 Harisinghani MG, Wittenberg J, Lee W, Chen S, Gutierrez AL, Mueller PR. Bowel wall fat halo sign in patients without intestinal disease. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 781-784 [PMID: 12933481]
- 39 Bruining DH, Siddiki HA, Fletcher JG, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Loftus EV. Prevalence of penetrating disease and extraintestinal manifestations of Crohn's disease detected with CT enterography. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1701-1706 [PMID: 18623171 DOI: 10.1002/ibd.20529]
- 40 Booya F, Akram S, Fletcher JG, Huprich JE, Johnson CD, Fidler JL, Barlow JM, Solem CA, Sandborn WJ, Loftus EV. CT enterography and fistulizing Crohn's disease: clinical benefit and radiographic findings. *Abdom Imaging* 2009; 34: 467-475 [PMID: 18551336 DOI: 10.1007/s00261-008-9419-1]
- 41 Hara AK, Alam S, Heigh RI, Gurudu SR, Hentz JG, Leighton JA. Using CT enterography to monitor Crohn's disease activity: a preliminary study. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 1512-1516 [PMID: 18492900 DOI: 10.2214/AJR.07.2877]
- 42 Wu YW, Tang YH, Hao NX, Tang CY, Miao F. Crohn's disease: CT enterography manifestations before and after treatment. *Eur J Radiol* 2012; 81: 52-59 [PMID: 21185142 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.11.010]
- 43 Siddiki H, Fletcher JG, Hara AK, Kofler JM, McCollough CH, Fidler JL, Guimaraes L, Huprich JE, Sandborn WJ, Loftus EV, Mandrekar J, Bruining DH. Validation of a lower radiation computed tomography enterography imaging protocol to detect Crohn's disease in the small bowel. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 778-786 [PMID: 20848546 DOI: 10.1002/ibd.21364]
- 44 Allen BC, Baker ME, Einstein DM, Remer EM, Herts BR, Achkar JP, Davros WJ, Novak E, Obuchowski NA. Effect of altering automatic exposure control settings and quality reference mAs on radiation dose, image quality, and diagnostic efficacy in MDCT enterography of active inflammatory Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: 89-100 [PMID: 20566801 DOI: 10.2214/AJR.09.3611]
- 45 Lee SJ, Park SH, Kim AY, Yang SK, Yun SC, Lee SS, Jung GS, Ha HK. A prospective comparison of

■名词解释

多排螺旋CT: 安装有多排探测器的螺旋CT设备, X线管每旋转一周, 即可完成多层次的容积数据采集并重建出多个层面的图像。MPR是在横断面图像上按需要任意划直线, 计算机将一系列横断层面重组, 获得该直线断面的二维重建图像, 包括冠状面、矢状面和任意角度斜位面图像。MIP是通过计算机处理, 对被观察的CT扫描体积进行数学线束透射投影, 每一线束所遇密度值高于所选阈值的像素或密度最高的像素, 被投影在与线束垂直的平面上, 并可以从任意投影方向进行观察。

■同行评价

本文主要对CT小肠造影检查的基本原则与他在评估小肠CD及其并发症中的应用进展进行综述，内容较丰富、思路清晰，对CD的诊断有一定的临床应用价值。

- standard-dose CT enterography and 50% reduced-dose CT enterography with and without noise reduction for evaluating Crohn disease. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 50-57 [PMID: 21701010 DOI: 10.2214/AJR.11.6582]
- 46 Grand DJ, Beland MD, Machan JT, Mayo-Smith WW. Detection of Crohn's disease: Comparison of CT and MR enterography without anti-peristaltic agents performed on the same day. *Eur J Radiol* 2012; 81: 1735-1741 [PMID: 21645982 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.04.068]
- 47 Jensen MD, Ormstrup T, Vagn-Hansen C, Østergaard L, Rafaelsen SR. Interobserver and inter-modality agreement for detection of small bowel Crohn's disease with MR enterography and CT enterography. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1081-1088 [PMID: 21484959 DOI: 10.1002/ibd.21534]
- 48 Ippolito D, Invernizzi F, Galimberti S, Panelli MR, Sironi S. MR enterography with polyethylene glycol as oral contrast medium in the follow-up of patients with Crohn disease: comparison with CT enterography. *Abdom Imaging* 2010; 35: 563-570 [PMID: 19582502 DOI: 10.1007/s00261-009-9557-0]
- 49 Fiorino G, Bonifacio C, Peyrin-Biroulet L, Minuti F, Repici A, Spinelli A, Fries W, Balzarini L, Montorsi M, Malesci A, Danese S. Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1073-1080 [PMID: 21484958 DOI: 10.1002/ibd.21533]
- 50 Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, Burton SS, Hu-prich JE, Hough DM, Johnson CD, Bruining DH, Loftus EV, Sandborn WJ, Pardi DS, Mandrekar JN. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 113-121 [PMID: 19542402 DOI: 10.2214/AJR.08.2027]

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 •

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。

Ghrelin与胃肠疾病关系的研究进展

马兴彬, 许伟华

马兴彬, 许伟华, 山东大学第二医院消化内科 山东省济南市 250033

马兴彬, 硕士, 主要从事胃食管反流病的研究.

作者贡献分布: 本文综述由马兴彬完成; 许伟华审校.

通讯作者: 许伟华, 副教授, 主任医师, 250033, 山东省济南市天桥区北园大街247号, 山东大学第二医院消化内科.

xu30002001@yahoo.com.cn

电话: 0531-85875454

收稿日期: 2012-10-26 修回日期: 2012-12-26

接受日期: 2013-01-05 在线出版日期: 2013-01-28

Ghrelin in gastrointestinal diseases

Xing-Bin Ma, Wei-Hua Xu

Xing-Bin Ma, Wei-Hua Xu, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, Shandong Province, China

Correspondence to: Wei-Hua Xu, Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Shandong University, 247 Beiyuan Street, Tianqiao District, Jinan 250033, Shandong Province, China. xu30002001@yahoo.com.cn

Received: 2012-10-26 Revised: 2012-12-26

Accepted: 2013-01-05 Published online: 2013-01-28

Abstract

Ghrelin is an endogenous ligand of the growth hormone secretagogue receptor (GHSR). Upon binding to its receptor, Ghrelin can produce a variety of biological effects, such as promoting the release of growth hormone and maintaining energy balance. Besides, it also promotes gastrointestinal motility, increases gastric acid secretion, and is involved in the genesis of tumors. This article reviews the role of Ghrelin in gastrointestinal system disease.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Ghrelin; Gastrointestinal motility; Gastric acid secretion; Protection of gastric mucosa; Gastrointestinal tumor

Ma XB, Xu WH. Ghrelin in gastrointestinal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(3): 239-243

摘要

Ghrelin是生长激素促分泌素受体的内源性配

体, 与受体结合后产生广泛的生物学效应, 可刺激生长激素分泌、调节能量代谢等作用。而在消化系统中, Ghrelin具有保护胃肠黏膜、调节胃肠动力、促进胃酸分泌及控制肿瘤细胞增殖的作用, 现将其与胃肠病疾病的研究进展综述如下。

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: Ghrelin; 胃肠动力; 胃酸分泌; 胃黏膜保护; 胃肠肿瘤.

马兴彬, 许伟华. Ghrelin与胃肠疾病关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(3): 239-243

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/239.asp>

■背景资料

Ghrelin是1999年由日本科学家Kojima发现的生长激素促分泌素受体的内源性配体, 与受体结合后产生广泛的生物学效应, 可刺激生长激素分泌、调节能量代谢等作用。同时在消化系统中, Ghrelin具有保护胃肠黏膜、调节胃肠动力、促进胃酸分泌及控制肿瘤细胞增殖的作用, 本文主要介绍Ghrelin与胃肠道系统关系的研究进展。

0 引言

Ghrelin又称胃促生长素, 是生长激素促分泌素受体(growth-hormone secretagogue receptor, GHS-R)的内源性配体。Ghrelin与其受体结合后可产生广泛的生物学效应, 如刺激生长激素的分泌、调节摄食与能量代谢、调节免疫功能, 同时还具有保护胃肠黏膜、调节胃肠动力、促进胃酸分泌及控制胃肠道肿瘤细胞增殖的作用。现将Ghrelin与胃肠道疾病的研究进展综述如下。

1 Ghrelin及其受体概述

Ghrelin是1999年由日本科学家Kojima等^[1]发现的由28个氨基酸组成的内源性脑肠肽, 主要由胃底黏膜的泌酸腺X/A样细胞合成并分泌, 约占全身循环总量的60%-70%, 人和大鼠的Ghrelin具有82.9%的同源性, 两者只有和11、12位氨基酸不同, 提示Ghrelin在种系发生上具有高度保守性^[2]。人Ghrelin的分子结构与胃动素十分相似, 主要有两种分子存在形式, 即N端第3位丝氨酸残基的辛酰基化(acylated ghrelin, AG)和非辛酰基化(des-acyl ghrelin, DAG), 这种修饰酶最近被确定和命名为生长素酰基转移酶(ghrelin O-acyltransferase, GOAT)^[3-5]。GHS-R是一种G蛋白耦联受体, 包括Ia和Ib两型。研究表明大多数Ghrelin的生理作用都是由Ia型GHS-R介导

■同行评议者

卢晓梅, 教授, 研究员, 新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院



■相关报道

目前较多的研究结果显示, Ghrelin可促进胃肠道动力、促进胃酸分泌, 并且根据Ghrelin及受体类似物等应用于临床诊疗, 如Masuda等发现Ghrelin可促进胃酸分泌, Xu等发现促进胃肠动力, Mottershed发现与胃肠道癌症之间的关系等。

的, 其mRNA在垂体和下丘脑表达量最高, 同时在丘脑和周围组织, 包括胃肠道平滑肌组织、胃肠道内在神经丛、神经节均有表达^[6]。

2 Ghrelin与胃肠道疾病的关系

Ghrelin主要产生于胃底、体的泌酸腺细胞, 其次产生于小肠和结肠, 在下丘脑、垂体、肾、胎盘及其他组织周边也有少量分泌, 作为主要由胃肠道释放的脑肠肽, Ghrelin通过旁分泌、自分泌、远距分泌等方式, 结合神经-体液调节, 联系胃肠道和中枢系统, 进一步调节消化系统。

2.1 Ghrelin与幽门螺杆菌的关系 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)为最常见的胃黏膜损伤因素之一, 是慢性胃炎、胃十二指肠溃疡、胃癌的主要致病因素。*H. pylori*的致病机制包括:*H. pylori*致病因子对黏膜的直接损害、宿主的免疫应答介导的黏膜损伤、*H. pylori*感染后胃肠调节肽调节失衡导致的胃肠功能紊乱等。其中对前两种机制的研究已经比较广泛和深入^[7], 但对*H. pylori*感染与胃肠调节肽关系的研究尚有待深入^[8,9]。主要包括*H. pylori*感染是否影响胃黏膜Ghrelin释放, 其中Nweneka等^[8]对19篇相关文献中的1 801名患者进行Meta分析, 结果显示*H. pylori*阳性患者血浆Ghrelin水平明显低于阴性者。Isomoto等^[10]研究发现*H. pylori*阳性者血浆Ghrelin的浓度显著低于阴性者。*H. pylori*阳性者胃黏膜Ghrelin的mRNA表达亦低于阴性者, 且血浆Ghrelin水平与胃黏膜mRNA表达呈正相关。但*H. pylori*阳性者胃黏膜Ghrelin的免疫反应阳性细胞较阴性者未见明显差异, 而有学者^[11,12]发现*H. pylori*阳性患者胃黏膜Ghrelin免疫反应阳性细胞明显低于阴性患者。同时各项针对*H. pylori*根除前后血浆及胃黏膜的Ghrelin的变化的研究亦存在较大分歧: Lee等^[13]研究发现, 根除*H. pylori*可明显增加胃底黏膜Ghrelin mRNA的表达, 且胃黏膜肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factors- α , TNF- α)水平明显较前降低。Osawa等^[14]发现在*H. pylori*根除后有50例患者血浆Ghrelin水平升高, 84例患者减少, 但在*H. pylori*根除后胃黏膜的preproghrelin的mRNA的表达较前增加4倍。而Nweneka等^[8]发现对*H. pylori*进行根除治疗后, 血浆Ghrelin并无明显降低。

2.2 Ghrelin与胃酸分泌的关系 Ghrelin是可以通过中枢和外周来调节胃酸分泌的活性肽, 经迷走神经、胃泌素等参与胃酸分泌的调节。Masuda等^[15]研究发现大鼠静脉注射Ghrelin可增加

胃酸分泌, 给药(0.8-20.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 20 min后胃酸分泌达到高峰, 50 min时基本恢复, 其最大效应相当于组胺(3 mg/kg)刺激产生的胃酸分泌。该作用可被阿托品或迷走神经切断阻断, 但不能被组胺H2受体拮抗剂(法莫替丁)阻断, 提示Ghrelin的促胃酸分泌作用与迷走神经通路以及胃内肠嗜铬样细胞释放组胺有关。同时研究发现, 与对照组相比, 延髓中的孤束核、迷走神经背侧核上的fos基因表达增强, 推测Ghrelin可通过激活孤束核、迷走神经背侧核, 实现胃酸分泌的中枢调节。而Yakabi等^[16]研究发现法莫替丁完全抑制Ghrelin诱导的胃酸分泌, Ghrelin注射后可增加胃黏膜的组氨酸脱羧酶mRNA分泌, 且上述作用迷走神经切断所抑制。而Fukumoto等^[17]研究发现, 胃泌素可直接刺激胃内Ghrelin的释放, 同时给予胃泌素和Ghrelin在胃酸分泌中起协同促进作用。

2.3 Ghrelin与黏膜保护的关系 各种生物感染、理化刺激、药物、应激等因素均可导致胃肠道黏膜急慢性损伤。研究发现Ghrelin不仅有促进胃酸分泌、促进胃肠动力等作用, 同时也是一种胃黏膜保护剂。胃黏膜保护是一个多因素参与的复杂过程, 其中比较重要的是环氧酶-前列腺素系统、抗氧化应激系统、NO系统等。具体如下:

2.3.1 Ghrelin与环氧酶-前列腺素: Brzozowski等^[18]研究发现Ghrelin可剂量依赖性的增加胃酸分泌、胃黏膜血流量及黏膜PGE2的表达, 明显减少MPO的活性和MDA浓度。GHS-R拮抗剂和环氧酶(Cyclooxygenase, COX)抑制剂均降低Ghrelin的保护作用, 后者给予PGE2类似物后可恢复Ghrelin的保护作用, 提示Ghrelin的作用机制与环氧酶-前列腺素系统(COX-PG)紧密相关。

2.3.2 Ghrelin与氧化应激: 胃黏膜损伤及溃疡最常见的原因为*H. pylori*感染与服用非甾体抗炎药。*H. pylori*在其定植的过程中可诱导强大的炎症反应, 产生大量的活性氧^[19,20], 且非甾体抗炎药引起的胃黏膜损伤的发病机制中, 氧自由基也发挥了重要的作用^[21]。许多研究认为Ghrelin最显著的胃黏膜保护作用应该是其抗氧化作用。El Eter等^[22]报告外周应用Ghrelin后血清LDH和局部组织的TNF- α 水平显著降低, 同时可通过减少溃疡形成、组织充血、细胞炎症渗出和血管渗透性, 从而减少胃黏膜损伤。同时可见硫代巴比妥酸反应产物(TBARS)的减少和GSH的增加, 这表明Ghrelin具有抗氧化活性, 同时体外研

■创新盘点

本文总结Ghrelin与胃肠道疾病的关系, 如与*H. pylori*、胃肠动力、胃酸分泌、黏膜保护、肿瘤等。



究发现Ghrelin亦可抑制ROS的生成。

2.3.3 Ghrelin与NO系统和神经系统的关系: Konturek等^[23]研究发现Ghrelin可明显加快胃肠道炎症的愈合, 同时相应增加局部黏膜的iNOS和COX-2表达。Slomiany等^[24]研究发现Ghrelin可改变*H. pylori*导致的胃黏膜细胞凋亡, 抑制胃黏膜iNOS活化, 促进cNOS表达。Brzozowski等^[25]研究发现Ghrelin可明显增加胃黏膜血流量、黏膜NO浓度、血浆Ghrelin和胃泌素水平从而促进胃酸分泌和抑制乙醇和应激引起的病变, 而这种作用及影响取决于迷走神经活动和NO系统。

2.3.4 Ghrelin与生长激素和胰岛素样生长因子-1: Cerañowicz等^[26]研究表明Ghrelin促进慢性胃溃疡愈合作用是通过释放内源性生长激素(growth hormone, GH)和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors-1, IGF-1)来介导的。他们对乙酸诱导慢性胃十二指肠炎症或溃疡的研究发现, 给予Ghrelin后可增加小鼠血清GH和IGF-1水平, 同时增加胃黏膜细胞的增殖、胃黏膜血流量和胃和十二指肠溃疡愈合率。

2.3.5 Ghrelin与其他: Slomiany等^[27]研究认为Ghrelin黏膜保护作用涉及NO和PGE2合成的增加, 并有显著上调细胞内磷脂酶2(cPLA2)的活化和花生四烯酸(AA)释放, 而L-精氨酸抑制上述作用。Fahim等^[28]发现Ghrelin可以通过调节细胞增生促进阿霉素诱导的小鼠的黏膜损伤。

2.4 Ghrelin与胃肠动力的关系 Ghrelin与胃动素(motilin)相仿, 其中有36%的氨基酸序列相同, 而受体有50%与Motilin受体相同^[29]。Ghrelin对胃肠道动力的调节作用不容忽视, 他能加强胃体收缩, 加速胃排空, 促进小肠和结肠推进运动, 缩短肠道转运时间, 诱发消化间期移行性复合运动(MMC)III相提前出现, 缩短MMC发生周期。研究表明, 通过室旁核微量注射药物, Ghrelin可增加下丘脑NPY的表达, 而NPY1受体及CRF1受体拮抗剂可阻断Ghrelin的促胃肠动力作用^[30]。另外研究发现在迷走传入神经元上分布有Ghrelin受体, 这可能是Ghrelin信号和迷走传入神经活动相互作用的基础^[31-33]。而Ghrelin直接刺激胃肠内在神经通路和辣椒素敏感性传入神经元而促进胃的排空。迷走神经切断术或大剂量辣椒素阻断胃的迷走神经传入纤维, Ghrelin所引起的摄食增加、生长激素分泌增多、激活NPY能神经元和GHR神经元对胃黏膜损伤的保护作用等也被阻断^[34-36]。同时胃肠壁内神经丛和平滑肌对各种化学物质具有广泛的敏感性。除乙酰胆

碱、去甲肾上腺素等神经递质外, 一些胃肠肽类激素和胺, 都可直接作用于平滑肌上的受体或通过神经介导调节平滑肌的运动。Xu等^[37,38]对豚鼠的应用RT-PCR发现胃动素、生长素和生长素受体转录在肌间神经丛和体外培养肌间神经元, 从而直接表明Ghrelin可以发挥激活肠神经系统调节胃肠运动。潜在的Ghrelin及其受体激动剂被用来作为新的促动力类药物实验性的用于治疗糖尿病、神经性或特发性胃轻瘫, 化疗引起的消化不良, 术后肠梗阻或阿片类药物引起的肠道功能障碍和慢性特发性便秘等^[39]。

2.5 Ghrelin与消化系肿瘤的关系 除上述生理作用外, Ghrelin在肿瘤的发生、发展过程中也起重要作用, 部分原因在于他的促生长激素释放功能, 生长激素被认为能增加癌的发病率^[40]。大量研究显示^[41], 许多肿瘤组织和癌细胞株中表达Ghrelin和GHS-R, 如中枢神经系统的垂体瘤、消化系的胃癌、胃神经内分泌细胞增生和肠癌等。Wang等^[42]研究发现, 在人类不同部位胃肠道肿瘤中均有Ghrelin受体表达, 其表达水平可能与器官类型、组织分级、肿瘤淋巴结转移阶段和营养状况有关。推测Ghrelin-GHS-R系统参与消化系肿瘤的发生发展过程。有学者^[43-45]用免疫组织化学的方法发现Ghrelin在胃癌、食管癌中的表达较正常组织明显减少, 并随肿瘤的浸润深度的加深Ghrelin逐渐表达降低, 在胃癌组织中Ghrelin和受体GHSR-1a结合激活PKC-MAKP-ERK和IP3-Akt通路, 促进胃癌细胞的增殖和侵袭。提示Ghrelin表达降低促进胃癌的发展可作为预测胃癌恶性程度和预后的参考指标, 并可能称为一个潜在的治疗靶点^[46]。

3 结论

在越来越多的胃肠道系统中发现Ghrelin及其受体的分布和表达, 提示Ghrelin在胃肠系统中具有广泛的调节作用, 甚至参与了很多胃肠系统疾病的病理生理过程, 但其影响机制及相互作用的过程有待进一步的研究^[47]。Ghrelin的这些生物学效应有望为消化系肿瘤、胃肠动力疾病、胃肠道炎症等病变的诊疗提供新的思路^[48,49], 具有广阔的应用前景。

4 参考文献

- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660 [PMID: 10604470 DOI: 10.1038/45230]

■应用要点

目前Ghrelin的研究尚处于基础阶段, 只有少部分涉及临床应用的研究, 争议较广泛, 但综合各研究成果, Ghrelin在促进胃肠动力方面有更加广阔前景。

■名词解释

Ghrelin: 生长激素促分泌素受体的内源性配体, 与受体结合后产生广泛的生物学效应, 可刺激生长激素分泌、调节能量代谢等作用。

生长素酰基转移酶: 人Ghrelin的分子结构与胃动素十分相似, 主要有两种分子存在形式, 即N端第3位丝氨酸残基的辛酰基化(AG)和非辛酰基化(DAG), 这种修饰酶最近被确定和命名为生长素酰基转移酶。

- 2 van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25: 426-457 [PMID: 15180951 DOI: 10.1210/er.2002-0029]
- 3 Gahete MD, Córdoba-Chacón J, Salvatori R, Castaño JP, Kineman RD, Luque RM. Metabolic regulation of ghrelin O-acyl transferase (GOAT) expression in the mouse hypothalamus, pituitary, and stomach. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 317: 154-160 [PMID: 20035826 DOI: 10.1016/j.mce.2009.12.023]
- 4 Ohgusu H, Takahashi T, Kojima M. Enzymatic characterization of GOAT, ghrelin O-acyltransferase. *Methods Enzymol* 2012; 514: 147-163 [PMID: 22975052]
- 5 Lim CT, Kola B, Grossman A, Korbonits M. The expression of ghrelin O-acyltransferase (GOAT) in human tissues. *Endocr J* 2011; 58: 707-710 [PMID: 21646729 DOI: 10.1507/endocrj.K11E-117]
- 6 Kitazawa T, Nakamura T, Saeki A, Teraoka H, Hiraga T, Kaiya H. Molecular identification of ghrelin receptor (GHS-R1a) and its functional role in the gastrointestinal tract of the guinea-pig. *Peptides* 2011; 32: 1876-1886 [PMID: 21843569 DOI: 10.1016/j.peptides.2011.07.026]
- 7 Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 449-490 [PMID: 16847081 DOI: 10.1128/CMR.00054-05]
- 8 Nweneke CV, Prentice AM. Helicobacter pylori infection and circulating ghrelin levels - a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 7 [PMID: 21269467 DOI: 10.1186/1471-230X-11-7]
- 9 Zub-Pokrowiecka A, Rembiasz K, Konturek SJ, Budzynski A, Konturek PC, Budzynski P. Ghrelin in diseases of the gastric mucosa associated with Helicobacter pylori infection. *Med Sci Monit* 2010; 16: CR493-CR500 [PMID: 20885354]
- 10 Isomoto H, Ueno H, Saenko VA, Mondal MS, Nishi Y, Kawano N, Ohnita K, Mizuta Y, Ohtsuru A, Yamashita S, Nakazato M, Kohno S. Impact of Helicobacter pylori infection on gastric and plasma ghrelin dynamics in humans. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1711-1720 [PMID: 16086706 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41492.x]
- 11 Osawa H. Ghrelin and Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6327-6333 [PMID: 19009647 DOI: 10.3748/wjg.14.6327]
- 12 Ikeda K, Chiba T, Sugai T, Kangawa K, Hosoda H, Suzuki K. Correlation between plasma or mucosal ghrelin levels and chronic gastritis. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1622-1627 [PMID: 21940353]
- 13 Lee ES, Yoon YS, Park CY, Kim HS, Um TH, Baik HW, Jang EJ, Lee S, Park HS, Oh SW. Eradication of Helicobacter pylori increases ghrelin mRNA expression in the gastric mucosa. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 265-271 [PMID: 20119581 DOI: 10.3346/jkms.2010.25.2.265]
- 14 Osawa H, Kita H, Ohnishi H, Nakazato M, Date Y, Bowlus CL, Ishino Y, Watanabe E, Shiiya T, Ueno H, Hoshino H, Satoh K, Sugano K. Changes in plasma ghrelin levels, gastric ghrelin production, and body weight after Helicobacter pylori cure. *J Gastroenterol* 2006; 41: 954-961 [PMID: 17096064 DOI: 10.1007/s00535-006-1880-4]
- 15 Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276: 905-908 [PMID: 11027567 DOI: 10.1006/bbrc.2000.3568]
- 16 Yakabi K, Kawashima J, Kato S. Ghrelin and gastric acid secretion. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6334-6338 [PMID: 19009648 DOI: 10.3748/wjg.14.6334]
- 17 Fukumoto K, Nakahara K, Katayama T, Miyazatao M, Kangawa K, Murakami N. Synergistic action of gastrin and ghrelin on gastric acid secretion in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374: 60-63 [PMID: 18611393 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.06.114]
- 18 Brzozowski T, Konturek PC, Sliwowski Z, Pajdo R, Drozdowicz D, Kwiecien S, Burnat G, Konturek SJ, Pawlik WW. Prostaglandin/cyclooxygenase pathway in ghrelin-induced gastroprotection against ischemia-reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319: 477-487 [PMID: 16868036 DOI: 10.1124/jpet.106.105932]
- 19 Wang G, Olczak A, Forsberg LS, Maier RJ. Oxidative stress-induced peptidoglycan deacetylase in Helicobacter pylori. *J Biol Chem* 2009; 284: 6790-6800 [PMID: 19147492 DOI: 10.1074/jbc.M808071200]
- 20 Suzuki H, Matsuzaki J, Hibi T. Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48: 122-125 [PMID: 21373264 DOI: 10.3164/jcbn.10-16GFR]
- 21 Murata Y, Matsui H, Hirano KI, Kondo Y, Yanaka A, Nakahara A, Tanaka N, Muto H. Autofluorescence in indomethacin-induced gastric mucosal lesions in rats. *J Gastroenterol* 2000; 35: 510-517 [PMID: 10905358 DOI: 10.1007/s005350070073]
- 22 El Eter E, Al Tuwajiri A, Hagar H, Arafa M. In vivo and in vitro antioxidant activity of ghrelin: Attenuation of gastric ischemic injury in the rat. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1791-1799 [PMID: 17914952 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04696.x]
- 23 Konturek PC, Brzozowski T, Engel M, Burnat G, Gaca P, Kwiecien S, Pajdo R, Konturek SJ. Ghrelin ameliorates colonic inflammation. Role of nitric oxide and sensory nerves. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 41-47 [PMID: 19617644]
- 24 Slomiany BL, Slomiany A. Role of constitutive nitric oxide synthase S-nitrosylation in Helicobacter pylori-induced gastric mucosal cell apoptosis: effect of ghrelin. *Inflammopharmacology* 2010; 18: 233-240 [PMID: 20596895 DOI: 10.1007/s10787-010-0051-7]
- 25 Brzozowski T, Konturek PC, Drozdowicz D, Konturek SJ, Pawlik M, Sliwowski Z, Pawlik WW, Hahn EG. Role of central and peripheral ghrelin in the mechanism of gastric mucosal defence. *Inflammopharmacology* 2005; 13: 45-62 [PMID: 16259727 DOI: 10.1163/156856005774423971]
- 26 Cieranowicz P, Warzecha Z, Dembinski A, Sendur R, Cieszkowski J, Cieranowicz D, Pawlik WW, Kuwahara A, Kato I, Konturek PC. Treatment with ghrelin accelerates the healing of acetic acid-induced gastric and duodenal ulcers in rats. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 87-98 [PMID: 19439811]
- 27 Slomiany BL, Slomiany A. Involvement of constitutive nitric oxide synthase in ghrelin-induced cytosolic phospholipase A(2) activation in gastric mucosal cell protection against ethanol cytotoxicity. *Inflammopharmacology* 2009; 17: 245-253 [PMID: 19757089 DOI: 10.1007/s10787-009-0013-0]
- 28 Fahim MA, Kataya H, El-Kharrag R, Amer DA, al-Ramadi B, Karam SM. Ghrelin attenuates gastroin-

