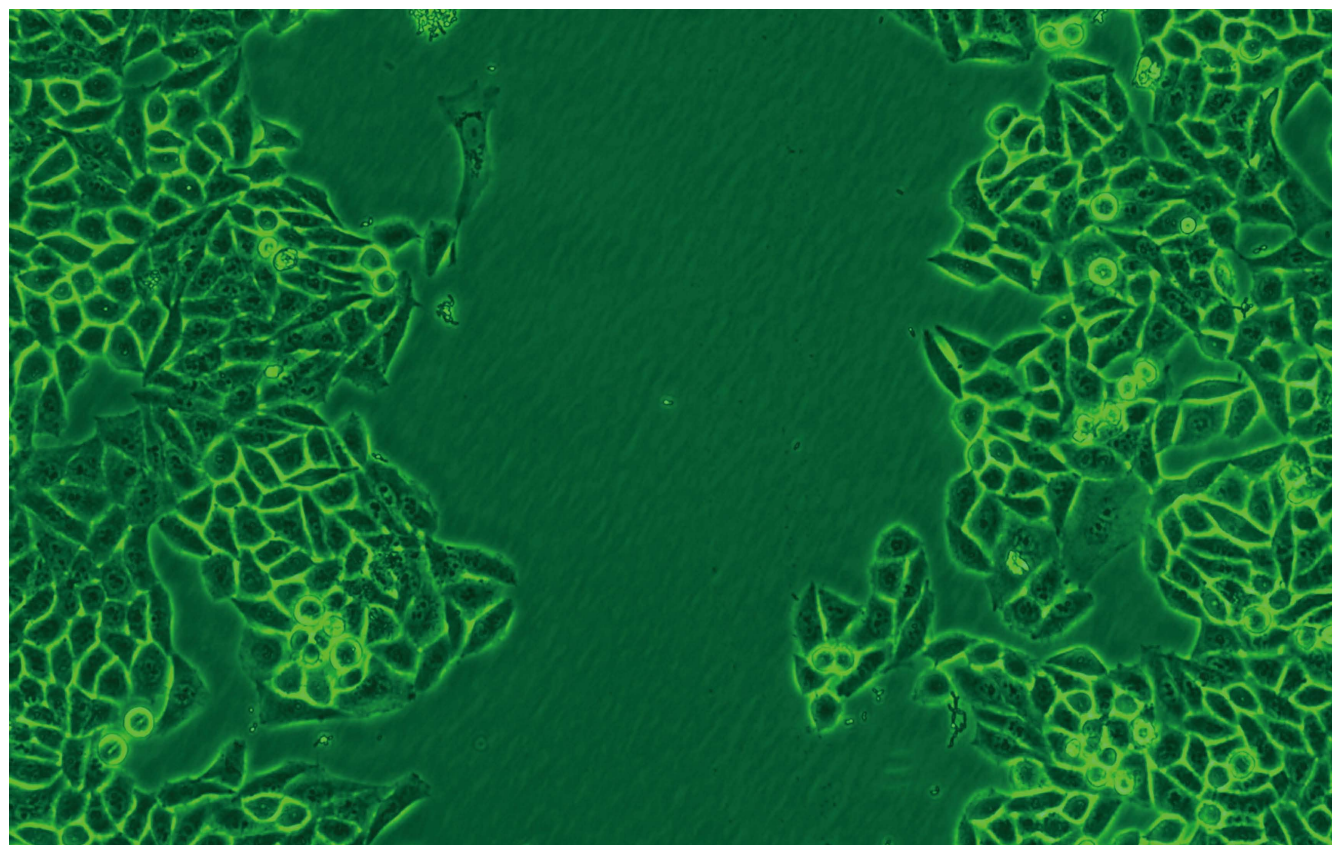


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2014 年 11 月 18 日 第 22 卷 第 32 期 (Volume 22 Number 32)



32 / 2014

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》，《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

世界华人消化杂志®

编辑委员会

2012-01-01/2014-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

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

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学

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

房静远教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关玉盘教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
何松教授

洪天配教授
黄培林教授
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
金瑞教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李玉民教授
廖家智副主任医师

林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘海林主任医师
刘亮明副教授
陆伦根教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
倪润洲教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
朴云峰教授

秦成勇教授
任粉玉教授
任建林教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
度必光教授
宛新建副教授

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

消化外科学

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

陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凜教授
陈汝福教授
陈亚军主任医师
陈钟教授
程爱国教授
程树群副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
丁义涛教授
杜顺达副教授
房林教授
傅红副教授
傅华群教授
傅思源副教授
傅晓辉副教授
傅志仁主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
巩鹏副教授
谷俊朝主任医师
顾国利副主任医师
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
郝立强副教授
何超教授
何向辉教授
何晓顺教授
何裕隆教授
胡安斌副教授
黄志勇教授
季加孚教授
姜卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
黎乐群教授
李革副教授
李国威教授
李华副教授
李华山主任医师

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

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

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈志辉副主任医师

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

消化中医药学

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

邢建峰副教授
徐列明教授
许玲教授
徐庆教授
袁红霞研究员
张声生教授

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

吴沛宏教授
余日胜主任医师
袁友红副教授
张火俊副教授

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

汤静主管药师
滕旭副教授
田文静副教授
汪思应教授
王钦红教授
王书奎教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
徐健副主任医师
徐宁志研究员
许文燮教授
杨晓明教授
阴赓宏研究员
郁卫东副研究员
喻荣彬教授
曾柱教授
张红教授
张淑坤副研究员
赵平教授
赵铁建教授
周南进研究员
周素芳教授
周晓武副主任医师
朱益民教授
竺亚斌研究员

消化病理学

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2014 年 11 月 18 日 第 22 卷 第 32 期 (总第472期)

基础研究

- 4893 PIK3CA在食管鳞癌细胞系Eca109中的功能
鲁芒, 郑树涛, 刘清, 刘涛, 高向朋, 伊力亚尔·夏合丁, 卢晓梅
- 4901 TLR4和TRAF6表达在大鼠小肠缺血损伤中的改变及意义
刘盛智, 何雪梅, 周翔宇, 向川南
- 4907 γ -氨基丁酸对溃疡性结肠炎大鼠离体结肠平滑肌的影响
鲁兵, 余万桂, 鄢进, 吴国栋, 李龙

文献综述

- 4915 血浆游离DNA的甲基化与食管癌的关系
李莹, 黄晓俊
- 4921 胃癌辅助治疗的研究进展
李宏伟, 杨金坤, 赵爱光
- 4928 肝脏DCE-MR技术及其在肝恶性肿瘤血管靶向治疗中的应用
陈娟, 尹化斌
- 4934 白术治疗功能性便秘及其机制的研究进展
吴鹏飞, 顾勤
- 4938 miR-148a在消化系恶性肿瘤中的研究进展
敖建, 肖卫东

研究快报

- 4943 右美托咪定预处理对脓毒血症SD大鼠急性肝脏损伤的影响
周雪玲, 高华, 王丹, 钟超, 钟涛, 秦静廷
- 4948 外周血T细胞亚群与大鼠原位肝移植排斥反应的关系
林拥华, 江艺, 章宝燕, 李新丰, 洪本祖, 王伟

临床经验

- 4954 胃和食道早癌及癌前病变的内镜下黏膜切除术及黏膜下剥离术的临床疗效
梅雪灿, 孙斌, 许建明, 孔德润
- 4960 超声内镜引导活检术在胃黏膜粗大改变疾病中的诊断价值
邓尚新, 汪泳, 马强, 李斌, 魏红梅, 王静舞, 张方信
- 4964 胃黏膜细胞中Foxp3、TGF- β 1、IL-10的表达及其与幽门螺杆菌感染的关系
苏国娟, 郭彦言

	<p>4969 胃神经鞘瘤的超声内镜诊断及内镜下治疗的价值 黄亚, 沙启梅, 李宾, 魏丽丽, 王丛笑, 梁铁军</p> <p>4976 中药联合XELOX方案对晚期胃癌患者症状及生活质量的影响 张子志</p> <p>4980 乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的影响因素 潘纯凯, 张延艳, 马伟</p> <p>4985 HBV DNA拷贝数对乙型肝炎肿瘤患者化疗联合抗病毒治疗结果的影响 陈莉林, 林东旭, 曾茹, 安汗祥</p> <p>4991 肝硬化食管静脉曲张破裂出血的危险因素 张海平, 林军</p> <p>4996 高尔基体糖蛋白73在肝细胞肝癌组织中的表达及意义 毛睿, 杨颖, 曹茜, 张瑞丽, 张华, 肖蕾, 包永星</p> <p>5001 肝叶切除术在肝内胆管结石中的应用 孟元普, 柴新群, 储鸿鹏, 杨轩</p> <p>5005 BISAP和APACHE II评分对急性胰腺炎患者病情严重程度预测价值的差异性比较 冉军, 王大巍</p> <p>5009 奥曲肽注射液联合静脉滴注乌司他丁治疗急性胰腺炎患者的疗效 吐亚, 李桂花</p> <p>5013 益生菌在重度急性胰腺炎治疗中的作用 朱豫萌, 林姝, 党晓卫, 王满, 李莉, 孙荣青, 陈香宇</p> <p>5018 青海地区以胃肠道症状为首发表现的获得性免疫缺陷综合征5例 马旭翔</p> <p>5022 新型护理措施对溃疡性结肠炎患者治疗后发生感染的预防作用 张占红, 毛泽峰, 胡春艳</p> <p>5026 消化内科患者合并休克回顾性分析105例 马佩炯, 李文芳, 郭晓玲</p> <p>5030 序贯治疗根除幽门螺杆菌感染的Meta分析 缙琼英, 喻荣斌, 施瑞华</p> <p>5036 肝源性糖尿病对HBV相关慢性肝衰竭患者临床特征的影响 杨春, 陈文, 吴刚, 唐黎, 张强</p>
病例报告	<p>5041 肝细胞癌患者肌损害1例 邵幼林, 史罗明, 张锁才, 周根法, 马春明, 吴剑明, 郭凤彩</p> <p>5044 结肠息肉电切术后电凝综合征1例 张鸣鸣, 吕梅, 姜大磊, 解祥军, 高玉强</p>

附 录	I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知 I 2014年国内国际会议预告
志 谢	I 志谢世界华人消化杂志编委
消 息	4900 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 4914 《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 4953 《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) 4959 《世界华人消化杂志》参考文献要求 4990 《世界华人消化杂志》出版流程 4995 《世界华人消化杂志》修回稿须知 5021 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 5025 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 5035 《世界华人消化杂志》正文要求 5046 《世界华人消化杂志》栏目设置
封面故事	鲁芒, 郑树涛, 刘清, 刘涛, 高向朋, 伊力亚尔·夏合丁, 卢晓梅. PIK3CA在食管鳞癌细胞系Eca109中的功能. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4893-4900 http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4893.asp http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4893
本期责任人	编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范 审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2014-11-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

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

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035 手机: 18311378628

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

World Chinese Journal of Digestology

November 2014 Contents in Brief Volume 22 Number 32

BASIC RESEARCH	<p>4893 Role of PIK3CA in cell proliferation, migration and apoptosis in human esophageal squamous cell carcinoma cell line Ecal09 <i>Lu M, Zheng ST, Liu Q, Liu T, Gao XP, Ilyar-Sheyhidin, Lu XM</i></p> <p>4901 Significance of changes in Toll-like receptor 4 and TRAF6 expression in intestinal ischemic injury in rats <i>Liu SZ, He XM, Zhou XY, Xiang CN</i></p> <p>4907 Effect of γ-aminobutyric acid on isolated colonic smooth muscle from rats with experimental ulcerative colitis <i>Lu B, Yu WG, Yan J, Wu GD, Li L</i></p>
REVIEW	<p>4915 DNA methylation in plasma and esophageal cancer <i>Li Y, Huang XJ</i></p> <p>4921 Adjuvant therapy for gastric cancer <i>Li HW, Yang JK, Zhao AG</i></p> <p>4928 Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the liver: Applications in treatment of hepatic malignancies with vascular targeting agents <i>Chen J, Yin HB</i></p> <p>4934 <i>Atractylodes macrocephala</i> for treatment of functional constipation: Underlying mechanisms <i>Wu PF, Gu Q</i></p> <p>4938 Progresses in research of miR-148a in digestive system cancers <i>Ao J, Xiao WD</i></p>
RAPID COMMUNICATION	<p>4943 Effect of pretreatment with dexmedetomidine on sepsis induced acute liver injury in rats <i>Zhou XL, Gao H, Wang D, Zhong C, Zhong T, Qin JT</i></p> <p>4948 Relationship between T-lymphocyte subsets in peripheral blood and acute rejection after liver transplantation in rats <i>Lin YH, Jiang Y, Zhang BY, Li XF, Hong BZ, Wang W</i></p>
CLINICAL PRACTICE	<p>4954 Clinical effects of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric and esophageal cancer and precancerous lesions <i>Mei XC, Sun B, Xu JM, Kong DR</i></p> <p>4960 Diagnostic value of endoscopic ultrasonography guided biopsy in large gastric folds <i>Deng SX, Wang Y, Ma Q, Li B, Wei HM, Wang JW, Zhang FX</i></p> <p>4964 Expression of Foxp3, TGF-β1 and IL-10 in the gastric mucosa of patients with <i>Helicobacter pylori</i> infection <i>Su GJ, Guo YY</i></p>

- 4969 Diagnostic and therapeutic value of endoscopic ultrasonography in gastric schwannoma
Huang Y, Sha QM, Li B, Wei LL, Wang CX, Liang TJ
- 4976 Clinical effects of Chinese medicine combined with XELOX regimen in patients with advanced gastric cancer
Zhang ZZ
- 4980 Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with hepatitis B liver failure
Pan CK, Zhang YY, Ma W
- 4985 Impact of HBV DNA copies on clinical effects of chemotherapy combined with antiviral therapy in tumor patients with hepatitis B
Chen LL, Lin DX, Zeng R, An HX
- 4991 Risk factors for esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis
Zhang HP, Lin J
- 4996 Significance of expression of Golgi glycoprotein 73 in hepatocellular carcinoma
Mao R, Yang Y, Cao Q, Zhang RL, Zhang H, Xiao L, Bao YX
- 5001 Application of hepatic resection in hepatolithiasis
Meng YP, Chai XQ, Chu HP, Yang X
- 5005 Comparative analysis of BISAP and APACHE II scoring systems in early prediction of severity of acute pancreatitis
Ran J, Wang DW
- 5009 Octreotide injection combined with intravenous ulinastatin for treatment of acute pancreatitis: A controlled study
Tu Y, Li GH
- 5013 Effects of probiotics in treatment of severe acute pancreatitis
Zhu YM, Lin S, Dang XW, Wang M, Li L, Sun RQ, Chen XY
- 5018 Clinical analysis of five cases of AIDS with gastrointestinal symptoms as first manifestation
Ma XX
- 5022 New care measures for prevention of post-treatment infections in patients with ulcerative colitis
Zhang ZH, Mao ZF, Hu CY
- 5026 Gastroenterology patients with shock: An analysis of 105 cases
Ma PJ, Li WF, Guo XL
- 5030 Sequential therapy vs triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: A meta-analysis
Gou QY, Yu RB, Shi RH
- 5036 Impact of hepatogenous diabetes on clinical features of patients with HBV related chronic liver failure
Yang C, Chen W, Wu G, Tang L, Zhang Q

CASE REPORT

- 5041 Muscle damage in a patient with hepatocellular carcinoma
Shao YL, Shi LM, Zhang SC, Zhou GF, Ma CM, Wu JM, Guo FC
- 5044 A case of post-colonic polypectomy coagulation syndrome
Zhang MM, Lv M, Jiang DL, Xie XJ, Gao YQ

APPENDIX	I – V Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> I Meeting events calendar in 2014
ACKNOWLEDGMENT	I Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	<i>Lu M, Zheng ST, Liu Q, Liu T, Gao XP, Ilyar-Sheyhidin, Lu XM. Role of PIK3CA in cell proliferation, migration and apoptosis in human esophageal squamous cell carcinoma cell line Ecal09. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(32): 4893-4900</i> http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4893.asp http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4893
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Xiang Li</i> Review Editor: <i>Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du</i> Electronic Page Editor: <i>Jin-Li Yan</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Yuan-Tao Wei</i> Proof Editor: <i>Peng Guo</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i>

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date November 18, 2014

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathol

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

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 18311378628
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this Open Access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, and not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

PIK3CA在食管鳞癌细胞系Eca109中的功能

鲁芒, 郑树涛, 刘清, 刘涛, 高向朋, 伊力亚尔·夏合丁, 卢晓梅

鲁芒, 高向朋, 新疆医科大学基础医学院病理教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011
郑树涛, 刘清, 刘涛, 卢晓梅, 新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011
伊力亚尔·夏合丁, 卢晓梅, 新疆维吾尔自治区食管癌研究所 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011
新疆维吾尔自治区科技援疆基金资助项目, No. 201191157
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160303, 81260359, U1303321
新疆乌鲁木齐感染与肿瘤重点实验室(培育基地)开放课题基金资助项目, No. WIT-2013-03
作者贡献分布: 此课题由卢晓梅与伊力亚尔·夏合丁设计; 研究过程由鲁芒、郑树涛、刘清、刘涛及高向朋完成; 数据分析与论文写作由鲁芒与郑树涛完成。
通讯作者: 卢晓梅, 教授, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山南路137号, 新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院. luxiaomei88@163.com
电话: 0991-4366448
收稿日期: 2014-08-05 修回日期: 2014-09-19
接受日期: 2014-10-15 在线出版日期: 2014-11-18

Role of PIK3CA in cell proliferation, migration and apoptosis in human esophageal squamous cell carcinoma cell line Eca109

Mang Lu, Shu-Tao Zheng, Qing Liu, Tao Liu, Xiang-Peng Gao, Ilyar-Sheyhidin, Xiao-Mei Lu

Mang Lu, Xiang-Peng Gao, Department of Pathology, Basic Medicine School of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Shu-Tao Zheng, Qing Liu, Tao Liu, Xiao-Mei Lu, Clinical Medical Research Institute, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Ilyar-Sheyhidin, Xiao-Mei Lu, Esophageal Cancer Research Institute, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Supported by: Science and Technology (Supporting Xinjiang) Grant, No. 201191157; National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160303, 81260359 and U1303321; the Open Fund of Key Laboratory of Infection and Tumor of Xinjiang Urumqi, No. WIT-2013-03
Correspondence to: Xiao-Mei Lu, Professor, Clinical Medical Research Institute, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan South Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. luxiaomei88@163.com
Received: 2014-08-05 Revised: 2014-09-19
Accepted: 2014-10-15 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To explore the role of PIK3CA in cell pro-

liferation, migration and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) cell line Eca109.

METHODS: Eca109 cells were divided into three groups: a blank control group (non-transfected cells), a negative control group (transfected with a scramble siRNA) and an experimental group (transfected with a specific siRNA against PIK3CA). After transfection using Lipofectamin 2000, the protein expression of PIK3CA was detected by Western blot. Cell proliferation and migration were examined by MTT assay and wound healing assay, respectively. Cell apoptosis and cell cycle progression were analyzed by flow cytometry.

RESULTS: After transfection with the specific siRNA against PIK3CA, PIK3CA protein expression was significantly decreased compared with the blank control group and negative control group ($P < 0.05$). After successful knock-down of PIK3CA, both cell proliferation and migration were significantly reduced ($P < 0.05$), the cell cycle was arrested at S phase ($P < 0.05$), and the apoptosis rate was significantly increased ($P < 0.05$).

CONCLUSION: PIK3CA plays an important role in promoting cell proliferation and migration and suppressing apoptosis, which may become a new potential target in the therapy of metastasis of ESCC.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; PIK3CA; siRNA; Proliferation; Migration; Apoptosis

Lu M, Zheng ST, Liu Q, Liu T, Gao XP, Ilyar-Sheyhidin, Lu XM. Role of PIK3CA in cell proliferation, migration and apoptosis in human esophageal squamous cell carcinoma cell line Eca109. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4893-4900
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4893.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.4893>

摘要

目的: 探讨PIK3CA在食管鳞癌细胞系Eca109

■背景资料

研究发现PIK3CA基因的不同外显子的突变及基因扩增在肿瘤的发生发展中起到了重要的作用, 但PIK3CA基因在食管鳞癌中功能研究鲜有报道。

■同行评议者

郭炜, 教授, 河北医科大学第四医院河北省肿瘤医院研究所病理研究室

■ 研发前沿

PIK3CA 基因能否成为抑制食管癌转移的一个潜在治疗靶点是目前研究的一个热点。

中的作用。

方法: 用脂质体介导 siRNA 瞬时转染 Eca109 细胞, 转染细胞分为 3 组: 空白对照组(正常培养的 Eca109 细胞)、阴性对照组(转染随机序列的 siRNA)及实验组(转染 *PIK3CA*-siRNA)。运用 Western blot 技术检测 *PIK3CA* 基因干扰后蛋白水平表达的变化; 四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法(MTT法)和细胞划痕实验检测 *PIK3CA* 干扰后 Eca109 细胞增殖和迁移能力的改变; 流式细胞仪检测 *PIK3CA* 干扰后细胞周期和凋亡率的变化。

结果: 干扰 *PIK3CA* 基因表达后, 其蛋白水平表达较空白对照组及阴性对照组显著性降低($P<0.05$)。MTT 实验和划痕实验显示干扰 *PIK3CA* 的表达后, Eca109 细胞增殖受到显著性抑制($P<0.05$), 迁移能力显著性降低($P<0.05$)。流式细胞仪检测下调 *PIK3CA* 的表达后细胞周期阻滞在细胞分裂的 S 期($P<0.05$), 且使细胞凋亡率显著性增加($P<0.05$)。

结论: *PIK3CA* 基因能够促进 Eca109 细胞的增殖和迁移能力, 并具有抗凋亡作用。*PIK3CA* 基因有望成为食管鳞癌治疗的潜在靶点。

© 2014 年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管鳞癌; *PIK3CA*; siRNA; 增殖; 迁移; 细胞凋亡

核心提示: *PIK3CA* 基因能够促进 Eca109 细胞的增殖和迁移能力, 并具有抗凋亡作用。*PIK3CA* 基因有望成为抑制食管鳞癌转移的一个潜在治疗靶点。

鲁芒, 郑树涛, 刘清, 刘涛, 高向朋, 伊力亚尔·夏合丁, 卢晓梅. *PIK3CA* 在食管鳞癌细胞系 Eca109 中的功能. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4893-4900 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4893.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.4893>

0 引言

食管癌(esophageal cancer, EC)是世界上常见的恶性消化系统肿瘤, 对人类的健康危害极大, 5 年生存率较低^[1]。在我国其主要的病理类型是鳞状细胞癌。食管癌患者在就诊时多数已处于中晚期, 多数已发生了转移, 淋巴结转移是食管癌重要的转移途径之一, 也是食管癌复发、死亡最常见的原因之一^[2]。研究发现食管癌的转移是多因素相互作用、相互影响的一个复杂的过程,

但食管癌转移的分子机制尚未明了^[3]。因此, 阐明食管癌转移的分子机制, 为指导临床提高食管癌的治疗效果具有重要的意义。

本课题组在前期工作中, 采用比较基因组杂交(comparative genomic hybridization, CGH)技术发现 *PIK3CA* 基因在发生转移的食管癌患者的染色体中发生显著性扩增。*PIK3CA* 基因编码 I 型磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)的 p110 α 催化亚基, 是由 Volinia 等^[4]采用原位杂交技术检测出来的, 定位于 3q26.3, 长 34 kb, 包含 20 个外显子, 编码 1068 种氨基酸, 该组氨基酸产生一组长 124 kDa 的蛋白。目前已发现 *PIK3CA* 在多种肿瘤中高度突变^[5], 且 *PIK3CA* 基因的不同位点的突变在肿瘤的发生发展中起到了重要的作用^[6], 但 *PIK3CA* 扩增在食管鳞癌中功能研究鲜有报道。因此, 本研究采用脂质体介导的 RNA 干扰(RNA interference, RNAi)技术, 沉默 *PIK3CA* 的表达, 探讨 *PIK3CA* 在食管鳞癌细胞中对增殖、迁移、细胞周期及凋亡等的影响, 继而探讨 *PIK3CA* 基因能否作为一个抑制食管鳞癌转移的有效的治疗靶点。

1 材料和方法

1.1 材料 食管鳞癌细胞系 Eca109 购自武汉大学细胞保藏中心; 酶标仪(美国 Bio-Rad 公司); 流式细胞仪(BD FACSC alibur System); Quantity One 软件(美国 Bio-Rad 公司); RPMI 1640 培养基、胰蛋白酶、胎牛血清(FBS, 美国 Gibco 公司); DMSO、Opti-MEM、Lipofectamine 2000(美国 Invitrogen 公司); RIPA 裂解液(美国 Thermo 公司); BCA 试剂盒(美国 Thermo 公司); *PIK3CA* 抗体、GAPDH 抗体(美国 Santa Cruz 公司); Western blot 二抗试剂盒(美国 Invitrogen 公司); 四甲基偶氮唑盐(MTT, 美国 Invitrogen 公司); TritonX-100(北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司); RNA 酶(10 mg/mL, 北京天根生化科技有限公司); 碘化丙啶(PI, Sigma 公司); 细胞凋亡试剂盒(美国 Invitrogen 公司)。 *PIK3CA* siRNA 及随机序列 siRNA 由上海吉玛制药技术有限公司合成。 *PIK3CA* siRNA 序列为: 5'-GGUGGUGC-GAAAUUCUCACACUAUU-3'; 随机序列 siRNA 序列为: 5'-UUAUAGUACUGCGCGUG-GAGA-3'。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和转染: 食管鳞癌细胞系 Eca109, 用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液在

37 ℃、50 mL/L CO₂恒温培养箱中培养. 转染细胞分为3组: 空白对照组(正常生长的Eca109细胞, 不做任何处理)、阴性对照组(转染随机序列的siRNA)及实验组(转染PIK3CA-siRNA), 用Lipofectamine™ 2000试剂进行转染. 将细胞按约 3×10^5 /孔的密度接种于6孔板中, 次日待细胞达到70%-80%时, 按说明书转染, 4-6 h后换含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液在37 ℃、50 mL/L CO₂恒温培养箱中继续培养. 每组设3个复孔. 细胞总蛋白在转染后72 h提取, 用于Western blot实验.

1.2.2 Western blot实验: 用RIPA裂解液裂解提取细胞总蛋白, 采用BCA试剂盒测定蛋白浓度后, 以每孔80 μg上样, 经体积分数为10%SDS-PAGE进行分离后, 将蛋白转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上, 将膜置于封闭液中封闭1 h, 加入1:200稀释的PIK3CA抗体, 1:800稀释的GAPDH抗体, 4 ℃孵育过夜, 之后用洗膜液洗3次每次5 min, 加入二抗室温孵育1.5 h, 洗膜液洗3次每次5 min, 显影液显色直到紫色条带显出后用蒸馏水终止显色, 观察结果. 以GAPDH为内参照, 用Quantity One软件计算灰度值, 计算各组PIK3CA蛋白的相对表达量.

1.2.3 四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法(MTT法): 细胞培养及RNA干扰方法同1.2.1, 按 3×10^3 /孔接种细胞于96孔板, 每组设4个复孔. 分别于转染前及转染后24、48、72、96 h后每孔加20 μL MTT(5 g/L), 37 ℃、50 mL/L CO₂恒温培养箱孵育4 h, 弃去MTT, 每孔加二甲亚砜(DMSO)150 μL, 用酶标仪检测各组细胞490 nm波长处的吸光度(A)值.

1.2.4 划痕实验: 按 5×10^5 /孔接种细胞于6孔板中, 用灭菌的10 μL枪头划痕, 再用磷酸盐缓冲液(PBS)洗2遍后进行转染, 每条划痕取3个不同的点, 分别在转染前及转染后24、48、72 h时拍照, 观察划痕愈合速度.

1.2.5 细胞周期检测: 按 3×10^5 /孔接种细胞于6孔板中, 分3组转染后继续培养, 待48 h收集细胞, PBS漂洗2次, 用125 μL PBS悬浮细胞, 缓慢加入-20 ℃预冷的375 μL无水乙醇中, 摇匀, 4 ℃固定过夜. 次日离心去掉乙醇, PBS漂洗2次, 加入500 μL含RNA酶(50 mg/L)及0.1%Triton X-100的PBS, 37 ℃孵育1 h后, 加入PI(1 g/L)染色液5 μL, 冰上避光孵育30 min, 200目钢筛过滤, 流式细胞仪检测细胞周期, 重复3次.

1.2.6 细胞凋亡检测: 按 3×10^5 /孔接种细胞于6孔

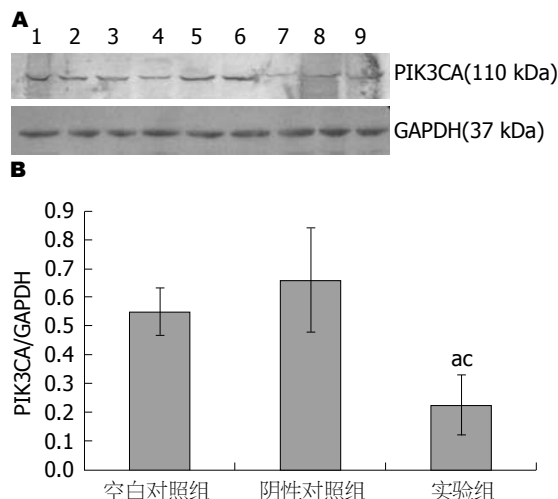


图1 Western blot检测各组PIK3CA蛋白的表达. A: 各组PIK3CA蛋白的表达. 1-3: 空白对照组; 4-6: 阴性对照组; 7-9: 实验组; B: PIK3CA相对表达定量. * $P < 0.05$ vs 空白对照组; * $P < 0.05$ vs 阴性对照组.

板中, 分3组转染后继续培养48 h收集细胞, PBS漂洗2次, 每管加入100 μL Binding Buffer及Annexin-V染色液5 μL, 5 min后加入PI(10 g/L)染色液0.4 μL, 冰上避光孵育5 min, 200目钢筛过滤, 于30 min之内上机检测细胞凋亡, 重复3次.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行分析, 计量资料采用mean±SD表示. 若为计量资料且服从正态分布, 多组之间采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 PIK3CA基因沉默效果 通过RNA转染干扰PIK3CA基因的表达, 72 h后, 提取细胞总蛋白做Western blot检测, PIK3CA蛋白条带在110 kDa处显色, GAPDH蛋白条带在37 kDa处显色(图1A). 实验组细胞PIK3CA蛋白的相对表达量(0.22 ± 0.11)显著低于空白对照组(0.55 ± 0.08)及阴性对照组细胞(0.66 ± 0.19)PIK3CA蛋白的相对表达量, 且差异有统计学意义($P < 0.05$, 图1B). 结果说明, 通过脂质体介导的siRNA转染使PIK3CA蛋白的表达下降.

2.2 PIK3CA基因沉默后对Eca109细胞增殖影响 通过RNA转染干扰PIK3CA基因的表达后, 分别检测0、24、48、72、96 h细胞增殖活性(图2). 0 h各组490 nm波长处A值之间差异无统计学意义($P > 0.05$), 24 h实验组A值与阴性对照组之间差异无统计学意义($P > 0.05$). 48、72、96 h实验组A值明显低于其余组($P < 0.01$). 结果说明, PIK3CA基因表达下调后细胞的增殖被抑制.

■ 相关报道

Wang等发现PIK3CA基因在中国人食管癌组织中显著性扩增, PIK3CA可能是食管癌个体分子治疗的一个潜在靶点.

■创新盘点

国内外研究报道多是围绕PIK3CA外显子突变,但关于PIK3CA扩增在食管癌中的作用鲜有报道.本文围绕PIK3CA在食管癌中发生扩增这一现象展开.

表 1 干扰PIK3CA基因表达后细胞周期检测结果 (%)

分组	细胞周期		
	G ₀ /G ₁ 期	S期	G ₂ /M期
空白对照组	40.70 ± 4.99	37.07 ± 4.38	22.20 ± 6.56
阴性对照组	43.30 ± 1.74	36.03 ± 0.70	20.67 ± 1.10
实验组	39.43 ± 0.55	48.33 ± 2.01 ^{ac}	12.23 ± 2.31 ^{ac}
F值	8.460	12.606	11.220
P值	0.058	0.035	0.040

^aP<0.05 vs 空白对照组; ^cP<0.05 vs 阴性对照组.

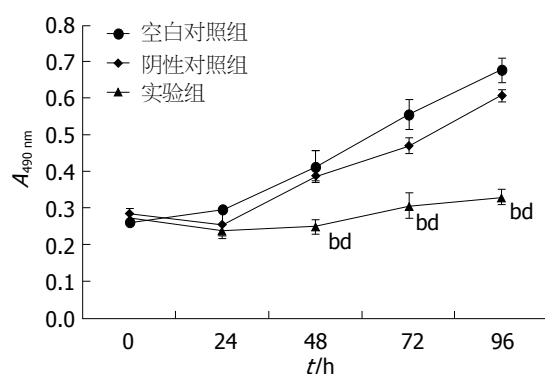


图 2 干扰PIK3CA基因表达后MTT检测结果. ^bP<0.01 vs 空白对照组; ^dP<0.01 vs 阴性对照组. MTT法: 酶反应比色法.

2.3 PIK3CA基因沉默后对细胞迁移能力的影响 转染siRNA后, 细胞划痕, 检测对细胞迁移能力的影响(图3A). 可见0、24 h各组细胞划痕愈合距离比之间差异无统计学意义, 而转染后48、72 h实验组愈合距离明显宽于其他两组, 愈合距离比明显大于其他两组, 可见转染48、72 h后细胞迁移被抑制, 划痕愈合迟缓, 且差异均有统计学意义($P<0.05$, 图3B). 结果显示, PIK3CA沉默后可抑制Eca109细胞的迁移能力.

2.4 PIK3CA基因沉默后对Eca109细胞周期的影响 转染siRNA 48 h后, 流式细胞仪检测细胞周期变化(图4). 各组G₂/M期与S期细胞百分比差异有统计学意义($P<0.05$), 其中实验组G₂/M期细胞百分比低于空白对照组及阴性对照组, 实验组S期细胞百分比高于空白对照组及阴性对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$, 表1). 提示下调PIK3CA的表达使Eca109细胞阻滞在细胞周期的S期.

2.5 PIK3CA基因沉默后对Eca109细胞凋亡的影响 转染siRNA 48 h后, 用Annexin V及PI对细胞进行标记, 用流式细胞仪检测细胞凋亡的改变(图5). 散点图上第四象限显示的是早期凋亡细胞, 可见实验组细胞凋亡率19.10%±1.31%明显高于空白对照组1.93%±0.78%及阴性对照组

2.83%±1.00%, 且差异有统计学意义($P<0.05$). 提示PIK3CA的表达下调能促进Eca109细胞的凋亡.

3 讨论

研究发现PI3K/Akt信号通路在细胞的增殖、凋亡、迁移、膜泡转运和细胞的恶性转化等病理生理过程中起重要的作用^[7,8]. 而PIK3CA是PI3K/Akt通路中一个重要的组成部分^[9], 具有调控肿瘤细胞增殖、分化、代谢、存活^[10-13]等生理功能. 目前关于PIK3CA基因在肿瘤中的研究多集中在两方面: (1)是外显子突变研究; (2)是基因拷贝数变化. 研究^[14-16]发现PIK3CA在胃癌、食管癌、垂体瘤等多种实体肿瘤中存在外显子突变; 而PIK3CA基因在宫颈癌^[17]、卵巢癌^[18]、乳腺癌^[19]、淋巴瘤^[20]、肺癌^[21]及甲状腺癌^[22]等多种肿瘤中存在基因拷贝数扩增. 但在食管鳞癌中, PIK3CA基因拷贝数变化的研究鲜有报道. 因此, 在前期研究中我们运用CGH技术发现PIK3CA基因在食管癌鳞癌组织中呈显著性扩增. Konopka等^[23]研究发现在子宫内膜癌中PIK3CA的扩增率达12.2%, Shayesteh等^[24]报道在约80%的早期卵巢癌和一些上皮性卵巢癌细胞中PIK3CA表达增高. PIK3CA在胃癌细胞系和原发性胃癌组织中的扩增率分别为60.0%和36.4%, 而癌旁组织中无扩增^[25]. Akagi等^[26]研究提出食管鳞癌中PIK3CA的mRNA水平是正常上皮的2.61倍. 这与我们前期CGH研究发现PIK3CA基因在食管鳞癌组织中显著性扩增这一现象是一致的.

研究^[17]发现, 在宫颈组织中, PIK3CA基因的扩增随着肿瘤的恶性程度而增加. 在胃癌中, Zhou等^[27]发现, 下调PIK3CA能显著性抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力; Shi等^[28]研究发现PIK3CA基因的扩增与肿瘤的侵袭能力呈正相关. 在本研究中, 我们利用RNAi成功地将食管

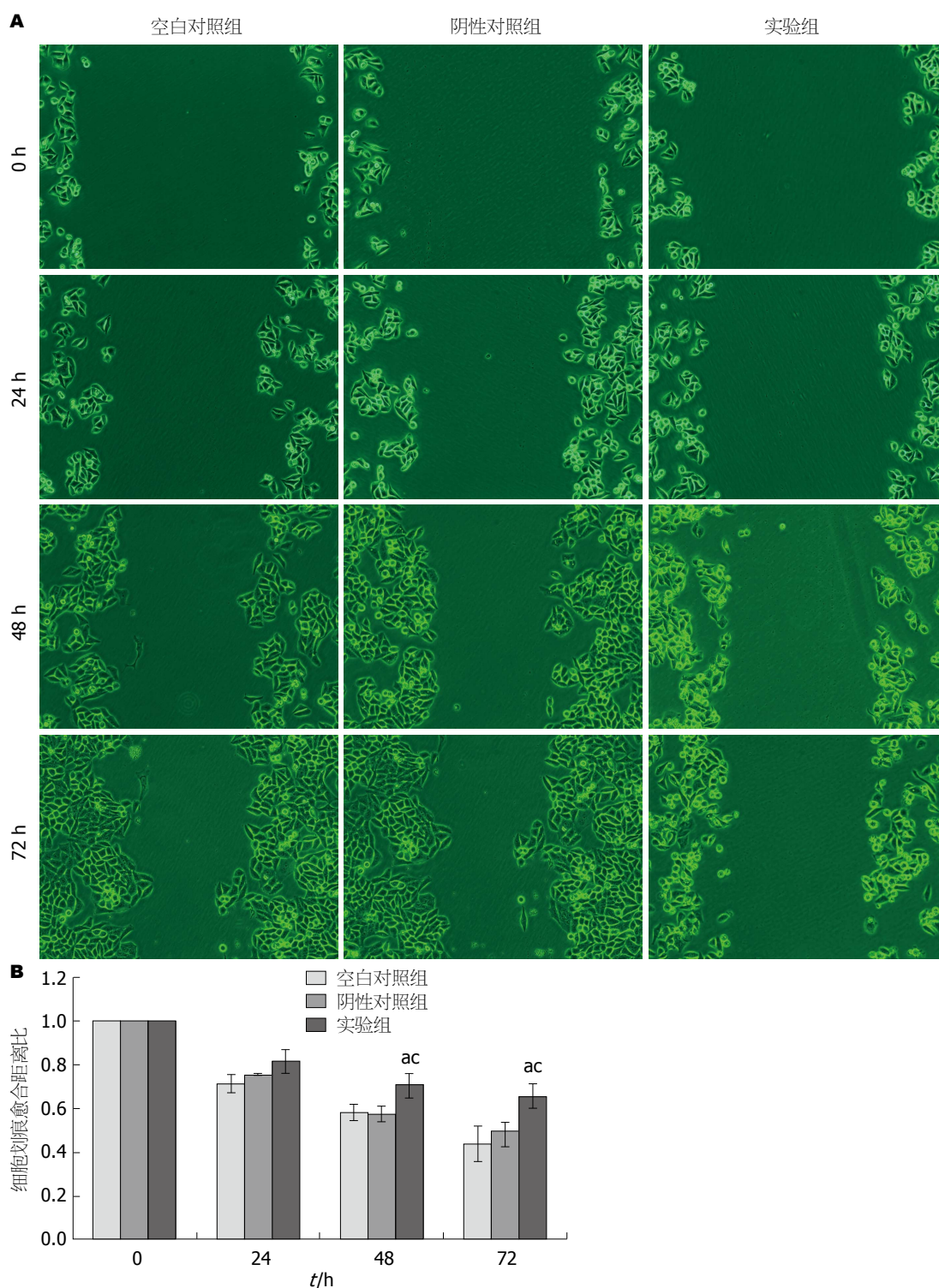


图3 干扰PIK3CA基因表达后划痕实验结果. A: 0-72 h细胞划痕结果图($\times 100$); B: 划痕实验结果统计. ^a $P < 0.05$ vs 空白对照组; ^c $P < 0.05$ vs 阴性对照组.

癌细胞系Eca109的PIK3CA基因沉默后, 与对照组相比, MTT实验发现在转染48 h后实验组细胞增殖显著性降低, 划痕实验显示转染48 h后实验组细胞伤口愈合受到显著性抑制, 并且差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 表明沉默PIK3CA能显著性抑制食管癌细胞的增殖及迁移能力, 这

与Zhou等^[28]在胃癌中报道的结果是一致的, 提示PIK3CA基因能促进食管癌细胞的增殖和迁移, 在食管鳞癌的发生发展中可能起着重要的作用.

Huang等^[29]发现, 干扰PIK3CA基因的表达可使结肠癌细胞系SW948的细胞周期阻滞在G₀/

应用要点

本文研究其在食管癌细胞中的作用, 为探讨该基因能否作为一个抑制转移的有效治疗靶点提供实验依据.

■名词解释

比较基因组杂交技术(CGH): 将消减杂交、荧光原位杂交相结合, 用于检测DNA序列的拷贝数变异并将其定位在染色体上的方法。

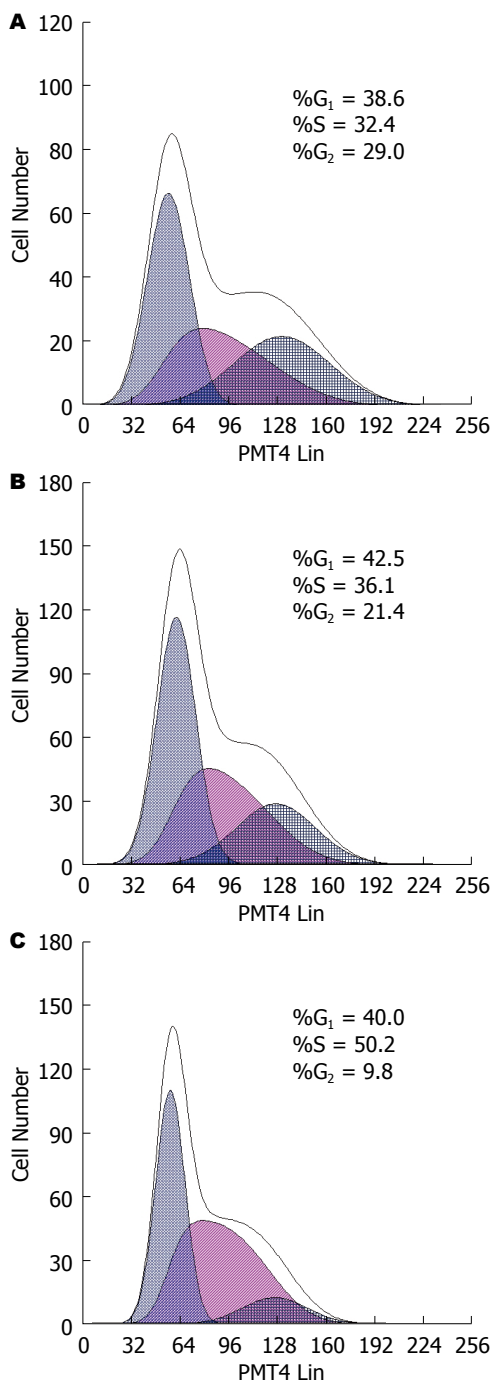


图 4 干扰PIK3CA基因表达后细胞周期检测结果. A: 空白对照组; B: 阴性对照组; C: 实验组.

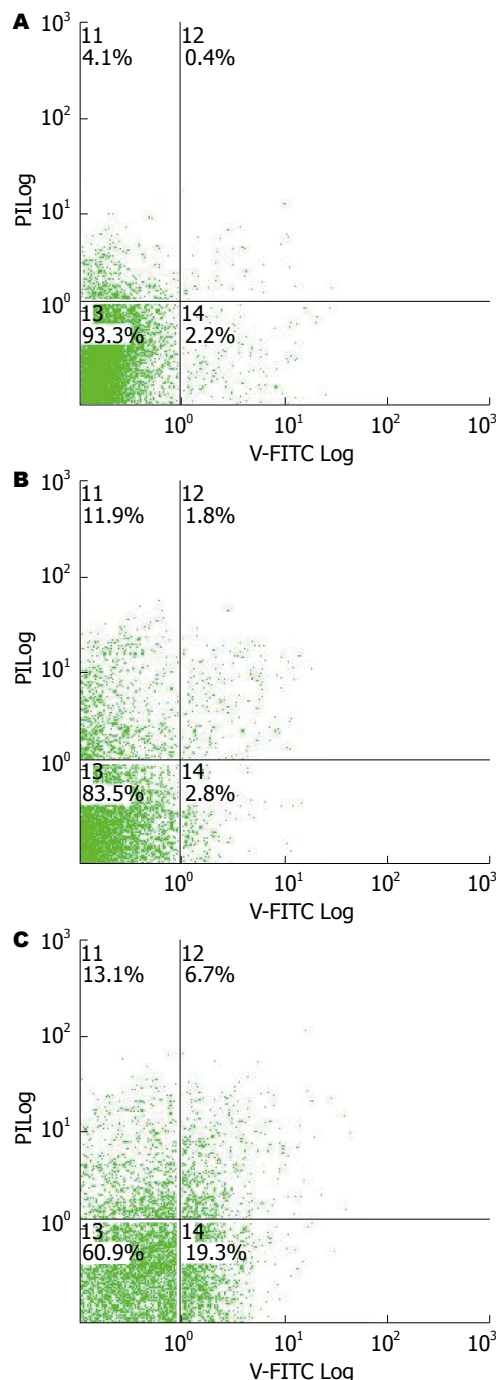


图 5 干扰PIK3CA基因的表达后细胞凋亡检测结果. A: 空白对照组; B: 阴性对照组; C: 实验组.

G₁期, 且细胞凋亡增加; 而Zhang等^[30]研究发现, 在卵巢癌细胞系SKOV3中下调PIK3CA表达后, 细胞周期阻滞在S期, 且细胞凋亡增加. 在本研究中, 与对照组细胞相比, 沉默PIK3CA基因后, 实验组细胞的S期显著性增高, G₂/M期显著性降低($P<0.05$), 即细胞周期阻滞在S期. 此外与对照组细胞相比, 实验组细胞凋亡率显著性增高($P<0.05$), 可见沉默PIK3CA基因可促进Eca109细胞的凋亡. 这与Zhang等^[30]的研究结果是一致的.

提示沉默PIK3CA基因后, 细胞有丝分裂周期被阻滞在S期, 抑制细胞进入有丝分裂后期, 从而抑制Eca109细胞的增殖.

总之, 在本研究中, 我们发现PIK3CA基因能够促进食管鳞癌细胞Eca109的增殖及迁移, 并且具有抗凋亡作用; 沉默PIK3CA基因后, 细胞周期阻滞在S期. 因此, PIK3CA基因在食管鳞癌的发生发展中起着重要的作用, 有望成为食管鳞癌治疗的新靶点. 在后续的研究中, 我们将对

PIK3CA基因扩增的临床病理学意义及相关的信号通路进行研究。

4 参考文献

- Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6: 112-120 [PMID: 24834141 DOI: 10.4251/wjgo.v6.i5.112]
- Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, Chung J, Sherman KL, Knab LM, Posner MC, Bentrem DJ. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: pii: dju133 [PMID: 25031273 DOI: 10.1093/jnci/dju133]
- Pech O. Nodes or no nodes? The lymph node metastasis risk of T1 esophageal cancer revisited. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: pii: dju174 [PMID: 25031275 DOI: 10.1093/jnci/dju174]
- Volinia S, Hiles I, Ormondroyd E, Nizetic D, Antonacci R, Rocchi M, Waterfield MD. Molecular cloning, cDNA sequence, and chromosomal localization of the human phosphatidylinositol 3-kinase p110 alpha (PIK3CA) gene. *Genomics* 1994; 24: 472-477 [PMID: 7713498]
- Rivière JB, Mirzaa GM, O'Roak BJ, Beddaoui M, Alcantara D, Conway RL, St-Onge J, Schwartzentruber JA, Gripp KW, Nikkel SM, Worthylake T, Sullivan CT, Ward TR, Butler HE, Kramer NA, Albrecht B, Armour CM, Armstrong L, Caluseriu O, Cyttrynbaum C, Drolet BA, Innes AM, Lauzon JL, Lin AE, Mancini GM, Meschino WS, Reggin JD, Sagar AK, Lerman-Sagie T, Uyanik G, Weksberg R, Zirn B, Beaulieu CL, Majewski J, Bulman DE, O'Driscoll M, Shendure J, Graham JM, Boycott KM, Dobyns WB. De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet* 2012; 44: 934-940 [PMID: 22729224 DOI: 10.1038/ng.2331]
- Walls M, Baxi SM, Mehta PP, Liu KK, Zhu J, Estrella H, Li C, Zientek M, Zong Q, Smeal T, Yin MJ. Targeting small cell lung cancer harboring PIK3CA mutation with a selective oral PI3K inhibitor PF-4989216. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 631-643 [PMID: 24240111 DOI: 10.1158/1078-0432]
- Su JC, Lin KL, Chien CM, Tseng CH, Chen YL, Chang LS, Lin SR. Naphtho[1,2-b]furan-4,5-dione inactivates EGFR and PI3K/Akt signaling pathways in human lung adenocarcinoma A549 cells. *Life Sci* 2010; 86: 207-213 [PMID: 20036260 DOI: 10.1016/j.lfs.2009.12.006]
- Baryawno N, Sveinbjörnsson B, Eksborg S, Chen CS, Kogner P, Johnsen JI. Small-molecule inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling inhibit Wnt/beta-catenin pathway cross-talk and suppress medulloblastoma growth. *Cancer Res* 2010; 70: 266-276 [PMID: 20028853 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0578]
- Ye B, Jiang LL, Xu HT, Zhou DW, Li ZS. Expression of PI3K/AKT pathway in gastric cancer and its blockade suppresses tumor growth and metastasis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25: 627-636 [PMID: 23058013]
- Wu G, Xing M, Mambo E, Huang X, Liu J, Guo Z, Chatterjee A, Goldenberg D, Gollin SM, Sukumar S, Trink B, Sidransky D. Somatic mutation and gain of copy number of PIK3CA in human breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7: R609-R616 [PMID: 16168105]
- Dumont AG, Dumont SN, Trent JC. The favorable impact of PIK3CA mutations on survival: an analysis of 2587 patients with breast cancer. *Chin J Cancer* 2012; 31: 327-334 [PMID: 22640628 DOI: 10.5732/cjc.012.10032]
- Zhu YF, Yu BH, Li DL, Ke HL, Guo XZ, Xiao XY. PI3K expression and PIK3CA mutations are related to colorectal cancer metastases. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3745-3751 [PMID: 22851869 DOI: 10.3748/wjg.v18.i28.3745]
- Broderick DK, Di C, Parrett TJ, Samuels YR, Cummins JM, McLendon RE, Fuets DW, Velculescu VE, Bigner DD, Yan H. Mutations of PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas. *Cancer Res* 2004; 64: 5048-5050 [PMID: 15289301]
- Li VS, Wong CW, Chan TL, Chan AS, Zhao W, Chu KM, So S, Chen X, Yuen ST, Leung SY. Mutations of PIK3CA in gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2005; 5: 29 [PMID: 15784156]
- Wang L, Shan L, Zhang S, Ying J, Xue L, Yuan Y, Xie Y, Lu N. PIK3CA gene mutations and overexpression: implications for prognostic biomarker and therapeutic target in Chinese esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2014; 9: e103021 [PMID: 25054828 DOI: 10.1371/journal.pone.0103021]
- Lin Y, Jiang X, Shen Y, Li M, Ma H, Xing M, Lu Y. Frequent mutations and amplifications of the PIK3CA gene in pituitary tumors. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 301-310 [PMID: 18852163 DOI: 10.1677/ERC-08-0167]
- Ma YY, Wei SJ, Lin YC, Lung JC, Chang TC, Whang-Peng J, Liu JM, Yang DM, Yang WK, Shen CY. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene* 2000; 19: 2739-2744 [PMID: 10851074]
- Kolasa IK, Rembiszewska A, Felisiak A, Ziolkowska-Seta I, Murawska M, Moes J, Timorek A, Dansonka-Mieszkowska A, Kupryjanczyk J. PIK3CA amplification associates with resistance to chemotherapy in ovarian cancer patients. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 21-26 [PMID: 19029838]
- Firoozinia M, Zareian Jahromi M, Moghadamtousi SZ, Nikzad S, Abdul Kadir H. PIK3CA gene amplification and PI3K p110 α protein expression in breast carcinoma. *Int J Med Sci* 2014; 11: 620-625 [PMID: 24782652 DOI: 10.7150/ijms.8251]
- Cui W, Cai Y, Wang W, Liu Z, Wei P, Bi R, Chen W, Sun M, Zhou X. Frequent copy number variations of PI3K/AKT pathway and aberrant protein expressions of PI3K subunits are associated with inferior survival in diffuse large B cell lymphoma. *J Transl Med* 2014; 12: 10 [PMID: 24418330 DOI: 10.1186/1479-5876-12-10]
- Yu S, Zhang Z, Zhang B, Shu Y, Wu H, Huang X, Yu Q, Guo R. Clinical significance of PIK3CA and survivin in primary adenosquamous lung carcinoma. *Med Oncol* 2014; 31: 983 [PMID: 24838432 DOI: 10.1007/s12032-014-0983-7]
- Abubaker J, Jehan Z, Bavi P, Sultana M, Al-Harbi S, Ibrahim M, Al-Nuaim A, Ahmed M, Amin T, Al-Fehaily M, Al-Sanea O, Al-Dayel F, Uddin S, Al-Kuraya KS. Clinicopathological analysis of papillary thyroid cancer with PIK3CA alterations in a Middle Eastern population. *J Clin Endocrinol Metab*

■同行评价

本文立题依据充分, 研究方法可靠, 数据详实, 有一定科学意义。

- 2008; 93: 611-618 [PMID: 18000091]
- 23 Konopka B, Janiec-Jankowska A, Kwiatkowska E, Najmoła U, Bidziński M, Olszewski W, Goluda C. PIK3CA mutations and amplification in endometrial endometrial carcinomas: relation to other genetic defects and clinicopathologic status of the tumors. *Hum Pathol* 2011; 42: 1710-1719 [PMID: 21531001 DOI: 10.1016/j.humpath.2010.01.030]
- 24 Shayesteh L, Lu Y, Kuo WL, Baldocchi R, Godfrey T, Collins C, Pinkel D, Powell B, Mills GB, Gray JW. PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer. *Nat Genet* 1999; 21: 99-102 [PMID: 9916799]
- 25 Byun DS, Cho K, Ryu BK, Lee MG, Park JI, Chae KS, Kim HJ, Chi SG. Frequent monoallelic deletion of PTEN and its reciprocal association with PIK3CA amplification in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2003; 104: 318-327 [PMID: 12569555]
- 26 Akagi I, Miyashita M, Makino H, Nomura T, Hagiwara N, Takahashi K, Cho K, Mishima T, Ishibashi O, Ushijima T, Takizawa T, Tajiri T. Overexpression of PIK3CA is associated with lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2009; 34: 767-775 [PMID: 19212681]
- 27 Zhou XK, Tang SS, Yi G, Hou M, Chen JH, Yang B, Liu JF, He ZM. RNAi knockdown of PIK3CA preferentially inhibits invasion of mutant PIK3CA cells. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3700-3708 [PMID: 21990951 DOI: 10.3748/wjg.v17.i32.3700]
- 28 Shi J, Yao D, Liu W, Wang N, Lv H, Zhang G, Ji M, Xu L, He N, Shi B, Hou P. Highly frequent PIK3CA amplification is associated with poor prognosis in gastric cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 50 [PMID: 22292935 DOI: 10.1186/1471-2407-12-50]
- 29 Huang WS, Wang TB, He Y, Chen YJ, Zhong SL, Tan M. Phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide RNA interference inhibits growth of colon cancer cell SW948. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3458-3464 [PMID: 22807617 DOI: 10.3748/wjg.v18.i26.3458]
- 30 Zhang X, Deng HX, Zhao X, Su D, Chen XC, Chen LJ, Wei YQ, Zhong Q, Li ZY, He X, Yi T. RNA interference-mediated silencing of the phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit attenuates growth of human ovarian cancer cells in vitro and in vivo. *Oncology* 2009; 77: 22-32 [PMID: 19440000 DOI: 10.1159/000218201]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊。中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高。精品科技期刊的遴选周期为三年。(《世界华人消化杂志》编辑部)

TLR4和TRAF6表达在大鼠小肠缺血损伤中的改变及意义

刘盛智, 何雪梅, 周翔宇, 向川南

刘盛智, 周翔宇, 泸州医学院附属医院血管外科 四川省泸州市 646000

何雪梅, 泸州医学院附属医院医学实验中心 四川省泸州市 646000

向川南, 泸州市人民医院外二科 四川省泸州市 646000

刘盛智, 在读硕士, 主要从事小肠缺血再灌注损伤的研究。

四川省教育厅基金资助项目, No. 10ZB120

泸州市科技局基金资助项目, No. 2009SZ0096

作者贡献分布: 实验由向川南与周翔宇设计; 实验操作由刘盛智与何雪梅完成; 研究所用新试剂及分析工具由周翔宇提供; 数据分析由刘盛智完成; 本论文写作由刘盛智完成; 何雪梅与周翔宇修改校正。

通讯作者: 向川南, 主治医师, 646000, 四川省泸州市江阳区忠孝路61号, 泸州市人民医院外二科. xiangchuannan@163.com

收稿日期: 2014-08-23 修回日期: 2014-09-19

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-18

Significance of changes in Toll-like receptor 4 and TRAF6 expression in intestinal ischemic injury in rats

Sheng-Zhi Liu, Xue-Mei He, Xiang-Yu Zhou, Chuan-Nan Xiang

Sheng-Zhi Liu, Xiang-Yu Zhou, Department of Vascular and Thyroid Surgery, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Xue-Mei He, Medical Research Center, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Chuan-Nan Xiang, the Second Department of Surgery, Luzhou People's Hospital, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: Research Foundation of Department of Education of Sichuan Province, No. 10ZB120; and Research Foundation of Science and Technology Bureau of Luzhou, No. 2009SZ0096

Correspondence to: Chuan-Nan Xiang, Attending Physician, the Second Department of Surgery, Luzhou People's Hospital, 61 Zhongxiao Road, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. xiangchuannan@163.com
Received: 2014-08-23 Revised: 2014-09-19
Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To investigate the changes in the expression of Toll-like receptor 4 (TLR4) and tumor necrosis factor receptor associated-factor 6 (TRAF6) in intestinal ischemic injury in rats and to analyze their significance.

METHODS: Thirty-two adult male SD rats were

randomly and equally divided into four groups: a sham operation group, and 1-, 3- and 6-h ischemia groups. Superior mesenteric artery ligation was performed in SD rats to induce intestinal ischemia. Real-time quantitative PCR (qPCR) and Western blot were carried out to detect the expression of TLR4 and TRAF6 in intestinal tissues. Meanwhile, the level of myeloperoxidase (MPO) was measured.

RESULTS: Compared with the sham operation group (20.65 U/L \pm 6.88 U/L), MPO level was slightly elevated in the intestine in the 1-h ischemia group (23.27 U/L \pm 3.00 U/L), but significantly increased in the 3-h (35.73 U/L \pm 5.04 U/L, $P < 0.01$) and 6-h ischemia groups (51.79 U/L \pm 2.27 U/L, $P < 0.01$). TLR4 expression gradually increased in the three ischemia groups ($P < 0.01$), while TRAF6 expression decreased in the intestine in the 1-h ischemia group, but rapidly increased in the 3- and 6-h groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: TLR4 and TRAF6 may be involved in regulating intestinal damage and inflammatory processes in rats with intestinal ischemic injury.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: TLR4; TRAF6; Intestinal ischemia

Liu SZ, He XM, Zhou XY, Xiang CN. Significance of changes in Toll-like receptor 4 and TRAF6 expression in intestinal ischemic injury in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4901-4906 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4901.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4901>

摘要

目的: 探讨Toll样受体4(Toll like receptor 4, TLR4)以及肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor associated-factor 6, TRAF6)在大鼠小肠缺血后的表达及其意义。

方法: 将32只SD大鼠随机分为假手术对照组(Con组)、缺血1 h组、缺血3 h组和缺血6 h

■背景资料

小肠缺血是因各种原因造成的肠壁缺血、缺氧,最终发生梗死的疾病。广泛的肠管坏死,大量炎症因子释放,会引起休克、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)甚至危及生命,在临床上发病率高、调控机制不清。研究证实先天免疫的门户蛋白Toll样受体4(Toll like receptor 4, TLR4)参与调控小肠缺血,作为TLR4下游关键信号蛋白,肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6)可能在小肠缺血过程中也发挥作用。

■同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

■研发前沿

近几年TLR4在小肠缺血中的作用的研究成果显著,但关于TLR4-TRAF6信号通路对小肠缺血损伤的作用国内外关注不多。

组,每组8只。结扎SD大鼠肠系膜上动脉造成小肠缺血模型,实时荧光定量PCR(Real-time quantitative PCR)、Western blot方法检测TLR4和TRAF6在小肠组织中的表达。同时检测髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)的水平。

结果:与对照组比较($20.65 \text{ U/L} \pm 6.88 \text{ U/L}$),缺血1 h小肠MPO水平稍升高($23.27 \text{ U/L} \pm 3.00 \text{ U/L}$),在3 h升高明显($35.73 \text{ U/L} \pm 5.04 \text{ U/L}$, $P < 0.01$),在6 h继续升高($51.79 \text{ U/L} \pm 2.27 \text{ U/L}$, $P < 0.01$)。小肠中TLR4的表达在结扎肠系膜上动脉1、3、6 h后逐渐升高($P < 0.01$),而TRAF6在1 h后表达下降,然后在3、6 h表达迅速升高($P < 0.05$)。

结论:在小肠缺血损伤过程中,TLR4和TRAF6可能参与调节小肠损伤及炎症进程。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Toll样受体4; 肿瘤坏死因子受体相关因子6; 小肠缺血

核心提示:本研究通过构建小肠缺血动物模型,应用分子生物学、组织病理学等方法检测小肠缺血后Toll样受体4(Toll like receptor 4, TLR4)、肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor associated-factor 6, TRAF6)的表达,证实TLR4-TRAF6信号通路参与了小肠缺血后的炎症损伤,具体机制需要进一步探讨。

刘盛智, 何雪梅, 周翔宇, 向川南. TLR4和TRAF6表达在大鼠小肠缺血损伤中的改变及意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4901-4906 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4901>. asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4901>

0 引言

小肠缺血是因各种原因造成的肠壁缺血、缺氧,最终发生梗死的疾病。广泛的肠管坏死,大量炎症因子释放,会引起休克、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)甚至危及生命,在临床上发病率高、诊断率低,但其确切的发病机制尚不清楚^[1-4]。研究^[5-7]表明,在肠组织损伤过程中Toll样受体4(Toll like receptor 4, TLR4)可能起主要的作用。TLR4介导的凋亡信号通路与小肠缺血再灌注损伤密切相关^[8,9],肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor associated-factor 6, TRAF6)介导的c-Jun氨基末端激酶(c-Jun-N-terminal kinase, JNK)信号发挥致炎症和抗炎

症作用,受到外源性或者内源性配体的激活后,TLR4-TRAF6-JNK信号激活多条凋亡信号通路,加重了细胞的死亡和损伤,在此过程中,TRAF6起关键的接头蛋白的作用^[10-12]。而在小肠缺血过程中,TRAF6所扮演的角色还少有报道。本研究旨在观察小肠缺血时,TLR4以及下游关键接头蛋白TRAF6在小肠组织中的表达,探讨小肠缺血损伤的机制。

1 材料和方法

1.1 材料 健康SD ♂ 大鼠共32只(泸州医学院动物实验中心),6-7 wk,体质量250-300 g。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所);手术缝线(强生医疗器材有限公司);凝胶成像分析系统(Bio-Rad公司);低温离心机(珠海黑马医学器械有限公司);Ax-70 TRF-A显微成像系统(日本Olympus公司);一抗购自美国Abcam公司;二抗购自Bioworld公司;RNA保存液购自QIAGEN公司;总RNA提取试剂盒(天根生化科技有限公司);RNA浓度和纯度由NanoDrop(thermo fisher scientific)测定,反转录试剂盒购自ToYoBo公司;引物由上海生工公司合成(引物序列如表1),荧光定量PCR试剂盒(QIAGEN),荧光定量仪(ABI StepOne plus)。

1.2 方法

1.2.1 小肠缺血模型的建立及标本采集:实验动物均于造模前24 h禁食,自由饮水,以3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉,ip。采用肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)结扎技术复制肠缺血模型^[13-15],常规消毒后取腹正中切口3-4 cm,游离肠系膜上动脉,用无创动脉夹夹闭SMA起始部,造成肠缺血。大鼠处死后立即取小肠组织(距回盲部10 cm左右的末段回肠),分别放入RNA保存液,准备随后的RNA提取;置于40 g/L中性甲醛固定,备组织学检测; -80 °C冻存,用于Western blot检测。

1.2.2 动物分组:按照随机对照的原则分为4组:假手术组(对照组Con),结扎肠系膜上动脉1、3和6 h组,每组8只。对照组分离出肠系膜上动脉后缝合切口,2 h后处死大鼠。实验组分离出肠系膜上动脉并结扎后缝合切口,在1、3和6 h后将大鼠处死。

1.2.3 组织学检测:经中性甲醛固定后的组织常规石蜡包埋,5 μm连续切片,常规苏木素-伊红(HE)染色。

1.2.4 血浆MPO分析:取大鼠下腔静脉血约2 mL,

■相关报道

据Xu报道,TLR4/MyD88/NF-κB信号通路参与肠缺氧环境下调节菌群失调,Luo等也发现,急性缺氧暴露后的大鼠肠组织TLR4和NF-κB的表达升高,提示了TLR4信号通路可能介导肠道的炎症和凋亡。

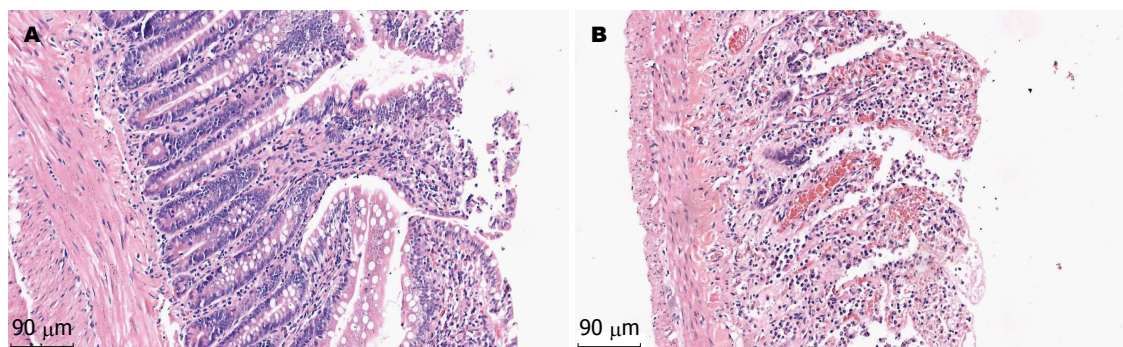


图1 小肠组织HE染色($\times 100$)。A: 对照组小肠绒毛排列整齐, 形态结构完整; B: 缺血组见部分小肠绒毛上皮断裂脱落, 形态结构受到严重的破坏, 间质充血并有炎细胞浸润。

■创新盘点

小肠缺血是极易造成不良后果的急危重症, 发病机制不清。本研究应用分子生物学手段探讨小肠缺血后TLR4、TRAF6的表达, 分析探讨TLR4、TRAF6和缺血后炎症损伤的关系, 以期为临床调控小肠缺血提供理论依据和调控靶点。

表1 TLR4、TRAF6、GAPDH引物序列

基因	序列	扩增片段(bp)
TLR4	F: 5'-GCCCAGTGAGAACAGAAAGG-3' R: 5'-GGGAAAGGAAGGAAACATTCA-3'	131
TRAF6	F: 5'-AAGTTGCCGAGATGGAAGC-3' R: 5'-CCAGGGCTATGAATGACCAC-3'	118
GAPDH	F: 5'-CCTCAAGATTGTCAGCAAT-3' R: 5'-CCATCCACAGTCTTCTGAGT-3'	141

TLR4: Toll样受体4; TRAF6: 肿瘤坏死因子受体相关因子6; F: 上游引物; R: 下游引物。

静置10 min后4 ℃ 3000 r/min离心10 min取上清, 置于-20 ℃冰箱保存待测。血浆MPO水平通过MPO检测试剂盒检测, 严格按照说明书操作并准确记录结果。

1.2.5 实时荧光定量(Real-time quantitative PCR)

反应: 取50 mg保存于RNA保存液的小肠组织按照说明书进行提取总RNA, 取200 ng总RNA进行反转录。cDNA合成按试剂盒说明书进行, 取上述cDNA 2 μ L按说明书进行qPCR, 反应条件为94 ℃预变性5 min, 95 ℃变性10 s, 60 ℃退火延伸30 s, 共40个循环, 最后做溶解曲线。每个样本进行三重重复, 目的基因的Ct值以内参GAPDH基因校正, 以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目的基因的相对表达倍数(relative quantitative, RQ)。

1.2.6 Western blot检测蛋白: 取约100 mg小肠组织匀浆, RIPA裂解液裂解1.0-1.5 h, 超声粉碎细胞20 s, 4 ℃下16000 r/min离心15 min, 取上清液。10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白, 根据各样品蛋白浓度计算上样体积进行上样, 经分离、电泳后将蛋白电转移至PVDF膜, 5%脱脂奶粉封闭1 h, TBST洗涤。加入一抗(TLR4 1:1000, TRAF6 1:4000), 孵育, TBST冲洗, 加入1:5000辣根过氧化物酶

标记的二抗, 孵育, 再冲洗, 曝光显影, 得出结果。

统计学处理 数据均用mean \pm SD表示, 采用SPSS19.0统计软件分析, 组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较用独立样本的t检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠小肠组织学观察 在缺血组均观察到炎症细胞浸润和坏死的肠黏膜, 部分小肠绒毛上皮断裂脱落, 形态结构受到严重的破坏, 显示典型的小肠缺血坏死的病理表现, 证实造模成功, 在对照组, 绒毛排列整齐, 形态结构完整, 无明显小肠坏死的病理表现(图1)。

2.2 小肠MPO的活性 中性粒细胞的浸润程度通过检测小肠MPO的活性来判定。与对照组(20.65 U/L \pm 6.88 U/L)比较, 缺血1 h小肠MPO水平稍有升高(23.27 U/L \pm 3.00 U/L); 在3 h升高明显(35.73 U/L \pm 5.04 U/L, $P<0.01$); 在6 h继续升高, 差异非常显著(51.79 U/L \pm 2.27 U/L, $P<0.01$)(图2)。

2.3 实时荧光定量(qPCR)检测TLR4、TRAF6 mRNA的表达 相对于对照组, 小肠中TLR4 mRNA的表达在缺血1、3和6 h后迅速上调, 6 h达到高峰, 显著高于对照组($P<0.01$); TRAF6

■应用要点

TLR4、TRAF6在小肠缺血损伤后的高表达与机体的炎症程度密切相关,可能参与了小肠缺血的调控。

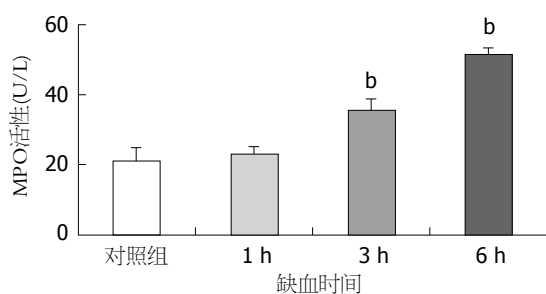


图2 血浆MPO水平检测。^b $P<0.01$ vs 对照组。MPO: 髓过氧化物酶。

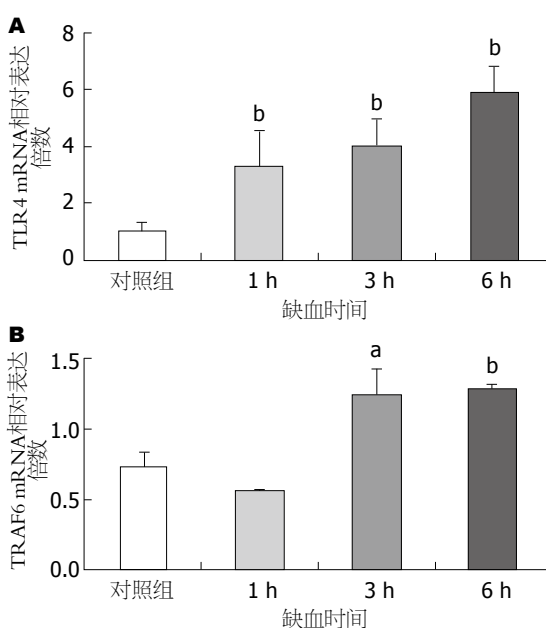


图3 荧光定量PCR检测TLR4 mRNA和TRAF6 mRNA的表达。A: TLR4 mRNA表达水平; B: TRAF6 mRNA表达水平。^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 对照组。TLR4: Toll样受体4; TRAF6: 肿瘤坏死因子受体相关因子6。

mRNA在缺血1 h后表达下调, 而缺血3 h和6 h后, TRAF6 mRNA表达明显上调, 高于对照组, 且差异具有统计学意义($P<0.05$)(图3)。

2.4 Western blot检测TLR4、TRAF6蛋白的表达 与qPCR结果相似, 相对于对照组, 小肠中TLR4的表达在缺血1、3和6 h后迅速上调, 在6 h达到高峰, 显著高于对照组($P<0.01$); TRAF6在缺血1 h后表达下调, 而缺血3和6 h后, TRAF6表达明显上调, 在6 h达到高峰, 且差异具有统计学意义($P<0.01$)(图4)。

3 讨论

小肠缺血是由肠系膜上动脉血栓或者栓塞引起的, 也可能是由心功能不全、脓毒症以及收缩血管药物等引起的血液灌注不足, 易导致小肠缺血缺氧坏死以及伴发全身多器官功能不全, 病死率居高不下^[16-18]。

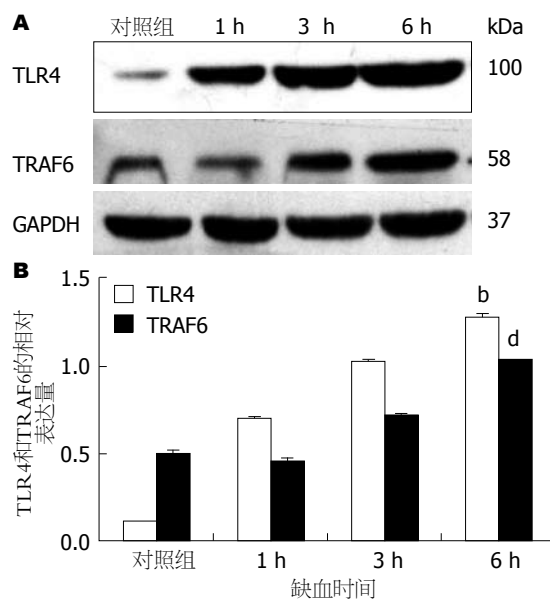


图4 Western blot检测TLR4、TRAF6的表达。A: Western blot检测结果; B: 蛋白相对表达量。^b $P<0.01$ vs 对照组TLR4; ^d $P<0.01$ vs 对照组TRAF6。TLR4: Toll样受体4; TRAF6: 肿瘤坏死因子受体相关因子6。

本研究旨在观察TLR4和TRAF6在大鼠小肠缺血模型中的作用。在大鼠小肠缺血模型的小肠组织中, 通过典型肠缺血坏死病理学变化和小肠MPO水平变化, 证实小肠缺血损伤早期, 小肠的炎症程度增加不明显, 随着缺血时间的增加, 炎症程度明显加重。

TRAF6是肿瘤坏死因子受体家族成员, 大量研究证实, TRAF6在先天免疫和获得免疫、细胞凋亡、应激反应以及炎症等方面, 发挥重要的作用^[19-21], 研究发现, 在小鼠急性胰腺炎时, TRAF6在胰腺组织和肺组织上表达是先降低后升高的, 并认为TLR4-TRAF6通路参与了胰腺炎症和胰腺炎相关的肺损伤, TLR4在肠缺血再灌注引起的肺损伤和炎症过程中也起着重要的作用^[22,23]。另外, TRAF6 shRNA可以抑制LPS/TLR4信号传导通路, 从而减轻内毒素炎症反应^[24], 这说明干扰TRAF6后, 可能影响细胞生存或凋亡的进程。在小肠缺血缺氧损伤中, TLR4也扮演重要角色, 据Xu等^[25]报道, TLR4/髓样分化因子88/核因子 κ B(TLR4/myeloid differentiation factor 88/nuclear factor kappa B, TLR4/MyD88/NF- κ B)信号通路参与肠缺氧环境下调节菌群失调, Luo等^[26]也发现, 急性缺氧暴露后的大鼠肠组织TLR4和NF- κ B的表达升高。以上的研究说明, 在小肠缺血过程中, TLR4-TRAF6信号通路可能介导肠道的炎症和凋亡。

既往研究^[27,28]证实了TLR4在小肠缺血再

灌注损伤中起重要的作用,并在小肠缺血阶段参与调控,具体调控机制还不清楚^[29,30]。而作为TLR4下游关键信号蛋白,TRAF6可能在小肠缺血过程中也发挥作用。为此我们采用实时荧光定量qPCR技术检测肠TLR4 mRNA和TRAF6 mRNA水平,结果证实,相对于对照组,TLR4在缺血1、3和6 h后迅速上调,在6 h达到高峰。TRAF6则在缺血1 h后表达下调,但在缺血3 h和6 h后,TRAF6表达明显上调。另外,对照组肠道TLR4的低表达保证了生理状态下肠道对细菌的“绝缘”,可视为肠黏膜屏障功能的组成部分之一。蛋白印迹检测TLR4和TRAF6蛋白水平也证实相似的结果,这就说明,TLR4和TRAF6参与小肠缺血过程中的肠道损伤。

总之,小肠缺血过程中,TLR4和TRAF6上调的时候,MPO代表的炎症水平是明显升高的,因此我们认为TLR4-TRAF6通路的上调介导了小肠缺血过程中肠道的损伤,而TRAF6在缺血早期下调的时候,TLR4是上调的,MPO所代表的炎症水平没有明显变化,这可能是在缺血早期诱导了交联免疫耐受(cross-tolerance),通过抑制下游的TRAF6-NF- κ B信号通路和上调TLR4表面受体而产生的,这种保护的机制尚不清楚^[31]。我们虽然只证实了TLR4-TRAF6信号通路的部分机制,但这些研究可能有利于临床干预小肠缺血相关的肠道损伤。

4 参考文献

- 1 银东智,袁又能,左燕妮,王珍. 41例急性肠系膜上动脉缺血性疾病的临床诊治经验. 中国普外基础与临床杂志 2014; 21: 358-360
- 2 高金生,杨书良. 肠黏膜屏障损伤的原因与机制研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1540-1544
- 3 Akylidiz HY, Sözüer E, Uzer H, Baykan M, Oz B. The length of necrosis and renal insufficiency predict the outcome of acute mesenteric ischemia. *Asian J Surg* 2014 Aug 30. [Epub ahead of print] [PMID: 25183292 DOI: 10.1016/j.asjsur.2014.06.001]
- 4 Yadav VR, Hussain A, Sahoo K, Awasthi V. Remediation of Hemorrhagic Shock-Induced Intestinal Barrier Dysfunction by Treatment with Diphenyl-dihaloketones EF24 and CLEFMA. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 351: 413-422 [PMID: 25204337]
- 5 Yazji I, Sodhi CP, Lee EK, Good M, Egan CE, Afrazi A, Neal MD, Jia H, Lin J, Ma C, Branca MF, Prindle T, Richardson WM, Ozolek J, Billiar TR, Binion DG, Gladwin MT, Hackam DJ. Endothelial TLR4 activation impairs intestinal microcirculatory perfusion in necrotizing enterocolitis via eNOS-NO-nitrite signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 9451-9456 [PMID: 23650378 DOI: 10.1073/pnas.1219997110]
- 6 Jiang W, Tang W, Geng Q, Xu X. Inhibition of Toll-like receptor 4 with vasoactive intestinal peptide attenuates liver ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc* 2011; 43: 1462-1467 [PMID: 21693218 DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.01.191]
- 7 荆科,孙梅. TLR2和TLR4 mRNA表达与LPS诱导肠组织损伤的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2197-2201
- 8 Tatum PM, Harmon CM, Lorenz RG, Dimmitt RA. Toll-like receptor 4 is protective against neonatal murine ischemia-reperfusion intestinal injury. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 1246-1255 [PMID: 20620328 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.093]
- 9 Moses T, Wagner L, Fleming SD. TLR4-mediated Cox-2 expression increases intestinal ischemia/reperfusion-induced damage. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 971-980 [PMID: 19564573 DOI: 10.1189/jlb.0708396]
- 10 Jakus PB, Kalman N, Antus C, Radnai B, Tucsek Z, Gallyas F, Sumegi B, Veres B. TRAF6 is functional in inhibition of TLR4-mediated NF- κ B activation by resveratrol. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 819-823 [PMID: 22925919 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2012.04.017]
- 11 Tang HW, Liao HM, Peng WH, Lin HR, Chen CH, Chen GC. Atg9 interacts with dTRAF2/TRAF6 to regulate oxidative stress-induced JNK activation and autophagy induction. *Dev Cell* 2013; 27: 489-503 [PMID: 24268699 DOI: 10.1016/j.devcel.2013.10.017]
- 12 Jung SM, Lee JH, Park J, Oh YS, Lee SK, Park JS, Lee YS, Kim JH, Lee JY, Bae YS, Koo SH, Kim SJ, Park SH. Smad6 inhibits non-canonical TGF- β 1 signaling by recruiting the deubiquitinase A20 to TRAF6. *Nat Commun* 2013; 4: 2562 [PMID: 24096742 DOI: 10.1038/ncomms3562]
- 13 Saba L, Berritto D, Iacobellis F, Scaglione M, Castaldo S, Cozzolino S, Mazzei MA, Di Mizio V, Grassi R. Acute arterial mesenteric ischemia and reperfusion: macroscopic and MRI findings, preliminary report. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6825-6833 [PMID: 24187457 DOI: 10.3748/wjg.v19.i40.6825]
- 14 Lloris Carsi JM, Cejalvo Lapeña D, Toledo AH, Zaragoza Fernandez C, Toledo Pereyra LH. Pentoxifylline protects the small intestine after severe ischemia and reperfusion. *Exp Clin Transplant* 2013; 11: 250-258 [PMID: 23767943]
- 15 Kim M, Park SW, Kim M, D'Agati VD, Lee HT. Isoflurane post-conditioning protects against intestinal ischemia-reperfusion injury and multiorgan dysfunction via transforming growth factor- β 1 generation. *Ann Surg* 2012; 255: 492-503 [PMID: 22266638 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182441767]
- 16 Bruhn RS, Distelmaier MS, Hellmann-Sokolis M, Naami A, Kuhl CK, Hohl C. Early detection of acute mesenteric ischemia using diffusion-weighted 3.0-T magnetic resonance imaging in a porcine model. *Invest Radiol* 2013; 48: 231-237 [PMID: 23385397 DOI: 10.1097/RLI.0b013e3182809143]
- 17 Arumugam TV, Okun E, Tang SC, Thundiyil J, Taylor SM, Woodruff TM. Toll-like receptors in ischemia-reperfusion injury. *Shock* 2009; 32: 4-16 [PMID: 19008778 DOI: 10.1097/SHK.0b013e318193e333]
- 18 Cakmaz R, Büyükaşık O, Kahramansoy N, Erkol H, Cöl C, Boran C, Buğdaycı G. A combination of plasma DAO and citrulline levels as a potential marker for acute mesenteric ischemia. *Libyan J Med* 2013; 8: 1-6 [PMID: 23534825 DOI: 10.3402/ljm.v8i0.20596]
- 19 Lin Y, Qiu Y, Xu C, Liu Q, Peng B, Kaufmann GF, Chen X, Lan B, Wei C, Lu D, Zhang Y, Guo Y, Lu Z, Jiang B, Edgington TS, Guo F. Functional role of asparaginyl endopeptidase ubiquitination by TRAF6

■名词解释

Toll样受体4(TLR4): 能识别病原微生物的免疫受体,是一种跨膜蛋白,具有信号转导功能,介导免疫反应; 肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6): TLR4下游关键蛋白,是肿瘤坏死因子受体家族成员,研究证实,TRAF6在先天免疫和获得免疫、细胞凋亡、应激反应以及炎症等方面,发挥重要的作用。

■同行评价

本文具有一定的
研究意义.

- in tumor invasion and metastasis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju012 [PMID: 24610907 DOI: 10.1093/jnci/dju012]
- 20 Kim HS, Han SY, Sung HY, Park SH, Kang MK, Han SJ, Kang YH. Blockade of visfatin induction by oleanolic acid via disturbing IL-6-TRAF6-NF- κ B signaling of adipocytes. *Exp Biol Med* (Maywood) 2014; 239: 284-292 [PMID: 24459190 DOI: 10.1177/1535370213514511]
- 21 Stack J, Hurst TP, Flannery SM, Brennan K, Rupp S, Oda S, Khan AR, Bowie AG. Poxviral protein A52 stimulates p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) activation by causing tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) self-association leading to transforming growth factor β -activated kinase 1 (TAK1) recruitment. *J Biol Chem* 2013; 288: 33642-33653 [PMID: 24114841 DOI: 10.1074/jbc.M113.485490]
- 22 Zhou XY, Zhou ZG, Ding JL, Wang L, Wang R, Zhou B, Gu J, Sun XF, Li Y. TRAF6 as the key adaptor of TLR4 signaling pathway is involved in acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 359-366 [PMID: 19823099 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181bb9073]
- 23 Ben DF, Yu XY, Ji GY, Zheng DY, Lv KY, Ma B, Xia ZF. TLR4 mediates lung injury and inflammation in intestinal ischemia-reperfusion. *J Surg Res* 2012; 174: 326-333 [PMID: 21392794 DOI: 10.1016/j.jss.2010.12.005]
- 24 陈锋, 孙继民, 何生松, 庞然, 许娟娟, 董继华. TRAF6 shRNA对LPS/TLR4信号传导通路的体外干预作用. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2637-2643
- 25 Xu CL, Sun R, Qiao XJ, Xu CC, Shang XY, Niu WN. Protective effect of glutamine on intestinal injury and bacterial community in rats exposed to hypobaric hypoxia environment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4662-4674 [PMID: 24782618 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4662]
- 26 Luo H, Guo P, Zhou Q. Role of TLR4/NF- κ B in damage to intestinal mucosa barrier function and bacterial translocation in rats exposed to hypoxia. *PLoS One* 2012; 7: e46291 [PMID: 23082119 DOI: 10.1371/journal.pone.0046291]
- 27 Pope MR, Hoffman SM, Tomlinson S, Fleming SD. Complement regulates TLR4-mediated inflammatory responses during intestinal ischemia reperfusion. *Mol Immunol* 2010; 48: 356-364 [PMID: 20800895 DOI: 10.1016/j.molimm.2010.07.004]
- 28 He GZ, Zhou KG, Zhang R, Chen XF. The effects of n-3 PUFA and intestinal lymph drainage on high-mobility group box 1 and Toll-like receptor 4 mRNA in rats with intestinal ischaemia-reperfusion injury. *Br J Nutr* 2012; 108: 883-892 [PMID: 22186663 DOI: 10.1017/S0007114511006040]
- 29 Mkaddem SB, Bens M, Vandewalle A. Differential activation of Toll-like receptor-mediated apoptosis induced by hypoxia. *Oncotarget* 2010; 1: 741-750 [PMID: 21321383]
- 30 Chassin C, Hempel C, Stockinger S, Dupont A, Kübler JF, Wedemeyer J, Vandewalle A, Hornef MW. MicroRNA-146a-mediated downregulation of IRAK1 protects mouse and human small intestine against ischemia/reperfusion injury. *EMBO Mol Med* 2012; 4: 1308-1319 [PMID: 23143987 DOI: 10.1002/emmm.201201298]
- 31 Slotta JE, Scheuer C, Menger MD, Vollmar B. Immunostimulatory CpG-oligodeoxynucleotides (CpG-ODN) induce early hepatic injury, but provide a late window for protection against endotoxin-mediated liver damage. *J Hepatol* 2006; 44: 576-585 [PMID: 16310279]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



γ -氨基丁酸对溃疡性结肠炎大鼠离体结肠平滑肌的影响

鲁兵, 余万桂, 鄢进, 吴国栋, 李龙

鲁兵, 李龙, 长江大学医学院内科学专业 湖北省荆州市 434023

余万桂, 鄢进, 长江大学医学院医学机能学部 湖北省荆州市 434023

吴国栋, 荆州市第二人民医院肝病内科 湖北省荆州市 434000

湖北省自然科学基金资助项目, No. 2010CDB04405

作者贡献分布: 余万桂负责此课题的设计与全程指导及审校; 鲁兵负责建立溃疡性结肠炎模型及观察 γ -氨基丁酸对溃疡性结肠炎大鼠离体结肠平滑肌的影响及文章的撰写; 鄢进参与实验的过程; 吴国栋对文章的撰写与讨论部分给出指导性意见; 李龙查阅部分文献, 参与讨论。

通讯作者: 余万桂, 教授, 434023, 湖北省荆州市南环路1号, 长江大学医学院医学机能学部. yuwangui@yangtzeu.edu.cn

电话: 0716-8062633 传真: 0716-8062633

收稿日期: 2014-08-15 修回日期: 2014-09-18

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-18

Effect of γ -aminobutyric acid on isolated colonic smooth muscle from rats with experimental ulcerative colitis

Bing Lu, Wan-Gui Yu, Jin Yan, Guo-Dong Wu, Long Li

Bing Lu, Long Li, Internal Medicine of Medical College, Yangtze University, Jingzhou 434023, Hubei Province, China

Wan-Gui Yu, Jin Yan, Functional Experiment Department of Medical College, Yangtze University, Jingzhou 434023, Hubei Province, China

Guo-Dong Wu, Liver Disease Medical of the Second People's Hospital of Jingzhou, Jingzhou 434000, Hubei Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2010CDB04405

Correspondence to: Wan-Gui Yu, Professor, Functional Experiment Department of Medical College, Yangtze University, 1 Nanhuan Road, Jingzhou 434023, Hubei Province, China. yuwangui@yangtzeu.edu.cn

Received: 2014-08-15 Revised: 2014-09-18

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To assess the effect of γ -aminobutyric acid (GABA) on isolated colonic smooth muscle from rats with experimental ulcerative colitis (UC).

METHODS: Seventeen Wistar rats were randomly divided into either a normal group (six rats) or a model group (eleven rats). The normal group was given distilled water, while the model group was given distilled water contain-

ing 3% dextran sulfate 5000. The body mass of the rats and the character of the stool were observed every day, and the disease active index (DIA) was scored. Nine days later, all the rats were killed to observe the changes of the gross morphology and the pathologic changes of the colon under a microscope by taking tissue specimens from serious lesion sites for HE staining. Meanwhile, colonic smooth muscle was isolated to observe the effect of muscimol, a receptor agonist of the GABA and GABA_A, bicuculline, an antagonist of the GABA_A, and baclofen, a receptor antagonist of the GABA_B on the isolated colonic smooth muscle using isometric tension as an indicator.

RESULTS: After four days of treatment with dextran sulfate 5000, the character of the stool of rats in the model group changed, with 30% of rats showing loose stool and 70% showing diarrhea. After six days, about 40% of rats had obvious bloody stool and an obvious decrease in activity and eating. In rats of the normal group, gross pathological examination revealed that the colon had no adhesion, the mucosa had mild hyperemia but no ulcers; microscopic pathological examination revealed intact tissue structure and regularly arranged glands. In rats of the model group, the number of glands decreased, the tissue structure was disorderly, the mucosa was erosive, bleeding, necrotic, and had large deep ulcers. Compared with the normal group, the DIA (3.83 ± 2.74 vs 1.23 ± 1.62 , $P < 0.05$) and histopathologic score (2.52 ± 1.36 vs 0.41 ± 0.74 , $P < 0.05$) were increased significantly in the model group. Treatment with GABA significantly inhibited the independent contraction activities of the isolated colonic smooth muscle from rats of both the normal and model groups ($P < 0.05$). Treatment with GABA at 0.01 mmol/L and 100 mmol/L resulted in inhibition rates of $20.00\% \pm 0.02\%$ and $67.60\% \pm 0.03\%$, respectively, for the normal group, and $19.50\% \pm 0.02\%$ and $64.50\% \pm 0.05\%$ for the model group. There were no significant differences in the above inhibition rates between the two groups ($P > 0.05$). Treatment with 0.01 mmol/L bicuculline increased the

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种至今尚无根治办法的炎症性肠病, 其发病与肠神经系统、免疫系统和肠上皮细胞的相互作用有关。 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 是脑内主要的抑制性递质, 也存在于胃肠道, 不仅作为胃肠道主要递质, 还作为一种胃肠激素, 参与胃肠运动、分泌和胃肠黏膜细胞分裂、分化、成熟等的调节。GABA 的神经免疫介导作用可能使其成为 UC 的关键致病因子之一。

■同行评议者

刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科

■研究前沿

GABA作为脑内主要的抑制性递质和胃肠道主要递质,参与胃肠运动、分泌和胃肠黏膜细胞分裂、分化、成熟等的调节, GABA具有神经免疫调节作用。同时GABA可影响胃肠道功能。而UC与肠神经系统、免疫系统和肠上皮细胞构成的网络有密切关系,本研究初步探讨GABA与受体对UC大鼠离体结肠平滑肌的影响。为进一步探讨GABA与UC的相互关系提供依据。

contractile tension of the isolated colonic smooth muscle of the rats ($1.25 \text{ g} \pm 0.03 \text{ g}$ vs $0.77 \text{ g} \pm 0.04 \text{ g}$, $P < 0.05$), but treatment with 0.01 mmol/L muscimol or 0.01 mmol/L baclofen decreased the contractile tension significantly ($0.38 \text{ g} \pm 0.03 \text{ g}$ vs $0.75 \text{ g} \pm 0.06 \text{ g}$, $P < 0.05$; $0.45 \text{ g} \pm 0.05 \text{ g}$ vs $0.75 \text{ g} \pm 0.04 \text{ g}$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: GABA has inhibitory effects on the contraction of the isolated colonic smooth muscle of rats. There exist GABA_A and GABA_B in the isolated colonic smooth muscle of rats, and GABA has inhibitory effects on the muscle contraction when acting on GABA_A , but has stimulating effects when acting on GABA_B .

