

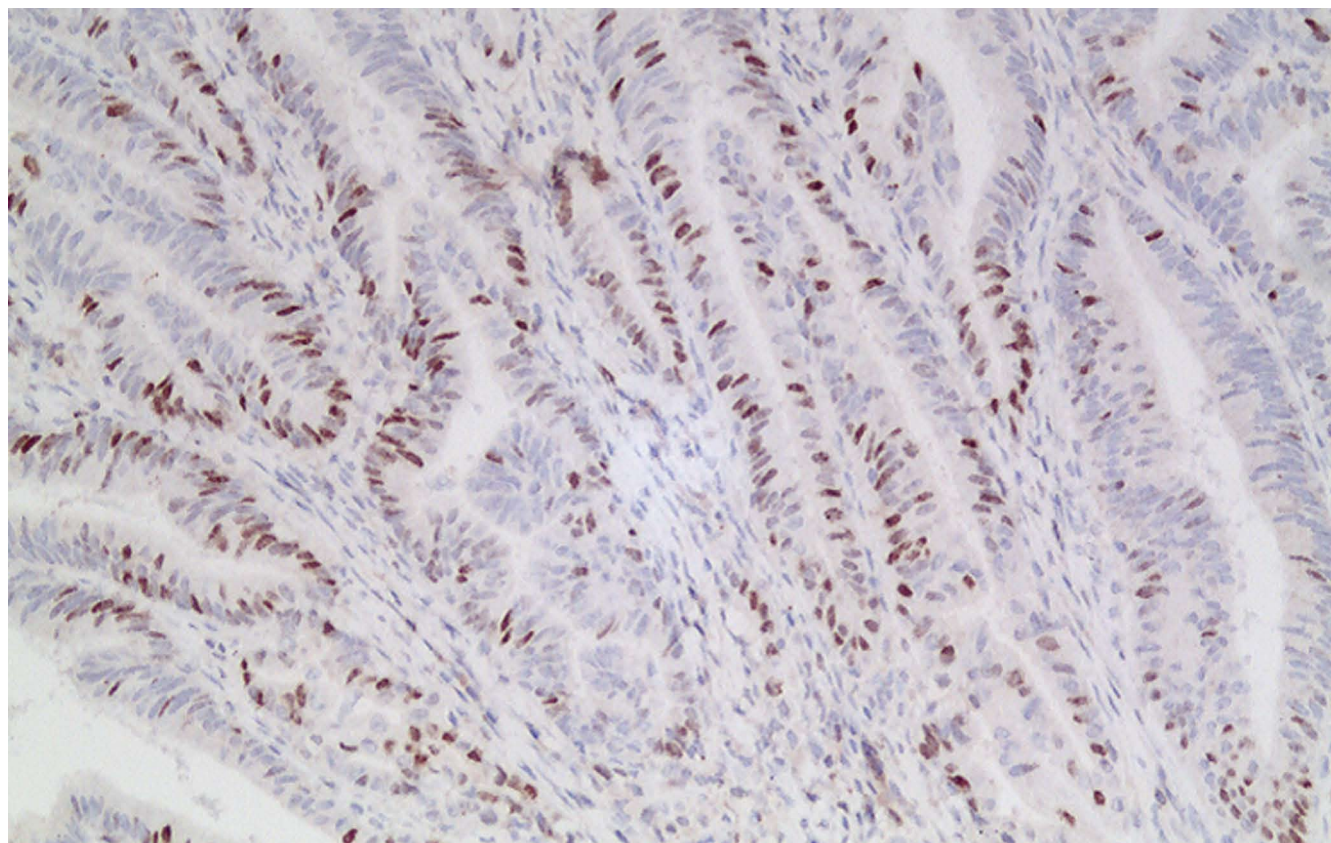
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2013 年 5 月 28 日 第 21 卷 第 15 期 (Volume 21 Number 15)



15/2013

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

2012-01-01/2014-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

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

名誉主编

潘伯荣教授

主编

程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委

消化内科学

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

冯志杰主任医师

傅春彬主任医师

甘华田教授

高凌副教授

戈之铮教授

关玉盘教授

关晓辉主任医师

郭晓钟教授

郝建宇教授

郝丽萍副教授

何继满教授

何松教授

洪天配教授

黄培林教授

黄晓东主任医师

黄颖秋教授

黄缘教授

李国忠教授

江米足教授

姜春萌教授

姜慧卿教授

姜相君主任医师

金瑞教授

蓝宇教授

李淑德教授

李瑜元教授

李玉民教授

廖家智副主任医师

林志辉教授

刘冰熔教授

刘凤斌教授

刘改芳主任医师

刘海峰主任医师

刘海林主任医师

刘亮明副教授

陆伦根教授

马红主任医师

马欣主任医师

毛恩强教授

毛高平教授

孟庆华教授

缪应雷主任医师

倪润洲教授

欧希龙副教授

潘秀珍教授

潘阳林副教授

朴云峰教授

秦成勇教授

任粉玉教授

任建林教授

邵先玉教授

沈琳主任医师

沈薇教授

施瑞华教授

宋军副教授

唐世刚教授

田宇彬教授

度必光教授

宛新建副教授

王邦茂教授

王炳元教授

王承党教授

王江滨教授

王俊平教授

王蔚虹教授

王晓艳副教授

夏冰教授

夏时海副教授

徐灿霞教授

徐可树教授

杨建民教授

张国主任医师

姚树坤教授

张国梁主任医师

张军教授

张庆瑜教授

张小晋主任医师

张筱茵副教授

张坚坚教授

郑培永教授

郑鹏远教授

郑素军副主任医师

郑勇教授

周国雄主任医师

周宇教授

邹晓平主任医师

诸琦教授

于珮主任医师

消化外科学

白雪副主任医师

白雪巍副主任医师

白玉作教授

蔡开琳副教授

蔡三军主任医师

曹杰主任医师

陈炳官教授

陈光教授

陈海龙教授

陈积圣教授

陈进宏副主任医师

陈凇教授

陈汝福教授

陈亚军主任医师

陈钟教授

程爱国教授

程树群副教授

崔云甫教授

戴朝六教授

戴冬秋教授

丁义涛教授

杜顺达副教授

房林教授

傅红副教授

傅华群教授

傅思源副教授

傅晓辉副教授

傅志仁主任医师

高毅主任医师

葛海燕教授

巩鹏副教授

谷俊朝主任医师

顾国利副主任医师

顾岩教授

韩天权教授

郝纯毅主任医师

郝立强副教授

何超教授

何向辉教授

何晓顺教授

何裕隆教授

胡安斌副教授

黄志勇教授

季加孚教授

姜卫东教授

姜波健教授

金山主任医师

康春博副主任医师

孔静副教授

黎乐群教授

李革副教授

李国威教授

李华副教授

李华山主任医师

李升平教授

李胜研究员

李涛副主任医师

李文岗教授

李小荣教授

李旭副教授

李永翔教授

李正荣副教授

李志霞教授

李宗芳教授

梁力建教授

刘宝林教授

刘超教授

刘宏鸣副教授

刘建教授

刘亮副主任医师

刘颖斌主任医师

卢军华教授

陆云飞教授

禄韶英副教授

吕凌副教授

吕云福教授

麻勇研究员

齐清会教授

秦春宏副主任医师

秦华东教授

秦环龙教授

秦建民主任医师

邱伟华主任医师

仇毓东教授

崔清波副教授

单云峰副主任医师

沈柏用副教授

施宝民教授

施诚仁教授

施晓雷副主任医师

石毓君研究员

宋新明教授

宋振顺教授

孙诚谊教授

孙文兵教授

孙星副教授

孙学英教授

邵升副教授

谭晓冬教授

汤朝晖副主任医师

汤绍涛教授

唐南洪教授

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

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈志辉副主任医师

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

消化中医药学

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

邢建峰副教授
徐列明教授
许玲教授
徐庆教授
袁红霞研究员
张声生教授

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

郝俊鸣副主任医师
李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授

吴沛宏教授
余日胜主任医师
袁友红副教授
张火俊副教授

消化中西医结合学

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

消化基础研究

曹洁副教授
曹鹏副研究员
陈敬贤教授
陈志龙教授
崔莲花副教授
段义农教授
樊红教授
高国全教授
高英堂研究员
管冬元副教授
郭长江研究员
郭俊明教授
何红伟副研究员
何敏教授
黄昆教授
黄文林教授
黄国教授
洪艳教授
李刚教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
刘长征副教授
刘克辛教授
刘森副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任超世研究员
任浩副教授
任晓峰副教授
邵华副主任药师
沈东炎副教授
沈涛副教授
斯坎德尔·白克力教授
台桂香教授
谭学瑞教授

汤静主管药师
滕旭副教授
田文静副教授
汪思应教授
王钦红教授
王书奎教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋副教授
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
阴赅宏研究员
郁卫东副研究员
喻荣彬教授
曾柱教授
张红教授
张淑坤副研究员
赵平教授
赵铁建教授
周南进研究员
周素芳教授
周晓武副主任医师
朱益民教授
竺亚斌研究员

消化病理学

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2013 年 5 月 28 日 第 21 卷 第 15 期 (总第419期)

述 评	1375 努力提高溃疡性结肠炎生物治疗的水平 江学良, 樊华
基础研究	1381 去肝交感神经对部分肝切除大鼠肝细胞增殖的影响 张新胜, 赵丹丹, 王改平, 徐存拴
文献综述	1387 血清前白蛋白对肝功能评估的研究进展 韦丽娅, 翟永贞, 冯国和 1394 选择性Cox-2抑制剂治疗胰腺癌的研究进展 李佳, 刘志明
研究快报	1400 蜂毒素调节人胃癌细胞线粒体相关蛋白表达 陶文华, 孔桂美, 卜平, 王继军, 胡茂志, 张强 1405 隔药饼灸对功能性胃肠病(肝郁脾虚证)大鼠海马和杏仁核AMPA受体亚基表达的影响 章海凤, 刘未艾, 常小荣, 刘密, 张国山, 石佳
临床经验	1412 应用聚桂醇经BRTO治疗孤立性胃底静脉曲张23例 赵东强, 姜慧卿, 马俊骥, 王晓经, 刘增品, 赵琳, 张楠 1417 肠内及肠外营养在根治性远端胃大部切除术后胃瘫治疗中的作用 王月, 龙锦 1421 TS和BRCA1在胃癌组织中的表达及其临床意义 林雅萍, 李厚强, 苏慧君, 钟国栋, 郑圆圆, 刘伟, 齐兴峰, 余英豪 1428 TAZ蛋白在胃癌组织中的表达及其临床意义 李远航 1432 恩替卡韦联合苦参素治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎的荟萃分析 齐有涛, 左维泽 1437 重组人p53腺病毒注射液在原发性肝癌介入化疗中的应用价值 冯晓峰, 郑永志, 周春柳, 孔祥毓, 李淑德, 孙卫东 1442 DYRK2在胰腺癌中的表达及临床意义 李旭, 王敏, 江建新, 田锐, 石程剑, 秦仁义 1448 单气囊小肠镜在空回肠憩室出血中的诊治价值 陈念钧, 孟晓岩, 侯伟, 王渝, 黎培员, 谢华平 1453 低剂量英夫利昔单抗不同给药次数治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎 高净, 江学良 1458 雷帕霉素在溃疡性结肠炎患者中应用的临床价值评估 吴慧丽, 张利, 李琨琨, 肖兴国, 肖锋, 罗金键 1462 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22基因rs2488457位点多态性与溃疡性结肠炎的相关性 陈志涛, 吴杰, 王萍, 张姮, 夏冰, 黄晓东 1468 幽门螺杆菌感染与克罗恩病的关系 崔德军, 杨敏, 朱敏, 李宇

附 录	I-V 《世界华人消化杂志》投稿须知 I 2013年国内国际会议预告
志 谢	I 志谢世界华人消化杂志编委
消 息	1380 《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) 1386 《世界华人消化杂志》正文要求 1393 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 1404 《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 1411 《世界华人消化杂志》修回稿须知 1416 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 1436 《世界华人消化杂志》栏目设置 1452 《世界华人消化杂志》参考文献要求 1467 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊
封面故事	林雅萍, 李厚强, 苏慧君, 钟国栋, 郑圆圆, 刘 伟, 齐兴峰, 余英豪. TS和BRCA1在胃癌组织中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1421-1427 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1421.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1421
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 黄新珍; 形式规范 审核编辑部主任 田滢; 最终清样审核总编 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2013-05-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

程英升, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心

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

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

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

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

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

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

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

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

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

编辑部

田滢, 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>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Co., Limited

Flat C, 23/F., Lucky Plaza, 315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

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

特别声明

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

定价

每期68.00元 全年36期2448.00元

© 2013年版权归Baishideng所有

World Chinese Journal of Digestology

May 2013 Contents in Brief Volume 21 Number 15

EDITORIAL	1375 Efforts to improve biological treatment of refractory ulcerative colitis <i>Jiang XL, Fan H</i>
BASIC RESEARCH	1381 Effect of hepatic sympathetic denervation on hepatocyte proliferation in rats after partial hepatectomy <i>Zhang XS, Zhao DD, Wang GP, Xu CS</i>
REVIEW	1387 New advances in the use of serum prealbumin as an index of liver function <i>Wei LY, Zhai YZ, Feng GH</i> 1394 Selective COX-2 inhibitors for treatment of pancreatic cancer: Research progress <i>Li J, Liu ZM</i>
RAPID COMMUNICATION	1400 Melittin regulates mitochondrial protein expression in human gastric cancer cells <i>Tao WH, Kong GM, Bo P, Wang JJ, Hu MZ, Zhang Q</i> 1405 Influence of cake-separated moxibustion on expression of AMPA receptor subunits in the amygdala and hippocampus in a rat model of functional gastrointestinal disorder (liver-stagnation and spleen-deficiency syndrome) <i>Zhang HF, Liu WA, Chang XR, Liu M, Zhang GS, Shi J</i>
CLINICAL PRACTICE	1412 Treatment of isolated gastric varices by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration using lauromacrogol: An analysis of 23 cases <i>Zhao DQ, Jiang HQ, Ma JJ, Wang XJ, Liu ZP, Zhao L, Zhang N</i> 1417 Effect of enteral nutrition vs parenteral nutrition in management of gastroparesis after radical subtotal gastrectomy <i>Wang Y, Long J</i> 1421 Clinical significance of TS and BRCA1 protein overexpression in gastric cancer <i>Lin YP, Li HQ, Su HJ, Zhong GD, Zheng YY, Liu W, Qi XF, Yu YH</i> 1428 Clinical significance of expression of TAZ protein in gastric cancer <i>Li YH</i> 1432 Entecavir plus matrine vs entecavir monotherapy for HBeAg-positive chronic hepatitis B: A Meta-analysis <i>Qi YT, Zuo WZ</i> 1437 Gendicine in interventional chemotherapy of primary hepatocarcinoma <i>Feng XF, Zheng YZ, Zhou CL, Kong XY, Li SD, Sun WD</i> 1442 Clinical significance of expression of DYRK2 in pancreatic cancer <i>Li X, Wang M, Jiang JX, Tian R, Shi CJ, Qin RY</i> 1448 Value of single balloon endoscopy in the diagnosis and treatment of jejunoileal diverticular hemorrhage <i>Chen NJ, Meng XY, Hou W, Wang Y, Li PY, Xie HP</i> 1453 Low-dose infliximab for corticosteroid-refractory ulcerative colitis: Impact of number of infusions on efficacy and safety <i>Gao J, Jiang XL</i> 1458 Rapamycin for treatment of ulcerative colitis <i>Wu HL, Zhang L, Li KK, Xiao XG, Xiao F, Luo JJ</i> 1462 Association between protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22 gene rs2488457 polymorphism and ulcerative colitis <i>Chen ZT, Wu J, Wang P, Zhang H, Xia B, Huang XD</i> 1468 Relationship between <i>Helicobacter pylori</i> infection and Crohn's disease: A Meta-analysis <i>Cui DJ, Yang M, Zhu M, Li Y</i>

APPENDIX	I – V Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> I Meeting events calendar in 2013
ACKNOWLEDGMENT	I Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	<i>Lin YP, Li HQ, Su HJ, Zhong GD, Zheng YY, Liu W, Qi XF, Yu YH.</i> Clinical significance of TS and BRCA1 Protein overexpression in gastric cancer. <i>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</i> 2013; 21(15): 1421-1427 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1421.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1421
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>Xin-Zhen Huang</i> Proof Editor: <i>Ying Tian</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i>

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date May 28, 2013

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hang-zhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology,

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

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100016, China

EDITORIAL OFFICE

Ying Tian, Director

World Chinese Journal of Digestology

Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035

Fax: +86-10-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Co., Limited

Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai,
Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpg@baishideng.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 68 Yuan for each issue

RMB 2448 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2013 Baishideng. Articles published by this Open Access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in this journal represent the viewpoints of the authors except where indicated otherwise.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access please contact the editorial office.

努力提高溃疡性结肠炎生物治疗的水平

江学良, 樊华

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

江学良, 教授, 主任医师, 主要从事溃疡性结肠炎和干细胞的临床研究.

北京医学奖励基金会基金资助项目, No. XHYSJNJQZ-002

作者贡献分布: 此课题由江学良设计; 资料整理与数据分析由樊华完成; 课题设计、文章修改及审阅由江学良完成.

通讯作者: 江学良, 教授, 250031, 山东省济南市师范路25号, 中国人民解放军济南军区总医院消化科.

jiangxueliang678@126.com

收稿日期: 2013-03-14 修回日期: 2013-04-15

接受日期: 2013-04-19 在线出版日期: 2013-05-28

Efforts to improve biological treatment of refractory ulcerative colitis

Xue-Liang Jiang, Hua Fan

Xue-Liang Jiang, Hua Fan, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Supported by: the Beijing Medical Award Foundation, No. XHYSJNJQZ-002

Correspondence to: Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, 25 Shifan Road, Jinan 250031, Shandong Province, China. jiangxueliang678@126.com

Received: 2013-03-14 Revised: 2013-04-15

Accepted: 2013-04-19 Published online: 2013-05-28

Abstract

Biological preparations for the treatment of refractory or severe ulcerative colitis have achieved good results over the past ten years, but their use is not widespread in China. Based on foreign literature and our experience, in this paper we review the advances in biological treatment of refractory ulcerative colitis in terms of treatment indications, contraindications, dosage and duration of treatment, adverse reactions, and biological conversion treatment, with an aim to improve biological treatment of this refractory disease.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Infliximab; Adalimumab

Jiang XL, Fan H. Efforts to improve biological treatment of refractory ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1375-1380 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1375.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1375>

[wjgnet.com/1009-3079/21/1375.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1375.asp) DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1375>

摘要

近十年, 生物制剂用于顽固性或者重度溃疡性结肠炎的治疗取得了较好效果, 具有起效快、临床缓解率及黏膜愈合率高及不良反应少等优点, 目前应用最广泛、循证证据最丰富的是英夫利西单抗, 其次是阿达木单抗, 但国内溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)生物制剂临床应用很少. 本文结合国外文献及我们的经验对UC生物治疗的现状、适应证、禁忌证、使用剂量和疗程、不良反应处理、生物制剂转换治疗等作一介绍, 以期提高国内UC生物治疗水平.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 溃疡性结肠炎; 英夫利西单抗; 阿达木单抗

核心提示: 生物制剂用于顽固性或者重度溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)的治疗已经取得了较好效果, 具有起效快、临床缓解率及黏膜愈合率高及不良反应少等优点, 但应严格掌握适应证、禁忌证、使用剂量和疗程、不良反应处理、生物制剂转换治疗时机.

江学良, 樊华. 努力提高溃疡性结肠炎生物治疗的水平. *世界华人消化杂志* 2013; 21(15): 1375-1380 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1375.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1375>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)病因和发病机制还未完全阐明, 治疗缺乏特异性, 导致病情反复发作, 并发症多. 氨基水杨酸制剂、糖皮质激素及免疫抑制剂是治疗UC的常用药物, 但对于重度或者顽固型UC, 上述常用药物治疗效果还不理想. 近十年, 生物制剂用于顽固性或者重度UC的治疗取得了较好效果, 但国内临床应用较少, 本文结合国外文献及我们的经验对UC生物治疗的现状、适应证、禁忌证、使用剂量和疗程、不良反应处理、生物制剂转换治疗等作一介绍.

■背景资料

近十年, 生物制剂用于欧美国家顽固性或者重度溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的治疗取得了较好效果, 但国内临床应用较少, 对生物治疗的适应证、禁忌证、使用剂量和疗程、不良反应处理、生物制剂转换治疗等的了解尚浅.

■同行评议者

缪应雷, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

■研发前沿

UC生物治疗的适应证、禁忌证、使用剂量和疗程、生物制剂转换治疗时机、如何同其他药物联合或者序贯使用、不良反应处理是目前研究的热点。

1 生物制剂临床应用现状

生物制剂是以炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)免疫和炎症反应过程的不同环节为作用靶点研制的新型药物。主要制剂有: T淋巴细胞激活抑制剂、前炎症因子抑制剂、抗炎症因子、生长因子等。其中, 目前应用最广泛、循证证据最丰富的是抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)抗体英夫利西单抗(infliximab, IFX)。IFX是一种抗肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)人鼠嵌合体IgG1单克隆抗体, 由人体恒定区和鼠类可变区组成, 其中75%为人源化, 25%为鼠源化, IFX可阻断IBD免疫反应级联链中的多个环节, 能与可溶性肿瘤坏死因子、膜肿瘤坏死因子结合, 通过激活补体和抗体介导的细胞毒反应诱导炎性细胞溶解, 是较早应用于临床的生物制剂, 至今在世界各地已应用10余年。据估计, 目前全球大约有近百万患者应用IFX治疗。2005年经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准IFX应用于UC的治疗。两项大型随机对照试验(active ulcerative colitis trial 1 and active ulcerative colitis trial 2, ACT-1和ACT-2)为IFX应用于UC患者提供了佐证^[1,2]。这两项研究共纳入728例患者, ACT1和ACT2分别对激素、硫唑嘌呤治疗无效和氨基水杨酸治疗无效的轻-中度门诊患者应用IFX诱导和维持缓解效果进行了分析, 研究设5 mg/kg、10 mg/kg IFX和安慰剂3组, 在0、2和6 wk给药, 然后每8 wk注射一次, ACT1持续46 wk, ACT2持续22 wk。结果显示两个剂量的IFX对诱导和维持缓解均较安慰剂有效。观察至54 wk, IFX组相比安慰剂组可以明显降低结肠切除术比率^[3]。

IFX自2007年核准进入我国, 主要用于克罗恩病(Crohn's disease, CD)的诱导缓解和维持治疗, 国内对该药应用于UC患者治疗报道较少。我们从2008年开始到2010年曾经对13例激素抵抗UC患者应用IFX治疗进行了为期30 wk的观察^[4], 发现IFX治疗后8 wk, 有8例患者实现完全缓解。第30周, 8例完全缓解患者中5例维持完全缓解, 2例部分缓解, 仅1例复发。全部患者无一例出现IFX治疗相关的严重并发症, 显示了良好的临床应用前景。截止到2013-01我们用IFX治疗激素抵抗型UC患者超过70例, 结果表明, 英夫利西治疗激素抵抗型UC患者起效快, 大部分患者1 wk内症状改善或者缓解, 2 wk内大便次数基本正常。临床有效率>85%, 缓解率>70%, 高于国外相关报道, 而我们应用的剂量则低于国外报道常规

剂量(5 mg/kg)。

2 哪些患者需要使用生物治疗

在全球范围内, 尽管生物治疗在许多国家广泛获益, 但目前全球仅有不到15%的IBD患者应用抗TNF治疗。在我国, UC重症患者比例较欧美少见, 有相当一部分患者仅用氨基水杨酸制剂, 活动期辅以糖皮质激素能够有效控制病情。因此, 并非所有患者都需要生物治疗^[5]。然而, 随着UC患者越来越多, 病程越来越长, 顽固性病例越来越多, 在我们医院, 来就诊的UC患者, 90%都是顽固性病例, 需要使用生物治疗的病例必然越来越多。特别是对那些预后不良的高危患者进行早期干预则非常必要。但有关基因型、血清学、免疫学指标应用于不良预后预测还处于研究阶段^[6,7]。因此对哪些患者需要使用生物治疗还需要更多循证医学证据支持。以下患者可以考虑使用生物治疗。

2.1 顽固性中-重度UC 中-重度的活动性UC, 对糖皮质激素治疗无效或激素依赖者, 和/或免疫抑制剂(如硫唑嘌呤等)治疗无效者, 或不能耐受上述药物治疗(存在禁忌证或严重不良反应)者。对确诊时具有上述预测疾病预后不良高危因素者, 如有条件, 可考虑早期给予IFX治疗。

2.2 急性重度UC 研究表明^[2], 需入院治疗且对静脉应用激素抵抗的严重UC患者, IFX能够减少50%的结直肠切除率。因此, IFX可作为急性重度UC患者进行长期免疫抑制治疗之前一种有效而安全的挽救性疗法。

总之, 适应证的推荐除了参照临床研究证据, 还应考虑IFX应用的效益风险比以及费用效益比, 并结合我国实际情况而定。但要注意应用生物制剂的时机, 使用时机太晚往往错过最佳治疗时间, 导致病情恶化或者并发症增多, 甚至死亡。

3 哪些患者不适合用生物治疗

活动性感染, 未经治疗的潜伏性结核病, 存在脱髓鞘疾病或视神经炎, 中-重度充血性心脏衰竭及恶性肿瘤病史患者不适合用。

4 生物治疗应用剂量和疗程

在ACT研究中, IFX 5 mg/kg与10 mg/kg剂量间并未显示差异, 故一般推荐5 mg/kg作为起始剂量。对于应答下降或失应答(下述)患者, 经调整剂量至10 mg/kg, 部分患者能重获应答。关于诱导和维持缓解的疗程, 国外多推荐在第0、2、6周给

予IFX 5 mg/kg作为诱导缓解, 随后每隔8 wk给予相同剂量作长程维持治疗. 结合我国国情, 长期使用IFX的费用颇大, 因此我们通常将IFX作为一种过渡, 待病情完全缓解且可停用激素后, 停用IFX继续以免疫抑制剂维持, 以期快速诱导缓解, 减轻并发症发生率和减少结肠手术率. 在本期中, 我们还首次报道应用低剂量IFX(3.5 mg/kg)治疗激素抵抗型UC患者, 在8 wk内是有效、安全的. 需要强调的是, 应尽可能长程连续规律给药^[8], 谨慎评估停药指征, 若根据症状变化不定期间断给药, 则可能导致应答下降、不良反应增加^[8,9]. IFX输液时程应>2 h, 并在经过处理输液反应训练的人员监护下进行.

5 何时可以停止生物治疗

目前关于终止生物治疗指征尚无定论, 关于UC停药可供参考的资料更少. 一般来说, 大多数患者开始生物治疗时即应当考虑到远期后续治疗. 患者类型、经济条件等都会影响治疗终止. CD治疗初步证据显示, 临床缓解>1年、CRP正常及黏膜愈合患者, 可以预见停药后维持1年缓解. 有研究表明^[10], 20%对IFX应答CD患者能够在一个可变时间范围内停药. 停药后潜在后果(复发、对重复诱导低应答、感染风险)应当就患者个体情况分别进行讨论. 一般认为, 对抗TNF治疗应答满一年的患者, 应当评估继续治疗获益与终止治疗的危险性. 对完成黏膜愈合及无活动性炎症生物学证据的患者可以考虑终止治疗. 但关于UC患者何时终止生物治疗还需要更多循证医学证据支持.

6 生物制剂不良反应及处理

IFX最常见的不良反应包括输液反应、感染、自身免疫、淋巴瘤和恶性肿瘤. 其他罕见但严重不良反应包括肝脏毒性, 诱发或加重多发性硬化症或视神经炎和充血性心力衰竭等^[11].

6.1 输液反应 在ACT研究中, 大约有10%的患者发生输液反应, 这一比例在存在抗IFX抗体患者中更高^[1]. 输液反应发生在药物输注期间和停止输注2 h内, 以轻-中度多见, 包括潮红、头痛、头晕、胸痛、咳嗽、呼吸困难、发热及皮肤瘙痒等. 减慢输液速度或暂时停止输液、预防性给予糖皮质激素和抗组胺药物^[11]可以缓解输液反应. 输液反应的产生与抗IFX抗体产生有关, 故规律给药、合并使用免疫抑制剂均可降低输

液反应的发生率.

6.2 迟发型过敏反应或血清病样反应 在UC患者中的发病率为1%-2%. 临床表现为肌痛、关节痛、发热、皮疹或类似的血清病样反应症状, 短期应用糖皮质激素能够有效改善症状^[12].

6.3 感染 (1)结核: IFX能够增加结核杆菌感染机会^[13], 多表现为肺外结核并常有播散过程. 在用药前加强结核潜在感染的筛选及预防性治疗能有效降低肺结核发病风险^[14], 用药期间应对结核分枝杆菌感染进行定期随访监测. T细胞斑点试验能够有效避免传统结核检测手段存在的观察者偏倚及假阴性问题. 对于活动性肺结核, 则应在IFX使用前彻底治愈^[14]; (2)其他依赖巨噬细胞的机会性感染: 在ACT研究中, 3%的患者发生了严重感染. Lichtenstein等^[15]采用多因素分析认为, 重症感染发生率与类固醇、麻醉剂及更严重的疾病活动性关系更大. 然而, 更多的研究^[16,17]则倾向于IFX能够增加机会性感染. 故应强调用药前严格排除感染, 用药期间严密监测; (3)此外, IFX还诱发乙型肝炎病毒复制, 因此开始IFX治疗前应进行乙型肝炎筛查和强化疫苗接种, HBsAg阳性者合用抗病毒治疗同时还要定期随访监测转氨酶及HBV DNA.

6.4 肿瘤 TNF能够促进细胞凋亡和抑制肿瘤, 而干扰这一途径会增加肿瘤的危险性. 但淋巴瘤本身的低发生率及联用免疫抑制剂, 都使鉴别IFX肿瘤危险性变得困难. Cottone等^[18]报道年龄是应用IFX发生严重感染和肿瘤的重要危险因素, 高龄患者(≥65岁)出现严重感染、肿瘤的发生率均高于低年龄(<65岁)及高龄但应用非生物制剂治疗者. 提示对于高龄患者, 使用IFX应格外注意安全问题.

6.5 心力衰竭及其他 鉴于应用IFX存在使心功能进一步下降的风险, 失代偿性心力衰竭患者应列为IFX禁忌症. 视神经炎和多发性硬化症报道罕见, 可作为相对禁忌证^[19]. 我们应用IFX治疗的70多例UC患者中, 随访期间仅有1例患者发生皮肤瘙痒等轻微输注反应, 停止IFX治疗并予以醋酸地塞米松注射液治疗后症状很快消失. 未出现其他不良反应, 这除与我们严格掌握用药指征、控制滴速等有关外, 还可能与患者均为激素抵抗型, 治疗期间均正接受激素治疗、使用IFX剂量低及用药次数少等因素有关. 我们应用阿达木单抗治疗UC的病例目前还没有观察到与阿达木单抗治疗相关的不良反应.

■相关报道

中重度UC患者在第0、2、6周及间隔8 wk接受英夫利西单抗治疗在第8、30及54周较安慰剂组获得明显的临床缓解.

■创新盘点

本文介绍了应用英夫利西单抗(infliximab, IFX)生物治疗诱导顽固性溃疡性结肠炎缓解后采用硫唑嘌呤维持治疗、应用低剂量不同给药次数IFX生物治疗的经验及采用阿达木单抗进行转换治疗尝试。

7 生物治疗失应答及处理

7.1 原发性失应答 随机对照研究显示有10%-30%患者对抗TNF治疗起始即无应答,称之为“原发性失应答”,原发性无应答界定不应早于8-12 wk,即0、2、6 wk IFX诱导后即可确定是否应答,但是,很少有患者对前两次给药无应答而第3次给药时出现反应。

7.2 继发性失应答 起始对IFX应答而随时间推移失应答者称之为“继发性失应答”。继发性无应答可能由于病情相关因素或药物相关因素包括中和抗体产生,药物批号不同及生物逃逸机制导致。对IFX应答减低或失应答可通过增加剂量至10 mg/kg和减小注射间隔重获应答反应^[5],也可以换用其他生物制剂治疗。

8 生物治疗疗效预测因素

关于UC对IFX治疗应答预测因素研究资料较少^[20,21]。短期应答预测因素包括年轻患者及缺乏中性粒细胞胞浆抗体^[22]。结肠切除术独立预测因素包括缺乏短期临床应答,基线期CRP>5 mg/L及既往静脉应用激素或环孢霉素^[23]。但这些因素是否能预测疗效还需要更多循证医学证据支持。

9 几种特殊情况的处理

9.1 合并结核菌素试验阳性患者的处理 (1)胸部X线片提示活动性肺结核或结核菌素试验强阳性者必须予正规抗结核治疗并确定治愈后才能使用IFX; (2)有下列情况之一,胸部X线片提示陈旧性肺结核、结核菌素试验阳性、T细胞斑点试验阳性、近期有结核病接触史,但可排除活动性结核者,应先行抗隐性结核分枝杆菌感染预防性治疗后再使用IFX,并在使用IFX过程中继续进行预防性治疗(异烟肼治疗2 mo后开始使用IFX,并继续合用异烟肼4 mo),亦可在开始使用IFX时同用预防性治疗(开始使用IFX起合用异烟肼6 mo); (3)既往有结核病史已接受标准治疗并确定治愈者可直接开始IFX治疗^[24]。

9.2 合并HBsAg阳性患者的处理 (1)对HBsAg阳性伴转氨酶升高和/或HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/mL者,先予抗病毒治疗至转氨酶恢复正常且HBV DNA降至 $<10^3$ 拷贝/mL才开始IFX治疗,治疗期间继续进行抗病毒治疗; (2)HBsAg阳性但转氨酶正常且HBV DNA阴性者应在使用IFX前1 wk开始抗病毒治疗; (3)HBsAg阴性、抗HBc阳性者在IFX治疗期间应密切监测HBV DNA和HBsAg,若出现阳性则应加行抗病毒治疗。

9.3 妊娠期和哺乳期用药管理 妊娠期使用IFX的安全性属B级,即危险性较低。但为保险起见,建议妊娠期禁用,治疗过程中应避孕,若在治疗过程中怀孕宜停药。研究证明IFX的IgG1抗体在前3 mo妊娠期不透过胎盘,有限的统计资料亦提示妊娠期一直使用IFX妇女的婴儿畸形率并不高于普通人群。有研究证明,IFX的IgG1抗体在妊娠3 mo后可透过胎盘,因此理论上会增加新生儿机会感染的危险性、降低疫苗接种的有效性。IFX不进入乳汁,哺乳期使用IFX对婴儿无影响。

10 生物治疗方案

10.1 联合用药 在使用IFX前正在接受糖皮质激素治疗者,在开始IFX治疗时应继续原治疗。在取得临床完全缓解后可将糖皮质激素逐步减量至停用。尚不清楚在UC患者中联合使用硫唑嘌呤能否增强IFX的疗效。同时使用硫唑嘌呤能够减少抗IFX抗体的形成。在ACT研究中,抗核抗体和抗双链DNA阳性率分别为30%和10%。但两药长期合用可增加机会感染和淋巴瘤的发生风险,尤其应避免年轻患者长期两药合用。

10.2 药物过渡 对IFX应答的静脉激素抵抗住院患者,免疫调节剂治疗能够获得长期应答而无需重复规律治疗,尽管这一结论还需要更多证据证实。Järnerot等^[2]研究发现,在24例IFX治疗后2年的住院患者中,仅有4例需要追加IFX治疗,15例应答患者中有13例使用硫唑嘌呤随访两年。IFX治疗随后过渡到硫唑嘌呤疗法能够使急性严重UC患者获得长期应答,目前还很难解释在这一方面UC有别于CD的生物学原因。我们用IFX治疗激素抵抗型UC患者,取得临床应答后过度到硫唑嘌呤治疗,超过一半的患者能够获得长期应答,这种序贯治疗方案可能更适合中国国情。

随着研究的深入,目前对IFX应用于UC诱导和维持缓解治疗都有了新的评价和认识。然而如何寻求治疗和不良反应之间的平衡,掌握停药和转变治疗时机等问题仍需关注。我们期待更多的患者从中受益。

其他生物制剂还有阿达木单抗等,可以用于IFX不耐受患者的转换治疗。我们在国内率先报道应用阿达木单抗治疗重度顽固性UC,初步观察具有较好的安全性和有效性^[25]。

11 结论

生物制剂用于顽固性或者重度溃疡性结肠炎的治疗取得了较好效果,具有起效快、临床缓解率

及黏膜愈合率高及不良反应少等优点, 目前应用最广泛、循证证据最丰富的是IFX, 其次是阿达木单抗。但应严格掌握生物治疗适应证、禁忌证、使用剂量和疗程、不良反应处理、生物制剂转换治疗时机, 并开展更多循证医学临床研究。

12 参考文献

- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476 [PMID: 16339095 DOI: 10.1056/NEJMoa050516]
- Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Danielsson A, Verbaan H, Hellström PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-1811 [PMID: 15940615]
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137: 1250-1260; quiz 1520 [PMID: 19596014 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.061]
- 江学良. 英夫利西单抗治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎临床观察. *中华消化杂志* 2010; 30: 564-565
- D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Löfberg R, Quarry A, Sands B, Sood A, Watermeyer G, Lashner B, Lémann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-212; quiz 213 [PMID: 21045814 DOI: 10.1038/ajg.2010.392]
- Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, Pierik M, Joossens S, Dotan N, Norman GL, Altstock RT, Van Steen K, Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut* 2007; 56: 1394-1403 [PMID: 17456509 DOI: 10.1136/gut.2006.108043]
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Role of genetics in prediction of disease course and response to therapy. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2609-2615 [PMID: 20518082]
- Su CG, Lichtenstein GR. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1544-1546 [PMID: 14598275]
- Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-413 [PMID: 14762776]
- Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58: 492-500 [PMID: 18832518 DOI: 10.1136/gut.2008.155812]
- Hoentjen F, van Bodegraven AA. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2067-2073 [PMID: 19418577]
- Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, Plevy S. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-1324 [PMID: 12818276]
- Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segal S, Henckaerts L, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009; 58: 501-508 [PMID: 18832524 DOI: 10.1136/gut.2008.163642]
- Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, Vasiliauskas EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 309-313 [PMID: 15067625]
- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-630 [PMID: 16678077]
- Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929-936 [PMID: 18294633 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.012]
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-2285 [PMID: 16705109]
- Cottone M, Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Guidi L, D'Inca R, Bossa F, Angelucci E, Biancone L, Gionchetti P, Ardizzone S, Papi C, Fries W, Danese S, Riegler G, Cappello M, Castiglione F, Annese V, Orlando A. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 30-35 [PMID: 20951835 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.026]
- Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, Mayer L, Regueiro C, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Schreiber S, Targan S, Travis S, Vermeire S. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007; 133: 312-339 [PMID: 17631151]

■应用要点

探讨适合中国UC患者生物治疗方案, 包括使用剂量和疗程、生物制剂转换治疗时机、如何同其他药物联合或者序贯使用、不良反应处理。

■同行评价

本文思路清晰, 科学性佳, 可读性强, 具有一定临床指导意义。

- 20 Arijis I, Li K, Toedter G, Quintens R, Van Lommel L, Van Steen K, Leemans P, De Hertogh G, Lemaire K, Ferrante M, Schnitzler F, Thorrez L, Ma K, Song XY, Marano C, Van Assche G, Vermeire S, Geboes K, Schuit F, Baribaud F, Rutgeerts P. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2009; 58: 1612-1619 [PMID: 19700435 DOI: 10.1136/gut.2009.178665]
- 21 Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010; 59: 49-54 [PMID: 19651627 DOI: 10.1136/gut.2009.183095]
- 22 Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Schnitzler F, Arijis I, De Hertogh G, Hoffman I, Geboes JK, Rutgeerts P. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 123-128 [PMID: 17206703]
- 23 Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, Schnitzler F, Noman M, Van Assche G, De Hertogh G, Hoffman I, D'Hoore A, Van Steen K, Geboes K, Penninckx F, Rutgeerts P. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 219-225 [PMID: 21172214 DOI: 10.1016/j.crohns.2008.03.004]
- 24 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 英夫利西治疗克罗恩病的推荐方案(2011年). *中华消化杂志* 2011; 31: 822-823
- 25 江学良. 阿达木治疗重度顽固性溃疡性结肠炎个案报道. *医学新知杂志* 2012; 22: 143-145

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》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

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

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

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

去肝交感神经对部分肝切除大鼠肝细胞增殖的影响

张新胜, 赵丹丹, 王改平, 徐存拴

张新胜, 赵丹丹, 王改平, 徐存拴, 河南师范大学生命科学学院 河南省新乡市 453007

张新胜, 博士, 副教授, 主要从事神经生物学与发育生物学的相关研究。

河南省基础与前沿技术研究计划基金资助项目, No. 082300450540

河南省科技攻关计划基金资助项目, No. 112102310652

作者贡献分布: 此课题由张新胜与徐存拴设计; 实验过程由张新胜与赵丹丹完成; 数据分析由赵丹丹完成; 本论文写作由张新胜与王改平完成。

通讯作者: 张新胜, 副教授, 453007, 河南省新乡市建设东路46号, 河南师范大学生命科学学院. xszhang51@163.com

电话: 0373-3326340

收稿日期: 2013-03-19 修回日期: 2013-04-19

接受日期: 2013-04-27 在线出版日期: 2013-05-28

Effect of hepatic sympathetic denervation on hepatocyte proliferation in rats after partial hepatectomy

Xin-Sheng Zhang, Dan-Dan Zhao, Gai-Ping Wang, Cun-Shuan Xu

Xin-Sheng Zhang, Dan-Dan Zhao, Gai-Ping Wang, Cun-Shuan Xu, College of Life Sciences, Henan Normal University, Xinxian 453007, Henan Province, China

Supported by: the Henan Basic and Frontier Technology Research Program, No. 082300450540; and the Henan Key Technology R&D Program, No. 112102310652

Correspondence to: Xin-Sheng Zhang, Associate Professor, College of Life Sciences, Henan Normal University, 46 Jianshe East Road, Xinxian 453007, Henan Province, China. xszhang51@163.com

Received: 2013-03-19 Revised: 2013-04-19

Accepted: 2013-04-27 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of hepatic sympathetic denervation on hepatocyte proliferation in rats after partial hepatectomy.

METHODS: Eighty-four male SD rats were randomly divided into a control group or an experimental group (42 rats for each group). The control group was subjected to partial hepatectomy (PH), and the experimental group underwent hepatic sympathetic denervation followed by PH. Rats in both groups were killed at 12, 24, 36, 48, 72, 120 or 168 h (6 rats at each time point) after surgery. The liver to body weight ratio was measured at each time point, and silver staining

and immunohistochemical staining were performed to detect the expression of argyrophilic nucleolar organizer region-associated proteins (AgNORs) and hepatic proliferation cell nuclear antigen (PCNA) at each time point.

RESULTS: At 48 and 168 h after surgery, the liver to body weight ratios in the experimental group increased significantly compared to the control group (0.0311 ± 0.0011 vs 0.0267 ± 0.0008 , 0.0500 ± 0.0056 vs 0.0412 ± 0.0061 , both $P < 0.05$). At 36, 48 and 120 h, the average number of hepatocytes containing AgNORs particles was significantly lower in the experimental group than in the control group (1.82 ± 0.10 vs 2.79 ± 0.08 , 2.01 ± 0.14 vs 2.57 ± 0.26 , 2.08 ± 0.12 vs 2.46 ± 0.07 , all $P < 0.05$). At 24-168 h, PCNA expression in hepatocytes was significantly lower in the experimental group than in the control group (all $P < 0.05$).

CONCLUSION: Hepatic sympathetic denervation inhibits hepatocyte division and proliferation in rats after partial hepatectomy.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Liver regeneration; Sympathetic denervation; Partial hepatectomy; Argyrophilic nucleolar organizer region-associated proteins; Proliferation cell nuclear antigen

Zhang XS, Zhao DD, Wang GP, Xu CS. Effect of hepatic sympathetic denervation on hepatocyte proliferation in rats after partial hepatectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1381-1386 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1381.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1381>

摘要

目的: 探讨去肝交感神经对肝部分切除大鼠肝细胞增殖的影响。

方法: 将84只♂SD大鼠随机分为对照组和实验组, 每组42只。对照组大鼠行部分肝切除, 实验组大鼠去肝交感神经后进行部分肝切除。两组大鼠分别在手术后12、24、36、48、72、120和168 h(每个时间点6只大鼠)处死取材,

■背景资料

哺乳动物肝脏有很强的再生能力, 而肝再生的过程受到许多因素的影响。肝脏受交感神经和副交感神经双重支配, 肝脏神经在肝脏功能调控中发挥着重要作用。因此, 探讨肝脏神经在肝再生中的作用及其机制具有重要意义。

■同行评议者

徐迅迪, 教授, 中南大学湘雅二医院肝胆胰外科

■ 研究前沿

肝再生是一个多步骤复杂的过程,可以分为启动、再生和终止3个阶段。以往关于肝再生的研究多集中在一些因子或通路对上述3个阶段的作用上。近年来关于神经在肝再生中的作用越来越受到关注,所以探讨交感神经在肝再生中的作用非常有意义。

测量各时间点肝/体质量比;用银染法显示肝细胞核仁组织区相关嗜银蛋白(argyrophilic nucleolar organizer region-associated proteins, AgNORs);用免疫组织化学法检测肝细胞增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, PCNA)的表达。

结果: 实验组大鼠的肝/体质量比在术后48、168 h(分别为 0.0311 ± 0.0011 和 0.0500 ± 0.0056)显著高于对照组(分别为 0.0267 ± 0.0008 和 0.0412 ± 0.0061)($P < 0.05$),其余各时间点两组间无明显差异;实验组肝细胞AgNORs颗粒平均数在术后36、48、120 h(分别为 1.82 ± 0.10 、 2.01 ± 0.14 和 2.08 ± 0.12)显著低于对照组(分别为 2.79 ± 0.08 、 2.57 ± 0.26 和 2.46 ± 0.07)($P < 0.05$);从术后24-168 h实验组肝细胞PCNA的表达显著低于对照组($P < 0.05$)。

结论: 去肝交感神经对肝切除后肝细胞的增殖可能有抑制作用。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肝再生; 去交感神经; 部分肝切除; 核仁组织区相关嗜银蛋白; 增殖细胞核抗原

核心提示: 去交感神经对肝再生影响方面的研究较少,报道的结果也不一致。本研究结果显示,去肝脏交感神经肝再生过程中,肝细胞核仁组织区相关嗜银蛋白(argyrophilic nucleolar organizer region-associated proteins)颗粒数和肝细胞增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen)的表达明显降低,提示去肝交感神经对肝切除后肝细胞的增殖可能有抑制作用。

张新胜, 赵丹丹, 王改平, 徐存拴. 去肝交感神经对部分肝切除大鼠肝细胞增殖的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1381-1386 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1381.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1381>

0 引言

哺乳动物肝脏有很强的再生潜能,而肝再生的过程受到许多因素的影响^[1-3]。有研究发现,肝交感神经参与肝切除后肝再生过程的调节。Ohtake等^[4]的研究发现去肝脏交感神经对肝重没有显著影响,从而认为去肝脏交感神经对肝再生没有影响。而Michalopoulos等^[5]发现去肝脏交感神经可抑制肝细胞的DNA合成及有丝分裂过程,因此认为去交感神经可能抑制肝细胞再生。夏锋等^[6]的研究发现去交感神经状态可抑制肝再生的进程。目前,去交感神经对肝再生影响方面的研究

较少,报道的结果也不一致。因此,本研究中我们以肝/体质量比,肝细胞内核仁组织区相关嗜银蛋白(argyrophilic nucleolar organizer region-associated proteins, AgNORs)颗粒平均数以及肝细胞增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, PCNA)的表达为研究指标,探讨大鼠肝部分切除后去肝交感神经对肝细胞增殖的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 成年健康纯系SD ♂ 大鼠84只(河南师范大学实验动物中心提供),体质量 210 ± 20 g。将大鼠随机分为对照组和实验组,每组42只。

1.2 方法

1.2.1 手术方法: 实验组:按Lautt等^[7]的方法处理,即大鼠行乙醚吸入法麻醉,固定大鼠于手术板上,腹部消毒后,在腹部正中纵行切开3 cm长切口,显露肝脏,剥离下腔静脉、门静脉、肝固有动脉和胆总管,在胆管、门静脉、肝动脉周围涂以90%苯酚溶液,去除肝交感神经,然后采用Higgins等^[8]方法进行部分肝切除(partial hepatectomy, PH)。对照组:在胆管、门静脉、肝动脉周围涂以生理盐水代替90%苯酚溶液,然后进行PH。大鼠手术后常规饲养。

1.2.2 肝/体质量比的计算: 在术后第12、24、36、48、72、120、168小时处死两组大鼠,分别称取大鼠的体质量、肝质量,计算各时间点大鼠的肝/体质量之比。

1.2.3 取材与制片: 取两组大鼠各时间点部分肝组织用10%中性缓冲甲醛固定,常规制作石蜡切片。

1.2.4 银染法显示AgNORs:按张文学等^[9]方法显示AgNORs。每张切片从肝小叶中央静脉区、门管区和其他部位随机选择5个视野进行图像采集,然后用Image-pro plus图像分析软件测定每个细胞核内AgNORs颗粒平均数。

1.2.5 免疫组织化学法检测肝细胞PCNA的表达:参照PV-6002二步法免疫组织化学检测试剂盒步骤检测PCNA的表达。一抗为PCNA单抗(1:100稀释,购自武汉博士德公司),二抗PV-6002(山羊抗小鼠IgG抗体-HRP多聚体工作液,购自北京中杉公司)。以PBS代替一抗进行阴性对照。随机采集5个视野的图像,用Image-pro plus图像分析软件分析肝细胞PCNA的表达,以每张图片上PCNA的积分吸光度(IA)值表示肝细胞PCNA的表达强度,IA值越大,表示PCNA的表达越强。

统计学处理 实验所得数据以mean \pm SD

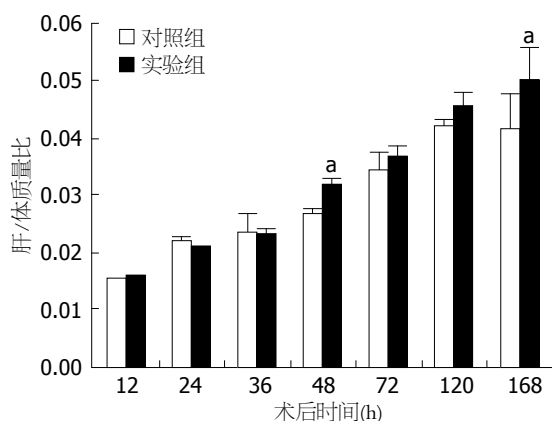


图1 大鼠肝/体质量比的比较。^a $P<0.05$ vs 对照组。

表示, 采用单因素方差分析对数据进行统计学分析。

2 结果

2.1 肝/体质量比 对照组和实验组大鼠的肝/体质量比在术后都呈现增加趋势(图1)。除术后24 h外, 其余时间点实验组大鼠的肝/体质量比均大于对照组。其中, 在术后48、168 h实验组大鼠的肝/体质量比(分别为 0.0311 ± 0.0011 和 0.0500 ± 0.0056)显著高于对照组(分别为 0.0267 ± 0.0008 和 0.0412 ± 0.0061)($P<0.05$), 其余各时间点两组间无明显差异。

2.2 肝细胞AgNORs 银染法显示, 肝细胞内AgNORs颗粒被染成黑色或黑褐色(图2)。两组大鼠肝细胞内AgNORs颗粒平均数呈现先上升然后下降的趋势。在术后第36、48和120小时, 实验组肝细胞内AgNORs颗粒平均数(分别为 1.82 ± 0.10 、 2.01 ± 0.14 和 2.08 ± 0.12)显著低于对照组(分别为 2.79 ± 0.08 、 2.57 ± 0.26 和 2.46 ± 0.07)($P<0.05$), 其他各时间点两组间没有明显差异。在术后36 h对照组AgNORs颗粒平均数(2.79 ± 0.08)达到峰值, 在术后72 h实验组AgNORs颗粒平均数达到峰值(2.21 ± 0.11)(图3)。

2.3 肝细胞内PCNA的表达 免疫组织化学结果显示, 肝细胞内PCNA阳性表达呈棕色, 染色强度深浅不一(图4)。对照组PCNA表达的峰值处于术后48 h, 实验组PCNA表达的峰值处于术后36 h。从术后24-168 h, 实验组PCNA的表达(IA分别为 25263.16 ± 2105.26 、 34736.84 ± 7368.42 、 30526.32 ± 2736.82 、 28421.05 ± 502.35 、 25263.16 ± 4736.64 、 12210.53 ± 312.67)显著低于对照组(IA分别为 93894.74 ± 1263.16 、 107368.42 ± 7578.95 、 109473.68 ± 4736.83 、

65263.16 ± 6842.11 、 64210.53 ± 5263.16 、 15789.43 ± 5052.63)($P<0.05$)(图5)。

3 讨论

目前, 关于肝交感神经是否参与肝切除后肝再生过程的调节已有相关报道^[4-6]。从报道的结果看, 这些研究的结论是不一致的。究其原因, 可能与研究中所用的去肝交感神经的方法有关。在以往的研究中, 去除交感神经的方法主要有: 化学性切除^[6](经肠系膜静脉注入六羟多巴胺6-OHDA)、外科手术切除^[4]和肝动脉、门静脉周围施用90%苯酚水溶液切除^[7]等。Cucchiaro等^[10]比较了上述方法后认为, 在门静脉周围施用90%苯酚水溶液去交感神经最为合适。基于此, 本研究中我们就采用该方法去除大鼠肝交感神经, 以肝/体质量比、肝细胞内AgNORs颗粒平均数以及肝细胞PCNA的表达为指标, 探讨了大鼠部分肝切除后去交感神经对肝细胞增殖的影响。

肝/体质量比是研究肝再生的一个宏观指标, 该值的大小反映肝再生能力的强弱。AgNORs是核仁组织区内与rDNA转录有关的酸性蛋白, 细胞核内AgNORs颗粒的数量反映rDNA转录活性的水平, AgNORs颗粒越多, 说明细胞的转录活性越高、增殖能力越强^[11,12]。有研究显示, 在大鼠再生肝细胞中AgNORs的量是正常静止肝细胞中的2倍^[13], 所以该指标常被用来反映细胞的增殖活性^[13-15]。PCNA是一个在进化上非常保守的、与细胞增殖密切相关的核内酸性蛋白质, 通过调节参与DNA复制的DNA多聚酶 δ 活性参与DNA的合成过程^[16,17], 细胞中PCNA的含量和表达强弱的变化与DNA合成及DNA复制的活跃程度相一致^[18]。此外, 它还与其他一些重要的生命过程密切相关, 如DNA修复、细胞周期调控等^[19-21]。以上研究均表明PCNA与细胞增殖是密切相关的。因此, 把AgNORs和PCNA常作为肝再生研究的微观指标^[12,13]。

本研究结果显示, 术后两组大鼠的肝/体质量比都呈现增加趋势, 在多数时间点两组大鼠的肝/体质量比没有明显差异, 只是在48和168 h实验组大鼠的肝/体质量比显著大于对照组($P<0.05$)。从这项指标的这两个时间点来讲, 去肝交感神经可能促进肝部分切除后肝的再生。然而我们的结果还发现, 术后36、48和120 h, 实验组大鼠肝细胞内AgNORs颗粒平均数显著减少($P<0.05$), 表明实验组大鼠肝细胞的转录活性下

■ 相关报道

Ohtake等的研究发现去肝交感神经对肝重没有显著影响, 故而认为去交感神经对肝再生没有影响。Michalopoulos等的研究发现去肝交感神经可抑制肝细胞DNA的合成及有丝分裂过程, 因此认为去交感神经可能抑制肝细胞再生。

■创新盘点

本研究以肝/体质量为宏观指标、以肝细胞内核仁组织区相关嗜银蛋白和肝细胞增殖细胞核抗原表达为微观指标,通过这些指标的变化来探讨肝交感神经在部分肝切除大鼠肝再生中的可能作用。

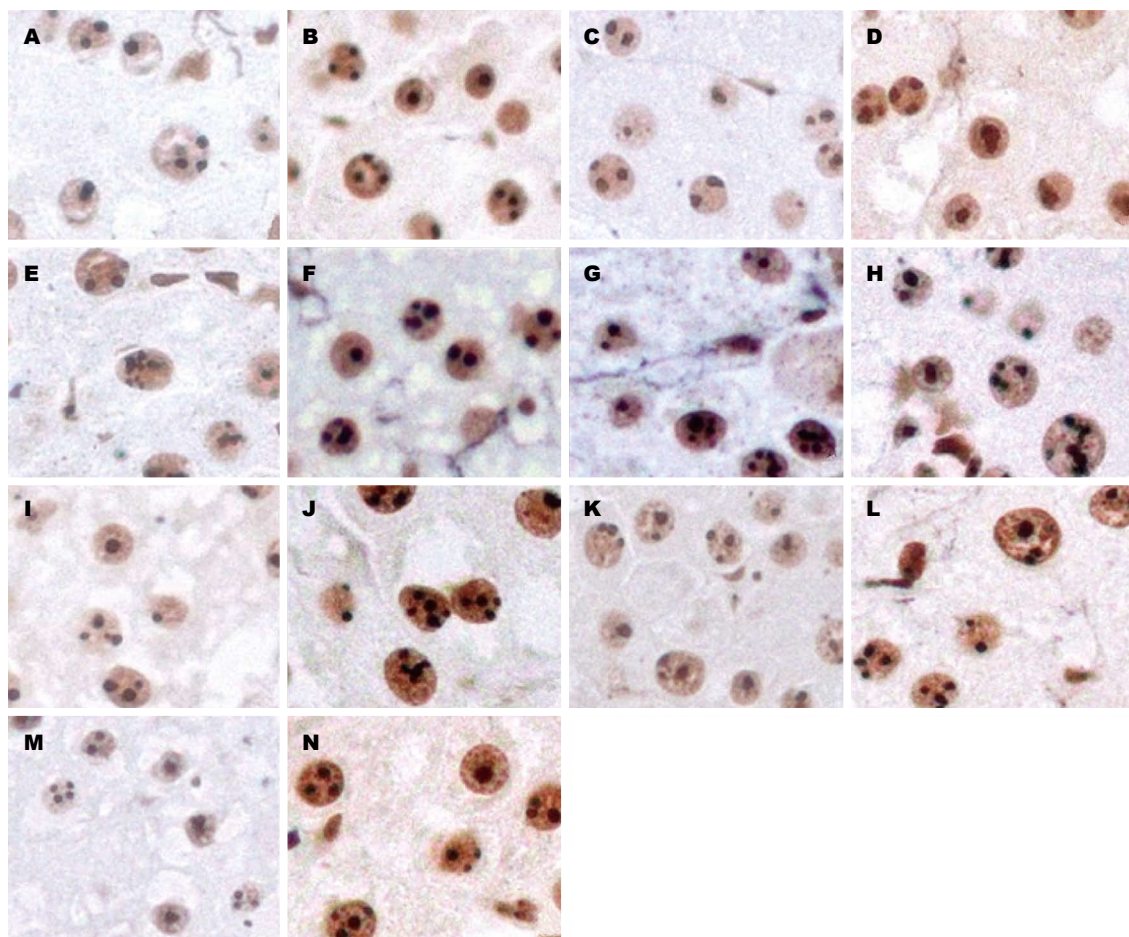


图2 银染法显示肝细胞AgNORs($\times 400$). A, C, E, G, I, K, M: 对照组12, 24, 36, 48, 72, 120, 168 h; B, D, F, H, J, L, N: 实验组12, 24, 36, 48, 72, 120, 168 h.

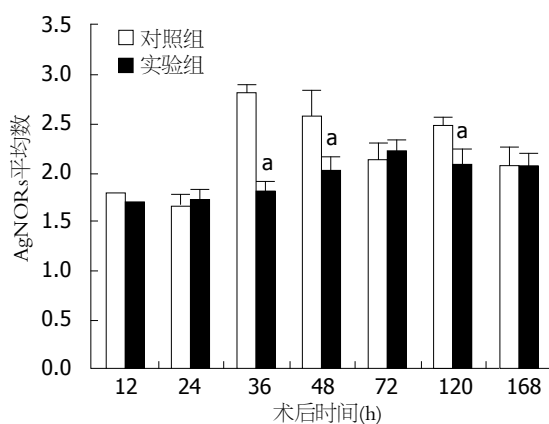


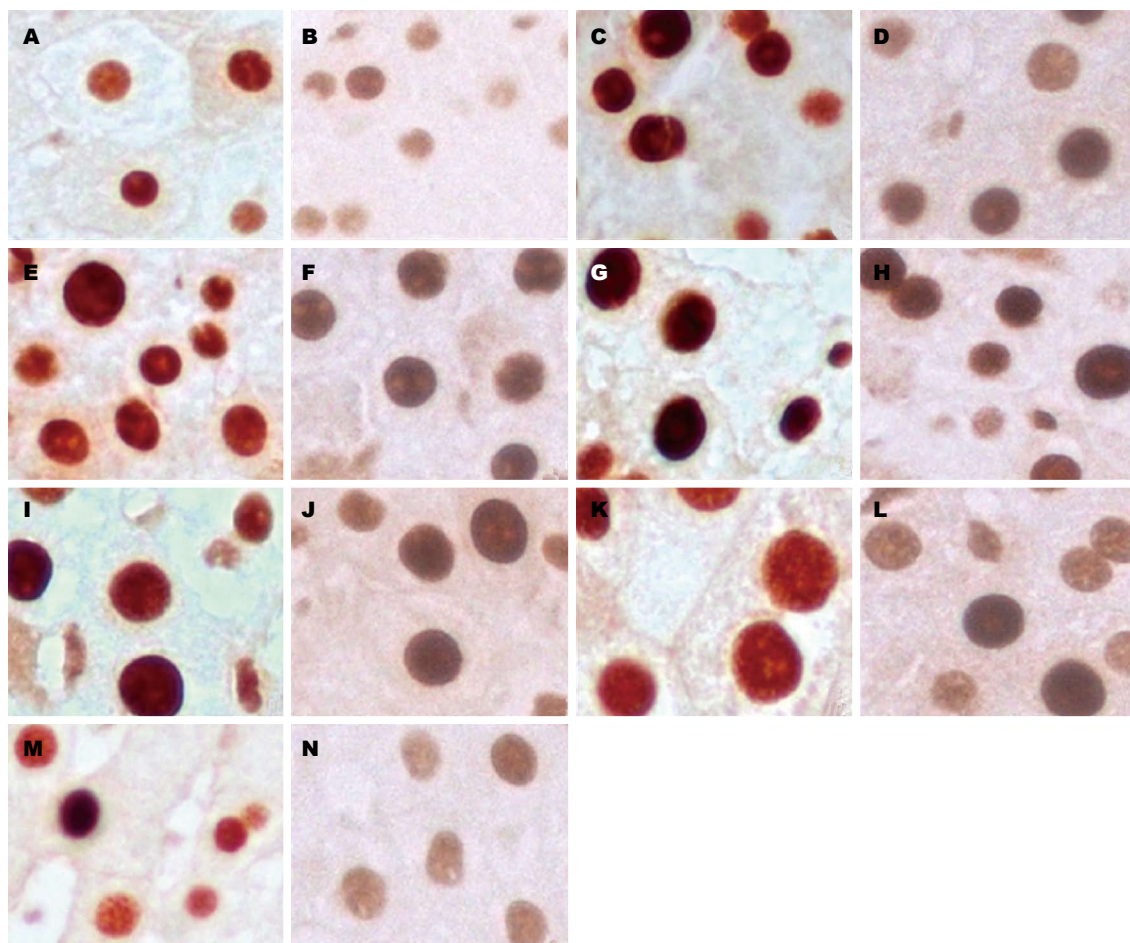
图3 肝细胞AgNORs平均数的比较. ^a $P < 0.05$ vs 对照组.