- testinal epithelial damage induced by doxorubicin. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3836-3841 [PMID: 21987627 DOI: 10.3748/wjg.v17.i33.3836]
- 29 Ohno T, Mochiki E, Kuwano H. The roles of motilin and ghrelin in gastrointestinal motility. *Int J Pept* 2010; 2010 [PMID: 20798893]
- 30 Tebbe JJ, Mronga S, Tebbe CG, Ortmann E, Arnold R, Schäfer MK. Ghrelin-induced stimulation of colonic propulsion is dependent on hypothalamic neuropeptide Y1- and corticotrophin-releasing factor 1 receptor activation. *J Neuroendocrinol* 2005; 17: 570-576 [PMID: 16101895 DOI: 10.1111/j.1365-2826.2005.01340.x]
- 31 Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Niijima A, Fujino MA, Kasuga M. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337-345 [PMID: 11159873 DOI: 10.1053/gast.2001.22158]
- 32 Ochi M, Tominaga K, Tanaka F, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe T, Fujiwara Y, Oshitani N, Higuchi K, Arakawa T. Effect of chronic stress on gastric emptying and plasma ghrelin levels in rats. *Life Sci* 2008; 82: 862-868 [PMID: 18343456 DOI: 10.1016/j.lfs.2008.01.020]
- 33 Date Y. Ghrelin and the vagus nerve. *Methods Enzymol* 2012; 514: 261-269 [PMID: 22975058]
- 34 Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Kwiecien S, Drozdowicz D, Bielanski W, Pajdo R, Ptak A, Nikiforuk A, Pawlik WW, Hahn EG. Exogenous and endogenous ghrelin in gastroprotection against stress-induced gastric damage. *Regul Pept* 2004; 120: 39-51 [PMID: 15177919 DOI: 10.1016/j.regpep.2004.02.010]
- 35 Nakamura T, Onaga T, Kitazawa T. Ghrelin stimulates gastric motility of the guinea pig through activation of a capsaicin-sensitive neural pathway: in vivo and in vitro functional studies. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 446-452, e107 [PMID: 19840269]
- 36 Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, Inui A. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on the gastrointestinal motility. *Peptides* 2011; 32: 2348-2351 [PMID: 21835213 DOI: 10.1016/j.peptides.2011.07.020]
- 37 Xu L, Depoortere I, Tomasetto C, Zandecki M, Tang M, Timmermans JP, Peeters TL. Evidence for the presence of motilin, ghrelin, and the motilin and ghrelin receptor in neurons of the myenteric plexus. *Regul Pept* 2005; 124: 119-125 [PMID: 15544849]
- 38 Yang CG, Wang WG, Yan J, Fei J, Wang ZG, Zheng Q. Gastric motility in ghrelin receptor knockout mice. *Mol Med Report* 2012 Oct 29. [Epub ahead of print][PMID: 23128468 DOI: 10.3892/mmr.2012.1157]
- 39 Greenwood-Van Meerveld B, Kriegsman M, Nelson R. Ghrelin as a target for gastrointestinal motility disorders. *Peptides* 2011; 32: 2352-2356 [PMID: 21453735 DOI: 10.1016/j.peptides.2011.03.014]
- 40 Chopin L, Walpole C, Seim I, Cunningham P, Murray R, Whiteside E, Josh P, Herington A. Ghrelin and cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 340: 65-69 [PMID: 21616120 DOI: 10.1016/j.mce.2011.04.013]
- 41 Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, Kangawa K, Grossman AB. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 881-887 [PMID: 11158061 DOI: 10.1210/jc.86.2.881]
- 42 Wang Z, Wang W, Qiu W, Fan Y, Zhao J, Wang Y, Zheng Q. Involvement of ghrelin-growth hormone secretagogue receptor system in pathoclinical profiles of digestive system cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2007; 39: 992-998 [PMID: 18064392 DOI: 10.1111/j.1745-7270.2007.00360.x]
- 43 Mottershead M, Karteris E, Barclay JY, Suortamo S, Newbold M, Randeva H, Nwokolo CU. Immunohistochemical and quantitative mRNA assessment of ghrelin expression in gastric and oesophageal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 405-409 [PMID: 16751299 DOI: 10.1136/jcp.2006.038356]
- 44 Fujitsuka N, Asakawa A, Amitani H, Fujimiya M, Inui A. Ghrelin and gastrointestinal movement. *Methods Enzymol* 2012; 514: 289-301 [PMID: 22975060]
- 45 Tian PY, Fan XM. The proliferative effects of ghrelin on human gastric cancer AGS cells. *J Dig Dis* 2012; 13: 453-458 [PMID: 22908970 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00616.x]
- 46 Nikolopoulos D, Theocharis S, Kouraklis G. Ghrelin: a potential therapeutic target for cancer. *Regul Pept* 2010; 163: 7-17 [PMID: 20382189 DOI: 10.1016/j.regpep.2010.03.011]
- 47 Jeffery P, McDonald V, Tippett E, McGuckin M. Ghrelin in gastrointestinal disease. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 340: 35-43 [PMID: 21458525 DOI: 10.1016/j.mce.2011.03.002]
- 48 Akamizu T, Kangawa K. The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 197-202 [PMID: 22385874 DOI: 10.1016/j.ejim.2011.12.001]
- 49 Deboer MD. Use of ghrelin as a treatment for inflammatory bowel disease: mechanistic considerations. *Int J Pept* 2011; 2011: 189242 [PMID: 21845198]

■同行评价

对于Ghrelin的研究处于基础阶段,且分泌及受体作用范围广泛,单独应用于胃肠道的临床研究较少,应在基础研究的基础上更加注重临床应用前景的表述。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



海尔曼螺杆菌与幽门螺杆菌相关性胃炎的临床病理特征

张贺军, 崔荣丽, 韩亚京, 尚慧茹, 张颖, 金珠

■背景资料

幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染在消化科日常工作中比较常见,但是海尔曼螺杆菌(*H. heilmannii*)感染较少见,本文旨在总结*H. heilmannii*感染患者的内镜、病理特征,使读者能意识到*H. heilmannii*感染可以引起与*H. pylori*感染相似的组织病理学改变,从而重视对其的诊断。

张贺军, 崔荣丽, 韩亚京, 尚慧茹, 张颖, 金珠, 北京大学第三医院消化科北京市 100191

张贺军, 硕士, 助理研究员, 主要从事消化系疾病的病理诊断与研究。

作者贡献分布: 此课题由张贺军与金珠设计; 研究过程由张贺军、崔荣丽、韩亚京、尚慧茹及张颖操作完成; 研究所用分析工具由金珠提供; 数据分析由张贺军完成; 本论文写作由张贺军完成。

通讯作者: 金珠, 副研究员, 100191, 北京市海淀区花园北路49号, 北京大学第三医院消化科. hjzhang99@126.com

收稿日期: 2012-09-28 修回日期: 2012-11-23

接受日期: 2012-12-28 在线出版日期: 2013-01-28

Clinical characteristics of *Helicobacter heilmannii*-versus *Helicobacter pylori*-associated gastritis in Chinese patients

He-Jun Zhang, Rong-Li Cui, Ya-Jing Han, Hui-Ru Shang, Ying Zhang, Zhu Jin

He-Jun Zhang, Rong-Li Cui, Ya-Jing Han, Hui-Ru Shang, Ying Zhang, Zhu Jin, Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Correspondence to: Zhu Jin, Associate Researcher, Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China. hjzhang99@126.com

Received: 2012-09-28 Revised: 2012-11-23

Accepted: 2012-12-28 Published online: 2013-01-28

Abstract

AIM: To compare the endoscopic and histopathological characteristics of *Helicobacter heilmannii* (*H. heilmannii*)- versus *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-associated gastritis in Chinese patients.

METHODS: Gastric biopsy specimens from 53 559 consecutive patients treated at Peking University Third Hospital from January 2003 to January 2010 were reviewed retrospectively. All cases of chronic gastritis were evaluated based on the Updated Sydney System. Endoscopic and histopathological characteristics of cases with *H. heilmannii* infection were compared with those with *H. pylori* infection.

RESULTS: There were 46 cases with *H. heilmannii* infection (0.1%) and 18 326 cases with *H.*

pylori infection (34.2%). Compared to *H. pylori*-associated gastritis, *H. heilmannii*-associated gastritis showed a lower bacterial density ($P < 0.001$), less severe mononuclear cell infiltration ($P < 0.001$) and neutrophil activity ($P < 0.001$), and endoscopic findings of *H. heilmannii*-associated gastritis were devoid of ulcer ($P = 0.021$). *H. heilmannii* density showed a significant correlation with neutrophil activity ($P = 0.02$), but not with chronic inflammation ($P = 0.159$). The percentages of patients with mucosal atrophy, intestinal metaplasia and intraepithelial neoplasia in the *H. heilmannii*-associated gastritis group were 23.9%, 21.7% and 4.3%, respectively, and there was no significant difference in the prevalence and degree of these precancerous lesions between the two groups. A case of signet-ring cell carcinoma concomitant with *H. heilmannii* infection was detected.

CONCLUSION: *H. heilmannii*-associated gastritis is uncommon and milder than *H. pylori*-associated gastritis. The observation that there were no significant differences between two groups in the prevalence and degree of mucosal atrophy, intestinal metaplasia and intraepithelial neoplasia suggests that *H. heilmannii* may be partly responsible for malignant-associated lesions just as *H. pylori* does. In addition, one case of signet-ring cell carcinoma concomitant with *H. heilmannii* infection was noted.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter heilmannii*; *Helicobacter pylori*; Gastritis; Precancerous lesions; Gastric carcinoma

Zhang HJ, Cui RL, Han YJ, Shang HR, Zhang Y, Jin Z. Clinical characteristics of *Helicobacter heilmannii*- versus *Helicobacter pylori*-associated gastritis in Chinese patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(3): 244-249

摘要

目的: 分析海尔曼螺杆菌(*Helicobacter heilmannii*, *H. heilmannii*)相关性胃炎与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)相关性胃

■同行评议者

任建林, 教授, 厦门大学附属中山医院消化内科



炎的胃镜及组织病理学差异。

方法: 回顾性分析2003-01/2010-01于北京大学第三医院行胃镜及病理检查的53 559例病例的相关资料。对*H. heilmannii*相关性胃炎与*H. pylori*相关性胃炎在内镜所见、炎症浸润、癌前病变的等方面进行对比分析。

结果: *H. heilmannii*感染病例的检出率为0.1%(46/53 559); 与*H. pylori*相关性胃炎相比,*H. heilmannii*相关性胃炎病例中螺旋杆菌定植量较少($P<0.001$), 胃黏膜急、慢性炎症程度轻($P<0.001$), 内镜下溃疡性病变更为少见($P=0.021$)。此外, 两组病例中胃黏膜萎缩、肠上皮化生及上皮内瘤变的检出率及病变程度均无显著性差异。相关分析显示*H. heilmannii*相关性胃炎病例中细菌定植量仅与胃黏膜急性炎症细胞浸润程度相关($P=0.02$)。报道1例伴发*H. heilmannii*感染的胃印戒细胞癌病例。

结论: *H. heilmannii*相关性胃炎非常少见且其炎症反应较轻, 但是其癌前病变的检出率及病变程度与*H. pylori*相关性胃炎相比未见显著性差异, 表明*H. heilmannii*在胃恶性相关性病变的发生过程中可能发挥与*H. pylori*相似的作用。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 海尔曼螺杆菌; 幽门螺杆菌; 胃炎; 癌前病变; 胃癌

张贺军, 崔荣丽, 韩亚京, 尚慧茹, 张颖, 金珠. 海尔曼螺杆菌与幽门螺杆菌相关性胃炎的临床病理特征. 世界华人消化杂志 2013; 21(3): 244-249

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/244.asp>

0 引言

目前已发现至少35种螺旋杆菌, 但仅有小部分被证实与人类胃炎的发生相关^[1]。海尔曼螺杆菌(*Helicobacter heilmannii*, *H. heilmannii*)是除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)外最常见的定植于人类胃黏膜的螺旋杆菌, 国内外文献报道*H. heilmannii*的感染率约为0.1%-6.2%^[2-6]。目前已有文献报道海尔曼螺杆菌的感染与胃炎^[7-9]、消化性溃疡^[10]、消化不良^[11]、胃癌及胃黏膜相关恶性淋巴瘤^[12-16]等疾病的发生存在相关性。本研究通过回顾性分析总结*H. heilmannii*相关性胃炎的临床病理特点, 并与*H. pylori*相关性胃炎对比在内镜及组织病理学等方面的差异。

1 材料与方法

1.1 材料 分析2003-01/2010-01于我院行上消化道内镜及活检组织病理检查的病例53 559例。

1.2 方法 常规行上消化道内镜检查, 将内镜下所见分为慢性胃炎(包括慢性胃炎伴糜烂、慢性胃炎伴息肉等)、消化性溃疡(包括胃溃疡、十二指肠溃疡和复合溃疡)。于内镜表现异常部位进行活检, 活检组织固定于4%甲醛溶液, 常规石蜡包埋, 4 μm连续切片, 分别行HE和Warthin-Starry(WS)染色, 进行组织学评价及判定螺旋杆菌感染状况。活检组织的炎症细胞浸润、腺体萎缩、肠上皮化生、螺旋杆菌感染等组织学评价及分级依据悉尼胃炎分类标准^[17]; 胃黏膜上皮细胞的异型增生评价依据WHO标准^[18]分为低级别上皮内瘤变和高级别上皮内瘤变两级。WS染色切片中*H. heilmannii*形态判定依据Heilmann等^[19]文献报道, 即菌体较直且明显大于*H. pylori*, 约4-10 μm, 有多个盘绕较紧的螺旋(呈螺丝锥样形态, 图1A)。

统计学处理 利用SPSS13.0统计分析软件, 分别采用t检验、χ²检验及秩和检验进行统计学分析, 以α = 0.05作为检验水准。

2 结果

2.1 一般资料 7年间我院共检出46例*H. heilmannii*感染患者, *H. heilmannii*检出率为0.1%, 其中男26例, 女20例, 男女比为1.0 : 0.8; 年龄18-84(48.2±17.2)岁; 同期我院共检出18 326例*H. pylori*感染患者, *H. pylori*检出率为34.2%。仅发现1例患者同时感染*H. heilmannii*和*H. pylori*, 以1 : 3的比例, 利用SPSS软件随机选取138例*H. pylori*相关性胃炎患者(除外合并*H. pylori*感染的恶性肿瘤及接受过胃部手术的患者), 其中男75例, 女63例, 男女比为1.0 : 0.8; 年龄19-79(49.0±15.8)岁。两组病例在年龄和性别构成上差异无统计学意义($t=0.295, P=0.768; \chi^2=0.066, P=0.797$)。

2.2 内镜表现 内镜下91.3%(42例)的*H. heilmannii*相关性胃炎患者表现为慢性胃炎, 仅4例发现存在溃疡性病变; *H. pylori*相关性胃炎患者中表现为慢性胃炎占75.4%, 溃疡性病变占24.6%。两组病例之间病变构成比差异有统计学意义($P=0.021$, 表1), 溃疡性病变更常见于*H. pylori*相关性胃炎患者。进一步分析发现两组病例溃疡性病变均以十二指肠溃疡最为常见, 分别为75.0%、70.6%; 两组病例在慢性胃炎构成类型上差异无统计学意义。

■研究前沿

由于*H. heilmannii*感染比较罕见, 对于其大宗病例分析比较少, 国内外文献报道胃癌患者中可有*H. heilmannii*感染, 仅局限于个例报道, *H. heilmannii*感染与胃癌是一种伴随现象还是因果原因之一, 目前还不清楚, 这也是目前研究的热点。

■ 相关报道

国内外多篇文献报道 *H. heilmanni* 感染相关的研究, 但是病例数较少, 有文献报道 *H. heilmanni* 感染与胃黏膜淋巴瘤存在显著相关性, 但是本文未发现 *H. heilmanni* 感染的淋巴瘤病例。

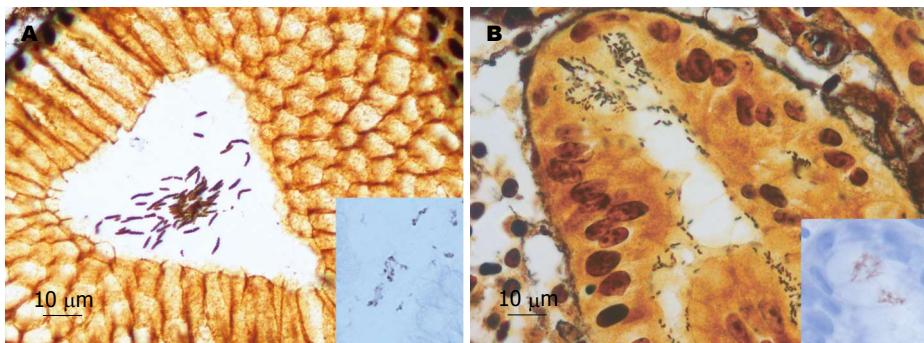


图 1 Warthin-Starry染色中螺旋杆菌的形态(SP, $\times 1000$). A: 海尔曼螺杆菌. 显示呈螺丝锥样形态, 菌体较大, 不与胃黏膜紧密黏附. 免疫组织化学染色显示与抗幽门螺杆菌抗体呈交叉阳性反应; B: 幽门螺杆菌. 与胃黏膜表面上皮紧密黏附, 免疫组织化学染色显示阳性.

表 1 *H. heilmanni*相关性胃炎与*H. pylori*相关性胃炎内镜所见和组织病理学特征的对比 n(%)

	<i>H. heilmanni</i> 相关性胃炎	<i>H. pylori</i> 相关性胃炎	χ^2	P值
n	46	138		
内镜所见			5.351	0.021
慢性胃炎(CG)	42(91.3)	104(75.4)	0.176	0.916
CG	27(64.3)	65(62.5)		
CG伴糜烂	10(23.8)	28(26.9)		
CG伴其他 ¹	5(11.9)	11(10.6)		
溃疡性病变	4(8.7)	34(24.6)	—	—
胃溃疡	1(25.0)	6(17.6)		
十二指肠溃疡	3(75.0)	24(70.6)		
复合溃疡	0(0.0)	4(11.8)		
组织病理学所见				
慢性炎症	46(100.0)	138(100.0)	—	—
中性粒细胞	24(52.2)	133(96.4)	53.838	0.000
腺体萎缩	11(23.9)	43(31.2)	0.874	0.350
肠上皮化生	10(21.7)	47(34.1)	2.449	0.118
上皮内瘤变	2(4.3)	11(8.0)	0.248	0.618
淋巴滤泡形成/淋巴组织增生	29(63.0)	85(61.6)	0.310	0.861

¹包括CG伴息肉, CG伴胆汁反流等.

2.3 组织病理学观察 *H. heilmanni*引起的患者胃黏膜组织病理学改变与*H. pylori*相关性胃炎患者相似, 均表现为慢性炎细胞(淋巴浆细胞)浸润, 但是*H. heilmanni*相关性胃炎胃黏膜活动性炎症(中性粒细胞)的检出率显著低于*H. pylori*相关性胃炎患者($52.2\% \text{ vs } 96.4\%, P < 0.001$). *H. heilmanni*相关性胃炎患者胃黏膜腺体萎缩、肠上皮化生、上皮内瘤变及灶性淋巴组织增生的检出率分别为 23.9% 、 21.7% 、 4.3% 和 63.0% , 与*H. pylori*相关性胃炎(31.2% 、 34.1% 、 8.0% 和 61.6%)相比均无统计学差异; 本研究184例患者中共发现13例上皮内瘤变(其中*H. heilmanni*感染组2例, *H. pylori*感染组11例), 均为低级别上皮内瘤

变(表1). 依据悉尼胃炎分类标准, 将两组病例胃黏膜的螺旋杆菌定植量、慢性炎细胞浸润、活动性、腺体萎缩、肠上皮化生等病变进行程度分级并比较. 由表2可知, *H. heilmanni*相关性胃炎患者胃黏膜*H. heilmanni*定植量显著少于*H. pylori*相关性胃炎患者*H. pylori*定植量($P < 0.001$), 胃黏膜急、慢性炎症浸润程度明显轻于*H. pylori*相关性胃炎患者(均 $P < 0.001$); 但两组病例之间胃黏膜发生肠上皮化生、腺体萎缩的程度无显著性差异.

利用Spearman等级相关分析分析螺旋杆菌定植量与胃黏膜炎症反应之间的相关关系, 结果显示*H. pylori*相关性胃炎组胃黏膜*H. pylori*定

表 2 *H. heilmanni*相关性胃炎与*H. pylori*相关性胃炎组织病理学特征的分级及对比 n(%)

	<i>H. heilmanni</i> 相关性胃炎 n	<i>H. pylori</i> 相关性胃炎 n	χ^2	P值
螺旋杆菌定植量	46	138		
轻度	42(91.3)	67(48.5)		
中度	4(8.7)	51(37.0)		
重度	0(0.0)	20(14.5)		
慢性炎症程度			-5.109	0.000
无	0(0.0)	0(0.0)		
轻度	27(58.7)	10(7.3)		
中度	19(41.3)	111(80.4)		
重度	0(0.0)	17(12.3)		
急性炎症程度			-7.179	0.000
无	22(47.8)	5(3.6)		
轻度	21(45.7)	54(39.1)		
中度	3(6.5)	67(48.6)		
重度	0(0.0)	12(8.7)		
肠上皮化生			-7.419	0.000
无	36(78.3)	91(66.0)		
轻度	7(15.2)	28(20.3)		
中度	2(4.3)	5(3.6)		
重度	1(2.2)	14(10.1)		
腺体萎缩			-1.675	0.094
无	35(76.1)	95(68.9)		
轻度	8(17.4)	24(17.4)		
中度	1(2.2)	5(3.6)		
重度	2(4.3)	14(10.1)		
			-1.086	0.278

植量与胃黏膜急、慢性炎细胞浸润呈显著相关($r = 0.183, P = 0.032$ vs 急性炎症; $r = 0.199, P = 0.019$ vs 慢性炎症); 而*H. heilmanni*相关性胃炎组*H. heilmanni*定植量仅与胃黏膜急性炎症反应显著相关($r = 0.342, P = 0.02$), 与慢性炎症反应未见显著相关性($r = 0.211, P = 0.159$)。

2.4 胃癌伴发*H. heilmanni*感染 在本研究*H. heilmanni*感染组病例中发现一例胃印戒细胞癌(2.2%, 1/46), 而同期本院18 326例*H. pylori*感染病例中发现304例胃腺癌(1.7%), 其中55例为胃印戒细胞癌。该患者, 女, 24岁, 上腹部不适2年。实验室检查显示血清CA125轻度升高; 胃镜显示胃窦部前壁及大弯可见一深大溃疡, 累及窦腔近1/2, 被覆污秽苔, 底不平坦, 周边呈堤样隆起, 活检质脆。溃疡周边活检组织病理检查为印戒细胞癌, 非溃疡区域活检组织为慢性非萎缩性胃炎(轻度活动)伴*H. heilmanni*感染。术后病理证实为印戒细胞癌, 癌细胞侵及浆膜层。患者否认有胃癌家族史。

3 讨论

Warren和Marshall^[21]从人类胃黏膜组织中成功分

■创新点

本文通过总结46例*H. heilmanni*感染病例的组织病理学特征, 并与*H. pylori*感染病例的组织病理学特征进行了对比, 发现其癌前病变发生率与*H. pylori*感染病例没有显著性差异, 此外还报道了一例胃癌伴*H. heilmanni*感染的病例, 从而提示*H. heilmanni*感染在胃癌发生发展过程中可能具有与*H. pylori*感染相似的作用。

离并培养出*H. pylori*以来, *H. pylori*一直被认为是引起多种上消化道疾病的主要致病因素。*H. heilmanni*与*H. pylori*同属于螺旋杆菌属, 可定植于人类胃黏膜, 并引起胃黏膜的损伤。本研究在53 559例行胃镜及病理检查的病例中检出46例患者存在*H. heilmanni*感染, 检出率为0.1%, 远低于同期*H. pylori*的检出率(34.2%), 与国外多报道^[3-5]的*H. heilmanni*检出率相近, 但低于中国南方^[2]及泰国^[6]报道的检出率, 可能与地区^[2]及经济、卫生条件等差异^[20]有关。

*H. heilmanni*引起的胃黏膜炎症反应与*H. pylori*相关性胃炎相似, 但是炎症程度, 尤其是活动性炎症, 明显轻于*H. pylori*相关性胃炎, 相关性分析显示这与胃黏膜螺旋杆菌的定植量有关。此外推测还与*H. heilmanni*在胃黏膜的定植方式有关, 与*H. pylori*黏附于胃上皮表面不同,*H. heilmanni*与上皮细胞无粘着, 不会深入到细胞间紧密连接处(图1)。由于中性粒细胞的浸润可以破坏上皮细胞^[22], 这可能是*H. heilmanni*相关性胃炎组内镜下溃疡性病变较*H. pylori*组少见的原因。但有报道指出*H. heilmanni*相关性胃炎

■应用要点

本文旨在引起消化科医生对于*H. heilmannii*感染的重视, 加强对于*H. heilmannii*感染的研究。

病例中糜烂和溃疡病变与患者服用NSAIDs药物有关^[15]。

胃癌可能是*H. pylori*长期感染与其他因素共同作用的结果^[23], 胃黏膜经历慢性胃炎-胃黏膜萎缩-肠上皮化生-异型增生-胃癌这一癌变模式^[24,25]. *H. pylori*已被世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)列为I类致癌原^[26], *H. pylori*相关性胃炎是最为常见的胃癌癌前病变^[19]. *H. heilmannii*与胃癌发生发展的关系尚未明确, 但是已有文献报道^[12-15]合并*H. heilmannii*感染的胃癌病例。本研究*H. heilmannii*相关性胃炎病例中, 胃黏膜萎缩、肠上皮化生及上皮内瘤变的检出率分别为23.9%、21.7%和4.3%, 与*H. pylori*相关性胃炎组相比, 上述癌前病变的检出率及病变程度上均无显著性差异, 提示*H. heilmannii*在胃癌发生发展过程中可能具有与*H. pylori*相似的作用。本研究*H. heilmannii*相关性胃炎组病例中检出一例印戒细胞癌, 癌检出率为2.2%, 而同期本院*H. pylori*感染病例中胃腺癌检出率为1.7%(304/18 326). 虽然*H. heilmannii*感染的检出率显著低于*H. pylori*, 但本研究及文献报道^[12,13]中*H. heilmannii*感染病例的胃癌检出率却并不低于*H. pylori*感染病例, 进一步提示*H. heilmannii*可能在胃癌发生中的病原学作用。

*Stolte*等^[15]的研究认为*H. heilmannii*与胃黏膜相关淋巴组织(mucosa associated lymphoid tissue lymphoma, MALT)淋巴瘤的流行病学相关性较*H. pylori*更为紧密, *Morgner*等^[16]和*Okiyama*等^[5]的研究结果显示根除*H. heilmannii*感染可使胃MALT淋巴瘤达到完全缓解, 进一步证明了*H. heilmannii*是导致人类MALT淋巴瘤的重要病原。本研究*H. heilmannii*相关性胃炎病例组中虽然未发现恶性淋巴瘤病例, 但是胃黏膜组织中淋巴滤泡形成/淋巴组织增生病变的检出率与*H. pylori*相关性胃炎组相比无显著性差异。

综上所述, *H. heilmannii*相关性胃炎非常少见且其炎症反应较轻, 但是其癌前病变的检出率及病变程度与*H. pylori*相关性胃炎相比未见显著性差异, 表明*H. heilmannii*在胃恶性相关性病变的发生过程中可能发挥与*H. pylori*相似的作用。

4 参考文献

- Genta RM. Inflammatory Disorders of the Stomach. In: Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. Saunders: Philadelphia, 2004: 155
- 陈烨, 周殿元, 王继德, 任秀荣, 徐克强, 孙勇. 海尔曼螺杆菌感染的生物学与诊断治疗的研究. 中华医学杂志 1998; 78: 490-493
- Ierardi E, Monno RA, Gentile A, Francavilla R, Burattini O, Marangi S, Pollice L, Francavilla A. Helicobacter heilmannii gastritis: a histological and immunohistochemical trait. J Clin Pathol 2001; 54: 774-777 [PMID: 11577125 DOI: 10.1136/jcp.54.10.774]
- Joo M, Kwak JE, Chang SH, Kim H, Chi JG, Kim KA, Yang JH, Lee JS, Moon YS, Kim KM. Helicobacter heilmannii-associated gastritis: clinicopathologic findings and comparison with Helicobacter pylori-associated gastritis. J Korean Med Sci 2007; 22: 63-69 [PMID: 17297253 DOI: 10.3346/jkms.2007.22.1.63]
- Okiyama Y, Matsuzawa K, Hidaka E, Sano K, Akamatsu T, Ota H. Helicobacter heilmannii infection: clinical, endoscopic and histopathological features in Japanese patients. Pathol Int 2005; 55: 398-404 [PMID: 15982214 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2005.01844.x]
- Yali Z, Yamada N, Wen M, Matsuhisa T, Miki M. Gastrospirillum hominis and Helicobacter pylori infection in Thai individuals: comparison of histopathological changes of gastric mucosa. Pathol Int 1998; 48: 507-511 [PMID: 9701012 DOI: 10.1111/j.1440-1827.1998.tb03941.x]
- Yang H, Dixon MF, Li X, Xu Z, Zhou D, Blum AL. Acute gastritis associated with infection of large spiral-shaped bacteria. Am J Gastroenterol 1995; 90: 307-309 [PMID: 7847307]
- Yamamoto T, Matsumoto J, Shiota K, Kitajima S, Goto M, Imaizumi M, Arima T. Helicobacter heilmannii associated erosive gastritis. Intern Med 1999; 38: 240-243 [PMID: 10337933 DOI: 10.2169/internal-medicine.38.240]
- Boyanova L, Lazarova E, Jelev C, Gergova G, Mitov I. Helicobacter pylori and Helicobacter heilmannii in untreated Bulgarian children over a period of 10 years. J Med Microbiol 2007; 56: 1081-1085 [PMID: 17644716 DOI: 10.1099/jmm.0.47181-0]
- Sykora J, Hejda V, Varvarovská J, Stozicky F, Gottrand F, Siala K. Helicobacter heilmannii related gastric ulcer in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36: 410-413 [PMID: 12604985 DOI: 10.1097/00005176-200303000-00022]
- Sykora J, Hejda V, Varvarovská J, Stozický F, Siala K, Schwarz J. Helicobacter heilmannii gastroduodenal disease and clinical aspects in children with dyspeptic symptoms. Acta Paediatr 2004; 93: 707-709 [PMID: 15174799 DOI: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb03001.x]
- Yang H, Li X, Xu Z, Zhou D. "Helicobacter heilmannii" infection in a patient with gastric cancer. Dig Dis Sci 1995; 40: 1013-1014 [PMID: 7729256 DOI: 10.1007/BF02064190]
- Morgner A, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Kroher G. Helicobacter heilmannii and gastric cancer. Lancet 1995; 346: 511-512 [PMID: 7637513 DOI: 10.1016/S0140-6736(95)91364-5]
- Duttala SV, Majumdar AP, Parikh RK, Levi E, Patel BB. *H. heilmannii* infection and gastric carcinogenesis. Indian J Gastroenterol 2008; 27: 131-132 [PMID: 18787286]
- Stolte M, Kroher G, Meining A, Morgner A, Bayerdörffer E, Bethke B. A comparison of Helicobacter pylori and *H. heilmannii* gastritis. A matched con-

- trol study involving 404 patients. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 28-33 [PMID: 9018763 DOI: 10.3109/00365529709025059]
- 16 Morgner A, Lehn N, Andersen LP, Thiede C, Bennedsen M, Trebesius K, Neubauer B, Neubauer A, Stolte M, Bayerdörffer E. Helicobacter heilmannii-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000; 118: 821-828 [PMID: 10784580 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70167-3]
- 17 Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181 [PMID: 8827022 DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001]
- 18 Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, Guilford P, Lambert R, Megraud F. Gastric carcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press: Lyon, 2000: 46, 47
- 19 Heilmann KL, Borchard F. Gastritis due to spiral shaped bacteria other than Helicobacter pylori: clinical, histological, and ultrastructural findings. *Gut* 1991; 32: 137-140 [PMID: 1864530 DOI: 10.1136/gut.32.2.137]
- 20 Zhou Z, Zhou X, Fan X, et al. Research status of Helicobacter heilmannii. *J Diagnostic Pathology* 2007; 14: 164-167
- 21 Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275 [PMID: 6134060]
- 22 Sobala GM, Crabtree JE, Dixon MF, Schorah CJ, Taylor JD, Rathbone BJ, Heatley RV, Axon AT. Acute Helicobacter pylori infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 1991; 32: 1415-1418 [PMID: 1752479 DOI: 10.1136/gut.32.11.1415]
- 23 Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Helicobacter pylori infection in gastric cancerogenesis. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 3-21 [PMID: 19826177]
- 24 Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554-3560 [PMID: 3288329]
- 25 Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Gastric cancer and Helicobacter pylori infection. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 Suppl 3: 51-65 [PMID: 17033105]
- 26 Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241 [PMID: 7715068]

■同行评价

本文先进性、科学性均好，具有一定的临床指导意义。

编辑 翟欢欢 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》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索量、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。

《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! (编辑部主任: 李军亮 2012-03-08)。

心理语言协同胃电起搏治疗功能性消化不良30例

邵颖锁, 陈英, 杜斌, 李静, 韩全利, 唐合兰, 葛淑静, 陈璐, 贾敏, 杨春敏

■背景资料

功能性消化不良(FD)发病率较高,以往常规的治疗方法较多且分散,治疗效果不明显,心理语言协同胃电起搏治疗法(GTPG)为临床治疗FD提供了一种全新的治疗模式。

邵颖锁, 陈英, 杜斌, 李静, 韩全利, 唐合兰, 葛淑静, 陈璐, 贾敏, 杨春敏, 中国人民解放军空军总医院干部病房消化科 北京市 100142

邵颖锁, 在读研究生, 医师, 主要从事消化系疾病的研究。

首都医学发展科研基金资助项目, No. 2009-3088

作者贡献分布: 此课题由杨春敏设计; 研究过程由邵颖锁与陈璐完成; 数据分析由陈英、杜斌、李静、韩全利、唐合兰、葛淑静及贾敏完成; 论文写作由邵颖锁完成。

通讯作者: 杨春敏, 教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院干部病房消化科。

chunmyang@sina.com

电话: 010-66928142

收稿日期: 2012-10-30 修回日期: 2012-12-27

接受日期: 2013-01-11 在线出版日期: 2013-01-28

Psychological language combined with gastric pacing for treatment of functional dyspepsia: An analysis of 30 cases

Ying-Tan Shao, Ying Chen, Bin Du, Jing Li, Quan-Li Han, He-Lan Tang, Shu-Jing Ge, Lu Chen, Min Jia, Chun-Min Yang

Ying-Tan Shao, Ying Chen, Bin Du, Jing Li, Quan-Li Han, He-Lan Tang, Shu-Jing Ge, Lu Chen, Min Jia, Chun-Min Yang, Department of Gastroenterology, Ward Cadres, General Hospital of Air Force of Chinese PLA, Beijing 100142, China

Supported by: the Capital Medical Development Research Fund, No. 2009-3088

Correspondence to: Chun-Min Yang, Professor, Chief Physician, General Hospital of Air Force of Chinese PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. chunmyang@sina.com

Received: 2012-10-30 Revised: 2012-12-27

Accepted: 2013-01-11 Published online: 2013-01-28

Abstract

AIM: To assess the efficacy of psychological language combined with gastric pacing (GP) for treating functional dyspepsia (FD).

