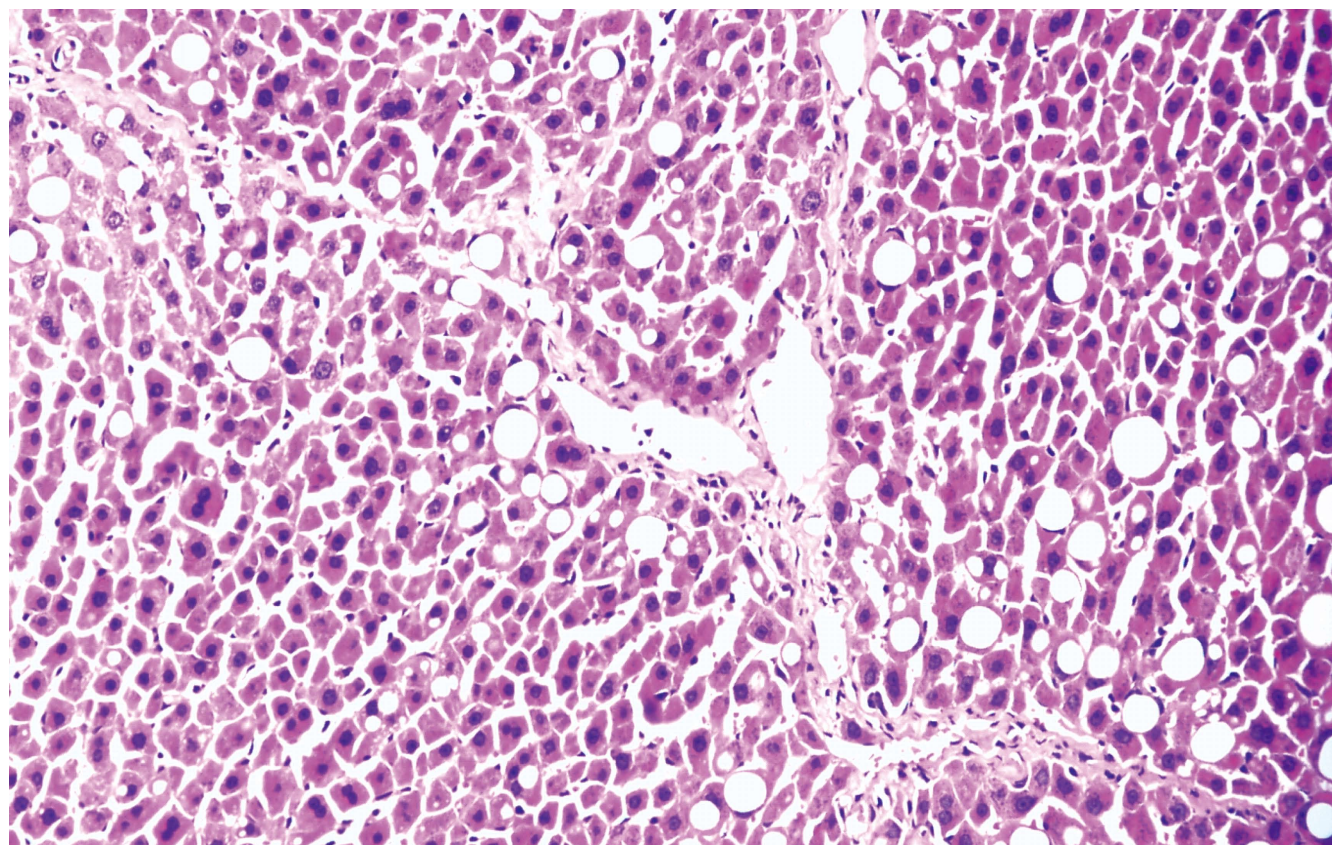


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2013 年 7 月 18 日 第 21 卷 第 20 期 (Volume 21 Number 20)