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: γ -aminobutyric acid; Receptor agonist; Receptor antagonist; Ulcerative colitis; Isolated colonic smooth muscle

Lu B, Yu WG, Yan J, Wu GD, Li L. Effect of γ -aminobutyric acid on isolated colonic smooth muscle from rats with experimental ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4907-4914 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4907.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.4907>

摘要

目的:以硫酸葡聚糖5000(dextran sulfate sodium, 3%DSS)诱导建立溃疡性结肠炎(uncreative colitis, UC)模型,研究 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)对实验性UC大鼠结肠离体平滑肌的影响。

方法:Wistar大鼠17只随机分为正常组(6只)和模型组(11只)。正常组饮用蒸馏水,模型组饮用含3%DSS的蒸馏水,诱导建立大鼠UC模型,每天观察大鼠体质量和大便性状,进行疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分,9 d后模型组UC模型建立。所有大鼠处死后观察大体形态改变,并自病变严重部位取组织标本,HE染色,镜下观察结肠的病理学改变。同时取大鼠结肠平滑肌,以离体结肠收缩张力变化为指标观察,观察GABA、 GABA_A 受体激动剂蝇蕈醇和 GABA_A 受体拮抗剂荷包牡丹碱、 GABA_B 受体拮抗剂巴氯酚对大鼠离体结肠平滑肌的影响。

结果:模型组大鼠第5天出现大便形状改变,30%为大便松散不成型,70%出现腹泻,为黄色稀便,第7天左右40%左右大鼠出现明显血便,活动及进食明显减少,病理学检查正常组

大鼠结肠无黏连,黏膜轻度充血,无溃疡形成,镜下组织结构可见,腺体排列基本整齐;模型组大鼠腺体数目减少,组织结构紊乱,黏膜糜烂,出血、坏死和大面积深层溃疡。与正常组相比,模型组大鼠DAI(3.83 ± 2.74 vs 1.23 ± 1.62 , $P < 0.05$),组织病理学评分(2.52 ± 1.36 vs 0.41 ± 0.74 , $P < 0.05$)显著升高;与加GABA前比较, GABA对正常大鼠和UC大鼠离体结肠平滑肌自主收缩活动均有抑制作用($P < 0.05$), 0.01 mmol/L GABA和 100 mmol/L GABA对正常大鼠离体结肠平滑肌抑制率分别为 $20.00\% \pm 0.02\%$ 和 $67.60\% \pm 0.03\%$, 0.01 mmol/L GABA和 100 mmol/L GABA对溃疡性结肠大鼠离体结肠平滑肌抑制率分别为 $19.50\% \pm 0.02\%$ 和 $64.50\% \pm 0.05\%$,但GABA对正常大鼠和UC大鼠离体结肠平滑肌自主收缩活动抑制作用差异无统计学意义($P > 0.05$)。与加药前比较, 0.01 mmol/L GABA_A 受体拮抗剂荷包牡丹碱能使大鼠离体结肠平滑肌收缩张力增大($1.25 \text{ g} \pm 0.03 \text{ g}$ vs $0.77 \text{ g} \pm 0.04 \text{ g}$, $P < 0.05$);与加药前比较, 0.01 mmol/L GABA_A 受体激动剂蝇蕈醇能显著抑制大鼠离体结肠平滑肌张力($0.38 \text{ g} \pm 0.03 \text{ g}$ vs $0.75 \text{ g} \pm 0.06 \text{ g}$, $P < 0.05$);与加药前比较, 0.01 mmol/L GABA_B 受体拮抗剂巴氯酚能显著抑制大鼠离体结肠平滑肌张力($0.45 \text{ g} \pm 0.05 \text{ g}$ vs $0.75 \text{ g} \pm 0.04 \text{ g}$, $P < 0.05$)。

结论:DSS可成功诱导建立大鼠UC模型, GABA对UC大鼠离体结肠平滑肌收缩起抑制作用。大鼠离体结肠平滑肌中存在 GABA_A 受体以及 GABA_B 受体, GABA作用于 GABA_A 受体起抑制收缩作用, GABA作用于 GABA_B 受体起收缩增强作用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: γ -氨基丁酸; 受体激动剂; 受体拮抗剂; 溃疡结肠炎; 结肠离体平滑肌

核心提示:硫酸葡聚糖5000能成功诱导大鼠溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)动物模型, γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)对UC大鼠离体结肠平滑肌收缩起抑制作用。大鼠离体结肠平滑肌中存在 GABA_A 受体以及 GABA_B 受体, GABA作用于 GABA_A 受体起抑制收缩作用, GABA作用于 GABA_B 受体起收缩增强作用。

鲁兵, 余万桂, 鄢进, 吴国栋, 李龙. γ -氨基丁酸对溃疡性结肠炎大鼠离体结肠平滑肌的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4907-4914 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4907.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.4907>

0 引言

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)是脑内的主要神经抑制性递质, 同时作为一种胃肠激素, 参与胃肠运动、分泌和胃肠黏膜细胞分裂、分化、成熟等的调节, GABA的神经免疫介导作用可能使其成为溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的关键致病因子之一^[1,2]. UC是一种肠道慢性非特异性炎症. 病变主要位于黏膜及黏膜下层, 并伴有些肠外表现^[3-6], 具有病程长、反复发作的特点, 近年来, 我国UC发病率明显上升, 国内15年的研究报道^[7]统计称, 近5年的发病率为第1个5年的8倍. UC是一种至今尚无根治办法的炎症性肠病, 其发病机制尚不明确. 基于以上认识, 本课题研究以硫酸葡聚糖5000(dextran sulfate sodium, 3%DSS)诱导大鼠UC动物模型^[8,9], 然后通过恒温灌流四腔浴槽系统, 观察GABA对UC离体平滑肌的影响, 以期能够对UC为代表的某些胃肠疾病的防治提出科学的依据.

1 材料和方法

1.1 材料 δ Wistar大鼠17只, 体质量 $175 \text{ g} \pm 15 \text{ g}$, PF级, 由湖北省实验动物研究中心提供(动物中心许可证号为SCXK2008-005, 动物合格证号: 00003033). 饲料由湖北省实验动物研究中心提供, 常规饲养. DSS购自上海西宝生物科技有限公司; GABA、蝇蕈醇、荷包牡丹碱、巴氯酚由Sigma公司提供.

1.2 方法

1.2.1 分组和建模: 将17只大鼠随机分为正常组和模型组, 其中正常组6只, 模型组11只. 正常组自由饮用蒸馏水, 模型组自由饮用含3%DSS蒸馏水用以诱导建立大鼠UC模型, 9 d后模型组UC模型建立, 每天观察大鼠质量和大便形状, 进行疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分. DAI评分及其标准^[10]如表1.

1.2.2 大鼠DAI评分: 9 d后, 所有大鼠经乌拉坦麻醉后, 断头处死, 破腹后分离大肠, 沿肠系膜附着处纵行剪开肠壁, 观察大体形态改变, 并自病变严重部位取组织标本, 40 g/L 甲醛液中固定, 常规石蜡包埋、切片($5 \mu\text{m}$), HE染色, 镜下观察结肠的病理学改变, 对其大体形态及病理学改变进行评分, 具体评分标准^[11]如表2, 3.

1.2.3 观察大鼠大肠运动曲线: 同时取结肠组织标本, 用柯氏液保存. 然后打开生物机能实验系统, 记录肠段的运动曲线. 记录对照肠段运动曲线后, 停止供气 1 min 并记录曲线变化, 然后观

表 1 疾病活动指数评分标准

分数	体质量下降(%)	大便性状	便血
0	无	正常	正常
1	1-5	松散	隐血便
2	6-10	松散	隐血便
3	11-15	松散	肉眼血便
4	>15	腹泻	肉眼血便

表 2 结肠组织大体形态学评分标准

分数	肉眼观察结肠特征
0	无损伤
1	黏膜充血、水肿, 未出现溃疡
2	黏膜充血、水肿、轻度糜烂, 无溃疡
3	黏膜充血、水肿、中度糜烂, 有单个溃疡
4	黏膜充血、水肿、高度糜烂, 有多处溃疡
5	黏膜充血、水肿、重度糜烂, 有>1 cm溃疡

表 3 结肠病理学评分标准

等级	显微镜下表现
0	正常结肠黏膜
1	隐窝缺损1/3
2	隐窝缺损2/3
3	固有层覆盖单层上皮伴轻度炎性细胞浸润
4	黏膜糜烂、溃疡伴显著的炎性细胞浸润

察肠段紧张度变化. 当出现明显变化后, 立即恢复供气. 记录对照肠段运动曲线后, 加入 $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 台式液, 并记录曲线变化, 同时观察肠段紧张度变化. 当出现明显变化后, 立即用 $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 台式液冲洗, 待恢复正常. 同法加入不同浓度GABA以及GABA_A受体激动剂、GABA_A受体阻断剂、GABA_B受体阻断剂, 孵育 15 min , 观察并记录曲线变化.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行分析, 数据资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较, 计量资料采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 DAI情况 正常组大鼠活动如常, 饮食正常, 无明显体质量下降, 无腹泻、便血等异常改变. 饮用含3%DSS蒸馏水的模型组大鼠于第5天开始均出现大便性状改变, 30%为大便松散不成形, 70%出现腹泻, 为黄色稀便、半稀便, 第7天左右40%大鼠出现明显血便, 活动及进食明显减少,

■ 相关报道

研究表明GABA对小鼠回肠平滑肌运动有抑制作用. 外源性GABA通过ENS内GABA_A受体兴奋大鼠远端结肠的环形肌收缩, 肠炎后GABA兴奋结肠远端环形肌收缩的作用受到长时间抑制, 肠炎后GABA这种作用的长时间改变不是由于结肠GABA_A受体表达下降或结肠收缩性能下降引起的.

■创新盘点

本文章首次报道了GABA对UC大鼠离体结肠平滑肌收缩起抑制作用。大鼠离体结肠平滑肌中存在GABA_A受体以及GABA_B受体, GABA作用于GABA_A受体起抑制收缩作用, GABA作用于GABA_B受体起收缩增强作用。

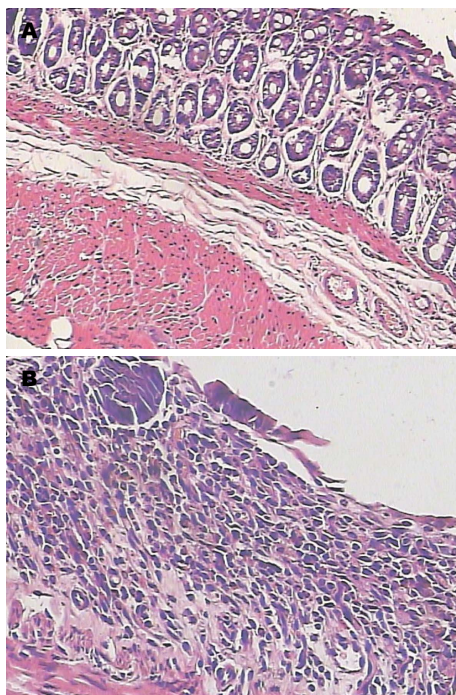


图1 正常组与实验组显微镜下病理改变(HE × 200)。A: 正常组。镜下组织结构清晰, 腺体排列基本整齐; B: 实验组。黏膜缺损, 腺体破坏、消失, 大量炎性细胞浸润, 隐窝缺损明显, 并可见新生肉芽组织。

体质量下降。模型组大鼠DAI评分明显高于正常组, 且差异具有统计学意义。DAI评分如表4。

2.2 大体形态和病理学改变 正常组大鼠肠黏膜表面光滑, 无明显损伤, 镜下观上皮完整, 黏膜下血管正常, 无充血水肿, 腺体及杯状细胞排列整齐, 无炎细胞浸润及溃疡形成。模型组大鼠结肠黏膜充血、水肿, 广泛糜烂, 多处溃疡形成, 有的形成深大溃疡。镜下观黏膜缺损, 腺体破坏或消失, 杯状细胞减少, 大量炎性细胞浸润, 隐窝缺损明显, 并有隐窝炎症脓肿形成, 溃疡底部可见新生肉芽组织。各组大鼠结肠组织病理切片如图1。

2.3 GABA对UC大鼠结肠离体平滑肌自发活动的影响 离体大鼠结肠平滑肌稳定时, 正常组、模型组分别加入不同浓度GABA, 浓度分别为0.01、0.1、1、10、100 mmol/L。结果显示, 加药前后, 正常组与模型组平滑肌收缩幅度差异均有统计学意义($P<0.05$), 加药后振幅较加药前减少, 并且随着浓度的增加, 抑制逐渐加强, GABA能抑制大鼠离体平滑肌收缩作用。正常组和模型组振动幅度组间比较, 加药前后差异无统计学意义($P>0.05$), 振幅变化呈现相似变化(表5, 图2)。

2.4 GABA_A受体阻断剂对大鼠结肠离体平滑肌

表4 正常组与实验组DAI、结肠大体形态及病理学评分(mean ± SD)

分组	<i>n</i>	DAI评分	显微病理评分
对照组	6	1.23 ± 1.62	0.41 ± 0.74
实验组	11	3.83 ± 2.74 ^a	2.52 ± 1.36 ^a

^a $P<0.05$ vs 对照组。DAI: 疾病活动指数。

影响 离体大鼠大肠平滑肌稳定时, 加GABA_A受体拮抗剂荷包牡丹碱浓度(0.1 mmol/L), 然后加入GABA(浓度50 mmol/L), 结果显示, 加药前后, 正常组和模型组平滑肌收缩幅度差异均有统计学意义($P<0.05$), 加药后振幅较加药前明显加强, GABA_A受体阻断剂使大鼠离体结肠平滑肌收缩作用加强(表7)。

2.5 GABA_A受体激动剂对大鼠离体平滑肌影响 离体大鼠大肠平滑肌稳定时, 加入GABA_A受体激动剂0.1 mmol/L蝇蕈醇。结果显示, 加药前后, 正常组和模型组平滑肌收缩幅度差异有统计学意义($P<0.05$), GABA_A受体激动剂能显著抑制正常组和模型组大鼠平滑肌收缩作用(表8)。

2.6 GABA_B受体阻断剂对大鼠结肠离体平滑肌影响 离体大鼠大肠平滑肌稳定时, 加GABA_B受体拮抗剂巴氯酚(浓度0.1 mmol/L), 然后加入GABA(浓度50 mmol/L)。结果显示, 加药前后正常组合与模型组振动幅变化差异有统计学意义($P<0.05$), GABA_B受体阻断剂能抑制大鼠离体结肠平滑肌收缩, 其抑制作用较单纯GABA抑制作用强。正常组和模型组振动幅度组间比较, 加药前后差异无统计学意义($P>0.05$), 振幅变化呈现相似变化(表9)。

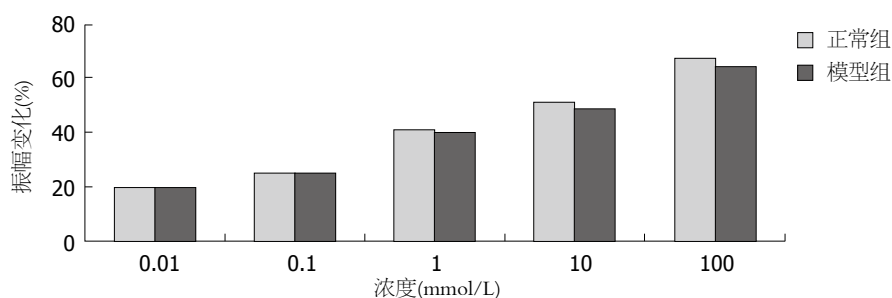
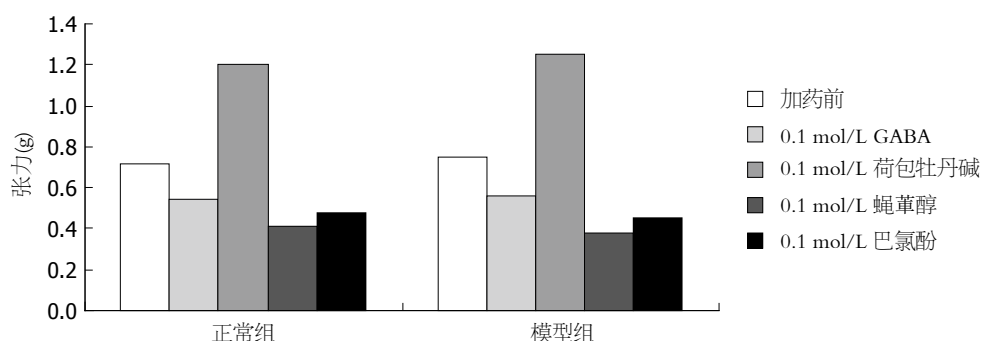
2.7 GABA及其受体阻断剂和激动剂对大鼠离体结肠平滑肌影响 分别选取加药前、0.1 mmol/L的GABA、GABA_A受体拮抗剂荷包牡丹碱和GABA_A激动剂蝇蕈醇、GABA_B受体拮抗剂巴氯酚对正常组和模型组大鼠离体结肠平滑肌振动幅度张力影响的数据作图(图3)。结果显示, 与加药前比较, 0.1 mmol/L的GABA, 对正常组和模型组的结肠平滑肌起收缩抑制($P<0.05$)。0.1 mmol/L的受体拮抗剂荷包牡丹碱对正常组和模型组的结肠平滑肌起收缩增强($P<0.05$)。0.1 mmol/L的受体激动剂蝇蕈醇, 对正常组和模型组的结肠平滑肌起收缩抑制($P<0.05$)。0.1 mmol/L的GABA_B受体拮抗剂巴氯酚, 对正常组和模型组的结肠平滑肌起收缩抑制($P<0.05$)。

表 5 GABA对正常大鼠离体结肠平滑肌活动的影响 (mean \pm SD)

GABA浓度(mmol/L)	结肠收缩张力(g)		振幅减小率(%)	结肠收缩频率(min)	
	加药前	加药后		加药前	加药后
0.01	0.75 \pm 0.03	0.60 \pm 0.04 ^a	20.0 \pm 0.02	41 \pm 4.1	40 \pm 3.5
0.1	0.72 \pm 0.06	0.54 \pm 0.04 ^a	25.0 \pm 0.01	43 \pm 4.2	42 \pm 3.6
1	0.75 \pm 0.05	0.44 \pm 0.04 ^a	41.3 \pm 0.04	41 \pm 3.4	45 \pm 5.1
10	0.73 \pm 0.03	0.36 \pm 0.04 ^a	50.7 \pm 0.02	41 \pm 3.3	42 \pm 4.2
100	0.74 \pm 0.04	0.24 \pm 0.04 ^a	67.6 \pm 0.03	40 \pm 4.1	41 \pm 3.3

^a $P < 0.05$ vs 加药前. GABA: γ -氨基丁酸.表 6 GABA对模型组大鼠离体结肠平滑肌活动的影响 (mean \pm SD)

GABA浓度(mmol/L)	结肠收缩张力(g)		振幅减小率(%)	结肠收缩频率(min)	
	加药前	加药后		加药前	加药后
0.01	0.77 \pm 0.04	0.62 \pm 0.03 ^a	19.5 \pm 0.02	43 \pm 5.1	42 \pm 3.4
0.1	0.75 \pm 0.06	0.56 \pm 0.04 ^a	25.3 \pm 0.03	45 \pm 4.3	44 \pm 3.7
1	0.78 \pm 0.05	0.47 \pm 0.04 ^a	39.7 \pm 0.03	42 \pm 3.8	46 \pm 4.5
10	0.76 \pm 0.03	0.39 \pm 0.04 ^a	48.7 \pm 0.04	45 \pm 3.5	46 \pm 4.2
100	0.76 \pm 0.04	0.27 \pm 0.04 ^a	64.5 \pm 0.05	43 \pm 4.2	44 \pm 3.5

^a $P < 0.05$ vs 加药前. GABA: γ -氨基丁酸.图 2 GABA对大鼠离体结肠平滑肌活动的影响. GABA: γ -氨基丁酸.图 3 GABA及其受体阻断剂和激动剂对大鼠离体结肠平滑肌影响. GABA: γ -氨基丁酸.

3 讨论

UC是一种肠道慢性非特异性炎症^[1-15]. 位于黏膜及黏膜下层, 并伴有些肠外表现, 具有病程长、

反复发作的特点, 近年我国UC发病率明显上升, 国内15年的研究报道统计称, 近5年的发病率为第1个5年的8倍^[16-18]. UC是一种至今尚无根治

■应用要点

课题研究以硫酸葡聚糖5000(DSS)诱导大鼠UC动物模型, 然后通过恒温灌流四腔浴槽系统, 观察 γ -氨基丁酸对UC离体平滑肌的影响, 以期能够对UC为代表的某些胃肠疾病的防治提出科学的依据.

■同行评价

本文研究结果显示DSS可成功诱导建立大鼠UC模型,外源性GABA对大鼠离体大肠平滑肌有明显抑制作用,其抑制作用是作用于大肠平滑肌中GABA_A以及GABA_B受体的综合结果导致,为进一步基础研究积累了数据。

表 7 GABA_A受体阻断剂对正常组和模型组大鼠离体结肠平滑肌影响

分组	加药前收缩张力(g)	加药后收缩张力(g)	振幅增大率(%)
正常组	0.72 ± 0.02	1.20 ± 0.03 ^a	66.7 ± 0.05
模型组	0.77 ± 0.04	1.25 ± 0.03 ^a	62.3 ± 0.05

^aP<0.05 vs 加药前. GABA: γ-氨基丁酸.

表 8 GABA_A受体激动剂对正常组和模型组大鼠离体结肠平滑肌影响

分组	加药前收缩张力(g)	加药后收缩张力(g)	振幅减小率(%)
正常组	0.80 ± 0.06	0.41 ± 0.03	48.8 ± 0.02
模型组	0.75 ± 0.06	0.38 ± 0.03	49.3 ± 0.02

GABA: γ-氨基丁酸.

表 9 GABA_B受体阻断剂对正常组和模型组大鼠离体结肠平滑肌影响

分组	加药前收缩张力(g)	加药后收缩张力(g)	振幅减小率(%)
正常组	0.77 ± 0.04	0.48 ± 0.05	37.7 ± 0.02
模型组	0.75 ± 0.04	0.45 ± 0.05	40.0 ± 0.01

GABA: γ-氨基丁酸.

办法的炎症性肠病,其发病原因尚不明确^[19-21].本实验,由DSS诱导建立的UC模型,出现了与人类极为类似的症状,如腹泻、黏膜脓血便等,结合镜下病理变化,表明其诱导的UC模型比其他UC模型更接近人类UC.

大鼠离体大肠主要在壁内神经丛的作用下进行收缩运动,壁内神经丛由肌间神经丛和黏膜下神经丛组成^[22].壁内神经丛是调节大鼠大肠运动的主要神经丛.现研究表明,神经元除了有肾上腺能、胆碱能、肽能外,还有GABA能.GABA能分布在整个肠道系统中,对肠道平滑肌运动起重要作用^[23-25].本实验显示,外源性GABA对UC大鼠近端结肠段的自发收缩活动有显著的抑制作用,他使结肠呈舒张松弛状态,收缩振幅明显减小,并呈现一种剂量一效应关系.这说明结肠中存在GABA受体,GABA可通过GABA受体参与调节大鼠结肠的自发活动,由于GABA浓度不断的增高,被结合的GABA受体逐渐增多,导致对结肠的抑制作用逐渐增大,最后结肠停止收缩活动.

哺乳动物中存在不同的GABA受体亚型^[26-28],GABA对不同亚型的作用效果并不相同^[29-31],本实

验主要研究了GABA_A受体和GABA_B受体,结果表明,GABA_A受体阻断剂(荷包牡丹碱)使大鼠离体结肠平滑肌振动幅度增大,增强平滑肌收缩作用.GABA_A受体激动剂(蝇蕈醇),使大鼠离体结肠平滑肌振动幅度减弱,抑制平滑肌收缩作用.说明存在于大鼠结肠中的GABA_A受体是一种抑制性受体.当GABA_A受体被阻断后,GABA可能通过B受体产生兴奋作用.本研究加入GABA_B受体拮抗剂巴氯酚(浓度0.1 mmol/L),大鼠离体平滑肌收缩作用受到抑制,说明GABA_B受体对平滑肌有兴奋作用.徐项桂等^[32]研究认为GABA_B主要是通过胆碱能M型受体来实现兴奋作用的,GABA与GABA_B受体结合后支配结肠平滑肌的胆碱能神经纤维释放乙酰胆碱,从而通过M受体,使结肠活动加强.

总之,外源性GABA对大鼠离体大肠平滑肌有明显抑制作用.其抑制作用是作用于大肠平滑肌中GABA_A以及GABA_B受体的综合结果导致.GABA作用于GABA_A受体引起平滑肌收缩抑制,GABA作用于GABA_B受体引起平滑肌收缩增强.其收缩抑制效果明显强于收缩增强,总

的体现为收缩抑制。

4 参考文献

- Tomita R, Sugito K, Sakurai K, Fujisaki S, Koshinaga T. Sacral nerve function in child patients after ileal j-pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Int Surg* 2014; 99: 506-511 [PMID: 25216412 DOI: 10.1007/bf00312378]
- Principi M, Barone M, Pricci M, De Tullio N, Losurdo G, Ierardi E, Di Leo A. Ulcerative colitis: from inflammation to cancer. Do estrogen receptors have a role? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11496-11504 [PMID: 25206257 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11496]
- Nemoto H, Kataoka K, Ishikawa H, Ikata K, Arimochi H, Iwasaki T, Ohnishi Y, Kuwahara T, Yasutomo K. Reduced diversity and imbalance of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2955-2964 [PMID: 22623042 DOI: 10.1007/s10620-012-2236-y]
- Luo SY, Le Z, Lv XH, Zhong ZG. [Study on effect of total flavonoids of Oldenlandia diffusa on ulcerative colitis and its immunological mechanism]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2014; 39: 896-900 [PMID: 25204186]
- Kedrin D, Masia R, Nazarian RM, Garber JJ. Mycobacterium chelonae bacteremia after first dose of infliximab for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1501-1502 [PMID: 25196883]
- Xu L, Xiao W, Ma D, Zhou S, Zhang Q. Ulcerative colitis combined with acute interstitial lung disease and airway disease: A case report and literature review. *Exp Ther Med* 2014; 8: 1229-1236 [PMID: 25187830]
- 张烁, 吕宾, 晁冠群, 郭贻, 孟立娜, 张璐. 难治性炎症性肠病临床特征分析. *胃肠病学* 2008; 13: 544-547
- 卢月月, 余万桂, 何长华. 二连白地汤治疗大鼠溃疡性结肠炎的实验研究. *长江大学学报(自然科学版)* 2010; 7: 6-8
- 鲁兵, 余万桂, 吴国栋. 溃疡性结肠炎模型建立的研究进展. *长江大学学报(自然科学版)* 2013; 10: 102-105
- Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Tarasow E, Flisiak R, Prokopowicz D. Transforming growth factor beta1 and prostaglandin E2 concentrations are associated with bone formation markers in ulcerative colitis patients. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2005; 78: 160-168 [PMID: 16303613 DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2005.06.006]
- 孙建华, 吴闯, 姜在龙, 金炜, 吴炯, 李盈, 王振宜. 溃疡2号方对溃疡性结肠炎大鼠溃疡组织中TNF- α 及其mRNA表达. *上海中医药杂志* 2012; 46: 65-67
- Dimitroulis D, Patsouras D, Katsargyris A, Charalampoudis P, Anastasiou I, Kouraklis G. Primary enteric-type mucinous adenocarcinoma of the urethra in a patient with ulcerative colitis. *Int Surg* 2014; 99: 669-672 [PMID: 25216440 DOI: 10.1159/000282492]
- Smith PJ, Levine AP, Dunne J, Guilhamon P, Turmaine M, Sewell GW, O'Shea NR, Vega R, Paterson JC, Oukrif D, Beck S, Bloom SL, Novelli M, Rodriguez-Justo M, Smith AM, Segal AW. Mucosal transcriptomics implicates under expression of BRINP3 in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1802-1812 [PMID: 25171508 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000169]
- Araki T, Okita Y, Fujikawa H, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Functional and manometric outcomes after redo-ileal pouch anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *Dig Surg* 2014; 31: 190-196 [PMID: 25170771 DOI: 10.1159/000364837]
- Hebden JM, Blackshaw PE, Perkins AC, Wilson CG, Spiller RC. Limited exposure of the healthy distal colon to orally-dosed formulation is further exaggerated in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 155-161 [PMID: 10651655 DOI: 10.1046/j.1365-2036]
- Iskandar H, Greer JB, Schraut WH, Regueiro MD, Davis PL, Hartman DJ, Siegel CA, Herfarth HH, Williams ED, Schwartz MB. IBD LIVE case series-case 1: smoking, a controversial but effective treatment for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1696-1701 [PMID: 25167214 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000188]
- Aschenbrenner DS. A new monoclonal antibody for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Nurs* 2014; 114: 25 [DOI: 10.1097/01.NAJ.0000453754.39012.e7]
- 姜睿, 熊明芳. 从湿论治溃疡性结肠炎验案3例. *江西中医药* 2011; 42: 31-32
- 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
- Sacco R, Tanaka T, Yamamoto T, Bresci G, Saniabadi AR. Adacolumn leucocytapheresis for ulcerative colitis: clinical and endoscopic features of responders and unresponders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014 Aug 27. [Epub ahead of print][PMID: 25160857 DOI: 10.1586/17474124]
- Freire P, Figueiredo P, Cardoso R, Manuel Donato M, Ferreira M, Mendes S, Silva MR, Cipriano MA, Ferreira AM, Vasconcelos H, Portela F, Sofia C. Predictive value of rectal aberrant crypt foci for intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis - a cross-sectional study. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1219-1229 [PMID: 25157637 DOI: 10.3109/00365521]
- Naves JE, Lorenzo-Zúñiga V, Marín L, Mañosa M, Oller B, Moreno V, Zabana Y, Boix J, Cabré E, Domènech E. Long-term outcome of patients with distal ulcerative colitis and inflammation of the appendiceal orifice. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 355-358 [PMID: 22187699 DOI: 10.1016/s0016-5085(98)80095-4]
- 兰永臻, 王朔, 刘晓慧, 冯子楠, 鄢凤梅, 周爱华. 阑尾口周围黏膜非连续性病变对非全结肠型溃疡性结肠炎诊断价值的探讨. *临床荟萃* 2008; 23: 943-944
- Karmacharya P, Pathak R, Shrestha P, Alweis R. The red hearing: swollen ear in a patient with ulcerative colitis. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2014; 4: eCollection 2014 [PMID: 25147631 DOI: 10.3402/jchimp.v4.24659]
- Langhorst J, Frede A, Knott M, Pastille E, Buer J, Dobos GJ, Westendorf AM. Distinct kinetics in the frequency of peripheral CD4+ T cells in patients with ulcerative colitis experiencing a flare during treatment with mesalazine or with a herbal preparation of myrrh, chamomile, and coffee charcoal. *PLoS One* 2014; 9: e104257 [PMID: 25144293 DOI: 10.1371/journal.pone.0104257]
- 苗政, 钱家鸣, 李景南, 杨晓鸥, 唐晓艳. 康复新液对大鼠噁唑酮结肠炎的疗效及其机制初探. *胃肠病学* 2012; 17: 457-461
- Bhoola PH, Shtofmakher G, Bahri A, Patel AA, Barlizo SR, Trepal M. Pedal Gangrenous Changes in the Digits of an Adolescent With Ulcerative Colitis: A Case Report. *J Foot Ankle Surg* 2014 Aug 16. [Epub ahead of print] [PMID: 25135104 DOI: 10.1053/

- j.jfas.2014.06.024]
- 28 Zampeli E, Gizis M, Siakavellas SI, Bamias G. Predictors of response to anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 293-303 [PMID: 25133030 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.293]
- 29 Boltin D, Gingold-Belfer R, Kimchi NA, Ben-Bassat O, Langiewicz J, Niv Y, Birkenfeld S. Uptake of influenza vaccine in ulcerative colitis. *Vaccine* 2014; 32: 5484-5489 [PMID: 25132337 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.07.080]
- 30 Kennedy NA, Satsangi J. Editorial: Early corticosteroids in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 727 [PMID: 25123383 DOI: 10.1111/apt.12879]
- 31 Samaan MA, Bagi P, Vande Casteele N, D'Haens GR, Levesque BG. An update on anti-TNF agents in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 479-494 [PMID: 25110254 DOI: 10.1016/j.gtc.2014.05.006]
- 32 徐项桂, 李韦波, 何旋. γ -氨基丁酸对大鼠离体结肠自发收缩活动的影响. *江苏农业科学* 2006; 6: 318-320

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价,计算出各刊的最终得分,并将期刊最终得分按照从高到低依次排列,按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。

血浆游离DNA的甲基化与食管癌的关系

李莹, 黄晓俊

李莹, 黄晓俊, 兰州大学第二医院消化科 甘肃省兰州市 730030

李莹, 主要从事消化系统肿瘤与内镜学的研究。

作者贡献分布: 本文综述由李莹与黄晓俊完成; 黄晓俊审校。

通讯作者: 黄晓俊, 教授, 730030, 甘肃省兰州市城关区萃英门 80号, 兰州大学第二医院消化科. huangxj62@163.com

收稿日期: 2014-06-13 修回日期: 2014-07-03

接受日期: 2014-09-21 在线出版日期: 2014-11-18

DNA methylation in plasma and esophageal cancer

Ying Li, Xiao-Jun Huang

Ying Li, Xiao-Jun Huang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Correspondence to: Xiao-Jun Huang, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Lanzhou University, 80 Cuiyingmen, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. huangxj62@163.com

Received: 2014-06-13 Revised: 2014-07-03

Accepted: 2014-09-21 Published online: 2014-11-18

Abstract

DNA methylation is one of the important epigenetic mechanisms, playing an important role in epigenetic gene regulation. Studies have shown that DNA methylation has an important role in the occurrence and development of esophageal cancer. The levels of gene methylation in plasma and tissues in patients with esophageal cancer have a good consistency, so plasma is a reliable resource for the study of methylation. The detection of DNA hypermethylation in plasma has good value for early diagnosis and monitoring of therapeutic effect and prognosis of esophageal cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer; Plasma; Gene; DNA methylation

Li Y, Huang XJ. DNA methylation in plasma and esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4915-4920
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4915.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4915>

摘要

DNA甲基化是影响表观遗传的重要机制之一, 其在基因表观遗传调控中起重要作用. 研究表明, DNA甲基化在食管癌的发生发展中起重要作用, 食管癌患者血浆和癌组织中基因甲基化水平具有良好一致性, 血浆是研究甲基化的可靠资源. 血浆DNA启动子异常甲基化的检测对食管癌的早期诊断、病情和治疗效果的监测、预后评估等具有良好的应用价值.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 食管癌; 血浆; 基因; DNA甲基化

核心提示: 研究表明, DNA甲基化与食管癌的发生、发展密切相关, 食管癌患者的血浆游离DNA与组织中基因的甲基化状态具有高度一致性, 是研究甲基化的可靠资源. 本文综述了血浆游离DNA的甲基化在食管癌中的研究进展.

李莹, 黄晓俊. 血浆游离DNA的甲基化与食管癌的关系. *世界华人消化杂志* 2014; 22(32): 4915-4920 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4915.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4915>

0 引言

食管癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其发生是一个涉及多因素、多阶段、多基因变异积累及相互作用的复杂过程, 这个过程可能发生在基因组DNA水平上, 也可能在mRNA或蛋白质水平上. 表观遗传学指DNA序列不发生变化但基因表达却发生了可遗传的改变, 包括DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码RNA调控等形式. DNA甲基化是影响表观遗传的重要机制之一, 与细胞增殖、凋亡、分化有关的基因表达大多受甲基化的影响. 研究显示食管癌患者的血浆游离DNA与组织中基因的甲基化状态具有高度一致性^[1], 血浆游离DNA的甲基化检测有助于食管癌的早期诊断、治疗效果监测及预后评估^[2-4].

■背景资料

DNA甲基化是影响表观遗传的重要机制之一, 与细胞增殖、凋亡、分化有关的基因表达大多受甲基化的影响. 研究表明, 食管癌患者的血浆游离DNA与组织中基因的甲基化状态具有高度一致性, 血浆游离DNA的甲基化检测有助于食管癌的早期诊断、治疗效果监测及预后评估.

■同行评议者

高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院

■ 研发前沿

DNA甲基化与食管癌的发生、发展密切相关,有助于食管癌的早期诊断、治疗效果监测及预后评估。近年来研究发现,血浆DNA与组织中基因的甲基化状态具有高度一致性,血浆DNA因为取材方便、微创等优点有望成为研究甲基化的可靠资源。

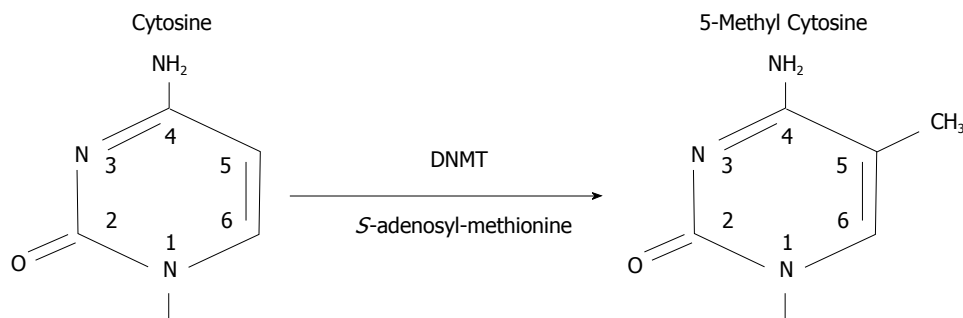


图1 胞嘧啶的甲基化过程. DNMT: DNA甲基转移酶。

1 DNA甲基化

1.1 DNA甲基化的概念 DNA甲基化是指生物体在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化下,以S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl-methionine, SAM)为甲基供体,将甲基转移到特定的碱基上的过程。在哺乳动物中, DNA的甲基化主要发生在5'-CpG-3'序列的胞嘧啶的C-5位上,生成5-甲基胞嘧啶(5mC)(图1)。

DNA甲基化模式的改变包括整体基因组的低甲基化和启动子的高甲基化,目前备受关注的是启动子区域CpG岛的高甲基化导致的抑癌基因转录沉默。多数CpG岛位于基因启动子区域,也可延伸到基因外显子区域,这些区域的CpG岛正常情况下处于非甲基化状态,这对维持机体的功能是必需的,如基因印记、X染色体失活、细胞分化、胚胎发育等^[5];而当启动子区域CpG岛发生异常甲基化时,则可引发人类各种疾病甚至肿瘤的发生,异常CpG的重新甲基化通常被认为是人类癌症发生的一个早期特征^[6]。

1.2 DNA甲基化的特点 人类DNA的甲基化有4个特点: (1)基因组内甲基化多数发生在与鸟嘌呤相连的胞嘧啶上,形成mCpG,基因组中有3%的胞嘧啶是甲基化的,而CpG中70%的胞嘧啶是甲基化的; (2)G+C丰富区域的CpG岛是非甲基化的; (3)启动子区的CpG被甲基化时转录受到抑制,基因下游即非岛区的CpG甲基化不抑制基因的转录; (4)启动子区CpG甲基化的密度与转录的抑制程度有关,弱的启动子能被密度较低的甲基化完全抑制,当启动子被增强子增强时,恢复转录功能;如果甲基化的密度进一步增加,转录也进一步被完全抑制^[7]。

2 DNA甲基化的检测方法

目前,可以分辨出甲基化修饰的方法有以下几种^[8]: (1)甲基化敏感性内切酶; (2)亚硫酸氢盐的修饰; (3)特异性识别甲基化修饰DNA的抗体或

蛋白; (4)质谱或色谱等精密检测手段。由于仪器等条件的制约,目前应用比较广泛的是前三种方法。

2.1 甲基化敏感的限制性内切酶方法 甲基化敏感的限制性内切酶方法是经典的甲基化分析方法,优点是相对简单、成本低廉、甲基化位点明确、实验结果易解释。缺点是容易忽略非CCGG序列中的CG,方法较复杂,需要的样本量大,存在着酶不完全消化引起的假阳性问题,不适用于混合样本。

2.2 NaHSO₃法(Sodium bisulfite法) NaHSO₃法(Sodium bisulfite法)属于位点特异性DNA甲基化检测技术,包括BSP测序法(BSP)、PCR(COBRA、MSP等)、芯片杂交技术(microarray)等。其中,MSP是目前应用最广泛的CpG岛甲基化检测方法,可检出比例为千分之一的甲基化片段,敏感性、特异性高,且可用于全血、血浆及石蜡包埋样本的检测,但是只能用于定性研究。

2.3 芯片技术方法 芯片技术方法主要包括以下3种: 甲基化高密度芯片(CpG islands microarray)、差异甲基化杂交和甲基化特异性寡核苷酸芯片(MSO microarray)。该法适于临床样本,可用于多样本、多位点甲基化的检测,样本需要量少,是一种有效检测特定基因的不同甲基化位点的高通量、高灵敏度的甲基化检测方法。

3 DNA甲基化与食管癌

研究表明^[9-13], DNA甲基化是食管癌发生中的一种早期、普遍事件。不同作用的基因在食管癌的不同病理类型甚至癌前病变中的甲基化频率不尽相同。Kaz等^[14]在对与食管癌表观遗传生物标志物相关的研究文献进行总结时发现,发生异常甲基化的各个基因在正常食管与食管癌、食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)与食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)以及他们各自的癌前病变组织中的甲基

化频率不尽相同, 如*p16*基因在EAC及其癌前病变中的甲基化频率为: Barrett食管3%-77%, 不确定的异常增生60%, 低度异型增生20%-56%, 高度异型增生60%-75%, EAC 39%-85%; 在ESCC及其癌前病变中的甲基化频率为: 低度异型增生31%, 中度异型增生42%, 高度异型增生33%, ESCC 40%-62%。相关研究亦证明, DNA的异常甲基化与食管癌患者对放-化疗治疗的敏感性^[15,16]、治疗后生存期的长短^[17,18]、肿瘤复发及预后^[19-22]等密切相关。

4 血浆游离DNA

游离DNA是存在于血液中游离于细胞外的DNA, 血清和血浆中均含有, 最初由Mandel等^[23]于1948年报道。游离DNA在健康人血清中的含量为0-100 ng/mL, 平均为30 ng/mL, 而在肿瘤患者血清中, 血清游离DNA的含量在个体之间的差异比较大, 为0-1000 ng/mL, 平均约为180 ng/mL。在肿瘤研究中, Gormally等^[24]研究显示1个有质量为100 g肿瘤的患者, 每天约有3.3%以上的肿瘤DNA释放入循环中, 而对游离DNA的稳定性研究未见报道。关于血清游离DNA来源的确切机制还不清楚, 目前认为, 主要存在以下两种机制: (1)细胞分离和外渗到血液中, 随后发生裂解释放出DNA; (2)细胞发生凋亡/坏死后DNA释放入血循环中^[25]。也有研究指出, 当对循环游离DNA(circulating free DNA, cfDNA)的长度进行测量时, 经典的梯度模式经常被假定在180个碱基对的整数倍上^[26], 这是凋亡的过程所特有的^[25,27,28]; 而事实上, 大部分cfDNA的片段在180-200个碱基对之间, 提示大多数cfDNA很可能是由细胞凋亡产生的^[29-32]。由细胞凋亡或坏死被动释放于血液中的cfDNA依赖于肿瘤的位置、大小及血管供应, 这可能是cfDNA水平变异性的原因^[33], 而从反方面来看, 对cfDNA的实时监测将有助于动态的了解和监测肿瘤的发展变化。

目前, 食管癌的诊断仍然依赖于内镜检查及组织活检, 辅助以影像学检查技术。作为食管癌临床诊断的金标准, 组织活检在采集和实用性方面仍存在着许多障碍^[33]: (1)不利于患者的行程安排; (2)属于有创检查, 给患者带来了一定的痛苦, 增加了患者临床护理等方面的费用; (3)也是最重要的, 活检过程中存在着一定的风险及并发症。美国德克萨斯大学MD安德森癌症中心的一项关于活检的调查研究显示^[34], 胸部活检

和腹部/盆腔取样的不良事件比率分别为17.1%和1.6%。因此, 发展能够捕捉到肿瘤的异质性和分子变化的微创技术显得十分必要。血浆游离DNA在原则上可以提供相同的遗传信息, 而且获得的血液有着十分明显的优势^[33]: 血液是新鲜DNA的来源, 不受防腐剂的影响; 血液通过细针抽取获得, 创伤性小, 避免了组织活检的危险; 血液在治疗过程中的任何时间都可以采集, 能够动态的检测肿瘤中的分子变化而不是依赖于某一个静态的时间点。Ghorbian等^[35]认为循环游离DNA作为生物标志物的应用, 为多种癌症早期检测的非侵入性测试的构建, 恶性肿瘤预后和治疗之后的癌症患者的管理提供了一个最佳地机会。相对于组织生物标志物, 循环生物标志物由于易于测试、成本低更适合于大规模人群的筛查策略^[36]。因此, 血浆游离DNA因其方便、经济、快捷及微创的特点有望在食管癌高发区人群筛查、早期诊断、治疗后监测及预后评估等方面发挥潜在的生物学指标作用。

5 血浆游离DNA的甲基化与食管癌

5.1 *p16*基因 *p16*基因又称多瘤抑制基因, 位于人类第9号染色体短臂2区1带(9p21), 全长8.5 kb。他直接参与细胞周期调控, 在细胞周期G₁/S限制点起关键负调控作用, 调节细胞的增殖。Wang等^[1]应用实时甲基化特异性PCR(methylation-specific PCR, MSP)的方法对76例ESCC组织、癌旁正常组织及外周血中的*p16*基因甲基化情况进行检测, 发现*p16*基因在癌组织[86.8%(66/76)]及外周血液[71.1%(54/76)]中的甲基化情况具有良好的一致性; *p16*基因的异常甲基化与食管癌的病理分期、淋巴结转移及神经血管侵犯密切相关($P<0.05$); DNA在外周血中的甲基化率先是增加, 然后在术前、术中、术后阶段逐渐降低。因此, 血浆是研究甲基化的可靠资源; ESCC患者血浆*p16*基因的甲基化检测可以反映身体的荷瘤状态, 并有助于手术完整切除程度的判断。

5.2 脆性组氨酸三联体基因(fragile histidine triad, FHIT)基因 *FHIT*基因定位于染色体3p14.2, 是近年来发现的一种新型候选抑癌基因。该基因跨越了人类基因组中最常见的脆性部位, 故被命名为*FHIT*。郭晓青等^[2]对10例慢性食管炎、44例食管癌前病变(轻度不典型增生22例, 中度不典型增生13例, 重度不典型增生9例)、14例食管鳞状细胞原位癌及37例浸润性鳞癌患者血浆中*p16*及*FHIT*基因的甲基化情况进行检测, 结果14

■相关报道

研究发现, 血浆DNA的甲基化不仅与食管癌的发生、发展密切相关, 还与肝癌、大肠癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、宫颈癌、白血病、脑胶质瘤等肿瘤密切相关。

■创新盘点

血浆游离DNA作为循环生物标志物具有易取材、微创等特点,本文综述了血浆游离DNA的特点及其与组织生物标志物相比的优点,并详细综述了其在食管癌的早期诊断、治疗效果监测及预后评估等方面的潜在应用价值。

例食管病变患者血浆中出现*p16*基因甲基化(2例为原位癌, 12例为浸润性鳞癌), 16例患者血浆中出现*FHIT*基因甲基化(2例为原位癌, 14例为浸润性鳞癌); 在51例食管原位癌及浸润性鳞癌患者中, 24例血浆中出现*p16*和/或*FHIT*基因甲基化, 即两基因同时检测, 甲基化频率达47.06%。因此, 血浆*FHIT*基因的甲基化检测可以将食管癌的筛查提前到原位癌阶段, 为食管癌的早期发现提供帮助; 而血浆游离DNA基因的联合检测能进一步提高甲基化的检出率, 有助于临床食管癌患者的筛查。

5.3 腺瘤样结肠息肉易感(adenomatosis polyposis coli, *APC*)基因 *APC*基因为家族性腺瘤样结肠息肉病的易感基因, 位于染色体5q21。APC蛋白与β连环蛋白(β-catenin)(一种转录因子)形成复合物, 导致β-catenin降解。如果*APC*基因表达异常, 就会使游离β-catenin增多, 引起基因的不正常表达, 导致细胞黏附、生长、分化等方面的重要改变, 使细胞发生癌变。程蕾等^[37]对182例食管癌及癌旁组织中*APC*启动子区5'-CpG岛的甲基化情况进行了检测, 结果在182例食管癌组织中*APC*启动子区5'-CpG岛的甲基化率为54.40%(99/182), 相应癌旁组织中的甲基化率为9.90%(18/182), 差异有统计学意义($P<0.05$)。APC启动子区5'-CpG岛甲基化分别与淋巴结转移、肿瘤远处转移、临床分期及不良预后相关, 差异有统计学意义($P=0.000$)。单因素结果提示, *APC*启动子区5'-CpG岛甲基化与食管癌患者的生存期相关($P<0.05$)。Cox多因素分析提示, *APC*启动子区5'-CpG岛甲基化是独立的预后因素($P<0.05$)。Hoffmann等^[20]对59例食管癌患者(其中腺癌35例, 鳞癌24例)术前、术后血浆中*DAPK*、*APC*启动子的甲基化情况进行检测, 发现术前血浆游离*DAPK*、*APC*启动子甲基化的联合检测有助于更好地估计食管癌患者尤其是腺癌患者术后的生存概率, 其中血浆APC甲基化可能作为术后检测肿瘤是否明显残留的标志物。但由于该研究以EAC为主, 其结论尚需进一步研究来印证。

5.4 RAS相关区域家族1A(ras-association domain family 1A, *RASSF1A*)基因 *RASSF1A*基因位于3p21.3, 是一种新的抑癌基因。该基因调控的靶基因涉及Ras信号转导、细胞周期、基因转录、细胞凋亡等方面, 但具体作用机制尚不完全清楚。秦豫培等^[3]应用MSP方法对食管癌高发区30例食管癌患者的血浆、肿瘤组织及癌

旁正常组织中*RASSF1A*基因甲基化情况进行检测, 结果*RASSF1A*基因在食管癌组织中的甲基化率为40%(12/30), 在12例癌组织甲基化阳性的患者中, 有7例血浆甲基化阳性, 癌组织与血浆*RASSF1A*甲基化阳性一致率为58%(7/12), 18例癌组织甲基化阴性的患者其血浆也均为阴性, 阴性一致率为100%(18/18)。癌旁正常食管组织甲基化率为13%(4/30), 明显低于癌组织(40%, 12/30)($P<0.05$)。7例血浆甲基化阳性的患者中, 淋巴结转移阳性5例(55%, 5/9), 阴性2例(10%, 2/21), 差异有统计学意义($P<0.05$)。低分化鳞癌的*RASSF1A*甲基化阳性率(83%, 5/6)明显高于中分化鳞癌(24%, 5/21)($P<0.05$)。因此, 血浆*RASSF1A*基因甲基化可以反映同一个体ESCC组织中*RASSF1A*基因的甲基化状态, 可能是高危人群筛查的重要候选分子标志之一。*RASSF1A*基因可能是食管癌发生的重要抑癌基因, 而且*RASSF1A*基因甲基化与ESCC患者的预后相关。

5.5 *SLC5A8*基因 溶质载体家族5成员8(solute carrier family 5 member 8, *SLC5A8*)基因位于人类染色体的12q13, 是一种新的候选抑癌基因。该基因属Na⁺/葡萄糖共转运蛋白家族成员, 是由Na⁺偶联的转运短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)和其他单羧酸(如乳酸盐、丙酮酸盐)的载体^[38]。目前有关控制*SLC5A8*基因表达的转录机制还不是很清楚, 为了更好地了解调节*SLC5A8*基因表达的分子机制, Zhang等^[39]通过质粒转染、PCR放大等方法对*SLC5A8*基因5'-调节区及外显子1的一部分进行了研究, 结果*SLC5A8*启动子区缺失突变体的荧光素酶报告基因分析证实, 一个295 bp的区域对于维持*SLC5A8*基因的基本启动子活性是必需的。进一步的分析表明, CCAAT盒和GC盒参与了*SLC5A8*基因的正调控。CCAAT/增强子结合蛋白β(C/EBPβ)和特异转录因子1(specific transcription factor 1, SP1)的过表达对于人*SLC5A8*基因启动子活性和蛋白表达的上调作用, 提示C/EBPβ和SP1在*SLC5A8*的转录方面可能发挥作用。雷霆等^[4]采用MSP法对45例食管癌、癌旁、切缘组织及30例食管癌术前、术后血浆中*SLC5A8*基因的甲基化状态进行了检测, 结果45例食管癌、癌旁及切缘组织中*SLC5A8*基因的甲基化率分别为68.8%、11.1%和4.4%, 癌组织的甲基化阳性率显著高于癌旁及切缘组织($P<0.01$)。30例术前血浆、术后血浆中*SLC5A8*基因的甲基化率分别

为43.3%和16.7%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。食管癌组织中 $SLC5A8$ 基因甲基化阴性的患者其术前、术后血浆中均未检测到该基因的甲基化。因此, 血浆中 $SLC5A8$ 基因的甲基化状态与肿瘤组织的甲基化状态密切相关, $SLC5A8$ 基因甲基化是食管癌发生的重要早期分子事件, 血浆中 $SLC5A8$ 基因甲基化检测可作为术前诊断的重要参考指标, 并有可能成为监测治疗反应与判断预后的一项生物学指标。

6 结论

DNA甲基化与食管癌的发生发展密切相关, 血浆游离DNA启动子的甲基化检测具有微创、经济、方便、快捷的特点, 有望成为食管癌筛查不可或缺的辅助检查手段。但是目前与食管癌有关的基因甲基化的研究大部分仍以组织标本为主, 有关血浆DNA甲基化与食管癌发生发展关系的研究还很少。由于检测手段及方法的限制, 食管癌血浆DNA的甲基化检测尚处于“有”或“无”的阶段, 对于基因启动子甲基化程度的判断缺乏一个明确的判定标准; 血浆DNA甲基化检测的灵敏度及特异性还不是很高。这些都阻碍了血浆DNA的甲基化检测在食管癌中的应用和发展, 进一步的大样本临床实验研究仍然十分必要。

7 参考文献

- 1 Wang CC, Mao WM, Ling ZQ. [DNA methylation status of RAR β 2 and p16(INK4 α) in peripheral blood and tumor tissue in patients with esophageal squamous cell carcinoma]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2012; 34: 441-445 [PMID: 22967446]
- 2 郭晓青, 王士杰, 张健慧, 丛庆文, 张立玮, 郭伟, 王小玲. 血浆p16和FHIT基因甲基化在食管癌及癌前病变检测的临床意义. *肿瘤* 2006; 26: 832-835
- 3 秦豫培, 王立东, 常志伟, 郭涛, 李吉林, 宋昕. 食管癌组织与外周血RASSF1A甲基化的检测及其临床意义. *中华肿瘤防治杂志* 2009; 16: 359-361
- 4 雷霆, 黄磊, 胡祥. 抑癌基因SLC5A8在食管癌组织及血浆中的甲基化状态分析. *肿瘤* 2009; 4: 379-382
- 5 Robertson KD. DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 597-610 [PMID: 16136652 DOI: 10.1038/nrg1655]
- 6 Wilson AS, Power BE, Molloy PL. DNA hypomethylation and human diseases. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1775: 138-162 [PMID: 17045745]
- 7 Robertson KD, Jones PA. DNA methylation: past, present and future directions. *Carcinogenesis* 2000; 21: 461-467 [PMID: 10688866 DOI: 10.1093/carcin/21.3.461]
- 8 孙贝娜. DNA甲基化检测方法的研究进展. *生命科学仪器* 2009; 7: 11-14
- 9 Wang F, Xie XJ, Piao YS, Liu B, Wang LD. [Methylation of p16 and hMLH1 genes in esophageal squamous cell carcinoma and reflux esophagitis]. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2011; 40: 537-541 [PMID: 22169643]
- 10 Jin Z, Zhao Z, Cheng Y, Dong M, Zhang X, Wang L, Fan X, Feng X, Mori Y, Meltzer SJ. Endoglin promoter hypermethylation identifies a field defect in human primary esophageal cancer. *Cancer* 2013; 119: 3604-3609 [PMID: 23893879 DOI: 10.1002/cncr.28276]
- 11 Guo M, Ren J, Brock MV, Herman JG, Carraway HE. Promoter methylation of HIN-1 in the progression to esophageal squamous cancer. *Epigenetics* 2008; 3: 336-341 [PMID: 19098448]
- 12 Jia Y, Yang Y, Zhan Q, Brock MV, Zheng X, Yu Y, Herman JG, Guo M. Inhibition of SOX17 by microRNA 141 and methylation activates the WNT signaling pathway in esophageal cancer. *J Mol Diagn* 2012; 14: 577-585 [PMID: 22921431 DOI: 10.1016/j.jmoldx.2012.06.004]
- 13 Jin Z, Olaru A, Yang J, Sato F, Cheng Y, Kan T, Mori Y, Mantzur C, Paun B, Hamilton JP, Ito T, Wang S, David S, Agarwal R, Beer DG, Abraham JM, Meltzer SJ. Hypermethylation of tachykinin-1 is a potential biomarker in human esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6293-6300 [PMID: 17975140]
- 14 Kaz AM, Grady WM. Epigenetic biomarkers in esophageal cancer. *Cancer Lett* 2014; 342: 193-199 [PMID: 22406828 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.02.036]
- 15 Hamilton JP, Sato F, Greenwald BD, Suntharalingam M, Krasna MJ, Edelman MJ, Doyle A, Berki AT, Abraham JM, Mori Y, Kan T, Mantzur C, Paun B, Wang S, Ito T, Jin Z, Meltzer SJ. Promoter methylation and response to chemotherapy and radiation in esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 701-708 [PMID: 16678495 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.03.007]
- 16 Hamilton JP, Sato F, Jin Z, Greenwald BD, Ito T, Mori Y, Paun BC, Kan T, Cheng Y, Wang S, Yang J, Abraham JM, Meltzer SJ. Reprimo methylation is a potential biomarker of Barrett's-Associated esophageal neoplastic progression. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6637-6642 [PMID: 17121882 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1781]
- 17 Ling ZQ, Li P, Ge MH, Zhao X, Hu FJ, Fang XH, Dong ZM, Mao WM. Hypermethylation-modulated down-regulation of CDH1 expression contributes to the progression of esophageal cancer. *Int J Mol Med* 2011; 27: 625-635 [PMID: 21373750 DOI: 10.3892/ijmm.2011.640]
- 18 Zare M, Jazii FR, Alivand MR, Nasseri NK, Malekzadeh R, Yazdanbod M. Qualitative analysis of Adenomatous Polyposis Coli promoter: hypermethylation, engagement and effects on survival of patients with esophageal cancer in a high risk region of the world, a potential molecular marker. *BMC Cancer* 2009; 9: 24 [PMID: 19149902 DOI: 10.1186/1471-2407-9-24]
- 19 Liu JB, Qiang FL, Dong J, Cai J, Zhou SH, Shi MX, Chen KP, Hu ZB. Plasma DNA methylation of Wnt antagonists predicts recurrence of esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4917-4921 [PMID: 22171134 DOI: 10.3748/wjg.v17.i44.4917]
- 20 Hoffmann AC, Vallböhmer D, Prenzel K, Metzger R, Heitmann M, Neiss S, Ling F, Hölscher AH, Schneider PM, Brabender J. Methylated DAPK and APC promoter DNA detection in peripheral blood is significantly associated with apparent residual

■应用要点

本文综述了血浆DNA的甲基化在食管癌发生、发展中的作用, 可能在食管癌的早期诊断、治疗效果检测及预后评估等方面发挥重要作用。

■同行评价

本文综述了血浆游离DNA启动子异常甲基化对食管癌的早期诊断、疗效监测和预后评估等方面的诊断价值,具有一定的指导意义。

- tumor and outcome. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1231-1237 [PMID: 19259700 DOI: 10.1007/s00432-009-0564-x]
- 21 黄思语, 尹东, 邓彦超, 陈艳. 新疆哈萨克族食管癌患者ALDH1L1基因甲基化及其与预后的关系. *癌变·畸变·突变* 2014; 26: 35-39
- 22 Hibino S, Kanda M, Oya H, Takami H, Shimizu D, Nomoto S, Hishida M, Niwa Y, Koike M, Yamada S, Nishikawa Y, Asai M, Nakayama G, Fujii T, Sugimoto H, Fujiwara M, Kodera Y. Reduced expression of DENND2D through promoter hypermethylation is an adverse prognostic factor in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Oncol Rep* 2014; 31: 693-700 [PMID: 24317529 DOI: 10.3892/or.2013.2901]
- 23 Mandel P, Metais P. Les acides nucleiques du plasma sanguin chez l'homme. *C R Seances Soc Biol Fil* 1948; 142: 241-243 [PMID: 18875018]
- 24 Gormally E, Caboux E, Vineis P, Hainaut P. Circulating free DNA in plasma or serum as biomarker of carcinogenesis: practical aspects and biological significance. *Mutat Res* 2007; 635: 105-117 [PMID: 17257890 DOI: 10.1016/j.mrrev.2006.11.002]
- 25 Jahr S, Hentze H, Englisch S, Hardt D, Fackelmayer FO, Hesch RD, Knippers R. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res* 2001; 61: 1659-1665 [PMID: 11245480]
- 26 Wyllie AH. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature* 1980; 284: 555-556 [PMID: 6245367 DOI: 10.1038/284555a0]
- 27 Mouliere F, Robert B, Arnau Peyrotte E, Del Rio M, Ychou M, Molina F, Gongora C, Thierry AR. High fragmentation characterizes tumour-derived circulating DNA. *PLoS One* 2011; 6: e23418 [PMID: 21909401 DOI: 10.1371/journal.pone.0023418]
- 28 Chan KC, Zhang J, Hui AB, Wong N, Lau TK, Leung TN, Lo KW, Huang DW, Lo YM. Size distributions of maternal and fetal DNA in maternal plasma. *Clin Chem* 2004; 50: 88-92 [PMID: 14709639]
- 29 Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 16266-16271 [PMID: 18838674 DOI: 10.1073/pnas.0808319105]
- 30 Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, Thornton K, Agrawal N, Sokoll L, Szabo SA, Kinzler KW, Vogelstein B, Diaz LA. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008; 14: 985-990 [PMID: 18670422 DOI: 10.1038/nm.1789]
- 31 Diehl F, Li M, Dressman D, He Y, Shen D, Szabo S, Diaz LA, Goodman SN, David KA, Juhl H, Kinzler KW, Vogelstein B. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 16368-16373 [PMID: 16258065]
- 32 Liu Q, Sommer SS. Pyrophosphorolysis-activated polymerization (PAP): application to allele-specific amplification. *Biotechniques* 2000; 29: 1072-1076, 1078, 1080 passim [PMID: 11084870]
- 33 Diaz LA, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol* 2014; 32: 579-586 [PMID: 24449238 DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2011]
- 34 Overman MJ, Modak J, Kopetz S, Murthy R, Yao JC, Hicks ME, Abbruzzese JL, Tam AL. Use of research biopsies in clinical trials: are risks and benefits adequately discussed? *J Clin Oncol* 2013; 31: 17-22 [PMID: 23129736 DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1718]
- 35 Ghorbian S, Ardekani AM. Non-Invasive Detection of Esophageal Cancer using Genetic Changes in Circulating Cell-Free DNA. *Avicenna J Med Biotechnol* 2012; 4: 3-13 [PMID: 23407878]
- 36 Shah AK, Saunders NA, Barbour AP, Hill MM. Early diagnostic biomarkers for esophageal adenocarcinoma—the current state of play. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1185-1209 [PMID: 23576690 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1415]
- 37 程蕾, 凌志强, 毛伟敏. 食管癌组织APC基因启动子区5'-CpG岛甲基化模型的研究. *中华肿瘤防治杂志* 2011; 18: 200-204
- 38 Miyauchi S, Gopal E, Fei YJ, Ganapathy V. Functional identification of SLC5A8, a tumor suppressor down-regulated in colon cancer, as a Na(+)-coupled transporter for short-chain fatty acids. *J Biol Chem* 2004; 279: 13293-13296 [PMID: 14966140 DOI: 10.1074/jbc.C400059200]
- 39 Zhang Y, Bao YL, Wu Y, Yu CL, Sun Y, Li YX. Identification and characterization of the human SLC5A8 gene promoter. *Cancer Genet Cytogenet* 2010; 196: 124-132 [PMID: 20082847 DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2009.09.004]

编辑 田滢 电编 闫晋利



胃癌辅助治疗的研究进展

李宏伟, 杨金坤, 赵爱光

李宏伟, 杨金坤, 赵爱光, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科 上海市 200032

李宏伟, 在读硕士, 主要从事中西医结合治疗消化系统恶性肿瘤的研究。

上海市中医药事业三年行动计划第二批重大研究基金资助项目, No. ZYSN XD-CC-ZDYJ044

作者贡献分布: 本文综述由李宏伟完成; 杨金坤与赵爱光审核。

通讯作者: 杨金坤, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科。

jinkunyang@126.com

电话: 021-64385700

收稿日期: 2014-08-14 修回日期: 2014-09-18

接受日期: 2014-10-15 在线出版日期: 2014-11-18

Adjuvant therapy for gastric cancer

Hong-Wei Li, Jin-Kun Yang, Ai-Guang Zhao

Hong-Wei Li, Jin-Kun Yang, Ai-Guang Zhao, Department of Oncology (Division I), the Affiliated Longhua Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: Shanghai Business Action Plan of the Second Batch of Three Years of Traditional Chinese Medicine Major Research Projects, No. ZYSN XD-CC-ZDYJ044

Correspondence to: Jin-Kun Yang, Chief Physician, Department of Oncology (Division I), the Affiliated Longhua Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. jinkunyang@126.com

Received: 2014-08-14 Revised: 2014-09-18

Accepted: 2014-10-15 Published online: 2014-11-18

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in China. Since the rate of early diagnosis is low, postoperative recurrence and metastasis rates are still high. In recent years, the curative effect of postoperative adjuvant therapy is becoming better with the development of new chemotherapy drugs, targeted drugs, biological immune therapy and postoperative rehabilitation. The purpose of this paper is to introduce the progress in postoperative adjuvant therapy for gastric carcinoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Surgery; Adjuvant therapy

Li HW, Yang JK, Zhao AG. Adjuvant therapy for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4921-4927 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4921.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4921>

摘要

在我国, 胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 由于早期诊断率低, 术后复发、转移率仍然较高。近年来, 随着新的化疗药物、靶向药物、生物免疫治疗药物以及术后放化疗技术的长足发展, 术后辅助治疗在不断完善, 疗效也在不断提升, 给患者带来了更多生存获益。本文旨在介绍胃癌辅助治疗的进展情况, 以供临床参考。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 手术; 辅助治疗

核心提示: 胃癌辅助治疗方面, 虽然不同地区存在巨大的差异, 但针对不同人群的辅助化疗方案已基本固定, 随着新的细胞毒药物、新化疗方案、分子靶向治疗和免疫治疗的不断出现, 相信在不久的将来胃癌辅助治疗将会实现多学科结合, 个体化治疗的临床治疗模式, 为胃癌术后患者带来更多生存获益。

李宏伟, 杨金坤, 赵爱光. 胃癌辅助治疗的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(32): 4921-4927 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4921.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4921>

0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在世界常见癌症中发病率居第4位, 死亡率居第2位^[1,2]。在中国, 2010年胃癌的发病与死亡均居第3位^[3]。虽然, 近年来, 全球胃癌的总发病率在下降^[4], 但是, 全球近70%胃癌患者发生于亚洲国家, 其中我国占42%, 胃癌死亡率位居我国恶性肿瘤前列^[5], 而且我国早期诊断率低, 部分患者虽接受根治手术, 但术后容易出现复发、转移。进展期胃癌术

■背景资料

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在我国, 2010年胃癌的发病与死亡均居第3位, 进展期胃癌术后的5年生存率在20%-50%, 一般不超过60%。手术联合化疗、放疗及生物靶向的多学科综合治疗已成为关注的重点, 也成为提高胃癌治愈率的关键。

■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

■ 研发前沿

近年来, 综合治疗成为提高胃癌治愈率的关键. 但由于东西方国家患者的在发病部位、手术观念及治疗理念的不同, 胃癌术后辅助治疗策略及治疗方案存在巨大差异. 本文将对不同地区术后辅助治疗作一综述, 以供临床参考, 更好的指导临床.

后的5年生存率在20%-50%, 一般不超过60%^[6].

鉴于此, 手术联合化疗、放疗及生物靶向的多学科综合治疗已成为关注的重点, 也成为提高胃癌治愈率的关键. 但由于东西方国家患者的在发病部位、手术观念及治疗理念的不同, 胃癌术后辅助治疗策略及治疗方案存在巨大差异. 根据第7版国际抗癌联盟(International Union Against Cancer, UICC)胃癌TNM分期^[7], 术后分期在I B期以上的患者在美国予以术后放化疗治疗, 在欧洲予以围手术期治疗, 若术前未予新辅助治疗, 术后予以辅助化疗; 术后分期在II期以上的患者在中国、日本、韩国予以术后辅助化疗. 本文将对不同地区术后辅助治疗作一综述, 以供临床参考, 更好的指导临床.

1 辅助化疗

一直以来, 患者术后体内残留的癌细胞被认为是复发、转移的主要根源, 术后辅助化疗的目的在于杀灭这些残留的癌细胞及手术无法清除的微小病灶, 减少复发、转移, 提高患者的无病生存和总生存率.

美国退伍军人管理委员会在胃癌术后辅助化疗方面进行了首次尝试, 该机构在19世纪70年代分别应用噻替派单药^[8]和5-氟脱氧尿苷单药^[9]进行胃癌术后辅助化疗的随机对照试验研究, 两项研究结果表明, 术后辅助化疗并没有延长患者生存时间, 而且噻替派的研究中, 因药物不良反应导致了患者术后的死亡增加. 但是, 随着新的化疗药物的出现, 人们并没有放弃胃癌辅助化疗的尝试, 然而很长的一段时间内, 胃癌术后辅助化疗并未显示生存获益^[10-13].

随着研究不断深入, 近年来的一些荟萃分析不断显示出胃癌术后辅助化疗的优势, 2008年公布的2篇荟萃分析^[14,15]显示, 与单纯的手术相比, 术后进行辅助化疗的3年生存率、无进展生存期均有改善趋势. 2010年Paoletti等^[16]发表在《JAMA》上的一项荟萃分析入选了2004-2010年17个比较术后辅助化疗与单纯手术的临床随机对照研究, 共3838例患者入组, 化疗方案包括顺铂/阿霉素/依托泊苷(cis-dichlorodiamineplatinum/doxorubicin/etoposide, DDP/ADM/VP-16)、丝裂霉素/阿霉素/氟尿嘧啶(mitomycin/ADM/5-fluorouracil, MMC/ADM/5-Fu)、阿霉素/甲氨蝶呤/氟尿嘧啶(ADM/methotrexate/5-Fu, ADM/MTX/5-Fu)等, 中位随访时间超过7年, 术后辅助化疗与单纯手术患者的总生存期(overall survival, OS)和无病生

存期(disease-free survival, DFS)有显著性差异, 其中OS风险比(hazard ratio, HR) = 0.82; 95%CI: 0.76-0.90; $P < 0.001$, DFS(HR = 0.82; 95%CI: 0.75-0.90, $P < 0.001$). 术后化疗较单纯手术的5年总生存率提高了5.8%(49.6% vs 55.3%), 10年OS提高了7.4%(37.5% vs 44.9%). 相对于单纯手术, 术后辅助化疗已逐渐被广泛接受.

2007年由Sakuramoto等^[17]报道的一项III期多中心临床研究(ACTS-GC研究)和2012年由韩国Bang等^[18]报道的一项III期多中心临床研究(CLASSIC研究)的结果奠定了胃癌D2术后辅助化疗的地位. ACTS-GC试验将1058例II-III期胃癌根治术后患者随机分为单纯D2淋巴结清扫术组(530例)与术后S₁辅助化疗组(529例), 辅助化疗组口服单药S₁ 80 mg/(m²·d)化疗, 持续4 wk, 休息2 wk, 共持续12 mo. 结果显示, 辅助化疗组比单纯手术组3年OS为80.1% vs 70.1%($P = 0.003$), 3年无疾病生存率为72.2% vs 59.6%($P < 0.001$). 5年OS为71.7% vs 61.1%(HR = 0.669, 95%CI: 0.540-0.828). 5年无复发生存率为65.4% vs 53.1%(HR = 0.653, 95%CI: 0.537-0.793). 但亚组分析中, 单药S₁并未显著改善IIIB期胃癌患者的预后, 化疗组的远处转移发生率也无显著差异^[19].

2012年Bang等^[18]报道的CLASSIC研究是一项包括中国在内的国际多中心前瞻性随机对照临床研究, 该研究将纳入的1035例II-III期D2根治术后胃癌患者分为化疗组(520例)和观察组(515例). 化疗组(奥沙利铂130 mg/m² d1+卡培他滨1000 mg/m² biw d1-14 q3w)共8个疗程, 持续6 mo. 中位随访34.2 mo, 结果显示化疗组和单纯手术组3年DFS分别为74% vs 59%(HR = 0.56, 95%CI: 0.44-0.72, $P < 0.0001$). 而且与S₁单药相比, 希罗达联合奥沙利铂方案(XELOX方案)在IIIB期的胃癌患者中也显示了生存获益, 降低了远处转移率. 所以, 在临床实践中, 我们要合理选择术后化疗方案, 对于分期较早、耐受较差的患者在D2术后可接受S₁单药或XELOX方案辅助化疗, III期患者则尽量接受XELOX方案辅助化疗.

然而, 对于III期患者, 在最近刚刚召开的2014年美国临床肿瘤协会年会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议似乎给我们提供了更多选择. 鉴于在晚期胃癌患者中, 多烯紫杉醇或顺铂与S₁同用, 使生存获益. 2014年ASCO会议上, 来自韩国的Lee等^[20]报到了一项III期胃癌患者中比较S₁+紫杉醇和S₁+顺铂的随

机、多中心、III期临床试验。试验结果显示, 对III期胃癌患者而言, S_1 +顺铂或多烯紫杉醇是一种有效的、可耐受的治疗方案。另一项来自日本Matsuyama等^[21]对 S_1 加多烯紫杉醇对III期胃癌D2术后辅助治疗的可行性进行了研究。该研究共纳入D2根治术后的III期胃癌患者62例(男41例、女21例), 治疗予(S_1 80 mg/(m²·d), d1-14+多系紫杉醇40 mg/m² d1, q3w)。术后45 d内开始治疗, 重复6 mo, 随后口服 S_1 直至术后1年。结果显示完成6 mo治疗计划的可行性为77.4%(95%CI: 65.0%-87.1%, $P<0.001$)。4级中性粒细胞减少发生率19%, 无3级中性粒细胞减少。III级以上的非血液毒性不良反应发生率疲劳10%, 厌食症18%, 腹泻2%, 恶心2%。无治疗相关死亡。所以, 对于胃癌III期接受D2手术后的患者, S_1 加多烯紫杉醇方案有很好的耐受性、不良反应低, 可作为III期D2术后胃癌患者第三阶段临床研究的推荐方案。

2 辅助放化疗

放疗作为恶性肿瘤的三大治疗手段之一, 然而与术后辅助化疗一样, 术后辅助放化疗在应用早期也未显示其生存获益^[22-25]。

2001年美国报道的INT-0116研究^[26]结果显示了术后放化疗对胃癌D0、D1术后患者带来显著生存获益, 从而奠定了术后放化疗在美国的治疗地位。该研究将556例I B-IV(M0)期胃和胃食管连接部腺癌分为单纯手术组(275例)和术后联合同步放化疗组(281例)。同步放化疗组方案为1周期LV/5-Fu(LV 20 mg/m² d1-5, 5-Fu 425 mg/m² d1-5, q28d), 之后予放疗DT4 5 Gy/25 f/35 d, 放疗期间同步LV 20 mg/m² d1-4, d33-35, 5-Fu 400 mg/m² d1-4, d33-35, 休息4 wk后, 再行LV/5-Fu方案2周期。结果显示, 中位随访5年, 与单纯手术相比, 同步放化疗组的中位生存时间明显延长(36 mo vs 27 mo), 3年OS和DFS存在显著性差异, 分别为(50% vs 41%, $P=0.005$)和(48% vs 31%, $P<0.001$), 中位随访7年, 术后同步放化疗组无病生存时间(30 mo vs 19 mo)和总生存时间(35 mo vs 26 mo)较单纯手术组明显延长, 同步放化疗并没有产生长期不良反应^[27]。中位随访时间10年, 两组的OS和DFS风险比分别为1.32($P=0.004$)和1.51($P=0.001$), 而且并没有观察到远期毒性的增加^[28]。该项研究带来了美国胃癌术后标准治疗模式的重大转变, 术后同步放化疗成为美洲的标准治疗方案。但因该试验54%的患者出现3-4度血液学毒性和33%患者出现胃肠道反应^[26], 同步放化疗组仅

有64%的患者完成治疗。还有该研究超过90%的患者施行的是D0或D1根治术, 故对于行D2术的胃癌患者是否存在生存获益仍存疑问。

2004年Lim等^[29]刊报道了一项II期临床试验, 筛选出322例符合INT-0116入组条件的D2根治术后患者, 其中291(90%)例患者完成了INT-0116方案的同步放化疗。中位随访时间48 mo(5-84 mo), 5年总生存时间62 mo, 5年OS为62%, 5年DFS为58%。术后复发中位时间为16 mo(3-59 mo)。无因治疗产生的不良反应死亡病例, 3级及以上胃肠道反应恶心36例(12%)、腹泻30例(10%)、3级以上血液学并发症为中性粒细胞减少90例(31%)、血小板减少15例(5%)。该研究证实D2术后同步放化疗是安全可行的。

2005年Kim等^[30]采用多中心回顾性非随机临床研究对990例符合INT-0116入组条件的患者进行分析, 446例进入单纯D2根治术组, 544例进入D2术后同步放化疗组, 方案同INT-0116试验, 结果显示, 术后同步放化疗组和单纯手术组的中位总生存时间存在显著性差异(95.3 mo vs 62.6 mo, $P=0.0200$), 术后同步放化疗降低20%的死亡风险。中位无复发生存时间分别为75.6 mo和52.7 mo($P=0.0160$), 5年RFS为54.5%和47.9%($P=0.0161$), 5年OS为57.1%和51.0%($P=0.0198$), 虽然这是一个非随机的临床对照研究, 但明显提示D2术后同步放化疗可延长生存和减少局部复发, 使患者的生存获益。

来自韩国的另一项大型III期随机临床试验ARTIST研究^[31]进一步论证了D2根治术后辅助放化疗的临床意义。该研究入组D2根治术后IB-IV(M0)胃癌患者458例, 按1:1随机分入术后单纯化疗组(228例)或同步放化疗组(230例)。术后单纯化疗组术后予XP(顺铂60 mg/m² d1+卡培他滨2000 mg/m² d1-14, q3w)化疗, 共6周期; 同步放化疗组先予XP方案2周期化疗, 随后予以卡培他滨[1650 mg/(m²·d)]+放疗(45 Gy)共5 wk, 之后再行2周期XP方案化疗。单纯化疗组和同步放化疗组分别有75.4%和81.7%的患者完成治疗。在2014年ASCO会议上公布的最终结果发现, XP化疗方案增加放疗后并没有显著延长DFS($P=0.0922$)。分层分析显示, 在肠型胃癌中, XP/XRT/XP的DFS明显长于XP组($P=0.0057$)。而在弥漫型的胃癌中, 增加放疗后并没有延长DFS($P=0.4985$), 在淋巴结阳性患者中, 同步放化疗组组的DFS优于单纯化疗组^[32]。

另一项来自中国的Peng等^[33]观察胃癌D2根

■ 相关报道

近年来, 对于胃癌术后辅助治疗的综述较多, 但大多数文章基本都局限在胃癌术后辅助治疗的某一方面, 例如“胃癌术后辅助化疗进展”、“胃癌术后辅助放疗进展”等等, 未系统对胃癌术后辅助治疗进行深入总结, 本文对胃癌术后辅助治疗进行详尽总结、分析, 内容全面, 值得一读。

■创新盘点

本文对胃癌术后辅助治疗进行全面详尽总结、分析,包括免疫治疗,内容全面,结构调理,思路清晰。

治疗后患者辅助放化疗的受益情况。研究者将2003年至2012年武汉大学附属中南医院收治的347例(分期T3-4和/或N1-3和M0;组织学证实为胃腺癌)胃癌D2根治术后患者分为辅助放化疗组(128例)和辅助化疗组(219例);辅助化疗组利用的化疗方案包括FOLFOX、ECF、卡培他滨或S₁单药治疗或组合治疗,多烯紫杉醇在内的化疗等。放化疗组用的化疗方案为5-Fu/CF。中位随访时间54 mo。整体分析未见统计学意义,辅助放化疗组组和辅助化疗组的中位生存分别为52.5 mo和45.8 mo($P = 0.366$),无疾病生存期分别为40.7 mo和34.2 mo($P = 0.079$);但在分层分析中发现,两组IIIC期胃癌根治术后患者的总生存时间在分别为25.7 mo和21.1 mo($P = 0.041$),DFS为21.1 mo和14.8 mo($P = 0.033$),存在显著性差异。而主要不良事件(3-4级血液学毒性和胃肠道反应)无显著性差异。

通过以上研究,我们可以发现,在以D2术为主要手术方式的东亚地区术后放化疗是可耐受到,并可降低局部复发,因此术后辅助放化疗给分期较晚、淋巴结阳性的胃癌根治术后患者带来更多生存获益。

3 靶向治疗

近年来,随着人们对胃癌分子生物学研究的不断深入,不断出现的分子靶向药物也逐步应用于胃癌治疗的临床实践。主要有表皮生长因子受体抑制剂、血管生成抑制剂等。

虽然现在正在进行的靶向药物临床试验很多,主要针对晚期胃癌患者^[34-37]和胃癌新辅助化疗患者^[38,39],但针对于胃癌根治术后的辅助靶向治疗很少,2006年来自韩国的Park等^[40]学者采用荧光原位杂交法检测182例胃癌手术标本,结果显示,人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性是胃癌的独立预后不良因素。因此HER2极有可能成为胃癌治疗的靶点。而且有研究显示胃癌HER2阳性率约为15%-45%^[41]。

2010年韩国报到的ToGA研究^[42]对胃癌靶向治疗具有里程碑式的意义,他证实了曲妥珠单抗联合化疗可改善HER2阳性晚期胃癌患者的生存,总生存期达到13.5 mo;同时使客观有效率(response rate, RR)从34.5%提高至47.3%。曲妥珠单抗或可用于胃癌的辅助治疗。但近期Oshima等^[43]报到的研究却未得到阳性结果。该研究入组183例HER2⁺的II/III或IV期胃癌术后患者,采

用S₁联合曲妥珠单抗的辅助化疗。结果显示,II/III期HER2⁺患者的OS与HER2表达无关,IV期HER2⁺患者的OS与HER2表达也无关性。因此,对HER2⁺的II/III或IV期胃癌术后患者,能否应用曲妥珠单抗进行辅助化疗需要更多的III期临床研究进一步证实。靶向药物用于胃癌术后辅助治疗还有很长的路要走。

4 生物治疗

肿瘤生物治疗作为一种新兴的治疗手段,其目的是激发或调动机体的免疫系统,提高患者的免疫应答能力,从而增强肿瘤微环境的抗肿瘤免疫力,主要可以分为非特异性免疫治疗和特异性免疫治疗。

在研究早期,研究者主要把目光集中在非特异性免疫治疗上,而且疗效并不确切^[44-47]。2004年来自波兰的Popiela等^[48]将非特异性免疫增强剂-卡介苗(*Bacillus Calmette-Guérin*, BCG)应用于胃癌根治术后的患者进行临床观察,156例III-IV期胃癌根治术后患者被随机分配到:FAM组(5-Fu、阿霉素、丝裂霉素)、BCG+FAM组和单纯手术组。随访10年发现联合应用BCG组生存率明显高于单用化疗组和单纯手术组($P < 0.037$ vs FAM组和 $P < 0.0006$ vs 单纯手术组),而且耐受性良好。该研究表明BCG联合化疗可以延长胃癌术后患者的生存期,特别对其中以pT2/T3患者和肠型胃癌患者效果最好。人们逐渐认识免疫疗法在胃癌根治术后患者的临床疗效及意义。

随着研究的不断深入,特异性免疫受到越来越多的关注。激发机体对肿瘤特异性免疫反应的关键步骤是肿瘤抗原的呈递,树突状细胞(dendritic cells, DCs)是体内功能最强的抗原递呈细胞,在肿瘤特异性免疫治疗中处于核心地位。早在2002年,Märten等^[49]发现将DCs疫苗与细胞因子诱导杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)细胞共培养,则杀伤活性和增殖能力将进一步提高,特别是对抗原特异性靶细胞的杀伤力更为明显。所以,近年来通过体外培养DC联合CIK的免疫治疗策略逐渐兴起。

汪灏等^[50]观察了25例胃癌患者术后进行DCs疫苗注射的临床初步疗效观察,该研究采用外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)及自体肿瘤抗原在体外制备DCs疫苗,然后皮下注射胃癌术后患者,结果显示外周血T淋巴细胞亚群比值和NK细胞活性水平显著升高,16例患者出现迟发性过敏反应阳性,提示

树突状细胞疫苗可改善胃癌术后患者免疫功能状态, 并诱导出了肿瘤特异性的免疫反应. 2007年来自中国的巩新建等^[51]的一项针对110例胃癌术后患者的临床随机对照研究也证实, DC-CIK联合化疗组患者3年和5年生存期较单纯化疗组均显著延长. 2012年樊永丽等^[52]观察了胃癌患者术后化疗联合CIK免疫治疗的临床疗效, 结果显示化疗联合CIK治疗组胃癌患者的3、5年总生存率较单纯化疗组差异无统计学意义(60% vs 47%, 55% vs 23%, $P>0.05$). 但是化疗联合CIK治疗组胃癌患者的3、5年无进展生存率明显高于单纯化疗组(48% vs 31%, 47% vs 20%, $P<0.05$). 化疗联合CIK治疗组患者的中位OS为96 mo, 明显高于单纯化疗组的32 mo($P=0.001$); 化疗联合CIK治疗组患者的中位PFS为36 mo, 高于单纯化疗组的23 mo($P=0.011$). 与术后单纯化疗相比, 化疗联合CIK治疗明显延长胃癌患者的OS, 而且CIK治疗次数增加, 临床疗效会更显著.

肿瘤生物治疗作为一种新兴的治疗手段, 在提高患者的免疫应答能力、抑制肿瘤残留细胞等方面表现出非常重要的作用, 但大部分仍处于试验研究阶段, 虽然临床有一些细胞免疫治疗的临床实践, 然而这些研究多为单中心、小样本、回顾性研究, 所以生物治疗要想在临床实践中有所突破, 仍然需要组织多中心、大样本的临床研究. 我们相信, 随着基础免疫和抗肿瘤免疫机制的研究以及新技术新方法的应用, 胃癌的免疫治疗在胃癌术后辅助治疗中将会占有一席之地.

5 结论

在胃癌辅助治疗方面, 虽然不同地区存在巨大的差异, 但针对不同人群的辅助化疗方案已基本固定, 随着新的细胞毒药物、新化疗方案的不断出现, 对于D2术后III期患者, 临床医生仍在积极探索新的化疗方案, 以期待更好的临床疗效. 分子靶向治疗和免疫治疗作为一种新的治疗模式正日益成熟, 逐渐得到临床验证. 相信在不久的将来胃癌术后辅助治疗将会有更多选择. 从而实现多学科结合, 个体化治疗的临床治疗模式, 使胃癌术后患者带来更多生存获益.

6 参考文献

- 1 Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol* 2009; 472: 467-477 [PMID: 19107449]
- 2 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*

- 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855]
- 3 陈万青, 张思维, 曾红梅, 郑荣寿, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡. *中国肿瘤* 2014; 23: 1-10
- 4 Milosavljević T, Kostić-Milosavljević M, Krstić M, Sokić-Milutinović A. Epidemiological trends in stomach-related diseases. *Dig Dis* 2014; 32: 213-216 [PMID: 24732185 DOI: 10.1159/000357852]
- 5 蔡琳, Yang GB, Maxwell PD, 张作风. 东亚地区癌症负担和预防策略. *肿瘤* 2008; 28: 410-414
- 6 季加孚, 季鑫. 胃癌新辅助化疗的现状与展望. *中国肿瘤临床* 2012; 39: 1458-1461
- 7 Hari DM, Leung AM, Lee JH, Sim MS, Vuong B, Chiu CG, Bilchik AJ. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition criteria for colon cancer: do the complex modifications improve prognostic assessment? *J Am Coll Surg* 2013; 217: 181-190 [PMID: 23768788 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.04.018]
- 8 Dixon WJ, Longmire WP, Holden WD. Use of triethylenethiophosphoramide as an adjuvant to the surgical treatment of gastric and colorectal carcinoma: ten-year follow-up. *Ann Surg* 1971; 173: 26-39 [PMID: 4925450 DOI: 10.1097/0000658-197101000-00004]
- 9 Serlin O, Wolkoff JS, Amadeo JM, Keehn RJ. Use of 5-fluorodeoxyuridine (FUDR) as an adjuvant to the surgical management of carcinoma of the stomach. *Cancer* 1969; 24: 223-228 [PMID: 4240353]
- 10 Coombes RC, Schein PS, Chilvers CE, Wils J, Beretta G, Bliss JM, Rutten A, Amadori D, Cortes-Funes H, Villar-Grimalt A. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1362-1369 [PMID: 2199622]
- 11 Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, Kito T, Iwanaga T, Okabayashi K, Goto M. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. *Gastric Cancer Surgical Study Group. Lancet* 1999; 354: 273-277 [PMID: 10440302 DOI: 10.1016/S0140-6736(99)01048-X]
- 12 Macdonald JS, Fleming TR, Peterson RF, Berenberg JL, McClure S, Chapman RA, Eyre HJ, Solanki D, Cruz AB, Gagliano R. Adjuvant chemotherapy with 5-FU, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) versus surgery alone for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: A Southwest Oncology Group study. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 488-494 [PMID: 8591078 DOI: 10.1007/BF02307081]
- 13 Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Beretta E, Bozzetti F, Bordogna G, Aitini E, Fava S, Schieppati G, Pinotti G, Visini M, Ianniello G, Di BM. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. *Ann Oncol* 2002; 13: 299-307 [PMID: 11886009 DOI: 10.1093/annonc/mdf040]
- 14 Zhao SL, Fang JY. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Invest* 2008; 26: 317-325 [PMID: 18317973 DOI: 10.1080/07357900701834686]
- 15 Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1208-1216 [PMID: 18353606]
- 16 Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sar-

■应用要点

本文内容充实, 有一定的科学意义和临床价值. 阅读本文后, 对胃癌术辅助治疗能够有一个较全面的了解, 具有较强的临床指导意义.