METHODS: Sixty patients with FD diagnosed according to the Rome III criteria were randomly divided into a combination treatment group ($n = 30$) and a GP group ($n = 30$). All patients were placed in a quiet environment. The combination treatment group received psychological language and gastric pacing synchronization output, and the voice ran throughout the treatment

to guide gastric electrical pacing. The GP group underwent GP only. The treatment (20 min each) was given once daily for seven consecutive days. Researcher-rated symptom scores and patients' self-rated symptom scores (both overall and individual symptom scores) were calculated to assess clinical efficacy before and after treatment. Clinical efficacy was compared between the two groups of subjects.

RESULTS: Researcher-rated symptom scores and patients' self-rated symptom scores decreased in both groups after treatment. Compared to the GP group, the combination treatment group had more significantly decreased researcher-rated overall symptom score (4.033 ± 1.903 vs 1.700 ± 1.579 , $t = 5.169$, $P < 0.05$), postprandial bloating (0.967 ± 0.850 vs 0.533 ± 0.776 , $t = 2.062$, $P < 0.05$), early satiety (0.933 ± 0.785 vs 0.300 ± 0.466 , $t = 3.800$, $P < 0.05$), upper abdominal pain (0.900 ± 0.759 vs 0.400 ± 0.563 , $t = 2.898$, $P < 0.05$), abdominal burning sensation (0.700 ± 0.702 vs 0.300 ± 0.535 , $t = 2.482$, $P < 0.05$), and nausea (0.533 ± 0.776 vs 0.200 ± 0.407 , $t = 2.482$, $P < 0.05$), scores. The overall response was significantly higher in the combination treatment group than in the GP group (96.7% vs 70.0%, $\chi^2 = 7.68$, $P < 0.05$). Compared to the GP group, the combination treatment group also had more significantly decreased self-rated overall symptom score (12.633 ± 5.714 vs 6.767 ± 4.232 , $t = 4.519$, $P < 0.05$), postprandial bloating (3.200 ± 2.188 vs 2.100 ± 1.729 , $t = 2.161$, $P < 0.05$), early satiety (2.633 ± 2.025 vs 1.500 ± 0.563 , $t = 2.461$, $P < 0.05$), upper abdominal pain (2.567 ± 1.942 vs 1.267 ± 1.437 , $t = 2.948$, $P < 0.05$), abdominal burning sensation (2.500 ± 2.403 vs 1.033 ± 1.189 , $t = 2.996$, $P < 0.05$), and nausea scores (1.733 ± 1.946 vs 0.833 ± 1.177 , $t = 2.167$, $P < 0.05$). The overall response was significantly higher in the combination treatment group than in the GP group (90.0% vs 80.0%, $\chi^2 = 1.18$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Psychological language combined with GP is more effective than GP alone in the treatment of FD, and is a new option for non-drug treatment of FD.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

■同行评议者
季国忠, 教授, 南京医科大学第二附属医院消化科



Key Words: Functional dyspepsia; Psychological language; Gastric pacing; Anxiety; Depression; Non-drug treatment

Shao YT, Chen Y, Du B, Li J, Han QL, Tang HL, Ge SJ, Chen L, Jia M, Yang CM. Psychological language combined with gastric pacing for treatment of functional dyspepsia: An analysis of 30 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(3): 250-255

摘要

目的: 研究由计算机技术控制, 将心理语言和胃电起搏同步输出协同强化治疗方法(coordinated treatment of psychological language and gastric pacing, CTPG)治疗功能性消化不良的临床疗效。

方法: 根据罗马Ⅲ标准选取60例功能性消化不良患者, 随机分为2组: CTPG组(心理语言结合胃电起搏强化治疗组, $n = 30$)和对照组(单纯胃电起搏治疗组, $n = 30$), 两组患者均置于安静的环境中, CTPG组采用心理语言与胃电起搏同步输出, 语音贯穿治疗并引导胃电起搏电流输出的治疗方法, 对照组采用单纯胃电起搏治疗, 两组每人均治疗1次/d, 20 min/次, 连续7 d为一疗程, 在治疗前后采用研究者症状评分和患者症状自评分对患者餐后腹胀、早饱感、上腹痛、上腹烧灼感及恶心5个症状进行评分, 差值越大, 治疗效果越好, 比较两组受试者以及临床疗效总有效率的差异。

结果: 两组治疗前后在研究者评分及患者自评分中均有下降, 但与对照组相比 CTPG组下降更为明显, 在临床研究者评分中, 症状总积分(4.033 ± 1.903 vs 1.700 ± 1.579 , $t = 5.169$, $P < 0.05$), 餐后腹胀(0.967 ± 0.850 vs 0.533 ± 0.776 , $t = 2.062$, $P < 0.05$), 早饱感(0.933 ± 0.785 vs 0.300 ± 0.466 , $t = 3.800$, $P < 0.05$), 上腹痛(0.900 ± 0.759 vs 0.400 ± 0.563 , $t = 2.898$, $P < 0.05$), 上腹烧灼感(0.700 ± 0.702 vs 0.300 ± 0.535 , $t = 2.482$, $P < 0.05$), 恶心(0.533 ± 0.776 vs 0.200 ± 0.407 , $t = 2.482$, $P < 0.05$), 临床疗效总有效率较对照组亦明显升高(96.7% vs 70.0% , $\chi^2 = 7.68$, $P < 0.05$); 患者自评分中, CTPG组评分与对照组相比也明显下降, 差值较大, 症状总积分(12.633 ± 5.714 vs 6.767 ± 4.232 , $t = 4.519$, $P < 0.05$), 餐后腹胀(3.200 ± 2.188 vs 2.100 ± 1.729 , $t = 2.161$, $P < 0.05$), 早饱感(2.633 ± 2.025 vs 1.500 ± 0.563 , $t = 2.461$, $P < 0.05$), 上腹痛(2.567 ± 1.942 vs 1.267 ± 1.437 , $t = 2.948$, $P < 0.05$), 上腹烧灼感(2.500 ± 2.403 vs 1.033 ± 1.189 , $t = 2.996$, $P < 0.05$), 恶心(1.733 ± 1.946

vs 0.833 ± 1.177 , $t = 2.167$, $P < 0.05$), 临床疗效总有效率较对照组亦明显增高(90.0% vs 80.0% , $\chi^2 = 1.18$, $P < 0.05$).

■相关报道
有报道胃电起搏治疗方法对治疗FD有效, 但同步结合心理治疗未见报道。

结论: 心理语言结合胃电起搏协同强化治疗功能性消化不良疗效优于单纯胃电治疗对照组, 是非药物治疗功能性消化不良的一种新选择, 也提示了心理调试在治疗功能性消化不良方面的必要性。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 功能性消化不良; 心理语言结合胃电起搏协同强化治疗; 焦虑; 抑郁; 非药物治疗

邵颖锁, 陈英, 杜斌, 李静, 韩全利, 唐合兰, 葛淑静, 陈璐, 贾敏, 杨春敏. 心理语言协同胃电起搏治疗功能性消化不良30例. 世界华人消化杂志 2013; 21(3): 250-255
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/250.asp>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种常见的功能性胃肠道疾病, 是在缺乏任何能解释症状的器质性、系统性或代谢性疾病证据的情况下, 起源于胃、十二指肠区域的消化不良症状, 可持续或反复发作, 包括上腹痛、上腹胀、早饱、恶心等症状, 诊断前症状出现至少6 mo, 近3 mo符合以上诊断标准. 欧美国家统计显示, FD人群发病率达19%-41%, 平均32%; 国内为18%-45%, 占消化门诊的20%-40%^[1]. 目前治疗FD的主要方法有口服药物, 如促胃肠动力药、抗精神抑郁药等, 单纯心理治疗或物理疗法等, 治疗方法较多且分散, 治疗效果不明显, 浪费了大量的医疗资源, 人们迫切需要一种新型的方法来治疗FD. 已有研究证明体外胃电起搏对治疗胃动力紊乱性疾病有一定疗效^[2], 我们曾将胃电起搏与单纯口服胃肠动力药物比较, 结果显示前者治疗FD效果较好^[3], 同时随着FD发病机制研究的深入, 发现心理因素占重要作用^[4], 但临幊上尚无一种简便易行的心理调试方法, 而目前将两者同时结合起来的研究甚少. 所以在以往的研究基础上, 我们研制出一种集心理语言疏导结合胃电起搏治疗为一体的新型治疗仪(专利号200620139011.9), 通过计算机软件控制, 将心理语言转化为具体柔和的声音与胃电起搏同步输出, 并配以轻松的背景音乐, 使心理语言贯穿治疗始终并引导胃电起搏电流输出, 使患者在身心放松状态下, 积极配合胃电起搏治疗, 使治疗产

■创新盘点

心理语言协同胃电起搏治疗法(GTPG)利用计算机技术将心理疗法、胃肠电等技术融合, 对FD同步进行整体、多靶位、多因素协同强化调节治疗。与常规治疗方法相比显示出较好的临床疗效。

生协同正强化效应(coordinated treatment of psychological language and gastric pacing, CTPG)。本文主要评价CTPG法对FD临床症状的改善情况, 为该法普遍应用于临床提供理论依据。

原有的电流强度不足而影响治疗效果。

1.2.2 临床症状评分: (1)患者症状VAS评分, 根据FD最常见的症状如: 餐后腹胀、早饱感、上腹痛、上腹烧灼感、恶心等。根据上述5个症状, 采用视觉模拟评分量表法(visual analog scale, VAS), 按病情轻重程度标为0-10分, 所有入组患者在治疗前后对上述5个症状逐项进行自我评分, 将治疗前后各项分值分别相加, 计算治疗前后症状总的分值差, 差值越大, 治疗效果越好; (2)研究者症状评分: 症状评分标准: 0分为没有症状, 1分为轻度症状, 患者需提醒能意识到症状存在; 2分为中度, 症状稍重, 患者可意识到症状存在, 但不影响工作, 正常活动未受限制; 3分为重度, 患者意识到症状存在, 无自发缓解期, 或明显影响患者生活、工作。对上述5个症状逐项评分并进行总计, 作为研究者评分。计算治疗前后症状分值差, 差值越大, 治疗效果越好。

1.2.3 疗效评价: 患者视觉模拟症状评分及研究者评分, 症状积分(%) = (治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分(%). 症状积分下降百分比>60%, 认为疗效显著; 症状积分下降百分比>30%, 但≤60%为有效; 积分下降百分比≤30%为无效。总有效 = 显效+有效。

统计学处理 采用SPSS17.0软件包对数据行统计学处理, 计量资料以 $mean \pm SD$ 表示, 采用t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义; 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后临床症状评分差的比较 CTPG组的研究者问诊症状评分差与对照组相比差值较大, 下降更为明显, 差异有统计学意义($P<0.05$), 症状总积分(4.033 ± 1.903 vs 1.700 ± 1.579 , $t = 5.169$, $P<0.05$), 餐后腹胀(0.967 ± 0.850 vs 0.533 ± 0.776 , $t = 2.062$, $P<0.05$), 早饱感(0.933 ± 0.785 vs 0.300 ± 0.466 , $t = 3.800$, $P<0.05$), 上腹痛(0.900 ± 0.759 vs 0.400 ± 0.563 , $t = 2.898$, $P<0.05$), 上腹烧灼感(0.700 ± 0.702 vs 0.300 ± 0.535 , $t = 2.482$, $P<0.05$), 恶心(0.533 ± 0.776 vs 0.200 ± 0.407 , $t = 2.482$, $P<0.05$); 患者自评分中, CTPG组评分与对照组相比也明显下降, 症状总积分(12.633 ± 5.714 vs 6.767 ± 4.232 , $t = 4.519$, $P<0.05$), 餐后腹胀(3.200 ± 2.188 vs 2.100 ± 1.729 , $t = 2.161$, $P<0.05$), 早饱感(2.633 ± 2.025 vs 1.500 ± 0.563 , $t = 2.461$, $P<0.05$), 上腹痛($2.567 \pm$

表 1 两组治疗前后临床症状评分差的比较 ($n = 30$, mean \pm SD)

症状	研究者问诊症状评分差		患者视觉模拟症状评分差	
	CTPG组	对照组	CTPG组	对照组
餐后腹胀	0.967 \pm 0.850	0.533 \pm 0.776	3.200 \pm 2.188	2.100 \pm 1.729
		$t = 2.062$		$t = 2.161$
早饱感	0.933 \pm 0.785	0.300 \pm 0.466	2.633 \pm 2.025	1.500 \pm 0.563
		$t = 3.800$		$t = 2.461$
上腹痛	0.900 \pm 0.759	0.400 \pm 0.563	2.567 \pm 1.942	1.267 \pm 1.437
		$t = 2.898$		$t = 2.948$
上腹烧灼感	0.700 \pm 0.702	0.300 \pm 0.535	2.500 \pm 2.403	1.033 \pm 1.189
		$t = 2.482$		$t = 2.996$
恶心	0.533 \pm 0.776	0.200 \pm 0.407	1.733 \pm 1.946	0.833 \pm 1.177
		$t = 2.084$		$t = 2.167$
总积分	4.033 \pm 1.903	1.700 \pm 1.579	12.633 \pm 5.714	6.767 \pm 4.232
		$t = 5.169$		$t = 4.519$

CTPG组与对照组治疗后评分差比较, 各组症状 $P < 0.05$. CTPG: 协同正强化效应.

表 2 两组治疗前后临床疗效的比较 ($n(\%)$)

分组	研究者问诊症状评分		患者视觉模拟症状评分	
	无效	总有效	无效	总有效
CTPG组	1(3.3)	29(96.7) ^a	3(10.0)	27(90.0) ^c
对照组	9(30.0)	21(70.0)	6(20.0)	24(80.0)

^a $\chi^2 = 7.68$, ^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $\chi^2 = 1.18$, ^c $P < 0.05$ vs 对照组.
CTPG: 协同正强化效应.

1.942 vs 1.267 \pm 1.437, $t = 2.948$, $P < 0.05$), 上腹烧灼感2.500 \pm 2.403 vs 1.033 \pm 1.189, $t = 2.996$, $P < 0.05$), 恶心(1.733 \pm 1.946 vs 0.833 \pm 1.177, $t = 2.167$, $P < 0.05$). 说明CTPG治疗组在临床症状改善上优于单纯胃电治疗对照组(表1).

2.2 两组治疗前后临床疗效比较 CTPG组研究者评分和患者自评分的总有效率均高于对照组(90.0% vs 80.0%; 96.7% vs 70.0%, $P < 0.05$), 说明GTPG组治疗效果明显优于单纯胃电治疗对照组(表2).

3 讨论

FD的发病机制目前尚未完全阐明, 现有研究表明主要与胃肠动力、胃电紊乱、内脏敏感性^[5,6]、心理因素、幽门螺杆菌定植感染、遗传等有关. 由于FD发病机制复杂, 其治疗方法也较多、较分散. 目前治疗FD的方法主要有口服促胃肠动力药、抗抑郁药、中医中药, 心理治疗、单纯胃肠电治疗、穴位治疗等, 上述方法均属于单因素治疗, 其疗效有限, 一些药物如促

■应用要点

本文采用心理语言与胃电起搏治疗同步输出, 在改善功能性消化不良的临床症状上效果更明显.

胃肠动力剂、抗抑郁抗焦虑等药物在治疗过程中容易出现药物不良反应, 有的反而加重症状, 因此导致症状较重的FD患者到处就医, 浪费大量的医疗资源. 本文中, 我们将心理暗示、语言疏导结合到胃电起搏治疗中, 通过计算机技术将二者同步输出, 通过加强心理疏导, 改变患者的心理意象、观点信念和思维方式, 使患者放弃对自己身体的过分关心行为和疑病的观念, 使患者在身心放松、惬意的状态下积极配合胃电起搏治疗, 结果显示治疗效果明显优于单纯胃电起搏治疗对照组.

已有研究证明胃肠电刺激通过控制胃和小肠慢波, 可作为胃肠动力障碍性疾病的治疗手段之一^[7]. 杨春敏等^[8]的研究显示在空腹和餐后状态体表胃电活动能反应胃收缩的程度, 表现为胃电振幅和胃电主功率不稳定性明显增加, 结果证实体表胃电与胃收缩之间有密切关系. 胃电节律紊乱可引起胃动力低下和胃排空延迟. 吴改玲等^[9]研究发现FD患者存在胃排空和近端胃感觉功能的异常. 所以我们通过应用电子技术模拟正常胃生物电, 采用由低频类正弦基波叠加一系列双极高频脉冲而合成的特殊波形, 并从胃体、胃窦在腹部体表的投影部位输入起搏信号, 间接驱动胃电节律, 可完全触发胃电慢波, 起搏效应维持约20 min. 国内已有研究表明, 这种不同频率的合成波可驱动胃肠电节律, 明显改善患者的临床症状^[10]. 我们以往的研究也表明此法优于单纯口服胃动力药物治疗. 胃电起搏治疗机制可能是通过调节肠神经系统、自主神经系统或胃肠内分

■同行评价

本研究将心理语言结合胃电起搏同步来治疗功能性消化不良, 创新性强, 有一定的临床应用价值。

泌功能等来发挥作用。黄伟峰等^[11]的研究考虑可能存在一个“下行系统”, 通过胃电可刺激延髓水平“下行性兴奋系统”调节胃电活动及其他功能。胃电起搏治疗作用的机制尚未完全明确, 但从临床治疗效果来看, 患者的临床症状缓解率、胃运动节律等指标均有较好的改善, 我们此次的研究结果再次证明了上述结论。但是FD的发病率高、复发率高, 发病机制复杂, 为多因素共同作用导致, 所以只针对单因素的治疗方法其治疗效果难免有限。

近年来由于对FD发病机制研究的不断深入,许多研究者认为心理因素在功能性胃肠道疾病的发病机制中发挥了重要作用, 情绪、心理、社会等应激刺激因素可通过边缘系统和下丘脑使中枢性感觉高敏^[12,13], 具体机制以脑-肠轴模型研究较多。脑-肠轴通过双向调节情感和认知中心与外围功能的胃肠大脑而发挥作用, 一方面胃肠道内的感受器将各种信息由传入纤维传至中枢神经系统(CNS), 通过对信息进行整合、翻译及反应; 另一方面, CNS可以通过自主神经、肠神经和激素、神经内分泌等途径来调节胃肠道的运动、分泌、血流、免疫等功能^[14]。大量研究显示, FD可以引起患者情绪、心理、精神的异常; 而情绪、心理、精神的异常也是FD的病因, 两者之间通过脑肠轴相互影响^[15-17]。另外, 研究者利用PET/CT等核磁显像技术为脑长轴与胃肠活动的关联提供了实际影像理论支持^[18]。此外, 有研究表明在FD发病机制中胃肠激素, 如胃动素、胆囊收缩素、P物质及CGRP、5-HT^[19]、一氧化氮及瘦素等共同发挥作用, 我们以往的研究也显示在胃电起搏治疗情况下, 血浆胃动素(motilin, MTL)、瘦素(leptin, LEP)、降钙素基因相关肽浓度均与其对照组有着明显差异^[20]。

我们的研究也发现, 此次入组的60例患者中, 约有50例患者因工作、生活或本身疾病状态等因素而存在焦虑、抑郁或持续精神紧张状态, 有研究认为各种环境应激因子作用于大脑的应激反应系统, 通过脑-肠轴的双向调节作用, 使胃肠道运动、感觉、分泌和免疫功能发生变化, 两者相互作用、影响而表现为功能性胃肠病^[21]。功能性胃肠症状可能是精神心理障碍的躯体化表现, 而躯体化症状又加重了患者的精神心理障碍^[22]。Van Oudenhove等^[23]的研究显示, 患有FD时可呈现出内脏高敏性, 且焦虑状态可加重患者的不适感、降低胃肠道容受性, 同时也指出进行抗抑郁治疗的益处^[24]。倪敏等^[25]介绍

了各种神经调节治疗方法通过在脑肠轴的任何水平发生作用, 影响神经活动, 从而争取恢复脑肠神经系统的平衡, 达到治疗功能性胃肠病的目的。也有研究显示通过加强心理护理、精神心理疗法可明显改善FD病人胃电节律紊乱^[26,27], 效果优于常规治疗, 所以对于FD患者, 加强心理治疗显得尤为重要。Soo等^[28]系统评价分析了各种心理干预, 包括心理表演疗法、认知行为疗法、放松疗法、意象引导、催眠疗法对FD患者消化不良症状的改善作用, 结果显示上述治疗可使消化不良症状得到不同程度的改善。

所以我们针对FD发病机制中起着重要作用的心理因素, 研制出通过计算机技术, 将心理治疗与已有明确治疗效果的胃电起搏治疗技术结合在一起, 将二者同步输出, 通过语音提示, 为患者提供一个安静、舒适的环境, 使患者身心放松, 同时根据患者的承受度调节胃电起搏治疗的强度, 使二者起到协同正强化的作用。由于CTPG法是以FD的发病机制的最新研究为根据而研发, 实现了多因素同时、同步治疗, 相当于多位科室专家同时治疗一位患者, 其临床疗效优于单纯单因素治疗, 同时由于其操作简单易掌握, 免去患者多科室多医院求诊, 为患者节省了宝贵的时间及费用, 同时也节约了大量的医疗资源。CTPG法作为治疗FD的一种新方法, 值得临床推广。

4 参考文献

- 1 Ohara S, Kawano T, Kusano M, Kouzu T. Survey on the prevalence of GERD and FD based on the Montreal definition and the Rome III criteria among patients presenting with epigastric symptoms in Japan. *J Gastroenterol* 2011; 46: 603-611 [PMID: 21359521 DOI: 10.1007/s00535-011-0382-1]
- 2 杨敏, 房殿春, 龙庆林, 隋建锋, 李前伟, 孙念绪, 甘露. 胃起搏对胃动力紊乱犬胃排空及胃肌电活动的影响. 中华消化杂志 2003; 23: 267-270
- 3 陈英, 杨春敏, 范勤, 杜斌, 唐合兰, 张洪领, 贾敏, 于妍. 心理语言及穴位刺激和胃电起搏协同改善难治性功能性消化不良的胃电紊乱. 中华保健医学杂志 2012; 14: 85-87
- 4 吴改玲, 蓝宇. 符合罗马Ⅲ标准FD患者心理测试及自主神经功能观察44例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1473-1477
- 5 Zhang H, Han T, Sun LN, Huang BK, Chen YF, Zheng HC, Qin LP. Regulative effects of essential oil from *Atractylodes lancea* on delayed gastric emptying in stress-induced rats. *Phytomedicine* 2008; 15: 602-611 [PMID: 18430552 DOI: 10.1016/j.phymed.2008.02.005]
- 6 Anand P, Aziz Q, Willert R, van Oudenhove L. Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 29-46 [PMID: 17280584 DOI: 10.1111/j.1365-2701.2007.00929.x]

- j.1365-2982.2006.00873.x]
- 7 Sun Y, Song GQ, Yin J, Lei Y, Chen JD. Effects and mechanisms of gastrointestinal electrical stimulation on slow waves: a systematic canine study. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297: R1392-R1399 [PMID: 19710395 DOI: 10.1152/ajpregu.00006.2009]
- 8 杨春敏, 毛高平, 张映辉, 陈英, 张秀荣. 胃电活动与胃的运动. 中华消化杂志 2001; 21: 434-435
- 9 吴改玲, 蓝宇, 王琨, 闫冰, 张小晋. 胃运动和感觉功能在符合罗马Ⅲ标准的功能性消化不良患者中的特点. 世界华人消化杂志 2011; 19: 734-738
- 10 杨敏, 房殿春, 隋建峰, 龙庆林. 胃肠电生理起搏治疗胃肠动力障碍性疾病的临床疗效. 中华消化杂志 2004; 24: 332-336
- 11 黄伟锋, 张慧, 欧阳守, 卢春敬. 5-HT及电刺激对胃节律紊乱模型新西兰白兔胃电活动的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2486-2491
- 12 Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Dupont P, Geeraerts B, Vos R, Dirix S, Van Laere K, Bormans G, Vanderghinste D, Demyttenaere K, Fischler B, Tack J. Regional brain activity in functional dyspepsia: a H(2)(15)O-PET study on the role of gastric sensitivity and abuse history. *Gastroenterology* 2010; 139: 36-47 [PMID: 20406641 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.015]
- 13 Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Dupont P, Geeraerts B, Vos R, Dirix S, Bormans G, Vanderghinste D, Van Laere K, Demyttenaere K, Fischler B, Tack J. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety: a H(2)(15)O-PET study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 913-924 [PMID: 20160711 DOI: 10.1038/ajg.2010.39]
- 14 Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, Collins SM, Ke M, Taché Y, Wood JD. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology* 2006; 130: 1391-1411 [PMID: 16678554 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.060]
- 15 O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 214: 71-88 [PMID: 20886335 DOI: 10.1007/s00213-010-2010-9]
- 16 Gaman A, Kuo B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis. *Neuromodulation* 2008; 11: 249-259 [PMID: 18944605 DOI: 10.1111/j.1525-1403.2008.00172.x]
- 17 Liu L, Li Q, Sapolsky R, Liao M, Mehta K, Bhargava A, Pasricha PJ. Transient gastric irritation in the neonatal rats leads to changes in hypothalamic CRF expression, depression- and anxiety-like behavior as adults. *PLoS One* 2011; 6: e19498 [PMID: 21589865 DOI: 10.1371/journal.pone.0019498]
- 18 Vandenberghe J, Dupont P, Van Oudenhove L, Bormans G, Demyttenaere K, Fischler B, Geeraerts B, Janssens J, Tack J. Regional cerebral blood flow during gastric balloon distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2007; 132: 1684-1693 [PMID: 17484866 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.037]
- 19 Geeraerts B, Van Oudenhove L, Boesmans W, Vos R, Vandenberghe P, Tack J. Influence of acute tryptophan depletion on gastric sensorimotor function in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G228-G235 [PMID: 20884888 DOI: 10.1152/ajpgi.00020.2010:]
- 20 杨春敏, 陈英, 范勤, 张洪领, 唐合兰, 杜斌, 贾敏, 韩全利, 李静. 心理语言、胃电起搏和穴位刺激协同对功能性消化不良患者血浆脑肠肽的影响. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 08: 754-757
- 21 梁列新. 功能性消化不良的心理社会因素研究. 胃肠病学 2008; 13: 125-127
- 22 曹佳懿, 侯晓华. 功能性消化不良与精神心理因素. 中国实用内科杂志 2006; 26: 538-540
- 23 Van Oudenhove L, Demyttenaere K, Tack J, Aziz Q. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 663-680 [PMID: 15324706 DOI: 10.1016/j.bpr.2004.04.010]
- 24 Van Oudenhove L, Tack J. Is the antidepressant venlafaxine effective for the treatment of functional dyspepsia? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 74-75 [PMID: 19092791 DOI: 10.1038/ncpgasthep1334]
- 25 倪敏, 丁义江, 丁曙晴. 神经调节在功能性胃肠病发病中的作用及其研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2649-2653
- 26 刘怡. 心理干预对功能性消化不良病人的影响. 护理研究 2007; 21: 3152-3154
- 27 Moser G. Functional gastrointestinal disorders(Article in German). *Wien Med Wochenschr* 2006; 156: 435-440 [PMID: 17041768 DOI: 10.1007/s10354-006-0323-4]
- 28 Soo S, Forman D, Delaney BC. A systematic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1817-1822 [PMID: 15330925 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30086.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 •

《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.