降、增殖能力降低. 该结果提示去肝交感神经可能抑制肝部分切除后肝的再生. 另外, 免疫组织化学结果显示, 实验组大鼠肝细胞PCNA的表达从24-168 h均明显低于对照组, 表明实验组大鼠肝细胞DNA的合成能力下降, 该结果也提示去肝交感神经可能抑制肝部分切除后肝的再生. 这与Michalopoulos等^[5]和夏锋等^[6]的研究结果是

一致的. 从本研究中的宏观指标和微观指标的结果分析会导致得出的结论有所分歧, 但从整体的角度来看, 作者更倾向于去肝交感神经可能抑制肝部分切除后肝再生的观点^[5,6]. 至于本研究中实验组大鼠肝/体质量比在术后48和168 h显著大于对照组的情况, 可能与大鼠去交感神经后对肝质量没有明显影响^[4], 但会影响大鼠饮食下降、体质量下降^[6], 从而导致肝/体质量比增大有关. 但具体情况如何有待于进一步研究.

4 参考文献

- 1 Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology* 2006; 43: S45-S53 [PMID: 16447274 DOI: 10.1002/hep.20969]
- 2 赵利峰, 徐存控, 王林嵩, 章静波. 调控肝再生的基因和生长因子的研究进展. *解剖学报* 2004; 35: 334-336
- 3 刘志刚, 钱叶本. 肝再生进程调控的研究. *医学综述* 2006; 12: 332-335
- 4 Ohtake M, Sakaguchi T, Yoshida K, Muto T. Hepatic branch vagotomy can suppress liver regeneration in partially hepatectomized rats. *HPB Surg* 1993; 6: 277-286 [PMID: 8217924]
- 5 Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science* 1997; 276: 60-66 [PMID: 9082986]



■应用要点

本研究在去肝交感神经合并部分肝切除大鼠模型上观察去交感神经对肝再生的影响, 探讨交感神经在肝再生中可能的作用, 为肝再生理论的进一步完善提供实验依据。

图 4 免疫组织化学法显示肝细胞PCNA表达($\times 400$)。A, C, E, G, I, K, M: 对照组12, 24, 36, 48, 72, 120, 168 h; B, D, F, H, J, L, N: 实验组12, 24, 36, 48, 72, 120, 168 h。

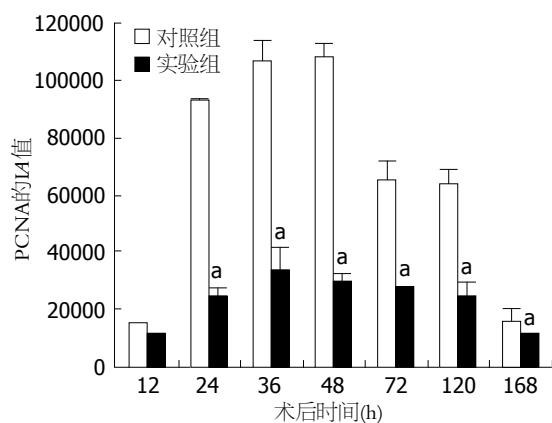


图 5 肝细胞内PCNA的表达。* $P < 0.05$ vs 对照组。

- 6 夏锋, 何振平, 段恒春. 去交感神经状态对肝部分切除后肝再生的影响. 第三军医大学学报 2001; 23: 416-418
- 7 Latt WW, Carroll AM. Evaluation of topical phenol as a means of producing autonomic denervation of the liver. *Can J Physiol Pharmacol* 1984; 62: 849-853 [PMID: 6498614]
- 8 Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver: restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol* 1931; 12: 186-202

- 9 张文学, 荣换玲, 卢正, 苗艳艳, 刘文玲, 徐存拴. 枸杞对大鼠肝再生的影响. 河南师范大学学报(自然科学版) 2008; 11: 105-107
- 10 Cucchiaro G, Yamaguchi Y, Mills E, Kuhn CM, Anthony DC, Branum GD, Epstein R, Meyers WC. Evaluation of selective liver denervation methods. *Am J Physiol* 1990; 259: G781-G785 [PMID: 2240220]
- 11 何春, 莫维光. DNA、核仁组成区相关嗜银蛋白、增殖细胞核抗原定量分析与大肠癌的诊断. 内科 2009; 4: 255-257
- 12 张文学, 卢正, 王峰, 高道文, 徐存拴. 5-羟色胺4受体调节剂对肝部分切除大鼠胃肠5-羟色胺分泌和肝再生的影响. 解剖学报 2010; 41: 592-597
- 13 Borzio M, Trerè D, Borzio F, Ferrari AR, Bruno S, Roncalli M, Colloredo G, Leandro G, Oliveri F, Derenzini M. Hepatocyte proliferation rate is a powerful parameter for predicting hepatocellular carcinoma development in liver cirrhosis. *Mol Pathol* 1998; 51: 96-101 [PMID: 9713593]
- 14 Bukhari MH, Niazi S, Khan SA, Hashmi I, Perveen S, Qureshi SS, Chaudhry NA, Qureshi GR, Hasan M. Modified method of AgNOR staining for tissue and interpretation in histopathology. *Int J Exp Pathol* 2007; 88: 47-53 [PMID: 17244338 DOI: 10.1111/j.1365-2613.2006.00522.x]
- 15 Lorand-Metze I, Metze K. AgNOR clusters as a parameter of cell kinetics in chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Mol Pathol* 1996; 49: M357-M360 [PMID: 16696103]

■同行评价

本文结果提示肝交感神经对肝切除后肝细胞的增殖可能有调节作用, 立题新颖, 设计合理, 具有一定指导意义。

- 16 陈栋, 吴力群, 曹景玉. PCNA和TGF- α 在肝再生动物模型中的表达及意义. 肝胆胰外科杂志 2001; 9: 143-146
- 17 牛兆建, 杨金铺, 吴力群. C-met和PCNA在肝再生动物模型肝脏细胞中的表达及其意义. 青岛大学医学院学报 2003; 9: 239-241
- 18 吴昊, 王欣, 柏桦, 胡军霞, 张涛, 廖薰, 海春旭. 川芎嗪促进大鼠部分肝切除后修复性再生机制的研究. 现代生物医学进展 2012; 12: 2041-2045
- 19 Maga G, Hubscher U. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): a dancer with many partners. *J Cell Sci* 2003; 116: 3051-3060 [PMID: 12829735 DOI: 10.1242/jcs.00653]
- 20 Zhu Z, Xing S, Cheng P, Li G, Yang Y, Zeng F, Lu G. The relationship of expression of bcl-2, p53, and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) to cell proliferation and apoptosis in renal cell carcinoma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004; 24: 354-357 [PMID: 15587397 DOI: 10.1007/BF02861866]
- 21 Strzalka W, Ziemienowicz A. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): a key factor in DNA replication and cell cycle regulation. *Ann Bot* 2011; 107: 1127-1140 [PMID: 21169293 DOI: 10.1093/aob/mcq243]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

血清前白蛋白对肝功能评估的研究进展

韦丽娅, 翟永贞, 冯国和

韦丽娅, 翟永贞, 冯国和, 中国医科大学附属盛京医院感染科 辽宁省沈阳市 110022

韦丽娅, 硕士研究生, 主要从事病毒性肝炎的基础与临床研究.

作者贡献分布: 韦丽娅、翟永贞及冯国和对此文所作贡献均等; 韦丽娅与翟永贞负责执笔; 冯国和负责设计与审校.

通讯作者: 冯国和, 教授, 主任医师, 博士生导师, 110022, 辽宁省沈阳市铁西区滑翔路39号, 中国医科大学附属盛京医院感染科. fenggh@sj-hospital.org

收稿日期: 2013-01-22 修回日期: 2013-04-16

接受日期: 2013-04-27 在线出版日期: 2013-05-28

New advances in the use of serum prealbumin as an index of liver function

Li-Ya Wei, Yong-Zhen Zhai, Guo-He Feng

Li-Ya Wei, Yong-Zhen Zhai, Guo-He Feng, Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110022, Liaoning Province, China
Correspondence to: Guo-He Feng, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, 39 Huaxiang Road, Tiexi District, Shenyang 110022, Liaoning Province, China. fenggh@sj-hospital.org

Received: 2013-01-22 Revised: 2013-04-16

Accepted: 2013-04-27 Published online: 2013-05-28

Abstract

Serum prealbumin, mainly synthesized in the liver, can be used to assess the function of liver protein synthesis, reserve and nutritional status with many advantages such as convenience, accuracy and fewer interference factors; however, it is clinically used often as an independent factor, and there is little systematic, relevant and prospective research on it. Although serum prealbumin test has been used for a long time, many clinicians do not attach great importance to the characteristics of changes in serum prealbumin. In this paper, we will review new characteristics of biochemistry structure and function of serum prealbumin, and relevance between serum prealbumin and serum albumin, cholesterol, cholinesterase, total bile acids, prothrombin time, Child-Turcotte-Pugh, and model of end-stage liver stage.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Serum prealbumin; Liver function; Child-Turcotte-Pugh; Model of end-stage liver stage

Wei LY, Zhai YZ, Feng GH. New advances in the use of serum prealbumin as an index of liver function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1387-1393 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1387.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1387>

摘要

血清前白蛋白(Prealbumin, PA)主要由肝脏合成, 可反映肝脏合成及储备能力及营养状况, 具有检测方便、准确、干扰因素少等优点. 长期以来由于一直把血清PA以独立因素作为肝脏功能状态的评价指标, 缺乏以一种系统、关联、前瞻的临床思维方法去分析血清PA, 虽然临床应用由来已久, 但是广大临床医生在肝病的诊治过程中仍不足以重视血清PA的变化特点, 作者结合近年来对血清PA生化特性、结构、功能新变化以及与血清白蛋白、胆固醇、胆碱酯酶、总胆汁酸、凝血酶原时间、肝功能评分及终末期肝病模型评分系统等指标相关性研究作一综述.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 血清前白蛋白; 肝功能评估; 肝功能Child-Turcotte-Pugh; 终末期肝病模型

核心提示: 与血清白蛋白(albumin, ALB)相比, 血清前白蛋白(Prealbumin, PA)半衰期短, 故其变化较血清ALB快且早, 更能敏感地反映早期肝脏损害. 可作为评价持续性肝损害的重要指标. 以一种关联、前瞻的临床思维方法去分析血清PA, 对广大临床医生系统评价肝脏储备功能有重要意义.

韦丽娅, 翟永贞, 冯国和. 血清前白蛋白对肝功能评估的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(15): 1387-1393 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1387.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1387>

0 引言

各种原因所致肝硬化、肝功失代偿以及肝功能衰竭期间肝功能储备功能评价在临床实际工作

■背景资料

肝脏储备功能评价可为因肝脏疾病是否进行手术等相关干预措施的进行提供有力保障. 血清前白蛋白(Prealbumin, PA)主要由肝脏合成, 可反映肝脏合成与储备能力及营养状况. 深入阐述血清PA生化特性、结构、功能新变化以及与传统评估指标相关性研究具有理论与实际意义.

■同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院

■ 研发前沿

与血清白蛋白(albumin, ALB)相比, PA可在早期快速反映肝脏合成功能及储备功能, 后续的研究展望包括对血清PA自身的生理生化代谢途径的基础研究, 扩大大中心、大样本、长期随访的血清PA临床研究, 可为血清PA在临床工作中准确意义的进一步判定奠定基础。

中尤为重要, 包括血清白蛋白(albumin, ALB)、胆固醇(cholesterol, CHO)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、总胆汁酸(total bile acids, TBA)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、肝功能(Child-Turcotte-Pugh, CTP)评分及终末期肝病模型(model of end-stage liver stage, MELD)评分等诸多指标已广泛应用于临床, 为肝脏疾病是否进行手术等相关干预措施的进行提供了有力保障。血清前白蛋白(prealbumin, PA)主要由肝脏合成, 可反映肝脏合成及储备能力及营养状况。由于缺乏以一种系统、关联、前瞻的临床思维方法去分析血清PA, 广大临床医生在肝病的诊治过程中还不足以重视血清PA的变化特点, 作者结合近年来对血清PA生化特性、结构、功能新变化以及与前述指标相关性研究作一综述。

1 血清PA生化特点、结构功能

血清PA是一种急性时相反应蛋白, 由肝脏合成并存在于血液和脑脊液中, 因在pH 8.2缓冲液中血清PA电泳速度快于血清ALB而得名。血清PA相对分子质量54000, 沉淀系数3.9, 其四聚体结构中含4个相同的亚单位, 每个亚单位含127个氨基酸。血清PA是色氨酸丰富的蛋白质, 又称为转甲状腺素蛋白, 是一种血清甲状腺素和视黄醇结合蛋白的转运蛋白^[1], 具有胸腺素的活性, 可修复组织, 促进淋巴细胞成熟, 提高机体免疫功能。正常人血清PA含量为0.28-0.35 g/L, 约占全部血清蛋白的0.4%, 最终由肝脏分解并经肾脏和胃肠道排泄。当蛋白质和热量摄入增加时, 体内血清PA增加, 反之降低。

2 血清PA与肝脏合成功能

肝脏是蛋白合成的主要场所, 在蛋白质代谢过程中起重要作用, 肝脏合成蛋白的功能一直延续到肝病晚期。几乎所有的血清PA在肝实质细胞合成, 因此他的水平主要受肝脏营养状态的影响^[2]。肝脏对血清PA合成的控制依赖于一种与白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)同源的核转录因子。当机体受到急性相细胞因子(如IL-6)的刺激, C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 血清淀粉样蛋白-A, α 1-抗胰蛋白酶等正性急性时相反应蛋白的合成会增加, 此时血清PA的mRNA表达会显著下调, 导致血清PA的合成减少, 进而血清ALB和血清转铁蛋白的合成也会减少^[3,4]。少量的血清PA由脉络丛、胰腺、肾脏及视网膜合成, 但这些场所的血清PA浓度几乎不影响总的

血清PA浓度^[5]。

3 血清PA与炎症细胞因子的关系

当机体遇到炎症(感染、自身免疫性疾病等)、外伤(包括手术)、恶性肿瘤、组织坏死等侵袭时, 会合成大量炎症细胞因子(IL和肿瘤坏死因子等)。这些炎症细胞因子最终诱导正性急性时相反应蛋白的合成, 这些蛋白包括: CRP、血清淀粉样蛋白A、降钙素原、 α 1-抗胰蛋白酶、 α 1-抗胰凝乳蛋白酶、 α 1-酸性糖蛋白、结合珠蛋白等; 而使其他蛋白质的合成下调和血清浓度减少, 这些蛋白质即为负性时相蛋白, 包括血清ALB、血清PA、血清转铁蛋白^[6,7]。如前所述, IL-6的调控也使负性时相蛋白合成减少并降低其血清浓度。当患者患严重败血症或多器官受损时, 通常血清PA极低而血清CRP极高, 此时血清PA的浓度和胰岛素样生长因子-1的浓度直接成正比, 也明显降低。在这些患者中, 胰岛素样生长因子-1/结合蛋白-3复合物的调控也导致血清PA的快速上升^[8,9]。

4 血清PA与肝功能评价相关指标检测联合应用

4.1 血清PA与血清ALB比较 血清ALB在肝脏合成, 是观察营养状况及肝脏损害的良好指标。目前认为血清ALB下降是由于细胞因子如IL-6对肝细胞的调控所致^[10,11], 进而明确肝硬化、肝功能衰竭患者血清ALB下降与宿主免疫功能紊乱有关, 也与肝细胞免疫损伤程度呈正相关。血清ALB水平易受人为因素影响, 如输注外源性ALB可在短期内提高血清ALB浓度, 进而掩盖肝功能损害所致真实血清ALB水平^[12]。血清ALB半衰期19 d, 当肝脏损害不明显时, 血清ALB在一定范围内保持不变, 因为一些非营养因素可以暂时替代实际的肝脏营养缺乏, 只有当肝脏损害和病程达到一定程度后血清ALB水平才可下降^[13]。与血清ALB相比, 血清PA半衰期短, 仅1.9 d, 导致血清PA的变化较血清ALB快且早。由于血清PA含量受蛋白质营养支持治疗等肝外因素影响小, 故其血清含量变化更能敏感地反映早期肝脏损害^[14,15]。多变量分析研究表明尽管目前血清PA降低对肝功能损害判定的精确度还不完善^[16], 但是血清PA依旧可作为评价持续性肝损害的重要指标^[17]。动态观察血清PA水平可评价急性肝炎预后。急性病毒性肝炎初期, 约有30%患者血清ALB正常而PA降低, 多数患者血清PA下降超过50%。急性黄疸型肝炎急性期, 血

清PA值可显著降低,其下降程度与肝细胞受损程度呈正相关。随着疾病的恢复,血清PA恢复至正常,如果血清PA持续下降说明肝病有慢性化甚至重症化倾向。大量临床观察显示,各类慢性肝病的血清PA水平明显降低,以肝硬化和肝功能衰竭组的血清PA降低最显著。邱辅佑等在比较不同组肝病患者血清PA水平时发现:轻度慢性肝炎患者血清PA的水平无明显改变,慢性肝功能衰竭、肝炎后肝硬化组血清PA水平降低最显著,后续依次为重度慢性肝炎、中度慢性肝炎以及急性肝炎组,说明肝功能损害越重,血清PA降低越明显,而血清ALB变化程度在各型肝炎严重程度的判断中不及血清PA敏感。动态观察血清PA,对重型肝炎、肝衰竭患者预后也有较大价值。肝衰竭患者治疗后血清PA升高,往往提示预后良好,血清PA持久降低者,提示预后险恶。

4.2 血清PA与血清CHO、CHE、TBA、PT对肝脏功能的联合评价 血清CHO在肝细胞微粒体内合成,血浆中60%-80%的胆固醇来自肝脏,当肝细胞严重损伤时,由于肝内合成CHO减少,导致血浆CHO含量明显降低。血清CHE是肝细胞合成的一种水解酶,是反映肝脏合成能力重要指标,肝细胞合成功能下降时血清CHE活力可明显降低。血清TBA是胆固醇在肝脏分解代谢的产物,肝细胞的损伤使得肝细胞摄取胆汁酸减少,是导致血清胆汁酸升高的主要原因,部分肝硬化患者由于侧支循环的形成,一些血清TBA直接经门静脉而未经肝脏进入体循环,也可导致血清TBA进一步增高。虽然血清TBA的检测在肝细胞急性炎症也会变化明显,但是往往受消化系对血清TBA吸收状态等因素的影响。血清PT一直作为反映肝细胞损害程度以及评价肝脏储备功能重要特异性指标,全国病毒性肝炎防治方案也将凝血酶原活动度作为反映肝功能损害程度以及肝功能衰竭的主要参考指标。虽然上述系列指标至今作为肝脏储备功能重要评价指标,但是对肝脏储备功能的早期评价目前仍待完善。为了做到早期、敏感地全面评估肝功能损害程度,有必要将血清PA动态检测应用到上述检测体系当中,以便及时采取综合治疗方案,有报道认为当肝功能衰竭患者血清PA<100 mg/L、血清TBA>30 μ mol/L,血清CHO<2.5 μ mol/L、血清PT<40%时,提示患者预后不佳,说明上述指标结合血清PA的检测对肝功能衰竭患者病情严重程度及预后判断有着重要的临床意义^[18]。

4.3 血清PA检测对CTP评分的补充 国际上常用CTP分级法来评估肝硬化、肝功能衰竭患者的肝病严重程度和判断预后。CTP评分,包含血清PT、血清TBil、血清ALB和肝性脑病及腹水程度等因素。ALB降低和PT延长提示存在明显的肝功能损害,而腹水和肝性脑病提示存在肝功能衰竭和严重的门静脉高压症^[19]。近期研究表明,传统的CTP评分存在局限性,诸如并未对所有的指标给予正确权重,导致不同肝病患者即使CTP分值相同但预后评估误差很大。由于ALB、PT在实验室内部与实验室之间基于检测方法或所选试剂的不同会导致结果差异,再加外源性因素的影响,因此干扰了最终结果的可比性;肝脏自身的营养状态也对CTP评分有影响等等。部分择期行肝切除术的患者术前肝功能损害轻微,Child-Pugh分级在A级,但术后仍出现肝功能衰竭,说明CTP评分所选参数仍无法精确描述肝功能损害程度^[20,21]。血清PA是一个反映肝脏营养状况的重要指标,可体现加强营养治疗后肝脏营养状况的改善状况,具有受外源性因素影响小的特点。Tomášek等^[22]研究发现肝硬化患者血清PA随着肝脏实质性损害程度加重而降低,Chang等^[23]研究显示,肝硬化患者CTP评分高,但血清PA值下降明显者,术后预后极差。Zhao等^[24]研究认为,血清PA可作为常规肝功能评分系统的补充因素,与CTP评分联合应用评价肝功能损害程度,可使CTP评分更精确、更灵敏,并早期判断出肝脏的营养状态。当发现择期行肝切除术的Child-Pugh分级A级患者PA明显降低时,应考虑到先期内科综合治疗,并慎重决定能否行肝切除术。

4.4 血清PA检测对MELD评分的完善 MELD评分系统是一个前瞻性的验证终末期肝脏疾病严重程度的评分系统^[25]。该评分系统基于3个变量,包括血清总胆红素、血清肌酐、国际标准化比值(INR)以及血清PT等。与CTP评分相比的主要优势在于:MELD评分建立在大量统计学数据基础之上,具有连续性特点,增加了结果的精确性与客观性,可对病情的严重程度作出细致划分^[26-28];肝肾综合征是肝硬化患者的晚期严重并发症,MELD评分通过对血清肌酐指标检测兼顾到了肾脏因素的影响;因此自2002年以来,美国器官共享网络使用MELD评分取代以前的CTP评分评估肝移植治疗肝脏器官分配的优先权^[29]。但MELD评分仍存在缺陷:诸如组织凝血活酶来源不同,致使血清PT变化很大,影响了结果的可比

■ 相关报道

本文分析了评价肝脏储备功能的传统指标特点,尤其以一种系统、关联、前瞻的临床思维方法对血清PA生化特性、结构、功能新变化以及与前述指标相关性研究作了深入阐述,为临床医生在实际工作中掌握肝脏储备功能评价新特点提供理论参考。

■创新盘点

血清PA对肝功能衰竭、肝硬化以及肝功能失代偿等患者预后早期评估作用。对营养不良、危重病预后的评估也具有指导意义。血清PA与血清ALB等肝脏储备功能传统评价指标的联合应用,可成为系统评价肝功能和肝脏长期营养状况的有效方法。

性;肝硬化门脉高压并发症因素没被纳入MELD评分中。MELD评分结果仍受胆道疾病、肾脏疾病、器官灌注以及输血、低钠血症、血脂等多因素影响,仍不能全面反映肝脏功能的实际损害程度,所以肝硬化患者的预测死亡率与真实情况仍有15%-20%的误差^[30]。血清PA与MELD评分联合应用,可敏感准确地反映肝脏功能损害的程度及肝脏储备功能的变化,可以减少肝外因素造成的MELD评分的波动,对肝脏储备功能的评估和肝衰竭患者的预后判断具有重要价值^[31]。朱哲等^[32]分析了80例准备接受脾切除+贲门周围血管离断术乙型肝炎后肝硬化门脉高压患者血清PA水平,发现术后出现肝衰竭的患者较术前血清PA水平明显降低(PA值<100 mg/L),而MELD评分却 ≥ 9 分;血清PA与MELD评分联合应用判断术后肝衰竭的敏感性可由69.6%提高到82.4%,说明单纯应用MELD评分评价肝脏储备功能以及肝病预后仍存在局限性。Liu等^[12]将MELD评分与血清PA相结合,以MELD评分=18, PA=70 mg/L为临界值,对252例失代偿期肝硬化患者分别进行了3、6 mo以及1年的随访研究,并绘制Kaplan-Meier生存曲线,结果表明血清PA联合MELD评分对肝硬化失代偿期患者生存率评价的精确性明显优于单独应用MELD评分。

5 血清PA的其他应用

血清PA可反映人体脏器蛋白质状况,其血清中的浓度与营养状况的早期变化密切相关,是高灵敏度和高特异性的营养评估工具。血清PA具有半衰期短、代谢迅速、特异性和敏感性强的特点,是评价和监测患者营养状态的金标准^[33-35]。大量的研究表明,低血清PA及低血清ALB水平与预后较差的全身性疾病及机体营养状况相关^[36,37]。血清PA在肾功能衰竭透析患者中是一个反映营养和生存率的高度敏感指标^[38],国际肾脏与营养代谢协会建议,将血清PA与血清ALB、血清CHO联合应用评估肾病患者的营养状况^[39]。当急性肾功能衰竭诊断明确时,血清PA值升高并伴有较高水平的CRP,提示预后较差,需要积极采取必要的干预措施,以免出现并发症^[40]。基线水平的血清PA可能对长期维持性血液透析患者的死亡率预测有显著意义^[41],最近Dalrymple等^[42]研究表明血清PA联合血清ALB检测对评估肾病透析患者的生存率,结果更为精确。

血清PA是负的急性期反应物,与基础疾病的严重程度相关^[43-45],有报道称血清PA与危重症

患者的死亡率明显相关。临床研究表明,血清PA为ICU患者营养不良的早期识别与干预提供重要依据,儿童在血清PA明显降低的48小时内补充血清ALB,严重的蛋白质营养不良可恢复到正常^[46]。重症胰腺炎的患者血清PA水平降低,重症组中死亡者血清PA呈进行性下降。重症肺部感染患者血清PA水平下降,炎症控制后可得到恢复;急性有机磷农药中毒患者血清PA水平下降越明显,病情越重。全身炎症反应综合征患者血清PA水平下降与多脏器功能衰竭呈正相关。血清PA水平有利于判断上述患者疗效和预后。已有研究表明血清PA在各种癌症中作为预后不良的指标^[47,48]。血清PA与住院患者发生院内感染的严重程度呈负相关,而血清ALB与感染没有直接的相关性^[49,50]。高水平的血清PA提示脑梗塞患者预后良好^[51],目前还不清楚是否提供足够的热量或增加血清PA可减轻炎症的程度^[52]。

6 影响因素

尽管血清PA干扰因素较少,临床应用时,仍有一些情况需要注意:(1)外源性糖皮质激素或促蛋白合成类固醇、非甾体类抗炎药、胰岛素样生长因子-1可使PA升高^[53];(2)当有持续性炎症时,如控制不佳的心血管疾病时,血清PA下降并不敏感;(3)多变量分析表明,炎症可能混淆PA和营养不良之间的关系^[54];(4)肝衰竭患者大量输入血浆,血清PA可增长;(5)某些形式的营养不良,诸如神经性厌食症及维生素A缺乏症等,血清PA可在正常范围;(6)血清PA可受年龄及性别因素影响,儿童的血清PA较高,女性的血清PA较男性低;(7)血管通透性增加;腹水或胸水;急性血液稀释,血清PA可下降;体位改变时血清PA也可改变;(8)实验室存在的15%-20%的误差也影响血清PA的结果。

7 结论

与血清ALB相比,血清PA可在早期快速反映肝脏合成功能及储备功能,尤其对肝功能衰竭、肝硬化以及肝功能失代偿等患者预后早期评估作用;对营养不良、危重病预后的评估也体现了一定作用。然而,血清PA无法代替血清ALB作为独立因素分析疾病进展状况,因为血清PA易受慢性炎症及营养不良的共同影响,在慢性病程中若单独以血清PA评价患者是否应该进行营养支持治疗,蛋白质-能量是否供给平衡,结果仍不准确。现有的研究都属回顾性研究,存在

所研究的患者病程短, 样本数量少、各种疾病基线水平不同等缺点, 增加多中心、大样本、长期随访的临床研究, 对血清PA自身的生理生化代谢途径的基础研究, 将为血清PA在临床工作中准确意义的判定奠定基础. 血清PA与血清ALB等肝功能判定指标的联合应用, 将会成为监测肝功能和肝脏长期营养状况的有效方法.

8 参考文献

- Weinman AR, Jorge SM, Martins AR, de Assis Md, Martinez FE, Camelo JS. Assessment of vitamin A nutritional status in newborn preterm infants. *Nutrition* 2007; 23: 454-460 [PMID: 17499971 DOI: 10.1016/j.nut.2007.04.003]
- Caccialanza R, Palladini G, Klersy C, Cereda E, Bonardi C, Quarleri L, Vadacca G, Albertini R, Merlini G. Serum prealbumin: an independent marker of short-term energy intake in the presence of multiple-organ disease involvement. *Nutrition* 2013; 29: 580-582 [PMID: 23298969 DOI: 10.1016/j.nut.2012.08.007]
- Huang L, Li J, Yan JJ, Liu CF, Wu MC, Yan YQ. Prealbumin is predictive for postoperative liver insufficiency in patients undergoing liver resection. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7021-7025 [PMID: 23323003 DOI: 10.3748/wjg.v18.i47.7021]
- Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Hui TT, Hirata K. Preoperative liver function assessments to estimate the prognosis and safety of liver resections. *Surg Today* 2013 Mar 9. [Epub ahead of print] [PMID: 23474700 DOI: 10.1007/s00595-013-0534-4]
- Rocha JC, Almeida MF, Carmona C, Cardoso ML, Borges N, Soares I, Salcedo G, Lima MR, Azevedo I, van Spronsen FJ. The use of prealbumin concentration as a biomarker of nutritional status in treated phenylketonuric patients. *Ann Nutr Metab* 2010; 56: 207-211 [PMID: 20215742 DOI: 10.1159/000276641]
- Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Hishida A. Comparison of serum albumin, C-reactive protein and carotid atherosclerosis as predictors of 10-year mortality in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010; 14: 226-232 [PMID: 20345387 DOI: 10.1111/j.1542-4758.2009.00432.x]
- Dashti N, Einollahi N, Nabatchian F, Moradi Sarabi M, Zarebavani M. Significance of albumin and C-reactive protein variations in 300 end stage renal disease patients in Tehran University of Medical Sciences Hospitals during year 2010. *Acta Med Iran* 2012; 50: 197-202 [PMID: 22418989]
- Harriman S, Rodych N, Hayes P, Moser MA. The C-reactive protein-to-prealbumin ratio predicts fistula closure. *Am J Surg* 2011; 202: 175-178 [PMID: 21601827 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.06.021]
- Zhang K, Liu L, Cheng X, Dong J, Geng Q, Zuo L. Low levels of vitamin C in dialysis patients is associated with decreased prealbumin and increased C-reactive protein. *BMC Nephrol* 2011; 12: 18 [PMID: 21548917 DOI: 10.1186/1471-2369-12-18]
- Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010; 9: 69 [PMID: 21176210 DOI: 10.1186/1475-2891-9-69]
- Aguilar-Nascimento JE, Marra JG, Silhessarenko N, Fontes CJ. Efficacy of National Nosocomial Infection Surveillance score, acute-phase proteins, and interleukin-6 for predicting postoperative infections following major gastrointestinal surgery. *Sao Paulo Med J* 2007; 125: 34-41 [PMID: 17505683 DOI: 10.1590/S1516-31802007000100007]
- Liu F, Cai LY, Zhong L, Chen C, Xu F, Zhao ZX, Chen XM. Model for end-stage liver disease combined with serum prealbumin to predict the prognosis of patients with decompensated liver cirrhosis. *J Dig Dis* 2010; 11: 352-357 [PMID: 21091897 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00465.x]
- Tominaga N, Shimoda R, Iwakiri R, Tsuruoka N, Sakata Y, Hara H, Hayashi S, Morita S, Hamasaki Y, Matsushima T, Miyazaki K, Node K, Fujimoto K. Low serum albumin level is risk factor for patients with percutaneous endoscopic gastrostomy. *Intern Med* 2010; 49: 2283-2288 [PMID: 21048361]
- Geisler JP, Linnemeier GC, Thomas AJ, Manahan KJ. Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 128-131 [PMID: 17466363 DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.03.008]
- Hou M, Sun S, Jiang Z. A new and selective and sensitive nanogold-labeled immunoresonance scattering spectral assay for trace prealbumin. *Talanta* 2007; 72: 463-467 [PMID: 19071641 DOI: 10.1016/j.talanta.2006.11.016]
- Fujii T, Sutoh T, Morita H, Katoh T, Yajima R, Tsutsumi S, Asao T, Kuwano H. Serum albumin is superior to prealbumin for predicting short-term recurrence in patients with operable colorectal cancer. *Nutr Cancer* 2012; 64: 1169-1173 [PMID: 23163845 DOI: 10.1080/01635581.2012.718034]
- Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6774-6785 [PMID: 19058303 DOI: 10.3748/wjg.14.6774]
- Lin MY, Liu WY, Tolan AM, Aboulhian A, Petrie BA, Stabile BE. Preoperative serum albumin but not prealbumin is an excellent predictor of postoperative complications and mortality in patients with gastrointestinal cancer. *Am Surg* 2011; 77: 1286-1289 [PMID: 22127071]
- Ishizawa T, Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Imamura H, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M. Risk factors and management of ascites after liver resection to treat hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2009; 144: 46-51 [PMID: 19153324 DOI: 10.1001/archsurg.2008.511]
- Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg* 2006; 243: 373-379 [PMID: 16495703 DOI: 10.1097/01.sla.0000201483.95911.08]
- Seyama Y, Kokudo N. Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatol Res* 2009; 39: 107-116 [PMID: 19208031 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2008.00441.x]
- Tomášek J, Prásek J, Kiss I, Husová L, Podhorec J. [Liver function assessment in oncology practice]. *Klin Onkol* 2012; 25: 427-433 [PMID: 23301644]
- Chang WT, Ker CG, Hung HC, Lee KT, Chen LS, Chiang HC, Huang MC. Albumin and prealbumin may predict retinol status in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1681-1685 [PMID: 19102369]

■名词解释

转甲状腺素蛋白: 一种血清甲状腺素和视黄醇结合蛋白的转运蛋白, 具有甲状腺素的活性, 可修复组织, 促进淋巴细胞成熟, 提高机体免疫功能.

■同行评价

本文为血清PA在临床工作中准确意义的进一步判定提供了理论依据,也为广大临床医生在实际工作中较系统掌握肝脏储备功能评价新特点提供了重要参考。

- 24 Zhao WC, Zhang HB, Yang N, Fu Y, Qian W, Chen BD, Fan LF, Yang GS. Preoperative predictors of short-term survival after hepatectomy for multinodular hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3272-3281 [PMID: 22783052 DOI: 10.3748/wjg.v18.i25.3272]
- 25 Martin AP, Bartels M, Hauss J, Fangmann J. Overview of the MELD score and the UNOS adult liver allocation system. *Transplant Proc* 2007; 39: 3169-3174 [PMID: 18089345]
- 26 Wang YW, Huo TI, Yang YY, Hou MC, Lee PC, Lin HC, Lee FY, Chi CW, Lee SD. Correlation and comparison of the model for end-stage liver disease, portal pressure, and serum sodium for outcome prediction in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 706-712 [PMID: 17667056 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31802dabb3]
- 27 Bamba K, Kim WR, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut* 2008; 57: 814-820 [PMID: 18250126 DOI: 10.1136/gut.2007.137489]
- 28 Al Sibae MR, Cappell MS. Accuracy of MELD scores in predicting mortality in decompensated cirrhosis from variceal bleeding, hepatorenal syndrome, alcoholic hepatitis, or acute liver failure as well as mortality after non-transplant surgery or TIPS. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 977-987 [PMID: 20844956 DOI: 10.1007/s10620-010-1390-3]
- 29 Leise MD, Kim WR, Kremers WK, Larson JJ, Benson JT, Therneau TM. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology* 2011; 140: 1952-1960 [PMID: 21334338 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.017]
- 30 Jiang M, Liu F, Xiong WJ, Zhong L, Chen XM. Comparison of four models for end-stage liver disease in evaluating the prognosis of cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6546-6550 [PMID: 19030210 DOI: 10.3748/wjg.14.6546]
- 31 Jiang M, Liu F, Xiong WJ, Zhong L, Xu W, Xu F, Liu YB. Combined MELD and blood lipid level in evaluating the prognosis of decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1397-1401 [PMID: 20238407 DOI: 10.3748/wjg.v16.i11.1397]
- 32 朱哲, 刘菲, 尤天庚, 周主青, 杨永康, 刘斌, 高富存, 赵中辛. 血清前白蛋白检测评价肝功能损害的临床应用. *中华实验外科杂志* 2010; 27: 1735-1737
- 33 Shenkin A. Serum prealbumin: Is it a marker of nutritional status or of risk of malnutrition? *Clin Chem* 2006; 52: 2177-2179 [PMID: 17138848 DOI: 10.1373/clinchem.2006.077412]
- 34 Devoto G, Gallo F, Marchello C, Racchi O, Garbarini R, Bonassi S, Albalustri G, Haupt E. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clin Chem* 2006; 52: 2281-2285 [PMID: 17068165 DOI: 10.1373/clinchem.2006.080366]
- 35 王岩, 翟永贞, 冯国和. 肝衰竭的营养代谢异常与营养支持治疗的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2167-2172
- 36 Stolic RV, Trajkovic GZ, Peric VM, Stolic DZ, Sovtic SR, Aleksandar JN, Subaric-Gorgieva GDj. Impact of metabolic syndrome and malnutrition on mortality in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2010; 20: 38-43 [PMID: 19464925 DOI: 10.1053/j.jrn.2009.01.021]
- 37 Ben-Ishay O, Gertsenzon H, Mashiach T, Kluger Y, Chermesh I. Malnutrition in surgical wards: a plea for concern. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 840512 [PMID: 20811544 DOI: 10.1155/2011/840512]
- 38 Chrysostomou S, Stathakis C, Petrikos G, Daikos G, Gompou A, Perrea D. Assessment of prealbumin in hemodialysis and renal-transplant patients. *J Ren Nutr* 2010; 20: 44-51 [PMID: 19733093 DOI: 10.1053/j.jrn.2009.04.001]
- 39 Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, Franch H, Guarnieri G, Ikizler TA, Kaysen G, Lindholm B, Massy Z, Mitch W, Pineda E, Stenvinkel P, Treviño-Becerra A, Wanner C. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 391-398 [PMID: 18094682 DOI: 10.1038/sj.ki.5002585]
- 40 Xie Q, Zhou Y, Xu Z, Yang Y, Kuang D, You H, Ma S, Hao C, Gu Y, Lin S, Ding F. The ratio of CRP to prealbumin levels predict mortality in patients with hospital-acquired acute kidney injury. *BMC Nephrol* 2011; 12: 30 [PMID: 21714897 DOI: 10.1186/1471-2369-12-30]
- 41 Rambod M, Kovesdy CP, Bross R, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association of serum prealbumin and its changes over time with clinical outcomes and survival in patients receiving hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1485-1494 [PMID: 19064507 DOI: 10.3945/ajcn.2008.25906]
- 42 Dalrymple LS, Johansen KL, Chertow GM, Grimes B, Anand S, McCulloch CE, Kaysen GA. Longitudinal measures of serum albumin and prealbumin concentrations in incident dialysis patients: the comprehensive dialysis study. *J Ren Nutr* 2013; 23: 91-97 [PMID: 22633987 DOI: 10.1053/j.jrn.2012.03.001]
- 43 Myron Johnson A, Merlini G, Sheldon J, Ichihara K. Clinical indications for plasma protein assays: transthyretin (prealbumin) in inflammation and malnutrition. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 419-426 [PMID: 17378745 DOI: 10.1515/CCLM.2007.051]
- 44 Perez Valdivieso JR, Bes-Rastrollo M, Monedero P, de Irala J, Lavilla FJ. Impact of prealbumin levels on mortality in patients with acute kidney injury: an observational cohort study. *J Ren Nutr* 2008; 18: 262-268 [PMID: 18410882 DOI: 10.1053/j.jrn.2007.11.003]
- 45 Devakonda A, George L, Raoof S, Esan A, Saleh A, Bernstein LH. Transthyretin as a marker to predict outcome in critically ill patients. *Clin Biochem* 2008; 41: 1126-1130 [PMID: 18655780 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.06.016]
- 46 Lai CC, You JF, Yeh CY, Chen JS, Tang R, Wang JY, Chin CC. Low preoperative serum albumin in colon cancer: a risk factor for poor outcome. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 473-481 [PMID: 21190025 DOI: 10.1007/s00384-010-1113-4]
- 47 Morgan TM, Tang D, Stratton KL, Barocas DA, Anderson CB, Gregg JR, Chang SS, Cookson MS, Herrell SD, Smith JA, Clark PE. Preoperative nutritional status is an important predictor of survival in patients undergoing surgery for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 59: 923-928 [PMID: 21295907 DOI: 10.1016/j.eururo.2011.01.034]
- 48 Oñate-Ocaña LF, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincón D, Herrera-Goepfert R, Brom-Valladares R, Carrillo JF, Cervera E, Mohar-Betancourt A. Serum albumin as a significant prognostic factor for patients with gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:

- 381-389 [PMID: 17160496 DOI: 10.1245/s10434-006-9093-x]
- 49 Bae HJ, Lee HJ, Han DS, Suh YS, Lee YH, Lee HS, Cho JJ, Kong SH, Yang HK. Prealbumin levels as a useful marker for predicting infectious complications after gastric surgery. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 2136-2144 [PMID: 21989582 DOI: 10.1007/s11605-011-1719-z]
- 50 舒宏, 康晓楠, 刘银坤. 肝癌转移、复发预测的蛋白质分子标志物. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1350-1355
- 51 Gao C, Zhang B, Zhang W, Pu S, Yin J, Gao Q. Serum prealbumin (transthyretin) predict good outcome in young patients with cerebral infarction. *Clin Exp Med* 2011; 11: 49-54 [PMID: 20535523 DOI: 10.1007/s10238-010-0103-8]
- 52 Davis CJ, Sowa D, Keim KS, Kinnare K, Peterson S. The use of prealbumin and C-reactive protein for monitoring nutrition support in adult patients receiving enteral nutrition in an urban medical center. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 197-204 [PMID: 21799187 DOI: 10.1177/0148607111413896]
- 53 撒忠秋, 秦建民, 倪雷. 蛋白质组学在肝癌发生机制及诊治中的作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1521-1524
- 54 Dennis RA, Johnson LE, Roberson PK, Heif M, Bopp MM, Cook J, Sullivan DH. Changes in prealbumin, nutrient intake, and systemic inflammation in elderly recuperative care patients. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1270-1275 [PMID: 18547360 DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01789.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 •

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。

选择性Cox-2抑制剂治疗胰腺癌的研究进展

李 佳, 刘志明

■背景资料

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)的病因和发病机制至今不明, 治疗面临着巨大的困难, 是一个世界性的难题. 大量研究表明, Cox-2在PC和多种肿瘤中高表达, 与肿瘤的发生、发展、分化、转移及预后密切相关, 选择性Cox-2抑制剂在体内和体外都有抗肿瘤的作用.

李佳, 刘志明, 广西医科大学第一附属医院胃肠和腺体外科
广西壮族自治区南宁市 530021

李佳, 在读硕士, 主要从事普通外科疾病的基础与临床研究.

作者贡献分布: 刘志明与李佳对此文所作贡献均等; 本文思路由刘志明设计; 论文写作由李佳完成; 刘志明审核.

通讯作者: 刘志明, 教授, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路22号, 广西医科大学第一附属医院胃肠和腺体外科.
liuzhiminggy@163.com

电话: 0771-5356738

收稿日期: 2013-03-20 修回日期: 2013-04-23

接受日期: 2013-04-27 在线出版日期: 2013-05-28

Selective COX-2 inhibitors for treatment of pancreatic cancer: Research progress

Jia Li, Zhi-Ming Liu

Jia Li, Zhi-Ming Liu, Department of Gastrointestinal and Gland Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Nationality Autonomous Region, China

Correspondence to: Zhi-Ming Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal and Gland Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 22 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Nationality Autonomous Region, China. liuzhiminggy@163.com
Received: 2013-03-20 Revised: 2013-04-23

Accepted: 2013-04-27 Published online: 2013-05-28

Abstract

Cyclooxygenase-2 (COX-2) is highly expressed in pancreatic cancer and closely related to the occurrence, development, differentiation, metastasis and prognosis of this malignancy. Selective COX-2 inhibitors have anti-tumor effects both *in vivo* and *in vitro*. In this paper we review the recent progress in research on the molecular characteristics of COX-2, the relationship between COX-2 and pancreatic cancer, and the use of selective COX-2 inhibitors for the treatment of pancreatic cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Cyclooxygenase-2; Pancreatic cancer; Selective COX-2 inhibitors

Li J, Liu ZM. Selective COX-2 inhibitors for treatment of pancreatic cancer: Research progress. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1394-1399 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1394.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1394>

www.wjgnet.com/1009-3079/21/1394.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1394>

摘要

环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, Cox-2)在胰腺癌(pancreatic cancer, PC)中高表达, 与PC的发生、发展、分化、转移及预后密切相关, 选择性Cox-2抑制剂在体内和体外都有抗肿瘤的作用. 本文就Cox-2的分子生物学特性、Cox-2与PC的关系以及选择性Cox-2抑制剂治疗PC的研究进展作一综述.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 环氧合酶-2; 胰腺癌; 选择性Cox-2抑制剂

核心提示: 本文综述了环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, Cox-2)及其选择性抑制剂与胰腺癌(pancreatic cancer, PC)的研究新进展, 并重点阐述了选择性Cox-2抑制剂在PC治疗中的作用和临床疗效, 提出了自己的观点和需要进一步研究并解决的问题.

李佳, 刘志明. 选择性Cox-2抑制剂治疗胰腺癌的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(15): 1394-1399 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1394.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1394>

0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种主要来源于胰腺导管上皮细胞的恶性肿瘤, 其发病率近年来呈上升趋势. PC的主要特点是早期诊断困难, 易发生转移, 手术切除率低, 预后极差, 5年生存率仅1%-4%^[1]. 目前, 外科手术仍然是主要的治疗手段, 化疗首选吉西他滨, 放疗有助于改善临床症状和控制局部复发, 但效果均不理想, 且不良反应大, 不能较好的提高患者的生存质量. PC的病因和发病机制至今不明, 在治疗方面也面临着巨大的困难, 是一个世界性的难题. 大量研究表明, 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, Cox-2)在PC和多种肿瘤中高表达, 与肿瘤的发生、发展、分化、转移及预后密切相关^[2-4], 选择性Cox-2抑制

■同行评议者

李淑德, 教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科; 吴泰璜, 教授, 山东省立医院肝胆外科

剂在体内和体外都有着抗肿瘤的作用^[5,6]. Cox-2是治疗PC一个较好的靶点, 其与肿瘤的关系仍是当前研究的热点. 本文主要总结近年来Cox-2及其选择性抑制剂与PC的研究新进展, 并重点阐述选择性Cox-2抑制剂在PC治疗中的作用.

1 Cox-2的分子生物学特性

Cox是人体将花生四烯酸(arachidonic acid, AA)转化为血栓素A2(thromboxane A2, TXA2)和前列腺素(prostaglandin, PG)过程中的关键酶, 是一种完整的膜结合蛋白. Cox主要有Cox-1和Cox-2两种同工酶, 他们在氨基酸序列上有60%的同源性^[7], 具有相同的酶活性, 但具有不同的生物学功能. Cox-1是一种结构基因, 又被称为“管家基因”, 在许多细胞组织中持续、稳定地表达, 具有保护胃黏膜、调节肾血流、控制血小板聚集等生理作用, 而Cox-2基因属于诱导表达基因, 又称为“快速反应基因”, Cox-2 mRNA及其蛋白质在正常组织细胞内几乎检测不到, 但在炎症介质、生长因子、促癌剂等内外因素作用后可迅速达到很高水平^[8]. 人类的Cox-2基因位于1号染色体1q25.2-25.3上, 含有10个外显子和9个内含子, 长约8.3 kb, 其转录产物mRNA为4.5 kb, Cox-2蛋白定位于内质网与核膜上.

Cox-2同时具有环氧化酶和过氧化酶活性, 可以形成氧化自由基催化多环芳香烃类化合物形成亲电性的氧化物, 造成遗传物质DNA损伤导致肿瘤的发生. 此外, Cox-2大量表达对细胞膜和线粒体的氧化损伤也是诱发肿瘤的重要因素. Cox-2刺激细胞增殖主要是通过其催化产物PGE2来实现的, PGE2与细胞膜上的内源性致热源(endogenous pyrogen, EP)受体EP1-EP4结合^[9], 通过G2蛋白偶联途径或核内过氧化物酶增殖体激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)来促进细胞的生长^[10].

2 Cox-2与胰腺癌的关系

2.1 Cox-2基因与胰腺癌 Talar-Wojnarowska等^[11]对85例PC患者和116例健康人检测了-765G/C和-1195G/A Cox-2基因型的改变, 结果发现在53.7%的PC患者中同型-1195AA Cox-2基因型频率增加, 与对照组(21%)比较 $P<0.01$, 提示-1195G/A Cox-2基因多态性在PC的形成和预后可能起重要作用. 这一研究与Xu等^[12]的研究是一致的. 另一研究表明, Cox-2启动子变异与胰腺癌的易感性相关, 吸烟可特异性增加-765C启动

子的活性, 其机制可能与磷酸化核仁磷酸蛋白(phosphor-nucleophosmin, p-NPM)有关^[13]. 以上研究提示, Cox-2基因的改变可能是PC发生的始动因素之一, 检测Cox-2基因可能可以预测易患PC的人群, 就可以进行早期预防. 另外, PC中原癌基因的改变可能与Cox-2基因改变有关, 有文献报道ras基因可能参与了Cox-2基因表达上调的分子机制^[14].

2.2 Cox-2在胰腺癌中的表达 Tucker等^[15]采用PCR、Western blot和免疫组织化学法检测了Cox-2在PC组织中的表达, 结果发现PC组织中的Cox-2 mRNA表达水平比相邻的非癌组织增高达60倍, Cox-2蛋白在PC组织10例中有9例可以检测出来, 其主要表达在肿瘤上皮细胞内, 并首先提出Cox-2可能是防治PC的重要靶点. Molina等^[16]于1999年从Cox-2基因转录水平研究了5种PC细胞株, 结果发现4种PC细胞株内Cox-2 mRNA水平增高, 依次为BxPC-3、Capan-1、MDAPanc-3、MDAPanc-28, 而在PANC-1细胞中, Cox-2转录水平较正常胰腺组织并不高, 提示Cox-2 mRNA表达水平与每种癌分化程度及起源强烈相关. 此后, 很多研究也都证实了Cox-2在PC中高表达^[17-19], 但也有呈阴性表达或低表达的胰腺细胞株, 如MIA PaCa-2、AsPC-1.

2.3 Cox-2与胰腺癌发生和发展 研究表明Cox-2在PC的发生、发展中可能有着重要的作用, 提示Cox-2可能是防治PC较好的靶点, 但其具体机制尚不明确. Crowell等^[20]研究发现, Cox-2在所有的胰腺上皮内瘤样变(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)和PC组织中表达升高, 在N-亚硝基双胺[N-nitrosobis-(2-oxopropyl)amine, BOP]诱导的仓鼠PC模型中发现Cox-2表达升高伴随肿瘤发生的整个过程. Hermanova等^[21]研究发现, Cox-2在PanIN中的表达率为52.9%, 而在PC中的表达率为90%, Cox-2的表达与PC的分级无关, 但在肿瘤的发生、发展过程中与P53密切相关. Hill等^[22]研究发现Cox-2的表达促进了胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)在K-ras基因型小鼠的早期发生和发展, 其机制是Cox-2通过PI3K/Akt通路的激活. 另外, PDAC可以不依赖Cox-2使FKBP5表达减少和GRP78的表达增加两个替代途径导致Akt的活化. 提示抗Cox-2的治疗可以延缓PDAC发展, 但必须克服通过Akt活化而增加的耐药性.

2.4 Cox-2与胰腺癌患者的预后 Cox-2的表达与PC患者的预后是否相关还存在争议. Mat-

■研发前沿

至今, 选择性Cox-2抑制剂抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡的机制尚未被完全认识, 有待我们进一步去探索发现. 如何提高选择性Cox-2抑制剂作为辅助治疗应用于临床的疗效? 对Cox-2阴性表达或低表达的PC患者如何治疗? 这些问题亟待我们进一步研究解决.

■相关报道

Lipton等用吉西他滨、伊立替康、塞来昔布联合治疗21例未经治疗且不能手术切除的PC患者,结果显示80%的患者存活了一年,20%的患者存活了2年,中位生存期为18 mo,患者的生存质量提高了并且不良反应较轻。

subayashi等^[23]对299例行胰十二指肠切除术的浸润性PC患者进行Kaplan-Meier生存分析表明, Cox-2阳性表达的患者中位生存期15 mo, 而Cox-2阴性表达患者中位生存期20 mo, Cox-2阳性表达患者的预后明显较差(log-rank, $P = 0.002$), 多因素Cox风险回归模型表明Cox-2是PC预后较差的独立预后因子。Matsumoto等^[24]研究发现Cox-2的表达与肿瘤的大小(直径 ≥ 3 cm)是PC术后肝转移的密切相关因素, 但Hermanova等^[25]的研究表明, 免疫组织化学法用单克隆抗体检测, Cox-2在80.5%的PC组织中表达上调, 而多克隆抗体检测只有69.4%, Kaplan-Meier生存分析表明Cox-2与总体生存率无关, 也与肿瘤分化、淋巴结转移和TNM分期无关, 免疫组织化学法检测Cox-2的表达来评估预后并不优于传统的预后因素。这一研究与Xu等^[26]的研究是一致的。我们认为, Cox-2结合其他传统预后因素综合判断PC患者的预后可能会更好更准确。

3 选择性Cox-2抑制剂对胰腺癌的作用

3.1 抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡 国内外大量研究已证实多种选择性Cox-2抑制剂在体内、体外对PC细胞均有抑制作用, 并能诱导细胞凋亡。Xu等^[26]的研究表明, Cox-2抑制剂NS398或塞来昔布都能以剂量依赖性方式抑制PC PANC-1细胞增殖, 将PANC-1细胞接种于裸鼠皮下, 然后用塞来昔布喂养裸鼠, 可使裸鼠的移植瘤体积减小51.6%($P < 0.01$)。Ambike等^[27]用尼美舒利结合到含金属的希夫碱后作用于PC细胞, 发现能明显抑制BxPC-3(Cox-2阳性)和MIAPaCa-2(Cox-2阴性)两细胞株的生长, 其机制与抑制VEGF、Cox-2和凋亡抑制蛋白Bcl-2、Bc-(x1)表达有关。Huang等^[28]用NS398在体外作用于PC BxPC-3细胞后, 发现能明显地诱导细胞凋亡, 其机制与NS398明显提高Caspase-3活性有关而不依赖Cox-2。Chuang等^[29]的研究发现, 对Cox-2没有抑制作用的2,5-二甲基塞来昔布(2,5-dimethyl-celecoxib, DMC)在体外对PC的抑制作用反而比塞来昔布更强, 对Cox-2抑制作用较强的去甲基塞来昔布(unmethylated celecoxib, UMC)其作用比塞来昔布更差, 塞来昔布的体外抗肿瘤活性不涉及对Cox-2的抑制, 而与触发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)有关。至今, 选择性Cox-2抑制剂抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡的机制尚未被完全认识, 有待我们进一步去探索发现。

3.2 抑制肿瘤血管生成 血管生成是肿瘤生长和转移的前提和关键, 是肿瘤赖以生存的基础, 抑制血管生成是治疗肿瘤一个较好的策略。肿瘤可分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)直接刺激血管的生成, 在Cox-2表达或高表达的PC细胞中VEGF的生成明显增加^[30]。Raut等^[31]研究发现, 塞来昔布不能降低原位PC移植瘤模型的肿瘤血管生成密切相关的VEGF的水平, 但能够降低肿瘤的微血管密度(microvessel density, MVD), 并且能够以剂量依赖性提高肿瘤相关的内皮细胞的凋亡。但Toomey等^[32]研究表明, Cox-2并没有调节VEGF在PC中的基础表达, VEGF抑制剂对肿瘤微环境中血管内皮细胞活性有抑制作用, 而Cox-2抑制剂没有, 塞来昔布可通过非Cox-2途径上调VEGF表达。因此, 在今后的临床研究中应考虑VEGF抑制剂与塞来昔布联合作为PC的姑息治疗和辅助治疗。另有研究发现, 选择性Cox-2抑制剂虽可抑制Cox-2阳性PCBxPC-3细胞的生长和血管形成, 但对Cox-2阴性的MIAPaCa-2细胞反可促进细胞增殖和提高VEGF的表达, 促进血管生成^[33]。这一研究提示, Cox-2抑制剂治疗Cox-2阴性表达的PC患者可能存在限制, 如何解决这一问题, 还有待进一步研究。

3.3 抑制肿瘤细胞侵袭和转移 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是细胞生存的重要内环境, 是肿瘤细胞侵袭和转移过程中必须克服的生理屏障。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是降解ECM最重要的酶类, 可促进肿瘤侵袭和转移^[34,35]。有研究表明Cox-2上调了MMP-9在PC中的表达, PGE2可能参与了这一过程, NS398可使MMP-9表达下调^[36], 另一研究表明罗非昔布可下调VEGF蛋白、MMP-2mRNA和蛋白的表达^[37]。Okami等^[38]用选择性Cox-2抑制剂JTE-522作用于Cox-2阳性表达的PC细胞, 结果显示与肿瘤细胞侵袭力相关的细胞运动性、黏附到ECM和金属蛋白酶液化明胶的能力均有不同程度降低, 使PC细胞的侵袭力下降75%-90%, 对Cox-2阴性表达的PC细胞无明显作用。Kirane等^[39]用帕瑞昔布(一种新型Cox-2抑制剂)作用于PC后, 能逆转上皮细胞间质转变(epithelial to mesenchymal transition, EMT), 降低了癌细胞的侵袭和迁移能力。因此, 选择性Cox-2抑制剂可能是一个对PC侵袭和转移的治疗及预防有效的药物。

3.4 增强放、化疗的敏感性 研究也表明Cox-2抑

制剂与其他抗癌药物及放射治疗联用可明显增强化疗或放疗的疗效, 增加抗癌药物的敏感性. Rosendahl等^[40]研究表明塞来昔布能增强索拉非尼对体外培养的5个PC细胞株(BxPC-3、MIA-PaCa-2、PANC-1、AsPC-1)生长抑制和诱导凋亡的作用, 其机制与抑制p21(WAF1/Cip1)表达有关. 还有研究表明帕瑞昔布能降低吉西他滨和埃罗替尼对体外PC细胞作用的IC₅₀^[39], 提示选择性Cox-2抑制剂联合化疗药物可能可以减少化疗药物的用量, 以减少化疗药物产生的副作用. 徐刚等^[41]研究发现Cox-2选择性抑制剂塞来昔布可明显增强放射线对PC细胞生长的抑制作用, 可明显抑制作为细胞增殖指标的PCNA蛋白和Cyclin D1蛋白表达, 细胞增殖明显受抑制, 塞来昔布对PC有明显的放疗增敏作用.

3.5 预防炎症致癌和调节肿瘤免疫 Cox-2的催化产物PGE2参与了炎症反应的整个过程, 而炎症又是肿瘤发生的危险因素^[42,43]. 调节炎症肿瘤微环境的治疗可促进树突状细胞(dendritic cell, DC)和单核细胞分化为功能性DC, 可能会提高PDAC患者的生存时间^[44]. 一项最新的研究表明, 诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和Cox-2在人类和动物模型的胰腺炎和PC组织中都升高, iNOS和Cox-2两种抑制剂可阻止BOP诱导的仓鼠PC的发展, 炎症因子参与了PC的发生、发展, 通过抗炎药调节炎症因子可防治PC^[45]. 另外, PGE2可抑制白介素-2(interleukin-2, IL-2)受体和干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)受体的表达, 上调IL-10水平, 下调IL-12水平, 破坏正常的免疫平衡, 使得肿瘤细胞逃避机体的免疫监视. 选择性Cox-2抑制剂可抑制PGE2的生成和恢复IL-10、IL-12之间的平衡, 起到免疫调节作用^[46].

4 选择性Cox-2抑制剂治疗胰腺癌的临床研究

目前, 只有塞来昔布被应用于治疗PC的临床研究, 其他很多Cox-2抑制剂还未见报道. 国外学者将塞来昔布作为放、化疗的辅助治疗应用于PC的II、III期临床研究, 表明可以延长生存时间和改善生活质量, 但其临床疗效并不明显, 且出现了一些不良反应. Lipton等^[47]用吉西他滨、伊立替康、塞来昔布联合治疗21例未经治疗且不能手术切除的PC患者, 结果显示80%的患者存活了1年, 20%的患者存活了2年, 中位生存期为18 mo, 患者的生存质量提高了且不良反应较轻. Ferrari等^[48]采用塞来昔布联合吉西他滨治疗

42例晚期PC患者, 结果表明临床受益率(clinical benefit response, CBR)为54.7%, 中位生存期为9.1 mo, 不良反应较低. 但Dragovich等^[49]的研究却显示, 塞来昔布并不能增强吉西他滨的疗效, 1年生存率仅15%, 并且患者出现了中性粒细胞减少和贫血等不良反应. 塞来昔布、吉西他滨、顺铂三药联合的研究结果显示塞来昔布并不增加化疗疗效, 生存期也无明显改善, 中位生存期仅为5.8 mo^[50]. Cascinu等^[51]的研究也表明塞来昔布并不能增强吉西他滨联合奥沙利铂的化疗疗效, 多数患者血清CA199表达水平无明显变化, 而且使肿瘤组织中Cox-2和NF-κB表达反而增加. 另一项临床研究显示塞来昔布与放化疗联合治疗晚期PC, 能起到增效作用, 但却增加了细胞毒药物的毒性^[52]. 作者认为, 以上研究多是对PC中晚期患者进行的临床研究, 假如能对早期患者大胆选用其他也包括塞来昔布在内的选择性Cox-2抑制剂来进行辅助治疗, 可能会取得更好的疗效.