■同行评价

本文对胃癌辅助治疗的进展情况进行了系统总结、分析,以供临床参考。

- gent D, Sasako M, Van Cutsem E, Buyse M. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 1729-1737 [PMID: 20442389]
- 17 Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810-1820 [PMID: 17978289 DOI: 10.1056/NEJMoa072252]
- 18 Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315-321 [PMID: 22226517 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4]
- 19 Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4387-4393 [PMID: 22010012]
- 20 Lee CK, Jung M, Kang SY, Kim BS, Kim KH, Lee KH, Lee MH, Shin DB, Zang DY, Ahn JY, Kim HI, Hyung WJ, Noh SH, Kim HS, Chung HC, Rha SY. Randomized, multicenter, phase III trial to compare S-1 plus docetaxel (DS) with S-1 plus cisplatin (SP) in gastric cancer patients with stage III (POST trial). *J Clin Oncol* 2014; 32 5 suppl: abstr 4069
- 21 Matsuyama Jin, Fujitani K, Tamura S, Kimura Y, Imamura H, Fujita J, Iijima S, Ueda S, Shimokawa T, Kurokawa Y, Satoh T, Tsujinaka T, Furukawa H. Phase II feasibility study of adjuvant S-1 plus docetaxel for stage III gastric cancer patients after curative D2 gastrectomy (OGSG 1002). *J Clin Oncol* 2014; 32 suppl: abstr e15032
- 22 Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 1309-1312 [PMID: 7910321 DOI: 10.1016/S0140-6736(94)92464-3]
- 23 Dent DM, Werner ID, Novis B, Cheverton P, Brice P. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer* 1979; 44: 385-391 [PMID: 113074 DOI: 10.1002/1097-0142(197908)44: 2<385: : AID-CNCR2820440203>3.0.CO; 2-8]
- 24 Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1249-1254 [PMID: 6491703]
- 25 Bleiberg H, Goffin JC, Dalesio O, Buyse M, Pector JC, Gignoux M, Roussel A, Samana G, Michel J, Gerard A. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer. A randomized trial of the gastro-intestinal tract cancer cooperative group of the EORTC. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 535-543 [PMID: 2689236]
- 26 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730 [PMID: 11547741 DOI: 10.1056/NEJMoa010187]
- 27 MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Haller S, Hundahl J. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: Update of the results of intergroup study INT-0116 (SWOG 9008). American Society of Clinical Oncology 2004 Gastrointestinal Cancers Symposium. USA: ASCO, 2004
- 28 Macdonald JS, Benedetti J, Smalley S, Haller D, Hundahl S, Jessup J, Ajani J, Gunderson L, Goldman B, Martenson J. A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008). *J Clin Oncol* 2007; 25: 15 suppl: abstr 4515
- 29 Lim DH, Kim DY, Kang MK, Kim YI, Kang WK, Park CK, Kim S, Noh JH, Joh JW, Choi SH, Sohn TS, Heo JS, Park CH, Park JO, Lee JE, Park YJ, Nam HR, Park W, Ahn YC, Huh SJ. Patterns of failure in gastric carcinoma after D2 gastrectomy and chemoradiotherapy: a radiation oncologist's view. *Br J Cancer* 2004; 91: 11-17 [PMID: 15162146 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601896]
- 30 Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, Park SH, Lee SH, Kim K, Park JO, Kim WS, Jung CW, Park YS, Im YH, Sohn TS, Noh JH, Heo JS, Kim YI, Park CK, Park K. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant post-operative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1279-1285 [PMID: 16099596 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.005]
- 31 Lee J, Lim do H, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Choi MG, Sohn TS, Noh JH, Bae JM, Ahn YC, Sohn I, Jung SH, Park CK, Kim KM, Kang WK. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 268-273 [PMID: 22184384 DOI: 10.1200/JCO.2011.39.1953]
- 32 Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Lim HY, Kim ST, Kim KM, Kang WK. Phase III trial to compare capecitabine/cisplatin (XP) versus XP plus concurrent capecitabine-radiotherapy in gastric cancer (GC): The final report on the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5 suppl: abstr 4008
- 33 Peng J, Zhou FX, Dai J, Zhong YH, Xie CH, Qin YE, Gong J, Xiong B, Zhou YF. Benefit from adjuvant chemoradiation to resected stage IIIC gastric cancer patients with D2 lymph node dissection. *J Clin Oncol* 2014; 32 suppl: abstr e15028
- 34 Pinto C, Di Fabio F, Siena S, Cascinu S, Rojas Llimpe FL, Ceccarelli C, Mutri V, Giannetta L, Giaquinta S, Funaioli C, Berardi R, Longobardi C, Piana E, Martoni AA. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 2007; 18: 510-517 [PMID: 17164226 DOI: 10.1093/annonc/mdl459]
- 35 Doi T, Koizumi W, Siena S, Cascinu S, Ohtsu A, Michael M, Takiuchi H, Swaisland H, Gallagher N,

- Van Cutsem E. Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of gefitinib(ZD1839)in pretreated patients with metastatic gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: abstract 1036
- 36 Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Benedetti JK, Baker AF, Hackett CB, Urba SG, Zaner KS, Blanke CD, Abbruzzese JL. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4922-4927 [PMID: 17050876]
- 37 Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park S, Lim H, Wu J, Langer B, Shah MA. AVA-GAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 2010; 28(suppl 18): abstr LBA4007
- 38 Ma HY, Newman E, Ryan T, Miller G, Sarpel U, Pachter HL, Cohen DJ, Choi H, Goldberg JD, Hochster HS. Neoadjuvant therapy of gastric cancer with cetuximab added to both irinotecan and cisplatin, followed by surgical resection and adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: e15552
- 39 Rivera F, Jimnez P, Alfonso PG, Lopez C, Gallego J, Limon ML, Alsina M, Lopez-Gomez L, Galn M, Falco E, Manzano JL, Gonzalez E, Serrano R, Parra EF, Jorge M. NeoHx study: Perioperative treatment with trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin (XELOX-T) in patients with HER2 resectable stomach or esophagogastric junction (EGJ) adenocarcinoma-R0 resection, pCR, and toxicity analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31 suppl: a4098
- 40 Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Yoo CH, Son BH, Cho EY, Chae SW, Kim EJ, Sohn JH, Ryu SH, Sepulveda AR. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1371-1379 [PMID: 16868827]
- 41 Lordick F, Leon-Chong J, Kang Y. Her2 status of advanced gastric cancer is similar in Europe and Asia. *Ann Oncol* 2007; 18(suppl 7): 253
- 42 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 43 Oshima T, Kunisaki C, Fujii S, Rino Y, Masuda M, Imada T. Can trastuzumab enhance the effectiveness of chemotherapy in patients with resected, HER2-positive, stage II /III, or stage IV gastric cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 29: e14501
- 44 Cerea K, Romano F, Bravo AF, Motta V, Uggeri F, Brivio F, Fumagalli LA, Uggeri F. Phase IB study on prevention of surgery-induced immunodeficiency with preoperative administration of low-dose subcutaneous interleukin-2 in gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2001; 78: 32-37 [PMID: 11519066 DOI: 10.1002/jso.1120]
- 45 Shibata M, Nezu T, Fujisaki S, Andou K, Tomita R, Fukuzawa M. Clinical potential of biological response modifiers combined with chemotherapy for gastric cancer. Japanese experience. *Dig Surg* 2002; 19: 255-260 [PMID: 12207066 DOI: 10.1159/000064577]
- 46 Sato Y, Kondo M, Kohashi S, Takahashi N, Takahashi S, Sinohara T, Ono K, Matsuda M, Ryoma Y, Shioto H, Kondo Y, Uchino J, Saito K, Todo S. A randomized controlled study of immunotherapy with OK-432 after curative surgery for gastric cancer. *J Immunother* 2004; 27: 394-397 [PMID: 15314548 DOI: 10.1097/00002371-200409000-00008]
- 47 吴淼, 余佩武, 曾冬竹, 雷晓, 周立新, 饶云. 胃癌患者术后NDV-ATV治疗对机体免疫功能的影响. *实用癌症杂志* 2003; 18: 179-181
- 48 Popiela T, Kulig J, Czupryna A, Szczepanik AM, Zembala M. Efficiency of adjuvant immunotherapy following curative resection in patients with locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2004; 7: 240-245 [PMID: 15616772 DOI: 10.1007/s10120-004-0299-y]
- 49 Märten A, Greten T, Ziske C, Renoth S, Schöttker B, Buttgereit P, Schakowski F, von Rücker A, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IH. Generation of activated and antigen-specific T cells with cytotoxic activity after co-culture with dendritic cells. *Cancer Immunol Immunother* 2002; 51: 25-32 [PMID: 11845257 DOI: 10.1007/s00262-001-0251-5]
- 50 汪灏, 余佩武, 赵永亮, 石彦, 吴淼, 曾冬竹, 蔡志民. 自体树突状细胞疫苗诱导胃癌患者术后肿瘤特异性免疫反应的作用. *第三军医大学学报* 2006; 28: 408-410
- 51 巩新建, 刘军权, 李玺, 王涛, 冯霞, 陈复兴. 进展期胃癌术后自身CIK细胞和树突状细胞联合治疗的临床观察. *中国肿瘤临床* 2007; 34: 803-806
- 52 樊永丽, 赵华, 于津浦, 李慧, 任宝柱, 曹水, 刘亮, 李润美, 张乃宁, 安秀梅, 任秀宝. 胃癌患者术后化疗联合CIK免疫治疗的临床疗效. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2012; 19: 168-174

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



肝脏DCE-MR技术及其在肝恶性肿瘤血管靶向治疗中的应用

陈娟, 尹化斌

■背景资料

实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)不能及时准确地反映血管靶向药物的疗效, 组织学评价有创伤, 临床需要新的评价技术。随着影像学的发展, 各种功能成像技术应运而生。其中, 动态增强磁共振技术(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance, DCE-MR)的参数被证明能间接反映分子靶向药物的疗效, 为其疗效评估提供较为客观的评价依据。

■同行评议者

秦建民, 主任医师, 上海中医药大学附属普陀医院普外科

陈娟, 尹化斌, 复旦大学附属上海市第五人民医院放射科 上海市 200240

陈娟, 在读硕士, 主要从事肝脏磁共振功能成像的研究。

作者贡献分布: 本文综述由陈娟完成; 尹化斌审校。

通讯作者: 尹化斌, 主任医师, 200240, 上海市闵行区江川路街道瑞丽路128号, 复旦大学附属上海市第五人民医院放射科。

hbyin1961@126.com

电话: 021-24289325

收稿日期: 2014-06-26 修回日期: 2014-08-18

接受日期: 2014-09-21 在线出版日期: 2014-11-18

Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the liver: Applications in treatment of hepatic malignancies with vascular targeting agents

Juan Chen, Hua-Bin Yin

Juan Chen, Hua-Bin Yin, Department of Radiology, Shanghai Fifth People's Hospital, Affiliated to Fudan University, Shanghai 200240, China

Correspondence to: Hua-Bin Yin, Chief Physician, Department of Radiology, Shanghai Fifth People's Hospital, Affiliated to Fudan University, 128 Ruili Road, Jiangchuanlu Street, Minhang District, Shanghai 200240, China. hbyin1961@126.com

Received: 2014-06-26 Revised: 2014-08-18

Accepted: 2014-09-21 Published online: 2014-11-18

Abstract

Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (DCE-MR) imaging of the liver as a trendy technique can be applied in various kinds of liver diseases to evaluate perfusion and vascular characteristics of liver tissue and tumor. It has been proved that DCE-MR imaging plays an important role in the treatment of liver malignancies with vascular targeting agents. This review aims to give an overview of DCE-MR imaging of the liver in terms of semi-quantitative analysis methods, common quantitative analysis models and contrast agents and discuss its application value in the treatment of liver malignancies with vascular targeting agents.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Magnetic resonance imaging; Contrast medium; Liver malignancies; Drug therapy

Chen J, Yin HB. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the liver: Applications in treatment of hepatic malignancies with vascular targeting agents. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4928-4933
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4928.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4928>

摘要

肝脏动态增强磁共振(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance, DCE-MR)成像技术是一种新兴的技术, 可评价肝组织及肿瘤的灌注及血管特征, 用于多种弥漫性及局灶性肝脏病变, 在肝恶性肿瘤血管靶向治疗中的应用价值尤其明显。本文将介绍肝脏DCE-MR半定量分析技术、常见定量分析的模型、常用对比剂并重点综述其在血管靶向治疗中的临床应用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 磁共振成像; 对比剂; 肝肿瘤; 药物治疗

核心提示: MR具有多序列、多参数成像、信息量丰富的优势, 动态增强磁共振技术(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance)参数具有可重复性良好的优点, 能够可靠地用于监测血管靶向药物治疗的疗效。

陈娟, 尹化斌. 肝脏DCE-MR技术及其在肝恶性肿瘤血管靶向治疗中的应用. *世界华人消化杂志* 2014; 22(32): 4928-4933
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4928.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4928>

0 引言

动态增强磁共振技术(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance, DCE-MR)是通过静脉快速团注小分子对比剂, 获得一系列对比剂注射前、注射中及注射后的T1加权图像, 因该序列对血管外细胞外间隙(extravascular extracellular

space, EES)的对比剂敏感^[1], 又称T1灌注. 病变的强化特点不仅由对比剂浓度决定, 还和组织灌注、血管通透性、细胞外间隙体积及对比剂流出的速度等有关, 从而间接并主要反映组织的灌注及血管通透特性^[2-4].

1 肝脏DCE-MR扫描技术

一般采用2D或3D扰相梯度回波序列, 2D序列以减少空间分辨为代价, 可采集到有限的、符合时间分辨率要求的图像, 3D采集可覆盖全肝, 但会降低时间分辨率^[5]. 应用并行采集技术可缩短成像时间并提高时间分辨率^[6]. 北美放射学会定量成像生物学标志物联盟的DCE-MR小组委员会推荐的钆剂使用量为0.1 mmol/kg, 以2.0-4.0 mL/s速度由高压注射器经肘静脉注射后, 再以相同速率注射20-40 mL生理盐水(<http://qibawiki.rsna.org/>).

2 DCE-MR的后处理分析方法及参数

2.1 半定量分析 一般基于体素或感兴趣区的信号强度-时间曲线(signal intensity time curve, STC)分析, 并假定信号强度和钆剂浓度之间存在线性关系, 不需计算基础T1值及动脉输入函数, 计算较简单^[2]. 其缺陷与信号强度不能准确反映感兴趣区对比剂浓度, 与扫描方案、注射技术及心脏输出量等相关, 参数的可重复性、在不同研究之间的可比性可能因此而降低^[7-9].

可获得的参数主要有^[6,10-13]: (1)达峰时间(time to peak, TTP); (2)最大信号强度(maximum SI, SI_{max}); (3)曲线下面积(initial area under the time signal curve, AUC): 对比剂从基线时间点(或开始增强时间点)至一段时间内(如: 60、90、180 s)曲线下的积分面积, 可代表一段时间内对比剂到达并停留在肿瘤里的量^[14]; (4)最大信号增强比(maximum signal enhancement ratio, SER_{max}): $SER_{max} = (SI_{max} - SI_{baseline}) / SI_{baseline}$; (5)最大信号增强-时间比(maximum intensity-time ratio, MITR): $MITR = SER_{max} / TTP$.

另有一种无需模型的半定量分析法^[15], 以脾脏强化达峰的时间点作为区分肝动脉期及门静脉期的时间点, 可获得的参数主要有肝动脉灌注量(hepatic artery perfusion, HAP)、门静脉灌注量(hepatic portal perfusion, HPP)及肝动脉灌注指数(hepatic perfusion index, HPI). Totman等^[16]认为该技术可能有助于发现肝转移灶, 有利于临床早期干预、改善患者生存率. Miyazaki等^[17]认为

为参数HPI可能有助于监测肝转移瘤抗血管生成治疗的效果.

2.2 定量分析 定量分析获得的药代动力学参数取决于可获得的药代动力学模型, 需将STC转换为对比剂浓度-时间曲线. 根据输入函数的数目, 模型一般分为(1)单输入模型: 只计算动脉或门静脉输入函数; (2)双输入模型: 同时计算动脉输入函数及门静脉输入函数. 根据可区分的隔室数目可分为: (1)单室模型: 将毛细血管、血管外细胞外间隙EES视为同一隔室; (2)双室模型: 将血管内隔室和EES隔室区别开; (3)三室模型: 当以Gd-EOB-DTPA或Gd-BOPTA为对比剂时, 还可进一步获得肝细胞内隔室, 以表征对比剂的细胞内相^[18], 构成更复杂的模型^[19,20].

3种典型模型介绍如下: Tofts模型^[4]是最常用的模型, 一般被认为是单输入双室模型, 可获得的参数如: (1)转运常数(K^{trans}): 单位时间内每单位体积组织中从血浆进入EES的对比剂量, 单位 min^{-1} , 可反映微血管流量、微血管通透性; (2)EES体积百分数 V_e : 单位体积组织内EES的体积, 越接近0, 表明血管化程度越强; (3)速率常数 K_{ep} : 单位时间内由EES进入血浆的对比剂量, 单位 min^{-1} , 且 $K_{ep} = K^{trans} / V_e$; 较低 K_{ep} 或 K^{trans} 值一般代表较低的灌注值、较低的通透性和/或较小的血管表面积^[1]; (4)血浆体积百分数 V_p : 单位体积组织内血浆的体积, 越接近0, 表明血管化程度越差; (5)内皮通透表面积乘积(permeability-surface area product of the endothelial wall, PS): 值越大, 表明对比剂在血浆和EES间交换越快. Sourbron等^[21]认为, Tofts模型只适用于血管化程度差(Tofts模型或Extended Tofts模型)或者高灌注(Extended Tofts模型)的组织.

Koh等^[22]根据肝转移瘤的血供特点, 提出双输入双室模型, 可获得(1)血供相关的参数, 如: 肝动脉血流量 F_A 、门静脉血流量 F_{PV} 、总血流量 $F = F_A + F_{PV}$ 及肝动脉分数 $\alpha = F_A / F$; (2)血管内隔室相关的参数, 如: 血管内隔室转运时间 t_1 、血管容积分数 V_1 (代表正常肝实质肝窦间隙和Diss间隙的容积分数或肿瘤血管内空间的容积分数, $V_1 = F \times t_1$); (3)肿瘤间质隔室相关的参数, 如: EES容积分数 V_2 (代表肿瘤间质隔室的容积分数); (4)PS: 由血管通透性、血浆-EES接触面的表面积密度决定. 该模型的参数和Tofts模型的参数间具有一定的关系, 在毛细血管通透性非常高的情况下, 对比剂进入EES的量是由血流量控制的, K^{trans} 接近于组织灌注(F); 当通透性差

■研发前沿

多种DCE-MR参数被证明可作为血管靶向药物治疗、预后早期判断的生物学标志物. 但长期随访的资料及大宗病例报道较少见, 且DCE-MR本身参数生理意义的解释仍需验证.

■相关报道

MR的优势之一为多序列、多参数成像,其他功能成像技术,如扩散加权成像、磁共振弹性成像等在血管靶向药物中应用亦见报导。

而血流量高的情况下, K^{trans} 主要反映毛细血管通透性。通常情况下, K^{trans} 是血流量和毛细血管通透性情况的综合反映。另外, EES容积分数 V_2 相当于Tofts模型的参数 V_e [4]。

Materne等[23]提出的双输入单室模型,反应了肝脏的双重血供特点,将全部肝脏组织,包括毛细血管、EES及肝细胞视为同一隔室。可获得的参数除和Koh模型相同的反应血供的参数 F_A 、 F_{PV} 、 F 及 α 外,主要还有分布容积(distribution volume, DV)和平均通过时间(mean transit time, MTT)。

2.3 模型的选择 模型的选择取决于很多因素,如可获得的软件等(<http://www.maldi-msi.org/>)。Banerji等[24]认为,从病理生理学基础考虑,正常的肝实质接受肝动脉及门静脉双重血供,肝血窦具有高度通透性,对比剂达血窦后可以迅速进入EES,可采用“双输入单室模型”(如: Materne模型)[23]。以肝动脉为主要供血动脉的肝转移瘤及HCC,存在对比剂由肝窦进入肿瘤细胞间质受阻的问题,适宜采用“单输入双室模型”(如: Extended Tofts模型)[7]或“双输入双室模型”[22]。目前,肝癌和肝转移瘤的DCE-MR模型选择还未统一,应注意复杂的模型并不等于最合适的模型,模型选择错误可能导致结论不可信[25]。

3 常用钆剂分类

肝脏磁共振成像对比剂种类多样,其中, DCE-MR使用的含钆对比剂按分布特点可以分为[8,26]:(1)非特异性细胞外液钆螯合物:如Gd-DTPA,是磁共振成像最常用的顺磁性对比剂,也是DCE-MR最常用的对比剂。其生物学分布没有专一性,在组织内的分布因组织的血供和微血管的通透性而异;(2)兼有细胞外液特性及肝细胞选择特性对比剂:如Gd-EOB-DTPA和Gd-BOPTA,此类对比剂的特点是于肝胆相有助于判别肿瘤是否含有肝细胞、发现肝转移瘤灶[27]、评价肝脏功能[18]。另有肝细胞选择性对比剂及网状内皮细胞选择性对比剂,不用于DCE-MR。

4 DCE-MR在肝恶性肿瘤血管靶向治疗中的临床应用

实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)为基于形态的评价标准,可用于评价抗癌治疗的效果,2000版[28]根据疗效结果可分为完全缓解、部分缓解、进

展及稳定。但单纯的形态学评价标准可能不能及时、准确地反映肿瘤血流灌注及坏死等的改变,也不能及时反映新型抗肿瘤药物的疗效。多种功能及分子成像技术可为肿瘤靶向治疗效果的评价提供有价值的依据[29-31]。DCE-MR也是其中一种,其参数具有可重复性良好的优点,如Ng等[32]报道肝脏病变的 K^{trans} 及AUC的变异系数分别为8.9%、9.9%。良好的可重复性使DCE-MR参数能够可靠地用于监测血管靶向药物治疗的疗效[2]。

肿瘤血管生成在肿瘤的生长及转移中起到重要的作用[33]。肿瘤血管靶向治疗药物(vascular targeting agents, VTAs)包括两种[29]:(1)抗肿瘤血管生成药物(angiogenesis inhibitors, AIS):血管内皮生长因子、血小板源性生长因子及其受体被证明在肿瘤血管生成中起到重要的作用[34,35], AIS通过阻断这些特异性生长因子或受体来抑制新生血管的形成[36];(2)血管阻断剂(vascular disrupting agents, VDAs):选择性损害已存在的肿瘤血管,剥夺肿瘤组织的供氧和供养,导致肿瘤继发坏死[37]。

4.1 在AIS中的应用 近几年, DCE-MR用于bevacizumab的研究较多见。由于bevacizumab昂贵,理想情况下, DCE-MR可用于探索合适的用药剂量,筛选有治疗价值的患者[38]。Hirashima等[39]分析了17例结肠癌肝转移患者bevacizumab+FOLFIRI治疗前、后DCE-MR检查参数的改变。单变量分析发现 K^{trans} 、 K_{ep} 、AUC90及AUC180治疗后的下降值(ΔK^{trans} 、 K_{ep} 、 $\Delta AUC90$ 及 $\Delta AUC180$)和缓解率(肿瘤缩小)及疾病进展时间(time to progression, TTP)呈正相关。多元分析表明 $\Delta AUC180$ 和缓解率呈正相关, ΔK^{trans} 和 $\Delta AUC180$ 和TTP1呈正相关。另外, K^{trans} 和 K_{ep} 在开始治疗后7 d即有明显下降,可作为早期判断肿瘤化疗效果的生物学标志物。在预后预测方面, De Bruyne等[38]发现在第一个疗程结束时, K^{trans} 比基础值增加 >40% 的患者的生存期明显比增幅 $\leq 40\%$ 的患者短。在随访过程中, K^{trans} 下降 $\leq 40\%$ 的患者的无进展生存期明显短于该值下降 >40% 的患者。该结论与Hirashima等[39]相吻合,提示DCE-MR部分参数在结局预测方面具有潜在的作用。他们还取得了部分转移瘤病灶的微血管密度(micro-vessel density, MVD)值,验证了MVD值低的患者预后较好,但作者并未分析MVD值和 K^{trans} 或 ΔK^{trans} 值之间的相关性。在另一项研究中, Gaens等[40]认为 K^{trans} 和

MVD间有良好的正相关性($P<0.01$)。Yopp等^[41]在DCE-MR参数与组织缺氧标志物及疗效结果间关系的研究中发现, bevacizumab治疗后, 原发性肝癌肿瘤组织的AUC90、AUC180及 K^{trans} 值均明显下降, 且表达组织缺氧标志物的肿瘤下降更明显, 而这些参数在周围正常肝组织的改变不明显, 表明DCE-MR参数可反应肿瘤微血管低氧微环境在bevacizumab治疗后的改善。另外, 治疗后AUC90、AUC180值下降越多的患者, TTP1时间也越长, 该结果与Hirashima等^[39]相同; 虽然治疗后 K^{trans} 值也下降, 但作者并未发现 K^{trans} 值下降和TTP之间相关性, 该结果与Hirashima等^[39]不同, 但具体原因不详。

4.2 在VDAs中的应用 多数的VDAs通过选择性破坏肿瘤血管的细胞骨架和细胞之间的连接, 导致内皮细胞形状的改变、血管通透性升高、组织间液体压力增高、血流量降低、血管管径变窄^[42]; 另一方面, 基底膜暴露可导致出血或凝血, 最终, 导致肿瘤血管闭塞, 肿瘤细胞缺血坏死^[37]。但VDAs导致的肿瘤坏死一般限于肿瘤中央, DCE-MR可证实这种改变, Beauregard等^[43]发现经CA4P治疗后的载瘤小鼠, 种植瘤中央区域的灌注明显下降, 周边的肿瘤细胞由于通过临近正常血管扩散供养, 对VDAs不敏感而存活^[37]。

和AIS类似, VDAs抗血管作用在DCE-MR上也表现为 K^{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 值降低, 但出现的时间更早^[29]。兔VX2肿瘤模型实验显示, 肿瘤在M410治疗后, 治疗组肿瘤生长明显慢于对照组, 在观察点4 h、1 d及4 d时, K^{trans} 在治疗组明显降低, 但在其他观察点(7、14 d)两组相似, K^{trans} 的这种改变和肿瘤组织的H-E及CD34染色结果相一致, 表明 K^{trans} 可作为动态、无创监测其组织学改变的生物学标志物^[44]。van Laarhoven等^[45]在NGR-hTNF应用于晚期癌症患者的临床试验中, 以RECIST为标准评价其疗效, 无患者表现为缓解型, 39%的患者表现为稳定型。利用DCE-MR观察其抗血管效应, 直方图分析显示所有剂量水平下, NGR-hTNF静脉滴注后2 h, 低于低阈值的 K^{trans} 、 K_{ep} 的像素百分比明显增多($P<0.01$) (低阈值: 治疗前感兴趣区的 K^{trans} 、 K_{ep} 图的所有像素, 按95%可信区间计算出 K^{trans} 及 K_{ep} 的下限值, 即: 平均值-1.96×标准差)。但 K^{trans} 、 K_{ep} 值的下降(代表直接的抗血管效应)和疾病控制相关的疗程数目间没有相关性, 表明第一个疗程后 K^{trans} 、 K_{ep} 值下降不足以预测随后的治疗效果, 也表明DCE-MR检查不能代替药物常规最大耐受剂量的评估。

5 结论

多种影像学成像技术可用于评价肝脏的灌注^[23,30,46]。核医学检查[如发射单光子计算机断层扫描(emission computed tomography, ECT)及正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)]空间分辨率及时间分辨率较差, 辐射损伤也不可忽视; 超声检查技术对操作者手法要求较高; 基于血管外对比剂首过分析的动态增强CT已被用于定量分析多种肝脏病变, 其主要问题是重复多次检查导致的辐射损伤, 再现性也不如DCE-MR^[47]; 肝脏DCE-MR也面临不少难题, 如呼吸、心脏搏动等生理运动影响肝脏的成像质量, 其参数生理意义的解释仍需验证, 检查技术及后处理技术的规范化工作仍需推进等^[48]。但MR同时具有无辐射损伤、软组织分辨率高, 多序列、多参数成像、信息量丰富等优势, 可进行多种功能成像技术, 如扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、波谱成像、弹性成像等^[31,49,50]。联合检查可进一步发挥MR的优势^[51], 如DCE-MR联合DWI检查可联合观察VTAs的抗肿瘤效果。

6 参考文献

- Li XF, Li MD, Shen H, Fang XF, Huang PT, Yuan Y. Evaluation of therapeutic effect of tumor-targeted therapy. *Onco Targets Ther* 2012; 5: 191-198 [PMID: 23049263 DOI: 10.2147/OTT.S36307]
- Hylton N. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as an imaging biomarker. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3293-3298 [PMID: 16829653 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8080]
- de Langen AJ, van den Boogaart VE, Marcus JT, Lubberink M. Use of H2(15)O-PET and DCE-MRI to measure tumor blood flow. *Oncologist* 2008; 13: 631-644 [PMID: 18586918 DOI: 10.1634/theoncologist.2007-0235]
- Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, Larsson HB, Lee TY, Mayr NA, Parker GJ, Port RE, Taylor J, Weisskoff RM. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10: 223-232 [PMID: 10508281]
- Ingrisch M, Sourbron S. Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2013; 40: 281-300 [PMID: 23563847 DOI: 10.1007/s10928-013-9315-3]
- Do RK, Rusinek H, Taouli B. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of the liver: current status and future directions. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009; 17: 339-349 [PMID: 19406362 DOI: 10.1016/j.mric.2009.01.009]
- Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7: 91-101 [PMID: 9039598 DOI: 10.1002/

■创新盘点

本综述简单地介绍了肝DCE-MR扫描技术及钆剂分类, 分述了其半定量及定量参数, 重点介绍了其3种常见的模型及模型选择的依据。最后重点综述了该技术在血管靶向药物中的应用。

■应用要点

DCE-MR的参数被证明能间接反映靶向药物的疗效,为其疗效早期、及时评估提供较为客观的评价依据。

- 8 Sommer WH, Sourbron S, Huppertz A, Ingris M, Reiser MF, Zech CJ. Contrast agents as a biological marker in magnetic resonance imaging of the liver: conventional and new approaches. *Abdom Imaging* 2012; 37: 164-179 [PMID: 21516381 DOI: 10.1007/s00261-011-9734-9]
- 9 Barnes SL, Whisenant JG, Loveless ME, Yankeelov TE. Practical dynamic contrast enhanced MRI in small animal models of cancer: data acquisition, data analysis, and interpretation. *Pharmaceutics* 2012; 4: 442-478 [PMID: 23105959 DOI: 10.3390/pharmaceutics4030442]
- 10 Mussurakis S, Gibbs P, Horsman A. Primary breast abnormalities: selective pixel sampling on dynamic gadolinium-enhanced MR images. *Radiology* 1998; 206: 465-473 [PMID: 9457201 DOI: 10.1148/radiology.206.2.9457201]
- 11 Liney GP, Gibbs P, Hayes C, Leach MO, Turnbull LW. Dynamic contrast-enhanced MRI in the differentiation of breast tumors: user-defined versus semi-automated region-of-interest analysis. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10: 945-949 [PMID: 10581507 DOI: 10.1002/(SICI)1522-2586(199912)10]
- 12 Yang X, Knopp MV. Quantifying tumor vascular heterogeneity with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a review. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 732848 [PMID: 21541193 DOI: 10.1155/2011/732848]
- 13 Chen BB, Shih TT. DCE-MRI in hepatocellular carcinoma-clinical and therapeutic image biomarker. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3125-3134 [PMID: 24695624 DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3125]
- 14 Jarnagin WR, Schwartz LH, Gultekin DH, Gönen M, Haviland D, Shia J, D'Angelica M, Fong Y, Dematteo R, Tse A, Blumgart LH, Kemeny N. Regional chemotherapy for unresectable primary liver cancer: results of a phase II clinical trial and assessment of DCE-MRI as a biomarker of survival. *Ann Oncol* 2009; 20: 1589-1595 [PMID: 19491285 DOI: 10.1093/annonc/mdp029]
- 15 Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. *Radiology* 1993; 188: 405-411 [PMID: 8327686 DOI: 10.1148/radiology.188.2.8327686]
- 16 Totman JJ, O'gorman RL, Kane PA, Karani JB. Comparison of the hepatic perfusion index measured with gadolinium-enhanced volumetric MRI in controls and in patients with colorectal cancer. *Br J Radiol* 2005; 78: 105-109 [PMID: 15681320 DOI: 10.1259/bjr/13525061]
- 17 Miyazaki K, Collins DJ, Walker-Samuel S, Taylor JN, Padhani AR, Leach MO, Koh DM. Quantitative mapping of hepatic perfusion index using MR imaging: a potential reproducible tool for assessing tumour response to treatment with the antiangiogenic compound BIBF 1120, a potent triple angiokinase inhibitor. *Eur Radiol* 2008; 18: 1414-1421 [PMID: 18351351 DOI: 10.1007/s00330-008-0898-9]
- 18 Saito K, Ledsam J, Sourbron S, Otaka J, Araki Y, Akata S, Tokuyue K. Assessing liver function using dynamic Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with a standard 5-phase imaging protocol. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 1109-1114 [PMID: 23086736 DOI: 10.1002/jmri.23907]
- 19 Sourbron S, Sommer WH, Reiser MF, Zech CJ. Combined quantification of liver perfusion and function with dynamic gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* 2012; 263: 874-883 [PMID: 22623698 DOI: 10.1148/radiol.12110337]
- 20 Thng CH, Koh TS, Collins DJ, Koh DM. Perfusion magnetic resonance imaging of the liver. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1598-1609 [PMID: 20355238 DOI: 10.3748/wjg.v16.i13.1598]
- 21 Sourbron SP, Buckley DL. On the scope and interpretation of the Tofts models for DCE-MRI. *Magn Reson Med* 2011; 66: 735-745 [PMID: 21384424 DOI: 10.1002/mrm.22861]
- 22 Koh TS, Thng CH, Lee PS, Hartono S, Rumpel H, Goh BC, Bisdas S. Hepatic metastases: in vivo assessment of perfusion parameters at dynamic contrast-enhanced MR imaging with dual-input two-compartment tracer kinetics model. *Radiology* 2008; 249: 307-320 [PMID: 18695207 DOI: 10.1148/radiol.2483071958]
- 23 Materne R, Smith AM, Peeters F, Dehoux JP, Keyeux A, Horsmans Y, Van Beers BE. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI. *Magn Reson Med* 2002; 47: 135-142 [PMID: 11754452 DOI: 10.1002/mrm.10045]
- 24 Banerji A, Naish JH, Watson Y, Jayson GC, Buonaccorsi GA, Parker GJ. DCE-MRI model selection for investigating disruption of microvascular function in livers with metastatic disease. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35: 196-203 [PMID: 21987457 DOI: 10.1002/jmri.22692]
- 25 Buckley DL. Uncertainty in the analysis of tracer kinetics using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI. *Magn Reson Med* 2002; 47: 601-606 [PMID: 11870848]
- 26 Semelka RC, Helmberger TK. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology* 2001; 218: 27-38 [PMID: 11152776 DOI: 10.1148/radiology.218.1.r01j.a2427]
- 27 Lee KH, Lee JM, Park JH, Kim JH, Park HS, Yu MH, Yoon JH, Han JK, Choi BI. MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent gadoxetic acid. *Korean J Radiol* 2013; 14: 894-904 [PMID: 24265564 DOI: 10.3348/kjr.2013.14.6.894]
- 28 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216 [PMID: 10655437 DOI: 10.1093/jnci/92.3.205]
- 29 Figueiras RG, Padhani AR, Goh VJ, Vilanova JC, González SB, Martín CV, Caamaño AG, Naveira AB, Choyke PL. Novel oncologic drugs: what they do and how they affect images. *Radiographics* 2011; 31: 2059-2091 [PMID: 22084189 DOI: 10.1148/rg.317115108]
- 30 Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology. *Radiology* 2014; 272: 322-344 [PMID: 25058132 DOI: 10.1148/radiol.14130091]
- 31 Yuan Z, Li WT, Ye XD, Zhu HY, Peng WJ. Novel functional magnetic resonance imaging biomarkers for assessing response to therapy in hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2014; 16: 599-605 [PMID: 24356932 DOI: 10.1007/s12094-013-1147-5]

- 32 Ng CS, Raunig DL, Jackson EF, Ashton EA, Kelcz F, Kim KB, Kurzrock R, McShane TM. Reproducibility of perfusion parameters in dynamic contrast-enhanced MRI of lung and liver tumors: effect on estimates of patient sample size in clinical trials and on individual patient responses. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: W134-W140 [PMID: 20093564 DOI: 10.2214/AJR.09.3116]
- 33 Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002; 29: 15-18 [PMID: 12516034 DOI: 10.1053/sonc.2002.37263]
- 34 Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-676 [PMID: 12778165 DOI: 10.1038/nm0603-669]
- 35 Semenza GL. A new weapon for attacking tumor blood vessels. *N Engl J Med* 2008; 358: 2066-2067 [PMID: 18463385 DOI: 10.1056/NEJMcibr0800272]
- 36 Sullivan LA, Brekken RA. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition. *MAbs* 2010; 2: 165-175 [PMID: 20190566]
- 37 Hinnen P, Eskens FA. Vascular disrupting agents in clinical development. *Br J Cancer* 2007; 96: 1159-1165 [PMID: 17375046 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603694]
- 38 De Bruyne S, Van Damme N, Smeets P, Ferdinande L, Ceelen W, Mertens J, Van de Wiele C, Troisi R, Libbrecht L, Laurent S, Geboes K, Peeters M. Value of DCE-MRI and FDG-PET/CT in the prediction of response to preoperative chemotherapy with bevacizumab for colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2012; 106: 1926-1933 [PMID: 22596235 DOI: 10.1038/bjc.2012.184]
- 39 Hirashima Y, Yamada Y, Tateishi U, Kato K, Miyake M, Horita Y, Akiyoshi K, Takashima A, Okita N, Takahari D, Nakajima T, Hamaguchi T, Shimada Y, Shirao K. Pharmacokinetic parameters from 3-Tesla DCE-MRI as surrogate biomarkers of antitumor effects of bevacizumab plus FOLFIRI in colorectal cancer with liver metastasis. *Int J Cancer* 2012; 130: 2359-2365 [PMID: 21780098 DOI: 10.1002/ijc.26282]
- 40 Gaens ME, Backes WH, Rozel S, Lipperts M, Sanders SN, Jaspers K, Cleutjens JP, Sluimer JC, Heeneman S, Daemen MJ, Welten RJ, Daemen JW, Wildberger JE, Kwee RM, Kooi ME. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of carotid atherosclerotic plaque: model selection, reproducibility, and validation. *Radiology* 2013; 266: 271-279 [PMID: 23151823 DOI: 10.1148/radiol.12120499]
- 41 Yopp AC, Schwartz LH, Kemeny N, Gultekin DH, Gönen M, Bamboat Z, Shia J, Haviland D, D'Angelica MI, Fong Y, DeMatteo RP, Allen PJ, Jarnagin WR. Antiangiogenic therapy for primary liver cancer: correlation of changes in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with tissue hypoxia markers and clinical response. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2192-2199 [PMID: 21286939 DOI: 10.1245/s10434-011-1570-1]
- 42 Kim KW, Lee JM, Jeon YS, Lee IJ, Choi Y, Park J, Kiefer B, Kim C, Han JK, Choi BI. Vascular disrupting effect of CKD-516: preclinical study using DCE-MRI. *Invest New Drugs* 2013; 31: 1097-1106 [PMID: 23299389 DOI: 10.1007/s10637-012-9915-6]
- 43 Beaugregard DA, Thelwall PE, Chaplin DJ, Hill SA, Adams GE, Brindle KM. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of combretastatin A4 prodrug-induced disruption of tumour perfusion and energetic status. *Br J Cancer* 1998; 77: 1761-1767 [PMID: 9667644]
- 44 Yang RM, Zou Y, Huang DP, Lai SS, Xu XD, Wei XH, Chang HZ, Huang TK, Wang L, Tang WJ, Jiang XQ. In vivo assessment of the vascular disrupting effect of M410 by DCE-MRI biomarker in a rabbit model of liver tumor. *Oncol Rep* 2014; 32: 709-715 [PMID: 24898785 DOI: 10.3892/or.2014.3230]
- 45 van Laarhoven HW, Fiedler W, Desar IM, van Asten JJ, Marréaud S, Lacombe D, Govaerts AS, Bogaerts J, Lasch P, Timmer-Bonte JN, Lambiase A, Bordinon C, Punt CJ, Heerschap A, van Herpen CM. Phase I clinical and magnetic resonance imaging study of the vascular agent NGR-hTNF in patients with advanced cancers (European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 16041). *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1315-1323 [PMID: 20145168 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1621]
- 46 Joo I, Kim JH, Lee JM, Choi JW, Han JK, Choi BI. Early quantification of the therapeutic efficacy of the vascular disrupting agent, CKD-516, using dynamic contrast-enhanced ultrasonography in rabbit VX2 liver tumors. *Ultrasonography* 2014; 33: 18-25 [PMID: 24936491 DOI: 10.14366/usg.13006]
- 47 Messiou C, Orton M, Ang JE, Collins DJ, Morgan VA, Mears D, Castellano I, Papadatos-Pastos D, Brunetto A, Tunariu N, Mann H, Tessier J, Young H, Ghiorghiu D, Marley S, Kaye SB, deBono JS, Leach MO, deSouza NM. Advanced solid tumors treated with cediranib: comparison of dynamic contrast-enhanced MR imaging and CT as markers of vascular activity. *Radiology* 2012; 265: 426-436 [PMID: 22891356 DOI: 10.1148/radiol.12112565]
- 48 Iagaru A, Gambhir SS. Imaging tumor angiogenesis: the road to clinical utility. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: W183-W191 [PMID: 23883233 DOI: 10.2214/AJR.12.8568]
- 49 Li J, Jamin Y, Boulton JK, Cummings C, Waterton JC, Ulloa J, Sinkus R, Bamber JC, Robinson SP. Tumour biomechanical response to the vascular disrupting agent ZD6126 in vivo assessed by magnetic resonance elastography. *Br J Cancer* 2014; 110: 1727-1732 [PMID: 24569471 DOI: 10.1038/bjc.2014.76]
- 50 Goh V, Gourtsoyianni S, Koh DM. Functional imaging of the liver. *Semin Ultrasound CT MR* 2013; 34: 54-65 [PMID: 23395318 DOI: 10.1053/j.sult.2012.11.005]
- 51 Shao H, Ni Y, Zhang J, Chen F, Dai X, Fan G, Sun Z, Xu K. Dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging noninvasive evaluation of vascular disrupting treatment on rabbit liver tumors. *PLoS One* 2013; 8: e82649 [PMID: 24376560 DOI: 10.1371/journal.pone.0082649]

■同行评价

DCE-MR 不同参数能够间接反映分子靶向药物治疗, 为肝肿瘤分子靶向药物治疗疗效评估提供较为客观的评价依据, 具有一定的临床应用价值。

编辑 田滢 电编 闫晋利



白术治疗功能性便秘及其机制的研究进展

吴鹏飞, 顾勤

■背景资料

功能性便秘是胃肠系统的常见病, 一直以来, 白术作为脾胃系统常用药材在治疗功能性便秘方面都发挥着不可或缺的作用, 近年来对白术治疗功能性便秘的作用机制的研究也越来越多, 但尚缺乏对其作用机制的总结性研究。

吴鹏飞, 顾勤, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029

作者贡献分布: 本文综述由吴鹏飞完成; 顾勤审校。

通讯作者: 顾勤, 教授, 主任中医师, 硕士生导师, 210029, 江苏省南京市栖霞区仙林大道138号, 南京中医药大学第一临床医学院中医内科教研室. gq840701@alyun.com

电话: 025-85811644

收稿日期: 2014-08-11 修回日期: 2014-09-20

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-18

Atractylodes macrocephala for treatment of functional constipation: Underlying mechanisms

Peng-Fei Wu, Qin Gu

Peng-Fei Wu, Qin Gu, the First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Qin Gu, Professor, Chief Physician, Department of Internal Medicine of Chinese Medicine, the First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, 138 Xianlin Avenue, Qixia District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. gq840701@alyun.com

Received: 2014-08-11 Revised: 2014-09-20

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-18

Abstract

Functional constipation is a common and frequently-occurring disease, and *Atractylodes macrocephala* has its unique advantages in treating functional constipation. This paper review recent progress in the treatment of functional constipation with *Atractylodes macrocephala* and the underlying mechanism, with an aim to provide a theoretical basis for clinical treatment of functional constipation with *Atractylodes macrocephala* and guidance of the mechanism research in the future.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Atractylodes macrocephala*; Functional constipation; Treatment; Mechanism

Wu PF, Gu Q. *Atractylodes macrocephala* for treatment of functional constipation: Underlying mechanisms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4934-4937 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4934.asp> DOI:

<http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4934>

摘要

功能性便秘是临床常见病及多发病, 白术治疗功能性便秘有其独到的优势. 本文就白术在治疗功能性便秘方面的运用及其作用机制作一概述, 为临床运用白术治疗功能性便秘提供指导和理论依据, 且为今后研究白术治疗功能性便秘的作用机制提供方向。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 白术; 功能性便秘; 治疗; 机制

核心提示: 中大剂量生白术能够治疗功能性便秘, 其作用机制可能为调节精神心理, 促进肠动力, 恢复Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal)数量及形态, 平衡肠神经系统(enteric nervous system)递质, 维持肠道菌群平衡等。

吴鹏飞, 顾勤. 白术治疗功能性便秘及其机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4934-4937 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4934.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4934>

0 引言

功能性便秘是一种持续性排便困难、排便次数减少或者有排便不尽感的不符合肠易激综合征诊断标准的功能性肠病^[1], 其主要分型包括慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)、出口梗阻型便秘(outlet obstructive constipation, OOC)和混合型便秘(mixed constipation, MC). 流行病学调查显示, 便秘影响着约10%-12%的美国人口、14%的亚洲人口及高达27%的全球人口^[2]. 在我国, 北京地区便秘的发病率为6.07%^[3], 杭州市城区便秘发病率为17.60%^[4].

治疗功能性便秘, 中西医各有所长. 中医治疗功能性便秘, 主要有中药^[5]、针灸^[6]、推拿按摩^[7]、穴位敷贴^[8]、耳穴埋籽(针)^[9]、穴位埋线^[10]以及针药结合、针灸推拿结合、推拿药物结合等方法. 其中, 因为配伍方式多样, 某些单药效

■同行评议者

王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

果突出而使中药治疗功能性便秘成为临床医家所喜用的一种方式. 白术即为临床医家常用的一种治疗功能性便秘的中药.

白术为菊科植物白术的根茎, 味甘、苦, 性温, 归脾、胃经, 有健脾益气, 燥湿利尿, 止汗, 安胎等功效^[1]. 自古以来被誉为“健脾补气第一要药”, 对脾胃系统的大部分疾病包括功能性便秘都能起到一定的治疗作用.

1 白术治疗功能性便秘

祖国医学无“功能性便秘”的名称, 功能性便秘属于祖国医学“便秘”范畴. 运用白术治疗便秘, 祖国医学早有论述, 如《伤寒论》^[12]第174条:“若其人大便硬, 小便自利者, 去桂加白术汤主之”. 临床上也有很多医家运用白术治疗便秘取得良效^[13,14].

运用中药治疗疾病, 在正确运用辨证论治大法的前提下, 药物的治疗作用主要取决于中药的产地、炮制方法以及剂量等. 因为考虑到现代药物的集体采购, 中药产地大多时候无法由个人决定. 医家临床上所能决定的就是药物的炮制(自由选择经过不同方法炮制的中药)及剂量.

1.1 炮制 白术的常用炮制方法包括生白术、麸炒白术、土炒白术及焦白术等^[15]. 中医认为, 白术虽性燥, 但生白术燥性较炒白术燥性弱, 助运之力强, 长于通便, 炒白术燥湿之力强, 长于止泻. 药理学认为, 乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)能够激发胃肠道平滑肌产生收缩效应^[16]. 白术中的苍术酮可以通过胆碱能受体发挥作用, 使平滑肌收缩, 促进胃肠运动^[17]. 研究^[18]表明经过炮制后的白术苍术酮含量明显下降, 间接表明生白术比炒白术通便效果好. 也有研究^[19]显示白术内酯系列物质, 尤其是白术内酯 I 和白术内酯 III 能够抑制胃肠道运动, 而与生品比较, 白术炮制品中白术内酯 I 和白术内酯 III 含量高^[20,21], 也间接表明生白术通便效果要优于炒白术.

1.2 剂量 中医界有一句话: 中医不传之秘在于剂量. 剂量不同, 药效就可能不同, 甚至作用方向完全相反, 很多中药都符合这一规律, 白术也是如此. 张印等^[22]通过观察不同剂量生白术煎剂在小鼠肠道的推进率发现大剂量组推进率增加最为明显, 小剂量组与对照组间未见显著差异, 表明大剂量生白术水煎剂可以更明显的促进实验小鼠小肠推进功能. 刘红春^[23]通过观察不同剂量白术对肛肠病术后便秘的疗效发现常规剂量组无明显通便作用, 中等剂量组有通便作用, 大剂

量组有非常显著的通便作用. 关于白术治疗便秘剂量的问题, 已故名老中医魏龙骧^[24]通过长期临床研究认为, 少则1、2两, 重则4、5两. 临床大剂量运用也未见明显不良反应^[25].

2 白术治疗功能性便秘机制

功能性便秘的病因主要是未知的^[26], 现代医学认为造成功能性便秘的原因可能包括精神心理因素, 肠动力异常, 消化道Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)分布减少及形态异常, 肠神经系统(enteric nervous system, ENS)递质异常, 肠道菌群失衡等方面. 因此治疗功能性便秘的主要措施即为调节精神心理, 促进肠动力, 恢复ICC数量及形态, 平衡ENS递质, 维持肠道菌群平衡等.

2.1 调节精神心理 随着Engel生物-心理-社会医学模式的提出, 精神心理社会因素在疾病中的作用越发受到重视^[27]. 有研究表明, 功能性便秘患者存在精神心理障碍^[28]. 近年来, 包括白术在内的中医药在调节精神心理方面的作用也逐渐被关注及重视. 白术主要有效成分为挥发油, 其含量约为1.4%, 挥发油中主要有苍术酮、白术内酯 I、白术内酯 II 等^[29]. 岳广欣等^[30]通过观察燮神方不同配伍组方抗抑郁效果, 显示逍遥散组分中白术等药在抗抑郁方面起着重要的作用. 李金兵^[31]通过实验观察表明苍术酮、白术内酯 I、白术内酯 II 可能与逍遥散抗抑郁作用存在密切的关联性. 上述表明白术治疗功能性便秘的部分机制可能是调节精神心理.

2.2 促进肠动力 肠动力异常一直被认为是造成功能性便秘的重要原因^[32]. 临床及实验室研究皆提示白术对结直肠动力具有一定的促进作用. 朱金照等^[33]通过测定15味具有促进胃肠动力中药在实验小鼠小肠推进情况, 发现白术促进肠道传输的作用非常显著, 与西沙必利具有一定的可比性. 魏志军等^[34]将72例功能性便秘患者随机分为治疗组和对照组各36例, 治疗组在辨证论治的基础上, 根据便秘程度的不同, 在基础方上加入一味生白术60-120 g, 而对照组则不加大剂量生白术, 治疗4 wk, 治疗组近期疗效及远期疗效均好于对照组, 两组治疗结果对比有统计学差异; 且其通过动物实验观察白术对小鼠肠内炭末推进速度的影响及对家兔活体回肠收缩情况的影响, 表明大剂量白术对小鼠小肠内炭末有显著的推进作用, 对家兔活体回肠收缩频率和幅度有明显增加作用.

■ 研发前沿

白术作为治疗功能性便秘的常用药, 临床效果明确, 其具体作用机制越来越受到重视.

■ 相关报道

朱金照等通过实验发现白术对肠道运动有明显的促进作用, 其作用机制可能是白术可通过影响空肠乙酰胆碱酯酶、P物质(substance P, SP)阳性神经的分布促进肠道运动.

■创新盘点

本文分别阐述了白术治疗功能性便秘的具体用法及作用机制。

2.3 恢复ICC数量及形态 ICC是一种非神经但又与神经密切相关的特殊间质细胞,胃肠道ICC形态学上与胃肠平滑肌细胞和神经末梢纤维有密切联系,目前认为胃肠道ICC具有参与胃肠起搏、电活动的传播及介导神经信号传递的作用^[35],既往研究^[36,37]表明STC患者ICC数量比正常人明显减少。因此,治疗功能性便秘的一方面就是增加肠壁ICC数量。孟萍等^[38]通过对比实验研究发现,白术可以改善STC模型大鼠结肠组织中ICC的形态并提高ICC的数量。罗佳佳^[39]运用以白术为主药的益气养血温阳方处理便秘模型大鼠,结果发现处理后的大鼠ICC表达有明显改善并且存在一定的量效关系。

2.4 平衡ENS递质 ENS是消化道神经控制系统的一个组成部分^[40],其在肠道的主要功能包括:控制胃肠道肌肉活动,在黏膜上皮调节流体的运动,调节局部血流等^[41]。ENS由感觉神经元、中间神经元和运动神经元组成^[42],ENS运动神经元包括兴奋性运动神经元和抑制性运动神经元,肠兴奋性运动神经元主要释放ACh和P物质(substance P, SP)等刺激肌肉收缩的神经递质,肠抑制性运动神经元主要释放一氧化氮(nitric oxide, NO)和血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等抑制肌肉收缩的神经递质^[43]。既往临床及动物实验研究表明^[39,44-46],与正常人群及动物相比,便秘人群或动物结肠组织中SP表达及ACh释放量减少,NO及VIP含量增高。朱金照等^[47]通过实验研究发现,给大鼠灌服白术煎剂6 h后,空肠肌间神经丛中乙酰胆碱酯酶(AChE)阳性神经的含量及空肠黏膜下和肌间神经丛中SP阳性神经的含量显著增加,且成一定的量效关系,其他动物实验^[48]也证实了这一点,表明白术可通过增加空肠AChE,SP阳性神经的分布促进肠道运动。孟萍等^[49]通过免疫组织化学方法检测STC大鼠结肠黏膜NO及一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)显示,单味白术煎剂能通过改变STC大鼠结肠黏膜NOS的表达而降低NO的合成,以达到治疗STC的目的。时乐^[50]通过观察生白术醇提物和水提物对STC小鼠模型结肠VIP含量的影响,发现生白术水、醇提物均能够显著降低模型小鼠结肠肌间神经丛中VIP含量,推测生白术治疗STC的一个可能机制是通过降低结肠肌间神经丛中VIP含量。

2.5 维持肠道菌群平衡 功能性便秘时专性厌氧菌特别是双歧杆菌减少,代之以兼性厌氧的革兰阴性杆菌和专性厌氧的梭状芽孢杆菌或其他

腐败菌大量增加,总数超过正常水平,产生大量肠毒素和有害气体^[51]。研究^[52]显示,植物多糖能促进双歧杆菌的增殖。白术可以提取出甘露糖、果糖以及菊糖^[53],间接表明白术可以促进肠道益生菌生长,维持肠道菌群平衡。实验^[54,55]也证实,无论在体内还是在体外,白术都有很好的促进双歧杆菌及乳杆菌增殖的作用。

3 结论

随着生活水平的提高及生活方式的改变,功能性便秘越来越成为临床常见病及多发病。白术作为脾胃病科临床常用药,在治疗功能性便秘方面,生用及中、大剂量运用效果较为显著。白术治疗功能性便秘的作用机制近年来越来越受到国内外学者的关注,且这方面的学术研究也越来越多。临床及实验研究表明,白术在治疗功能性便秘方面确实存在疗效。但就现今对白术治疗功能性便秘的作用机制的研究来看,对白术在促进肠道动力方面的研究较多,但对其具体促进肠道动力机制的研究较少,某些方面还是空缺,这也给以后的学者在对白术治疗功能性便秘的机制的研究方面提供方向。

4 参考文献

- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491 [PMID: 16678561 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.061]
- Cheng CW, Bian ZX, Wu TX. Systematic review of Chinese herbal medicine for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4886-4895 [PMID: 19842218 DOI: 10.3748/wjg.15.4886]
- 郭晓峰,柯美云,潘国宗,韩少梅,方秀才,鲁素彩,郭慧平. 北京地区成人慢性便秘整群、分层、随机流行病学调查及其相关因素分析. *中华消化杂志* 2002; 22: 637-638
- 刘智勇,杨关根,沈忠,何文英,何芳,袁玥旻. 杭州市城区便秘流行病学调查. *中华消化杂志* 2004; 24: 435-436
- 蒋萃,张琦. 经方治疗功能性便秘验案举隅. *亚太传统医药* 2014; 10: 53-54
- 郑华斌,张永辉,陈媛. 合募配穴法针刺治疗慢性功能性便秘35例观察. *国医论坛* 2014; 29: 31
- 黄曼博. 按摩治疗功能性便秘45例临床观察. *北京中医药* 2008; 27: 42-43
- 吴坚芳,许邹华,徐进康. 穴位敷贴治疗功能性便秘50例临床观察. *江苏中医药* 2013; 45: 61
- 刘素英,林芳,王玲玲. 耳穴压丸治疗功能性便秘的临床观察. *全科护理* 2011; 9: 210-211
- 曲牟文,李国栋,洪子夫,智建文,何颖华,景建中,寇玉明. 八髻穴埋线治疗慢传输型便秘30例临床观察. *中医杂志* 2013; 54: 1663-1665
- 高学敏. *中药学*. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 429
- 姜建国. *伤寒论讲义*. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 91
- 贾宇静. 刘华一运用生白术治疗便秘经验. *中国中医*

■应用要点

对白术治疗功能性便秘的具体用法及作用机制作了较为全面的阐述,为其在临床的广泛应用提供指导及理论依据。

- 基础医学杂志 2012; 18: 399
- 14 孟彦彬, 孙盛. 重用生白术治疗便秘56例. 承德医学院学报 2004; 21: 311-312
- 15 容德华, 林海, 高妮. 白术炮制工艺及炮制原理的研究. 中国中药杂志 2011; 36: 1001-1003
- 16 郑素玲, 王淑元, 王亚亚. 乙酰胆碱对心肌和平滑肌的生理作用机制. 唐山师范学院学报 2009; 31: 75-76
- 17 陆琴. 白术治疗便秘临床运用研究. 黑龙江中医药 2012; 41: 8-10
- 18 于永明, 宋长义, 贾天柱. 白术炮制品的质量标准研究. 中成药 2005; 27: 669-672
- 19 张奕强, 许实波, 林永成. 白术内酯系列物的胃肠抑制作用. 中药材 1999; 22: 636-640
- 20 文红梅, 张爱华, 王莉, 吴皓, 李伟. 炮制对白术中白术内酯 I 含量的影响. 中药材 1999; 22: 125-126
- 21 文红梅, 李伟, 吴皓, 邱鲁婴. 炮制对白术中白术内酯 III 含量的影响. 中国中药杂志 1997; 22: 662-663, 702
- 22 张印, 曹科. 不同剂量生白术对小鼠小肠推进功能的影响. 中国医药导刊 2010; 12: 847
- 23 刘红春. 不同剂量白术治疗肛肠病术后便秘的临床观察. 中国现代药物应用 2009; 3: 101-102
- 24 魏龙骧. 医话四则. 新医药学杂志 1978; 4: 9-10
- 25 李宝金, 宗文汇, 杜仪, 韩玉. 宗修英重用生白术治疗便秘的临床经验. 北京中医药 2009; 28: 94-95
- 26 Mehra R, Sodhi KS, Saxena A, Thapa B, Khandelwal N. Sonographic Evaluation of Gallbladder Motility in Children with Chronic Functional Constipation. *Gut Liver* 2014 Jun 18. [Epub ahead of print] [PMID: 25167798 DOI: 10.5009/gnl13414]
- 27 何红艳, 贺平. 功能性便秘的精神心理因素研究. 结直肠肛门外科 2008; 14: 400-402
- 28 Chan AO, Cheng C, Hui WM, Hu WH, Wong NY, Lam KF, Wong WM, Lai KC, Lam SK, Wong BC. Differing coping mechanisms, stress level and anorectal physiology in patients with functional constipation. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5362-5366 [PMID: 16149147]
- 29 张程荣, 曹岗, 丛晓东, 张云, 蔡宝昌. 白术化学成分和质量控制研究进展. 中华中医药杂志 2011; 26: 2328-2331
- 30 岳广欣, 黄启福, 陈家旭. 温阳解郁不同配伍组方抗抑郁效果观察. 世界中西医结合杂志 2007; 2: 326-328
- 31 李金兵. 逍遥散抗抑郁有效部位最佳配伍筛选及谱效关系研究. 太原: 山西大学, 2013
- 32 Madrid AM, Defilippi C. [Disturbances of small intestinal motility in patients with chronic constipation]. *Rev Med Chil* 2006; 134: 181-186 [PMID: 16554925]
- 33 朱金照, 冷恩仁. 15味中药促胃肠动力作用的筛选研究. 第三军医大学学报 2000; 22: 436-438
- 34 魏志军, 张悦, 张小惠, 金莉, 周小燕. 重用生白术治疗虚证便秘的临床及实验研究. 中国中医药科技 2003; 10: 196-197
- 35 徐爱忠, 彭洪云. Cajal间质细胞研究进展. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2432-2435
- 36 Lyford GL, He CL, Soffer E, Hull TL, Strong SA, Senagore AJ, Burgart LJ, Young-Fadok T, Szurszewski JH, Farrugia G. Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation. *Gut* 2002; 51: 496-501 [PMID: 12235070]
- 37 Wedel T, Spiegler J, Soellner S, Roblick UJ, Schiedeck TH, Bruch HP, Krammer HJ. Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon. *Gastroenterology* 2002; 123: 1459-1467 [PMID: 12404220 DOI: 10.1053/gast.2002.36600]
- 38 孟萍, 尹建康, 高晓静, 刘平, 王凡, 王静. 白术对慢传输型便秘大鼠结肠组织Cajal间质细胞的影响. 中医研究 2012; 25: 58-60
- 39 罗佳佳. 塞因塞用法对模型大鼠结肠P物质、Caial间质细胞的影响及对老年功能性便秘的临床观察. 成都: 成都中医药大学, 2012
- 40 Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 286-294 [PMID: 22392290 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.32]
- 41 Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, Cho HJ. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 39-71 [PMID: 24997029 DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_3]
- 42 Wood JD. Effects of bacteria on the enteric nervous system: implications for the irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 Suppl 1: S7-19 [PMID: 17438418]
- 43 陆之辉, 张小平, 程爱国. 肠神经系统概述. 中国煤炭工业医学杂志 2008; 11: 1292-1294
- 44 Burleigh DE. Evidence for a functional cholinergic deficit in human colonic tissue resected for constipation. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40: 55-57 [PMID: 2896776 DOI: 10.1111/j.2042-7158.1988.tb05151.x]
- 45 易宏辉, 李富军, 邹益友. 特发性便秘患者乙状结肠黏膜VIP, NOS阳性神经的变化. 现代生物医学进展 2008; 8: 679-680
- 46 王渊, 刘智斌, 牛文民, 杨晓航. 电针不同穴位对功能性便秘大鼠血清和组织中GAS, VIP的影响. 时珍国医国药 2013; 24: 242-244
- 47 朱金照, 冷恩仁, 张捷, 许其增. 白术对大鼠肠道乙酰胆碱酯酶及P物质分布的影响. 中国现代应用药学杂志 2003; 20: 14-16
- 48 赵春风, 苏民, 于萍. 白术对消化功能的促进分析. 齐齐哈尔医学院学报 2008; 29: 913-914
- 49 孟萍, 尹建康, 高晓静, 刘平, 王凡, 王静. 白术对慢传输型便秘大鼠结肠黏膜NO及NOS的影响. 江西中医学院学报 2012; 24: 61-63
- 50 时乐. 生白术提取物治疗慢传输型便秘的作用及机理研究. 扬州: 扬州大学, 2007
- 51 杨敏, 李萍, 王茂贵. 儿童功能性便秘的研究进展. 中华儿科杂志 2003; 41: 190-193
- 52 邱宏端, 林娟, 宋智晶, 石丽荣. 植物多糖的提取及对双歧杆菌的增殖作用. 农业工程学报 2002; 18: 96-100
- 53 梁中焕, 郭志欣, 张丽萍. 白术水溶性多糖的结构特征. 分子科学学报 2007; 23: 45-48
- 54 鄢伟伦, 王帅帅, 任霞. 白术对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究. 山东中医杂志 2011; 30: 417-419
- 55 刘丽莎, 王锐, 旭日花, 尚楠, 王洋, 樊秦, 李平兰. 白术多糖对益生菌的促生长作用及结构分析. 食品科学 2010; 31: 124-128

■同行评价
本文对临床应用白术有一定的指导意义。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



miR-148a在消化系恶性肿瘤中的研究进展

敖建, 肖卫东

■背景资料

近年来大量研究报道证实, miR-148a在多种消化系恶性肿瘤中都存在异常表达下调, 并且miR-148a的下调在肿瘤的发病及进展中具有重要作用。上调miR-148a的表达在肿瘤的增殖、迁移、侵袭等方面具有一定的抑制效应, 为消化系肿瘤的治疗提供了新的潜在治疗靶点。

敖建, 肖卫东, 南昌大学第一附属医院普外科 江西省南昌市 330006

敖建, 主要从事肝胆胰疾病的基础与临床研究。

江西省自然科学基金资助项目, No. 2010GZY0316

江西省教育厅科学技术研究基金资助项目, No. GJJ14018

作者贡献分布: 本综述由敖建完成; 肖卫东审校。

通讯作者: 肖卫东, 副主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院普外科。frankxwd@126.com

收稿日期: 2014-07-29 修回日期: 2014-09-10

接受日期: 2014-09-21 在线出版日期: 2014-11-18

Progresses in research of miR-148a in digestive system cancers

Jian Ao, Wei-Dong Xiao

Jian Ao, Wei-Dong Xiao, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Jiangxi Province, No. 2010GZY0316; and the Scientific Research Foundation of the Education Department of Jiangxi Province, No. GJJ14018

Correspondence to: Wei-Dong Xiao, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. frankxwd@126.com

Received: 2014-07-29 Revised: 2014-09-10

Accepted: 2014-09-21 Published online: 2014-11-18

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are a class of small non-protein-coding RNAs, which are often aberrantly expressed in the progression of various malignant tumors. Digestive system cancers are major causes of death all over the world. The finding of miRNAs provides a new direction for the diagnosis and therapy of digestive system cancers. Recent studies have demonstrated that miR-148a is aberrantly down-regulated in various digestive system cancers, including gastric cancer, hepatocellular cancer, pancreatic cancer and colorectal cancer. MiR-148a play a crucial role in the progression of these tumors as a tumor suppressor gene. This article will review the progress in research of miR-148a in digestive system cancers.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: miR-148a; Digestive system cancers

Ao J, Xiao WD. Progresses in research of miR-148a in digestive system cancers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(32): 4938-4942 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4938.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4938>

摘要

MicroRNAs(miRNAs)是一类非蛋白编码的短小RNA, 目前已证实在多种恶性肿瘤的发生和进展中都存在异常表达。消化系恶性肿瘤是目前全球主要的疾病致死原因之一。miRNAs的发现为消化系恶性肿瘤的诊断和治疗提供了新的方向。近年来许多研究表明, miR-148a在多种消化系恶性肿瘤如胃癌、肝癌、胰腺癌及结直肠癌等中都存在异常表达下调, 他以肿瘤抑制因子的身份在这些肿瘤的发生、发展中发挥重要作用。本文就miR-148a在消化系恶性肿瘤中的作用的研究进展作一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: miR-148a; 消化系恶性肿瘤

核心提示: miR-148a以肿瘤抑制因子的身份在多种消化系恶性肿瘤, 如胃癌、肝癌、胰腺癌及结直肠癌等中都存在异常表达下调, 上调miR-148a的表达有望从发病机制上达到有效抑癌作用, 为消化系恶性肿瘤的治疗提供了新的方向。

敖建, 肖卫东. miR-148a在消化系恶性肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4938-4942 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4938.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4938>

0 引言

MicroRNAs(miRNAs)是一类大小为19-25个核苷酸的非蛋白编码的微小RNA, 主要通过和靶信使RNA(mRNA)的3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)碱基配对的方式来执行对靶mRNA的切割或者翻译抑制功能, 抑制靶基因表达而起调控作用^[1]。越来越多的研究表明miR-

■同行评议者

刘宝瑞, 教授, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心

NAs参与了人体内许多重要的生理过程, 包括细胞分化、细胞增殖及细胞凋亡等, 更重要的是他与恶性肿瘤的发生发展也密切相关^[2,3]. miR-NAs在许多肿瘤中都存在异常表达, 他们在不同类型的肿瘤中分别发挥致癌基因或抑癌基因的作用^[4-7]. miR-148a是miR-148/152家族的成员之一, 基因定位于7p15.2, miR-148a成熟体由22个核苷酸组成, 含有一个8个核苷酸区域的“种子序列”. 近年来许多研究表明, miR-148a在多种恶性肿瘤中异常表达下调, 并通过作用于不同的靶基因对肿瘤细胞的活性、增殖、侵袭及转移等发挥调控作用^[8,9]. 本文就miR-148a在消化系恶性肿瘤中的研究进展作一综述.

1 miR-148a与胃癌

胃癌为消化系最常见的恶性肿瘤, 近年来研究发现, 异常表达的miRNAs在胃癌的发生发展过程中具有重要作用^[10-14]. 其中, miR-148a在大多数的胃癌组织和胃癌细胞株中表达均存在显著下调^[15-20]. Zhu等^[21]研究认为, miR-148a的表达下调与DNA甲基转移酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)有关, DNMT1可以甲基化miR-148a的启动子区域使其失活, 从而使得miR-148a在胃癌中表达明显降低, miR-148a的表达水平与DNMT1的表达成负相关性. miR-148a表达的下调与胃癌的发生、癌肿的大小、肿瘤分期、淋巴结转移及临床预后密切相关^[15,20]. miR-148a能够通过介导DNMT1依赖的甲基化来调节胃癌组织及细胞内RUNT相关转录因子3(runt-related transcription factor 3, RUNX3)的表达^[22], 而RUNX3的甲基化与胃癌的组织学类型及分化程度有关^[23]. miR-148a在III/IV期胃癌中的表达水平比I/II期更低, 这表明miR-148a低表达与胃癌的进展有关^[20].

另一方面, 目前已有研究证实上调miR-148a的表达可以抑制胃癌侵袭和转移. Sakamoto等^[15]研究显示, miR-148a可通过直接靶向MMP7而发挥抑制胃癌细胞侵袭的作用. 高表达的miR-148a还可以直接结合至Rho相关蛋白激酶1(Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 1, ROCK1)的3'-UTR端从而降低ROCK1的mRNA和蛋白水平, 继而抑制GC细胞的迁移和侵袭, 阻止体内淋巴结和肺转移的形成^[20]. 不论是转染上调miR-148a基因表达, 还是敲除DNMT1基因, 或是加用DNA甲基化抑制剂作用后, 胃癌细胞内RUNX3的mRNA及蛋白水平则均上升^[22],

RUNX3的增加又能够通过上调TIMP1的水平使MMP9失活, 继而阻止胃癌细胞的转移^[24]. Wang等^[18]研究认为, SMAD2基因也是miR-148a直接的作用靶点之一, 高表达的miR-148a抑制胃癌代谢和上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)很可能就是通过靶向SMAD2实现的. 此外, 胃癌中miR-148a可通过靶向DNMT1基因抑制其甲基化而发挥某些抑癌效应^[21].

2 miR-148a与胰腺癌

在胰腺癌的研究中, Bloomston等^[25]采用基因芯片技术检测了65份胰腺癌组织及癌旁正常胰腺组织和42份慢性胰腺炎组织中miRNAs的表达情况, 结果发现miR-148a在胰腺癌组织中异常表达下调. Szafranska等^[26,27]的研究也发现在胰腺癌组织和多种胰腺癌细胞株中miR-148a表达明显下调. 在胰腺癌中miR-148a低表达导致DNMT1对抑癌基因过度甲基化从而促进了癌肿的发展^[25,28]. Hanoun等^[29]研究认为胰腺癌和胰腺导管内上皮肿瘤组织中miR-148a低表达与其基因编码区的高甲基化状态有关, 同时指出miR-148a及其甲基化检测可以成为对胰腺癌和慢性胰腺炎鉴别诊断的辅助标志.

Liffers等^[30]报道胰腺癌细胞miR-148a表达比正常胰腺导管细胞下调4倍, 同时他们在体外实验中发现, miR-148a能直接靶向结合CDC25B的3'-UTR, miR-148a高表达能有效下调胰腺癌细胞中CDC25B的蛋白表达. CDC25B可以在G₂/M期激活细胞周期依赖蛋白激酶/细胞周期蛋白B复合体(cyclin-dependent protein kinases/cyclinB, CDK/cyclinB)而启动细胞的有丝分裂, 在胰腺癌组织中CDC25B呈高表达^[31,32]. 因此上调miR-148a能够通过抑制CDC25B的蛋白表达而抑制癌细胞的生长并阻碍癌细胞集落的形成. 然而, 最近Delpu等^[33]的研究结果显示, 上调胰腺癌细胞株的miR-148a表达水平后, 癌细胞的增殖以及对化疗的敏感性并没有显著改变, 并且调节上皮肿瘤细胞和/或肿瘤微环境中的miR-148a表达都不能阻碍癌细胞的生长. 因此, 靶向miR-148a对胰腺癌的治疗作用仍有待进一步研究.

3 miR-148a与肝癌

大量研究表明, 包括miR-148a在内的某些特定的miRNAs的表达失调与肝癌细胞的临床病理特点, 如转移、复发和预后密切相关^[34,35]. miR-148a在肝癌组织和肝癌细胞株内表达显著下

■研发前沿

研究确定miR-148a在消化系恶性肿瘤中的具体作用机制, 以miR-148a为靶点, 特异性上调miR-148a在消化系恶性肿瘤细胞内的表达, 阻断其对机体靶基因的修饰介导来抑制肿瘤的发生发展具有一定的可行性, 但仍需进一步研究探索.

■相关报道

据研究报道, miR-148a的表达下调与DNA甲基转移酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)有关, DNMT1能够甲基化miR-148a的启动子区域使其失活, miR-148a在消化系肿瘤中表达明显降低使其对DNMT1基因的靶向抑制作用也减弱, DNMT1表达的上调增加了多种抑癌基因的甲基化修饰, 进而促进了肿瘤的发生.

■创新盘点

本文总结了大量文献,分别介绍了miR-148a在胃癌、胰腺癌、肝癌以及结直肠癌的发病及抑制肿瘤生长中的突出作用,内容较为全面。

调^[36-38]。Gailhouse等^[36]发现miR-148a通过调节DNMT1促进肝脏内成熟肝细胞特异性表型的生成,在肝细胞分化中发挥重要作用。在胆管细胞型肝癌中,白介素(interleukin, IL)-6能够通过介导miR-148a和miR-152的表达来调节DNMT1的活性和甲基化依赖性肿瘤抑制基因的表达^[39]。另外一方面,miR-148a与DNMT1之间相互形成负反馈调节回路。在肝癌细胞株内,miR-148a启动子的CpG岛被DNMT1甲基化而表达下调,使用DNMT抑制剂5-杂氮-2'-脱氧胞苷(5-aza-2-dC)处理细胞后,miR-148a的水平则明显上调^[38]。

miR-148a表达下调诱发了肝癌的发生。Yan等^[40]的研究表明,低分化肝癌组织中miR-148a表达水平低于高分化肝癌组织,miR-148a的过度表达能够阻断EMT过程,降低肝癌干细胞的生物标志物CD90和CD44的表达。乙型肝炎病毒相关肝癌中,与肿瘤发生密切相关的乙型肝炎病毒X蛋白能够抑制p53介导的miR-148a活化而降低其表达水平而促进肝癌的发生^[41]。此外,miR-148a表达降低还能靶向降低泛素特异性蛋白酶4(ubiquitin specific protease 4, USP4)表达而促进肿瘤细胞的迁移和增殖^[37]。

miR-148a表达上调在抑制肝癌的增殖、转移和复发中也发挥着重要作用。miR-148a过度表达能够通过阻滞细胞周期显著抑制肝癌细胞的增殖,但对癌细胞凋亡并没有影响^[38]。miR-148a通过阻滞EMT和肝癌细胞获得肿瘤干细胞样细胞(stem-like cancer cells, CSCs)属性的而抑制肝癌细胞的转移,在该过程中,miR-148a靶向抑制Wnt信号通路来实现的^[38]。miR-148a还可以通过靶向Met/Snail信号通路可抑制肝癌细胞的EMT和转移,miR-148a可降低HPIP的表达,引起AKT和ERK信号抑制,随后通过AKT/ERK/FOXO4/ATF5信号通路而抑制mTOR水平而抑制肝癌细胞生长、EMT、侵袭和转移发挥抑癌作用^[42]。

4 miR-148a与结直肠癌

结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)在目前癌症致死疾病中排名第2位,他也是全球病死率排名第4的疾病。研究发现,miR-148a在结肠癌组织和癌细胞株中的表达显著低于正常的癌旁正常组织^[43]。结直肠癌细胞中的转录因子MYB能够作用于miR-148a基因的转录因子结合位点2(transcription factor binding site 2, TFBS-2)而直接抑制miR-148a的转录表达^[44]。Takahashi等^[45]在一项临床研究中从可能与CRC相关的21种miRNAs

中筛选出了miR-148a,发现他在大多数的进展期CRC患者肿瘤组织中表达明显下调,并且发现在III期和IV期CRC中miR-148a低表达与无病生存期短、治疗反应差和总存活率低有关。在CRC中,miR-148a还与肿瘤pT分期有关^[43]。此外,研究发现miR-148a的靶基因之一的*DNMT1*与CRC患者的发病也密切相关,他能够维持CRC细胞获得CSCs样属性^[46]。Kalimutho等^[47]研究认为,miR-148a的表观遗传沉默与CRC的预后差有关,miR-148a的异常甲基化能够作为CRC疾病进展的有效随访标志物。Tsai等^[48]最新研究发现在早期与非早期的复发型II、III期CRC患者中,miR-148a表达均出现异常水平,因此,CRC患者的miR-148a血清水平还可作为CRC进行根治切除术后早期复发的生物学标志物。Zhang等^[44]发现,miR-148a在CRC细胞中可发挥细胞凋亡激活因子的作用,触发癌细胞早期凋亡,在CRC细胞中,miR-148a不仅可以在转录后直接结合于Bcl-2的3'-UTR沉默Bcl-2的表达,也可以先抑制miR-148a的另一靶点PXR的表达后间接降低Bcl-2的表达,Bcl-2表达的降低继而激活细胞色素Caspase9-Caspase3-PARP固有凋亡通路而诱发癌细胞凋亡发挥抗癌作用。

5 结论

MiR-148a通过作用于不同的基因靶点和信号通路来抑制消化系统肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,在消化系统恶性肿瘤的发生发展中具有重要作用。以miR-148a为治疗靶点,特异性上调miR-148a的表达有望成为一种新的有效的治疗方法。同时,miR-148a也可作为一种消化系统恶性肿瘤的诊断及判断预后的生物学标志物。但miR-148a在消化系统恶性肿瘤中异常表达及其抑癌作用的机制仍有待深入研究。

6 参考文献

- 1 Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004; 431: 350-355 [PMID: 15372042]
- 2 Iorio MV, Croce CM. microRNA involvement in human cancer. *Carcinogenesis* 2012; 33: 1126-1133 [PMID: 22491715 DOI: 10.1093/carcin/bgs140]
- 3 Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer. *Nature* 2012; 482: 347-355 [PMID: 22337054 DOI: 10.1038/nature10888]
- 4 Di Leva G, Croce CM. Roles of small RNAs in tumor formation. *Trends Mol Med* 2010; 16: 257-267 [PMID: 20493775 DOI: 10.1016/j.molmed.2010.04.001]
- 5 Ichikawa D, Komatsu S, Konishi H, Otsuji E. Circulating microRNA in digestive tract cancers. *Gastroenterology* 2012; 142: 1074-1078.e1 [PMID: 22433392]
- 6 Song S, Ajani JA. The role of microRNAs in cancers

- of the upper gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 109-118 [PMID: 23165235 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.210]
- 7 Leidner RS, Li L, Thompson CL. Dampening enthusiasm for circulating microRNA in breast cancer. *PLoS One* 2013; 8: e57841 [PMID: 23472110 DOI: 10.1371/journal.pone.0057841]
 - 8 Xu Q, Jiang Y, Yin Y, Li Q, He J, Jing Y, Qi YT, Xu Q, Li W, Lu B, Peiper SS, Jiang BH, Liu LZ. A regulatory circuit of miR-148a/152 and DNMT1 in modulating cell transformation and tumor angiogenesis through IGF-IR and IRS1. *J Mol Cell Biol* 2013; 5: 3-13 [PMID: 22935141 DOI: 10.1093/jmcb/mjs049]
 - 9 Aprelikova O, Palla J, Hibler B, Yu X, Greer YE, Yi M, Stephens R, Maxwell GL, Jazaeri A, Risinger JL, Rubin JS, Niederhuber J. Silencing of miR-148a in cancer-associated fibroblasts results in WNT10B-mediated stimulation of tumor cell motility. *Oncogene* 2013; 32: 3246-3253 [PMID: 22890324 DOI: 10.1038/onc.2012.351]
 - 10 Zhang J, Zhang XH, Wang CX, Liu B, Fan XS, Wen JJ, Shi QL, Zhou XJ. Dysregulation of microRNA biosynthesis enzyme Dicer plays an important role in gastric cancer progression. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 1702-1707 [PMID: 24817967]
 - 11 Kim JG, Kim TO, Bae JH, Shim JW, Kang MJ, Yang K, Ting AH, Yi JM. Epigenetically regulated MIR941 and MIR1247 target gastric cancer cell growth and migration. *Epigenetics* 2014; 9: 1018-1030 [PMID: 24785261 DOI: 10.4161/epi.29007]
 - 12 Wu WK, Lee CW, Cho CH, Fan D, Wu K, Yu J, Sung JJ. MicroRNA dysregulation in gastric cancer: a new player enters the game. *Oncogene* 2010; 29: 5761-5771 [PMID: 20802530 DOI: 10.1038/onc.2010.352]
 - 13 Kogo R, Mimori K, Tanaka F, Komune S, Mori M. Clinical significance of miR-146a in gastric cancer cases. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4277-4284 [PMID: 21632853 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2866]
 - 14 Ueda T, Volinia S, Okumura H, Shimizu M, Taccioli C, Rossi S, Alder H, Liu CG, Oue N, Yasui W, Yoshida K, Sasaki H, Nomura S, Seto Y, Kaminishi M, Calin GA, Croce CM. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 136-146 [PMID: 20022810]
 - 15 Sakamoto N, Naito Y, Oue N, Sentani K, Uraoka N, Zarni Oo H, Yanagihara K, Aoyagi K, Sasaki H, Yasui W. MicroRNA-148a is downregulated in gastric cancer, targets MMP7, and indicates tumor invasiveness and poor prognosis. *Cancer Sci* 2014; 105: 236-243 [PMID: 24283384 DOI: 10.1111/cas.12330]
 - 16 Chen Z, Saad R, Jia P, Peng D, Zhu S, Washington MK, Zhao Z, Xu Z, El-Rifai W. Gastric adenocarcinoma has a unique microRNA signature not present in esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 2013; 119: 1985-1993 [PMID: 23456798 DOI: 10.1002/cncr.28002]
 - 17 Zheng G, Xiong Y, Xu W, Wang Y, Chen F, Wang Z, Yan Z. A two-microRNA signature as a potential biomarker for early gastric cancer. *Oncol Lett* 2014; 7: 679-684 [PMID: 24527072]
 - 18 Wang SH, Li X, Zhou LS, Cao ZW, Shi C, Zhou CZ, Wen YG, Shen Y, Li JK. microRNA-148a suppresses human gastric cancer cell metastasis by reversing epithelial-to-mesenchymal transition. *Tumour Biol* 2013; 34: 3705-3712 [PMID: 23873106 DOI: 10.1007/s13277-013-0954-1]
 - 19 Tseng CW, Lin CC, Chen CN, Huang HC, Juan HF. Integrative network analysis reveals active microRNAs and their functions in gastric cancer. *BMC Syst Biol* 2011; 5: 99 [PMID: 21703006 DOI: 10.1186/1752-0509-5-99]
 - 20 Zheng B, Liang L, Wang C, Huang S, Cao X, Zha R, Liu L, Jia D, Tian Q, Wu J, Ye Y, Wang Q, Long Z, Zhou Y, Du C, He X, Shi Y. MicroRNA-148a suppresses tumor cell invasion and metastasis by downregulating ROCK1 in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 7574-7583 [PMID: 21994419 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1714]
 - 21 Zhu A, Xia J, Zuo J, Jin S, Zhou H, Yao L, Huang H, Han Z. MicroRNA-148a is silenced by hypermethylation and interacts with DNA methyltransferase 1 in gastric cancer. *Med Oncol* 2012; 29: 2701-2709 [PMID: 22167392 DOI: 10.1007/s12032-011-0134-3]
 - 22 Zuo J, Xia J, Ju F, Yan J, Zhu A, Jin S, Shan T, Zhou H. MicroRNA-148a can regulate runt-related transcription factor 3 gene expression via modulation of DNA methyltransferase 1 in gastric cancer. *Mol Cells* 2013; 35: 313-319 [PMID: 23549984 DOI: 10.1007/s10059-013-2314-9]
 - 23 Fan XY, Hu XL, Han TM, Wang NN, Zhu YM, Hu W, Ma ZH, Zhang CJ, Xu X, Ye ZY, Han CM, Pan WS. Association between RUNX3 promoter methylation and gastric cancer: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 92 [PMID: 21867527 DOI: 10.1186/1471-230X-11-92]
 - 24 Chen Y, Wei X, Guo C, Jin H, Han Z, Han Y, Qiao T, Wu K, Fan D. Runx3 suppresses gastric cancer metastasis through inactivation of MMP9 by upregulation of TIMP-1. *Int J Cancer* 2011; 129: 1586-1598 [PMID: 21128246 DOI: 10.1002/ijc.25831]
 - 25 Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F, Volinia S, Alder H, Hagan JP, Liu CG, Bhatt D, Taccioli C, Croce CM. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *JAMA* 2007; 297: 1901-1908 [PMID: 17473300]
 - 26 Szafranska AE, Davison TS, John J, Cannon T, Sipos B, Maghnouj A, Labourier E, Hahn SA. MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2007; 26: 4442-4452 [PMID: 17237814]
 - 27 Szafranska AE, Doleshal M, Edmunds HS, Gordon S, Luttges J, Munding JB, Barth RJ, Gutmann EJ, Suriawinata AA, Marc Pipas J, Tannapfel A, Korc M, Hahn SA, Labourier E, Tsongalis GJ. Analysis of microRNAs in pancreatic fine-needle aspirates can classify benign and malignant tissues. *Clin Chem* 2008; 54: 1716-1724 [PMID: 18719196 DOI: 10.1373/clinchem.2008.109603]
 - 28 Mees ST, Schleicher C, Mardin WA, Senninger N, Colombo-Benkmann M, Haier J. Analyzing miRNAs in ductal adenocarcinomas of the pancreas. *J Surg Res* 2011; 169: 241-246 [PMID: 20080250 DOI: 10.1016/j.jss.2009.10.005]
 - 29 Hanoun N, Delpu Y, Suriawinata AA, Bournet B, Bureau C, Selves J, Tsongalis GJ, Dufresne M, Buscail L, Cordelier P, Torrisani J. The silencing of microRNA 148a production by DNA hypermethylation is an early event in pancreatic carcinogenesis. *Clin Chem* 2010; 56: 1107-1118 [PMID: 20431052 DOI: 10.1373/clinchem.2010.144709]

应用要点

本文全面总结阐述了近几年来 miR-148a在消化系恶性肿瘤中的研究进展, 为靶向 miR-148a治疗消化系恶性肿瘤提供了坚实的理论依据, 有望为消化系恶性肿瘤的诊治带来新的突破。

■同行评价

本文具有一定指导意义。

- 30 Liffers ST, Munding JB, Vogt M, Kuhlmann JD, Verdoodt B, Nambiar S, Maghnouj A, Mirmohammadsadeh A, Hahn SA, Tannapfel A. MicroRNA-148a is down-regulated in human pancreatic ductal adenocarcinomas and regulates cell survival by targeting CDC25B. *Lab Invest* 2011; 91: 1472-1479 [PMID: 21709669 DOI: 10.1038/labinvest.2011.99]
- 31 Lindqvist A, Källström H, Lundgren A, Barsoum E, Rosenthal CK. Cdc25B cooperates with Cdc25A to induce mitosis but has a unique role in activating cyclin B1-Cdk1 at the centrosome. *J Cell Biol* 2005; 171: 35-45 [PMID: 16216921]
- 32 Guo J, Kleeff J, Li J, Ding J, Hammer J, Zhao Y, Giese T, Korc M, Büchler MW, Friess H. Expression and functional significance of CDC25B in human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2004; 23: 71-81 [PMID: 14712212]
- 33 Delpu Y, Lulka H, Sicard F, Saint-Laurent N, Lopez F, Hanoun N, Buscail L, Cordelier P, Torrisani J. The rescue of miR-148a expression in pancreatic cancer: an inappropriate therapeutic tool. *PLoS One* 2013; 8: e55513 [PMID: 23383211 DOI: 10.1371/journal.pone.0055513]
- 34 Ladeiro Y, Couchy G, Balabaud C, Bioulac-Sage P, Pelletier L, Rebouissou S, Zucman-Rossi J. MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations. *Hepatology* 2008; 47: 1955-1963 [PMID: 18433021 DOI: 10.1002/hep.22256]
- 35 Mott JL. MicroRNAs involved in tumor suppressor and oncogene pathways: implications for hepatobiliary neoplasia. *Hepatology* 2009; 50: 630-637 [PMID: 19585622 DOI: 10.1002/hep.23010]
- 36 Gailhouste L, Gomez-Santos L, Hagiwara K, Hatada I, Kitagawa N, Kawaharada K, Thirion M, Kosaka N, Takahashi RU, Shibata T, Miyajima A, Ochiya T. miR-148a plays a pivotal role in the liver by promoting the hepatospecific phenotype and suppressing the invasiveness of transformed cells. *Hepatology* 2013; 58: 1153-1165 [PMID: 23532995 DOI: 10.1002/hep.26422]
- 37 Heo MJ, Kim YM, Koo JH, Yang YM, An J, Lee SK, Lee SJ, Kim KM, Park JW, Kim SG. microRNA-148a dysregulation discriminates poor prognosis of hepatocellular carcinoma in association with USP4 overexpression. *Oncotarget* 2014; 5: 2792-2806 [PMID: 24798342]
- 38 Long XR, He Y, Huang C, Li J. MicroRNA-148a is silenced by hypermethylation and interacts with DNA methyltransferase 1 in hepatocellular carcinogenesis. *Int J Oncol* 2014; 44: 1915-1922 [PMID: 24714841 DOI: 10.3892/ijo.2014.2373]
- 39 Braconi C, Huang N, Patel T. MicroRNA-dependent regulation of DNA methyltransferase-1 and tumor suppressor gene expression by interleukin-6 in human malignant cholangiocytes. *Hepatology* 2010; 51: 881-890 [PMID: 20146264 DOI: 10.1002/hep.23381]
- 40 Yan H, Dong X, Zhong X, Ye J, Zhou Y, Yang X, Shen J, Zhang J. Inhibitions of epithelial to mesenchymal transition and cancer stem cells-like properties are involved in miR-148a-mediated anti-metastasis of hepatocellular carcinoma. *Mol Carcinog* 2014; 53: 960-969 [PMID: 23861222 DOI: 10.1002/mc.22064]
- 41 Xu X, Fan Z, Kang L, Han J, Jiang C, Zheng X, Zhu Z, Jiao H, Lin J, Jiang K, Ding L, Zhang H, Cheng L, Fu H, Song Y, Jiang Y, Liu J, Wang R, Du N, Ye Q. Hepatitis B virus X protein represses miRNA-148a to enhance tumorigenesis. *J Clin Invest* 2013; 123: 630-645 [PMID: 23321675 DOI: 10.1172/JCI64265]
- 42 Zhang JP, Zeng C, Xu L, Gong J, Fang JH, Zhuang SM. MicroRNA-148a suppresses the epithelial-mesenchymal transition and metastasis of hepatoma cells by targeting Met/Snail signaling. *Oncogene* 2014; 33: 4069-4076 [PMID: 24013226 DOI: 10.1038/onc.2013.369]
- 43 Chen Y, Song Y, Wang Z, Yue Z, Xu H, Xing C, Liu Z. Altered expression of MiR-148a and MiR-152 in gastrointestinal cancers and its clinical significance. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1170-1179 [PMID: 20422307 DOI: 10.1007/s11605-010-1202-2]
- 44 Zhang H, Li Y, Huang Q, Ren X, Hu H, Sheng H, Lai M. MiR-148a promotes apoptosis by targeting Bcl-2 in colorectal cancer. *Cell Death Differ* 2011; 18: 1702-1710 [PMID: 21455217 DOI: 10.1038/cdd.2011.28]
- 45 Takahashi M, Cuatrecasas M, Balaguer F, Hur K, Toiyama Y, Castells A, Boland CR, Goel A. The clinical significance of MiR-148a as a predictive biomarker in patients with advanced colorectal cancer. *PLoS One* 2012; 7: e46684 [PMID: 23056401 DOI: 10.1371/journal.pone.0046684]
- 46 Morita R, Hirohashi Y, Suzuki H, Takahashi A, Tamura Y, Kanaseki T, Asanuma H, Inoda S, Kon-do T, Hashino S, Hasegawa T, Tokino T, Toyota M, Asaka M, Torigoe T, Sato N. DNA methyltransferase 1 is essential for initiation of the colon cancers. *Exp Mol Pathol* 2013; 94: 322-329 [PMID: 23064049 DOI: 10.1016/j.yexmp.2012.10.004]
- 47 Kalimutho M, Di Cecilia S, Del Vecchio Blanco G, Roviello F, Sileri P, Cretella M, Formosa A, Corso G, Marrelli D, Pallone F, Federici G, Bernardini S. Epigenetically silenced miR-34b/c as a novel faecal-based screening marker for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011; 104: 1770-1778 [PMID: 21610744 DOI: 10.1038/bjc.2011.82]
- 48 Tsai HL, Yang IP, Huang CW, Ma CJ, Kuo CH, Lu CY, Juo SH, Wang JY. Clinical significance of microRNA-148a in patients with early relapse of stage II stage and III colorectal cancer after curative resection. *Transl Res* 2013; 162: 258-268 [PMID: 23933284 DOI: 10.1016/j.trsl.2013.07.009]

编辑 田滢 电编 闫晋利



右美托咪定预处理对脓毒血症SD大鼠急性肝脏损伤的影响

周雪玲, 高华, 王丹, 钟超, 钟涛, 秦静廷

周雪玲, 高华, 王丹, 钟超, 钟涛, 秦静廷, 桂林医学院附属医院
院儿科 广西壮族自治区桂林市 541000

周雪玲, 主治医师, 主要从事儿内科学疾病的诊断与治疗研究。

广西壮族自治区卫生厅自筹课题基金资助项目, No.

Z2013478

作者贡献分布: 此课题由周雪玲与秦静廷设计; 动物模型制作由
高华完成; 病理分析由王丹完成; 数据收集及分析由钟超与钟涛
完成。

通讯作者: 秦静廷, 副主任医师, 541000, 广西壮族自治区桂林市
乐群路15号, 桂林医学院附属医院儿科, 759174240@qq.com

电话: 0773-2823773

收稿日期: 2014-07-23 修回日期: 2014-09-03

接受日期: 2014-09-15 在线出版日期: 2014-11-18

Effect of pretreatment with dexmedetomidine on sepsis induced acute liver injury in rats

Xue-Ling Zhou, Hua Gao, Dan Wang, Chao Zhong,
Tao Zhong, Jing-Ting Qin

Xue-Ling Zhou, Hua Gao, Dan Wang, Chao Zhong,
Tao Zhong, Jing-Ting Qin, Department of Paediatrics, the
Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin
541000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Self-raised Research Fund of Guangxi
Zhuang Autonomous Region Health Department, No.
Z2013478

Correspondence to: Jing-Ting Qin, Associate Chief Physi-
cian, Department of Paediatrics, the Affiliated Hospital of
Guilin Medical University, 15 Lequn Road, Guilin 541000,
Guangxi Zhuang Autonomous Region,
China. 759174240@qq.com

Received: 2014-07-23 Revised: 2014-09-03

Accepted: 2014-09-15 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of pretreatment with dexmedetomidine (Dex) on the expression of interleukin-6 (IL-6) in liver tissue and serum contents of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in rats with sepsis-induced liver injury and the underlying mechanism.