慢性HBV感染合并胃黏膜病变时胃黏液sIgA的变化及其意义

曹新鲜, 李佳, 罗亚文, 陈应华, 冉燕

■背景资料

黏膜免疫是抵御病原体及有害物质的第一道免疫防线, 而sIgA是分泌型的胃黏膜保护机制, 在慢性乙肝不同程度的胃黏膜损伤中, 他是否也参与了胃黏膜病变的发生目前尚不清楚, 针对该问题我们进行了相关研究。

曹新鲜, 李佳, 罗亚文, 陈应华, 冉燕, 遵义医学院第一附属医院感染科贵州省遵义市 563003

贵州省教委科研基金资助项目, 黔教高发[2000]518号

作者贡献分布: 曹新鲜与李佳对本文所作贡献均等; 该课题由李佳设计并获取研究经费, 曹新鲜、李佳、罗亚文、陈应华及冉燕共同完成; 研究过程由曹新鲜、罗亚文、冉燕及陈应华操作完成; 数据分析由曹新鲜、李佳及罗亚文完成; 本论文写作由曹新鲜与李佳完成。

通讯作者: 李佳, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院第一附属医院感染科, ljjia1975@126.com

收稿日期: 2012-10-25 修回日期: 2013-01-07

接受日期: 2013-01-11 在线出版日期: 2013-01-28

Significance of gastric mucosal levels of sIgA in patients with chronic HBV infection and gastric mucosal lesions

Xin-Xian Cao, Jia Li, Ya-Wen Luo, Ying-Hua Chen, Yan Ran

Xin-Xian Cao, Jia Li, Ya-Wen Luo, Ying-Hua Chen, Yan Ran, Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Correspondence to: Jia Li, Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. ljjia1975@126.com

Received: 2012-10-25 Revised: 2013-01-07

Accepted: 2013-01-11 Published online: 2013-01-28

Abstract

AIM: To analyze the significance of gastric mucosal levels of sIgA in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection and gastric mucosal lesions.

METHODS: Forty patients with chronic HBV infection but without a previous history of liver disease or gastropathy (including 13 cases with chronic hepatitis B, 14 with cirrhosis, and 13 with chronic severe hepatitis B), 40 patients with chronic gastritis but without a previous history of liver disease and 9 normal controls were included in this study. All subjects underwent electronic gastroscopy to observe the morphology of gastric and duodenal mucosal lesions and take gastric mucosal specimens. The level of sIgA in the gastric mucosa was determined by

radioimmunoassay.

RESULTS: According to the McCormick standards, gastric mucosal lesions developed in 80% (32/40) of patients with chronic HBV [46.15% (6/13) of patients with chronic severe hepatitis B] and 77.5% (31/40) of patients with chronic gastritis. Gastric mucosal levels of sIgA were significantly higher in patients with chronic hepatitis B or cirrhosis than in normal controls ($P < 0.01$, $P < 0.05$), but were lower in patients with chronic severe hepatitis than in normal controls. Gastric mucosal levels of sIgA had a positive correlation with ALB and PTA ($r = 0.453$, 0.557 , both $P < 0.01$), but had no correlation with ALT or TBIL ($r = 0.008$, -1.522 ; both $P > 0.05$). Gastric mucosal levels of sIgA gradually decreased with the increase in the severity of gastric mucosal lesions ($P < 0.01$) and were negatively correlated with the degree of gastric mucosal lesion in patients with chronic liver disease. The levels of sIgA in the gastric mucosa in patients with severe gastric mucosal lesions in the chronic gastritis group were higher than those in other groups, but the difference was not significant among each group ($F = 1.706$, $P > 0.05$).

CONCLUSION: Patients with chronic HBV infection often have concurrent gastric mucosal lesions. The decrease in gastric mucosal levels of sIgA may be involved in the development of gastric mucosal lesions in patients with chronic liver disease.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: HBV infection; Gastric mucosal lesions; Gastric mucosa; sIgA

Cao XX, Li J, Luo YW, Chen YH, Ran Y. Significance of gastric mucosal levels of sIgA in patients with chronic HBV infection and gastric mucosal lesions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(3): 256-260

摘要

目的: 探讨sIgA在慢性乙型肝炎病毒(hepatitis

■同行评议者
张庆瑜, 教授, 主任医师, 天津医科大学总医院科
研处



B virus, HBV)感染合并胃黏膜损伤中的变化及意义.

方法: 选择慢性HBV感染患者40例, 排除其他肝病及既往胃病史; 慢性胃炎40例, 排除既往肝病史; 正常对照为9例胃镜检查正常体检者. 均行电子胃镜检查, 从形态学上了解胃、十二指肠黏膜病变情况, 同时抽取胃黏液, 采用放射免疫法检测sIgA水平.

结果: (1)按Mc Cormick标准, 慢性HBV感染组胃黏膜病变占80.0%(32/40), 其中慢重肝的重度胃黏膜病变占46.15%(6/13); 慢性胃炎组胃黏膜病变占77.5%(31/40); (2)在慢性HBV感染组, 肝损伤越重, 胃黏膜病变发生率越高, 随着胃黏膜病变的加重, 胃黏液sIgA水平逐渐降低, 差异有统计学意义($P<0.01$), 并且sIgA水平同胃黏膜病变分度之间呈负相关($r = -0.516, P<0.01$); 虽然慢乙肝、肝硬化患者的胃黏液sIgA水平均高于正常组($P<0.01, P<0.05$), 但随着肝病程度的加重, sIgA水平是呈逐渐降低趋势, 在慢重肝患者甚至低于正常人; 胃黏液sIgA水平还与ALB、PTA呈正相关($r = 0.453, P<0.01; r = 0.557, P<0.01$), 而与ALT、TBIL无相关性($r = 0.008, P>0.05; r = -1.522, P>0.05$); (3)慢性胃炎组重度胃黏膜病变的胃黏液sIgA水平高于其他各组, 但各组之间比较差异无统计学意义($F = 1.706, P>0.05$).

结论: 慢性HBV感染常伴有胃黏膜病变的发生, 肝损伤越重, 胃黏膜损害程度越重; 慢性HBV感染者胃黏膜病变的发生与多种因素有关, 但胃黏液sIgA作为胃黏膜防御因子, 其水平的下降, 可能参与了慢性肝病胃黏膜病变的形成.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: HBV感染; 胃黏膜病变; 胃黏液; sIgA

曹新鲜, 李佳, 罗亚文, 陈应华, 由燕. 慢性HBV感染合并胃黏膜病变时胃黏液sIgA的变化及其意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(3): 256-260

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/256.asp>

0 引言

慢性肝病常合并胃黏膜病变, 其发病机理尚未完全阐明, 可能是多种因素共同作用的结果. 既往我们曾从胃肠激素水平方面进行了研究, 发现胃肠激素代谢紊乱可能参与了慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者胃黏膜病变的发生^[1,2]. 近年来, 分泌型sIgA的研究日益受到重视, 因其在胃肠道黏膜免疫中的重要作用^[3],

他是否也参与了HBV感染者胃黏膜病变的发生, 目前尚不清楚. 因此我们拟通过了解慢性HBV感染者胃黏膜病变程度与胃黏液sIgA水平之间的关系, 进一步探讨慢性HBV感染合并胃肠道黏膜损伤的机制.

1 材料和方法

1.1 材料 纳入2006-09/2009-07我科及消化内科收治的慢性HBV感染者及慢性胃炎患者90例, 为统一标准, 使结果更加可靠, 去除了幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性5例、胃十二指肠溃疡2例、合并其他肝病患者3例, 最后符合纳入标准病例80例. 慢性HBV感染组40例, 乙型肝炎血清标志物阳性, 均有肝功能损害, 排除其他肝病, 并通过询问病史排除既往胃病史, 其中慢性乙型肝炎13例、肝硬化14例、慢重肝13例, 男38例, 女2例, 平均年龄(41.63岁±11.10岁). 诊断符合2000-09(西安)病毒性肝炎防治方案诊断标准^[4]; 慢性胃炎组40例, 肝功能正常, 并排除病毒性肝炎及其他肝病, 全部男性, 平均年龄(38.13岁±9.03岁); 正常对照组9例男性, 平均年龄39.52岁±10.12岁, 为门诊胃镜检查胃黏膜病变0度的体检者, 无肝炎病史, 肝功能正常, 甲、乙、丙、戊型肝炎标志物阴性. 研究对象分为3组, 在年龄、性别等方面没有统计学差异.

1.2 方法 (1)治疗前行电子胃镜检查, 从形态学上了解胃、十二指肠黏膜病变情况(部分患者进行了病理检查, 符合形态学诊断). 胃黏膜改变按Mc Cormick标准^[5]分4度. 0度: 胃黏膜可见充血水肿或渗出; 轻度: 胃黏膜呈花斑状或蛇皮样外观; 中度: 胃黏膜呈红色斑片状; 重度: 糜烂或出血性胃炎; (2)胃镜检查同时, 取胃窦部活检标本行快速尿素酶试验检测*H. pylori*. 并由活检孔插入消毒塑料管, 抽取胃黏液1-2 mL, 于-70 °C低温冰箱保存, 采用放射免疫法检测sIgA, 根据自动放免仪γ计数器程序自动计算出胃黏液sIgA的含量, 试剂购自上海放射免疫分析技术研究有限公司, 批号: 国药准字S10950066, 严格按照说明书操作. 慢性HBV感染组于入院次日空腹采集静脉血作丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血功能等检测.

统计学处理 研究数据按成组设计要求收集、整理、建立数据库, 采用SPSS15.0软件进行

■研发前沿

目前关于肝病方面的研究主要集中于血清sIgA的检测. 慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者胃黏液sIgA的变化情况如何, 他是否也参与了慢性HBV感染者胃黏膜病变的发生, 其发生机制如何, 目前尚未见报道.

■相关报道

许多学者曾报道血清中也存在sIgA, 在慢性肝炎患者血清sIgA的含量均显著高于正常对照组, 并随肝病的加重而变化. 胃液中的sIgA为一局部免疫系统, 有报道胃液sIgA在幽门螺杆菌感染组明显高于非感染组. sIgA的变化除与胃肠道疾病有关外, 还与肝胆疾病的变态反应等有密切关系.



■创新盘点

本文比较不同肝损伤情况下胃黏膜病变程度与胃黏液sIgA水平之间的关系,探讨胃肠免疫功能变化是否参与了慢性HBV感染者胃黏膜病变的形成。

统计分析,以mean±SD表示,多组资料比较采用方差分析,组内两两比较用 q 检验。相关性分析采用Spearman相关。检验结果以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 不同肝损害与胃黏膜病变程度的关系 所有组均进行了胃镜检查。慢性HBV感染组80%(32/40)有较明显的胃黏膜病变,其中0度8例,轻度14例,中度5例,重度13例。胃黏膜病变发生率分别为:慢乙型肝炎69.23%(9/13),肝硬化78.57%(11/14),慢重肝92.31%(12/13),并且随着肝损害的加重,胃黏膜病变程度也有加重的趋势,尤其以慢重肝组较明显,重度胃黏膜病变占46.15%(6/13),结果如图1。慢性胃炎组仅77.50%(31/40)有较明显的胃黏膜病变,其中0度9例,轻度13例,中度8例,重度10例。

2.2 慢性HBV感染组胃黏膜病变程度与胃黏液sIgA的关系 在慢性HBV感染组,肝损伤越重,胃黏膜病变发生率越高,损伤程度也越重。因此,我们对不同程度的慢性乙型肝炎患者同时进行了胃黏膜病变程度与胃黏液sIgA的比较。从表1看到:随着胃黏膜病变加重,胃黏液sIgA呈逐渐降低趋势,差异有统计学意义($F = 4.457, P<0.01$)。重度胃黏膜病变时胃黏液sIgA下降最明显,与0度、轻度比较差异均有显著性($P<0.01, P<0.05$)。中度胃黏膜病变时胃黏液sIgA与0度比较差异也有统计学意义($P<0.05$)。另外,相关性分析显示,胃黏膜病变分度同胃黏液sIgA水平之间呈负相关($r = -0.516, P<0.01$)。

2.3 慢性HBV感染组胃黏液sIgA的变化 慢性HBV感染组胃黏液sIgA水平总体来说高于正常对照组,差异有统计学意义($F = 6.655, P<0.01$)。但是,从表2显示:随着肝脏病情加重,胃黏液sIgA水平是呈逐渐下降趋势。尤其慢重肝组胃黏液sIgA的下降最明显,甚至低于正常对照组;并且在6例死亡患者中,有5例sIgA降到最低水平(均为0.0 μg/mL),与慢性乙型肝炎、肝硬化组比较差异有统计学意义(均 $P<0.01$)。

2.4 慢性HBV感染组肝功能变化与胃黏液sIgA水平的关系 随着肝病程度的加重,肝功能指标中的ALB、PTA明显降低,而TBIL则明显升高。同时,胃黏液sIgA水平却随着肝病的加重呈逐渐降低趋势,在慢重肝组与慢性乙型肝炎、肝硬化比较差异有统计学意义,结果见表3。相关性分析还看到:胃黏液sIgA水平与ALB、PTA呈正

相关($r = 0.453, P = 0.003, r = 0.557, P = 0.000$),而与ALT、TBIL无相关性,相关系数分别为(0.008, -1.522)($P>0.05$)。

2.5 慢性HBV感染组与慢性胃炎组之间胃黏液sIgA水平的变化 在慢性HBV感染组中,随着胃黏膜病变加重,胃黏液sIgA水平呈逐渐降低趋势。而在慢性胃炎组中,0度、轻度、中度胃黏膜病变者胃黏液sIgA水平接近,但重度胃黏膜病变的sIgA水平明显增高,两组结果比较见图2。

3 讨论

黏膜免疫是指机体与外界相通的腔道(呼吸道、消化系、泌尿道)黏膜表面的免疫,黏膜免疫在抵御外界病原微生物的侵袭中发挥了重要作用。sIgA是黏膜免疫系统的主要效应分子,是抵御病原体及有害物质的第一道免疫防线,是机体黏膜免疫最重要的抗体^[6]。他是由黏膜下层浆细胞产生的单体IgA与上皮细胞合成的分泌片段(Secretory component, SC, 分子量80 kDa的糖蛋白)结合而成的,多黏附在黏膜表面,当胃黏膜受到不同程度侵袭时,黏膜便产生大量的sIgA,以抵抗各种病原体的入侵^[7]。但是,当炎症加重时,上皮细胞内SC的浓度降低,直接影响sIgA的分泌,又使黏膜防御功能减弱。另外,还有学者报道^[8],人体内存在聚和IgA(polymeric immunoglobulin A, PIgA)的肠肝循环,即入血的PIgA经肝脏重回肠腔,因此肝脏是肠道黏膜免疫系统的组成部分,参与了sIgA的形成、运转及代谢过程。本研究主要是探讨胃肠免疫功能变化是否参与了慢性HBV感染者的胃黏膜损伤。

从慢性HBV感染者的胃镜结果显示,胃黏膜病变发生率为80.0%(32/40),其发生率较以往的报道(66.1%)高^[1],主要是由于肝硬化、慢重肝病例较多,并且慢重肝组重度胃黏膜病变占46.15%,提示慢性HBV感染者的肝损害与胃黏膜病变程度之间存在平行关系。既往我们的研究表明^[1],胃肠激素代谢紊乱可能参与了慢性肝病胃黏膜病变的发生,那么胃液中sIgA作为一局部免疫系统,是分泌型的胃黏膜保护机制,在慢性乙型肝炎不同的胃黏膜损伤中,他是否也参与了胃黏膜病变的发生目前尚不清楚,因此我们进行了胃黏液sIgA的检测。随着胃黏膜病变的加重,胃黏液sIgA呈逐渐降低趋势,差异有统计学意义($P<0.01$),以重度胃黏膜病变组的下降最明显。同时,胃黏膜病变分度同胃黏液sIgA水平之间呈负相关($r = -0.516, P<0.01$),说明肝脏作为

表 1 慢性HBV感染组胃黏膜病变与胃黏液sIgA的关系
(mean \pm SD)

胃黏膜病变分度	n	胃黏液sIgA($\mu\text{g}/\text{mL}$)
0度	8	2.889 ± 2.571
轻度	14	1.584 ± 1.402
中度	5	0.814 ± 1.102
重度	13	$0.665 \pm 0.865^{\text{bc}}$
F值		4.457
P值		<0.01

^bP<0.01 vs 0度胃黏膜病变组; ^cP<0.05 vs 轻度胃黏膜病变组.

表 2 慢性HBV感染者胃黏液sIgA测定结果比较 (mean \pm SD)

分组	n	胃黏液sIgA($\mu\text{g}/\text{mL}$)
正常组	9	0.511 ± 0.408
慢性乙型肝炎	13	2.435 ± 2.369
肝硬化	14	1.466 ± 1.107
慢重肝	13	$0.449 \pm 0.547^{\text{bd}}$
F值		6.655
P值		<0.01

^bP<0.01 vs 慢性乙型肝炎组; ^dP<0.01 vs 肝硬化组.

肠道黏膜免疫系统的组成部分, 可能参与了sIgA的形成、运转及代谢过程。肝病越重、胃黏膜病变越重, 黏膜上皮细胞内分泌片段的浓度也降低, 使得黏膜合成sIgA下降, 直接影响了sIgA的分泌。而sIgA作为黏膜防御因子可抑制局部炎症, 当缺乏或降低时, 又易发生慢性或复发性感染^[9], 加重胃黏膜病变的形成。

另一方面, 我们根据慢性HBV感染组中不同程度的肝病患者, 进行了胃黏液sIgA的比较, 了解肝损伤的程度与胃黏液sIgA之间有无相关性。慢性HBV感染(除慢重肝外)sIgA普遍高于正常人, 推测可能是由于HBV随血液经损伤胃黏膜进入胃液, 或胃黏膜组织中有乙型肝炎病毒复制^[10,11]、乙型肝炎抗原抗体复合物在胃黏膜沉积^[12], 刺激胃黏膜上皮细胞、浆细胞分泌sIgA增加, 以清除病原体。但是在慢性HBV感染组, 随着肝损害程度的加重, sIgA水平呈逐渐下降趋势, 尤其在慢重肝患者胃黏液sIgA含量显著降低, 且低于正常人。相关性分析结果也显示: 胃黏液sIgA与反应肝脏合成能力及炎症坏死程度的ALB、PTA呈正相关。分析其原因可能为慢重肝时, 急性胃黏膜病变等因素导致胃黏膜发生糜烂、出血, 上皮细胞、浆细胞遭到破坏, 使胃

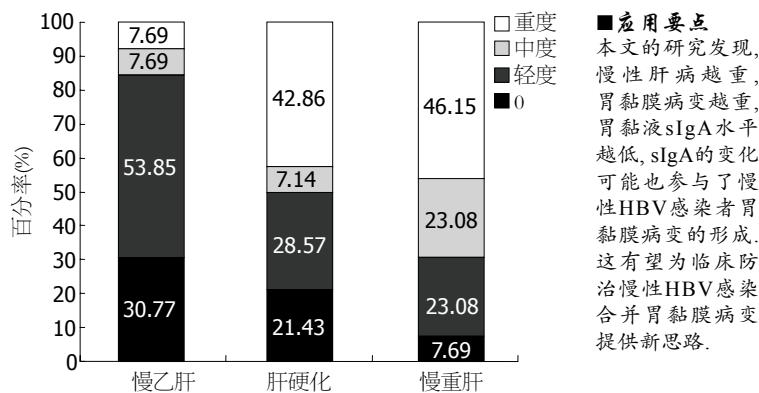


图 1 慢性HBV感染组胃黏膜的病变程度(%).

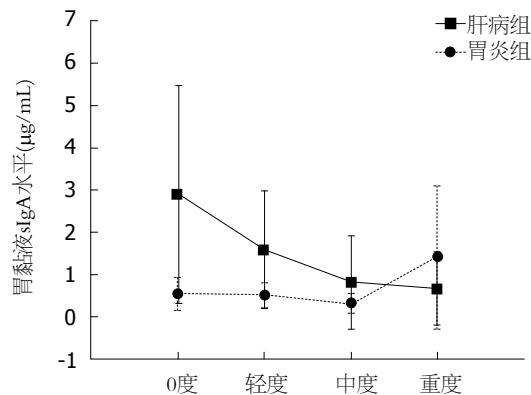


图 2 慢性HBV感染组同慢性胃炎组胃黏液sIgA的变化.

■应用要点

本文的研究发现, 慢性肝病越重, 胃黏膜病变越重, 胃黏液sIgA水平越低, sIgA的变化可能也参与了慢性HBV感染者胃黏膜病变的形成。这有望为临床防治慢性HBV感染合并胃黏膜病变提供新思路。

黏膜合成sIgA明显减少, 所以低于正常人。

为了解sIgA的下降是因肝病引起, 还是胃炎本身引起, 我们还对慢性胃炎患者进行了胃黏液sIgA的检测。根据以往报道^[13,14]胃、十二指肠溃疡及H. pylori感染者胃黏液sIgA水平均明显增高, sIgA含量与H. pylori密切相关。本次实验为防止干扰因素, 去掉了胃、十二指肠溃疡及H. pylori感染者。慢性胃炎患者不同胃黏膜病变分度中, 轻、中度胃黏膜病变组sIgA水平无明显升高, 与0度组接近, 但是在重度胃黏膜病变组的sIgA水平却明显高于其他各组。说明慢性胃炎如果没有合并H. pylori感染, 胃黏液sIgA的变化不大, 与以往的报道一致^[13,14]。重度胃黏膜病变组sIgA的升高, 推测可能是慢性胃炎患者胃黏膜病变除与H. pylori感染有关外, 还与饮食因素、胃液pH值、自身免疫, 其他如酗酒、服用非甾体抗炎药等导致胃黏膜损害有关, 从而刺激胃黏膜上皮细胞、浆细胞分泌sIgA增加, 以保护胃黏膜; 在慢性HBV感染组中, 随着胃黏膜病变加重, 胃黏液sIgA水平呈逐渐降低趋势, 以重度胃黏膜病变组sIgA水平的下降最明显。说明慢性HBV感染组胃黏膜损害除与胃肠激素代谢紊乱、炎

■ 同行评价

该研究有一定的创新性、实际意义和临床价值；创新点和重点科学问题能够与目的、材料和方法、结果(包括重要数据)和结论相符；文章的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国和国际胃肠病学临床和基础研究水平。

表 3 慢性HBV感染组肝功能变化与胃黏液sIgA水平的关系 (mean ± SD)

分组	n	sIgA(μg/mL)	丙氨酸氨基转移酶(U/L)	总胆红素(μmol/L)	白蛋白(g/L)	PTA(%)
慢性乙型肝炎	13	2.435 ± 2.369	459.92 ± 391.62	104.67 ± 134.74	38.40 ± 4.46	82.31 ± 17.22
肝硬化	14	1.466 ± 1.107	255.64 ± 233.48	109.30 ± 115.68	34.56 ± 6.67	75.93 ± 14.46
慢重肝	13	0.449 ± 0.547 ^b	483.92 ± 537.65	355.84 ± 188.07 ^{bd}	29.41 ± 3.54 ^{bc}	34.54 ± 5.19 ^{bd}
F值		7.613	1.197	10.293	10.137	77.420
P值		0.002	0.314	0.000	0.000	0.000

^bP<0.01 vs 慢性乙型肝炎组; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 肝硬化组.

症介质失控、内毒素血症、门静脉高压等有关外^[15], 还与肝病导致的胃黏膜严重损害, 使sIgA合成及分泌减少有关。

综上所述, 我们认为慢性HBV感染引起胃黏液sIgA改变的原因可能为: (1)慢性肝病时, 由于肝功能的障碍, 胃肠激素代谢发生紊乱, 在综合因素作用下, 导致胃黏膜病变发生; (2)胃黏膜损害较轻时, 可能是由于胃黏膜组织中有乙型肝炎抗原物质作为免疫攻击的靶抗原, 从而引起胃黏膜局部发生免疫反应, sIgA为清除病原体而分泌增加; (3)当炎症进展, 胃黏膜损害加重, 使黏膜上皮细胞、黏膜下层浆细胞受损, IgA、SC合成减少, 从而胃黏膜合成、分泌sIgA减少; (4)sIgA的分泌降低反过来又导致了胃黏膜的免疫功能下降, 防御因子作用减弱, 而攻击因子(病毒、细菌、酸、酶等)作用增强, 从而加重了胃黏膜病变。他们之间相辅相成, 互为因果, 形成恶性循环, 使sIgA分泌更加减少。虽然胃黏膜病变的发生与多种因素有关, 但胃黏液sIgA作为胃黏膜防御因子, 其水平的下降, 可能参与了慢性肝病胃黏膜病变的形成。本研究不足之处在于未同时进行胃液pH值的检测比较, 尚待扩大样本量、在分组上参照新标准进一步进行研究。

4 参考文献

1 李佳, 李丽娟, 王攀, 邱隆敏, 罗亚文. 慢性肝病胃黏

膜病变与胃泌素、胃动素的关系. 中华传染病杂志 2005; 23: 110-112

- 2 罗亚文, 李佳, 易学东. 肝硬化患者血浆胃泌素、胃动素与门脉高压的关系. 临床荟萃 2005; 20: 1047-1048
- 3 Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science* 2004; 303: 1662-1665 [PMID: 15016999]
- 4 中华医学会传染病与寄生虫病学分会和肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志 2001; 19: 56-62
- 5 McCormick PA, Sankey EA, Cardin F, Dhillon AP, McIntyre N, Burroughs AK. Congestive gastropathy and Helicobacter pylori: an endoscopic and morphometric study. *Gut* 1991; 32: 351-354 [PMID: 2026332]
- 6 Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *Pathol* 2006; 208: 270-282 [DOI: 10.1002/path.1877]
- 7 付金龙, 刘沛. SC结构功能及其临床研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 293-298
- 8 檀榕, 孙宪涛, 张国治. 血清sIgA升高在肝胆疾病中的意义. 中华消化杂志 1987; 7: 100
- 9 曾常茜. 分泌型IgA在黏膜抗感染中的作用. 北华大学学报(自然科学版) 2005; 6: 33-35
- 10 庞念德, 陈安海. 慢性乙型肝炎病毒感染者胃黏膜、胃液及血清中乙肝病毒标志物相关性研究. 贵州医药 2011; 35: 318-322
- 11 朱锦生, 戴小波. 慢性乙型肝炎患者胃液和胃黏膜中HBV DNA检测. 临床和实验医学杂志 2009; 8: 71-74
- 12 甄真, 何朝霞, 金国华, 刘金星, 李兵顺. 乙肝病毒感染对慢性乙肝、肝硬化患者胃黏膜病变的影响. 中国实用内科杂志 2005; 25: 1079
- 13 孟祥清, 马燕, 程训民. 检测胃液中sIgA诊断HP感染应用价值. 实用医技杂志 2005; 12: 2715
- 14 陈锦芳, 周媛. 慢性萎缩性胃炎湿热蕴脾证胃黏膜免疫特点研究. 光明中医 2010; 25: 437-438
- 15 徐道振. 病毒性肝炎临床实践. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 476-479

编辑 田滢 电编 鲁亚静



环氧合酶-2抑制剂联合XELOX方案一线治疗晚期胃癌24例

潘战和, 苏安, 王馨, 吕霞, 蔡清清, 高岩

潘战和, 苏安, 王馨, 吕霞, 厦门大学附属中山医院肿瘤科 福建省厦门市 361004

蔡清清, 高岩, 中山大学附属肿瘤医院化疗科 广东省广州市 510060

潘战和, 硕士, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤的基础和临床研究。作者贡献分布: 此课题由潘战和与苏安设计; 研究过程由潘战和、苏安、王馨、吕霞、蔡清清及高岩完成; 数据分析由潘战和与苏安完成; 论文由潘战和完成。

通讯作者: 苏安, 副主任医师, 361004, 福建省厦门市湖滨南路201-209号, 厦门大学附属中山医院肿瘤科. xmzsl@163.com

电话: 0592-2292178

收稿日期: 2012-11-09 修回日期: 2012-12-09

接受日期: 2013-01-11 在线出版日期: 2013-01-28

Cyclooxygenase-2 inhibitor combined with capecitabine and oxaliplatin (XELOX) as a first-line therapy for advanced gastric cancer: An analysis of 24 cases

Zhan-He Pan, An Su, Xin Wang, Xia Lv, Qing-Qing Cai, Yan Gao

Zhan-He Pan, An Su, Xin Wang, Xia Lv, Department of Oncology, Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen 361004, Fujian Province, China

Qing-Qing Cai, Yan Gao, Department of Medical Oncology, Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China

Correspondence to: An Su, Associate Chief Physician, Department of Oncology, Zhongshan Hospital, Xiamen University, 201-209 Hubin South Road, Xiamen 361004, Fujian Province, China. xmzsl@163.com

Received: 2012-11-09 Revised: 2012-12-09

Accepted: 2013-01-11 Published online: 2013-01-28

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and toxicity of oxaliplatin combined with capecitabine (XELOX regimen) plus cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor celecoxib in the treatment of advanced gastric cancer (AGC).