5 结论

Cox-2在PC发生、发展中的具体机制以及选择性Cox-2抑制剂对PC的作用机制仍不明确, 还有待深入研究. 能否通过Cox-2基因和蛋白表达水平的检测来判断PC的恶性程度和预后, 如何提高选择性Cox-2抑制剂作为辅助治疗应用于临床的疗效, 对Cox-2阴性表达或低表达的PC患者如何治疗, 这些问题亟待我们进一步研究并解决. 尽管许多研究已证实Cox-2抑制剂在体外和动物体内可抑制PC细胞增殖、诱导细胞凋亡, 并增加对放、化疗的敏感性, 但我们仍需加强基础研究进一步明确其抗肿瘤的分子机制, 这将对PC的治疗具有重要的指导意义. 相信随着分子生物学技术的发展, 我们能开发出一种对PC作用更强, 特异性、敏感性更好, 作用靶点广泛, 且不良反应较小的新型Cox-2抑制剂. 总之, 选择性Cox-2抑制剂对PC的治疗有着广阔的应用前景.

6 参考文献

- Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617 [PMID: 20427809]
- Chun-Ye Q, Xun S, Ming G. Correlation between spiral CT preoperative staging of pancreatic cancer and PTEN and COX-2 expression. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 2000-2002 [PMID: 22389271 DOI: 10.5754/hge12031]
- Marek K, Kujawska A. Evolution of functional respiratory disorders in different types of pneumoconio-

同行评价

本文论述条理清晰, 语言简练准确, 叙述全面, 行文流畅, 可读性好, 对从事PC基础和临床研究的人员, 特别是临床医生具有重要指导意义.

- sis. *Bull Physiopathol Respir* (Nancy) 1975; 11: 597-610 [PMID: 2357 DOI: 10.3389/fphar.2013.00034]
- 4 Juuti A, Louhimo J, Nordling S, Ristimäki A, Haglund C. Cyclooxygenase-2 expression correlates with poor prognosis in pancreatic cancer. *J Clin Pathol* 2006; 59: 382-386 [PMID: 16467169]
- 5 Funahashi H, Satake M, Dawson D, Huynh NA, Reber HA, Hines OJ, Eibl G. Delayed progression of pancreatic intraepithelial neoplasia in a conditional Kras(G12D) mouse model by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2007; 67: 7068-7071 [PMID: 17652141]
- 6 李鹏, 刘江伟, 许永华, 朱淑萍, 郭飞, 董翔. 帕瑞昔布对人胰腺癌细胞株BxPC-3、AsPC-1增殖凋亡的影响及其机制. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 675-679
- 7 Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004; 18: 790-804 [PMID: 15117884]
- 8 Telliez A, Furman C, Pommery N, Hénichart JP. Mechanisms leading to COX-2 expression and COX-2 induced tumorigenesis: topical therapeutic strategies targeting COX-2 expression and activity. *Anticancer Agents Med Chem* 2006; 6: 187-208 [PMID: 16712448]
- 9 De Keijzer S, Meddens MB, Torensma R, Cambi A. The Multiple Faces of Prostaglandin E2 G-Protein Coupled Receptor Signaling during the Dendritic Cell Life Cycle. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 6542-6555 [PMID: 23528886 DOI: 10.3390/ijms14046542]
- 10 Norel X. Prostanoid receptors in the human vascular wall. *ScientificWorldJournal* 2007; 7: 1359-1374 [PMID: 17767355]
- 11 Talar-Wojnarowska R, Gasiorowska A, Olakowski M, Lampe P, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Malecka-Panas E. Role of cyclooxygenase-2 gene polymorphisms in pancreatic carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4113-4117 [PMID: 22039326 DOI: 10.3748/wjg.v17.i36.4113]
- 12 Xu DK, Zhang XM, Zhao P, Cai JC, Zhao D, Tan W, Guo YL, Lin DX. [Association between single nucleotide polymorphisms in the promoter of cyclooxygenase COX-2 gene and hereditary susceptibility to pancreatic cancer]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2008; 88: 1961-1965 [PMID: 19062735]
- 13 Zhao D, Xu D, Zhang X, Wang L, Tan W, Guo Y, Yu D, Li H, Zhao P, Lin D. Interaction of cyclooxygenase-2 variants and smoking in pancreatic cancer: a possible role of nucleophosmin. *Gastroenterology* 2009; 136: 1659-1668 [PMID: 19422084]
- 14 Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988; 53: 549-554 [PMID: 2453289]
- 15 Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, Zhang F, Teng L, Daly JM, Soslow RA, Masferrer JL, Woerner BM, Koki AT, Fahey TR. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 987-990 [PMID: 10070951]
- 16 Molina MA, Sitja-Arnau M, Lemoine MG, Frazier ML, Sinicrope FA. Increased cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic carcinomas and cell lines: growth inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Res* 1999; 59: 4356-4362 [PMID: 10485483]
- 17 Kokawa A, Kondo H, Gotoda T, Ono H, Saito D, Nakadaira S, Kosuge T, Yoshida S. Increased expression of cyclooxygenase-2 in human pancreatic neoplasms and potential for chemoprevention by cyclooxygenase inhibitors. *Cancer* 2001; 91: 333-338 [PMID: 11180079]
- 18 刘江伟, 李开宗, 窦科峰. COX-2在胰腺癌组织中的表达及其与p53的相关性研究. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 229-232
- 19 Bergmann F, Moldenhauer G, Herpel E, Gaida MM, Strobel O, Werner J, Esposito I, Muerkoster SS, Schirmacher P, Kern MA. Expression of L1CAM, COX-2, EGFR, c-KIT and Her2/neu in anaplastic pancreatic cancer: putative therapeutic targets? *Histopathology* 2010; 56: 440-448 [PMID: 20459551 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03499.x]
- 20 Crowell PL, Schmidt CM, Yip-Schneider MT, Savage JJ, Hertzler DA, Cummings WO. Cyclooxygenase-2 expression in hamster and human pancreatic neoplasia. *Neoplasia* 2006; 8: 437-445 [PMID: 16820089]
- 21 Hermanova M, Trna J, Nenutil R, Dite P, Kala Z. Expression of COX-2 is associated with accumulation of p53 in pancreatic cancer: analysis of COX-2 and p53 expression in premalignant and malignant ductal pancreatic lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 732-739 [PMID: 18617777 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f945fb]
- 22 Hill R, Li Y, Tran LM, Dry S, Calvopina JH, Garcia A, Kim C, Wang Y, Donahue TR, Herschman HR, Wu H. Cell intrinsic role of COX-2 in pancreatic cancer development. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 2127-2137 [PMID: 22784710 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0342]
- 23 Matsubayashi H, Infante JR, Winter J, Klein AP, Schulick R, Hruban R, Visvanathan K, Goggins M. Tumor COX-2 expression and prognosis of patients with resectable pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 1569-1575 [PMID: 18000398]
- 24 Matsumoto G, Muta M, Tsuruta K, Horiguchi S, Karasawa K, Okamoto A. Tumor size significantly correlates with postoperative liver metastases and COX-2 expression in patients with resectable pancreatic cancer. *Pancreatol* 2007; 7: 167-173 [PMID: 17592230]
- 25 Hermanova M, Karasek P, Tomasek J, Lenz J, Jarkovsky J, Dite P. Comparative analysis of clinicopathological correlations of cyclooxygenase-2 expression in resectable pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1879-1884 [PMID: 20397266]
- 26 Xu XF, Xie CG, Wang XP, Liu J, Yu YC, Hu HL, Guo CY. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses the growth of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Tohoku J Exp Med* 2008; 215: 149-157 [PMID: 18577844]
- 27 Ambike V, Adsule S, Ahmed F, Wang Z, Afrasiabi Z, Sinn E, Sarkar F, Padhye S. Copper conjugates of nimesulide Schiff bases targeting VEGF, COX and Bcl-2 in pancreatic cancer cells. *J Inorg Biochem* 2007; 101: 1517-1524 [PMID: 17689613]
- 28 Huang DS, Xu X, Zheng SS, Cheng JF. [NS398 induced apoptosis in pancreatic carcinoma cell strain BxPC-3 through a COX-2-in dependent pathway]. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2005; 27: 601-605 [PMID: 16274041]
- 29 Chuang HC, Kardosh A, Gaffney KJ, Petasis NA, Schönthal AH. COX-2 inhibition is neither necessary nor sufficient for celecoxib to suppress tumor cell proliferation and focus formation in vitro. *Mol Cancer* 2008; 7: 38 [PMID: 18485224 DOI: 10.1016/j.molcan.2008.01.001]

- 10.1186/1476-4598-7-38]
- 30 Eibl G, Bruemmer D, Okada Y, Duffy JP, Law RE, Reber HA, Hines OJ. PGE(2) is generated by specific COX-2 activity and increases VEGF production in COX-2-expressing human pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 306: 887-897 [PMID: 12821125]
- 31 Raut CP, Nawrocki S, Lashinger LM, Davis DW, Khanbolooki S, Xiong H, Ellis LM, McConkey DJ. Celecoxib inhibits angiogenesis by inducing endothelial cell apoptosis in human pancreatic tumor xenografts. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 1217-1224 [PMID: 15477758]
- 32 Toomey DP, Manahan E, McKeown C, Rogers A, McMillan H, Geary M, Conlon KC, Murphy JF. Vascular endothelial growth factor and not cyclooxygenase 2 promotes endothelial cell viability in the pancreatic tumor microenvironment. *Pancreas* 2010; 39: 595-603 [PMID: 20118820]
- 33 Eibl G, Takata Y, Boros LG, Liu J, Okada Y, Reber HA, Hines OJ. Growth stimulation of COX-2-negative pancreatic cancer by a selective COX-2 inhibitor. *Cancer Res* 2005; 65: 982-990 [PMID: 15705899]
- 34 Johansson N, Ahonen M, Kähäri VM. Matrix metalloproteinases in tumor invasion. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 5-15 [PMID: 10949577]
- 35 Cox G, O'Byrne KJ. Matrix metalloproteinases and cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 4207-4219 [PMID: 11908674]
- 36 Bu X, Zhao C, Dai X. Involvement of COX-2/PGE(2) Pathway in the Upregulation of MMP-9 Expression in Pancreatic Cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 214269 [PMID: 21760774 DOI: 10.1155/2011/214269]
- 37 Zhou XC, Tang CW, Liu CL, Wang CH. [Effects of rofecoxib on angiogenesis of pancreatic cancer xenograft in nude mice]. *At Zheng* 2004; 23: 376-380 [PMID: 15087022]
- 38 Okami J, Nakamori S, Hiraoka N, Tsujie M, Hayashi N, Yamamoto H, Fujiwara Y, Nagano H, Dono K, Umeshita K, Sakon M, Monden M. Suppression of pancreatic cancer cell invasion by a cyclooxygenase-2-specific inhibitor. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20: 577-584 [PMID: 14669788]
- 39 Kirane A, Toombs JE, Ostapoff K, Carbon JG, Zaknoen S, Braunfeld J, Schwarz RE, Burrows FJ, Brekken RA. Aprecoxib, a novel inhibitor of COX-2, markedly improves standard therapy response in molecularly defined models of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5031-5042 [PMID: 22829202 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0453]
- 40 Rosendahl AH, Gundewar C, Said K, Karnevi E, Andersson R. Celecoxib synergizes human pancreatic ductal adenocarcinoma cells to sorafenib-induced growth inhibition. *Pancreatol* 2012; 12: 219-226 [PMID: 22687377 DOI: 10.1016/j.pan.2012]
- 41 徐刚, 王兴鹏, 赵国旗, 吴恺, 赵崧. 塞来昔布对胰腺癌的放疗增敏作用及其机制研究. *中华消化杂志* 2006; 26: 753-757
- 42 Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867 [PMID: 12490959]
- 43 Clevers H. At the crossroads of inflammation and cancer. *Cell* 2004; 118: 671-674 [PMID: 15369667]
- 44 Tjomsland V, Niklasson L, Sandström P, Borch K, Druid H, Bratthäll C, Messmer D, Larsson M, Spångéus A. The desmoplastic stroma plays an essential role in the accumulation and modulation of infiltrated immune cells in pancreatic adenocarcinoma. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 212810 [PMID: 22190968 DOI: 10.1155/2011/212810]
- 45 Takahashi M, Mutoh M, Ishigamori R, Fujii G, Imai T. Involvement of inflammatory factors in pancreatic carcinogenesis and preventive effects of anti-inflammatory agents. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 203-227 [PMID: 22955327 DOI: 10.1007/s00281-012-0340-x]
- 46 Stolina M, Sharma S, Lin Y, Dohadwala M, Gardner B, Luo J, Zhu L, Kronenberg M, Miller PW, Portanova J, Lee JC, Dubinett SM. Specific inhibition of cyclooxygenase 2 restores antitumor reactivity by altering the balance of IL-10 and IL-12 synthesis. *J Immunol* 2000; 164: 361-370 [PMID: 10605031]
- 47 Lipton A, Campbell-Baird C, Witters L, Harvey H, Ali S. Phase II trial of gemcitabine, irinotecan, and celecoxib in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 286-288 [PMID: 20216081]
- 48 Ferrari V, Valcamonica F, Amoroso V, Simoncini E, Vassalli L, Marpicati P, Rangoni G, Grisanti S, Tiberio GA, Nodari F, Strina C, Marini G. Gemcitabine plus celecoxib (GECO) in advanced pancreatic cancer: a phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 185-190 [PMID: 16151811]
- 49 Dragovich T, Burris H, Loehrer P, Von Hoff DD, Chow S, Stratton S, Green S, Obregon Y, Alvarez I, Gordon M. Gemcitabine plus celecoxib in patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: results of a phase II trial. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 157-162 [PMID: 18391600 DOI: 10.1097/COC.0b013e31]
- 50 El-Rayes BF, Zalupski MM, Shields AF, Ferris AM, Vaishampayan U, Heilbrun LK, Venkatramanamoorthy R, Adsay V, Philip PA. A phase II study of celecoxib, gemcitabine, and cisplatin in advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs* 2005; 23: 583-590 [PMID: 16034525]
- 51 Cascinu S, Scartozzi M, Carbonari G, Pierantoni C, Verdecchia L, Mariani C, Squadroni M, Antognoli S, Silva RR, Giampieri R, Berardi R. COX-2 and NF-KB overexpression is common in pancreatic cancer but does not predict for COX-2 inhibitors activity in combination with gemcitabine and oxaliplatin. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 526-530 [PMID: 17921715]
- 52 Morak MJ, Richel DJ, van Eijck CH, Nuytens JJ, van der Gaast A, Vervenne WL, Padmos EE, Schaake EE, Busch OR, van Tienhoven G. Phase II trial of Uracil/Tegafur plus leucovorin and celecoxib combined with radiotherapy in locally advanced pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2011; 98: 261-264 [PMID: 21075468 DOI: 10.1016/j.radonc.2010.10.016]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



蜂毒素调节人胃癌细胞线粒体相关蛋白表达

陶文华, 孔桂美, 卜平, 王继军, 胡茂志, 张强

■背景资料

胃癌居消化系统肿瘤之首, 对于失去手术机会及晚期胃癌患者, 化疗仍是最有效的手段之一。蜂毒素(melittin)是迄今为止人类所知的抗炎活性最强的物质之一, 最近研究表明, melittin还具有抑制肿瘤生长的作用, 进一步拓宽了melittin的应用范围。

陶文华, 孔桂美, 卜平, 王继军, 张强, 扬州大学医学院 江苏省扬州市 225001

胡茂志, 扬州大学检测中心 江苏省扬州市 225001

陶文华, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81272537, 30801497

江苏省高校自然科学基金资助项目, No. 11KJB360010

作者贡献分布: 陶文华与孔桂美对此文所作贡献均等; 此课题由陶文华与孔桂美共同设计; 研究过程由陶文华、王继军及胡茂志操作完成; 研究所用试剂由孔桂美与卜平提供; 数据分析由陶文华与张强完成; 本论文写作由陶文华与孔桂美完成。

通讯作者: 孔桂美, 讲师, 225001, 江苏省扬州市淮海路11号, 扬州大学医学院. gmkong@yzu.edu.cn

收稿日期: 2013-03-18 修回日期: 2013-04-23

接受日期: 2013-04-27 在线出版日期: 2013-05-28

Melittin regulates mitochondrial protein expression in human gastric cancer cells

Wen-Hua Tao, Gui-Mei Kong, Ping Bo, Ji-Jun Wang, Mao-Zhi Hu, Qiang Zhang

Wen-Hua Tao, Gui-Mei Kong, Ping Bo, Ji-Jun Wang, Qiang Zhang, Medical School of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Mao-Zhi Hu, Testing Center of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30801497 and 30801497; the Higher School Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. 11KJB360010

Correspondence to: Gui-Mei Kong, Lecturer, Medical School of Yangzhou University, 11 Huaihai Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. gmkong@yzu.edu.cn

Received: 2013-03-18 Revised: 2013-04-23

Accepted: 2013-04-27 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To observe the effect of melittin on apoptosis and expression of mitochondrial proteins in human gastric cancer cells (SGC-7901) *in vitro*.

METHODS: SGC-7901 cells were treated with 4 $\mu\text{g/mL}$ of melittin for different durations (0, 1, 2, or 4 h). After treatment, cell morphological changes were observed under an inverted microscope. The levels of reactive oxygen species (ROS) and mitochondrial transmembrane potential (MTP) were detected by fluorescence microscopy. The expression of apoptosis inducing factor (AIF), Smac/Diablo, cytochrome C, and EndoG was examined by immunohistochemistry.

RESULTS: Melittin induced the apoptosis of SGC-7901 cells. ROS experiments showed that compared to the control group, more strong cytoplasmic green fluorescence was observed in the melittin group. MPT experiments showed that the majority of cells in the melittin group exhibited green fluorescence ($P < 0.05$), while the control group showed red fluorescence. The positive rates of mitochondrial proteins AIF, cytochrome C, EndoG, and Smac/Diablo protein expression were $15.99\% \pm 1.66\%$, $44.48\% \pm 4.85\%$, $62.34\% \pm 2.71\%$, and $28.58\% \pm 2.09\%$, significantly different from those in the control group (all $P < 0.05$).

CONCLUSION: Melittin induces SGC-7901 cell apoptosis possibly by regulating the expression of mitochondrial apoptosis related proteins.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Melittin; SGC-7901 cells; Reactive oxygen species; Mitochondrial transmembrane potential; Apoptosis inducing factor; Cytochrome C; EndoG; Smac/Diablo

Tao WH, Kong GM, Bo P, Wang JJ, Hu MZ, Zhang Q. Melittin regulates mitochondrial protein expression in human gastric cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1400-1404 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1400.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1400>

摘要

目的: 观察蜂毒素(melittin)诱导人胃腺癌细胞凋亡及其对线粒体相关蛋白表达的影响。

方法: 4 $\mu\text{g/mL}$ melittin诱导SGC-7901细胞不同时间(0、1、2、4 h), 观察细胞的形态学改变; 免疫荧光法观察活性氧(reactive oxygen species, ROS)、线粒体膜电位(Jc-1)表达; IHC观察胃癌细胞线粒体释放蛋白细胞凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)、Smac/Diablo、细胞色素C(cytochrome C)、EndoG的表达情况。

结果: melittin能明显诱导SGC-7901细胞调

■同行评议者

陆伦根, 教授, 上海交通大学附属第一人民医院消化科

亡; ROS实验显示, melittin组与对照组比较, 细胞胞浆出现很强的绿色荧光; MPT实验显示, melittin组显示绿色荧光的细胞数占多数($P<0.05$), 而阴性对照组, 均表现为红色荧光细胞, 线粒体相关蛋白检测结果显示, melittin组AIF、cytochrome C、EndoG、Smac/Diablo表达率分别为 $15.99\% \pm 1.66\%$ 、 $42.73\% \pm 3.48\%$ 、 $62.34\% \pm 2.71\%$ 、 $28.58\% \pm 2.09\%$ ($P<0.05$)。

结论: melittin可诱导SGC-7901细胞凋亡, 线粒体凋亡相关蛋白可能参与并发挥了重要作用。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 蜂毒素; 人胃腺癌SGC-7901细胞; 活性氧; 线粒体跨膜电位; 凋亡诱导因子; 细胞色素C; 核酸内切酶; Smac/Diablo

核心提示: 本实验进一步观察蜂毒素(melittin)抗胃癌的生物活性及细胞凋亡机制, 以期以melittin作为抗胃癌药物进一步研究和应用提供理论基础, 为melittin抗肿瘤的临床应用, 提供实验依据。

陶文华, 孔桂美, 卜平, 王继军, 张强, 胡茂志. 蜂毒素调节人胃癌细胞线粒体相关蛋白表达. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1400-1404 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1400.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1400>

0 引言

胃癌居消化系统肿瘤之首^[1], 占全世界死亡率第2位^[2], 在我国也是最常见的恶性肿瘤之一, 对于失去手术机会的及晚期胃癌患者, 化疗仍是最有效的手段之一. 蜂毒素(melittin)约占蜂毒干质量的50%, 是蜂毒的主要组成及活性成分, 可以抑制肿瘤细胞增殖, 诱导细胞凋亡^[3]. 然而, melittin诱导人胃癌细胞凋亡的相关分子机制仍不明确. 本实验为进一步观察melittin抗胃癌的生物活性及细胞凋亡机制, 为melittin抗肿瘤的临床应用, 提供实验依据, 结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃腺癌细胞株(SGC-7901)购自中科院细胞库; melittin、trypsin购自sigma公司; 新生小牛血清购自上海洛神生物有限公司; 细胞凋亡线粒体膜电位检测试剂盒(JC-1)购自南京凯基生物科技发展有限公司; 活性氧活性检测试剂盒、cytochrome C抗体、AIF抗体购自碧云天生物科技公司; EndoG抗体购自北京博奥森生物技术有限公司; Smac/Diablo购自cell signaling

technology; DAB显色试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: SGC-7901细胞在RPMI 1640(含0.1 U/L青霉素、0.1 U/L链霉素, 100 mL/L灭活新生牛血清)完全培养基中于37 °C, 50 mL/L CO₂饱和湿度培养箱常规培养, 2-3 d换液1次, 取对数生长期细胞进行试验。

1.2.2 倒置显微镜观察人胃腺癌SGC-7901细胞形态学改变: 4 μg/mL melittin作用于SGC-7901细胞0、1、2和4 h后, 在倒置显微镜下观察细胞形态改变。

1.2.3 活性氧检测试剂盒检测人胃腺癌SGC-7901细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平: 将细胞以 1×10^6 个/孔密度种植于6孔板, 设3个复孔, 4 μg/mL melittin作用于对数生长期细胞(0、1、2、4 h), 阳性对照组Rosup作用30 min(活性氧检测试剂盒提供), PBS洗涤, 加入含5 μmol/L DCFH-DA培养基, 充分混匀后, 37 °C孵育1 h, 用无血清培养液洗涤3次, 荧光显微镜下观察细胞内ROS荧光强度。

1.2.4 JC-1染色法检测人胃腺癌SGC-7901细胞 $\Delta\Psi_m$: 将细胞以 1×10^6 个/孔密度种植于6孔板, 同时设3个复孔, 4 μg/mL melittin作用于对数生长期细胞(0、1、2、4 h)后, PBS洗涤, JC-1工作液(10 μg/mL)重悬细胞, 37 °C孵育20 min, 37 °C JC-1缓冲液洗涤2次, 重悬细胞, 荧光显微镜下观察细胞荧光颜色变化。

1.2.5 线粒体cytochrome C、EndoG、AIF和Smac/Diablo蛋白的表达: 将盖玻片置于细胞密度为 1×10^6 个/孔的6孔板中爬片, 4 μg/mL melittin作用于对数生长期细胞(0、4 h)后, 按照文献方法^[4]进行免疫组织化学法, DAB显色, 苏木精复染, 中性树胶封片, 随机取5个视野, 细胞胞浆中出现棕黄色颗粒为阳性表达, 显微镜下计算阳性表达细胞数。

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行 χ^2 检验分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 诱导人胃腺癌SGC7901细胞出现典型形态结构改变 4 μg/mL melittin体外(0、1 h)诱导人胃癌细胞时细胞形态正常(图1A), 2 h开始出现体积缩小, 细胞变圆, 4 h细胞与周围的细胞脱离, 细胞质密度增加, 贴壁细胞数减少(图1B)。

2.2 蜂毒素对人胃腺癌SGC-7901细胞活性氧

■研发前沿

胃癌的治疗目前仍然是医学一大难题, 现有的抗肿瘤药物存在着不良反应大等特点, 需要有作用更显著、不良反应更小的产品替代. melittin作为一种生物单体, 具有细胞毒作用, 能够抑制胃癌、肝癌等肿瘤细胞的生长. 有研究表明melittin可通过线粒体途径诱导肝癌细胞凋亡, melittin是否也通过线粒体诱导胃癌细胞的凋亡是目前亟待研究的问题。

■相关报道

孔桂美等研究报道基因工程melittin能诱导U937细胞凋亡. 李爱剑等报道melittin能抑制人胃癌细胞BGC823的生长. 王怡苹等报道蜂毒素通过调控Bcl-2、Bax、p53基因表达诱导胃癌细胞SGC-7901凋亡. Zhang等报道蜂毒素可能通过影响线粒体膜蛋白7A6表达诱导肝癌细胞凋亡。

■ 创新盘点

melittin作为一种小分子抗肿瘤蛋白,其诱导肿瘤凋亡机制是目前研究热点,本研究通过选用线粒体通路相关蛋白的变化研究蜂毒素诱导胃癌细胞凋亡的相关机制。

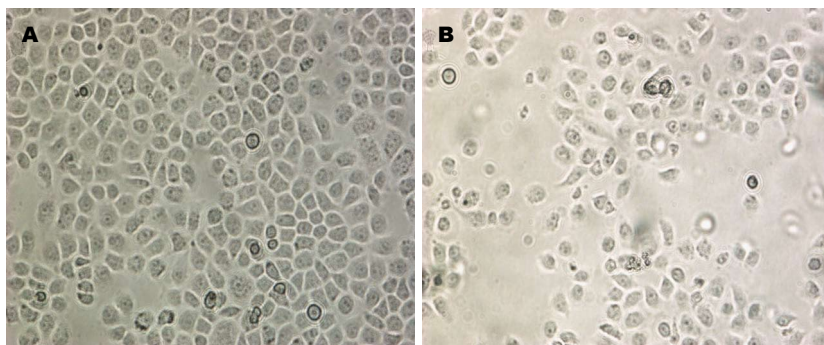


图 1 蜂毒素作用于胃癌细胞形态的改变($\times 400$). A: control; B: 4 $\mu\text{g/mL}$ 蜂毒素作用SGC-7901 4 h.

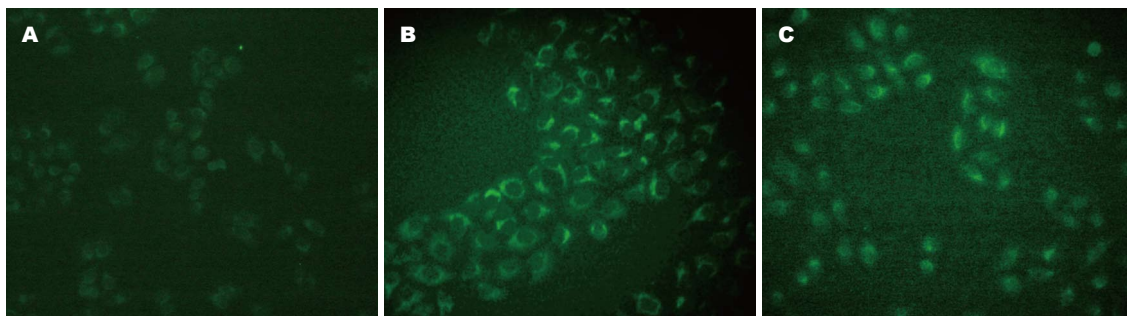


图 2 蜂毒素诱导胃癌细胞ROS的变化($\times 400$). A: control; B: Rosup阳性对照组.

产生的影响 检测结果可以看出,未经4 $\mu\text{g/mL}$ melittin处理组细胞胞浆荧光较弱(图2A),随着诱导时间的延长,荧光显微镜下可以观察细胞胞浆的绿色荧光明显增强, melittin处理4 h与阳性对照组荧光强度一致(图2B, C).

2.3 蜂毒素对人胃腺癌SGC-7901细胞 $\Delta\psi\text{m}$ 的影响 通过荧光显微镜下观察发现,阴性对照组细胞呈红色荧光(图3A),随着melittin诱导时间的延长,细胞胞浆中出现的绿色荧光越来越多($P = 0.04$), 4 $\mu\text{g/mL}$ melittin诱导细胞4 h胞浆中绿色荧光表现见图3B.

2.4 线粒体中cytochrome C、EndoG、AIF和Smac/Diablo蛋白的表达情况 4 $\mu\text{g/mL}$ 诱导肿瘤细胞后,细胞胞浆中出现棕黄色反应,表明4 $\mu\text{g/mL}$ melittin诱导细胞后AIF、cytochrome C、EndoG、Smac/Diablo均有所表达(图4),阳性表达率分别为 $15.99\% \pm 1.66\%$ 、 $42.73\% \pm 3.48\%$ 、 $62.34\% \pm 2.71\%$ 、 $28.58\% \pm 2.09\%$,与阴性对照组比较差异显著($P < 0.05$).

3 讨论

蜂毒治病作为一种民间疗法由来已久,对于自身免疫性疾病有较好的疗效.蜂毒首见于《吉林中草药》:“祛风湿,治风湿性关节炎.”蜂毒性味辛、苦、平;功效祛风湿、止疼痛、化血瘀. melittin生物学活性很高,结构明确,是由

26个氨基酸组成的碱性多肽,是蜂毒中起生物学活性的主要组分. Moon等^[5]、Jo等^[6]和Kim等^[7]相继报道melittin可以通过细胞内不同信号通路发挥抑制肿瘤增殖的作用; Ji等^[8]报道胡桃酮可通过线粒体通路诱导人胃腺癌细胞(SGC-7901)凋亡.

本实验研究结果发现4 $\mu\text{g/mL}$ melittin能明显诱导人SGC-7901细胞凋亡. 活性氧的检测结果显示, 4 $\mu\text{g/mL}$ 作用0 h后细胞胞浆中出现微弱的绿色荧光,随着药物作用时间延长,细胞胞浆中绿色荧光强度越强, 4 h组的荧光强度与阳性对照组一致;线粒体膜电位检测结果显示,阴性对照组细胞胞浆中可见到红色荧光,而随着4 $\mu\text{g/mL}$ melittin诱导细胞时间的延长,胞浆中出现绿色荧光的细胞数越多,这些结果说明4 $\mu\text{g/mL}$ melittin感染细胞后活性氧产生增多,线粒体膜电位下降,同时活性氧堆积导致线粒体内膜氧化损伤,造成内膜脂质的过氧化反应,影响跨越线粒体膜的质子梯度,同时,线粒体的功能障碍又可导致氧自由基产生增多,又可引起生物膜结构蛋白质和脂质过氧化,使得线粒体膜通透性转运孔(mitochondrial permeability-transition pore, MPTP)不可逆开放^[9-11],当MPTP持续性开放时,大分子物质可非选择性进入孔道,此时,线粒体肿胀、外膜破裂,从而导致线粒体膜电位下降,细胞不可逆走向凋亡. 这与

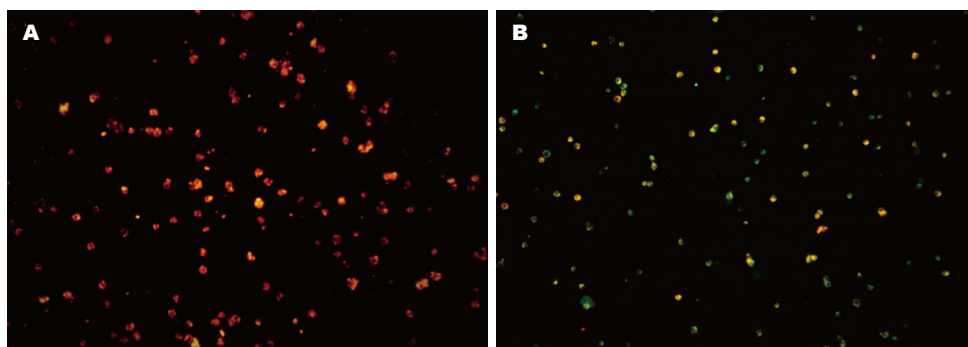


图 3 蜂毒素诱导胃癌细胞MPT的变化($\times 200$). A: Jc-1处理组; B: Jc-1处理+4 $\mu\text{g/mL}$ 蜂毒素作用SGC-7901 4 h.

■名词解释

线粒体通路: 线粒体产生活性氧、超氧化物等物质使得线粒体膜电位下降, 线粒体通透性转换孔形成, 线粒体蛋白跨膜转运, 调控信息传导通路.

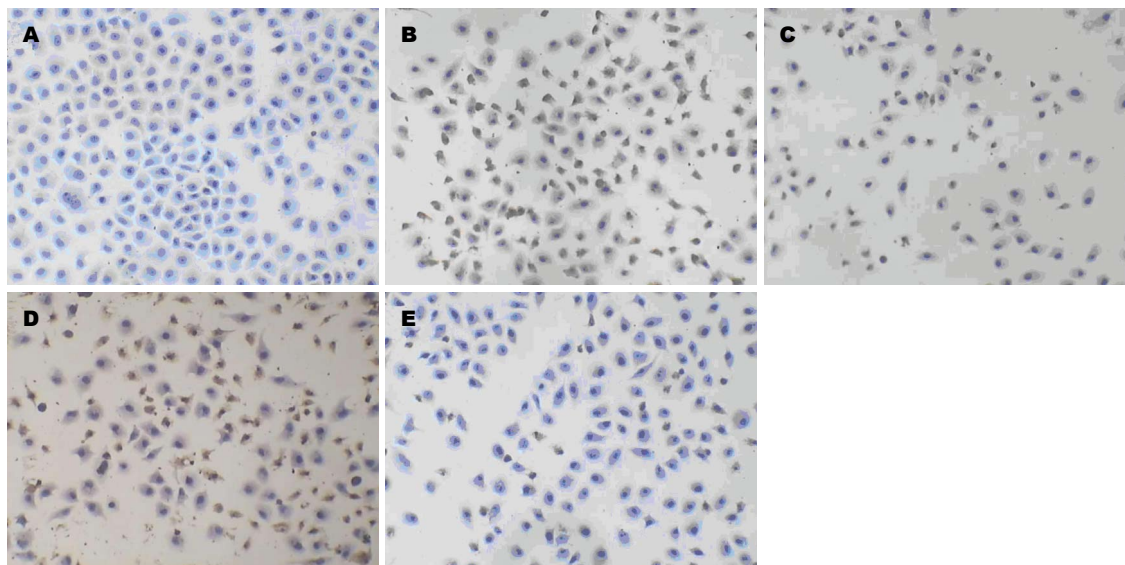


图 4 蜂毒素诱导后细胞中蛋白表达情况($\times 200$). A: 阴性组; B: EndoG组; C: Smac/Diablo组; D: cytochrome C组; E: AIF组.

Tu等^[12]报道的melittin通过激活人黑色素瘤细胞活性氧、降低膜电位, 影响钙离子内流, 激活Caspase-2、-3诱导细胞凋亡结果几乎一致. 同时4 $\mu\text{g/mL}$ melittin作用SGC-7901细胞, melittin处理组线粒体相关蛋白(Smac/Diablo、cytochrome C、AIF、EndoG)阳性表达率分别为 $44.48\% \pm 4.85\%$ 、 $15.99\% \pm 1.66\%$ 、 $28.58\% \pm 2.09\%$ 、 $62.34\% \pm 2.71\%$, 与未经melittin处理组比较有统计学意义. Smac/Diablo是Stucki等^[13]发现的一种基因定位于12q24的促凋亡因子, 成熟Smac蛋白以纯二聚体的形式存在于线粒体膜间隙, 其促凋亡功能的发挥有赖于其从线粒体释放到胞质, 肿瘤细胞胞质内Livin的高表达能减少Smac的释放, cytochrome C释放到胞质中, 形成Apaf-1和procaspase-9凋亡体, 两者进一步与Caspase-3结合而发挥抑凋亡作用, 本实验中发现melittin处理后Smac及cytochrome C蛋白从线粒体中释放, 与Stucki等^[13]报道一致. AIF是由Lorenzo等^[14]近

年来发现的一种凋亡效应分子, 在凋亡信号的刺激下, 对非活性的AIF进行特异性切割, 完成切割后的AIF通过线粒体孔释放入胞浆, 本实验中AIF释放到胞浆, 促进胃癌细胞凋亡. EndoG是一种由核基因编码的存在于真核细胞线粒体膜间隙的核酸酶, 主要与线粒体DNA复制有关^[15], 在4 $\mu\text{g/mL}$ melittin作用下, 位于线粒体膜间隙的EndoG转位至胞浆, 进而进入胞核, 引起染色体DNA的断裂.

从本研究我们可以推断出melittin可能通过激活活性氧, 降低膜电位, 释放线粒体相关蛋白等机制诱导人胃腺癌SGC-7901细胞凋亡.

志谢: 感谢廖月霞、吴克艳在本实验过程中给予的大力帮助.

4 参考文献

- 1 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ.

■同行评价

本文观察melittin诱导人胃腺癌细胞凋亡及其对线粒体相关蛋白表达的影响,具有一定指导意义。

- 2 Corso S, Ghiso E, Cepero V, Sierra JR, Migliore C, Bertotti A, Trusolino L, Comoglio PM, Giordano S. Activation of HER family members in gastric carcinoma cells mediates resistance to MET inhibition. *Mol Cancer* 2010; 9: 121 [PMID: 20500904 DOI: 10.1186/1476-4598-9-121]
- 3 Russell PJ, Hewish D, Carter T, Sterling-Levis K, Ow K, Hattarki M, Doughty L, Guthrie R, Shapira D, Molloy PL, Werkmeister JA, Kortt AA. Cytotoxic properties of immunoconjugates containing melittin-like peptide 101 against prostate cancer: in vitro and in vivo studies. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 411-421 [PMID: 14722668]
- 4 刘影, 唐军民, 唐岩, 常昕莹, 李枫. 人早期胚中CD20阳性细胞的免疫组织化学定位. *解剖学报* 2007; 38: 238-240
- 5 Moon DO, Park SY, Choi YH, Kim ND, Lee C, Kim GY. Melittin induces Bcl-2 and caspase-3-dependent apoptosis through downregulation of Akt phosphorylation in human leukemic U937 cells. *Toxicol* 2008; 51: 112-120 [PMID: 17936321]
- 6 Jo M, Park MH, Kollipara PS, An BJ, Song HS, Han SB, Kim JH, Song MJ, Hong JT. Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 258: 72-81 [PMID: 22027265]
- 7 Kim SK, Park KY, Yoon WC, Park SH, Park KK, Yoo DH, Choe JY. Melittin enhances apoptosis through suppression of IL-6/sIL-6R complex-induced NF- κ B and STAT3 activation and Bcl-2 expression for human fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 471-477 [PMID: 21354845 DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.01.004]
- 8 Ji YB, Qu ZY, Zou X. Juglone-induced apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells via the mitochondrial pathway. *Exp Toxicol Pathol* 2011; 63: 69-78 [PMID: 19815401 DOI: 10.1016/j.etp.2009.09.010]
- 9 Hail N. Mitochondria: A novel target for the chemoprevention of cancer. *Apoptosis* 2005; 10: 687-705 [PMID: 16133861]
- 10 Lee MG, Lee KT, Chi SG, Park JH. Costunolide induces apoptosis by ROS-mediated mitochondrial permeability transition and cytochrome C release. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 303-306 [PMID: 11256490]
- 11 Porter AG, Jänicke RU. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Differ* 1999; 6: 99-104 [PMID: 10200555]
- 12 Tu WC, Wu CC, Hsieh HL, Chen CY, Hsu SL. Honeybee venom induces calcium-dependent but caspase-independent apoptotic cell death in human melanoma A2058 cells. *Toxicol* 2008; 52: 318-329 [PMID: 18602939]
- 13 Stucki JW, Simon HU. Mathematical modeling of the regulation of caspase-3 activation and degradation. *J Theor Biol* 2005; 234: 123-131 [PMID: 15721041]
- 14 Lorenzo HK, Susin SA. Therapeutic potential of AIF-mediated caspase-independent programmed cell death. *Drug Resist Updat* 2007; 10: 235-255 [PMID: 18180198 DOI: 10.1016/j.drug.2007.11.001]
- 15 Lorenzo HK, Susin SA. Mitochondrial effectors in caspase-independent cell death. *FEBS Lett* 2004; 557: 14-20 [PMID: 14741334]

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6448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%。

隔药饼灸对功能性胃肠病(肝郁脾虚证)大鼠海马和杏仁核AMPA受体亚基表达的影响

章海凤, 刘未艾, 常小荣, 刘密, 张国山, 石佳

章海凤, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410007
刘未艾, 湖南中医药大学第二附属医院针灸-脑病科 湖南省长沙市 410005
常小荣, 刘密, 张国山, 石佳, 湖南中医药大学针灸推拿学院 湖南省长沙市 410007
章海凤, 在读博士, 主要从事灸法治病机制的研究。
国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2009CB522904
国家自然科学基金课题基金资助项目, Nos. 81173326, 81202770
教育部博士点基金资助项目, Nos. 20124323110001, 20124323120002
湖南省高校创新平台开放基金资助项目, No. 12K087
湖南省研究生创新基金资助项目, No. CX2012B339
湖南省高校科技创新团队支持计划基金资助项目
湖南省针灸推拿学重点学科基金资助项目
作者贡献分布: 此课题由常小荣与刘密设计; 动物实验与指标检测分析由章海凤、刘未艾、张国山及石佳完成; 论文写作由章海凤与常小荣完成。
通讯作者: 常小荣, 教授, 博士生导师, 410007, 湖南省长沙市韶山路113号, 湖南中医药大学针灸推拿学院。
xrchang1956@163.com
电话: 0731-88458187
收稿日期: 2013-03-12 修回日期: 2013-04-15
接受日期: 2013-04-18 在线出版日期: 2013-05-28

Influence of cake-separated moxibustion on expression of AMPA receptor subunits in the amygdala and hippocampus in a rat model of functional gastrointestinal disorder (liver-stagnation and spleen-deficiency syndrome)

Hai-Feng Zhang, Wei-Ai Liu, Xiao-Rong Chang, Mi Liu, Guo-Shan Zhang, Jia Shi

Hai-Feng Zhang, Hunan University of TCM, Changsha 410007, Hunan Province, China
Wei-Ai Liu, the Second Affiliated Hospital of Hunan University of TCM, Changsha 410005, Hunan Province, China
Xiao-Rong Chang, Mi Liu, Guo-Shan Zhang, Jia Shi, College of Acupuncture and Massage, Hunan University of TCM, Changsha 410007, Hunan Province, China
Supported by: the National Key Basic Research Development Project ("973" Project), No. 2009 CB 522904; the National Natural Science Foundation of China, Nos. 81173326 and 81202770; the Doctoral Program Foundation of Ministry of Education of China, Nos. 20124323110001 and 20124323120002; the Hunan Province University In-

novation Platform Open Fund, No. 12K087; the Hunan Province Graduate Innovation Fund, No. CX2012B339; the Hunan University Science and Technology Innovation Team Foundation; the Key Discipline Fund of Acupuncture and Massage of Hunan Province
Correspondence to: Xiao-Rong Chang, Professor, College of Acupuncture and Massage, Hunan University of TCM, 113 Shaoshan Middle Road, Changsha 410007, Hunan Province, China. xrchang1956@163.com
Received: 2013-03-12 Revised: 2013-04-15
Accepted: 2013-04-18 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To investigate the influence of cake-separated moxibustion on central α -amino-hydroxymethyl oxazole propionic acid (AMPA) receptor expression in rats with functional gastrointestinal disorder (FGID) (liver-depression and spleen-deficiency syndrome).

METHODS: Seventy-two SD rats were randomly divided into six groups: a blank group, a model group, a cake-separated moxibustion group, a 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione (CNQX) group, a cake-separated moxibustion plus CNQX group, and a sham-operation group. Except for the blank group, the other five groups underwent chronic restraint stress + over-fatigue + diet disloyal modeling. Thirty minutes before modeling, cake-separated moxibustion for 5 Zhuang was applied for the cake-separated moxibustion group and cake-separated moxibustion + CNQX group. After modeling, microinjection of AMPA receptor antagonist in the amygdala (double) was performed in the CNQX group and sham-operation group using the stereotactic positioning system to assess the effect of surgical trauma on model rats. Western blot was used to detect the expression of AMPA receptor subunits GluR1 and GluR2 in the hippocampal CA1 region and amygdala.

RESULTS: Compared to the model group, GluR1 and GluR2 expression in the hippocampal CA1 region and amygdala BLA region was

■背景资料

功能性胃肠病 (functional gastrointestinal disorders, FGIDs) 是消化内科常见的疾病, 西医治疗主要是对症治疗, 虽有一定疗效, 但长期使用不良反应较多。中医针灸是中华医学的瑰宝, 他将人体视为一个整体, 从多环节、多层次、多靶点进行综合调节, 达到治疗疾病的目的, 在防治疾病上具有更强的优势。

■同行评议者

唐文富, 副教授, 四川大学华西医院中西医结合科

■ 研究前沿

现代研究已经公认精神心理因素在胃肠疾病发病机制中起着十分重要的作用。精神心理因素的调节与大脑边缘系统关系十分密切,而海马和杏仁核是边缘系统的主要组成部分,共同参与个体情绪、自主活动及内分泌调节过程, α -氨基羟甲基恶唑丙酸(amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA)受体分布于突触后膜,是十分重要的调节杏仁核和海马输入信号的突触后处理场所,在中枢神经系统介导下调整兴奋性神经传递,对突触可塑性尤其是长时程增强起着重要的作用。

significantly lower in the cake-separated moxibustion group, cake-separated moxibustion + CNQX group and CNQX group (GluR1 in the CA1 region: 1.05 ± 0.13 vs 0.59 ± 0.14 , 0.33 ± 0.08 , 0.49 ± 0.14 , all $P < 0.05$; GluR1 in the BLA region: 0.95 ± 0.22 vs 0.46 ± 0.09 , 0.31 ± 0.18 , 0.47 ± 0.13 , all $P < 0.05$; GluR2 in the CA1 region: 0.33 ± 0.08 vs 0.76 ± 0.13 , 1.13 ± 0.15 , 0.60 ± 0.08 , all $P < 0.05$; GluR2 in the BLA region: 0.29 ± 0.04 vs 0.46 ± 0.08 , 0.85 ± 0.13 , 0.48 ± 0.09 , all $P < 0.05$). The Cake-separated moxibustion + CNQX group had the lowest expression of GluR1 and highest expression of GluR2. GluR2 expression in the hippocampal CA1 region and amygdala BLA region differed significantly between the CNQX group and cake-separated moxibustion group (0.60 ± 0.08 vs 1.13 ± 0.15 , 0.48 ± 0.09 vs 0.85 ± 0.13 , both $P < 0.05$).

CONCLUSION: Cake-separated moxibustion can regulate amygdala and hippocampal AMPA receptor subunit gene expression in rats with FGID.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Cake-separated moxibustion; Functional gastrointestinal disorder (FGID); Liver-depression and spleen-deficiency syndrome; AMPA receptor; Rat

Zhang HF, Liu WA, Chang XR, Liu M, Zhang GS, Shi J. Influence of cake-separated moxibustion on expression of AMPA receptor subunits in the amygdala and hippocampus in a rat model of functional gastrointestinal disorder (liver-stagnation and spleen-deficiency syndrome). *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1405-1411 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1405.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1405>

摘要

目的: 探讨隔药饼灸治疗功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)(肝郁脾虚证)中枢 α -氨基羟甲基恶唑丙酸(amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA)受体基因的调节机制。

方法: 72只SD大鼠随机等分为6组,即空白组、模型组、隔药饼灸组、6-氰基-7-硝基喹啉-2,3-二酮(6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione, CNQX)组、隔药饼灸+CNQX组、假手术组。除空白组外,其余5组均采用慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失节方法造模,隔药饼灸组与隔药饼灸+CNQX组在造模前30 min

隔药饼灸5壮。造模结束后,运用脑立体定位仪于杏仁核(双)上微量注射 α -氨基羟甲基恶唑丙酸(amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA)受体拮抗剂造CNQX组,加造假手术组为了评估手术创伤对模型的影响程度。采用Western blot方法检测海马CA1区和杏仁核AMPA受体亚型GluR1、GluR2的表达变化,比较各组在各区指标变化。

结果: 在海马CA1区和杏仁核BLA区,与模型组相比,隔药饼灸组、隔药饼灸+CNQX组和CNQX组GluR1、GluR2表达差异均有统计学意义(GluR1表达分别为 1.05 ± 0.13 vs 0.59 ± 0.14 , 1.05 ± 0.13 vs 0.33 ± 0.08 , 1.05 ± 0.13 vs 0.49 ± 0.14 , 0.95 ± 0.22 vs 0.46 ± 0.09 , 0.95 ± 0.22 vs 0.31 ± 0.18 , 0.95 ± 0.22 vs 0.47 ± 0.13 , 均 $P < 0.05$; GluR2表达分别为 0.33 ± 0.08 vs 0.76 ± 0.13 , 0.33 ± 0.08 vs 1.13 ± 0.15 , 0.33 ± 0.08 vs 0.60 ± 0.08 , 0.29 ± 0.04 vs 0.46 ± 0.08 , 0.29 ± 0.04 vs 0.85 ± 0.13 , 0.29 ± 0.04 vs 0.48 ± 0.09 , 均 $P < 0.05$); 隔药饼灸+CNQX组GluR1表达最低,但GluR2表达最高,与CNQX组相比,隔药饼灸+CNQX组GluR2表达在海马CA1区和杏仁核区差异均有统计学意义(0.60 ± 0.08 vs 1.13 ± 0.15 , 0.48 ± 0.09 vs 0.85 ± 0.13 , 均 $P < 0.05$)。

结论: 隔药饼灸可能通过调节FGIDs(肝郁脾虚证)模型大鼠杏仁核和海马AMPA受体,使杏仁核和海马的“兴奋-抑制”失衡得到调整,从而达到治疗肝郁脾虚证FGIDs的目的。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 隔药饼灸; 功能性胃肠病; 肝郁脾虚证; α -氨基羟甲基恶唑丙酸受体; 大鼠

核心提示: 通过实验观察分析,隔药饼灸能和 α -氨基羟甲基恶唑丙酸(amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid)受体拮抗剂6-氰基-7-硝基喹啉-2,3-二酮(6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione)一样,通过调整海马与杏仁核“兴奋-抑制”失衡,而达到治疗功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders)肝郁脾虚的目的。

章海凤, 刘未艾, 常小荣, 刘密, 张国山, 石佳. 隔药饼灸对功能性胃肠病(肝郁脾虚证)大鼠海马和杏仁核AMPA受体亚基表达的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21(15): 1405-1411 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1405.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1405>

0 引言

谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统中的主要兴奋性神经递质, 通过与相应谷氨酸受体结合, 介导中枢兴奋性突触传递。突触传递速率改变由突触前膜神经递质数量和突触后膜相应受体数目决定。 α -氨基羟甲基恶唑丙酸(amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA)受体是介导中枢神经系统兴奋性突触传递的主要分子单位^[1]。其在突触后膜上的密度直接影响到突触传递的强度和神经元的兴奋性。我们在前期实验中采用慢性束缚+过度疲劳+饮食失节法成功复制出肝郁脾虚证功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)模型大鼠。而既往研究表明^[2], 肝郁脾虚证模型大鼠慢性束缚应激21 d可导致杏仁核兴奋, 海马抑制, 杏仁核区AMPA受体兴奋, 致海马区神经元受损, 二者失衡而致疾病发生。AMPA受体由相应的4个亚基(GluR1-4)交互排列围绕形成受体通道, 不同亚基组装的AMPA受体, 其调控方式和功能也不同^[3]。6-氰基-7-硝基喹啉-2,3-二酮(6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione, CNQX)为AMPA受体拮抗剂, 杏仁核微量注射CNQX可以调节大鼠海马和杏仁核AMPA受体重要亚基的可塑性, 起到治疗作用。GluR3 mRNA在预实验中表达少, 结果不理想, GluR4 mRNA主要在嗅球的表达最多^[4], 故本次研究分析GluR1和GluR2 2个亚基。本试验拟从基因表达水平检测各组大鼠海马CA1区和杏仁核BLA区AMPA受体代表性亚基GluR1和GluR2的变化, 观察隔药饼灸对FGIDs肝郁脾虚证中枢AMPA受体的影响, 研究隔药饼灸调节肝郁脾虚证FGIDs调节机制是否与CNQX的调节机制吻合。以发现隔药饼灸调节FGIDs可能的调节通路。这将为临床合理应用灸法治疗本病提供重要的实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 健康SD大鼠72只, 雌雄各半, 体质量220-250 g, 饲养温度20℃-25℃。动物许可证号为SCXK(湘2009-0012), 由湖南东创公司提供。随机分为A、B、C、D、E、F共6组, 每组12只, 即: 空白组(空白对照组)、模型组(FGIDs模型组)、隔药饼灸+CNQX组(隔药饼灸+杏仁核注射CNQX+模型组)、隔药饼灸组(隔药饼灸+杏仁核注射生理盐水+模型组)、CNQX组(杏仁核

注射CNQX+模型组)、假手术组(杏仁核注射生理盐水+模型组)。所有动物均适应性喂养3 d。脑立体定位仪(日本, 型号: SN-2); 牙科钻(南京金恒川电子有限, 型号: MF4G); 0.5 μ L微量注射器(上海安亭向量进样器厂); Forma Scientific超低温冰箱(美国); 乌拉坦(上海化学试剂公司); 台式冷冻离心机(湘仪, TGL-16); 电泳仪(北京六一, DYY-6C); 电泳槽(北京六一, DYCZ-24EN); 转膜仪(北京六一, DYCZ-40A); 旋涡混合器(其林贝尔, QL-901); Western blot试剂盒(购自维尔生物科技有限公司); 东方1型“神灸300灸”艾炷(苏州东方艾绒厂); CNQX剂(美国, Sigma生产); DMSO溶剂(美国, Sigma生产)。

1.2 方法

1.2.1 艾炷、药饼及艾灸: 隔药饼选用白术(炒)、白芍(炒)、陈皮(炒)、防风(炒)、柴胡(湖南中医药大学第一附属医院药房购置)各等份碾成粉末, 使用时加入适量冰片和氮酮, 用醋调成糊状, 通过自制的艾灸底座模具捏压成厚约2 mm, 直径为1.0 cm \pm 0.2 cm的药饼。隔药饼灸方法: 第I组选穴为肝俞(双)、脾俞(双)、足三里(双)共6穴, 第II组选穴为期门(双)、章门(双)、中脘共5穴。取穴定位参照《实验针灸学》^[5]及拟人比照法制订。取穴定位后剪毛, 用细绳将已经做好药饼的底座固定在穴位上, 将艾炷放在药饼上, 点燃施灸, 待艾炷燃完且余热散尽后, 再换另1壮, 每穴连续灸5壮(约30 min), 1次/d, I组、II组穴位隔日交替施灸, 连续治疗21 d。

1.2.2 配制CNQX溶液: 5 mg CNQX溶入1000 Ml DMSO和4000 μ L 0.9%生理盐水的混合液中, 即0.5 μ L CNQX溶液含0.5 μ g CNQX。

1.2.3 造模方法: 空白组正常饲养。其余5组采用慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失节方法^[6]造模, 大鼠于每天上午8:00置于束缚盒中限制3 h, 同时夹尾30 min、摇晃5 min, 下午2:00置于盛有温水(22℃ \pm 1℃)的大塑料桶中游泳10 min。隔日喂食(隔日禁食, 隔日足量给食), 连续21 d; 每次开始造模前30 min, 隔药饼灸组和隔药饼灸+CNQX组隔药饼灸5壮, 其余各组大鼠只捆绑不施灸, 连续21 d。除空白组和模型组外, 其余4组于第22 d开始手术。隔药饼灸组和假手术组双侧杏仁核分别微量注射生理盐水0.5 μ L, 隔药饼灸+CNQX组和CNQX组杏仁核(双)分别微量注射CNQX溶液0.5 μ L(杏仁核注射位点^[7]: 300-350 g

■相关报道

近年来许多学者认为精神心理因素与FGIDs的发生和发展中密切相关。AMPA受体拮抗剂可以通过阻断杏仁核BLA区AMPA受体兴奋性, 对海马神经元起保护作用。

■创新亮点

本文从FGIDs与精神心理因素密切相关,以FGIDs肝郁脾虚模型大鼠为受试对象,从隔药饼灸调节杏仁核和海马的“兴奋-抑制”失衡,重建稳态,探讨隔药饼灸干预FGIDs肝郁脾虚症中枢调节机制是否与AMPA受体拮抗剂CNQX相似。

表 1 各组大鼠海马CA1区及杏仁核区GluR1蛋白表达 ($n = 6$, mean \pm SD)

分组	海马CA1区	杏仁核区
A组(空白组)	0.46 \pm 0.17	0.44 \pm 0.22
B组(模型组)	1.05 \pm 0.13 ^a	0.95 \pm 0.22 ^a
C组(隔药饼灸+CNQX组)	0.33 \pm 0.08 ^c	0.31 \pm 0.18 ^c
D组(隔药饼灸组)	0.59 \pm 0.14 ^c	0.46 \pm 0.09 ^c
E组(CNQX组)	0.49 \pm 0.14 ^c	0.47 \pm 0.13 ^c
F组(假手术组)	0.95 \pm 0.18 ^a	0.90 \pm 0.23 ^a

^a $P < 0.05$ vs 空白组; ^c $P < 0.05$ vs 模型组。CNQX: 6-氰基-7-硝基喹啉-2,3-二酮。

SD male rats: AP = -2.5 mm, L = \pm 4.4 mm, DV = -7.9 mm). 手术后前3 d每天进行大鼠腹腔注射青霉素2万单位, 自由进饮食水共5 d。第25天(CNQX半衰期5 d)做行为学观察, 第26天麻醉后, 冰上取大鼠海马、杏仁核进行检测。

1.2.4 取材方法: 大鼠用20%乌拉坦以10 mL/kg腹腔注射进行麻醉, 处死后迅速用铡刀铡断鼠头, 冰上纵向剪开大鼠头部背侧头皮, 分离显露颅骨。用弯止血钳顺大鼠枕骨大孔仔细咬除背侧颅骨, 显露大鼠脑部, 完整剥离鼠脑(后自视交叉, 前自嗅球处分离), 无菌剥离双侧海马CA1区和杏仁核, 分别放入1.5 mL灭菌的离心管中, 速入-80 °C超低温冰箱中保存待测。

1.2.5 观察指标及检测方法: 采用Western blot方法检测大鼠海马CA1区和杏仁核GluR1、GluR2的蛋白表达。(1)样品制备: 剪取0.25 g的组织块, 冰预冷PBS洗涤1次, 500 MI RIPA裂解, 匀浆, 离心;(2)蛋白浓度检测: 按照BCA蛋白定量试剂盒使用说明操作, 测定蛋白浓度;(3)电泳: 配10%-12%分离胶, 加入TEMED, 灌胶, 封胶, 配4%浓缩胶, 加TEMED灌胶, 梳子插入浓缩胶中; 每个样品总蛋白上50-100 μ g, 上样, 开始电泳。浓缩胶电泳电压为80 V, 分离胶电泳电压为120 V;(4)转膜: 接通电源, 转膜约2 h, TBS-T中洗1次, 用丽春红染膜, TBS-T将丽春红洗净;(5)封闭: 用TBST配制5%脱脂奶粉, 将膜浸入后, 室温放置1 h;(6)一抗孵育: 用封闭液将一抗按照一定比例稀释, 将膜与一抗一起孵育, 4 °C过夜, TBS-T洗3次;(7)二抗孵育: 用封闭液按1:3000稀释HRP标记的二抗(Proteintech)与膜共同孵育45-60 min, TBS-T洗3次;(8)ECL显色曝光: 使用ECL化学发光液与膜孵育3 min, 去液, 保鲜膜包

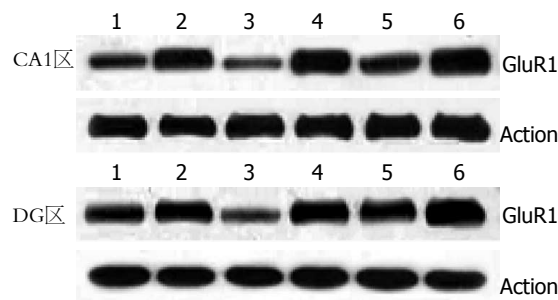


图 1 GluR1在各区蛋白表达。1: 空白组; 2: 模型组; 3: 隔药饼灸+CNQX组; 4: 隔药饼灸组; 5: CNQX组; 6: 假手术组。CNQX: 6-氰基-7-硝基喹啉-2,3-二酮。

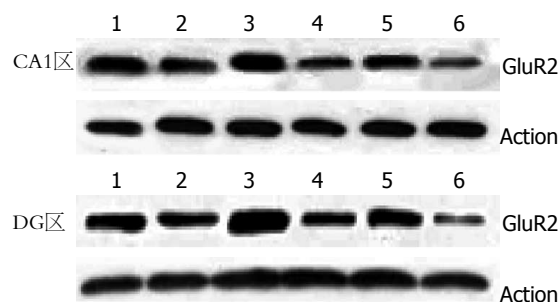


图 2 GluR2在各区蛋白表达。1: 空白组; 2: 模型组; 3: 隔药饼灸+CNQX组; 4: 隔药饼灸组; 5: CNQX组; 6: 假手术组。CNQX: 6-氰基-7-硝基喹啉-2,3-二酮。