METHODS: Twenty-four male SD rats were equally randomized into three groups: a sham operation group (S), a cecum ligation perforation group (CLP) and a Dex group (CLP + Dex). Sepsis-induced liver injury was induced by using classical cecal ligation. Dex (100 µg/kg) was injected intraperitoneally at a concentration of 10 µg/mL 30

min before surgery in the CLP + Dex group, while equal volume of 0.9% NaCl was injected in the S group and CLP group. Rats were killed 48 h after surgery, and blood was collected from the heart to determine serum levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), CRP, and PCT. Expression of IL-6 in the liver was evaluated by immunohistochemistry. Liver pathological morphology examination was also conducted.

RESULTS: CLP resulted in sepsis induced liver injury, and serum levels of AST, ALT, CRP, and PCT in the CLP group were significantly higher than those in the S group (168.32 U/L \pm 38.36 U/L vs 42.16 U/L \pm 16.52 U/L; 143.65 U/L \pm 38.45 U/L vs 38.64 U/L \pm 24.26 U/L; 81.46 mg/L \pm 26.58 mg/L vs 18.62 mg/L \pm 6.28 mg/L; 2.68 µg/L \pm 1.26 µg/L vs 0.28 µg/L \pm 0.14 µg/L, $P < 0.01$). IL-6 expression was enhanced significantly (65.87 \pm 13.28 vs 15.28 \pm 2.87, $P < 0.01$) and changes in liver ultrastructure were more severe in the CLP group compared with the S group. Compared with the CLP group, the Dex group had significantly lower serum levels of AST, ALT, CRP and PCT level (128.66 U/L \pm 48.38 U/L vs 168.32 U/L \pm 38.36 U/L; 106.32 U/L \pm 46.64 U/L vs 143.65 U/L \pm 38.45 U/L; 55.86 mg/L \pm 18.64 mg/L vs 81.46 mg/L \pm 26.58 mg/L; 1.85 µg/L \pm 0.42 µg/L vs 2.68 µg/L \pm 1.26 µg/L, $P < 0.05$), significantly reduced IL-6 expression (48.24 \pm 8.76 vs 65.87 \pm 13.28, $P < 0.05$), and milder ultrastructure changes.

CONCLUSION: Pretreatment with dexmedetomidine can reduce sepsis-induced liver damage possibly *via* mechanisms associated with regulating IL-6 levels.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver; Sepsis; Pretreatment; Interleukin-6; Dexmedetomidine

Zhou XL, Gao H, Wang D, Zhong C, Zhong T, Qin JT. Effect of pretreatment with dexmedetomidine on sepsis induced acute liver injury in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4943-4947 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4943.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.4943>

■背景资料

脓毒血症是可引起多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 是临床中面临的难题, 脓毒症所致肝脏损伤的影响机制目前还未明确。右美托咪啶是一种新型的高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 具有对重要脏器如心脏、大脑、肾脏及肺等的保护作用。本课题通过右美托咪啶预处理对脓毒症所致SD大鼠肝脏损伤的影响, 探讨其通过降低白介素-6(interleukin-6, IL-6)蛋白的水平而对肝脏产生保护的潜在机制。

■同行评议者

王蒙, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

■研发前沿

脓毒血症能引起MODS, 肝功能衰竭在MODS的顺序中排列第2位, 并且能诱发其他器官序列性的发生功能衰竭, 近来对脓毒血症导致MODS机制的研究有重要的临床意义。

摘要

目的: 探讨右美托咪定预处理对脓毒血症SD大鼠急性肝脏损伤中肝组织细胞白介素-6(interleukin-6, IL-6)表达及血C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)的影响, 明确其肝脏的保护机制。

方法: 24只♂SD大鼠随机分为3组: 假手术组(sham operation group)(S组)、脓毒血症组(cecum ligation perforation group)(CLP组)及右美托咪定预处理组[dexmedetomidine (Dex) group](CLP+Dex组)。采用经典的盲肠结扎穿孔法建立模型。术前30 min Dex组腹腔注射右美托咪定100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (右美托咪定浓度10 $\mu\text{g}/\text{mL}$); S组和CLP组腹腔注射等容量的0.9% NaCl。术后48 h心脏采血测定谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、CRP、PCT的含量; 免疫组织化学法检测肝脏中IL-6蛋白的表达变化, 并作病理形态学检查。

结果: CLP可致肝功能损伤, CLP组与S组相比, AST、ALT、CRP、PCT明显升高, 差异有统计学意义($168.32 \text{ U/L} \pm 38.36 \text{ U/L}$ vs $42.16 \text{ U/L} \pm 16.52 \text{ U/L}$; $143.65 \text{ U/L} \pm 38.45 \text{ U/L}$ vs $38.64 \text{ U/L} \pm 24.26 \text{ U/L}$; $81.46 \text{ mg/L} \pm 26.58 \text{ mg/L}$ vs $18.62 \text{ mg/L} \pm 6.28 \text{ mg/L}$; $2.68 \text{ } \mu\text{g/L} \pm 1.26 \text{ } \mu\text{g/L}$ vs $0.28 \text{ } \mu\text{g/L} \pm 0.14 \text{ } \mu\text{g/L}$, $P < 0.01$); IL-6蛋白表达升高, 差异有统计学意义(65.87 ± 13.28 vs 15.28 ± 2.87 , $P < 0.01$); 显微结构显示较S组加重。与CLP组相比, CLP+Dex组AST、ALT、CRP、PCT浓度降低, 差异有统计学意义($128.66 \text{ U/L} \pm 48.38 \text{ U/L}$ vs $168.32 \text{ U/L} \pm 38.36 \text{ U/L}$; $106.32 \text{ U/L} \pm 46.64 \text{ U/L}$ vs $143.65 \text{ U/L} \pm 38.45 \text{ U/L}$; $55.86 \text{ mg/L} \pm 18.64 \text{ mg/L}$ vs $81.46 \text{ mg/L} \pm 26.58 \text{ mg/L}$; $1.85 \text{ } \mu\text{g/L} \pm 0.42 \text{ } \mu\text{g/L}$ vs $2.68 \text{ } \mu\text{g/L} \pm 1.26 \text{ } \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$); IL-6表达明显降低(48.24 ± 8.76 vs 65.87 ± 13.28 , $P < 0.05$); 显微结构较CLP组减轻。

结论: 右美托咪定预处理能通过降低IL-6蛋白的表达水平, 从而减轻脓毒血症所致的肝脏损伤。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝脏; 脓毒血症; 预处理; 白介素-6; 右美托咪定

核心提示: 右美托咪定预处理的脓毒血症SD大鼠可以通过下调白介素-6(interleukin-6)蛋白的表达,

发挥抗炎作用而对脓毒血症所致急性肝脏损伤起到保护作用, 但其保护机制尚局限在动物实验阶段, 因此, 研究脓毒血症后处理措施及有效应用于临床的治疗将是我们医务工作者努力的方向。

周雪玲, 高华, 王丹, 钟超, 钟涛, 秦静廷. 右美托咪定预处理对脓毒血症SD大鼠急性肝脏损伤的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4943-4947 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4943.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.4943>

0 引言

脓毒血症是指病原微生物入侵机体后所致的全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 可引起多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 是临床中面临的难题^[1]。右美托咪定是一种新型的高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 不仅具有镇静、镇痛、抗焦虑和改善手术期间的心血管稳定性, 还具有对重要脏器如心脏、大脑、肾脏、肝脏及肺等的保护作用^[2-5]。我们观察右美托咪定预处理对脓毒症所致SD大鼠肝脏损伤的影响, 探讨右美托咪定预处理通过降低白介素-6(interleukin-6, IL-6)蛋白的水平而对肝脏产生保护的机制。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂SD大鼠24只, 体质量 $250 \text{ g} \pm 30 \text{ g}$, 由桂林医学院实验动物中心提供。随机分成3组: 假手术组(sham operation group)(S组)、脓毒血症组(cecum ligation perforation group)(CLP组)及右美托咪定预处理组[dexmedetomidine(Dex) group](CLP+Dex组), 每组8只。所用抗体购自Santa公司。

1.2 方法

1.2.1 模型复制及药物处理: 术前实验大鼠术前12 h禁食、禁水, 乙醚吸入麻醉。取腹部正中切口进入腹腔, 将肠道推向一侧, 找到盲肠。采用经典的CLP方法复制大鼠脓毒症模型^[6]。游离肠系膜和盲肠, 以4-0丝线环形结扎盲肠根部, 用18号针头在结扎端贯通穿刺一次, 挤出粪便少许, 还纳肠段, 依次缝合腹膜和皮肤。对照组仅做剖腹、分离盲肠远端、关腹手术。术后大鼠腹腔注射生理盐水2 mL, 补充术中丢失的液体量。连续观察24 h, 整个实验过程于 22°C - 25°C 的环境下进行, 术后让大鼠自由饮水。CLP+Dex组术前30 min Dex组腹腔注射右美托咪定100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (右

■相关报道

Iskander等的研究表明肝功能衰竭在MODS的顺序中排列第2位, 并且能诱发其他器官序列性的发生功能衰竭。Pereira等研究表明IL-6蛋白可促进脓毒症的进展。Sezer等发现右美托咪定对肝组织有保护作用。

表 1 各组AST、ALT、CRP、PCT含量的变化 (mean ± SD)

分组	AST(U/L)	ALT(U/L)	CRP(mg/L)	PCT(μg/L)
S组	42.16 ± 16.52 ^b	38.64 ± 24.26 ^b	18.62 ± 6.28 ^b	0.28 ± 0.14 ^b
CLP组	168.32 ± 38.36	143.65 ± 38.45	81.46 ± 26.58	2.68 ± 1.26
CLP+Dex组	128.66 ± 48.38 ^a	106.32 ± 46.64 ^a	55.86 ± 18.64 ^a	1.85 ± 0.42 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs CLP组. S组: 假手术组; CLP组: 脓毒血症组; CLP+Dex组: 右美托咪定预处理组. AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; CRP: C-反应蛋白; PCT: 降钙素原.

美托咪定浓度10 μg/mL); S组和CLP组腹腔注射等容量的0.9%NaCl.

1.2.2 标本采集: 48 h后处死大鼠. 从大鼠心脏抽血, 离心保存, 由桂林医学院附属医院检验科协助检测谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)含量. 无菌条件下取部分肝脏组织置40 g/L甲醛溶液固定, 进行免疫组织化学IL-6相关分析及显微镜观察肝脏显微结构改变.

1.2.3 检测指标及方法: (1)肝脏组织切片HE染色及显微结构观察: 全部标本经40 g/L甲醛固定, 梯度脱水, 浸蜡, 包埋, 5 μm连续切片、烤干、脱蜡、HE染色、透明和封片; (2)肝脏IL-6蛋白表达: 制备肝组织切片, 片厚度为3 μm, 免疫组织化学染色采用二步法, 染色步骤按试剂盒说明书进行操作. 细胞核呈棕黄色者为阳性细胞. 采用显微图像分析系统(Olympus AX70/Cool-snapfx加etaMorph)图像处理分析仪检测, 每组在高倍镜下(×400)随机选择6个视野, 测出IL-6蛋白表达的平均吸光度(A)值.

统计学处理 数据采用SPSS13.0统计软件处理, 实验数据以mean ± SD表示, 均数用方差分析中的多个样本均数的两两检验. $P < 0.05$ 被视为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组AST、ALT、CRP、PCT含量的变化 CLP可致肝功能损伤, CLP组与S组相比, AST、ALT、CRP、PCT明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与CLP组相比, CLP+Dex组AST、ALT、CRP、PCT浓度降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

2.2 免疫组织化学结果 采用显微图像分析系统测量S、CLP、CLP+Dex 3组IL-6蛋白的A值. 与S组(15.28 ± 2.87)相比, CLP组IL-6蛋白的表达

明显升高(65.87 ± 13.28), 差异具有统计学意义($P < 0.01$); 而CLP+Dex组(48.24 ± 8.76)与CLP组(65.87 ± 13.28)相比, IL-6蛋白表达呈现减低的变化趋势, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). HE染色的结果也具有与此相同的趋势(图1).

2.3 肝脏显微结构改变 CLP组与S组相比, SD大鼠肝细胞肿胀、水样变性, 少数出现点状坏死, 肝组织出现炎性细胞浸润明显增多. 而CLP+Dex组与CLP组相比, 肝组织炎性细胞浸润明显减轻(图2).

3 讨论

脓毒血症是机体被致病菌感染, 释放毒素进入血液, 从而激活内皮细胞等机体防御系统, 释放大量细胞因子、血小板活化因子、内皮素、花生四烯酸代谢产物、补体成分等进入全身血液循环, 引发的全身炎症反应综合征, 在神经调节的参与下, 引起多系统器官功能衰竭(multiple system organ failure, MSOF)^[7]. 在Iskander等^[8]的研究中, 肝功能衰竭在MSOF的顺序中排列第2位, 并且能诱发其他器官序列性的发生功能衰竭. 在本实验中, CLP组中肝功能损害的特异性指标AST、ALT较S组明显升高(168.32 U/L ± 38.36 U/L vs 42.16 U/L ± 16.52 U/L; 143.65 U/L ± 38.45 U/L vs 38.64 U/L ± 24.26 U/L), 差异有统计学意义, 也表明脓毒血症时肝脏功能出现明显损害. 非特异性炎症指标PCT、CRP已广泛用于判断感染状态, 研究结果显示PCT、CRP与脓毒血症的致死率密切相关, 并且可能与这些指标在病情进展中浓度的增幅关系密切, 目前PCT、CRP被认为是评估感染程度的重要检测指标^[9,10]. 在本实验中也显示在CLP组中PCT、CRP的含量比较S组明显升高(2.68 μg/L ± 1.26 μg/L vs 0.28 μg/L ± 0.14 μg/L; 81.46 mg/L ± 26.58 mg/L vs 18.62 mg/L ± 6.28 mg/L), 差异有统计学意义.

IL-6是由212个氨基酸组成的多功能糖蛋

■创新盘点

右美托咪定预处理的脓毒血症SD大鼠可以通过下调IL-6蛋白的表达, 发挥抗炎作用而对脓毒血症所致急性肝脏损伤起到保护作用.

■应用要点

明确脓毒血症对肝脏甚至多系统器官的损伤机制能为临床中的治疗提供新的途径.

■名词解释

脓毒血症: 指病原微生物入侵机体后所致的全身性炎症反应综合征。

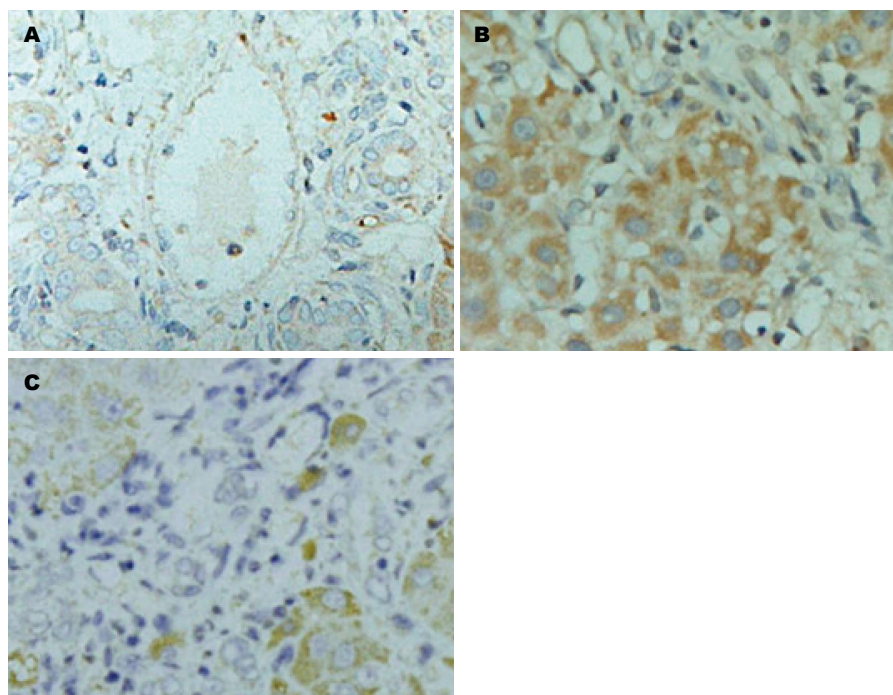


图 1 IL-6蛋白在肝脏组织中的表达(HE × 400). A: 假手术组肝组织IL-6蛋白表达弱阳性; B: 脓毒血症组肝组织IL-6蛋白表达强阳性; C: 右美托咪定预处理组肝组织IL-6蛋白表达阳性. IL: 白介素.

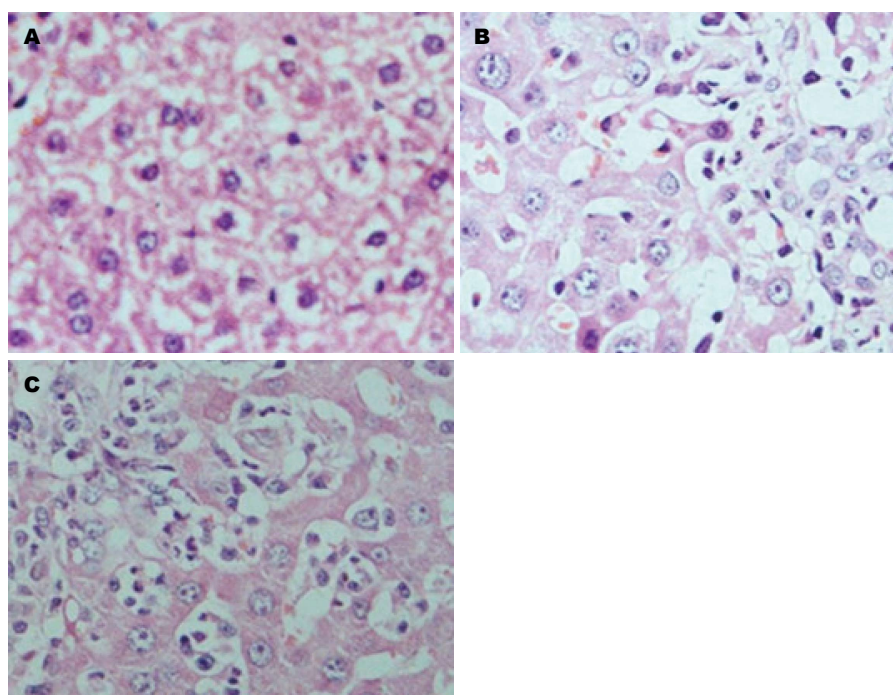


图 2 肝脏显微组织结构变化(HE × 400). A: 假手术组肝细胞肿胀、水样变性; B: 脓毒血症组肝细胞出现点状坏死; C: 右美托咪定预处理组肝细胞出现炎症细胞浸润.

白, 机体受炎症刺激后可诱导炎症反应, 导致免疫功能失调. IL-6蛋白在急性感染期水平显著升高, 感染控制后下降, 恢复期降至正常水平. 脓毒血症的病理过程中IL-6蛋白可促进脓毒症的进展^[11]. 在本实验中, CLP组中IL-6蛋白在肝脏中的

表达比S组明显增强, 也和既往报道相类似^[12].

右美托咪啶是一种新型的高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 可以产生剂量依赖性的镇静、镇痛和抗焦虑作用. 除此以外, 右美托咪啶的其他临床作用也广受关注^[13]. 近年来Sezer等^[14]

发现右美托咪啉对肝组织有保护作用, 实验表明在脓毒血症小鼠中使用右美托咪啉可减轻肝窦淤血及肝门炎症, 其原因可能是右美托咪啉可减少脓毒症时单核细胞和巨噬细胞产生的细胞因子, 从而减轻肝脏的损伤^[15]。本实验也发现经右美托咪啉预处理的脓毒血症SD大鼠中IL-6蛋白的表达下调, 显微镜观察肝组织中炎性细胞浸润明显减轻。

总之, 右美托咪啉预处理的脓毒血症SD大鼠可以通过下调IL-6蛋白的表达, 发挥抗炎作用而对脓毒血症所致急性肝脏损伤起到保护作用, 但其保护机制尚局限在动物实验阶段, 而且预处理往往不可预知, 因此, 研究脓毒血症后处理措施及有效应用于临床的治疗将是我们医务工作者努力的方向。

4 参考文献

- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228 [PMID: 23361625 DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8]
- Menda F, Köner O, Sayin M, Türe H, Imer P, Aykaç B. Dexmedetomidine as an adjunct to anesthetic induction to attenuate hemodynamic response to endotracheal intubation in patients undergoing fast-track CABG. *Ann Card Anaesth* 2010; 13: 16-21 [PMID: 20075530 DOI: 10.4103/0971-9784.58829]
- Sanders RD, Sun P, Patel S, Li M, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 710-716 [PMID: 20003127 DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.02177]
- Kocoglu H, Ozturk H, Ozturk H, Yilmaz F, Gulcu N. Effect of dexmedetomidine on ischemia-reperfusion injury in rat kidney: a histopathologic study. *Ren Fail* 2009; 31: 70-74 [PMID: 19142813 DOI: 10.1080/08860220802546487]
- Yang CH, Tsai PS, Wang TY, Huang CJ. Dexmedetomidine-ketamine combination mitigates acute lung injury in haemorrhagic shock rats. *Resuscitation* 2009; 80: 1204-1210 [PMID: 19608326 DOI: 10.1016/j.resuscitation.2009.06.017]
- Medina E. Murine model of polymicrobial septic peritonitis using cecal ligation and puncture (CLP). *Methods Mol Biol* 2010; 602: 411-415 [PMID: 20012411 DOI: 10.1007/978-1-60761-058-8_23]
- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010; 14: R15 [PMID: 20144219 DOI: 10.1186/cc8872]
- Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Stepien D, Valentine C, Remick DG. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol Rev* 2013; 93: 1247-1288 [PMID: 23899564 DOI: 10.1152/physrev.00037.2012]
- Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2011; 26: 54-64 [PMID: 20646905 DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.04.011]
- Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Alila S, Väisänen S, Pulkki K, Kolho E, Ruokonen E. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2010; 14: R205 [PMID: 21078153 DOI: 10.1186/cc9327]
- Pereira LH, Machado JR, Olegário JG, Rocha LP, Silva MV, Guimarães CS, Reis MA, Castellano LR, Ramalho FS, Corrêa RR. Interleukin-6 and C-reactive protein are overexpressed in the liver of perinatal deaths diagnosed with fetal inflammatory response syndrome. *Dis Markers* 2014; 2014: 252780 [PMID: 24659848 DOI: 10.1155/2014/252780]
- Kocabaş E, Sarıkçıoğlu A, Aksaray N, Seydaoğlu G, Seyhun Y, Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 2007; 49: 7-20 [PMID: 17479639]
- 丁佳, 皋源, 杭燕南. 右美托咪啉对脏器的保护作用. *实用医学杂志* 2011; 27: 538-540
- Sezer A, Memiş D, Usta U, Süt N. The effect of dexmedetomidine on liver histopathology in a rat sepsis model: an experimental pilot study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010; 16: 108-112 [PMID: 20517762]
- Mantz J, Josserand J, Hamada S. Dexmedetomidine: new insights. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 3-6 [PMID: 20881501 DOI: 10.1097/EJA.0b013e32833e266d]

■同行评价

本文科研性强, 有继续延伸的可能。

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



外周血T细胞亚群与大鼠原位肝移植排斥反应的关系

林拥华, 江 艺, 章宝燕, 李新丰, 洪本祖, 王 伟

■背景资料

自1963年Starzl教授成功施行第一例人类肝脏移植以来, 肝移植已成为终末期肝病及急性肝功能衰竭的有效治疗手段。然而, 术后排斥反应仍然是影响受体生存的一大障碍。同种异体移植排斥反应本质上是对白细胞抗原不相容而引起的, 依赖于T淋巴细胞为主的免疫反应。T细胞可分为多个亚型, 分泌不同细胞因子, 在免疫反应过程中发挥不同作用。因此, 检测肝移植受体外周血T淋巴细胞亚群及其分泌的细胞因子水平的变化, 可以监测移植后排斥反应的发生。

林拥华, 李新丰, 洪本祖, 王伟, 福建医科大学附属第二医院普通外科 福建省泉州市 362000

江艺, 中国人民解放军南京军区福州总医院肝胆外科 福建省福州市 350025

章宝燕, 泉州市第一医院药剂科 福建省泉州市 362000

林拥华, 主治医师, 主要从事肝脏疾病研究。

作者贡献分布: 此课题由林拥华与江艺设计; 动物模型制作、流式细胞检测及ELISA检测由林拥华、章宝燕、李新丰及洪本祖操作完成; 病理分析由王伟完成; 本论文写作由林拥华与江艺完成。

通讯作者: 林拥华, 主治医师, 362000, 福建省泉州市鲤城区中山北路34号, 福建医科大学附属第二医院普通外科。

fjqzlinyonghua@163.com

电话: 0595-22780153

收稿日期: 2014-08-18 修回日期: 2014-09-16

接受日期: 2014-10-02 在线出版日期: 2014-11-18

Relationship between T-lymphocyte subsets in peripheral blood and acute rejection after liver transplantation in rats

Yong-Hua Lin, Yi Jiang, Bao-Yan Zhang, Xin-Feng Li, Ben-Zu Hong, Wei Wang

Yong-Hua Lin, Xin-Feng Li, Ben-Zu Hong, Wei Wang, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

Yi Jiang, Department of Hepatobiliary Surgery, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Bao-Yan Zhang, Department of Pharmacy, the First Hospital of Quanzhou, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

Correspondence to: Yong-Hua Lin, Attending Physician, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, 34 Zhongshan North Road, Licheng District, Quanzhou 362000, Fujian Province, China. fjqzlinyonghua@163.com

Received: 2014-08-18 Revised: 2014-09-16

Accepted: 2014-10-02 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To investigate the changes of CD4⁺/CD8⁺ T-lymphocyte subsets in peripheral blood in rats after liver transplantation, and to evaluate their effect on acute rejection.

METHODS: Inbred DA and Lewis rats were randomly divided into three groups: a liver isograft group (group I: Lewis → Lewis, $n = 12$), a liver

allograft group (A group: DA → Lewis, $n = 12$), and a sham-operated group (group C: Lewis rats, $n = 12$). Modified "two-cuff technique" was used to perform rat orthotopic liver transplantation. Survival rates at 1 and 2 wk were computed. Histological changes of graft and the changes of CD4⁺/CD8⁺ T-lymphocyte subsets in peripheral blood after transplantation were examined by HE staining and flow cytometry, respectively.

RESULTS: One-week survival rates in group I and group A were 100% and 41.7%, respectively. Two-week survival rates were 75% and 8.3%, respectively ($P < 0.05$). Group A showed severe acute graft rejection 7 d after transplantation, but this did not occur in group I. The percentage of CD4⁺ T cells was significantly higher in group A than in group I and group C ($P < 0.05$). The percentage of CD8⁺ T cells was significantly lower in group I than in group A ($P < 0.05$). The ratio of CD4⁺/CD8⁺ T cells was significantly higher in group A than in group I and group C ($P < 0.05$). Serum levels of interferon- γ (IFN- γ) were markedly increased in group A, but decreased in groups I and C, while interleukin-10 (IL-10) showed an opposite trend.

CONCLUSION: The changes of CD4⁺/CD8⁺ T-lymphocyte subsets in peripheral blood are closely related to rejection and tolerance after rat liver transplantation. CD4⁺ T cell proliferative activity and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ T cells induce acute rejection, and CD8⁺ T cell reduction may be one of the mechanisms of immune tolerance.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver transplantation; Acute rejection; T-lymphocyte subsets

Lin YH, Jiang Y, Zhang BY, Li XF, Hong BZ, Wang W. Relationship between T-lymphocyte subsets in peripheral blood and acute rejection after liver transplantation in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4948-4953
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4948.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4948>

■同行评议者

吕凌, 副教授, 江苏省人民医院肝胆外科

摘要

目的: 观察大鼠肝移植术后外周血CD4⁺/CD8⁺ T细胞亚群比例的变化, 探讨其与移植后免疫排斥反应的关系。

方法: 近郊系大鼠随机分为同基因肝移植组I组(Isograft组: Lewis→Lewis), 异基因肝移植组A组(Allograft组: DA→Lewis), 每组12对大鼠, 另设12只假手术Lewis大鼠作为正常对照(C组)。假手术组仅打开腹腔后即缝合, 大鼠原位肝移植模型的建立采用改良“二袖套法”。观察术后1、2 wk存活率, 移植肝病理组织学改变和受体外周血CD4⁺/CD8⁺ T细胞亚群比例的变化。病理检查采用HE染色, 外周血CD4⁺/CD8⁺ T细胞亚群比例的变化采用流式细胞术检测。

结果: I组和A组1 wk存活率分别是100.0%和41.7%, 2 wk存活率分别是75%和8.3% ($P<0.05$)。术后7 d, A组移植肝均呈现严重急性排斥反应表现, 而I组移植肝未发现明显急性排斥反应改变。术后7 d流式细胞术检测结果显示: A组外周血CD4⁺ T细胞亚群比例最高, 与I组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); CD8⁺ T细胞亚群比例3组中I组最低, I组与C组、A组比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$); CD4⁺/CD8⁺ T细胞比值A组最高, A组与I、C组比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。A组外周血中 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)水平最高、白介素-10(interleukin-10, IL-10)水平最低, 与I、C组比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

结论: 外周血CD4⁺/CD8⁺ T细胞亚群的动态平衡与大鼠肝移植免疫排斥反应及免疫耐受的发生均密切相关, CD4⁺ T细胞增殖活跃及CD4⁺/CD8⁺ T细胞比值升高诱发急性排斥反应, CD8⁺ T细胞分化减少可能是免疫耐受发生的机制之一。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝移植; 急性排斥反应; T淋巴细胞

核心提示: 肝移植急性排斥反应发生时, CD4⁺ T细胞增殖活跃, 比例升高; CD8⁺ T细胞比例降低, 两者比值失调。细胞因子 γ -干扰素(interferon- γ)和白介素-10(interleukin-10)可能在这个过程中发挥一定作用。动态检测患者外周血T细胞亚群的比例变化及其分泌的细胞因子的改变, 可预测急性排斥的发生及程度。

亚群与大鼠原位肝移植排斥反应的关系. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4948–4953 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4948.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4948>

0 引言

肝移植已成为终末期肝病及急性肝功能衰竭的有效治疗方法, 然而术后排斥反应仍然是影响受者生存的一大障碍^[1], 因此早期识别移植肝排斥反应的发生显得尤为重要。临床器官移植排斥反应本质上是由于供受体之间人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)不相容, 从而引起依赖于T淋巴细胞的免疫反应^[2]。研究已表明, 不同的CD4⁺ T细胞亚群与肾脏移植后慢性排斥反应及长期保持移植肾功能正常关系密切^[3]。T淋巴细胞在移植免疫过程中的作用, 是通过其不同亚群之间相互调节、相互制约实现的^[4]。因此, 在受体肝移植后免疫应答过程中, 外周血T淋巴细胞亚群及其分泌的各种细胞因子发生何种变化? 与排斥反应关系如何? 本研究旨在初步探明上述问题。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级♂DA、Lewis大鼠, 8-10周龄, 体重250-280 g, 受体体质量略大于供体; 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司[合格证: SCXK(沪)2007-0005]。ELISA试剂盒[大鼠 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)](上海西唐生物科技有限公司); FITC anti-rat CD3(1F4, IgM)及Isotype、FITC anti-rat CD8a(OX8, IgG1)及Isotype、FITC anti-rat CD4(OX38, IgG2a)及Isotype(Biolegend); Ficoll、Percoll淋巴细胞分离液(Pharmacia); 噻唑蓝(Amersco); RPMI 1640(GIBCO)。COULTER EPICS XL型流式细胞仪(Beckman Coulter, USA); BIO-RAD伯乐酶标仪(Bio-Rad Laboratories, USA)。FLOW-COUNT荧光微球(Beckman Coulter, USA)。

1.2 方法

1.2.1 模型的建立: Lewis或DA大鼠作为供体, DA大鼠作为受体, 采用Kamada“二袖套法”^[5], 并结合自身经验加以改良, 建立大鼠原位肝移植模型。

1.2.2 动物分组: 采用同期随机分配原则, DA、Lewis大鼠分别作为供受体, 分为3组, 每组12对大鼠, 即 $n = 12$ 。即同基因移植组I组(Isograft组:

■ 研究前沿

诱导器官移植术后受体产生免疫耐受, 是当前移植医学研究的热点。肝脏作为“免疫特惠器官”, 诱导免疫耐受更易实现。T淋巴细胞亚群动态平衡与器官移植排斥反应关系密切, 寻求调节受体体内T淋巴细胞亚群向有利于产生免疫耐受方向分化的有效方法或分子生物学技术是当前亟待解决的问题。

林拥华, 江艺, 章宝燕, 李新丰, 洪本祖, 王伟. 外周血T细胞

■相关报道

研究表明,骨髓移植中,受体 $CD4^{+}/CD8^{+}$ T比值上升预示急性排斥反应的发生;二者比值下降可能是诱导免疫耐受发生的原因之一。国内学者建立自发大鼠肝移植自发耐受模型,监测受体外周血T细胞亚群变化,亦观察到相似结果。

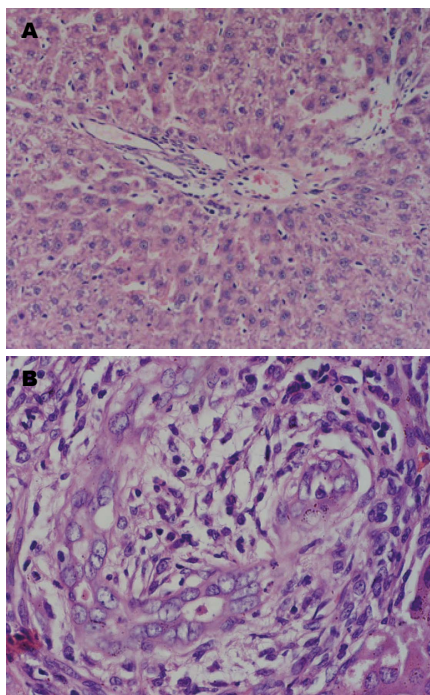


图1 不同基因组合大鼠肝移植模型术后7 d移植肝的病理学改变。A: I组(同基因移植组)术后7 d肝小叶汇管区少量淋巴细胞浸润,无明显排斥反应(HE × 200); B: A组(异基因移植组)术后7 d肝小叶汇管区严重破坏,大量淋巴细胞浸润,呈重度排斥反应改变(HE × 400)。

Lewis→Lewis), 异基因移植组A组(Allograft组: DA→Lewis), 以及假手术组(Control组, C组), C组仅打开腹腔后即缝合。

1.2.3 检测指标: 观察术后1、2 wk存活率, 移植肝组织学改变, 受体外周血 $CD4^{+}/CD8^{+}$ T细胞亚群比例的变化, 以及外周血细胞因子 $IFN-\gamma$ 、IL-10的表达情况。移植肝组织病理学改变采用HE染色检测; 外周血 $CD4^{+}/CD8^{+}$ T细胞亚群比例的变化采用流式细胞术检测; 细胞因子的检测采用ELISA法(参照试剂盒说明操作)。

统计学处理 量化的统计数据以 $mean \pm SD$ 表示, 采用SPSS11.0软件进行。组间均数比较采用单因素方差分析, 率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受体肝移植术后1 wk和2 wk的存活情况 I组和A组1 wk存活率分别是100.0%和41.7%, 2 wk存活率分别是75.0%和8.3%, 两者差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 病理学改变 光镜显示术后7 d, A组移植肝均呈现严重急性排斥反应, 表现为: 大量炎性细胞浸润汇管区, 并蔓延至周边肝组织, 可见肝细胞变性、坏死; 移植肝胆管炎症显著, 内

皮细胞坏死、崩解, 部分胆管消失; 中央静脉内皮下大量淋巴细胞浸润, 炎症累及邻近肝实质。而I组移植肝未发现明显急性排斥反应改变(图1)。

2.3 T淋巴细胞亚群比例及其比值 术后7 d流式细胞术检测结果显示: A、I、C组外周血 $CD4^{+}$ T细胞亚群分别为 $45.35\% \pm 3.13\%$ 、 $34.55\% \pm 2.09\%$ 和 $34.15\% \pm 2.89\%$, A组与I组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(图2)。CD8⁺ T细胞亚群分别为 $25.10\% \pm 3.06\%$ 、 $21.10\% \pm 3.20\%$ 、 $24.30\% \pm 2.48\%$, I组与A组、C组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)(图3)。CD4⁺/CD8⁺ T细胞分别为 1.81 ± 0.20 、 1.61 ± 0.07 、 1.41 ± 0.15 , A组与I组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), A组与C组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(图4)。提示同种异基因大鼠肝移植术后, CD4⁺ T细胞的比例随着排斥反应的加重而升高, CD8⁺ T细胞比例改变情况则相反, 两者比值升高。

2.4 细胞因子 $IFN-\gamma$ 、IL-10水平检测 术后7 d ELISA法检测结果显示: A、I、C组外周血 $IFN-\gamma$ 分别为: $617.63 \text{ ng/mL} \pm 14.40 \text{ ng/mL}$ 、 $142.71 \text{ ng/mL} \pm 18.73 \text{ ng/mL}$ 、 $82.69 \text{ ng/mL} \pm 5.10 \text{ ng/mL}$, A组与I组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); A、I、C组外周血IL-10分别为: $60.49 \text{ pg/mL} \pm 2.06 \text{ pg/mL}$ 、 $72.22 \text{ pg/mL} \pm 3.52 \text{ pg/mL}$ 、 $114.93 \text{ pg/mL} \pm 9.19 \text{ pg/mL}$, A组与I组比较差异有显著统计学意义($P < 0.01$)。提示在发生重度排斥反应时, 分泌IL-10的CD8⁺ T(Th2)细胞功能下降。

3 讨论

研究显示, 近交系大鼠肝移植模型是理想的大鼠肝移植急性排斥反应模型, 其具有排斥反应典型、稳定、可重复性好的特点, 排斥反应呈进行性加重, 一般发生于术后5-7 d^[6,7]。本研究采用近交系DA→Lewis大鼠建立同种异基因(A组)肝移植模型, 可产生稳定的移植肝急性排斥反应, 所有受体移植后7 d病理显示移植肝均呈重度排斥反应, 术后14 d大部分受体已死亡。而同种同基因(I组)移植肝病理检测未发现明显急性排斥反应改变, 大部分受体术后14 d仍存活。近交系大鼠之间, 具有不完全匹配的MHC基因, 其所编码的抗原不同, 供受体移植后, 供体内抗原激活受体内免疫系统, 诱导一系列免疫反应发生, 包括T细胞活化、增殖、分泌各种不同细胞因子, B细胞成熟并产生抗体, 单核吞噬细胞、树突状细胞等抗原递呈细胞的趋化、成熟、递

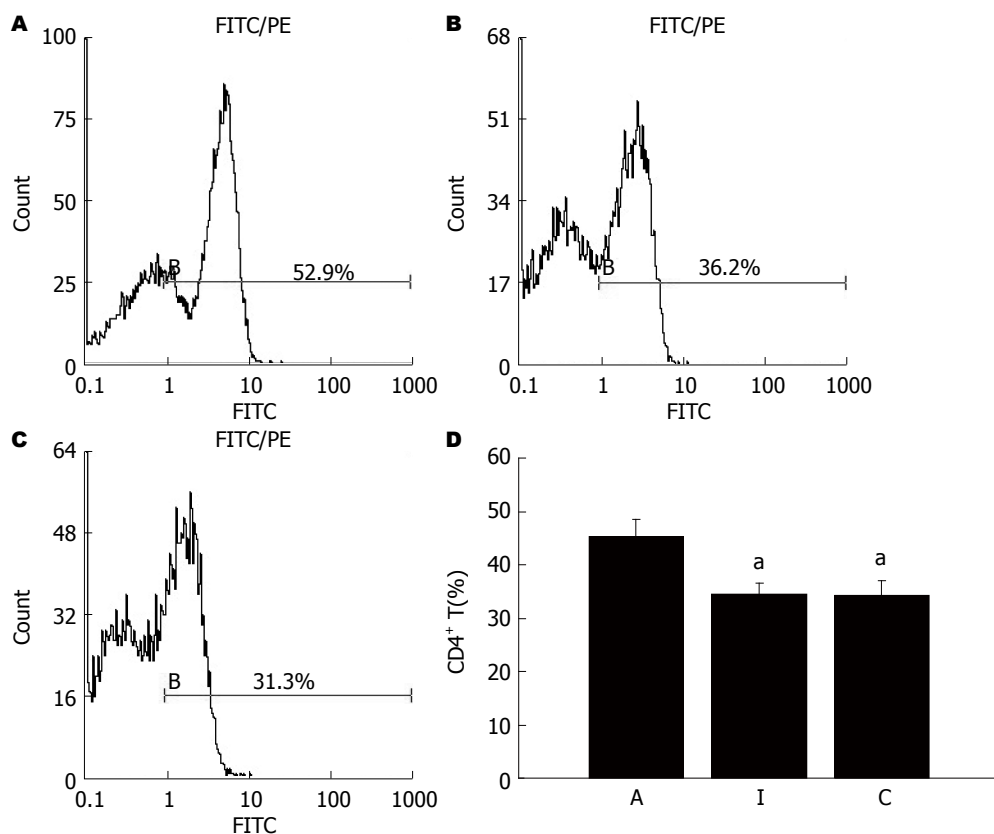


图 2 各组外周血CD4⁺ T细胞比例比较. A: 异基因移植组; B: 同基因移植组; C: 假手术组; D: 3组外周血CD4⁺ T细胞比例(A: 异基因移植组; I: 同基因移植组; C: 假手术组. ^a $P < 0.05$ vs A组).

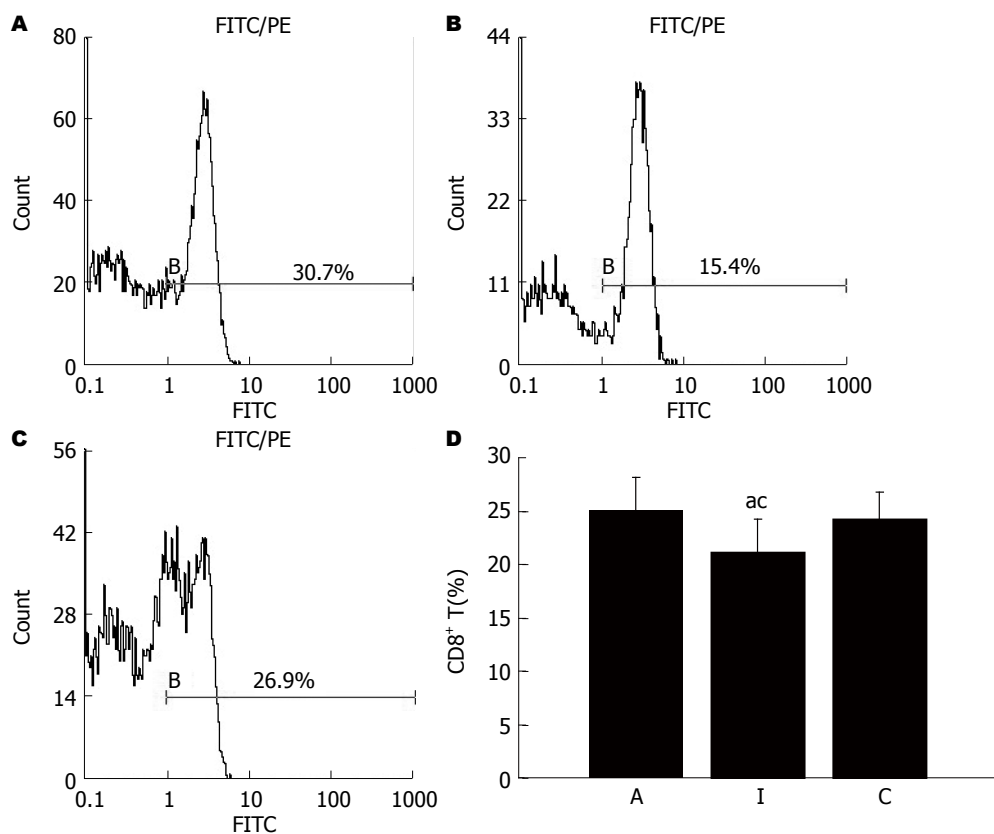


图 3 各组外周血CD8⁺ T细胞比例比较. A: 异基因移植组; B: 同基因移植组; C: 假手术组; D: 3组外周血CD8⁺ T细胞比例(A: 异基因移植组; I: 同基因移植组; C: 假手术组. ^a $P < 0.05$ vs A组; ^c $P < 0.05$ vs C组).

■创新盘点

本研究采用近交系大鼠DA、Lewis建立肝移植模型,排斥反应典型、稳定、可重复性好,采用的模型更加接近肝移植排斥反应的真实情况.应用流式细胞技术、ELISA法,监测T细胞亚群的比例,同时监测以其为主要分泌来源的细胞因子的变化,结合其病理表现,研究方法多样,结果更加有说服力.

■应用要点

近交系大鼠DA、Lewis肝移植模型可作为肝移植急性排斥反应经典的动物模型,可以广泛应用。检测受体外周血T细胞亚群的比例变化及其分泌的细胞因子的改变作为预测急性排斥反应发生的指标时,应与病理结合,排除肝脏缺血再灌注损伤对结果的干扰。

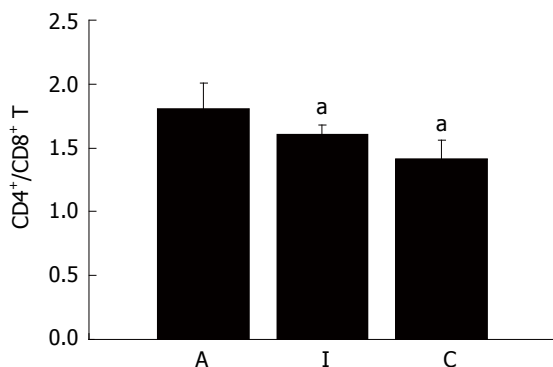


图4 各组CD4⁺/CD8⁺ T细胞比值比较。A: 异基因移植组; I: 同基因移植组; C: 假手术组。* $P < 0.05$ vs A组。

呈抗原等,从而促进急性排斥反应的发生^[8]。

T淋巴细胞介导的免疫反应是器官移植排斥反应的主要机制^[2]。研究表明,机体内正常免疫应答维持的原因之一,是通过T淋巴细胞亚群比例之间保持动态平衡来实现的。不同亚群T细胞占外周血T淋巴细胞总数的比例是相对稳定的:CD4⁺ T淋巴细胞约占外周血CD3⁺ T淋巴细胞总数的65%,CD8⁺ T淋巴细胞约占35%;正常状态下,二者之间的比值介于1.7-2.0之间,比值下降时常提示机体的免疫功能受损或缺陷^[9,10]。研究发现,器官移植免疫排斥反应过程中,CD4⁺/CD8⁺ T比值上升与急性排斥反应有关;二者比值下降可能是诱导免疫耐受发生的原因之一^[11,12]。本研究显示,术后7 d,异基因移植组(A组)CD4⁺ T细胞比例最高,同基因移植组(I组)与对照组(C组)差别不大;A组CD4⁺ T细胞与CD8⁺ T细胞比值最大,发生重度排斥反应,两者一致。T细胞还通过分泌不同的细胞因子来发挥其免疫调节作用。主要有两类细胞Th1(CD4⁺)和Th2(CD8⁺)。由Th1细胞分泌的细胞因子主要包括IL-2、IFN- γ 、肿瘤坏死因子 β ,参与细胞免疫的发生发展;由Th2细胞分泌的细胞因子主要包括IL-4、5、6、10、13,参与B淋巴细胞的激活过程,介导体液免疫。Th1细胞和Th2细胞通过分泌不同细胞因子在T细胞的增殖过程中相互抑制:其中,IFN- γ 可抑制Th2细胞的分化和功能,IL-10可抑制Th1细胞的分化和功能,从而在维持机体T细胞比例稳定过程中发挥一定作用^[13-15]。本研究结果显示,术后7 d,异基因移植组(A组)IFN- γ 水平最高、IL-10水平最低,同基因移植组(I组)与对照组(C组)差别不大,说明排斥反应发生时,Th1细胞分化活跃,证实了Th1细胞在排斥反应中的作用。应该说明的是,随着分子生物学技术的发

展,越来越多的特殊类型的T细胞亚型被发现在器官移植免疫过程中发挥着重要作用。如浦立勇等^[16]研究发现,CD4⁺CD25⁺调节性T细胞可以明显减轻大鼠肝脏移植的急性排斥反应,延长生存期。体内尚有其他免疫细胞参与分泌各种活性细胞因子。这些都值得我们更广泛深入的研究。然而,目前临床上CD4⁺与CD8⁺ T细胞的检测技术无疑是最成熟而简便易行的。

总之,移植肝急性排斥反应发生时,CD4⁺ T细胞增生活跃,并通过分泌IFN- γ ,抑制CD8⁺ T细胞的分化及分泌功能,从而导致CD4⁺/CD8⁺ T细胞比值升高;而CD8⁺ T细胞分化减少可能是诱导免疫耐受发生的机制之一。临床实践中,检测患者外周血T细胞亚群的比例变化及由其分泌的细胞因子的改变,可预测急性排斥的发生及程度,并成为治疗的策略之一。

4 参考文献

- 1 Bilezikci B, Demirhan B, Kocbiyik A, Arat Z, Haberal M. Relevant histopathologic findings that distinguish acute cellular rejection from cholangitis in hepatic allograft biopsy specimens. *Transplant Proc* 2008; 40: 248-250 [PMID: 18261599]
- 2 Adams D. Mechanisms of liver allograft rejection in man. *Clin Sci (Lond)* 1990; 78: 343-350 [PMID: 2160351]
- 3 Giaretta F, Bussolino S, Beltramo S, Fop F, Rossetti M, Messina M, Cantaluppi V, Ranghino A, Basso E, Camussi G, Segoloni GP, Biancone L. Different regulatory and cytotoxic CD4⁺ T lymphocyte profiles in renal transplants with antibody-mediated chronic rejection or long-term good graft function. *Transpl Immunol* 2013; 28: 48-56 [PMID: 23178518 DOI: 10.1016/j.trim.2012.11.003]
- 4 Wang YL, Tang ZQ, Gao W, Jiang Y, Zhang XH, Peng L. Influence of Th1, Th2, and Th3 cytokines during the early phase after liver transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 3024-3025 [PMID: 14697968 DOI: 10.1016/j.transproceed.2003.10.007]
- 5 Kamada N, Calne RY. A surgical experience with five hundred thirty liver transplants in the rat. *Surgery* 1983; 93: 64-69 [PMID: 6336859]
- 6 姜明山, 韩德恩. 不同品系大鼠之间原位肝移植的实验观察. *中华实验外科杂志* 2004; 21: 428-429
- 7 Cordoba SP, Wang C, Williams R, Li J, Smit L, Sharland A, Allen R, McCaughan G, Bishop A. Gene array analysis of a rat model of liver transplant tolerance identifies increased complement C3 and the STAT-1/IRF-1 pathway during tolerance induction. *Liver Transpl* 2006; 12: 636-643 [PMID: 16555329 DOI: 10.1002/lt.20637]
- 8 Gerlach UA, Vogt K, Schlickeiser S, Meisel C, Streitz M, Kunkel D, Appelt C, Ahrlich S, Lachmann N, Neuhaus P, Pascher A, Sawitzki B. Elevation of CD4⁺ differentiated memory T cells is associated with acute cellular and antibody-mediated rejection after liver transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 1512-1520 [PMID: 23619734 DOI: 10.1097/TP.0b013e318290de18]

- 9 Ji SM, Li LS, Sun QQ, Chen JS, Sha GZ, Liu ZH. Immunoregulation of thymosin alpha 1 treatment of cytomegalovirus infection accompanied with acute respiratory distress syndrome after renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 115-119 [PMID: 17275486 DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.10.005]
- 10 金伯泉. 白细胞分化抗原的应用. 细胞和分子免疫学. 第2版. 北京: 科学出版社. 2001: 29-31
- 11 Bradley JA, Bolton EM, Pettigrew G. Monitoring T cell alloreactivity after organ transplantation. *Clin Exp Immunol* 2005; 142: 229-232 [PMID: 16232208 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02943.x]
- 12 尤鹏, 刘玉兰, 陈国栋. 大鼠肝移植自发免疫耐受模型T淋巴细胞亚群的变化. 中华肝病杂志 2005; 13: 698-699
- 13 Minguela A, Torío A, Marín L, Sánchez-Bueno F, García-Alonso AM, Ontañón J, Parrilla P, Alvarez-López MR. Implication of Th1, Th2, and Th3 cytokines in liver graft acceptance. *Transplant Proc* 1999; 31: 519-520 [PMID: 10083217 DOI: 10.1016/S0041-1345(98)02110-1]
- 14 Yang JS, Xu LY, Xiao BG, Hedlund G, Link H. Lactinimod (ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF-beta in Lewis rats. *J Neuroimmunol* 2004; 156: 3-9 [PMID: 15465591 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2004.02.016]
- 15 Li B, Tian L, Diao Y, Li X, Zhao L, Wang X. Exogenous IL-10 induces corneal transplantation immune tolerance by a mechanism associated with the altered Th1/Th2 cytokine ratio and the increased expression of TGF-β. *Mol Med Rep* 2014; 9: 2245-2250 [PMID: 24676597 DOI: 10.3892/mmr.2014.2073]
- 16 浦立勇, 李相成, 王学浩, 张峰, 姚爱华, 俞悦, 吕凌, 李国强. CD4+CD25调节性T细胞回输对大鼠肝移植急性排斥反应的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 261-266

■同行评价

本文选题有一定的价值, 设计合理, 研究结果较为丰富, 结论可靠.

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

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

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

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

胃和食道早癌及癌前病变的内镜下黏膜切除术及黏膜下剥离术的临床疗效

梅雪灿, 孙斌, 许建明, 孔德润

■背景资料

胃食道肿瘤是我国仅次于肺癌的常见的肿瘤, 胃食道早癌的诊断较困难, 但随着染色内镜、超声内镜、放大内镜及窄带成像技术的发展, 其诊治率得到很大提高。内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)及内镜下黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)展现了其极大的应用价值及范围。本文主要就两者的疗效、安全性及术后随访进行分析。

梅雪灿, 孙斌, 许建明, 孔德润, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省合肥市 237000

梅雪灿, 在读硕士, 主要从事早癌内镜治疗的研究。

作者贡献分布: 本研究由梅雪灿、孙斌及许建明完成; 孔德润负责审核。

通讯作者: 孔德润, 主任医师, 237000, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院消化内科。

kongderun168@163.com

电话: 0551-62922262

收稿日期: 2014-08-06 修回日期: 2014-09-19

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-18

Clinical effects of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric and esophageal cancer and precancerous lesions

Xue-Can Mei, Bin Sun, Jian-Ming Xu, De-Run Kong

Xue-Can Mei, Bin Sun, Jian-Ming Xu, De-Run Kong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 237000, Anhui Province, China

Correspondence to: De-Run Kong, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 237000, Anhui Province, China. kongderun168@163.com

Received: 2014-08-06 Revised: 2014-09-19

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To evaluate the feasibility, safety and efficacy of endoscopic mucosal resection (EMR) vs endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric and esophageal cancer and precancerous lesions.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 93 patients with early gastric/esophageal cancer or precancerous lesions who were endoscopically and pathologically diagnosed and managed by ESD or EMR at our hospital from March 2011 to June 2014. The patients were divided into either an ESD group (61 patients) or an EMR group (32 patients). The operative time,

size of the lesion, en bloc resection rate, surgical complications and postoperative recurrence were compared for the two groups to evaluate their feasibility, safety and efficacy.

RESULTS: There was no significant difference in age or lesion size between the two groups. The en bloc rate was significantly higher in the ESD group than in the EMR resection (91.8% vs 56.3%, $P < 0.05$). There are five cases of bleeding in the ESD group and one in the EMR group, and no delayed bleeding occurred in either group. There was only one case of perforation, which occurred in the ESD group. During the 3-42-month postoperative follow-up, there was no recurrence in the ESD group, but four cases of recurrence occurred in the EMR group.

CONCLUSION: Compared with EMR for early gastric and esophageal cancer and precancerous lesions, ESD shows considerable advantages regarding en bloc resection rate and local recurrence, although there is no significant difference in bleeding or perforation.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stomach; Esophagus; Early cancer; Precancerous lesions; Endoscopic mucosal resection; Endoscopic submucosal dissection

Mei XC, Sun B, Xu JM, Kong DR. Clinical effects of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric and esophageal cancer and precancerous lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4954-4959 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4954.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4954>

摘要

目的: 了解内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)及内镜下黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)对胃和食道早癌及癌前病变可行性、安全性及疗效。

■同行评议者

喻春钊, 教授, 主任医师, 南京医科大学第二附属医院普通外科九区

方法: 2011-03/2014-06行胃镜及病理活检诊断为胃和食道早癌及癌前病变或术后病理明确, 行内镜下治疗患者共93例, 分为ESD治疗组($n = 61$)和EMR治疗组($n = 32$). 通过手术时间、病变的大小、整片切除率及手术并发症和术后复发情况, 对两者进行比较。

结果: 两组的年龄、病变大小无统计学差异。ESD组时间明显大于EMR组。ESD组的整片切除率大于EMR组。ESD组有5例术中出血, EMR组有1例术中出血, 均无迟发性出血。ESD组有1例穿孔, EMR组无穿孔。两组出血及穿孔均无明显差异($P > 0.05$)。术后随访3-42 mo, ESD组0例复发(0.0%), EMR组4例复发(12.5%), 两组均无死亡病例。

结论: ESD有更高的整片切除率及长期随访中有更低的复发率。两组出血及穿孔并发症无显著差异, 且均在可控制范围内。在条件容许条件下, 优先选择ESD。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃; 食道; 早癌; 癌前病变; 内镜下黏膜切除术; 内镜下黏膜下剥离术

核心提示: 2011-03/2014-06行胃镜及病理活检诊断为胃和食道早癌及癌前病变或术后病理明确, 行内镜下治疗患者共93例, 分为内镜下黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗组($n = 61$)和内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)治疗组($n = 32$)。通过手术时间、病变的大小、整片切除率、及手术并发症和术后复发情况, 对两者进行比较。了解EMR及ESD对胃和食道早癌及癌前病变可行性、安全性及疗效。

梅雪灿, 孙斌, 许建明, 孔德润. 胃和食道早癌及癌前病变的内镜下黏膜切除术及黏膜下剥离术的临床疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4954-4959 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4954.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.4954>

0 引言

胃食道肿瘤是我国仅次于肺癌的常见的肿瘤, 因胃食道癌早期常无明显症状, 早癌的诊断较困难。但随着染色内镜、超声内镜、放大内镜及窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)的发展, 上消化道早癌及癌前病变的诊治率得到很大提高, 尤其在日本胃癌的5年生存率可达90%^[1]。随着胃食道早癌的诊断率提高, 相较

于外科手术, 有花费少及术后生活治疗提高等优点, 内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)最先在日本使用, 被用于大片活检, 后来用于消化系癌前状态诊治。因EMR切除表浅, 且对于直径 > 2 mm的较大病灶时, EMR的整片切除率将会下降, 影响术后复发率。在此基础上内镜下黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)被应用, ESD在整片切除率高及术后复发率低等方面优于EMR, 但其对于手术者的技术熟练程度、手术时间、手术条件均有要求, 对于出血、穿孔等并发症的比较仍存在争议^[2,3]。本实验主要对两者的术后复发进行观察。

1 材料和方法

1.1 材料 2011-03/2014-06入住安徽医科大学第一附属医院, 行胃镜及病理检查或术后病理诊断为胃食道癌前病变及早癌明确, 符合内镜下治疗适应症, 自愿签署知情同意后行内镜下治疗的98例患者, 其中3例患者失访, 1例患者行ESD术后1 wk因心理因素行外科手术治疗, 1例患者因ESD术中见肌层受累行外科手术治疗, 共有93例患者(ESD 61例, EMR 32例)。93例患者中68例患者行超声内镜检查明确病灶局限于黏膜及黏膜下浅层, 肌层未被侵犯。22例行染色内镜、窄带呈像及放大内镜。ESD患者61例(病灶61个), 23个病灶位于食道, 38个病灶位于胃部; 其中男48例, 女13例; 年龄41-88岁, 平均年龄为58岁。EMR患者32例(病灶32个), 13个病灶位于食道, 19个病例位于胃部; 其中男19例, 女13例; 年龄39-73岁, 平均年龄为57岁。Olympus GIF-Q260J电子胃镜, EU-M2000内镜超声系统。

1.2 方法

1.2.1 术前准备及术中管理: (1)术前准备: 查血常规、止凝血时间、心电图等, 终止抗血小板聚集或抗凝药数日(5 d); 术前签署知情同意书; 治疗当日禁食; (2)术中管理: 气管插管, 全身静脉麻醉; 心电监护, 血氧饱和度检测。

1.2.2 操作: (1)确定病灶范围: 根据常规内镜结合染色内镜、放大内镜(图1A)及NBI(图1B)检查, 确定病灶范围; (2)标记: 距病灶边缘3-5 mm处行电凝标记(图1C); (3)黏膜下注射: 黏膜下多点注射甘油果糖+靛胭脂+0.01%肾上腺素, 使病灶充分抬举; (4)切除: EMR在充分抬举后, 可使用局部注射肾上腺素切除术、透明帽法或内镜下套扎法。透明帽法将专用圈套器至于透明帽

■研发前沿

为了降低内镜下黏膜切除术的操作难度及减少并发症的发生, 越来越多的手术工具及手术方式被使用, 如IT刀、KF刀、Hook刀、多角度弯曲双通道内镜和小探头超声标记等。对于食道肿瘤及胃贲门食道交界处肿瘤, 内镜下隧道技术也被引用。相信在不久的将来, 越来越多的工具及手术方式会涌现出来。

■ 相关报道

韩国的Chung等通过长时间大样本的资料回顾分析,阐述了内镜下治疗相较于外科治疗的优势。日本的Ishihara等也对于ESD和EMR及透明帽内镜下黏膜切除术,对于<5 mm、5-10 mm、10-15 mm、>15 mm的病灶的整片切除率进行比较。显示ESD组整片切除率高的明显优势。日本的Wen等对于内镜下黏膜分片切除术的术后复发危险因素进行分析,其中分片的数目增加、病变的深度增加,边缘及垂直面仍存在病变,将会导致术后复发率增大。Park和Lian的分别的2篇Meta分析对ESD及EMR的术后并发症进行对比,ESD的穿孔率高于EMR,但大多在内科保守治疗中可好转,二次手术几率小。

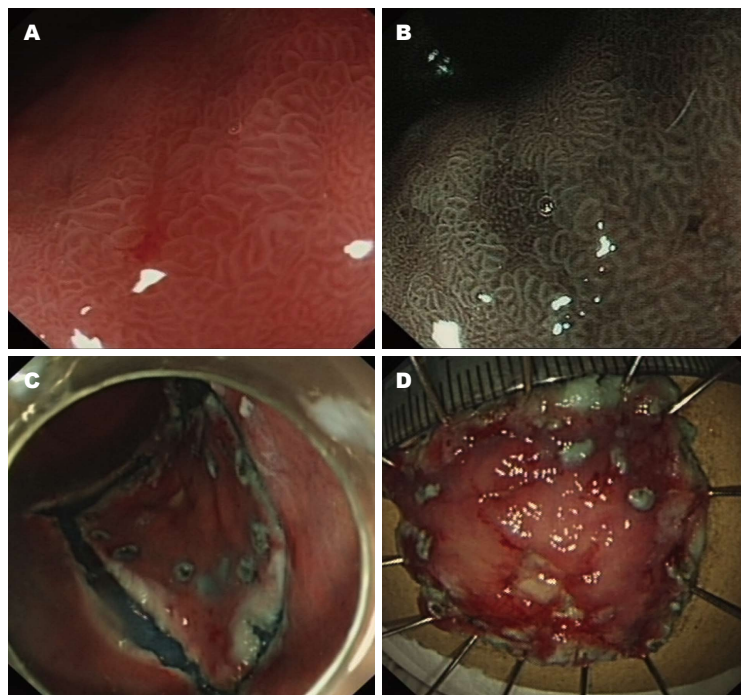


图1 治疗过程。A: 术前胃窦部放大内镜; B: 术前胃窦部NBI; C: 术中标记; D: 术后标本。NBI: 窄带成像技术。

凹槽内,将透明帽至于病灶近端,充分吸引,将病灶吸引至透明帽内,收紧圈套器,高频电切除。若一次无法完整切除,则行内镜下黏膜分片切除术(endoscopic piecemeal mucosal resection, EPMR),沿着病灶一侧多次切除,至病灶完全切除。ESD在充分抬举后,在标记点外侧缘使用IT刀、勾刀或黏膜切除刀切开病变周围部分黏膜,术中可反复抬举,逐渐剥离至病变部位完全脱落,若遇到剥离困难的病变,为预防出现严重并发症,可分块剥离切除病变部位(图1D); (5)术中及术后并发症的处理:出血、穿孔及术后狭窄,并给予相应对症处理^[3]。

1.2.3 标本处理: 术后展开标本,测量大小直径及数目,然后中性甲醛固定后送检病理。

1.2.4 术后随访: 术后1、4、12 mo随访病理,后每年1次定期行常规内镜及病理检查,必要时行染色内镜、放大内镜和NBI。

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行数据分析,计量资料使用 t 检验,计数资料使用 χ^2 检验及相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

ESD组病变直径范围为0.8-5.0 cm,平均直径为3.1 cm; EMR组(包括行EPMR患者)病变直径范围为0.5-5.0 cm,平均直径为2.1 cm,其中EMR的18例病灶平均直径为1.4 cm; 1次切除无法完成行EPMR的14例病灶平均直径为3.0 cm。EMR整块切除病例平均直径与未整片切除病例及ESD

组的平均直径均有差异,后两者间无显著差异。ESD组手术时间为25-120 min,平均手术时间为71 min; EMR组平均手术时间为5-45 min,平均手术时间为23 min,两者差异有统计学意义($P<0.05$)。ESD组的整片切除率为91.8%(56/61),EMR组的整片切除率为56.3%(18/32),两者差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

ESD组术中出血发生率为8.1%(5/61),所有病例均在行氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)或钛夹夹闭后出血停止,EMR组术中出血率为3.1%(1/32),两者差异无统计学意义。ESD组手术患者穿孔发生率为1.6%(1/61),在禁食、抗感染、抑酸等内科保守治疗下好转后出院。穿孔患者术后病理提示为高级别上皮内瘤变,直径为3.5 cm,位于胃食道交界处。两者均无术后出血及穿孔。EMR未见穿孔,两者穿孔无明显差异($P>0.05$)。另其中一例ESD组患者,在术后出现胸闷不适,行胸部CT见两侧胸腔积液,考虑为反应性胸膜炎可能。

ESD组患者的术后病理提示为低级别上皮内瘤变25例,高级别上皮内瘤变22例,14例提示为早癌(10例局限于黏膜层,4例侵及黏膜下层)。EMR患者术后病理提示低级别上皮内瘤变18例,高级别上皮内瘤变12例,早癌为2例。

93例患者,术后随访3-42 mo,中位时间为14 mo,其中19例患者随访超过24 mo,ESD组未见复发病例,EMR组有4例患者复发,复发率为12.5%。4例患者均未完成整片切除,1例术后1 mo

表 1 ESD与EMR对比

项目	ESD	EMR	P值
年龄(岁)	58	57	>0.05
性别(男/女)	48/13	19/13	<0.05
病变大小(cm)	3.1	2.1	<0.05
病变部位(食道/胃)	23/38	13/19	>0.05
手术时间(min)	71	23	<0.05
整片切除	56	18	<0.05
术后病理			>0.05
低级别上皮内瘤变	25	18	
高级别上皮内瘤变	22	12	
早癌	14	2	
并发症			>0.05
出血	5	1	
穿孔	1	0	
中位随访时间(mo)	10	25	
术后复发	0	4	<0.05

EMR: 内镜下黏膜切除术; ESD: 内镜下黏膜下剥离术。

表 2 影响复发相关因素

因素	局部复发率	P值
手术方式		<0.05
ESD	0/61	
EMR	0/18	
EMR	4/14	
整片切除		<0.05
是	0/74	
否	4/19	
病变大小(cm)		>0.05
≥2	4/66	
<2	0/27	
病理类型		>0.05
低级别上皮内瘤变	0/43	
高级别上皮内瘤变	3/34	
早癌	1/16	

EMR: 内镜下黏膜切除术; ESD: 内镜下黏膜下剥离术; EPMR: 内镜下黏膜分片切除术。

■创新盘点

本文章主要对行ESD和EMR的93病例患者术后随访3-42 mo, 统计其复发情况与手术方式的选择, 病变大小的相关关系, 了解术中及术后两者并发症的对比与处理。

病理提示为重度不典型增生, 行外科手术; 1例术后4 mo提示为早癌不能排除行外科手术; 1例患者术后8 mo随访提示为局部高度不典型增生; 1例后11 mo病理提示高度不典型增生, 平均复发时间为6 mo。均无死亡病例。EMR的复发率高于ESD组, 两者差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

3 讨论

随着消化系早癌诊断率的升高, 因局限于黏膜及黏膜下层的胃及食道早癌及癌前病变, 淋巴结转移风险小, 内镜下治疗治愈率高, 内镜下治疗被广泛应用在消化系早癌^[4]。内镜下治疗相较外科手术可减少住院时间及费用, 以及更少病死率等优势。在1998年, 日本就有近一半胃食道早癌患者选择使用内镜下治疗, 当然这和内镜技术的发有必然的关系。在韩国也进行了大样本的内镜下治疗与外科手术对比的长期的随访, 内镜下治疗被推荐使用, 尤其是老年人及心肺功能不全不能耐受手术的患者^[5]。随着病灶的增大, EMR术后复发的增加, ESD及整片切除被提出来。本研究中, ESD组的整片切除率大于EMR组, 对于两者平均直径无统计学意义。日本的Ishihara等^[6]也对于ESD和EMR及透明帽内镜下黏膜切除术(EMR with cap, EMRC)对于<5 mm、5-10 mm、10-15 mm及>15 mm的病灶的整片切除率进行比较。显示<10 mm的病灶, 三者整片切除率相当, 无明显差异。对于>10 mm病灶, 且随着病灶越大,

ESD的整片切除率明显高于EMRC及EMR组, 其中EMRC组也高于EMR组。不仅日本和韩国内镜下治疗越发普遍, 在西方国家和我国的应用也越来越多。我国徐国良等^[7]也进行了49例EMR及22例ESD对比的相关报道。

本实验中EMR组的复发率(12.5%)高于ESD组(0%)。而在EMR组中复发患者均为未整块切除的EPMR组患者。且EMR组随访中位时间为25 mo, 其中4例复发病例平均6 mo内复发, 最早一例为术后1 mo, 复发快。通常对于>2 cm的肿瘤, EMR将无法行整片切除, 因ESD对技术及设备要求高, 且相对手术时间长及术后并发症增多等因素, 很多手术者选择了EPMR。然而因分片切除无法判断病理的完整性, 对切除交界部位的深度无法很好的控制, 造成术后复发的增多。本研究中4例复发病例均≥2 cm, 且随着病灶越大, EMR的分片切除会越多, 无法确定切缘是否达到组织学治愈性切除^[8]。分片的数目增加、病变的深度增加, 边缘及垂直面仍存在病变, 将会导致术后复发率增大^[9]。因此对于较大病灶EMR无法完成整块切除时, 尽量选择ESD术, 而不是EPMR术。相对于<20 mm的病灶, 有日本学者提出ESD的整片切除率大于EMR组, 即使加用透明帽后, ESD组仍高于使用EMRC组, 且两者的并发症无明显差异^[6]。行EMR术后容易出现黏膜下纤维化, 再次行ESD治疗, 不利于黏膜抬举, 将增加手术难度及风险^[10]。对于减少术

■应用要点

本篇文章主要对行ESD和EMR的患者的病变大小,手术并发症及术后随访进行比较,并分析术后复发相关因素。因ESD有更高的整片切除率及长期随访中有更低的复发率,两组出血及穿孔并发症无显著差异,且均在可控制范围内。在条件容许条件下,优先选择ESD。

后复发,ESD组相较EMR组具有明显优势。两者术后定期随访胃镜均是必要的。

本研究中两组并发症出血及穿孔均无明显差异。ESD组出血病率为8.1%(5/61),EMR组3.1%(1/32),均为术中出血,且在电凝止血及钛夹夹闭后均停止出血。因ESD是在黏膜下面积大,贲门及食道部血供丰富,出血难免发生。两者在术中及术后出血是否有区别仍存在争议^[11,12],但ESD的出血均可在电凝止血、钛夹封闭后止血,术后使用质子泵抑制剂可预防出血,需要外科手术及死亡病例均较少发生^[13]。ESD组穿孔率为1.6%(1/61)大于EMR组0.0%(0/32)。Takahashi等^[14]对食道穿孔的独立危险因素进行分析,位于食道下段及胃食道交界处的5 cm内早癌容易穿孔,范围广及浸润程度深也可增加穿孔风险。本例患者早癌直径为3.5 cm,位于胃食道交界处,术后病理为高级别上皮内瘤变,且术中出现黏连和抬举困难。也有相关文献报道,虽ESD的穿孔发生率高于EMR,但在透明帽、KF刀、HOOK刀等设备的改进后,在食道早癌的隧道技术的应用下,及在提高操作者的熟练程度及内镜操作技巧后,均可减少穿孔发生率^[15]。穿孔的发生会延长手术时间及住院时间,但若术前肠道准备充分,术中使用易吸收的二氧化碳气体,穿孔较小,大部分的穿孔病例钛夹可以夹闭,且予以术后禁食,抗感染及质子泵抑制剂等的治疗,可减少外科手术的发生。另1例患者病灶位于食道下段,大小约4.0 cm,术后病理为早癌,侵犯深度达黏膜下层,在术后出现胸闷,行胸部CT提示双侧胸腔积液(术前双肺未见明显异常),且不伴有发热、血象升高等感染征象,考虑为反应性胸膜炎可能,予以对症治疗后好转出院。

对于操作时间,ESD(71 min)显著大于EMR组(23 min),因ESD组的病灶范围较大,且其操作过程繁琐,操作技巧要求高,治疗相关并发症导致耗时增加,导致其手术时间必然较EMR延长。对于<20 mm的病灶,ESD组整片切除率更高,且两者手术时间,出血率及穿孔率并无明显差异^[5]。对于较大病灶,在气管插管全麻下进行手术,可减少其因手术时间延长而造成的患者耐受性下降和气道分泌物增多引起窒息风险增加^[16]。

总之,ESD和EMR均可用于胃食道早癌及癌前病变。与EMR相比,ESD可切除病灶范围大,整片切除率高,术后复发率低。对于并发症大多在可控范围内,且在提高技术水平、操作熟练

程度及手术工具和设备后可降低并发症的发生。ESD在应用中有更大的优势。

4 参考文献

- 1 Min YW, Min BH, Lee JH, Kim JJ. Endoscopic treatment for early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4566-4573 [PMID: 24782609]
- 2 Terasaki M, Tanaka S, Oka S, Nakadoi K, Takata S, Kanao H, Yoshida S, Chayama K. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for laterally spreading tumors larger than 20 mm. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 734-740 [PMID: 22098630 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06977.x]
- 3 Isomoto H, Yamaguchi N, Minami H, Nakao K. Management of complications associated with endoscopic submucosal dissection/ endoscopic mucosal resection for esophageal cancer. *Dig Endosc* 2013; 25 Suppl 1: 29-38 [PMID: 23368404 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01388.x]
- 4 Katada C, Muto M, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Azuma M, Ishido K, Masaki T, Nakayama M, Okamoto M, Koizumi W. Surveillance after endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Endosc* 2013; 25 Suppl 1: 39-43 [PMID: 23480401 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01407.x]
- 5 Chung MW, Jeong O, Park YK, Lee KH, Lee JH, Lee WS, Joo YE, Choi SK, Cho SB. [Comparison on the long term outcome between endoscopic submucosal dissection and surgical treatment for undifferentiated early gastric cancer]. *Korean J Gastroenterol* 2014; 63: 90-98 [PMID: 24561695]
- 6 Ishihara R, Iishi H, Uedo N, Takeuchi Y, Yamamoto S, Yamada T, Masuda E, Higashino K, Kato M, Narahara H, Tatsuta M. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1066-1072 [PMID: 18620345 DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.1114]
- 7 徐国良, 罗广裕, 林世永, 高晓燕, 李茵, 单宏波, 张蓉, 黎建军, 贺龙君, 王国宝. 内镜下黏膜切除术及内镜黏膜下剥离术治疗上消化道早期癌及癌前病变. *中国内镜杂志* 2010; 10: 1013-1016
- 8 Sakamoto T, Matsuda T, Otake Y, Nakajima T, Saito Y. Predictive factors of local recurrence after endoscopic piecemeal mucosal resection. *J Gastroenterol* 2012; 47: 635-640 [PMID: 22223177 DOI: 10.1007/s00535-011-0524-5]
- 9 Wen J, Linghu E, Yang Y, Liu Q, Wang X, Du H, Wang H, Meng J, Lu Z. Relevant risk factors and prognostic impact of positive resection margins after endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal squamous cell neoplasia. *Surg Endosc* 2014; 28: 1653-1659 [PMID: 24380990 DOI: 10.1007/s00464-013-3366-9]
- 10 Stroppa I, Milito G, Lionetti R, Palmieri G, Cadeddu F, Pallone F. Rectal laterally spreading tumors successfully treated in two steps by endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 135 [PMID: 21083919 DOI: 10.1186/1471-230X-10-135]
- 11 Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection

- for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc* 2011; 25: 2666-2677 [PMID: 21424201 DOI: 10.1007/s00464-011-1627-z]
- 12 Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 763-770 [PMID: 22884100 DOI: 10.1016/j.gie.2012.06.014]
- 13 Wang J, Ge J, Zhang XH, Liu JY, Yang CM, Zhao SL. Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for the treatment of early esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 1803-1806 [PMID: 24641412]
- 14 Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, Uchida S, Ishigaki S, Tsukagoshi H, Shinomura Y, Hosokawa M. Risk of perforation during dilation for esophageal strictures after endoscopic resection in patients with early squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2011; 43: 184-189 [PMID: 21234854 DOI: 10.1055/s-0030-1256109]
- 15 McNeill SA, Good DW, Stewart GD, Stolzenburg JU. Five-year oncological outcomes of endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE) for prostate cancer: results from a medium-volume UK centre. *BJU Int* 2014; 113: 449-457 [PMID: 23980640 DOI: 10.1111/bju.12260]
- 16 Xue ZG, Jin L. [Anesthesia allows a step forward in endoscopic treatment for gastrointestinal diseases]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2013; 16: 1135-1137 [PMID: 24369391]

■同行评价

本文为回顾性研究, 非随机对照试验, 病例数也较少, 可读性一般, 但讨论理论分明, 有系统的理论分析, 对临床有一定的指导意义。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

超声内镜引导活检术在胃黏膜粗大改变疾病中的诊断价值

邓尚新, 汪泳, 马强, 李斌, 魏红梅, 王静舞, 张方信

■背景资料

胃黏膜呈粗大性改变在日常胃镜检查中较常见, 可由恶性弥漫浸润型胃癌引起, 也可由良性幽门螺杆菌感染相关性胃炎所致, 病理诊断是区分其良恶性及确定患者治疗、预后的关键。对常规活检阴性的胃黏膜粗大性改变疾病而言, 如何实现病理诊断是临床医生值得考虑的问题。

邓尚新, 汪泳, 马强, 李斌, 魏红梅, 王静舞, 张方信, 中国人民解放军兰州军区兰州总医院消化科 甘肃省兰州市 730050 邓尚新, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的早期诊治研究。

作者贡献分布: 邓尚新与张方信对此文所作贡献均等; 此课题由邓尚新设计; 研究过程由邓尚新、汪泳、马强及张方信操作完成; 数据分析由邓尚新与李斌完成; 魏红梅与王静舞负责患者资料收集及随访; 本论文写作由邓尚新完成。

通讯作者: 张方信, 主任医师, 730050, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 中国人民解放军兰州军区兰州总医院消化科。md_zhangfx@163.com

电话: 0931-8994268

收稿日期: 2014-07-10 修回日期: 2014-10-07

接受日期: 2014-10-16 在线出版日期: 2014-11-18

Diagnostic value of endoscopic ultrasonography guided biopsy in large gastric folds

Shang-Xin Deng, Yong Wang, Qiang Ma, Bin Li, Hong-Mei Wei, Jing-Wu Wang, Fang-Xin Zhang

Shang-Xin Deng, Yong Wang, Qiang Ma, Bin Li, Hong-Mei Wei, Jing-Wu Wang, Fang-Xin Zhang, Department of Gastroenterology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command of PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Correspondence to: Fang-Xin Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command of PLA, 333 Binhe South Road, Qilihe District, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. md_zhangfx@163.com

Received: 2014-07-10 Revised: 2014-10-07

Accepted: 2014-10-16 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To compare the accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) vs EUS-guided biopsy in the diagnosis of large gastric folds.

METHODS: Thirty-four patients with suspected large gastric folds who underwent EUS and EUS-guided biopsy from July 2011 to December 2013 were included. The diagnostic accuracy and safety of EUS-guided biopsy were evaluated according to the final results.

RESULTS: Twenty-nine patients were finally diagnosed. The overall accuracy rate of EUS-guided biopsy was 75.9%. Severe complications such as perforation and severe bleeding were not seen during and after the process of EUS-guided

biopsy. Deep biopsy guided by EUS was easier to cause bleeding than large mucosal biopsy ($P < 0.05$). According to the characteristics of ultrasound imaging of each lesion, the diagnostic accuracy rate of EUS for gastric cancer was 69%, sensitivity 63.2%, and specificity 80.0%; accuracy 62.1%, sensitivity 25.0%, and specificity 76.2% for lymphoma.

CONCLUSION: EUS-guided biopsy is an effective diagnostic method for large gastric folds.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic ultrasound guided biopsy; Large gastric folds; Diagnosis

Deng SX, Wang Y, Ma Q, Li B, Wei HM, Wang JW, Zhang FX. Diagnostic value of endoscopic ultrasonography guided biopsy in large gastric folds. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4960-4963 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4960.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4960>

摘要

目的: 通过分析超声内镜检查(endoscopic ultrasonography, EUS)和EUS引导活检术对胃黏膜粗大改变性疾病的诊断能力, 寻找更为可靠的诊断方法。

方法: 2011-07/2013-12中国人民解放军兰州军区兰州总医院常规内镜检查和活检病理无法确诊的34例胃黏膜粗大改变患者予以EUS检查及EUS引导下活检术, 依据最终确诊结果, 分析EUS引导活检术确诊率及安全性。

结果: 29例患者最终获得确诊, EUS引导活检术正确诊断率达75.9%, 所有患者均未发生穿孔、大出血等严重的并发症, 但深挖活检较易引起出血现象($P < 0.05$)。单纯依据病变超声影像特点, EUS对胃癌的诊断正确率为69.0%, 灵敏度63.2%, 特异度80.0%; 对淋巴瘤诊断正确率为62.1%, 灵敏度25.0%, 特异度76.2%。

结论: EUS引导活检术是胃黏膜粗大改变性疾

■同行评议者

姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化科

病较为有效的确诊方法。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 超声内镜引导活检术; 胃黏膜皱襞粗大; 诊断

核心提示: 胃黏膜粗大性改变可由良性或恶性病变引起, 常规内镜下活检不能明确疾病性质时, 患者的诊断及治疗常较为盲目。随着消化内镜和内镜技术的发展, 超声内镜检查(endoscopic ultrasonography, EUS)弹性成像、EUS引导下细针抽吸(EUS-fine needle aspiration)、EUS引导下切割针穿刺活检(EUS-trucut biopsy)等新的诊断方法逐步用于临床, 但依据病变特点运用EUS定位下多点取材、深取和大块活检等诊断方法, 仍具有非常重要的现实意义, 是上述及其他新型诊断技术的可靠补充。

邓尚新, 汪泳, 马强, 李斌, 魏红梅, 王静舞, 张方信. 超声内镜引导活检术在胃黏膜粗大改变疾病中的诊断价值. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4960-4963 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4960.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.4960>

0 引言

胃黏膜皱襞呈粗大性改变是部分恶性和许多良性疾病共同的内镜表现, 包括弥漫浸润型胃癌(Borrmann IV型, 皮革胃)、胃淋巴瘤、胃黏膜巨大肥厚症(Menetrier病)、幽门螺杆菌感染相关性胃炎等。常规内镜下活检和计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学检查有助于疾病的诊断, 但活检的局限性、CT等无法确定黏膜壁内病变, 致使该类患者的诊断、治疗及预后常无法确定。

超声内镜检查(endoscopic ultrasonography, EUS)能清楚的显示消化系管壁结构, 可为疾病性质的判断、活检定位取材等提供较大帮助。本文总结中国人民解放军兰州军区兰州总医院EUS引导活检术在胃黏膜皱襞粗大性疾病中的诊断经验, 借以提高对该类疾病的认识和确诊率。

1 材料和方法

1.1 材料 2011-07/2013-12中国人民解放军兰州军区兰州总医院常规电子胃镜检测提示胃黏膜皱襞粗大性改变、活检无法明确疾病性质, 且意愿进一步行EUS及引导下活检的患者。

1.2 方法

1.2.1 诊断: 确诊方式包括活检病理、手术大体

标本病理; EUS引导下活检未获得恶性依据, 临床表现及其他诊断技术高度提示恶性病变或获得恶性依据者, 以临床诊断(恶性病变)为最终诊断; EUS引导下活检未获得恶性依据, 临床表现及其他诊断技术未发现恶性依据者, 接受正规治疗后3 mo内接受影像学复查和内镜活检, 半年内仍未获得恶性依据者最终诊断归入良性疾病; 随诊过程中有恶性依据者, 进行手术治疗并以手术病理结果为最终诊断。EUS诊断及EUS引导下活检部位的确定须由两名内镜检查医师共同确定, 遇到意见分歧时, 由3名及以上医师讨论决定。

1.2.2 研究: 采用Olympus GIF-UM 2000型超声内镜, 探头频率分别为5.0、7.5、12.0及20.0 MHz, 各频率之间可转换。依据病变特点, 予以水囊法、脱气水充盈法扫, 仔细扫查病灶、邻近结构和胃周淋巴结情况。对于EUS确认为黏膜层、黏膜肌层增厚者, 在判断病变局部无大血管存在、穿孔相关风险及定位后予以大块活检; 对黏膜下层、固有肌层肥厚及全层增厚患者, 进行黏膜开窗、深挖活检。

统计学处理 采用SPSS18.0软件包进行统计分析。EUS初步诊断结果、EUS引导活检结果与最终诊断结果进行比较, 通过四格表获取疾病诊断的正确率、灵敏度和特异度; χ^2 检验比较EUS引导活检相关并发症, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

34例患者纳入研究, 29例最终获得确诊, 其中EUS引导活检病理确诊22例, 手术病理确诊3例, 随访确诊4例; 19例患者为弥漫浸润型胃癌, 8例低度恶性胃黏膜相关淋巴瘤, 2例Menetrier病。胃癌患者男女比例为11:8, 平均年龄57.3岁 \pm 9.3岁, 84.2%(16/19)患者实现病理诊断, EUS引导活检胃癌确诊率为68.4%(13/19), 多数患者通过深挖活检方法确诊, 3例为手术大体标本确诊。胃淋巴瘤男3例, 女5例, 平均年龄55.8岁 \pm 9.1岁, EUS引导活检确诊率为87.5%(7/8), 62.5%(5/8)通过大块黏膜活检实现诊断。2例Menetrier病均为男性, 平均年龄50岁 \pm 12岁, 均由大块活检实现诊断(表1)。

在未获取病理诊断前, EUS依据各病变超声特点对胃癌的诊断正确率为69.0%, 灵敏度63.2%, 特异度80.0%(表2); 对淋巴瘤诊断正确率为62.1%, 灵敏度25.0%, 特异度76.2%(表3)。EUS

■研发前沿

获取胃黏膜粗大性改变疾病的病理诊断方法较多, 常用方法如普通活检、大口径活检钳钳夹、改进方法有挖掘式取材和圈套活检方法, 更新的方法如超声内镜检查引导下细针抽吸[(endoscopic ultrasonography, EUS)-(fine needle aspiration, FNA)]及EUS引导下切割针穿刺活检[EUS-(trucut biopsy, TCB)]。每种方法的优缺点不一, 且每个医疗单位技术设备配备不同, 致使该类疾病的诊断仍困扰着广大临床医生。

■相关报道

长期以来EUS检查是用于区分黏膜、黏膜下病变的重要方法, 其对弥漫浸润型胃癌、淋巴瘤等胃黏膜粗大性改变疾病的诊断准确性不一。EUS-FNA及EUS-TCB的发展, 为该类病变的定性诊断提供了帮助, 但存在成功率不高、组织获取能力不强、费用较贵等缺点。相反, EUS引导下定位并活检具有创伤小、并发症低、易确诊等优点, 适合临床常规运用。

■创新盘点

如何安全、有效、低医疗成本的进行疾病诊疗,是医患双方共同追求的目标。EUS引导下定位活检可实现胃黏膜粗大性改变疾病的定性诊断,并具有创伤小、并发症低、实用性强、费用少等优点。

表 1 患者基本情况及诊断信息 ($n = 29$)

诊断	n	平均年龄 (岁)	性别比 (男/女)	确诊方式				EUS活检出血 ¹	
				大块活检	深挖活检	手术标本	随访	有	无
胃癌	19	57.4 ± 9.3	11/8	2	11	3	3	7	12
胃黏膜相关淋巴瘤	8	55.8 ± 9.1	3/5	5	2	0	1	1	7
Menetrier病	2	50.0 ± 12.0	2/0	2	0	0	0	1	1

¹术中需要内镜下进行治疗(如钛夹或喷洒凝血药)的出血。

表 2 EUS对胃癌患者初步诊断情况 ($n = 29$)

EUS诊断	疾病性质		合计
	胃癌	非胃癌	
阳性	12	2	14
阴性	7	8	15
合计	19	10	29

EUS: 超声内镜检查。

表 3 EUS对淋巴瘤患者初步诊断情况 ($n = 29$)

EUS诊断	疾病性质		合计
	淋巴瘤	非淋巴瘤	
阳性	2	5	7
阴性	6	16	22
合计	8	21	29

EUS: 超声内镜检查。

引导定位活检术正确诊断率为75.9%(22/29), 活检未确诊的7例患者中3例随访确认为恶性肿瘤、1例淋巴瘤患者经治疗后好转, 另3例因活检病理与CT等影像学诊断不符合, 经外科手术大体病理确诊为恶性肿瘤。EUS引导下大块活检与深挖活检患者均未发生穿孔、大出血等严重的并发症, 但深挖活检术较大块活检术易引起术中出血(指术中需要内镜下进行治疗, 如钛夹或喷洒凝血药的出血^[1])的现象($P < 0.05$), 通过热活检钳电凝、氩离子束凝固术(argon plasma coagulation, APC)、钛夹夹闭等方法可实现止血目的。

3 讨论

胃黏膜呈粗大性改变在常规内镜检查中较常见, 活检病理是区分良恶性的重要方法; 但普通胃镜下的活检取材存在过小、过浅, 甚至因取材部位不同而病理诊断迥异等因素的影响^[2], 常

使医生对该类疾病的诊断产生一定的困难。胃黏膜增厚性病变部分起源于黏膜下层, 大口径活检钳钳夹取材虽可提高诊断率, 但仍仅约为17%^[3]; 传统的活检技术上延伸而来的挖掘式取材和圈套活检方法, 也因易出现出血和穿孔等并发症, 被认为不安全^[4]。

在影像学上, 部分胃癌特别是皮革胃有时与胃淋巴瘤、Menetrier病相类似, EUS检测可显示上述疾病不同的内部超声影像特征, 从而对其鉴别诊断提供有益的信息^[5]。有学者依据EUS影像学的区别, 认为EUS对弥漫浸润型胃癌的诊断敏感度、特异度、准确度分别为92.3%、95.1%、95.5%, 对浸润型淋巴瘤的诊断敏感度、特异度、准确度分别为92.3%、96.1%、92.4%, 对良恶性病变的诊断准确度达93.9%; 但对良性病变的鉴别, 仍需其他临床资料^[6]。另有学者研究^[7]认为, EUS对胃癌的诊断符合率仅为53.8%, 对胃淋巴瘤的诊断符合率为50.0%; EUS对常规内镜活检阴性胃壁增厚病变的诊断有一定的帮助。我们的诊断体会认为, 虽然EUS具有探测距离短、干扰小、组织分辨率高等优点, 可实现良恶性疾病的鉴别, 是消化系统黏膜下肿瘤的诊断和鉴别诊断的重要手段^[8]; 但是单纯依据病变处EUS影像改变实现准确诊断仍很困难(中国人民解放军兰州军区兰州总医院胃癌的诊断正确率为69.0%, 淋巴瘤62.1%); EUS诊断的准确性因人而异^[9], 对胃黏膜粗大性改变疾病的诊断有时需附加行之有效的方法。

超声成像技术的改进, 可能对包括上述疾病在内的黏膜下肿瘤的诊断具有促进作用。有学者报道EUS弹性成像有助于判断组织或病变的良恶性^[4,10], 但仍受限于无组织学证据。EUS引导下细针抽吸[EUS-(fine needle aspiration, FNA)]可获得细胞学诊断, 被认为是一项安全、有效、准确的诊断及鉴别诊断方法^[11]。有学者将此

■应用要点

通过临床实践, EUS引导活检术对胃黏膜粗大性改变疾病的正确诊断率可达75.9%, 适用于较为基层的医院, 是其他新型诊断技术的可靠补充。

运用于62例病例的诊断, 其中40例患者细胞学检查结果阳性, 组织获得率为35.48%; EUS-FNA对消化系占位性病变诊断的准确率为85.48%, 敏感度为90.91%, 特异度为100.00%^[12]. 另有研究认为虽然EUS-FNA具有60%-80%的成功率, 但此技术仅能获取少量的细胞, 无法确定病变组织的结构^[13]. EUS-FNA在鉴别胃部淋巴瘤与黏液腺癌患者时, 可因胃部病灶质地坚韧、穿刺针直径较细导致取材失败或取材量不足^[12]. EUS引导下切割针穿刺活检[EUS-(trucut biopsy, TCB)]具有较FNA获取更多的细胞及组织条的能力, 且诊断成功率可达77%, 但是存在操作技术较困难、时间较长、费用也较高等缺点^[14,15].