20 / 2013

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

世界华人消化杂志®

编辑委员会

2012-01-01/2014-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

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

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学

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

冯志杰主任医师

傅春彬主任医师

甘华田教授

高凌副教授

戈之铮教授

关玉盘教授

关晓辉主任医师

郭晓钟教授

郝建宇教授

郝丽萍副教授

何继满教授

何松教授

洪天配教授

黄培林教授

黄晓东主任医师

黄颖秋教授

黄缘教授

李国忠教授

江米足教授

姜春萌教授

姜慧卿教授

姜相君主任医师

金瑞教授

蓝宇教授

李淑德教授

李瑜元教授

李玉民教授

廖家智副主任医师

林志辉教授

刘冰熔教授

刘凤斌教授

刘改芳主任医师

刘海峰主任医师

刘海林主任医师

刘亮明副教授

陆伦根教授

马红主任医师

马欣主任医师

毛恩强教授

毛高平教授

孟庆华教授

缪应雷主任医师

倪润洲教授

欧希龙副教授

潘秀珍教授

潘阳林副教授

朴云峰教授

秦成勇教授

任粉玉教授

任建林教授

邵先玉教授

沈琳主任医师

沈薇教授

施瑞华教授

宋军副教授

唐世刚教授

田宇彬教授

度必光教授

宛新建副教授

王邦茂教授

王炳元教授

王承党教授

王江滨教授

王俊平教授

王蔚虹教授

王晓艳副教授

夏冰教授

夏时海副教授

徐灿霞教授

徐可树教授

杨建民教授

张国主任医师

姚树坤教授

张国梁主任医师

张军教授

张庆瑜教授

张小晋主任医师

张筱茵副教授

张坚圣教授

郑培永教授

郑鹏远教授

郑素军副主任医师

郑勇教授

周国雄主任医师

周宇教授

邹晓平主任医师

诸琦教授

于珮主任医师

消化外科学

白雪副主任医师

白雪巍副主任医师

白玉作教授

蔡开琳副教授

蔡三军主任医师

曹杰主任医师

陈炳官教授

陈光教授

陈海龙教授

陈积圣教授

陈进宏副主任医师

陈凇教授

陈汝福教授

陈亚军主任医师

陈钟教授

程爱国教授

程树群副教授

崔云甫教授

戴朝六教授

戴冬秋教授

丁义涛教授

杜顺达副教授

房林教授

傅红副教授

傅华群教授

傅思源副教授

傅晓辉副教授

傅志仁主任医师

高毅主任医师

葛海燕教授

巩鹏副教授

谷俊朝主任医师

顾国利副主任医师

顾岩教授

韩天权教授

郝纯毅主任医师

郝立强副教授

何超教授

何向辉教授

何晓顺教授

何裕隆教授

胡安斌副教授

黄志勇教授

季加孚教授

姜卫东教授

姜波健教授

金山主任医师

康春博副主任医师

孔静副教授

黎乐群教授

李革副教授

李国威教授

李华副教授

李华山主任医师

李升平教授

李胜研究员

李涛副主任医师

李文岗教授

李小荣教授

李旭副教授

李永翔教授

李正荣副教授

李志霞教授

李宗芳教授

梁力建教授

刘宝林教授

刘超教授

刘宏鸣副教授

刘建教授

刘亮副主任医师

刘颖斌主任医师

卢军华教授

陆云飞教授

禄韶英副教授

吕凌副教授

吕云福教授

麻勇研究员

齐清会教授

秦春宏副主任医师

秦华东教授

秦环龙教授

秦建民主任医师

邱伟华主任医师

仇毓东教授

崔清波副教授

单云峰副主任医师

沈柏用副教授

施宝民教授

施诚仁教授

施晓雷副主任医师

石毓君研究员

宋新明教授

宋振顺教授

孙诚谊教授

孙文兵教授

孙星副教授

孙学英教授

邵升副教授

谭晓冬教授

汤朝晖副主任医师

汤绍涛教授

唐南洪教授

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

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈志辉副主任医师

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

消化中医药学

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

邢建峰副教授
徐列明教授
许玲教授
徐庆教授
袁红霞研究员
张声生教授

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

吴沛宏教授
余日胜主任医师
袁友红副教授
张火俊副教授

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2013年7月18日 第21卷 第20期 (总第424期)