裹杂交膜, 在暗盒内与X胶片曝光, 显影冲洗;(9)将曝光后的底片扫描后进行数据分析。

统计学处理 所有数据用mean \pm SD表示, 采用SPSS16.0软件进行处理, 用单因素方差分析(one-way ANOVA)进行统计处理, 组间比较采用SNK检验, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠海马CA1区及杏仁核区GluR1蛋白表达 由表1及图1可以看出: 在海马CA1区, 与空白组相比, 模型组和假手术组均有统计学意义($P < 0.05$), 且均较空白组增高, 模型组与假手术组差异无统计学意义($P > 0.05$); 与模型组相比, 隔药饼灸组、隔药饼灸+CNQX组和CNQX组差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与CNQX组相比, 隔药饼灸+CNQX组差异无统计学意义($P > 0.05$)。在杏仁核区, 与空白组相比, 模型组和假手术组均有统计学意义($P < 0.05$), 且均较空白组增多, 模型组与假手术组差异无统计学意义($P > 0.05$); 与模型组相比, 隔药饼灸组、隔药饼灸+CNQX组和CNQX组差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 且较模型组减少, 隔药饼灸+CNQX组GluR1表达最低; 隔药饼灸+CNQX组与CNQX组间差异无

表 2 各组大鼠海马CA1区及杏仁核区GluR2蛋白表达的变化 ($n=4$, mean \pm SD)

分组	海马CA1区	杏仁核区
A组(空白组)	0.84 \pm 0.18	0.71 \pm 0.13
B组(模型组)	0.33 \pm 0.08 ^a	0.29 \pm 0.04 ^a
C组(隔药饼灸+CNQX组)	1.13 \pm 0.15 ^{ce}	0.85 \pm 0.13 ^{ce}
D组(隔药饼灸组)	0.76 \pm 0.13 ^c	0.46 \pm 0.08 ^c
E组(CNQX组)	0.60 \pm 0.08 ^c	0.48 \pm 0.09 ^c
F组(假手术组)	0.27 \pm 0.06 ^a	0.23 \pm 0.06 ^a

^a $P<0.05$ vs 空白组; ^c $P<0.01$ vs 模型组; ^{ce} $P<0.01$ vs CNQX组。
CNQX: 6-氨基-7-硝基喹啉-2,3-二酮。

统计学意义($P>0.05$)。

2.2 各组大鼠海马CA1区及杏仁核区GluR2蛋白的表达 由表2及图2可以看出: 在海马CA1区, 与空白组相比, 模型组和假手术组均有统计学意义($P<0.05$), 且均较空白组减少, 模型组与假手术组差异无统计学意义($P>0.05$); 与模型组相比, 隔药饼灸组、隔药饼灸+CNQX组和CNQX组差异均有统计学意义($P<0.05$), 且隔药饼灸+CNQX与CNQX组差异有统计学意义($P<0.05$)。在杏仁核BLA区, 与空白组比较, 模型组与假手术组差异有统计学意义(均 $P<0.05$), 且较空白组减少, 模型组与假手术组差异无统计学意义($P>0.05$); 与模型组比较, 隔药饼灸组、隔药饼灸+CNQX组和CNQX组差异有统计学意义(均 $P<0.05$), 且较模型组增多, 隔药饼灸组GluR2表达最低; 与CNQX组相比, 隔药饼灸+CNQX组差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

FGIDs是指具有腹胀、腹痛、腹泻及便秘等消化系统症状, 但缺乏器质性疾病(如胃炎、肠炎等)或其他证据的一组疾病。祖国医学中没有FGIDs的病名, 根据其临床表现而将其归属于“胃脘痛”、“嘈杂”、“痞满”、“反酸”、“泄泻”等范畴。叶天士在《临证指南医案》中指出: “肝病必犯土, 是侮其所胜也, 克脾则腹胀, 便溏或不爽”。《医方考》又云: “泻责之脾, 痛责之肝, 肝责之实, 脾责之虚, 脾虚肝实, 故令痛泻。”可见肝气郁结, 失于疏泄, 横逆犯脾, 致脾失健运, 运化水湿失职, 清浊不分, 混杂而下, 出现腹胀、腹痛、腹泻等症状。故肝郁脾虚是该病的病理本质。

流行病学调查显示: 该病在普通人群的患

病率为34.6%, 就诊率达62.1%, 在胃肠门诊中, 约42%-61%FGIDs患者存在心理障碍, 常表现为焦虑、抑郁等症状^[8,9]。可见精神、心理因素在FGIDs病中起着十分重要的作用, 精神、心理社会因素一方面作为易感因素影响该病的发生, 另一方面又决定了该病的临床表现和转归^[10]。精神、心理社会因素又与中医情志变化因素高度一致。在本实验中对大鼠采用慢性束缚+过度疲劳+饮食失节的方法造模21 d, 使肝郁日久, 木郁乘土, 致肝脾不和, 脾失健运, 机体气血功能紊乱, 由气及血、由实转虚而出现的病理变化, 符合机体功能紊乱而未出现器质性病变的病变过程。肝主疏泄功能与大脑边缘系统关系十分密切, 大脑的边缘系统是人动机和情绪形成关系密切的区域, 而海马和杏仁核是边缘系统的主要组成部分, 一方面接受内外环境的刺激, 及时做出反应; 另一方面接受体内状态的反馈信息, 调整其状态, 产生适应性反应^[11], 使机体情绪得以正常表达, 生理功能得以正常执行。AMPA受体分布于突触后膜, 是十分重要的调节杏仁核和海马输入信号的突触后处理场所, 在中枢神经系统介导下调整兴奋性神经传递, 对突触可塑性尤其是长时程增强(long-term potentiation, LTP)起着重要的作用^[12]。AMPA受体由GluR1-4组成, 慢性束缚应激使海马GluR1增加, LTP受损, 学习、记忆受损, 大鼠活动下降, 直接对大鼠的行为负责; 使GluR2下降, Ca^{2+} 异常通透, Ca^{2+} 内流, 锥体细胞凋亡, 海马神经元受损^[13,14]。有研究表明, AMPA受体拮抗剂可以通过阻断杏仁核BLA区AMPA受体兴奋性, 对海马神经元起保护作用^[2]。海马和杏仁核是边缘系统的重要组成部分, 共同参与个体情绪、自主活动及内分泌调节过程, 从解剖生理学看, 海马和杏仁核可通过内侧穿通支-齿状回有神经支配关系^[15]。因此, 海马与杏仁核之间关系十分密切。

在本研究实验中, 在海马CA1区及杏仁核BLA区, 与空白组相比, 模型组有明显差异, 在海马CA1区和杏仁核BLA区GluR1表达增高, GluR2表达下降, GluR1和GluR2这两个指标在海马和杏仁核变化趋势均相反, 这与以往研究相符合, 慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失节所致肝郁脾虚证FGIDs模型大鼠海马抑制、杏仁核兴奋, 这与既往研究结果相符合^[4], 表明采用AMPA受体拮抗剂可能使杏仁核基底外侧区传出神经元兴奋性受到抑制, 而减少对海马神经元的损害。模

■名词解释

功能性胃肠病: 具有腹胀、腹痛、腹泻及便秘等消化系症状, 但缺乏器质性疾病(如胃炎、肠炎等)的或其他证据的一组疾病。

■同行评价

本文设计较好,有原创性,具有一定指导意义。

型组与假手术组间无明显差异,说明手术创伤对GluR1、GluR2蛋白表达影响均不大,有可能是复合病因造模21 d已经适应,可能已经存在代偿机制,故手术创伤这种急性应激并未对海马、杏仁核AMPA受体产生影响。CNQX为AMPA受体拮抗剂。与模型组相比,在海马CA1区、杏仁核BLA区,隔药饼灸组、隔药饼灸+CNQX组和CNQX组GluR1和GluR2表达差异均有统计学意义($P<0.05$),但GluR1和GluR2表达相反,GluR1表达下降,GluR2表达增多,说明隔药饼灸同CNQX一样,能达到抑制杏仁核兴奋性而保护海马的作用。此外,我们还发现,在海马CA1区和杏仁核BLA区,虽然隔药饼灸+CNQX组与CNQX组差异无统计学意义,但隔药饼灸+CNQX组GluR1表达最低,而对于GluR2表达,隔药饼灸+CNQX组与CNQX组有明显差异,且隔药饼灸+CNQX组表达最多,这说明隔药饼灸+CNQX组因为增加了隔药饼灸的治疗可能翻转了单纯CNQX的治疗作用。上述研究说明隔药饼灸对FGIDs模型大鼠海马和杏仁核AMPA受体亚基基因表达的调节机制可能和CNQX的调节机制吻合,隔药饼灸可能通过调节FGIDs(肝郁脾虚证)模型大鼠杏仁核和海马AMPA受体,使杏仁核和海马的“兴奋-抑制”失衡得到调整,从而达到治疗肝郁脾虚证FGIDs的目的。

灸法是中医学瑰宝之一,具有温经散寒、行气通络、扶阳固脱、升阳举陷等作用,用于治疗各科疾病,有“灸治百病”之说。隔药饼灸属于灸法中的间接灸,是针灸疗法的重要组成部分,通过艾灸的热力作用,将药物的有效成分透过皮肤渗入腧穴,由艾灸燃烧时的物理因子和药饼的药化因子,与腧穴的特殊作用、经络的特殊途径相结合,而产生的一种“综合效应”,即达到疏通经络、调和气血、调理脏腑的功能。在治疗慢性病、疑难病及预防保健方面具有显著优势,而艾灸治疗疾病时产生的温热效应是取得疗效的关键^[16]。本课题组在近年开展了隔药饼灸治疗消化系统疾病(如功能性消化不良等)的临床观察研究,根据FGIDs肝郁脾虚病理机制,从疏肝健脾入手,取补脾胜湿而止泻,柔肝理气而止痛,使脾健肝柔,痛泻自止的白术(炒)、白芍(炒)、陈皮(炒)、防风、柴胡等药物作为药饼的主要成份,并加入促透剂氮酮、冰片帮助透皮吸收。白术燥湿健脾,白芍养血泻肝,陈皮理气醒脾,防风散肝舒脾,柴胡疏肝解郁,

诸药配伍,可以补脾土而泻肝木,调气机以止痛泻。在选穴方面,俞、募与脏腑的关系密切,故取肝之背俞穴以疏肝理气解郁,肝之募穴期门以助疏肝解郁,调畅肝经气机而止痛止泻;取脾之背俞穴脾俞以健脾益气,脾之募穴章门以健脾和胃,升清降浊;《灵枢·邪气藏府病形篇》:“合治内腑”,《灵枢·四时气篇》:“邪在腑,取之合”,再选取足阳明胃经下合穴、合穴足三里及腑会中脘调理脾胃;诸穴合用共奏疏肝解郁、健脾和胃、调理气机、祛湿止泻之功,从而使痛泻止,达到治疗肝郁脾虚证FGIDs的目的,丰富了临床治疗本病的治疗方法。

4 参考文献

- Esteban JA. AMPA receptor trafficking: a road map for synaptic plasticity. *Mol Interv* 2003; 3: 375-385 [PMID: 14993459 DOI: 10.1124/mi.3.7.375]
- 岳利峰, 陈家旭, 王大伟, 霍素坤, 岳广欣, 梁媛, 李晶晶. 逍遥散对肝郁脾虚证模型大鼠海马和杏仁核AMPA受体亚基基因表达的影响. *北京中医药大学学报* 2009; 32: 810-814
- Bredt DS, Nicoll RA. AMPA receptor trafficking at excitatory synapses. *Neuron* 2003; 40: 361-379 [PMID: 14556714 DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00640-8]
- Sans N, Racca C, Petralia RS, Wang YX, McCallum J, Wenthold RJ. Synapse-associated protein 97 selectively associates with a subset of AMPA receptors early in their biosynthetic pathway. *J Neurosci* 2001; 21: 7506-7516 [PMID: 11567040 DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2005.03.012]
- 李忠仁. 实验针灸学. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 314-319
- 岳利峰, 丁杰, 陈家旭, 岳广欣, 梁媛, 霍素坤, 李晶晶. 肝郁脾虚证大鼠模型的建立与评价. *北京中医药大学学报* 2008; 31: 394-399
- Mohammad-Zadeh M, Amini A, Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y. The role of adenosine A(1) receptors in the interaction between amygdala and entorhinal cortex of kindled rats. *Epilepsy Res* 2005; 65: 1-9 [PMID: 16005611 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05783.x]
- Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2290-2299 [PMID: 12358247 DOI: 10.1016/S0166-2236(02)02270-1]
- 邱慧彬, 孙涛, 金博. 精神心理因素与功能性胃肠病的研究进展. *医学综述* 2011; 17: 2143-2145
- 张立民, 么金平. 功能性胃肠病患者精神心理因素调查. *中国误诊学杂志* 2011; 11: 5032
- 岳广欣, 陈家旭, 王竹凤. 肝主疏泄的生理学基础探讨. *北京中医药大学学报* 2005; 28: 1-4
- Song I, Huganir RL. Regulation of AMPA receptors during synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25: 578-588 [PMID: 12392933 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00122-3]
- Lee HK, Takamiya K, Han JS, Man H, Kim CH, Rumbaugh G, Yu S, Ding L, He C, Petralia RS, Wenthold RJ, Gallagher M, Huganir RL. Phosphorylation of the AMPA receptor GluR1 subunit is required for synaptic plasticity and retention

- of spatial memory. *Cell* 2003; 112: 631-643 [PMID: 12628184 DOI: 10.1016/j.tins.2007.01.006]
- 14 Liu SJ, Zukin RS. Ca²⁺-permeable AMPA receptors in synaptic plasticity and neuronal death. *Trends Neurosci* 2007; 30: 126-134 [PMID: 17275103]
- 15 McEwen BS. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 108-124 [PMID: 10649824 DOI: 10.1016/S0893-133X(99)00129-3]
- 16 刘密, 彭艳, 常小荣, 严洁, 易受乡, 林亚平, 岳增辉. 艾灸温热效应的生物物理学特性研究进展. *湖南中医药大学学报* 2010; 30: 76-78

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》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该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.

应用聚桂醇经BRTO治疗孤立性胃底静脉曲张23例

赵东强, 姜慧卿, 马俊骥, 王晓经, 刘增品, 赵琳, 张楠

■背景资料

孤立性胃底静脉曲张(isolated gastric varices, IGV)是食管胃静脉曲张的一种特殊类型, 目前治疗存在风险高、疗效差及易复发等问题。

赵东强, 姜慧卿, 马俊骥, 王晓经, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省消化病实验室 河北省消化病研究所 河北省石家庄市 050000

刘增品, 赵琳, 张楠, 河北医科大学第二医院导管室 河北省石家庄市 050000

赵东强, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的内镜诊治以及介入治疗。

作者贡献分布: 此课题由赵东强与姜慧卿设计; 研究过程由姜慧卿指导; 赵东强、刘增品、赵琳及张楠完成; 数据分析与论文写作由赵东强、马俊骥及王晓经完成。

通讯作者: 赵东强, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 050000, 河北省石家庄市新华区和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。z dq1998@yahoo.cn

电话: 0311-66002951

收稿日期: 2013-03-25 修回日期: 2013-04-04

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-28

Treatment of isolated gastric varices by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration using lauromacrogol: An analysis of 23 cases

Dong-Qiang Zhao, Hui-Qing Jiang, Jun-Ji Ma, Xiao-Jing Wang, Zeng-Pin Liu, Lin Zhao, Nan Zhang

Dong-Qiang Zhao, Hui-Qing Jiang, Jun-Ji Ma, Xiao-Jing Wang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology; Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Zeng-Pin Liu, Lin Zhao, Nan Zhang, Catheter Room of the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Dong-Qiang Zhao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Xinhua District, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. z dq1998@yahoo.cn

Received: 2013-03-25 Revised: 2013-04-04

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of lauromacrogol in treating isolated gastric varices by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO).

METHODS: The clinical data for 23 patients who were diagnosed with isolated gastric varices with gastroduodenal shunt and treated by BRTO us-

ing lauromacrogol from November 2009 to September 2012 were retrospectively analyzed. The clinical efficacy, safety and complications of this procedure were evaluated.

RESULTS: The procedure was successful in 21 cases. Hypotension and sinus bradycardia were observed intraoperatively in three cases and disappeared when the balloon was withdrawn. No complications such as ascites and hepatorenal function exacerbation occurred after the operation. Endoscopic examination at 3 mo after the procedure showed that varices disappeared in 13 cases, remarkably decreased in size in 6 cases, and had no significant changes in 2 cases. During 3 to 18 mo of follow-up, no bleeding was observed.

CONCLUSION: BRTO using lauromacrogol is effective and safe in treating isolated gastric varices with gastroduodenal shunt.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Isolated gastric varices; Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration; Lauromacrogol; Gastroduodenal shunt

Zhao DQ, Jiang HQ, Ma JJ, Wang XJ, Liu ZP, Zhao L, Zhang N. Treatment of isolated gastric varices by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration using lauromacrogol: An analysis of 23 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1412-1416 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1412.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1412>

摘要

目的: 评价应用聚桂醇经球囊导管逆行经静脉栓塞(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)治疗孤立性胃底静脉曲张(isolated gastric varices, IGV)的疗效及安全性。

方法: 回顾性分析2009-11/2012-09我院伴有胃肾分流的IGV患者23例, 应用聚桂醇进行BRTO治疗, 观察其疗效及安全性。

结果: 经BRTO治疗成功患者21例。术中3例患

■同行评议者
姜慧卿, 教授, 河北医科大学第二医院消化科

者发生低血压及窦性心动过缓, 后经多巴胺及山莨菪碱等药物治疗及撤除球囊压迫后好转. 术后无腹水及肝肾功能的加重. 术后3 mo胃镜复查静脉曲张消失13例, 明显减轻6例, 无改变2例. 患者随访3-18 mo, 无消化系出血发生.

结论: 应用聚桂醇经BRTO治疗伴有胃肾分流的孤立性胃底静脉曲张, 具有良好的临床疗效和安全性.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 孤立性胃底静脉曲张; 球囊导管逆行经静脉栓塞; 聚桂醇; 胃肾分流

核心提示: 胃底静脉曲张(gastric varices)是门脉高压症所引起的一种相对少见的静脉曲张, 患者门静脉与腔静脉之间常具有特殊的静脉分流, 其中以胃肾分流最为多见. 对于存在胃肾分流的孤立性胃底静脉曲张(isolated gastric varices)出血患者, 应用硬化剂聚桂醇通过经球囊导管逆行经静脉栓塞(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration)进行治疗, 疗效肯定, 安全性高.

赵东强, 姜慧卿, 马俊骥, 王晓经, 刘增品, 赵琳, 张楠. 应用聚桂醇经BRTO治疗孤立性胃底静脉曲张23例. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1412-1416 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1412.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1412>

0 引言

食管胃底静脉曲张破裂所引起的上消化道出血是门脉高压症的严重并发症之一, 目前内镜下的套扎、硬化及组织黏合剂注射技术已经广泛用于静脉曲张出血的治疗, 并取得了肯定的效果, 但对于孤立性胃底静脉曲张(isolated gastric varices, IGV)的治疗, 仍存在风险高、疗效差及易复发等问题, IGV患者门静脉系统与腔静脉之间常常存在胃肾等静脉分流是其主要原因. 我院对存在胃肾静脉分流的23例结节样、瘤样IGV患者, 应用硬化剂聚桂醇行球囊导管逆行经静脉栓塞(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)术进行治疗, 取得了满意的疗效, 现总结报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取河北医科大学第二医院2009-11/2012-09因上消化道出血入院并确诊为门脉高压症、孤立性胃底静脉曲张、胃肾静脉分流患者

23例, 其中男10例, 女13例, 年龄45-71岁, 平均年龄57岁. 乙型肝炎肝硬化失代偿期14例, 丙型肝炎肝硬化失代偿期3例, 酒精性肝硬化4例, 门静脉海绵样变2例. 肝功能Child-Pugh分级, A级9例, B级11例, C级3例. Olympus GIF XQ-240、GIF H-260电子胃镜, 静脉穿刺针、导管及球囊购自美国Cook公司.

1.2 方法 所有患者术前均行胃镜检查明确为结节样或瘤样孤立性胃底静脉曲张, 并进行CT及门脉CTA检查发现存在胃肾静脉分流. BRTO的操作程序: 患者取平卧位, 常规腹股沟区消毒铺单, 1%利多卡因局部浸润麻醉, 经右侧股静脉穿刺成功后置入5F血管鞘, X线透视下, 在超滑导丝引导下将4Fver造影导管插至左侧肾静脉成功后, 行逆行造影显示左侧肾静脉及胃肾分流静脉. 进一步将4Fver造影导管超选至胃肾分流静脉远心端, 再次造影以明确胃肾分流静脉及曲张的胃底静脉, 根据患者体质量给予相应肝素(平均约为3000单位)以达到全身肝素化. 通过造影导管置入交换导丝于胃肾分流静脉近心端后, 沿交换导丝置入12 mm×40 mm球囊于胃肾分流静脉, 并持续扩张球囊, 同时根据胃底曲张静脉的程度, 通过球囊内腔缓慢推注聚桂醇20-30 mL. 注射硬化剂后留置充盈球囊阻塞胃肾分流静脉3 h, 以维持聚桂醇作用时间, 保证硬化效果. 在操作过程中, 监测患者血压、脉搏、心电图、指脉氧. 术毕抽空并撤出球囊, 拔除5F导管鞘, 穿刺点压迫止血, 确认无活动性出血后, 穿刺部位加压包扎.

2 结果

2.1 BRTO治疗情况 23例患者中, 采用下腔静脉穿刺途径行胃肾分流静脉插管成功($n=19$), 余患者($n=4$)改用经颈静脉穿刺途径插管成功($n=2$)、失败($n=2$)(图1). 术中患者($n=3$)出现窦性心动过缓及血压下降, 术中静点盐酸消旋山莨菪碱及多巴胺后好转, 术后解除球囊压迫心率及血压恢复正常. 所有患者无腹痛、腹胀、胸闷、呼吸困难及意识障碍. 穿刺及造影时间最短25 min, 最长110 min.

2.2 内镜下表现 BRTO治疗成功患者($n=21$)内镜复查, 治疗后1 mo胃底曲张静脉基本消失($n=5$), 明显减轻($n=11$), 无明显变化($n=5$). 治疗后3 mo胃底曲张静脉基本消失($n=13$), 明显减轻($n=6$), 无明显变化($n=2$)(图2).

2.3 肝、肾功能及血、尿常规监测 发生术后低

■研发前沿
球囊导管逆行经静脉栓塞(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)技术是通过门脉高压患者的胃肾分流静脉逆行栓塞治疗胃底曲张静脉, 适用于存在胃肾静脉分流的IGV的治疗.

■相关报道
Kanagawa等在1991年首先报道了BRTO技术. 目前在日本与韩国, BRTO已成为胃静脉曲张出血的规范治疗, 静脉曲张的消除率是75%-100%. 国内目前BRTO治疗尚未广泛开展, 仅见几家医院的少量病例报道, 并多采用不良反应较多的鱼肝油酸钠进行治疗.

■创新盘点

硬化剂聚桂醇已广泛用于食管静脉曲张、下肢静脉曲张及血管瘤的硬化治疗,有良好的疗效及安全性,但聚桂醇通过BRTO治疗胃底静脉曲张的治疗目前国内外未见报道。此研究证实采用聚桂醇通过BRTO治疗IGV,疗效肯定,安全性高。

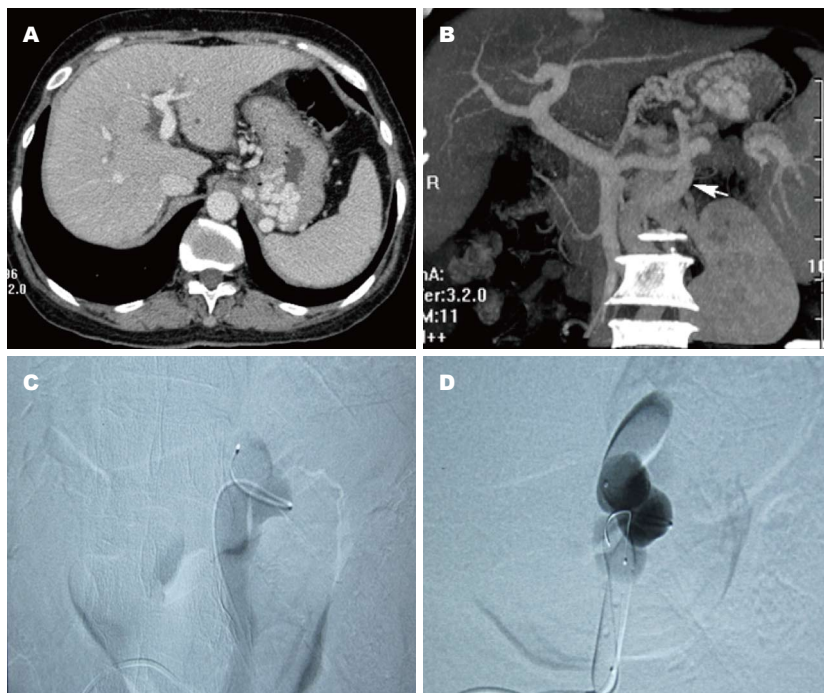


图1 IG的CT、CTA表现及BRTO治疗过程。A:上腹CT显示IGV; B: 门静脉CTA可见胃肾分流静脉; C: BRTO术中显示胃肾分流静脉; D: BRTO术中注射聚桂醇硬化治疗IGV。IGV: 孤立性胃底静脉曲张。

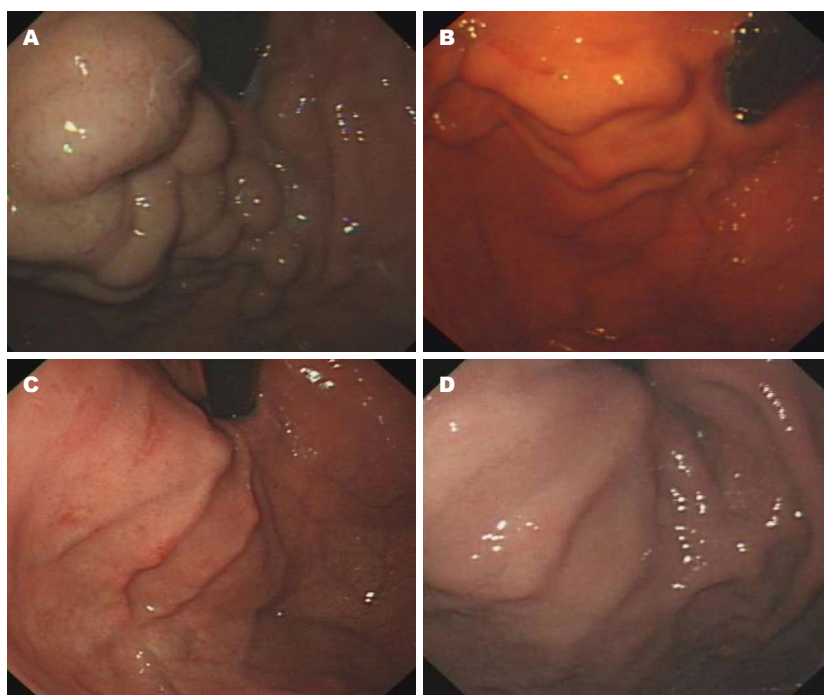


图2 IG治疗前及治疗后的内镜下表现。A: 治疗前IGV(呈瘤样、结节样); B: 治疗1 mo后; C: 治疗3 mo后; D: 治疗12 mo后。IGV: 孤立性胃底静脉曲张。

热及白细胞(white blood cell, WBC)轻度升高患者($n = 3$), 经一般抗感染治疗后情况好转, 所有患者无腹水及肝肾功能的加重, 无尿常规的明显改变。

2.4 术后随访 除BRTO未成功患者($n = 2$)外, 治疗成功患者($n = 21$)随访3-18 mo, 均无上消化道出血发生。

3 讨论

在门脉高压症所引起的食管胃静脉曲张中, IG

约占5%-12%, 其特点是静脉曲张局限在胃底或贲门区, 胃镜下呈结节样或瘤样, 不伴有明显的食管静脉曲张^[1]。IGV出血凶险、死亡率高, 其治疗目前国内主要采用内镜下组织黏合剂的注射术, 但存在治疗难度大、效果差及风险高的问题^[2], 其原因主要是IGV患者常存在特殊的、广泛的门腔侧枝循环, 包括胃肾静脉分流, 胃膈静脉分流及胃心包静脉分流等, 其中最常见也是最主要的是胃肾静脉分流, 文献报道约70%-84%的IGV患者具有胃肾静脉分流^[3,4]。内镜

下IGV患者曲张静脉内注射组织黏合剂及碘油, 可能通过胃肾等静脉分流道进入下腔静脉并引起致命性的脏器栓塞。

胃肾分流静脉是门脉高压较为常见的门体分流侧支, 是胃底曲张静脉和腔静脉系统的直接通道, 这为通过腔静脉系统微创介入治疗胃底静脉曲张提供了可能^[5]。Kanagawa等^[6]在1991年首先报道了BRTO, 证实BRTO治疗胃静脉曲张出血效果满意, 该技术是通过门脉高压患者的胃肾分流静脉逆行栓塞治疗胃底曲张静脉, 适用于存在胃肾静脉分流的胃底静脉曲张患者。在日本与韩国, 目前BRTO已成为胃静脉曲张出血的规范治疗, 其手术成功率为79%-100%, 静脉曲张的消除率是75%-100%^[7]。Sonomura等^[8]应用微导管技术对56例胃静脉曲张出血患者行BRTO成功后, 随访10 mo, 发现51例完全闭塞, 5例部分闭塞。Takaji等^[9]对69例患者BRTO治疗前后进行CT随访显示, 58例患者(84%)形成完全栓塞, 完全栓塞静脉中未发现静脉曲张加重及复发。Nihoi等^[10]研究显示82例接受治疗的患者中78例(95%)胃底静脉曲张完全消退, 术后5年累计复发率和再出血率分别为2.7%和1.5%, 术后1、3、5年累计存活率分别为93%、76%和54%。

国外文献报道胃静脉曲张的BRTO治疗中, 应用的硬化剂多为5%乙醇胺油酸盐(ethanolamine oleate iopamidol, EOI), 因EOI有肾毒性, 患者可能出现肾功能损害、血红蛋白尿等, 一般需要术前输注庚珠蛋白(heptoglobulin)以中和乙醇胺油酸盐的肾毒性, 术后需要监测肾功能^[11]。国内目前BRTO治疗尚未广泛开展, 仅见几家医院的少量病例报道, 并多采用不良反应较多的鱼肝油酸钠进行治疗^[12-14]。

国产硬化剂聚桂醇, 化学名为聚氧乙烯月桂醇醚, 与乙氧硬化醇的分子式与分子量完全相同, 其药理作用是在静脉注射后损伤血管内皮, 引起静脉内膜炎并导致内膜肿胀、血栓形成, 最终引起静脉的机化和消失^[15]。目前聚桂醇已广泛用于食管静脉曲张、下肢静脉曲张及血管瘤的硬化治疗, 但聚桂醇通过BRTO治疗胃底静脉曲张的治疗目前国内外未见报道。

对本组具有胃肾静脉分流的23例IGV患者, 我们应用聚桂醇, 经BRTO进行了硬化治疗, 21例插管及治疗成功, 2例操作失败, 分析其原因为胃肾分流静脉与左肾静脉形成的夹角过小, 球囊导管跟进困难所造成。21例患者治疗后随访发现, 聚桂醇对IGV的治疗效果具有时间依赖

性, 治疗后3 mo曲张静脉的消失率达到高值, 这可能与静脉内膜发生纤维化、机化的时间相关。BRTO术中3例发生了窦性心动过缓及血压下降, 手术结束解除球囊压迫后好转, 考虑为术中迷走神经张力增高所致, 术后3例发生了低热及WBC轻度升高, 经一般抗感染治疗后好转。所有患者未见明显的腹水加重及肝肾功能恶化等严重不良反应。

IGV是门脉高压症所引起的一种相对少见的静脉曲张, 患者门静脉与腔静脉之间常具有特殊的静脉分流, 其中以胃肾分流最为多见。对于存在胃肾分流的IGV出血患者, 应用硬化剂聚桂醇通过BRTO进行治疗, 疗效肯定, 安全性高, 值得临床推广。

4 参考文献

- 1 Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology* 2004; 126: 1175-1189 [PMID: 15057756 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.058]
- 2 Tripathi D, Ferguson JW, Therapondos G, Plevris JN, Hayes PC. Review article: recent advances in the management of bleeding gastric varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1-17 [PMID: 16803599 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02965.x]
- 3 Chikamori F, Kuniyoshi N, Shibuya S, Takase Y. Correlation between endoscopic and angiographic findings in patients with esophageal and isolated gastric varices. *Dig Surg* 2001; 18: 176-181 [PMID: 11464006 DOI: 10.1159/000050126]
- 4 Kameda N, Higuchi K, Shiba M, Kadouchi K, Machida H, Okazaki H, Tanigawa T, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Nakamura K, Arakawa T. Management of gastric fundal varices without gastro-renal shunt in 15 patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 448-453 [PMID: 18200669 DOI: 10.3748/wjg.14.448]
- 5 Wang J, Tian XG, Li Y, Zhang CQ, Liu FL, Cui Y, Liu JY. Comparison of modified percutaneous transhepatic variceal embolization and endoscopic cyanoacrylate injection for gastric variceal rebleeding. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 706-714 [PMID: 23430149 DOI: 10.3748/wjg.v19.i5.706]
- 6 Kanagawa H, Mima S, Kouyama H, Mizuo H, Iziri M, Tanabe T, Itou Y, Sekiya T. [A successfully treated case of fundic varices by retrograde transvenous obliteration with balloon]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1991; 88: 1459-1462 [PMID: 1920903]
- 7 Saad WE, Sabri SS. Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO): Technical Results and Outcomes. *Semin Intervent Radiol* 2011; 28: 333-338 [PMID: 22942551 DOI: 10.1055/s-0031-1284460]
- 8 Sonomura T, Ono W, Sato M, Sahara S, Nakata K, Sanda H, Kawai N, Minamiguchi H, Nakai M, Kishi K. Three benefits of microcatheters for retrograde transvenous obliteration of gastric varices. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1373-1378 [PMID: 22493551 DOI: 10.3748/wjg.v18.i12.1373]
- 9 Takaji R, Kiyosue H, Matsumoto S, Okahara M, Ta-

■应用要点

IGV是门脉高压症所引起的一种特殊类型的静脉曲张, 对于存在胃肾分流的IGV出血患者, 可应用硬化剂聚桂醇通过BRTO进行治疗, 其疗效确切。

■同行评价

BRTO治疗IGV是一种安全有效的手段, 这种技术国内应用报道较少, 具有临床实用价值, 值得推广。

- 10 Ninoi T, Nishida N, Kaminou T, Sakai Y, Kitayama T, Hamuro M, Yamada R, Nakamura K, Arakawa T, Inoue Y. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices with gastroduodenal shunt: long-term follow-up in 78 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1340-1346 [PMID: 15788621 DOI: 10.2214/ajr.184.4.01841340]
- 11 Sabri SS, Saad WE. Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO): Technique and Intraprocedural Imaging. *Semin Intervent Radiol* 2011; 28: 303-313 [PMID: 22942548 DOI: 10.1055/s-0031-1284457]
- 12 程留芳, 令狐恩强, 王志强, 史晓琳. 孤立性胃底静脉曲张病因分析与治疗方法. *中华消化杂志* 2000; 20: 42-44
- 13 曹振远, 冷久成, 赵锦龙, 刘增尧. 经胃肾分流道介入栓塞治疗胃底静脉曲张. *中国急救医学* 2005; 25: 693
- 14 佟小强, 蒋学祥, 邹英华, 朝户干雄. BRTO对食管胃底静脉曲张的栓塞硬化治疗. *实用放射学杂志* 2002; 18: 289-492
- 15 罗红彬, 胡中伟, 郭家伟. 胃底静脉曲张破裂出血急诊内镜下治疗97例. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 508-511

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)。

肠内及肠外营养在根治性远端胃大部切除术后胃瘫治疗中的作用

王月, 龙锦

王月, 龙锦, 中国医科大学附属第一医院临床营养科 辽宁省沈阳市 110001

王月, 硕士, 主要从事临床营养的研究。

作者贡献分布: 本文由王月与龙锦共同完成; 龙锦负责审校。

通讯作者: 龙锦, 副教授, 副主任医师, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街155号, 中国医科大学附属第一医院胰腺外科。pancreass@163.com

收稿日期: 2013-02-19 修回日期: 2013-03-25

接受日期: 2013-05-03 在线出版日期: 2013-05-28

Effect of enteral nutrition vs parenteral nutrition in management of gastroparesis after radical subtotal gastrectomy

Yue Wang, Jin Long

Yue Wang, Jin Long, Department of Clinical Nutrition, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Jin Long, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Clinical Nutrition, the First Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Road, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. pancreass@163.com

Received: 2013-02-19 Revised: 2013-03-25

Accepted: 2013-05-03 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To compare the effect of enteral nutrition (EN) and parenteral nutrition (PN) in management of gastroparesis after radical subtotal gastrectomy to find out the proper way for the therapy of gastroparesis.

METHODS: Fifty-two patients with gastroparesis after radical subtotal gastrectomy were divided into an EN group ($n = 36$) and a PN group ($n = 16$), which received EN and PN, respectively. The differences in the time required for recovery of gastric emptying and the levels of hemoglobin, total protein and albumin after recovery from gastroparesis were compared between the two groups.

RESULTS: The average time required for re-

covery of gastric emptying was lower in the EN group than in PN group, but there was no significant difference between the two groups ($25.3 \text{ d vs } 28.2 \text{ d}$, $P > 0.05$). There were no significant differences between the two groups in the levels of hemoglobin, total protein or albumin after recovery from gastroparesis (all $P > 0.05$). The treatment expense (RMB/d) was significantly lower in the EN group than in the PN group ($398.74 \pm 47.68 \text{ vs } 512.77 \pm 54.31$, $P < 0.05$). After treatment, the levels of hemoglobin, total protein and albumin were significantly raised in the EN group ($123.25 \pm 15.68 \text{ vs } 117.25 \pm 13.28$; $70.34 \pm 12.85 \text{ vs } 65.13 \pm 10.76$; $40.65 \pm 8.15 \text{ vs } 36.20 \pm 9.16$, all $P < 0.05$), and only the levels of hemoglobin and total protein were significantly raised in the PN group ($125.14 \text{ g/L} \pm 13.39 \text{ g/L vs } 120.32 \text{ g/L} \pm 14.67 \text{ g/L}$; $67.52 \text{ g/L} \pm 13.09 \text{ g/L vs } 64.23 \text{ g/L} \pm 12.47 \text{ g/L}$, both $P < 0.05$). The changes in the levels of hemoglobin, total protein and albumin between before and after treatment were more significant in the EN group than in the PN group (all $P < 0.05$).

CONCLUSION: EN has a positive therapy effect on systemic support, can reduce the occurrence of complications and is therefore a safe and effective nutrition therapy in patients with gastroparesis after radical subtotal gastrectomy.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastrectomy; Gastroparesis; Nutrition

Wang Y, Long J. Effect of enteral nutrition vs parenteral nutrition in management of gastroparesis after radical subtotal gastrectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1417-1420 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1417.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1417>

摘要

目的: 比较肠内营养(enteral nutrition, EN)与肠外营养(parenteral nutrition, PN)在根治性远端胃大部切除术后胃瘫治疗中的作用, 探究术后

■背景资料

临床营养治疗是近代医学的重大进展之一。我国在20世纪70年代初将现代营养治疗的方法应用于临床, 80年代后期在临床上推广应用。尤其在外科患者的治疗中, 营养治疗已成为一种有效的辅助治疗方法和主要的治疗方法。对于危重患者, 在积极治疗原发疾病的基础上, 辅以合理的营养治疗不仅可以支持患者的营养状态, 更为重要的是可以为机体提供适当的营养底物, 防止细胞代谢紊乱, 支持组织器官的结构功能, 调控免疫机能, 加速组织修复, 促进患者康复。营养治疗主要包括肠内营养(enteral nutrition, EN)和肠外营养(parenteral nutrition, PN)。

■同行评议者

郭长江, 研究员, 军事医学科学院卫生学环境医学研究所营养研究室

■ 研发前沿

目前临床研究的热点主要集中在肠外与肠内营养用于不同疾病治疗中的临床疗效比较,早期肠内营养的时间选择,肠内与肠外营养联合等方面。

胃瘫治疗中的适当营养方式。

方法: 52例根治性胃大部切除术后胃瘫患者,按术后营养治疗方式分为EN组($n = 36$)和PN组($n = 16$),分别给予EN或PN治疗。比较两组平均胃排空功能恢复时间和血红蛋白、总蛋白、白蛋白的差异。

结果: EN组平均胃排空功能恢复时间低于PN组,组间比较差异无显著性(25.3 d vs 28.2 d , $P > 0.05$)。治愈后EN组血红蛋白、总蛋白、白蛋白水平与PN组比较差异无显著性(均 $P > 0.05$)。EN组患者营养支持费用明显低于PN组($398.74 \text{ 元/d} \pm 47.68 \text{ 元/d}$ vs $512.77 \text{ 元/d} \pm 54.31 \text{ 元/d}$, $P < 0.05$)。与治疗前比较,EN组治疗后的血红蛋白、总蛋白、白蛋白均明显升高,差异均有统计学意义($123.25 \text{ g/L} \pm 15.68 \text{ g/L}$ vs $117.25 \text{ g/L} \pm 13.28 \text{ g/L}$; $70.34 \text{ g/L} \pm 12.85 \text{ g/L}$ vs $65.13 \text{ g/L} \pm 10.76 \text{ g/L}$; $40.65 \text{ g/L} \pm 8.15 \text{ g/L}$ vs $36.20 \text{ g/L} \pm 9.16 \text{ g/L}$, 均 $P < 0.05$)。PN组治疗后血红蛋白($125.14 \text{ g/L} \pm 13.39 \text{ g/L}$ vs $120.32 \text{ g/L} \pm 14.67 \text{ g/L}$)和总蛋白变化较大($67.52 \text{ g/L} \pm 13.09 \text{ g/L}$ vs $64.23 \text{ g/L} \pm 12.47 \text{ g/L}$, $P < 0.05$),而白蛋白仅略升高($P > 0.05$)。治疗前后EN组血红蛋白、总蛋白及白蛋白的变化幅度均明显高于PN组各项指标,且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: EN对术后胃瘫的全身支持及减少并发症的发生有着积极的治疗作用,是术后胃瘫的营养治疗中的安全有效措施。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 胃切除术; 胃瘫; 营养

核心提示: 肠外营养(parenteral nutrition, PN)能够直接快速的为机体提供所需的营养物质,使患者短期内营养得到一定的补充,维持了机体的营养均衡,从而提高了机体抵抗疾病的能力。PN在提高和维持血浆蛋白质水平,提高营养状态,迅速纠正负氮平衡起着重要的作用。PN用于术后胃瘫,可使胃肠道得到较好的休息,对恢复胃壁功能有明显的促进作用,但PN可抑制胃肠动力及胆囊收缩,损害肠黏膜屏障,造成肠内细菌及毒素的移位,导致感染性并发症增加。肠内营养(enteral nutrition)不仅可以满足机体对营养的需求,更重要的是维持了肠黏膜组织结构的完整性,有助于保护肠黏膜屏障,促进肠功能恢复。

王月, 龙锦. 肠内及肠外营养在根治性远端胃大部切除术后胃瘫治疗中的作用. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1417-1420
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1417.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1417>

0 引言

胃瘫(gastroparesis)是以无机械性梗阻的胃排空延迟为特征的慢性疾病。糖尿病、外科手术是胃瘫的主要病因^[1]。术后胃瘫(postoperative gastroparesis)多见于上腹部手术后,特别是胃和胰腺手术,主要表现为恶心、呕吐、腹胀等。术后胃瘫除有上腹症状外,还可导致营养障碍而需要肠内营养(enteral nutrition, EN)或肠外营养(parenteral nutrition, PN)治疗。本文回顾分析2001-01/2010-01在中国医科大学附属第一医院就诊的根治性远端胃大部切除术后胃瘫患者52例临床病历资料,按术后营养治疗方式的不同分为EN组和PN组,比较不同营养治疗方式在术后胃瘫治疗中的作用,探究术后胃瘫治疗中的适当营养方式。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2001-01/2010-01在中国医科大学附属第一医院就诊的根治性远端胃大部切除术后胃瘫患者52例临床病历资料,其中,男37例,女15例,男:女为2.47:1。年龄43-75岁,平均年龄61.9岁。胃瘫发生于术后3-7 d,其中17例在术后6-7 d,流食改为半流食时出现腹胀、呕吐;35例在术后3-4 d,即开始出现胃引流量增加。所有患者均经口服76%泛影葡胺行胃造影检查,证实胃蠕动较弱或无蠕动,胃内造影剂残留明显,吻合口无梗阻,胃排空延缓。所有患者均给予持续胃肠减压直至胃动力恢复。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 患者均符合术后胃瘫诊断标准患者52例^[2]。患者按术后营养方式不同分为以下2组。EN组(36例):男26例,女10例;年龄平均62.1岁;毕I式吻合16例,毕II式吻合10例。PN组(16例):男11例,女5例;年龄平均61.5岁;毕I式吻合7例,毕II式吻合9例。2组患者间性别、年龄、吻合方式比较差异无显著性。两组患者均给予禁食水、持续胃肠减压、补液及维持水电解质平衡等一般治疗措施。(1)EN组:一般治疗基础上给予EN治疗。术中放置鼻肠营养管,术后第2天起经鼻肠管滴注10%葡萄糖溶液或生理盐水500-1000 mL,以后每日滴注肠内营养乳剂,其中瑞能5例、瑞素27例、瑞代4例。第1天的速度约为20 mL/h,以后逐日增加速度和剂量,最大滴速100 mL/h。平均3-5 d每日剂量达到约120 kJ/kg后,能量全部由EN替代。诊断术后胃瘫后继续应用EN治疗;(2)PN组:一般治疗基础上给予静脉

■ 创新盘点

从术后胃排空功能恢复时间、营养指标、并发症、医疗费用等方面,综合比较EN与PN在根治性远端胃大部切除术后胃瘫治疗中的作用,探究术后胃瘫治疗中的适当营养方式。

表 1 2组患者治疗前后营养状况比较 (g/L)

		血红蛋白	总蛋白	白蛋白
治疗前	EN组	117.25 ± 13.28	65.13 ± 10.76	36.20 ± 9.16
	PN组	120.32 ± 14.67	64.23 ± 12.47	37.45 ± 7.72
治疗后	EN组	123.25 ± 15.68	70.34 ± 12.85	40.65 ± 8.15
	PN组	125.14 ± 13.39	67.52 ± 13.09	38.31 ± 6.74

EN组: 肠内营养; PN: 肠外营养.

营养治疗. 营养液为在无菌条件下自行配置(主要有氨基酸、脂肪乳、葡萄糖、维生素和微量元素等). 热量根据Harris-Benedict公式计算或根据患者静息能量消耗确定. 每日热量105-125 kJ/kg, 蛋白质1.0-1.5 g/kg, 糖脂能量比为1:1, 热氮比为100-150:1. 经中心静脉于12-16 h输入. 诊断术后胃瘫后继续应用PN治疗.

52例患者中25例诊断术后胃瘫后应用促进胃肠动力的药物(EN组16例, PN组9例). 其中21例应用胃复安20 mg/d, 静脉滴注, 连续3 d; 6例应用红霉素500 mg/d, 静脉滴注, 连续3 d. 其中2例为应用胃复安无效后再给予红霉素, 4例为直接应用红霉素.

EN组6例患者发生鼻肠营养管堵塞, 2例经胃镜, 4例经X线胃肠透视引导下重置鼻肠营养管后, 继续EN治疗, 直至胃排空功能恢复. PN组4例患者因胃瘫症状持续, 为除外梗阻存在, 于术后4 wk左右行胃镜检查证实胃肠吻合口机械性梗阻, 胃镜能通过吻合口.

1.2.2 观察指标: 观察治疗期间患者胃排空功能恢复时间和并发症的发生情况. 比较两组治疗后血红蛋白、总蛋白、白蛋白水平的差异.

统计学处理 应用SPSS11.0软件. 试验数据以mean±SD表示, 组间比较采用 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有显著性.

2 结果

2.1 临床疗效 52例患者均经非手术治疗治愈, 胃排空功能恢复时间为术后20-62 d, 平均26.2 d. EN组胃排空功能恢复时间为25.3 d, 短于PN组(28.2 d), 但组间比较差异无显著性($P>0.05$). EN组患者营养支持费用为398.74元/d±47.68元/d, 明显低于PN组的512.77元/d±54.31元/d($P<0.05$). 与治疗前比较, EN组治疗后的血红蛋白、总蛋白、白蛋白均明显升高, 差异均有

统计学意义($P<0.05$); PN组治疗后血红蛋白和总蛋白变化较大($P<0.05$), 而白蛋白仅略升高($P>0.05$). 治疗前及治疗后, 2组患者间的血红蛋白、总蛋白、白蛋白水平比较差异均无显著性($P>0.05$). 在治疗前后各营养指标变化上, EN组血红蛋白、总蛋白及白蛋白的变化幅度均明显高于PN组各项指标, 且差异均有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 并发症 PN组患者3例治疗期间突发寒战、高热, 拔除静脉穿刺导管后, 抗炎治疗迅速好转, 临床诊断为导管性脓毒症. EN组5例治疗期间出现腹胀、腹泻, 经调整输注速度、加用止泻药后得以缓解. EN组并发症的发生率(13.89%)略低于PN组(18.75%), 但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$).

3 讨论

各种原因的胃瘫均可导致营养障碍. 胃瘫治疗是最具挑战性医学领域之一. 胃瘫治疗的目标是减轻症状, 纠正营养障碍, 恢复经口进食. 胃瘫治疗的基本原则是: 去除病因; 禁食, 胃肠减压; 纠正水、电解质紊乱、营养障碍. 促进胃肠动力药物, 如胃复安、红霉素被用于胃瘫的治疗, 但效果不佳. 部分患者对内镜注射肉毒杆菌内毒素有效^[1]. 胃电刺激似乎充满前景, 但远未令人满意^[3,4]. 根治性远端胃大部切除术后胃瘫的病因是多因素的, 故单独应用促进胃肠动力药物并不能获得满意的疗效^[5].

由于长期禁食、胃肠减压、大量消化液丢失, 加上手术对机体的创伤, 根治性远端胃大部切除术后胃瘫营养治疗尤为重要^[6]. 胃癌营养支持治疗的主要目标为^[7,8]: 改善患者营养状况; 改善患者生活质量; 提高疗效、减少不良反应; 改善患者预后. 营养治疗包括PN和EN. PN能够直接快速的为机体提供所需的营养物质, 使患者短期内营养得到一定的补充, 维持了机体的营

■应用要点

比较分析EN和PN在根治性远端胃大部切除术后胃瘫治疗中的优缺点, 以期对临床胃大部切除术后胃瘫治疗时营养治疗方式选择提供参考.

■名词解释

胃排空功能: 食物由胃排入十二指肠的过程称为胃排空, 是代表患者胃肠动力改变的重要指标.

■同行评价

本文对促进临床营养工作的开展有一定意义, 有一定实际应用价值.

养均衡, 从而提高了机体抵抗疾病的能力^[9]. PN在提高和维持血浆蛋白质水平, 提高营养状态, 迅速纠正负氮平衡起着重要的作用. PN用于术后胃瘫, 可使胃肠道得到较好的休息, 对恢复胃壁功能有明显的作用, 但PN可抑制胃肠动力及胆囊收缩, 损害肠黏膜屏障, 造成肠内细菌及毒素的移位, 导致感染性并发症增加^[10,11]. 因为术后胃瘫患者小肠和结直肠的功能不受影响, 所以可通过鼻肠营养管进行EN. EN不仅可以满足机体对营养的需求, 更重要的是维持了肠黏膜组织结构的完整性, 有助于保护肠黏膜屏障, 促进肠功能恢复^[12,13].

与以往的报道的EN治疗胃瘫恢复时间明显早于PN不同^[14], 本研究资料显示, EN组胃排空恢复时间低于PN组, 虽然组间比较差异无显著性, 但可反映出EN可缩短患者的病程. 在患者营养状况方面, 在治疗前及治疗后, 2组患者间的血红蛋白、总蛋白、白蛋白水平比较差异均无显著性($P>0.05$), 说明PN和EN均为有效治疗措施, 而在治疗前后各营养指标变化上, EN组血红蛋白、总蛋白及白蛋白的变化幅度均明显高于PN组各项指标, 说明EN组对患者营养状况的改善更为明显. 在并发症方面, 虽然两组患者间并发症发生率差异无统计学意义, 但EN组患者仅发生腹胀、腹泻, 并无严重并发症发生. 这提示胃癌患者术后EN有助于降低机体对手术创伤的应激反应, 究其原因可能与EN支持可有效地维持肠黏膜的屏障功能, 减少内毒素和肠道细菌移位, 降低术后肠源性的应激反应有关. 故EN较PN更有助于降低患者机体的术后应激反应, 增强机体的免疫作用. 此外, EN组治疗费用明显低于PN组, 提示肠内营养是比较符合快速康复外科观点, 有助于患者的康复^[15]. 综上所述, EN对于术后胃瘫的全身支持及减少并发症的发生有着积极的作用, 可缩短患者病程, 且费用相对

较低, 可做为营养补充的首选.

4 参考文献

- 1 Gumaste V, Baum J. Treatment of gastroparesis: an update. *Digestion* 2008; 78: 173-179 [PMID: 19092243 DOI: 10.1159/000185690]
- 2 秦新裕. 术后胃瘫的诊断和治疗. *中华消化杂志* 2005; 25: 441-442
- 3 O'Grady G, Egbuji JU, Du P, Cheng LK, Pullan AJ, Windsor JA. High-frequency gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis: a meta-analysis. *World J Surg* 2009; 33: 1693-1701 [PMID: 19506941 DOI: 10.1007/s00268-009-0096-1]
- 4 Bortolotti M. Gastric electrical stimulation for gastroparesis: a goal greatly pursued, but not yet attained. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 273-282 [PMID: 21253385 DOI: 10.3748/wjg.v17.i3.273]
- 5 刘凤林, 秦新裕. 根治性胃大部切除术后胃瘫综合征的回顾性研究. *中华胃肠外科杂志* 2002; 5: 245-248
- 6 Rayner CK, Horowitz M. New management approaches for gastroparesis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 454-462; quiz 493 [PMID: 16224477]
- 7 Nash CL, Gerdes H. Methods of palliation of esophageal and gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 459-483, xiii [PMID: 12424863]
- 8 Mineur L, Lacaine F, Ychou M, Bosset JF, Daban A. [Chemoradiotherapy in the adjuvant treatment of gastric adenocarcinomas: real progress?]. *Cancer Radiother* 2002; 6 Suppl 1: 13s-23s [PMID: 12587378]
- 9 赵敏. 肠外营养对胃癌术后患者营养和免疫功能的影响. *实用临床医药杂志* 2012; 16: 17-19
- 10 顾荣民, 文旭, 韦达, 明学志, 李刚, 陈环球. 术中腹腔灌注化疗及术后营养支持对进展期胃癌术后肠黏膜屏障功能及免疫功能的影响. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 468
- 11 曹景玉, 吴力群, 郭卫东, 胡三元. 早期肠内营养对肝切除患者术后恢复情况的影响. *中国普通外科杂志* 2009; 18: 103-105
- 12 邓鑫, 赵毅, 崔钊, 王强. 早期肠内营养在全胃切除术后应用. *中国实用外科杂志* 2008; 28: 76
- 13 黎介寿. 围手术营养支持的需要性. *肠外与肠内营养* 2006; 13: 129-131
- 14 赵占吉, 王国良, 李轩, 吴玉江, 范筱勇, 黄志明. 肠内营养在腹部手术后胃瘫治疗中的应用. *肠外与肠内营养* 2010; 17: 166-167
- 15 王成, 毛杰, 韩俭, 张有成, 周栋, 王志强, 苏云峰. 快速康复外科对食管癌术后早期肠内营养患者免疫功能的影响. *实用肿瘤杂志* 2010; 25: 68-70

编辑 田滢 电编 鲁亚静



TS和BRCA1在胃癌组织中的表达及其临床意义

林雅萍, 李厚强, 苏慧君, 钟国栋, 郑圆圆, 刘伟, 齐兴峰, 余英豪

林雅萍, 李厚强, 苏慧君, 钟国栋, 郑圆圆, 刘伟, 齐兴峰, 余英豪, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科 福建省福州市 350025

林雅萍, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科实习生。

福建省大学生创新创业训练计划基金资助项目, No. C12023

作者贡献分布: 此课题由余英豪、刘伟、李厚强、林雅萍及苏慧君共同设计; 技术操作由林雅萍、李厚强、苏慧君、钟国栋、郑圆圆及齐兴峰共同完成; 数据分析由林雅萍、李厚强及苏慧君完成; 本论文写作由李厚强、林雅萍、苏慧君及余英豪完成。

通讯作者: 余英豪, 教授, 主任医师, 350025, 福建省福州市西二环路156号, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科。

yuyinghao0808@126.com

电话: 0591-83717703

收稿日期: 2013-03-05 修回日期: 2013-04-13

接受日期: 2013-04-27 在线出版日期: 2013-05-28

Clinical significance of TS and BRCA1 protein overexpression in gastric cancer

Ya-Ping Lin, Hou-Qiang Li, Hui-Jun Su, Guo-Dong Zhong, Yuan-Yuan Zheng, Wei Liu, Xing-Feng Qi, Ying-Hao Yu

Ya-Ping Lin, Hou-Qiang Li, Hui-Jun Su, Guo-Dong Zhong, Yuan-Yuan Zheng, Wei Liu, Xing-Feng Qi, Ying-Hao Yu, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Supported by: the College Student Innovative Research Foundation of Fujian Province, No. C12023

Correspondence to: Ying-Hao Yu, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, General Hospital of Military Command of China PLA, 156 Xierhuan Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. yuyinghao0808@126.com

Received: 2013-03-05 Revised: 2013-04-13

Accepted: 2013-04-27 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To investigate the correlation between thymidylate synthase (TS) and breast cancer susceptibility gene-1 (BRCA1) expression and clinicopathological characteristics of gastric cancer.

METHODS: Two hundred and forty-six surgical specimens of gastric cancer collected from patients with complete clinical data who were treated at Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command between January 2011 and January 2012 were used in this study. The protein expression of TS and BRCA1 in these speci-

mens was examined by immunohistochemistry. The correlation between TS and BRCA1 protein expression and clinicopathological characteristics of gastric cancer was analyzed.

RESULTS: The rates of TS and BRCA1 overexpression in gastric cancer were 39.02% (96/246) and 55.69% (137/246), respectively. There was no relationship between TS overexpression and sex, age, tumor site, histotype, differentiation, distant metastasis, depth of invasion, TNM stage and lymph node metastasis (all $P > 0.05$). BRCA1 protein overexpression was associated with depth of invasion ($P < 0.01$) and TNM stage ($P < 0.05$), but not with sex, age, tumor site, differentiation, lymph node metastasis or distant metastasis (all $P > 0.05$). The co-expression rate of TS and BRCA1 in gastric cancer was 26.02% (64/246). The overexpression of TS was negatively correlated with that of BRCA1 ($P < 0.01$, $r = 0.2472$).