我们在临床实践操作中发现, EUS引导下定位并活检具有创伤小、并发症低、易确诊等优点, 诊断正确率可达75.9%(22/29); 由于EUS引导活检时已明确病变部位、层级与血管毗邻等关系, 很少出现大出血及穿孔等严重并发症; 多数活检相关出血可通过冰盐水、去甲肾上腺素、孟氏液喷洒, 止血夹钳夹或热活检钳、APC等处理止血. EUS定位下活检的优越性也被其他研究者所认可, 诸琦等^[5]研究发现EUS定位下活检阳性发现率为66.7%, 高于EUS-FNA阳性发现率(47.4%); 并认为EUS定位下深挖活检及大块活检, 能在活检前探查局部有无血管结构, 尽量避免了并发症的发生, 且定位性较强.

当前随着消化内镜和内镜技术的发展, 临床上对胃黏膜增厚的可疑病变涌现出类似EUS-FNA、EUS-TCB等新的诊断方法^[16], 但依据病变特点运用EUS定位下多点取材、深取和大块活检等多种方法, 仍具有非常重要的现实意义, 尤其适用于较为基层的医院, 可有效提高内镜取材确诊率, 实现疾病确诊, 是其他新型诊断技术的可靠补充.

4 参考文献

- 冯倩, 戈之铮. 内镜黏膜下剥离术在早期胃癌治疗中的应用进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2031-2035
- Kim CG. Tissue acquisition in gastric epithelial tumor prior to endoscopic resection. *Clin Endosc* 2013; 46: 436-440 [PMID: 24143298 DOI: 10.5946/ce.2013.46.5.436]
- Hunt GC, Smith PP, Faigel DO. Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by EUS. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 68-72 [PMID: 12518134 DOI: 10.1067/mge.2003.34]
- 邹传鑫, 谢明, 戴绍军, 汤绍迁. 超声内镜弹性成像在消化系黏膜下肿瘤诊断中的价值. 世界华人消化杂志 2013; 21: 484-489
- 诸琦. 超声内镜. 第1版. 上海: 上海科技教育出版社, 2009: 77-82
- 吕瑛, 于成功, 李运红, 张晓琦, 钱钺, 邹晓平. 超声内镜对胃黏膜粗大皱襞性疾病的诊断价值. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 138-141
- 夏璐, 李晓露, 程吉华, 孙蕴伟, 谭继宏, 龚婷婷, 胡端敏, 赵东幸, 吴培玮, 叶廷军, 诸琦. 超声内镜对常规内镜活检阴性胃壁增厚病变的诊断价值. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 675-679
- 金震东, 徐灿. 中国内镜超声技术发展现状. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 1-3
- Sharma M, Rai P, Rameshbabu CS. Techniques of imaging of nodal stations of gastric cancer by endoscopic ultrasound. *Endosc Ultrasound* 2014; 3: 179-190 [PMID: 25184125 DOI: 10.4103/2303-9027.138793]
- 金震东, 郭杰芳. 超声内镜在消化系肿瘤诊疗中的应用. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 411-414
- Eisendrath P, Ibrahim M. How good is fine needle aspiration? What results should you expect? *Endosc Ultrasound* 2014; 3: 3-11 [PMID: 24949404 DOI: 10.4103/2303-9027.127122]
- 夏璐, 戴欣, 袁勤, 叶廷军, 刘慧黎, 诸琦, 袁耀宗. 超声内镜引导下细针穿刺在消化系占位性病变诊断中的价值. 中华消化杂志 2009; 29: 296-299
- Polkowski M, Bergman JJ. Endoscopic ultrasonography-guided biopsy for submucosal tumors: needless needling? *Endoscopy* 2010; 42: 324-326 [PMID: 20354943 DOI: 10.1055/s-0029-1244070]
- Fernández-Esparrach G, Sendino O, Solé M, Pellisé M, Colomo L, Pardo A, Martínez-Pallí G, Argüello L, Bordas JM, Llach J, Ginès A. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and trucut biopsy in the diagnosis of gastric stromal tumors: a randomized crossover study. *Endoscopy* 2010; 42: 292-299 [PMID: 20354939 DOI: 10.1055/s-0029-1244074]
- Lee JH, Choi KD, Kim MY, Choi KS, Kim do H, Park YS, Kim KC, Song HJ, Lee GH, Jung HY, Yook JH, Kim BS, Kang YK, Kim JH. Clinical impact of EUS-guided Trucut biopsy results on decision making for patients with gastric subepithelial tumors ≥ 2 cm in diameter. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1010-1018 [PMID: 21889136 DOI: 10.1016/j.gie.2011.06.027]
- Mekky MA, Abbas WA. Endoscopic ultrasound in gastroenterology: from diagnosis to therapeutic implications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7801-7807 [PMID: 24976718 DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7801]

■同行评价

目前EUS在临床消化疾病的诊治中已经得到广泛应用, EUS引导活检术在胃黏膜粗大疾病中具有较高的诊断价值, 具有一定的学术研究和临床实践指导意义.

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



胃黏膜细胞中Foxp3、TGF- β 1、IL-10的表达及其与幽门螺杆菌感染的关系

苏国娟, 郭彦言

■背景资料

胃黏膜对胃有特殊的保护作用, 但胃黏膜很脆弱, 容易受环境因素、饮食、药物、吸烟、酗酒、细菌感染、情绪变化等多种因素的影响。一旦机体胃黏膜遭到破坏, 就会使得胃的动态平衡被打破, 胃黏膜受到损坏, 难以恢复如初。

苏国娟, 郭彦言, 唐山市丰南区医院检验科 河北省唐山市 063300

苏国娟, 副主任技师, 主要从事微生物的研究。

作者贡献分布: 本文由苏国娟与郭彦言共同写作完成。

通讯作者: 苏国娟, 副主任技师, 063300, 河北省唐山市丰南区新华大街9号, 唐山市丰南区医院检验科。

fnsuguojuan@163.com

电话: 0315-5377893

收稿日期: 2014-08-23 修回日期: 2014-09-25

接受日期: 2014-10-02 在线出版日期: 2014-11-18

Expression of Foxp3, TGF- β 1 and IL-10 in the gastric mucosa of patients with *Helicobacter pylori* infection

Guo-Juan Su, Yan-Yan Guo

Guo-Juan Su, Yan-Yan Guo, Department of Laboratory Medicine, Fengnan District Hospital of Tangshan, Tangshan 063300, Hebei Province, China

Correspondence to: Guo-Juan Su, Associate Chief Technician, Department of Laboratory Medicine, Fengnan District Hospital of Tangshan, 9 Xinhua Street, Fengnan District, Tangshan 063300, Hebei Province, China. fnsuguojuan@163.com

Received: 2014-08-23 Revised: 2014-09-25

Accepted: 2014-10-02 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To explore the expression of fork head 3 (Foxp3), tumor growth factor- β 1 (TGF- β 1) and interleukin-10 (IL-10) in the gastric mucosa of patients with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

METHODS: One hundred patients who underwent gastroscopy were divided into either an experiment group (patients with gastric cancer, $n = 30$) or a control group (patients with chronic superficial antral inflammation, chronic atrophic gastritis, gastric ulcer, or duodenal ulcer, $n = 70$) according to the operative and pathological findings. *H. pylori* infection status and the expression of Foxp3, TGF- β 1 and IL-10 were compared for the two groups.

RESULTS: Of the 100 patients, 72 (72.00%) were positive for *H. pylori* infection. The rates of *H. py-*

lori infection for the experiment group and control group were 63.33% and 75.71%, respectively. Although there were no significant differences in the positive expression rates of Foxp3 and TGF- β 1 mRNAs between the experiment group and control group (73.33% vs 54.29%, 73.33% vs 62.86%, $P > 0.05$), significant differences were noted between the *H. pylori* infection positive group and negative group (68.06% vs 39.29%, 75.00% vs 42.86%, $P < 0.05$). The protein level of IL-10 differed significantly between the experiment group and control group and between the *H. pylori* infection positive negative groups (3.58 pg/mL \pm 0.65 pg/mL vs 0.58 pg/mL \pm 0.03 pg/mL, 2.84 pg/mL \pm 0.89 pg/mL vs 0.97 pg/mL \pm 0.22 pg/mL, $P < 0.01$).

CONCLUSION: *H. pylori* infection may directly or indirectly induce the expression of TGF- β 1, IL-10 and Foxp3, which can inhibit the immunity in the gastric mucosa and thus provide a micro-environment for sustained *H. pylori* infection.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Gastric mucosa; Foxp3; TGF- β 1; IL-10

Su GJ, Guo YY. Expression of Foxp3, TGF- β 1 and IL-10 in the gastric mucosa of patients with *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4964-4968 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4964.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4964>

摘要

目的: 探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与胃黏膜细胞叉头蛋白3(fork head 3, Foxp3)、肿瘤生长因子- β 1(tumor growth factor- β 1, TGF- β 1)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)表达的关系。

方法: 按照病理检查结果将100例胃镜检查患者分为实验组(胃癌)30例和对照组(慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、十二

■同行评议者
陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

指肠溃疡)70例, 比较两组患者*H. pylori*感染情况及胃黏膜细胞Foxp3、TGF-β1及IL-10的表达。

结果: 本组100例患者*H. pylori*阳性72例(72.00%), 实验组感染率为63.33%, 对照组感染率为75.71%, 总感染率为72.00%; Foxp3 mRNA在实验组和对照组阳性表达率比较(73.33% vs 54.29%), 差异无统计学意义($P>0.05$); Foxp3 mRNA在*H. pylori*感染阳性组阳性表达率与*H. pylori*感染阴性组阳性表达率比较(68.06% vs 39.29%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); TGF-β1 mRNA在实验组和对照组阳性表达率比较(73.33% vs 62.86%), 差异无统计学意义($P>0.05$); TGF-β1 mRNA在*H. pylori*感染阳性组阳性表达率与*H. pylori*感染阴性组阳性表达率比较, (75.00% vs 42.86%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者*H. pylori*阳性IL-10蛋白含量均显著高于*H. pylori*阴性(3.58 pg/mL ± 0.65 pg/mL vs 0.58 pg/mL ± 0.03 pg/mL, 2.84 pg/mL ± 0.89 pg/mL vs 0.97 pg/mL ± 0.22 pg/mL), 差异具有统计学意义($P<0.01$)。

结论: *H. pylori*感染后, 可诱导Treg细胞Foxp3的高表达以及TGF-β1、IL-10表达上调, 抑制机体胃黏膜局部免疫功能, 为*H. pylori*的持续性感染提供了微环境。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 胃黏膜; 叉头蛋白3; 肿瘤生长因子-β1; 白介素-10

核心提示: 本研究结果显示, 叉头蛋白3(fork head 3, Foxp3)mRNA在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染阳性组阳性表达率显著高于*H. pylori*感染阴性组, 提示*H. pylori*感染的胃黏膜细胞具有聚集较多的Foxp3阳性表达的Treg细胞, 参与胃黏膜局部免疫功能的抑制。肿瘤生长因子-β1(tumor growth factor-β1, TGF-β1)mRNA在*H. pylori*感染阳性组阳性表达率显著高于*H. pylori*感染阴性组, *H. pylori*阳性组白介素-10(interleukin-10, IL-10)蛋白含量显著高于*H. pylori*阴性组, 提示*H. pylori*感染可诱导胃黏膜细胞局部TGF-β1与IL-10的分泌, TGF-β1和IL-10蛋白参与Treg抑制功能的发挥。

苏国娟, 郭彦言. 胃黏膜细胞中Foxp3、TGF-β1、IL-10的表达及其与幽门螺杆菌感染的关系. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4964-4968 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4964.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.4964>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是慢性胃炎、消化性溃疡发病的主要原因, 随着对其致病机制研究的不断深入, 资料显示治疗中不能根除*H. pylori*将终生携带^[1]. 临床研究表明, *H. pylori*具有保护自身免受宿主清除的能力, 因此*H. pylori*感染后机体虽出现免疫应答反应, 但不足以清除*H. pylori*^[2]. 已有研究表明Treg细胞对*H. pylori*引发的损伤性免疫病理反应有抑制作用^[3]. 现对*H. pylori*感染患者的胃黏膜组织中叉头蛋白3(fork head 3, Foxp3)、肿瘤生长因子-β1(tumor growth factor-β1, TGF-β1)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)的表达情况进行分析, 探讨Foxp3、TGF-β1、IL-10表达对*H. pylori*感染的影响, 为临床治疗提供参考, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-04/2014-04唐山市丰南区医院收治的行胃镜检查的100例患者作为研究对象. 所有患者入选前1 mo均未服用认可非甾体类抗炎药、抗生素、黏膜保护剂、质子泵抑制剂以及含硝基化合物的药物. 按照病理检查结果将100例患者分为实验组(胃癌)30例和对照组(慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡)70例. 实验组男性患者19例, 女性患者11例, 患者年龄为18-82岁, 平均年龄为47.96岁 ± 12.33岁; 对照组男44例, 女26例, 患者年龄为19-81岁, 平均年龄为48.33岁 ± 11.79岁. 两组患者在性别、年龄等上差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 本研究经唐山市丰南区医院伦理委员会审核通过, 所有患者均签署知情同意书。

标准菌株NCTC11637由中国疾病预防控制中心传染病预防控制所提供, 人Foxp3 ISH原位杂交试剂盒、人TGF-β1 ISH原位杂交试剂盒、人IL-10 ELISA试剂盒以及快速尿素酶试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.2 方法

1.2.1 检测: 所有患者均在胃镜直视下使用灭菌活检钳取胃黏膜活检组织备用. (1)采用*H. pylori*分离培养鉴定或特异性PCR联合尿素酶试验对两组胃黏膜活检组织*H. pylori*感染情况进行检测; (2)采用原位杂交技术对两组胃黏膜活检组织中Foxp3 mRNA、TGF-β1 mRNA的表达情况进行检测^[4]; (3)采用ELISA法检测两组胃黏膜活检组织中IL-10蛋白含量. 具体操作步骤按照试剂盒说明书进行。

■ 研发前沿

临床研究表明幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是引起慢性胃炎、消化性溃疡甚至胃黏膜相关淋巴瘤或胃癌的重要病因, 目前其作用机制尚未完全明确。

■相关报道

临床研究表明, *H. pylori*具有保护自身免受宿主清除的能力, 因此*H. pylori*感染后机体虽出现免疫应答反应, 但不足以清除*H. pylori*.

表 1 两组患者*H. pylori*感染情况比较 (*n*)

分组	<i>H. pylori</i> 阳性		<i>H. pylori</i> 阴性	感染率(%)
	分离培养阳性	PCR阳性且快速尿素酶阳性		
实验组	5	14	11	63.33
对照组	35	18	17	75.71
合计	40	32	28	72.00

H. pylori: 幽门螺杆菌.

表 2 两组患者原位杂交检测Foxp3 mRNA的表达情况比较 (*n*)

分组	<i>H. pylori</i> 感染	<i>n</i>	Foxp3杂交阳性	Foxp3杂交阴性	阳性率(%)
实验组	阳性	19	16	3	84.21 ^a
	阴性	11	6	5	54.55
对照组	阳性	53	33	20	62.26 ^a
	阴性	17	5	12	29.41
合计	阳性	72	49	23	68.06 ^a
	阴性	28	11	17	39.29

^a*P*<0.05 vs *H. pylori*感染阴性组. *H. pylori*: 幽门螺杆菌; Foxp3: 叉头蛋白3.

1.2.2 结果判定: *H. pylori*快速尿素酶试验: 试剂变红为阳性, 保持黄色不变为阴性^[5]. *H. pylori* PCR检测: *ureA*⁺: 紫外灯下298 bp处出现橙色荧光条且与阳性对照(标准菌株NCTC11637扩增产物)一致, 阴性对照(5 μL去离子水代替循环体系中模板)相应处没有; *cagA*⁺: 紫外灯下411 bp处出现橙色荧光条且与阳性对照处一致, 阴性对照相应处没有; *vacA*⁺: 紫外灯下289 bp处出现橙色荧光条且与阳性对照处一致, 阴性对照相应处没有^[6]. 原位杂交实验: 细胞胞浆内有着色为棕黄色或细胞内出现浅黄色到深棕黄色细颗粒为Foxp3 mRNA、TGF-β1 mRNA原位杂交阳性, 随机选择每张细胞片上10个视野, 每个视野观察100个细胞, 记录1000个细胞中阳性染色细胞数, 取各组平均值为最终结果^[7]. 阳性: 阳性细胞数>5%; 阴性: 阳性细胞数<5%.

统计学处理 使用SPSS23.0进行数据分析, 计数资料用百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验, *P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者*H. pylori*感染情况 本组100例患者*H. pylori*阳性72例(72.00%), 其中分离培养阳性40例(55.56%), PCR阳性且快速尿素酶阳性32例(44.44%), 实验组感染率为63.33%, 对照组感染

率为75.71%, 总感染率为72.00%(表1).

2.2 两组患者原位杂交检测Foxp3 mRNA的表达 Foxp3 mRNA在实验组阳性表达22例(73.33%), 阴性表达8例(26.67%), 在对照组阳性表达38例(54.29%), 阴性表达32例(45.71%), Foxp3 mRNA在实验组与对照组阳性表达率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05); Foxp3 mRNA在*H. pylori*感染阳性组阳性表达率为68.06%, 在*H. pylori*感染阴性组阳性表达率为39.29%, 两组间比较差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

2.3 两组患者原位杂交检测TGF-β1 mRNA的表达 TGF-β1 mRNA在实验组阳性表达22例(73.33%), 阴性表达8例(26.67%), 在对照组阳性表达44例(62.86%), 阴性表达26例(37.14%), TGF-β1 mRNA在实验组与对照组阳性表达率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05); TGF-β1 mRNA在*H. pylori*感染阳性组阳性表达率为75.00%, 在*H. pylori*感染阴性组阳性表达率为42.86%, 两组间比较差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

2.4 两组患者ELISA法检测IL-10蛋白含量比较 两组患者*H. pylori*阳性IL-10蛋白含量均显著高于*H. pylori*阴性, 差异具有统计学意义(*P*<0.01)(表4).

3 讨论

胃黏膜对胃有特殊的保护作用, 但胃黏膜很脆

表 3 两组患者原位杂交检测TGF-β1 mRNA的表达情况比较 (n)

分组	<i>H. pylori</i> 感染	n	TGF-β1杂交阳性	TGF-β1杂交阴性	阳性率(%)
实验组	阳性	19	16	3	84.21 ^a
	阴性	11	6	5	54.55
对照组	阳性	53	38	15	71.70 ^a
	阴性	17	6	11	35.29
合计	阳性	72	54	18	75.00 ^a
	阴性	28	12	16	42.86

^a*P*<0.05 vs *H. pylori*感染阴性组. *H. pylori*: 幽门螺杆菌; TGF-β1: 肿瘤生长因子-β1.

表 4 两组患者ELISA法检测IL-10蛋白含量比较 (mean ± SD, pg/mL)

分组	<i>H. pylori</i> 阳性	<i>H. pylori</i> 阴性
实验组	3.58 ± 0.65 ^b	0.58 ± 0.03
对照组	2.84 ± 0.89 ^b	0.97 ± 0.22
合计	3.02 ± 0.89 ^b	0.83 ± 0.25

^b*P*<0.01 vs *H. pylori*感染阴性组. *H. pylori*: 幽门螺杆菌; IL-10: 白介素-10.

弱, 容易受环境因素、饮食、药物、吸烟、酗酒、细菌感染、情绪变化等多种因素的影响. 一旦机体胃黏膜遭到破坏, 就会使得胃的动态平衡被打破, 胃黏膜受到损坏, 难以恢复如初. 胃黏膜受到损坏, 临床表现为胃部不适、上腹部疼痛、恶心、腹泻、食欲不振等多种症状.

临床研究表明*H. pylori*感染是引起慢性胃炎、消化性溃疡甚至胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤或胃癌的重要病因, 目前其作用机制尚未完全明确^[8]. *H. pylori*分离培养是诊断*H. pylori*感染的金标准, 但易受实验条件影响而发生假阴性^[9]. 本研究在此基础上增加了PCR检测和快速尿素酶试验, 对*H. pylori*培养阴性及细菌涂片为球形的可疑阳性标本进行检测, 二者同为阳性可判断*H. pylori*感染阳性. 本研究中100例患者*H. pylori*感染阳性72例(72.00%), *H. pylori*感染率较高.

由于*H. pylori*感染与慢性胃炎和消化性溃疡等胃部疾病的发生有紧密联系, 因此抗*H. pylori*治疗已经成为了胃部疾病治疗的重要内容. *H. pylori*感染后可引发损伤性免疫病理反应, 从而在机体内持续存活^[10]. 目前已有研究表明Treg细胞对*H. pylori*引起的免疫病理反应有显著抑制效果^[11]. 历春等^[12]的研究表明, 对去胸腺的C57BL/6nu/nu小鼠回输淋巴细胞后发现, 回输剔除CD25⁺ T细胞的小鼠胃内黏膜*H. pylori*定植

的数量显著减少, 同时胃内炎症明显加重. 提示*H. pylori*感染后小鼠体内CD4⁺CD25⁺ Treg细胞增加, 对*H. pylori*引起的特异性Th1细胞反应产生抑制作用, 阻碍了γ干扰素(interferon-γ, IFN-γ)等炎症因子的生成, 改善了胃黏膜的病理损害, 但也相应的引起了*H. pylori*清除减少、胃黏膜*H. pylori*定植数量增加的结果^[13]. *Foxp3*基因高表达于淋巴组织, 是CD4⁺CD25⁺ Treg细胞的特异性标志. 李红平等^[14]的研究表明Foxp3过度表达的小鼠可以产生更多的Treg细胞并能抑制自身免疫性疾病的发生. 体外研究表明, 特异性抗CD3抗体和抗CD28单抗协同刺激人和鼠的CD4⁺CD25⁺ Treg细胞, 可引起人CD4⁺CD25⁺ Treg细胞Foxp3表达上升, 同时具有了抑制活性^[15]. 因此可以证明, *Foxp3*基因表达对调控CD4⁺CD25⁺ Treg细胞分化发育、表达及功能维持有重要影响, 但确切机制尚无明确研究结果. 另有研究表明Treg细胞主要通过分泌抑制性因子和通过细胞间直接接触介导抑制两种方式发挥抑制功能, 而IL-10和TGF-β是Treg细胞发挥抑制作用所必不可少的^[16].

本研究结果显示, *Foxp3* mRNA在*H. pylori*感染阳性组阳性表达率显著高于*H. pylori*感染阴性组, 提示*H. pylori*感染的胃黏膜细胞具有聚集较多的Foxp3阳性表达的Treg细胞, 参与胃黏膜局部免疫功能的抑制. TGF-β1 mRNA在*H. pylori*感染阳性组阳性表达率显著高于*H. pylori*感染阴性组, *H. pylori*阳性组IL-10蛋白含量显著高于*H. pylori*阴性组, 提示*H. pylori*感染可诱导胃黏膜细胞局部TGF-β1与IL-10的分泌, TGF-β1和IL-10蛋白参与Treg抑制功能的发挥.

总之, *H. pylori*感染后, 可诱导高表达Foxp3的Treg细胞、TGF-β1与IL-10表达上调, 抑制机体胃黏膜局部免疫功能, 为*H. pylori*的持续性感染提供了微环境.

■同行评价

本研究内容实用, 具有一定的临床参考价值.

4 参考文献

- 1 党海珍, 焦顺昌. 胃癌免疫与肿瘤细胞因子关系的研究进展. 军医进修学院学报 2011; 32: 1081-1084
- 2 周广玺, 张翠萍, 魏文超, 梁坤. 慢性胃炎及微环境与胃癌. 齐鲁医学杂志 2014; 29: 177-180
- 3 金瑞放, 黄智铭. 调节性T细胞与幽门螺杆菌持续感染的研究进展. 国际消化病杂志 2010; 30: 259-260, 286
- 4 Iwatani S, Nagashima H, Reddy R, Shiota S, Graham DY, Yamaoka Y. Identification of the genes that contribute to lactate utilization in *Helicobacter pylori*. *PLoS One* 2014; 9: e103506 [PMID: 25078575 DOI: 10.1371/journal.pone.0103506]
- 5 Kandulski A, Wex T, Kuester D, Peitz U, Gebert I, Roessner A, Malfertheiner P. Naturally occurring regulatory T cells (CD4+, CD25high, FOXP3+) in the antrum and cardia are associated with higher *H. pylori* colonization and increased gene expression of TGF-beta1. *Helicobacter* 2008; 13: 295-303 [PMID: 18665940 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2008.00612.x]
- 6 Lemke LB, Ge Z, Whary MT, Feng Y, Rogers AB, Muthupalani S, Fox JG. Concurrent *Helicobacter bilis* infection in C57BL/6 mice attenuates proinflammatory *H. pylori*-induced gastric pathology. *Infect Immun* 2009; 77: 2147-2158 [PMID: 19223483 DOI: 10.1128/IAI.01395-08]
- 7 马健, 孟欣颖, 王涛, 江晨, 纪萍, 周长宏. 慢性活动性胃炎患者血清IL-6、TGF-β1及IL-17的水平与幽门螺杆菌的关系及临床意义. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 2908-2910
- 8 时昭红, 刘浩. 幽门螺杆菌感染与胃癌. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3327-3331
- 9 Kandulski A, Wex T, Kuester D, Mönkemüller K, Peitz U, Roessner A, Malfertheiner P. Chronic mucosal inflammation of the gastric cardia in gastroesophageal reflux disease is not regulated by FOXP3-expressing T cells. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1940-1946 [PMID: 19242793 DOI: 10.1007/s10620-009-0746-z]
- 10 金雷, 谢勇. 调节性T细胞与幽门螺杆菌感染. 国际消化病杂志 2008; 28: 486-488
- 11 朱振红, 唐旭东, 王凤云, 郭朋. 幽门螺杆菌免疫根除的研究与治疗. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2674-2678
- 12 历春, 盖晓东, 贾婷, 付海英, 李一. 小鼠Lewis肺癌细胞Foxp3的表达对T淋巴细胞增殖的影响及机制. 中国免疫学杂志 2010; 26: 986-991, 996
- 13 游海梅, 胡团敏. 幽门螺杆菌CagA基因与消化系统疾病关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1505-1510
- 14 李红平, 赵逵, 狄连君, 刘华庆, 张锚链. 幽门螺旋杆菌感染患者胃黏膜TGFβ1表达与细胞增殖活性的研究. 中国现代医学杂志 2011; 21: 1135-1139
- 15 张国胜. 三联疗法对老年幽门螺杆菌胃炎患者血清IL-10、TGF-β1及IL-17水平的影响. 重庆医学 2014; 43: 821-822, 825
- 16 Kandulski A, Malfertheiner P, Wex T. Role of regulatory T-cells in *H. pylori*-induced gastritis and gastric cancer. *Anticancer Res* 2010; 30: 1093-1103 [PMID: 20530414]

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



胃神经鞘瘤的超声内镜诊断及内镜下治疗的价值

黄亚, 沙启梅, 李宾, 魏丽丽, 王丛笑, 梁铁军

黄亚, 李宾, 魏丽丽, 王丛笑, 梁铁军, 山东大学附属省立医院消化科 山东省济南市 250021

沙启梅, 山东省警官总医院B超室 山东省济南市 250002
黄亚, 在读硕士, 主要从事中西医结合消化系统疾病的临床诊断与治疗研究。

山东省自然科学基金资助项目, No. ZR2012HM070

作者贡献分布: 此课题由黄亚与梁铁军设计; 研究过程由黄亚、沙启梅、李宾、魏丽丽、王丛笑及梁铁军操作完成; 资料收集由黄亚、沙启梅、魏丽丽及梁铁军提供; 研究所用图片由黄亚、李宾及梁铁军提供; 数据分析由黄亚、王丛笑及梁铁军完成; 论文写作由黄亚、李宾及梁铁军完成; 文章修改与审阅由梁铁军完成。

通讯作者: 梁铁军, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 250021, 山东省济南市槐荫区经五纬七路324号, 山东大学附属省立医院消化科. liangqijuan2000@126.com
电话: 0531-68776129

收稿日期: 2014-08-12 修回日期: 2014-09-23

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-18

Diagnostic and therapeutic value of endoscopic ultrasonography in gastric schwannoma

Ya Huang, Qi-Mei Sha, Bin Li, Li-Li Wei,
Cong-Xiao Wang, Tie-Jun Liang

Ya Huang, Bin Li, Li-Li Wei, Cong-Xiao Wang, Tie-Jun Liang, Department of Gastroenterology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, Shandong Province, China

Qi-Mei Sha, Department of Ultrasound, Shandong Police Hospital, Ji'nan 250002, Shandong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Shandong Province, No. ZR2012HM070

Correspondence to: Tie-Jun Liang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, 324 Jingwuwei Road, Huaiyin District, Ji'nan 250021, Shandong Province, China. liangqijuan2000@126.com
Received: 2014-08-12 Revised: 2014-09-23
Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To assess the diagnostic and therapeutic value of endoscopic ultrasonography in gastric schwannoma.

METHODS: Endoscopic ultrasonography features of 12 cases of pathologically and immunohistochemically confirmed gastric schwannoma were retrospectively analyzed.

RESULTS: The tumor was located in the gas-

tric body in 6 patients, in the gastric antrum in 5 patients, and in the cardia in 1 patient. On endoscopic ultrasound they were observed as hypoechoic tumors arising most commonly from the proper muscle layer, accompanied by hypoechoic halo and rich blood supply. In one patient in whom the tumor was located in the pylorus, endoscopic ultrasound showed mucosal break, but slight hyperecho was seen in the muscular layer. Ten patients received endoscopic treatment, of whom 6 were treated by endoscopic submucosal excavation, 3 by endoscopic full-thickness resection, and 1 by submucosal tunnelling endoscopic resection. No bleeding, inflammation or infection occurred. The average follow-up time was 10.0 mo \pm 1.9 mo. No recurrence or metastasis was found during follow-up.

CONCLUSION: Endoscopic ultrasonography is safe and effective in the diagnosis and treatment of gastric schwannoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric schwannoma; Endoscopic ultrasonography; Diagnosis; Endoscopic treatment

Huang Y, Sha QM, Li B, Wei LL, Wang CX, Liang TJ. Diagnostic and therapeutic value of endoscopic ultrasonography in gastric schwannoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4969-4975 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4969.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4969>

摘要

目的: 探讨超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)对胃神经鞘瘤的诊断及EUS指导下内镜治疗的应用价值。

方法: 回顾性分析山东大学附属省立医院2009-03/2012-09 12例接受EUS检查并经手术获得病理和免疫组织化学确诊的胃神经鞘瘤临床资料。

结果: 6例患者胃神经鞘瘤位于胃体, 5例位于胃窦, 1例位于贲门。EUS主要表现为起源于胃

■背景资料

胃神经鞘瘤是临床罕见的消化系统肿瘤, 迄今, 有诸多辅助检查方法用于胃神经鞘瘤的诊断, 例如: 组织活检行病理检查及免疫组织化学检查、消化系内镜镜检查、钼剂、计算机断层扫描、磁共振成像、B超等。对于胃神经鞘瘤的治疗以往都以外科手术为主, 近年来随着内镜技术的发展, 根据肿瘤大小、色泽、形态、质地、活动度及与周围组织关系等选择合适的内镜下切除方法逐渐成为治疗消化系黏膜下病变的首选方法。

■同行评议者

毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

■ 研究前沿

胃神经鞘瘤有恶变可能,且其对放射治疗、化学药物治疗等效果差,所以临床上无论良恶性,一旦确诊,均应首先考虑手术切除。目前临床上外科应用腹腔镜技术,辅以内窥镜治疗方法,内科则主要采用内镜为主,腹腔镜为辅,必要时修补的方式。

壁固有肌层的低回声均质团块,肿块边缘可见低回声晕环,血流丰富;1例位于幽门处者,EUS表现为黏膜中断,但肌层可见实质性略强回声。10例患者接受内镜下治疗,其中6例患者行内镜黏膜下挖除术治疗,3例患者行内镜下全层切除术治疗,1例患者行内镜经黏膜下隧道切除术治疗。所有病例术后均未出现胃出血、腹膜炎、感染等并发症。术后9例进行随访,平均随访时间为 $10.0\text{ mo} \pm 1.9\text{ mo}$,均未发现肿瘤复发或转移。

结论: EUS对于辅助诊断胃神经鞘瘤有较高临床价值,EUS指导下的内镜治疗胃神经鞘瘤是安全、有效的。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃神经鞘瘤; 超声内镜; 诊断; 内镜下治疗

核心提示: 本文通过回顾性分析2009-03/2012-09山东大学附属省立医院12例接受超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查并经手术获得病理和免疫组织化学确诊的胃神经鞘瘤临床资料,发现胃神经鞘瘤EUS下多数表现为起源于固有肌层的均匀的低回声信号,边缘整齐,缺乏囊性变和钙化,边缘有低回声晕环表现和内镜下的“桥形皱襞”表现在诊断中具有特异性。

黄亚, 沙启梅, 李宾, 魏丽丽, 王丛笑, 梁铁军. 胃神经鞘瘤的超声内镜诊断及内镜下治疗的价值. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4969-4975 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4969.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4969>

0 引言

胃神经鞘瘤又称雪旺细胞瘤,是一种临床罕见的胃肠道黏膜下肿瘤,目前对于其研究国内外多以个案报道,而影像学文献资料较少^[1]。胃神经鞘瘤的术前诊断比较困难,对其治疗多以手术切除为主。本研究回顾性分析山东大学附属省立医院近4年来接受超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)诊断并经手术获得病理确诊的12例胃神经鞘瘤病例资料,旨在分析EUS对于胃神经鞘瘤的临床诊断价值和EUS指导下内镜治疗的应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 搜集山东大学附属省立医院2009-03/2012-09经手术病理及免疫组织化学证实的12例胃神经鞘瘤患者的临床资料,其中男8例,女4例,年龄42-78岁,平均 $58.7\text{岁} \pm 9.5\text{岁}$ 。主要临床

表现: 消化系出血10例,腹部包块2例,上腹部不适7例。胃神经鞘瘤好发于男性,40岁以上多发,本组12例胃神经鞘瘤患者资料与文献报道一致。12例患者全部行EUS检查,其中10例接受了内镜下治疗。EUS采用Olympus UE260-AL5,使用12或20 Hz高频超声探头; GIF-Q260J治疗胃镜、GIF-2TQ260M双钳道胃镜、Olympus公司D-201-11804透明帽、NM-200L-0521注射针、SD-230U-20双螺旋圈套器、HX-610-135L止血钛夹、KD-620LR Hook刀、FD-410LR热活检钳、KD-611L IT刀。

1.2 方法 检查前1天晚8:00开始禁食,术前常规静推地西洋5 mg,肌注消旋山莨菪碱10 mg。(1)先行内镜检查,观察肿瘤大小、色泽、形态、质地、活动度、与周围组织关系等情况;(2)再行EUS检查,将超声探头置于病变处行环形扫描,根据管腔层次的组织学特征,判断肿瘤在消化系壁的起源,对病变作出EUS诊断并选择治疗方法;(3)在EUS指导下行内镜治疗,并将切除标本行病理和免疫组织化学分析。

1.2.1 内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE): 适用于切除来源于胃壁固有肌层的病变。ESE方法: 在隆起病灶边缘外0.5 cm处电凝标记切除范围,黏膜下注射含2 mL亚甲蓝和250 mL的甘油果糖氯化钠注射液,使病灶黏膜充分隆起;沿标记点预切开黏膜显露病变,分离黏膜下层至显露瘤体。用IT2或Hook刀沿瘤体包膜剥离病变,在分离的过程中如果瘤体和周围组织分界不清楚,可重复进行黏膜下注射。经注射后颜色发蓝的即为黏膜下组织,有肌束的则为肌层组织,而没有任何染色的呈团块状的则为瘤体;然后再应用IT或Hook刀切开黏膜下层,沿病灶边缘处进行瘤体挖除,较大病变可采用圈套器于病变根部圈套病变进行电切;切除中和切除后应用氩离子凝固术进行预防性止血,对于某些剥离层次较深邻近浆膜层的部位,可给予金属钛夹止血缝合创面;切除标本固定浸泡后行相应的免疫组织化学分析(图1)。

1.2.2 内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR): 对于术前EUS提示病变来源层次较深,或病变与浆膜层黏连无法分离者行EFR切除。EFR方法: 黏膜下注射使病灶充分隆起,采用ESD技术沿肿瘤边缘分离固有肌层至浆膜层;应用Hook、IT2刀或圈套器完整切除包括浆膜在内的肿瘤;切除后应用热活检钳钳夹显露血管电凝止血,清理创面,用金属止血夹缝

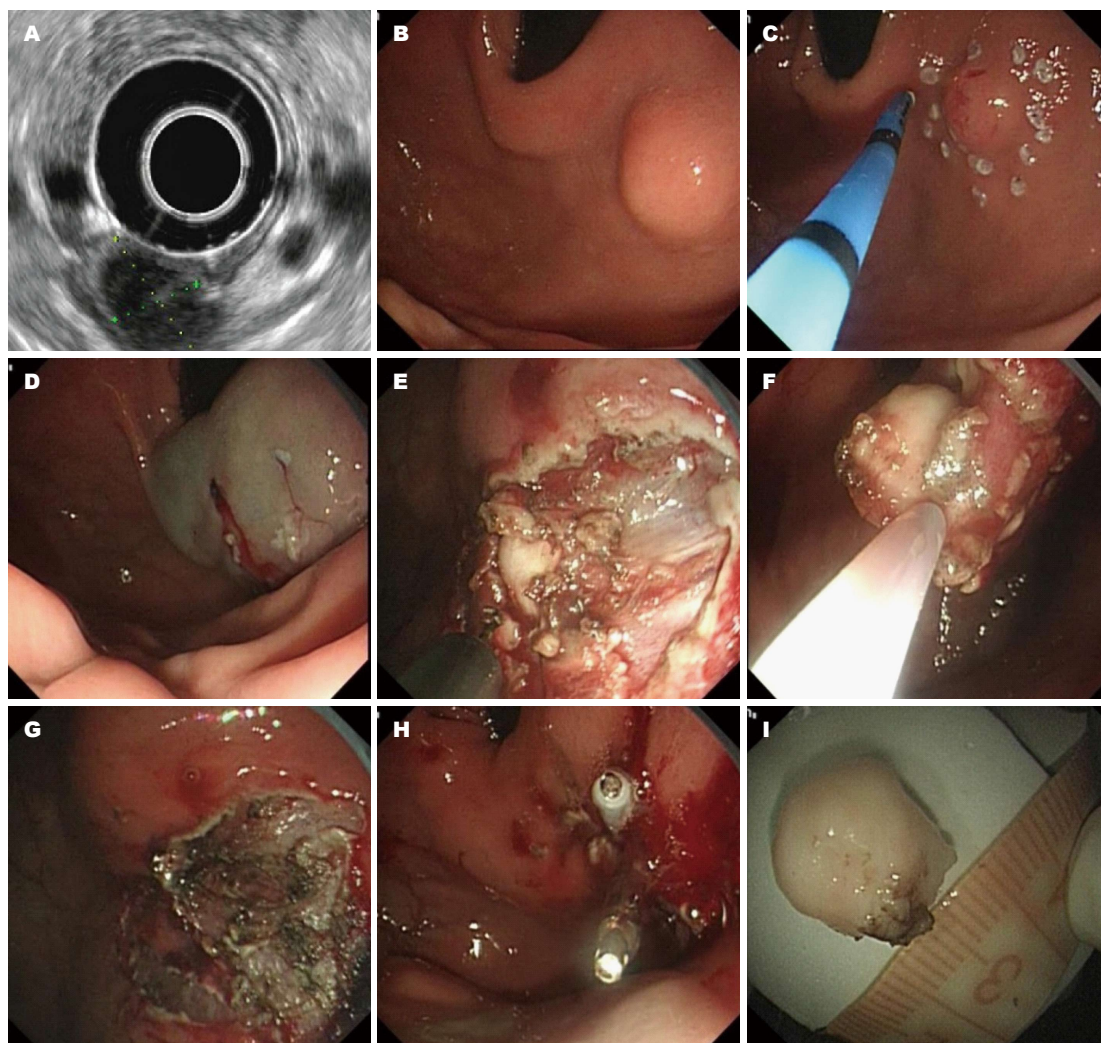


图1 内镜黏膜下挖除术。A: 超声内镜下见起源于固有肌层的椭圆形低回声团块, 边界清晰, 肿块边缘可见低回声晕环; B: 白光内镜下见胃黏膜下隆起; C: 在隆起病灶边缘外0.5 cm处电凝标记切除范围; D: 预切开黏膜; E: 剥离黏膜下层显露瘤体; F: 剥离瘤体; G: 切下瘤体后的创面; H: 钛夹封闭创面; I: 切下的瘤体。

■相关报道

Bona、Kakushima及Xu等专家曾报道, 对于胃底-贲门的黏膜下肿瘤, 内镜下切除操作困难, 病变越临近贲门越需采用反转内镜技术, 镜身的操作角度较难掌控, 穿孔的风险大, 而穿孔后内镜下封闭创面的可能性小, 故该解剖部位的固有肌层肿瘤的内镜治疗一直被认为是手术的难点和禁区。

合封闭。在没有切除多余的黏膜情况下, 瘤体切除后, 单纯应用钛夹即可完成创面封闭的操作。但如果病变范围大, 黏膜切除多, 只应用钛夹可能难以夹住创面两边的黏膜。可考虑在创面上、下方各打2枚钛夹, 然后应用尼龙绳圈套钛夹, 再用金属钛夹夹闭创面; 一般情况下胃底黏膜下肿瘤的EFR操作, 应常规留置胃肠减压至术后48 h, 根据患者术后有无腹痛、腹胀、发热等情况, 来决定何时停用(图2)。

1.2.3 内镜经黏膜下隧道切除术(submucosal tunnelling endoscopic resection, STER): 主要应用于食管固有肌层肿瘤的内镜切除, 对于接近胃贲门的固有肌层病变, 也可使用。方法: 内镜寻找到肿瘤, 氩气标记; 建立黏膜下隧道, 选择距离黏膜下肿瘤近口侧直线5 cm黏膜处作为切口, 将2 mL亚甲蓝和250 mL的甘油果糖氯化钠注射

液混合后黏膜下层局部注射, 使拟定切口的黏膜层尽可能隆起, 以最大限度避免切开时肌层的损伤; 用Hook刀纵形切开黏膜, 逐步分离黏膜下层及肌层, 使在两层之间形成一纵行隧道, 隧道口尽可能的宽松, 以免操作时隧道内气体不易排出而导致隧道内压力过高, 气体通过肌层进入纵膈, 引起皮下气肿或气胸; 肿瘤切除后, 应用热活检钳处理瘤床的出血灶和可疑裸露的小动脉, 避免迟发型出血; 最后观察有无黏膜破损, 若有, 给予钛夹封闭, 保持病变周围黏膜的完整性, 否则隧道将失去意义(图3)。

2 结果

2.1 EUS 12例患者行EUS检查, 其中10例患者超声下主要表现为起源于胃壁固有肌层的圆形或椭圆形低回声团块, 直径约2-30 mm, 边界清晰,

■创新盘点

本文将超声诊断和内镜治疗结合在一起,利用超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)的特殊功能对胃神经鞘瘤的诊断及内镜下手术治疗方式的选择提供指导作用.胃神经鞘瘤临床少见,对其研究及报告甚少.

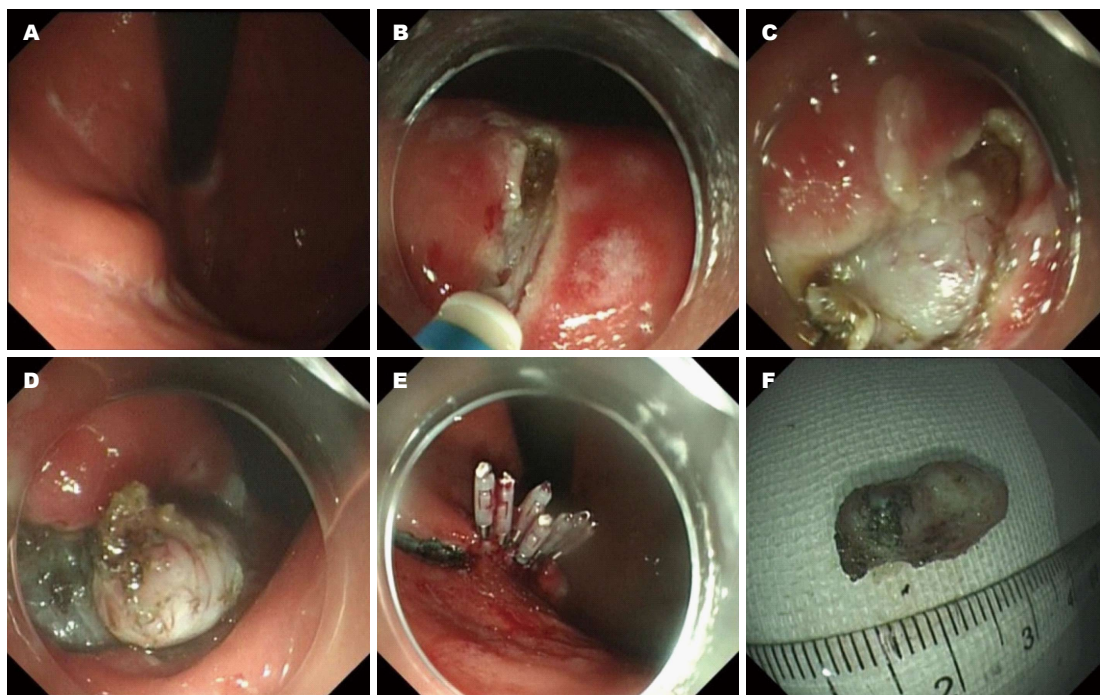


图2 内镜下全层切除术. A: 白光内镜下见胃黏膜下隆起; B: 切开瘤体上方黏膜; C: 继续分离瘤体; D: 瘤体切除; E: 多枚钛夹完整封闭创面; F: 切下的瘤体.

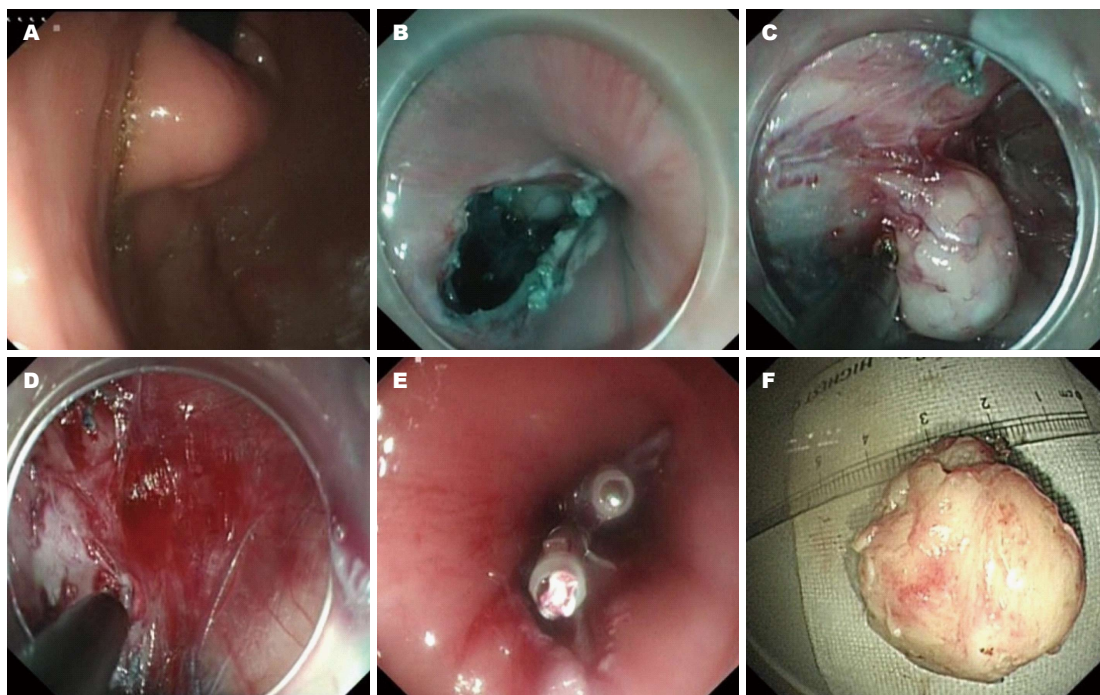


图3 内镜经黏膜下隧道切除术. A: 白光内镜下黏膜下隆起; B: 隧道开口; C: 隧道内分离瘤体; D: 瘤体切下后隧道腔; E: 钛夹封闭隧道开口; F: 切下的瘤体.

肿块内部多为实质性回声,回声均匀,边缘可见低回声晕环,内部血流丰富.当肿瘤内部发生玻璃样变时,可出现不均匀回声.肿瘤较大时,内部易发生出血坏死,并伴有囊性改变,且向浆膜下生长,本组1例患者超声下表现为起源于肌层

的低回声团块,大小约20 mm,边界不清,回声欠均匀,伴囊性改变,并向浆膜下浸润.肿瘤较大时与肝左叶重叠,超声易误诊为肝左叶囊性肿瘤,所以超声检查在上腹部发现肿瘤时,应饮水观察其来源,避免误诊.胃神经鞘瘤表面黏膜常

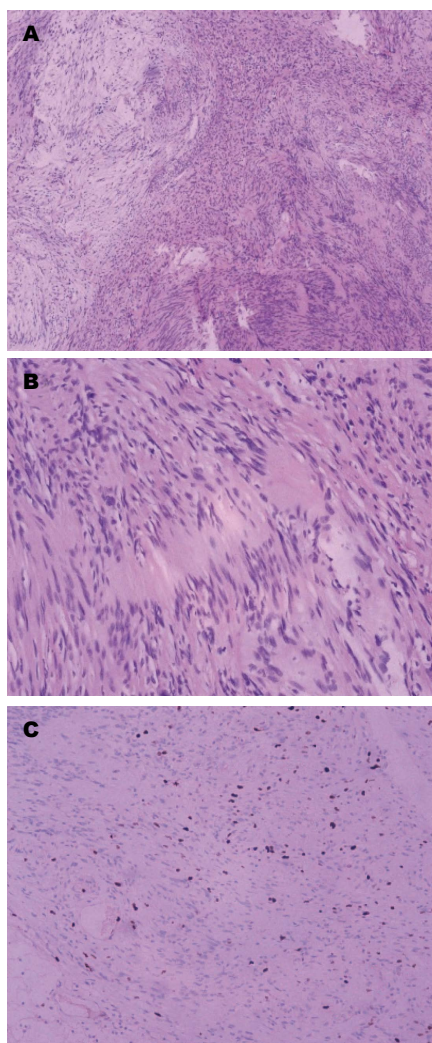


图4 胃神经鞘瘤病理及免疫组织化学. A: 肿瘤细胞(HE × 100); B: 肿瘤细胞(HE × 400). 细胞呈长梭形, 呈栅栏状、漩涡状排列分布, 可见antoniA区及antoniB区, verocay小体少见; C: 免疫组织化学(× 100). Ki-67(+)($<5\%$).

因供血不足发生溃疡, 本组1例患者胃神经鞘瘤位于幽门肌层, 表面黏膜有溃疡糜烂, 肿瘤大小 $13\text{ mm} \times 9\text{ mm}$, 由于在幽门口处造成幽门梗阻, 超声图像表现为黏膜中断, 但肌层可见实质性略强回声, 与单纯溃疡超声表现不尽相同.

2.2 内镜检查 本组胃神经鞘瘤多为半球形或圆形, 少数为分叶状或不规则形; 肿瘤大小约 $2\text{--}30\text{ mm}$, 平均 12.8 mm , 其中直径 $\leq 10\text{ mm}$ 者7例, $>10\text{ mm}$ 者5例; 大部分患者胃镜下观察胃黏膜光滑, 色泽正常, 无黏膜白斑, 肿瘤呈外生性生长, 质地韧, 边界较清, 包膜完整, 活动度好, 与周围组织无黏连, 无腹膜肿瘤转移灶, 其中表面黏膜形成“桥形皱襞”典型表现者7例, 伴有溃疡者1例, 溃疡深度 1 mm , 边缘处有充血水肿.

2.3 EUS指导下内镜治疗 所有手术患者术前禁

食, 排空胃肠道, 根据EUS声像图像判断肿瘤在消化系管壁的起源部位和大小, 选择合适的内镜治疗方法. 为预防术后出血和穿孔, 术前我们一般在肿瘤基底黏膜下充分注射使肿瘤明显托起(即抬举征阳性), 术后和术中应用氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)或金属钛夹夹闭创面. 12例胃神经鞘瘤患者, 其中4例胃体和2例胃窦患者在内镜下行ESE, 2例位于胃体和1例位于胃窦者行EFR治疗, 1例临近贲门处患者行STER. 10例患者在内镜下完整切除, 2例患者因病灶较深, 内镜无法完全切除, 后转外科手术治疗. 病灶长约 $2\text{--}30\text{ mm}$, 平均 $12.8\text{ mm} \pm 9.2\text{ mm}$. 术后禁食, 常规使用抗生素及止血药物, 观察患者腹胀情况. 术后 $3\text{--}6\text{ mo}$ 复查胃镜了解创面愈合情况. 所有病例术后均未出现胃出血、腹膜炎、感染等并发症.

2.4 病理及免疫组织化学情况 胃神经鞘瘤主要由梭形细胞组成, 多排列为栅栏状, HE染色胞质淡嗜红色, 细胞核可有一定异形性, 核分裂相少见. 外周淋巴细胞套及生发中心形成具有一定特异性, 间质血管较丰富, 散在淋巴细胞浸润. 免疫组织化学: S-100细胞核、细胞质弥漫性(++), 胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)(+), CD117(-), CD34(-), 平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)(-), Dog-1(-), Desmin(-), Ki-67(+)($<5\%$)(图4).

3 讨论

胃神经鞘瘤起源于胃壁神经丛的雪旺氏细胞, 又称为雪旺细胞肿瘤, 主要由神经外胚层的Schwann细胞和中胚层的神经内膜组成^[2], 临床上属于胃肠道间叶源性肿瘤, 是一种消化系黏膜下隆起性病变, 好发于头颈、四肢、脊柱等较大神经干, 在消化系中很罕见, 只占胃肿瘤的 0.2% ^[3]. 临床上胃神经鞘瘤的好发部位主要在胃体, 其次是胃窦及胃底. 该肿瘤生长缓慢, 初期症状不明显无特异性^[4], 随着肿瘤逐渐生长可以出现上腹部胀痛、消化系出血、呕血、黑便等症状, 与消化性溃疡难以区别, 肿瘤较大时可在上腹部触及肿块.

胃神经鞘瘤的术前确诊较为困难, 普通内镜很难诊断肿瘤的起源、大小和组织学特征, EUS的出现为他的诊断提供了全新的方法. EUS与普通内镜相比, 不仅能观察消化系黏膜表面, 还能准确获得病变来源的消化系管腔层次特征及与临近脏器关系的图像, 根据病变所在管壁层次

■应用要点

目前内镜联合腹腔镜治疗消化系黏膜下病变开展较少, 但二者联合可扩大适应症范围, 避免仅局限于治疗较小病变, 且腹腔镜联合内镜可降低单独内镜治疗时出血和穿孔的风险, 大大提高了临床治疗的安全性, 对于临床治疗黏膜下隆起性病变有较大实际意义及临床价值.

■名词解释

超声内镜(EUS): 是将内镜和超声相结合的消化系统检查技术, 将微型高频超声探头安置在内镜顶端, 当内镜插入体腔后, 利用内镜下的超声实时扫描, 不仅能观察消化系统黏膜表面病变, 还能准确获得病变来源的消化管腔层次特征及与临近脏器关系的图像, 根据病变所在管壁层次及其超声特点, 可以对肿瘤来源做出大致判断。

及其超声特点, 可以对肿瘤组织来源做出大致判断, 这对疾病的鉴别、治疗方案的选择以及预后判断具有重要的指导意义。

EUS可见胃壁由内向外分为的五层: 黏膜层、黏膜肌层、黏膜下层、固有肌层、浆膜层, 超声声像分别表现为高-低-高-低-高回声。胃神经鞘瘤的EUS显示为起源于固有肌层的圆形或椭圆形的低回声均质团块^[5], 回声较相邻肌层明显减弱, 边缘可有低回声晕环表现。本研究中, 1例肿瘤位于胃体患者术前诊断为胃神经内分泌瘤, 1例胃窦患者诊断为胃平滑肌瘤, 1例诊断为异位胰腺, 另有2例诊断为间质瘤, 其余7例EUS提示病灶起源层次情况与术后实际情况完全一致, EUS诊断与术后病理结果的一致性为58.3%(7/12), 此数值高于一般的文献报道, 可能与本组病例数较少有关。术后10例患者免疫组织化学提示S-100(++)、CD117(-)、CD34(-)是胃神经鞘瘤的重要病理学特征。

胃黏膜下肿瘤的鉴别诊断是非常困难的^[6]。胃间质瘤是最常见的胃肠道肿瘤, 最近的研究中发现, 他表现出高度恶变的倾向^[7]。但是胃肠道神经鞘瘤却大多是良性的, 并很少表现出症状。胃神经鞘瘤与胃肠道间质瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤和其他消化系肿瘤均可出现类似内镜下表现^[8]。因此, 对胃神经鞘瘤和其他良恶性间质肿瘤进行对比是十分必要的。胃间质瘤和平滑肌瘤是最常见的两种胃黏膜下肿瘤, 前者来源于固有肌层的胃间叶组织, 具有恶变潜能^[9], 并与肿瘤直径的大小呈显著相关^[10]。胃神经鞘瘤超声回声表现为均匀低回声信号, 但相比良恶性胃肠道间质瘤等其他固有肌层略高, 胃神经鞘瘤常有晕环, 边缘多整齐, 生长不浸润, 分叶、囊肿及钙化较少见, 而良性胃肠道间质瘤一般无晕环, 且囊肿多见。胃神经鞘瘤瘤体与胃壁相连部以外的管壁结构层次正常, 与外生性胃腺癌不同, 肿块周围胃壁黏膜常增厚, 本组病例EUS所见和病理均证实这一点, 神经鞘瘤与平滑肌源性、神经源性肿瘤在影像学上表现极为相似, 难以鉴别, 确诊只有靠病理学检查。

胃神经鞘瘤良性多于恶性, 但从病变生长层次、术中情况和术后随访来看, 胃神经鞘瘤有恶变可能, 因此不论其良性或者恶性肿瘤, 一经诊断, 应切除治疗^[11]。ESE、EFR和STER具有操作简便, 创伤小, 花费少, 恢复快等特点, 并可以为病理组织活检提供较为完整的病变组织, 是目前胃神经鞘瘤的首选切除方法^[12,13]。ESE和

EFR两种技术的区别在于: EFR往往采用主动的穿孔来切除包括部分浆膜层在内的病变, 在切除病变之前, 需吸尽胃腔内残余的液体, 另外切下标本要及时取出, 避免脱落入腹腔瘤体种植转移。操作术中注意保护瘤体及包膜的完整性, 及时止血。对于胃底-贲门的黏膜下肿瘤, 因病变越临近贲门越需采用反转内镜技术^[14], 镜身的操作角度难以掌控, 且病变位于固有肌层, 穿孔的风险极大; 一旦发生穿孔, 内镜下封闭创面的可能性极小, 故该解剖部位固有肌层黏膜下肿瘤的内镜治疗一直被认为是内镜手术的“禁区”^[15]。STER技术创新之处在于利用消化系黏膜和固有肌层之间的隧道空间进行操作, 最大限度的保留消化系黏膜组织, 既能完整切除肿瘤, 又可以避免或极大地降低消化系瘘的发生^[16]。因此只要严格控制好手术指征, ESE、EFR或STER可安全有效地切除消化系黏膜及黏膜下病变。

总之, 胃神经鞘瘤是罕见的胃良性间叶肿瘤。临床中特别需要与胃部肿瘤相鉴别, 特别是胃肠道间质瘤。胃神经鞘瘤EUS下的特点是多样的, 但是, 多数表现为起源于固有肌层的均匀的低回声信号, 边缘整齐, 缺乏囊性变和钙化。以上要点均有助于EUS对胃神经鞘瘤的诊断, 但超声下的晕环表现和内镜下的“桥形皱襞”表现在诊断中更具有特异性, 临床资料证明EUS指导的内镜下切除技术对治疗胃神经鞘瘤是安全有效的, 在实际工作中我们应根据具体情况选择具体方法, 积极处理, 减少术后并发症和后遗症。

4 参考文献

- 1 Hong SW, Cho WY, Kim JO, Chun CG, Shim KY, Bok GH, Um WH, Lee JE. Gastric schwannoma diagnosed by endoscopic ultrasonography-guided trucut biopsy. *Clin Endosc* 2013; 46: 284-287 [PMID: 23767041 DOI: 10.5946/ce.2013.46.3.284]
- 2 Zheng L, Wu X, Kreis ME, Yu Z, Feng L, Chen C, Xu B, Bu Z, Li Z, Ji J. Clinicopathological and immunohistochemical characterisation of gastric schwannomas in 29 cases. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 202960 [PMID: 24688535 DOI: 10.1155/2014/202960]
- 3 姜胜东. 胃神经鞘瘤的多层螺旋CT诊断价值. *医学影像学杂志* 2013; 23: 424-426
- 4 高安生. 胃神经鞘瘤的多层螺旋CT诊断与临床治疗. *中外医疗* 2014; 1: 177-178
- 5 Zhong DD, Wang CH, Xu JH, Chen MY, Cai JT. Endoscopic ultrasound features of gastric schwannomas with radiological correlation: a case series report. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7397-7401 [PMID: 23326151 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7397]
- 6 Alvarez JF, Ben-David K. Gastric schwannoma: a rare find. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 2179-2181 [PMID: 24146341 DOI: 10.1007/s11605-013-2387-y]

- 7 沈赢政, 文军, 何新卫. 胃神经鞘瘤1例报道. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 232-232
- 8 贾国葆, 周艳, 吴亮, 黄智铭. 食管间叶源性肿瘤的胃镜、超声内镜、免疫组织化学和临床病理特征. 中华消化杂志 2013; 33: 507-512
- 9 Lee IL, Lin PY, Tung SY, Shen CH, Wei KL, Wu CS. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of intraluminal gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Endoscopy* 2006; 38: 1024-1028 [PMID: 17058168 DOI: 10.1055/s-2006-944814]
- 10 Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002; 10: 81-89 [PMID: 12075401 DOI: 10.1053/hupa.2002.123545]
- 11 马坦坦, 徐红, 王京, 张琰. 胃神经鞘瘤诊断治疗. 中国老年学杂志 2013; 1: 227-229
- 12 Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Cai MY, Xu MD, Zhong YS, Chen WF, Zhang YQ, Qin WZ, Hu JW, Liu JZ. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011; 25: 2926-2931 [PMID: 21424195 DOI: 10.1007/s00464-011-1644-y]
- 13 Wang L, Ren W, Fan CQ, Li YH, Zhang X, Yu J, Zhao GC, Zhao XY. Full-thickness endoscopic resection of nonintracavitary gastric stromal tumors: a novel approach. *Surg Endosc* 2011; 25: 641-647 [PMID: 20589511 DOI: 10.1007/s00464-010-1189-5]
- 14 Bona D, Aiolfi A, Siboni S, Bernardi D, Bonavina L. Giant leiomyoma of the gastroesophageal junction: technique and results of endoscopic full-thickness resection. *Clin Exp Gastroenterol* 2011; 4: 263-267 [PMID: 22235168 DOI: 10.2147/CEG.S26119]
- 15 Kakushima N, Yahagi N, Fujishiro M, Kodashima S, Nakamura M, Omata M. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for tumors of the esophagogastric junction. *Endoscopy* 2006; 38: 170-174 [PMID: 16479425 DOI: 10.1055/s-2005-921039]
- 16 Xu MD, Cai MY, Zhou PH, Qin XY, Zhong YS, Chen WF, Hu JW, Zhang YQ, Ma LL, Qin WZ, Yao LQ. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 195-199 [PMID: 22056087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.018]

■同行评价

本文对12例胃神经鞘瘤患者的资料进行了回顾总结分析, 尤其通过对EUS影像特点的总结, 提出了EUS对该病的诊断价值, 具有一定的临床应用意义。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



中药联合XELOX方案对晚期胃癌患者症状及生活质量的影响

张子志

■背景资料

随着人们生活方式的改变,胃癌保持逐年增长的趋势,逐渐成为胃肠道肿瘤死亡的关键原因。手术作为胃癌的首选治疗方法,患者5年生存率较低,且极易发生远处转移。目前,晚期胃癌治疗大多以综合治疗为主,对于无法手术切除、术后出现复发转移的晚期胃癌患者,关键在于采取化疗治疗手段。

张子志,寿光市中医医院肿瘤内科 山东省寿光市 262700
张子志,副主任医师,主要从事肿瘤内科的研究。
作者贡献分布: 本文由张子志完成。
通讯作者: 张子志,副主任医师, 262700, 山东省寿光市圣城街3353号, 寿光市中医医院肿瘤内科。13964648948@163.com
收稿日期: 2014-07-29 修回日期: 2014-09-10
接受日期: 2014-09-21 在线出版日期: 2014-11-18

Clinical effects of Chinese medicine combined with XELOX regimen in patients with advanced gastric cancer

Zi-Zhi Zhang

Zi-Zhi Zhang, Department of Medical Oncology, Shouguang Traditional Chinese Medicine Hospital, Shouguang 262700, Shandong Province, China
Correspondence to: Zi-Zhi Zhang, Associate Chief Physician, Department of Medical Oncology, Shouguang Traditional Chinese Medicine Hospital, 3353 Shengcheng Street, Shouguang 262700, Shandong Province, China. 13964648948@163.com
Received: 2014-07-29 Revised: 2014-09-10
Accepted: 2014-09-21 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To explore the clinical effects of Jianpi Xiaozheng Zisheng decoction combined with the XELOX regimen in patients with advanced gastric cancer.

METHODS: One hundred and twenty patients with advanced gastric cancer were divided into either an experiment group (60 cases) or a control group (60 cases) according to the treatment method. The control group was treated with the XELOX regimen, and the experiment group was treated with Jianpi Xiaozheng Zisheng decoction combined with the XELOX regimen. The clinical effects, TCM symptom score and quality of life score were compared for the two groups.

RESULTS: The total effective rate for the experiment group was significantly higher than that for the control group (93.34% vs 73.33%, $P < 0.05$). The TCM symptom scores post-treatment were

significantly lower than prior treatment in both groups (4.56 ± 1.24 vs 9.33 ± 3.24 , 7.69 ± 2.03 vs 8.78 ± 4.67 , $P < 0.05$). The quality of life scores post-treatment were significantly higher than prior treatment (40.53 ± 3.55 vs 33.35 ± 3.33 , 36.88 ± 2.00 vs 33.75 ± 3.80 , $P < 0.05$). After treatment, the TCM symptom score for the experiment group was significantly lower than that for the control group (4.56 ± 1.24 vs 7.69 ± 2.03 , $P < 0.05$), while the quality of life score for the experiment group was significantly higher than that for the control group (40.53 ± 3.55 vs 36.88 ± 2.00 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Jianpi Xiaozheng Zisheng decoction combined with the XELOX regimen can improve clinical symptoms and quality of life in patients with advanced gastric cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Jianpi Xiaozheng Zisheng decoction; XELOX; Advanced gastric cancer; Clinical effects

Zhang ZZ. Clinical effects of Chinese medicine combined with XELOX regimen in patients with advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4976-4979
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4976.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4976>

摘要

目的: 分析健脾消癥滋生汤加减联合XELOX方案治疗晚期胃癌的临床效果。

方法: 按照治疗方法不同将寿光市中医医院肿瘤内科收治的120例晚期胃癌患者分为试验组60例和对照组60例, 对照组患者单纯采取XELOX方案治疗, 试验组患者采取健脾消癥滋生汤加减联合XELOX方案治疗, 比较两组患者临床疗效及治疗前后中医症状积分和生活质量评分变化情况。

结果: 试验组患者治疗总证候有效率显著高于对照组(93.34% vs 73.33%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者治疗后中医症状积

■同行评议者
沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

分均显著下降,生活质量评分均显著升高,与治疗前比较(4.56分 \pm 1.24分 vs 9.33分 \pm 3.24分, 40.53分 \pm 3.55分 vs 33.35分 \pm 3.33分, 7.69分 \pm 2.03分 vs 8.78分 \pm 4.67分, 36.88分 \pm 2.00分 vs 33.75分 \pm 3.80分),差异具有统计学意义($P<0.05$); 试验组患者治疗后中医症状积分显著低于对照组,生活质量评分显著高于对照组(4.56分 \pm 1.24分 vs 7.69分 \pm 2.03分, 40.53分 \pm 3.55分 vs 36.88分 \pm 2.00分),差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论: 健脾消癥滋生汤加减联合XELOX方案治疗晚期胃癌,能够有效改善患者临床症状、提高胃癌患者生活质量,临床疗效显著.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 健脾消癥滋生汤; XELOX方案; 晚期胃癌; 疗效

核心提示: 研究表明,试验组总证候有效率为93.34%,明显高于对照组的73.33%;且患者中医症状评分、生活质量评分明显优于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$). Zhao等研究也证实这点,他们将40例晚期胃癌患者随机分为试验组与对照组,对照组单纯采取XELOX方案治疗,试验组患者加以健脾消癥滋生汤加减治疗,结果发现,试验组治疗效果优于对照组,有利于改善患者中医症状,提高患者生活质量.

张子志. 中药联合XELOX方案对晚期胃癌患者症状及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4976-4979 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4976.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.4976>

0 引言

FOLFOX4、FOLFOX6、XELOX方案是晚期胃癌临床治疗中的常用治疗方案,对肿瘤生长有良好的抑制作用,无明显不良反应^[1]. 临床研究表明,中药治疗、针刺治疗等中医手段,在胃癌患者临床治疗也具有安全、有效、经济等临床优势,能够有效缓解消化不良、肠黏连和肠梗阻等并发症,降低肿瘤复发和转移发生率^[2]. 寿光市中医医院肿瘤内科采取健脾消癥滋生汤加减联合XELOX方案治疗晚期胃癌取得了较为满意的临床效果,现对该治疗方案的临床疗效进行分析,报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-04/2014-04寿光市中医医院

肿瘤内科收治的120例晚期胃癌患者作为研究对象. 所有患者均符合《临床诊疗指南·肿瘤分册》^[3]中晚期胃癌相关诊断标准,经常规影像学及病理组织学检查证实为不能行根治手术或术后明确复发转移而不能手术治疗的晚期胃癌患者. 排除合并严重原发性血液系统疾病、肝肾功能病变以及心脑血管疾病者,有脑转移者,不能经口进食者以及预计生存期低于3 mo的患者. 按照治疗方法不同将120例患者分为试验组60例和对照组60例,所有患者均签署知情同意书,愿意配合本次研究. 希罗达(商品名: 卡培他滨片,上海罗氏制药有限公司,国药准字: H20073024); 奥沙利铂(费森尤斯卡比(武汉)医药有限公司,国药准字: H20093892).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者单纯采取XELOX方案治疗,口服希罗达片,1000 mg/m²,饭后30 min服用,2次/d,治疗2 wk为1个疗程; 奥沙利铂85 mg/m²,静脉滴注2 h,治疗2 wk为1个疗程^[4]. 患者均治疗9个疗程. 患者疾病出现进展后予支持治疗.

试验组患者在对照组治疗基础上加以健脾消癥滋生汤加减治疗,方剂组成如下: 拔莢、石打穿各30 g,生薏苡仁20 g,党参15 g,茯苓、淮山药、炒白术、木香、当归、白芍各10 g,陈皮6 g,炙甘草3 g^[5]. 以上药物1剂/d,取药液共400 mL,上午9:00、下午3:00各口服1次. 治疗3 wk为1个疗程,治疗6个疗程.

临床加减方法如下: 脾胃虚寒、腹冷便塘者,加以补骨脂10 g、肉豆蔻5 g、炮姜炭3 g; 肝胃郁热者: 加川连3 g、淡吴茱萸1.5 g; 胃阴不足者: 加北沙参15 g、麦冬12 g、炎乌梅5 g; 痰瘀凝滞者,加威灵仙15 g、法半夏10 g; 气滞血癖者: 加三棱、莪术各20 g,水蛭5 g; 肝气犯胃者: 加苏梗、制香附各10 g、砂仁后下3 g; 肠腑燥结者: 加火麻仁、瓜蒌仁各15 g,槟榔10 g; 癌毒流窜者: 加蜈蚣2条,川断、金狗脊各15 g^[6].

1.2.2 观察指标: 比较两组患者临床疗效及治疗前后中医症状积分和生活质量评分变化情况. 临床疗效评价标准^[7]: 治愈: 证候积分减少超过95%,患者临床症状以及自觉症状完全消失; 显效: 证候积分减少超过70%,患者临床症状均有所恢复,自觉症状消失; 有效: 证候积分减少超过30%,临床症状明显减轻,病损部分消失; 无效: 证候积分减少低于30,患者临床症状无改变、生命体征没有好转,甚至出现加重的现象. 总证候有效率 = 治愈率 + 显效率 + 有效率.

■ 相关报道

临床研究表明,中药治疗、针刺治疗等中医手段,在胃癌患者临床治疗也具有安全、有效、经济等临床优势,能够有效缓解消化不良、肠黏连和肠梗阻等并发症,降低肿瘤复发和转移发生率.

■应用要点

晚期胃癌对化疗相对较敏感,规范性的治疗可缓解患者临床症状,提高生存率,充分发挥姑息性治疗的作用,切实提高患者生存质量。

表 1 两组患者临床资料比较 [$n = 60, n(\%)$]

分组	性别		平均年龄 (岁, mean \pm SD)	病理类型		
	男	女		腺癌	鳞癌	其他
试验组	46(76.67)	14(23.33)	52.34 \pm 3.09	30(25.00)	20(16.67)	10(8.33)
对照组	44(73.33)	16(26.67)	53.33 \pm 2.37	28(23.33)	24(20.00)	8(6.67)

表 2 两组患者临床疗效比较 [$n = 60, n(\%)$]

分组	治愈	显效	有效	无效	总证候有效率(%)
试验组	24(40.00)	28(46.67)	4(6.67)	4(6.66) ^a	93.34 ^a
对照组	20(33.33)	18(30.00)	6(10.00)	16(26.67)	73.33

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

表 3 两组患者治疗前后中医症状积分和生活质量评分比较 [$n = 60$, mean \pm SD, 分]

分组	中医症状积分		生活质量评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	9.33 \pm 3.24	4.56 \pm 1.24 ^{ac}	33.35 \pm 3.33	40.53 \pm 3.55 ^{ac}
对照组	8.78 \pm 4.67	7.69 \pm 2.03 ^a	33.75 \pm 3.80	36.88 \pm 2.00 ^a

^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组。

实体瘤病灶变化疗效评价标准: 完全缓解(complete response, CR): 可见的肿瘤病灶完全消失, 且维持4 wk以上; 部分缓解(partial response, PR): 肿瘤病灶面积缩小一半以上, 其他病灶未出现增大情况, 没有新的病灶出现, 且维持4 wk以上; 稳定(stable disease, SD): 肿瘤病灶未出现增大情况; 进展(progressive disease, PD): 肿瘤病灶增加20%以上。总有效率 = (CR+PR)/总例数 \times 100%。参照《中药新药临床指导原则》^[8]进行中医症状积分评价, 采取EORTC QLQ-C30^[9]进行生活质量评分。

统计学处理 使用SPSS17.0统计分析, 用mean \pm SD表示计量资料, 采用 t 检验, 用百分比表示计数资料, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组患者在性别、年龄、原发肿瘤病理类型等上差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1), 具有可比性。

2.2 两组患者临床疗效比较 试验组患者治疗总证候有效率显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组患者临床病灶改善情况比较 试验组CR 2例(3.33%), PR 25例(41.67%), 总有效率为45.00%; 对照组CR 2例(3.33%), PR 24例, 总有效率为40.00%; 两组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 两组患者治疗前后中医症状积分和生活质量评分比较 两组患者治疗前中医症状积分及生活质量评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组患者治疗后中医症状积分均显著下降, 生活质量评分均显著升高, 与治疗前比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 试验组患者治疗后中医症状积分显著低于对照组, 生活质量评分显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

随着人们生活方式的改变, 胃癌保持逐年增长的趋势, 逐渐成为消化系统肿瘤死亡的关键原因。手术作为胃癌的首选治疗方法, 患者5年生存率较低, 且极易发生远处转移。目前, 晚期胃癌治疗大多以综合治疗为主, 对于无法手术切除、术后出现复发转移的晚期胃癌患者, 关键在于采取化疗治疗手段^[10]。晚期胃癌对化疗相对较敏感, 规范性的治疗可缓解患者临床症状, 提高生

存率,充分发挥姑息性治疗的作用,切实的提高患者生存质量^[11].

XELOX方案包括:奥沙利铂、希罗达化疗方案治疗,其中希罗达作为一种新型的口服氟尿嘧啶甲酰胺类抗肿瘤药,细胞靶向性和模拟持续5-Fu静脉滴注的药动学特性相当显著^[12-15].奥沙利铂作为晚期胃癌延长寿命首选药,联合希罗达使用可以降低疾病进展风险,延长生存期.

健脾消癥滋生汤具有益气健脾、补益健脾胃、改善气虚等整体功效,拔莖、淮山药、石打穿、生薏苡仁、党参等药物作为健脾消癥滋生汤的重要组成成分,其中具有党参兼补气益气、生血作用;白术、茯苓主要功效为健脾、益气、利水渗湿等;生薏苡仁具有健脾、补肺、清热利湿的功效;淮山药有利于补脾养胃,生津健胃;石打穿可起到活血化瘀、散结消肿等作用;拔莖功能为祛风利湿;解毒消痈等,整体药物配合使用,可起到整体扶正祛邪功效.同时,遵循辨证论治原则,在临床治疗中根据脾胃虚寒、肝胃郁热、胃阴不足、痰瘀凝滞、肠腑燥结等类型患者临床症状,灵活加减中药,以巩固治疗效果,充分改善患者临床症状.

通过以上研究表明,试验组总证候有效率为93.34%,明显高于对照组的73.33%;且患者中医症状评分、生活质量评分明显优于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$). Zhao等^[16]研究也证实这点,他们将40例晚期胃癌患者随机分为试验组与对照组,对照组单纯采取XELOX方案治疗,试验组患者加以健脾消癥滋生汤加减治疗,结果发现,试验组治疗效果优于对照组,有利于改善患者中医症状,提高患者生活质量.

总之,健脾消癥滋生汤加减联合XELOX方案治疗晚期胃癌,治疗效果良好,有利于改善患者临床症状,缓解患者痛苦程度,改善预后情况,提高患者生活质量等.

4 参考文献

1 徐学新, 张伟. 晚期胃癌的治疗进展. 中国肿瘤临床与

- 2 康复 2011; 18: 574-576
- 2 吴颀, 葛信国. 中晚期胃癌中医治疗进展. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 214-216
- 3 中华医学会编著. 临床诊疗指南. 肿瘤分册. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 254-272
- 4 张瑞雪, 闫涵, 王民, 金启成, 杨慧帆, 曹邦伟. XELOX方案与FOLFOXs方案治疗中国晚期胃癌患者的Meta分析. 首都医科大学学报 2013; 34: 422-427
- 5 葛兹璐, 李烜, 丁芸霞, 胡守友. 健脾消癥方联合化疗治疗晚期胃癌的临床观察. 四川中医 2014; 32: 93-95
- 6 黄晶琴, 曹建雄. 健脾化痰汤联合化疗治疗脾虚痰瘀型晚期胃癌30例疗效观察. 湖南中医杂志 2014; 30: 53-54
- 7 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST. 循证医学 2004; 4: 85-90, 111
- 8 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 151-155
- 9 Boda-Heggemann J, Weiss C, Schneider V, Hofheinz RD, Haneder S, Michaely H, Wertz H, Ronelentfisch U, Hochhaus A, Wenz F, Lohr F. Adjuvant IMRT/XELOX radiochemotherapy improves long-term overall- and disease-free survival in advanced gastric cancer. *Strahlenther Onkol* 2013; 189: 417-423 [PMID: 23558673]
- 10 林辉, 刘占举. 胃癌的免疫病理学研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3313-3317
- 11 白桦, 梅家转, 栗敏, 肖鹏. SOX方案与XELOX方案同步放疗治疗术后复发胃癌的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1720-1724
- 12 Wang Y, Yu YY, Li W, Feng Y, Hou J, Ji Y, Sun YH, Shen KT, Shen ZB, Qin XY, Liu TS. A phase II trial of Xeloda and oxaliplatin (XELOX) neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 1155-1161 [PMID: 24748418]
- 13 卜文静, 舒鹏. 健脾消癥法治疗胃癌研究进展. 河北中医 2011; 33: 629-631
- 14 Xu Y, Zhao AG, Li ZY, Zhao G, Cai Y, Zhu XH, Cao ND, Yang JK, Zheng J, Gu Y, Han YY, Zhu YJ, Yang JZ, Gao F, Wang Q. Survival benefit of traditional Chinese herbal medicine (a herbal formula for invigorating spleen) for patients with advanced gastric cancer. *Integr Cancer Ther* 2013; 12: 414-422 [PMID: 22781545]
- 15 Cao ND, Zhao AG, Yang JK. [Survival time of advanced gastric cancer patients treated with integrated traditional Chinese and Western medicine therapy]. *Zhongxiyi Jiehe Xuebao* 2010; 8: 116-120 [PMID: 20141732]
- 16 Zhao Q, Li Y, Tan BB, Tian Y, Jiao ZK, Zhao XF, Zhang ZD, Wang D, Yang PG. [Effects of XELOX regimen as neoadjuvant chemotherapy on radical resection rate and prognosis in patients with advanced gastric cancer]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2013; 35: 773-777 [PMID: 24378101]

■同行评价

本研究结果对临床医师有一定的参考价值, 值得思考.

编辑 田滢 电编 闫晋利



乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的影响因素

潘纯凯, 张延艳, 马伟

■背景资料

肝脏是人体生物合成、代谢及免疫等功能的重要场所, 当受到诸如乙型肝炎病毒损伤时容易出现肝细胞的坏死, 进而引起肝功能障碍而发展为肝衰竭。随着病情的进一步发展, 肝衰竭引起肝功能的严重障碍, 可并发引起中枢神经系统功能障碍, 出现意识障碍、行为失常等肝性脑病的临床症状。

潘纯凯, 唐河县人民医院普内一科 河南省南阳市 473000
张延艳, 南阳医学高等专科学校 河南省南阳市 473000
马伟, 唐河县公疗医院内科 河南省南阳市 473000
潘纯凯, 副主任医师, 主要从事临床普通内科研究。
作者贡献分布: 潘纯凯负责课题的设计、研究过程及论文写作; 张延艳负责数据分析; 马伟负责试剂的提供。
通讯作者: 潘纯凯, 副主任医师, 473000, 河南省南阳市唐河县, 唐河县人民医院普内一科. tanghe1964@163.com
电话: 0377-68950202
收稿日期: 2014-08-04 修回日期: 2014-09-10
接受日期: 2014-09-17 在线出版日期: 2014-11-18

Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with hepatitis B liver failure

Chun-Kai Pan, Yan-Yan Zhang, Wei Ma

Chun-Kai Pan, Department of General Internal Medicine, the People's Hospital of Tanghe County, Nanyang 473000, He'nan Province, China

Yan-Yan Zhang, Nanyang Medical College, Nanyang 473000, He'nan Province, China

Wei Ma, Department of Internal Medicine, Publicly Funded Medical Hospital, Nanyang 473000, He'nan Province, China

Correspondence to: Chun-Kai Pan, Department of General Internal Medicine, the People's Hospital of Tanghe County, Tanghe County, Nanyang 473000, He'nan Province, China. tanghe1964@163.com

Received: 2014-08-04 Revised: 2014-09-10

Accepted: 2014-09-17 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To analyze the risk factors for hepatic encephalopathy in patients with hepatitis B liver failure.

METHODS: Three hundred and fifty-six patients with hepatitis B liver failure were included and divided into either a hepatic encephalopathy group or a non-hepatic encephalopathy group. The relevant factors affecting the occurrence of hepatic encephalopathy were selected, and Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for hepatic encephalopathy.

RESULTS: There were 120 patients with hepatic encephalopathy, accounting for 33.7%. Hepatic encephalopathy occurred in all 8 (100.0%) patients with acute liver failure patients, in 3 (25.0%)

patients with sub-acute liver failure, in 75 (27.8%) patients with acute/sub-acute on chronic liver failure, and in 34 (51.5%) patients with chronic liver failure. Age, total bilirubin (TBIL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr) and hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV DNA) levels in the hepatic encephalopathy group were significantly higher than those in the non-hepatic encephalopathy group ($P < 0.05$). Patients in the hepatic encephalopathy group were more easily combined with liver cirrhosis, upper gastrointestinal bleeding, diabetes, and lung infection. Multivariable analysis found that combined liver cirrhosis, upper gastrointestinal bleeding, lung infection, AST, BUN and HBV DNA levels were independent risk factors for hepatic encephalopathy ($P < 0.05$).

CONCLUSION: HBV-infected patients presenting with upper gastrointestinal haemorrhage, pulmonary infection, elevated AST, or liver cirrhosis should be carefully monitored for possible hepatic encephalopathy to initiate timely therapeutic interventions.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B; Liver failure; Hepatic encephalopathy; Risk factors

Pan CK, Zhang YY, Ma W. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with hepatitis B liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4980-4984
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4980.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4980>

摘要

目的: 探讨乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的相关危险因素, 为其临床研究提供依据。

方法: 选择356例唐河县人民医院诊断为乙型肝炎肝衰竭患者作为研究对象, 详细记录其相关信息, 根据其是否发生肝性脑病分为肝性脑病组与非肝性脑病组, 筛选出影响肝性脑病发生的相关因素, 应用Logistic回归分析进行多

■同行评议者

李革, 副教授, 延边大学附属医院

因素回归分析。

结果: 356例乙型肝炎肝衰竭患者中并发肝性脑病120例, 占33.7%。急性肝衰竭8例患者均并发肝性脑病, 发病率为100.0%; 亚急性肝衰竭3例, 发病率为25.0%, 慢加急性(亚急性)肝衰竭75例, 发病率为27.8%, 慢性肝衰竭34例, 发病率为51.5%。肝性脑病组患者年龄、总胆红素(total bilirubin, TBIL), 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT), 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST), 尿素氮(blood urea nitrogen, BUN), 血肌酐(serum creatinine, Scr)和乙型肝炎病毒DNA(hepatitis B virus deoxyribonucleic acid, HBV DNA)水平均高于非肝性脑病组, 且肝性脑病组合并肝硬化、上消化道出血、糖尿病、肺部感染例数亦高于非肝性脑病组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析发现合并肝硬化、上消化道出血、肺部感染, AST、BUN及HBV DNA水平升高是乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的独立危险因素($P<0.05$)。

结论: 多种因素影响乙型肝炎肝衰竭患者并发肝性脑病, 其中上消化道出血及肺部感染是直接诱因, 肝硬化、AST、BUN及HBV DNA水平升高提示存在肝肾功能损伤, 是肝性脑病发生的危险因素。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乙型肝炎; 肝衰竭; 肝性脑病; 危险因素

核心提示: 本研究发现356例乙型肝炎肝衰竭患者中并发肝性脑病120例, 占33.7%。其中急性肝衰竭8例患者均并发肝性脑病, 发病率为100.0%; 亚急性肝衰竭3例, 发病率为25.0%, 慢加急性(亚急性)肝衰竭75例, 发病率为27.8%, 慢性肝衰竭34例, 发病率为51.5%。可见不同类型肝衰竭本身是发生肝性脑病的危险因素。分析认为急性肝衰竭时虽然既往无慢性肝衰竭的表现, 但此时肝功能急剧损害, 易并发肝性脑病。

潘纯凯, 张延艳, 马伟. 乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的影响因素. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4980-4984 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4980.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.4980>

0 引言

肝脏是人体生物合成、代谢及免疫等功能的重要场所, 当受到诸如乙型肝炎病毒损伤时容易出现肝细胞的坏死, 进而引起肝功能障碍而发

展为肝衰竭^[1]。随着病情的进一步发展, 肝衰竭引起肝功能的严重障碍, 可并发引起中枢神经系统功能障碍, 出现意识障碍、行为失常等肝性脑病的临床症状^[2]。为避免肝性脑病的发生, 研究肝衰竭发展为肝性脑病的危险因素, 以便及时给予干预是目前临床关注的重点。在此背景下, 本研究即探讨乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的相关危险因素, 为其临床研究提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性收集2010-01/2014-01 356例唐河县人民医院诊断为乙型肝炎肝衰竭患者, 均有不同程度黄疸、腹水、凝血功能障碍、肝肾综合征等临床表现, 男186例, 女170例, 年龄20-78岁, 平均年龄43.6岁±5.4岁。根据其是否发生肝性脑病分为肝性脑病组与非肝性脑病组。

1.2 方法

1.2.1 纳入和排除标准: 纳入标准: 乙型肝炎诊断符合2010年中华医学会肝病学分会、感染病学分会联合制定的《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准^[3], 肝功能衰竭诊断符合2012年中华医学会肝病学分会、感染病学分会联合制定的《肝衰竭诊疗指南》诊断标准^[4]。排除标准: 诊断明确的其他病毒性肝炎、酒精性肝病、恶性肿瘤、结缔组织病, 服用糖皮质激素类药物治疗等。

1.2.2 研究: 采用回顾性方法记录相关信息, 具体调查内容包括: 年龄、性别、肝硬化、上消化道出血、糖尿病、肺部感染等, 同时收集患者的相关生化指标: 白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL-C)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、白细胞计数(white blood count, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, HB)、血小板水平(platelet, PLT)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)及乙型肝炎病毒DNA(hepatitis B virus deoxyribonucleic acid, HBV DNA)等。筛选出影响肝性脑病发生的相关因素, 应用Logistic回归分析进行多因素回归分析。

统计学处理 采用SPSS17.0软件包进行数据处理。计量资料经检验为正态分布且方差齐者采用mean±SD表示, 采用 t 检验。计数资料用百

■研究前沿

为避免肝性脑病的发生, 研究肝衰竭发展为肝性脑病的危险因素, 以便及时给予干预是目前临床关注的重点。在此背景下, 本研究即探讨乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的相关危险因素, 为其临床研究提供依据。

■创新盘点

本研究利用Logistic回归模型对乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的相关危险因素进行深入分析。

分数表示, 组间比较用 χ^2 检验. Logistic多因素回归进行危险因素分析. $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料分析 356例乙型肝炎肝衰竭患者中急性肝衰竭8例, 占2.2%, 亚急性肝衰竭12例, 占3.4%, 慢加急性(亚急性)肝衰竭270例, 占75.9%, 慢性肝衰竭66例, 占18.5%. 所有患者中并发肝性脑病120例, 占33.7%, 男68例, 女52例, 年龄20-75岁, 平均年龄 48.2 ± 6.4 岁; 未并发肝性脑病236例, 占66.3%, 男118例, 女118例, 年龄21-78岁, 平均年龄 41.3 ± 5.6 岁. 不同类型肝衰竭患者肝性脑病发生情况分析发现, 急性肝衰竭8例患者均并发肝性脑病, 发病率为100.0%; 亚急性肝衰竭3例, 发病率为25.0%, 慢加急性(亚急性)肝衰竭75例, 发病率为27.8%, 慢性肝衰竭34例, 发病率为51.5%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两两比较, 急性肝衰竭明显高于其他类型($\chi^2 = 4.323, 4.523, 3.534, P<0.05$), 慢性肝衰竭高于亚急性及慢加急性肝衰竭($\chi^2 = 3.544, 3.523, P<0.05$), 亚急性肝衰竭与慢加急性肝衰竭比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.342, P>0.05$)(表1).

2.2 乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的单因素分析 乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的单因素分析结果显示: 肝性脑病组患者年龄、TBIL、ALT、AST、BUN、Scr、HBV DNA、TC、AFP水平均高于非肝性脑病组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且肝性脑病组合并肝硬化、上消化道出血、糖尿病、肺部感染例数亦高于非肝性脑病组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 而肝性脑病组ALB、WBC、HB、PLT水平明显低于非肝性脑病组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.3 乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的独立危险因素分析 乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的独立危险因素分析结果表明: 合并肝硬化、上消化道出血、肺部感染、AST、BUN及HBV DNA水平升高是乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的独立危险因素($P<0.05$)(表3).

3 讨论

乙型肝炎病毒是一种嗜肝病毒, 主要存在于肝细胞内并损害肝细胞, 引起肝细胞炎症、坏死、纤维化^[5]. 本研究发现356例乙型肝炎肝衰竭患者中急性肝衰竭8例, 占2.2%, 亚急性肝衰

表 1 不同类型肝衰竭患者肝性脑病发生情况分析 $n(\%)$

分组	<i>n</i>	肝性脑病组	非肝性脑病组
急性肝衰竭	8	8(100.0)	0(0.0)
亚急性肝衰竭	12	3(25.0)	9(75.07)
慢加急性肝衰竭	270	75(27.8)	195(72.2)
慢性肝衰竭	66	34(51.5)	32(48.5)
χ^2 值		12.323	
<i>P</i> 值		0.006	

竭12例, 占3.4%, 慢加急性(亚急性)肝衰竭270例, 占75.9%, 慢性肝衰竭66例, 占18.5%. 可见乙型肝炎引起肝衰竭主要为慢加急性肝衰竭与慢性肝衰竭. 分析认为乙型肝炎病毒引起肝衰竭的机制是当机体受到乙型肝炎病毒感染时, 机体免疫功能激活, 进而引起血清炎症因子的释放, 引起肝细胞发生炎症反应, 进而坏死、凋亡^[6]. 同时炎症反应的瀑布效应使免疫紊乱加重, 进一步损伤肝脏, 引起肝功能衰竭的发生^[7]. 而乙型肝炎病毒的损伤主要以长期慢性损伤为主, 虽然急性期对肝功能有较大损伤, 但在积极给予抗病毒等对症治疗的情况, 可以使损伤的肝功能逆转^[8].