METHODS: Forty-seven eligible patients were randomly assigned to a trial group and a control group. In the trial group, 24 patients were treated with celecoxib plus the XELOX regimen, while 23 patients in the control group omitted the oral intake of celecoxib. Treatment was repeated every 3 wk.

RESULTS: There was no significant difference in the overall response rate (RR) between the trial group and control group (50.0% vs 39.1%, $P > 0.05$). The disease control rate (DCR) was significantly higher in the trial group than in the control group (91.7% vs 65.2%, $P < 0.05$). The percentage of patients with improved quality of life (QOL) was significantly higher in the trial group than in the control group (83.3% vs 56.5%, $P < 0.05$). The median time to progression (mTTP) was significantly longer in the trial group than in the control group (7.2 mo vs 5.7 mo, $P < 0.05$). The median survival time (MST) and one-year overall survival (OS) rate in the trial group were higher than these in the control group, but there was no statistically significant difference between the two groups (MST: 12.5 mo vs 11.3 mo; OS rate: 47.6% vs 41.2%; both $P > 0.05$). The incidence of hand-foot syndrome (HFS) was significantly lower in the trial group than in the control group (12.5% vs 39.1%, $P < 0.05$). Other toxicities were similar between the two groups. No chemotherapy-related death occurred.

CONCLUSION: COX-2 inhibitor combined with the XELOX regimen can improve the disease control rate and quality of life, reduce the incidence of hand-foot syndrome, and benefit median time to progression, but not overall survival time, in the treatment of advanced gastric cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Advanced gastric cancer; Celecoxib; Oxaliplatin; Capecitabine; Efficacy

Pan ZH, Su A, Wang X, Lv X, Cai QQ, Gao Y. Cyclooxygenase-2 inhibitor combined with capecitabine and oxaliplatin (XELOX) as a first-line therapy for advanced gastric cancer: An analysis of 24 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(3): 261-265

摘要

目的: 评价环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂塞来昔布联合XELOX方案治疗晚期胃癌的疗效及不良反应。

■背景资料

晚期胃癌预后不良, 化疗可以带来生存获益, 但化疗方案的选择和优化还有待进一步的研究。环氧合酶-2(COX-2)抑制剂塞来昔布可抑制胃癌细胞增殖和血管生成, 是潜在的化疗增敏剂, 和化疗联合有可能提高疗效并改善患者生活质量。

■同行评议者
王健生, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科



■研发前沿

化疗可以增加晚期胃癌的疗效, 改善患者的生存质量, 并延长生存期。目前临床用于治疗晚期胃癌的化疗方案较多, 但总体疗效仍不令人满意, 进一步优化治疗策略是目前临床亟待解决的问题和研究的热点。

方法: 将47例符合入组条件的晚期胃癌患者随机分为两组, 试验组24例, 采用XELOX方案联合塞来昔布治疗; 对照组23例, 采用XELOX方案治疗, 不加塞来昔布。每21 d为一周期, 每2周期评价疗效。

结果: 试验组和对照组的总有效率(response rate, RR)分别为50.0%(12/24)和39.1%(9/23), 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$); 疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为91.7%(22/24)和65.2%(15/23), 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。生活质量改善率分别为83.3%和56.5%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。中位疾病进展时间(median time to progression of disease, mTTP)分别为7.2 mo、5.7 mo, 差异有统计学意义($P<0.05$); 中位生存期(median survival time, MST)分别为12.5 mo、11.3 mo, 1年总生存率(Overall survival, OS)分别为47.6%、41.2%, 试验组好于对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组手足综合征发生率(12.5%)较对照组(39.1%)低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 其他不良反应两组相似, 且均无化疗相关性死亡。

结论: 环氧合酶-2抑制剂联合XELOX方案治疗晚期胃癌能提高疾病控制率, 改善患者生活质量, 并能降低手足综合征发生率, 同时能延长疾病进展时间, 但未能延长总生存, 值得临床进一步研究。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 晚期胃癌; 塞来昔布; 奥沙利铂; 卡培他滨; 疗效

潘战和, 苏安, 王馨, 吕霞, 蔡清清, 高岩. 环氧合酶-2抑制剂联合XELOX方案一线治疗晚期胃癌24例. 世界华人消化杂志 2013; 21(3): 261-265

<http://www.wjnet.com/1009-3079/21/261.asp>

■相关报道

近年研究显示, COX-2抑制剂塞来昔布可抑制胃癌细胞增殖和血管生成, 而且和化疗药联用可以起协同作用, 是潜在的化疗增敏剂。另有研究显示, 塞来昔布在显示抗肿瘤活性的同时可以降低卡培他滨所致的手足综合征的发生率。

0 引言

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 是严重威胁人民健康的疾病。与欧美日本等西方国家不同, 因观念或条件所限, 我国胃癌在明确诊断时往往已是晚期。晚期胃癌预后不良, 化疗可以带来生存获益, 但化疗方案的选择和优化还有待进一步的研究。国内外研究显示^[1,2], 奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX方案)治疗晚期胃癌取得不错的疗效, 但仍不令人满意。近年有研究显示, 选择性环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑

制剂塞来昔布可抑制胃癌细胞增殖和血管生成, 而且和化疗药联用可以起协同作用, 是潜在的化疗增敏剂^[3]。另有研究显示, 塞来昔布在显示抗肿瘤活性的同时可以降低卡培他滨所致的手足综合征的发生率^[4]。本研究目的在于观察和比较XELOX方案加或不加塞来昔布治疗晚期胃癌的疗效及不良反应。

1 材料和方法

1.1 材料 2009-4/2011-12收治晚期胃癌患者47例, 均经组织病理学或细胞学证实。病例入选标准: 至少有一个可测量病灶; Karnofsky体能评分 ≥ 60 分; 预计生存期 ≥ 3 mo; 既往未接受过化疗的初治患者; 血常规、肝肾功能和心功能基本正常, 具备化疗条件; 患者自愿接受治疗并签署知情同意书。排除标准: 严重未控制的内外科合并疾病或急性感染; 有其他恶性肿瘤病史; 精神疾病史。47例患者通过抽签随机分为两组, 试验组24例, 对照组23例, 两组患者的临床特征均衡(均 $P>0.05$, 表1)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案: 试验组采用XELOX方案加塞来昔布治疗(XELOX-C方案: 卡培他滨2 000 mg/(m²·d), 每日分2次口服, d1-14, 奥沙利铂130 mg/(m²·d), 静脉点滴, d1; 塞来昔布200 mg, 口服, 2次/d, 连续服用至全部化疗结束), 对照组采用XELOX方案, 与试验组化疗方案相同, 但不给予塞来昔布。每21 d为一周期, 每2周期评价疗效。应用奥沙利铂前30 min常规静脉滴注5-HT3受体阻滞剂; 不预防性应用粒细胞集落刺激因子, 如出现II度以上的白细胞减少可以使用粒细胞集落刺激因子。

1.2.2 疗效和不良反应评价标准: 疗效判定按照实体瘤治疗疗效评价标准RECIST(response evaluation criteria in solid tumors)分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD), 以CR+PR为有效率(response rate, RR), 以CR+PR+SD为疾病控制率(disease control rate, DCR)。生活质量(quality of life, QOL)参照Karnofsky评分, 以治疗后Karnofsky评分增加 ≥ 10 分为QOL改善, 增加或降低 <10 分为QOL稳定, 降低 ≥ 10 分为QOL降低, 将改善和稳定定义为生活质量获益。不良反应按美国癌症研究所(NCI)化疗毒性分级标准(CTC)进行观察和判断, 分为0-IV级。

表 1 治疗组和对照组临床特征比较(n)

临床病理特征	试验组	对照组
性别		
男	15	13
女	9	10
年龄(岁)		
中位年龄	55	54
年龄范围	22~76	21~74
病理类型		
低分化腺癌	11	10
中分化腺癌	7	8
黏液腺癌	4	3
印戒细胞癌	2	2
转移部位		
腹腔淋巴结转移	13	15
肝脏转移	6	5
盆腔卵巢转移	2	3
锁骨上淋巴结转移	5	4
其他转移	7	5

统计学方法 采用SPSS13.0软件包进行统计学分析, 率的比较采用 χ^2 检验, 生存分析采用log-rank法, 以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 近期客观疗效 全部47例患者均可评价客观疗效. 试验组24例共完成115周期化疗, 平均约4.8周期, RR 50.0%, DCR 91.7%; 对照组23例共完成116周期化疗, 平均约5.0周期, RR 39.1%, DCR 65.2%. 试验组较对照组RR提高10.9%, 但差异无统计学意义($\chi^2 = 0.561, P = 0.454$), DCR提高26.5%, 两组间差异有统计学意义($\chi^2 = 4.905, P = 0.027$, 表2).

2.2 生活质量改善情况 按Karnofsky评分评定的QOL, 试验组24例患者治疗后QOL总获益率(改善+稳定)83.3%(20/24), 对照组23例患者治疗后QOL总获益率56.5%(13/23), 两组差异有统计学意义($\chi^2 = 4.037, P = 0.045$, 表2).

2.3 生存情况 试验组和对照组的中位疾病进展时间(median time to progression of disease, mTTP)分别为7.2 mo和5.7 mo, 差异有统计学意义($P = 0.047$). 试验组中位生存期(median survival time, MST)为12.5 mo, 1年生存率47.6%, 对照组MST为11.3 mo, 1年生存率41.2%, 两组差异无统计学意义($P = 0.507$).

2.4 不良反应 两组患者的主要不良反应为恶心呕吐、腹泻、骨髓抑制、周围神经毒性、手足

综合征等, 多为I-II级, III-IV级反应少见, 经对症处理后均能好转, 无治疗相关死亡. 试验组手足综合征发生率为12.5%(3/24), 较对照组39.1%(9/23)低, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.381, P = 0.036$), 其他不良反应两组相似, 差异均无统计学意义(P 均>0.05, 表3).

3 讨论

据2011年发布的全球癌症最新统计数据^[5], 胃癌分别为男性第4大肿瘤、女性第5大肿瘤, 且超过70%的新发病例和死亡病例发生在发展中国家, 东亚是发病率最高的地区. 尽管目前全世界胃癌发病率总体较前有所下降, 但在我国, 胃癌发病率仍居消化道肿瘤发病之首^[6], 且在明确诊断时往往已经是疾病晚期.

化疗是晚期胃癌治疗的主要手段, 研究表明, 胃癌是对化疗相对敏感的肿瘤, 联合化疗可以增加疗效, 改善患者的生存质量, 并延长生存期^[7]. 但目前临床用于治疗晚期胃癌的化疗方案较多, 疗效各有差异, 且尚无全球公认的统一的标准化疗方案. 国内外多个研究显示, 奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX方案)是治疗晚期胃癌的有效方案. Luo等^[1]应用XELOX方案一线治疗晚期胃癌, 总有效率42%. Park等^[2,8]用XELOX方案一线治疗20例进展期胃癌, 结果有2例CR, 11例PR, 无进展生存期为7.5 mo, 此后进行的多中心II期临床研究, 共纳入54例进展期胃癌患者, 采用XELOX方案化疗, 结果RR为63%, 其中3例CR, 31例PR, TTP为5.8 mo, 中位OS为11.9 mo. 但总体疗效仍不令人满意, 尚需进一步优化治疗策略.

研究发现^[9,10], COX-2在胃癌、大肠癌等恶性肿瘤及其癌前病变中表达率为40%-80%, 肿瘤血管内皮及邻近肿瘤浸润部位均表达COX-2, 而在正常组织中几乎不表达. COX-2可能参与肿瘤的增殖、凋亡、血管生成及侵袭行为等, COX-2已成为治疗和预防肿瘤的一个重要靶点^[11-13]. 研究还发现, 塞来昔布作为选择性环氧化酶-2抑制剂不仅能抑制胃癌细胞增殖、新生血管生成、诱导细胞凋亡, 而且和化疗药联用后可以起协同作用, 能增加化疗药疗效, 是潜在的化疗增敏剂^[3,10]. Steinbild等^[13]的研究发现塞来昔布与希罗达联合使肿瘤血供减少, 血管通透性降低, 从而使肿瘤生长及转移能力受到抑制, 从理论上讲, 塞来昔布与希罗达联合, 既直接抗肿瘤, 又抑制肿瘤血管生成, 二者有协同作用.

■创新盘点

基于最新的细胞学实验结果, 将应用前景较好的选择性环氧化酶-2抑制剂塞来昔布联合XELOX方案治疗晚期胃癌, 目前在国内外均未见有报道.

■应用要点

本研究为进一步优化晚期胃癌的治疗策略提供了一种新的思路, 对指导临床实践有一定的应用前景和实用价值.

■名词解释

手足综合征(HFS):

手掌-足底感觉迟钝或化疗引起的肢端红斑,是一种皮肤毒性,主要发生于受压区域,肿瘤病人在接受化疗或分子靶向治疗的过程中可出现,特征表现为麻木、感觉迟钝、感觉异常、麻刺感、无痛感或疼痛感,皮肤肿胀或红斑,脱屑、皲裂、硬结样水泡或严重的疼痛等。

表 2 试验组和对照组疗效和生活质量比较 (n)

分组	n	客观疗效					生活质量				
		CR	PR	SD	PD	RR n(%)	DCR	改善	稳定	下降	总获益 n(%)
试验组	24	2	10	10	2	12(50.0)	22(91.7)	11	9	4	20(83.3)
对照组	23	1	8	6	8	9(39.1)	15(65.2)	7	6	10	13(56.5)
χ^2 值						0.561	4.905				4.037
P值						0.454	0.027				0.045

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; RR: 有效率; DCR: 疾病控制率.

表 3 试验组和对照组毒副反应比较 (n)

分组	粒细胞降低	贫血	血小板降低	恶心呕吐	腹泻	手足综合征	神经毒性
试验组(n = 24)							
I级毒性	7	9	4	8	7	2	9
II级毒性	5	2	1	2	2	1	4
III级毒性	2	0	1	1	0	0	0
IV级毒性	0	0	0	0	0	0	0
合计(n, %)	14(58.3)	11(45.8)	6(25.0)	11(45.8)	9(37.5)	3(12.5)	13(54.2)
对照组(n = 23)							
I级毒性	6	8	3	7	5	5	8
II级毒性	4	1	2	3	2	4	3
III级毒性	2	0	0	0	1	0	1
IV级毒性	0	0	0	0	0	0	0
合计(n, %)	12(52.2)	9(39.1)	5(21.7)	10(43.5)	8(34.8)	9(39.1)	12(52.2)
χ^2 值	0.180	0.216	0.070	0.026	0.038	4.381	0.022
P值	0.671	0.642	0.792	0.871	0.846	0.036	0.882

另据文献报道^[14,15], COX-2的高表达可促进多药耐药(MDR)的发生,因此抑制COX-2可能是克服化疗多药耐药的途径之一.

本研究显示, XELOX方案加塞来昔布后DCR、QOL和mTTP均较对照组好,也好于国内外其他单纯采用XELOX方案治疗晚期胃癌的研究结果^[1,2,8],表明塞来昔布联合XELOX方案治疗晚期胃癌可以提高疾病控制率,改善患者生活质量,并能延长疾病进展时间,初步展现了塞来昔布与化疗联合的良好应用前景.但与对照组比较,试验组并未显示出总生存的差异,可能与本研究病例数较少有关,同时也可能与后续的二线或三线治疗措施有关,尚需进一步扩大病例数进行观察研究.

在不良反应方面, Cahlin等^[12]的一项回顾性分析研究显示,塞来昔布联合卡培他滨(Xeloda)治疗晚期结直肠癌与单用卡培他滨相比较,手足综合征(HFS)发生率分别为12.5%和34.3%,同时肿瘤缓解率提高(分别为62.5%、22.8%,P<0.01),中位无疾病进展时间延长(分别为6 mo

和3 mo, P<0.02),提示塞来昔布在显示抗肿瘤活性的同时可以降低卡培他滨所致的手足综合征的发生率^[4].本研究也显示,塞来昔布的加入未明显增加不良反应,同时手足综合征的发生率明显低于对照组,其他方面的不良反应两组相似,与Cahlin等的研究结果吻合,再次提示塞来昔布可能降低手足综合征的发生率.但其作用机制尚不明,有观点认为基于HFS的病理表现,考虑是一种炎性反应,可能和环加氧酶(COX-2)过表达有关,抑制COX-2则有可能减少HFS的发生率,值得临床进一步研究证实.

总之, XELOX方案联合COX-2抑制剂塞来昔布治疗晚期胃癌可能进一步提高疾病控制率,改善患者生活质量,延长疾病进展时间,并降低手足综合征发生率,值得扩大样本量进一步深入研究.

4 参考文献

- 1 Luo HY, Xu RH, Wang F, Qiu MZ, Li YH, Li FH, Zhou ZW, Chen XQ. Phase II trial of XELOX as first-line treatment for patients with advanced gas-

- tric cancer. *Chemotherapy* 2010; 56: 94-100 [PMID: 20357440 DOI: 10.1159/000305256]
- 2 Park YH, Lee JL, Ryoo BY, Ryu MH, Yang SH, Kim BS, Shin DB, Chang HM, Kim TW, Yuh YJ, Kang YK. Capecitabine in combination with Oxaliplatin (XELOX) as a first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 623-629 [PMID: 17522863 DOI: 10.1007/s00280-007-0515-7]
- 3 Zhu FS, Chen XM, Wang YJ, Zhang X, Feng JX. [Antitumor effects of specific cyclooxygenase inhibitors combined with chemotherapeutic agents on gastric cancer cells in vitro]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2007; 29: 186-188 [PMID: 17649633]
- 4 Lin E, Morris JS, Ayers GD. Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity. *Oncology* (Williston Park) 2002; 16: 31-37 [PMID: 12520638]
- 5 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 6 Zou XM, Wang XS, Li YL, Jin ZX, Piao DX, Li XY, Huang DW, Liu WX, Zhang JG, Zhang GL, Zhang HM, Yu ZG, Zhang J, Fan D, Liu WY, Xue YW, Xu J. [Analysis of clinical characteristics of gastrointestinal cancer in Heilongjiang province, China 1998 to 2007]. *Zhonghua Weichang Waik Zazhi* 2009; 12: 577-580 [PMID: 19921567]
- 7 Ohtsu A. Chemotherapy for metastatic gastric cancer: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2008; 43: 256-264 [PMID: 18458840 DOI: 10.1007/s00535-008-2177-6]
- 8 Park YH, Kim BS, Ryoo BY, Yang SH. A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 959-963 [PMID: 16552439 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603046]
- 9 Saukkonen K, Tomasetto C, Narko K, Rio MC, Ris-
timäki A. Cyclooxygenase-2 expression and effect of celecoxib in gastric adenomas of trefoil factor 1-deficient mice. *Cancer Res* 2003; 63: 3032-3036 [PMID: 12810622]
- 10 王俊先, 张开光, 李诚, 李祥春, 王晓秋, 丁敏. COX-2与GCS在胃癌组织中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2171-2175
- 11 Futagami S, Tatsuguchi A, Hiratsuka T, Shindo T, Horie A, Hamamoto T, Ueki N, Kusunoki M, Miyake K, Gudis K, Tsukui T, Sakamoto C. Monocyte chemoattractant protein 1 and CD40 ligation have a synergistic effect on vascular endothelial growth factor production through cyclooxygenase 2 upregulation in gastric cancer. *J Gastroenterol* 2008; 43: 216-224 [PMID: 18373164 DOI: 10.1007/s00535-007-2151-8]
- 12 Cahlin C, Lönnroth C, Arvidsson A, Nordgren S, Lundholm K. Growth associated proteins in tumor cells and stroma related to disease progression of colon cancer accounting for tumor tissue PGE2 content. *Int J Oncol* 2008; 32: 909-918 [PMID: 18360718]
- 13 Steinbild S, Arends J, Medinger M, Häring B, Frost A, Dreves J, Unger C, Strecker R, Hennig J, Mross K. Metronomic antiangiogenic therapy with capecitabine and celecoxib in advanced tumor patients--results of a phase II study. *Onkologie* 2007; 30: 629-635 [PMID: 18063875 DOI: 10.1159/000110580]
- 14 Surowiak P, Materna V, Matkowski R, Szczuraszek K, Kornafel J, Wojnar A, Pudelko M, Dietel M, Denkert C, Zabel M, Lage H. Relationship between the expression of cyclooxygenase 2 and MDR1/P-glycoprotein in invasive breast cancers and their prognostic significance. *Breast Cancer Res* 2005; 7: R862-R870 [PMID: 16168133 DOI: 10.1186/bcr1313]
- 15 Patel VA, Dunn MJ, Sorokin A. Regulation of MDR-1 (P-glycoprotein) by cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* 2002; 277: 38915-38920 [PMID: 12138126 DOI: 10.1074/jbc.M206855200]

■同行评价

本文选题新颖, 将最新细胞学实验结果前景较好的选择性COX-2抑制剂塞来昔布应用于临床研究, 试验设计严密, 结果可靠。

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》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)



高脂血症性急性胰腺炎130例

丁岩冰, 路国涛, 蓝宇, 肖炜明, 阴英, 王玉欣, 乔阿会

■背景资料

胆道疾病和饮酒是急性胰腺炎(AP)两大常见病因,而高脂血症也逐渐成为AP的重要病因之一,被称之为高脂血症性急性胰腺炎(HLAP)。HLAP的发病率在我国有升高趋势,但有关HLAP患者临床特点报道相对较少,血脂水平、基础疾病等与疾病严重程度关系尚有一定争议。

丁岩冰,路国涛,肖炜明,王玉欣,乔阿会,江苏省扬州市第一人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001

路国涛,蓝宇,阴英,北京大学第四临床医学院 北京积水潭医院消化内科 北京市 100035

丁岩冰,博士,硕士生导师,主任医师,主要从事消化系常见基础疾病及内镜诊治方面的研究。

作者贡献分布:丁岩冰与路国涛对本文所作贡献均等;此课题由蓝宇、丁岩冰及路国涛设计;研究过程由路国涛、王玉欣及乔阿会操作完成;数据分析由蓝宇、丁岩冰、路国涛、肖炜明及阴英完成;本论文写作由丁岩冰、蓝宇及路国涛完成。

通讯作者:蓝宇,主任医师,教授,100035,北京市西城区新街口东街31号,北京大学第四临床医学院,北京积水潭医院消化科。lanyu-mail@sohu.com

收稿日期:2012-12-10 修回日期:2013-01-09

接受日期:2013-01-11 在线出版日期:2013-01-28

Clinical features of hyperlipidemic acute pancreatitis: An analysis of 130 cases

Yan-Bing Ding, Guo-Tao Lu, Yu Lan, Wei-Ming Xiao, Ying Yin, Yu-Xin Wang A-Hui Qiao

Yan-Bing Ding, Guo-Tao Lu, Wei-Ming Xiao, Yu-Xin Wang, A-Hui Qiao, Department of Gastroenterology, Yangzhou No.1 People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Guo-Tao Lu, Yu Lan, Ying Yin, Department of Gastroenterology, the Fourth Clinical Medical College of Peking University; Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Correspondence to: Yu Lan, Professor & Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Fourth Clinical Medical College of Peking University; Beijing Jishuitan Hospital, 31 Xinjiekou East Road, Xicheng District, Beijing 100035, China. lanyu-mail@sohu.com

Received: 2012-12-10 Revised: 2013-01-09

Accepted: 2013-01-11 Published online: 2013-01-28

Abstract

AIM: To summarize and analyze the clinical features of hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP).

METHODS: Clinical data for patients with HLAP treated at our hospital from January 2006 to September 2012 were analyzed retrospectively. The clinical characteristics of HLAP were statistically analyzed. One hundred patients with acute biliary pancreatitis (ABP) were enrolled as controls.

RESULTS: A total of 102 HLAP patients (130 onsets) were enrolled in this study, accounting for 17.4 % of all AP patients. Patients with severe HLAP accounted for 23.1% of all HLAP patients. The mean age and percentage of patients with a serum amylase level greater than 3 times the upper limit of normal were significantly lower in HLAP patients than in ABP patients (both $P < 0.05$); however, HLAP patients were more likely to be associated with underlying metabolism syndrome and history of acute pancreatitis (both $P < 0.05$). The percentage of patients with a serum amylase level greater than 3 times the upper limit of normal was lower in HLAP patients with a TG level greater than or equal to 11.30 mmol/L than in HLAP patients with a TG level between 5.65-11.30 mmol/L (23.4% vs 41.5%, $P < 0.05$), but there were no significant differences in the proportion of severe cases (21.7% vs 28.6%, $P > 0.05$), hospitalization time ($13.1 \text{ d} \pm 6.2 \text{ d}$ vs $14.4 \text{ d} \pm 7.9 \text{ d}$, $P > 0.05$), and duration of abdominal pain ($2.43 \text{ d} \pm 1.6 \text{ d}$ vs $2.08 \text{ d} \pm 1.8 \text{ d}$, $P > 0.05$) between HLAP patients with different TG levels.

CONCLUSION: Low age of disease onset, male predominance, close relationship with metabolism syndrome, easy to recur, and unobvious increase in serum amylase are main clinical features of HLAP. Serum TG levels do not correlate with the severity of HLAP.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Hyperlipidemia; Hyperlipidemic acute pancreatitis; Clinical characteristics

Ding YB, Lu GT, Lan Y, Xiao WM, Yin Y, Wang YX, Qiao AH. Clinical features of hyperlipidemic acute pancreatitis: An analysis of 130 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(3): 266-271

摘要

目的: 总结分析高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)患者的临床特点。

方法: 对2006-01/2012-09月住院诊治的HLAP

■同行评议者
谭晓冬,教授,中国医科大学附属盛京医院



患者进行回顾性分析, 对其临床资料等进行统计分析, 并选择100例胆源性急性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)患者作为对照组进行对比。

结果: 共102例患者130次发生HLAP, 占全部急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者的17.4%。重症患者占23.1%。HLAP患者发病年龄、血清淀粉酶>3倍正常值比例均低于均高于ABP患者($P<0.05$), 而糖尿病、脂肪肝、既往AP发作史比例均高于ABP组($P<0.05$)。甘油三酯(triglyceride, TG) $\geq 11.30 \text{ mmol/L}$ 的HLAP患者血清淀粉酶>3倍正常值比例低于TG值5.65-11.30 mmol/L的患者(23.4% vs 41.5%, $P<0.05$), 而重症HLAP比例、住院时间、腹痛持续时间无统计学差异($P>0.05$)。

结论: HLAP患者发病年龄低、男性多见, 多有代谢综合症表现, 具有显著的复发性趋势, 血清淀粉酶增高不明显, TG水平与临床严重程度不相关。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 急性胰腺炎; 高脂血症; 急性高脂血症性胰腺炎; 临床特点

丁岩冰, 路国涛, 蓝宇, 肖炜明, 阴英, 王玉欣, 乔阿会. 高脂血症性急性胰腺炎130例. 世界华人消化杂志 2013; 21(3): 266-271
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/266.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的急重症之一, 胆道疾病和饮酒是两大常见病因, 而高脂血症(hyperlipidemia, HL)也逐渐成为AP的重要病因之一, 被称之为高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)。随着生活方式和环境的改变, HLAP的发病率在我国有升高趋势, 但有关HLAP患者临床特点报道较少, 鉴于此, 本研究对扬州市第一人民医院2006-01/2012-10诊治的130例HLAP患者进行回顾性分析, 探讨其临床特点, 以期进一步提高临床医师对此类疾病的认知程度。

1 材料和方法

1.1 材料 2006-01/2012-09于扬州市第一人民医院住院诊治的130例HLAP患者被纳入研究。HLAP诊断标准: (1)符合《中国急性胰腺炎诊

治指南》的AP诊断标准^[1]; (2)血清甘油三酯(triglyceride, TG)值 $\geq 11.30 \text{ mmol/L}$ 或血清TG值5.65-11.30 mmol/L但血清呈乳状者并排除急性胰腺炎的其他致病因素如胆道结石、Oddi括约肌功能障碍等; (3)血清淀粉酶正常或增高水平<3倍正常值的患者, 依据临床腹痛等症状及CT和MRI影像学表现诊断。排除标准: (1)合并胰腺癌; (2)入院72 h内未完善血脂检查。HLAP严重程度诊断标准参考《中国急性胰腺炎诊治指南》标准^[1]。

1.2 方法 通过查阅病历, 记录如下资料: (1)患者的基本资料: 性别、年龄等; (2)血清TG水平; (3)腹痛缓解时间; (4)HLAP患者糖尿病、高血压病等基础疾病状况; (5)住院时间等资料, 将HLAP患者分为TG值 $\geq 11.30 \text{ mmol/L}$ 和血清TG值为5.65-11.30 mmol/L但血清呈乳状者两组, 分析比较两组患者的临床特点, 同时选取2009-2010年入院诊治的100例胆源性急性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)患者作为对照组, 将两组患者临床特点进行对比。

统计学分析 计数资料间比较采用 χ^2 检验, 计量资料间采用t检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。所有数据均在Windows下应用SPSS16.0系统进行统计学处理。

2 结果

2.1 病因构成比 2006-01/2012-09期间我院共收治AP患者745例, 其中HLAP 102例130次发生, 占AP 17.4%。2006-2012年(2012年截止至09-30)HLAP历年病因构成比依次为15.9%、16.2%、10.4%、15.8%、14.9%、17.3%、28.4%, 2012年HLAP病因构成比明显高于往年($P<0.05$, 图1)。

2.2 基本资料 130例HLAP男88例, 女42例, 男女比为2.1:1。年龄18-67岁, 平均年龄41.3岁 \pm 9.7岁。对照组ABP患者男51例, 女49例, 男女比为1:1, 年龄19-92岁, 平均年龄61.9岁 \pm 15.8岁, 两组患者具体年龄分布见图2。与ABP组相较, HLAP患者平均发病年龄、血清淀粉酶>3倍正常值比例均低于ABP组($P<0.05$), 而糖尿病、既往AP发作史、发病前明确知晓高脂血症病史、脂肪肝比例显著高于ABP组($P<0.05$, 表1)。

2.3 疾病严重程度及并发症 130例HLAP患者中重症30例(23.1%), 轻症100例(77.9%)。其中6例合并肺部感染(4.6%)、4例合并急性呼吸窘

■研发前沿
 HLAP患者的特殊治疗方式一直是目前国内外临床研究的热点, 多集中于血浆置换、低分子肝素联合小剂量胰岛素等治疗方式对疾病预后的影响, 多见于病例介绍, 缺乏大宗临床随机对照研究证据, 仍需进一步探讨相关治疗的有效性及安全性。

■ 相关报道

Kimura等动物实验结果显示, 血清TG水平呈剂量依赖性对AP产生病理损伤, 邹晓平等研究提示血TG水平升高与Ranson分值呈正相关, 但马应杰等、Balachandra等分析认为HLAP患者TG水平与CT分级、血清淀粉酶水平、APACHE II评分、AP并发症等无相关性。

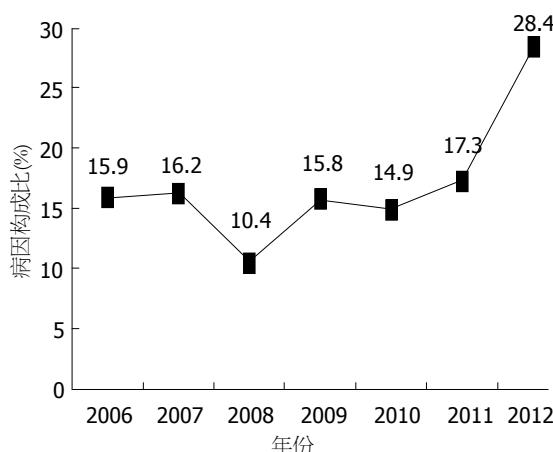


图1 历年HLAP占AP患者病因构成比趋势图.