CONCLUSION: There exists TS and BRCA1 overexpression in gastric cancer. The overexpression of BRCA1 was associated with TNM stage and depth of invasion, which implies that BRCA1 overexpression may be related to invasion of gastric cancer. Detection of BRCA1 protein overexpression may be used to assess the malignant biological behavior and prognosis of gastric cancer and help choose chemotherapy drugs.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Thymidylate synthase; Breast cancer susceptibility gene 1; Multidrug resistance; Immunohistochemistry; Clinicopathological characteristics

Lin YP, Li HQ, Su HJ, Zhong GD, Zheng YY, Liu W, Qi XF, Yu YH. Clinical significance of TS and BRCA1 protein overexpression in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1421-1427 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1421.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1421>

摘要

目的: 评价胸苷酸合成酶(thymidylate

■背景资料

目前胃癌的治疗仍以手术为主, 化疗为辅, 但总体来说, 化疗有效率仍不满意, 不同患者之间疗效差异较大, 其主要原因是肿瘤细胞具有内在耐药性。检测胃癌组织中的耐药基因, 筛选敏感的化疗药物以提高疗效, 是临床的迫切需要。

■同行评议者

陈国忠, 主任医师, 广西中医学院第一附属医院消化内科

■研究前沿

本文探讨胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)和乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene-1, *BRCA1*)与胃癌的发生发展、浸润转移等临床病理特征及预后的关系,并以期为TS和BRCA1临床选择化疗药物提供参考。

synthase, TS)和乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene-1, *BRCA1*)过表达与胃癌患者临床病理参数间的相关性及其临床意义。

方法: 收集2011-01/2012-01在中国人民解放军南京军区福州总医院手术切除的临床资料完整的246例胃腺癌标本,采用EliVision™ plus免疫组织化学染色方法检测胃癌组织中TS和BRCA1的表达。使用SPSS16.0软件进行 χ^2 检验分析。

结果: TS和BRCA1在胃癌组织中阳性率分别为39.02%(96/246)、55.69%(137/246); TS蛋白表达与患者性别、年龄、肿瘤部位、TNM分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移均无相关性($P>0.05$); BRCA1蛋白表达与患者性别、年龄、肿瘤部位、TNM分期、分化程度远处转移无相关性($P>0.05$),而与浸润深度($P<0.01$)和TNM分期($P<0.05$)相关。胃癌组织中TS和BRCA1共同表达阳性率为26.02%(64/246),联合分析显示TS和BRCA1表达呈负相关($P<0.01$, Pearson列联系数 $C=0.2472$)。

结论: 胃癌组织中存在TS和BRCA1过表达, BRCA1蛋白表达与TNM分期和浸润深度相关,提示BRCA1表达和肿瘤侵袭性具有相关性,可作为评估胃癌生物学行为以及预后的参考指标。BRCA1和TS的表达检测有助于临床化疗药物的选择。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 胃癌; 胸苷酸合成酶; 乳腺癌易感基因1; 多药耐药; 免疫组织化学; 临床病理参数

核心提示: 胃癌组织中存在胸苷酸合成酶(thymidylate synthase)和乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene-1)过表达,并且两者过表达与肿瘤侵袭性具有相关性,可作为评估胃癌生物学行为以及预后的参考指标,并为临床选择化疗药物提供参考。

林雅萍, 李厚强, 苏慧君, 钟国栋, 郑圆圆, 刘伟, 齐兴峰, 余英豪. TS和BRCA1在胃癌组织中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1421-1427 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1421.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1421>

0 引言

胃癌是全球常见的恶性肿瘤之一,发病率居第4位,死亡率居第2位,其中2/3发生在发展中国家,

仅中国就占42%^[1]。目前胃癌的治疗仍以手术为主,化疗为辅。大量的临床研究是以5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)类为基础的联合化疗,包括联合铂类、紫杉类等,但总体来说,化疗有效率仍不满意,不同患者之间疗效差异较大,其主要原因是肿瘤细胞具有内在耐药性。胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)和乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene-1, *BRCA1*)分别和胃肠道肿瘤化疗基础药物5-FU及顺铂的耐药息息相关,其检测可为临床选取化疗药物提供重要的依据。鉴于国内至今没有关于TS和BRCA1在胃癌中联合表达检测的大样本研究报告,本研究采用免疫组织化学方法检测246例胃腺癌组织中TS和BRCA1蛋白的表达,探讨其与胃癌的发生发展、浸润转移等临床病理参数的关系,并以期为临床选取化疗药物提供一定的参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2011-01/2012-01在中国人民解放军南京军区福州总医院手术切除的临床资料完整的胃腺癌病例246例,手术标本经100 g/L中性甲醛固定,石蜡包埋,3 μ m厚连续切片,分别进行HE和免疫组织化学染色;所有病例术前均未行放化疗。患者中男191例,女55例,年龄22-86岁,平均62.25岁。胃癌TNM分期采用AJCC标准第七版(2010),在246例胃腺癌病例中随机抽取50例癌旁(距癌灶距离>5 cm)非肿瘤性胃黏膜作为对照。免疫组织化学试剂购自福州迈新生物科技开发公司,一抗TS和BRCA1均为鼠抗人单克隆抗体。石蜡切片机(LEICA RM2245);显微镜(OLYMPUS BX51);电热恒温干燥箱(上海-恒科技有限公司)。所有标记均设阳性对照并用PBS缓冲液代替一抗做阴性对照。

1.2 方法

1.2.1 EliVision™ plus免疫组织化学染色: 石蜡切片脱蜡、水化, PBS冲洗3 min \times 3 min; EDTA中(pH = 9.0)热修复20 min; 加30 g/L过氧化氢溶液,室温下孵育10 min,以阻断内源性过氧化物酶; PBS冲洗3 min \times 3 min; 加第一抗体,室温下孵育60 min; PBS冲洗3 min \times 5 min; 加聚合物增强剂(试剂A),室温下孵育20 min; PBS冲洗3 min \times 3 min; 加酶标抗鼠聚合物(试剂B),室温下孵育30 min; PBS冲洗3 min \times 3 min; 加新配制的DAB显色液,显微镜下观察3-10 min,阳性显色为棕黄色;自来水冲洗,苏木素复染,0.1%盐酸分化,自

表 1 TS表达与胃癌患者临床病理参数的关系

临床病理参数	n	-	+	++	阳性率n(%)	P值
性别						> 0.25
男	191	113	52	26	78(40.84)	
女	55	37	16	2	18(32.73)	
年龄(岁)						> 0.10
< 60	86	58	18	10	28(32.56)	
≥60	160	92	50	18	68(42.50)	
肿瘤部位						> 0.25
胃食管连接部	69	39	24	6	30(43.48)	
胃部	177	111	44	22	66(37.29)	
TNM分期						> 0.25
0+ I + II	168	105	49	14	63(37.50)	
III + IV	78	45	19	14	33(42.31)	
分化						> 0.50
高-中分化	89	56	23	10	33(37.08)	
低-未分化	157	94	45	18	63(40.13)	
浸润深度						> 0.75
Tis	0	0	0	0	0(0)	
T1	20	11	8	1	9(45.00)	
T2	56	37	8	11	19(33.93)	
T3	113	69	35	9	44(38.94)	
T4	57	33	17	7	24(42.11)	
淋巴结转移						> 0.50
N0	61	34	19	8	27(44.26)	
N1	122	79	36	7	43(35.25)	
N2	46	28	8	10	18(39.13)	
N3	17	9	5	3	8(47.06)	
远处转移						> 0.90
有	10	6	4	0	4(40.00)	
无	236	144	64	28	92(38.98)	

TS: 胸苷酸合成酶.

表 2 BRCA1表达与胃癌患者临床病理参数的关系

临床病理参数	n	-	+	++	阳性率n(%)	P值
性别						> 0.90
男	191	85	51	55	106(55.50)	
女	55	24	19	12	31(56.36)	
年龄(岁)						> 0.25
< 60	86	41	23	22	45(52.33)	
≥60	160	68	47	45	92(57.50)	
肿瘤部位						> 0.25
胃食管连接部	71	28	24	19	43(60.56)	
胃部	175	81	46	48	94(53.71)	
TNM分期						< 0.05
0+ I + II	168	67	55	46	101(60.12)	
III + IV	78	42	15	21	36(46.15)	
分化						> 0.25
高-中分化	89	39	26	24	50(56.18)	
低-未分化	157	70	44	43	87(55.41)	
浸润深度						< 0.01
Tis	0	0	0	0	0(0)	
T1	19	4	12	3	15(78.95)	
T2	57	23	11	23	34(59.65)	
T3	115	47	38	30	68(59.13)	
T4	55	35	9	11	20(36.36)	
淋巴结转移						> 0.05
N0	60	20	22	18	40(66.67)	
N1	120	59	33	28	61(50.83)	
N2	49	19	11	19	30(61.22)	
N3	17	11	4	2	6(35.29)	
远处转移						> 0.25
有	10	6	1	3	4(40.00)	
无	236	103	69	64	133(56.36)	

BRCA1: 乳腺癌易感基因1.

■ 相关报道

余之刚等研究发现, 胃癌组织中TS表达阳性表达率为48.8%(80/164), 其与肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移以及临床病理分期密切相关。

来水冲洗, PBS冲洗返蓝; 梯度乙醇脱水干燥, 中性树脂封片。

1.2.2 TS和BRCA1过表达的判定标准: TS阳性染色呈棕黄色, 位于细胞核和细胞浆; BRCA1阳性染色为棕黄色, 主要位于细胞核, 少量位于胞浆。TS和BRCA1均以肿瘤细胞不着色或<10%的肿瘤细胞着色为阴性(-), ≥10%肿瘤细胞着色为阳性, 并根据肿瘤阳性细胞数所占比例分为: 10%-30%为弱阳性(+), >30%为强阳性(++)。

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行 χ^2 检验分析。

2 结果

2.1 TS和BRCA1在胃癌组织中的表达 TS阳性染色呈棕黄色颗粒, 定位于细胞核和胞质(图1)。

BRCA1阳性染色呈棕黄色颗粒, 定位于细胞核, 少量位于细胞浆(图2)。其表达呈明显的异质性。癌旁非肿瘤性胃黏膜TS和BRCA1蛋白的表达均为阴性。

2.2 TS和BRCA1表达与胃癌临床病理参数间的关系 246例胃癌组织中TS阳性表达96例, 表达率为39.02%。BRCA1阳性表达137例, 表达率为55.69%。TS蛋白表达与患者性别、年龄、肿瘤部位、TNM分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移均无相关性(表1)。BRCA1蛋白表达与患者肿瘤TNM分期和浸润深度相关($P<0.05$), 而与患者性别、年龄、肿瘤部位、分化程度、淋巴结转移、远处转移无相关性($P>0.05$, 表2)。

2.3 胃癌中TS和BRCA1表达之间的关系 本研究

■创新盘点

目前国内对胃癌组织中TS和BRCA1研究尚少, 本文采用大宗病例研究, 综合分析TS和BRCA1在胃癌中的表达情况。

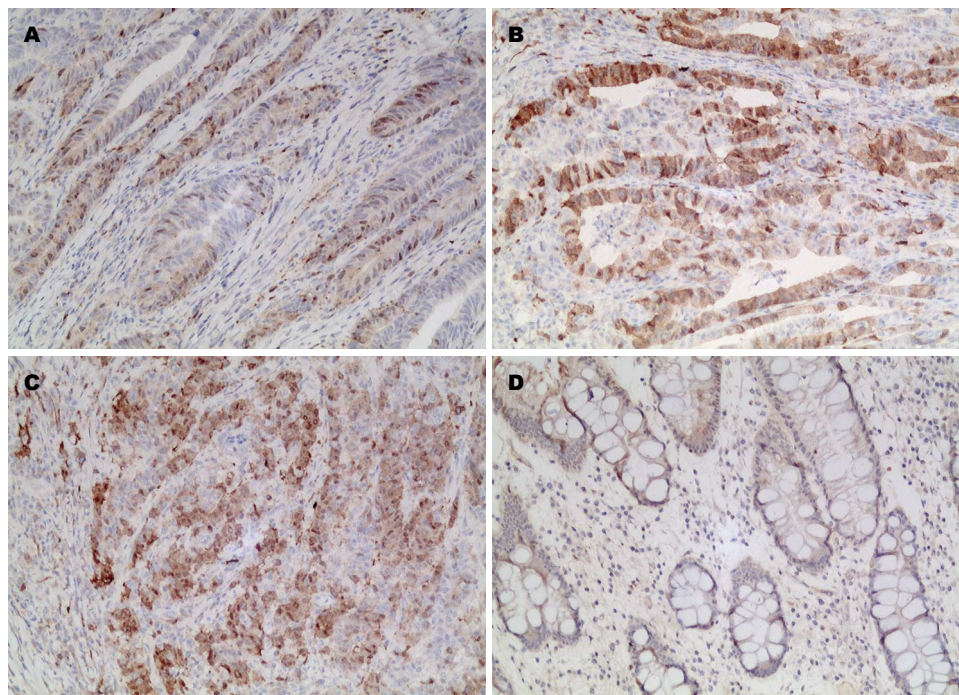


图1 TS在胃癌中表达($\times 100$). A: 高分化腺癌中TS呈高表达; B: 中分化腺癌中TS呈高表达; C: 低分化腺癌中TS呈高表达; D: 癌旁胃黏膜TS阴性. TS: 胸苷酸合成酶。

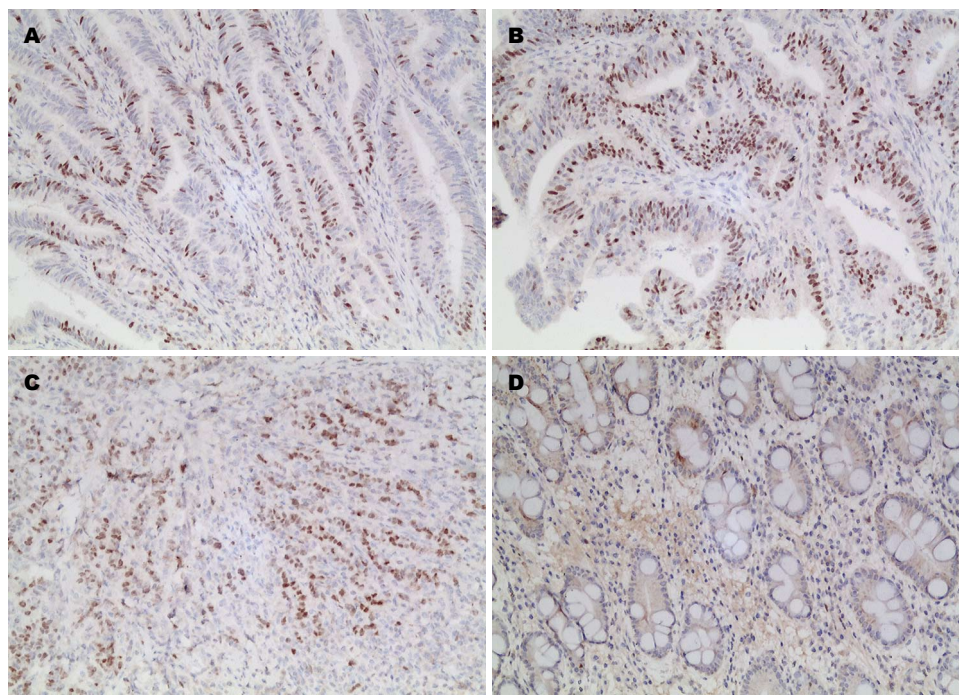


图2 BRCA1在胃癌中表达($\times 100$). A: 高分化腺癌中BRCA1呈高表达; B: 中分化腺癌中BRCA1呈高表达; C: 低分化腺癌中BRCA1呈高表达; D: 癌旁胃黏膜BRCA1阴性. BRCA1: 乳腺癌易感基因1。

中胃癌组织中TS和BRCA1共同表达阳性率为26.02%(64/246)。将TS和BRCA1蛋白表达进行相关性检验分析发现TS和BRCA1蛋白表达之间存在负相关($P < 0.01$, Pearson列联系数 $C = 0.2472$, 表3)。

3 讨论

TS蛋白是一种分子量为72 kDa的二聚体蛋白质, 为一种叶酸依赖性酶。其编码基因位于人类染色体18p11.32上, TS基因具有多态性, 可造成TS酶活性及功能的多样性, 进而对细胞代谢产生

表 3 TS和BRCA1表达之间的相关性 (*n*)

BRCA1	TS		合计	
	+	-		
+	64	73	137	$P < 0.01$
-	32	77	109	
合计	96	150	246	

TS: 胸苷酸合成酶; BRCA1: 乳腺癌易感基因1.

不同的影响, 导致肿瘤发生发展表现出明显的个体差异. TS蛋白在DNA合成与修复、细胞增殖与分化中有十分重要的作用, 是肿瘤化疗药5-FU和甲氨蝶呤等的重要靶酶. 5-FU代谢物氟脲嘧啶脱氧核苷酸(FdUMP)能和TS及甲基辅基形成三聚物TS-FdUMP-CH₂H₄, 阻断dTMP形成, 最终阻止DNA合成. 肿瘤细胞中5-FU等抗代谢药物可与TS蛋白结合, 结合后的复合物不能与TS mRNA作用, 引起细胞内TS mRNA翻译效率提高, 从而导致细胞内TS蛋白量增加. TS基因高表达时一方面可加速癌症细胞的增殖, 另一方面可调节细胞的基因表达而影响细胞的生物学行为从而使肿瘤细胞产生抗药性^[2,3].

许多学者的研究显示TS的表达水平和肿瘤的临床预后、临床病理参数的相关性具有争议. 余之刚等^[4]对164例胃癌标本研究发现, TS表达阳性表达率为48.8%(80/164), 其与肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移以及临床病理分期密切相关($P < 0.001$), 然而不少学者的研究显示二者间没有相关性: 华东等^[5]对51例胃癌组织中TS表达的研究显示, TS表达与患者年龄、性别、组织学分级、淋巴结转移及临床分期均无相关性. 当前大部分研究^[6-8]显示肿瘤组织中TS的含量可能影响患者预后, TS高水平表达往往预示着较差的预后, 远处转移和复发的风险也更高. 然而也有学者的研究认为TS蛋白水平并不能准确预测肿瘤患者的预后^[9-12]. 本组实验中, TS阳性表达率为39.02%, 其表达与胃癌患者的年龄、性别、淋巴结转移、组织学分级以及TNM分期等均无相关性. 这提示TS可能不能作为胃癌预后的参考指标, 但其过表达可为患者选取化疗药物提供一定的参考依据.

由于肿瘤细胞中TS过表达, 导致肿瘤细胞对化疗药物敏感度下降, 化疗有效率不理想. 近年来关于逆转肿瘤细胞多耐药作用的研究引起了人们的关注. Wilson等^[13]和Miyahara等^[14]分别

在培美曲塞, 5-FU等耐药研究中证实了脱氧鸟苷三磷酸酶(dUTPase)抑制剂在逆转TS靶向化疗药物中的作用. 抑制mTOR在逆转肿瘤细胞株耐药性的有效性在胃癌, 非小细胞肺癌^[15]等肿瘤中也得到了证实. Di Cresce等^[16]的研究中发现肿瘤细胞内联合转染特异性的TS siRNA和TK1/TK2 siRNA后能逆转肿瘤细胞的耐药性. Nabeya等^[17]最新研究认为肿瘤细胞对5-FU化疗敏感性和TS-FdUMP复合物有关, 而和TS蛋白的浓度没有关系, 钙蛋白酶可以降低TS-FdUMP的浓度. 因此, 相关的钙蛋白酶抑制剂将在未来的临床化疗中发挥巨大作用. 上述研究在逆转TS介导的多耐药中, 应用的一些新的逆转思路: dUTPase抑制剂、mTOR抑制剂、钙蛋白酶抑制剂等, 而非一些如siRNA、反义寡核苷酸、酶催化下的激活治疗法等经典逆转方法. 逆转肿瘤细胞多耐药作用的研究方向将更多, TS的作用将更明确.

肿瘤易感基因BRCA-1是重要的肿瘤抑制基因^[18], 定位于染色体17q21, 编码一个包含锌指结构由1863个氨基酸残基构成的蛋白质. 大量实验结果表明BRCA1蛋白有抑制肿瘤生长的作用, BRCA1蛋白不仅参与细胞周期调控、DNA损伤修复、基因转录及细胞凋亡等多种重要细胞活动, 而且在维持基因组稳定性中起重要作用^[19-22]. 当BRCA1基因发生基因突变使其蛋白质表达结构异常或表达水平下降, 或者由于其他原因导致BRCA-1蛋白表达减少时, 其抑制功能消失或减弱, 从而导致细胞恶变或肿瘤的发生^[23]. 本研究表明BRCA1在胃癌组织中阳性率为55.69%(37/246), BRCA1蛋白表达与患者性别、年龄、肿瘤部位、TNM分期、分化程度远处转移无相关性, 而与浸润深度($P < 0.01$)和TNM分期($P < 0.05$)相关. 陈永宏等^[24]通过检测61例胃癌组织与正常组织中BRCA1的表达, 发现胃癌组织中BRCA1蛋白表达率比正常组织表达率显著降低. 这提示BRCA1在肿瘤中的表达可能肿瘤的侵袭性及患者的预后相关. 有研究表明^[25,26]BRCA1甲基化与胃癌形成有关, 此外, Chen等^[27]研究显示BRCA1基因微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)与杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)与胃癌的TNM分期有密切相关, BRCA1基因LOH在胃癌TNM I-II期病例中的阳性率低于TNM III-IV期病例, 而BRCA1基因MSI在胃癌TNM I-II期病例中的阳

■应用要点

本文采用免疫组织化学的方法检测TS和BRCA1蛋白在胃癌组织中的表达, 探讨TS和BRCA1与胃癌临床病理参数及预后的相关性.

同行评价

本文以免疫组织化学研究胃癌组织中TS和BRCA1的过表达,探讨其与胃癌患者临床病理参数间的相关性,并从肿瘤靶基因多药耐药角度探讨其临床意义,有较好的科学意义,研究数据充分,统计学方法准确,图片质量较高,具有一定指导意义。

性率远高于TNM III-IV期病例,但两者与淋巴结转移、组织学类型或肿瘤分化没有明显关系。Hu等^[28]的研究发现,正常胃黏膜的BRCA1蛋白主要在细胞核内表达,而癌前病变和胃癌的病例在细胞浆内BRCA1蛋白的表达明显。这种癌前病变和胃癌中BRCA1的异位表达和其他端粒蛋白TIN2、TRF1、TRF2、TERT、Ku70的过表达共同作用,缩短了端粒长度,可能有利于胃癌的多阶段癌变。

铂类药物(顺铂和草酸铂)是目前胃癌化疗常用的药物之一。铂类药物进入肿瘤细胞后与DNA结合,形成Pt-DNA复合物,导致DNA的链间或链内交链,引起DNA复制障碍,从而抑制肿瘤细胞分裂。而BRCA1可通过多种复合物参与DNA修复,从而影响顺铂的耐药性。Shim等^[29]研究发现,在200例应用紫杉烷和顺铂治疗的患者中,BRCA1 TT纯合子突变能显著延长患者总体的生存率和存活期,而BRCA1 TT这个基因型可能适度成为进展期胃癌的预后标志。

将本研究中TS蛋白和BRCA1蛋白表达进行相关性检验分析发现,TS蛋白的表达和BRCA1蛋白表达呈相关性($P<0.01$, Pearson列联系数 $C=0.2472$),关于TS蛋白和BRCA1蛋白表达的相关性研究尚未见相关文献报道,其具体机制有待进一步阐明。

总之,胃癌是全球高发的肿瘤之一,胃癌的药物治疗及手术预后的预测成为目前刻不容缓的任务。虽然本实验中TS与各项病理参数间都无相关性,并且大量研究表明TS蛋白表达水平目前还不能预测胃癌治疗的预后状况,但是肿瘤细胞中TS过表达将会导致肿瘤细胞对化疗药物敏感度下降,化疗有效率不理想。所以逆转TS介导的多耐药作用可能会是将来关于TS研究的热点。本实验中BRCA1与胃癌浸润深度($P<0.01$)和TNM分期($P<0.05$)相关,通过检测BRCA1的表达情况可用于指导胃癌的个体化治疗以及生存期的预测。明确BRCA1的致癌机制以适应肿瘤治疗的需要,将成为今后值得进一步深入研究的问题。

参考文献

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078 DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74]
- Kuniyasu T, Nakamura T, Tabuchi Y, Kuroda Y. Immunohistochemical evaluation of thymidylate synthase in gastric carcinoma using a new polyclonal antibody: the clinical role of thymidylate synthase

as a prognostic indicator and its therapeutic usefulness. *Cancer* 1998; 83: 1300-1306 [PMID: 9762929]

- Lee KH, Hur HS, Im SA, Lee J, Kim HP, Yoon YK, Han SW, Song SH, Oh DY, Kim TY, Bang YJ. RAD001 shows activity against gastric cancer cells and overcomes 5-FU resistance by downregulating thymidylate synthase. *Cancer Lett* 2010; 299: 22-28 [PMID: 20727673 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.07.020]
- 余之刚, 张强, 贾红英, 王建新. 胸苷酸合成酶的表达及其与胃癌的相关性研究. *中华胃肠外科杂志* 2003; 6: 259-262
- 华东, 黄朝晖, 邓建忠, 茆勇. 胃癌组织中胸苷酸合成酶、胸苷磷酸化酶mRNA表达及其临床意义. *中国癌症杂志* 2007; 17: 766-769
- Hu HB, Kuang L, Zeng XM, Li B, Liu EY, Zhong MZ. Predictive value of thymidylate synthase expression in gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 261-267 [PMID: 22502681 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.1.261]
- Tanaka K, Saigusa S, Toiyama Y, Koike Y, Okugawa Y, Yokoe T, Inoue Y, Kobayashi M, Miki C, Kusunoki M. TS and DPD mRNA levels on formalin-fixed paraffin-embedded specimens as predictors for distant recurrence of rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *J Surg Oncol* 2012; 105: 529-534 [PMID: 22006578]
- Shimokawa H, Uramoto H, Onitsuka T, Iwata T, Nakagawa M, Ono K, Hanagiri T. TS expression predicts postoperative recurrence in adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2011; 72: 360-364 [PMID: 20970877 DOI: 10.1016/j.lungcan.2010]
- Kwon HC, Roh MS, Oh SY, Kim SH, Kim MC, Kim JS, Kim HJ. Prognostic value of expression of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase P1 for 5-fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 504-509 [PMID: 17322540]
- Jeong SH, Han JH, Kim JH, Ahn MS, Hwang YH, Lee HW, Kang SY, Park JS, Choi JH, Lee KJ, Sheen SS, Lim HY. Bax predicts outcome in gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin palliative chemotherapy. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 131-138 [PMID: 20503071 DOI: 10.1007/s10620-010-1280-8]
- Kim KH, Kwon HC, Oh SY, Kim SH, Lee S, Kwon KA, Jang JS, Kim MC, Kim SJ, Kim HJ. Clinicopathologic significance of ERCC1, thymidylate synthase and glutathione S-transferase P1 expression for advanced gastric cancer patients receiving adjuvant 5-FU and cisplatin chemotherapy. *Biomarkers* 2011; 16: 74-82 [PMID: 21133646 DOI: 10.3109/1354750X.2010.533284]
- Brücher BL, Keller G, Werner M, Müller U, Lassmann S, Cabras AD, Fend F, Busch R, Stein H, Allescher HD, Molls M, Siewert JR, Höfler H, Specht K. Using Q-RT-PCR to measure cyclin D1, TS, TP, DPD, and Her-2/neu as predictors for response, survival, and recurrence in patients with esophageal squamous cell carcinoma following radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 69-77 [PMID: 18704459]
- Wilson PM, LaBonte MJ, Lenz HJ, Mack PC, Ladner RD. Inhibition of dUTPase induces synthetic lethality with thymidylate synthase-targeted therapies in non-small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 616-628 [PMID: 22172489 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0781]

- 14 Miyahara S, Miyakoshi H, Yokogawa T, Chong KT, Taguchi J, Muto T, Endoh K, Yano W, Wakasa T, Ueno H, Takao Y, Fujioka A, Hashimoto A, Itou K, Yamamura K, Nomura M, Nagasawa H, Shuto S, Fukuoka M. Discovery of a novel class of potent human deoxyuridine triphosphatase inhibitors remarkably enhancing the antitumor activity of thymidylate synthase inhibitors. *J Med Chem* 2012; 55: 2970-2980 [PMID: 22339362 DOI: 10.1021/jm201628y]
- 15 Markova B, Hähnel PS, Kasper S, Herbertz S, Schuler M, Breitenbuecher F. Pharmacologic inhibition of mTOR antagonizes the cytotoxic activity of pemetrexed in non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 545-554 [PMID: 22203472]
- 16 Di Cresce C, Figueredo R, Ferguson PJ, Vincent MD, Koropatnick J. Combining small interfering RNAs targeting thymidylate synthase and thymidine kinase 1 or 2 sensitizes human tumor cells to 5-fluorodeoxyuridine and pemetrexed. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338: 952-963 [PMID: 21673071 DOI: 10.1124/jpet.111.183178]
- 17 Nabeya Y, Suzuki T, Furuya A, Koide N, Ohkoshi M, Takiguchi M, Ochiai T, Matsubara H, Hiwasa T. Calpain regulates thymidylate synthase-5-fluorodUMP complex levels associated with response to 5-fluorouracil in gastric cancer cells. *Cancer Sci* 2011; 102: 1509-1515 [PMID: 21561529 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01978.x]
- 18 Jhanwar-Uniyal M. BRCA1 in cancer, cell cycle and genomic stability. *Front Biosci* 2003; 8: s1107-s1117 [PMID: 12957814 DOI: 10.2741/1131]
- 19 Deng CX. BRCA1: cell cycle checkpoint, genetic instability, DNA damage response and cancer evolution. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: 1416-1426 [PMID: 16522651 DOI: 10.1093/nar/gkl010]
- 20 De Siervi A, De Luca P, Byun JS, Di LJ, Fufa T, Haggerty CM, Vazquez E, Moiola C, Longo DL, Gardner K. Transcriptional autoregulation by BRCA1. *Cancer Res* 2010; 70: 532-542 [PMID: 20068145 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1477]
- 21 Morris JR, Boutell C, Keppler M, Densham R, Weekes D, Alamshah A, Butler L, Galanty Y, Pangon L, Kiuchi T, Ng T, Solomon E. The SUMO modification pathway is involved in the BRCA1 response to genotoxic stress. *Nature* 2009; 462: 886-890 [PMID: 20016594 DOI: 10.1038/nature08593]
- 22 Ciechanover A. Intracellular protein degradation: from a vague idea thru the lysosome and the ubiquitin-proteasome system and onto human diseases and drug targeting. *Exp Biol Med* (Maywood) 2006; 231: 1197-1211 [PMID: 16816126]
- 23 Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. *Nature* 2000; 408: 429-432 [PMID: 11100717]
- 24 陈永宏, 陈一民, 廖晓丹. BRCA1在胃癌组织中的表达. *中国医学创新* 2010; 7: 61-62
- 25 Zavala G L, Luengo J V, Ossandón C F, Riquelme S E, Backhouse E C, Palma V M, Argandoña C J, Cumsille MA, Corvalán R A. [Hierarchical clustering analysis to detect associations between clinical and pathological features of gastric tumors and hypermethylation of suppressor genes]. *Rev Med Chil* 2007; 135: 17-25 [PMID: 17369979]
- 26 Bernal C, Vargas M, Ossandón F, Santibáñez E, Urrutia J, Luengo V, Zavala LF, Backhouse C, Palma M, Argandoña J, Aguayo F, Corvalán A. DNA methylation profile in diffuse type gastric cancer: evidence for hypermethylation of the BRCA1 promoter region in early-onset gastric carcinogenesis. *Biol Res* 2008; 41: 303-315 [PMID: 19399343]
- 27 Chen XR, Zhang WZ, Lin XQ, Wang JW. Genetic instability of BRCA1 gene at locus D17S855 is related to clinicopathological behaviors of gastric cancer from Chinese population. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4246-4249 [PMID: 16830385]
- 28 Hu H, Zhang Y, Zou M, Yang S, Liang XQ. Expression of TRF1, TRF2, TIN2, TERT, KU70, and BRCA1 proteins is associated with telomere shortening and may contribute to multistage carcinogenesis of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1407-1414 [PMID: 20127252 DOI: 10.1007/s00432-010-0795-x]
- 29 Shim HJ, Yun JY, Hwang JE, Bae WK, Cho SH, Lee JH, Kim HN, Shin MH, Kweon SS, Lee JH, Kim HJ, Chung IJ. BRCA1 and XRCC1 polymorphisms associated with survival in advanced gastric cancer treated with taxane and cisplatin. *Cancer Sci* 2010; 101: 1247-1254 [PMID: 20331623 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01514.x]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



TAZ蛋白在胃癌组织中的表达及其临床意义

李远航

■背景资料

分子靶向治疗也是近年研究的热点,因此筛选有效的靶向分子及其在胃癌中作用机制的研究就变得尤为重要。已有研究表明TAZ的异常表达在多种肿瘤发生发展起着重要作用。

李远航, 辽宁省肿瘤医院肿瘤内科 辽宁省沈阳市 110001
李远航, 副主任医师, 主要从事各种恶性肿瘤的内科治疗。
作者贡献分布: 本文由李远航独立完成课题设计、实验操作及论文撰写。
通讯作者: 李远航, 副主任医师, 110001, 辽宁省沈阳市大东区小河沿路44号, 辽宁省肿瘤医院肿瘤内科。li_yuanhang@sohu.com
收稿日期: 2013-03-20 修回日期: 2013-04-20
接受日期: 2013-04-27 在线出版日期: 2013-05-28

Clinical significance of expression of TAZ protein in gastric cancer

Yuan-Hang Li

Yuan-Hang Li, Department of Medical Oncology, Liaoning Provincial Cancer Hospital, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Yuan-Hang Li, Associate Chief Physician, Department of Medical Oncology, Liaoning Provincial Cancer Hospital, 44 Xiaoheyuan Road, Dadong District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. li_yuanhang@sohu.com

Received: 2013-03-20 Revised: 2013-04-20

Accepted: 2013-04-27 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of TAZ and β -catenin in gastric cancer and to analyze their correlation with the clinicopathological features of gastric cancer.

METHODS: Immunohistochemical method was used to detect the expression of TAZ and β -catenin in 129 gastric carcinoma specimens and matched normal colorectal mucosal specimens.

RESULTS: The positive rate of TAZ expression was significantly higher in chronic atrophic gastritis (66.67%), intestinal metaplasia (69.57%), dysplasia (71.88%) and gastric carcinoma (75.19%) than in normal gastric mucosa (20.93%). The positive rates of β -catenin expression was significantly higher in chronic atrophic gastritis (62.96%), intestinal metaplasia (73.91%), dysplasia (65.63%) and gastric carcinoma (65.89%) than in normal gastric mucosa (24.81%). The expression of TAZ was correlated with histological

classification ($P < 0.05$), Lauren's classification ($P < 0.01$), lymph node metastasis ($P < 0.01$), invasion depth ($P < 0.01$), and distant metastasis ($P < 0.05$). The expression of β -catenin was correlated with lymph node metastasis ($P < 0.05$), invasion depth ($P < 0.01$), and distant metastasis ($P < 0.05$). The expression of TAZ protein was significantly positively correlated with that of β -catenin protein ($r = 0.246$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Up-regulated expression of TAZ and β -catenin may be synergistically involved in the growth, invasion and metastasis of gastric cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; TAZ/WWTR1; β -catenin

Li YH. Clinical significance of expression of TAZ protein in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1428-1431 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1428.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1428>

摘要

目的: 观察TAZ蛋白在正常胃黏膜、癌前病变及胃癌组织中的表达,分析其与胃癌临床病理因素的关系及意义。

方法: 应用免疫组织化学方法检测129例胃癌组织及其配对的正常组织中TAZ和 β -catenin蛋白的表达。

结果: TAZ蛋白在慢性萎缩性胃炎(66.67%)、肠上皮化生(69.57%)、异型增生(71.88%)和胃癌组织(75.19%)中表达的阳性率均显著高于正常胃黏膜(20.93%); β -catenin蛋白在慢性萎缩性胃炎(62.96%)、肠上皮化生(73.91%)、异型增生(65.63%)和胃癌组织(65.89%)中表达的阳性率均显著高于正常胃黏膜(24.81%); 胃癌中TAZ蛋白表达上调与管状腺癌分化程度($P < 0.05$)、Lauren分型($P < 0.01$)、浸润深度($P < 0.01$)、淋巴结转移($P < 0.01$)、远处转移($P < 0.05$)相关; β -catenin表达上调与浸润深度($P < 0.01$)、淋巴结转移($P < 0.05$)、远处转移

■同行评议者

杜群, 副研究员, 广州中医药大学脾胃研究所药理室; 杜雅菊, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

($P<0.05$)相关; TAZ和 β -catenin蛋白表达成正相关($r=0.246, P<0.01$).

结论: 胃癌中TAZ和 β -catenin可能协同参与胃癌的发生发展及侵袭转移过程.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 胃癌; 具有PDZ结合域的转录共刺激因子; β 连环蛋白

核心提示: 本研究中采用免疫组织化学方法检测胃癌组织中TAZ蛋白与 β -catenin蛋白的表达, 研究其与临床病理资料的关系意义重大.

李远航. TAZ蛋白在胃癌组织中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1428-1431 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1428.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1428>

0 引言

具有PDZ结合域的转录共刺激因子TAZ/WWTR1 (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif/WW-domain containing transcription regulator 1)蛋白作为Hippo通路重要的信号传导效应分子, 其异常表达与肿瘤发生发展密切相关, 研究发现在小细胞肺癌、乳腺癌、甲状腺癌中, 作为致癌分子参与肿瘤的发生、发展. β -catenin是Wnt信号传导通路的核心分子, 与肿瘤的发生与转移有重要关系. 越来越多的研究发现hippo信号通路与Wnt信号通路, 在肿瘤发生、侵袭及转移过程中协同发挥作用. 本研究中采用免疫组织化学方法检测胃癌组织中TAZ蛋白与 β -catenin蛋白的表达, 研究其与临床病理资料的关系及意义.

1 材料和方法

1.1 材料 收集辽宁省肿瘤医院2007-01/2011-06肿瘤外科手术切除的129例胃癌标本及其配对的正常胃黏膜组织129例, 慢性萎缩性胃炎27例, 肠上皮化生23例, 异型增生32例. 其中男92例, 女37例; 年龄30-75岁, 中位年龄55岁. WHO组织病理学分期: 乳头状腺癌7例, 高分化管状腺癌23, 中分化管状腺癌39例, 低分化腺癌37例, 未分化癌5例, 黏液腺癌10例, 印戒细胞癌8例. 兔抗人 β -catenin多克隆抗体购自美国BD公司; 通用型二部法免疫组织化学检测试剂盒和DAB显色试剂购自北京中杉金桥公司.

1.2 方法 所有病例构建在3个组织芯片蜡块中,

连续切片备用. 兔抗人TAZ抗体工作浓度1:200, 兔抗人 β -catenin多克隆抗体购自美国BD公司, 工作浓度1:500. PV9000通用型二部法免疫组织化学检测按照产品说明书进行, PBS代替一抗作为阴性对照. 结果判定: TAZ定位于细胞浆和细胞核, β -catenin蛋白在细胞浆呈现清晰棕黄色特异性免疫反应颗粒为阳性细胞. 随机选择2个高倍镜视野, 计数200个细胞, 阳性细胞占计数同类细胞百分率 $<10\%$ 为0分, $10\%-25\%$ 为1分, $26\%-50\%$ 为2分, $51\%-75\%$ 为3分, $>75\%$ 为4分. 染色强度以阳性细胞呈色反应为准: 无特异着色为0分, 浅黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分; 然后按染色强度和阳性细胞所占的百分比的积分值的乘积将结果分为: 0-4分为阴性(-); 5-12分为阳性(+).

统计学处理 采用 χ^2 检验及Kendall's tau-b相关分析, 采用SPSS17.0统计学软件进行分析处理. $P<0.05$ 视为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 TAZ在正常胃黏膜、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生及胃癌中的表达 TAZ蛋白在慢性萎缩性胃炎(66.67%)、肠上皮化生(69.57%)、异型增生(71.88%)和胃癌组织(75.19%)中表达的阳性率均显著高于正常胃黏膜(20.93%)($P<0.05$). TAZ的阳性表达率在慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生及胃癌各组之间差异均未见统计学差异($P>0.05$, 表1).

2.2 β -catenin在正常胃黏膜、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生及胃癌中的表达 β -catenin蛋白在慢性萎缩性胃炎(62.96%)、肠上皮化生(73.91%)、异型增生(65.63%)和胃癌组织(65.89%)中表达的阳性率均显著高于正常胃黏膜(24.81%)($P<0.05$). TAZ的阳性表达率在慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生及胃癌各组之间差异均未见统计学差异(表2).

2.3 TAZ和 β -catenin蛋白表达与胃癌临床病理因素的关系 胃癌中TAZ蛋白表达与WHO组织学分型, Lauren分型、浸润深度、淋巴结转移、远处转移相关, 其中低分化腺癌(86.48%)高于高中分化管状腺癌(56.52%, 64.10), 弥漫性胃癌(88.00%)高于肠型胃癌(60.87%), 透浆膜组(87.50%)高于未透浆膜(59.65%), 淋巴结转移(81.05%)高于未转移(58.82%), 远处转移(84.44%)高于未转移(70.23%); β -catenin与浸润深度、淋巴结转移、远处转移相关, 透浆膜

■ 相关报道

TAZ在小细胞肺癌、乳腺癌、甲状腺癌、结肠癌中, 作为致癌分子参与肿瘤的发生、发展. TAZ参与肿瘤细胞上皮间质转化及侵袭转移过程.

■ 创新盘点

本研究发现TAZ的异常表达与胃癌临床病理因素的关系, 为分子靶向治疗提供了新靶点.

■应用要点

TAZ蛋白可能是潜在的胃癌治疗靶点。

表 1 TAZ在正常胃黏膜、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生及胃癌中的表达

分组	<i>n</i>	阳性数(<i>n</i>)	阳性率(%)
正常胃黏膜	129	27	20.93
慢性萎缩性胃炎	27	18 ^b	66.67 ^b
肠上皮化生	23	16 ^b	69.57 ^b
异型增生	32	23 ^b	71.88 ^b
胃癌	129	97 ^b	75.19 ^b

^b*P*<0.01 vs 正常胃黏膜组。

表 3 TAZ和β-catenin蛋白表达与胃癌临床病理因素的关系(*n* (%))

分组	<i>n</i>	TAZ阳性	β-catenin阳性
性别			
女	37	28(75.68)	24(64.86)
男	92	71(77.17)	61(66.30)
年龄(岁)			
≤55	65	48(73.85)	41(63.08)
>55	64	49(76.56)	44(68.75)
WHO's 组织学分型			
乳头状腺癌	7	4(57.14)	4(57.14)
高分化管状腺癌	23	13(56.52)	12(52.17)
中分化管状腺癌	39	25(64.10)	26(66.67)
低分化腺癌	37	32(86.48) ^a	27(72.97)
未分化癌	5	5(100)	4(80.00)
黏液腺癌	10	9(90.00)	7(70.00)
印戒细胞癌	8	7(87.50)	5(62.50)
Lauren分型			
肠型胃癌	69	42(60.87)	42(60.87)
弥漫型胃癌	50	44(88.00) ^b	36(72.00)
混合型胃癌	10	9(90.00)	7(70.00)
浸润深度			
未及浆膜	57	34(59.65)	30(52.63)
透浆膜	72	63(87.50) ^b	55(76.39) ^b
淋巴结转移			
无	34	20(58.82)	17(50.00)
有	95	77(81.05) ^b	68(71.58) ^a
远处转移			
无	84	59(70.23)	50(59.52)
有	45	38(84.44) ^a	35(77.78) ^a

^a*P*<0.05 vs 高分化管状腺癌+中分化管状腺癌; ^b*P*<0.01 vs 肠型胃癌。

组(76.39%)高于未透浆膜(52.63%), 淋巴结转移组(71.58%)高于未转移组(50%), 远处转移组(77.78%)高于未转移组(59.52%), 表3。

2.4 胃癌组织中TAZ和β-catenin蛋白表达相关性分析 在129例胃癌组织中TAZ和β-catenin蛋白表达成正相关(*r* = 0.246, *P*<0.01, 表4)。

表 2 β-catenin在正常胃黏膜、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生及胃癌中的表达

分组	<i>n</i>	阳性数(<i>n</i>)	阳性率(%)
正常胃黏膜	129	32	24.81
慢性萎缩性胃炎	27	17 ^b	62.96 ^b
肠上皮化生	23	17 ^b	73.91 ^b
异型增生	32	21 ^b	65.63 ^b
胃癌	129	85 ^b	65.89 ^b

^b*P*<0.01 vs 正常胃黏膜组。

表 4 胃癌组织中TAZ和β-catenin蛋白表达的关系(*n*)

TAZ表达	β-catenin表达		合计
	阴性	阳性	
阴性	21	11	32
阳性	23	74	97
合计	44	85	129

r = 0.246, *P*<0.01

3 讨论

TAZ蛋白也被称作WWTR-1, 首次被证实为14-3-3结合蛋白, 序列分析与YAP蛋白同源, 是Hippo信号传导通路重要的信号传导分子, 参与器官发育、干细胞分化和肿瘤发展等生物学功能^[1,2]。β-catenin是经典Wnt信号通路重要的核效应分子, 参与肿瘤细胞上皮间质转化及侵袭转移过程^[3]。研究^[4]发现, 61例乳头状甲状腺癌中TAZ mRNA表达水平明显高于正常组织, 免疫组织化学亦证实TAZ蛋白的表达增加。RAS/RAF/MEK/ERK信号通路增加TAZ的表达, 甲状腺癌细胞中过表达TAZ, 增加其生长优势, 诱导上皮间质转化。乳腺癌细胞系MCF10A中过表达TAZ改变细胞形态特征, 促进细胞的侵袭转移。在MCF7和Hs578T细胞中RNA干扰敲出TAZ降低细胞迁移侵袭, 还影响细胞克隆形成能力。此外, TAZ在20%乳腺癌标本中表达增加^[5], 可能是TEADs参与介导TAZ的核转录功能, 促进肿瘤恶性转化^[6]。TAZ蛋白在结肠癌细胞系中具有癌基因的功能, 慢病毒siRNA敲出TAZ明显降低其细胞增殖活性和克隆形成能力, 以及移植瘤生长^[7,8]。非小细胞肺癌中TAZ表达率66.8%(121/181), 定位于细胞核和细胞浆。TAZ表达与分化程度, 肿瘤大小, 淋巴结转移, 远处转移相关, 瘤内血管浸润和胸壁浸润相关, 表达降低与总生存率和无病生存期相关。TAZ表达是可切除非小细胞肺癌重要的预后因素^[9]。Zhou等^[10]及周建宏等^[11]

发现TAZ是非小细胞肺癌发生中重要的癌基因。Wei等^[12]发现TAZ过表达与舌鳞状上皮癌肿瘤大小,病理学分级及不良预后相关。我们的实验发现TAZ蛋白在胃癌肿瘤组织中的表达明显升高,与淋巴结转移,浸润深度和远处转移临床病理因素相关,说明TAZ蛋白在胃癌的生长、侵袭转移过程中发挥重要作用。

TAZ的活性和核移位受ZO-1和ZO-2负性调节,影响肿瘤细胞增殖凋亡、上皮间质转化和迁移^[13]。Wnt信号缺失时,APC/Axin/GSK3降解复合体维持TAZ低表达,TAZ的降解依赖于GSK3磷酸化的 β -catenin将泛素蛋白连接酶b-TrCP与TAZ结合,当Wnt信号激活可以稳定TAZ。TAZ的激活参与Wnt信号传导通路,介导Wnt生物效应^[14,15]。还有研究发现^[16]过表达TAZ增加 β -catenin的表达,hippo通路激活通过磷酸化Yap及TAZ,抑制 β -catenin稳定性及核转录活性。本实验中 β -catenin表达与淋巴结转移、浸润深度和远处转移临床病理因素相关,而且 β -catenin与TAZ表达成正相关,两者可能相互协作共同参与胃癌侵袭转移的过程。

4 参考文献

- 1 Kanai F, Marignani PA, Sarbassova D, Yagi R, Hall RA, Donowitz M, Hisaminato A, Fujiwara T, Ito Y, Cantley LC, Yaffe MB. TAZ: a novel transcriptional co-activator regulated by interactions with 14-3-3 and PDZ domain proteins. *EMBO J* 2000; 19: 6778-6791 [PMID: 11118213 DOI: 10.1093/emboj/19.24.6778]
- 2 Sudol M, Bork P, Einbond A, Kastury K, Druck T, Negrini M, Huebner K, Lehman D. Characterization of the mammalian YAP (Yes-associated protein) gene and its role in defining a novel protein module, the WW domain. *J Biol Chem* 1995; 270: 14733-14741 [PMID: 7782338 DOI: 10.1074/jbc.270.24.14733]
- 3 Valenta T, Hausmann G, Basler K. The many faces and functions of β -catenin. *EMBO J* 2012; 31: 2714-2736 [PMID: 22617422 DOI: 10.1038/emboj.2012.150]
- 4 de Cristofaro T, Di Palma T, Ferraro A, Corrado A, Lucci V, Franco R, Fusco A, Zannini M. TAZ/WWTR1 is overexpressed in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 926-933 [PMID: 21131195 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.11.008]
- 5 Chan SW, Lim CJ, Guo K, Ng CP, Lee I, Hunziker W, Zeng Q, Hong W. A role for TAZ in migration, invasion, and tumorigenesis of breast cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68: 2592-2598 [PMID: 18413727 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2696]
- 6 Chan SW, Lim CJ, Loo LS, Chong YF, Huang C, Hong W. TEADs mediate nuclear retention of TAZ to promote oncogenic transformation. *J Biol Chem* 2009; 284: 14347-14358 [PMID: 19324876 DOI: 10.1074/jbc.M901568200]
- 7 Pan J, Li S, Chi P, Xu Z, Lu X, Huang Y. Lentivirus-mediated RNA interference targeting WWTR1 in human colorectal cancer cells inhibits cell proliferation in vitro and tumor growth in vivo. *Oncol Rep* 2012; 28: 179-185 [PMID: 22470139 DOI: 10.3892/or.2012.1751]
- 8 Yuen HF, McCrudden CM, Huang YH, Tham JM, Zhang X, Zeng Q, Zhang SD, Hong W. TAZ expression as a prognostic indicator in colorectal cancer. *PLoS One* 2013; 8: e54211 [PMID: 23372686 DOI: 10.1371/journal.pone.0054211]
- 9 Xie M, Zhang L, He CS, Hou JH, Lin SX, Hu ZH, Xu F, Zhao HY. Prognostic significance of TAZ expression in resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 799-807 [PMID: 22481233 DOI: 10.1097/JTO.0b013e318248240b]
- 10 Zhou Z, Hao Y, Liu N, Raptis L, Tsao MS, Yang X. TAZ is a novel oncogene in non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2011; 30: 2181-2186 [PMID: 21258416 DOI: 10.1038/ncr.2010.606]
- 11 周建宏, 王平, 朱超男, 沈涛, 陈新隆, 彭俊. TAZ在非小细胞肺癌组织中的表达及其临床意义. *中国癌症杂志* 2012; 2: 200-204
- 12 Wei Z, Wang Y, Li Z, Yuan C, Zhang W, Wang D, Ye J, Jiang H, Wu Y, Cheng J. Overexpression of Hippo pathway effector TAZ in tongue squamous cell carcinoma: correlation with clinicopathological features and patients' prognosis. *J Oral Pathol Med* 2013 Mar 29 [Epub ahead of print] [PMID: 23551691 DOI: 10.1111/jop.12062]
- 13 Remue E, Meerschaert K, Oka T, Boucherie C, Vandekerckhove J, Sudol M, Gettemans J. TAZ interacts with zonula occludens-1 and -2 proteins in a PDZ-1 dependent manner. *FEBS Lett* 2010; 584: 4175-4180 [PMID: 20850437 DOI: 10.1016/j.febslet.2010.09.020]
- 14 Azzolin L, Zanconato F, Bresolin S, Forcato M, Basso G, Bicciato S, Cordenonsi M, Piccolo S. Role of TAZ as mediator of Wnt signaling. *Cell* 2012; 151: 1443-1456 [PMID: 23245942 DOI: 10.1016/j.cell.2012.11.027]
- 15 Tsai BP, Hoverter NP, Waterman ML. Blending hippo and WNT: sharing messengers and regulation. *Cell* 2012; 151: 1401-1403 [PMID: 23260132 DOI: 10.1016/j.cell.2012.12.007]
- 16 Imajo M, Miyatake K, Imura A, Miyamoto A, Nishida E. A molecular mechanism that links Hippo signalling to the inhibition of Wnt/ β -catenin signalling. *EMBO J* 2012; 31: 1109-1122 [PMID: 22234184 DOI: 10.1038/emboj.2011.487]

同行评价

本文在寻找胃癌治疗的分子标志物研究具有重要的意义,具有一定指导价值。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



恩替卡韦联合苦参素治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎的荟萃分析

齐有涛, 左维泽

■背景资料

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 已经成为我国公共卫生的重大负担, 近年来尽管对于CHB的抗病毒治疗取得很大进展, 特别是随着恩替卡韦这一抗病毒能力强, 耐药率低的抗乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 药物在中国推广使用, 越来越多的乙肝患者病情得到控制, 然而总体来讲, 目前HBV治疗疗效尚不能令人满意。苦参素是我国研制的抗病毒药物, 多项临床试验证实苦参素具有抑制HBV复制的作用, 然而苦参素联合恩替卡韦是否具有协同作用值得进一步深入研究。

■同行评议者

白浪, 副教授, 四川大学华西医院感染性疾病中心; 杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

齐有涛, 石河子大学医学院 新疆维吾尔自治区石河子市 832000

左维泽, 石河子大学第一附属医院感染性疾病科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000

齐有涛, 在读硕士, 主要从事病毒性肝炎的治疗与临床研究。

作者贡献分布: 课题设计、文献检索及数据收集由齐有涛与左维泽完成; 论文撰写由齐有涛完成; 论文修改由左维泽完成。

通讯作者: 左维泽, 副教授, 硕士研究生导师, 832000, 新疆石河子市北二路32小区, 新疆石河子市石河子大学医学院第一附属医院感染性疾病科, zzw0604@qq.com

收稿日期: 2013-03-08 修回日期: 2013-04-08

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-28

Entecavir plus matrine vs entecavir monotherapy for HBeAg-positive chronic hepatitis B: A Meta-analysis

You-Tao Qi, Wei-Ze Zuo

You-Tao Qi, Medical School of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Wei-Ze Zuo, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Medical School of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Wei-Ze Zuo, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Medical School of Shihezi University, 32 Xiaoqu Beier Road, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. zzw0604@qq.com

Received: 2013-03-08 Revised: 2013-04-08

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To compare the efficacy of entecavir-matrine combination therapy versus entecavir monotherapy in the management of HBeAg-positive chronic hepatitis B in China.

METHODS: A computer-based search of relevant randomized controlled trials was performed. The pooled odds ratio and 95% confidence interval (CI) of outcome indicators were used to measure the magnitude of the efficacy. Meta-analysis was carried out using RevMan 5.2 software.

RESULTS: Ten trials including 765 patients

were identified. The combination therapy was remarkably more effective than monotherapy at the end of the treatment in terms of rates of HBV-DNA negative conversion (81.3% vs 66.5%, OR = 2.49, 95%CI: 1.70-3.66), HBeAg loss (52.3% vs 26.5%, OR = 3.27, 95%CI: 2.23-4.80), ALT normalization (88.4% vs 68.0%, OR = 3.62, 95%CI: 2.43-5.39) and HBeAg seroconversion (45.3% vs 23.2%, OR = 2.98, 95%CI: 2.00-4.44).

CONCLUSION: Entecavir-matrine combination therapy achieves superior efficacy with no increase in adverse effects as compared with entecavir monotherapy in the management of HBeAg-positive hepatitis B.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B; Chronic; Entecavir; Matrine; Meta-analysis

Qi YT, Zuo WZ. Entecavir plus matrine vs entecavir monotherapy for HBeAg-positive chronic hepatitis B: A Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1432-1436 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1432.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1432>

摘要

目的: 评价国内恩替卡韦联合苦参素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 的疗效与安全性。

方法: 检索国内2005-2012年公开发表的恩替卡韦联合苦参素与单用恩替卡韦比较治疗HBeAg阳性CHB的随机对照试验, 以比值比 (odds ratio, OR) 为效应量进行异质性检验和统计量合并分析。采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.2软件进行荟萃分析。

结果: 经筛选共纳入10项随机对照试验, 合计765例患者, 其中治疗组382例, 对照组383例。荟萃分析结果显示, 在治疗结束时, 治疗组血清HBV-DNA转阴率高于对照组 (81.3%

vs 66.5%, OR = 2.49, 95%CI: 1.70-3.66), 血清HBeAg转阴率高于对照组(52.3% vs 26.5%, OR = 3.27, 95%CI: 2.23-4.80), 丙氨酸转氨酶复常率高于对照组(88.4% vs 68.0%, OR = 3.62, 95%CI: 2.43-5.39), HBeAg血清转换率高于对照组(45.3% vs 23.2%, OR = 2.98, 95%CI: 2.00-4.44), 差异均有统计学意义($P < 0.01$).

结论: 恩替卡韦联合苦参素对HBeAg阳性CHB的抗病毒疗效显著优于恩替卡韦单用, 具有较好的安全性和耐受性.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 乙型肝炎; 慢性; 恩替卡韦; 苦参素; 荟萃分析

核心提示: 恩替卡韦联合苦参素对HBeAg阳性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B)的抗病毒疗效显著优于恩替卡韦单用, 具有较好的安全性和耐受性.

齐有涛, 左维泽. 恩替卡韦联合苦参素治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎的荟萃分析. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1432-1436
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1432.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1432>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是一个全球性的公共卫生健康问题, 全球约有20亿人曾感染过HBV, 其中3.5亿人为慢性HBV感染者^[1,2], 每年约有100万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化和肝细胞癌^[2]. 2005年, 恩替卡韦被美国食品和药品管理局批准用于治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB), 因其较好的抗病毒效能和理想的耐药性, 成为各指南中推荐使用的一线口服药物, 但其疗效仍不能令人满意^[1-3]. 近来, 我国学者开始尝试恩替卡韦联合苦参素治疗CHB并取得了较好的效果. 本研究就国内恩替卡韦与苦参素联合疗效公开发表的有关文献进行荟萃分析.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2005-2012国内公开发表的恩替卡韦联合苦参素治疗CHB相关论文及会议论文.

1.2 方法

1.2.1 检索策略: 检索范围包括中国期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库、中国科技期刊数据库(维普)、中国生物医学文献数据库及中国医院知识仓库会议论文全文数据库. 检索词包括: 恩替卡韦、苦参素、CHB、随机对

照试验. 限定检索词在篇名、关键词和摘要.

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)研究类型: 随机对照试验, 无论是否采用盲法及隐蔽分组; (2)研究对象: HBeAg阳性的CHB患者, 诊断标准符合2000年西安会议制定的《病毒性肝炎防治方案》^[4], 病程在6 mo以上; (3)干预措施: 治疗组为恩替卡韦与苦参素联合治疗; 对照组为恩替卡韦单药治疗. 疗程至少24 wk. 排除标准: (1)不符合纳入标准; (2)发表重复的文献或研究; (3)文献数据无法转换或无法获取全文; (4)合并有其他病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝炎、遗传性肝病等; (5)疑有或确诊为肝硬化、肝细胞癌者; (6)近期曾使用过抗病毒药物、免疫调节剂等中西药物.

1.2.3 疗效判定指标: 血清HBV-DNA转阴率(HBV-DNA水平低于检测值下限300 copies/mL)、血清HBeAg转阴率、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)复常率和HBeAg血清学转换率.

1.2.4 数据提取和文献质量评价: 由2名评价员采用统一量表(文献质量评价表和文献资料提取表)独立进行, 完成后进行交叉核对, 如有分歧通过讨论解决. 文献质量评价参照Cochrane Handbook 5.1.0^[5]关于随机对照试验质量评价标准: (1)随机方法是否正确; (2)是否进行分配隐藏; (3)是否实施盲法; (4)有无描述失访或退出; (5)如有失访或退出时, 有无采用意向性(intention-to-treat, ITT)分析. 所有质量评价标准均满足, 低风险偏倚, 评为A级; 一个或多个质量评价标准仅部分满足(或不清楚), 中度风险偏倚, 评为B级; 一个或多个质量评价标准都不满足(未使用或不正确), 高度风险偏倚, 评为C级.

统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.2软件进行统计学分析. 首先对纳入研究进行异质性检验, 若无异质性($P > 0.10$, $I^2 < 50\%$), 采用固定效应模型合并; 反之, 则采用随机效应模型, 并对其进行敏感性分析. 二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)作为系统评价指标, 区间估计采用95%可信区间(CI), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义. 采用倒漏斗图分析可能的发表偏倚.

2 结果

2.1 检索结果和质量评价 根据检索策略, 年限从2005-01/2012-12, 共检索到相关文献35篇, 文献来源主要是中国期刊全文数据库和维普数据库,

■研究前沿

目前普遍认为HBV的慢性感染是病毒和宿主机体免疫相互作用的结果, 机体免疫系统在控制病毒复制中发挥了至关重要的作用. 在恩替卡韦抗病毒的基础上, 加用具有抗病毒、免疫调节等作用的苦参素能否提高治疗效果, 值得探讨.

■相关报道

杨诗杰等对拉米夫定联合苦参素对CHB血清HBsAg的影响进行荟萃分析, 结果显示疗程为12 mo时联合组血清HBsAg转阴率优于拉米夫定单用, 且随着疗程的延长, 联合治疗组血清HBsAg转阴率的疗效有优于单用拉米夫定的趋势.

■创新盘点

本文采用荟萃分析的方法,从统计学角度系统分析了恩替卡韦联合苦参素与单用恩替卡韦比较治疗HBeAg阳性CHB的疗效,具有一定创新性,对临床使用苦参素抗病毒治疗提高循证医学依据。

表 1 纳入研究疗效判定指标的结果 (*n*)

纳入研究	年份	HBV-DNA转阴率		HBeAg转阴率		ALT复常率		HBeAg血清转换率	
		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
刘兴峰 ^[7]	2007	26/29	25/31	—	—	27/29	22/31	15/29	3/31
颜晶晓 ^[8]	2009	35/39	44/51	14/39	5/51	34/39	31/51	9/39	5/51
邵志林等 ^[9]	2010	40/48	28/44	39/48	26/44	38/48	33/44	33/48	21/44
邱明华 ^[10]	2011	18/20	17/20	—	—	20/20	20/20	17/20	11/20
尹蔚华等 ^[11]	2011	26/30	22/30	17/30	10/30	—	—	10/30	6/30
丁月荷 ^[12]	2011	32/35	26/30	14/35	5/30	33/35	24/30	—	—
张天晓等 ^[13]	2012	38/41	21/40	19/41	10/40	37/41	19/40	16/41	7/40
张小河等 ^[14]	2012	—	—	25/40	4/34	36/40	18/34	—	—
杨亦德等 ^[15]	2012	49/60	37/60	—	—	55/60	46/60	21/60	11/60
余建国等 ^[16]	2012	14/40	12/43	15/40	12/43	31/40	27/43	—	—
合计		278/342	232/349	143/273	72/272	311/352	240/353	121/267	64/276

表中数据为临床好转人数/总观察例数. HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎E抗原; ALT: 丙氨酸转氨酶。

表 2 治疗组和对照组各判定指标的荟萃分析

疗效判定指标	率(%)		异质性检验		合并效应量			
	治疗组	对照组	<i>P</i> 值	<i>I</i> ² 值(%)	OR值	95%CI	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
血清HBV DNA转阴率	81.3	66.5	0.43	0	2.49	1.70, 3.66	4.67	<0.01
血清HBeAg转阴率	52.3	26.5	0.23	27	3.27	2.23, 4.80	6.07	<0.01
转氨酶ALT复常率	88.4	68.0	0.15	34	3.62	2.43, 5.39	6.31	<0.01
HBeAg血清转换率	45.3	23.2	0.65	0	2.98	2.00, 4.44	5.37	<0.01

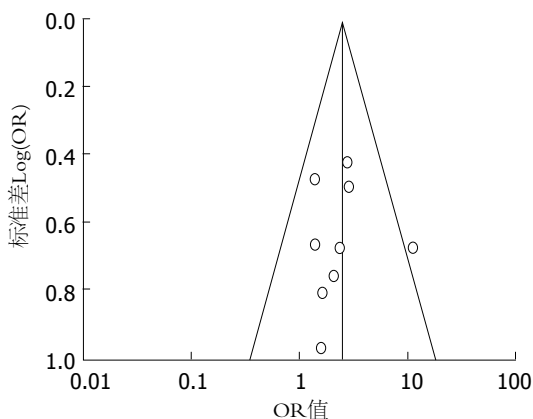


图 1 纳入研究的HBV-DNA转阴率漏斗图。

阅读文题排除无关和重复文献后,最后筛选出10篇^[6-15]符合纳入和排除标准的文献。入选研究共包括CHB患者765例(试验组382例,对照组383例),其中3项研究^[6,9,13]采用苦参素注射制剂,余研究均采用苦参素口服制剂。10篇文献均在文中提及“随机”但未进行详细描述;均未报道盲法及分配隐藏的情况;1篇^[7]有失访报道,但未进行ITT分析;均提及基线有可比性。质量评级

均为C级。10项研究的结果见表1。

2.2 统计分析结果 异质性检验结果显示各项研究间无异质性($P>0.10$, $I^2<50\%$),选择固定效应模型合并OR值,并计算合并OR值的95%CI。4个结局指标合并OR值的95%CI均不包括1, $P<0.01$,差异有统计学意义,认为恩替卡韦联合苦参素对HBeAg阳性CHB的抗病毒疗效显著优于恩替卡韦单用(表2)。

2.3 发表偏倚和敏感性分析 采用Cochrane图书馆推荐倒漏斗图识别发表偏倚,对纳入研究的HBV-DNA转阴率绘制倒漏斗图,倒漏斗图基本以中线为中心对称排列,表明发表偏倚小(图1)。对各疗效判定指标采用随机效应模型进行敏感性分析,前后两次结论均相同,表明分析结果稳定。

3 讨论

CHB治疗目的是减少或阻止失代偿肝硬化和原发性肝细胞癌的发生,提高生活质量,延长生存时间^[1-3],而有效的抑制病毒复制,使血清HBV-DNA水平持续低于检测值下限(<300 copies/mL)能降低疾病进展的风险^[16,17]。

恩替卡韦是一种有效的、选择性抑制病毒复制的环戊酰鸟嘌呤核苷类似物, 由Bristol-Myers Squibb公司研究开发. II、III期临床试验表明, 成人口服0.5 mg/d能有效的抑制HBV DNA复制, 无论HBeAg阳性或阴性的CHB, 疗效均优于拉米夫定^[18,19]; 对于肝功能失代偿期CHB患者, 每日口服1.0 mg治疗效果优于阿德福韦酯, 表现出较好的疗效和安全性^[20]; 对于初治的CHB患者连续治疗1、3、5年, 变异耐药检出率分别为0%、1.2%和1.2%^[21,22], 而对于耐拉米夫定的病毒突变患者仍有较好的疗效, 且每日口服剂量1.0 mg治疗效果要优于0.5 mg^[23]; 体外细胞实验未见线粒体毒性^[24], 虽有文献^[25]报道了恩替卡韦在治疗肝功能失代偿期CHB中出现了乳酸酸中毒病例, 但未服用恩替卡韦的肝功能失代偿患者亦会出现乳酸酸中毒^[26], 因此未有足够证据证明其是恩替卡韦所致. 尽管恩替卡韦较其他核苷(酸)类药物取得了较好的成绩, 但仍未满足CHB患者的医疗需求. 最新的研究发现, 恩替卡韦治疗CHB血清HBsAg转阴率欧美种族患者最高可达21%, 而亚裔种族患者仅为0.5%^[27]. 苦参素是从中药苦豆子或苦参中提取的有效成分, 主要成分是氧化苦参碱, 临床试验证实有直接抗病毒、免疫调节、抗纤维化、降酶、退黄的作用^[28,29]. 苦参素制剂是我国首创的治疗药物, 安全性好, 不良反应少而轻, 停药后随访6 mo有持久疗效^[28]. 在恩替卡韦治疗CHB的基础上加用苦参素能否提高患者血清病毒标志物转阴率, 值得探讨.