临床上肝性脑病也叫肝昏迷, 主要是指由于多种因素引起机体发生代谢紊乱, 进而出现中枢神经系统功能失调的症状和体征^[9]. 本研究发现356例乙型肝炎肝衰竭患者中并发肝性脑病120例, 占33.7%. 其中急性肝衰竭8例患者均并发肝性脑病, 发病率为100.0%; 亚急性肝衰竭3例, 发病率为25.0%, 慢加急性(亚急性)肝衰竭75例, 发病率为27.8%, 慢性肝衰竭34例, 发病率为51.5%. 可见不同类型肝衰竭本身是发生肝性脑病的危险因素. 分析认为急性肝衰竭时虽然既往无慢性肝衰竭的表现, 但此时肝功能急剧损害, 易并发肝性脑病.

本研究进一步分析乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的单因素发现, 肝性脑病组患者年龄、TBIL、ALT、AST、BUN、Scr、HBV DNA、TC、AFP水平均高于非肝性脑病组, 且肝性脑病组合并肝硬化、上消化道出血、糖尿病、肺部感染例数亦高于非肝性脑病组; 而肝性脑病组ALB、WBC、HB、PLT水平明显低于非肝性脑病组. 多因素分析发现合并肝硬化、上消化道出血、肺部感染、AST、BUN及HBV DNA水平升高是乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的独立危险因素. 潘晨等^[10]分析发现上消

表 2 乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的单因素分析 [$n(\%)$, mean \pm SD]

因素	肝性脑病组	非肝性脑病组	t/χ^2 值	P 值
n	120	236		
性别(男)	68(56.7)	118(50.0)	1.424	0.234
年龄(岁)	48.2 \pm 6.4	41.3 \pm 5.6	4.345	0.023
肝硬化	68(56.7)	106(44.9)	4.406	0.036
上消化道出血	70(58.3)	110(46.6)	4.374	0.036
糖尿病	77(64.2)	106(44.9)	11.805	0.001
肺部感染	68(56.7)	101(42.8)	6.144	0.013
ALB(g/L)	32.83 \pm 7.85	36.75 \pm 7.64	4.174	0.038
TBIL(μ mol/L)	408.65 \pm 8.15	328.56 \pm 8.46	0.375	0.036
ALT(U/L)	176.83 \pm 14.14	115.44 \pm 12.21	3.237	0.045
AST(U/L)	179.36 \pm 10.46	113.54 \pm 9.37	3.074	0.047
BUN(mmol/L)	12.83 \pm 3.25	11.89 \pm 4.65	3.874	0.040
Scr(μ mol/L)	291.75 \pm 61.76	269.56 \pm 65.43	3.135	0.046
TG(mmol/L)	1.24 \pm 0.55	1.23 \pm 0.66	0.845	0.316
TC(mmol/L)	2.04 \pm 0.56	2.55 \pm 0.64	0.734	0.347
HDL-C(mmol/L)	1.05 \pm 0.56	1.04 \pm 0.51	6.014	0.015
LDL-C(mmol/L)	2.14 \pm 2.17	2.12 \pm 3.23	4.225	0.037
WBC($\times 10^9/L$)	8.65 \pm 2.15	10.56 \pm 3.46	3.074	0.047
HB(g/L)	116.83 \pm 17.32	125.44 \pm 17.65	3.936	0.039
PLT($\times 10^9/L$)	103.36 \pm 20.33	123.54 \pm 19.35	5.425	0.026
AFP(μ g/L)	82.83 \pm 6.25	31.89 \pm 4.65	5.824	0.024
HBV DNA(log10拷贝/mL)	5.86 \pm 0.64	5.24 \pm 0.73	4.534	0.033

ALB: 白蛋白; TBIL: 总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; BUN: 尿素氮; Scr: 血肌酐; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白; LDL-C: 低密度脂蛋白; WBC: 白细胞计数; HB: 血红蛋白; PLT: 血小板水平; AFP: 甲胎蛋白; HBV DNA: 乙型肝炎病毒DNA。

表 3 乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的独立危险因素分析

因素	回归系数	S.E.	Wald值	OR值	95%可信区间	P 值
肝硬化	0.961	0.345	7.728	2.616	1.328–5.153	0.005
上消化道出血	0.699	0.307	5.165	2.012	1.101–3.676	0.023
肺部感染	0.577	0.204	7.996	1.782	1.194–2.659	0.004
AST(U/L)	1.102	0.468	5.544	3.012	1.203–7.541	0.018
BUN(mmol/L)	1.079	0.501	4.630	2.942	1.101–7.861	0.031
HBV DNA(log10拷贝/mL)	0.577	0.204	7.996	1.782	1.194–2.659	0.004

AST: 谷草转氨酶; BUN: 尿素氮; HBV DNA: 乙型肝炎病毒DNA。

化道出血(OR = 2.699, 95%CI: 1.567-4.651)、肺部感染(OR = 2.839, 95%CI: 1.680-4.797)、AST(OR = 1.001, 95%CI: 1.000-1.001)和肝硬化(OR = 1.815, 95%CI: 1.112-2.965)是影响肝衰竭患者肝性脑病发生的危险因素, 支持本研究结果。

目前认为肝性脑病的病理基础为肝细胞功能衰竭和门体分流存在, 其发生机制中氨中毒学说较为被大众接受。肝硬化发生时, 肝细胞功

能严重损伤, 其对来自肠道的毒性代谢产物不能有效的解毒和清除, 尤其是对氨的清除功能减退, 使其经侧支进入体循环, 透过血脑屏障而至脑部, 引起大脑功能紊乱^[11]。而AST是肝功能的重要指标之一, AST水平的升高表明患者肝细胞的代谢功能已明显受损, 进而使得鸟氨酸循环缺乏能量供应及催化鸟氨酸循环的关键酶活力降低, 肝将氨合成尿素的能力减退, 因此促进了肝性脑病的发生^[12,13]。肠道是血氨的来源之一,

应用要点

本研究即探讨乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的相关危险因素, 在临床实际中早期针对性给予相应的对症支持治疗, 可能降低肝性脑病发生, 提高患者预后。

■同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 对临床有一定参考意义。

胃肠道是氨进入身体的主要门户, 当上消化道出血发生时, 使得肠腔内血液分解成氨, 肠腔内的氨经门-体静脉分流, 不经过肝脏处理而直接进入体循环中^[14,15]。肺部感染可以增加组织分解产氨, 加重氮质血症, 缺氧和高热增加氨的毒性^[16]。BUN是肾功能损伤的指标, BUN水平升高证明肾功能损伤, 因此肾脏的清除能力降低, 使得氨通过尿素排泄途径受阻^[17,18], 促进了肝性脑病的发生。乙型肝炎患者其本身肠道细菌生长活跃, 因此产氨相对比较多^[19], 亦是引起肝性脑病发生的危险因素, HBV DNA水平升高表明乙型肝炎病毒处于活跃期, 不仅对肝细胞的损伤比较大, 且打破了肠道微生态平衡^[20]。

总之, 本研究显示, 多种因素影响乙型肝炎肝衰竭患者并发肝性脑病, 其中上消化道出血及肺部感染是直接诱因, 肝硬化、AST、BUN及HBV DNA水平升高提示存在肝肾功能损伤, 是肝性脑病发生的危险因素, 在临床实际中早期针对性给予相应的对症支持治疗, 可能降低肝性脑病发生, 提高患者预后。

4 参考文献

- 1 Pradeep Kumar S, Medhi S, Asim M, Das BC, Gondal R, Kar P. Evaluation of adefovir & lamivudine in chronic hepatitis B: correlation with HBV viral kinetic, hepatic-necro inflammation & fibrosis. *Indian J Med Res* 2011; 133: 50-56 [PMID: 21321419]
- 2 庄桂龙, 李国航, 瞿志军, 邝建玉. 乙肝相关性肝衰竭患者外周血中IL-32表达水平及意义. *中华实验和临床病毒学杂志* 2013; 27: 247-249
- 3 Gurusamy K, Sahay SJ, Burroughs AK, Davidson BR. Systematic review and meta-analysis of intraoperative versus preoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones. *Br J Surg* 2011; 98: 908-916 [PMID: 21472700 DOI: 10.1002/bjs.7460]
- 4 中华医学学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版). *中华移植杂志(电子版)* 2013; 7: 48-56
- 5 罗燕, 熊晏, 林炳亮. 慢性肝衰竭患者真菌感染的危险因素分析. *中华医院感染学杂志* 2013; 23: 4582-4583, 4586
- 6 余文辉, 张春雷, 冯玉丽, 周大桥, 贺劲松, 周小梅, 李伟雄, 陈雪红, 林卓玲, 邓剑玲. 乙型肝炎病毒基因分型与前C基因和基本核心启动子突变分析. *中华临床医师杂志* 2011; 5: 3464-3468
- 7 Winaikosol K, Phacherat K, Chotikawanich E. Laparoscopic simple nephrectomy: perioperative outcomes at Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2012; 95 Suppl 11: S18-S24 [PMID: 23961615]
- 8 邓乐, 温志立. 乙型肝炎患者联合检测血清S1、前S2抗原、E抗原的临床意义. *中华临床医师杂志* 2011; 6: 183-184
- 9 刘立国, 吴健雄. 乙型肝炎病毒因素对肝癌肝切除及肝移植术后复发的影响. *中华肝胆外科杂志* 2012; 18: 398-400
- 10 潘晨, 许利军, 周锐, 周文, 黄建荣. 乙型肝炎肝衰竭患者发生肝性脑病的多因素分析. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 434-437
- 11 刘利波, 杨静茹. 乙型肝炎病毒感染与原发性肝癌研究进展. *现代中西医结合杂志* 2010; 19: 4782-4784
- 12 邢颖, 程金华, 高勇. 1517例乙肝标志物和HBV-DNA定量相关性分析. *中华医院感染学杂志* 2010; 20: 502-503
- 13 侯青顺, 柳富会, 闫秀萍. 乙型肝炎病毒感染与肝细胞癌相关性的多因素研究. *中华临床医师杂志* 2012; 6: 5091-5094
- 14 Kamarulzaman MN. Comment on: Laparoscopic transperitoneal ureterolithotomy for large ureteric stone. *Urol Ann* 2012; 4: 195-196 [PMID: 23248532 DOI: 10.4103/0974-7796.102679]
- 15 陈兴辉. 阿德福韦酯和拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的疗效观察. *吉林医学* 2012; 33: 1192-1193
- 16 耿建章, 范晓红, 陆海英, 李静, 田秀兰, 徐小元. 乙型肝炎肝硬化失代偿期初始拉米夫定和阿德福韦酯联合抗病毒治疗的疗效观察. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 837-839
- 17 Molnar T, Papp V, Banati M, Szereday L, Pusch G, Szapary L, Bogar L, Illes Z. Relationship between C-reactive protein and early activation of leukocytes indicated by leukocyte antisedimentation rate (LAR) in patients with acute cerebrovascular events. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010; 44: 183-192 [PMID: 20364064 DOI: 10.3233/CH-2010-1273]
- 18 李雷, 林芳, 孙李建, 黄辉煌, 许彪, 张军昌, 李克. ROC曲线评价AFP在急性肝衰竭预后中的应用. *中华临床医师杂志(电子版)* 2013; 7: 559-561
- 19 李小芬, 王银银, 连江山, 黄建荣. 代谢组学在肝衰竭研究中的进展. *中华临床感染病杂志* 2013; 6: 367-370
- 20 焦明静, 周莉, 段钟平, 赵彩彦. 过氧化物酶体增殖物激活受体对肝衰竭患者肝脏的保护作用与机制. *中华临床感染病杂志* 2013; 6: 250-253

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



HBV DNA拷贝数对乙型肝炎肿瘤患者化疗联合抗病毒治疗结果的影响

陈莉林, 林东旭, 曾茹, 安汗祥

陈莉林, 林东旭, 曾茹, 安汗祥, 厦门大学附属第一医院肿瘤内科 福建省厦门市 361001

陈莉林, 副主任医师, 主要从事肿瘤内科的研究。

作者贡献分布: 此课题设计及研究过程由陈莉林、林东旭及曾茹共同完成; 数据分析及论文写作由陈莉林完成; 安汗祥指导及审阅文章。

通讯作者: 陈莉林, 副主任医师, 361001, 福建省厦门市镇海路55号, 厦门大学附属第一医院肿瘤内科. chenlilin_xm@126.com
电话: 059-22128168

收稿日期: 2014-09-09 修回日期: 2014-09-22

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-18

Impact of HBV DNA copies on clinical effects of chemotherapy combined with antiviral therapy in tumor patients with hepatitis B

Li-Lin Chen, Dong-Xu Lin, Ru Zeng, Han-Xiang An

Li-Lin Chen, Dong-Xu Lin, Ru Zeng, Han-Xiang An, Department of Oncology, the Affiliated Xiamen First Hospital of Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian Province, China

Correspondence to: Li-Lin Chen, Associate Chief Physician, Department of Oncology, the Affiliated Xiamen First Hospital of Xiamen University, 55 Zhenhai Road, Xiamen 361001, Fujian Province, China. chenlilin_xm@126.com

Received: 2014-09-09 Revised: 2014-09-22

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To understand the impact of different initial hepatitis B virus (HBV) DNA copies on the efficacy and side effects of chemotherapy combined with antiviral therapy in tumor patients with hepatitis B.

METHODS: Eighty-seven tumor patients with HBV infection were randomly divided into two groups according to the initial HBV DNA copies: A and B. Group A included 44 patients with the initial HBV DNA copies $\geq 1 \times 10^3$ GE/mL, while group B included 43 patients with the initial HBV DNA copies $< 1 \times 10^3$ GE/mL. All of the patients had been treated with antiviral therapy for one month before conventional chemotherapy and continued to receive antiviral therapy for

three months after chemotherapy.

RESULTS: The Karnofsky performance status (KPS) score was significantly higher in group B than in group A. The short-term therapeutic effects were similar between groups A and B, while in terms of long-term efficacy, the disease progression and death risk at 6 mo after chemotherapy were significantly lower in group B than in group A. The rate of related side effects did not increase significantly during chemotherapy combined with antiviral therapy.

CONCLUSION: For tumor patients with HBV infection, chemotherapy combined with antiviral therapy is superior to chemotherapy alone in terms of improving the KPS score and side effects.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tumors; Hepatitis B virus; HBV DNA copies; Chemotherapy combined with antiviral therapy

Chen LL, Lin DX, Zeng R, An HX. Impact of HBV DNA copies on clinical effects of chemotherapy combined with antiviral therapy in tumor patients with hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4985-4990 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4985.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4985>

摘要

目的: 分析实体瘤患者化疗期间乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA的活化情况, 了解初始不同HBV拷贝数患者之间化疗联合抗病毒治疗疗效、不良反应情况。

方法: 87例恶性肿瘤合并HBV感染者, 根据其初始HBV DNA拷贝数随机分为两组, 即初始HBV定量 $\geq 1 \times 10^3$ GE/mL的患者44例, 43例患者初始拷贝数 $< 1 \times 10^3$ GE/mL; 常规化疗前1 wk给予抗病毒治疗, 化疗结束后维持3 mo的抗病毒治疗。

■背景资料

我国作为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高流行区域, 很多晚期肿瘤患者在治疗的过程中亦面临着HBV病毒激活及化疗引起肝功能损伤的困扰, 但目前临床仅进行抗病毒治疗, 但对于抗病毒治疗的周期时间、不同HBV DNA拷贝数的患者是否需要不同抗病毒治疗方案等均没有明确的认识。

■同行评议者

杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

■ 研发前沿

欧洲肝病研究协会2008年乙型肝炎治疗指南中指出:对血清HBsAg阴性、拟行化疗和免疫抑制剂治疗的患者,强烈推荐给予乙型肝炎疫苗治疗;乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性患者不论HBV DNA水平,均予以核苷类抗病毒药物治疗至化疗结束后12 mo.而随着肿瘤和乙型肝炎的发病率越来越高,很多肿瘤患者在治疗的过程中同时面临着HBV病毒再激活的困扰,故而,探索初始不同HBV DNA水平对患者化疗期间联合抗病毒治疗对其疗效及不良反应的影响已成为亟需解决的问题之一。

结果:初始HBV DNA拷贝数 $<1 \times 10^3$ GE/mL组患者的Karnofsky功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分明显优于 $\geq 1 \times 10^3$ GE/mL组患者;同时,两组患者在近期疗效方面比较相似,而远期疗效的比较发现,低拷贝组患者其6 mo以后的疾病进展和死亡风险相对更低,而化疗期间联合抗病毒并没有增加相关的不良反应。

结论:对于恶性肿瘤合并HBV感染的患者,化疗期间联合抗病毒至关重要,这对于改善患者KPS、不良反应及远期疗效具有深远意义。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肿瘤; 乙型肝炎病毒; 拷贝数; 化疗联合抗病毒治疗

核心提示:本研究在患者化疗结束后3 mo后并没有继续监控乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA水平,同时由于初始拷贝数高的患者其Karnofsky功能状态(Karnofsky performance status)评分本来就低,由于后期的HBV病毒再活化而导致肝脏代谢负荷增加,从而造成长期疗效存在一定差异。

陈莉林, 林东旭, 曾茹, 安汗祥. HBV DNA拷贝数对乙型肝炎肿瘤患者化疗联合抗病毒治疗结果的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4985-4990 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4985.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.4985>

0 引言

随着社会的发展,肿瘤的发病率越来越高.同时,我国也是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高流行区域,特别是很多晚期肿瘤患者在肿瘤的治疗过程中同时面临着HBV激活及化疗引起肝功能损伤的困扰^[1,2].目前,国际上通常遵循欧洲肝病研究协会2012年乙型肝炎治疗指南^[3]中的推荐,但这些在国内却未引起临床医生的足够重视.很多临床工作者只是知晓需要抗病毒治疗或者只在治疗期间给予抗病毒治疗,而对于抗病毒治疗的周期时间、不同HBV DNA拷贝数的患者是否需要不同抗病毒治疗方案等均没有明确的认识^[4-6].本研究通过观察在厦门大学附属第一医院接受化疗的乙型肝炎实体瘤患者化疗期间对HBV DNA的活化情况,了解初始HBV DNA拷贝数不同患者间化疗联合抗病毒治疗疗效、不良反应情况的差异,从而指导这类患者的治疗。

1 材料和方法

1.1 材料 2012-07-01/2013-01-31在厦门大学附属第一医院肿瘤内科化疗的合并无活性的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性肿瘤患者87例,其中结直肠癌43例,食管癌及胃癌28例,和肺癌17例.其中男56例,女31例,年龄24-78岁.所有病例均经病理证实,均无合并影响患者免疫功能或肝功能的其他疾病.入选标准:(1)经过病理学确诊的有化疗指征的各种恶性肿瘤(不含淋巴瘤);(2)年龄在18-75岁之间;(3)Karnofsky功能状态(Karnofsky performance status, KPS) >70 分,能耐受化疗并且愿意接受化疗;(4)预计生存期在3 mo以上;(5)无肝、肾转移且化疗前患者肝肾功能均正常;(6)实验组患者在化疗前测HBV DNA定量低于检测下限.根据既往的研究^[7],HBV定量 $\geq 1 \times 10^3$ GE/mL被认为存在病毒再活化.因此,将入住患者根据测量初始HBV DNA水平分为2组,一组HBV DNA $\geq 1 \times 10^3$ GE/mL,另一组HBV DNA $<1 \times 10^3$ GE/mL;考察初始HBV DNA水平对患者化疗情况的影响.试剂由深圳匹基生物股份有限公司提供,T细胞亚群检测试剂由美国Beckman-Coulter公司提供,肝功能检测试剂为德国Roche公司原装试剂。

1.2 方法

1.2.1 化疗方案与抗病毒治疗:本研究中的所有患者在治疗前均预防性予以拉米夫定进行治疗,其中病毒高拷贝数患者则加用恩替卡韦进行抗病毒治疗,而利妥昔单抗均为化疗前1 d使用,剂量为375 mg/m².本研究中的所有患者均接受环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+强的松(prednisone, CHOP)或CHOP样方案化疗,而病毒高拷贝数患者激素仅使用了标准剂量的1/3。

1.2.2 指标观察与随访:HBV DNA含量测定采用荧光定量PCR法检测(正常值为 1×10^3 拷贝/mL),T细胞亚群检测用流式细胞术检测,肝功能使用速率法检测.消化系反应及骨髓抑制分度也依据“抗肿瘤药物的急性与亚急性毒性反应的分度标准,所有患者由专门的医护人员根据研究方案定时电话随访和患者回院随访.KPS评分的获得参考Karnofsky功能状态评分标准。

统计学处理 运用SPSS16.0统计软件对数据结果进行分析,两组之间化疗前各项指标应用配对t检验进行比较,以检验配对是否成功.高拷贝组、低拷贝组内化疗前后各项指标用配对t检验的方法比较.两组HBV DNA水平、骨髓抑

表 1 两组患者临床基本资料

临床资料	HBV DNA拷贝数(GE/mL)	
	$\geq 1 \times 10^3$	$< 1 \times 10^3$
<i>n</i>	44	43
性别(男/女)	29/15	27/16
平均年龄(岁)	44.2 ± 3.4	43.5 ± 3.6
病理类型 (结直肠癌/胃癌/肺癌)	22/13/9	21/15/8
TNM分期 (I/II/III/IV期)	1/5/26/12	1/6/24/12

HBV: 乙型肝炎病毒。

表 2 不同HBV DNA拷贝数患者KPS评分的差异

KPS评分(分)	HBV DNA拷贝数(GE/mL)		<i>P</i> 值
	$\geq 1 \times 10^3$	$< 1 \times 10^3$	
<i>n</i>	44	43	0.0375
70	4	1	
80	25	20	
90	14	19	
100	1	3	

HBV: 乙型肝炎病毒; KPS: Karnofsky功能状态。

制、消化道反应的比较应用两个相关样本的非参数检验进行统计分析, 有效率与HBV DNA拷贝数的关系用双变量相关分析方法, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。对各组结果均量化赋值以便录入数据。

2 结果

2.1 高拷贝组与低拷贝组患者临床资料 由于欧洲肝病研究协会2008年乙型肝炎治疗指南中提出, 对血清HBsAg阴性、拟行化疗和免疫抑制剂治疗的患者, 强烈推荐给予乙型肝炎疫苗。HBsAg阳性患者不论HBV DNA水平, 均用核苷类抗病毒药物治疗, 至化疗结束后12 mo。因此, 在本次研究中我们并没有设置HBV DNA阳性患者化疗期间不进行抗病毒实验组, 一方面避免违反医学实验的伦理, 另一方面也保证了患者的治疗效果。

如表1所示, 根据HBV DNA拷贝数将所有患者随机分为2组, 其中A组HBV DNA拷贝数 $\geq 1 \times 10^3$ GE/mL, 共44例患者; B组43例, 其HBV DNA拷贝数 $< 1 \times 10^3$ GE/mL。

2.2 初始HBV DNA拷贝数化疗前患者KPS评

表 3 不同HBV DNA拷贝数患者联合抗病毒治疗对其化疗疗效的影响

化疗疗效	HBV DNA拷贝数(GE/mL)		<i>P</i> 值
	$\geq 1 \times 10^3$	$< 1 \times 10^3$	
<i>n</i>	44	43	0.512
3周期后反应率			
CR	5	7	
PR	17	19	
SD	15	11	
PD	7	6	0.0206
6 mo时生存数据			
进展(<i>n</i>)	20	12	
死亡(<i>n</i>)	15	9	0.0314

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; HBV: 乙型肝炎病毒。

分的影响 为了解HBV感染对患者的影响, 所有入组患者, 在化疗前由独立的KPS评估小组盲法评估患者的KPS评分状况。结果发现, HBV DNA拷贝数不同的晚期肿瘤患者其卡氏评分存在一定差异, 其中HBV DNA拷贝数高的患者(A组), 其KPS评分明显较B组偏低, P 值为0.0375(表2)。这显示肿瘤患者在化疗前, 由于HBV病毒的感染, 已无形中给患者带来了一些相关的负面影响。

2.3 化疗前后两组患者的HBV DNA水平 为了探索化疗联合抗病毒治疗期间HBV病毒活化的情况, 我们比较了初始HBV DNA拷贝数不同患者化疗前后两组患者HBV DNA病毒的水平状况, 分别检测了化疗前后两组患者的HBV DNA拷贝数的变化。结果显示, HBV DNA拷贝数 $< 10^3$ 的患者(B组), 化疗期间联合抗病毒治疗后, 其HBV DNA拷贝数并没有明显增加; 而对于初始HBV DNA拷贝数 $\geq 10^3$ 的患者(A组), 化疗后HBV DNA拷贝数相对化疗前有所增加, 存在HBV DNA再活化的状况, 化疗前后HBV DNA拷贝数相比较 P 值为0.046(图1)。

2.4 初始HBV DNA拷贝数不同患者化疗有效率的影响 为进一步了解HBV DNA拷贝数对患者化疗疗效的影响, 我们比较了患者化疗的有效率及化疗后6 mo时的随访数据。通过分析发现(表3), HBV DNA拷贝数对于化疗的有效率并没有明显的影响, 二者之间不存在明显的统计学差异, P 值为0.512, 这显示在近期疗效方面, 两组之间并没有明显的差异; 然而, 对于6 mo的随访数据分析却发现, HBV DNA拷贝数高的患者

■ 相关报道

2009年Tran对华盛顿地区的肿瘤科医生作了一项调查, 结果显示80%的受调查者关注过化疗中的乙型肝炎再活化, 但只有30%的人在临床工作中见到过乙型肝炎再活化的病例, 56%的医生考虑过预防性应用抗病毒药及护肝药, 同时, 已有学者提出, 预防和治疗肿瘤患者HBV再激活有3种方式, 且预防治疗优于早期治疗和延迟治疗。可见, 如何对此类疾病的患者进行抗病毒治疗已迫在眉睫。

■创新盘点

在我们的研究中,与既往研究分别采用不同的治疗时间的方法区别的是,将两组患者在研究开始之前均采用的是预防用药,虽结果证实两组患者在3 mo随访时早期疗效和不良反应相近,但随着随访时间延长到6 mo时却存在着统计学差异,对其原因进行探索式本研究的重点所在。

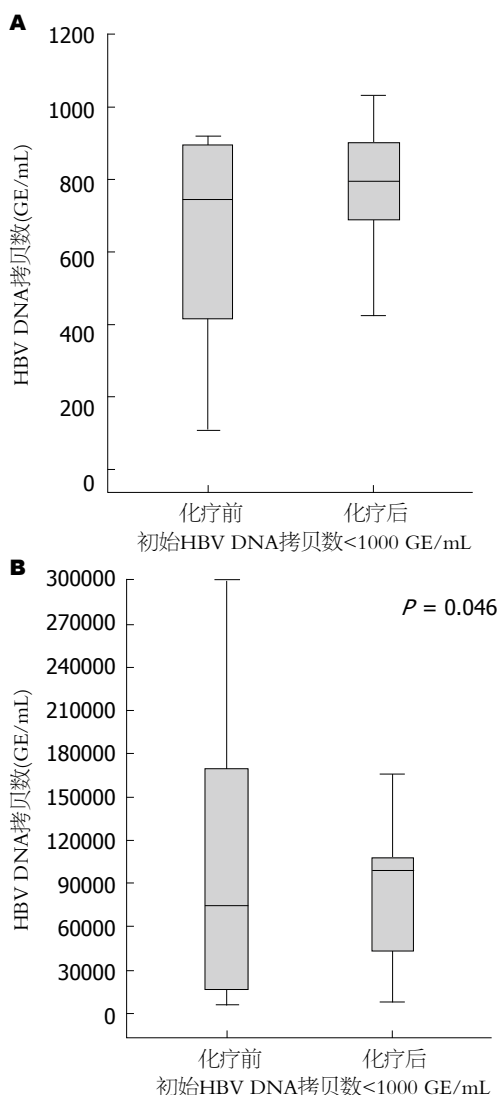


图1 患者HBV DNA拷贝数的变化。A: 化疗前; B: 化疗后。HBV: 乙型肝炎病毒。

组其疾病进展风险和死亡风险都明显大于HBV DNA拷贝数低的患者组,其中疾病进展比例二者之间的差异 P 值为0.0206;而死亡病例数两组之间比较的 P 值为0.0314。这些显示初始HBV DNA拷贝数 $\geq 1 \times 10^3$ 组患者的远期生存数据要明显低于低拷贝组。

2.5 不良反应 由于化疗期间合并抗病毒治疗,是否增加不良反应的发生也是影响患者生存和生活质量的重要问题。通过分析两组患者的不良反应发现(表4),在化疗期间两组患者间不良反应发生率并没有显著性差异,两组最主要的不良反应都是骨髓抑制,其中最为常见的是2级骨髓抑制和3级骨髓抑制。

3 讨论

随着肿瘤和乙型肝炎的发病率越来越高,而我

表4 不同HBV DNA拷贝数患者化疗联合抗病毒治疗

不良反 应类型	HBV DNA拷贝数(GE/mL)		P 值
	HBV $\geq 1 \times 10^3$	HBV $< 1 \times 10^3$	
n	44	43	
皮肤反应	2	2	
1度骨髓抑制	1	1	
2度骨髓抑制	7	6	
3度骨髓抑制	4	5	
4度骨髓抑制	4	3	
胃肠道反应	9	7	
色素沉淀	1	2	
过敏反应	1	0	
总计	29	26	
百分比(%)	65.91	60.47	0.618 ¹

¹与HBV $< 1 \times 10^3$ GE/mL的不良反应发生率比较。HBV: 乙型肝炎病毒。

国同时也是HBV病毒感染高流行区域,特别是很多肿瘤患者在肿瘤的治疗过程中同时面临着HBV病毒再激活的困扰。目前很多肿瘤科医生对此亦没有一个明确的认识,2009年Tran等^[8]对华盛顿地区的肿瘤科医生作了一项调查,结果显示80%的受调查者关注过化疗中的乙型肝炎再活化,但只有30%的人在临床工作中见到过乙型肝炎再活化的病例,56%的医生考虑过预防性应用抗病毒药及护肝药。

根据欧洲肝病研究协会2008年乙型肝炎治疗指南,对血清HBsAg阴性、拟行化疗和免疫抑制剂治疗的患者,强烈推荐给予乙型肝炎疫苗治疗;HBsAg阳性患者不论HBV DNA水平,均予以核苷类抗病毒药物治疗至化疗结束后12 mo。因此,在实验中我们并没有设置HBV DNA阳性患者化疗期间不进行抗病毒实验组,在避免违反医学实验伦理的同时,也保证了患者得到最合适的治疗。根据先前的研究^[9,10],HBV定量 $\geq 1 \times 10^3$ GE/mL的患者被认为其病毒再活化的几率较大。因此,为了考察化疗期间对不同HBV DNA拷贝数肿瘤患者的影响,我们根据初始测量HBV DNA水平以 1×10^3 GE/mL为界限将入组患者分为2组,考察初始不同HBV DNA水平对患者化疗期间联合抗病毒治疗对其疗效及不良反应的影响。

初始HBV DNA拷贝数是HBV感染的一个反应,在所有入组患者中,我们都检测了患者化疗前的肝功能水平,结果两组之间并没有明显

差异,但是HBV DNA拷贝数不同的两组患者之间其KPS评分却存在着明显差异,HBV DNA拷贝数 $\geq 10^3$ 的患者,其KPS评分明显不如拷贝数 $< 10^3$ 的肿瘤患者,这可能是由于HBV病毒增加了肝脏代谢功能的负荷,由于肝功能并不能准确反映出肝脏的真实状态.迄今为止,还没有任何一项肝功能实验能完全准确地反映肝病患者肝功能的实际状态,再者,肝脏的储备力很强,只有损伤到一定程度才会出现某些实验室检测结果异常,而某项检测结果又并不能完全说明肝功能状态或病变的严重程度^[11,12].所以,由于HBV轻度感染所带来的肝脏功能负荷并不能在肝功能检测上体现出来.

预防和治疗肿瘤患者HBV再激活有3种方式^[13-15]:(1)预防用药,只要患者HBsAg阳性,不管谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、HBV DNA水平如何,一律在化疗开始前1 wk开始服用NAs,一直持续到化疗结束后一段时间;(2)早期疗法,每2 wk检测HBV DNA、ALT,如果发现HBV DNA升高,在ALT尚未升高前立即给予NAs治疗;(3)延迟干预,就是HBV DNA、ALT升高后再接受治疗.现有的研究认为预防治疗优于早期治疗和延迟治疗.

Ma等^[16]将13例合并HBV感染的肿瘤患者分为两组,预防性服用LVD抗病毒治疗5例,化疗中HBV再激活后加用LVD治疗8例,结果预防组无一例患者因HBV复发而中断或推迟化疗,治疗组有5例死于肝功能衰竭,提示预防性抗病毒治疗更有临床意义.而在我们的研究中,我们两组患者在研究开始之前均采用的是预防用药,这可能是两组患者在3 mo随访时早期疗效和不良反应相近的主要原因.而对于6 mo时的随访数据,两组却存在着统计学差异,其可能的原因是尽管预防性服用NAs能有效预防HBV感染者化疗时HBV再激活,但NAs长期使用后病毒基因变异,使得停药后的反弹等,因此严密的临床检测还是必须的.而本研究在患者化疗结束后3 mo后并没有继续监控HBV DNA水平,同时由于初始拷贝数高的患者其KPS评分本来就低,由于后期的HBV病毒再活化而导致肝脏代谢负荷增加,从而造成长期疗效存在一定差异.同时,我们期待后续的继续随访结果.

You等^[17]报道1例1岁的男性肝癌患者接受了预防性LVD抗病毒治疗,由于YMDD变异而导

致重型肝炎,所以对于接受抗肿瘤化疗的HBV携带者来说,优先选择一个有效低耐药的抗病毒药物是非常重要的.

4 参考文献

- 1 张浩晔,刘振国,张震,龚环宇.核苷类似物防治乙型肝炎表面抗原阳性的肿瘤患者化疗后乙型肝炎病毒再激活的临床分析.中华肿瘤杂志 2010; 32: 459-462
- 2 马丽娜,孙桂珍,董金玲,黄春洋,陈新月.肿瘤患者化疗后乙型肝炎病毒再激活病例临床分析.中华肝脏病杂志 2007; 15: 809-811
- 3 金生.慢性乙型肝炎抗病毒治疗-2012年欧洲肝病研究学会指南简介.中国实用内科杂志 2013; 33: 193-199
- 4 谭友文,张园海,江伟俊,邢茂迎,满晓波,毛建忠,葛国洪,吴翠松,祝美琴.肝细胞癌复发或转移与HBV DNA水平及其基本核心启动子区1762/1764双突变的关系.中华肝脏病杂志 2013; 21: 679-683
- 5 中华医学会血液学分会,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会,中华医学会肝病学会.中国淋巴瘤合并HBV感染患者管理专家共识.中华血液学杂志 2013; 34: 988-993
- 6 黄伟,卢彦达,张伟,张健,周涛,李洪升,李宝生,于金明.原发性肝癌精确放疗致乙型肝炎病毒再激活分析.中华放射肿瘤学杂志 2013; 22: 193-197
- 7 斯晓燕,张力.乙型肝炎病毒感染的肺癌患者化疗中的抗病毒治疗二例.中华内科杂志 2010; 49: 159
- 8 Tran TT, Rakoski MO, Martin P, Poordad F. Screening for hepatitis B in chemotherapy patients: survey of current oncology practices. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 240-246 [PMID: 19814747 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04158.x]
- 9 Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, Zoulim F, Mutimer D, Deterding K, Petersen J, Hofmann WP, Buti M, Santantonio T, van Bömmel F, Pradat P, Oo Y, Luetgehetmann M, Berg T, Hansen BE, Wedemeyer H, Janssen HL. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naïve patients with a partial virological response. *Hepatology* 2011; 54: 443-451 [PMID: 21563196 DOI: 10.1002/hep.24406]
- 10 Lau GK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatology* 2008; 2: 152-162 [PMID: 19669300 DOI: 10.1007/s12072-008-9056-3]
- 11 Wasmuth JC, Fischer HP, Sauerbruch T, Dumoulin FL. Fatal acute liver failure due to reactivation of hepatitis B following treatment with fludarabine/cyclophosphamide/rituximab for low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Med Res* 2008; 13: 483-486 [PMID: 19008178]
- 12 刘瑞青,申淑景,胡秀峰,李醒亚.乙型肝炎病毒感染对肝胆管细胞癌术后患者生存的影响.中华普通外科杂志 2013; 28: 846-849
- 13 印健,高苏俊,朱海杭.消化道恶性肿瘤化疗与乙型肝炎病毒再激活的临床分析.医学研究生学报 2013; 26: 1186-1188
- 14 周佳美,向慧玲,吕洪敏,王凤梅,张欣,李凤惠,泽塔多吉.预防性抗病毒对TACE治疗的HBV DNA阴性乙型肝炎相关性肝癌的效果.天津医药 2013; 41: 875-877
- 15 蔡皓东.抗肿瘤药物和免疫抑制剂相关的乙型肝炎病毒再激活.药物不良反应杂志 2013; 15: 157-160
- 16 Ma LN, Sun GZ, Dong JL, Huang CY, Chen XY. [A clinical analysis of HBV reactivation in patients with malignant tumors]. *Zhonghua Ganzangbing Za-*

■应用要点

本研究结果将对于指导肿瘤合并乙型肝炎患者的抗病毒治疗时间的选择具有较好的临床意义,从而提高患者的生活质量大有裨益.

■同行评价

本研究具有较好的临床意义及实用价值。

- 17 zhi 2007; 15: 809-811 [PMID: 18073061]
You CR, Jang JW, Choi JK, Bae SH, Yoon SK, Kay CS, Choi JY. Hepatic Failure Caused by Reactiva-

tion of YMDD Mutants Occurring during Preemptive Lamivudine Therapy. *Gut Liver* 2010; 4: 262-265 [PMID: 20559533 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.2.262]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

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

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

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

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

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

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一。为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成。(《世界华人消化杂志》编辑部)

肝硬化食管静脉曲张破裂出血的危险因素

张海平, 林军

张海平, 林军, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市 430071

张海平, 主要从事消化内镜诊治、消化系统肿瘤防治的研究。

作者贡献分布: 课题设计由张海平与林军共同完成; 主要数据收集、整理及文章起草由张海平完成; 文章修改及校审由林军完成。

通讯作者: 林军, 教授, 430071, 湖北省武汉市武昌区东湖路169号, 武汉大学中南医院消化内科。linjun64@126.com

电话: 027-67813352

收稿日期: 2014-08-21 修回日期: 2014-09-23

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-18

Risk factors for esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis

Hai-Ping Zhang, Jun Lin

Hai-Ping Zhang, Jun Lin, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Correspondence to: Jun Lin, Professor, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, 169 Donghu Road, Wuchang District, Wuhan 430071, Hubei Province, China. linjun64@126.com

Received: 2014-08-21 Revised: 2014-09-23

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To investigate risk factors for esophageal variceal bleeding (EVB) in patients with liver cirrhosis.

METHODS: Clinical data for 178 esophageal varices patients with liver cirrhosis were analyzed retrospectively. The patients were divided into either an EVB group ($n = 118$) or a non-EVB group ($n = 60$). Twenty-four potential factors were analyzed by t -test, chi-square test and multivariate Logistic regression analysis to identify the risk factors for EVB.

RESULTS: Red blood cell (RBC) count, hemoglobin (Hb), albumin (ALB), prothrombin time activity (PTA), Child-Pugh class B and C hepatic function, history of EVB, portal vein width, splenic vein width, splenic thickness, and red-color sign demonstrated statistically significant differences between the EVB group and the non-EVB group. Multivariate Logistic regression

analysis showed and Hb ($OR = 0.204$, $P = 0.001$) and ALB ($OR = 0.126$, $P = 0.000$) were correlated negatively with EVB, while history of EVB ($OR = 3.622$, $P = 0.01$), portal vein width ($OR = 2.619$, $P = 0.032$) and red-color sign ($OR = 4.647$, $P = 0.001$) were correlated positively with EVB.

CONCLUSION: Anemia, hypoalbuminemia, history of EVB, extended portal vein width, and positive red-color sign are independent risk factors for EVB.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Esophageal variceal bleeding; Risk factors

Zhang HP, Lin J. Risk factors for esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4991-4995 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4991.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4991>

摘要

目的: 探讨肝硬化食管静脉曲张破裂出血(esophageal varices bleeding, EVB)的危险因素。

方法: 回顾性分析178例肝硬化食管静脉曲张患者的临床资料, 其中出血组118例, 未出血组60例; 分别统计2组24个指标, 通过 t 检验、 χ^2 检验和多因素非条件Logistic回归分析得出肝硬化EVB的危险因素。

结果: 出血组与未出血组之间红细胞计数、血红蛋白、血清白蛋白、凝血酶原活动度、肝功能Child B级、肝功能Child C级、既往EVB史、门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度、红色征差异有统计学意义。多因素非条件Logistic回归分析结果提示血红蛋白($OR = 0.204$, $P = 0.001$)、血清白蛋白($OR = 0.126$, $P = 0.000$)与EVB风险呈负相关, 既往EVB史($OR = 3.622$, $P = 0.01$)、门静脉内径($OR = 2.619$, $P = 0.032$)、红色征($OR = 4.647$, $P = 0.001$)与EVB风险呈正相关。

■背景资料

肝硬化食管静脉曲张破裂出血(esophageal varices bleeding, EVB)发病突然、出血量大、止血难度大、病死率高, 是临床上常见的危急重症。正确认识EVB的危险因素至关重要, 但国内外大量研究对于肝硬化EVB的危险因素尚无统一结论。

■同行评议者

孙星, 副教授, 副主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院普外科

■研究前沿

分析血常规检查、肝功能状况、门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度和内镜下曲张静脉的表现与肝硬化EVB的相关性是目前肝硬化EVB危险因素的研究重点。正确认识上述指标与肝硬化EVB风险的确切关系是临床上亟待研究的问题。

结论: 贫血、低蛋白血症、既往EVB史、门静脉内径增宽、红色征阳性是EVB的独立危险因素。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 食管静脉曲张破裂出血; 危险因素

核心提示: 本文分析了24个肝硬化食管静脉曲张破裂出血(esophageal varices bleeding, EVB)的指标, 多因素非条件Logistic回归分析结果提示贫血、低蛋白血症、既往EVB史、门静脉内径增宽、红色征阳性是EVB的独立危险因素, 临床医师需高度重视, 及时采取相应的治疗措施, 避免致死性EVB的发生。

张海平, 林军. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血的危险因素. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4991-4995 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4991.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4991>

0 引言

食管静脉曲张是肝硬化失代偿期的常见并发症, 常可并发出血加重病情或直接导致死亡. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血(esophageal varices bleeding, EVB)具有发病突然、出血量大、止血难度大、病死率高等特点^[1], 首次出血1 wk内的死亡率为25%-50%^[2]. 因此及早识别肝硬化EVB的危险因素, 对于降低患者出血率和死亡率意义重大. 我们收集2012-05/2014-05在武汉大学中南医院消化内科住院的178例肝硬化食管静脉曲张患者的临床资料做回顾性分析, 探讨肝硬化EVB的危险因素, 为临床正确认识和防治肝硬化EVB提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-05/2014-05在武汉大学中南医院消化内科住院的肝硬化合并食管静脉曲张的病例. 纳入标准: (1)符合肝硬化诊断标准^[3], 并合并有食管静脉曲张; (2)经内镜检查证实为食管静脉曲张破裂出血. 排除标准: (1)入院时合并肝癌或其他恶性肿瘤的患者; (2)内镜检查是消化系溃疡出血或其他原因引起的出血; (3)既往已行内镜下硬化、套扎或组织胶注射治疗的患者; (4)既往行脾切除或贲门周围血管离断术的患者.

1.2 方法 记录可能影响肝硬化食管静脉曲张患者并发出血的临床、实验室、内镜、超声检查指标, 即年龄、性别、病因、腹水征、红细胞

(red blood cell, RBC)、白细胞(white blood cell, WBC)、血小板(platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、钠离子(Na^+)、Child-Pugh评分、Child-Pugh分级、既往EVB史、红色征、门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度.

统计学处理 应用SPSS21统计软件, 将各统计指标输入计算机. 首先进行单因素分析, 计量资料采用 t 检验, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义; 将上述差异有统计学意义的指标进行多因素非条件Logistic回归分析, 计算相对危险度OR值, 筛选独立危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组临床资料比较结果 对118例出血组和60例未出血组患者的各项指标进行 t 检验和 χ^2 检验, 结果显示: 年龄、性别、病因、腹水、WBC、PLT、TBIL、PT、 Na^+ 、Child-Pugh评分、Child-Pugh A级共13项指标变量差异无统计学意义; RBC、Hb、ALB、PTA、Child-Pugh B级、Child-Pugh C级、红色征、既往EVB史、门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度11个指标差异有统计学意义(表1).

2.2 多因素非条件Logistic回归分析结果 将上述11个差异有统计学意义的指标进行多因素非条件Logistic回归分析. 结果显示Hb、ALB与EVB呈负相关, 既往EVB史、门静脉内径、红色征与EVB呈正相关(表2). OR值分别为0.204、0.126、3.622、2.619、4.647, 说明贫血、低蛋白血症、既往EVB史、门静脉内径增宽、红色征阳性是肝硬化EVB的独立危险因素.

3 讨论

EVB是晚期肝硬化患者的严重并发症. 据统计无静脉曲张的肝硬化患者中1年后有5%、3年后有28%发生食管静脉曲张^[4]. EVB年发病率约5%-15%, 且30%-40%患者6 wk内出现早期再发EVB, 超过50%的患者1年内再发EVB^[5]. 反复上消化道出血可加重肝功能损害, 本研究提示既往有EVB史的肝硬化患者出血风险更高, 与之前报道相符^[6].

肝功能Child-Pugh分级和Child-Pugh评分综合血清ALB、TBIL、PT、腹水、肝性脑病5项

表 1 两组临床资料比较结果

一般资料	出血组	未出血组	# χ^2 值	P值
性别(男/女)	86/32	43/17	0.029	0.758
年龄(岁)	60.73 ± 15.61	56.91 ± 14.11	1.649	0.101
病因				
乙型肝炎(是/否)	72/46	31/29	1.426	0.232
丙型肝炎(是/否)	13/105	9/51	0.583	0.445
血吸虫肝病(是/否)	15/103	9/54	0.014	0.907
腹水(有/无)	65/53	39/21	1.610	0.205
既往EVB史(有/无)	56/62	13/47	11.146	0.001
红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	2.60 ± 0.75	3.32 ± 0.75	-6.037	0.000
白细胞计数($\times 10^{12}/L$)	6.35 ± 3.89	5.43 ± 4.02	1.470	0.143
血小板计数($\times 10^9/L$)	90.04 ± 53.25	99.97 ± 79.28	-0.991	0.323
血红蛋白(g/L)	75.42 ± 23.39	103.54 ± 26.43	-7.254	0.000
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	34.48 ± 27.79	35.69 ± 21.98	-0.294	0.769
白蛋白(g/L)	28.79 ± 6.83	31.19 ± 7.74	-2.122	0.035
凝血酶原活动度	74.09 ± 23.10	81.60 ± 25.13	-1.989	0.048
凝血酶原时间(s)	15.42 ± 4.50	15.04 ± 5.56	0.503	0.616
血清钠离子(mmol/L)	136.44 ± 6.79	138.14 ± 8.05	-1.477	0.141
Child-Pugh评分	8.31 ± 2.05	7.83 ± 1.95	1.476	0.142
Child-Pugh分级				
A	31	16	0.003	0.955
B	48	34	4.093	0.043
C	39	10	5.352	0.021
门静脉内径(cm)	1.25 ± 0.37	1.12 ± 0.24	2.505	0.013
脾静脉内径(cm)	0.83 ± 0.31	0.71 ± 0.24	2.546	0.012
脾脏厚度(cm)	4.84 ± 1.03	4.41 ± 0.85	2.778	0.006
红色征(有/无)	88/30	20/40	28.355	0.000

EVB: 食管静脉曲张破裂出血.

表 2 肝硬化并发EVB的多因素非条件Logistic回归分析结果

因素	回归系数	标准误	P值	OR值	95%可信区间
血红蛋白	-1.588	0.468	0.001	0.204	0.082-0.511
白蛋白	-2.074	0.460	0.000	0.126	0.051-0.310
既往EVB史	1.287	0.500	0.010	3.622	1.359-9.653
门静脉内径	0.963	0.449	0.032	2.619	1.086-6.317
红色征	1.536	0.446	0.001	4.647	1.939-11.14

指标全面反映肝功能的受损程度. 肝脏是合成ALB的唯一场所, 能特异性地反映肝功能状况. 肝功能下降, 凝血因子合成减少, PT延长, PTA下降, 血液处于低凝状态增加EVB的风险. 单成祥等^[7]的临床荟萃分析发现肝功能评分Child C级、PTA下降、低蛋白血症是EVB的危险因素; Child A级是EVB的保护因素; 肝功能Child B级、出现腹水、肝性脑病、高胆红素血症与EVB无显著相关. 孔德润等^[8]对57例肝硬化患者

进行前瞻性研究发现, Child-Pugh评分、ALB、TBIL、PT和腹水在出血组与未出血组之间差异无统计学意义. 本研究结果提示Child-Pugh B、Child-Pugh C级、PTA和ALB在两组间存在显著差异, 其中低蛋白血症是EVB的独立危险因素, 说明肝功能越差发生EVB的风险越高. 本研究未发现PT、TBIL、腹水、Child-Pugh评分与EVB存在明显相关性. 本研究的结果与其他不尽相同的原因可能是研究对象的纳入排除标准

■相关报道
陈素钻等认为白细胞计数增高是肝硬化EVB的危险因素, Chavez-Tapia等证实在肝硬化并发上消化道出血患者中预防性使用抗生素可以降低早期再出血率及死亡率.

■应用要点

本文的研究结果提示门静脉内径增宽是EVB的危险因素,因此在临床上可对肝硬化食管静脉曲张患者例行腹部B超检查,观察门静脉内径宽度评价出血的风险。

不一,本研究排除了合并有肝癌患者,既往行内镜下治疗、脾切除、贲门周围血管离断术亦排除在外。

门脉高压是肝硬化病理生理学的重要特征,是食管静脉曲张形成的基础。当门静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)达10-12 mmHg时可形成食管或胃底静脉曲张,12 mmHg以上极易发生静脉曲张破裂出血。但HVPG测定是一种有创性检查,在临床上的应用受到限制。有报道发现门静脉内径、脾静脉内径和脾脏厚度可间接地反映门静脉压力水平,门静脉内径、脾静脉内径和脾脏厚度与EVB发生率呈正相关^[9,10]。超声检查可以评估门静脉内径、脾静脉内径和脾脏厚度,相比HVPG测定具有无创、快速、经济等特点,在临床应用中具有重要意义。杨少奇等^[10]的研究表明门静脉内径和脾脏厚度在肝硬化食管静脉曲张患者出血组与未出血组之间存在显著差异,进一步Logistic回归分析显示两者均是EVB的危险因素。本研究提示门静脉内径增宽是肝硬化EVB的独立危险因素,与之报道结果相似。红色征本质上是与黏膜下曲张静脉相通的上皮内和上皮下曲张小静脉丛,在持续增高的静脉压力作用下,血管壁变薄增加出血的风险。国内外大量研究^[6,11,12]发现红色征作为EVB的独立危险因素可预测EVB的出血风险。本研究提示红色征阳性的出血风险是红色征阴性的4.647倍,故红色征可作为早期预防性药物治疗、内镜下或外科手术治疗的重要指标。

有研究发现PLT减少、WBC计数增多、贫血是肝硬化EVB的危险因素^[7,11,13]。Sen等^[14]发现当PLT计数 $\leq 90 \times 10^9/L$,在预测丙型肝炎肝硬化EVB的敏感性和特异性可达90%。亦有临床报道PLT在预测EVB方面未发现显著相关性^[6]。WBC升高常提示感染征象,而肝硬化患者常易合并感染。感染时细菌内毒素诱导的内皮素及环氧化酶的物质可以收缩肝内星状细胞,增加肝内血管阻力,使门脉压力进一步升高,易引发早期再出血^[15]。Chavez-Tapia等^[16]的研究结果显示在肝硬化并发上消化道出血患者中预防性使用抗生素可以降低早期再出血率及死亡率。本研究发现贫血是EVB的危险因素,未发现WBC计数、PLT计数在出血组与未出血组之间存在统计学差异。分析其原因可能包括研究对象的纳入排除标准、样本量的大小、统计学方法的差异。

总之,贫血、低蛋白血症、既往EVB史、门

静脉内径增宽、红色征阳性是EVB的危险因素,临床医师需高度重视。应及时采取相应的干预措施,避免致死性EVB。可预防性地应用 β 受体阻滞剂降低门脉压,或内镜下治疗使曲张静脉消失,或外科进行分流和断流术,改善患者预后,延长患者生存时间。

4 参考文献

- 1 Augustin S, González A, Genescà J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *World J Hepatol* 2010; 2: 261-274 [PMID: 21161008 DOI: 10.4254/wjh.v2.i7.261]
- 2 Schepis F, Cammà C, Nicosia D, Magnano A, Palio S, Cinquegrani M, D'amico G, Pasta L, Craxi A, Saitta A, Raimondo G. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001; 33: 333-338 [PMID: 11172334 DOI: 10.1053/jhep.2001.21410]
- 3 陆再英, 钟南山. 内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 446-456
- 4 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张学组. 消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009年). *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 1-4
- 5 Cat TB, Liu-DeRyke X. Medical management of variceal hemorrhage. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2010; 22: 381-393 [PMID: 20691388 DOI: 10.1016/j.ccell.2010.02.004]
- 6 许秀华, 向晓星, 周年兰. 肝硬化急性食管静脉曲张破裂出血的危险因素分析. *肝脏* 2014; 19: 24-27
- 7 单成祥, 杨宁, 杭建飞, 杨广顺. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血危险因素的meta分析. *第二军医大学学报* 2007; 28: 888-893
- 8 孔德润, 许建明, 张磊, 郝加虎, 孙斌. 食管曲张静脉压力是预测肝硬化曲张静脉破裂出血的主要危险因素. *中华消化杂志* 2009; 29: 86-89
- 9 Cherian JV, Deepak N, Ponnusamy RP, Somasundaram A, Jayanthi V. Non-invasive predictors of esophageal varices. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17: 64-68 [PMID: 21196656 DOI: 10.4103/1319-3767.74470]
- 10 杨少奇, 刘云霞, 闪海明, 杨力. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血危险因素分析. *中华消化内镜杂志* 2013; 3: 71-74
- 11 李大健, 何英, 候凤雪, 李春明, 高善玲. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血的相关因素分析. *胃肠病学与肝病学* 2013; 22: 1259-1261
- 12 Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, Attili AF, Riggio O. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38: 266-272 [PMID: 12586291 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00420-8]
- 13 陈素钻, 谢庆玲, 俞晶, 刘朝晖, 郭光华. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血危险因素分析. *中国实用医刊* 2014; 41: 54-56
- 14 Sen S, Griffiths WJ. Non-invasive prediction of oesophageal varices in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2454-2455 [PMID: 18416480 DOI: 10.3748/wjg.14.2454]
- 15 Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, Patch D, Soriano G, Hoefs J, Navasa M. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005; 54: 718-725 [PMID: 15831923 DOI: 10.1136/gut.2004.038679]
- 16 Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-

Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, Uribe M. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastro-

intestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 509-518 [PMID: 21707680 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04746.x]

■同行评价

本文具有一定的临床指导意义和实用价值。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版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、补充或删除时, 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。

高尔基体糖蛋白73在肝细胞肝癌组织中的表达及意义

毛睿, 杨颖, 曹茜, 张瑞丽, 张华, 肖蕾, 包永星

■背景资料

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)(简称肝癌)是一种常见的恶性肿瘤, 因其侵袭转移、复发率高, 总体预后较差。因此, 寻找与HCC侵袭、转移相关的分子靶点显得尤为重要。高尔基体糖蛋白73(Golgi glycoprotein 73, GP73)是一种高尔基体分泌性糖蛋白, 日益增多的研究表明血清GP73是一种潜在诊断肝癌的标志物, 但目前GP73在肝癌组织中的表达与临床意义尚未完全阐明。

毛睿, 杨颖, 曹茜, 张瑞丽, 张华, 肖蕾, 包永星, 新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市830054

毛睿, 副主任医师, 主要从事肝癌的基础与临床研究。

新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目, No.

2014211C070

乌鲁木齐市感染与肿瘤重点实验室课题基金资助项目, No.

H111313001

新疆医科大学第一附属医院科研奖励基金资助项目, No.

2012YFY07

作者贡献分布: 此课题由毛睿设计; GP73检测分析由曹茜操作完成; 病理分析由张瑞丽与张华完成; 数据分析由肖蕾完成; 论文写作由杨颖完成; 论文审阅与指导论文修改由包永星完成。

通讯作者: 包永星, 教授, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新医路137号, 新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心。

baoyx@vip.sina.com

电话: 0991-4366374

收稿日期: 2014-07-25 修回日期: 2014-09-11

接受日期: 2014-10-02 在线出版日期: 2014-11-18

Significance of expression of Golgi glycoprotein 73 in hepatocellular carcinoma

Rui Mao, Ying Yang, Qian Cao, Rui-Li Zhang, Hua Zhang, Lei Xiao, Yong-Xing Bao

Rui Mao, Ying Yang, Qian Cao, Rui-Li Zhang, Hua Zhang, Lei Xiao, Yong-Xing Bao, Tumor Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of the Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 2014211C070; Urumqi Infection and Tumor Key Laboratory Project, No. H111313001; Research Award Foundation for the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, No. 2012YFY07

Correspondence to: Yong-Xing Bao, Professor, Tumor Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Xinyi Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. baoyx@vip.sina.com

Received: 2014-07-25 Revised: 2014-09-11

Accepted: 2014-10-02 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To investigate the expression of Golgi glycoprotein 73 (GP73) in hepatocellular carcinoma (HCC) tissues and to analyze its relationship with the clinicopathological features of HCC.

METHODS: Seventy-five hepatocellular carcinoma specimens and matched tumor-adjacent specimens were collected. Immunohistochemistry was used to determine the expression of

GP73 in the above specimens. The correlation of GP73 expression with the clinicopathological features and prognosis was analyzed.

RESULTS: The positive rate of GP73 expression in HCC tissues was significantly higher than that in adjacent tissues ($\chi^2 = 73.60$, $P < 0.001$). The expression of GP73 was associated with Edmondson pathological grade, TNM stage and vascular invasion ($P < 0.001$), but not with the patient's gender, age, hepatitis B surface antigen (HBsAg), cirrhosis, α -fetoprotein (AFP), portal vein thrombosis or tumor number ($P > 0.05$). Kaplan-Meier analysis showed that HCC patients with high GP73 expression had lower median survival time than those with low GP73 expression ($\chi^2 = 28.72$, $P < 0.05$). Univariate analysis showed that AFP level > 20 ng/mL, TNM stage, and GP73 expression were poor prognostic factors for patients with HCC ($P < 0.05$). Multivariate analysis found that GP73 expression was an independent prognostic factor for HCC ($P = 0.07$).

CONCLUSION: The expressions of GP73 is high in HCC tissues, which might be associated with tumor malignant behavior and prognosis of HCC patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Golgi glycoprotein 73; Prognosis

Mao R, Yang Y, Cao Q, Zhang RL, Zhang H, Xiao L, Bao YX. Significance of expression of Golgi glycoprotein 73 in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4996-5000 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4996.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4996>

摘要

目的: 探讨高尔基体糖蛋白73(Golgi glycoprotein 73, GP73)在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中的表达及与肝癌患者临床病理特征的关系。

■同行评议者

刘亮明, 副教授, 副主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院松江分院肝病科

方法: 收集新疆医科大学第一附属医院75例肝癌及癌旁组织标本, 采用免疫组织化学法检测肝癌和癌旁组织中GP73的表达, 分析其与肝癌患者临床病理特征及预后的关系, 多因素Cox回归分析影响肝癌患者预后的独立危险因素。

结果: GP73在肝癌组织中阳性表达率高于癌旁组织($\chi^2 = 73.60, P < 0.001$)。GP73表达与肝癌患者Edmondson病理分级(Edmondson pathological grade)、TNM分期及血管侵犯相关(均 $P < 0.001$), 与性别、年龄、乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、是否合并肝硬化、甲胎球蛋白(α -fetoprotein, AFP)、门静脉癌栓、肿瘤数目无关(均 $P > 0.05$)。Kaplan-Meier生存曲线显示GP73高表达的肝癌患者总生存时间小于低表达者($\chi^2 = 28.72, P < 0.05$)。单因素分析显示: 患者AFP水平 > 20 ng/mL、TNM分期、GP73影响肝癌患者预后的因素($P < 0.05$); 多因素分析显示组织GP73是影响预后的独立危险因素。

结论: GP73在肝癌组织中高表达, 其表达升高可能与肝癌侵袭、转移的恶性生物学特征相关, GP73与肝癌患者的预后相关。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞肝癌; 高尔基体糖蛋白73; 预后

核心提示: 高尔基体糖蛋白73(Golgi glycoprotein 73, GP73)是一种高尔基体分泌性糖蛋白, 日益增多的研究表明血清GP73是一种潜在诊断肝细胞HCC(hepatocellular carcinoma, HCC)的标志物, 但目前GP73在HCC组织中的表达与临床意义尚未完全阐明。本文通过分析HCC组织中GP73表达与患者临床病理特征及预后的关系, 探讨其临床意义, 为GP73作为HCC生长、侵袭、转移相关的分子靶点提供一定理论基础。

毛睿, 杨颖, 曹茜, 张瑞丽, 张华, 肖蕾, 包永星. 高尔基体糖蛋白73在肝细胞肝癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4996-5000 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4996.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.4996>

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种常见的恶性肿瘤, 在全球恶性肿瘤的致死原因中位居第三^[1]。80%左右的肝癌患者诊断时已有肝内转移无手术机会, 手术后5年复发率

高达50%-70%, 术后5年生存率只有30%-40%^[2]。虽然现有肝癌治疗手段已取得了一定进展, 但因其侵袭转移、复发率高, 总体预后仍较差。因此, 寻找与肝癌生长、侵袭、转移相关的分子靶点显得尤为重要。

高尔基体糖蛋白73(Golgi protein 73, GP73), 是一种高尔基体分泌性糖蛋白^[3], 日益增多的研究表明血清GP73是一种潜在的HCC标志物^[4-6]。2010年北京协和医院Mao等^[4]在著名杂志GUT报道一项多中心、大样本研究提出血清GP73可能作为肝癌早期诊断的新型肿瘤分子标志物, 其诊断肝癌的敏感度和特异度均高于甲胎球蛋白(α -fetoprotein, AFP)。然而, 目前多数研究方向是GP73作为肝癌血清标志物, 针对GP73在肝癌组织中的研究报道较少。本研究通过收集新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心手术切除的75例肝癌组织及癌旁组织标本, 采用免疫组织化学方法检测GP73表达, 分析其与肝癌临床病理特征及预后的关系, 探讨其临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 选取新疆医科大学第一附属医院2012-01/2012-06手术切除、临床资料完整且剔除失访的肝癌患者组织标本及其癌旁组织标本75例。所有患者均术前均未行放疗、化疗或介入治疗且术后病理学确诊为肝细胞肝癌。根据美国癌症协会(Union for International Cancer Control, UICC)2011年TNM分期标准对肝癌患者临床资料进行TNM分期, 所取75例肝癌标本中I-II期21例, III-IV期54例。IV期肝癌患者行肿瘤活检术。根据Edmondson分级法对肝癌患者组织标本进行病理分级, 其中Edmondson I-II级15例, III-IV级60例。经新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准并征得患者的知情同意后从新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心病案室调阅上述肝癌患者病历资料, 包括: 性别、年龄、肝硬化程度、肿瘤大小、数目、TNM分期、血清AFP水平、肿瘤Edmondson分级、有无血管侵犯、有无门静脉癌栓等。对患者进行随访, 绘制生存曲线。

兔抗人GP73多克隆抗体(美国Proteintech Group公司), 免疫组织化学试剂盒、PBS缓冲液、抗原修复液、柠檬酸抗原修复液、DAB显色剂等(北京中杉金桥生物技术有限公司), LEICA DM3000倒置显微镜(美国Micro System公司), 微波炉(格兰仕微波炉电器有限公司),

■研发前沿

目前多数研究方向是GP73作为HCC血清标志物, 针对GP73在HCC组织中的研究报道较少。通过分析HCC组织中GP73表达与患者临床病理特征及预后的关系, 探讨其临床意义, 为GP73作为HCC生长、侵袭、转移相关的分子靶点提供一定理论基础。

■相关报道

Sun等应用Western blot和qRT-PCR技术在HCC与癌旁组织中定量检测GP73 mRNA和蛋白水平, 发现HCC组织中GP73表达高于癌旁组织。Mao等发现血清GP73可用于监测HCC术后复发。

■创新盘点

本文通过免疫组织化学技术直观反映GP73蛋白主要在HCC细胞的细胞浆中表达,在癌旁组织细胞浆中不/低表达,说明GP73在HCC与癌旁组织中表达存在明显差异,为GP73作为HCC潜在血清肿瘤标志物提供一定理论依据,HCC患者循环血清中GP73主要可能来自HCC细胞的细胞浆,与目前的报道起到相互验证和相互补充的作用。

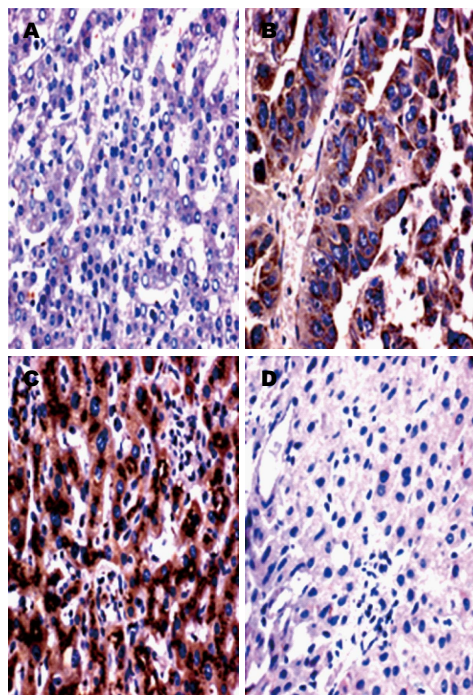


图1 免疫组织化学染色观察肝癌组织和癌旁组织GP73的表达(SP法×400)。A: 肝癌组织中低表达; B: 肝癌组织中中表达; C: 肝癌组织中高表达; D: 癌旁组织中表达。GP73: 高尔基体糖蛋白73, 主要在肝癌细胞中表达, 阳性表达位于细胞浆, 呈淡黄色、棕黄色、棕褐色细颗粒状, 阳性细胞常聚集形成克隆样区域。

EYELA恒温培养箱SLI-700(上海爱朗仪器有限公司), LEZCA-RM2135切片机、摊片机电热恒温鼓风干燥箱、DHG-9053A型-20℃、4℃冰箱等(青岛海尔股份有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 染色: 采用EnVision二步法进行免疫组织化学染色。肝癌标本以40 g/L甲醛固定, 常规石蜡包埋。蜡块以5 μm厚连续切片。常规脱蜡, 水化, 先后经3% H₂O₂阻断内源性过氧化物酶, 微波炉枸橼酸盐液修复。每批实验设阳性和阴性对照, 其中GP73一抗工作液浓度为1:50。以PBS液取代一抗作阴性对照。加入一抗后4℃冰箱过夜。次日滴加辣根过氧化物酶标记的二抗, DAB显色, 自来水终止显色。苏木素复染, 中性树脂胶封片。

1.2.2 结果判定: 以胞浆显色为黄色、棕色、棕褐色部位为蛋白阳性表达。选取切片染色对比度较好, 背景清晰, 定位准确及排除出血、坏死部位和切片边缘, 在LEICA DM3000倒置显微镜下观察整张切片染色情况, 统一光源、光圈亮度、对比度、色彩饱和度, 关闭白平衡, 拍摄照片, 将照片储存于计算机中, 由2位病理科医生根据染色强度进行双盲结果判定, 按着色强度给与组织评分: 无色为0分, 淡黄色为1分, 棕黄色为2分,

棕褐色为3分。在高倍视野下(400倍镜下)随机选取5个视野(每个视野观察不少于100个细胞), 用Image-Pro Puls图像分析软件测定每张照片的阳性细胞百分比。按阳性细胞占总数百分比评分: 无阳性细胞计为0分, 1%-20%为1分, 21%-50%为2分, 51%-80%为3分, >80%为4分。两项得分相乘, 0-1分为“-”, 2-4分为“+”, 5-7分为“++”, 8分以上为“+++”。其中“-+”为GP73蛋白低表达组, “++-+++”为GP73高表达组。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件对数据资料进行统计学处理; GP73染色结果与临床病理特征的关系采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法检验; Kaplan-Meier法进行生存分析; 用Log-rank检验进行法检验, 多因素Cox回归分析影响患者预后的独立危险因素; $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 GP73在肝癌和癌旁组织中的表达 GP73在肝癌组织中阳性表达率为72.00%(54/75), 癌旁组织中阳性表达率为4.00%(3/75), 差异有统计学意义($\chi^2 = 73.60, P<0.001$)(图1)。

2.2 GP73表达与肝癌患者临床病理特征的关系 GP73在肝癌组织中表达与Edmondson病理分级、TNM分期及血管侵犯相关(均 $P<0.001$), 与性别、年龄、HBsAg、肝硬化、AFP、门脉癌栓及肿瘤数目无关(均 $P>0.05$)(表1)。

2.3 GP73与预后因素分析

2.3.1 GP73与肝癌患者预后的关系: GP73在肝癌组织中表达分为高表达组与低表达组, 随访75例HCC患者, GP73高表达组54例, 中位生存时间7 mo; 低表达组21例, 中位生存时间13 mo。Kaplan-Meier生存曲线显示GP73高表达组肝癌患者生存时间小于低表达组患者($\chi^2 = 28.72, P<0.05$)(图2)。

2.3.2 单因素分析: 患者性别、年龄、肿瘤大小、血管浸润未显示对预后没影响($P>0.05$); 而AFP水平>20 ng/mL、TNM分期、GP73影响肝癌患者预后($P<0.05$)(表2)。

2.3.3 多因素Cox回归分析: 将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素Cox回归分析, 结果显示GP73是影响肝癌患者预后的独立因素($P = 0.007$), 其余因素未能进入Cox多因素模型(表2)。

3 讨论

GP73是一种存在于高尔基体的跨膜蛋白, Kladney等^[3]2000年首先发现他主要在胆管上皮细胞

表 1 GP73表达与肝癌患者临床病理特征的关系

参数	n	阳性	阳性率(%)	χ^2 值	P值
性别				1.58	0.21
男	51	39	76.47		
女	24	15	62.50		
年龄(岁)				2.82	0.09
>60	33	27	81.82		
≤60	42	27	64.29		
HBsAg				0.70	0.40
阳性	27	21	77.78		
阴性	48	33	68.75		
肝硬化				0.10	0.75
有	30	21	70.00		
无	45	33	73.33		
AFP(ng/mL)				0.06	0.80
>400	12	9	75.00		
≤400	63	45	71.43		
门脉癌栓				0.10	0.75
有	30	21	70.00		
无	45	33	73.33		
肿瘤数目				0.16	0.69
单发	51	36	70.59		
多发	24	18	75.00		
Edmondson				25.15	<0.001
I-II	15	3	20.00		
III-IV	60	51	85.00		
血管侵犯				16.62	<0.001
无	36	18	50.00		
有	39	36	92.31		
TNM分期				12.29	<0.001
I-II	21	9	42.86		
III-IV	54	45	83.33		

中表达, 肝细胞很少表达. Kladney等^[7]随后又发现在急、慢性肝炎和进行性肝硬化患者中GP73高表达. Block等^[8]2005年首次发现他在肝癌中升高尤为明显, 提示GP73可能成为肝癌的一个新的血清标志物. 我们前期研究^[9,10]发现血清GP73在肝癌诊断中具有可能的应用价值, 但目前GP73在肝癌组织中的表达与临床意义尚未阐明.

Sun等^[11]应用Western blot和qRT-PCR技术在肝癌与癌旁组织中定量检测GP73 mRNA和蛋白水平, 发现肝癌组织中GP73表达高于癌旁组织. Mao等^[4]发现GP73可用来监测肝癌术后复发. 而本文通过免疫组织化学技术直观反映GP73蛋白主要在肝癌细胞的细胞浆中表达, 在癌旁组织细胞浆中不/低表达, 说明GP73在肝癌与癌旁组织中表达存在明显差异($\chi^2 = 73.60$, $P < 0.001$), 为GP73作为肝癌潜在血清肿瘤标志物提供一定理

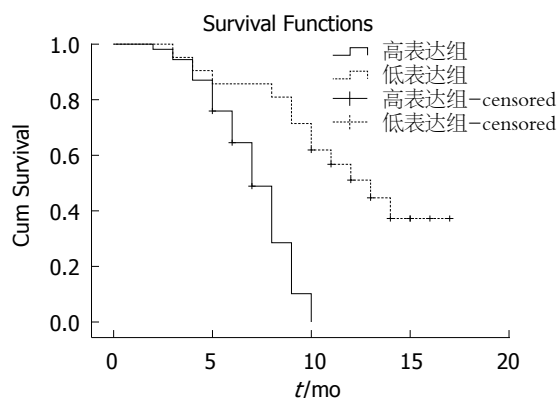


图 2 GP73与肝癌患者预后的关系.

论依据, 肝癌患者循环血清中GP73可能主要来自肝癌细胞的细胞浆, 与目前的报道起到相互验证^[12]和相互补充的作用. 此外, Shan等^[13]在肝细胞肝癌和癌旁组织、低和高分化不典型增生肝组织、慢性乙型肝炎和健康者肝组织中检测GP73蛋白表达, 发现GP73表达依次降低, 提示GP73的过表达可能在肝癌的发生、发展中起重要作用.

肿瘤病理分级、血管侵犯和肿瘤分期是癌细胞发生侵袭、转移及术后复发的重要因素^[11]. 本文通过对肝癌组织中GP73表达与临床病理特征关系的分析显示: GP73与肿瘤病理分级、血管侵犯及肿瘤分期相关(均 $P < 0.001$), 与肝癌患者的性别、年龄、HBsAg、肝硬化、AFP、门脉癌栓及肿瘤数目无关(均 $P > 0.05$). Sun等^[11]发现GP73在肝癌组织中与肝癌的侵袭、转移特征密切相关. Wang等^[14]报道肝癌射频消融术后患者血清GP73的表达与肿瘤变化的关系, GP73与肿瘤生长、血管侵犯有关. Zhang等^[15]应用RNAi靶向技术在人肝癌细胞株HepG2和Bel7402中干扰GP73基因表达后, 肝癌细胞均被抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡, 发现GP73在肝癌细胞的增生和凋亡中起到重要作用. 以上提示GP73与肝癌的生长、侵袭、转移的恶性生物学特征密切相关.

我们进一步通过对75例肝癌患者随访, 发现GP73高表达的肝癌患者中位生存时间小于GP73低表达组患者($P < 0.001$), 并且单因素、多因素结果提示GP73影响肝癌患者的预后. 杨华瑜等^[16]报道肝脏肿瘤患者切除术后第3天、第4天、第14天血清GP73表达水平的逐渐下降; 肝癌复发伴随血清GP73表达上升, 血清GP73可以作为肝癌术后复发的监测指标. 以上提示GP73与肝癌患者预后相关. 但研究随访资料的样本量有限, 须进一

■应用要点

采用通过免疫组织化学技术反映GP73蛋白主要在HCC细胞浆中表达, 并且HCC与癌旁组织中GP73表达有明显差异, 发现HCC组织中的GP73表达与HCC的恶性生物学特征相关, 为GP73作为HCC生长、侵袭、转移相关性蛋白提供一定实验资料.

■同行评价

本文设计较合理, 结果可信, 具有一定指导意义。

表 2 Cox单因素和多因素分析临床病理因素与肝癌患者生存的相关性

变量	单因素分析		多因素分析		
	χ^2 值	P值	HR	95%CI	P值
性别	0.093	0.761	0.895	0.325–2.462	0.829
年龄	1.080	0.299	1.895	0.578–6.207	0.291
肿瘤大小	1.545	0.214	1.222	0.376–3.979	0.739
AFP水平	11.381	0.001	0.815	0.211–3.157	0.767
TNM分期	5.756	0.016	0.628	0.183–2.157	0.460
血管浸润	0.008	0.928	1.630	0.452–5.879	0.455
GP73	6.640	0.010	0.155	0.040–0.604	0.007

步多中心、大样本的临床随访研究加以验证。

总之, 本研究表明GP73在肝癌组织中表达高于癌旁组织, 其表达可能与肝癌生长、侵袭、转移的恶性生物学特征相关, GP73与肝癌患者的预后相关。

4 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma--epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis* 2009; 27: 80-92 [PMID: 19546545 DOI: 10.1159/000218339]
- Kladney RD, Bulla GA, Guo L, Mason AL, Tollefson AE, Simon DJ, Koutoubi Z, Fimmel CJ. GP73, a novel Golgi-localized protein upregulated by viral infection. *Gene* 2000; 249: 53-65 [PMID: 10831838 DOI: org/10.1016/S0378-1119(00)00136-0]
- Mao Y, Yang H, Xu H, Lu X, Sang X, Du S, Zhao H, Chen W, Xu Y, Chi T, Yang Z, Cai J, Li H, Chen J, Zhong S, Mohanti SR, Lopez-Soler R, Millis JM, Huang J, Zhang H. Golgi protein 73 (GOLPH2) is a valuable serum marker for hepatocellular carcinoma. *Gut* 2010; 59: 1687-1693 [PMID: 20876776 DOI: 10.1136/gut.2010.214916]
- Tian L, Wang Y, Xu D, Gui J, Jia X, Tong H, Wen X, Dong Z, Tian Y. Serological AFP/Golgi protein 73 could be a new diagnostic parameter of hepatic diseases. *Int J Cancer* 2011; 129: 1923-1931 [PMID: 21140449 DOI: 10.1002/ijc.25838]
- Hu JS, Wu DW, Liang S, Miao XY. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is sensibility and specificity for hepatocellular carcinoma of diagnosis in a hepatitis B-endemic Asian population. *Med Oncol* 2010; 27: 339-345 [PMID: 19399652 DOI: 10.1007/s12032-009-9215-y]
- Kladney RD, Cui X, Bulla GA, Brunt EM, Fimmel CJ. Expression of GP73, a resident Golgi membrane protein, in viral and nonviral liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 1431-1440 [PMID: 12029628 DOI: 10.1053/jhep.2002.32525]
- Block TM, Comunale MA, Lowman M, Steel LF, Romano PR, Fimmel C, Tennant BC, London WT, Evans AA, Blumberg BS, Dwek RA, Mattu TS, Mehta AS. Use of targeted glycoproteomics to identify serum glycoproteins that correlate with liver cancer in woodchucks and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 779-784 [PMID: 15642945 DOI: 10.1073/pnas.0408928102]
- 杨颖, 木尼热·马合苏提, 包永江, 赵化荣, 毛睿, 肖蕾, 张月芬, 包永星. GP73单项与AFP联合检测对原发性肝癌的诊断价值. *中华检验医学杂志* 2012; 35: 1034-1037
- 陆丽叶. 溃疡性结肠炎的灌肠护理. *医学信息(下旬刊)* 2011; 24: 228
- Sun Y, Yang H, Mao Y, Xu H, Zhang J, Li G, Lu X, Sang X, Zhao H, Zhong S, Huang J, Zhang H. Increased Golgi protein 73 expression in hepatocellular carcinoma tissue correlates with tumor aggression but not survival. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1207-1212 [PMID: 21443671 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06733.x]
- 孙永亮. 高尔基体蛋白73(GP73)在肝癌患者血清及组织中的表达及其意义. 北京: 北京协和医学院: 中国医学科学院, 2011
- Shan SG, Gao YT, Xu YJ, Huang Y, Zhang Q, Zhai DK, Li JB, Wang FM, Jing X, Du Z, Wang YJ. Gradually increased Golgi protein 73 expression in the progression of benign liver diseases to pre-cancerous lesions and hepatocellular carcinoma correlates with prognosis of patients. *Hepatol Res* 2013; 43: 1199-1210 [PMID: 23607749 DOI: 10.1111/hepr.12078]
- Wang NY, Wang C, Li W, Wang GJ, Cui GZ, He H, Zhao HJ. Prognostic value of serum AFP, AFP-L3, and GP73 in monitoring short-term treatment response and recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 1539-1544 [PMID: 24641364 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.4.1539]
- Zhang YL, Zhang YC, Han W, Li YM, Wang GN, Yuan S, Wei FX, Wang JF, Jiang JJ, Zhang YW. Effect of GP73 silencing on proliferation and apoptosis in hepatocellular cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11287-11296 [PMID: 25170213 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11287]
- 杨华瑜, 孙永亮, 毛一雷, 徐海峰, 张锦春, 卢欣, 桑新亭, 钟守先. 肝切除术后血清高尔基体蛋白73的变化与肝癌复发的关系. *中华普通外科杂志* 2012; 27: 115-118

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



肝叶切除术在肝内胆管结石中的应用

孟元普, 柴新群, 储鸿鹏, 杨 轩

孟元普, 柴新群, 储鸿鹏, 杨轩, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科 湖北省武汉市 430022
孟元普, 主要从事肝胆疾病的基础与临床研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81070059
作者贡献分布: 此论题由柴新群与孟元普设计; 手术由柴新群、孟元普及储鸿鹏等完成; 数据分析由柴新群、孟元普及杨轩完成; 本论文写作由孟元普与柴新群完成。
通讯作者: 柴新群, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1227号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科。
xinqunc@hotmail.com
电话: 027-85351623
收稿日期: 2014-08-04 修回日期: 2014-10-06
接受日期: 2014-10-16 在线出版日期: 2014-11-18

Application of hepatic resection in hepatolithiasis

Yuan-Pu Meng, Xin-Qun Chai, Hong-Peng Chu, Xuan Yang

Yuan-Pu Meng, Xin-Qun Chai, Hong-Peng Chu, Xuan Yang, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81070059

Correspondence to: Xin-Qun Chai, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1227 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. xinqunc@hotmail.com

Received: 2014-08-04 Revised: 2014-10-06

Accepted: 2014-10-16 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To investigate the value of hepatic resection in the treatment of hepatolithiasis.

METHODS: The clinical data for 130 patients with hepatolithiasis who underwent hepatectomy from June 2005 to May 2014 were retrospectively analyzed.

RESULTS: Left lateral hepatic lobectomy was performed in 87 patients, left hepatectomy in 19 patients, quadrate lobe resection in 9 patients, regular hepatic resection in 8 patients, partial right lobe resection with left lateral lobectomy in 3 patients, right hepatectomy with left lateral lobectomy in 1 patient, and left medial hepatic resection in 3 patients. The stone clearance rate was 87%. Fifteen

patients were discovered to have cholangiocarcinoma, and 13 cases had residual stones. Postoperative complications included incision infection, bile leakage, pneumonia, and pleural effusion. One patient died of liver failure preoperatively.

CONCLUSION: Hepatectomy is a safe and effective treatment for hepatolithiasis. Adequate preoperative evaluation and reasonable surgical procedure can help reduce or avoid biliary tract reoperation.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatolithiasis; Hepatic resection; Bile duct reoperation

Meng YP, Chai XQ, Chu HP, Yang X. Application of hepatic resection in hepatolithiasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 5001-5004 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5001.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5001>

摘要

目的: 探讨肝叶切除术(hepatic resection, HR)在肝内胆管结石(hepatolithiasis, HL)中的治疗价值。

方法: 回顾性分析华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科2005-06/2014-05共实施HR的130例HL病历资料。

结果: 肝左外叶切除术87例; 左半肝切除19例; 肝方叶切除9例; 规则性肝段切除8例; 肝右叶部分切除及肝左外叶切除3例; 右半肝及肝左外叶切除1例; 左内叶切除3例; 结石清除率为87%; 发现胆管癌15例; 术后结石残留13例。术后主要并发症: 切口感染、胆漏、肺部感染、胸腔积液。并发肝功能衰竭死亡1例。

结论: HR是治疗HL的一种安全、有效的治疗方法, 充分的术前评估、合理的手术方案能够减少或避免胆道再次手术。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

■背景资料

肝叶切除治疗肝内胆管结石(hepatolithiasis, HL)已经有半个世纪的历史了, 在临床上也取得了良好的治疗效果, 但是结石残留或复发以及并发胆管癌, 仍然是治疗中的难点, 使得HL具有较高的再次手术率, 因此怎样减少或避免胆道再次手术, 成为治疗上新的挑战。对于HL患者应当进行充分的术前评估以及选择合理的手术方案, 争取手术成功并且达到一次手术解决问题的目的。

■同行评议者

张宗明, 教授, 清华大学第一附属医院消化医学中心

■研发前沿

HL病具有较高发病率、较高再次手术率, 近来研究的重点和热点都集中在手术方式的选择上以及手术中应该注意的问题, 以及如何避免或减少再次手术。

关键词: 肝内胆管结石; 肝叶切除术; 胆道再次手术

核心提示: 对于不同部位的肝内胆管结石 (hepatolithiasis) 应该进行不同的手术方案, 在充分术前评估、合理手术方案的基础上, 安全、有效的进行肝叶切除术 (hepatic resection), 努力减少或避免胆道再次手术, 争取一次手术解决问题。

孟元普, 柴新群, 储鸿鹏, 杨轩. 肝叶切除术在肝内胆管结石中的应用. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 5001-5004 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5001.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.5001>

0 引言

肝内胆管结石 (hepatolithiasis, HL) 好发于东亚地区, 在中国的发病率有下降趋势, 下降幅度存在地区性差异^[1]. HL虽然是良性疾病, 但是具有很高的再次手术率; 结石残留或复发及并发胆管癌一直是治疗的难点^[2], 肝叶切除术 (hepatic resection, HR) 不仅清除了结石, 而且切除了形成结石的病变基础, 能够减少或避免再次手术的发生^[3].

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科实施肝叶切除的130例HL患者, 男58例, 女72例, 年龄21-82岁, 平均年龄52.8岁±10.2岁; 临床表现: 上腹部不适(疼痛、腹胀)29例, 黄疸7例, 发热6例, 腹部不适伴黄疸14例, 黄疸伴发热4例, Charcot三联征22例, 腹部不适伴有发热的43例, 无症状者5例(表1).

1.2 方法 对130例患者的临床资料进行回顾性分析, 就围手术期处理、手术方式、术后并发症等进行分析。

2 结果

130例患者中, 首次胆道手术有29例, 再次胆道手术的有101例; 其中第二次胆道手术有76例, 第三次及以上手术25例(表1); 实施肝左外叶切除术87例, 其中首次手术15例, 再次手术68例; 左半肝切除19例, 肝方叶切除9例, 规则性肝段切除8例, 肝右叶部分切除及肝左外叶切除3例, 右半肝及肝左外叶切除1例, 左内叶切除3例, 以上均为再次胆道手术(表2); 发现胆管癌15例(3例术前影像学提示, 12例术后病理检查确诊)(表1); 术后2 wk复查T管造影, 结石残留13例, 其中右肝内结石为10例, 3例在左内叶; 结石清除率

表 1 130例肝内胆管结石患者的一般情况

一般情况	n
手术次数	
首次胆道手术	29
第2次胆道手术	76
第3次及以上	25
临床表现	
腹部不适(疼痛, 腹胀)	29
黄疸	7
发热	6
腹部不适伴黄疸	14
黄疸伴发热	4
Charcot三联征	22
腹部不适伴发热	43
无症状者	5
胆管癌	15
术前疑似或诊断	3
术后病理结果确诊	12

为87%; 术后13例患者有9例通过胆道镜取石, 最终结石清除率93%; 术后并发症发生率26.9%, 其中切口感染9例、胆漏11例、肺部感染5例、胸腔积液7例, 并发肝功能衰竭死亡1例(表3).

3 讨论

3.1 HL行HR的手术适应症 要想取得良好的治疗效果, 我们首先应该严格把握其适应症. 综合有关文献, 结合本组病例, HL出现以下情况需要行HR: (1) 结石局限在肝叶、肝段或半肝且难以取尽; (2) 合并有难以解除的胆管狭窄. 胆管狭窄是HL形成和复发的一个重要因素^[4], 应当彻底切除狭窄的胆管; (3) 伴有相应肝叶、肝段明显的萎缩及纤维化或者怀疑并发胆管癌. 萎缩及纤维化的肝脏组织会反复继发胆管炎, 甚至有并发胆管癌的可能^[5]; (4) 合并IVa型及V型先天性胆总管囊肿、胆源性肝脓肿及其他肝脏占位性病变。

3.2 HR时应该注意的问题

3.2.1 充分的术前评估: (1) 完善影像学检查. 应常规行磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangio pancreatography, MRCP)+肝胆MR扫描检查, 明确结石所在的位置及有无胆道狭窄、有无肝脏萎缩或并发肿瘤, 并确定合理的手术方案. MRCP可清晰的显示胆道系统的形态结构^[6], 对于胆道梗阻性病变的定位诊断的准确性可达到100%, 梗阻原因诊断正确性95.8%^[7,8], 但单一的MRCP对于肝脏的病变的诊断有一定的局限性

■相关报道

目前很多报道讨论了HL的手术方式以及手术应该注意的相关问题, 对再次胆道的原因也进行了探讨, 对于HL病术前应该充分评估, 准确判断, 手术方式应该遵循“切除病灶, 取尽结石; 去除狭窄, 解除梗阻; 建立合理、畅通引流”的原则, 安全、有效的进行手术, 尽量减少或避免胆道再次手术。

表 2 130例肝内胆管结石患者的手术方式

手术方式	n
肝左外叶切除	87
左半肝切除	19
肝方叶切除	9
左内叶切除	3
肝右叶部分切除及左外叶切除	3
右半肝及肝左外叶切除	1
规则性肝段切除	8

[9]. 因此, MRCP结合肝胆MR平扫或增强扫描应该作为HL患者的一项常规检查. 本组130例患者除1例患者因体内放置银夹而不能行此检查外, 其余129例患者全部行该检查, 检查结果和术中所见一致; 并且有3例患者在术前提提示了胆管癌, 术后被病理检查所证实; (2)合并肝硬化的患者术前应该认真评估肝功能并加强护肝治疗. 在临床上我们通常采用Child-Pugh分级, 但是对于合并胆道梗阻的肝硬化患者这一评价标准并不适用^[10], 我们的经验是如果患者没有明显腹水和肝性脑病, 血浆白蛋白和凝血酶时间都在可以接受的范围内, 也可以手术, 但是术中要结合实际情况决定手术方式; (3)对于再次胆道的患者, 应该掌握该患者以往的手术情况. 这对于我们设计手术切口、术中寻找胆总管及确定肝脏切除范围都至关重要. 本组患者中有77.7%的患者为再次胆道手术, 均顺利完成手术, 其中一个很重要的原因就是我们对患者以往手术情况的准确把握, 术中做到心中有数.

3.2.2 合理的手术方案: 目前公认的HL的治疗原则是: 切除病灶, 取尽结石; 去除狭窄, 解除梗阻; 建立合理、畅通引流. 我们在选择手术方案是应该尽可能满足上述要求. (1)对于结石分布在左外叶的应该行肝左外叶切除术; 左内叶的结石且合并有胆道狭窄的应该行左半肝切除, 以往在临床上左内叶结石, 只行肝左外叶切除, 通过肝断面胆道进行取石, 这种做法是错误的, 因为形成结石的病变胆道还存在, 这样就避免不了结石的复发^[11], 这在本组中有6例; (2)对于肝右叶的结石, 取石难度大, 结石容易残留^[12], 本组中有13例患者术后结石残留, 其中就有10例在肝右叶; 切除的方法以规则性肝叶或肝段切除为主, 同时采用边切边判断切除范围的方法, 使用手术器械或胆道镜通过肝断面胆道进行探查, 如果仍有胆道狭窄, 还应该尽可能扩大手术切除范围, 争取将病灶完整切除; 如果伴有肝右叶

表 3 术后并发症及结石清除和残留情况

术后并发症及结石清除和残留情况	n
切口感染	9
胆漏	11
肺部感染	5
胸腔积液	7
死亡	1
手术后结石清除率(%)	87
通过胆道镜取石后清除率(%)	93
术后结石残留	13
肝右叶	10
左内叶	3

的明显萎缩、纤维化还应行右半肝切除, 在本组病例中有1例; (3)对于涉及两个肝叶或多个肝段的结石, 行多方位、多区段的肝切除术, 本组中有12例这样的患者. 除此之外还应该特别关注有无肝内胆管出口处的狭窄, 有研究表明, 复杂的HL往往合并有肝内胆管开口处的狭窄^[13]. 我们的处理方法是高位切开胆总管, 如果发现了肝内胆管出口处的狭窄, 进行切开整形, 扩大出口后取尽结石, 必要时行胆肠Roux-en-Y吻合术. 在12例患者中有3例, 术后收到较好的治疗效果; (4)警惕肝尾叶的结石. 肝尾叶由于位置特殊, 紧邻下腔静脉和肝门, 术中要避免损伤到这些部位. 我们采取切除部分肝方叶暴露出肝尾叶胆管的方法, 通过肝尾叶胆管, 配合使用胆道镜或导尿管, 进而取尽结石. 本组患者有9例行肝方叶切除, 其中右5例这样的患者, 术后均收到较好效果; (5)细致处理肝断面. 对于肝断面的胆管及血管应该严格结扎, 肝断面采用U型缝合并放置止血材料, 并在肝断面摆放至少1根引流管. 本组患者中有11例术后出现胆漏, 我们分析原因可能和肝断面处理不当有关; (6)合并胆管癌可能. HL和胆管癌发生的有着密切关系, 报道称大约有2%-12%的HL的患者合并胆管癌^[14-16], 本组病例有15例胆管癌, 占11.5%, 其中只有3例患者术前检查提示, 另外12例则是通过术后常规病检确诊. HL患者合并肝叶的萎缩、纤维化, 导致在术前乃至在术中也很难发现胆管癌^[17]; 因此即便在术前检查没有提示胆管癌仍需要警惕并发胆管癌的可能.