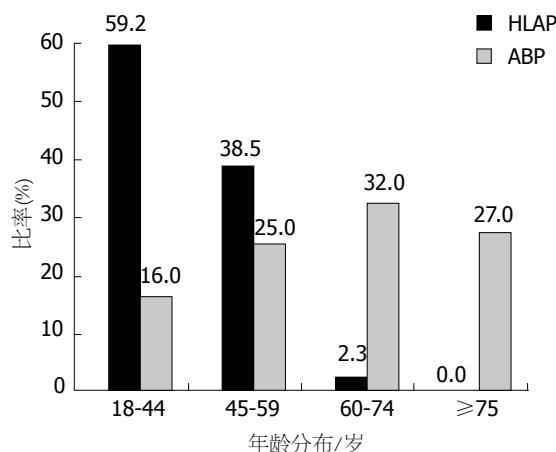


图2 HLAP、ABP患者不同年龄阶段分布图.

表1 HLAP、ABP两组患者临床特点对比 n(%)

	HLAP患者	ABP患者	P值
男	88(67.7)	51(51.0)	0.014
平均年龄/岁	41.3 ± 9.7	61.9 ± 15.8	0.000
糖尿病	42(32.3)	12(12.0)	0.001
高血压病	25(19.2)	22(22.0)	0.599
高脂血症	54(41.5)	5(5.0)	0.000
脂肪肝	89(68.4)	12(12.0)	0.000
反复AP发作史	42(32.3)	12(12.0)	0.001
血清淀粉酶>3倍正常值	40(30.8)	95(95.0)	0.000
重症胰腺炎	30(23.1)	26(26.0)	0.232

HLAP: 高脂血症性急性胰腺炎; ABP: 胆源性急性胰腺炎; AP: 急性胰腺炎。

迫综合征(3.1%)、2例合并假性囊肿(1.5%)、1例合并多器官功能衰竭(0.8%)。与轻症HLAP相比, 重症HLAP血清淀粉酶>3倍正常值的比例较低($P<0.05$)。HLAP严重程度与血TG水平、性别、糖尿病、高血压病、脂肪肝、年龄、既往HLAP发作史等无相关性($P>0.05$, 表2)。

2.4 血脂水平与疾病临床特点关系 130例HLAP患者中TG值5.65-11.30 mmol/L之间者53例(40.8%), TG值≥11.30 mmol/L者77例(49.2%)。77例TG≥11.30 mmol/L HLAP患者血清淀粉酶>3倍正常值的比率低于TG值5.65-11.30 mmol/L之间的HLAP患者($P<0.05$), 而糖尿病患病率较高($P<0.05$)。高血压病、既往AP发作史、入院后腹痛持续时间、住院时间等两组间对比无统计学差异($P>0.05$, 表3)。

2.5 治疗及预后 所有轻症患者入院后均常规予以禁食、胃肠减压、生长抑素、液体复苏、抑酸等治疗, 重症患者在上述治疗基础上加用肠

表2 轻型、重型HLAP患者临床特点对比 n(%)

	轻症HLAP	重症HLAP	P值
男	70(70.0)	18(60.0)	0.304
平均年龄/岁	41.6 ± 9.6	40.4 ± 10.2	0.550
TG≥11.30 mmol/L	58(58.0)	19(63.3)	0.602
糖尿病	32(32.0)	10(33.3)	0.891
高血压病	20(20.0)	5(16.7)	0.685
脂肪肝	69(69.0)	20(66.7)	0.406
HLAP发作史	33(33.0)	7(23.3)	0.758
血清淀粉酶>3倍正常值	33(33.0)	7(23.3)	0.048
住院时间/d	20.8 ± 9.8	11.5 ± 0.5	0.000

HLAP: 高脂血症性急性胰腺炎; ABP: 胆源性急性胰腺炎; TG: 甘油三酯。

内营养、低分子肝素等治疗, 其中2例重症患者行CT引导下腹腔脓肿穿刺引流术, 1例重症患者予以低分子肝素联合胰岛素治疗, 部分患者病程后期予以贝特类药物降脂治疗。130例患者中死亡1例(0.8%), 病因为多器官功能衰竭。无患者进行手术治疗, 无患者进行血浆置换治疗。130例患者中出院前TG值均低于5.65 mmol/L。

3 讨论

急性胰腺炎病因复杂, 有胆道结石、酒精、手术创伤、病毒感染等, 自Klatskin等^[2]于1952年报道第一例高脂血症导致急性胰腺炎反复发作后, 高脂血症已成为胆源性和酒精性之后最常见AP诱因。目前认为高脂血症导致AP的发生系由TG所致, 而与胆固醇、低密度脂蛋白无关。研究表明, AP患者约12%-38%合并存在高脂血症^[3], 当TG为5.65-11.30 mmol/L且血清非乳状时或TG为1.70-5.64 mmol/L时, 高TG血症不构成

表 3 不同血脂水平患者资料对比(%)

	TG≥11.30 mmol/L	5.65 mmol/L≤TG<11.30 mmol/L	P值
男	57(74.0)	31(58.5)	0.063
平均年龄/岁	41.0±9.1	41.8±10.8	0.633
糖尿病	32(41.6)	10(18.9)	0.007
反复HLAP发作史	24(31.2)	18(34.0)	0.738
高血压病	14(18.2)	11(20.8)	0.715
脂肪肝	50(64.9)	39(73.6)	0.167
痛风	1(1.3)	1(1.9)	0.561
重症胰腺炎	18(28.6)	10(21.7)	0.420
住院时间/d	13.1±6.2	14.4±7.9	0.301
血清淀粉酶>3倍正常值	18(23.4)	22(41.5)	0.004
腹痛持续时间/d	2.43±1.6	2.08±1.8	2.232
并发症	7(9.1)	4(7.5)	0.800

HLAP: 高脂血症性急性胰腺炎; TG: 甘油三酯。

AP的病因, 而当TG≥11.30 mmol/L时, 则可能诱发AP^[4]。目前国内将血TG≥11.30 mmol/L或血TG介于5.65-11.30 mmol/L之间但血清呈乳状的AP定义为HLAP。高脂血症导致AP的确切机制目前尚不明确, 研究认为有以下3种作用途径^[5,6]: (1)直接损伤作用: 在胰腺内以及胰腺周围, 脂肪酶可以水解TG为游离脂肪酸, 从而直接对胰腺泡细胞产生毒性损伤; (2)微循环障碍: 高TG血症导致全身血液粘稠度增高, 形成微循环障碍, 进而导致胰腺炎组织缺血坏死; (3)胰蛋白酶原激活: TG分解产物使得胰蛋白酶原激活加速, 从而加重胰腺泡的自身消化和损害。

目前关于HLAP占AP的比例报道不一。Fortson等^[7]的研究显示, 约1.4%-1.5%的高TG血症患者发生胰腺炎, 而高TG血症在AP病因中占1.3%-3.8%, 希腊学者Athyros等^[8]调查结果显示6年246例住院AP患者中HLAP占6.9%; Gullo等^[9]对德国、匈牙利、法国、意大利和希腊等欧洲五国的流行病学调查资料显示1 068例AP中HLAP占2.8%。国外AP中HLAP比例低于国内报道。台湾地区^[10]曾报道HLAP占AP比例为12.3%, 有学者^[11]通过综合国内多中心回顾性研究6 223例AP患者中HLAP占12.6%, 南方高于北方, 达14.1%。本组资料显示, HLAP占所有AP患者比例17.4%, 与我国既往报道数据相近^[11,12], 而2012年HLAP病因构成比显著增高, 提示HLAP患病有增长趋势。

本研究提示, 与ABP患者相比, HLAP患者虽发病年龄较低, 但糖尿病、脂肪肝高于ABP组患者, 与既往研究^[7]相似, 且血TG≥11.30

mmol/L组患者糖尿病患病率显著高于血TG值5.65-11.30 mmol/L之间的患者($P<0.05$), 结合患者自身存在高脂血症, 故认为HLAP患者与代谢综合征关系较为密切。需要关注的是HLAP患者发病年龄较低, 且54例(41.5%)患者发病前明确知晓罹患高脂血症病史, 提示此类患者在HLAP发病前未能有效控制血脂水平, 从而导致HLAP发生或反复发生。因此在临床工作中, 需对高脂血症患者进行HLAP疾病知识教育, 强化严格控制血脂水平观念, 尽可能减低HLAP发生或复发。此外, 研究提示, 糖尿病患者AP发生率高于非糖尿病的患者^[13], 且AP患者中的糖尿病患者的疾病严重程度、住院时间等亦显著高于非糖尿病患者^[14]。本研究结果显示HLAP患者糖尿病发病率较高, 同既往研究结果相似^[7], 糖尿病与HLAP疾病严重程度及预后无相关性, 考虑同本研究样本量较小相关, 有待于进一步研究。

本组资料提示, 同ABP患者相较, HLAP患者血清淀粉酶>3倍正常值比率较低, 且重症HLAP及TG≥11.30 mmol/L者尤甚, 临床诊断主要依据腹痛等临床症状及CT和/MRI等影像学表现, 与既往研究结果^[7]相似, 此临床现象可能与血液中高TG水平干扰淀粉酶活性测定有关, 血脂水平越高, 干扰愈加严重。因故, 血清淀粉酶显著增高对临床HLAP诊断价值有限, 临床工作中不能仅仅依据淀粉酶正常或增高低于正常值3倍而否定HLAP的存在, 需要及时通过检测血清TG水平及CT等影像学表现进行诊断, 以免造成HLAP患者误诊漏诊。

目前血清TG水平与疾病严重程度相关性

■创新盘点
目前关于HLAP的报道日渐增多, 但临床样本量相对较小。本文较为系统地对HLAP患者的自身临床特点进行总结分析, 并与胆源性急性胰腺炎患者对比, 着重分析不同疾病程度、不同血脂水平患者之间临床特点的差异性, 对临床有一定的参考价值。

■应用要点

本研究提示血脂水平与HLAP疾病严重程度无直接关系。同ABP患者相较，HLAP患者血清淀粉酶 >3 倍正常值比率较低，且重症HLAP及TG ≥ 11.30 mmol/L者尤甚，提示临床工作中不能仅仅依据淀粉酶正常或增高低于正常值3倍而否定HLAP的存在，需要及时通过检测血清TG水平及CT等影像学表现进行诊断，以免造成HLAP患者误诊漏诊。

尚存在争议，各项研究结果不一。Kimura等^[15]动物实验结果显示，血清TG水平呈剂量依赖性对AP产生病理性损伤，邹晓平等^[16]研究提示血清TG水平升高与Ranson分值呈正相关，但马应杰等^[17]、Balachandra等^[18]分析认为HLAP患者TG水平与CT分级、血清淀粉酶水平、APACHEII评分、AP并发症等无相关性，本研究结果显示TG ≥ 11.30 mmol/L血清TG水平与疾病严重程度无相关($P>0.05$)，与马应杰等^[17]研究结果相似，暂无明确依据提示血清TG水平可以作为评估HLAP严重程度的预测指标。

对于HLAP患者的治疗，除常规予以禁食、胃肠减压、生长抑素、液体复苏、抑酸等治疗外，尚可应用肠内肠外营养、低分子肝素联合胰岛素、血浆置换、降脂治疗等方式治疗。Jain等^[19]研究提示，长期服用贝特类药物可以稳定血清TG水平，同时有效降低HLAP复发率。而低分子肝素联合胰岛素有效减低HLAP患者TG水平、缓解腹痛症状多见于病例报道^[4,20,21]，尚缺少多中心随机对照研究，需要警惕的是低分子肝素有导致上消化道出血的风险，对于重症HLAP患者使用低分子肝素，其安全性有待商榷。血浆置换的应用及其临床效应已被临床研究^[22,23]所证实，但亦有相关研究^[24]提示血浆置换并未减少HLAP患者的死亡率和并发症率，甚至可能导致胰腺炎病情复杂化、延长住院时间，此外，是否所有患者均需要进行血浆置换、血浆置换的时机、血浆置换的天数等问题都尚需要进一步讨论和研究。肠内肠外营养在AP患者中起到不可或缺的治疗作用，但对于HLAP患者而言，脂肪乳的使用需谨慎，目前认为^[6,25]血TG值在1.7-3.4 mmol/L者，可使用脂肪乳，应用过程中同时需检测血TG水平，必要时停用。

总之，本研究提示，HLAP患者发病年龄低、男性多见，多有糖尿病、脂肪肝等基础病史，具有显著的复发性趋势。血清TG水平与临床严重程度不相关。临床工作中需加强高脂血症患者血脂水平管理，以减少HLAP发病率。

4 参考文献

- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). 胃肠病学 2004; 9: 110-112
- Klatskin G, Gordon M. Relationship between relapsing pancreatitis and essential hyperlipidemia. *Am J Med* 1952; 12: 3-23 [PMID: 14902850 DOI: 10.1016/0002-9343(52)90164-2]
- Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 783-791 [PMID: 2269517]
- Berger Z, Quera R, Poniachik J, Oksenberg D, Guerrero J. [heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Experience of 5 cases]. *Rev Med Chil* 2001; 129: 1373-1378 [PMID: 12080874]
- 石小举, 王广义, 刘亚辉, 王英超, 刘凯. 高脂血症性胰腺炎的治疗. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 949-952
- 陈小燕, 李兆申. 急性胰腺炎患者脂肪乳的临床应用. 世界华人消化杂志 2005; 13: 877-879
- Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134-2139 [PMID: 8540502]
- Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL, Vasiliadis TV, Bouloukos VI, Kontopoulos AG, Eugenidis NP. Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 472-475 [PMID: 11907366 DOI: 10.1097/00004836-200204000-00020]
- Gullo L, Migliori M, Oláh A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, Lankisch P, Beger H. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002; 24: 223-227 [PMID: 11893928 DOI: 10.1097/00006676-200204000-00003]
- Chang MC, Su CH, Sun MS, Huang SC, Chiu CT, Chen MC, Lee KT, Lin CC, Lin JT. Etiology of acute pancreatitis—a multi-center study in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1655-1657 [PMID: 14571809]
- 急性胰腺炎协作组. 中国6223例急性胰腺炎病因及病死率分析. 胰腺病学 2006; 6: 321-325
- 吴河水, 张磊, 王春友, 黄鹏, 郭兴军, 熊炯忻. 高脂血症性胰腺炎的诊治：附46例分析. 中国普通外科杂志 2006; 15: 813-815
- Girman CJ, Kou TD, Cai B, Alexander CM, O'Neill EA, Williams-Herman DE, Katz L. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 766-771 [PMID: 20649628 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01231.x]
- Shen HN, Chang YH, Chen HF, Lu CL, Li CY. Increased risk of severe acute pancreatitis in patients with diabetes. *Diabet Med* 2012; 29: 1419-1424 [PMID: 22506974 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03680.x]
- Kimura W, Mössner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1996; 20: 177-184 [PMID: 9013278 DOI: 10.1007/BF02803766]
- 钱铖, 刘明东, 邹晓平. 高脂血症性急性胰腺炎的临床特征. 中华胰腺病杂志 2009; 9: 89-91
- 马应杰, 冯素平, 方立峰, 贾克丽, 郭云霞, 曾建生, 付真烈. 高脂血症性急性胰腺炎患者血脂及临床分析. 临床内科杂志 2005; 22: 120-122
- Balachandra S, Virlos IT, King NK, Siriwardana HP, France MW, Siriwardena AK. Hyperlipidaemia and outcome in acute pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 156-159 [PMID: 16451286 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2005.00645.x]
- Jain P, Rai RR, Udwat H, Nijhawan S, Mathur A. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2642-2643 [PMID: 17552020]
- Alagözlü H, Cindoruk M, Karakan T, Unal S. Heparin and insulin in the treatment of hypertriglyceridemia-induced severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 931-933 [PMID: 16670939 DOI: 10.1007/s10620-005-9006-z]
- Monga A, Arora A, Makkar RP, Gupta AK. Hyper-

- triglyceridemia-induced acute pancreatitis--treatment with heparin and insulin. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22: 102-103 [PMID: 12839385]
- 22 Chen JH, Yeh JH, Lai HW, Liao CS. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2272-2274 [PMID: 15259080]
- 23 Kohli RS, Bleibel W, Shetty A, Dhanjal U. Plasmaapheresis in the treatment of hypertriglyceridemic pancreatitis with ARDS. *Dig Dis Sci* 2006; 51:

- 2287-2291 [PMID: 17120148 DOI: 10.1007/s10620-006-9315-x]
- 24 Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 984-991 [PMID: 19293788 DOI: 10.1038/ajg.2009.27]
- 25 周亚魁, 史海安, 何跃明, 贺银成, 黄昌洲, 杨先勇, 曹军, 王正元. 重症胰腺炎病人对静脉输注脂肪乳剂耐受性的临床研究. 中华消化杂志 1999; 19: 35-37

■同行评价
该文为7余年数据的回顾性总结, 数据较详实, 统计无误, 有一定代表性, 对临床诊疗有一定参考价值.

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》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (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.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.

胰周动脉超选择插管法灌注自体骨髓干细胞治疗糖尿病患者24例

刘源, 何春水, 刘洋, 张丽峰, 曾伟, 陈秋

■背景资料

自体骨髓干细胞移植治疗糖尿病被认为是具有较好前景的治疗手段。通常认为经胰腺供血动脉将干细胞移植到胰腺是较为理想的移植部位, 但胰腺动脉细小, 变异多, 超选择插管技术耗时、难度大, 能否作为一个常规干细胞移植手段应用到临床, 还需进一步研究。

刘源, 何春水, 刘洋, 张丽峰, 曾伟, 成都中医药大学附院血管外科介入治疗中心 四川省成都市 610072

陈秋, 成都中医药大学附院内分泌科 四川省成都市 610072
作者贡献分布: 刘源与何春水对本文所作贡献均等; 此课题由刘源与何春水设计; 研究过程由刘源、何春水、刘洋、张丽峰、曾伟及陈秋操作完成; 其中陈秋负责临床病例纳入、观察及数据收集; 本论文写作由刘源完成。

通讯作者: 何春水, 教授, 610072, 四川省成都市十二桥路39号, 成都中医药大学附院血管外科介入治疗中心. chunshuihe@msn.com

电话: 028-87783959

收稿日期: 2012-11-25 修回日期: 2013-01-10

接受日期: 2013-01-11 在线出版日期: 2013-01-28

Superselective peripancreatic arterial catheterization for infusion of autologous bone stem cells in diabetic patients: An analysis of 24 cases

Yuan Liu, Chun-Shui He, Yang Liu, Li-Feng Zhang, Wei Zeng, Qiu Chen

Yuan Liu, Chun-Shui He, Yang Liu, Li-Feng Zhang, Wei Zeng, Vascular Surgery and Interventional Radiology Center, Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Qiu Chen, Endocrine Department, Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Chun-Shui He, Professor, Vascular Surgery and Interventional Radiology Center, Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 39 Shierqiao Road, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. chunshuihe@msn.com

Received: 2012-11-25 Revised: 2013-01-10

Accepted: 2013-01-11 Published online: 2013-01-28

Abstract

AIM: To evaluate the safety and feasibility of superselective peripancreatic arterial catheterization for infusion of autologous bone marrow stem cells in diabetic patients.

METHODS: A total of 24 patients with diabetes mellitus underwent celiac trunk, hepatic artery and splenic artery angiography, and peripancreatic arteries, which origin from these arteries, were carefully evaluated. One of these peripan-

creatic arteries was superselectively catheterized with a coaxial microcatheter. After the microcatheter reached the peripancreatic artery, autologous bone marrow stem cells were slowly injected into the artery transcatetherly. For distorted or small peripancreatic arteries that made catheterization difficult, balloon-assisted infusion of autologous bone marrow stem cells was utilized. Success rate, time required for the procedure and complications were evaluated.

RESULTS: Superselective peripancreatic arterial catheterization was successful in 23 of 24 patients, with a success rate of 95.8%. Superselective catheterization of the dorsal pancreatic artery was performed in 7 cases, the great pancreatic artery in 8 cases, the caudal pancreatic artery in 4 cases and the pancreatic artery supplying pancreatic head in 4 cases. The patient with the failed procedure was converted to balloon-assisted infusion of stem cells. Complications such as spasm, perforation, dissection, vascular occlusion and thrombosis were not observed. The time required for the procedure ranged from 25 to 190 min, with a median value of 55 min.

CONCLUSION: Superselective peripancreatic arterial catheterization is a safe and feasible method for infusion of autologous bone marrow stem cells in diabetic patients.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Peripancreatic arterial; Superselective catheterization; Diabetes mellitus; Autologous bone marrow stem cells; Transplant

Liu Y, He CS, Liu Y, Zhang LF, Zeng W, Chen Q. Superselective peripancreatic arterial catheterization for infusion of autologous bone stem cells in diabetic patients: An analysis of 24 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(3): 272-277

摘要

目的: 探讨在糖尿病患者中采用胰周动脉超

■同行评议者
门秀丽, 教授, 河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学教研室



选择插管法用于灌注自体骨髓干细胞的安全性、可行性。

方法: 对24例糖尿病患者, 首先行腹腔干、肝动脉、脾动脉造影, 仔细观察、评价胰周动脉情况。然后以同轴微导管对目标胰周动脉进一步行超选择插管。成功后, 经导管缓慢注入含自体骨髓干细胞的分离液。对于胰周动脉扭曲、细小, 插管困难者, 采用球囊辅助下灌注自体骨髓干细胞的分离液的方法。观察超选择插管成功率、花费时间及相关并发症。

结果: 全部24例患者中, 23例成功完成胰周动脉超选择插管, 成功率95.8%。其中, 胰背动脉超选择插管7例, 胰大动脉8例, 胰尾动脉4例, 胰头周围血管4例。1例失败患者, 改行球囊辅助下灌注干细胞治疗。全部患者未出现血管痉挛、穿孔、动脉夹层、血管闭塞、血栓形成等并发症。插管花费时间25-190 min, 中位时间55 min。

结论: 本研究初步提示胰周动脉超选择插管是一种注入自体骨髓干细胞安全、可行的方法。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 胰周动脉; 超选择插管; 糖尿病; 自体骨髓干细胞; 移植

刘源, 何春水, 刘洋, 张丽峰, 曾伟, 陈秋. 胰周动脉超选择插管法灌注自体骨髓干细胞治疗糖尿病患者24例. 世界华人消化杂志 2013; 21(3): 272-277

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/272.asp>

0 引言

糖尿病已成为严重危害人类健康的主要疾病之一, 传统的口服降糖药和胰岛素治疗不能从根本上治愈糖尿病, 也不能完全阻止其并发症的发生和进展。近年来自体骨髓干细胞移植治疗糖尿病被认为是具有较好前景的治疗手段^[1-6]。自体骨髓干细胞在体外培养、分离后移植到体内的部位有肝脏、脾脏、胰腺, 其中胰腺被认为是较好的移植部位, 但供应胰腺的胰周动脉血管细小、迂曲, 介入医师对该类血管插管的经验较少, 插管技术难度较大。本文主要讨论经胰腺周围动脉超选择插管途径灌注自体骨髓干细胞在介入操作上的技术要点及安全性、可行性。

1 材料和方法

1.1 材料 2010-3/2011-04, 在我院愿意接受自体

骨髓干细胞移植的糖尿病患者共24例, 男13例, 女11例, 年龄13-62岁, 中位年龄54岁。全部患者中, 1型糖尿病2例, 2型糖尿病22例, 糖尿病病史1-21年, 体质指数18.9-30.1(23.14 kg/m²±4.42 kg/m²), 治疗前空腹血糖8.33 mmol/L±2.37 mmol/L, 糖化血红蛋白(HbA1c) 8.07%±2.93%, 空腹胰岛素(fasting serum lisulin, FINS)5.04 mIU/L±2.47 mIU/L, 餐后2 h(2 h INS)19.77 mIU/mL±7.96 mIU/mL。所有患者均已经接受了胰岛素联合至少一种口服降糖药治疗, 包括二甲双胍、噻唑烷二酮类、磺脲类, 治疗前胰岛素用量为43-69 U/d(50.6 U/d±8.03 U/d)。术前行心电图、胸片、凝血、生化等检查, 排除绝对禁忌症, 并取得患者知情同意。术前患者口服降糖药物及饮食、运动治疗方案尽可能保持不变; 移植前6-12 h行双腹股沟、大腿、下腹部备皮。

1.2 方法

1.2.1 骨髓血采集与分离: 患者术前3 d皮下注射集落细胞刺激因子, 刺激骨髓造血细胞。手术当天先在外科无菌手术室接受骨髓穿刺, 多点穿刺双侧髂后上嵴或髂前上棘, 首次抽取骨髓0.5 mL行骨髓学和病原学检测, 继之用10 mL肝素注射器抽取骨髓血100-120 mL, 要求在60 min内完成。将采集的骨髓血送干细胞分离室, 进行骨髓细胞分离、洗涤, 最后用生理盐水稀释单个核细胞悬液至20-30 mL, 进行细胞计数、活性检测。整个操作过程严格实施无菌操作。

1.2.2 骨髓干细胞移植: 在自体骨髓干细胞分离、培养工作进行中, 根据实验室进度, 患者在骨髓干细胞培养成功前1 h左右被送往介入手术室进行胰周动脉超选择插管手术, 准备灌注自体骨髓干细胞。血管造影设备为西门子落地式X线C型臂数字化平板探测器心血管造影系统(AXIOM Artis dFA)。患者先经股动脉入路行腹腔干数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA), 造影剂速率4 mL/s, 总量16 mL, 观察脾动脉、肝总动脉走行及分支情况, 并初步观察、评价胰周动脉情况, 包括胰背动脉、胰横动脉、胰大动脉、胰尾动脉等。然后进一步分别行脾动脉和/或肝总动脉造影, 速率4 mL/s, 总量8 mL, 再次仔细确认胰周动脉开口及胰腺染色情况。根据患者胰周动脉起源、管径、走行等特点, 选择管径较粗的胰周动脉作为目标动脉进行超选择插管。超选择插管时, 根据目标血管开口及走行, 适当调整球管投照方向, 使得目标血管开口部位能够清楚显示, 便于操纵导丝。

■研发前沿

微导管超选择插管技术在肝、肺肿瘤性病变及神经介入等方面应用较多, 但由于胰腺血管的特殊性及临床工作中较少用到胰腺动脉超选择插管技术, 介入医师大多缺乏该部位的超选择插管手术操作经验。

■相关报道

相关研究提示胰腺周围动脉起源较为广泛, 变异多, 走行迂曲, 但主要供血动脉如胰大动脉、胰背动脉、胰横动脉等均可经增强CT或数字减影血管造影(DSA)显示。



■创新盘点

本研究介绍了以微导管超选择插管的技术在胰周动脉的具体应用，并提出对于插管失败的患者，可采用球囊辅助的方法移植干细胞。

进入目标血管。通常选用SP微导管(Terumo公司)，以同轴方式进行。以微导管插管成功后，以0.5-1.0 mL/s流速、2-3 mL总量进行造影，证实有胰腺实质染色后，固定微导管，经微导管缓慢注入自体骨髓干细胞分离液，然后撤出导管及鞘，结束手术。术后患者平卧休息，并监测生命体征情况。对于胰周动脉扭曲、细小，插管不能成功者，采用球囊辅助下灌注自体骨髓干细胞的分离液的方法。即将7F指引导管送至脾动脉近端，然后沿指引导管送入球囊(6 mm×40 mm)，在脾动脉远端阻断脾动脉血流。经指引导管造影显示脾动脉远端阻断，而经脾动脉主干发出的胰周动脉及胰腺实质染色更加浓密。此时在远端球囊阻断情况下，再经指引导管注入自体骨髓干细胞分离液。这样确保干细胞被灌注到胰腺实质内。灌注完毕，抽空球囊，撤出导管系统。