为此, 本研究收集了2005-2012年国内恩替卡韦联合苦参素治疗HBeAg阳性CHB的所有相关文献, 对治疗结束时的血清HBV-DNA转阴率、血清HBeAg转阴率、ALT复常率和HBeAg血清转换率4个指标进行了荟萃分析. 结果表明: (1)在恩替卡韦治疗HBeAg阳性CHB基础上加用苦参素制剂, 其疗效优于恩替卡韦单用, 两者有协同抗病毒作用; (2)联合方案使用安全方便, 具有良好的依从性和耐受性, 未出现因不良反应或实验室指标异常而终止治疗的病例, 有利于完成抗病毒治疗的规范疗程, 值得临床推广.

荟萃分析纳入较为严格的临床设计研究, 从不同地方不同人群汇集较多的病例来观察同一个问题, 采用较为客观的疗效判定指标, 使分析的结果更加真实可靠. 但荟萃分析结果的论证强度受制于纳入研究的质量. 本研究纳入的每篇文献样本量偏小, 且多数忽视了对失访、脱

落、混杂因素及ITT分析等方法学质量上的控制以及无法收集到很难发表的阴性结果的研究, 使得分析结果的质量受到一定程度的影响. 目前我国苦参素制剂有针剂和胶囊两种类型, 但两者在血清病毒标志物转阴和肝功复常上无显著性差异($P>0.05$)^[29]. 因此, 本研究未对其进行具体的分类. 本研究仅评价恩替卡韦联合苦参素治疗HBeAg阳性CHB近期疗效和安全性, 对于其远期随访疗效如何、延长疗程能否提高疗效、治疗HBeAg阴性CHB的疗效如何等, 尚待设计严谨的临床研究加以证实.

4 参考文献

- 1 Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ, Gane E, Locarnini S, Lim SG, Han KH, Amarapurkar D, Cooksley G, Jafri W, Mohamed R, Hou JL, Chuang WL, Lesmana AL, Sollano JD, Suh DJ, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-561 In press. [DOI: 10.1007/s12072-012-9365-4]
- 2 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]
- 3 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662 [PMID: 19714720 DOI: 10.1002/hep.23190]
- 4 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 324-329
- 5 Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. 2011-03. Available from: URL: <http://handbook.cochrane.org/>
- 6 刘兴峰, 张扬立, 宁小艳. 恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察. *华北煤炭医学院学报* 2007; 19: 256-258
- 7 颜晶晓. 恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型病毒性肝炎效果观察. *中国乡村医药* 2009; 16: 21
- 8 邵志林, 张炳煌. 恩替卡韦联合苦参素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效观察. *中国中西医结合消化杂志* 2010; 18: 92-94
- 9 邱明华. 苦参素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效观察. *实用临床医药杂志* 2010; 14: 41-44
- 10 尹蔚华, 倪慧慧. 恩替卡韦联合苦参素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效观察. *临床合理用药* 2011; 4: 60-61
- 11 丁月荷. 观察恩替卡韦联合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎的疗效. *中国临床药理学杂志* 2011; 27: 566-567
- 12 张天晓, 彭福江. 恩替卡韦联合苦参素片治疗慢性乙型肝炎41例疗效观察. *新中医* 2012; 44: 67-68
- 13 张小河, 庄建奖. 恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. *中国基层医药* 2012; 19: 531-532
- 14 杨亦德, 侯伟. 恩替卡韦联合苦参素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效分析. *中国现代医生* 2012; 50: 64-65
- 15 余建国, 郁宝华. 恩替卡韦联合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎40例临床观察. *山西医药杂志* 2012; 41: 1285-1286

■应用要点

恩替卡韦为新一代核苷(酸)类似物, 具有较强的抗病毒效能和理想的耐药性. 苦参素制剂是我国首创的治疗药物, 安全性好, 不良反应少而轻, 停药后随访6 mo有持久疗效. 两者有协同抗病毒作用, 安全有效, 值得临床推广.

■同行评价

本文从统计学角度分析恩替卡韦联合苦参素与单用恩替卡韦比较治疗HBeAg阳性CHB的疗效,研究方法合理,数据真实可信,具有一定创新性,为临床使用苦参素抗病毒治疗提供循证医学依据。

- 16 Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEAled. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 628-638 [PMID: 21323729 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06695.x]
- 17 Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, Su J, Hsiao CK, Wang LY, You SL, Lu SN, Chen CJ. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 141: 1240-1248, 1240-1248 [PMID: 21703214 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.036]
- 18 Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonno R, Ape-lian D. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-1010 [PMID: 16525137 DOI: 10.1056/NEJMoa051285]
- 19 Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonno R, Fernandes L. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011-1020 [PMID: 16525138 DOI: 10.1056/NEJMoa051287]
- 20 Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, Peng CY, Myers RP, Brown RS, Jeffers L, Tsai N, Bialkowska J, Tang S, Beebe S, Cooney E. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011; 54: 91-100 [PMID: 21503940 DOI: 10.1002/hep.24361]
- 21 Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1264-1271 [PMID: 21364549 DOI: 10.1038/ajg.2011.45]
- 22 Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, Wichroski MJ, Xu D, Yang J, Wilber RB, Colonno RJ. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; 49: 1503-1514 [PMID: 19280622 DOI: 10.1002/Hep.22841]
- 23 Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, Pastore G, Bacon BR, Poy-nard T, Joshi S, Kleszczewski KS, Thiry A, Rose RE, Colonno RJ, Hindes RG. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005; 129: 1198-1209 [PMID: 16230074 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.055]
- 24 Mazzucco CE, Hamatake RK, Colonno RJ, Tenney DJ. Entecavir for treatment of hepatitis B virus displays no in vitro mitochondrial toxicity or DNA polymerase gamma inhibition. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 598-605 [PMID: 18056280 DOI: 10.1128/AAC.01122-07]
- 25 Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, Sarrazin C. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009; 50: 2001-2006 [PMID: 19937695 DOI: 10.1002/hep.23346]
- 26 Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52: 176-182 [PMID: 20006394 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.007]
- 27 Lampertico P, Liaw YF. New perspectives in the therapy of chronic hepatitis B. *Gut* 2012; 61 Suppl 1: i18-i24 [PMID: 22504916 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302085]
- 28 于岩岩, 斯崇文, 曾争, 王勤环, 周霞秋, 张清波, 黄祖瑚, 张玲霞, 乔光彦. 苦参素制剂治疗慢性乙型肝炎的临床试验. *中华内科杂志* 2001; 40: 843-846
- 29 陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 万谟彬, 李成忠, 陈成伟, 傅青春, 王吉耀, 余为民, 蔡雄, 叶军, 周霞秋, 王晖, 巫善明, 唐美芳, 朱金水, 陈维雄, 张惠泉. 氧化苦参碱胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎的随机、双盲、安慰剂对照多中心临床研究. *肝脏* 2002; 7: 218-221

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。

重组人p53腺病毒注射液在原发性肝癌介入化疗中的应用价值

冯晓峰, 郑永志, 周春柳, 孔祥毓, 李淑德, 孙卫东

冯晓峰, 郑永志, 周春柳, 孙卫东, 中国人民解放军第113医院消化内科 浙江省宁波市 315040

郑永志, 周春柳, 孔祥毓, 李淑德, 上海长海医院消化内科 上海市 200433

冯晓峰, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究。

作者贡献分布: 冯晓峰与郑永志对本文贡献均等; 此课题由孙卫东与李淑德设计; 研究过程由冯晓峰、郑永志、周春柳、孔祥毓、李淑德及孙卫东操作完成; 本论文写作由冯晓峰、郑永志及孙卫东完成。

通讯作者: 孙卫东, 副主任医师, 315040, 浙江省宁波市中山路377号, 中国人民解放军第113医院消化内科。

sunwd113@163.com

收稿日期: 2013-03-17 修回日期: 2013-04-03

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-28

Gendicine in interventional chemotherapy of primary hepatocarcinoma

Xiao-Feng Feng, Yong-Zhi Zheng, Chun-Liu Zhou, Xiang-Yu Kong, Shu-De Li, Wei-Dong Sun

Xiao-Feng Feng, Yong-Zhi Zheng, Chun-Liu Zhou, Wei-Dong Sun, Department of Gastroenterology, the 113rd Hospital of PLA, Ningbo 315041, Zhejiang Province, China

Yong-Zhi Zheng, Chun-Liu Zhou, Xiang-Yu Kong, Shu-De Li, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Wei-Dong Sun, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 113rd Hospital of PLA, 377 Zhongshan East Road, Ningbo 315041, Zhejiang Province, China. sunwd113@163.com

Received: 2013-03-17 Revised: 2013-04-03

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To prospectively evaluate the value of Gendicine (recombinant human adenovirus p53 injection) in interventional chemotherapy of primary hepatocarcinoma.

METHODS: A total of 162 patients with primary hepatocarcinoma who were treated from January 2008 to December 2010 at Shanghai Changhai Hospital and the 113rd Hospital of PLA were recruited in the study. They were randomly divided into three groups: an intratumoral injection group, a hepatic artery perfusion group, and a control group. The intratumoral injection

group ($n = 56$) underwent intratumoral injection of Gendicine plus hepatic arterial infusion chemotherapy. The hepatic artery perfusion group ($n = 62$) underwent hepatic artery perfusion of Gendicine and hepatic arterial infusion chemotherapy. The control group ($n = 44$) underwent simple hepatic arterial infusion chemotherapy. Follow-up period was 24 mo. The efficacy and adverse reactions were observed.

RESULTS: The short-term effects were assessed at one month. In the intratumoral injection group, complete remission was achieved in 6 cases, partial remission in 42 cases, stable disease in 5 cases, and progressive disease in 3 cases. The corresponding figures in hepatic artery perfusion group were 7, 42, 8 and 5, and 1, 22, 13, and 8, respectively. The efficacy was significant better in the two experimental groups than in the control group (both $P < 0.01$), although no significant difference was noted between the two experimental groups. The 6-, 12-, and 24-month survival rates were 80.4%, 72.7% and 23.6% in the intratumoral injection group, 77.4%, 67.7% and 21.3% in the hepatic artery perfusion group, and 56.8%, 47.7% and 14% in the control group. Although there was no significant difference in survival rates between the two experimental groups, the 6- and 12-month survival rates were significantly better in the two experimental groups than in the control group (all $P < 0.05$). However, there was no significant difference in the 24-month survival rate between the three groups. No serious adverse reactions were observed in the two experimental groups.

CONCLUSION: Gendicine can enhance the efficacy of interventional chemotherapy for primary hepatocarcinoma, with no increase in serious adverse events. The efficacy of intratumoral injection of Gendicine is not superior to hepatic arterial infusion of Gendicine.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

■背景资料

肝癌是世界范围内常见的恶性肿瘤, 肝动脉介入化疗为肝癌非手术治疗的重要方法。重组人p53腺病毒注射液是世界上第一个获准上市的肿瘤基因治疗药物, 目前临床已经开展应用该药物治疗包括肝癌在内的多种恶性肿瘤的治疗。

■同行评议者

党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科; 王阔, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

■ 相关报道

官泳松和郑永法等开展的研究报道已经证实重组人p53腺病毒注射液对于包括肝癌在内的肿瘤的疗效显著,有些还是较大样本的系统性研究。

Key Words: Gendicine; p53 gene; Primary hepatocarcinoma; Interventional chemotherapy

Feng XF, Zheng YZ, Zhou CL, Kong XY, Li SD, Sun WD. Gendicine in interventional chemotherapy of primary hepatocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1437-1441 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1437.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1437>

摘要

目的: 前瞻性研究重组人p53腺病毒注射液(重组人p53腺病毒)在肝癌介入化疗中的应用价值。

方法: 分析2008-01-01/2010-12-31期间在上海长海医院和中国人民解放军第113医院行肝癌介入治疗的162例肝癌,随机分为A实验组($n = 56$)采用重组人p53腺病毒注射液瘤体内注射加肝动脉介入化疗、B实验组($n = 62$)采用重组人p53腺病毒注射液亦经肝动脉灌注和C对照组($n = 44$)单纯肝动脉介入化疗,随访24 mo观察其疗效及不良反应发生情况。

结果: 近期疗效1 mo后评估A实验组完全缓解6例,部分缓解42例,稳定5例,进展3例;B实验组完全缓解7例,部分缓解42例,稳定8例,进展5例;C对照组完全缓解1例,部分缓解22例,稳定13例,进展8例;就有效率来评估,A、B实验组之间无明显差异($P > 0.05$),2个实验组疗效均明显优于对照组($P < 0.01$)。远期疗效6、12、24 mo生存率分别为:A实验组:80.4%、72.7%和23.6%;B实验组:77.4%、67.7%和21.3%;C对照组:56.8%、47.7%和14%;每个观察点的生存率,A、B实验组之间无明显差异($P > 0.05$),2个实验组在6和12 mo生存率均明显优于对照组($P < 0.05$),在24 mo时生存率之间无明显差异。实验组均未发生严重不良反应。

结论: 重组人p53腺病毒注射液可以增强肝癌介入化疗的疗效,没有严重不良反应发生;瘤体内注射疗效要并不优于肝动脉灌注,但仍需进一步的研究评估。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 重组人p53腺病毒注射液(重组人p53腺病毒); p53基因; 肝癌; 介入化疗

核心提示: 重组人p53腺病毒注射液可以增强肝癌介入化疗的疗效,没有严重不良反应发生,为肝癌的介入治疗提供更多的选择,进而为广大患者带来新的福音。

冯晓峰, 郑永志, 周春柳, 孔祥毓, 李淑德, 孙卫东. 重组人p53腺病毒注射液在原发性肝癌介入化疗中的应用价值. *世界华人消化杂志* 2013; 21(15): 1437-1441 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1437.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1437>

0 引言

肝癌是世界范围内常见的恶性肿瘤,在我国的发病率也很高,疾病进展较快,患者就诊时往往已是中晚期,绝大多数已经失去手术机会。随着医学实践的发展,肝动脉介入化疗因其疗效比较可靠,微创及不良反应少,已经成为肝癌非手术治疗的非常重要的方法。重组人p53腺病毒注射液是世界上第一个获准上市的肿瘤基因治疗药物,他是由5型腺病毒载体DNA和人p53肿瘤抑制基因重组,并形成有活性的基因工程重组腺病毒颗粒,目前临床已经开展应用该药物治疗包括肝癌在内的多种恶性肿瘤的治疗^[1-3]。然而这方面绝大部分的研究报道是回顾性研究,为此我们选择2008-01-01/2010-12-31在上海长海医院和中国人民解放军第113医院行肝癌介入治疗的162例中晚期肝癌,开展了应用重组人p53腺病毒注射液辅助治疗的前瞻性研究,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2008-01-01/2010-12-31在上海长海医院和中国人民解放军第113医院行肝癌介入治疗的162例中晚期肝癌患者,男101例,女61例;年龄56.2岁 \pm 3.4岁。该研究经医院伦理委员会审查批准,接受重组人p53腺病毒注射液辅助治疗的患者均已了解基因治疗的有关情况,并签署各种知情同意书。病例入选标准:(1)年龄在18-70岁,预计生存期在6 mo以上;(2)经临床或者病理学证实为肝癌,无肝癌肺部转移;(3)无手术指征或者充分告知患者本人病情后选择介入治疗,既往未进行过肝动脉栓塞化疗;(4)影像学检查提示肝脏内肿瘤数 ≤ 3 个,且肿瘤体积小于肝脏的1/3;(5)血生化示转氨酶在2倍参考值上限范围内;(6)接受其他治疗(如放疗化疗射频治疗等)间歇期在12 wk以上。在此基础上符合肝动脉介入治疗的适应症且无禁忌症的患者。患者随机分为A实验组($n = 56$)采用重组人p53腺病毒注射液瘤体内注射加肝动脉介入化疗、B实验组($n = 62$)采用重组人p53腺病毒注射液亦经肝动脉灌注和C对照组($n = 44$)单纯肝动脉介

表 1 重组人p53腺病毒注射液治疗的近期疗效评价 (n)

分组	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效率(%)
A组	56	6	42	5	3	85.7
B组	62	7	42	8	5	79.0
C组	44	1	22	13	8	52.3

A组: 实验组采用重组人p53腺病毒注射液瘤体内注射加肝动脉介入化疗; B组: 实验组采用重组人p53腺病毒注射液亦经肝动脉灌注; C组: 对照组单纯肝动脉介入化疗。

入化疗。重组人p53腺病毒注射液由深圳赛百诺基因技术有限公司生产, 主要成分是一种携带p53 cDNA的复制缺陷型腺病毒, 批准文号“国药准字S20040004”, 规格每支 1×10^{12} VP/mL, 冰箱-20℃保存, 室温融化后使用。根据肿瘤大小, 用量在1-3支。注射用奥沙利铂由江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 规格是50 mg/支, 剂量为体表面积 130 mg/m^2 。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)注射液由山西太原药业公司生产, 规格是250 mg/支, 剂量为1000 mg。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: C对照组单纯采用肝动脉介入化疗, 方法是常规股动脉穿刺用Seldinger法将5F导管置于腹腔动脉或者肝总动脉, 做肠系膜上动脉或者膈动脉造影, 以寻找肿瘤供血动脉, 采用超选择性插管技术将导管插至肿瘤供血动脉注入奥沙利铂和5-FU。术后压迫包扎手术部位。治疗间隔周期为1 mo, 如果肿瘤仍然存在, 则继续治疗, 至少为3个周期。A实验组采用重组人p53腺病毒注射液瘤体局部注射加肝动脉介入化疗的方法, 具体是在超声或者CT引导下经皮瘤体内注射重组人p53腺病毒注射液, 用量依据瘤体大小, 采取多点注射, 用量在1-3支之间; 接下来在48 h后行肝动脉介入化疗, 方法同前。B实验组采用重组人p53腺病毒注射液亦经肝动脉灌注的方法, 用量也在1-3支之间, 治疗程序同肝动脉化疗, 只是在肝动脉在灌注药物时加用重组人p53腺病毒注射液。

1.2.2 疗效评价: 近期疗效评价采用2009年WHO实体肿瘤客观疗效评定^[4], 分为完全缓解(complete remission, CR): 全部病灶消失并维持4 wk; 部分缓解(partial remission, PR): 病灶长径总和变化缩小 $\geq 30\%$ 并维持4 wk; 稳定(stable disease, SD): 缩小未达到PR或增加未到疾病进展; 进

展(progressive disease, PD): 病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。以CR+PR合计为有效率(response rate, RR)。远期疗效采用术后6、12及24 mo的生存率来评价。方法以患者来院复查为主, 辅以电话信函的方法进行。不良反应评估按照WHO抗癌药物不良反应分级分为0-IV度评价^[5]。

统计学处理 计数资料采用 χ^2 检验, 两样本率比较采用U检验。

2 结果

2.1 一般情况 应用重组人p53腺病毒注射液辅助治疗的实验组患者118例, 最多完成8次治疗, 最少完成3次治疗, 治疗中位次数是5次。A实验组有1例患者在术后12 mo时失访, B实验组在和C对照组各有1例在术后24 mo时失访。

2.2 近期疗效评价 介入治疗前后均检查增强CT或MRI, 于治疗后第4周复查的CT或MRI结果对比, 根据WHO实体肿瘤疗效评价通用标准, A vs B $\chi^2 = 0.90$, $P > 0.05$, AB组间瘤体大小变化无统计学差异; A vs C $\chi^2 = 13.38$, $P < 0.01$, AC组间瘤体大小变化有统计学差异; B vs C $\chi^2 = 8.46$, $P < 0.01$, BC组间瘤体大小变化有统计学差异(表1)。

2.3 远期疗效评价 术后6、12及24 mo随访评估患者的生存率, 术后6 mo A vs B $U = 0.398$, $P > 0.05$, AB组间生存率无统计学差异; 术后6 mo A vs C $U = 2.557$, $P < 0.05$, AC组间生存率有统计学差异; 术后6 mo B vs C $U = 2.256$, $P < 0.05$, BC组间生存率有统计学差异。术后12 mo A vs B $U = 0.588$, $P > 0.05$, AB组间生存率无统计学差异; 术后12 mo A vs C $U = 2.541$, $P < 0.05$, AC组间生存率有统计学差异; 术后12 mo B vs C $U = 2.066$, $P < 0.05$, BC组间生存率有统计学差异。术后24 mo A vs B $U = 0.297$, $P > 0.05$, AB组间生存率无统计学差异; 术后24 mo A vs C $U = 1.391$, $P > 0.05$, AC组间生存率无统计学差异; 术后24 mo B vs C $U = 0.949$, $P > 0.05$, BC组间生存率无统计学差异(表2)。

2.4 不良反应 采用重组人p53腺病毒注射液辅助治疗的118例患者中, 出现III-IV级的不良反应23例, 包括白细胞下降12例(10.2%)、血小板下降7例(5.9%)及恶心呕吐4例(3.4%)。最常见的不良反应是发热, 其次是寒战。66例发生了发热反应, 其中43例发生I度发热, 对症处理后无其他不良反应; 23例出现II度发热反应, 亦经过对症处理后体温降至正常(表3)。

■创新盘点

本文是前瞻性的对照研究, 纳入病例数较多, 且随访评价较为全面, 具有一定指导意义。

■应用要点

为重组人p53腺病毒注射液的临床应用提供了新的依据,对肝癌介入诊疗增加新的药物选择.随着肿瘤综合治疗的进展,包括重组人p53腺病毒注射液在内的基因治疗会有广阔的应用前景.

表 2 术后6、12及24 mo患者的生存率 (%)

	<i>n</i>	6 mo	12 mo	24 mo
A组	56	80.40	72.7	23.6
B组	62	77.4	67.7	21.3
C组	44	56.8	47.7	14.0

A组: 实验组采用重组人p53腺病毒注射液瘤体内注射加肝动脉介入化疗; B组: 实验组采用重组人p53腺病毒注射液亦经肝动脉灌注; C组: 对照组单纯肝动脉介入化疗.

3 讨论

在肝癌的非手术治疗中,肝动脉介入治疗被认为非常有效的一种方法,通过插管至肿瘤供血动脉进行用药,提升肿瘤细胞周围药物的浓度及药物接触时间,达到提高疗效和减少不良反应的目的,在临床治疗肝癌中的地位越来越重要.重组人p53腺病毒注射液的主要作用是将治疗基因野生型p53转移或插入到肿瘤细胞内,由基因表达大量p53蛋白,然后p53基因通过表达产生的p53蛋白再通过一系列复杂的机制诱导肿瘤细胞停止和发生凋亡^[6].同时肿瘤是一种多基因的疾病,单纯的修正p53基因并不能完全逆转肿瘤基因的异常,故重组人p53腺病毒注射液在使用时需要与其他药物联合使用^[7].

作为临床研究,术后患者失访是不可避免的,在本研究中,采用以门诊复查为主,同时辅以书信及现代通信条件,仍有3例患者失访.

在本研究中通过瘤体大小改变评估近期疗效.采用WHO评价实体肿瘤的标准进行评估,结果表明在术后4 wk进行评估时,实验组的有效率明显优于对照组,就瘤体大小这一评价指标来看,重组人p53腺病毒注射液辅助治疗可以在术后4 wk时让瘤体缩小的改变更明显;重组人p53腺病毒注射液的不同应用途径的疗效对临床应用来说应该还是比较有意义的,然而从本研究的初步结果来看,重组人p53腺病毒注射液局部注射的疗效与经肝动脉灌注的疗效差异无统计学意义.有学者认为重组人p53腺病毒注射液应该首选瘤内注射,其他给药途径如经动脉^[8]等可能会影响其疗效,他们认为可能的原因有体液对重组人p53腺病毒注射液的中和作用^[9]、p53抗体与蛋白的反应等.人体液中存在对腺病毒特异性的中和抗体,这是基因治疗的一个难点^[10].本研究未能得出与此一致的结论,我们认为尚不能认为这两种途径的疗效是不同的.所以,对于重组人p53腺病毒注射液应用途径这一非常

表 3 重组人p53腺病毒注射液辅助治疗肝癌的不良反

不良反应	0	I	II	III	IV
白细胞下降	67	26	13	12	0
血小板下降	85	17	9	7	0
肝功能损害	95	17	6	0	0
肾功能损害	96	15	7	0	0
发热	52	43	23	0	0
寒战	77	22	19	0	0
皮疹	112	4	2	0	0
恶心呕吐	69	28	17	4	0

重要的课题还需进一步研究.

远期疗效的评价主要通过生存率来进行.对于肿瘤患者来说,延长生存期是很重要的治疗目标.本研究通过随访术后6、12及24 mo的生存率,并比较各组的差别来评价各种治疗方法的疗效.在6和12 mo观察点,发现二实验组的生存率都明显优于对照组,而实验组之间却无明显差异;在24 mo观察点,实验组与对照组的生存率都无明显差异,这可能是随着随访时间的延长,重组人p53腺病毒注射液的治疗效果的持续性减退有关,其中的具体机制还不太清楚,需要进一步的研究.

重组人p53腺病毒注射液耐受性好,与细胞毒药物联合作用并不增加毒性^[11].本研究结果也表明,患者的不良反应也主要与化疗相关,如胃肠道不适、骨髓抑制等,重组人p53腺病毒注射液的使用并不增加化疗药物的毒性.重组人p53腺病毒注射液导致的主要不良反应是发热,并且多是一过性发热.在本研究中主要是I度发热反应,经过物理降温等对照处理会消退,其实在另一方面发热反应也似乎可以看做机体对重组人p53腺病毒注射液的反应性好,同时治疗效果应该也较好,当然这一推断需要进一步的研究证实.

当然,该研究也有不足之处,受研究条件所限,如没有详细评价重组人p53腺病毒注射液辅助治疗后机体免疫系统的变化及各种免疫因子的改变,术后长期随访仅评价了生存率,本研究纳入的部分病例病情较轻等.

肝动脉介入治疗作为肝癌的重要手段,对于介入治疗的相关辅助药物的种类,除了重组人p53腺病毒注射液之外,许多学者对此做出有益的探索,如殷飞等^[12]报道了复方斑蝥胶囊对肝癌患者介入治疗前后免疫功能的影响的研究.

Mizukoshi等^[13]报道了在肝动脉介入治疗时增加树突状细胞的研究。Nagano等^[14]在一篇提到将干扰素和5-FU混合物用在介入治疗中的疗效, 为介入治疗肿瘤药物的选择提供了一些新的思路。Nakamoto等^[15]也报道了加入树突细胞进行介入治疗的研究。Nakamoto等^[16]进一步研究了添加树突细胞刺激因子OK432的可行性有效性等。Poggi等^[17]报道了对于索拉非尼治疗耐受患者采用灌注西妥昔单抗5-FU及顺铂进行补救治疗的研究。这些新型药物与重组人p53腺病毒注射液一起将会给肝癌的介入治疗提供更多的选择, 进而为广大患者带来实实在在地益处。

总之, 该研究初步表明重组人p53腺病毒注射液辅助治疗可以增强肝癌介入化疗的疗效, 尤其是近期疗效和6、12 mo的生存率明显优于对照组, 同时没有严重不良反应发生, 是安全有效的; 当然, 就远期疗效来讲, 24 mo的生存率并无优势, 所以进一步的研究还需评估该研究的安全性有效性等。

4 参考文献

- 1 关大刚, 郑旭. 重组人p53腺病毒注射液(今又生)临床研究进展. 现代肿瘤医学 2011; 19: 2560-2563
- 2 管泳松, 孙龙, 周翔平, 李肖, 贺庆, 刘源. 重组人p53腺病毒基因局部注射联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌. 世界华人消化杂志 2005; 13: 125-127
- 3 Chen S, Chen J, Ma G, Xi W, Xu Q, Xu W, Yin G. Clinical Therapeutic Effect and Biological Monitoring of p53 Gene in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2011 Jan 6. [Epub ahead of print] [PMID: 21217397 DOI: 10.1097/COC.0b013e3181fe4688]
- 4 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247 [PMID: 19097774 DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026]
- 5 Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214 [PMID: 7459811 DOI: 10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::AID-CNCR2820470134>3.0.CO;2-6]
- 6 Roth JA. Adenovirus p53 gene therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 55-61 [PMID: 16370914 DOI: 10.1517/14712598.6.1.55]
- 7 郑永法, 戈伟, 张令, 王慧敏, 邓君健. 今又生联合化疗治疗晚期恶性肿瘤的近期疗效观察. 生物医学工程与临床 2011; 15: 60-63
- 8 Atencio IA, Grace M, Bordens R, Fritz M, Horowitz JA, Hutchins B, Indelicato S, Jacobs S, Kolz K, Maneval D, Musco ML, Shinoda J, Venook A, Wen S, Warren R. Biological activities of a recombinant adenovirus p53 (SCH 58500) administered by hepatic arterial infusion in a Phase 1 colorectal cancer trial. *Cancer Gene Ther* 2006; 13: 169-181 [PMID: 16082381 DOI: 10.1038/sj.cgt.7700870]
- 9 Pichla-Gollon SL, Drinker M, Zhou X, Xue F, Rux JJ, Gao GP, Wilson JM, Ertl HC, Burnett RM, Bergelson JM. Structure-based identification of a major neutralizing site in an adenovirus hexon. *J Virol* 2007; 81: 1680-1689 [PMID: 17108028 DOI: 10.1128/JVI.02023-06]
- 10 官泳松, 贺庆. 肝癌介入治疗中应用p53的几个要点. 介入放射学杂志 2008; 17: 761-763
- 11 Tian G, Liu J, Zhou JS, Chen W. Multiple hepatic arterial injections of recombinant adenovirus p53 and 5-fluorouracil after transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a pilot phase II trial. *Anticancer Drugs* 2009; 20: 389-395 [PMID: 19287305 DOI: 10.1097/CAD.0b013e32832a2df9]
- 12 殷飞, 李进军, 曹凤, 姚树坤. 复方斑蝥胶囊对肝癌患者TACE治疗前后免疫功能的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1843-1846
- 13 Mizukoshi E, Nakamoto Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S. Enhancement of tumor-specific T-cell responses by transcatheter arterial embolization with dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2010; 126: 2164-2174 [PMID: 19739081]
- 14 Nagano H. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma: intraarterial infusion chemotherapy combined with interferon. *Oncology* 2010; 78 Suppl 1: 142-147 [PMID: 20616597 DOI: 10.1159/000315243]
- 15 Nakamoto Y, Kaneko S. [Dendritic cell-based immunotherapy for hepatocellular carcinoma]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; 37: 413-416 [PMID: 20332677]
- 16 Nakamoto Y, Mizukoshi E, Kitahara M, Arihara F, Sakai Y, Kakinoki K, Fujita Y, Marukawa Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S. Prolonged recurrence-free survival following OK432-stimulated dendritic cell transfer into hepatocellular carcinoma during transarterial embolization. *Clin Exp Immunol* 2011; 163: 165-177 [PMID: 21087443 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04246.x]
- 17 Poggi G, Montagna B, Melchiorri F, Quaretti P, Delmonte A, Riccardi A, Tagliaferri B, Sottotetti F, Di Cesare P, Stella MG, Villani L, Zorzetto M, Greco G, Cornalba G, Bernardo G. Hepatic intra-arterial cetuximab in combination with 5-fluorouracil and cisplatin as salvage treatment for sorafenib-refractory hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2011; 31: 3927-3933 [PMID: 22110221]

同行评价

本文紧密结合临床, 方法可行, 结果可靠并具有一定参考价值。对于指导使用重组人p53腺病毒注射液在肝癌治疗中的应用有一定参考意义。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



DYRK2在胰腺癌中的表达及临床意义

李旭, 王敏, 江建新, 田锐, 石程剑, 秦仁义

■背景资料

Hedgehog信号通路与胰腺癌的恶性生物学行为密切相关。目前, 关于Hedgehog信号通路的研究大多关注于经典的Shh/Smo/Gli信号轴, 而对其旁支通路的研究却较少。双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶2(dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 2, DYRK2)是Hedgehog旁路信号中的主要调控分子, 但在胰腺癌中的研究尚未见报道。

李旭, 王敏, 田锐, 石程剑, 秦仁义, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肝胆胰外科中心 湖北省武汉市 430030
江建新, 贵阳医学院附属医院肝胆外科 贵州省贵阳市 550001

李旭, 在读博士, 主要从事胆道胰腺肿瘤方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81101621

中国高等教育博士学科青年学者研究基金资助项目, No.

20110142120014

作者贡献分布: 李旭、王敏及秦仁义对此文所作贡献均等; 此课题由王敏与秦仁义设计; 标本收集由李旭、江建新及石程剑完成; 研究过程由李旭与王敏操作完成; 数据分析由李旭与田锐完成; 本论文写作由李旭与秦仁义完成。

通讯作者: 秦仁义, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肝胆胰外科。
ryqin@tjh.tjmu.edu.cn

电话: 027-83663814

收稿日期: 2013-03-07 修回日期: 2013-03-23

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-28

Clinical significance of expression of DYRK2 in pancreatic cancer

Xu Li, Min Wang, Jian-Xin Jiang, Rui Tian, Cheng-Jian Shi, Ren-Yi Qin

Xu Li, Min Wang, Rui Tian, Cheng-Jian Shi, Ren-Yi Qin, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China
Jian-Xin Jiang, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550001, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81101621; Research Fund of Young Scholars for the Doctoral Program of Higher Education of China, No. 20110142120014

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

Received: 2013-03-07 Revised: 2013-03-23

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 2 (DYRK2) in human pancreatic cancer and to analyze its clinical significance.

METHODS: The expression of DYRK2 mRNA and protein in 40 human pancreatic cancer tissue samples and matched tumor-adjacent nor-

mal tissue samples were detected by real-time quantitative PCR, Western blot and immunohistochemistry. The relationship between DYRK2 expression and clinicopathologic characteristics of pancreatic cancer was then analyzed.

RESULTS: The expression of DYRK2 mRNA in pancreatic cancer was significantly lower than that in tumor-adjacent pancreatic tissue ($P < 0.01$). The expression of DYRK2 protein in 88.9% of pancreatic cancer tissue samples was lower than that in tumor-adjacent pancreatic tissue samples. The proportion of DYRK2-positive cells in pancreatic cancer was significantly lower than that in tumor-adjacent pancreatic tissue (42.5% vs 87.5%, $\chi^2 = 17.802$, $P < 0.01$). The expression of DYRK2 had a significant correlation with lymph node metastasis ($\chi^2 = 6.32$, $P < 0.05$), but not with other clinicopathologic characteristics.

CONCLUSION: The expression of DYRK2 is down-regulated in pancreatic cancer, and DYRK2 may be involved in the carcinogenesis, development and lymph node metastasis of this malignancy.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic carcinoma; Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 2; Lymph node metastasis

Li X, Wang M, Jiang JX, Tian R, Shi CJ, Qin RY. Clinical significance of expression of DYRK2 in pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1442-1447
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1442.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1442>

摘要

目的: 探讨双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶2(dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 2, DYRK2)在胰腺癌中的表达及其临床意义。

方法: 应用实时荧光定量PCR、Western blot及免疫组织化学技术检测40例胰腺癌及其癌旁正常组织标本中DYRK2 mRNA和蛋白的表达量, 并结合免疫组织化学结果及胰腺癌患者的

■同行评议者

刘亮, 副主任医师, 复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院胰腺肝胆外科

临床病理资料进行统计学分析。

结果: 实时荧光定量PCR检测显示, DYRK2 mRNA在胰腺癌及其癌旁组织中均有表达, 但后者的表达水平明显高于前者($P<0.01$); Western blot检测显示, 在88.9%的癌组织中DYRK2蛋白的表达量低于其对应的癌旁组织; 免疫组织化学染色显示, DYRK2在胰腺癌组织中的阳性比例明显低于其癌旁组织(42.5% vs 87.5%, $\chi^2 = 17.802$, $P<0.01$), 且DYRK2的表达与胰腺癌有无淋巴结转移相关($\chi^2 = 6.32$, $P<0.05$)。

结论: DYRK2在胰腺癌组织中表达下调, 可能与胰腺癌的发生发展和淋巴结转移等恶性生物学行为相关。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 胰腺癌; DYRK2; 淋巴结转移

核心提示: 本研究首次发现双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶2(dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 2, DYRK2)在胰腺癌组织中表达下调, 而这可能是胰腺癌发生发展过程中重要分子生物学事件。并且, DYRK2与胰腺癌的淋巴结转移情况相关, 其有望成为胰腺癌的一个预后判断指标。

李旭, 王敏, 江建新, 田锐, 石程剑, 秦仁义. DYRK2在胰腺癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1442-1447
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1442.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1442>

0 引言

胰腺癌是恶性程度最高的实体肿瘤之一。尽管目前临床手术方式和各种综合治疗方法有所改进, 但患者的5年生存率却始终徘徊在5%左右^[1]。究其原因主要是由于胰腺癌具有极为恶性的生物学特征, 其发生隐匿、发展迅速, 绝大部分患者在确诊时已伴有局部或远处脏器肿瘤转移而丧失了手术时机; 同时胰腺癌对传统的化疗、放疗等综合治疗敏感性较差, 致使其生存率仍停滞于较低水平^[2]。因此, 进一步加强对胰腺癌恶性生物学特性的研究, 寻找新的诊断治疗靶点已成为当前研究的重点。

近年来研究发现Hedgehog信号通路在胰腺癌组织或细胞内存在异常表达, 且这种表达与胰腺癌的恶性生物学行为密切相关, 因此也一直是胰腺癌研究中的热点^[3,4]。然而, 目前有关Hedgehog信号通路的研究大多关注于经典的

Shh/Smo/Gli信号轴, 对于其旁支通路的研究却较少, 而旁路信号的异常激活可能是导致Hedgehog上游信号阻滞剂阻滞效果不佳的主要原因^[5]。所以, 加强对Hedgehog旁路信号的研究具有十分重要的意义。

双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶2(dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 2, DYRK2)是DYRKs家族的成员之一, 研究发现其同时也是Hedgehog旁路信号中的主要调控分子^[6]。目前关于DYRK2在肿瘤中的研究较少, 而其在胰腺癌中的作用尚未见报道。本研究检测了胰腺癌及其癌旁组织中DYRK2的表达, 并分析其与胰腺癌临床病理特征之间的关系, 旨在初步探讨DYRK2在胰腺癌中的表达特点及其临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2009-01/2011-06本院接受胰十二指肠切除术的胰腺肿瘤临床标本, 术后经病理确诊为胰腺癌的标本共40例, 所有病例术前均未行放疗或化疗。其中男19例, 女21例, 年龄36-82岁, 中位年龄56.5岁。肿瘤位于胰头部28例, 胰体尾部12例。术后每例标本常规送检淋巴结至少10枚, 经病理证实有淋巴结转移21例, 无淋巴结转移19例, 7例发生远处转移。肿瘤组织类型以2010年胰腺癌UICC/AJCC TNM分期系统为判断标准, 其中高分化3例, 中分化19例, 低分化18例。癌旁组织来源于同期肿瘤切除距肿瘤边缘4 cm的组织。所有标本在手术切除后立即置于液氮中低温保存。40例标本均常规行石蜡包埋, 另取18例新近收集的组织进行PCR和Western blot检测。TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司; 逆转录试剂盒(ReverTra Ace® qPCR RT kit, FSQ-101)、荧光实时定量PCR试剂盒(SYBR® Green Realtime PCR Master Mix, QPK-201)均购自日本TOYOBO公司; 兔抗人DYRK2多克隆抗体购自美国ABGENT公司; 鼠抗人 β -actin单克隆抗体购自美国Santa Cruz公司; 免疫组织化学SABC试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司; DYRK2及GAPDH引物序列由Invitrogen公司合成; 其余试剂均为国产分析纯试剂。

1.2 方法

1.2.1 样品总RNA的提取和cDNA的合成: 取组织样品约50 mg, 按TRIzol说明书提取其总RNA。紫外分光光度计(Eppendorf BioPhotometer, 德国)检测总RNA在波长为260 nm和280 nm时的吸

■研究前沿

研究表明DYRK2可能在调控细胞凋亡、DNA损伤修复和细胞周期中起重要作用。然而, 关于其在肿瘤发生、发展中所扮演的角色目前尚未明确。

■ 相关报道

Miller等报道在食管癌和肺腺癌中DYRK2的表达水平较对应的癌旁组织升高。而Yamashita等报道DYRK2在肺腺癌中表达下调,且阴性表达DYRK2的患者预后不良。Taira等最新研究也发现DYRK2在多种人类肿瘤组织中表达下调,且下调DYRK2的表达能促进肿瘤细胞生长。

光度(A)值,并计算出RNA的纯度和浓度。以2 μ g总RNA为模板,按cDNA第一链合成逆转录试剂盒ReverTra Ace[®] qPCR RT kit说明书二步法合成cDNA,产物保存于-80 $^{\circ}$ C。

1.2.2 实时荧光定量PCR检测mRNA的表达:按SYBR[®] Green Real time PCR Master Mix说明书在预热的ABI7300荧光定量PCR仪上进行检测。预变性95 $^{\circ}$ C 3 min,变性95 $^{\circ}$ C 15 s,退火延伸60 $^{\circ}$ C 1 min,在60 $^{\circ}$ C读取数据;共40次循环。DYRK2上游引物序列为5'-CAGATGACAGATGCCAATGGGAATA-3',下游引物序列为5'-TTGAGCAAATAAAAACAGGTCTGAGC-3'。GAPDH上游引物序列为5'-GGGTGTGAACCATGAGAAGT-3',下游引物序列为5'-GGCATGGACTGTGGTCATGA-3'。以上反应设置3个复孔。每管中荧光信号达到设定阈值时所经历的循环数即Ct值,每个样本目的基因的循环阈值与内参基因(GAPDH)循环阈值的差异为 Δ Ct,实验样本与对照样本(正常胰腺组织) Δ Ct的差异为 $\Delta\Delta$ Ct。以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示基因的相对表达量。

1.2.3 Western blot检测目的蛋白的表达:用RIPA裂解液(碧云天)提取组织总蛋白,BCA法蛋白浓度检测试剂盒(碧云天)测定蛋白浓度。以30 μ g蛋白/泳道上样,12%SDS-PAGE凝胶进行电泳分离,120 V恒压电泳至溴酚蓝迁移到分离胶底部,300 mA恒流1 h将蛋白转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜;将膜置于5%的脱脂奶粉中室温振荡封闭2 h,然后加入DYRK2一抗(1:200)和 β -actin一抗(1:1000)分别于杂交袋中4 $^{\circ}$ C孵育过夜;次日用TBS-T洗膜15 min/次 \times 3次,室温孵育二抗(1:3000)1 h;TBS-T洗膜10 min/次 \times 3次;之后采用增强化学发光(ECL)试剂(美国Pierce公司)于暗室中进行显影、曝光。结果扫描后,用图像分析软件Quantity One进行灰度分析;以目的蛋白与内参照蛋白(β -actin)的相对表达量,即目的蛋白与内参照蛋白的比值进行半定量分析。

1.2.4 免疫组织化学检测目的蛋白的表达:全部标本均用中性福尔马林溶液固定,常规脱水、包埋、连续4 μ m厚切片。DYRK2一抗的工作浓度为1:50。操作步骤按即用型免疫组织化学SABC检测试剂盒说明书进行。用已知阳性的胰腺癌切片作为阳性对照,用PBS代替一抗作为阴性对照。免疫组织化学染色由两位高年资病理医师在双盲条件下进行观察,判定标准参照文献[7]。每张切片随机观察10个高倍视野读取阳性细胞数。根据细胞阳性百分数的多少及阳性细胞染色

程度进行分级:无细胞染色或胞浆淡染且阳性细胞比例 $<10\%$ 记为0;胞浆淡染且阳性细胞比例 $>10\%$ 记为+;胞浆中度染色且细胞比例 $>10\%$ 记为++;胞浆强阳性染色且比例 $>10\%$ 记为+++。结果判定:0或1+染色强度判定为阴性,++或+++染色强度判定为阳性。

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件进行统计分析。DYRK2阳性表达率和临床病理资料之间的相关性分析采用 χ^2 检验;两个样本均数间比较用Student's *t*检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DYRK2 mRNA在胰腺癌及其癌旁组织中的表达 实时荧光定量PCR检测结果显示, DYRK2 mRNA在癌及癌旁组织中均有表达,但18对组织中有15对(83.3%)癌旁组织的DYRK2 mRNA表达水平高于其对应的癌组织(图1A)。以癌组织和癌旁组织的均值作盒须图,癌组织(白色)与癌旁组织(黑色)的DYRK2 mRNA表达水平有统计学意义($P<0.01$,图1B)。

2.2 Western blot检测结果 在18对胰腺癌组织中有16对(88.9%)癌旁组织的DYRK2蛋白(59 kDa)表达量高于其对应的癌组织,差异有统计学意义($P<0.01$,图2)。

2.3 DYRK2蛋白在胰腺癌及其癌旁组织中的表达 DYRK2在所有癌旁及大部分癌组织中均有表达,主要定位于胞浆,呈淡黄色或棕黄色弥漫性分布(图3)。40例胰腺癌组织中DYRK2蛋白阳性表达率为42.5%(17/40),而其对应的癌旁组织中DYRK2蛋白阳性表达率为87.5%(35/40),差异有统计学意义($\chi^2 = 17.802$, $P<0.01$)。

2.4 DYRK2蛋白表达与胰腺癌临床病理特征之间的关系 经统计学分析发现, DYRK2蛋白的表达与患者的淋巴结转移情况相关($\chi^2 = 6.32$, $P = 0.042$,表1);而与年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤范围、远处转移情况以及分化程度无关。

3 讨论

近年来,胰腺癌的发病率在国内外均呈明显上升趋势,但关于其诊治的进展却十分缓慢。胰腺癌起病隐匿且发展快、手术切除率低、术后易复发转移是导致其诊疗困难的主要原因。然而目前大量研究表明,胰腺癌的多种恶性生物学行为可能是由其中一小部分被称为肿瘤干细胞

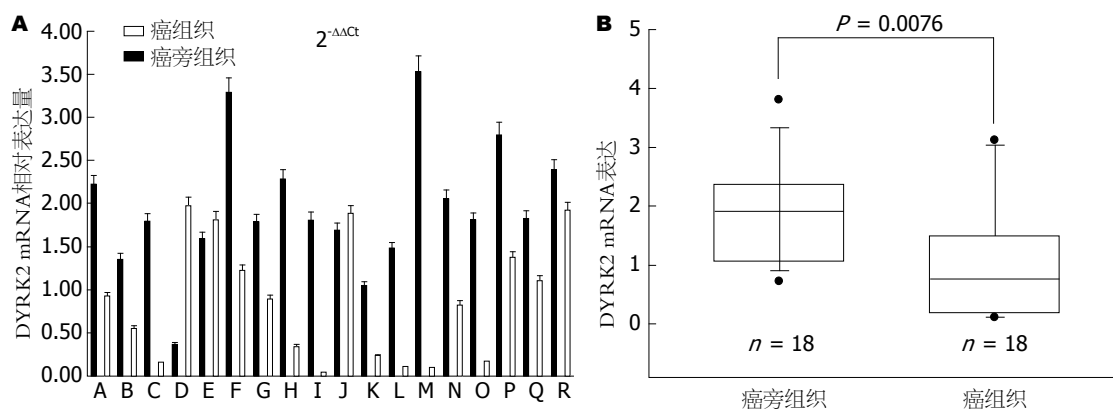


图1 实时荧光定量PCR检测DYRK2 mRNA在胰腺癌和癌旁组织中的表达。A: DYRK2 mRNA相对表达量; B: DYRK2 mRNA表达。DYRK2: 双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶2。

创新盘点

关于DYRK2在胰腺癌组织中的表达及其与临床病理特征之间的关系研究尚未见报道, 本实验探讨了DYRK2在胰腺癌组织中的表达特点及其可能的临床意义。

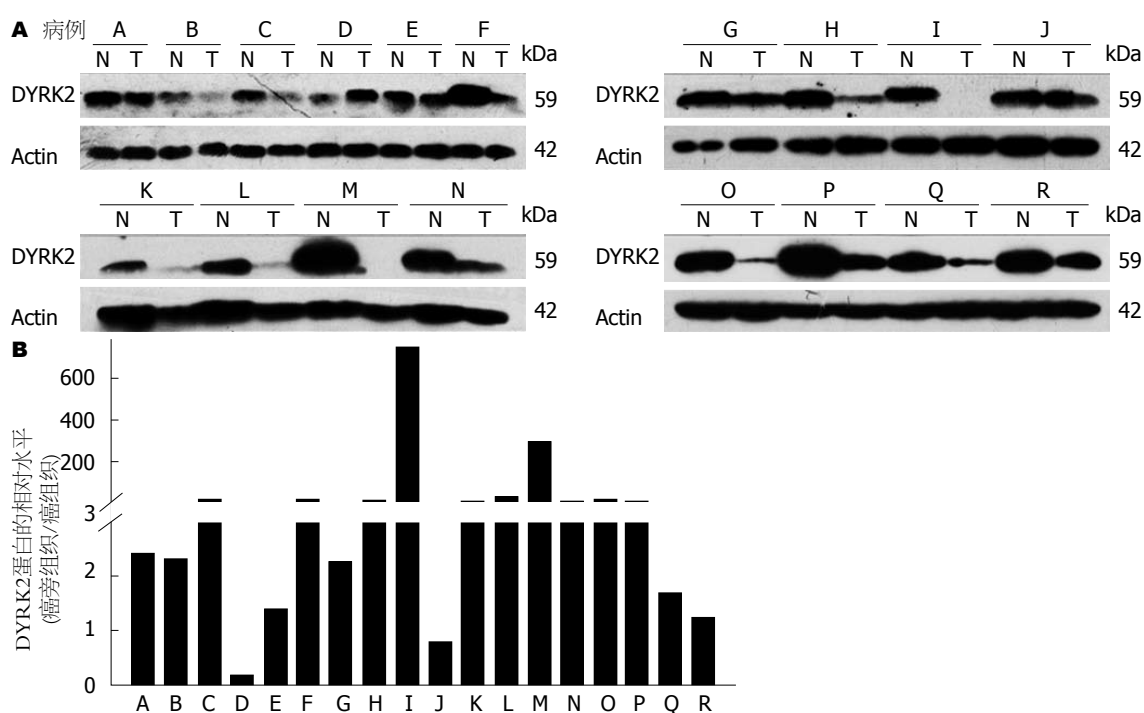


图2 Western blot检测DYRK2蛋白在胰腺癌和癌旁组织中的表达。A: 18对胰腺癌和癌旁组织中DYRK2蛋白的表达, T: 癌组织; N: 癌旁组织; B: 18对癌旁组织对于自身癌组织DYRK2蛋白的相对表达量水平。DYRK2: 双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶2。

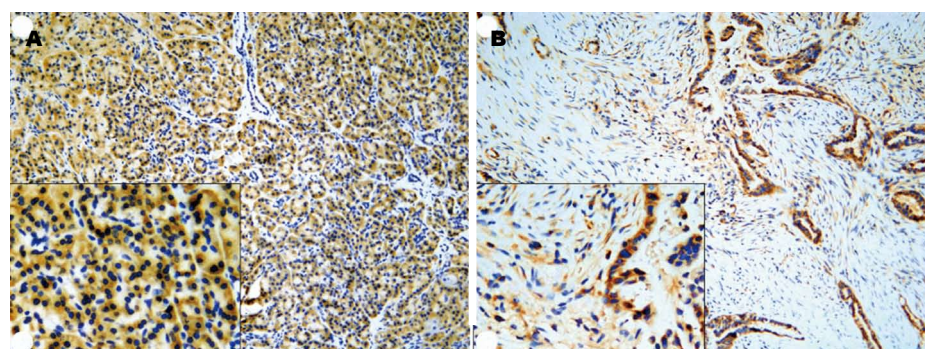


图3 免疫组织化学检测DYRK2蛋白在胰腺癌和癌旁组织中的表达(SABC, ×100)。A: 癌旁组织; B: 癌组织。DYRK2: 双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶2。

的特殊亚群所决定。该亚群细胞具有高致瘤能力、耐受放化疗以及自我更新和分化的潜能, 与胰腺癌的恶性生长及复发转移等特性密切相关^[8,9]。因此, 进一步阐明胰腺癌干细胞的分子生物学机制, 并寻找新的诊疗方法成为提高胰腺癌治疗效果的关键^[10]。

因此, 进一步阐明胰腺癌干细胞的分子生物学机制, 并寻找新的诊疗方法成为提高胰腺癌治疗效果的关键^[10]。

■应用要点

DYRK2是Hedgehog旁路信号中的主要调控分子,对其深入研究有助于进一步理解胰腺癌恶性生物学行为的分子机制,并为胰腺癌的早期诊断及治疗提供重要帮助。

表 1 DYRK2蛋白表达与胰腺癌临床病理特征之间的关系⁽ⁿ⁾

临床资料	n	DYRK2蛋白表达		χ^2 值	P值
		阳性	阴性		
n		17	23		
年龄(岁)				0.03	0.98
≤60	30	13	17		
>60	10	4	6		
性别				0.47	0.79
男	19	7	12		
女	21	10	11		
肿瘤部位				0.01	1.00
胰头	28	12	16		
胰体尾	12	5	7		
肿瘤大小(cm)				0.00	1.00
<4	26	11	15		
≥4	14	6	8		
肿瘤范围				2.82	0.24
T1-2	8	6	2		
T3-4	32	11	21		
淋巴结转移				6.32	0.04
N0	19	12	7		
N1	21	5	16		
远处转移				1.54	0.46
M0	33	16	17		
M1	7	1	6		
分化程度				2.90	0.23
高-中分化	22	12	10		
低分化	18	5	13		

Hedgehog信号通路是维持胰腺癌干细胞恶性生物学行为的关键信号通路之一^[11-13]。但目前有关Hedgehog信号通路的阻滞剂(如Cyclopamine等)均针对其上游Shh/Smo/Gli信号轴,而对其旁路信号并无阻滞效果。当Hedgehog信号通路上游分子Shh或Smo被阻滞后,其还可通过激活丝裂原活化蛋白3激酶10(MAP3K10)等旁路信号,进而降低DYRK2对效应分子Gli的阻滞作用,使Gli持续解离并进入细胞核内发挥其生物学功能^[6]。因此, Hedgehog旁路信号的活化可能是胰腺癌干细胞逃逸cyclopamine等阻滞剂杀灭的主要原因,而DYRK2作为Hedgehog旁路信号中的主要调控分子可能与胰腺癌恶性生物行为密切相关。

DYRK2是DYRKs家族的主要成员之一,该激酶家族以对酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸片段均具有磷酸化活性为主要特点^[14]。有研究表明DYRK2可能在调控细胞凋亡、DNA损伤修复和细胞周期中起重要作用^[15,16],然而关于其在肿瘤中的作用目前仅有少量文献报道。Miller

等^[17]报道在食管癌和肺腺癌中DYRK2的蛋白和mRNA表达水平较对应的癌旁组织升高。Park等^[18]利用抗癌药物8-Cl-cAMP处理神经母细胞瘤细胞后引起DYRK2表达量下降。而Yamashita等^[7]报道DYRK2在肺腺癌中表达下调,且阴性表达DYRK2的患者预后不良。国内崔建国等^[19]利用蛋白质组学分析发现,在辐射诱导癌变的人支气管上皮细胞中DYRK2表达量明显下降,这与Yamashita等的研究结果相似。Taira等^[20]最新研究也发现DYRK2在多种人类肿瘤组织中表达下调,且其在肿瘤细胞中能促进原癌基因*c-Jun*和*c-Myc*的泛素化降解,而下调DYRK2的表达能减少*c-Jun*和*c-Myc*的降解并促进细胞增殖,提示DYRK2在肿瘤中可能起抑制肿瘤生长的作用。

目前关于DYRK2在胰腺癌中的研究尚未见报道。本研究结果显示, DYRK2 mRNA和蛋白在胰腺癌组织中的表达水平较其对应的癌旁组织明显减少,提示在胰腺癌中DYRK2的活性受到抑制。同时我们还发现, DYRK2蛋白的表达与胰腺癌淋巴结转移情况相关,即有淋巴结转移的胰腺癌组织中DYRK2蛋白的表达水平显著低于无淋巴结转移者;而DYRK2与其他临床病理特征之间没有显著相关性。提示DYRK2可能是一个与胰腺癌淋巴结转移相关的指标,在胰腺癌淋巴结转移中发挥了一定的作用。

总之,本研究首次发现DYRK2在胰腺癌组织中表达下调,而这可能是胰腺癌发生、发展过程中的重要分子生物学事件。并且, DYRK2与胰腺癌的淋巴结转移情况相关,而是否有淋巴结转移是影响胰腺癌患者预后的重要因素。因此, DYRK2也可能成为胰腺癌的一个预后判断指标。目前,关于DYRK2在肿瘤中所扮演的角色还不明确,而其在胰腺癌中的作用及详细调控机制还有待于进一步研究。

志谢: 感谢张春霞、林凡同志在本试验中给予的大力帮助。

4 参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
- 2 Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617 [PMID: 20427809 DOI: 10.1056/NEJMra0901557]
- 3 Hidalgo M, Maitra A. The hedgehog pathway and pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 2094-2096 [PMID: 19923581 DOI: 10.1056/NEJMcibr0905857]
- 4 Kelleher FC. Hedgehog signaling and therapeutics

- in pancreatic cancer. *Carcinogenesis* 2011; 32: 445-451 [PMID: 21186299 DOI: 10.1093/carcin/bgq280]
- 5 Li Y, Maitah MY, Ahmad A, Kong D, Bao B, Sarkar FH. Targeting the Hedgehog signaling pathway for cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16: 49-66 [PMID: 22243133 DOI: 10.1517/14728222.2011.617367]
 - 6 Varjosalo M, Björklund M, Cheng F, Syvänen H, Kivioja T, Kilpinen S, Sun Z, Kallioniemi O, Stunnenberg HG, He WW, Ojala P, Taipale J. Application of active and kinase-deficient kinome collection for identification of kinases regulating hedgehog signaling. *Cell* 2008; 133: 537-548 [PMID: 18455992 DOI: 10.1016/j.cell.2008.02.047]
 - 7 Yamashita S, Chujo M, Tokushi K, Anami K, Miyawaki M, Yamamoto S, Kawahara K. Expression of dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation-regulated kinase 2 (DYRK2) can be a favorable prognostic marker in pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 1303-1308 [PMID: 19818968 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.08.003]
 - 8 Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007; 67: 1030-1037 [PMID: 17283135]
 - 9 Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, Bruns CJ, Heeschen C. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 313-323 [PMID: 18371365 DOI: 10.1016/j.stem.2007.06.002]
 - 10 Penchev VR, Rasheed ZA, Maitra A, Matsui W. Heterogeneity and targeting of pancreatic cancer stem cells. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4277-4284 [PMID: 22896694 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3112]
 - 11 Huang FT, Zhuan-Sun YX, Zhuang YY, Wei SL, Tang J, Chen WB, Zhang SN. Inhibition of hedgehog signaling depresses self-renewal of pancreatic cancer stem cells and reverses chemoresistance. *Int J Oncol* 2012; 41: 1707-1714 [PMID: 22923052 DOI: 10.3892/ijo.2012.1597]
 - 12 Singh BN, Fu J, Srivastava RK, Shankar S. Hedgehog signaling antagonist GDC-0449 (Vismodegib) inhibits pancreatic cancer stem cell characteristics: molecular mechanisms. *PLoS One* 2011; 6: e27306 [PMID: 22087285 DOI: 10.1371/journal.pone.0027306]
 - 13 Tang SN, Fu J, Nall D, Rodova M, Shankar S, Srivastava RK. Inhibition of sonic hedgehog pathway and pluripotency maintaining factors regulate human pancreatic cancer stem cell characteristics. *Int J Cancer* 2012; 131: 30-40 [PMID: 21796625 DOI: 10.1002/ijc.26323]
 - 14 Becker W, Joost HG. Structural and functional characteristics of Dyrk, a novel subfamily of protein kinases with dual specificity. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1999; 62: 1-17 [PMID: 9932450]
 - 15 Yoshida K. Role for DYRK family kinases on regulation of apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2008; 76: 1389-1394 [PMID: 18599021 DOI: 10.1016/j.bcp.2008.05.021]
 - 16 Becker W. Emerging role of DYRK family protein kinases as regulators of protein stability in cell cycle control. *Cell Cycle* 2012; 11: 3389-3394 [PMID: 22918246 DOI: 10.4161/cc.21404]
 - 17 Miller CT, Aggarwal S, Lin TK, Dagenais SL, Contreras JI, Orringer MB, Glover TW, Beer DG, Lin L. Amplification and overexpression of the dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 2 (DYRK2) gene in esophageal and lung adenocarcinomas. *Cancer Res* 2003; 63: 4136-4143 [PMID: 12874018]
 - 18 Park GH, Choe J, Choo HJ, Park YG, Sohn J, Kim MK. Genome-wide expression profiling of 8-chloro-adenosine- and 8-chloro-cAMP-treated human neuroblastoma cells using radioactive human cDNA microarray. *Exp Mol Med* 2002; 34: 184-193 [PMID: 12216110]
 - 19 崔建国, 蔡建明, 高福, 李百龙. 利用蛋白质组学技术筛选辐射致癌相关蛋白质. *癌症杂志* 2007; 26: 1157-1163
 - 20 Taira N, Mimoto R, Kurata M, Yamaguchi T, Kitagawa M, Miki Y, Yoshida K. DYRK2 priming phosphorylation of c-Jun and c-Myc modulates cell cycle progression in human cancer cells. *J Clin Invest* 2012; 122: 859-872 [PMID: 22307329 DOI: 10.1172/JCI60818]

同行评价

本文研究DYRK2在胰腺癌临床患者标本中转录和表达情况, 并发现其与淋巴转移间存在联系, 创新性较好, 具有很高的潜在临床价值。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



单气囊小肠镜在空回肠憩室出血中的诊治价值

陈念钧, 孟晓岩, 侯伟, 王渝, 黎培员, 谢华平

■背景资料

空回肠憩室出血, 临床上常存在诊断困难, 如不及时诊断, 常常导致反复出血, 甚至威胁患者生命; 反之, 如能及时发现出血部位, 空回肠憩室出血常常能达到根治效果。气囊小肠镜发现以来, 使得空回肠憩室出血及时诊断成为可能。

陈念钧, 侯伟, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内镜中心 湖北省武汉市 430030

孟晓岩, 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科 湖北省武汉市 430030

王渝, 华中科技大学同济医学院附属同济医院病理科 湖北省武汉市 430030

黎培员, 谢华平, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

陈念钧, 主要从事消化系统内镜诊断与治疗等工作。

作者贡献分布: 本研究由谢华平设计; 单气囊小肠镜操作由谢华平、黎培员、陈念钧及侯伟完成; 小肠多排CT仿真成像核买由孟晓岩完成; 资料收集与整理由谢华平与陈念钧完成; 病理核买由王渝完成; 本论文由谢华平与陈念钧完成。

通讯作者: 谢华平, 主治医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科。hpxie@tjh.tjmu.edu.cn

收稿日期: 2013-03-18 修回日期: 2013-04-13

接受日期: 2013-04-18 在线出版日期: 2013-05-28

Value of single balloon endoscopy in the diagnosis and treatment of jejunoileal diverticular hemorrhage

Nian-Jun Chen, Xiao-Yan Meng, Wei Hou, Yu Wang, Pei-Yuan Li, Hua-Ping Xie

Nian-Jun Chen, Wei Hou, Digestive Endoscopy Center, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Xiao-Yan Meng, Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Yu Wang, Department of Pathology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Pei-Yuan Li, Hua-Ping Xie, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Hua-Ping Xie, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China. hpxie@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2013-03-18 Revised: 2013-04-13

Accepted: 2013-04-18 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To evaluate the value of single balloon endoscopy in the diagnosis and treatment of jejunoileal diverticular hemorrhage.