3.2.3 加强围手术期治疗: (1)术前纠正营养不良及加强护肝治疗. HL的患者, 由于病程较长, 多数患者存在不同程度的低蛋白血症、营养不良性贫血及不同程度的肝功能障碍, 术前应该给

■创新盘点

本文重点对不同部位的结石及所要采取的手术方式进行了分类及探讨, 对临床上较为难处理的肝尾叶结石及复杂的HL进行了论述; 对再次胆道的原因也进行了必要的探讨; 并且提出了HL病应该常规进行磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangio paneretography, MRCP)+肝胆MR扫描的观点, 并从理论和实践方面进行了论证.

■应用要点

建立规范的治疗模式, 通过术前充分评估, 合理选择手术方式以及加强围手术治疗, 安全、有效的进行手术, 减少或避免胆道再次手术.

■名词解释

胆道再次手术: 指由于原发胆道手术因术后复发、未治愈或出现了并发症而进行的手术。

予积极纠正, 使患者更好的耐受手术; (2)术后加强抗感染治疗。本组患者术后出现了9例切口感染, 占6.9%; 肺部感染5例, 占3.8%。肝叶切除手术手术时间较长, 并且由于结石污染, 使HL的患者更容易出现感染并发症, 因此在术后应该加强抗感染治疗。

3.3 再次胆道手术的原因分析 从本组病例资料可以看出, 再次胆道手术的病例101例, 占77.7%, 其原因有以下几种情况: (1)首次手术术前检查不完善, 没有对HL作出准确诊断, 因此不能及时行HR。在本组病例资料中多见于第一次手术行单纯胆囊切除术的患者, 这些患者术前影像学检查仅为肝胆B超, 未正确评估有无HL或者即便提示HL也未行进一步检查, 因此不能评估结石的部位及有无胆道狭窄、有无肝脏萎缩及是否需要手术处理; (2)病灶未完整切除。如肝左内叶存在结石及狭窄, 只行肝左外叶切除; 多肝段或肝叶合并结石, 只切除了其中一部分肝叶或肝段; 由于狭窄的胆管还存在, 必然导致了结石的复发, 本组中此类患者10例; (3)手术方式选择错误, 滥用胆肠吻合术。期望通过胆肠吻合使肝内的结石自行掉落入肠管, 未行必要的肝叶切除, 术后患者反复继发胆管炎, 不得不行再次手术。

总之, HR是一种有效、安全、可靠的治疗HL的方法。我们应该通过充分的术前准备, 合理设计手术方案, 争取完整切除病灶, 尽量减少或避免胆道再次手术。

4 参考文献

- 黄志强. 肝内胆管结石治疗演变和发展. 中国实用外科杂志 2009; 29: 537-539
- Park JS, Jeong S, Lee DH, Bang BW, Lee JL, Lee JW, Kwon KS, Kim HK, Shin YW, Kim YS, Park SG. Risk factors for long-term outcomes after initial treatment in hepatolithiasis. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 1627-1631 [PMID: 24265526 DOI: 10.3346/jkms.2013.28.11.1627]
- Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Schwartz ME, Roayaie S. Hepatic resection for primary hepatolithiasis: a single-center Western experience. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 622-626 [PMID: 22921329 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.07.005]
- 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 肝胆管结石病诊断治疗指南. 中华消化外科杂志 2007; 6: 156-160
- Guglielmi A, Ruzzenente A, Valdegamberi A, Bagante F, Conci S, Pinna AD, Ercolani G, Giulante F, Capussotti L, Aldrighetti L, Iacono C. Hepatolithiasis-associated cholangiocarcinoma: results from a multi-institutional national database on a case series of 23 patients. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 567-575 [PMID: 24388409 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.12.006]
- Li P, Zhang Z, Li J, Jin L, Han W, Zhang J. Diagnostic value of magnetic resonance cholangiopancreatography for secondary common bile duct stones compared with laparoscopic trans-cystic common bile duct exploration. *Med Sci Monit* 2014; 20: 920-926 [PMID: 24894946 DOI: 10.12659/MSM.890831]
- 柴新群, 冯贤松, 张寿熙. 胆道再次手术的术前评估及处理. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1128-1131
- Yam BL, Siegelman ES. MR imaging of the biliary system. *Radiol Clin North Am* 2014; 52: 725-755 [PMID: 24889169 DOI: 10.1016/j.rcl.2014.02.011]
- 殷信道, 王利伟, 卢玲钰, 张林, 张太生, 吴前芝, 顾建平. MRCP结合MRI对不同病理类型恶性肿瘤性胆道梗阻的诊断分析. 中国临床医学影像杂志 2007; 18: 624-626
- 柏立山, 柴新群, 胡志坚, 冯贤松. 胆道多次手术同时合并肝硬化门静脉高压症的评估及处理. 肝胆外科杂志 2011; 23: 202-204
- Sun WB, Han BL, Cai JX. The surgical treatment of isolated left-sided hepatolithiasis: a 22-year experience. *Surgery* 2000; 127: 493-497 [PMID: 10819056 DOI: 10.1067/msy.2000.104663]
- Uenishi T, Hamba H, Takemura S, Oba K, Ogawa M, Yamamoto T, Tanaka S, Kubo S. Outcomes of hepatic resection for hepatolithiasis. *Am J Surg* 2009; 198: 199-202 [PMID: 19249730 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.08.020]
- Cheon YK, Cho YD, Moon JH, Lee JS, Shim CS. Evaluation of long-term results and recurrent factors after operative and nonoperative treatment for hepatolithiasis. *Surgery* 2009; 146: 843-853 [PMID: 19744434 DOI: 10.1016/j.surg.2009.04.009]
- Vetrone G, Ercolani G, Grazi GL, Ramacciato G, Ravaioli M, Cescon M, Varotti G, Del Gaudio M, Quintini C, Pinna AD. Surgical therapy for hepatolithiasis: a Western experience. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 306-312 [PMID: 16427557 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.09.022]
- Lee TY, Chen YL, Chang HC, Chan CP, Kuo SJ. Outcomes of hepatectomy for hepatolithiasis. *World J Surg* 2007; 31: 479-482 [PMID: 17334864 DOI: 10.1007/s00268-006-0441-6]
- Chen DW, Tung-Ping Poon R, Liu CL, Fan ST, Wong J. Immediate and long-term outcomes of hepatectomy for hepatolithiasis. *Surgery* 2004; 135: 386-393 [PMID: 15041962 DOI: 10.1016/j.surg.2003.09.007]
- Li HY, Zhou SJ, Li M, Xiong D, Singh A, Guo QX, Liu CA, Gong JP. Diagnosis and cure experience of hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma in 66 patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 725-729 [PMID: 22524851 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.2.725]

■同行评价

文章的科学性、创新性能较好地反映我国或国际HL病临床研究的先进水平。

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



BISAP和APACHE II 评分对急性胰腺炎患者病情严重程度预测价值的差异性比较

冉军, 王大巍

冉军, 辽宁医学院附属第三医院老年病科 辽宁省锦州市 121000

王大巍, 辽宁医学院附属第三医院普外一科 辽宁省锦州市 121000

冉军, 副主任医师, 主要从事胰腺胆疾病内镜诊断与治疗的研究。
作者贡献分布: 课题设计、临床病例资料收集整理、数据分析整理及论文写作由冉军完成; 王大巍参与临床病例资料收集整理与数据分析整理。

通讯作者: 冉军, 副主任医师, 121000, 辽宁省锦州市凌河区五段3号, 辽宁医学院附属第三医院老年病科。jr6688@163.com

收稿日期: 2014-08-21 修回日期: 2014-09-22

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-18

Comparative analysis of BISAP and APACHE II scoring systems in early prediction of severity of acute pancreatitis

Jun Ran, Da-Wei Wang

Jun Ran, Department of Geriatrics, the Third Affiliated Hospital, Liaoning Medical College, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China

Da-Wei Wang, the First Department of General Surgery, the Third Affiliated Hospital, Liaoning Medical College, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Jun Ran, Associate Chief Physician, Department of Geriatrics, the Third Affiliated Hospital, Liaoning Medical College, 3 Wuduan, Linghe District, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China. jr6688@163.com

Received: 2014-08-21 Revised: 2014-09-22

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To compare the value of bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scoring systems in early prediction of severity of acute pancreatitis (AP).

METHODS: Clinical data for 120 patients with AP treated from June 2012 to December 2013 were retrospectively analyzed. The receiver operating characteristic curve and the area under the curve (AUC) were used to compare the ability of BISAP and APACHE II to predict the severity and prognosis of AP.

RESULTS: The severity, complications, or-

gan failure and death of AP patients became significantly worse as the scores of BISAP and APACHE II increased ($P < 0.05$). The AUCs of BISAP and APACHE II scores in the prediction of AP severity were 0.821 and 0.903, respectively; The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of BISAP were significantly lower than those of APACHE II score (74.5% vs 87.5%, 71.3% vs 87.5%, 57.1% vs 87.5%, 84.6% vs 83.0%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Both BISAP and APACHE II scoring systems can predict the severity of AP, with BISAP being more simple and easier.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; BISAP; APACHE II; Severity

Ran J, Wang DW. Comparative analysis of BISAP and APACHE II scoring systems in early prediction of severity of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 5005-5008 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5005.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5005>

摘要

目的: 探讨并比较不同评分系统对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者病情严重程度预测价值的差异性。

方法: 回顾分析2011-06/2013-12在辽宁医学院附属第三医院住院并治疗的120例AP患者的临床资料, 分别进行床旁急性胰腺炎严重程度评分(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)及与急性生理学及慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II), 并绘制受试者工作曲线, 比较两者对AP病情严重程度的预测价值。

结果: BISAP评分及与APACHE II评分的分值均随着病情的价值、局部并发症、器官衰竭

■背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上的一种常见疾病, 不仅发病率高, 而且有部分患者可迅速进展为重症胰腺炎, 死亡率较高。目前已制定了多种早期预测AP病情轻重的评分量表, 但各有优缺点, 其准确性尚需进一步研究。

■同行评议者

徐迅迪, 教授, 中南大学湘雅二医院肝胆胰外科

■研发前沿

本研究通过对床旁急性胰腺炎严重程度评分(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)及与急性生理学及慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)在AP患者病情严重程度预测值的差异性方面进行分析,能够为AP的治疗提供指导意义,并最终降低患者并发症的发生率及病死率。

及死亡率的增加而增加,差异具有统计学意义($P<0.05$)。BISAP评分及与APACHE Ⅱ评分在预测AP患者病情严重程度时,曲线下面积分别为0.821, 0.903, 前者的敏感度为74.5%, 特异度为71.3%, 阳性预测值为57.1%, 阴性预测值为84.6%, 均显著低于APACHE Ⅱ评分的对应值(分别为87.5%、83.0%、70.8%、90.2%), 且差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: BISAP评分及与APACHE Ⅱ评分均能对AP患者病情的严重程度进行预测, 但前者操作更简单, 易于临床推广。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 急性胰腺炎; BISAP评分; APACHE Ⅱ评分; 严重程度

核心提示: 本研究比较了床旁急性胰腺炎严重程度评分(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)及与急性生理学及慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)评分两种评分系统对急性胰腺炎(acute pancreatitis)患者病情严重程度预测值的差异性。研究结果表明, 两种评分系统的分值越高, 患者的病情越重, 发生局部并发症、器官衰竭和死亡的几率就越大。但APACHE Ⅱ评分在预测患者病情动态变化方面能力明显优于BISAP评分, 差异均有统计学意义。这与既往的研究结果相一致。

由军, 王大巍. BISAP和APACHE Ⅱ评分对急性胰腺炎患者病情严重程度预测值的差异性比较. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 5005-5008 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5005.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.5005>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上一种常见的疾病, 一般而言, 其病程具有自限性, 但仍有部分患者可进展为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP), 病死率在5%-10%之间^[1,2]。因此, 若能在AP发病初期准确的评估其病情进展趋势, 不仅有利于医患沟通, 而且在制定个体化治疗方案及降低病死率等诸多方面均具有重要的临床意义。目前, 在影响AP疾病演变的各种因素方面国内外做了大量的临床研究, 基于此也制定了多种早期预测AP病情轻重的评分量表, 比如, Ranson评分(Ranson scoring)、床旁急性胰腺炎严重程度评分(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)及急性生理学及慢

性健康状况Ⅱ评分(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)等^[3,4]。然而, 上述各种评分量表各有优缺点, 其准确性也仍待进一步研究^[5]。鉴于此, 本研究探讨了BISAP评分及与APACHE Ⅱ评分两种评分系统对AP患者病情严重程度预测值的差异性, 现总结报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-06/2013-12在辽宁医学院附属第三医院住院并治疗的120例AP患者作为研究对象, 所有患者均符合如下纳入标准: (1)符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海)》中相关的诊断标准^[1]; (2)除外胰腺癌及十二指肠憩室炎等疾病所继发的AP; (3)发病3 d内均已入院, 且入院后按各项评分细则要求抽取血液标本进行相应指标的检测, 并于72 h内均完成腹部增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查; (4)除外资料不齐全、转科或者自动出院的患者。其中, 男74例, 女46例, 平均年龄46.2岁±13.9岁; 胆源性AP 62例, 占51.7%; 高脂血症性AP 13例, 占10.8%; 酒精性AP 28例, 占23.3%; 其他类型AP 17例, 占14.2%。住院期间, 行手术治疗的患者有: 胆总管切开取石T管引流术5例、胰周脓肿切开引流术2例、腹腔镜胆囊切除术4例、胰腺假性囊肿外引流术1例、胰腺坏死组织清除术5例、腹膜后脓肿切开引流术1例。

1.2 方法

1.2.1 观察指标: 收集入选患者的性别、年龄、呼吸频率、体温、脉搏、Glasgow评分、电解质、血肌酐、白细胞、红细胞压积、动脉血气分析及胸部CT等与评分密切相关的临床资料, 并在24 h内进行BISAP评分及APACHE Ⅱ评分。同时, 密切随访患者的住院及禁食天数、并发症发生率等与疾病转归相关的指标。

1.2.2 治疗措施: 所有患者均采取禁食、持续胃肠减压、抑酸、抑制胰酶胰液分泌等常规内科治疗, 若患者住院期间出现器官衰竭, 则转入重症监护室进行治疗; 若出现胰腺假性囊肿等需进行外科干预的情况则转入相应专科进行治疗。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件包进行统计分析, 计量资料以mean±SD表示, 计数资料采用百分率(%), 两组间计量资料使用 t 检验, 计数资料比较使用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两种评分系统与AP患者病情严重程度、局部

■相关报道

近年来, 已有多项研究对早期预测AP病情轻重的评分量表进行了比较研究, 但结论不一致, 仍需进一步研究。

表 1 两种评分系统与AP患者病情严重程度、局部并发症、器官衰竭及死亡率的关系 (mean ± SD)

评分标准	疾病程度		局部并发症		器官衰竭		死亡与否	
	MAP	SAP	有	无	有	无	死亡组	非死亡组
BISAP评分	0.81 ± 0.78	2.26 ± 1.15 ^a	2.18 ± 1.01	1.07 ± 0.98 ^a	2.43 ± 1.10	0.92 ± 0.89 ^a	4.12 ± 0.59	1.20 ± 1.13 ^a
APACHE II 评分	4.26 ± 2.9	12.46 ± 6.87 ^c	12.12 ± 6.34	6.24 ± 4.65 ^c	13.49 ± 6.62	4.35 ± 3.30 ^c	25.08 ± 8.36	5.93 ± 4.60 ^c

^a $P < 0.05$ vs BISAP评分组间; ^c $P < 0.05$ vs APACHE II 评分组间. MAP: 中度急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎; BISAP: 床旁急性胰腺炎严重程度评分; APACHE II: 急性生理学及慢性健康状况评分 II.

表 2 两种评分系统与AP严重程度的相关性比较

评分标准	AUC	最佳约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
BISAP评分	0.821	0.456	74.5	71.3	57.1	84.6
APACHE II 评分	0.903 ^a	0.694 ^a	87.2 ^a	83.0 ^a	70.8 ^a	90.2 ^a

^a $P < 0.05$ vs BISAP评分. BISAP: 床旁急性胰腺炎严重程度评分; APACHE II: 急性生理学及慢性健康状况评分 II; AUC: 曲线下面积.

并发症、器官衰竭及死亡率关系的比较 BISAP评分及与APACHE II评分的分值均随着病情的加重、局部并发症、器官衰竭及死亡率的增加而增加, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

2.2 两种评分系统与AP患者病情严重程度的相关性比较 BISAP评分及与APACHE II评分在预测AP患者病情严重程度时, 曲线下面积分别为0.821、0.903, 前者的敏感度为74.5%, 特异度为71.3%, 阳性预测值为57.1%, 阴性预测值为84.6%, 均显著低于APACHE II评分的对应值, 且差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

3 讨论

AP作为临床上一种常见的危急重症, 其起病急、进展快且并发症多, 若不能得到及时而恰当的治疗, 常会继发严重的感染或进展为多器官功能衰竭, 其病死率极高. 因此, 如何早期对AP的病情进展进行科学而准确的预测就显得尤为重要. 而临床上众多学者也陆续的提出了很多评价AP病情严重程度的方法, 但因各评价指标的侧重点不同, 实际临床应用中各有利弊, 以致不能很好的预测AP患者病情的严重程度^[2-7]. 而国外有研究者认为^[8], 一种理想的评价标准, 不仅应该能达到准确预测疾病病情严重程度的目的, 而且要求易于临床应用, 能最大程度的避免研究者的主观偏倚. 鉴于此, 本研究从AP患者局部并发症、器官衰竭及死亡率等几方面对目

前临床常用的BISAP评分和APACHE II评分进行了横向的比较, 以期能全面客观的评价各种评分系统的利弊, 为实际临床应用提供可靠的建议.

我国AP诊治指南中推荐SAP的诊断标准为: Ranson评分 ≥ 3 分; APACHE II ≥ 8 分. 但对于前者来说, 存在两方面不足^[5]: 一是需要患者入院48 h后才能作出评价; 二是一些基层医院不能对碱缺失等指标进行检测. 从而导致其早期预测价值下降, 不利于临床推广. 且有研究^[9]指出, 因其主要是针对酒精性及胆源性两种病因制定的, 其不足以反映AP患者病情的动态变化. 因此, 本研究并未将其与其他评分系统进行比较. 后者却是目前临床上应用最广泛也最可靠的评分系统^[10]. 而BISAP评分系统是Wu等^[11]在2008年提出的一种评分标准, 主要从患者的年龄、入院24 h内的尿素氮水平、精神受损状态、系统性炎症反应综合征及胸腔积液等5个方面对AP的病情严重程度进行评价. 由于该评价系统仅有精神受损状态这一项为主观参数, 使其有利于临床医生实际操作. 既往研究^[12,13]也证实, 应用BISAP评分系能在AP患者入院24 h内对其高危因素进行识别, 其分值也随着患者死亡率的升高而升高, 可作为患者危险分层的依据. 鉴于此, 本研究比较了BISAP评分及与APACHE II评分两种评分系统对AP患者病情严重程度预测价值的差异性. 研究结果表明, 两种评分系统的分

■创新盘点

对AP患者病情程度进行预测, 对指导进一步治疗及判断预后具有重要的临床意义. 本研究比较了BISAP评分及APACHE II评分两种预测工具, 发现在预测价值方面两者无明显差异, 但BISAP评分系统操作简便, 易于推广.

■应用要点

BISAP评分及与APACHE II评分均能对AP患者病情的严重程度进行预测, 但前者操作更简单, 易于临床推广.

■同行评价

本研究选题实用, 结果客观, 讨论逻辑性强, 有一定的学术价值。

值越高, 患者的病情越重, 发生局部并发症、器官衰竭和死亡的几率就越大。但APACHE II评分在预测患者病情动态变化方面能力明显优于BISAP评分, 差异均有统计学意义。这与既往的研究结果相一致^[14,15]。然而, 我们研究过程中发现, APACHE II评分尽管评价内容客观, 各指标受主观因素的影响较小, 但其评价内容繁多, 临床操作复杂。相反的, BISAP评分各项评价指标相关较为简单, 易于临床推广。国内郭洁等^[16]研究也认为, 各种评分系统各有优缺点, 但就预测AP患者病情严重程度而言, BISAP评分更加简单有效, 值得临床推广。

总之, BISAP评分及与APACHE II评分均能对AP患者病情的严重程度进行预测, 但前者操作更简单, 易于临床推广。但由于本研究为单中心回顾性研究, 也未对患者病因与评分系统的关系进行分析, 导致其实际效应下降, 仍需大样本、多中心的前瞻性随机对照试验进一步证实。

4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 胃肠病学 2013; 18: 428-433
- 2 罗和生, 张小霞, 黄晓东, 柯文杰. 急性胰腺炎787例分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 94-96
- 3 王东旭, 林连捷, 郑长青. 急性胰腺炎的评分系统. 世界华人消化杂志 2013; 21: 880-885
- 4 金洲祥, 刘海斌, 王向昱, 王兆洪, 蒋平, 张伟, 倪仲琳. 四种评分系统对急性胰腺炎预后的评估价值. 中华肝胆外科杂志 2012; 18: 680-683
- 5 陈玉华, 古赛. 急性胰腺炎预后评分的进展. 医学综述 2012; 18: 401-403
- 6 金洲祥, 刘海斌, 王向昱, 王兆洪, 童洪飞, 蒋平, 张伟, 倪仲琳. 四种评分系统对急性胰腺炎严重程度的预测价值. 温州医学院学报 2012; 42: 449-451
- 7 刘旭, 郭晓钟, 李宏宇, 邵晓冬, 崔忠敏, 邹德利. 现代生物医学进展 2014; 14: 3081-3083
- 8 Morteale KJ, Wiesner W, Intriere L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, Perez A, vanSonnenberg E, Ros PR, Banks PA, Silverman SG. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1261-1265 [PMID: 15505289 DOI: 10.2214/ajr.183.5.1831261]
- 9 邹晓平, 顾超, 刘明东, 李运红, 钱敏. 三种临床评分标准对急性胰腺炎预后的评估价值比较. 中华消化杂志 2007; 27: 32-35
- 10 郑兴珍, 朱简, 于强. APACHE II评分在临床应用的现状及进展. 医学综述 2011; 17: 3297-3299
- 11 Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57: 1698-1703 [PMID: 18519429 DOI: 10.1136/gut.2008.152702]
- 12 Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, Morteale KJ, Conwell DL, Banks PA. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 966-971 [PMID: 19293787 DOI: 10.1038/ajg.2009.28]
- 13 李素清, 马小彬, 滑立伟, 庞凤兰, 张坤均. BISAP评分对急性胰腺炎严重程度及预后评估的临床价值. 中国老年性杂志 2013; 33: 4873-4874
- 14 冒朋飞, 唐文. BISAP评分系统预测急性胰腺炎严重程度的临床应用价值. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 8129-8131
- 15 金艳, 林军, 易三凤, 向琴, 商建, 夏冰, 邓长生. BISAP、Ranson's、APACHE II和CTSI评分系统在急性胰腺炎评估中的价值. 中华消化外科杂志 2014; 13: 39-43
- 16 郭洁, 黄胡萍, 林志辉. 三种评分标准对急性胰腺炎病情及预后评估的比较. 创伤与急诊电子杂志 2013; 1: 21-25

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



奥曲肽注射液联合静脉滴注乌司他丁治疗急性胰腺炎患者的疗效

吐 亚, 李桂花

吐亚, 李桂花, 石河子大学医学院第一附属医院急诊内科 新疆维吾尔自治区石河子市 832008

吐亚, 主治医师, 主要从事急诊医学方面的研究.

作者贡献分布: 此文主要由吐亚完成; 此课题由吐亚设计; 研究过程由吐亚与李桂花操作完成; 数据分析由吐亚与李桂花完成; 本论文写作由吐亚完成.

通讯作者: 吐亚, 主治医师, 832008, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路32小区, 石河子大学医学院第一附属医院急诊内科.

562286521@qq.com

电话: 0993-2850572

收稿日期: 2014-08-16 修回日期: 2014-09-14

接受日期: 2014-09-17 在线出版日期: 2014-11-18

Octreotide injection combined with intravenous ulinastatin for treatment of acute pancreatitis: A controlled study

Ya Tu, Gui-Hua Li

Ya Tu, Gui-Hua Li, Department of Emergency Medicine, the First Hospital Affiliated to School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832008, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Ya Tu, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, the First Hospital Affiliated to School of Medicine, Shihezi University, 32 Beier Road, Shihezi 832008, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 562286521@qq.com

Received: 2014-08-16 Revised: 2014-09-14

Accepted: 2014-09-17 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of ulinastatin combined with octreotide in the treatment of acute pancreatitis (AP).

METHODS: One hundred and ten AP patients treated at our hospital from January 2012 to December 2013 were randomized into either a combination group or a control group. The control group received octreotide alone, while the combination group was given ulinastatin and octreotide. Clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS: The total effective rate was signifi-

cantly higher in the combination group than in the control group (74.5% vs 92.7%, $P < 0.05$). Abdominal pain and bloating, time to urine amylase recovery and hospital stay were improved more significantly in the combination group than in the control group ($t = 6.025, 7.381, 9.184, P < 0.05$ for all). Serum levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-15 (IL-15), IL-10, and C-reactive protein did not differ significantly between the two groups before treatment ($P > 0.05$), but were statistically different after treatment ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: Ulinastatin combined with octreotide has significant clinical effects and can significantly improve clinical symptoms in AP patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Ulinastatin; Octreotide; Clinical efficacy

Tu Y, Li GH. Octreotide injection combined with intravenous ulinastatin for treatment of acute pancreatitis: A controlled study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 5009-5012
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5009.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5009>

摘要

目的: 探讨临床中乌司他丁与奥曲肽联合治疗急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的临床疗效.

方法: 选取石河子大学医学院第一附属医院2012-01/2013-12期间的110例AP患者为研究对象, 将其按照随机数字法分为联合组与对照组, 对照组给予奥曲肽治疗, 联合组给予乌司他丁与奥曲肽联合治疗, 观察两组临床效果.

结果: 联合组治疗总有效率与对照组比较差异有统计学意义(92.7% vs 74.5%, $P < 0.05$); 联合组腹痛与腹胀改善时间、尿淀粉酶恢复时间、住院时间 vs 对照组($t = 6.025, 7.381, 9.184$, 均 $P < 0.05$). 治疗前联合组与对照组胆

■背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)在临床中比较常见, 对患者的影响也比较大, 临床中常常采取单药治疗, 但是效果并不是很理想. 联合用药方案得到临床中应用, 故此研究中分析联合用药的效果.

■同行评议者

陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科

■研究前沿

本研究重点分析联合用药方案在AP患者治疗中的可行性与效果,并且从主客观的指标进行分析,其研究也比较具有实际意义。

瘤坏死因子- α 、白介素-15(interleukin-15, IL-15)、IL-10、C反应蛋白比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后组间的数据比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 临床中对于AP患者应用乌司他丁与奥曲肽联合治疗效果显著,能够提高患者治疗有效率,并且改善临床症状,值得临床中应用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 急性胰腺炎; 乌司他丁; 奥曲肽; 临床疗效

核心提示: 急性胰腺炎(acute pancreatitis)患者应用乌司他丁与奥曲肽联合治疗效果显著,能够提高患者治疗有效率。同时,缩短患者的临床症状缓解时间和住院时间,值得临床中应用。

吐亚, 李桂花. 奥曲肽注射液联合静脉滴注乌司他丁治疗急性胰腺炎患者的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 5009-5012
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5009.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.5009>

0 引言

胰腺炎在临床中属于常见疾病之一,主要分为慢性和急性两种。而急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)由于病情危急,对患者的影响较大。临床中常常采取单药治疗,但是总体效果并不是很理想。如何有效的提高该病的临床治疗效果是临床医师关注的重点^[1]。本研究中对AP患者采取乌司他丁与奥曲肽联合治疗,并且取得了较好的应用效果,具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本次研究选取2012-01/2013-12的110例AP患者为研究对象,将其按照随机数字法分为联合组与对照组,均55例。研究组男30例,女25例,年龄为22-67岁,平均年龄 37.3 ± 6.1 岁。对照组男28例,女27例,年龄为23-69岁,平均年龄 38.7 ± 5.8 岁。联合组与对照组基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。奥曲肽(批准文号: 国药准字H20090272, 生产单位: 上海丽珠制药有限公司); 乌司他丁(批准文号: 国药准字H20040506, 生产单位: 广东天普生化医药股份有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 处理: 两组对象均给予常规的治疗,包括纠正水和电解质紊乱、改善胰腺微循环、加强营养支持和预防感染等^[2]。对照组在此基础上给予

表 1 联合组与对照组临床治疗总有效率对比 ($n = 55$)

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效率 $n(\%)$
联合组	32	13	6	4	51(92.7)
对照组	19	16	6	14	41(74.5)
χ^2 值					7.196
P值					<0.05

奥曲肽治疗,持续泵入 $0.5 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,连续治疗2 wk^[3]。联合组常规与对照组基础上加用乌司他丁治疗,静脉滴注20万U乌司他丁+5.0%生理盐水250.0 mL,2 h输完,1次/d,2 wk为一个疗程^[4]。

1.2.2 观察指标: (1)临床疗效; (2)腹痛与腹胀改善时间; (3)尿淀粉酶恢复时间; (4)住院时间; (5)不良反应; (6)血清因子: 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-15(interleukin-15, IL-15)、IL-10; (7)C反应蛋白(C reactive protein, CRP)。

1.2.3 疗效评估: 依据患者的临床症状与体征进行综合的评估^[5],将其分为4个等级: (1)痊愈: 治疗后患者的临床症状均恢复正常,并发症也完全消失,胰腺彩超检查结果也恢复正常。同时,尿淀粉酶也检测显示正常; (2)显效: 治疗3 d后上述的临床症状得到改善,并未恢复正常; (3)有效: 治疗1 wk后上述的临床症状得到改善,并未恢复正常; (4)无效: 治疗后1 wk后上述的临床症状均未见有任何的改善,甚至出现加重。临床治疗总有效率 = 痊愈% + 显效% + 有效%。

统计学处理 数据采取SPSS19.0统计学软件进行分析与处理,计量资料采取 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 进行表示,独立样本采取 t 检验,计数资料采取 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效观察 联合组治疗总有效率为92.7%,明显的高于对照组的74.5%,差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 腹痛与腹胀改善时间、尿淀粉酶恢复时间、住院时间观察 联合组腹痛与腹胀改善时间、尿淀粉酶恢复时间、住院时间均明显低于对照组($P<0.05$)(表2)。

2.3 不良反应观察 经过对两组的患者临床观察,联合组与对照组治疗过程中均未见有任何的不良反应,治疗耐受力较好。

2.4 血清因子和CRP变化 治疗前联合组与对照组TNF- α 、IL-15、IL-10、CRP比较差异无统计

■相关报道

临床中对于AP的治疗已经有较多的报道,并且认为临床中联合用药效果明显的优于单独用药效果。同时,并且不同的指标进行分析联合用药的优越性。

表 2 联合组与对照组腹痛与腹胀改善时间、尿淀粉酶恢复时间、住院时间对比观察 (mean \pm SD, d)

分组	腹痛与腹胀改善时间	尿淀粉酶恢复时间	住院时间
联合组	4.1 \pm 0.8	6.2 \pm 1.2	7.8 \pm 2.1
对照组	6.7 \pm 1.1	8.8 \pm 2.0	10.7 \pm 1.9
<i>t</i> 值	6.025	7.381	9.184
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 联合组与对照组治疗前后血清因子和CRP变化 (mean \pm SD)

分组	时间	TNF- α (pg/mL)	IL-15(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	CRP(mg/L)
联合组	治疗前	33.4 \pm 5.3	88.9 \pm 10.5	72.4 \pm 6.8	199.7 \pm 17.8
	治疗后	12.6 \pm 3.7 ^{bc}	12.8 \pm 4.9 ^{bc}	20.7 \pm 4.9 ^{bc}	4.7 \pm 1.4 ^{bc}
对照组	治疗前	34.6 \pm 4.8	90.6 \pm 9.5	71.7 \pm 5.9	200.6 \pm 16.9
	治疗后	16.8 \pm 4.2 ^a	22.6 \pm 3.8 ^a	21.7 \pm 4.4 ^a	16.7 \pm 2.1 ^a

^a*P*<0.05 vs 治疗前; ^b*P*<0.05 vs 对照组. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-15: 白介素-15; IL-10: 白介素-10; CRP: C反应蛋白.

学意义(*P*>0.05); 治疗后组间的数据比较差异有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

3 讨论

胰腺炎在临床中属于常见疾病, 在临床中也具有较高的发病率, 严重的影响患者的身体健康. 主要是由于胰腺受到胰蛋白酶的作用下所引起的, 临床中常常表现为急剧上腹疼痛和呕吐以及发热等症状, 且还经常伴有血尿淀粉酶升高的情况^[6,7]. 临床研究显示, 该病多数是由胆石症和病毒性肝炎以及流行性腮腺炎与胆囊炎等疾病所引起的, 且暴饮暴食和酗酒也会导致该病的发生^[7]. 该病的发病机制主要是由于胰蛋白酶发生超反应, 并且激活弹性硬蛋白酶和磷脂酶A, 从而对胰腺发生消化的作用^[8]. 同时, 大大的破坏了细胞脂肪膜与线粒体膜上的甘油磷脂, 最终使其分解为脱酸卵磷脂. 另外, 酶原颗粒中的高浓度弹性硬蛋白酶也会被大量的激活, 从而使得胰腺血管壁受到破坏^[9]. 因此, 临床中加强该病的治疗具有重要的意义.

奥曲肽是临床中常见的人工合成的一种八肽环装化合物, 在临床中具有能够与天然内源性生长抑素相同的效果, 尤其对胰腺外分泌具有较强的抑制作用. 同时, 临床中应用这种药物的作用更加持久^[10]. 主要是可以通过减少胰腺分泌作用直接对胰腺实质细胞膜有较强的保护作用, 这种药物的特异性也相对较好, 可以直接改善患者的临床症状^[11].

乌司他丁主要是从人体尿液中所提取的一种糖蛋白, 且属于一种高效广谱蛋白酶抑制剂^[12]. 临床中经常是通过静脉的方式, 从而大大降低弹性蛋白酶和胰蛋白酶以及纤溶酶的活性, 进一步纠正休克和减少肠源性内毒素吸收. 同时, 能够较好的抑制内源性休克因子和炎性介质的释放, 从而改善患者的临床症状^[13]. 但是, 临床中这样药物的半衰期相对较短, 需要经常频繁的给药, 并对患者带来一定的刺激.

经过本次的临床研究分析, 临床中对于AP患者采取乌司他丁联合奥曲肽治疗是可行的, 能够提高其临床疗效. 同时, 还可以改善患者的临床症状, 不良反应少. 研究的数据显示, 联合组治疗总有效率为92.7%, 对照组治疗总有效率为74.5%, 二者的数据比较差异有统计学意义(*P*<0.05). 进一步说明, 临床中采取乌司他丁与奥曲肽联合治疗方案是可行的, 能够提高患者的临床治疗有效率. 联合用药具有较好的协调作用, 从而增强药物的疗效^[14,15]. 数据还显示, 联合组腹痛与腹胀改善时间、尿淀粉酶恢复时间、住院时间均明显低于对照组(*P*<0.05). 进一步说明, 临床中联合用药在改善患者的临床症状与体征方面具有明显的优势. 同时, 可以大大的缩短患者的住院时间, 更好的促进其恢复. 而且数据还显示, 治疗后联合组与对照组TNF- α 、IL-15、IL-10、CRP比较差异有统计学意义. 进一步说明, 临床中采取乌司他丁与奥曲肽联合治疗方案能够较好的改善患者血清因子, 提高

■创新盘点

本研究中重点分析乌司他丁与奥曲肽联合治疗AP的效果与可行性, 并且从不同的指标进行观察, 从而更全面的了解其应用效果. 同时, 阐述联合用药的优越性.

■应用要点

AP的治疗一直以来是临床医师们关注的重点, 文章中探讨了乌司他丁与奥曲肽联合治疗的效果, 对以后AP的治疗具有较好的指导作用.

■同行评价

本研究从临床实际出发,探讨联合用药的优越性,在临床中的可行性较强。同时,统计学观察指标客观,在以后的临床应用中具有指导意义。

其身体的免疫力,增加其体质,更好的促进患者的恢复。

总之,AP患者应用乌司他丁与奥曲肽联合治疗效果显著,能够提高患者治疗有效率,并且改善临床症状,值得临床中应用。

4 参考文献

- 1 姚怡然. 奥曲肽联合乌司他丁对老年急性胰腺炎患者血清肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素2水平的影响. 中国老年学杂志 2012; 32: 2520-2521
- 2 陈武农, 彭鹏. 乌司他丁联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎的临床效果分析. 当代医学 2011; 17: 148-149
- 3 李彬彬, 周积花. 奥曲肽联合乌司他丁治疗急性胰腺炎疗效观察. 求医问药(下半月) 2012; 10: 656-657
- 4 卿三明. 奥曲肽联合乌司他丁治疗急性胰腺炎临床疗效观察. 中国社区医师(医学专业) 2012; 14: 66
- 5 王学军, 曾宪涛, 田钰, 倪绍洲, 肖敏. 国内奥曲肽与乌司他丁联用治疗急性胰腺炎效果的Meta分析. 中国循证医学杂志 2011; 11: 1302-1312
- 6 Zhang J, Jin W, Wang X, Wang J, Zhang X, Zhang Q. A novel octreotide modified lipid vesicle improved the anticancer efficacy of doxorubicin in somatostatin receptor 2 positive tumor models. *Mol Pharm*

2010; 7: 1159-1168 [PMID: 20524673 DOI: 10.1021/mp1000235]

- 7 付光春, 杨连华, 许建民, 张银华, 赵存新. 乌司他丁联合奥曲肽治疗急性重症胰腺炎的临床研究. 中国社区医师(医学专业) 2012; 14: 57-58
- 8 路振江. 乌司他丁联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎120例疗效分析. 当代医学 2010; 16: 140-141
- 9 牛钊峰. 乌司他丁和奥曲肽对急性重症胰腺炎患者治疗作用的临床研究. 山西: 山西医科大学, 2013
- 10 Walrand S, Barone R, Pauwels S, Jamar F. Experimental facts supporting a red marrow uptake due to radiometal transchelation in 90Y-DOTATOC therapy and relationship to the decrease of platelet counts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1270-1280 [PMID: 21318451 DOI: 10.1007/s00259-011-1744-x]
- 11 许杰民, 张聪. 乌司他丁与奥曲肽联用治疗急性胰腺炎的效果分析. 中国医药指南 2013; 3: 58-59
- 12 李建新. 乌司他丁联合奥曲肽治疗急性胰腺炎疗效分析. 亚太传统医药 2013; 9: 179-180
- 13 喻征蔚. 乌司他丁、奥曲肽同时应用治疗急性胰腺炎的临床效果分析. 中国医药指南 2012; 7: 166-167
- 14 吕建国. 乌司他丁联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎的临床疗效分析. 中国现代药物应用 2014; 4: 37-38
- 15 区健民. 乌司他丁联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎疗效观察. 中外医学研究 2013; 5: 48-49

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



益生菌在重度急性胰腺炎治疗中的作用

朱豫萌, 林姝, 党晓卫, 王满, 李莉, 孙荣青, 陈香宇

朱豫萌, 林姝, 王满, 陈香宇, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

党晓卫, 郑州大学第一附属医院肝胆外科 河南省郑州市 450052

李莉, 郑州大学第一附属医院急诊内科 河南省郑州市 450052

孙荣青, 郑州大学第一附属医院ICU 河南省郑州市 450052

朱豫萌, 从事消化内科系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此研究项目是陈香宇与朱豫萌共同设计; 数据收集有朱豫萌、林姝、党晓卫、王满、李莉及孙荣青共同完成; 数据分析有朱豫萌、陈香宇及林姝完成; 本文写作有朱豫萌与陈香宇完成。

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

chxybo@hotmail.com

电话: 0371-67767197 传真: 0371-66265921

收稿日期: 2014-07-18 修回日期: 2014-09-16

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-18

Effects of probiotics in treatment of severe acute pancreatitis

Yu-Meng Zhu, Shu Lin, Xiao-Wei Dang, Man Wang, Li Li, Rong-Qing Sun, Xiang-Yu Chen

Yu-Meng Zhu, Shu Lin, Man Wang, Xiang-Yu Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Xiao-Wei Dang, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Li Li, Department of Emergency Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Rong-Qing Sun, Department of ICU, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiang-Yu Chen, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. chxybo@hotmail.com

Received: 2014-07-18 Revised: 2014-09-16

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To investigate the effects of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS: Thirty-nine SAP patients were randomly divided into two groups: a control group and a treatment group. The treatment group was given probiotics through the nasointestinal

feeding tube, and the control group was given placebo (starch preparations). Infectious complications (including infected necrosis of the pancreas, pneumonia, urosepsis and bacteraemia), duration of intensive care, and rates of percutaneous drainage, intestinal ischemia and necrosis were compared between the two groups.

RESULTS: There was no significant difference ($P > 0.05$) in infectious complications, duration of intensive care or the rate of percutaneous drainage between the two groups, but the rate of intestinal ischemia and necrosis was significantly higher in the treatment group than in the control group.

CONCLUSION: Using probiotics does not reduce infectious complications, shorten the duration of intensive care, or reduce the rate of percutaneous drainage in patients with SAP, but increase the rate of intestinal ischemia and necrosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Probiotics; Severe acute pancreatitis; Treatment

Zhu YM, Lin S, Dang XW, Wang M, Li L, Sun RQ, Chen XY. Effects of probiotics in treatment of severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 5013-5017 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5013.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.5013>

摘要

目的: 探讨益生菌在重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)治疗中的作用。

方法: 将39例SAP患者随机分为对照组和治疗组, 治疗组患者通过空肠营养管注入益生菌; 对照组给予安慰剂(淀粉制剂); 观察两组在感染并发症(包括胰腺组织坏死感染、肺部感染、泌尿系统感染、菌血症)、重症监护时间、微创引流率以及肠缺血坏死率有无差异。

结果: 治疗组的感染并发症、重症监护时

■背景资料

重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是消化系内常见的急危重症, 在急性胰腺炎中大约占有10%-20%, 并且具有很高的死亡率。肠道屏障功能破坏及肠道菌群异位是SAP患者死亡的一个重要因素。近来研究表明益生菌的使用可以保护肠道黏膜屏障以及减少菌群异位, 从而使SAP患者获益, 但是目前这一结论并不统一。

■同行评议者

吴军, 研究员, 中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

■研究前沿

在一些动物实验中发现益生菌可以保护肠道屏障及减少菌群易位,并且在临床试验中也证实了益生菌可以使一些患者获益。本研究通过随机、双盲、对照试验证实益生菌是否能够使SAP患者获益,并且在国外报道中发现益生菌可以增加肠道缺血坏死的发生率,本研究将肠道缺血坏死率作为观察指标来进一步证实。

■相关报道

Besselink等报道一项为期4年的多中心、随机、双盲、对照临床试验(PROPATRIA)结果,结果发现,益生菌的使用并不能使急性重症胰腺炎患者的死亡率下降;华中科技大学同济医学院附属协和医院胰腺外科勾善森等通过Meta分析得出结论,目前并没有足够的证据证明益生菌对于重度急性胰腺炎的治疗有益或者无益。本研究通过随机、双盲、对照试验证明益生菌使用并不能使SAP患者获益,并且发现了增加肠道缺血坏死的风险。

间、微创引流率和对对照组相比无统计学差异($P>0.05$),但是肠缺血坏死率却比对照组高,且差异有统计学意义。

结论: 益生菌的使用并不能降低SAP患者的感染并发症,缩短重症监护时间以及减少微创引流率,反而会增加SAP患者的肠缺血坏死率。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 益生菌; 重度急性胰腺炎; 治疗

核心提示: 益生菌并不能降低重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis)患者的感染并发症,也不能缩短患者的重症监护时间及减少微创引流率,相反使用益生菌后可以使患者肠道坏死率明显高于对照组,且差异有统计学意义。

朱豫萌, 林姝, 党晓卫, 王满, 李莉, 孙荣青, 陈香宇. 益生菌在重度急性胰腺炎治疗中的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 5013-5017 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5013.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5013>

0 引言

根据《中国急性胰腺炎诊治指南》(2013)^[1]建议将急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)分为轻度急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、中度急性胰腺炎(moderately acute pancreatitis, MASP)和重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP). SAP是消化系的急危重症,死亡率很高,感染会加重SAP患者的临床症状,恶化预后以及增加死亡率^[2]. SAP患者的肠道黏膜屏障功能障碍以及继而出现的菌群易位被认为是SAP出现感染并发症的一个重要因素^[3-5]. 在一些动物实验中发现益生菌可以保护肠道屏障及减少菌群易位,并且在临床试验中也证实了益生菌可以使一些患者获益^[6-9]. 因此本文通过对SAP患者使用该益生菌,探讨益生菌对SAP的治疗作用。

1 材料和方法

1.1 材料 采用前瞻、随机、双盲对照研究,选择郑州大学第一附属医院2013-05/2014-04发病48 h入院的39例SAP患者,年龄26-65岁,男21例,女18例,平均年龄38岁±13岁,同时计算患者体质指数(body mass index, BMI)。

1.2 方法

1.2.1 入组标准: 根据2013年《中国急性胰腺炎诊治指南》,患者出现与急性胰腺炎相符合的腹部疼痛,血淀粉酶和/或脂肪酶大于3倍正常上

限值,影像学证实符合急性胰腺炎征象,且必须具有持续的器官功能衰竭,经积极液体治疗和基本的器官支持48 h后器官衰竭不能缓解、改良Marshall评分≥2分者,剔除高龄患者65岁以上(不包括65岁)、有基础慢性疾病者、伴有原发感染、肿瘤、免疫力低下者,使入组患者身体素质尽量在同一水平和去除可能干扰观察指标的因素。将最后的39例患者定为观察对象,并分为治疗组和对照组。本研究已经通过国家管理部门和临床基地伦理委员会的批准。

1.2.2 治疗: 患者入组后在常规治疗的基础上分别给予益生菌和安慰剂,治疗组给予益生菌(口服酪酸梭菌活菌片,商品名为米雅,日本米雅利桑制药株式会社,批号: s20130067)2片,2次/d;对照组给予安慰剂,安慰剂为同等剂量的淀粉制剂,2组均经空肠营养管内注入,连用14 d. 观察两组的感染并发症(包括胰腺组织坏死感染、肺部感染、泌尿系统感染、菌血症)、重症监护时间、微创引流率和肠缺血坏死率,所得数据经统计学处理。该临床试验中,医生和患者为双盲,益生菌和对照组使用同种包装。且事先和患者签订协议,对于同意参加且最后入组的患者给予适当的经济补偿。

统计学处理 所得数据采用SPSS19.0软件进行统计学处理,计量资料以mean±SD表示,组间比较用 t 检验,率的检验用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗组平均年龄为43.5岁±17.5岁,对照组平均年龄为42.0岁±16.5岁;治疗组女9例,比率为45%,对照组女9例,比率为47%;治疗组平均BMI为27.5 kg/m²±6.2 kg/m²;对照组平均BMI为27.6 kg/m²±5.9 kg/m². 两组患者的年龄、性别及体质指数差异无统计学意义,具有可比性,结果如表1. 两组的胰腺组织坏死感染率分别为30%、27%, $P=0.37$;肺部感染率分别为23%、30%, $P=0.29$;泌尿系统感染率分别为10%、10.5%, $P=0.56$;菌血症分别为57%、67%, $P=0.21$. 重症监护时间分别为29.1、24.2 h, $P=0.96$;微创引流率分别为20%、21%, $P=0.32$. 肠缺血坏死率为10%、0%, $P=0.004$. 结果如表2, 3. 从本临床试验所得的数据可以看出,益生菌的使用并不能降低SAP患者的感染并发症、缩短重症监护时间以及减少微创引流率,反而会增加SAP患者的肠缺血坏死率。

表 1 治疗组和对照组的年龄、女性比率及体质量指数 (mean ± SD)

项目	治疗组	对照组
n	20	19
年龄(岁)	43.5 ± 17.5	42.0 ± 16.5
女性n(%)	9(45)	9(47)
体质量指数(kg/m ²)	27.5 ± 6.2	27.6 ± 5.9

表 2 治疗组和对照组的感染并发症 n(%)

感染并发症	治疗组	对照组	P值
n	20	19	
胰腺组织坏死感染	6(30)	5(27)	0.37
肺部感染	5(23)	6(30)	0.29
泌尿系统感染	2(10)	1(10.5)	0.56
菌血症	11(57)	13(67)	0.21

3 讨论

3.1 本研究观测指标的选择依据及分析 临床研究表明SAP预后差、死亡率高, 在患者病程中, 出现感染并发症后, 患者的预后会进一步恶化, 因此, SAP患者治疗的一个重要环节是预防感染并发症^[10]. 研究证实, 益生菌能够减少感染并发症的发生^[11], 因此本研究将感染并发症作为监测指标. 胰腺组织坏死合并感染是需要外科干预的一个指征^[12], 目前微创引流已经广泛用于急性胰腺炎的治疗中^[13]. 研究表明胰腺组织坏死合并感染跟菌群易位有着密切的联系^[14], 因此本研究将微创引流率作为反映感染并发症发生率及预后的一个监测指标. SAP患者入院后均存在着一个或多个器官功能障碍, 因此入组的患者均需要入住重症监护室进行基本的器官功能支持治疗, 以往的研究显示, 益生菌可以降低多器官功能障碍的发生率^[15], 因此本研究将入组患者不存在明显的器官功能障碍时作为监测的终点, 以重症监护时间的长短来评价益生菌是否能够降低多器官功能障碍的发生率. 关于肠缺血坏死, 在Besselink等^[16]的研究中将这一现象作为不良事件作为报道, 本研究将这肠缺血坏死作为观测指标, 目的在于证实, 肠缺血是否跟益生菌使用有必然联系.

从本随机对照的试验的结果来看益生菌并不能降低患者的感染并发症, 也不能缩短患者的重症监护时间及减少微创引流率, 相反使用益生菌后可以使患者肠道坏死率明显高于对照组, 且差异有统计学意义.

表 3 治疗组和对照组的重症监护时间、微创引流率及肠缺血坏死率

项目	治疗组	对照组	P值
n	20	19	
重症监护时间(h)	29.1	24.2	0.96
微创引流率n(%)	4(20)	4(21)	0.32
肠缺血坏死率n(%)	2(10)	0(0)	0.004

3.2 益生菌疗效差异的原因分析 鉴于目前的一些研究认为益生菌可以降低患者的感染并发症及使患者获益, 而本研究却得出了相反的结论, 对于出现这样的结果我们非常慎重并认真分析了原因, 可能跟以下几个因素有关: (1)试验设计的方法、质量控制以及对入组对象的选择标准. Koretz等^[17]通过Medeline数据库, 对包括急性胰腺炎在内的危重疾病应用益生菌治疗的随机、对照试验行系统分析, 证实应用益生菌(尤其联合应用益生菌)可降低感染性并发症发生率的试验多数存在严重的方法学偏倚. 本研究设计过程中遵循随机、双盲对照的原则, 并且对治疗组和对照组的试验对象的一般情况包括年龄、性别、BMI以及病情的严重程度进行了严格的限制, 使两组更有可比性, 在数据的收集过程中对于出现偏差的数据及时进行更正或者舍弃; (2)益生菌的使用时间也可能是影响最终试验结果的因素. 众多学者认为感染并发症通常发生在急性胰腺炎的发病早期, 干预时间应该在24-72 h^[18], 本研究在益生菌的使用时间严格把握在72 h以内; (3)菌种的种类也可能导致最终结果的不一致, 研究中所使用的益生菌应该被证实能够保护肠道黏膜屏障及减少菌群易位. 本研究中所使用的益生菌为口服酪酸梭菌活菌片, 米雅利桑制药株式会社生产, 商品名为米雅, 在一些重大疾病中米雅被认为能够保护患者的胃肠道黏膜屏障, 减少菌群易位^[19].

3.3 益生菌的作用机制及引起肠道缺血坏死的原因 益生菌是指改善肠内菌群平衡, 抑制肠道致病菌的活微生物. 其保护胃肠道黏膜屏障、减少菌群易位的机制为: (1)益生菌通过竞争或其代谢产物产生的生物活性物质抑制或杀伤致病菌从而调节肠道菌群平衡^[20]; (2)益生菌通过促进肠黏膜生长, 刺激黏液素生成, 从而抑制致病菌与肠上皮结合后穿过肠壁进入外周脏器^[21]. 肠道缺血在危重患者中是较为常见^[22], 并且在急性胰腺炎中也有报道^[23]. 关于肠道缺血坏死的原因

■创新盘点

本研究进行中, 严格控制入组的研究对象, 并坚持随机、双盲、对照原则, 使两组研究对象具有可比性, 并把感染并发症以及反映预后的重症监护时间、微创引流率、肠道缺血坏死率作为观察指标, 更能够说明益生菌在SAP中的治疗作用; 以往国内学者的报道都倾向于益生菌可以使急性重度胰腺炎患者获益, 而本研究确得出了相反的结论, 我们在文章中对出现这样的结果原因进行了探讨.

■应用要点

发现益生菌可以使SAP患者发生肠缺血坏死的风险增加, 这给以后的研究提出了重要的警示作用, 但是本研究中病例较少, 期待有更大样本、更深入的临床研究或基础研究进行进一步论证.

■名词解释

微创引流: 指的是在B超或CT引导下对胰腺坏死组织行穿刺引流术, 近来广泛应用于临床, 并取得了较好的治疗效果, 以往胰腺坏死组织的清除依赖于外科手术, 术后患者并发症较多。因此随着治疗模式的改变本研究将微创引流率也作为一个观察指标。

因: (1)大量益生菌进入肠道进一步加重了肠道的耗氧量, 从而加剧了肠道黏膜缺血^[24]; (2)益生菌引起了肠道黏膜的炎症反应。研究^[25]表明, 处于应激状态下的肠上皮细胞可以和进入肠道的益生菌产生较为严重的炎症反应, 炎症反应进一步降低了肠道黏膜的血流量, 从而导致了肠道坏死的发生。

3.4 存在的问题和展望 在本文的临床随机对照试验中, 选择的病例为39例SAP, 试验设计遵循双盲、随机对照原则, 最后发现了益生菌的使用并不能降低SAP患者的感染并发症, 缩短重症监护时间以及减少微创引流率, 反而会增加SAP患者的肠缺血坏死率。国外学者Besselink等^[16]也报道了一项为期4年的多中心、随机、双盲、对照临床试验(PROPATRIA)结果, 结果发现, 两组感染性并发症发生率的相对危险度(risk ratio, RR)为1.06(95%CI: 0.75-1.51), 差异无统计学意义。而治疗组病死率明显高于对照组(16% vs 6%, $P = 0.01$)。可以看出本研究中的样本量过少, 且是单中心的研究成果, 国外Besselink等^[16]的研究成果虽然是多中心、大样本的研究成果, 入院时胰腺坏死程度、多器官功能不全综合征发生率及需要血管加压素治疗上均高于对照组。可以看出两组患者的疾病严重程度有偏差。

总之, 关于益生菌在SAP中治疗作用机制有待于进一步的研究, 我们也希望能够找到更多关于益生菌对SAP患者有益或者无益的临床证据从而更好的改善SAP患者的预后。

4 参考文献

- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222
- De Waele JJ, Rello J, Anzueto A, Moreno R, Lipman J, Sakr Y, Pickkers P, Leone M, Ferguson A, Oud L, Vincent JL. Infections and use of antibiotics in patients admitted for severe acute pancreatitis: data from the EPIC II study. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15: 394-398 [PMID: 24819027 DOI: 10.1089/sur.2012.228]
- Guo ZZ, Wang P, Yi ZH, Huang ZY, Tang CW. The crosstalk between gut inflammation and gastrointestinal disorders during acute pancreatitis. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 1051-1062 [PMID: 23782148 DOI: 10.2174/13816128113199990414]
- Wang G, Wen J, Xu L, Zhou S, Gong M, Wen P, Xiao X. Effect of enteral nutrition and ecoinutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2013; 183: 592-597 [PMID: 23726433 DOI: 10.1016/j.jss.2012.12.010]
- Sun X, Shao Y, Jin Y, Huai J, Zhou Q, Huang Z, Wu J. Melatonin reduces bacterial translocation by preventing damage to the intestinal mucosa in an experimental severe acute pancreatitis rat model. *Exp Ther Med* 2013; 6: 1343-1349 [PMID: 24255660]
- Shimizu K, Ogura H, Goto M, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Matsushima A, Tasaki O, Fujita K, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H. Synbiotics decrease the incidence of septic complications in patients with severe SIRS: a preliminary report. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1071-1078 [PMID: 18726154 DOI: 10.1007/s10620-008-0460-2]
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Bengmark S, Kanellakopoulou K, Kotzampassi K. Pro- and synbiotics to control inflammation and infection in patients with multiple injuries. *J Trauma* 2009; 67: 815-821 [PMID: 19820590 DOI: 10.1097/TA.0b013e31819d979e]
- Knight DJ, Gardiner D, Banks A, Snape SE, Weston VC, Bengmark S, Girling KJ. Effect of synbiotic therapy on the incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2009; 35: 854-861 [PMID: 19083199 DOI: 10.1007/s00134-008-1368-1]
- Frohman TJ, Chaboyer WP, Robertson IK, Gowardman J. Decrease in frequency of liquid stool in enterally fed critically ill patients given the multispecies probiotic VSL#3: a pilot trial. *Am J Crit Care* 2010; 19: e1-11 [PMID: 20436058 DOI: 10.4037/ajcc2010976]
- Zeng YB, Zhan XB, Guo XR, Zhang HG, Chen Y, Cai QC, Li ZS. Risk factors for pancreatic infection in patients with severe acute pancreatitis: an analysis of 163 cases. *J Dig Dis* 2014; 15: 377-385 [PMID: 24720587 DOI: 10.1111/1751-2980.12150]
- Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Mogl M, Langrehr JM, Nüssler NC, Bengmark S, Neuhaus P. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2007; 246: 36-41 [PMID: 17592288 DOI: 10.1097/01.sla.0000259442.78947.19]
- Gooszen HG, Besselink MG, van Santvoort HC, Bollen TL. Surgical treatment of acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 799-806 [PMID: 23857077 DOI: 10.1007/s00423-013-1100-7013-1100-7]
- van Brunschot S, van Grinsven J, Voermans RP, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bouwense SA, Bruno MJ, Cappendijk VC, Consten EC, Dejong CH, Dijkgraaf MG, van Eijck CH, Erkelens GW, van Goor H, Hadithi M, Haveman JW, Hofker SH, Jansen JJ, Laméris JS, van Lienden KP, Manusama ER, Meijssen MA, Mulder CJ, Nieuwenhuis VB, Poley JW, de Ridder RJ, Rosman C, Schaapherder AF, Scheepers JJ, Schoon EJ, Seerden T, Spanier BW, Straathof JW, Timmer R, Venneman NG, Vleggaar FP, Witteman BJ, Gooszen HG, van Santvoort HC, Fockens P. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 161 [PMID: 24274589 DOI: 10.1186/1471-230X-13-161]
- Fritz S, Hackert T, Hartwig W, Rossmann F, Stro-

- bel O, Schneider L, Will-Schweiger K, Kommerell M, Büchler MW, Werner J. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg* 2010; 200: 111-117 [PMID: 20637344 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.019]
- 15 Buddingh KT, Koudstaal LG, van Santvoort HC, Besselink MG, Timmer R, Rosman C, van Goor H, Nijmeijer RM, Gooszen H, Leuvenink HG, Ploeg RJ, Nieuwenhuijs VB. Early angiopoietin-2 levels after onset predict the advent of severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 26-32 [PMID: 24355874 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.09.021]
 - 16 Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG. [Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 685-696 [PMID: 18438065 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X]
 - 17 Koretz RL. Probiotics, critical illness, and methodologic bias. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 45-49 [PMID: 19244148 DOI: 10.1177/0884533608329296]
 - 18 Tellado JM. Prevention of infection following severe acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 416-420 [PMID: 17599012 DOI: 10.1097/MCC.0b013e32826388b2]
 - 19 Theodorakopoulou M, Perros E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dimopoulos G. Controversies in the management of the critically ill: the role of probiotics. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42 Suppl: S41-S44 [PMID: 23664676 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.04.010]
 - 20 Rashid SK, Khodja NI, Auger C, Alhosin M, Boehm N, Oswald-Mammoser M, Schini-Kerth VB. Probiotics (VSL#3) prevent endothelial dysfunction in rats with portal hypertension: role of the angiotensin system. *PLoS One* 2014; 9: e97458 [PMID: 24832090 DOI: 10.1371/journal.pone.0097458]
 - 21 Sánchez E, Nieto JC, Boullosa A, Vidal S, Sancho FJ, Rossi G, Sancho-Bru P, Oms R, Mirelis B, Juárez C, Guarner C, Soriano G. VSL#3 probiotic treatment decreases bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Liver Int* 2014 Apr 22. [Epub ahead of print][PMID: 24750552 DOI: 10.1111/liv.12566]
 - 22 Kolkman JJ, Mensink PB. Non-occlusive mesenteric ischaemia: a common disorder in gastroenterology and intensive care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 457-473 [PMID: 12763507 DOI: 10.1016/S1521-6918(03)00021-0]
 - 23 Hirota M, Inoue K, Kimura Y, Mizumoto T, Kuwata K, Ohmuraya M, Ishiko T, Beppu T, Ogawa M. Non-occlusive mesenteric ischemia and its associated intestinal gangrene in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 316-322 [PMID: 12890994 DOI: 10.1159/000071770]
 - 24 Reid G, Gibson G, Sanders ME, Guarner F, Versalovic J. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 372: 112-113; author reply 114 [PMID: 18620940 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61024-7]
 - 25 Nazli A, Yang PC, Jury J, Howe K, Watson JL, Söderholm JD, Sherman PM, Perdue MH, McKay DM. Epithelia under metabolic stress perceive commensal bacteria as a threat. *Am J Pathol* 2004; 164: 947-957 [PMID: 14982848 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63182-3]
 - 26 Andersson RG. Probiotics in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2008; 95: 941-942 [PMID: 18618863 DOI: 10.1002/bjs.6292]

■同行评价

本文报道了急性胰腺炎治疗中使用益生菌制剂米雅, 不仅没有疗效, 而且还有提高肠出血坏死率的风险。虽然病例数较少, 但对相关研究具有重要的警示作用。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



青海地区以胃肠道症状为首发表现的获得性免疫缺陷综合征5例

马旭翔

■背景资料

艾滋病全称获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)潜伏期长, 初期症状不明显, 且其临床表现复杂多样, 其中30%-80%可表现为腹泻。容易误诊为消化系统疾病。

马旭翔, 青海大学附属医院消化科 青海省西宁市 810000
马旭翔, 主治医师, 主要从事胃炎消化内科的研究。
作者贡献分布: 本文由马旭翔独立完成。
通讯作者: 马旭翔, 主治医师, 810000, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院消化科. mxdoctor@126.com
电话: 0971-6162000
收稿日期: 2014-08-06 修回日期: 2014-09-18
接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-18

Clinical analysis of five cases of AIDS with gastrointestinal symptoms as first manifestation

Xu-Xiang Ma

Xu-Xiang Ma, Department of Gastroenterology, the Qinghai University Affiliated Hospital, Xi'ning 810000, Qinghai Province, China
Correspondence to: Xu-Xiang Ma, Attending physician, Department of Gastroenterology, the Qinghai University Affiliated Hospital, 29 Tongren Road, Xi'ning 810000, Qinghai Province, China. mxdoctor@126.com
Received: 2014-08-06 Revised: 2014-09-18
Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To summarize the characteristics of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) with gastrointestinal symptoms as first manifestation to improve the awareness of AIDS.

METHODS: The clinical manifestation and laboratory results (e.g., routine blood tests, gastroscopic, colonoscopic and fiberoptic laryngoscopic findings, fungal smear, liver function and HIV screening) of five cases of AIDS with gastrointestinal symptoms as first manifestations treated at our hospital from January 2012 to July 2012 were retrospectively analyzed.

RESULTS: The five patients were all male and had a history of wench. Among them, 2 cases were homosexual and 3 were heterosexual. All of them suffered from poor appetite, fatigue, gaunt appearance and so on. Two cases had combined fungal esophagitis, which was im-

proved by acid suppression, anti-infection, expectorant and nutritional support treatment, and one case had combined Crohn's disease, which was also improved after symptomatic treatment. All 5 cases of patients (including one case with chronic diarrhea and one case with drug induced cirrhosis) were all sent to the infectious hospital for further treatment.

CONCLUSION: The clinical features of AIDS with gastrointestinal symptoms as first manifestation are diverse, and the infection is caused mainly through sexual contact. Gastroscopy, colonoscopy and fiber laryngoscopy examinations should be carried on before the diagnosis, and HIV screening is necessary.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal symptoms; Acquired immunodeficiency syndrome; Qinghai Province

Ma XX. Clinical analysis of five cases of AIDS with gastrointestinal symptoms as first manifestation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 5018-5021 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5018.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5018>

摘要

目的: 探讨青海地区以胃肠道症状为首发表现的获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)患者临床特点, 提高对其认识及诊治水平。

方法: 回顾性分析青海大学附属医院消化科2012-01/2012-07收治的5例胃肠道症状突出的AIDS患者的临床表现, 并研究血常规、胃镜、肠镜、纤维喉镜、真菌涂片、肝功能、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)筛查等实验室检查结果。

结果: 5例患者均为男性, 均有冶游史, 其中2例为同性恋, 3例为异性恋。治疗前, 5例患者均出现纳差、乏力、身形消瘦等临床症状。其中

■同行评议者
邓鑫, 教授, 广西
瑞康医院

2例合并真菌性食道炎,经抑酸、抗感染、祛痰、营养支持治疗后患者症状有所好转;1例合并克罗恩病经积极对症治疗患者症状有所好转;1例合并慢性腹泻;1例合并药物性肝硬化。5例患者均转至传染病医院继续治疗。

结论:青海地区以胃肠道症状突出的AIDS的临床表现具有多样性,本组病例以不洁性接触感染为主,确诊前多人多次行胃镜、肠镜及纤维喉镜检查,有必要在上述检查前对被检查者进行HIV初筛普查。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 消化系症状;获得性免疫缺陷综合征;青海省

核心提示: 以胃肠道症状突出的获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome)的临床表现具有多样性,本组病例以不洁性接触感染为主,确诊前多人多次行胃镜、肠镜及纤维喉镜检查,有必要在上述检查前对被检查者进行人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus)初筛普查。

马旭翔. 青海地区以胃肠道症状为首表现的获得性免疫缺陷综合征5例. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 5018-5021
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5018.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.5018>

0 引言

艾滋病全称获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染引起的多种病症的总和。他通过使感染者发生免疫缺陷,而并发一系列机会感染、肿瘤等。AIDS临床表现复杂多样,可表现为消化、神经、呼吸及血液多个系统的症状,青海地区为高海拔地区及经济落后地区,随着改革开放,艾滋病即HIV等少见病逐渐增多,为加深对青海地区艾滋病的认识,现报告青海大学附属医院消化科2012-01/2012-07资料较完整的以胃肠道症状为首表现的5例艾滋病患者。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析青海大学附属医院消化科2012-01/2012-07诊治的5例胃肠道症状突出的HIV的临床表现,并研究血常规、胃镜、肠镜、纤维喉镜、真菌涂片、肝功能、HIV筛查等实验室检查结果。所有患者均为男性,年龄33-60

岁,均有冶游史,同性恋2例,患者因乏力、纳差、心慌、气短入院2例,腹泻伴消瘦入院3例。其中1例患者2012-01-30胃镜检查示“霉菌性食管炎、慢性萎缩性胃炎”;真菌涂片检查示“霉菌、假菌丝”,服用“氟康唑”等药物治疗,症状无改善,病情明显加重,体质量下降15-20 kg。1例患者在小桥医院行肠镜检查提示溃疡性结肠炎,住院期间出现肛门停止排气排便,全腹持续性胀痛,诊断为“急性阑尾炎,回盲部穿孔”,行急诊手术治疗,术后患者腹泻、便秘交替出现,1 mo前病情加重并出现黏液脓血便。1例在西宁市昆仑医院就诊,给予静点药物(具体用法用量不详)后效果不佳。既往史:既往有“癫痫”病史26年余,长期口服丙戊酸钠、卡马西平、苯巴比妥;既往有“肝硬化,食管胃底静脉曲张,慢性萎缩性胃炎”病史;1987年行“阑尾切除术”。1例在外静点相关药物3 d后症状无改善。

1.2 方法 询问患者有无消化系疾病及手术史;查体:观察患者的临床体征,包括精神状况,有无巩膜黄染,二便是否正常等;听诊:心率,有无肠鸣音及两肺干/湿性啰音。实验室检查:包括血常规检查白细胞(white blood cell, WBC)、红细胞(red blood cell, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板(platelet, PLT)计数及中性粒细胞百分比)、胃镜检查、腹部彩超(有无肝脾肿大)、肠镜检查、纤维喉镜检查、真菌涂片(是否阳性)、肝功能检查及HIV筛查等。

2 结果

5例患者均为男性,均有冶游史,其中2例为同性恋,3例为异性恋。治疗前,5例患者均出现纳差、乏力、身形消瘦等临床症状。其中2例合并真菌性食道炎,经抑酸、抗感染、祛痰、营养支持治疗后患者症状有所好转;1例合并克罗恩病经积极对症治疗患者症状有所好转;1例合并慢性腹泻;1例合并药物性肝硬化。5例患者均转至传染病医院继续治疗。5例患者神志清楚,4例精神欠佳,1例神尚可;所有患者巩膜无黄染;有1例患者左颈前可触及一黄豆大小、无压痛感的肿大淋巴结。5例患者初检HIV抗体均阳性,后经青海省疾病控制中心复查证实HIV Tb(+),诊断为AIDS。后经进一步确认为AIDS,并合并克罗恩病、慢性萎缩性胃炎、霉菌性食管炎等疾病。5例患者积极抑酸、抗感染、抗

■ 相关报道

Sanchez等通过对美国1992-2002年44778例AIDS腹泻患者进行研究,发现,细菌性腹泻的年平均发生率为7.2%。此外,多项研究指出,约有38.8%-62.7%腹泻的AIDS患者在粪便中找到寄生虫,其中尤以隐孢子虫和阿米巴居多。

■创新盘点

只要发现口腔、舌上布满白色斑片状物或患有真菌性食道炎,均有必要做人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)筛查。又因为5例患者均有不洁性接触史,因此性接触传染的几率非常大,而大部分患者对于冶游史闭口不谈,也是造成医生漏诊和误诊一方面。另外,临床医师加大对AIDS的警惕性也是尽早发现HIV感染的重要因素。

真菌、祛痰、营养支持治疗后患者症状有所好转,转传染病医院继续治疗。

3 讨论

1981-06美国疾病预防控制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)刊登了题为“肺囊虫肺炎-洛杉矶”的报告,自此HIV/AIDS首次进入人们的视线。30年来,不断有大量患者死于HIV/AIDS,据报道,全球每天约有15000例新增AIDS患者、8万例死亡^[1]。而近年来,在我国, AIDS发病率呈增高趋势,且感染范围逐渐由高危人群向普通人群扩散^[2]。

AIDS潜伏期可达2-10年,初期症状不明显,且其临床表现复杂多样,其中30%-80%可表现为腹泻^[3]。Sanchez等^[4]通过对美国1992-2002年间44778例AIDS腹泻患者进行研究,发现细菌性腹泻的年平均发生率为7.2%。此外,多项研究^[5-7]指出,约有38.8%-62.7%腹泻的AIDS患者在粪便中找到寄生虫,其中尤以隐孢子虫和阿米巴居多。由于可涉及全身各个系统,因此常被误诊为其他疾病,尤其是消化系统疾病。这主要是因为约有3/4以上的AIDS患者会出现消化系的病变,他涉及胃肠道的各个部分(包括肝胆胰),并且多数会出现一个或多个的明显症状。近年来,随着消化内镜在我国各大医院广泛应用,以消化系症状为首表现的AIDS的报道日趋增多。其中,王建刚等^[8]指出; HIV病毒易侵犯消化系,患者多有吞咽困难、消瘦、腹泻等临床表现,通过胃镜检查常可发现患者伴有霉菌感染,从而引起胃炎表现。苏燕波等^[9]通过对38例AIDS患者的消化系表现进行分析得出; AIDS临床表现多样,相关消化系统疾病中以胃肠道及食管病变发生率最高,占71.1%,其次是肝胆病变,占63.2%,临床表现主要为腹泻、肝脾肿大等,并常伴随消瘦、发热等表现。王贞彪等^[10]通过对26例AIDS患者的结肠黏膜病变特征进行分析发现,所有患者中, 19例表现为发热症状,最高体温可达39.5℃; 7例表现为腹泻腹痛,且多伴有不同程度的里急后重及黏液便等; 20例患者出现不同程度的口腔溃疡、吞咽困难等症状; 18例表现为大便潜血阳性; 15例表现为脓血便。另外,结肠镜检查发现22例患者有不同程度结肠黏膜病变,其中11例被诊断为慢性结肠炎, 10例为结肠溃疡, 1例为回盲部恶性淋巴瘤; 其中病变波及直肠者腹泻症状最为严重。

本研究中的5例AIDS患者,其中在确诊前行

胃镜检查及组织活检的有3例,行结肠镜检查及组织活检的有2例,行纤维喉镜检查的有1例。需要注意的是,上述检查均会引起HIV/AIDS医源性感染,因此,在消化内镜及纤维喉镜检查前对被患者进行HIV筛查是非常必要的。通过检查, 5例AIDS患者中,有2例合并真菌性食道炎,经抑酸、抗感染、祛痰、营养支持治疗后患者症状有所好转; 1例合并克罗恩病经积极对症治疗患者症状有所好转; 1例合并慢性腹泻, 1例合并肝硬化,所有患者在确诊AIDS后均被送往传染病医院继续治疗。由于85%以上的HIV/AIDS患者可并发念珠菌病^[11-15],因此,我们认为,只要发现口腔、舌上布满白色斑片状物或患有真菌性食道炎,均有必要做HIV筛查。又因为5例患者均有不洁性接触史,因此性接触传染的几率非常大,而大部分患者对于冶游史闭口不谈,也是造成医生漏诊和误诊一方面。另外,临床医师加大对AIDS的警惕性也是尽早发现HIV感染的重要因素。

4 参考文献

- 1 涂银萍, 张泰昌. 艾滋病的消化系统表现. 国外医学消化系疾病分册 2005; 25: 247-250
- 2 汪宁. 我国艾滋病预防控制的形势与面临的挑战. 中华预防医学杂志 2004; 38: 291-293
- 3 Attili SV, Gulati AK, Singh VP, Varma DV, Rai M, Sundar S. Diarrhea, CD4 counts and enteric infections in a hospital - based cohort of HIV-infected patients around Varanasi, India. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 39 [PMID: 16509972]
- 4 Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, Juhasz M, Mintz E, Dworkin MS, Jones JL. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1621-1627 [PMID: 16267735]
- 5 Rossit AR, de Almeida MT, Nogueira CA, da Costa Oliveira JG, Barbosa DM, Moscardini AC, Mascarenhas JD, Gabbay YB, Marques FR, Cardoso LV, Cavasini CE, Machado RL. Bacterial, yeast, parasitic, and viral enteropathogens in HIV-infected children from São Paulo State, Southeastern Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 59-66 [PMID: 17178297]
- 6 Ramakrishnan K, Shenbagarathai R, Uma A, Kavitha K, Rajendran R, Thirumalaikolundusubramanian P. Prevalence of intestinal parasitic infestation in HIV/AIDS patients with diarrhea in Madurai City, South India. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60: 209-210 [PMID: 17642535]
- 7 Dwivedi KK, Prasad G, Saini S, Mahajan S, Lal S, Baveja UK. Enteric opportunistic parasites among HIV infected individuals: associated risk factors and immune status. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60: 76-81 [PMID: 17515636]
- 8 王建刚, 高明, 刘海. 乌干达23例艾滋病患者以消化道症状为主的胃镜特点分析. 中国现代医生 2008; 46: 76
- 9 苏燕波, 陈远能. 38例艾滋病患者消化系统表现的临床分析. 内科 2009; 4: 30-32

- 10 王贞彪, 孙承民. 获得性免疫缺陷综合征患者临床及结肠黏膜病变特征的研究. 临床荟萃 2010; 15: 1480-1483
- 11 Chong VH, Lim CC. Human immunodeficiency virus and endoscopy: Experience of a general hospital in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 722-726 [PMID: 15853985]
- 12 Mönkemüller KE, Call SA, Lazenby AJ, Wilcox CM. Declining prevalence of opportunistic gastrointestinal disease in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 457-462 [PMID: 10685750]
- 13 范东梅. 太原市医疗卫生机构及医务人员艾滋病诊断能力现状研究. 太原: 山西医科大学, 2009: 2-38
- 14 庄严. 中国人群HIV-1特异性CD8⁺T细胞应答免疫优势表位的筛选鉴定. 西安: 第四军医大学, 2009: 1-45
- 15 翟嵩. HIV-1特异性优势肽段CTL应答及HIV-1特异性Th细胞应答研究. 西安: 第四军医大学, 2008: 56-75

■同行评价

本研究临床资料宝贵, 实用性强, 值得报道.

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



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

• 消息 •

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。

新型护理措施对溃疡性结肠炎患者治疗后发生感染的预防作用

张占红, 毛泽峰, 胡春艳

■背景资料

糖皮质激素在溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 治疗中已经有较多的报道, 且认为是治疗该病的有效方法之一, 但是治疗的过程中很容易并发感染, 从而使得整体治疗效果大大降低。因此, 治疗中加强针对性的护理是护理人员关注的重点。

张占红, 胡春艳, 青海省中医院脾胃病科 青海省西宁市 810000

毛泽峰, 青海省中医院外一科 青海省西宁市 810000

张占红, 主管护师, 主要从事脾胃病护理的研究。

作者贡献分布: 此文主要由张占红完成; 研究过程由张占红、毛泽峰及胡春艳操作完成; 数据分析由毛泽峰与胡春艳完成; 本文文写作由张占红完成。

通讯作者: 张占红, 主管护师, 810000, 青海省西宁市城东区七一路338号, 青海省中医院脾胃病科. 504070085@qq.com
电话: 0971-8456222

收稿日期: 2014-08-03 修回日期: 2014-09-14

接受日期: 2014-10-02 在线出版日期: 2014-11-18

New care measures for prevention of post-treatment infections in patients with ulcerative colitis

Zhan-Hong Zhang, Ze-Feng Mao, Chun-Yan Hu

Zhan-Hong Zhang, Chun-Yan Hu, Department of Spleen and Stomach Diseases, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining 810000, Qinghai Province, China

Ze-Feng Mao, Department of Surgery, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining 810000, Qinghai Province, China

Correspondence to: Zhan-Hong Zhang, Nurse-in-Charge, Department of Spleen and Stomach Diseases, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, 338 Qiyi Road, Chengzhong District, Xining 810000, Qinghai Province, China. 504070085@qq.com

Received: 2014-08-03 Revised: 2014-09-14

Accepted: 2014-10-02 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical care methods for prevention of infections after corticosteroid therapy in patients with ulcerative colitis (UC).

METHODS: Seventy patients with infections after glucocorticoid treatment for UC treated from April 2011 to April 2013 were included in the study, and they were randomly divided into either a conventional nursing group ($n = 28$) or a new nursing group ($n = 42$). Clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS: The total effective rate was signifi-

cantly higher in the new nursing group than in the conventional nursing group ($90.5\% \text{ vs } 50.0\%$, $P < 0.05$). The care satisfaction score, self-rating anxiety scale (SAS) score and self-rating depression scale (SDS) score were significantly better in the new nursing group than in the conventional nursing group ($92.4 \pm 3.5 \text{ vs } 70.5 \pm 3.8$, $27.3 \pm 3.4 \text{ vs } 33.1 \pm 3.5$, $28.1 \pm 3.2 \text{ vs } 33.7 \pm 3.1$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: New nursing care is feasible in the prevention of infections after glucocorticoid therapy for UC, with better infection control, patient satisfaction, and bad mood improvement.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Glucocorticoids; Infection; Nursing

Zhang ZH, Mao ZF, Hu CY. New care measures for prevention of post-treatment infections in patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 5022-5025 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5022.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5022>

摘要

目的: 探讨溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 经糖皮质激素治疗后并发感染的临床护理方法及效果。

方法: 选取青海省中医院2011-04/2013-04期间UC经糖皮质激素治疗后70例感染患者为研究对象, 将其依据双盲法分为常规组与研究组, 常规组28例实施常规的护理, 研究组42例实施新型护理, 观察两组的护理情况。

结果: 研究组总有效率为90.5% vs 常规组的50.0% ($P < 0.05$); 护理后研究组 vs 常规组临床护理满意度评分和焦虑自评量表 (self-rating anxiety scale, SAS) 评分以及抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS) 评分 ($92.4 \pm 3.5 \text{ vs } 70.5 \pm 3.8$, $27.3 \pm 3.4 \text{ vs } 33.1 \pm 3.5$, $28.1 \pm 3.2 \text{ vs } 33.7 \pm 3.1$, $P < 0.05$)。

■同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

3.2 vs 33.7±3.1), 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论: 临床上在UC经糖皮质激素治疗后并发感染的临床护理过程中实施新型护理是可行的, 可较好地控制感染, 并且有助于提高患者的临床护理满意度, 改善不良情绪.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 溃疡性结肠炎; 糖皮质激素; 感染; 护理方法

核心提示: 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)经糖皮质激素治疗后并发感染的临床护理过程中实施新型护理是可行的, 可较好地控制感染, 并且提高了患者的临床护理满意度. 同时, 能够有效地改善不良情绪.

张占红, 毛泽峰, 胡春艳. 新型护理措施对溃疡性结肠炎患者治疗后发生感染的预防作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 5022-5025 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5022>. asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.5022>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是临床中常见疾病, 在临床中具有较高的发病率, 临床中常常采取药物进行治疗, 常见的药物为糖皮质激素, 并且具有较好的治疗效果^[1]. 但是长期的药物治疗很容易并发感染, 影响整体治疗效果, 加强针对性的护理是很有必要的^[2,3]. 因此, 本研究中重点探讨UC经糖皮质激素治疗后并发感染的临床护理方法及应用效果.

1 材料和方法

1.1 材料 主要选取2011-04/2013-04青海省中医院70例糖皮质激素治疗溃疡型结肠炎后并发感染患者为临床研究对象, 年龄为25-49岁, 平均年龄36.7岁±6.4岁; 男36例, 女34例, 男女比例为18:17. 然后依据双盲法将其分成2组, 分别为研究组(42例)和常规组(28例), 两组患者的男女比例、年龄组成等基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 护理: 常规组患者主要是给予常规护理, 定时的监测患者的血压, 测定体温, 并且对感染皮肤进行常规的换药处理, 且其他的护理均是依据医嘱进行^[4]. 研究组患者主要是采取新型护理, 患者均为单人房, 且配备齐全. 护理的过程中采取的是1对1的模式进行实施, 并且需要动态的观察其体温和血压以及脉搏与呼吸等

指标, 并且询问患者的感觉, 一旦出现有任何的不适应, 应及时的报告医师进行处理. 同时, 对于感染的皮肤需要给予碘伏治疗, 1次/d, 做好包扎处理. 另外, 整个护理的过程中应加强患者的心理护理, 注重与患者的沟通, 了解患者的心理需求, 进一步消除其疑虑, 使其能够积极的配合治疗. 护理人员应叮嘱患者的饮食, 加强营养的摄入, 使其能够具有较好的体质. 鼓励患者积极的下床活动, 加强适当的锻炼, 促进其身体的恢复^[5].

1.2.2 观察指标: (1)临床效果; (2)临床护理满意; (3)不良情绪变化.

1.2.3 效果评定标准: 主要依据患者的临床症状与体征改善情况进行评估^[6], 将其分为3个等级: (1)显效: 护理后患者的便血、腹泻、腹痛等临床症状消失, 且感染病灶也消失, 体温与心率均达到正常水平, C反应蛋白(C reactive protein, CRP)检查<10 mg/L, 未见病原菌; (2)有效: 护理后上述的临床症状明显缓解, 感染病灶也逐渐消失, 体温与心率均达到正常水平, CRP检查<10 mg/L, 未见病原菌; (3)无效: 护理后患者的上述临床症状与体征均无任何的改善, 甚至恶化. 临床治疗有效率 = 显效%+有效%. 满意度评定. 主要依据自制满意度调查表进行评估, 分值为0-100分, 分值越高表示满意度越高^[7]. 不良情绪评定. 包括抑郁与焦虑两种评分, 均依据焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)以及抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评估, 分数越高则表示患者焦虑与抑郁状况越严重^[8].

统计学处理 采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取 t 进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床疗效观察 研究组临床总有效率为90.5%, 明显的高于常规组的50.0%, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 护理前后护理满意度、不良情绪变化 护理前研究组与常规组临床护理满意度评分和SAS评分以及SDS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$); 护理后研究组改善程度优于常规组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2).

3 讨论

UC在内科中属于常见疾病, 其病程相对比较长,

■研究前沿

本研究中重点探讨UC经糖皮质激素治疗后并发感染的临床护理方法及临床应用效果, 并采取前瞻性的方法进行分析, 从而进一步了解新型护理方法的可行性与优越性.

■相关报道

临床中对于UC经糖皮质激素治疗后并发感染的护理已经有相关的报道, 主要是加强一些列的对症支持与心理沟通, 其护理方法在改善患者满意度方便并不明显.

■应用要点

本研究重点分析了新型护理的优越性,以后UC经糖皮质激素中实施新型护理的可行的,对降低治疗中并发症感染具有重要的指导作用。

表 1 研究组与常规组的临床总有效率观察 $n(\%)$

分组	n	显效	有效	无效	总有效率
研究组	42	14(33.3)	24(57.2)	4(9.5)	38(90.5)
常规组	28	3(10.7)	11(39.3)	14(50.0)	14(50.0)
χ^2 值					11.642
P 值					<0.05

表 2 护理前后研究组与常规组临床护理满意度评分和SAS评分以及SDS评分比较观察 (mean \pm SD, 分)

分组	时间	护理满意度	SDS	SAS
研究组	护理前	56.3 \pm 5.6	55.5 \pm 4.5	53.2 \pm 4.3
	护理后	92.4 \pm 3.5	27.3 \pm 3.4 ^a	28.1 \pm 3.2 ^a
常规组	护理前	57.2 \pm 5.8	56.7 \pm 4.1	53.8 \pm 4.4
	护理后	70.5 \pm 3.8 ^c	33.1 \pm 3.5 ^{ac}	33.7 \pm 3.1 ^{ac}

^a P <0.05 vs 护理前; ^c P <0.05 vs 研究组. SDS: 抑郁自评量表; SAS: 焦虑自评量表。

且患者伴有反复性的发作,对患者的影响较大,临床中常常采取激素类药物进行控制,但是长期的治疗很容易导致相关感染,尽早的控制感染对其预后具有重要的作用^[9,10]。患者在住院治疗期间医院的环境也会增加感染的几率,因此加强针对性的护理是很有必要的^[11]。

临床护理过程中,传统的临床护理方法已经越来越满足不了患者的需求,如何更好的提高患者的临床护理质量成为医护人员关注的重点。随着护理模式的不断改变和医疗水平的提高,新型的护理方法得到临床中应用,主要是从患者的住院环境和护理方式以及监管的力度与心理护理等方面进行施护,从而满足患者的需求,提高其临床护理服务质量^[12,13]。经过此次的临床研究分析,临床中对于糖皮质激素治疗UC后并发感染的患者实施新型的护理方法是可行的,能够较好的提高临床治疗效果。同时,对改善患者的不良情绪和提高临床护理满意度方面具有明显的优势。主要是由于新型的护理方法贯彻的思路明确,从不同的角度考虑,并制定针对性的护理措施,从而更直接的满足临床需求^[14]。同时,护理的过程中强度了对患者的心理护理,及时的消除患者的疑虑和焦虑,大大改善其不良情绪,使其能够积极的配合。另外,本组的数据也显示,研究组总有效率为90.5%,明显的高于常规组的50.0%,且差异有统计学意义(P <0.05);护理后研究组与常规组临床护理满意度评分和SAS评分以及SDS评分比较差异有统

计学意义(P <0.05)。由此分析,新型的护理方法在改善UC经糖皮质激素治疗后并发感染具有较好的应用效果。这种护理方法系统性强,其操作也具有针对性,临床应用效果明显^[15]。

总之,UC经糖皮质激素治疗后并发感染的临床护理过程中实施新型护理是可行的,可较好地控制感染,并且提高了患者的临床护理满意度。同时,能够有效地改善不良情绪,值得在临床中应用和推广。

4 参考文献

- 1 张正萱, 时冬梅, 王育林. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期继发肺部真菌感染的原因分析与护理. 护理实践与研究 2008; 5: 70-72
- 2 刘海银, 魏会玉, 杨保华. 溃疡性结肠炎的用药护理及健康指导. 中国民间疗法 2013; 21: 71-72
- 3 刘玉莲. 62例溃疡性结肠炎病人行保留灌肠治疗的护理. 全科护理 2012; 10: 625
- 4 赵建平, 周戈会, 张惠兰, 陈知水, 曾凡军, 明长生. 糖皮质激素治疗肾移植术后巨细胞病毒肺炎. 中华器官移植杂志 2007; 28: 678-680
- 5 王海芹. 溃疡性结肠炎合并重度营养不良贫血及肛周感染1例的护理. 中国美容医学 2011; 20: 232
- 6 Ramacciotti K, Valobra A. [The professionalization of nursing in Argentina: political and institutional disputes during Peronism]. *Asclepio* 2010; 62: 353-374 [PMID: 21299026]
- 7 周静怡, 弓玉红, 黄会芳. 103例溃疡性结肠炎病人的护理. 全科护理 2011; 9: 1253-1255
- 8 王茜. 健康教育在溃疡性结肠炎患者护理干预中的作用分析. 实用临床医药杂志 2011; 15: 55-56
- 9 李鹏, 冯兵. 药物保留灌肠治疗溃疡性结肠炎64例的护理. 中国误诊学杂志 2012; 12: 2232
- 10 陆丽叶. 溃疡性结肠炎的灌肠护理. 医学信息(下旬刊) 2011; 24: 228
- 11 Linch GF, Ribeiro AC, Guido Lde A. [Graduate program in nursing at the Federal University of Santa

■名词解释

糖皮质激素: 又名“肾上腺皮质激素”, 是由肾上腺皮质分泌的一类甾体激素, 也可由化学方法人工合成; 不良情绪: 指一个人对客观刺激进行反映之后所产生的过度体验。焦虑、紧张、愤怒、沮丧、悲伤、痛苦、难过、不快、忧郁等情绪均属于不良情绪。

- Maria: trajectory and results]. *Rev Gaucha Enferm* 2013; 34: 147-154 [PMID: 23781736]
- 12 刘奕. 康复新液保留灌肠治疗溃疡性结肠炎32例的观察与护理. *中国药业* 2013; 22: 106-106
- 13 吴俊霞. 15例重度溃疡性结肠炎的护理分析. *中国美容医学* 2010; 19: 21
- 14 万正兰, 谢蓉芝. 药物保留灌肠治疗溃疡性结肠炎患者的护理. *实用护理杂志* 2012; 28: 25-26
- 15 苑爱玲, 王卫南. 溃疡性结肠炎的护理体会. *中国当代医药* 2009; 16: 97-98

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



■同行评价

本研究从实际的角度出发, 探讨新型护理的优越性, 对以后预防UC经糖皮质激素治疗后并发感染具有重要的指导意义. 同时, 观察指标新颖, 统计学方法正确.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内30个省、市、自治区、特别行政区的483位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

消化内科患者合并休克回顾性分析105例

马佩炯, 李文芳, 郭晓玲

■背景资料

休克是多种疾病伴发的一种危重临床综合征, 临床消化内科患者中出现休克也不少见, 休克发生后致死率高, 通过回顾分析科室近阶段收治的急性疾病中伴发的休克病例, 提出临床有益建议, 旨在提高消化内科危重患者救治能力。

马佩炯, 李文芳, 郭晓玲, 汕头市第二人民医院消化内科 广东省汕头市 515011

马佩炯, 副主任医师, 主要从事消化系急性感染、出血等危重症急救的研究。

作者贡献分布: 文献检索、资料分析和论文撰写由马佩炯完成; 郭晓玲负责资料收集; 指导及审校由李文芳完成。

通讯作者: 马佩炯, 副主任医师, 515011, 广东省汕头市金平区外马路28号, 汕头市第二人民医院消化内科。

mapeijiong@tom.com

电话: 0754-88412972

收稿日期: 2014-08-11 修回日期: 2014-09-18

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-18

Gastroenterology patients with shock: An analysis of 105 cases

Pei-Jiong Ma, Wen-Fang Li, Xiao-Ling Guo

Pei-Jiong Ma, Wen-Fang Li, Xiao-Ling Guo, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Shantou, Shantou 515011, Guangdong Province, China

Correspondence to: Pei-Jiong Ma, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Shantou, 28 Waima Road, Jinping District, Shantou 515011, Guangdong Province, China. mapeijiong@tom.com

Received: 2014-08-11 Revised: 2014-09-18

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical characteristics, treatment and prognosis of gastroenterology patients with shock.

METHODS: Clinical data for 105 gastroenterology patients with shock treated at our department from January 2013 to June 2014 were analyzed retrospectively.