1.2.3 观察指标：观察胰周动脉超选择插管的成功率及其花费时间，及其有无操作引起的血管痉挛、穿孔、血栓形成、夹层、闭塞等并发症，观察自体骨髓干细胞灌注中及术后有无不良反应。观察术后3 mo、6 mo患者血HbA1C、FINS 及2 h INS变化情况。

2 结果

全部24例患者行腹腔干、脾动脉、肝动脉造影检查，胰背动脉显示率54.17%(13/24)，胰大动脉显示率91.67%(22/24)，胰尾动脉显示率83.33%(20/24)。23例成功进行了胰腺动脉超选择插管灌注自体骨髓干细胞手术，微导管超选择插管成功的血管分别如下：胰背动脉7例，胰大动脉8例，胰尾动脉3例，胰头周围血管4例。插管成功后，超选择造影显示胰腺实质为羽毛状染色，勾画出该节段胰腺轮廓，染色范围、大小与插管动脉的粗细及分支多少一致，少数患者可见该动脉与其他胰周动脉的吻合支显示。插管花费时间25-190 min，中位时间55 min。1例患者因胰周血管迂曲，未能成功插管，在球囊辅助下进行了自体骨髓干细胞灌注。自体骨髓干细胞灌注时间5-10 min，灌注中患者未诉特殊不适。全部患者未观察到严重相关并发症。无血管痉挛、穿孔、血栓形成、夹层、闭塞等并发症出现，(图1)自体骨髓干细胞移植治疗后3 mo、6 mo，HbA1c水平分别为7.28%±2.97%和7.56%±2.98%，FINS分别为6.90 mIU/L±3.15 mIU/L

和7.40 mIU/L±3.33 mIU/L，2 h INS分别为26.28 mIU/L±10.65 mIU/L和27.29 mIU/L±10.59 mIU/L，与术前比较，各组指标变化幅度有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

虽然胰岛素治疗在一定程度上能够改善患者的糖代谢紊乱，但并不能有效地防止或逆转糖尿病引起的血管病变及其并发症。自体骨髓干细胞移植是治疗1型或2型糖尿病的一种有效方法，不仅能够纠正糖代谢紊乱，而且还能有效地防止或逆转糖尿病引起的血管病变及其并发症^[7,8]。自体骨髓干细胞移植主要途径有外周静脉灌注、经胰腺动脉内灌注移植到胰腺，也有学者经肝动脉或门静脉，将干细胞种植到肝脏，也有经脾动脉将干细胞种植到脾脏^[2,5,6,9-11]。体内或体外细胞培养研究均已证实，骨髓干细胞在胰腺微环境或模拟胰腺微环境下均可诱导分化为胰岛素分泌细胞，植入胰腺局部的骨髓干细胞可刺激周围胰岛细胞的自我修复。有学者提出植入胰腺的骨髓干细胞除了直接分化为胰岛素分泌细胞，还能分化成血管内皮细胞遍布于胰岛周围，分泌一些与生长及分化有关的因子，诱导胰腺血管新生，为胰岛细胞提供了复制信息，促进胰岛细胞自我复制，产生新的β细胞。基于上述认识，经胰腺动脉将自体骨髓干细胞灌注移植到胰腺组织被认为是较好的移植途径^[2,5,6,12-14]。

但是，胰腺不同于肝、肺等内脏器官，没有类似于“门”的解剖结构，其供血动脉细小、变异多，并分散起始于管径较粗的脾动脉和/或肝动脉。这一解剖特点使得在血管造影时，二维的图像不能清楚显示胰周动脉在肝或脾动脉的准确的开口部位，容易导致手术医生误判胰腺动脉起源。肝总动脉、脾动脉管径粗大，胰周动脉管径细小，这一解剖特点导致导丝在肝总/脾动脉内不容易探及胰周动脉开口。肝总动脉、脾动脉走行常呈自然的迂曲、蜿蜒，胰周动脉走行与其常呈直角甚至锐角，导致导丝即使超选择进入到了胰周动脉，也不易深入到胰周动脉末端，微导管跟进困难，且容易弹出。而合并动脉粥样硬化或胰腺炎、胰腺萎缩的患者，常有部分胰周动脉闭塞消失或胰周动脉开口的狭窄。再加上临幊上需要介入科医师对胰周动脉进行超选择插管、治疗的情况较少，因而大多

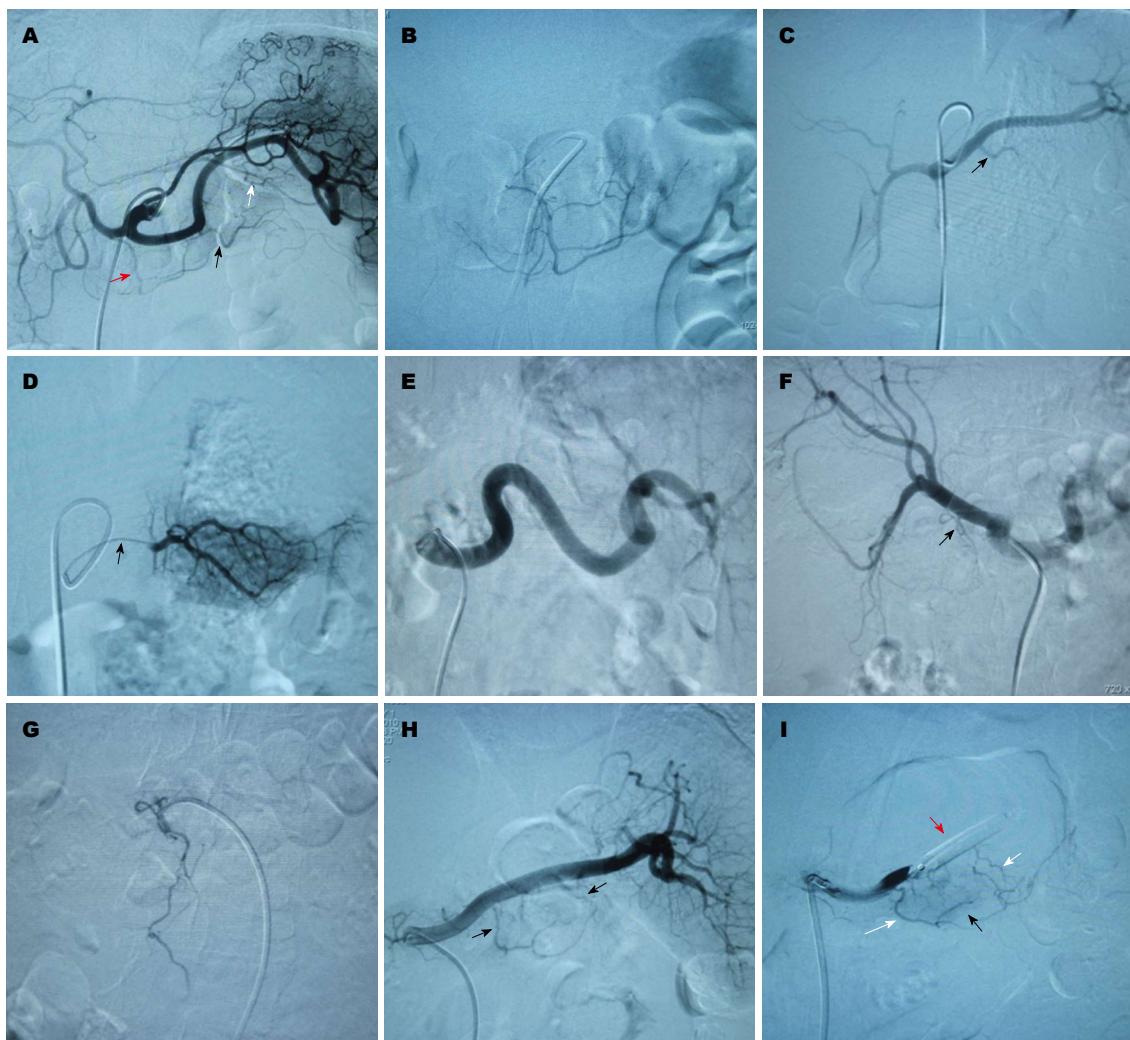


图 1 胰周动脉及胰腺组织造影表现. A: 患者1, 腹腔干造影显示胰周动脉供应胰腺组织. 图中红箭为胰背动脉, 黑箭为胰大动脉, 白箭为胰尾动脉; B: 患者1, 以微导管超选择插管到胰背动脉, 造影显示胰背动脉及其分支和浅淡的胰腺组织染色; C: 患者2, 胰大动脉(箭头)以直角起自脾动脉中段; D: 患者2, 以微导管(箭头)超选择插管成功后, 造影显示胰大动脉分支及胰腺实质浓密的造影剂染色; E: 患者3, 脾动脉造影未见胰大动脉、胰尾动脉分支; F: 患者3, 肝总动脉造影显示胰背动脉(箭头)直角起自肝总动脉中段. 微导管未能超选择插管成功; G: 患者3, 以眼镜蛇导管直接勾住胰背动脉开口, 造影显示该动脉分支及胰腺染色; H: 患者4, 脾动脉造影显示脾动脉主干发出数支胰大、胰尾动脉(箭头), 但超选择插管未能成功; I: 患者4, 球囊(红箭)辅助下灌注自体骨髓干细胞分离液. 白箭示胰大、胰尾动脉, 黑箭示胰体部染色.

缺乏对这些细小血管超选择插管的经验. 基于这些因素, 一般认为胰周动脉选择插管困难, 耗时, 成功率较低^[15,16].

通过DSA本组患者胰周动脉显示情况为胰背动脉显示率54.17%(13/24), 胰大动脉显示率91.67%(22/24), 胰尾动脉显示率83.33%(20/24), 而Wu等^[16]报道在102例糖尿病患者的胰周动脉的DSA及CT血管造影对比中, 50%(51/102)的胰背动脉单独显示, 21.6%(22/102)胰背、胰大动脉同时显示, 15.7%(16/102)胰大动脉单独显示, 胰横动脉显示率为10.8%(11/102), 64层增强CT能够显示95.1%(97/102)的胰腺体尾部的动脉. Lin等^[17]报道胰背动脉的DSA及CT血管造影的显示率分别为85.7%(36/42)和83.3%(35/42).

提示通过动脉造影或CT血管成像, 胰腺周围动脉绝大多数能够清晰显示出来, 如果我们在手术操作过程中注意相应技巧, 通常能够成功插管、灌注干细胞. 手术操作时, 首先应多角度行腹腔干、脾(肝)动脉造影, 仔细观察胰周动脉分支及开口情况以及胰腺组织染色情况, 选择管径粗细、角度适合的分支作为插管的靶血管. 然后根据靶血管的形态, 对微导管、导丝适当塑形. 插管时应注意调整球管方向, 根据靶血管的起源作头位和/或足位倾斜, 让靶血管起始部与射线的投照方向成切线位, 操作者能够清楚看到靶血管的起始部位, 并能针对性地调整导丝角度进行插管, 这样则容易成功(图2-5). 必要时控制患者呼吸, 利用患者在吸气或呼气状

■应用要点
在临床工作中, 可常规采用微导管超选择插管, 将自体骨髓干细胞经胰腺动脉安全可靠地移植到胰腺组织. 胰腺体、尾部是一个较好的干细胞移植部位. 该研究也可对胰腺某些富血供肿瘤的介入栓塞治疗有借鉴作用.

名词解释

骨髓干细胞：存在于骨髓中的多能干细胞，包括造血干细胞和间充质干细胞。骨髓间充质干细胞在体内或体外特定的诱导条件下，可分化为脂肪、骨、肌肉、肌腱、韧带、神经、肝、心肌、内皮等多种组织细胞，可作为理想的种子细胞用于衰老和病变引起的组织器官损伤修复。

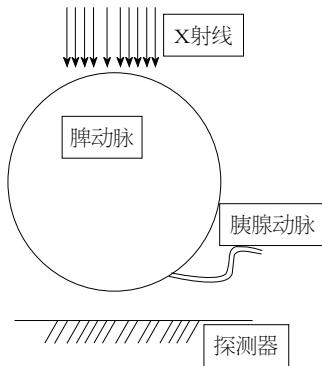


图 2 线图显示射线投照方向与动脉开口的关系。血管横断面显示细小的胰腺供血动脉起自粗大的脾动脉约5点钟位置。此时投照位置为正位。

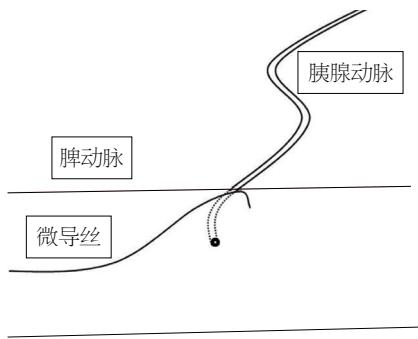


图 3 在图2正位角度投照下所得X线图像的示意图。X线二维图像显示该胰腺动脉近端(虚线部分)与脾动脉主干重叠，而让手术医生误认为该动脉起自脾动脉上方侧壁，导致反复操纵导丝尝试，均不能插管成功。而圆圈所在部位才是该胰腺动脉的真正开口位置。

态时，内脏器官相应的下或上位移，使靶血管的走行、角度有所改变，利于导管、导丝通行。如果采用的血管造影系统具有旋转减影或三维血管成像功能，对于插管操作则更为有利。具体操作是先进行旋转采集，在后处理系统上仔细观察胰周动脉起源、走行情况，并确定适合目标血管及适合的球管投照角度，再按这一角度进行透视下插管。这样手术者能够清楚看到目标血管的走行及起源动脉的情况，能在短时间内插管成功。超选择插管成功后，微导管造影显示该血管供血部分的胰腺组织呈羽毛状染色，即可经导管缓慢注入自体骨髓干细胞液。此时，干细胞即沿血流经该动脉分支漂移、种植于染色部位的胰腺组织内。注射时勿速度过快，否则可导致干细胞返流至上一级动脉分支，并漂移至胰腺以外部位，导致种植于胰腺的干细胞数目减少。

有学者认为胰头组织较为丰满，应首选供应胰头的靶血管进行移植；但我们观察胰头主

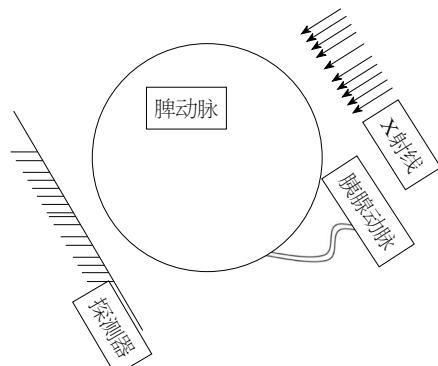


图 4 改变投照角度后进行投照。为避免上述情况，应旋转球管，使得投照方向同胰周动脉在脾动脉的开口部位成相切的关系，即切线位投照。

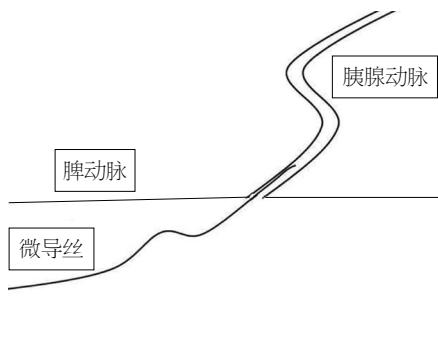


图 5 在图4切线角度投照下所得X线图像的示意图。通过调整投照方向，X线图像就如实地反映了胰周动脉在脾动脉的开口部位，在这样的透视图像引导下，医生得到正确的信息，操纵导丝就能容易地进入胰周动脉。

要由胰十二指肠前、后动脉弓的分支供应，周围侧支吻合过多，干细胞培养液易经过吻合支进入十二指肠、网膜等部位。而胰体、尾部的胰周动脉插管成功后，造影则显示胰腺实质染色明显、确切。在这一部位灌注，能够保证干细胞最终被移植到胰腺组织内。所以在目标血管的选择上应优先考虑选择胰体、尾的血管，在胰体、尾没有合适的目标血管时，再选择胰头的目标血管^[17]。

如果有些目标血管开口角度不利于微导管进入，微导管反复尝试后不能成功，可直接用眼镜蛇导管前端的弯曲弧度，直接探、挂胰周动脉开口。将导管尖端直接靠在目标动脉开口上，造影往往能直接显示目标血管和胰腺染色。此时妥善固定导管，灌注干细胞，也能确保干细胞能直接种植入胰腺组织。因脾动脉主干近端、中段仅有胰大、胰尾动脉发出，球囊在脾动脉远端阻断血流后，造影证实胰腺组织染色增浓，胰大、胰尾动脉管腔造影剂充盈明显，说明造影剂主要进入了胰腺组织。在球囊阻断脾动脉

情况下灌注自体骨髓干细胞, 也能确保干细胞分离液进入胰腺组织。但球囊辅助法操作较为繁琐, 脾动脉迂曲时, 球囊进入脾动脉也较困难, 且患者花费较高, 故宜作为最后的手段使用。但优点在于干细胞培养液可同时经多支胰周动脉灌注, 种植到较广泛的胰腺组织内。

对于某些有急、慢性胰腺炎病史患者, 可在术前作胰周动脉影像学评价, 了解胰腺形态, 和胰腺组织有无萎缩、破坏, 评价胰腺血供及胰周动脉粗细, 在术前提供更多信息, 推测胰周动脉插管难易程度^[17,18]。虽然胰周动脉细小, 走行迂曲, 若手术医生掌握一定技巧, 大多能够在较短时间内超选择插管成功, 且风险低并发症少。该技术可以作为一种常规手段用于将自体骨髓干细胞灌注、移植到胰腺组织。但自体骨髓干细胞经该途径进入到胰腺组织后, 其存活、增殖、胰岛素分泌功能等方面还需进一步研究。

4 参考文献

- 1 宋振顺, 安家泽. 胰腺干细胞及其治疗糖尿病的研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1052-1054
- 2 Estrada EJ, Valacchi F, Nicora E, Brieva S, Esteve C, Echevarria L, Froud T, Bernetti K, Cayetano SM, Velazquez O, Alejandro R, Ricordi C. Combined treatment of intrapancreatic autologous bone marrow stem cells and hyperbaric oxygen in type 2 diabetes mellitus. *Cell Transplant* 2008; 17: 1295-1304 [PMID: 19364067 DOI: 10.3727/096368908787648119]
- 3 Gangaram-Panday ST, Faas MM, de Vos P. Towards stem-cell therapy in the endocrine pancreas. *Trends Mol Med* 2007; 13: 164-173 [PMID: 17307397 DOI: 10.1016/j.molmed.2007.02.002]
- 4 Sun Y, Chen L, Hou XG, Hou WK, Dong JJ, Sun L, Tang KX, Wang B, Song J, Li H, Wang KX. Differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from diabetic patients into insulin-producing cells in vitro. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 771-776 [PMID: 17531117]
- 5 Wang L, Zhao S, Mao H, Zhou L, Wang ZJ, Wang HX. Autologous bone marrow stem cell transplantation for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 3622-3628 [PMID: 22340214]
- 6 Bhansali A, Upadhyay V, Khandelwal N, Marwaha N, Gupta V, Sachdeva N, Sharma RR, Saluja K, Dutta P, Walia R, Minz R, Bhadada S, Das S, Ramakrishnan S. Efficacy of autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stem Cells Dev* 2009; 18: 1407-1416 [PMID: 19686048 DOI: 10.1089/scd.2009.0164]
- 7 Liu M, Han ZC. Mesenchymal stem cells: biology and clinical potential in type 1 diabetes therapy. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 1155-1168 [PMID: 18298656 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00288.x]
- 8 Efrat S. Generation of insulin-producing cells from stem cells for cell replacement therapy of type 1 diabetes. *Isr Med Assoc J* 2004; 6: 265-267 [PMID: 15151363]
- 9 沈山梅, 李莉蓉, 周士海, 冯文焕, 许景艳, 欧阳建, 朱大龙. 自体造血干细胞移植治疗1型糖尿病-附一例报告. 中国糖尿病杂志 2008; 16: 554-556
- 10 隆敏, 郑宏庭, 童强, 严俊, 段炼, 杨阁峙, 徐梓辉. 自体骨髓干细胞胰腺定向移植治疗糖尿病1例. 第三军医大学学报 2010; 32: 524,532
- 11 王攀, 吴正蓉, 田景伦, 戚龙. 经皮脾动脉自体骨髓细胞移植治疗2型糖尿病5例. 中国组织工程研究与临床康复 2010; 14: 4355-4358
- 12 Xie QP, Huang H, Xu B, Dong X, Gao SL, Zhang B, Wu YL. Human bone marrow mesenchymal stem cells differentiate into insulin-producing cells upon microenvironmental manipulation in vitro. *Differentiation* 2009; 77: 483-491 [PMID: 19505629 DOI: 10.1016/j.diff.2009.01.001]
- 13 Tang DQ, Cao LZ, Burkhardt BR, Xia CQ, Litherland SA, Atkinson MA, Yang LJ. In vivo and in vitro characterization of insulin-producing cells obtained from murine bone marrow. *Diabetes* 2004; 53: 1721-1732 [PMID: 15220196 DOI: 10.2337/diabetes.53.7.1721]
- 14 Hess D, Li L, Martin M, Sakano S, Hill D, Strutt B, Thyssen S, Gray DA, Bhatia M. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 763-770 [PMID: 12819790 DOI: 10.1038/nbt841]
- 15 Okahara M, Mori H, Kiyo S, Yamada Y, Sagara Y, Matsumoto S. Arterial supply to the pancreas; variations and cross-sectional anatomy. *Abdom Imaging* 2010; 35: 134-142 [PMID: 19777288 DOI: 10.1007/s00261-009-9581-0]
- 16 Wu ZX, Yang XZ, Cai JQ, Liao LM, Yang L, Lin YN, Tan JM. Digital subtraction angiography and computed tomography angiography of predominant artery feeding pancreatic body and tail. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 537-541 [PMID: 21406019 DOI: 10.1089/dia.2010.0173]
- 17 Lin Y, Yang X, Chen Z, Tan J, Zhong Q, Yang L, Wu Z. Demonstration of the dorsal pancreatic artery by CTA to facilitate superselective arterial infusion of stem cells into the pancreas. *Eur J Radiol* 2012; 81: 461-465 [PMID: 2316172 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.12.077]
- 18 舒健, 赵建农, 张小明, 曾南林, 柳志刚, 翟昭华, 敬宗林, 壶素. LAVA CE MRA对正常胰周动脉的评价. 临床放射学杂志 2006; 25: 742-745

■同行评价

本文对自体骨髓干细胞移植治疗糖尿病提出了一个较新的灌注移植方法, 具有一定的临床应用价值, 值得临床医生阅读。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



经胃造瘘管放置空肠营养管治疗老年上消化道穿孔13例

范学圣, 张帆, 刘兵

■背景资料

老年消化道穿孔患者, 置入空肠营养管为其术后提供肠内营养, 可改善其术后营养状况, 减少并发症的发生。减轻患者的痛苦, 方便、安全的置管, 成为快速康复外科研究的重点之一。

范学圣, 张帆, 刘兵, 安徽医科大学附属六安医院普外科四病区 安徽省六安市 237005
范学圣, 主要从事消化系疾病的研究。
作者贡献分布: 此课题由张帆与刘兵设计; 研究过程由范学圣、张帆及刘兵操作完成; 论文写作由范学圣完成。
通讯作者: 范学圣, 237005, 安徽省六安市皖西西路21号, 安徽医科大学附属六安医院普外科四病区. doctorfxs@163.com
收稿日期: 2012-10-04 修回日期: 2012-12-31
接受日期: 2013-01-11 在线出版日期: 2013-01-28

Placement of jejunal feeding tubes via a gastrostomy stoma in elderly patients with upper gastrointestinal perforation: An analysis of 13 cases

Xue-Sheng Fan, Jian Zhang, Bing Liu

Xue-Sheng Fan, Jian Zhang, Bing Liu, Department of General Surgery, the Affiliated Liuan Hospital of Anhui Medical University, Luan 237005, Anhui Province, China
Correspondence to: Xue-Sheng Fan, Department of General Surgery, the Affiliated Liuan Hospital of Anhui Medical University, 21 Wanxi West Road, Luan 237005, Anhui Province, China. doctorfxs@163.com

Received: 2012-10-04 Revised: 2012-12-31
Accepted: 2013-01-11 Published online: 2013-01-28

Abstract

AIM: To assess the feasibility and therapeutic value of placement of jejunal feeding tubes via a gastrostomy stoma in elderly patients with upper gastrointestinal perforation.

METHODS: Thirty-eight elderly patients with upper gastrointestinal perforation treated at our hospital from February 2008 to July 2012 were divided into two groups, those with a nasogastric tube or nasointestinal tube (group A) and those with a jejunal feeding tube placed via a gastrostomy stoma (group B). The percentages of patients with discomfort in the respiratory tract or gastrointestinal tract and other parameters were compared between the two groups.

RESULTS: Group B was significantly different from Group A in the percentages of patients with a fear of intubation or complaints of nasopharyngeal discomfort, serious cough and expectoration, and the incidence of nausea and

vomiting during the period of enteral nutrition (all $P < 0.05$). Albumin and prealbumin levels on day 9 after surgery were significantly higher than those on day 1 (both $P < 0.05$); however, there were no significant differences in albumin and prealbumin levels between the two groups of patients (both $P > 0.05$).

CONCLUSION: Placement of jejunal feeding tubes via a gastrostomy stoma has advantages of fewer complications and better tolerance and is an optimal method for elderly patients with upper gastrointestinal perforation.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Elderly; Upper gastrointestinal perforation; Enteral nutrition; Gastrostomy; Intubation

Fan XS, Zhang J, Liu B. Placement of jejunal feeding tubes via a gastrostomy stoma in elderly patients with upper gastrointestinal perforation: An analysis of 13 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(3): 278-281

摘要

目的: 探讨经胃造瘘管放置空肠营养管治疗上消化道穿孔老年患者的可行性及治疗价值。

方法: 将我院普外科2008-02/2012-07收治的38例消化道穿孔患者, 根据其肠内营养方式分为2组, A组患者术后采用鼻饲管进行肠内营养, B组患者采用经胃造瘘放置空肠营养管术后予肠内营养。分析比较两组患者术后出现呼吸道、消化道及其他各类不适的比例。

结果: B组患者术后排斥引流管心理、鼻咽部不适、异物感、置管营养期间恶心、呕吐、早起(<3 d)下床活动及置管后严重咳嗽、咳痰、合并肺炎等发生率与A组患者比较有明显统计学意义($P = 0.036$)。营养改善方面, 两组手术后第9天与第1天比较白蛋白, 前白蛋白等指标均明显升高($P = 0.024$; 0.044), 但二者第9天之间比较无明显差异($P > 0.05$)。

结论: 采用经胃造瘘管置空肠营养管, 术后早

■同行评议者
姜慧卿, 教授, 河北医科大学第二医院消化科



期行肠内营养, 患者耐受性好, 并发症低, 尤其适合老年上消化道穿孔患者.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 老年; 上消化道穿孔; 肠内营养; 胃造瘘术; 置管方式

范学圣, 张帆, 刘兵. 经胃造瘘管放置空肠营养管治疗老年上消化道穿孔13例. 世界华人消化杂志 2013; 21(3): 278-281
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/278.asp>

0 引言

上消化道穿孔为外科常见急腹症, 特别是对于农村地区老年患者这类特殊人群, 出现上消化道穿孔外科急腹症时, 就诊时间晚, 腹腔污染重, 且常伴有一种慢性基础疾病、不同程度的营养不良、消化、呼吸功能障碍及免疫功能低下^[1]. 选择常规普通胃管减压、鼻肠管管饲肠内营养, 存在着较多并发症^[2]. 为减少该类患者术后鼻咽部不适及术后并发症的发生, 维持良好的营养供给, 我科近年来采用经胃造瘘管放置空肠营养管的置管方式治疗上消化道穿孔, 取得了较好的疗效, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2008-02/2012-07我院普外科收治的38例行消化道穿孔患者, 年龄61-78岁, 男28例, 女10例, 术后穿孔处组织活检均证实为溃疡, 其中溃疡类型分布为: I型胃溃疡14例, II型胃溃疡11例, III型胃溃疡4例, 十二指肠球部溃疡8例, 球后溃疡1例, 根据其术后肠内营养方式分为2组, A组25例采用传统鼻饲管进行肠内营养, B组13例经患者同意签署知情同意书后, 采用经胃造瘘管放置空肠营养管进行肠内营养.

1.2 方法

1.2.1 置管方法: 2组患者溃疡面均采用单纯穿孔修补术, A组患者术前将胃管、空肠营养管(爱尔兰凯空肠营养管, 管长约130 cm, 直径3.33 mm)一并经鼻腔插入胃内, 术中将空肠营养管远端调整至Treitz韧带下15-20 cm处, 胃管远端调整至幽门处, 行穿孔处修补, 清洗腹腔污染后关腹, 胃管接负压吸引, 空肠营养管备用. B组患者穿孔处修补, 清洗腹腔污染完成后, 于胃体前壁行胃造口, 造瘘管选用21号菌状管, 其蘑菇头调整至幽门处, 空肠营养管经菌状管腹壁外末端5 cm左右侧孔进入菌状管, 再经菌状管蘑菇头侧

表1 两种置管方式比较

观察项目	A组	B组
n	25	13
排斥引流管心理	25	0
恶心、呕吐	15	3 ^a
腹胀、腹泻	7	8 ^c
咽部不适、异物感	25	0
咳嗽、咳痰	14	2 ^a
并发肺炎	6	0
切口感染	4	3 ^c
早起(<3 d)下床活动	6	10 ^b
术后1日胃内引流量(mL)	180±40	200±30 ^c
术后2日胃内引流量(mL)	210±37	190±46 ^c
术后3日胃内引流量(mL)	240±50	260±41 ^c
平均肠内营养使用时间(d)	5±3	9±2 ^c

^aP<0.05, ^bP<0.01, ^cP<0.05 vs A组.

■相关报道

尹路等将胃造口置三腔胃肠管应用于上消化道手术患者, 避免了鼻咽部的刺激, 同时做到了消化道减压, 营养支持, 其并发症低, 患者耐受性好, 适合老年患者.