METHODS: This retrospective review was car-

ried out on patients who received single balloon endoscopy from February 2009 to January 2013 at Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology.

RESULTS: Seven patients, including one case of jejunal diverticulum and six cases of ileal diverticula, were diagnosed with jejunoileal diverticular hemorrhage by single balloon endoscopy. Besides the diagnosis, single balloon endoscopy also found possible diverticular lesions resulting in bleeding, such as inflammation or ulcer inside the diverticula. Four cases of ileal diverticular hemorrhage were cured by diverticulectomy, without recurrence in the following periods. Diverticular positions determined by surgery were consistent with the findings by single balloon endoscopy. One of five patients examined by multiple row computer tomography of the small intestine was found positive for diverticulum, while one of two patients checked by small bowel barium meal and one of two patients checked by abnormal gastric mucosa radionuclide imaging were found positive.

CONCLUSION: Single balloon endoscopy can help not only efficiently diagnose jejunoileal diverticula but also detect possible diverticular lesions and determine possible positions.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Hemorrhage; Small intestine; Single balloon endoscopy; Jejunoileal diverticula

Chen NJ, Meng XY, Hou W, Wang Y, Li PY, Xie HP. Value of single balloon endoscopy in the diagnosis and treatment of jejunoileal diverticular hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1448-1452 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1448.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1448>

摘要

目的: 探讨单气囊小肠镜在空回肠憩室出血中的诊治价值。

方法: 回顾性分析华中科技大学同济医学院附属同济医院2009-02/2013-01所有单气囊小

■同行评议者

沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

肠镜检查患者病历资料。

结果: 单气囊小肠镜确诊7例空回肠憩室, 包括6例回肠憩室及1例空肠多发憩室。单气囊小肠镜不仅能确诊憩室, 还能发现憩室出血的可能因素, 包括憩室口炎症、溃疡形成。4例回肠憩室患者憩室切除手术治愈, 术中憩室位置与单气囊小肠镜确定憩室位置一致, 随访无复发。5例憩室术前接受小肠多排CT仿真内窥, 1例发现憩室可能征象; 2例行异位胃粘膜核素显像或小肠钡餐患者, 各有1例阳性发现。

结论: 单气囊小肠镜不仅能有效发现憩室, 还能明确憩室出血原因及憩室准确位置, 为外科手术提供可靠依据。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 小肠出血; 单气囊小肠镜; 空回肠憩室

核心提示: 单气囊小肠镜, 不仅能明确憩室的存在, 还能判断憩室是否引起出血以及大致部位, 为空回肠憩室外科手术治疗提供依据与参考, 在空回肠憩室出血诊治中具有重要意义。

陈念钧, 孟晓岩, 侯伟, 王渝, 黎培员, 谢华平. 单气囊小肠镜在空回肠憩室出血中的诊治价值. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1448-1452 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1448.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1448>

0 引言

不明原因消化系出血, 约占消化系出血的5%, 出血部位多位于空回肠时, 临床上诊断困难^[1]。除血管畸形、肿瘤以及炎症性改变外, 空回肠憩室是小肠出血原因之一。空回肠憩室出血, 手术前明确诊断率仅为25%, 少数情况下甚至导致患者死亡^[2]。随着内镜技术, 特别是双/单气囊小肠镜的发展, 使得空回肠憩室出血及时诊断成为可能^[3,4]。本文回顾性分析华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内镜中心2009-02/2013-01单气囊小肠镜确诊的7例空回肠憩室出血患者, 结合文献探讨单气囊小肠镜在空回肠憩室出血中的诊治价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2009-02/2013-01华中科技大学同济医学院附属同济医院172例单气囊小肠镜检查患者资料。其中男106例, 女66例; 年龄11-82岁, 平均42.6岁。共发现空回肠憩室出血病例7例。使用Olympus公司的SIF-Q260单气囊小肠镜,

组成部分包括气泵、主机、内镜及外套管, 内镜长度200 cm, 外套管长度145 cm。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 检查前禁食12 h, 并于检查前口服聚乙二醇电解质清洁肠道。

1.2.2 单气囊小肠镜检查: 在静脉全身麻醉下进行小肠镜检查, 全程心电监护及氧饱和度监测。先经口进镜。如未能发现病变, 内镜抵达相应部位后, 黏膜下注射美兰标记, 继续经肛进镜检查。

1.2.3 病变位置描述: 退镜时, 根据外套管及镜身的刻度标尺, 测量每次退镜的距离, 最后总和得出病变与回盲部或者幽门口距离。

1.2.4 其他检查方法: 小肠CT为64排CT薄层扫描后, 经计算机进行三维成像, 形成小肠仿真内窥图像进行分析。肠系按照常规的吞钡检查后X线拍片观察。SPECT异位胃黏膜显像采取^{99m}TcO₄标记后进行核素检查。

2 结果

共发现7例小肠憩室, 其中男6例, 女1例; 年龄15-48岁, 平均28岁; 回肠憩室6例, 多发空肠憩室1例; 以黑便为主3例, 解暗红色血便为主4例; 病程最短半月, 最长达10年; 单个病例出血1-5次(表1)。最低血色素水平在57-82 g/L之间。单小肠镜除诊断憩室(图1A, C, E, G, I, K)外, 并发现憩室出血的可能因素, 包括憩室炎症、溃疡形成(图1B, D, F, H, J, L)。4例回肠憩室患者接受手术治疗, 手术治愈, 随访无复发; 手术中确定憩室位置与单气囊小肠镜测量的憩室位置大致相同(表1)。5例行小肠多排CT筛查, 1例有阳性发现; 2例行异位胃粘膜核素显像, 1例有阳性发现; 2例行小肠钡餐检查, 1例发现憩室征象(表1)。

3 讨论

小肠憩室发生于1%-5%人群, 绝大多数并没有明显症状, 仅有10%的患者产生临床表现^[5]。在这些临床症状中, 消化系出血位于第2位, 发生率在3.1%-29.5%, 空回肠憩室(包括Meckel憩室)总计占小肠憩室的55%^[2,6,7]。按上述数据计算, 空回肠憩室出血发病率保守估计在1.6/100000。小肠憩室出血可导致消化系大出血, 如果不及时诊断及手术治疗, 死亡率将明显增加^[6]; 反之, 常常能及时治愈而不再复发^[8]。本组4例接受手术治疗的, 病程最长的达到10年, 手术治愈, 手术后随访未再复发。

小肠镜能直观发现小肠病变, 使得小肠憩

■研发前沿

自双/单气囊小肠镜发现以来, 小肠疾病诊治有很大进展。除血管畸形、肿瘤、炎症性肠病以外, 空回肠憩室出血是小肠出血另外一重要因素。根据流行病学治疗推算, 空回肠憩室出血发病率在1.6/100000左右, 如何有效利用气囊小肠镜发现空回肠憩室出血, 明确出血部位及原因, 为手术治疗提供依据, 是目前难点之一。

■相关报道

时强等利用单气囊小肠镜170例次进行单气囊小肠镜检查, 49例出血患者中, 仅有1例憩室出血, 这与憩室出血约占空回肠出血比例(约9.7%)不符, 检出率偏低。

■创新盘点

单气囊小肠镜在诊断空回肠憩室出血时,不仅能判断出血是否由于憩室内病变(例如炎症或溃疡)所致,还能大致准确判断憩室部位,指导外科手术进行。

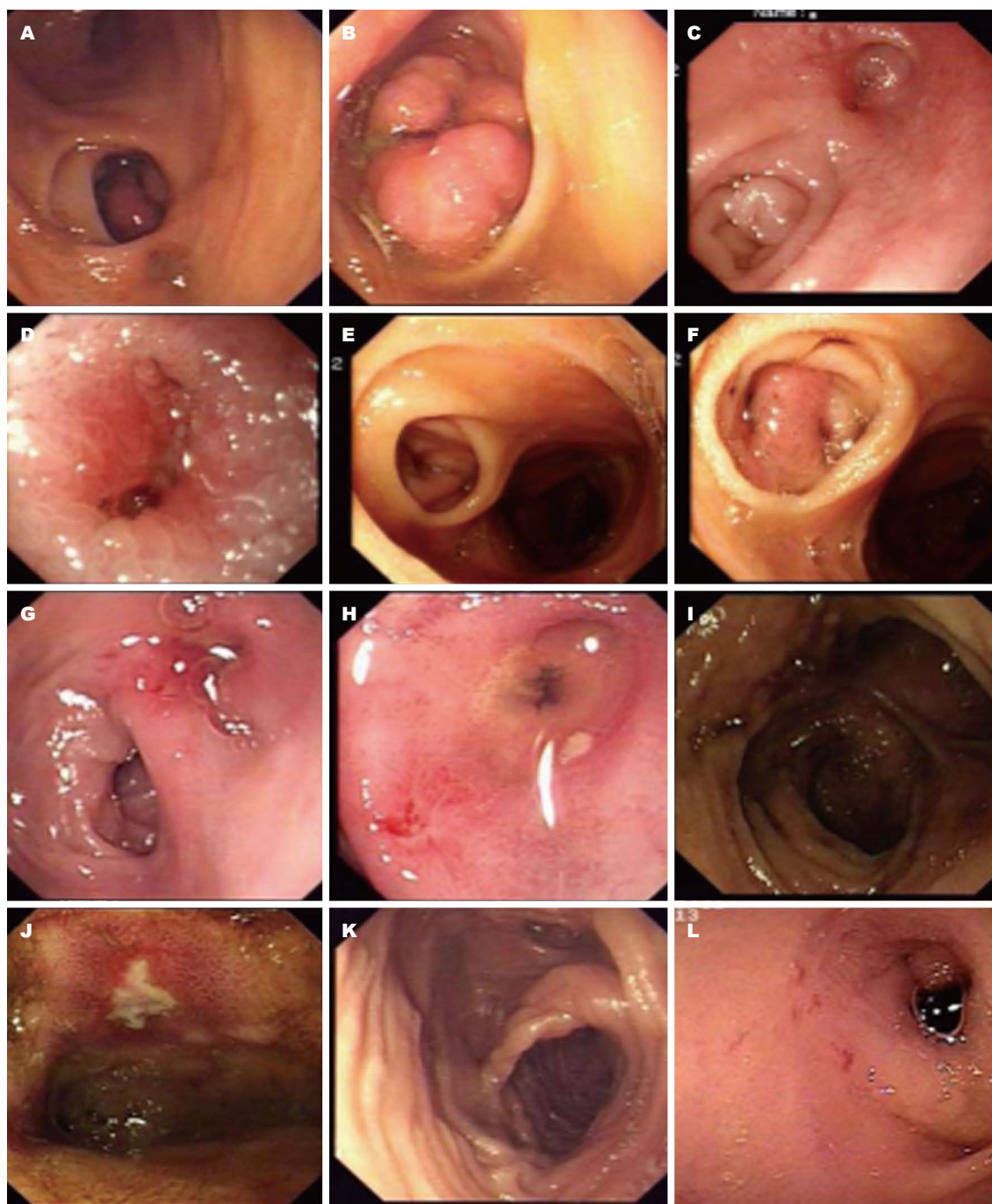


图 1 7例空回肠憩室出血患者单气囊小肠镜检查结果. A, B: 例1; C, D: 例2; E, F: 例3; G, H: 例4; I, J: 例5; K: 例6; L: 例7.

室及时诊断成为可能^[9-11]. 我们研究表明, 单气囊小肠镜能准确发现憩室存在, 在内镜下可看到典型的憩室结构. 不仅如此, 还能判断出血是否由憩室所致, 例如可以观察到憩室炎症或者憩室内溃疡形成. 尤其值得注意的是, 在退镜过程中通过计算内镜行走距离, 能大致准确判断憩室位置, 指导外科医生手术进行. López Albors等^[12]利用实验猪进行研究, 采取两种方法评估内镜与幽门距离: 一是以每次进镜和退镜作为一个周期, 计算每个周期镜身插入距离; 二是在退

镜过程中评估镜身所退的距离. 两种方法均十分有效并没有统计学差异. 考虑到每个进镜及退镜周期中测量需要花费较多时间和精力, 影响检查过程中的仔细观察和可能延长检查时间, 推荐使用退镜过程中测量镜身所进入深度来判断病变的位置.

与传统检查方法相比, 例如小肠钡餐、Meckel憩室核素显像、血管造影, 单气囊小肠镜有着明显优势^[4]. 小肠钡餐检查可以发现憩室, 但诊断率仅在10%-26.1%^[2,13]. 另外一个值得期

表 1 7例空回肠憩室出血患者临床资料

例	性别	年龄 (岁)	临床表现及出血次数	小肠镜	钡餐	SPECT	小肠CT	手术	手术后病理	随访
例1	女	15	间断黑便1年; 出血2次	回肠距回盲瓣约90 cm见憩室, 憩室内见似新生物样生长环行异位黏膜	/	/	子宫体前方部分回肠管壁不均匀增厚, 门脉期强化明显	回肠距回盲部约90 cm见憩室, 大小约6 cmx3 cm	小肠憩室	随访2 mo, 未再出血
例2	男	31	间断暗红色血便3 mo; 出血2次	回肠距回盲瓣约138 cm见憩室, 憩室口溃疡形成	/	/	/	回肠距回盲部约135 cm见憩室, 大小约2 cmx2 cm	小肠憩室	随访2 mo, 未再出血
例3	男	27	间断黑便7年; 出血3次	回肠距回盲瓣约45 cm憩室, 基底及周边可见溃疡形成	/	脐左下异常胃黏膜显像	未见异常	回肠距回盲部约40 cm见憩室, 大小约2 cmx3 cm	小肠憩室	随访8 mo, 未再出血
例4	男	32	间断暗红色血便10年; 出血5次	回肠距回盲部约120 cm见憩室, 基底线样溃疡形成, 上覆黑色血痂样	/	/	/	/	/	随访9 mo, 出血一次
例5	男	15	暗红色血便2天; 出血1次	回肠距回盲瓣约95 cm见憩室, 憩室内散在溃疡	回肠憩室征象	未见异常	未见异常	回肠距回盲部约90 cm见憩室, 大小约2 cmx3 cm	小肠憩室	随访24 mo, 未再出血
例6	男	48	暗红色血便半月; 出血1次	空肠距幽门口约80 cm内可见5处憩室	/	/	未见异常	/	/	随访5 mo, 暂未出血
例7	男	18	间断黑便3年; 出血3次	回肠距回盲部约100 cm处见憩室, 憩室入口处溃疡形成	未见异常	/	未见异常	/	/	随访6 mo, 暂未出血

■应用要点

单气囊小肠镜, 在不明原因消化道出血, 特别是各种传统检查方法(包括小肠钡餐、小肠多排CT成像、异位胃黏膜SPECT显像)以及胶囊内镜检查阴性时有重要价值, 可能发现潜在的空回肠憩室出血。

待的小肠检测手段-胶囊内镜, 虽在空回肠出血诊断中有重要价值, 但对憩室的诊断缺乏灵敏性。Marmo等^[9]对193例不明原因消化道出血患者进行胶囊内镜检查, 没有发现空、回肠憩室存在, 而在34例胶囊内镜提示有血性液体存在的病例中, 5例患者经双气囊小肠镜检查发现憩室的存在。Arakawa等^[10]对162例患者进行胶囊内镜和双气囊小肠镜检查, 胶囊内镜检查阴性而双气囊检查阳性的原因之一就是胶囊内镜无法准确发现憩室的存在。这些均说明胶囊内镜并非空回肠憩室筛查有效方法。小肠多排CT成像可显示空回肠憩室, 后者表现为含气和/或粪样物的包块、受累肠壁增厚和肠壁周围组织水肿^[14,15]。遗憾的是, 本研究中5例空回肠憩室出血患者, 小肠多排CT检查仅1例有阳性发现, 提示小肠多排CT对憩室筛查缺乏敏感性。

总之, 空回肠憩室出血患者, 如果能及时明确出血部位, 可以达到完全治愈的效果。与其他

检查方法相比, 单气囊小肠镜能直观发现憩室存在, 判断憩室内是否存在引起活动性出血内镜改变, 如憩室炎症、溃疡等, 为外科手术提供依据及憩室部位, 在空回肠憩室出血诊治中具有重要价值。

4 参考文献

- Cellier C. Obscure gastrointestinal bleeding: role of videocapsule and double-balloon enteroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 329-340 [PMID: 18346687 DOI: 10.1016/j.bpg.2007.12.006]
- Chiu EJ, Shyr YM, Su CH, Wu CW, Lui WY. Diverticular disease of the small bowel. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 181-184 [PMID: 10690606]
- Upchurch BR, Sanaka MR, Lopez AR, Vargo JJ. The clinical utility of single-balloon enteroscopy: a single-center experience of 172 procedures. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1218-1223 [PMID: 20409544 DOI: 10.1016/j.gie.2010.01.012]
- Suzuki T, Matsushima M, Okita I, Ito H, Gocho S, Tajima H, Tokiwa K, Teraoka H, Watanabe K, Shirai T, Mine T. Clinical utility of double-balloon enteroscopy for small intestinal bleeding. *Dig Dis Sci*

■同行评价

空回肠憩室是小肠出血的重要原因之一,临床诊断困难,本文显示小肠镜检查对临床不明原因消化道出血的诊断具有重要意义。

- 2007; 52: 1914-1918 [PMID: 17410439 DOI: 10.1007/s10620-007-9749-9]
- 5 Albert JG, Lübbert C, Surow A, Zeuzem S. [Small bowel diverticula - unknown disease]. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 674-681 [PMID: 19606411 DOI: 10.1055/s-0028-1109384]
- 6 Palder SB, Frey CB. Jejunal diverticulosis. *Arch Surg* 1988; 123: 889-894 [PMID: 3132909 DOI: 10.1001/archsurg.1988.01400310103018]
- 7 Tsiotos GG, Farnell MB, Ilstrup DM. Nonmeckelian jejunal or ileal diverticulosis: an analysis of 112 cases. *Surgery* 1994; 116: 726-731; discussion 731-732 [PMID: 7940172]
- 8 Tan KK, Liu JZ, Ho CK. Emergency surgery for jejunal diverticulosis: our experience and review of literature. *ANZ J Surg* 2011; 81: 358-361 [PMID: 21518186 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2010.05480.x]
- 9 Marmo R, Rotondano G, Casetti T, Manes G, Chilovi F, Sprujevnik T, Bianco MA, Brancaccio ML, Imbesi V, Benvenuti S, Pennazio M. Degree of concordance between double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding: a multicenter study. *Endoscopy* 2009; 41: 587-592 [PMID: 19588285 DOI: 10.1055/s-0029-1214896]
- 10 Arakawa D, Ohmiya N, Nakamura M, Honda W, Shirai O, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Maeda O, Ando T, Goto H. Outcome after enteroscopy for patients with obscure GI bleeding: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and videocapsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 866-874 [PMID: 19136098 DOI: 10.1016/j.gie.2008.06.008]
- 11 Ohmiya N, Yano T, Yamamoto H, Arakawa D, Nakamura M, Honda W, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Maeda O, Ando T, Yao T, Matsui T, Iida M, Tanaka S, Chiba T, Sakamoto C, Sugano K, Goto H. Diagnosis and treatment of obscure GI bleeding at double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: S72-S77 [PMID: 17709039 DOI: 10.1016/j.gie.2007.05.041]
- 12 López Albors O, Soria F, Pérez Cuadrado E, Morcillo E, Martín C, Carballo LF, Latorre R. Validity of insertion depth measurement in double-balloon endoscopy. *Endoscopy* 2012; 44: 1045-1050 [PMID: 22930174 DOI: 10.1055/s-0032-1310106]
- 13 Bach AG, Lübbert C, Behrmann C, Surov A. [Small bowel diverticula - diagnosis and complications]. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 140-144 [PMID: 21246470 DOI: 10.1055/s-0031-1272497]
- 14 Coulter B, Maldague P, Bourgeois A, Broze B. Diverticulitis of the small bowel: CT diagnosis. *Abdom Imaging* 2007; 32: 228-233 [PMID: 16967251 DOI: 10.1007/s00261-006-9045-8]
- 15 Macari M, Faust M, Liang H, Pachter HL. CT of jejunal diverticulitis: imaging findings, differential diagnosis, and clinical management. *Clin Radiol* 2007; 62: 73-77 [PMID: 17145267 DOI: 10.1016/j.crad.2006.09.014]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

低剂量英夫利昔单抗不同给药次数治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎

高 净, 江学良

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

高净, 在读研究生, 主要从事炎症性肠病的研究。

北京医学奖励基金资助项目, No. XHYSJNJQZ-002

作者贡献分布: 此课题由江学良与高净设计; 病例选择、临床资料整理、数据分析及文章起草由高净完成; 课题设计、文章修改及审阅由江学良完成。

通讯作者: 江学良, 教授, 主任医师, 250031, 山东省济南市师范路25号, 中国人民解放军济南军区总医院消化科。

jiangxueliang678@126.com

收稿日期: 2013-03-15 修回日期: 2013-04-04

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-28

Low-dose infliximab for corticosteroid-refractory ulcerative colitis: Impact of number of infusions on efficacy and safety

Jing Gao, Xue-Liang Jiang

Jing Gao, Xue-Liang Jiang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Correspondence to: Xue-Liang Jiang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military, Command of Chinese PLA, 25 Shifan Road, Jinan 250031, Shandong Province, China. jiangxueliang678@126.com

Received: 2013-03-15 Revised: 2013-04-04

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To assess the impact of number of infusions on efficacy and safety of low-dose infliximab in management of corticosteroid-refractory ulcerative colitis.

METHODS: Forty-one patients with corticosteroid-refractory ulcerative colitis were randomized into two groups: A ($n = 20$) and B ($n = 21$). The baseline characteristics of patients were similar between the two groups. Group A was treated with infliximab (3.5 mg/kg) at weeks 0 and 2, while group B was treated at weeks 0, 2 and 6. The mean duration was 4 wk. Corticosteroids and 5-aminosalicylates were maintained and gradually stopped after infliximab treatment. Clinical effect [clinical response, clinical remission, colonoscopic remission, Mayo score,

erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-Reactive protein (CRP), stool frequency] and safety were observed at 8 wk.

RESULTS: The clinical response rate, clinical remission rate and colonoscopic remission rate showed no significant differences between the two groups (70% vs 76%, 50% vs 52%, 55% vs 57%, all $P < 0.05$). The Mayo score, ESR, CRP and stool frequency decreased in both groups at 8 wk (all $P < 0.05$). Clinical response, clinical remission and colonoscopic remission were achieved in 30 (73%), 21 (51%), and 23 (56%) cases. Sixteen patients discontinued corticosteroid, and 14 patients were decreasing the dose of corticosteroid. Only 1 patient developed infusion reaction in the third therapy.

CONCLUSION: Low-dose infliximab (3.5 mg/kg) is effective and safe in management of Chinese patients with corticosteroid-refractory ulcerative colitis. The clinical response and remission rate are similar at 8 wk after the second therapy or the third therapy.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Infliximab; Corticosteroid-refractory

Gao J, Jiang XL. Low-dose infliximab for corticosteroid-refractory ulcerative colitis: Impact of number of infusions on efficacy and safety. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1453-1457 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1453.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1453>

摘要

目的: 观察低剂量(3.5 mg/kg)英夫利昔单抗(infliximab, IFX)不同给药次数治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的有效性及安全性。

方法: 将41例激素抵抗型UC患者依据IFX不同给药次数随机分为A、B两组, A组20例, B组21例, 两组患者基线期临床特征基本相似。A组患者在第0、2周接受IFX(商品名: 类克,

■背景资料

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性炎症性肠道疾病, 其发病机制尚未完全阐明, 治疗缺乏特异性。近十年, 英夫利昔单抗(infliximab, IFX)应用于该病的治疗, 并取得了显著疗效。国内对IFX的有效性、安全性、剂量、应用方法等研究较少。

■同行评议者

高英堂, 研究员, 天津第三中心医院; 彭宗根, 研究员, 中国医学科学院医药生物技术研究所病毒室

■研发前沿

IFX在许多欧美国家已广泛应用于UC患者的治疗,但具体作用机制尚未完全阐明,其应答预测因素也需进一步探究,IFX的应用剂量及应用次数等问题仍在探讨。

100 mg/瓶)3.5 mg/kg静滴治疗2次, B组患者在第0、2、6周接受3次相同剂量的IFX治疗。在开始IFX治疗时患者继续原来糖皮质激素及氨基水杨酸制剂治疗,等取得临床缓解后将糖皮质激素逐步减量。观察第8周所有患者临床应答、临床缓解情况、内镜下黏膜愈合情况、糖皮质激素减量情况、Mayo评分、血沉、C-反应蛋白、大便次数及不良事件。

结果: 治疗后第8周, 两组患者有效性观察: A组患者临床应答率为70%, 临床缓解率为50%, 内镜下黏膜愈合率为55%, Mayo评分、血沉、C-反应蛋白、大便次数与治疗前相比均明显降低($P<0.05$)。B组患者临床应答率为76%, 临床缓解率为52%, 内镜下黏膜愈合率为57%, Mayo评分、血沉、C-反应蛋白、大便次数与治疗前相比均明显降低($P<0.05$)。A、B两组患者临床应答率、临床缓解率及内镜下黏膜愈合率均无明显差异($P>0.05$), 两组患者治疗后的Mayo评分、血沉、C-反应蛋白、大便次数均无明显差别($P>0.05$)。A、B两组所有患者临床应答率为73%, 临床缓解率为51%, 内镜下黏膜愈合率为56%。16例患者停用糖皮质激素, 14例患者减量。不良事件: 随访至第8周, 仅有1例患者在第3次静滴IFX过程中出现皮肤瘙痒等轻微输注反应, 给予停止治疗及醋酸地塞米松注射液等抗过敏处理后症状很快消失。未出现其他不良事件。

结论: 低剂量IFX(3.5 mg/kg)对激素抵抗型UC患者在8 wk内是有效、安全的。2次和3次IFX治疗后的患者获得临床应答率、临床缓解率及内镜下黏膜愈合率在第8周无明显差异。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 英夫利昔单抗; 激素抵抗型

核心提示: 低剂量英夫利昔单抗(infliximab, IFX)(3.5 mg/kg)对激素抵抗型溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)患者在8 wk内是有效、安全的。2次和3次IFX治疗后的患者获得临床应答率、临床缓解率及内镜下黏膜愈合率在第8周无明显差异。

■相关报道

经典的活动性溃疡性结肠炎试验1和2(active ulcerative colitis trials 1 and 2, ACT-1和ACT-2)发现, 在第8、26周, 5 mg/kg的IFX治疗组与10 mg/kg的IFX治疗组患者临床疗效无明显差异。

高净, 江学良. 低剂量英夫利昔单抗不同给药次数治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1453-1457 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1453.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1453>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢

性非特异性炎症性肠道疾病, 治疗缺乏特异性, 导致病情反复、迁延, 并发症增多, 特别是激素依赖或者抵抗的患者治疗效果不理想^[1]。近年来, 国内外应用英夫利昔单抗(infliximab, IFX)治疗该病取得了一定疗效^[2,3], 但仍有一定的不良反应。我国目前对IFX有效性、安全性、剂量及应用方法等相关报道较少。本文首次尝试给予低剂量(3.5 mg/kg)IFX治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎患者, 通过合理的设计, 仔细的观察, 深入而恰当的分析, 证实IFX低剂量、不同给药次数治疗激素抵抗型UC的临床疗效, 为探索诱导UC患者临床应答及缓解的IFX的有效剂量及治疗次数提供了临床参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2008-12/2012-12来济南军区总医院消化科就诊的明确诊断为激素抵抗型UC患者41例(均符合2012年中华消化学会炎症性肠病协作组制定的诊断标准^[4]。其中男25例, 女16例, 年龄18-65岁, 病程6 mo-20年, 平均体质量56.5 kg, 累及左半结肠的12例, 累及全结肠的29例, 重度16例, 中度25例。纳入标准: (1)自愿作为受试对象, 签署知情同意书; (2)18-65岁, 女性或男性; (3)用药前1 wk肠镜及病理学检查证实的中重度活动性UC患者, Mayo评分^[5]≥6分, 内窥镜评分≥2分; (4)皮质激素抵抗^[1]患者: 指经相当泼尼松0.75 mg/(kg·d)治疗4 wk不缓解。排除病例: (1)活动性感染、慢性感染或近期有反复感染病史, 特别注意结核菌感染(包括活动性结核和潜伏结核感染)和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染; (2)充血性心力衰竭; (3)妊娠期或儿童; (4)对鼠源蛋白成分过敏; (5)神经系统脱髓鞘病变; (6)恶性肿瘤(包括现症和既往史)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 将41例激素抵抗型UC患者随机分为A、B两组, A组20例, B组21例, 两组患者基线期临床特征基本相似(表1)。A组患者在第0、2周接受IFX(商品名: 类克, 100 mg/瓶)3.5 mg/kg静滴治疗, B组患者在第0、2、6周接受相同剂量的IFX治疗。两组患者平均治疗疗程为4 wk, 平均治疗次数为2.5次。在开始IFX治疗时患者继续原来糖皮质激素及氨基水杨酸制剂治疗, 等取得临床缓解后将糖皮质激素逐步减量。随访至第8周, 观察所有患者临床应答、临床缓解情

表 1 患者基线期基本特征

基本情况	A组	B组	P值
<i>n</i>	20	21	
性别: 男/女	12/8	13/8	0.90
年龄(岁)	33.9 ± 12.7	33.8 ± 15.2	0.98
病程(年)	4.2 ± 2.4	4.4 ± 2.7	0.83
Mayo评分(分)	10.1 ± 1.3	9.9 ± 1.4	0.73
C-反应蛋白(mg/L)	34.6 ± 17.2	35.6 ± 28.8	0.90
大便次数(次/d)	8.7 ± 2.3	8.5 ± 1.4	0.84
血沉(mm/h)	48.1 ± 27.3	42.7 ± 21.2	0.49

A组患者在第0、2周接受IFX(商品名: 类克, 100 mg/瓶)3.5 mg/kg 静滴治疗; B组患者在第0、2、6周接受相同剂量的IFX治疗。

况、内镜下黏膜愈合情况、Mayo评分、血沉、C-反应蛋白、大便次数、糖皮质激素减量情况及不良反应。

1.2.2 临床观察: 大便情况: 治疗前及治疗后第2、4、8周患者大便次数、大便带血情况。

1.2.3 实验室检查: (1)治疗前及治疗后第2、4、8周检查1次C-反应蛋白及血沉; (2)治疗前及治疗后第8周各查1次血清钾、钠、氯、肌酐、尿素氮、谷丙转氨酶、总胆红素。

1.2.4 内镜检查: 观察治疗前及治疗后第8周结肠镜下肠黏膜病变情况, 包括红斑、血管纹理、组织脆性、糜烂出血等情况。

1.2.5 不良事件: 观察有无药物输注反应、迟发型过敏反应(血清病样反应)、药物性红斑狼疮及感染等不良事件的发生。记录不良事件的发生时间、严重程度、持续时间、采取的措施和转归。

1.2.6 有效性评价: 采用改良的Mayo评分系统^[5]评价临床疗效。临床应答定义为Mayo评分相对于基线值的降幅 $\geq 30\%$ 及 ≥ 3 分, 而且便血的分项评分降幅 ≥ 1 分或该分项评分为0分或1分; 临床缓解定义为评分 ≤ 2 分且无单个分项评分 >1 分; 黏膜愈合则被定义为内镜下评分为0或1分^[6]。

统计学处理 采用SPSS16.0进行统计学分析, 计量资料采用mean \pm SD表示, A、B两组患者治疗前后自身对照采用配对样本 t 检验, 治疗后不同组间临床应答率、临床缓解率及内镜下黏膜愈合率比较采用 χ^2 检验, 治疗后不同组间Mayo评分、血沉、C-反应蛋白、大便次数比较采用独立样本 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 有效性观察

2.1.1 两组患者有效性观察: 治疗后第8周: A组患

者中, 14例获得临床应答, 10例获得临床缓解, 11例获得内镜下黏膜愈合, 6例无效, 临床应答率为70%, 临床缓解率为50%, 内镜下黏膜愈合率为55%。Mayo评分由治疗前平均10.1分 \pm 1.3分降为3.6分 \pm 3.1分($t = 9.43, P = 0.00, P<0.05$); 血沉由治疗前平均48.1 mm/h \pm 27.3 mm/h降为21.5 mm/h \pm 15.7 mm/h($t = 4.54, P = 0.00, P<0.05$); C-反应蛋白由治疗前平均34.6 mg/L \pm 17.2 mg/L降为11.2 mg/L \pm 8.6 mg/L($t = 6.19, P = 0.00, P<0.05$); 大便次数由治疗前每日平均8.7次 \pm 2.3次降为每日2.0次 \pm 1.3次($t = 11.03, P = 0.00, P<0.05$)。B组患者中, 16例获得临床应答, 11例获得临床缓解, 12例获得内镜下黏膜愈合, 5例无效, 临床应答率为76%, 临床缓解率为52%, 内镜下黏膜愈合率为57%, Mayo评分由治疗前平均9.9分 \pm 1.4分降为3.2分 \pm 2.9分($t = 12.03, P = 0.00, P<0.05$); 血沉由治疗前平均42.7 mm/h \pm 21.2 mm/h降为20.4 mm/h \pm 15.9 mm/h($t = 5.84, P = 0.00, P<0.05$); C-反应蛋白由治疗前平均35.6 mg/L \pm 28.9 mg/L降为10.0 mg/L \pm 6.9 mg/L($t = 4.99, P = 0.00, P<0.05$); 大便次数由治疗前平均8.5次/d \pm 1.4次/d降为2.0次/d \pm 1.3次/d($t = 16.07, P = 0.00, P<0.05$)。

2.1.2 A、B两组患者临床疗效相比: 第8周, 临床应答率($\chi^2 = 0.20, P = 0.66, P>0.05$)、临床缓解率($\chi^2 = 0.02, P = 0.88, P>0.05$)及内镜下黏膜愈合率($\chi^2 = 0.02, P = 0.89, P>0.05$)均无明显差异, 两组患者治疗后的Mayo评分($t = -0.38, P = 0.71, P>0.05$)、血沉($t = 0.21, P = 0.84, P>0.05$)、C-反应蛋白($t = 0.50, P = 0.62, P>0.05$)、大便次数($t = -0.12, P = 0.92, P>0.05$)均无明显差别。

2.1.3 A、B两组患者临床总疗效观察: 第8周, 41例患者中, 30例患者获得临床应答, 21例患者获得临床缓解, 23例患者获得内镜下黏膜愈合, 11例患者无效, 临床应答率为73%, 临床缓解率为51%, 内镜下黏膜愈合率为56%。16例患者停用糖皮质激素, 14例患者减量。

2.2 不良事件: 随访至第8周, 仅有1例患者在第3次静滴IFX过程中出现皮肤瘙痒等轻微输注反应, 给予停止治疗及醋酸地塞米松注射液等抗过敏处理后症状很快消失。所有患者肝脏功能、肾脏功能等均正常, 且未发生严重感染、肿瘤、神经系统病变等其他不良事件。

3 讨论

UC的病因和发病机制尚未完全阐明, 治疗缺乏

■创新盘点

首次尝试给予低剂量(3.5 mg/kg)的IFX治疗激素抵抗型UC患者, 在第8周, 大部分患者可获得临床应答及缓解, 结肠黏膜愈合, Mayo评分降低, 并逐步减停糖皮质激素, 并且发现2次和3次IFX治疗后, 患者临床应答率和缓解率在第8周无明显差别。

■应用要点

通过观察低剂量、不同给药次数IFX治疗激素抵抗型UC患者的临床疗效及安全性,为IFX的临床应用提供了一定的参考依据。

特异性,导致病程迁延,病情反复,并发症增多(结肠大出血、穿孔、癌变等),尤其是中重度UC^[7],3年死亡率高达13%^[8]。该病已严重威胁到患者的身心健康和生活质量,被世界卫生组织列为疑难病之一^[9]。20世纪40年代开始,糖皮质激素联合氨基水杨酸制剂用于中重度活动期UC的治疗,取得了显著的疗效。但是,据报道,仍然有30%-40%的患者对糖皮质激素治疗无效^[10,11]。目前该类患者(包括激素抵抗型UC)治疗效果及治疗后患者生活质量的改善并不理想,因此需要寻找新方法。

IFX是肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)单克隆人鼠嵌合体IgG1抗体,由人体恒定区和鼠类可变区组成,25%为鼠源性,75%为人源性。1997年IFX被美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗克罗恩病(Crohn's disease, CD),2005年被美国FDA批准用于UC的疗效。IFX是应用于炎症性肠病时间最长、循证医学资料最多的生物制剂,也是目前唯一批准用于UC的生物制剂。IFX可与跨膜性和可溶性TNF- α 以高亲和力结合,抑制TNF- α 与受体结合,从而使TNF失去活性^[12]。虽然IFX对UC的作用机制仍不是十分明确,但IFX已被美国胃肠病学会(American College of Gastroenterology, ACG)作为A级药物治疗中重度激素抵抗或激素依赖型UC推荐列入指南^[13]。国外已有研究肯定了IFX的疗效及安全性,国内报道较少,仅江学良^[14]通过对40余例激素抵抗型UC经5 mg/kg的IFX治疗后观察发现,IFX治疗激素抵抗型UC患者起效快,大部分患者1 wk内症状改善或者缓解,如大便次数明显减少,2 wk内大便次数基本正常,而且临床有效率>85%,临床缓解率>70%。

关于英夫利昔单抗的应用剂量,ACG推荐适合溃疡性结肠炎的IFX的剂量为5 mg/kg。经典的活性性溃疡性结肠炎试验1和2(active ulcerative colitis trials 1 and 2, ACT-1和ACT-2)发现,第8周,ACT-1试验中,5 mg/kg的IFX治疗组与10 mg/kg的IFX治疗组患者获得临床应答率分别为69.4%、61.5%,临床缓解率38.8%、32%,ACT-2试验中^[6],5 mg/kg的IFX治疗组与10 mg/kg的IFX治疗组患者获得临床应答率分别为64.5%、69.2%,临床缓解率33.9%、33.0%,两项试验中5 mg/kg与10 mg/kg治疗组患者第8周在临床应答及缓解率上均无明显差别($P>0.05$)。结果提示,增加IFX剂量并未增加临床疗效。Järnerot等^[15]通

过一项随机、对照试验,观察了24例给予IFX治疗(剂量接近5 mg/kg)及21例对照患者的结肠手术切除率、死亡率、内镜下黏膜愈合及临床缓解情况,证实4-5 mg/kg的IFX治疗中重度UC是有效且安全的。是否更低的剂量IFX对UC患者仍然有效目前还没有相关研究。我们在本实验中首次采用3.5 mg/kg的IFX静滴治疗,在第8周,41例患者应答率为73%,临床缓解率为51%,内镜下结肠黏膜愈合率为56%。本实验中UC患者较ACT-1及ACT-2试验中患者病情较重,但在第8周获得临床应答率及缓解率与ACT-1及ACT-2的5 mg/kg剂量组相比有效性无明显差异($P>0.05$)。提示有可能本组UC患者对IFX敏感性更高,这种差异是否与病程及其他用药情况不同引起还需要进一步研究。

关于IFX给药次数,ACG推荐IFX以5 mg/kg的剂量分别于第0、2、6周给予静滴治疗以诱导缓解。有报道指出,对IFX前2次治疗无应答的患者很难在第3次治疗后获得临床应答,2次与3次IFX治疗后在第8周的临床疗效是否相同尚未见报道。本研究中,我们观察了3.5 mg/kg剂量的IFX 2次和3次治疗后患者的临床疗效,在第8周,UC患者获得临床应答率、临床缓解率及内镜下黏膜愈合率无明显差别($P>0.05$)。结果提示,在第8周,2次和3次IFX给药可以取得相同诱导缓解效果,这与ACT-1及ACT-2试验的5 mg/kg、10 mg/kg剂量组中3次IFX给药结果无明显差异($P>0.05$)。提示可能本组UC患者接受更少的给药次数能取得相同临床疗效。不同给药次数在8 wk后是否还有相同临床疗效还需要进一步进行研究观察。

不良反应观察方面,本试验随访期间仅有1例患者发生皮肤瘙痒等轻微输注反应,停止IFX治疗并给予醋酸地塞米松注射液等抗过敏治疗后症状很快消失。与ACT-1及ACT-2试验的第8周不良反应相比,本实验不良反应发生率降低,这除与我们严格掌握用药指证、控制滴速等有关外,还可能与本组患者均为激素抵抗型,治疗期间均正接受激素治疗、使用IFX剂量低及用药次数少等因素有关。关于IFX其他报道的不良反应包括迟发型过敏反应、严重感染、加重或诱发中度充血性心力衰竭、恶性肿瘤、自身抗体和药物性红斑狼疮、中枢神经系统脱髓鞘病、淋巴瘤等^[16],最常见的是结核分枝杆菌感染和肿瘤。从2001-2006年美国大约有130例患者使用IFX期间感染肺结核^[17]。Sandborn等^[18]报道了IFX的使用

可能会增加结肠切除术后的一些并发症. 本研究尚未发现严重感染、迟发型过敏反应、神经系统损害、肿瘤及狼疮样改变等严重不良事件.

总之, 接受低剂量IFX(3.5 mg/kg)治疗后的激素抵抗型UC患者, 在第8周可获得与ACT-1及ACT-2试验中5 mg/kg剂量组相似的临床应答率、临床缓解及内镜下结肠黏膜愈合率. 与治疗前相比, Mayo评分、血沉、C-反应蛋白、大便次数降低, 并逐步减停糖皮质激素. 3.5 mg/kg的IFX对激素抵抗型UC的患者是有效、经济、安全的. 2次和3次IFX治疗后的患者获得临床应答率及缓解率在第8周无明显差异.

4 参考文献

- Maltese P, Palma L, Sfara C, de Rocco P, Latiano A, Palmieri O, Corritore G, Annese V, Magnani M. Glucocorticoid resistance in Crohn's disease and ulcerative colitis: an association study investigating GR and FKBP5 gene polymorphisms. *Pharmacogenomics J* 2012; 12: 432-438 [PMID: 21788965 DOI: 10.1038/tpj.2011.26]
- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940-987 [PMID: 16530532 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.048]
- Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, Mayer L, Regueiro C, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Schreiber S, Targan S, Travis S, Vermeire S. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007; 133: 312-339 [PMID: 17631151 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.006]
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见. 中华内科杂志 2012; 10: 818-831
- D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-786 [PMID: 17258735 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.038]
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johannis J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476 [PMID: 16339095 DOI: 10.1056/NEJMoa050516]
- Jopling WH. Long incubation period in kala-azar. *Br Med J* 1955; 2: 1013 [PMID: 13260652 DOI: 10.1136/bmj.2.4946.1013-a]
- Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands BE. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 680-687 [PMID: 18242604 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.004]
- Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 Suppl 1: S3-S9 [PMID: 16378007 DOI: 10.1097/01.MIB.0000195385.19268.68]
- Sonu I, Blonski W, Lin MV, Lichtenstein GR. An approach to the management of refractory ulcerative colitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010; 56: 213-231 [PMID: 20485258]
- Mortensen C, Caspersen S, Christensen NL, Svenningsen L, Thorsgaard N, Christensen LA, Bendtsen F. Treatment of acute ulcerative colitis with infliximab, a retrospective study from three Danish hospitals. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 28-33 [PMID: 21272801 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.09.004]
- ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 206-211 [PMID: 11788561 DOI: 10.1136/gut.50.2.206]
- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-523; quiz 524 [PMID: 20068560 DOI: 10.1038/ajg.2009.727]
- 江学良. 英夫利昔单抗治疗激素抵抗性溃疡性结肠炎的临床观察. 中华消化杂志 2010; 30: 564-565
- Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Danielsson A, Verbaan H, Hellström PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-1811 [PMID: 15940615 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.003]
- Hoentjen F, van Bodegraven AA. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2067-2073 [PMID: 19418577 DOI: 10.3748/wjg.15.2067]
- Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 147: 699-702 [PMID: 18025446 DOI: 10.7326/0003-4819-147-10-200711200-00006]
- Mor IJ, Vogel JD, da Luz Moreira A, Shen B, Hammel J, Remzi FH. Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1202-1207; discussion 1202-1207 [PMID: 18536964 DOI: 10.1007/s10350-008-9364-7]

■同行评价

本文内容新颖, 科学性好, 具有临床实际参考价值.

编辑 田滢 电编 鲁亚静



雷帕霉素在溃疡性结肠炎患者中应用的临床价值评估

吴慧丽, 张利, 李琨琨, 肖兴国, 肖锋, 罗金键

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 病因、发病机制尚未完全明确, 反复发作型还可出现黏膜癌变, 目前主要用药为美沙拉嗪, 能否找到既能协助有效抗炎反应, 又能在临床治疗上抑制黏膜癌变的药物, 是本研究所探讨的, 其中药物为雷帕霉素。

吴慧丽, 张利, 李琨琨, 肖兴国, 肖锋, 罗金键, 郑州大学附属郑州中心医院消化一科 河南省郑州市 450007
吴慧丽, 主任医师, 主要从事消化内镜诊疗及炎症性肠病的相关研究。

郑州市科研基金资助项目, No. 121PPTGG504-7

作者贡献分布: 吴慧丽负责课题管理及设计; 张利负责数据整理及分析、参与免疫印迹试验操作等; 李琨琨负责病例收集、服药治疗指导及标本预处理等; 肖兴国配合标本预处理及血清送检等; 肖锋进行血清标本的收集及患者的日常护理等; 罗金键进行内镜操作及镜下标本收集等。

通讯作者: 张利, 主治医师, 450007, 河南省郑州市桐柏路195号, 郑州市中心医院消化一科. baker818@126.com

收稿日期: 2013-03-04 修回日期: 2013-03-24

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-28

Rapamycin for treatment of ulcerative colitis

Hui-Li Wu, Li Zhang, Kun-Kun Li, Xing-Guo Xiao, Feng Xiao, Jin-Jian Luo

Hui-Li Wu, Li Zhang, Kun-Kun Li, Xing-Guo Xiao, Feng Xiao, Jin-Jian Luo, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Zhengzhou City, Zhengzhou 450007, Henan Province, China

Supported by: the Zhengzhou Science Research Fund, No. 121PPTGG504-7

Correspondence to: Li Zhang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Zhengzhou City, 195 Tongbai Road, Zhengzhou 450007, Henan Province, China. baker818@126.com

Received: 2013-03-04 Revised: 2013-03-24

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To assess the effect of mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway inhibitor rapamycin in the management of ulcerative colitis in terms of anti-inflammation and inhibition of malignant transformation.

METHODS: Fifty patients with ulcerative colitis were enrolled, including 35 treated with rapamycin for 10 d on the basis of oral mesalazine and 20 treated with placebo on the basis of oral mesalazine. Ulcer healing was observed by electron colonoscopy. The expression of nuclear factor- κ B (NF- κ B) and cyclooxygenase 2 (COX-2) in colonic mucosa and serum levels of proinflammatory factors tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and IL-10 were

determined. In addition, expression of tumor suppressor genes *PTEN*, *PHLPP* and *Rb* was detected.

RESULTS: In the experimental group, three patients discontinued the treatment, including one due to oral ulcer and two due to abdominal pain and exacerbation of bloody stool. Thus, a total of 32 patients completed the study. Compared to the control group, ulcer surface was significantly reduced, the expression of colonic NF- κ B and COX-2 and serum IL-6 were significantly decreased (all $P < 0.05$), and IL-10 level was significantly increased ($P < 0.01$) in the treatment group. In addition, the expression of *PTEN*, *PHLPP* and *Rb* was significantly increased in the treatment group compared to the control group (all $P < 0.01$), although serum TNF- α level showed no statistically significant difference between the two groups.

CONCLUSION: Rapamycin plus mesalazine can relieve inflammation and prevent malignant transformation in ulcerative colitis possibly by inhibiting the Akt/mTOR pathway.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Rapamycin; Ulcerative colitis; Akt/mTOR signal pathway; *PTEN*; *PHLPP*; *Rb*

Wu HL, Zhang L, Li KK, Xiao XG, Xiao F, Luo JJ. Rapamycin for treatment of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1458-1461 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1458.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1458>

摘要

目的: 研究雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路抑制剂雷帕霉素在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)中的抗炎及抑制癌变的临床价值评估。

方法: 我院55例UC患者, 35例通过在口服美沙拉嗪的基础上加用雷帕霉素治疗10 d后, 对照组20例为口服美沙拉嗪的基础上加用安慰剂, 观察电子结肠镜下溃疡面在治疗

■同行评议者

刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

前后愈合比较, 并检测治疗前后黏膜核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、环氧化酶2(cyclooxygenase 2, Cox2)表达变化, 血清促炎因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)及抑炎因子IL-10变化, 同时检测治疗前后抑癌基因PTEN、PHLPP、Rb的表达变化。

结果: 实验组有1例患者出现口腔溃疡, 2例患者因出现腹痛、排黏液脓血便加重而终止, 余32例完成该研究, 与对照组治疗比较, 其中结肠镜下可见治疗后溃疡面明显减少, 局部黏膜愈合较快; 黏膜核因子NF- κ B(0.116 ± 0.026)、Cox2(0.035 ± 0.12)、促炎因子IL-6(13.25 ± 3.78)表达量明显减低($P < 0.05$), 抑炎因子IL-10(67.23 ± 5.03)检测量增高($P < 0.01$), 抑癌基因PTEN(0.212 ± 0.18)、PHLPP(0.312 ± 0.43)、Rb(0.285 ± 0.15)表达水平明显增高($P < 0.01$), 血清TNF- α (19.24 ± 3.25)无统计学意义。

结论: 雷帕霉素作为免疫抑制剂联合美沙拉嗪可减轻UC炎症反应; 并可通过抑制Akt/mTOR通路预防UC黏膜癌变。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 雷帕霉素; 溃疡性结肠炎; Akt/mTOR信号通路; PTEN; PHLPP; Rb

核心提示: 雷帕霉素作为免疫抑制剂联合美沙拉嗪可减轻溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)炎症反应; 并可通过抑制Akt/mTOR通路预防UC黏膜癌变。

吴慧丽, 张利, 李琨琨, 肖兴国, 肖锋, 罗金键. 雷帕霉素在溃疡性结肠炎患者中应用的临床价值评估. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1458-1461 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1458.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1458>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因、发病机制尚未完全明确的结直肠慢性非特异性炎症反应, 病变主要累及黏膜及黏膜下层, 促炎及抗炎因子失衡在UC发病过程中起重要作用, 反复发作型还可出现黏膜癌变^[1]. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路与肿瘤发生、发展和转移有关, 其转导的信号通路的异常与多种肿瘤的形成密切相关, 是肿瘤的治疗靶点之一^[2-5]. 对RCC移植动物模型的研究发现^[6], mTOR抑制剂(如雷帕

霉素)与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂(如苏尼替尼)具有协同抗肿瘤作用. 同时雷帕霉素作为大环类脂类免疫抑制剂在肾移植患者预防排斥反应临床效果显著, 但作为免疫抑制剂应用于UC尚无相关研究, 本研究重在评估雷帕霉素在治疗UC中的抗炎及抑制癌变的临床价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-03/2012-12在我院消化科治疗并经病理证实为UC患者55例, 其中男15例, 平均年龄50岁 \pm 5岁, 女40例, 平均年龄37岁 \pm 6岁, 其中30例为中度, 9例为重度, 16例为轻度, 本研究所有受试对象均签署治疗同意书, 并做好不良反应应急预案. 电子结肠镜(Olympus), 西罗莫司片(美国Wyeth Pharmaceuticals公司), 细胞裂解液(晶美生物), Western blot试剂盒, 核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、环氧化酶2(cyclooxygenase 2, Cox2)、PTEN、PHLPP、Rb兔抗人一抗, 羊抗兔二抗, Ecl试剂盒(Santa公司), 5 \times 上样buffer, 电泳和电转槽, 底片、显影液和定影液。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 实验组: 35例UC, 用药前查结肠镜了解溃疡范围及活动度, 同时结肠镜下取组织行NF- κ B、Cox2、PTEN、PHLPP、Rb蛋白定量检测, 同时检测血清促炎因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平, 抑炎因子IL-10水平(血清检测在我院检验中心进行: 郑州市重点检验室), 对照组: 20例同样通过结肠镜了解溃疡范围及活动度, 同时结肠镜下取组织行NF- κ B、Cox2、PTEN、PHLPP、Rb蛋白定量检测, 同时检测血清促炎因子TNF- α 、IL-6水平, 抑炎因子IL-10水平; (2)受试患者在口服美沙拉嗪颗粒1.0 g, 4次/d的基础上, 免费加用西罗莫司片1 mg, 1片/d, 连续10 d, 维持血液浓度5 μ g/L, 服药期间严密观察患者口腔黏膜、腹痛及大便情况, 并检测肝功能及血脂. 对照组在口服美沙拉嗪颗粒1.0 g, 4次/d的基础上加用安慰剂葡萄糖粉; (3)实验组及对照组患者10 d后查结肠镜再次评估溃疡范围及活动度, 临床程度评级: 可分为轻度、中度和重度. 轻度: 患者腹泻4次/d以下, 便血轻或无, 无发热、脉搏加快或贫血, 血沉正常; 中度: 介于轻度和重度之间; 重度: 腹泻6次/d以上, 明显黏液血便, 体温 >37.5 $^{\circ}$ C, 脉搏 >90 次

■研发前沿

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路与肿瘤发生、发展和转移有关, 其转导的信号通路的异常与多种肿瘤的形成密切相关, 是肿瘤的治疗靶点之一, 且作为免疫抑制剂应用于肾移植免疫排斥反应。

■相关报道

目前国内有报道, 雷帕霉素应用于临床协同抗肿瘤, 但对UC预防黏膜癌变尚无类似研究. 其作为免疫抑制剂, 用于肾移植患者, 但对UC的抗炎、抑制免疫同样尚无类似报道, 是本研究重点解决问题。

■创新盘点

探讨雷帕霉素在UC临床应用的双重作用: 抗炎及抗肿瘤作用。抗炎是作为免疫抑制剂, 抗肿瘤是作为雷帕霉素靶蛋白信号通路抑制剂。

表 1 治疗前后血清TNF- α 、IL-6水平和抑炎因子IL-10的变化 ($\mu\text{g/L}$)

临床实验分组	<i>n</i>	TNF- α	IL-6	IL-10
对照组				
□服安慰剂前	20	32.15 \pm 4.26	30.21 \pm 3.58	24.16 \pm 4.02
□服安慰剂后	20	20.46 \pm 3.68	17.35 \pm 4.25	50.25 \pm 3.56
实验组				
□服RAP前	35	34.25 \pm 4.07	32.25 \pm 4.05	22.56 \pm 4.21
□服RAP后	32	19.24 \pm 3.25	13.25 \pm 3.78	67.23 \pm 5.03

TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白介素。

表 2 Western-blot检测NF- κ B、Cox2、PTEN、PHLPP和Rb蛋白的表达

分组	NF- κ B	Cox2	PTEN	PHLPP	Rb
对照组					
治疗前	0.246 \pm 0.028	0.115 \pm 0.20	0.095 \pm 0.20	0.118 \pm 0.25	0.134 \pm 0.11
治疗后	0.205 \pm 0.046	0.106 \pm 0.10	0.085 \pm 0.22	0.115 \pm 0.30	0.129 \pm 0.10
实验组					
治疗前	0.35 \pm 0.054	0.128 \pm 0.09	0.074 \pm 0.17	0.113 \pm 0.45	0.110 \pm 0.12
治疗后	0.116 \pm 0.026 ^a	0.035 \pm 0.12 ^b	0.212 \pm 0.18 ^b	0.312 \pm 0.43 ^b	0.285 \pm 0.15 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组. NF- κ B: 核因子 κ B; Cox2: 环氧化酶2.

/min, 血红蛋白30 mm/h. 同时结肠镜下取组织行NF- κ B、Cox2、PTEN、PHLPP、Rb蛋白定量检测, 同时检测血清促炎因子TNF- α 、IL-6水平, 抑炎因子IL-10水平.

1.2.2 Western blot检测NF- κ B、Cox2、PTEN、PHLPP、Rb蛋白表达: 将收集各类样品在低温下, 加裂解液提取总蛋白, 取400 μL 裂解上清液, Bradford法测定蛋白浓度"每种样品以20 μg 总蛋白上样, 进行12.5%PAGE凝胶电泳, 100 V, 40 min电泳结束后, 取下凝胶25 V电转2 h, 使蛋白转移至硝酸纤维素膜(NC)膜上, 将NC膜用封闭液封闭非特异性抗体2 h, 加入一抗(兔抗人抗体1:1000), 4 $^{\circ}\text{C}$ 度摇床孵育过夜加入二抗(羊抗兔1:2000)室温孵育1 h, 将NC膜置于ECL(增强化学发光试剂)中反应1-3 min, 暗室中使X线片曝光, 常规方法显影定影, X线片上的条带用图像分析系统进行分析, 测定积分灰度值, 将NF- κ B、Cox2、PTEN、PHLPP、Rb/ β -actin的比值作为蛋白的相对表达量.

统计学处理 数据以mean \pm SD表示, 采用SPSS13.0软件, 治疗前后比较采用配对 t 检验, 计数资料采用有序多分类资料秩和检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

35例受试患者在口服美沙拉嗪颗粒1.0 g, 4次/d的基础上, 免费加用西罗莫司片1 mg, 1片/d, 连续10 d, 维持血液浓度5 $\mu\text{g/L}$, 其中有2例出现腹痛、排黏液脓血便加重, 有1例出现口腔溃疡而终止试验, 余32例均完成试验, 其中3例出现血脂异常变化.

Mayo活动指数评分^[7]及疾病活动指数评分减低百分比及有效率^[1]: 结果显示受试组32例评分由8.56 \pm 1.05, 下降至1.23 \pm 0.96, 而对照组为7.56 \pm 2.15, 下降至3.5 \pm 1.48, 两组均有下降 $P < 0.05$, 但两组间下降幅度比较也有显著差异 $P = 0.0073$; 显效率比较, 受试组26/32, 对照组15/20, 在两组显效率上无明显差异.

血清TNF- α 、IL-6水平, 抑炎因子IL-10两组治疗前后比较(表1).