RESULTS: The incidence of shock was 9.090% (11/121) in patients with acute pancreatitis, 8.957% (61/681) in patients with digestive tract hemorrhage, 6.081% (9/148) in patients with shock, and 3.675% (24/653) in patients with acute cholecystitis or cholangitis. There was a significant difference in the incidence of shock among the above four groups of patients ($\chi^2 = 16.5928$, $P < 0.05$). Of the 105 shock patients, 52 (49.52%) were referred and 12 (11.43%) died. Of 32 cases with infectious shock, 28 (87.50%)

were referred and 5 (15.63%) died. Of 65 cases with shock due to severe blood loss, 18 (27.69%) were referred and 6 (9.23%) died. Of 6 cases with cardiac shock, all (100%) were referred and 1 (16.67%) died. Of two cases with anaphylactic shock, no referral or death occurred. The rates of referral and death were statistically significant among different groups ($\chi^2 = 38.9325$, $P < 0.05$; $\chi^2 = 106.2876$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Acute infectious, hemorrhagic disease is the most important primary disease combined with shock. Cardiogenic shock is associated with the highest mortality, followed by septic shock, hypovolemic shock and anaphylactic shock. Timely rescue is successful in the majority of cases. Strengthened care of critically ill patients, early diagnosis and treatment, and multidisciplinary collaboration can improve the rescue success rate and reduce mortality.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroenterology; Acute infection; Hemorrhagic disease; Shock; Severe; mortality; Multidisciplinary collaboration

Ma PJ, Li WF, Guo XL. Gastroenterology patients with shock: An analysis of 105 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 5026-5029 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5026.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5026>

摘要

目的: 探讨消化内科患者合并休克的特点及治疗、预后。

方法: 回顾性分析2013-01/2014-06汕头市第二人民医院消化内科105例休克患者临床资料。

结果: 急性胰腺炎121例, 合并休克11例, 发病率9.090%; 消化系出血681例, 合并休克61例, 发病率8.957%; 急性胃肠炎148例, 合并休克9例, 发病率6.081%; 急性胆囊炎、胆管炎653例, 合并休克24例, 发病率3.675%。四者比较有统计学差异($\chi^2 = 16.5928$, $P < 0.05$)。105例患

■同行评议者

李勇, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属市中医院消化科

者转科52例(49.52%), 死亡12例(11.43%)。其中: 感染性休克32例, 转科28例(87.50%), 死亡5例(15.63%); 低血容量性休克65例, 转科18例(27.69%), 死亡6例(9.23%); 心源性休克6例, 转科6例(100%), 死亡1例(16.67%); 过敏性休克2例, 转科及死亡均为0。四者转科比较有统计学差异($\chi^2 = 38.9325, P < 0.05$); 死亡率比较有统计学差异($\chi^2 = 106.2876, P < 0.05$)。

结论: 急性感染性、出血性疾病是消化内科患者合并休克最重要的原发病; 心源性休克的死亡率最高, 感染性休克次之, 然后是低血容量性休克, 过敏性休克及时抢救大多获得成功。加强危重患者监护, 早诊断, 早治疗, 多学科联合协作, 才能提高抢救成功率、减少死亡率。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 消化内科; 急性感染; 出血性疾病; 休克; 重症; 死亡率; 多学科协作

核心提示: 急性感染、出血性疾病是消化内科患者合并休克最常见原因, 低血容量性休克、感染性休克最多见, 心源性休克死亡率最高, 应提高警惕, 预防在先, 加强多学科协作, 减少死亡率, 提高医护人员风险意识, 抢救流程设置, 早发现, 早抢救是过敏性休克抢救成功的关键。

马佩炯, 李文芳, 郭晓玲. 消化内科患者合并休克回顾性分析105例. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 5026-5029 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5026.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.5026>

0 引言

休克是一种复杂的临床综合征, 患者主要临床表现是血压下降、面色苍白、皮肤冰冷、脉搏频弱、尿量减少和神志淡漠等。他是机体受到各种有害因子侵袭时所发生的以组织有效血流量急剧降低为特征, 并从而导致各重要器官机能代谢紊乱和结构损害的复杂的全身性病理过程^[1]。是临床常见危重病, 其诊断、监护、治疗涉及内科、外科、重症医学科(intensive care unit, ICU)等多个学科。本文通过回顾分析消化内科近阶段收治的急性疾病中伴发的休克病例, 旨在提高消化内科危重病的临床诊疗水平。

1 材料和方法

1.1 材料 2013-01/2014-06汕头市第二人民医院消化内科经临床+理化检查确诊合并休克患者105例(包括转科患者外科、ICU资料)。男63例,

女42例, 年龄23-86岁, 平均年龄54.7岁±18岁。

1.2 方法 105例患者均检查血常规、凝血功能(D-二聚体)、血液生化、降钙素原、N-末端脑钠肽前体、血气分析、心电图、胸片。微生物检测、胃肠镜、彩超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)按需进行。按原发病、休克类型分别统计, 并与同期收治原发病总数进行比较, 计算发病率及转科、死亡率等。

统计学处理 采用SPSS13.0统计学软件进行分析, 正态分布且方差齐的计量资料以mean±SD表示, 比较采用t检验。计算样本率及标准误, 推断总体率95%可信区间, 多个样本率的比较采用 χ^2 或校正 χ^2 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 原发病及合并休克情况 2013-01/2014-06消化内科收治急性胰腺炎, 消化系出血, 急性胃肠炎, 急性胆囊炎、胆管炎共1603例, 休克105例, 发病率 6.55%。具体如下: 急性胰腺炎121例, 合并休克11例, 发病率9.090%; 上消化道出血483例+下消化道出血198例, 合并休克61例, 发病率8.957%; 急性胃肠炎148例, 合并休克9例, 发病率6.081%; 急性胆囊炎、胆管炎653例, 合并休克24例, 发病率3.675%。四者比较有统计学差异($\chi^2 = 16.5928, P < 0.05$)(表1)。105例休克患者中, 低血容量性休克65例(61.90%); 感染性休克32例(30.48%); 心源性休克6例(5.71%); 过敏性休克2例(1.91%)。

2.2 治疗与预后情况 急性胰腺炎合并休克11例, 转科(外科、ICU)10例(90.91%), 死亡3例(27.27%); 消化系出血合并休克61例, 转科(外科、ICU)21例(34.43%), 死亡7例(11.48%); 急性胃肠炎合并休克9例, 全部内科抢救成功; 急性胆囊炎、胆管炎合并休克24例, 转科(外科、ICU)19例(79.17%), 死亡2例(8.333%)。

105例休克患者转科52例(49.52%), 死亡12例(11.43%)。其中: 感染性休克32例, 转科28例(87.50%), 死亡5例(15.63%); 低血容量性休克65例, 转科18例(27.69%), 死亡6例(9.23%); 心源性休克6例, 转科6例(100%), 死亡1例(16.67%); 过敏性休克2例, 转科及死亡均为0例。四者转科比较有统计学差异($\chi^2 = 38.9325, P < 0.05$); 死亡率比较有统计学差异($\chi^2 = 106.2876, P < 0.05$)(表2)。

■研发前沿

检验方面: 动态检测降钙素原、N-末端脑钠肽前体等新检查项目大大提高休克早发现, 早诊断水平; 治疗方面: 早期集束化治疗、液体复苏的不同观点, 内镜下止血治疗, 先入式诊断与救治, 多学科协作大大提高了休克抢救成功率。

■相关报道

感染性休克与低血容量性休克是发生于消化内科患者最常见休克类型。感染性休克的诊治进展, D-二聚体水平可能关系到感染性休克患者的预后, 免疫治疗的重要性, 多种内镜下止血方法的报道为休克的诊断、治疗提供重要的临床价值。

■创新盘点

本文通过对消化内科患者合并休克发病率、休克类型、转科、死亡率分类总结,给同行提供有益的参考价值,有助于在临床工作中,提高警惕,积极治疗原发病,倡导多学科协作,提高抢救成功率。

表 1 原发病及合并休克情况 (*n*)

原发病	<i>n</i>	低血容量性休克	感染性休克	心源性休克	过敏性休克
急性胰腺炎	121	1	9	1	0
消化系出血	681	58	0	3	0
急性胃肠炎	148	6	0	2	1
急性胆囊炎、胆管炎	653	0	23	0	1

表 2 休克类型及转归、预后情况 (*n*)

类型	<i>n</i>	转科	好转	死亡
感染性休克	32	28	27	5
低血容量性休克	65	18	59	6
心源性休克	6	6	5	1
过敏性休克	2	0	2	0

3 讨论

现代医疗技术水平的发展、提高,一方面专科技术水平越来越高,另一方面又提倡多学科协助,其共同的目标都是为了提高医疗质量。消化内科疾病包括消化道、消化腺体多个器官病变,病种多,病情变化复杂,临床上合并休克的病例并不少见,休克发生后致死率高。本组表明不同原发病休克发病率并不相同,其中急性胰腺炎发病率(9.090%)最高;其次为消化系出血(8.957%),急性胃肠炎(6.081%);急性胆囊炎、胆管炎(3.675%)最低。以上结果基本与消化内科临床特点符合,急性胰腺炎病情变化复杂,重症胰腺炎特别是合并休克患者病死率高,应引起高度重视,加强危重患者监护、救治^[2]。而大多数合并休克的肝胆道感染患者在门、急诊就诊时第一时间入住外科、ICU可能是本组急性胆囊炎、胆管炎休克发病率最低原因。

105例休克患者,低血容量性休克(61.90%)是消化内科最多出现休克类型,感染性休克(30.48%)次之,然后是心源性休克(5.71%),过敏性休克(1.91%)最少见,亦与消化内科病种、特点相符合。应特别注意心源性休克及过敏性休克,发病率虽不高,但病程凶险,抢救必须争分夺秒。

感染性休克是指由微生物及其毒素等产物所引起的全身炎症反应综合征伴休克。微生物的毒力和数量以及机体的内环境与应答是决定感染性休克发生发展的重要因素,在美国,严重感染是第10位的致死原因,每小时有25人死于严重感染或感染性休克,严重病例的病死率仍

高达30%-70%^[3]。D-二聚体水平变化;动态检测降钙素原检测对感染性休克早期诊断、疗效及预后判断均有一定意义^[4,5],N-型末端脑钠肽对感染性休克患者早期容量复苏及预后有重要意义均已得到研究证实^[6]。本组32例,原发病急性胰腺炎(9例)、急性胆囊、胆管炎(23例),转外科治疗、死亡率均最高。加强危重患者监护,预防在先,确诊休克后合理抗感染治疗和器官功能支持,早期集束化治疗,外科、ICU多学科协作,大大提高治疗成功率。有外科急诊手术指征的通常在积极抗感染、休克的同时进行,术后在ICU病房监护治疗,同时重视免疫调节治疗^[7]。即使如此本组仍有5例无手术机会或手术后出现多脏器功能衰竭死亡,高龄,有心、肺、肝、肾疾病是其中不可忽视的高危因素。

低血容量性休克是消化内科最常见的休克。包括出血性病因[上(下)消化系出血58例],非出血性病因(急性胃肠炎6例),1例重症胰腺炎因呕血、体液丢失合并休克。原发病尤其是出血或体液丢失现象的证实,对休克病因的诊断十分重要。研究表明急性低血容量性休克初期复苏液体对预后相当重要,晶体胶体联合应用较单独应用晶体可降低患者的病死率^[8]。本组急性胃肠炎合并休克确诊后应立即予迅速扩容治疗,并纠正电解质紊乱及酸碱失衡,结合抗炎、止泻对症治疗病情能够很快得到控制。确定失血性休克后应迅速建立静脉通道,第一时间输晶体溶液、输血等胶体溶液扩容,纠正休克。急诊(床边)胃、肠镜检查,血管造影检查可以一边抗休克治疗一边进行,确诊出血病灶是治疗的关键。内镜技术的提高大大减少消化系出血患者转科手术概率,同时也降低死亡率。活动性出血病灶内镜下可以进行(1)局部注射;(2)热凝止血;(3)机械止血达到止血的目的,往往起到立竿见影的效果^[9,10],此外休克、内镜下活动性出血是内镜下止血治疗再出血的独立危险因素^[11],应仔细评估,必要多次内镜止血治疗。小肠出血因解剖位置的特殊性,诊断较为困难,本组1例老年女性,反复出现消化系大出血合并出血性休克,最后经外科剖腹探查确诊小肠平滑肌瘤,手术切除病灶后治愈。本组死亡6例均为无法控制的食管静脉曲张破裂大出血,因来不及止血处理或呕吐物引起窒息死亡。

消化患者可合并心源性休克,常见继发于急性心肌梗死或致死性快速型室性心律失常是最常见原因。可能机制为^[12]:(1)年龄;(2)血管壁病

■应用要点

动态检测降钙素原、N-末端脑钠肽前体在感染性休克早发现、早诊断的价值。限制性液体复苏在抢救低血容量性休克中的应用,内镜新技术治疗胃肠道活动性出血的价值。消化内科患者合并心源性休克的原因、防范及治疗措施。过敏性休克早发现,早治疗,医护协作重要性。

变; (3)血流动力学及血液成分改变; (4)上消化道大出血后, 因血压迅速下降, 反应性引起血中儿茶酚胺浓度升高, 引起周围小血管收缩, 甚至血管痉挛; (5)不恰当的治疗措施: 没有及时补足血容量; 部分患者大量使用止血药, 尤其抗纤维蛋白溶解药物; (6)体液丢失, 电解质紊乱、酸碱失衡。本组6例心源性休克4例为合并急性心肌梗死, 2例为急性胃肠炎合并电解质紊乱, 出现严重快速性室性心律失常所致。心源性休克病死率高达50%-80%, 早期心电图, 心肌酶动态变化, 肌钙蛋白定量检查是诊断有利证据, 补充血容量、纠正电解质紊乱及酸碱失衡, 少用止血药物能够起到一定的作用, 心内科、ICU多学科协作是治疗的关键, 本组死亡1例。

过敏性休克是抗菌素致药源性死亡主要原因。本组2例均为应用“头孢类”抗菌素引起。应预防为主, 确诊病例必须当机立断, 误诊、漏诊为抢救失败的重要原因, 先入式诊断和救治流程的设置可提高患者抢救成功率^[13]。应立即停用可疑药物, 取得护理人员的积极配合, 给予“肾上腺素、甲泼尼龙”等治疗^[14,15]。本组2例均抢救成功。

总之, 休克是多种疾病伴发的一种危重临床综合征, 临床消化内科患者中出现休克也不少见, 休克发生后致死率高, 只有在积极治疗原发病基础上, 加强危重患者监护, 早诊断, 早治疗, 多学科联合协作, 才能提高抢救成功率、减少死亡率。

4 参考文献

- 1 刘际华. 休克的临床表现和治疗体会. 世界最新医学信息文摘(电子版) 2013; 12: 107-108
- 2 陆肖娴. 早期集束化治疗在感染性休克中应用的临床观察. 中外医学研究 2010; 8: 8-10
- 3 黄英姿, 潘纯, 杨毅. 严重感染/感染性休克诊治进展. 中华急诊医学杂志 2013; 22: 446-448
- 4 刘启茂. 感染性休克患者D-二聚体水平的变化与弥散性血管内凝血(DIC)的关系. 中国医师进修杂志 2014; 37: 15-17
- 5 李新梅, 劳永光, 黄庆, 宋小娟. 动态检测降钙素原在感染性休克中的意义及评估预后的价值. 实用医学杂志 2013; 29: 2147-2149
- 6 商娜, 张源波, 周荣斌, 王新华, 杨萌, 崔北辰, 吕苏. N-末端脑钠肽前体对感染性休克患者早期容量复苏及预后的意义. 中国急救医学 2013; 33: 111-113
- 7 谢剑锋, 邱海波. 重视重症感染的免疫调节治疗. 中华医学杂志 2012; 92: 3175-3177
- 8 汪润民, 高萍, 罗家庆, 陈华, 张更伟, 王娇, 陈星海. 急性低血容量性休克初期复苏液体对预后影响临床观察. 中国急救复苏与灾害医学杂志 2013; 9: 873-874, 899
- 9 邓媛, 廖毅. 上消化道大出血急诊内镜临床诊疗分析. 中国医师进修杂志 2011; 34: 67-68
- 10 刘忠鑫, 薛红, 陈东风. 内镜下金属钛夹联合硬化剂治疗急性消化道出血的临床研究. 中国医师进修杂志 2011; 34: 53-54
- 11 郭海建, 刘新民, 刘俊, 胡银清, 帅红梅, 李花林. 上消化道出血内镜下止血治疗后出血的危险因素探讨. 中国医师进修杂志: 内科版 2009; 32: 50-52
- 12 许景芝, 周丽, 金月娥, 刀波, 王湑升, 李嫻. 上消化道出血继发急性心肌梗死二例诊治分析. 临床误诊误治 2014; 27: 24-26
- 13 胡爱霞. 先入式诊断和救治在过敏性休克患者抢救中的作用. 海南医学 2013; 24: 421-422
- 14 廖莉, 文香, 李芹. 76例过敏性休克临床分析. 重庆医学 2013; 42: 1355-1356, 1359
- 15 程朝霞. 药物过敏性休克的急救护理体会. 海南医学 2013; 24: 2649-2650

■名词解释

早期集束化治疗: 将指南中的重要治疗措施组合在一起, 形成集束化治疗措施, 在严重感染和感染性休克确诊后立即开始并在短期内迅速实施, 从而保证指南的落实。分为复苏和管理两部分, 强调在6 h内完成早期的目标导向治疗。

■同行评价

本文通过回顾性分析本科室近阶段收治的急性疾病中的休克病例, 提出临床有益建议, 课题选题具有一定意义。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



序贯治疗根除幽门螺杆菌感染的Meta分析

缙琼英, 喻荣斌, 施瑞华

■背景资料

三联疗法作为幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的一线治疗方案, 其根除已经不可接受, 主要原因是抗生素的耐药, 序贯治疗能否成为替代方案。

缙琼英, 喻荣斌, 施瑞华, 南京医科大学 江苏省南京市 210029
缙琼英, 主治医师, 主要从事消化内科研究。

作者贡献分布: 论文设计、数据分析及论文写作主要由缙琼英完成; 喻荣斌与施瑞华尽心指导。

通讯作者: 喻荣斌, 210029, 江苏省南京市汉中南路140号, 南京医科大学. rongbinyu@njmu.edu.cn

收稿日期: 2014-07-19 修回日期: 2014-09-10

接受日期: 2014-10-02 在线出版日期: 2014-11-18

Sequential therapy vs triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: A meta-analysis

Qiong-Ying Gou, Rong-Bin Yu, Rui-Hua Shi

Qiong-Ying Gou, Rong-Bin Yu, Rui-Hua Shi, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Rong-Bin Yu, Nanjing Medical University, 140 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. gqy915@126.com

Received: 2014-07-19 Revised: 2014-09-10

Accepted: 2014-10-02 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To systematically assess the curative effect of sequential vs standard triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and the risk of adverse events between the two therapies.

METHODS: Relevant studies were retrieved by searching electronic databases for studies that evaluated the efficacy of sequential vs traditional triple therapy in eradicating *H. pylori*. Information retrieved included the clinical features of patients, quality of study, eradication rate of *H. pylori* and incidence of adverse events. The pooled relative risk (RR) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated, and the publication bias was assessed with funnel plot.

RESULTS: A total of 26 included trials involving 1806 patients were included. Meta-analysis demonstrated a distinct superiority of the sequential therapy over 7-d triple therapy (RR = 1.26, 95%CI: 1.18-1.34) and over 10-d triple therapy (RR = 1.17, 95%CI: 1.11-1.24). The incidence

of adverse events was similar between the two therapies ($P = 0.7834$).

CONCLUSION: Sequential therapy is associated with a higher eradication rate of *H. pylori*, compared with the 7-d and 10-d triple therapy, without increasing adverse events significantly.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sequential therapy; Triple therapy; *Helicobacter pylori*; Meta-analysis

Gou QY, Yu RB, Shi RH. Sequential therapy vs triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 5030-5035 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5030.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5030>

摘要

目的: 评价序贯治疗与传统三联疗法根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的疗效及两者间发生不良反应的差异。

方法: 检索常用的电子数据库, 纳入比较序贯治疗与三联疗法 *H. pylori* 根除率的随机对照试验, 提取患者基本资料、研究质量、*H. pylori* 根除率和不良反应的发生率等, 荟萃分析各项研究两种疗法的相对危险度(relative risk, RR)及95%可信区间。用漏斗图评价出版偏倚。

结果: 共26项随机对照临床试验, 1806例患者符合纳入标准。Meta分析结果显示10 d序贯治疗比7、10 d的三联疗法具有优越性, 其RR = (1.26, 95%CI: 1.18-1.34)、(1.17, 95%CI: 1.11-1.24)。两种疗法的不良反应发生率差异无统计学意义($P = 0.7834$)。

结论: 序贯治疗比7、10 d的三联疗法有更高的 *H. pylori* 根除率, 不良反应差异无统计学意义。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

■同行评议者

李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

关键词: 序贯治疗; 三联疗法; 幽门螺杆菌; Meta分析

核心提示: 广泛检索常用的电子数据库, 纳入比较序贯治疗与三联疗法幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除率的随机对照试验, 并行荟萃分析, 数据显示序贯治疗比7、10 d的三联疗法有更高的*H. pylori*根除率, 不良反应无明显差异; 三联方案延长疗程并不能明显提高*H. pylori*根除率。

缙琼英, 喻荣斌, 施瑞华. 序贯治疗根除幽门螺杆菌感染的Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 5030-5035 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5030.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.5030>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关样淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤的主要致病因素之一^[1]。三联疗法是欧美和我国根除*H. pylori*的一线治疗方案, 然而目前其根除率已降低到57.5%-61.8%^[2], 主要原因是克拉霉素或甲硝唑发生耐药^[3,4]。序贯治疗是三联治疗的替代方案之一^[5], 本研究检索了2014-07截止发表的关于比较序贯治疗与三联疗法*H. pylori*根除率的随机对照试验, 使用Cochrane系统评价方法以明确序贯治疗的疗效和不良反应。

1 材料和方法

1.1 材料 文献检索已公开发表的序贯治疗与三联疗法*H. pylori*根除率的随机对照试验文献。检索范围PubMed、EMBase、中国生物医学文献光盘数据库(CBM disk)、万方医学网、维普资讯(Web版)、中国期刊全文数据库CNKI(Web版), 以及2007-2014期间一些国际重要的消化会议(亚太消化疾病周、世界胃肠病会议等)。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)所有患者均为*H. pylori*感染的初治者, 诊断方法为快速尿素酶实验(rapid urease test, RUT)或C¹⁴呼气实验; (2)包含意愿性分析(intention-to-treat, ITT)数据; (3)包含了序贯治疗和三联治疗的随机对照试验; (4)各文献包含有类似的统计指标-研究结果的判定: *H. pylori*根除依据治疗结束后至少4 wk行C¹⁴或C¹³呼气试验或RUT判定。

1.2.2 剔除标准: (1)原始文献试验设计不严谨(如

诊断及疗效判定标准不规范、样本资料交代不清或不全等); 特殊人群(儿童、老年患者); (2)疗程不在规定范围的; (3)重复发表的文献; (4)*H. pylori*的复治患者; (5)入选前2 wk使用过质子泵抑制剂、H2受体拮抗剂、抗生素及铋剂。

1.2.3 数据提取: 从纳入的文献中提取相关数据, 包括患者特征、发表年限、研究设计方案、治疗方案、根除率、不良反应的数量、失访的数量、诊断标准及治疗疗程等。纳入文献的方法学质量评价依据Cochrane评价手册Handbook5.2中的随机对照实验质量的评价标准进行评价^[6]。由2名评价员按照上述标准独立检索、纳入和评价。所有分歧通过讨论解决, 必要时请第三方仲裁。在最后的分析中尽可能纳入所有的文献做敏感性分析。采用漏斗图评价文献是否存在发表偏倚。

统计学处理 Meta分析采用Cochrane协作网提供的专用软件Review Manage 5.3.2.0进行。纳入的二分类变量采用相对危险度(relative risk, RR)及其95%可信区(confidence intervals, CI)表示; 各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验, 若纳入的各研究无异质性, 即 $P \geq 0.1$ 时, 用固定效应模型进行分析RR、95%CI, 反之则用随机效应模型。

2 结果

2.1 检索结果 纳入研究共检出相关文献20篇, 经逐一筛选、评价后, 3篇入选患者为复治者, 1篇为综述, 1篇为非随机对照试验, 1篇治疗疗程为2 wk, 均排除出Meta分析, 最后有20篇随机对照试验的文献符合纳入标准而进入研究范围, 所有文献基线比较差异无统计学意义。20篇研究分2组: 10 d序贯治疗和7 d三联方案组, 共纳入12篇文献; 10 d序贯治疗和10 d三联方案组, 共纳入10篇文献。

2.2 资料分析

2.2.1 10 d序贯治疗和7 d三联方案组*H. pylori*根除率比较: 共有12项比较, 各项研究差异均有统计学意义, 董敬远2011年、马春涛2011年、杨毅2011年、赵凯2012年的研究经Meta分析为无效研究, 敏感性分析时剔除, 因此实际为8项比较(图1), 综合的序贯治疗*H. pylori*根除率为92.51%(408/441), 7 d三联方案组为73.61%(318/432)。意愿性分析序贯治疗*H. pylori*根除率为83.58%, 7 d三联治疗*H. pylori*根除率为65.07%; 各项研究之间的异质性检验 $\chi^2 = 3.84$, $df = 7$, $P = 0.80$, $I^2 = 0\%$, 表明纳入的8项研究无

■研发前沿

对于*H. pylori*感染的根除, 克拉霉素及甲硝唑至关重要, 然而持续升高的耐药率不容乐观, 新一代的灭菌药物及治疗方案需要开发。

■相关报道

序贯疗法在欧洲作为 *H. pylori* 感染根除一线方案, 在亚洲及意大利的大多数研究中显示出明显的优势, 然而最新的研究报道包括来自拉丁美洲的1项随机双盲的对照试验给出了不同的结论: 似乎序贯疗法与三联疗法的差异没有那么大, 学者们认为可能主要与抗生素耐药的地域性差异相关。

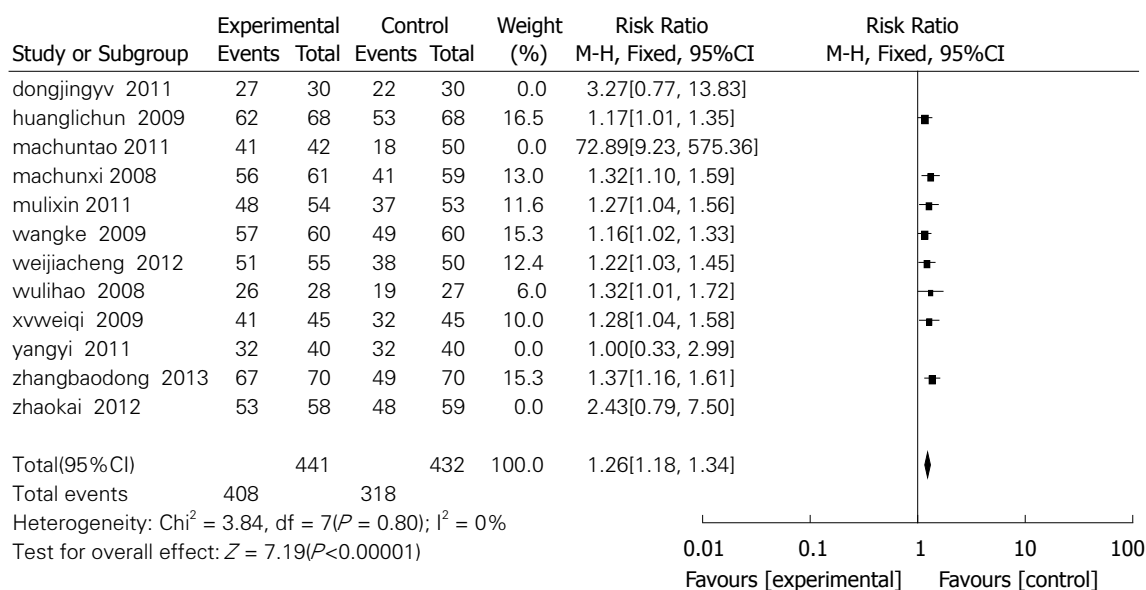


图1 序贯治疗与7 d三联疗法比较。

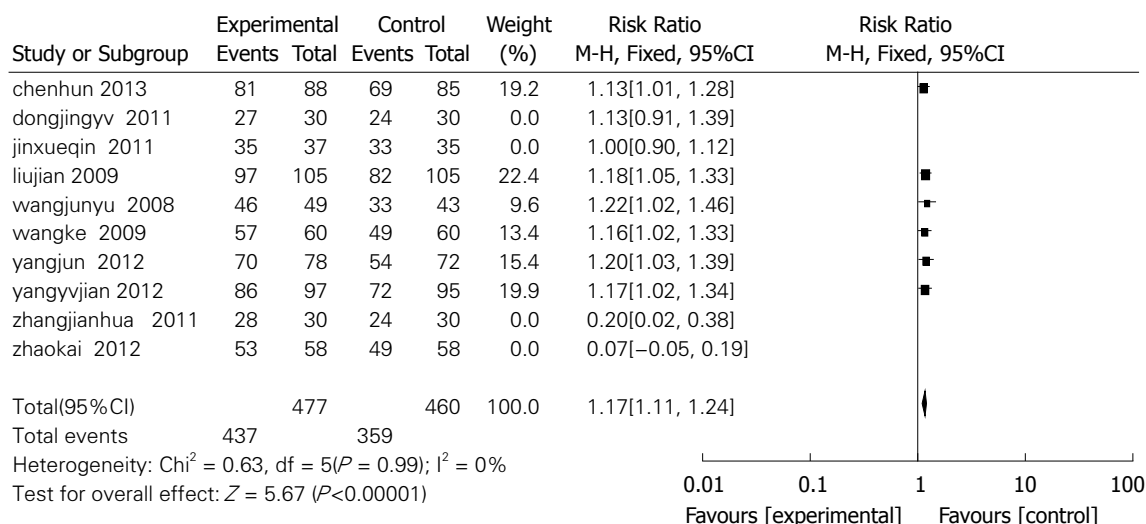


图2 序贯治疗与10 d三联疗法比较。

异质性, 用固定效应模型进行分析; *H. pylori* 根除率的RR = 1.26, 95%CI: 1.18-1.34, 总效应 $Z = 7.19$, $P = 0.00001$, 组间差异有统计学意义, 表明10 d序贯治疗*H. pylori*根除率较传统7 d三联方案显著有效。

2.2.2 10 d序贯治疗和10 d三联方案组*H. pylori*根除率比较: 共有10项比较, 各项研究差异均有统计学意义, 董敬远2011年、金雪琴2011年、张建华2011年、赵凯2012年的研究经Meta分析为无效研究, 敏感性分析时剔除, 故实际为6项比较(图2), 序贯组治疗*H. pylori*根除率为91.61%(437/477), 三联方案组为78.04%(359/460)。意愿性分析序贯治疗*H. pylori*

根除率为88.13%, 10 d三联治疗*H. pylori*根除率为71.87%; 各项研究间的异质性检验 $\chi^2 = 0.63$, $df = 5$, $P = 0.99$, $I^2 = 0\%$, 表明纳入的6项研究无异质性, 用固定效应模型进行分析; *H. pylori*根除率RR = 1.17, 95%CI: 1.11-1.24, *H. pylori*根除总效应 $Z = 5.67$, 组间差异有统计学意义($P < 0.00001$), 表明10 d序贯治疗*H. pylori*根除率较10 d三联方案明显有效。

2.2.3 7 d和10 d三联方案组*H. pylori*根除率比较: 7 d三联方案*H. pylori*根除率为73.61%(318/432); 10 d三联方案组*H. pylori*根除率为78.04%(359/460), 通过 χ^2 检验, 组间比较差异无统计学意义($P = 0.1219$), 表明: 三联方案延长疗程并不能明显

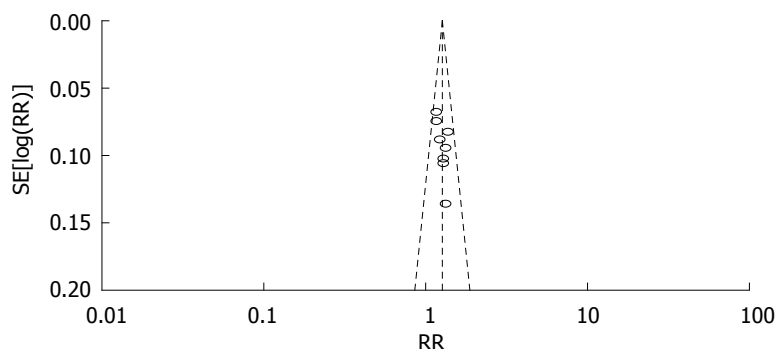


图 3 序贯治疗与7 d三联疗法比较的漏斗图。

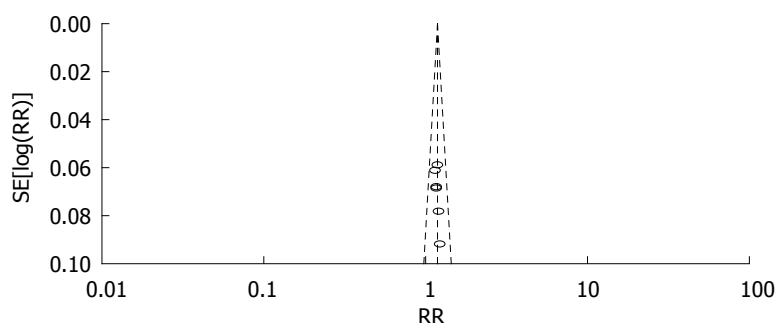


图 4 序贯治疗与10 d三联疗法比较的漏斗图。

提高 *H. pylori* 根除率。结果和最新美国一项研究一致^[6]。

2.2.4 不良反应发生率: 13项研究报道了不良反应的发生情况, 常见腹痛、腹泻、恶心、纳差、味觉异常(口腔金属味)、头晕、失眠、乏力、舌炎、皮疹等。序贯治疗和三联治疗不良反应的发生率分别为11.15%(91/816)、11.59%(92/794), 经 χ^2 检验, 组间差异无统计学意义, 表明序贯治疗和三联治疗不良反应发生率差异无统计学意义 ($P = 0.7834$)。

2.3 敏感性分析 剔除少于50例患者的文献做敏感度分析, 马春涛2011年的研究被剔除, 其余组间 $P > 0.01$, 差异无统计学意义。采用漏斗图评价发表偏倚: 10 d序贯治疗和7 d三联方案组不存在发表偏倚(图3); 10 d序贯治疗和10 d三联方案组不存在发表偏倚(图4)。

3 讨论

7 d三联方案是我国根除 *H. pylori* 的一线方案, 失败率各地报道不等, 原因包括患者依从性、抗生素的耐药、*H. pylori* 感染的复杂性^[7]及 *CYP2C19* 基因多态性^[5], 因此提出了一些新治疗方案, 10 d序贯治疗由5 d两联治疗续5 d三联治疗组成, 国外研究报道10 d序贯治疗的 *H. pylori*

根除率较7 d及10 d的三联治疗高^[8-15], 可能机制: 胃内细菌负荷量减少在某种程度上提高了细菌对后续药物的敏感性^[16]; 阿莫西林能够破坏细菌细胞壁, 增加了大环内酯类药物的进入, 增加疗效^[16,17]; 序贯治疗提高了 *H. pylori* 根除率可能是加用了替硝唑^[18]。

由于 *H. pylori* 感染存在时间、空间、种族的差异性、*H. pylori* 耐药菌株的区域性差异及各国的 *H. pylori* 诊断标准也存在差异, 故本研究只纳入了中国相关研究, 分析了序贯治疗和传统三联方案的 *H. pylori* 根除率, 结果表明10 d序贯治疗比7、10 d的三联疗法更具优越性, $RR = (1.26, 95\%CI: 1.18-1.34)$ 、 $(1.17, 95\%CI: 1.11-1.24)$, 10 d序贯治疗与10 d的三联疗法组的 RR 与伍丽萍等^[17]的研究结果几乎相同, 这可能与抗生素的选择及其他因素相关, 本研究未做亚组分析。与国内外的Meta分析^[19-22]的结果一致, 这些研究大多数主要分布在亚洲, 来自拉丁美洲的1项随即对照试验^[23]给出了相反的结论, 这些结果表明序贯治疗能否成功根除 *H. pylori* 取决于当地克拉霉素及甲硝唑的耐药情况。10 d序贯治疗比10 d的三联疗法更有经济优势。本文纳入的20项研究均提及为随机分组, 4项研究提到使用随机数字表法、使用盲法(具体未表明双

■ 创新盘点

本文纳入了2007-2014年的随机对照研究, 之前国内也有序贯疗法与三联疗法根除 *H. pylori* 感染的Meta分析, 但本文更新, 纳入的研究更多, 更具有代表性; 传统观念里10 d三联方案比7 d三联方案 *H. pylori* 根除率高, 然而本研究结果却显示7 d三联方案 *H. pylori* 根除率与10 d三联方案组比较无统计学差异, 这表明: 三联方案延长疗程并不能明显提高 *H. pylori* 根除率。

■应用要点

在我国,序贯治疗较三联治疗可获得更高的*H. pylori*根除率,在铋剂过敏或者其他因素影响不适合使用的患者,序贯治疗将是较合理的选择。随着抗生素的更新换代,序贯治疗可能会有更好的应用前景。

盲)、提及数据失访情况,部分研究使用奇偶数法,然而很多研究未提及盲法、分配隐藏和失访情况是研究本身的局限性;本Meta分析不存在发表偏倚。

总之,序贯治疗比7、10 d的三联疗法有更高的*H. pylori*根除率,不良反应无明显差异,在我国序贯治疗能否替代传统三联方案仍需更多更高质量、多中心的随机对照研究。

4 参考文献

- World Health Organization. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori* M. Lyon: LARC, 1994, 177-202
- Chen MC, Lei WY, Lin JS, Yi CH, Wu DC, Hu CT. Levofloxacin-amoxicillin/clavulanate-rabeprazole versus a standard seven-day triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 158520 [PMID: 24995271 DOI: 10.1155/2014/158520]
- Meyer JM, Silliman NP, Wang W, Siepmann NY, Sugg JE, Morris D, Zhang J, Bhattacharyya H, King EC, Hopkins RJ. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. *Ann Intern Med* 2002; 136: 13-24 [PMID: 11777360]
- Hwang TJ, Kim N, Kim HB, Lee BH, Nam RH, Park JH, Lee MK, Park YS, Lee DH, Jung HC, Song IS. Change in antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains and the effect of A2143G point mutation of 23S rRNA on the eradication of *H. pylori* in a single center of Korea. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 536-543 [PMID: 20179610 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181d04592]
- Wu TS, Hu HM, Kuo FC, Kuo CH. Eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Kaohsiung J Med Sci* 2014; 30: 167-172 [PMID: 24656156 DOI: 10.1016/j.kjms.2013.11.003]
- Higgins JPT, Green S(editors). Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane collaboration, 2011. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>
- Smith SM, Haider RB, O'Connor H, McNamara D, O'Morain C. Practical treatment of *Helicobacter pylori*: a balanced view in changing times. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 819-825 [PMID: 24892516 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000130]
- Lerro P, Kuvidi M, Bladi M, Calvo PL, Barbera C. 10-day sequential regimen: new option for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Dig Liver Dis* 2006; 38: A104-A105 [DOI: 10.1016/j.dld.2006.07.060]
- Nasa M, Choksey A, Phadke A, Sawant P. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized study. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32: 392-396 [PMID: 24158898 DOI: 10.1007/s12664-013-0357-7]
- Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, Piglionica D, Morini S, Zullo A. *Helicobacter pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 113-117 [PMID: 16482238]
- Zullo A, Rinaldi V, Winn S, Meddi P, Lionetti R, Hassan C, Ripani C, Tomaselli G, Attali AF. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 715-718 [PMID: 10848654 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00766.x]
- Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007; 56: 1353-1357 [PMID: 17566020 DOI: 10.1136/gut.2007.125658]
- Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3069-3079; quiz 1080 [PMID: 19844205 DOI: 10.1038/ajg.2009.555]
- Tong JL, Ran ZH, Shen J, Xiao SD. Sequential therapy vs. standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34: 41-53 [PMID: 19125902 DOI: 10.1111/j.1365-2710.2008.00969x]
- Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 148: 923-931 [PMID: 18490667 DOI: 10.7326/0003-4819-148-12-200806170-00226]
- Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Sato R, Kodama M, Nasu M. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 67-70 [PMID: 11814770 DOI: 10.1016/S0924-8579(01)00456-3]
- 伍丽萍, 赵锐, 王一平. 序贯治疗根除幽门螺杆菌感染的Meta分析. *解放军医学杂志* 2010; 35: 1141-1144
- De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, Hassan C, Troiani L, Burattini O, Stella F, Di Leo A, Russo F, Marangi S, Monno R, Stoppino V, Morini S, Panella C, Ierardi E. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006; 144: 94-100 [PMID: 16418408 DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.007]
- Heo J, Jeon SW. Optimal treatment strategy for *Helicobacter pylori*: era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5654-5659 [PMID: 24914324 DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5654]
- Kim JS, Ji JS, Choi H, Kim JH. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Asians: systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 118-125 [PMID: 24238722 DOI: 10.1016/j.clinre.2013.10.001]
- Chung JW, Ha M, Yun SC, Kim JH, Lee JJ, Kim YJ, Kim KO, Kwon KA, Park DK, Lee DH. Meta-analysis: Sequential therapy is superior to conventional therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2013; 62: 267-271 [PMID: 24262591]
- Yoon H, Lee DH, Kim N, Park YS, Shin CM, Kang KK, Oh DH, Jang DK, Chung JW. Meta-analysis: is sequential therapy superior to standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Asian adults? *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1801-1809 [PMID: 24118110 DOI: 10.1111/jgh.12397]
- Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, Dominguez RL, Ferreccio C,

Herrero R, Lazcano-Ponce EC, Meza-Montenegro MM, Peña R, Peña EM, Salazar-Martínez E, Correa P, Martínez ME, Valdivieso M, Goodman GE, Crowley JJ, Baker LH. 14-day triple, 5-day concomitant,

and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011; 378: 507-514 [PMID: 21777974 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60825-8]

■同行评价

本文收纳近年(2007-2014年)的文献, 有更新作用, 实用性较好.

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

肝源性糖尿病对HBV相关慢性肝衰竭患者临床特征的影响

杨春, 陈文, 吴刚, 唐黎, 张强

■背景资料

肝源性糖尿病继发于慢性肝病, 而慢性肝衰竭是慢性肝病患者常见的终末期类型, 研究发现肝源性糖尿病与肝硬化患者并发症的发生及预后相关, 但尚缺乏其对慢性肝衰竭临床特征影响的临床研究。

杨春, 泸州医学院附属医院消化内科 四川省泸州市 646000
陈文, 吴刚, 唐黎, 张强, 泸州医学院附属医院感染科 四川省泸州市 646000

杨春, 主治医师, 主要从事慢性肝炎发病机制的研究。

泸州市科技局基金资助项目, No. 2013-S-48(1/30)

作者贡献分布: 主要实验、数据分析和文章起草由杨春与陈文完成; 病例选择、样本取材及临床资料整理由杨春、陈文、吴刚、唐黎及张强完成; 课题设计、文章修改及审阅由陈文完成。

通讯作者: 陈文, 主治医师, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 泸州医学院附属医院感染科. y400123321@163.com

电话: 0830-3165623

收稿日期: 2014-08-21 修回日期: 2014-09-17

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-18

Impact of hepatogenous diabetes on clinical features of patients with HBV related chronic liver failure

Chun Yang, Wen Chen, Gang Wu, Li Tang, Qiang Zhang

Chun Yang, Department of Digestive Diseases, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Wen Chen, Gang Wu, Li Tang, Qiang Zhang, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: Foundation of Luzhou Science and Technology Bureau, No. 2013-S-48(1/30)

Correspondence to: Wen Chen, Attending Physician, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. y400123321@163.com

Received: 2014-08-21 Revised: 2014-09-17

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To investigate the impact of hepatogenous diabetes (HD) on the clinical features of patients with hepatitis B virus (HBV) related chronic liver failure (CLF).

METHODS: One hundred and eighty-seven patients with HBV related CLF were divided into either an HD group ($n = 65$) or a control group ($n = 122$). The liver and kidney function, HBV DNA level, coagulation function, glycosylated hemoglobin Alc (HbA1c) level, Child-Pugh score, model for end-stage liver disease (MELD)

score, complications and mortality at 24 wk were analyzed. The correlations between HbA1c level and Child-Pugh score and MELD score were analyzed by linear correlation analysis. Unconditional binary response logistic regression model was used to determine the correlations between HbA1c level and the incidence of complications and mortality at 24 wk.

RESULTS: The incidence of HD in patients with HBV related CLF was 34.76%. The level of total bilirubin (TBIL), international normalized ratio (INR), creatinine (CRE), HbA1c, Child-Pugh score and MELD score were significantly higher in the HD group ($P < 0.05$). The incidence rates of spontaneous peritonitis and hepatorenal syndrome and mortality at 24 wk were also significantly higher in the HD group ($P < 0.05$). There were positive correlations between the HbA1c level and Child-Pugh score ($r^2 = 0.17$, $F = 14.74$, $P = 0.021$) and MELD score ($r^2 = 0.19$, $F = 16.61$, $P = 0.014$) in patients with CLF. Logistic regression analysis identified that high HbA1c level was related to the high incidence of spontaneous peritonitis ($P = 0.019$, OR = 2.27) and hepatorenal syndrome ($P = 0.023$, OR = 1.02) and high mortality at 24 wk ($P = 0.032$, OR = 0.85).

CONCLUSION: The clinical features of patients with HBV related CLF complicated with HD are more serious. High HbA1c level is a risk factor for spontaneous peritonitis, hepatorenal syndrome and worse prognosis in patients with HBV related CLF.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatogenous diabetes; Hepatitis B virus; Chronic liver failure; Clinical features

Yang C, Chen W, Wu G, Tang L, Zhang Q. Impact of hepatogenous diabetes on clinical features of patients with HBV related chronic liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 5036-5040 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5036.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5036>

■同行评议者

张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

摘要

目的: 观察肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes, HD)对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关慢性肝衰竭(chronic liver failure, CLF)患者临床特征的影响。

方法: 187例HBV相关CLF患者分为肝源性糖尿病组(HD组, $n = 65$)和非肝源性糖尿病组(对照组, $n = 122$)。回顾性分析HD组及对照组间肝肾功、凝血功能、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平、Child-Pugh评分、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、并发症及24 wk死亡率差异。分析HbA1c水平与HBV相关CLF患者并发症及预后的相关性。

结果: HBV相关CLF患者中HD发生率为34.76%。HD组总胆红素、INR、肌酐(creatinine, CRE)、HbA1c水平及Child-Pugh评分、MELD评分明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。HD组患者原发性腹膜炎、肝肾综合征发生率及24 wk死亡率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。HBV相关CLF患者HbA1c水平与Child-Pugh评分($r^2 = 0.17$, $F = 14.74$, $P = 0.021$)及MELD评分正相关($r^2 = 0.19$, $F = 16.61$, $P = 0.014$)。HbA1c水平是HBV相关CLF患者发生原发性腹膜炎($P = 0.019$, $OR = 2.27$)、肝肾综合征($P = 0.023$, $OR = 1.02$)及24 wk死亡($P = 0.032$, $OR = 0.85$)的危险因素。

结论: 并发HD的HBV相关CLF患者病情更为严重, 预后更差。高HbA1c水平是HBV相关CLF患者并发症的发生和不良预后的危险因素。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝源性糖尿病; 乙型肝炎病毒; 慢性肝衰竭; 临床特征

核心提示: 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关慢性肝衰竭患者中肝源性糖尿病发生率为34.76%, 并发肝源性糖尿病的慢性肝衰竭患者病情更为严重, 预后更差。高糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin)水平是慢性肝衰竭患者并发症的发生和不良预后的危险因素。

杨春, 陈文, 吴刚, 唐黎, 张强. 肝源性糖尿病对HBV相关慢性肝衰竭患者临床特征的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 5036-5040 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5036.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.5036>

0 引言

肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes, HD)多见于肝硬化等慢性肝病^[1], 慢性肝衰竭(chronic liver failure, CLF)是指在肝硬化基础上出现肝功能进行性减退和失代偿, 在我国慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是CLF发生的主要原因^[2]。有报道表明HD与肝硬化门静脉高压及上消化道出血相关^[3], 且可以影响肝硬化患者的远期预后^[4], 但对于HD对HBV相关CLF的影响尚鲜见报道。因此, 本研究回顾性分析HD对HBV相关CLF患者临床特征、并发症及预后的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 187例HBV相关CLF患者来源于2012-04/2014-03泸州医学院附属医院消化内科及感染科住院HBV慢性感染患者, 诊断均符合肝衰竭诊治指南(2012年版)中慢性肝衰竭诊断标准^[2]。其中男149例, 女38例, 平均年龄 52.94 ± 10.32 岁。排除: (1)因乙醇、药物、中毒及自身免疫等其他原因所致肝脏损伤; (2)合并甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)和戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)感染; (3)妊娠晚期; (4)肝癌或者其他恶性肿瘤肝转移者。

由于HD目前尚无统一诊断标准, 我们参照姜丽萍等^[5]标准诊断HD, 主要条件包括: (1)肝病史发生于糖尿病史之前; (2)既往无糖尿病史及糖尿病家族史; (3)有明确肝损害证据; (4)糖尿病诊断符合2010年中国2型糖尿病诊治指南标准^[6]; (5)血糖和糖耐量的好转与恶化与肝功能改变相关; (6)排除垂体、肾上腺等疾病及药物所致的继发性高血糖。

根据诊断结果将187例HBV相关CLF患者分为分为肝源性糖尿病组(HD组, $n = 65$), 其中男51例, 女14例, 平均年龄 53.82 ± 10.13 岁; 及非肝源性糖尿病组(对照组, $n = 122$), 其中男98例, 女24例, 平均年龄 52.59 ± 10.47 岁。2组患者间年龄及性别构成差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集: 以患者初次诊断为CLF为基线, 收集基线时患者肝肾功能、HBV DNA水平、血常规、凝血全套等临床指标。计算基线时患者Child-Pugh评分及终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分, MELD

■研究前沿

慢性肝衰竭是严重的终末期肝病, 其发病机制复杂, 预后差。与其并发症发生和预后相关的影响因素是肝病研究者关注的重点。

■相关报道

肝源性糖尿病的发生是胰岛素抵抗及分泌进行性损害的共同结果, 其可以通过加重肝纤维化及诱导炎症损伤恶化肝脏疾病, 临床研究证实其与肝硬化门静脉高压及上消化道出血相关, 且可以影响肝硬化患者的远期预后。

■创新盘点

对于肝源性糖尿病的研究多基于肝硬化患者,本研究首次研究了肝源性糖尿病对慢性肝衰竭患者的影响,并分析了糖化血红蛋白水平在慢性肝衰竭患者的表达及临床意义。

表 1 2组患者间临床特征比较

指标	HD组	对照组	P值
n	65	122	
HBV DNA(Log10 IU/mL)	5.01 ± 2.46	4.89 ± 2.04	0.746
ALT(U/L)	204.13 ± 112.89	219.17 ± 103.36	0.314
TBIL(μmol/L)	231.01 ± 83.61	198.35 ± 79.48	0.013
ALB(g/dL)	28.37 ± 4.83	29.09 ± 5.26	0.227
INR	2.87 ± 0.76	2.61 ± 0.84	0.043
CRE(μmol/L)	103.27 ± 36.54	89.33 ± 40.86	0.029
Child-Pugh评分	12.08 ± 1.36	11.71 ± 1.39	0.030
MELD评分	26.54 ± 7.01	24.82 ± 4.39	0.015
HbA1c(%)	7.96 ± 1.23	5.19 ± 0.19	0.000
原发性腹膜炎n(%)	41(63.08)	54(44.26)	0.021
肝性脑病n(%)	23(35.38)	27(22.13)	0.058
肝肾综合征n(%)	24(36.92)	25(20.49)	0.023
上消化道出血n(%)	17(26.15)	18(14.75)	0.076
24 wk死亡率n(%)	44(67.69)	63(51.64)	0.044

ALT: 谷丙转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; INR: 国际标准化比值; CRE: 血肌酐; MELD: 终末期肝病模型; HbA1c: 糖化血红蛋白; HD: 肝源性糖尿病。

分值 = $3.8 \times \ln[\text{胆红素}(\text{mg/dL})] + 11.2 \times \ln[\text{国际标准化比值(international normalized ratio, INR)}] + 9.6 \times \ln[\text{肌酐}(\text{mg/dL})] + 6.4 \times (\text{病因: 胆汁淤积性或酒精性为0, 其他为1})$ 。同时以高压液相法(HPLC)测定基线时糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)水平。

1.2.2 治疗与随访: 所有患者均给予内科综合治疗, 包括HBV DNA定量阳性者给予核苷类似物抗病毒治疗, 保肝、退黄、促进肝细胞再生, 补充能量、维生素及新鲜冰冻血浆, 纠正酸碱失衡及电解质紊乱, 防治并发症等。部分CLF患者在内科治疗基础上加用人工肝血浆置换加血浆灌流治疗。合并HD患者给予胰岛素控制血糖。

分析患者基线时及治疗过程中自发性腹膜炎、肝性脑病、肝肾综合征及上消化道出血的发生率。所有未死亡出院CLF患者门诊或者电话随访24 wk, 病情好转或稳定至24 wk的患者视为存活, 病情恶化濒临死亡、死亡者及失访患者均视为死亡。

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行数据分析。计量资料采用mean ± SD描述, 2组间均数比较采用成组设计t检验; 计数资料以率描述, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料间相关性分析采用直线相关分析; 二分类非条件Logistic回归分析HbA1c水平与患者并发症发生及预后的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床特征比较 187例HBV相关CLF患者中并发HD 65例, 发生率为34.76%。HD组及对照组患者间谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、白蛋白(albumin, ALB)、HBV DNA定量水平差异无统计学意义。HD组总胆红素(total bilirubin, TBIL)、INR、CRE、HbA1c水平及Child-Pugh评分、MELD评分明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。HD组患者原发性腹膜炎、肝肾综合征发生率及24 wk死亡率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。上消化道出血及肝性脑病及发生率在2组间差异无统计学意义(表1)。

2.2 HbA1c水平与Child-Pugh评分及MELD评分相关性分析 直线相关分析表明, HBV相关CLF患者HbA1c水平与Child-Pugh评分($r^2 = 0.17$, $F = 14.74$, $P = 0.021$)及MELD评分($r^2 = 0.19$, $F = 16.61$, $P = 0.014$)正相关(图1)。

2.3 HbA1c水平与并发症及预后的关系 由于2组间TBIL、INR、Cr水平及Child-Pugh评分、MELD评分差异有统计学意义, 故我们将上述5种因素与HbA1c水平一起进行多因素二分类非条件Logistic回归分析。结果表明高HbA1c水平是HBV相关CLF患者发生原发性腹膜炎($P = 0.019$, OR = 2.27)、肝肾综合征($P = 0.023$, OR = 1.02)及24 wk死亡情况($P = 0.032$, OR = 0.85)的危险

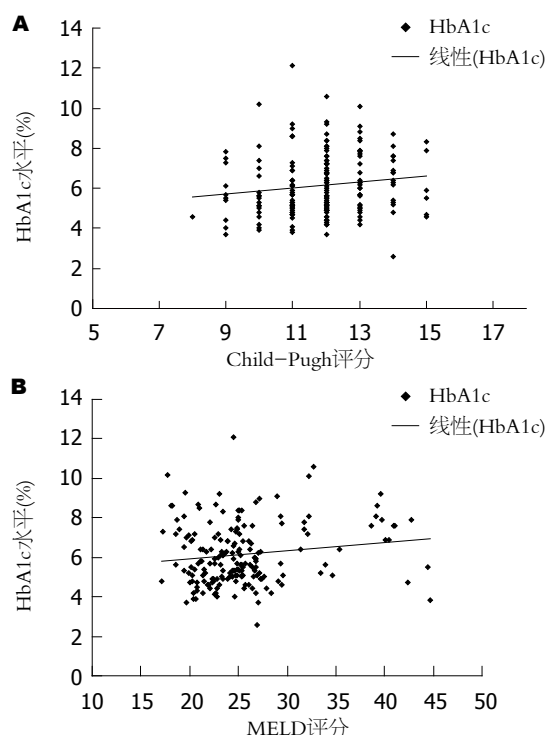


图1 HbA1c水平与Child-Pugh评分及MELD评分相关性分析散点图。A: HbA1c水平与Child-Pugh评分相关性分析散点图; B: HbA1c水平与MELD评分相关性分析散点图。HbA1c: 糖化血红蛋白; MELD: 终末期肝病模型。

因素。HbA1c水平不是HBV相关CLF患者发生消化道出血及肝性脑病的危险因素。

3 讨论

本研究以HBV相关CLF患者为对象, 回顾性分析了HD对HBV相关CLF患者临床特征、并发症及预后的影响。研究发现在泸州医学院附属医院HBV相关CLF患者HD发生率为34.76%。国内报道的HBV相关肝硬化患者HD发生率多为20%左右, 如黄海滨等^[7]报道的16.7%及王昕红等^[8]报道的28.9%。HD的发生是胰岛素抵抗及分泌进行性损害的共同结果, 约有60%-80%的肝硬化患者表现为高胰岛素血症及严重的抗胰岛素性, 抗胰岛素性是肝硬化患者糖耐量异常、HD的重要因素^[9]。慢性肝病时胰岛素的抵抗及分泌异常随着肝功能的恶化逐渐发展, 研究^[10]发现在HCV相关肝硬化患者Child-Pugh分级越高, HD的发生率越高, Child-Pugh C级患者HD发生率高达59.49%。CLF在肝硬化基础上发生, 我们的研究对象均为Child-Pugh B、C级患者, 所以HD发生率较普通肝硬化患者高。

研究^[11,12]表明胰岛素可以活化肝星状细胞, 也可以通过调节细胞外基质降解而参与肝纤维

化的发生发展, 导致更为严重的肝硬化。而且, 胰岛素抵抗可以诱导肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等细胞因子释放, 加重肝脏炎症^[13]。因而临床观察表明合并HD的肝硬化患者门静脉压力更高, 更易发生上消化道出血^[3], 而HD也是肝硬化患者发生并发症及死亡的高危因素^[14]。我们的研究表明HD组患者TBIL、INR、CRE水平及Child-Pugh评分、MELD评分明显高于对照组; 并发症中原发性腹膜炎及肝肾综合征发生率也明显高于对照组, 且具有更高的24 wk死亡率。以上结果证实合并HD的CLF患者具有更为明显的肝脏功能损害, 发生严重并发症的比例更高, 故而预后更差。另外, 糖尿病本身可导致机体免疫力下降, 使慢性肝病患者发生感染的风险增加^[4], 这也是合并HD的CLF患者发生并发症风险增加及预后较差的重要原因。我们的研究发现上消化道出血及肝性脑病的发生率在2组间差异无显著性。究其原因可能为: (1)CLF时上消化道出血及肝性脑病的发生受如饮食、药物等肝外因素影响较多; (2)本研究发现这2者的发生率在HD组有增高趋势, 但无统计学意义, 考虑与HD组病例数较小有关, 尚需扩大样本量进一步分析。

HbA1c可反映4-8 wk内糖尿病患者的平均血糖水平和糖代谢的总体情况, 较空腹、餐后血糖及口服糖耐量实验有更好的稳定性, 更适用于分析血糖水平与疾病关系的研究^[15]。研究^[16]发现HbA1c与糖尿病的冠心病等血管并发症的终点事件之间存在显著性相关。关于HbA1c在HBV相关CLF患者的表达及意义尚未见报道。我们研究发现HD组患者HbA1c水平明显高于对照组, 在HBV相关CLF患者HbA1c水平与Child-Pugh评分及MELD评分正相关; 进一步的多因素二分类非条件Logistic回归分析表明高HbA1c水平是HBV相关CLF患者发生原发性腹膜炎、及肝肾综合征及24 wk死亡情况的危险因素。提示HbA1c水平与HBV相关CLF患者病情及预后相关, 可以作为预测患者并发症的发生和不良预后的危险因子。

4 参考文献

- Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 280-288 [PMID: 19140227]
- 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝炎与人工肝学组. 肝衰竭

■应用要点

本研究从临床角度证实肝源性糖尿病与慢性肝功能衰竭及预后相关, 有助于临床医生重视对肝源性糖尿病的诊断和治疗。

■名词解释

肝源性糖尿病: 指继发于肝实质损害的糖尿病, 临床表现以高血糖, 葡萄糖耐量减低为特征; 慢性肝衰竭: 在肝硬化基础上, 发生的肝功能进行性减退和失代偿。

■同行评价

本研究从临床研究的角度探索肝源性糖尿病与慢性肝功能衰竭及预后的关系,有临床指导意义。

- 3 Jeon HK, Kim MY, Baik SK, Park HJ, Choi H, Park SY, Kim BR, Hong JH, Jo KW, Shin SY, Kim JM, Kim JW, Kim HS, Kwon SO, Kim YJ, Cha SH, Kim DJ, Suk KT, Cheon GJ, Kim YD, Choi DH, Lee SJ. Hepatogenous diabetes in cirrhosis is related to portal pressure and variceal hemorrhage. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3335-3341 [PMID: 23912248 DOI: 10.1007/s10620-013-2802-y]
- 4 García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, González-González JA, Lavalle-González FJ, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. [Diabetes in liver cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 473-482 [PMID: 23628170 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.01.012]
- 5 姜丽萍, 赵金满. 肝源性糖尿病的诊断与治疗. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 617-621
- 6 中华医学会糖尿病病学分会. 2010年版中国2型糖尿病防治指南. *中国糖尿病杂志* 2012; 20: S1-S37
- 7 黄海滨, 陈建荣, 俞智华. 肝硬化并发肝源性糖尿病临床特点分析. *实用肝脏病杂志* 2013; 16: 163-164
- 8 王昕红, 张光文, 禹萌. 乙型肝炎后肝硬化伴发糖代谢异常97例. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 303-305
- 9 Berzigotti A, Abraldes JG. Impact of obesity and insulin-resistance on cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 527-533 [PMID: 23731977 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.03.005]
- 10 原保贝. 丙型肝炎肝硬化合并肝源性糖尿病临床分析. *临床医学* 2011; 31: 65-67
- 11 Lin J, Zheng S, Chen A. Curcumin attenuates the effects of insulin on stimulating hepatic stellate cell activation by interrupting insulin signaling and attenuating oxidative stress. *Lab Invest* 2009; 89: 1397-1409 [PMID: 19841616 DOI: 10.1038/labinvest.2009.115]
- 12 Coletta DK, Mandarino LJ. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance from the outside in: extracellular matrix, the cytoskeleton, and mitochondria. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301: E749-E755 [PMID: 21862724 DOI: 10.1152/ajpendo.00363.2011]
- 13 Roden M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes--pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 335-348 [PMID: 16932311]
- 14 Gundling F, Schepp W, Schumm-Draeger PM. Hepatogenous diabetes in cirrhosis: academic sport or a neglected disease? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120: 469-471 [PMID: 22976313 DOI: 10.1055/s-0032-1311641]
- 15 Mo M, Zhong W, Zhao G, Ruan Y, Zhang H, Shi L, Lu D, Yang Q, Li Y, Jiang Q, Li R, Xu WH. Combining glycosylated hemoglobin A1c and fasting plasma glucose for diagnosis of type 2 diabetes in Chinese adults. *BMC Endocr Disord* 2013; 13: 44 [PMID: 24099651 DOI: 10.1186/1472-6823-13-44]
- 16 Caputo S, Andersen H, Kaiser M, Karnieli E, Meneghini LF, Svendsen AL. Effect of baseline glycosylated hemoglobin A1c on glycemic control and diabetes management following initiation of once-daily insulin detemir in real-life clinical practice. *Endocr Pract* 2013; 19: 462-470 [PMID: 23337147 DOI: 10.4158/EP12269.OR]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



肝细胞癌患者肌损害1例

邵幼林, 史罗明, 张锁才, 周根法, 马春明, 吴剑明, 郭风彩

邵幼林, 史罗明, 张锁才, 周根法, 马春明, 吴剑明, 郭风彩, 常州市第三人民医院免疫性肝病科 江苏省常州市 213001
邵幼林, 主治医师, 主要从事自身免疫性肝病与病毒性肝炎临床与基础研究。

作者贡献分布: 邵幼林与张锁才负责诊治, 组织会诊; 史罗明、周根法、马春明、吴剑明及郭风彩参与讨论; 收集资料、写作由邵幼林完成。

通讯作者: 张锁才, 主任医师, 213001, 江苏省常州市兰陵北路300号, 常州市第三人民医院免疫性肝病科. viatube@aliyun.com 电话: 0519-83018518

收稿日期: 2014-06-28 修回日期: 2014-08-19

接受日期: 2014-09-21 在线出版日期: 2014-11-18

Muscle damage in a patient with hepatocellular carcinoma

You-Lin Shao, Luo-Ming Shi, Suo-Cai Zhang, Gen-Fa Zhou, Chun-Ming Ma, Jian-Ming Wu, Feng-Cai Guo

You-Lin Shao, Luo-Ming Shi, Suo-Cai Zhang, Gen-Fa Zhou, Chun-Ming Ma, Jian-Ming Wu, Feng-Cai Guo, Department of Autoimmune Hepatology, the Changzhou Third People's Hospital, Changzhou 213001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Suo-Cai Zhang, Chief Physician, Department of Autoimmune Hepatology, the Changzhou Third People's Hospital, 300 Lanling North Road, Changzhou 213001, Jiangsu Province, China. viatube@aliyun.com
Received: 2014-06-28 Revised: 2014-08-19

Accepted: 2014-09-21 Published online: 2014-11-18

Abstract

A 59-year-old woman was admitted to hospital due to resection of hepatocellular carcinoma (HCC) for 3 mo, decreased muscle strength for 2 mo, and fever for 6 d. Based on the liver function tests, color Doppler ultrasound, and AFP, HCC was diagnosed. She had progressive limb muscle weakness, which ultimately affected the swallowing muscle and respiratory muscle. Her LDH was 1093 U/L and her CK was 8159 U/L. Muscle damage (probably necrotizing myopathy) caused by paraneoplastic syndrome was finally considered.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Paraneoplastic syndrome; Necrotizing myopathy

Shao YL, Shi LM, Zhang SC, Zhou GF, Ma CM, Wu JM, Guo FC. Muscle damage in a patient with hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 5041-5043 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5041.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5041>

摘要

女, 59岁, 因肝细胞癌术后3 mo, 肌力下降2 mo, 发热6 d入院。入院查肝功能、彩超、甲胎蛋白符合肝细胞癌表现, 患者四肢肌无力进行性加重、近端肌更明显、下肢肌更明显, 并最终累及吞咽肌和呼吸肌, 结合乳酸脱氢酶1093 U/L, 肌酸激酶8159 U/L, 考虑原有疾病基础上存在副肿瘤综合征: 肌损害(倾向于坏死性肌病)。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞肝癌; 副肿瘤综合征; 坏死性肌病

核心提示: 不伴发其他重要器官原发损害的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者一般均因常见的肝脏、肿瘤并发症死亡, 患者进展至恶液质阶段大多都归于原发病的进展, 然而本文患者最终死于因坏死性肌病(necrotizing myopathy, NM)引起的呼吸肌衰竭和吞咽肌衰竭导致恶液质, 而非HCC本身。因此包括NM在内的肌损害作为副肿瘤综合征(paraneoplastic syndromes)应引起我们的重视。

邵幼林, 史罗明, 张锁才, 周根法, 马春明, 吴剑明, 郭风彩. 肝细胞癌患者肌损害1例. *世界华人消化杂志* 2014; 22(32): 5041-5043 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5041.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5041>

0 引言

副肿瘤综合征(paraneoplastic syndromes, PNS)是由于机体对肿瘤的产物异常的免疫反应(包括交叉免疫、自身免疫和免疫复合物沉着等)或其他不明原因引起, 可表现为内分泌、神经肌肉、皮肤黏膜、血液系统的损害。患者出现肌损害, 特别是坏死性肌病(necrotizing myopathy, NM)极其罕见, 我们现报道肝癌患者伴肌损害1例。

■背景资料

目前国内报道坏死性肌病(necrotizing myopathy, NM)极少, 随着他汀类药物使用者、肿瘤患者均呈上升趋势, 该类患者有可能增多, NM常通过检测抗-SRP或抗-HMGCR鉴别, 然而国内开展该类检查的机构很少, 因此临床过程中或存在遇到该类肌病而被忽略的情况。

■同行评议者

孙星, 副教授, 副主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院普外科

■研发前沿

NM是2004年新确立的疾病分类学分类,其组织学上同时存在坏死-再生,为之前分类为无炎症浸润、并对免疫抑制治疗有效的多发性肌炎。

1 病例报告

女,59岁,退休纺织工。因肝细胞癌术后3 mo,肌力下降2 mo,发热6 d入院。患者18年前患“白癜风”,无高血压、高血脂病史,无静脉吸毒史,有乙型肝炎家族史。患者20多年前查乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性,肝功能正常。2012-09-26因发热,在常州市某综合医院就诊,诊断“乙型肝炎肝硬化、原发性肝癌”并行肿瘤切除治疗,病理呈肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),当时体力、肌力、食欲未见明显变化,无恶心呕吐、无腹痛腹泻、无肢体活动障碍、无呼吸困难、无吞咽困难。术后患者服用“恩替卡韦、槐耳颗粒”等治疗,服药半月后患者出现咳嗽、咳白痰,停用“槐耳颗粒”后上述症状有所好转。2012-11初患者出现四肢无力,双下肢明显,逐渐不能行走,生活不能自理,吞咽较干食物困难。在上海某国内知名医院就诊,正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)提示:肝癌术后、肝内复发、右侧内乳区、纵膈内及左侧肺门淋巴结转移,因肝功能异常未对肿瘤治疗,服用“维生素B1、地巴唑”治疗,患者肌无力稍有好转。6 d前患者午后发热,最高38.5℃,有畏寒寒战、自行出汗后体温减至正常,为进一步诊治来常州市第三人民医院就诊。入院时患者体温36.0℃,脉搏96次/min,呼吸20次/min,血压142/74 mmHg,恶液质,皮肤黏膜无黄染,皮肤大片白斑,肝掌及蜘蛛痣阳性,未见其他皮损,未见出血点。颈软,巩膜无黄染,双肺呼吸音清,未及干湿性啰音,心率96次/min,律齐,未闻及病理性杂音。腹软,有手术瘢痕,无压痛及反跳痛,肝未及肿大,脾肋下3 cm,肠鸣音4次/min,四肢软弱(犹如骨折2 mo后其相应的肌肉变化)、近端肌更明显、下肢肌更明显,双上肢肌力5级、双下肢肌力4级、瞳孔等大等圆,对光反射灵敏、扑翼样震颤阴性。入院后彩超提示:肝占位(右肝S6、S7段似见手术区,大小约21.5 mm×17.1 mm,其旁见实质不均质回声,约36.6 mm×40.2 mm),门静脉栓子形成(门静脉右支内见实质光团,约20.3 mm×13.9 mm),肝硬化。心电图及胸部X线片未见明显异常。血常规:白细胞 $2.56 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比69.4%、血红蛋白98.7 g/L、血小板 $121 \times 10^9/L$ 。血生化:谷丙转氨酶97 U/L、谷草转氨酶276 U/L、总胆红素7.2 $\mu\text{mol/L}$ 、白蛋白31.6 g/L,乳酸脱氢酶

1093 U/L,血清生化:钾4.02 mmol/L、钠135.7 mmol/L、氯99.2 mmol/L,尿素氮2.2 mmol/L、肌酐32.2 $\mu\text{mol/L}$,肌酸激酶8159 U/L,肌酸激酶同工酶319 U/L, α -羟丁酸1368 U/L,肌钙蛋白0.02 ng/mL,甲胎蛋白1334.37 ng/mL。乙型肝炎两对半:HBsAg阳性,抗-HBe阳性,抗-HBc阳性,HBV DNA $<1.0 \times 10^3$ copies/mL。

诊断:(1)HCC术后复发伴转移;(2)病毒性肝炎,乙型,活动性肝硬化(失代偿期);(3)肌损害(倾向于NM);(4)白癜风。入院后给予卧床、口腔护理、一般支持、护肝、抗氧自由基等治疗。住院期间患者四肢肌无力加重(分别降至3级和0级)并出现颈肌无力(不能抬头)、吞咽困难加重(饮水呛咳),并出现不伴咳嗽咳痰(后期白色黏痰难咳出,考虑为难以吞咽的口腔分泌物)的呼吸困难。期间同风湿科、神经科讨论,考虑患者肌损害为PNS,根据临床表现倾向于NM,但需通过病理学检查与多发性肌炎、散发性包涵体肌炎等炎性肌病相鉴别。因患者已经是HCC晚期,家属未同意进行肌肉活检。患者最终死于呼吸肌衰竭和恶液质,而非HCC本身。尽管该高度疑似的NM未得到最终确诊,但包括NM在内的肌损害作为副瘤综合征应引起我们的重视。

2 讨论

PNS不是由原发肿瘤或转移灶所在部位直接引起的机体反应,其病理生理机制尚不完全清楚。他可能是由于机体对肿瘤的产物异常的免疫反应(包括交叉免疫、自身免疫和免疫复合物沉着等)或其他不明原因引起,PNS可分为4类:内分泌、神经肌肉、皮肤黏膜、血液。HCC是中国最常见的恶性肿瘤之一。其临床过程中,患者可以表现出各种各样的PNS,包括高胆固醇血症(11.4%-12.1%),低血糖(2.8%-5.3%),高血钙症(1.8%-4.1%),红细胞增多症(2.5%-3.1%),血小板增多症(2.7%)^[1]。

NM是一组亚急性或隐匿性起病的、由多种原因引起的、有别于皮炎、多发性肌炎等的特殊肌病。其常由服用他汀类药物、病毒感染、肿瘤或自身免疫改变而诱发,最终引起免疫介导的肌纤维损害^[2]。自从1969年第一次报道癌症患者患NM^[3]以来,作为副瘤综合征的NM已多次报道^[4,5]。Bronner等^[6]对8例NM患者进行为期3年的随访,其中3例患者与癌症有关,除患癌症之外,他们其他临床和组织学特征与NM相符。但HCC相关NM未见报道。该乙型肝炎肝硬化后

■相关报道

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是中国最常见的恶性肿瘤之一,其临床过程中,患者可以表现出各种各样的副瘤综合征(paraneoplastic syndromes, PNS),包括高胆固醇血症(11.4%-12.1%)、低血糖(2.8%-5.3%)、高血钙症(1.8%-4.1%)、红细胞增多症(2.5%-3.1%)、血小板增多症(2.7%),但肌损害罕见报道。

的HCC患者存现明显的肌损害, 临床表现与NM完全相符。

NM由多种原因引起, 其病理特征为同时存在肌坏死和再生, 但无或很少存在炎症细胞浸润。可通过检测抗信号识别颗粒抗体(抗-SRP)^[7]或抗三羟基三甲基辅酶A还原酶抗体(抗-HMGCR)^[8]鉴别。然而, 并非所有NM患者存在自身抗体, 这些患者而可能为PNS或病毒感染^[9]。进展缓慢的NM可误诊为肌营养不良症, 而使患者错过了有效的治疗。目前国内肿瘤患者均呈上升趋势, 临床过程中遇到肌肉损害时, 不应该只局限于肿瘤等原发病, 而应考虑到副瘤综合征可能, 而应积极的采取活检, 为有效的治疗提供依据。已报道的文献中, 患者至少接受糖皮质激素治疗, 大多用1 mg/(kg·d)甲基强的松龙。所有报道强调采用类固醇减量疗法(steroid-sparing therapy), 这将延缓肌病复发, 并在无反应或持续肌肉损害的情况下调整激素剂量, 存在严重的肌肉受累或吞咽困难患者使用血浆置换或静脉丙种球蛋白治疗, 而顽固的患者使用利妥昔单抗可改善病情^[10]。

3 参考文献

- 1 Hwang SJ, Luo JC, Li CP, Chu CW, Wu JC, Lai CR, Chiang JH, Chau GY, Lui WY, Lee CC, Chang FY, Lee SD. Thrombocytosis: a paraneoplastic syndrome in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2472-2477 [PMID: 15300887]
- 2 Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, Vencovsky J, de Visser M, Hughes RA. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 337-345 [PMID: 15099594 DOI: 10.1016/j.nmd.2004.02.006]
- 3 Smith B. Skeletal muscle necrosis associated with carcinoma. *J Pathol* 1969; 97: 207-210 [DOI: 10.1002/path.1710970204]
- 4 Acciavatti A, Avolio T, Rappuoli S, Foderi L, Soldati V, Franchi M, Volpi N, Nuti R. Paraneoplastic necrotizing myopathy associated with adenocarcinoma of the lung - a rare entity with atypical onset: a case report. *J Med Case Rep* 2013; 7: 112 [PMID: 23618006 DOI: 10.1186/1752-1947-7-112]
- 5 Silvestre J, Santos L, Batalha V, Del Rio A, Lima C, Carvalho A, Martins A, Miranda H, Cabral F, Felix A, Aleixo A. Paraneoplastic necrotizing myopathy in a woman with breast cancer: a case report. *J Med Case Rep* 2009; 3: 95 [PMID: 19946512 DOI: 10.1186/1752-1947-3-95]
- 6 Bronner IM, Hoogendijk JE, Wintzen AR, van der Meulen MF, Linssen WH, Wokke JH, de Visser M. Necrotising myopathy, an unusual presentation of a steroid-responsive myopathy. *J Neurol* 2003; 250: 480-485 [PMID: 12700915 DOI: 10.1007/s00415-003-1027-y]
- 7 Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis CV. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 209-215 [PMID: 14730618 DOI: 10.1002/art.11484]
- 8 Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, Casciola-Rosen LA. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 713-721 [PMID: 21360500 DOI: 10.1002/art.30156]
- 9 Levin MI, Mozaffar T, Al-Lozi MT, Pestronk A. Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. *Neurology* 1998; 50: 764-767 [PMID: 9521271]
- 10 Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen A, Christopher-Stine L. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1328-1334 [PMID: 20506493 DOI: 10.1002/acr.20219]

■创新盘点

少数恶性肿瘤晚期的患者出现了恶液质、肌无力, 不应一味的归为肿瘤进展, 有时从PNS的角度出发查阅文献、思考对策, 或能发现有益的治疗方法。

■同行评价

本文临床资料较完善, 对指导临床治疗肝癌肌损害有一定指导意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利



结肠息肉电切术后电凝综合征1例

张鸣鸣, 吕梅, 姜大磊, 解祥军, 高玉强

■背景资料

随着内镜检查的普及, 结肠息肉的发现率也逐年提高, 近年来内镜技术及相关设备不断提高, 内镜下的息肉电凝电切术也成为了处理结肠息肉的主要手段。有关息肉电切的并发症常为医生熟知的主要有出血、穿孔、感染等, 电凝综合征是近年来提出的一个新概念, 内镜医师应提高对于电凝综合征的认识, 从而避免不必要的治疗。

张鸣鸣, 吕梅, 姜大磊, 解祥军, 高玉强, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

张鸣鸣, 医师, 主要从事功能性胃肠病研究。

作者贡献分布: 本文由张鸣鸣完成; 吕梅与姜大磊补充文献; 解祥军与高玉强修改。

通讯作者: 高玉强, 副主任医师, 266011, 山东省青岛市北区胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科。drgyq@163.com
电话: 0532-82789081

收稿日期: 2014-07-27 修回日期: 2014-09-17

接受日期: 2014-10-02 在线出版日期: 2014-11-18

A case of post-colonic polypectomy coagulation syndrome

Ming-Ming Zhang, Mei Lv, Da-Lei Jiang, Xiang-Jun Xie, Yu-Qiang Gao

Ming-Ming Zhang, Mei Lv, Da-Lei Jiang, Xiang-Jun Xie, Yu-Qiang Gao, the First Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Correspondence to: Yu-Qiang Gao, Associate Chief Physician, the First Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, 1 Jiaozhou Road, North District, Qingdao 266011, Shandong Province, China. drgyq@163.com
Received: 2014-07-27 Revised: 2014-09-17
Accepted: 2014-10-02 Published online: 2014-11-18

Abstract

Post-colonic polypectomy coagulation syndrome is a rare clinical entity. It is easy to be misdiagnosed and should be differentiated from intestinal perforation. This disease can be cured by conservative treatment and has a favorable prognosis. The development of coagulation syndrome is associated with many factors, with strong current and long-term coagulation considered the most common reasons. Raising awareness of this complication can help clinicians estimate the prognosis and avoid unnecessary surgery.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colonic polyps; Endoscopic electroexcision; Coagulation syndrome

Zhang MM, Lv M, Jiang DL, Xie XJ, Gao YQ. A case of post-colonic polypectomy coagulation syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 5044-5046 URL:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5044.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5044>

摘要

结肠息肉电切术后电凝综合征在临床上较为少见, 临床医生对其认识较少, 容易引起误诊为肠穿孔及腹膜炎, 该并发症经内科保守可痊愈, 预后较好。电凝综合征的发病与多种因素相关, 其中电凝时间过长, 电流强度大为常见原因。提高临床医生对该病的认识可有助于对预后的判断, 避免不必要的手术。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠息肉; 电切术; 电凝综合征

核心提示: 本文将目前较为新颖的一个概念-电凝综合征进行了详细的描述, 从而加深临床医生对该病的认识, 提高识别率, 有助于正确判断患者预后。

张鸣鸣, 吕梅, 姜大磊, 解祥军, 高玉强. 结肠息肉电切术后电凝综合征1例. *世界华人消化杂志* 2014; 22(32): 5044-5046
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5044.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5044>

0 引言

随着消化内镜技术的普及和内镜下手术治疗仪器的改良, 越来越多的结肠息肉通过结肠镜被发现, 并且绝大多数通过内镜下手术将息肉切除。内镜下的结肠息肉切除术目前已经是各大医院成熟的技术。该项操作常见的并发症为肠穿孔、消化道出血、感染等。电凝综合征目前无明确定义, 多指在术后发生的发热, 白细胞升高, 伴有腹痛等表现的临床综合征, 经鉴别除外肠穿孔即可诊断。该病预后良好, 经保守治疗多可痊愈。该并发症在临床上罕见, 临床表现与肠穿孔相似, 容易误诊, 但经仔细查体及辅助检查可鉴别。

1 病例报告

男, 66岁, 因“便血15年, 加重5年”于2014-07-15

■同行评议者

许剑民, 教授, 上海市复旦大学附属中山医院普外科

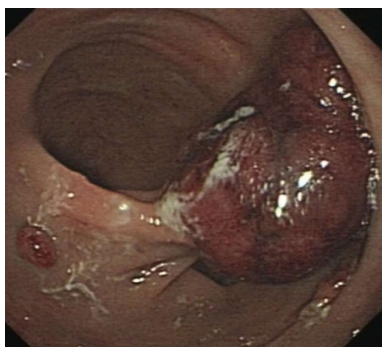


图 1 肠镜(退镜距肛门约13 cm).

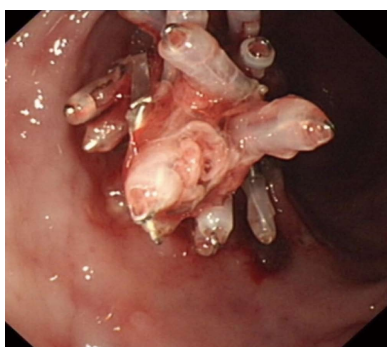


图 2 肠镜(退镜距肛门约13 cm, 息肉切除后钛夹钳夹止血).

入院. 该患者便血为新鲜血, 便后附着于大便之上, 量少, 无腹痛, 无头晕, 无心悸, 患者未系统诊治, 最初为每月发生1-2次, 后发作逐渐频繁, 5年前开始每次排便均带有新鲜血, 量为最初2倍, 无腹痛, 无腹胀, 无头晕、心悸等症状. 8年前曾有“肺炎, 胸膜炎”病史, 已治愈, 无其他病史及药物食物过敏史. 患者入院前于门诊行肠镜检查示: 大肠多发息肉(图1). 患者便血考虑为直肠粗蒂息肉所致. 患者入院后完善各项检查: 凝血常规、血常规、输血常规、肿瘤标志物及肝肾功、电解质等检查, 均未见明显异常, 胸片、心电图及腹部超声均正常. 手术于2014-07-19施行, 在心电监护及血氧饱和度监测下进行: 循腔进镜至回盲部, 见一宽基息肉, 大小约1.2 cm×1.0 cm×1.0 cm, 表面欠光滑, 色正常, 应用注射器黏膜下注射肾上腺素美兰生理盐水, 抬举征良好, 圈套器套住息肉根部, 行高频电凝电切术, 残蒂整齐, 钛夹缝合, 退镜距肛门约13 cm处, 见一巨大粗蒂息肉, 约4 cm×4 cm×6 cm, 表面充血糜烂, 结节感, 质软, 予以数枚钛夹钳夹息肉根部, 圈套器套住息肉根部, 行高频电凝电切术, 残蒂有小动脉出血, 应用注射器黏膜下注射1:10000肾上腺素盐水, 钛夹钳夹止血, 残蒂无活动性出血(图2). 患者术后安返病房, 无发热, 无

头晕、头痛, 无心悸, 无便血, 感下腹痛, 查体: 心肺查体未见明显异常, 腹平软, 左下腹及下腹压痛, 无反跳痛. 持续心电血压血氧饱和度监测示: 血压: 150/90 mmHg, 心率: 60次/min, 血氧饱和度: 96%. 患者术中出血较多, 急查血常规示: 白细胞计数: $11.83 \times 10^9/L$, 血红蛋白: 146 g/L, 血小板计数: $255 \times 10^9/L$. 术后患者禁饮食, 予以预防感染、止血补液及营养支持治疗. 患者术后感下腹持续疼痛, 可忍受. 患者于术后第2天下午16:00出现寒战, 高热, 体温最高达40℃, 伴下腹痛加重, 有肛门排气, 未排便, 无便血, 无恶心、呕吐, 持续心电血压血氧饱和度监测示生命体征平稳, 查体示下腹及耻骨联合上压痛, 反跳痛, 肠鸣音活跃, 7次/min. 查血常规是白细胞计数及中性粒细胞比例上升, 立位腹平片见肠腔积气, 未见膈下游离气体, 不能除外术后延迟穿孔, 行腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查示部分小肠积气, 无肠穿孔表现, 予以肛管排气, 应用地塞米松及冰块物理降温, 头孢曲松及替硝唑抗感染治疗. 第2日夜间患者体温逐渐下降至正常, 术后第3日晨起复查血常规示白细胞计数进一步升高, 达 $23.36 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比例88.60%, 患者感下腹痛减轻, 查体示下腹压痛, 但较昨日明显减轻, 反跳痛(±). 此后患者症状逐渐缓解, 未再发热, 术后第5日, 患者无腹痛, 无发热, 无便血, 查体腹部无压痛, 无反跳痛. 进食流质无不适, 考虑患者术后出现发热, 血象升高, 腹部压痛反跳痛为结肠息肉电切术后电凝综合征.

2 讨论

随着内镜技术的普及及人们对健康要求的提高, 结肠息肉的检出率逐年增高, 内镜下结肠息肉电切术已成为一项成熟的技术. 出血、穿孔、感染等相关并发症随着内镜医师技术的提高及设备的更新, 也越来越少, 以往通过外科手术切除的难度较高的息肉也逐渐的转向为内镜下的切除. 目前一种类似肠穿孔腹膜炎的并发症也逐渐被大家所认识: 息肉切除术后浆膜电灼伤即电凝综合征. 常表现为术后出现的发热, 腹痛, 白细胞升高等表现, 查体常见局限性压痛及反跳痛, 无肠穿孔的证据, 多发生于术后24 h内. 以往有报道称此并发症的发生率为1%, 主要原因可能是由于电凝造成肠壁损伤, 引起浆膜层的炎性反应, 临床上表现为局限性腹膜炎症状^[1]. 引起该并发症的常见原因有: 息肉较大, 基底较

■研究前沿

目前对于电凝综合征的研究热点主要集中在该并发症的发病原因. 提高临床医生对于该并发症的认识, 以及如何能够避免该并发症的发生是目前需要解决的重点问题.

■相关报道

近期有大型研究, 提出了电凝综合征发病的独立危险因素, 该研究是一项多中心、回顾性、病例对照研究, 总结了较多的样本量, 结合统计学分析, 对该病有了更客观的分析.

■同行评价

电凝综合征是近几年才提出来的概念,为的是与迟发性穿孔相区别,避免不必要的手术干预。本文通过一例病例的诊治体会,详细介绍了讨论了内镜治疗后的“电凝综合征”,并谈到一些体会,有一定的临床参考价值。

宽;电凝时间过长,电流过大;圈套器接触肠壁;息肉起源较深,位于黏膜下层或肌层等。肠壁损伤的程度与电凝时间和电流强度呈正相关^[2]。有最新的研究报道该并发症发生的独立因素有:过度紧张,息肉较大以及非腺瘤性息肉病^[3]该并发症预后较好,多数经抗感染,禁食、补液及营养支持等内科保守治疗后可缓解。该病与肠穿孔及腹膜炎不易鉴别,临床上肠穿孔证据应考虑该病,但经治疗后不缓解,应重新评价,以免漏诊肠穿孔。本例患者为粗蒂巨大息肉,内部滋养血管较粗,为了减少出血,电凝时间较长及圈套器接触息肉周边黏膜可能为该患者发热术后电凝综合征的主要原因。本例患者经保守治疗后痊愈出院,随访至术后8 d无不适。对于该病的预防主要是控制电凝时间,避免应用过强电流,提高内镜下息肉电切技术,在息肉根部注射1:10000肾上腺素盐水不仅可以减少出血,还可以增加黏膜厚度,在电凝时减少对肠壁的电灼伤,

从而减少该并发症的发生^[4]。临床医生应提高对该病的认识,从而提高内镜下治疗操作技术,减少该病的发生,发生该病后应冷静应对,以免误诊而给予患者不必要的治疗。

3 参考文献

- 1 Waye JD, Lewis BS, Yessayan S. Colonoscopy: a prospective report of complications. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 347-351 [PMID: 1294644 DOI: 10.1097/00004836-199212000-00018]
- 2 Nivatvongs S. Complications in colonoscopic polypectomy. An experience with 1,555 polypectomies. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 825-830 [PMID: 3491746 DOI: 10.1007/BF02555356]
- 3 Cha JM, Lim KS, Lee SH, Joo YE, Hong SP, Kim TI, Kim HG, Park DI, Kim SE, Yang DH, Shin JE. Clinical outcomes and risk factors of post-polypectomy coagulation syndrome: a multicenter, retrospective, case-control study. *Endoscopy* 2013; 45: 202-207 [PMID: 23381948 DOI: 10.1055/s-0032-1326104]
- 4 Waye JD. Endoscopic mucosal resection of colon polyps. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11: 537-548, vii [PMID: 11778754]

编辑 韦元涛 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

《世界华人消化杂志》投稿须知

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取期刊(*Open Access Journal*, *OAJ*), 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由483位专家组成, 分布在30个省市、自治区和特别行政区。

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

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(*Baishideng Publishing Group*, *BPG*)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OAJ最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版42种临床医学OAJ期刊, 其中英文版41种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

2 撰稿要求

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

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

《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

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

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T, V_{max} 不能Vmax, μ 不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-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6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq$ 分母 ≤ 1000 , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之

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

3 稿件格式

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

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

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, 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, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2014年国内国际会议预告

2014-03-12/15

2014年亚太肝病研究协会肝病周(APASL)

会议地点: 澳大利亚

联系方式: <http://apasl2014.com/>

2014-04-05/09

2014年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.org/home/scientists/meetings--workshops/meetings--workshops-calendar.aspx>

2014-04-09/13

2014年第49届欧洲肝病研究协年会(EASL)

会议地点: 英国

联系方式: http://www.easl.eu/_the-international-liver-congress/general-information

2014-04-18/05-20

2014中国超声医学学术大会

会议地点: 北京市

联系方式: <http://www.cuda.org.cn/new/meeting>

2014-04-26/27

中华医学会临床药学会2014年全国学术会议

会议地点: 成都市

联系方式: <http://www.cncscp.org/>

2014-05-04/06

2014年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/attendees/faqs>

2014-05-16/18

2014第七届世界癌症大会

会议地点: 南京市

联系方式: <http://www.bitlifesciences.com/cancer2014/cn/meeting.asp>

2014-05-23/24

第六届药源性疾病与安全用药中国论坛-消化系统与肝病药物专题研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: adrhuiyi@126.com

2014-05-30/06-03

2014年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.asco.org/meetings/calendar-events>

2014-06-04/07

2014年第20届国际肝移植协会年会(ILTS)

会议地点: 英国

联系方式: <http://www.ilts.org/meetings/>

2014-06-09/12

2014年第47届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 以色列

联系方式: <http://www.espghan2014.org/>

2014-06-18/21

2014年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.esgar.org/files/File/ESGAR14>

2014-06-25/28

2014年世界胃肠癌大会(WGIC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://worldgicancer.com/WCGI>

2014-06-25/28

2014年第14届欧洲内窥镜手术协会国际大会(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: hdimcs@163.com

2014-06-27/28

2014中华医学会肝病与代谢学术研讨会

会议地点: 上海市

联系方式: lilyjia@163.com

2014-07-26/31

2014年世界移植大会

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.wtc2014.org/>

2014-07-28/30

第3届国际肠胃病学与泌尿学大会

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.omicsgroup.com/gastroenterology-urology-conference-2014/registration.php>

2014-09-05/07

2014年第8届国际肝癌协会大会(ILCA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.ilca2014.org/>

2014-09-26/30

2014年欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.esmo.org/>

2014-10-18/22

2014年第22届欧洲联合胃肠病学周(UEG)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.ueg.eu/week/past-future/future-ueg-week/>

志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

白浪 副教授
四川大学华西医院

邓庆 副研究员
上海市中医院

冯志杰 主任医师
河北医科大学第二医院消化内科

傅华群 教授
南昌大学第二附属医院

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

何敏 教授
广西医科大学医学科学实验中心

江建新 副主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆胰脾外科

李苏宜 教授
安徽省肿瘤医院肿瘤内科

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

刘宝林 教授
中国医科大学附属盛京医院

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院

吕凌 副教授
江苏省人民医院肝脏外科

倪润洲 教授
南通大学附属医院消化内科

牛英才 副研究员
齐齐哈尔医学院/医药科学研究所

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

秦建民 主任医师
上海中医药大学附属普陀医院

邱伟华 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

任粉玉 教授
吉林省延边大学附属医院消化内科

石毓君 副研究员
四川大学华西医院

孙学英 教授
哈尔滨医科大学第一附属医院

汤华 研究员
重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

魏睦新 教授
南京医科大学第一附属医院

吴军 研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

吴泰璜 教授
山东省立医院肝胆外科

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院

肖秀英 主治医师
上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

张占卿 主任医师
上海市复旦大学公共卫生中心肝脏病学、传染病学

《中文核心期刊要目总览》收录证书

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