壁、胃、十二指肠降部及水平部进入Treitz韧带下15-20 cm处, 空肠营养管及菌状管一并引出体外, 菌状管接负压吸引, 空肠营养管备用.

1.2.2 肠内营养方式: 术后24-48 h, 肠鸣音恢复后, 经空肠营养管均匀给予肠内营养, 初为葡萄糖盐溶液1-2 d, 余下不足的能量经静脉输注补充, 逐渐过渡到能全素、能全素及百普素等整蛋白类, 应用至第4天达正氮平衡, 营养液温度保持在38 °C-40 °C左右. 在6-7 d达全量后停止给静脉内营养. 一般应用7-10 d并逐渐减量过渡到自行进食, 待患者能完全正常进食后即可拔除空肠营养管. A组患者于术后5-6 d拔出胃管, B组患者于术后2-3 wk拔出胃造瘘管.

1.2.3 观察指标记录: 记录各组术后咽部不适、咳嗽、肺炎的发生率, 术后感染(切口感染、腹腔脓肿)、吻合口漏. 记录住院时间、胃引流量、肠内营养给予量、肛门排气恢复时间等. 此外, 为比较肠内营养后自身的营养代谢改善状况, 分别测定两组患者术前和术后9 d的各项营养指标.

统计学处理 所有数据用SPSS13.0软件处理. 计数资料采用卡方检验, 计量资料采用随机区组方差分析. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

两组患者均痊愈出院, 术后腹胀、腹泻、切口感染、胃引流量、肠内营养给予量等方面差异均无统计学意义(P>0.05). 而在排斥引流管心理、鼻咽部不适、异物感、置管营养期间恶

■应用要点

采用经胃造瘘管置空肠营养管，术后早期行肠内营养，患者耐受性好，并发症低，适合老年上消化道穿孔患者。

表 2 两组营养情况对比

项目	A组(n=25)			B组(n=13)		
	术前	第1天	第9天	术前	第1天	第9天
血红蛋白(g/L)	110.13±11.91	105.00±10.35	112.54±12.06 ^a	112.23±12.13	104.24±11.45	114.34±10.45 ^{ac}
血清白蛋白(g/L)	34.13±2.61	30.23±3.12	37.22±3.74 ^b	33.11±2.53	31.23±2.31	38.19±3.4 ^{bc}
前白蛋白(mg/L)	254±43	248±34	257±33 ^b	260±43	249±36	271±30 ^{bc}

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 第1天组; ^cP>0.05 vs A组第9天。

心、呕吐、早起(<3 d)下床活动及置管后严重咳嗽、咳痰合并肺炎等方面, B组具有明显优势($P<0.05$)(表1)。术后第9天与术后第1天比较两组患者营养状况明显改善($P<0.05$), 而二者第9天之间比较无明显差异($P>0.05$)(表2)。

3 讨论

肠内营养支持现已经成为外科营养支持治疗中的一项优先选择的基本治疗措施^[3]。很多研究表明: 肠内营养不仅可以改善病人的营养状况, 在维持内环境的稳定, 减少术后感染, 低蛋白血症等并发症, 缩短住院时间有明显效果^[4]。我院所在地区的农村留守老人, 消化道穿孔普遍存在就诊时间晚, 腹腔污染重, 而且常伴有一种慢性基础疾病、不同程度的营养不良、消化、呼吸功能障碍及免疫功能低下的特点, 为减少围手术期并发症, 缩短手术时间, 多选择腹腔清洗, 穿孔单纯修补术。而在肠内营养给予方面我们通过由陈强谱等^[5]创用的经双腔T型管置人肠内营养管及朱新华等^[6]采用三腔胃肠管在胰十二指肠切除术后行早期肠内营养手术方式得以启发, 在治疗老年上消化道穿孔腹腔污染严重患者时, 选用经胃造瘘管置空肠营养管的营养给予方式, 大大降低了传统胃管的并发症, 更符合现代快速康复外科尽量减少各种导管置入的理念^[7], 有利于患者早期下床活动, 促进肠道蠕动, 避免肠黏连, 并能早期进行肠内营养支持, 尽快纠正营养不良^[8]。

本研究中A组患者经鼻放置胃减压管和空肠营养管, 耐受性差, 鼻咽部不适、异物感明显, 在术后出现咳嗽、咳痰、合并肺炎发生率明显高于B组($P<0.05$), A组术后因胃管鼻咽部不适, 早起下床活动明显受限($P<0.01$), 有文献报道经鼻置管可使呼吸系统并发症如肺炎、肺不张发生率增加10倍, 特别是空肠营养管与胃管同时应用时, 耐受性更差^[9], 而B组患者无鼻胃管的刺

激, 降低了鼻咽部不适感, 减少了上呼吸道并发症的发生, 同时有利于患者早期下床活动, 促进肠道蠕动, 预防坠积性肺炎, 预防下肢深静脉血栓的形成。B组患者术中胃造口选择在胃体前壁进行, 造瘘口尽量选择远离穿孔部位5 cm以上血运良好的区域进行, 可避免穿孔处炎症侵及造瘘口, 有利于造瘘口与腹壁尽早形成窦道。造瘘管选用21号菌状管, 造瘘管胃腔内一端尽量靠近幽门括约肌, 利于胃腔减压, 及胃液十二指肠液的引流, 而空肠营养管为长约130 cm复尔凯空肠营养管, 经菌状管腹壁外末端5 cm左右侧孔进入菌状管, 可用丝线固定于菌状管上。再经菌状管蘑菇头侧壁、胃、十二指肠降部及水平部进入Treitz韧带下15-20 cm处, 空肠营养管及菌状管一并引出体外, 菌状管接负压吸引, 肠内营养管备用^[10]。此法可在胃减压的同时进行空肠肠内营养, 采取“双管齐下”, 因菌状管位置低, 较置于胃内的鼻胃管在降低呼吸道感染的同时, 引流更彻底, 效果更好, 能使穿孔胃壁得到更好的“休息”^[11-13]。本研究的结果表明, A、B两组患者在术后第9天营养状况虽无统计学意义($P>0.05$), 但较术后第1天均有明显改善($P<0.05$), 经肠道营养吸收更符合生理、有利于维持肠道黏膜细胞结构与功能完整性, 减少肠内细菌和内毒素异位^[14], 防治SIRS和MODS的发生, 减少术后并发症的发生, 提高患者的免疫能力^[15]。

4 参考文献

- 杨海健. 老年上消化道穿孔的临床特点与外科治疗. 吉林医学 2010; 31: 5355
- 潘跃东, 卢明柱. 造瘘置胃管及空肠营养管在老年胃癌中的应用. 实用临床医药杂志 2011; 15: 87-88
- 黎介寿. 肠内营养—外科临床支持的首选途径. 中国临床营养杂志 2003; 11: 171-172
- 李元新, 黎介寿. 肠内营养支持的进展. 江苏临床医学杂志 2002; 6: 90-95
- 陈强谱, 欧琨. 肠内营养的管饲技术. 世界华人消化杂志 2000; 8: 1391-1393
- 朱新华, 仇毓东, 吴亚夫, 周建新, 江春平, 丁义涛. 三腔胃肠管在胰十二指肠切除术后行早期肠内营养的

- 应用价值. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3026-3030
 7 江志伟, 李宁, 黎介寿. 快速康复外科的概念及临床意义. 中国实用外科杂志 2007; 27: 131-133
 8 Wang X, Pan L, Zhang P, Liu X, Wu G, Wang Y, Liu Y, Li N, Li J. Enteral nutrition improves clinical outcome and shortens hospital stay after cancer surgery. *J Invest Surg* 2010; 23: 309-313 [PMID: 21208095]
 9 林峰, 王志度. 术后早期肠内营养支持在消化道肿瘤患者中的应用. 中华实用外科杂志 2002; 22: 661-662
 10 郑朝, 旭冯强, 刘骞, 毕建军, 荣维淇, 袁兴华. 经皮空肠营养置管肠内营养应用于全胃切除术胃癌患者的临床研究. 中华普通外科杂志 2012; 27: 495-498
 11 陈育民, 王绍明, 黄俊伟. 胃癌术后早期肠内营养三种置管方式效果观察. 实用医院临床杂志 2012; 9: 110-112
 12 尹路, 陈桂明, 钱簪健, 林谋彬, 金艳, 李宏为. 三腔胃肠管在上消化道手术中的应用价值. 肠外与肠内营养 2005; 12: 177-180
 13 王昆华, 刘为军, 肖乐, 龚昆梅, 郭世奎, 欧阳一鸣, 龙亚新. 双管与三管引流在十二指肠损伤修复中的比较. 中华外科杂志 2012; 50: 471-472
 14 Kuwabara Y, Takeyama H. [Nutritional support to prevent infectious complications after surgery]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2010; 111: 348-352 [PMID: 21174709]
 15 陈洁, 王兴鹏, 刘丕, 吴恺, 于晓峰, 王根生. 持续性早期肠内营养对急性坏死型胰腺炎犬全身炎症反应的影响. 中华急诊医学杂志 2005; 14: 717-721

■同行评价

上消化道穿孔为外科常见的急腹症, 对其营养支持是临床上的重要研究课题. 本文采用经胃造瘘管放置空肠营养管的置管方式治疗上消化道穿孔, 是临床上的一个有益的探索.

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》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)



布-加综合征的诊断治疗59例

谢月萍, 杜凡

■背景资料

布-加综合征发病率较低, 病因复杂, 临床表现多变且无特异性, 如未得到及时有效的诊治, 患者预后差, 多死于进行性肝功能衰竭。因此, 更好的了解布-加综合征的临床特点并掌握其早期诊断和治疗的方法是决定患者预后的重要因素。

谢月萍, 南宁市第一人民医院老年科 广西壮族自治区南宁市 530022

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

谢月萍, 副主任医师, 主要从事老年消化疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由谢月萍与杜凡共同设计、分析、写作完成。

通讯作者: 杜凡, 主治医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科。
dufan511@yahoo.com

收稿日期: 2012-11-18 修回日期: 2013-01-01

接受日期: 2013-01-11 在线出版日期: 2013-01-28

Diagnosis and treatment of Budd-Chiari syndrome: An analysis of 59 cases

Yue-Ping Xie, Fan Du

Yue-Ping Xie, Department of Geriatrics, the First People's Hospital of Nanning, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

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

Correspondence to: Fan Du, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Road, Wuhan 430022, Hubei Province, China. dufan511@yahoo.com.cn

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

Accepted: 2013-01-11 Published online: 2013-01-28

Abstract

AIM: To analyze the clinical characteristics of Budd-Chiari syndrome to improve clinical awareness and diagnosis of this disease.

METHODS: The clinical data for 59 patients diagnosed with Budd-Chiari syndrome were reviewed retrospectively to analyze patients' clinical symptoms, signs, laboratory examination, iconography examination and treatment.

RESULTS: Main clinical manifestations included lower-limb edema (17/59, 28.8%), abdominal distension (15/59, 25.4%), and abdominal distension with lower limb edema (7/59, 11.9%). The rate of diagnosis of Budd-Chiari syndrome by color Doppler vascular ultrasound and angiography was nearly 100%. Of 55 patients undergo-

ing interventional therapy, 23 were cured, 30 had improved condition, and 2 had no significant improvement.

CONCLUSION: Clinical manifestations of Budd-Chiari syndrome are complicated, which often leads to misdiagnosis and mistreatment. For patients highly suspected of having this disease, color Doppler vascular examination and venography should be conducted for diagnosis. Early diagnosis and treatment are important for prognosis. Interventional therapy is an effective method for Budd-Chiari syndrome.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Budd-Chiari syndrome; Color Doppler vascular examination; Venography; Interventional operation

Xie YP, Du F. Diagnosis and treatment of Budd-Chiari syndrome: An analysis of 59 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(3): 282-285

摘要

目的: 分析布-加综合征(Budd-Chiari syndrome, BCS)的临床特点, 提供该综合征的诊断治疗经验。

方法: 对59例BCS患者进行临床症状、体征、实验室检查、影像学检查及治疗情况进行回顾性分析。

结果: 59例患者主要临床表现为双下肢水肿17例, 占28.8%, 腹胀15例, 占25.4%, 腹胀伴双下肢水肿7例, 占11.9%, 彩色多普勒血管超声和血管造影的诊断率可达100%。55例患者行介入治疗, 出院转归治愈23例, 好转30例, 未愈2例。

结论: BCS的临床表现繁杂, 极易误诊误治, 对高度怀疑本病者, 应行彩超多普勒血管检查和静脉造影进行确诊, 早期诊断及治疗对预后有重要的影响。介入手术是有效的治疗手段。

© 2013年版权归Baishideng所有。

■同行评议者
谭学瑞, 教授, 汕头大学医学院第一附属医院内科



关键词: 布-加综合征; 彩色多普勒诊断; 血管造影; 介入治疗

谢月萍, 杜凡. 布-加综合征的诊断治疗59例. 世界华人消化杂志 2013; 21(3): 282-285
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/282.asp>

0 引言

布-加综合征(Budd-Chiari syndrome, BCS)指由肝静脉和/或下腔静脉狭窄或闭塞所引起的以肝后性门静脉高压和/或下腔静脉高压为特点的临床综合征^[1]. 患者可以暴发性、急性、亚急性或慢性起病, 出现腹痛、肝脏肿大、顽固性腹水、脾脏肿大、脾功能亢进、静脉曲张、下肢水肿及色素沉着等临床表现, 如未得到及时有效的诊治, 患者预后较差, 多死于肝淤血坏死引起的进行性肝功能衰竭^[2]. 因BCS发病率低, 病因复杂, 临床表现多变且无特异性, 容易导致误诊误治. 近年来, 随着临床诊疗手段的日益进步, 特别是血管造影和介入治疗术的引入和发展, 使早期得到有效诊治的本病患者预后得到了极大的改善. 因此, 更好的了解BCS的临床特点并掌握其早期诊断和治疗的方法是决定患者预后的非常重要的因素. 为提高临床医师对BCS的认识和诊疗能力, 本研究收集59例BCS患者的临床资料, 对其病史、症状、体征、实验室检查、影像学表现、治疗及预后等情况进行总结和回顾性分析, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2002-02/2006-11华中科技大学同济医学院附属协和医院收治住院的BCS患者59例. 患者均经影像学检查、血管造影确诊, 血管造影中发现肝静脉和/或下腔静脉受压、狭窄或充盈缺损可确诊为BCS^[3]. 男27例, 女32例; 年龄12-55岁, 平均35.9岁, 其中25-45岁患者最多, 占72.9%; 病程从出现初发症状到确诊时间为1 mo-21年; 主要职业为农民及打工者, 占61.0%.

1.2 方法 应用回顾性分析的方法, 对59例BCS患者的临床表现、实验室检查、影像学表现、治疗方法及预后等情况进行总结分析.

2 结果

2.1 临床表现 患者临床表现无特异性, 多为类似肝硬化失代偿期门脉高压表现, 可分为肝静脉回流障碍和下腔静脉回流障碍两方面. 其中, 以腹胀为主要表现者最多见, 共31例, 占52.5%;

纳差、乏力伴腹痛者4例, 占6.8%; 腹水5例, 占8.5%; 黄疸3例, 占5.1%; 肝肿大11例, 占18.6%; 脾肿大19例, 占32.2%; 同时合并肝脾肿大者4例. 下肢水肿24例, 占40.7%; 并有4例合并胸腹壁静脉曲张, 3例合并下肢静脉曲张、色素沉着. 另外, 共有12例患者合并肝硬化, 占20.3%.

2.2 实验室检查 肝功能: 总胆红素、间接胆红素轻-中度升高31例, γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)轻度升高23例, ALT轻度升高20例, AST轻度升高16例, 凝血酶原时间轻度延长11例, 乙型和丙型病毒肝炎标志物均为阴性.

2.3 影像学检查 59例BCS患者分别于血管造影前进行了彩色多普勒血管超声或MRA血管成像(2例)检查. 其中, 彩色多普勒提示BCS 50例, 诊断准确率达到率90.9%; 2例行MRA检查者均准确提示BCS诊断.

2.4 血管造影及介入治疗 59例患者均进行了血管造影检查和/或介入治疗. 血管造影结果显示各病变血管的临床分型: 其中下腔静脉型最多, 43例, 占72.9%; 肝静脉型7例, 混合型9例. 59例患者中最终有55例患者接受了介入治疗, 其中25例行下腔静脉成形术, 14例行下腔静脉成形+支架置入术, 4例行第二肝门重建+支架置入术, 3例行肝静脉成形术+支架植入术, 9例行下腔静脉+肝静脉成形术, 另外4例因肝癌待排, 患者未行介入治疗.

2.5 治疗结果 55例行介入治疗患者中, 出院转归治愈23例, 好转30例, 未愈2例. 其中2例症状反复, 分别于4 mo及5年后再次行下腔静脉+副肝静脉成形术.

3 讨论

既往研究报道BCS在世界范围的发病率接近1 : 100万^[4]. BCS可见于任何年龄, 有研究表明发病年龄以20-40岁最常见, 发病率男女之比约为1.2-2 : 1^[5], 儿童和老年人少见. 本研究资料表明纳入的59例BCS患者中25-45岁患者最多(72.9%), 与文献报道类似. 但本研究中发现年龄最小的患者为12岁, 故在儿童及青少年中亦不能忽视本病. BCS的发病病因与多种因素有关, 目前病因尚未明确, 常见的病因包括先天性或后天性高凝状态, 如抗凝血酶III缺乏、先天性蛋白c缺乏、蛋白s缺乏, 骨髓增生异常、炎症性肠病、抗磷脂综合征等, 炎性反应, 肿瘤, 口服避孕药及怀孕等^[6]. 由于地理分布的不同, BCS的主要病因也有所相同, 在大多数西方国家,

■研发前沿

多普勒彩超目前是诊断BCS的首选工具, 方便易行, 对BCS的诊断确诊率高; 肝静脉和下腔静脉造影术尽管为有创检查, 但被认为是诊断BCS的“金标准”, 并可在诊断的同时行相关介入治疗. 未来应进一步规范BCS的诊断方法和统一分型标准, 以提高早期诊断水平, 而对于BCS的治疗原则和治疗方法应强调个体化, 以提高治疗效果.

■相关报道

最新的研究结果显示BCS应得到迅速而准确的诊断和侵入性治疗(包括介入手术和必要时的外科手术治疗), 不同的治疗方法的选择取决于不同的病因、病变部位和临床表现, 大部分患者得到及时有效的治疗, 但也有部分晚期患者需进行肝移植手术.

■创新要点

目前关于BCS的治疗文献报道多见,而关于BCS的临床特点及诊疗方法的文献报道少见。本研究收集59例BCS患者的临床资料,对其病史、症状、体征、实验室检查、影像学表现、治疗及预后等情况进行总结和回顾性分析,并介绍了血管彩超和造影的优点及介入治疗的优越性。

BCS的发病常见于血栓形成,而在东方国家则常常见于血管蹼的形成^[7]。

目前多数学者认为BCS包括从肝小静脉到下腔静脉入右心房口处,发生在其中任何部位、任何性质的肝静脉流出道的阻塞^[6,8,9]。常见的分型方法可将BCS分为4型^[10]: I型: 下腔静脉膜型(不完全性、完全性阻塞); II型: 下腔静脉节段型(不完全性、完全性节段性阻塞); III型: 肝静脉型(膜性、节段性阻塞); IV型: 下腔静脉合并肝静脉型。本研究59例患者中,以下腔静脉型为主,有43例,占72.9%;肝静脉型7例;混合型9例。

BCS临床表现主要为肝静脉回流受阻,伴或不伴下腔静脉回流受阻,其表现形式多样且无特异性,包括:食欲不振、乏力、恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹水、肝脾肿大、黄疸、消化系出血、肝昏迷;下肢水肿、胸腹壁及下肢静脉曲张、色素沉着及溃疡等。上述临床表现出现的频率及患者病情的严重程度主要取决于肝静脉和下腔静脉流出道阻塞的程度、速度以及有无侧支循环的形成以缓解肝窦内的压力,而与病程的长短无直接相关性。本研究资料显示59例BCS患者临床表现多样,其中以腹胀、腹水、肝脾肿大、下肢水肿为主,与其他研究结果一致^[11]。Menon等^[6]的研究表明,BCS患者实验室检查中血清胆红素和碱性磷酸酶水平有不同程度的升高,而血清白蛋白多有降低。而本研究中肝功能检查以总胆红素及间接胆红素、γ-GT轻度升高为主。因BCS所致的淤血性肝细胞损害,肝功能损害较轻且无特异性表现,故血生化检查对BCS早期诊断帮助不大。

从本研究资料中可见,BCS的临床表现复杂多样,症状体征可同时表现为多系统功能受累,如果临床医生对本病认识不足,极易误诊误治。例如在本研究的病例中,首诊出现的诊断有酒精性肝硬化、肾炎、肝硬化腹水、结核性腹膜炎、门静脉高压等。因此,在临床诊疗中,对于肝脏肿大、伴有腹水,但肝功能损害相对较轻或正常者;脾肿大者;胸腹腰背部浅静脉曲张者;下肢溃疡、皮肤色素沉着或静脉曲张;有门静脉高压症的表现,如腹胀、腹部膨隆、腹水、双下肢浮肿者;对诊断模糊或诊断为不明原因的肝硬化、肾炎、但治疗无效者,均应高度怀疑此病。

随着彩色多普勒超声的广泛应用,BCS的诊断较以往变得简单、可靠及方便。文献表明多普勒彩超目前是诊断BCS的首选工具,方便易

行,对BCS的诊断确诊率可达94%^[12]。彩超能清晰地显示下腔静脉、肝静脉及交通支的管腔情况,血流方向,血管有无阻塞,阻塞位置等。而肝静脉和下腔静脉造影术尽管为有创检查,但仍被认为是诊断BCS的“金标准”^[13,14],他可以确定血管病变程度、病变位置、血栓情况和侧支循环建立和开放情况,且可在造影同时行球囊导管扩张和内支架植入术。从本研究结果来看,彩色多普勒与血管造影的联合应用,可使BCS的诊断率高达100%。介入治疗成为治疗BCS的首选治疗方法,手术创伤小,诊断造影清晰,可以重复进行,便于多次对比。针对不同部位的阻塞,BCS的介入治疗可分为下腔静脉成形术、肝静脉成形术和副肝静脉成形术,具体又包括球囊扩张和血管内支架植入术两大类。Qiao等^[8]的研究表明,对于BCS患者行介入治疗是完全有效的治疗方法,且具有良好的远期效果,尤其适用有高风险的外科手术患者。本研究中59例患者中最终有55例患者接受了介入治疗,且预后均良好。

最新的研究显示BCS应得到迅速而准确的诊断和侵入性治疗(包括介入手术和必要时的外科手术治疗),不同的治疗方法的选择取决于不同的病因、病变部位和临床表现,大部分患者得到及时有效的治疗,但也有部分晚期患者需进行肝移植手术^[15]。因此,认识和了解BCS临床特点,早期诊断成为影响本病预后的重要因素。对不能明确排除BCS的患者,应行多普勒彩超血管检查和静脉造影进行确诊,一旦确诊应根据病情积极考虑进行介入治疗,避免长时间误诊误治,以期改善本病早期接受治疗患者的预后。未来的发展方向,应进一步规范BCS的诊断方法和统一分型标准,以提高早期诊断水平,利于学术交流;而对于BCS的治疗原则和治疗方法应强调个体化,以提高治疗效果^[16]。

4 参考文献

- Ludwig J, Hashimoto E, McGill DB, van Heerden JA. Classification of hepatic venous outflow obstruction: ambiguous terminology of the Budd-Chiari syndrome. Mayo Clin Proc 1990; 65: 51-55 [PMID: 2296212 DOI: 10.1016/S0025-6196(12)62109-0]
- Emre A, Kalayci G, Ozden I, Bilge O, Acarli K, Kaymakoglu S, Rozanes I, Okten A, Tekant Y, Alper A, Arioğul O. Mesoatrial shunt in Budd-Chiari syndrome. Am J Surg 2000; 179: 304-308 [PMID: 10875991 DOI: 10.1016/S0002-9610(00)00335-4]
- Cho HH, O'Connell JP, Cooney MF, Inchiosa MA. Minimizing tolerance and withdrawal to prolonged pediatric sedation: case report and review of the literature. J Intensive Care Med 2007; 22: 173-179 [PMID: 17943411 DOI: 10.1177/0882596306296141]

■应用要点

本文对BCS患者的临床表现、实验室检查、影像学表现、治疗方法及预后等情况进行了总结分析,并介绍了彩超多普勒血管检查和静脉造影可进行确诊,介入手术是有效的治疗手段,对临床诊疗具有参考价值。



- 17569173 DOI: 10.1177/0885066607299556]
- 4 Darwish Murad S, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Hopmans JA, Haagsma EB, van Hoek B, Hansen BE, Rosendaal FR, Janssen HL. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004; 39: 500-508 [PMID: 14768004 DOI: 10.1002/hep.20064]
- 5 Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, Trebicka J, Morard I, Lasser L, Heller J, Hadengue A, Langlet P, Miranda H, Primignani M, Elias E, Leebeek FW, Rosendaal FR, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009; 151: 167-175 [PMID: 19652186]
- 6 Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350: 578-585 [PMID: 14762185 DOI: 10.1056/NEJMra020282]
- 7 Uskudar O, Akdogan M, Sasmaz N, Yilmaz S, Tola M, Sahin B. Etiology and portal vein thrombosis in Budd-Chiari syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2858-2862 [PMID: 18473410 DOI: 10.3748/wjg.14.2858]
- 8 Qiao T, Liu CJ, Liu C, Chen K, Zhang XB, Zu MH. Interventional endovascular treatment for Budd-Chiari syndrome with long-term follow-up. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 318-326 [PMID: 16034686]
- 9 Valla DC. The diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome: consensus and controversies. *Hepatology* 2003; 38: 793-803 [PMID: 14512865]
- 10 梁扩寰. 肝脏病学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003; 1111-1115
- 11 彭涛, 刘玉兰. 布-加综合征64例临床分析. *中华消化杂志* 2007; 27: 774-776
- 12 曹海根, 王金锐. 实用腹部超声诊断学. 北京: 人民卫生出版社 2006; 509-514
- 13 Bahar K, Karayalçın S, Kaya M, Cetinkaya H, Bozkaya H, Yurdaydin C. Percutaneous transhepatic venoplasty: an alternative treatment for Budd-Chiari syndrome. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13: 83-88 [PMID: 16378282]
- 14 Boozari B, Bahr MJ, Kubicka S, Klempnauer J, Manns MP, Gebel M. Ultrasonography in patients with Budd-Chiari syndrome: diagnostic signs and prognostic implications. *J Hepatol* 2008; 49: 572-580 [PMID: 18619699 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.04.025.]
- 15 Ferral H, Behrens G, Lopera J. Budd-Chiari Syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: 737-745 [PMID: 22997363 DOI: 10.2214/AJR.12.9098.]
- 16 Li CM, Wang ZG, Gu YQ, Yu HX, Chen B, Li Z, Bian C. Management of complex patients with Budd-Chiari syndrome. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 301-307 [PMID: 19900786 DOI: 10.1016/j.avsg.2009.07.013.]

■同行评价
文章的科学性、实践价值、可读性较高, 重点突出, 具有一定的指导价值.

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》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, 并有足够的具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … . 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01(P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t=4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/\text{°C}$ 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.

《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》是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^H, *H.pylori*不能写成HP, *T*_{1/2}不能写成t_{1/2}或T, *Vmax*不能V_{max}, μ不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.*glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *I*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *L*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *Vd*, *T*_{1/2}, *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

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

量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M*_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体)。计量单位在+、一及后列出。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1×10¹²/L, WBC数用1×10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示。1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10⁻³ g与5×10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ²; (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: wcj@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 v ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用 ${}^aP<0.05$, ${}^bP<0.01(P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 ${}^cP<0.05$, ${}^dP<0.01$; 第三套为 ${}^eP<0.05$, ${}^fP<0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L ± 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

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

3 稿件格式

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

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 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: 陈湘川与庞丽娟对本文所作贡献均等; 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, 并有足够的具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^aP<0.05, ^bP<0.01(P>0.05 不注). 如同一表中另有一套P值, 则^cP<0.05, ^dP<0.01; 第3套为^eP<0.05, ^fP<0.01. P值后注明何种检验及其具体数字, 如P<0.01, t = 4.56 vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐.“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……;

《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。

PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlr.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/lcjy.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>.

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利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、股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: 010-8538-1892

传真: 010-8538-1893

E-mail: 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
- 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
- 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\[1\].pdf](http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11[1].pdf)
- 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
- 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
联系方式: 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
- 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
- 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
- 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.centralsurg.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
- 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
- 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
- 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
- 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: yanginxue999@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
- 2013-06-21/23 中国消化科学术论坛
会议地点: 张家界市
联系方式: casmile@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
- 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

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!

白岚 教授
南方医院惠侨科

李晓波 教授
上海交通大学药学院

杜奕奇 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院

李永翔 教授
安徽医科大学第一附属医院普外科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

李瑜元 教授
广州市第一人民医院内科

管世鹤 副教授
安徽医科大学第一附属医院检验科

李增山 副教授
中国人民解放军第四军医大学病理教研室

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

刘宝林 教授
中国医科大学附属盛京医院

郝建宇 教授
首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

郝立强 副教授
上海长海医院普外二科

门秀丽 教授
河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学教研室

何向辉 教授
天津医科大学总医院普通外科

缪应雷 主任医师
昆明医科大学第一附属医院消化内科

黄恒青 主任医师
福建省第二人民医院消化内科

倪润洲 教授
南通大学附属医院消化内科

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

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

江建新 副主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

秦春宏 副主任医师

南华大学附属第二医院普外科

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

沈柏用 教授

瑞金医院肝胆胰外科中心

李国威 教授
西安交通大学医学院第二附属医院普通外科

沈克平 主任医师
上海中医药大学附属龙华医院

李升平 教授
中山大学肿瘤医院肝胆科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

孙文兵 教授
首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆外科西区



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
<http://www.wjgnet.com>