Western blot检测NF- κ B、Cox2、PTEN、PHLPP、Rb蛋白表达/GAPDH与对照组比较(mean \pm SD, $n = 10$)(表2).

3 讨论

UC是一种病因尚不完全明确的肠道非特异性炎症, 其中肠道黏膜免疫系统异常在UC发生发展

■应用要点

指导雷帕霉素的临床治疗, 并了解其最佳血清浓度及临床不良反应, 但需要更多临床资料作为佐证.

中起决定作用, 难治, 易反复发作, 并出现黏膜重度不典型增生及癌变^[8]。

苗新普等^[9]证实, NF- κ B在UC患者肠黏膜组织表达水平高于正常组织, 且随炎症反应加重而增高, 并与肠黏膜病理组织分级呈正相关。本研究试验组在10 d后, NF- κ B表达, 下降幅度与对照组比较 $P = 0.0326$, 下降幅度有统计学意义。Huang等^[10]和Paiotti等^[11]证实, Cox2在UC肠道炎症反应发生中起重要作用, 活动性UC患者表达明显增强, 且与病情严重程度呈正相关。同样在本研究中, 受试组口服雷帕霉素10 d后Cox2表达水平较对照组下降明显 $P < 0.01$, 说明在口服美沙拉嗪颗粒基础上, 加用雷帕霉素, 起到比单用美沙拉嗪颗粒更好的减轻黏膜炎症反应。TNF- α 介导的信号传导主要通过2个结构不同的受体进行: 1型受体(TNFR1)和2型受体(TNFR2), TNFR1的信号的两个方向一个是导致细胞凋亡, 另一个是引起炎症的发生, 这也是TNFR1信号通路的主要特征, 而有关TNFR2可能只是一个传递受体的假说的研究。此次研究发现, TNF- α 表达变化与对照组比较, 无统计学差异, 这可能雷帕霉素在抑制炎症因子生存即TNF- α 促炎作用同时, 可以调控Akt/mTOR通道, 增强TNF- α 诱导不典型增生细胞凋亡; 其中检测血清促炎因子IL-6及抑炎因子IL-10表达差异显示, 同样得出雷帕霉素可通过调节免疫, 减低炎症反应, 上调抑炎因子IL-10的表达水平, 减低促炎因子IL-6的表达, 从而促进溃疡面愈合, 但以上调节分子机制有待进一步研究。

现今公认的新型肠道抑癌基因有: PTEN、PHLPP、Rb, 其中本实验检测到, 受试组加用mTOR通道抑制剂后, 以上抑癌基因表达水平明显升高, 分析可能雷帕霉素调控mTOR通道, 提高PTEN、PHLPP、Rb表达水平, 起到抑制UC结肠黏膜癌变作用, 这与理论: (1)PTEN通过其磷酸酶活性调控Akt/mTOR通路去磷酸化, 发挥肿瘤抑制功能^[12], 同时可调控VEGF发挥肿瘤抑制功能^[13]; (2)PHLPP的缺失导致细胞中的Akt持续磷酸化, 进而导致肿瘤的发生、发展; 恢复结肠癌细胞中PHLPP的表达后, 可抑制结肠癌细胞的异常增殖^[14]; (3)Rb基因去磷酸化是通过结合并阻断某些转录因子的作用而抑制细胞从G₀期进入S期, 阻断细胞转录, 抑制DNA合成^[15], 同

时研究发现, Akt/mTOR磷酸化可引起Rb基因磷酸化, 但其机制尚不完全明确, 一致。

总之, 作为Akt下游分子信号通路, mTOR信号通路抑制剂雷帕霉素作为免疫抑制剂联合美沙拉嗪可减轻UC炎症反应, 并可通过抑制Akt/mTOR通路预防UC黏膜癌变。

4 参考文献

- 霍丽娟, 安丽婷, 师永盛. 美沙拉嗪联合双歧三联活菌治疗溃疡性结肠炎的临床疗效观察. 中华消化杂志 2012; 32: 523-527
- Chan S. Targeting the mammalian target of rapamycin (mTOR): a new approach to treating cancer. Br J Cancer 2004; 91: 1420-1424 [PMID: 15365568 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602162]
- 项洪刚, 王强, 胡志前, 徐健, 王伟军, 卫卫然. 人结肠癌组织中EGFR/Grb2/p-mTOR/VEGF的表达的意义. 第二军医大学学报 2009; 30: 775-779
- 肖秀英, 于宝华, 王丽莎, 倪淑娟, 杨晓燕, 朱玉芬. 结肠癌原发及转移灶中PI3K、p-Akt及mTOR的表达及意义. 中国癌症杂志 2011; 21: 247-250
- 张志永, 张谢夫. mTOR与JNK信号通路在人结肠癌HT-29细胞中的作用及相互关系. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2735-2740
- Wacheck V. mTOR pathway inhibitors in cancer therapy: moving past rapamycin. Pharmacogenomics 2010; 11: 1189-1191 [PMID: 20860456 DOI: 10.2217/pgs.10.113]
- 欧阳钦. 溃疡性结肠炎临床诊断指南. 临床消化病杂志 2007; 19: 4-6
- 李阳, 李飞, 刘文天, 方维丽, 张洁. 溃疡性结肠炎结肠粘膜脱氧核糖核酸甲基转移酶3 a 表达及作用研究. 中华消化杂志 2011; 31: 673-676
- 苗新普, 欧阳钦, 韦红. COX2、PPAR α 和NF- κ B p65在溃疡性结肠炎组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2660-2665
- Huang ZF, Massey JB, Via DP. Differential regulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) mRNA stability by interleukin-1 beta (IL-1 beta) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in human in vitro differentiated macrophages. Biochem Pharmacol 2000; 59: 187-194 [PMID: 10810453]
- Paiotti AP, Artigiani Neto R, Forones NM, Oshima CT, Miszputen SJ, Franco M. Immunoreexpression of cyclooxygenase-1 and -2 in ulcerative colitis. Braz J Med Biol Res 2007; 40: 911-918 [PMID: 17653443]
- 成志勇, 王素云, 卞永生, 温省初, 杨宁, 高晓丽, 韩英, 潘峻. PTEN/Akt/mTOR通路增加K562/ADM细胞化疗敏感性. 基础医学与临床 2012; 32: 49-55
- 成志勇, 潘峻, 牛志云, 梁文同, 贾志强, 颜晓燕, 姚丽, 杨敬慈. PTEN基因转染对白血病细胞VEGF调控作用的影响. 肿瘤 2010; 30: 815-821
- Liu J, Weiss HL, Rychahou P, Jackson LN, Evers BM, Gao T. Loss of PHLPP expression in colon cancer: role in proliferation and tumorigenesis. Oncogene 2009; 28: 994-1004 [PMID: 19079341 DOI: 10.1038/onc.2008.450]
- 张凤艳, 张金子, 邹树彪, 程志芬, 才勇, 玄延花. 胃癌组织中p21、p27、p53和Rb的表达及临床意义. 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 586-589

■同行评价

本文为临床治疗UC开拓了思路, 为雷帕霉素的临床应用提供了依据, 对指导临床工作具有重要价值。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22基因rs2488457位点多态性与溃疡性结肠炎的相关性

陈志涛, 吴杰, 王萍, 张姮, 夏冰, 黄晓东

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种病因不明的慢性肠道炎症性疾病, 反复发作, 难以治愈, 严重影响患者的生活质量。随着基因多态性与疾病易感性研究工作的进展, 基因多态性研究有望为筛选 UC 的高危人群及预防工作提供理论依据。

陈志涛, 吴杰, 王萍, 张姮, 黄晓东, 武汉市中心医院消化内科 武汉市中心医院中心实验室 湖北省武汉市 430014

夏冰, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省医学肠病临床研究中心 湖北省过敏与免疫相关疾病重点实验室 湖北省武汉市 430071

陈志涛, 消化内科博士, 武汉市中心医院消化内科主治医师, 主要从事炎症性肠病的遗传免疫学研究。

武汉市卫生局基金资助项目, No. WX12C34

作者贡献分布: 此课题的设计与写作由陈志涛与吴杰完成; 标本采集由陈志涛、王萍及黄晓东完成; 研究过程由陈志涛与张姮完成; 数据分析由陈志涛、吴杰及夏冰完成。

通讯作者: 吴杰, 主任医师, 430014, 湖北省武汉市江岸区胜利街26号, 武汉市中心医院消化内科, 武汉市中心医院中心实验室。wujie_20120803@163.com

收稿日期: 2013-03-28 修回日期: 2013-04-06

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-28

Association between protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22 gene rs2488457 polymorphism and ulcerative colitis

Zhi-Tao Chen, Jie Wu, Ping Wang, Heng Zhang, Bing Xia, Xiao-Dong Huang

Zhi-Tao Chen, Jie Wu, Ping Wang, Heng Zhang, Xiao-Dong Huang, Department of Gastroenterology and Central Laboratory, Wuhan Central Hospital, Wuhan 430014, Hubei Province, China

Bing Xia, Department of Gastroenterology, Wuhan University Zhongnan Hospital, Clinical Research Center for Intestinal and Colorectal Diseases of Hubei Province, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Correspondence to: Jie Wu, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Central Laboratory, Wuhan Central Hospital, 26 Shengli Street, Jiangnan District, Wuhan 430014, Hubei Province, China. wujie_20120803@163.com

Received: 2013-03-28 Revised: 2013-04-06

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To evaluate the association between protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22 (PTPN22) gene polymorphisms (-1123G/C in the promoter and +788G/A in exon 10) and disease susceptibility and phenotypes of ulcerative colitis (UC), and to investigate PTPN22 mRNA expression in colonic biopsies of UC patients.

METHODS: A total of 165 UC patients and 300

healthy controls were enrolled in this study. PTPN22 gene -1123G/C and +788G/A polymorphisms were genotyped by polymerase chain reaction-based restriction fragment length polymorphism. PTPN22 mRNA expression in colonic biopsies of UC patients and controls was determined by quantitative RT-PCR.

RESULTS: The frequencies of "CC + CG" genotypes and C allele were higher in UC patients than in healthy controls (66.7% vs 53.3%, $P = 0.005$, OR = 1.75, 95%CI: 1.18-2.60; 41.5% vs 33.5%, $P = 0.015$, OR = 1.41, 95%CI: 1.07-1.86), and were associated with extensive colitis ($P = 0.029$). In UC patients, PTPN22 mRNA expression levels were elevated in active disease compared to inactive disease ($P = 0.005$). There was no association between PTPN22 mRNA expression levels and -1123G/C polymorphism in UC patients. PTPN22 gene +788G/A polymorphism did not show any association with UC.

CONCLUSION: Our study demonstrates a potential association between PTPN22 -1123G/C polymorphism and UC in central China. PTPN22 mRNA is highly expressed in active UC, suggesting that PTPN22 may play an important role in the pathogenesis of UC.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22; Ulcerative colitis; Polymorphism; Expression

Chen ZT, Wu J, Wang P, Zhang H, Xia B, Huang XD. Association between protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22 gene rs2488457 polymorphism and ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1462-1467 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1462.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1462>

摘要

目的: 本实验探讨蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22基因(protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22, PTPN22)启动子区-1123G/

■同行评议者

樊红, 教授, 东南大学医学院, 发育与疾病相关基因教育部重点实验室, 东南大学基础医学院, 遗传与发育生物学系

C及外显子10区+788G/A多态性与湖北汉族溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的相关性, 研究UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA表达。

方法: 收集165例UC患者和300名健康对照者, 采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法检测PTPN22基因-1123G/C和+788G/A位点多态性。实时定量PCR方法测定肠黏膜PTPN22 mRNA表达。

结果: UC患者PTPN22基因-1123G/C位点“CC+CG”基因型和C等位基因频率显著高于正常对照组(66.7% vs 53.3%, $P = 0.005$, OR = 1.75, 95%CI: 1.18-2.60; 41.5% vs 33.5%, $P = 0.015$, OR = 1.41, 95%CI: 1.07-1.86), 且与广泛性结肠炎相关($P = 0.029$)。与缓解期UC患者比, 活动期UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA的水平显著增高($P = 0.005$)。UC患者PTPN22基因-1123G/C基因型与肠黏膜PTPN22 mRNA的水平无关。UC组+788G/A基因型频率与对照组比, 差异无统计学意义。

结论: PTPN22基因启动子区-1123G/C位点C等位基因频率与湖北汉族UC相关, 活动期UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA水平增高, 提示PTPN22基因在UC遗传免疫发病机制中可能起重要作用。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22基因; 溃疡性结肠炎; 多态性; 表达

核心提示: 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22(protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22, PTPN22)基因启动子区-1123G/C位点C等位基因与湖北汉族UC相关, 活动性溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者肠黏膜PTPN22 mRNA水平增高, 提示PTPN22基因在UC遗传免疫发病机制中可能起重要作用。

陈志涛, 吴杰, 王萍, 张姮, 夏冰, 黄晓东. 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22基因rs2488457位点多态性与溃疡性结肠炎的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1462-1467 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1462.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1462>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的慢性肠道炎性疾病, 病变主要累及肠道黏膜层及黏膜下层。临床表现为黏液脓血便、腹痛、腹泻甚至癌变等, 病情轻重不等, 反复发作,

难以治愈, 严重影响患者生活质量。研究提示UC发病机制可能为遗传与环境等综合作用, 致使肠黏膜免疫反应过高所致, 其中T细胞过度活化起重要作用^[1]。蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22基因(protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22, PTPN22)定位于人染色体1p13, 编码淋巴特异性酪氨酸磷酸酶(lymphoid tyrosine phosphatase, LYP)。LYP属于酪氨酸磷酸酶家族, 在T细胞胞内表达, T细胞激活后, LYP通过与酪氨酸激酶CSK的SH3结构域结合, 使已磷酸化的SCK家族Lck、Fyn和Zap-70激酶脱磷酸化, 抑制T细胞信号转导, 下调T细胞活化, 具有免疫抑制作用和抗炎作用^[2,3]。多数研究提示PTPN22基因多态性与多种自身免疫性疾病相关^[4]。显示PTPN22基因启动子区-1123G/C多态性与I型糖尿病、类风湿性关节炎相关, 且提示该基因多态性可以影响PTPN22 mRNA表达水平^[5,6]。近来研究发现PTPN22基因外显子10区+788G/A多态性与欧美UC显著相关^[7]。然而至今鲜见PTPN22基因与我国UC遗传易感性的研究报道。本文旨在探讨PTPN22基因启动子区-1123G/C和外显子10区+788G/A多态性与UC的相关性, 检测PTPN22 mRNA在UC患者肠黏膜中的表达状况及其与PTPN22基因多态性的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 收集武汉市中心医院及武汉市其他大型综合医院2005-01/2012-08期间的UC患者165例, 男95例(57.6%), 女70例(42.4%), 平均年龄41.3岁±13.5岁, 经临床、实验室、放射学、内镜及组织学检查综合诊断。诊断标准参考中华医学会消化病学分会“对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见”制定^[8]。所有UC患者的临床资料均登记注册, 有完整的结肠镜和病理学资料。其中直肠炎55例(33.3%), 左半结肠炎62例(37.6%), 广泛型结肠炎48例(29.1%); 24例患者有肠外表现(14.5%); 有1例患者(0.6%)行结肠切除。其中57例UC患者被随机纳入PTPN22 mRNA的表达研究。

正常对照者300例, 男165例(55.0%), 女135例(45.0%), 平均年龄43.7岁±11.2岁, 来自2005-01/2012-08期间于武汉市中心医院的健康体检者, 均无炎症性肠病、肠道肿瘤及其他自身免疫性疾病史。所有受试对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 模板DNA制备: 采集UC患者和正常对照者

■研究前沿
基因多态性与UC的遗传易感性研究一直是国内外学者研究的热点, 其分布具有较强的地域和种族特征, 因此对二者进行研究可能会为UC的预防及治疗提供一定线索。

■相关报道

Viken等研究提示蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22(protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22, *PTPN22*)基因-1123G/C多态性可以影响类风湿性关节炎患者外周血单个核细胞中PTPN22 mRNA的表达水平,从而参与疾病的发生。

外周静脉血2 mL(EDTA抗凝),用Qiagen DNA提取试剂盒(德国QIAGEN公司)提取人血白细胞基因组DNA。

1.2.2 *PTPN22*基因启动子区-1123 G/C(rs2488457)和外显子10区+788G/A(rs33996649)多态性检测:采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RELP)方法检测rs2488457和rs33996649位点多态性。(1)包括-1123G/C和+788G/A位点基因片段扩增:PCR引物序列如下^[9], -1123G/C位点:上游5'-CCATTG AGA GGT TAT GCG AGC T-3',下游5'-CGCCAC CTT GCT GAC AAC AT-3'; +788G/A位点:上游5'-GAT GGA GCA AGA CTC AGA CAC-3',下游5'-CCC CAT GTT AGA AGA GCA GAT-3'。PCR扩增条件:95 °C预变性5 min, 95 °C变性40 s, 56 °C退火40 s, 72 °C延伸40 s, 35个循环,最后72 °C延伸5 min; (2)多态性分析:向PCR产物中分别加入限制性内切酶*Sac* I 和*Msp* I (Fermentas, Burlington, ON, Canada), 于37 °C水浴3 h后,经2.5%琼脂糖凝胶电泳分离。部分PCR产物经测序(北京诺赛基因组研究中心)后,作为阳性对照用于辅助判断其他样本基因型。

1.2.3 肠黏膜标本采集:UC患者在进行结肠镜检查时,活检取其肠黏膜组织。其中病变活动期在炎症反应最显著处取材,缓解期在未见炎症病变处取材,组织标本-80 °C保存待测。

1.2.4 总RNA提取和cDNA合成:TRIzol法抽提UC患者和对照者肠黏膜总RNA, RNA质量由吸光度值($A_{260/280}$)和甲醛变性电泳共同鉴定。取电泳至少出现2条条带及 $A_{260/280}$ 比值在1.8以上的RNA进行下一步实验,并统一各样本RNA浓度至0.5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 。取总RNA 1 μg 逆转录为cDNA,具体步骤参考逆转录试剂盒说明书(美国Fermentas)。

1.2.5 实时定量PCR:采用SYBR Green实时定量PCR试剂盒(日本Takara)检测肠黏膜PTPN22 mRNA表达水平。用 β -actin作为内参照基因。引物序列如下^[10]: PTPN22 mRNA: 上游5'-TGC CCA CCA AAC AAG CC-3', 下游5'-TGG TGG TGG ATT CCT TGG-3'; β -actin mRNA: 上游5'-AGC CAT GTA CGT TGC TAT-3', 下游5'-CTT AAT GTC ACG CAC GAT TT-3'。于实时定量PCR扩增仪Rotor-Gene 3000(澳大利亚)上完成扩增,扩增条件:95 °C预变性10 min后,95 °C变性20 s, 56 °C退火20 s, 72 °C延伸20 s, 45个循环,最后72 °C延伸10 min。采用标准化后的 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 方法

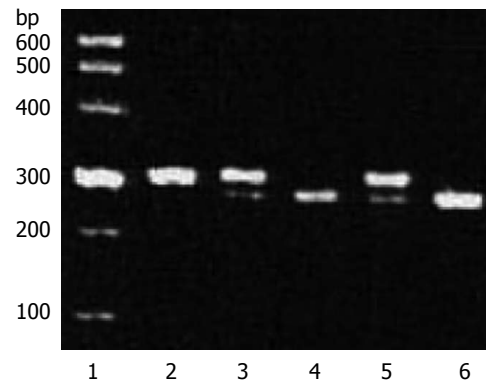


图1 *PTPN22*基因-1123G/C位点*Sac* I 酶切凝胶电泳图。1: DNA Marker; 2: CC基因型; 3, 5: GC基因型; 4, 6: GG基因型。

来分析目的基因PTPN22 mRNA表达^[11]。

统计学处理 应用统计软件SPSS 15.0进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。频数资料采用 χ^2 检验及Fisher's精确概率法。为防止I类统计学错误,采用Bonferroni多重校正。连续变量资料采用mean \pm SD表示,组间比较采用独立样本*t*检验。

2 结果

2.1 *PTPN22*基因-1123G/C和+788G/A多态性分析 基因型判读: -1123G/C位点经*Sac* I 消化后的酶切产物为298 bp和25 bp 2条带为GG型, 323 bp、298 bp和25 bp 3条带为GC型, 323 bp 1条带为CC型, 因25 bp太小, 图中未能显示(图1)。PTPN22基因+788G/A位点经*Msp* I 消化后的酶切产物为143 bp和91 bp 2条带为GG型, 234 bp、143 bp和91 bp 3条带为GA型, 234 bp 1条带为AA型。

经 χ^2 检验, UC患者和正常对照者PTPN22基因-1123G/C和+788G/A基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡规律, 结果表明所选人群具有群体代表性。UC患者性别、年龄与正常对照者相比, 差异无统计学意义($P = 0.592$; $P = 0.849$)。UC组和正常对照组中, PTPN22基因-1123G/C和+788G/A等位基因及基因型分布见表1。与正常对照者比, UC患者-1123G/C位点C等位基因频率显著增高, 差异有统计学意义(41.5% vs 33.5%, $P = 0.015$, OR = 1.41, 95%CI: 1.07-1.86)。UC患者-1123G/C位点“CC+CG”基因型频率亦显著高于正常对照组, 差异有统计学意义(66.7% vs 53.3%, $P = 0.005$, OR = 1.75, 95%CI: 1.18-2.60)。UC组与正常对照组+788G/A位点等位基因和基因型频率比较, 差异无统计学意义(表1)。

表 1 溃疡性结肠炎和正常对照者PTPN22基因-1123G/C和+788G/A等位基因和基因型频率分布 $n(\%)$

	溃疡性结肠炎组	正常对照组
n	165	300
-1123G/C		
GG	55(33.3)	140(46.7)
GC	83(50.3)	119(39.7)
CC	27(16.4)	41(13.7)
GC+CC	110(66.7)	160(53.3)
G等位基因	193(58.5)	399(66.5)
C等位基因	137(41.5)	201(33.5)
+788G/A		
GG	165(100.0)	300(100.0)
GA	0(0.0)	0(0.0)
AA	0(0.0)	0(0.0)
G等位基因	330(100.0)	600(100.0)
A等位基因	0(0.0)	0(0.0)

2.2 PTPN22基因-1123G/C多态性与UC临床表型的关系 如表2所示, 在PTPN22基因-1123G/C多态性与UC患者性别、年龄、病变范围、肠外表现及治疗情况的相关分析中, 仅仅显示-1123G/C多态性与UC病变范围相关, 在UC患者中, 与GG基因型相比, “GC+CC”基因型中发生广泛性结肠炎患者频率显著增高, 差异有统计学意义($P = 0.029$, $OR = 2.38$, $95\%CI: 1.08-5.23$).

2.3 UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA的水平 与缓解期UC患者($n = 14$)比, 活动期UC患者($n = 43$)肠黏膜PTPN22 mRNA水平显著增高, 差异有统计学意义($t = -5.613$, $P = 0.005$, 图2).

2.4 UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA水平与-1123G/C多态性的相关性 肠黏膜PTPN22 mRNA表达水平与-1123G/C多态性无关($P > 0.05$, 图3).

3 讨论

我们研究表明, PTPN22基因-1123G/C位点C等位基因频率与我国湖北汉族UC相关, 且UC患者中-1123G/C位点C等位基因携带者(即GC+CC基因型)频率与广泛性结肠炎相关, 而UC组与正常对照组PTPN22基因+788G/A位点等位基因和基因型频率分布无显著差别. UC患者广泛型结肠炎被认为是相对较严重的一种临床表型, 与其他病变范围相比, 广泛性结肠炎患者发生消化不良、结肠切除术甚至结肠癌的机率相对增高. 这些现象提示携带C等位基因的人群罹患

表 2 PTPN22基因-1123G/C基因型与UC患者临床表型的相关性 $n(\%)$

溃疡性结肠炎临床表型	-1123G/C基因型	
	GG	CC+GC
n	55	110
性别		
男	33(60.0)	62(56.4)
女	22(40.0)	48(43.6)
年龄(岁)		
< 40	29(52.7)	45(40.9)
≥ 40	26(47.3)	65(59.1)
病变范围		
直肠炎	22(40.0)	33(30.0)
左半结肠炎	23(41.8)	39(35.5)
广泛性结肠炎	10(18.2)	38(34.5)
肠外表现		
有	10(18.2)	14(12.7)
无	45(81.8)	96(87.3)
药物治疗		
柳氮磺吡啶/5-氨基水杨酸	40(72.7)	84(76.4)
激素	22(40.0)	36(32.7)
免疫抑制剂	1(1.8)	3(2.7)
手术	0(0.0)	1(0.9)

UC的风险可能会增大. 研究提示, 与正常对照者比, 类风湿关节炎患者PTPN22基因-1123G/C位点C等位基因频率显著增高^[12]. Liu等^[6]研究显示, PTPN22基因-1123G/C位点GC基因型频率明显高于对照者. Kawasaki等^[13]研究发现PTPN22基因-1123G/C多态性与日本1型糖尿病显著相关, 这些均支持我们的结论, 提示PTPN22基因可能参与UC的发病.

PTPN22基因定位于人染色体1p13, 编码淋巴特异性酪氨酸磷酸酶LYP, 研究报道, LYP参与T细胞信号转导, 下调T细胞活化, 抑制T细胞介导的自身免疫反应, 是重要的T细胞活化负性调节因子^[3], 而T细胞过度活化在UC发病中起重要作用, 因此PTPN22基因的异常表达可能在UC发病中起一定作用. 我们采用实时定量PCR方法检测UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA的表达, 结果显示PTPN22 mRNA表达水平与UC疾病活动性相关, 与缓解期UC患者比, 活动期UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA表达水平显著增高. Ronninger等^[14]研究报道, 在类风湿性关节炎患者中, 其外周血单个核细胞PTPN22 mRNA的表达水平明显高于正常对照者, 且另有研究显示类风湿性关节炎患者mRNA表达水平与疾病的自身抗原

■创新盘点

PTPN22基因-1123G/C位点C等位基因频率与我国湖北汉族UC显著相关, 且-1123G/C位点C等位基因携带者频率与广泛性结肠炎相关, 提示携带C等位基因的人群罹患UC的风险增大.

■应用要点

分析PTPN22基因-1123G/C多态性与湖北地区汉族人UC的相关性,有助于对本地区UC发生的病因学进行深入研究,对罹患UC的高危人群进行预防及靶向治疗提供潜在的理论依据。

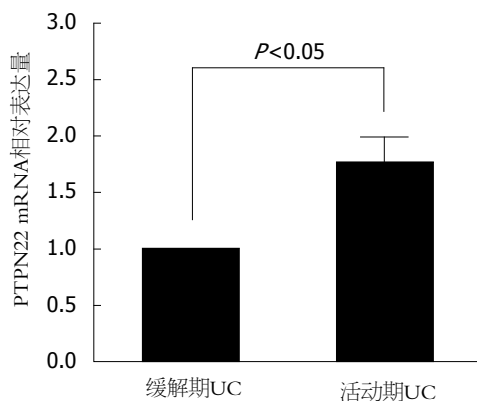


图2 UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA的表达水平. 缓解期UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA的表达水平被标准化到1.0. 活动期UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA水平显著高于缓解期UC患者($P < 0.05$). UC: 溃疡性结肠炎。

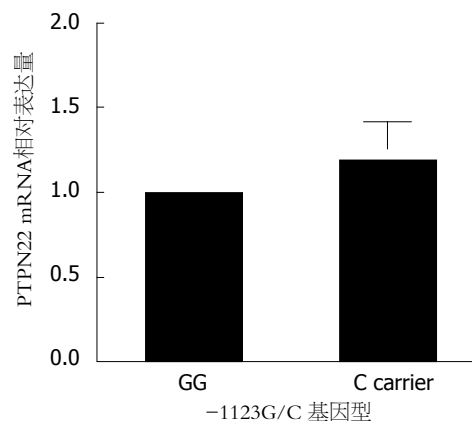


图3 UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA表达水平与-1123G/C多态性的关系. GG基因型肠黏膜PTPN22 mRNA的表达水平被标准化到1.0. UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA表达水平与-1123G/C多态性无关($P > 0.05$). UC: 溃疡性结肠炎。

浓度正相关^[15]. UC患者肠黏膜PTPN22 mRNA表达水平增高的具体原因不明,可能与多种因素有关:(1)T细胞过度活化导致PTPN22 mRNA表达相应增高^[3];(2)除了T细胞,尚存在其他细胞亦可表达PTPN22蛋白^[3];(3)PTPN22 mRNA表达水平可能与遗传变异及疾病的免疫学状态相关等^[2].

研究发现PTPN22基因-1123G/C位点所在的DNA序列与转录因子激活蛋白4(activated protein4, AP-4)的结合位点相匹配,后者属螺旋-环-螺旋拉链结构家族,结合转录因子反义链.-1123G/C位点位于AP-4结合序列的中心基序区域^[16].为探讨启动子区多态性是否调节mRNA表达水平,我们分析了UC患者PTPN22基因-1123G/C位点多态性与PTPN22 mRNA表达水平的差别,结果显示UC患者-1123G/C位点多态性与PTPN22 mRNA表达水平无关.而Viken等^[5]研究报道PTPN22基因-1123G/C多态性可以调节类风湿性关节炎患者PBMCs中PTPN22 mRNA的表达水平.出现这种差异结果的原因可能与下列因素有关:(1)该研究中我们的样本量偏小,可能尚未达到分辨mRNA细微表达差别的检测能力;(2)PTPN22 mRNA不仅表达于T细胞,还表达于B细胞、单核细胞及中性粒细胞等^[3].我们所检测的PTPN22 mRNA来源于肠黏膜总RNA,而这种受基因突变调节的mRNA的表达可能仅限于某种T细胞亚群^[2].

我们的研究提示PTPN22基因启动子区-1123G/C多态性与我国湖北汉族UC相关,且与广泛性结肠炎相关.提示PTPN22基因可能参与UC的遗传免疫学发病机制。

4 参考文献

- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434 [PMID: 17653185 DOI: 10.1038/nature06005]
- Zhang J, Zahir N, Jiang Q, Miliotis H, Heyraud S, Meng X, Dong B, Xie G, Qiu F, Hao Z, McCulloch CA, Keystone EC, Peterson AC, Siminovitch KA. The autoimmune disease-associated PTPN22 variant promotes calpain-mediated Lyp/Pep degradation associated with lymphocyte and dendritic cell hyperresponsiveness. *Nat Genet* 2011; 43: 902-907 [PMID: 21841778 DOI: 10.1038/ng.904]
- Behrens TW. Lyp breakdown and autoimmunity. *Nat Genet* 2011; 43: 821-822 [PMID: 21874033 DOI: 10.1038/ng.914]
- Stanford SM, Mustelin TM, Bottini N. Lymphoid tyrosine phosphatase and autoimmunity: human genetics rediscovers tyrosine phosphatases. *Semin Immunopathol* 2010; 32: 127-136 [PMID: 20204370 DOI: 10.1007/s00281-010-0201-4]
- Viken MK, Olsson M, Flåm ST, Førre O, Kvien TK, Thorsby E, Lie BA. The PTPN22 promoter polymorphism -1123G & gt; C association cannot be distinguished from the 1858C & gt; T association in a Norwegian rheumatoid arthritis material. *Tissue Antigens* 2007; 70: 190-197 [PMID: 17661906 DOI: 10.1111/j.1399-0039.2007.00871.x]
- Liu F, Liu J, Zheng TS, Li Q, Wang C, Pan XP, Lu H, Zhao YW. The -1123G & gt; C variant of PTPN22 gene promoter is associated with latent autoimmune diabetes in adult Chinese Hans. *Cell Biochem Biophys* 2012; 62: 273-279 [PMID: 21956362 DOI: 10.1007/s12013-011-9291-4]
- Diaz-Gallo LM, Espino-Paisán L, Fransén K, Gómez-García M, van Sommeren S, Cardena C, Rodrigo L, Mendoza JL, Taxonera C, Nieto A, Alcain G, Cueto I, López-Nevot MA, Bottini N, Barclay ML, Crusius JB, van Bodegraven AA, Wijmenga C, Ponsioen CY, Gearry RB, Roberts RL, Weersma RK, Urcelay E, Merriman TR, Alizadeh BZ, Martin J. Differential association of two PTPN22 coding variants with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2287-2294 [PMID: 21287672 DOI: 10.1002/ibd.21630]

- 8 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. *中华内科杂志* 2008; 47: 73-79
- 9 Huang JJ, Qiu YR, Li HX, Sun DH, Yang J, Yang CL. A PTPN22 promoter polymorphism -1123G > C is associated with RA pathogenesis in Chinese. *Rheumatol Int* 2012; 32: 767-771 [PMID: 21193990 DOI: 10.1007/s00296-010-1705-x]
- 10 Chang HH, Tai TS, Lu B, Iannaccone C, Cernadas M, Weinblatt M, Shadick N, Miaw SC, Ho IC. PTPN22.6, a dominant negative isoform of PTPN22 and potential biomarker of rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012; 7: e33067 [PMID: 22427951 DOI: 10.1371/journal.pone.0033067]
- 11 Chen Z, Brant SR, Li C, Shrestha UK, Jiang T, Zhou F, Jiang Y, Shi X, Zhao Y, Li J, Xia B. CTLA4 -1661A/G and 3'UTR long repeat polymorphisms are associated with ulcerative colitis and influence CTLA4 mRNA and protein expression. *Genes Immun* 2010; 11: 573-583 [PMID: 20445568 DOI: 10.1038/gene.2010.16]
- 12 Feng X, Li YZ, Zhang Y, Bao SM, Tong DW, Zhang SL, Hu CJ. Association of the PTPN22 gene (-1123G > C) polymorphism with rheumatoid arthritis in Chinese patients. *Tissue Antigens* 2010; 76: 297-300 [PMID: 20604892 DOI: 10.1111/j.1399-0039.2010.01521.x]
- 13 Kawasaki E, Awata T, Ikegami H, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, Shimada A, Uga M, Kurihara S, Kawabata Y, Tanaka S, Kanazawa Y, Lee I, Eguchi K. Systematic search for single nucleotide polymorphisms in a lymphoid tyrosine phosphatase gene (PTPN22): association between a promoter polymorphism and type 1 diabetes in Asian populations. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 586-593 [PMID: 16470599 DOI: 10.1002/ajmg.a]
- 14 Ronninger M, Guo Y, Shchetynsky K, Hill A, Khadem M, Olsson T, Reddy PS, Seddighzadeh M, Clark JD, Lin LL, O'Toole M, Padyukov L. The balance of expression of PTPN22 splice forms is significantly different in rheumatoid arthritis patients compared with controls. *Genome Med* 2012; 4: 2 [PMID: 22264340 DOI: 10.1186/gm301]
- 15 黄建军. PTPN22-1123G > C与广东地区人群RA易感性及血清学指标的关联性研究. 南方医科大学, 2010: 1-68
- 16 Jülicher S, Bongartz M, Luty AJ, Kremsner PG, Kun JF. Functional analysis of a promoter variant of the gene encoding the interferon-gamma receptor chain I. *Immunogenetics* 2003; 54: 675-680 [PMID: 12557053 DOI: 10.1007/s00251-002-0516-y]

同行评价

本文具有较好的创新性, 内容较有逻辑性和条理性, 有一定指导意义.

编辑 田滢 电编 鲁亚静



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

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

幽门螺杆菌感染与克罗恩病的关系

崔德军, 杨敏, 朱敏, 李宇

■背景资料

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种病因不很清楚的慢性非特异性炎症性疾病。近来认为胃肠道微生物与机体的相互作用在CD发病中起着重要作用。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是消化道常见的感染细菌之一, 与CD的关系存在争议。

崔德军, 杨敏, 朱敏, 李宇, 贵州省人民医院消化内科 贵州省贵阳市 550002
崔德军, 博士, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的基础与临床研究。

贵州省卫生厅科学技术基金资助项目, No. gzwkj2012-1-032
作者贡献分布: 此课题由崔德军与杨敏设计; 文献筛选与质量评价由崔德军、杨敏及李宇完成; 数据的提取和统计分析由崔德军与朱敏完成; 本论文写作由崔德军完成。

通讯作者: 崔德军, 副主任医师, 550002, 贵阳市中山东路83号, 贵州省人民医院消化内科。hxcuidj@163.com
收稿日期: 2013-03-08 修回日期: 2013-03-25
接受日期: 2013-04-07 在线出版日期: 2013-05-28

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Crohn's disease: A Meta-analysis

De-Jun Cui, Min Yang, Min Zhu, Yu Li

De-Jun Cui, Min Yang, Min Zhu, Yu Li, Department of Gastroenterology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou Province, China
Supported by: the Science and Technology Foundation of Department of Health of Guizhou Province, No. gzwkj2012-1-032

Correspondence to: De-Jun Cui, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guizhou Provincial People's Hospital, No. 83 East Zhongshan Road, Guiyang 550002, Guizhou Province, China. hxcuidj@163.com

Received: 2013-03-08 Revised: 2013-03-25
Accepted: 2013-04-07 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To evaluate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and Crohn's disease (CD).

METHODS: Keyword and MeSH searches of Pubmed, Embase, the Cochrane Database, Science Citation Index, Full-text Database of Chinese Journals, the Database of Chinese Science Journals and Wanfang Database from January 2002 to December 2012 were performed to identify all available case-control studies. Two independent reviewers assessed studies for inclusion and exclusion based on methodological quality criteria, and then conducted Meta-analysis of the relative risk (RR) using Review Manager 5.2 software.

RESULTS: Thirteen case-control studies were

included, involving 938 patients with CD and 65918 controls. Compared to the control group, the estimated RR of *H. pylori* infection in CD patients was 0.54 (95%CI: 0.42-0.70, $P < 0.05$).

CONCLUSION: There is a negative association between *H. pylori* infection and CD. *H. pylori* infection may have a protective effect against the development of CD.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Crohn's disease; Meta-analysis

Cui DJ, Yang M, Zhu M, Li Y. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Crohn's disease: A Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1468-1472 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1468.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1468>

摘要

目的: 探讨幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与克罗恩病(Crohn's disease, CD)的关系。

方法: 用关键词或主题词检索Pubmed, Embase, Cochrane图书馆, ISI数据库, 中国期刊全文数据库, 中文科技期刊数据库, 万方数据库以获得相关病例对照研究, 检索时间从2002-01/2012-12。根据纳入和排除标准由两名研究者独立进行文献质量评价, 使用Review Manager 5.2统计软件进行Meta分析, 效应量为相对危险度(relative risk, RR)。

结果: 共纳入13个病例对照研究, 包括938例CD患者和65918例对照。与对照组相比, CD患者*H. pylori*感染率的RR值为0.54, 95%CI: 0.42-0.70, $P < 0.05$ 。

结论: *H. pylori*感染与CD呈负相关。*H. pylori*可能对CD有保护作用。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 克罗恩病; Meta分析

■同行评议者

杜奕奇, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院; 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

核心提示: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与克罗恩病(Crohn's disease, CD)呈负相关。*H. pylori*可能对CD有保护作用。

崔德军, 杨敏, 朱敏, 李宇. 幽门螺杆菌感染与克罗恩病的关系. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1468-1472 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1468.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1468>

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种病因不十分清楚的胃肠道慢性、非特异性炎性肉芽肿性疾病。CD常反复发作, 迁延不愈。其发病率呈逐步增高趋势, 成为消化系常见病。目前多认为CD的发病涉及遗传、感染、免疫、环境等方面。其中胃肠道微生物与机体免疫系统的相互作用在CD发病中起着重要作用^[1]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是胃内一种常见的革兰氏阴性微需氧菌, 可调节免疫反应^[2]。临床研究发现抗*H. pylori*治疗的地区炎症性肠病发病率增加^[3], 但*H. pylori*与CD的关系仍存在争议, 有待进一步研究证实^[4]。因而, 本研究采用Meta分析的方法, 定量评价*H. pylori*与CD的关系, 以期对CD的发病机制研究和干预提供线索和证据。

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索PubMed, Embase, Cochrane图书馆, ISI数据库, CNKI, VIP, 万方数据库, 另外利用google学术搜索引擎检索, 检索时限为2002-01至2012-12。限中文和英文。手工检索相关文献的参考文献和重要胃肠病会议的摘要。英文检索词: Crohn's disease、inflammatory bowel disease和*Helicobacter pylori*; 中文检索词: 克罗恩病, 炎症性肠病, 幽门螺杆菌。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: (1)纳入标准: 纳入公开发表的研究*H. pylori*与CD关系的病例对照研究和队列研究。研究对象为确诊CD的患者, 性别、年龄、人种和国籍等不限。文献的统计方法准确, 数据真实可靠。暴露因素为*H. pylori*。结局测量指标为*H. pylori*阳性率。排除标准: 排除重复发表的文献、提供数据不全和质量太差的文献。

1.2.2 质量评价: 根据纳入与排除标准由两名研究者独立进行文献质量评价, 遇分歧时由第三位研究者参与讨论并最终决定纳入文献与否。按照Cochrane协作网提供的非随机对照试验研究质量评价标准进行文献质量评价^[5]。质量评价

标准主要包括以下4个方面: (1)分配方法; (2)研究设计是否有平衡各组基线情况; (3)对影响预后因素的描述; (4)调节潜在偏倚的方法。质量等级A级: 以上评价标准皆满足, 偏倚可能性最小; B级: 以上任何一条或多条质量评价标准仅部分满足, 存在中度偏倚可能性; C级: 其中任何一条或多条质量评价标准完全不满足, 存在高度偏倚可能性。

1.2.3 资料提取: 设计统一的资料提取表, 由两位研究者独立进行资料提取, 并交叉核对。若遇分歧, 由第3位研究者参与讨论并最终解决分歧。若数据缺失, 与文献作者联系以获取相关资料。

统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.2软件进行Meta分析。效应量为相对危险度(relative risk, RR), 并计算其95%可信区间(confidence interval, CI)。统计学异质性采用卡方检验(chi-square test, χ^2)。若 $P>0.1$, $I^2\leq 50\%$ 时异质性不明显, 选用固定效应模型估计合并效应量; 若 $P\leq 0.10$, $I^2>50\%$ 时异质性明显, 使用随机效应模型。异质性过大时($I^2>75\%$)需要分析异质性来源, 进行亚组分析、敏感性分析, 甚至放弃定量合成。合并效应量的检验用Z检验, $P\leq 0.05$ 有统计学意义。纳入研究在9篇以上时采用倒漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索流程和结果 通过文献检索, 初检出文献418篇。剔除、阅读文题和摘要、阅读全文后最终纳入13篇文献^[6-18]。文献筛选流程和结果见图1。

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价 纳入研究的13篇文献中, 中文文献2篇, 英文文献11篇。累计病例组938例, 对照组65918例。研究人群分布广泛, 有发达国家人群和发展中国家人群。年龄分布宽, 有儿童和成人被纳入研究。对纳入的研究进行质量评价, 结果显示B级研究8个, C级研究5个。各纳入研究的基本情况与质量等级详见表1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 *H. pylori*阳性率: 在938例CD患者中, *H. pylori*感染阳性人数为157例; 对照组65918例, *H. pylori*感染阳性人数为6369例。CD患者*H. pylori*阳性率在中国人群约为20.50%, 日本人群约为19.05%, 墨西哥人群约为57.14%, 巴西人群约为55.81%, 匈牙利人群约为13.73%, 美国人群约为7.49%, 意大利人群约为21.51%。异质性检验显

■研发前沿

抗*H. pylori*治疗的地区CD发病率增加。亟待开展不同基因型*H. pylori*感染与CD关系的基础和前瞻性临床研究。

■相关报道

Luther等采用系统评价方法发现*H. pylori*对炎症性肠病有保护作用可能。刘亚芳等运用荟萃分析方法发现*H. pylori*在炎症性肠病中感染率低, 在CD中*H. pylori*感染率更低, *H. pylori*可能对炎症性肠病有保护作用。

■创新盘点

本文严格评价*H. pylori*感染与CD的关系, 纳入文献质量较高, 样本量大, 异质性较小, 统计效能较强。本研究为CD的发病机制研究提供一定线索, 具有一定创新性。

表 1 各纳入研究基本情况和质量等级 (n)

纳入研究	年份	<i>H. pylori</i> 检测方法	病例组	对照组	质量等级
Ando等 ^[6]	2008	¹³ C-UBT	3/38	5/12	B
Furusu等 ^[7]	2002	IgG/组织学检测	9/25	13/25	C
Garza-González等 ^[8]	2010	IgG	12/21	51/75	C
Guslandi等 ^[9]	2002	IgG	9/60	11/30	C
Lidar等 ^[10]	2009	IgG	11/80	30/98	B
Oliveira等 ^[11]	2006	IgG/ ¹³ C-UBT	24/43	46/74	B
Pascasio等 ^[12]	2003	组织学检测	18/56	176/382	C
Piodi等 ^[13]	2003	¹³ C-UBT	17/32	27/44	B
Prónai等 ^[14]	2004	¹³ C-UBT	7/51	78/200	B
Sonnenberg等 ^[15]	2012	组织学检测	14/371	5660/64451	B
Zhang等 ^[16]	2011	¹³ C-UBT	19/104	203/416	B
何晋德等 ^[17]	2003	IgG	1/5	4/5	C
庞智等 ^[18]	2009	IgG	13/52	65/106	B

H. pylori: 幽门螺杆菌; ¹³C-UBT: ¹³C-尿素呼气试验。

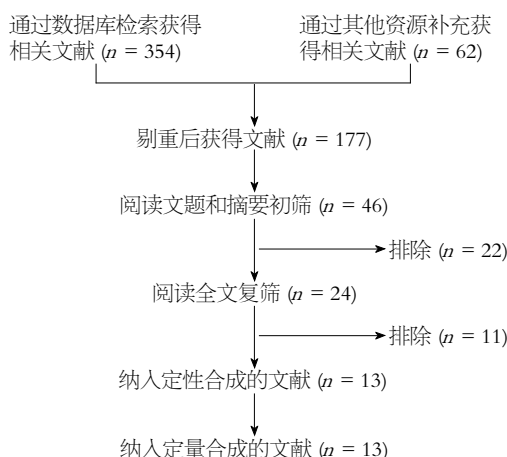


图 1 文献筛选流程和结果。

示各组间异质性差异有统计学意义($\chi^2 = 33.54$, $P < 0.10$, $I^2 = 64\%$), 采用随机效应模型分析。结果显示, CD病例组*H. pylori*感染率低于对照组, 差异有统计学意义($RR = 0.54$, 95%CI: 0.42-0.70, $P < 0.05$)(图2)。

剔除质量等级为C级的文献进行敏感性分析, 结果显示差异仍有统计学意义($RR = 0.49$, 95%CI: 0.34-0.70, $P < 0.05$)。表明Meta分析结果稳定性好。对采用¹³C-尿素呼气试验和组织学检测*H. pylori*的研究进行亚组分析, 结果显示 $RR = 0.49$, 95%CI: 0.33-0.72, $P < 0.05$ 。对采用血清学检测*H. pylori*的研究进行亚组分析, 结果显示 $RR = 0.51$, 95%CI: 0.34-0.76, $P = 0.001$, 结果稳定性好。针对其他异质性可能来源, 分别进行亚组分析。如CD诊断方法、CD类型(不同病理类型、

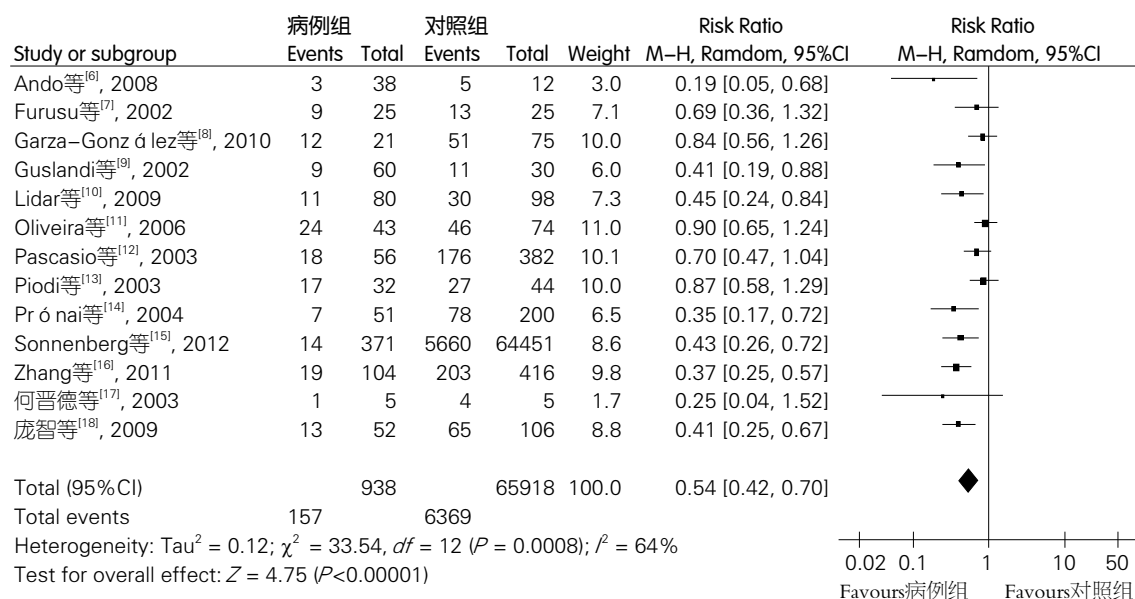
部位、分期)、研究地点(东、西半球)、发达国家与发展中国家等, 未能找到异质性来源。儿童*H. pylori*感染与CD关系的研究少, 未进行儿童相关研究的亚组分析。

2.3.2 发表偏倚: 采用RevMan 5.2软件绘制倒漏斗图(图3)。结果显示研究结果分布不对称, 表明存在发表偏倚可能。

3 讨论

*H. pylori*是消化系常见的感染细菌之一。*H. pylori*感染与CD之间的关系不十分清楚。研究发现*H. pylori*可调节免疫反应, 如与叉头样转录因子p3(FOXp3)的高表达有关, 远离Th1/Th17反应, 下调树突状细胞促炎症反应, 与自体吞噬相关等^[2,19,20], 对CD有保护作用。流行病学研究发现*H. pylori*感染与CD呈负相关, 也有研究认为两者不相关。因此, 本研究采用Meta分析方法, 评价*H. pylori*感染与CD的关系, 为CD的发病机制的进一步研究提供线索。

本研究共纳入13个病例对照研究, 有国内、国外研究, 累计样本量大。不同人群*H. pylori*感染阳性率存在差异。语言限中文和英文, 未纳入其他语种, 可能存在一定选择性偏倚。纳入的研究为病例对照研究, 不可避免地受到多种因素的影响, 且纳入文献质量参差不齐, 有C级研究, 存在高度偏倚可能性。各研究的*H. pylori*检测方法不完全一致, *H. pylori*血清学检测可能与其他细菌抗原有一定交叉反应, 可能出现假阳性。各纳入研究CD诊断标准不完全一致, 可



■应用要点

本研究表明*H. pylori*感染与CD呈负相关,*H. pylori*可能对CD有保护作用。本文为CD的研究以及抗*H. pylori*治疗的规范化提供一定证据。

图2 幽门螺杆菌感染与克罗恩病关系的Meta分析。

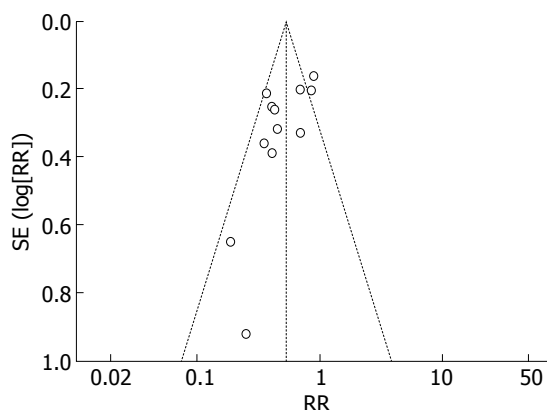


图3 幽门螺杆菌感染与克罗恩病关系的漏斗图。

能出现选择性偏倚。Meta分析结果显示CD组*H. pylori*感染率低于对照组,*H. pylori*为CD低危险因素,*H. pylori*可能对CD有保护作用。当然,今后有必要研究不同基因型*H. pylori*感染与CD关系,以区分有益*H. pylori*与有害*H. pylori*。由于存在异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。敏感性分析显示结果稳定性好。针对异质性可能来源进行亚组分析,仍未能找到异质性来源。儿童群体的用药等混杂因素少,拟对儿童组进行亚组分析。但有关儿童的研究少,未能进行亚组分析。倒漏斗图分析发现存在发表偏倚可能,影响结果的可靠性。本研究与Luther等^[21]的研究结果相似,但本研究只针对*H. pylori*感染与CD的研究,异质性较小,纳入最新临床研究,样本量更大,统计效能较强。

本研究纳入病例对照研究,无前瞻性的研

究,论证强度有限。病例对照研究为观察性研究,病因推断能力不强。由于存在混杂因素、各种偏倚,研究结论具有一定局限性。因而本研究仅提供初步的线索或证据。Meta分析为二次研究,不可避免地会受到各种偏倚的影响,故应该慎重对待本研究结论。

总之,本荟萃分析表明*H. pylori*感染与CD呈负相关,初步提示*H. pylori*可能对CD有保护作用。由于存在方法学上的局限性,应慎重对待本研究结论。今后有必要在混杂因素较少的儿童群体中开展研究以及有必要开展不同基因型*H. pylori*与CD关系的研究。

4 参考文献

- 1 Abraham C, Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1729-1737 [PMID: 21530739 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.012]
- 2 Luther J, Owyang SY, Takeuchi T, Cole TS, Zhang M, Liu M, Erb-Downward J, Rubenstein JH, Chen CC, Pierzchala AV, Paul JA, Kao JY. Helicobacter pylori DNA decreases pro-inflammatory cytokine production by dendritic cells and attenuates dextran sodium sulphate-induced colitis. *Gut* 2011; 60: 1479-1486 [PMID: 21471567 DOI: 10.1136/gut.2010.220087]
- 3 Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3167-3182 [PMID: 19086963 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x]
- 4 张德奎, 甘华田. 炎症性肠病与感染. 国际消化病杂志 2007; 27: 440-442 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2007.06.017]
- 5 Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version

■同行评价

本文选题具有前沿性, 具有一定创新性. Meta分析方法和结论可靠, 对临床有重要参考价值.

- 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008 [DOI: 10.1002/9780470712184]
- 6 Ando T, Watanabe O, Ishiguro K, Maeda O, Ishikawa D, Minami M, Hasegawa M, Kondo S, Goto Y, Ohmiya N, Niwa Y, Goto H. Relationships between *Helicobacter pylori* infection status, endoscopic, histopathological findings, and cytokine production in the duodenum of Crohn's disease patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 Suppl 2: S193-S197 [PMID: 19120897 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05438.x]
- 7 Furusu H, Murase K, Nishida Y, Isomoto H, Takeshima F, Mizuta Y, Hewlett BR, Riddell RH, Kohno S. Accumulation of mast cells and macrophages in focal active gastritis of patients with Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 639-643 [PMID: 12063959]
- 8 Garza-González E, Pérez-Pérez GI, Mendoza-Ibarra SI, Flores-Gutiérrez JP, Bosques-Padilla FJ. Genetic risk factors for inflammatory bowel disease in a North-eastern Mexican population. *Int J Immunogenet* 2010; 37: 355-359 [PMID: 20518842 DOI: 10.1111/j.1744-313X.2010.00932.x]
- 9 Guslandi M, Fanti L, Testoni PA. *Helicobacter pylori* seroprevalence in Crohn's disease: lack of influence by pharmacological treatment. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1296-1297 [PMID: 12239929]
- 10 Lidar M, Langevitz P, Barzilai O, Ram M, Porat-Katz BS, Bizzaro N, Tonutti E, Maieron R, Chowers Y, Bar-Meir S, Shoenfeld Y. Infectious serologies and autoantibodies in inflammatory bowel disease: insinuations at a true pathogenic role. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 640-648 [PMID: 19758210 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04673.x]
- 11 Oliveira AG, Rocha GA, Rocha AM, Sanna Md, Moura SB, Dani R, Marinho FP, Moreira LS, Ferrari Mde L, Castro LP, Queiroz DM. Isolation of *Helicobacter pylori* from the intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. *Helicobacter* 2006; 11: 2-9 [PMID: 16423084 DOI: 10.1111/j.0083-8703.2006.00368.x]
- 12 Pascasio JM, Hammond S, Qualman SJ. Recognition of Crohn disease on incidental gastric biopsy in childhood. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6: 209-214 [PMID: 12658540 DOI: 10.1007/s10024-002-0601-0]
- 13 Piodi LP, Bardella M, Rocchia C, Cesana BM, Baldassarri A, Quatrini M. Possible protective effect of 5-aminosalicylic acid on *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 22-25 [PMID: 12488702 DOI: 10.1097/00004836-200301000-00008]
- 14 Prónai L, Schandl L, Orosz Z, Magyar P, Tulassay Z. Lower prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease but not with chronic obstructive pulmonary disease - antibiotic use in the history does not play a significant role. *Helicobacter* 2004; 9: 278-283 [PMID: 15165265]
- 15 Sonnenberg A, Genta RM. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection among patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 469-476 [PMID: 22221289 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04969.x]
- 16 Zhang S, Zhong B, Chao K, Xiao Y, Cui Y, Gao X, Chen B, He Y, Hu P, Chen M, Mitchell HM. Role of *Helicobacter* species in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1987-1989 [PMID: 21346040 DOI: 10.1128/JCM.02630-10]
- 17 何晋德, 刘玉兰, 叶辉, 张娇. 炎症性肠病患者幽门螺杆菌感染的血清学状况研究. *中华消化杂志* 2003; 23: 254-255
- 18 庞智, 李美芬, 皇甫照, 周春立, 沈必武. 中国汉族炎症性肠病幽门螺杆菌感染状况分析. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3661-3665
- 19 Rad R, Brenner L, Bauer S, Schwendy S, Layland L, da Costa CP, Reindl W, Dossumentkova A, Friedrich M, Saur D, Wagner H, Schmid RM, Prinz C. CD25+/Foxp3+ T cells regulate gastric inflammation and *Helicobacter pylori* colonization in vivo. *Gastroenterology* 2006; 131: 525-537 [PMID: 16890606 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.05.001]
- 20 Raju D, Hussey S, Ang M, Terebiznik MR, Sibony M, Galindo-Mata E, Gupta V, Blanke SR, Delgado A, Romero-Gallo J, Ramjeet MS, Mascarenhas H, Peek RM, Correa P, Streutker C, Hold G, Kunstmann E, Yoshimori T, Silverberg MS, Girardin SE, Philpott DJ, El Omar E, Jones NL. Vacuolating cytotoxin and variants in Atg16L1 that disrupt autophagy promote *Helicobacter pylori* infection in humans. *Gastroenterology* 2012; 142: 1160-1171 [PMID: 22333951 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.01.043]
- 21 Luther J, Dave M, Higgins PD, Kao JY. Association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1077-1084 [PMID: 19760778 DOI: 10.1002/ibd.21116]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



《世界华人消化杂志》投稿须知

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569) 是一份同行评议和开放获取期刊(*Open Access Journal*, *OAJ*), 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由483位专家组成, 分布在30个省市、自治区和特别行政区。

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

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(*Baishideng Publishing Group*, *BPG*)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OAJ最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版42种临床医学OAJ期刊, 其中英文版41种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

Journals》和《Digital Object Identifier》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

2 撰稿要求

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

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

《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。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

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

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T, V_{max} 不能Vmax, μ 不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylaniline(*N*-甲基乙酰胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$, *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

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

量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/ml应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 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值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs。半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ²; (4)样本的

相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq$ 分母 $\leq 1\,000$, 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: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

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

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

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参

考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

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

角注码号。如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

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

稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

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\[1\]](http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11[1])

2013-02-22/23

迈阿密大学肝胆疾病临床实践会议

会议地点: 美国

联系方式: cme.med.miami.edu/x88.xml

2013-03-01/31

2013年北京第七届疝和腹壁外科国际学术研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: zhshfbwkzz@yahoo.com.cn

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.centraalsurg.org/meeting/futuremtgs.html>

2013-04-12/14

2013中国肛肠创新论坛(CICS)

会议地点: 北京市

联系方式: www.crdinnovation.com

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: yangxinxue999@163.com

2013-06-07/09

中国国际肿瘤营养与支持治疗研讨会暨第一届全国肿瘤营养与支持治疗学术会议

会议地点: 武汉市

联系方式: csonsc@VIP.163.com

2013-06-21/23

中国消化科学论坛

会议地点: 张家界市

联系方式: casgmail@126.com

2013-07-13/14

中华医学会2013年肝病与代谢学术研讨会

会议地点: 银川市

联系方式: lilyjia@163.com

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!

白雪 副主任医师
中国人民解放军北京军区总医院普通外科

陈洪 主任医师
东南大学附属中大医院消化科

陈汝福 教授
中山大学第二附属医院肝胆胰外科

程英升 教授
同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心

崔莲花 副教授
青岛大学医学院公共卫生系

崔云甫 教授
哈尔滨医科大学第二附属医院普外一科

杜祥 教授
上海复旦大学附属肿瘤医院

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

顾国利 副主任医师
中国人民解放军空军总医院普通外科

郭俊明 教授
宁波大学医学院生物化学与分子生物学研究所

何敏 教授
广西医科大学医学科学实验中心

姜波健 教授
上海交通大学医学院附属第三人民医院普通外科

李华 副教授
中山大学器官移植研究所, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心

李瑜元 教授
广州市第一人民医院内科

刘长征 副教授
中国医学科学院基础医学研究所

刘成海 研究员
上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病研究所

刘连新 教授
哈尔滨医科大学第一临床医学院

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

任粉玉 教授
延边大学附属医院消化内科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

石毓君 副研究员
四川大学华西医院移植工程与移植免疫实验室

汤朝晖 副主任医师
上海交大医学院附属新华医院普外科

王德盛 副主任医师
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王娅兰 教授
重庆医科大学基础医学院病理教研室

吴建兵 教授
南昌大学第二附属医院肿瘤科

徐健 副主任医师
深圳市慢性病防治中心

徐庆 教授
桂林医学院药理教研室

薛东波 教授
哈尔滨医科大学附属第一医院

殷正丰 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

张进祥 副教授
华中科技大学同济医学院附属协和医院

《中文核心期刊要目总览》收录证书

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版（即第六版）之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了73个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种，统计到的文献数量共计221177余万篇次，涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是，该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章：





Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