述 评	1901 慢性萎缩性胃炎实验动物模型的造模和研究进展 冷秀梅, 魏睦新
基础研究	1907 新疆哈萨克族胃癌中 <i>Smad4</i> 基因启动子的甲基化状态 刘奎, 陈卫刚, 李睿, 刘芳, 刘晓燕, 康雪, 马聪, 窦玉琴, 郑勇 1914 内外源性GAS对二甲基胍诱导的大鼠大肠癌变中EGF和PGE ₂ 表达的影响 张曼曼, 彭涛, 赵逵
临床研究	1925 选择性肝动脉栓塞治疗巨大肝血管瘤46例 范沙丽, 佟小强, 王健, 宋莉 1931 AFP含量和寄生血管对中晚期肝癌患者TACE治疗的影响 何二霞, 聂忠仕, 朱明月, 林海锋, 王琳, 林志东, 谢协驹, 李孟森
文献综述	1939 <i>BRCA1</i> 在胃癌中的研究进展 钟国栋, 余英豪 1945 肝硬化患者生存质量及相关因素的研究进展 邓文君, 张海蓉, 石围 1950 炎症免疫与肠易激综合征关系的研究进展 庄李磊, 胡团敏
研究快报	1955 NF- κ B、Bcl-2在大鼠非酒精性肝病肝细胞凋亡中的作用 石海燕, 李珏宏, 李昌平, 康敏, 钟晓琳 1961 角质细胞生长因子对胰腺癌细胞生物学行为的影响 金益峰, 周建平, 盛伟伟, 张丹华, 董明 1966 pAcGFP1-N1-FOXQ1真核表达载体的构建及在大肠癌细胞系Colo-320中的表达 岳柯琳, 唐慧, 郭强
临床经验	1972 内镜下醋酸联合卢戈氏碘染色诊断早期食管癌 陈昱倩, 王光铭, 章红梅 1977 超声内镜与CT检查在食管胃结合部腺癌术前TN分期中的临床对比 汪泳, 张方信, 常宗宏, 刘鑫, 邓尚新, 赵海霞 1982 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎疗效的Meta分析 孔岩君, 李勇, 李文林, 刘皓, 魏睦新 1987 胃癌中CAGE、MAGE-A1和MAGE-A3的去甲基化 王柏清, 刘文天, 刘应莉, 孙光斌 1992 内镜腹腔镜治疗胰腺假性囊肿56例 钱东, 秦鸣放 1996 布托啡诺联合异丙酚用于无痛肠镜70例 赵峰, 庞留成, 赵彦芬, 张振华, 毛轲 2000 老年功能性便秘患者盆底表面肌电与临床症状的相关性 关丽婷, 邓罡, 徐丽姝
病例报告	2005 溃疡性结肠炎并发原发性胆汁性肝硬化1例 宋淑然

附 录	I-V 《世界华人消化杂志》投稿须知 I 2013年国内国际会议预告
志 谢	I 志谢世界华人消化杂志编委
消 息	1906 《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 1913 中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》影响因子0.775 1924 《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) 1930 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 1938 《世界华人消化杂志》修回稿须知 1944 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 1960 《世界华人消化杂志》栏目设置 1971 《世界华人消化杂志》参考文献要求 1976 《世界华人消化杂志》出版流程 1995 《世界华人消化杂志》正文要求 1999 《世界华人消化杂志》外文字符标准 2008 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
封面故事	石海燕, 李珏宏, 李昌平, 康敏, 钟晓琳. NF- κ B、Bcl-2在大鼠非酒精性肝病肝细胞凋亡中的作用. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1955-1960 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1955.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1955
本期责任人	编务 车新鑫; 送审编辑 闫晋利, 鲁亚静; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 黄新珍; 形式规范审核编辑部主任 田滢; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2013-07-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

编辑部

田滢, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Co., Limited

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

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

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

特别声明

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

定价

每期68.00元 全年36期2448.00元

© 2013年版权归Baishideng所有

World Chinese Journal of Digestology

July 2013 Contents in Brief Volume 21 Number 20

EDITORIAL	1901 Advances in development of animal models of chronic atrophic gastritis <i>Leng XM, Wei MX</i>
BASIC RESEARCH	1907 DNA methylation of <i>Smad4</i> promoter in gastric cancer in Xinjiang Kazak patients <i>Liu X, Chen WG, Li R, Liu F, Liu XY, Kang X, Ma C, Dou YQ, Zheng Y</i> 1914 Effect of endogenous and exogenous gastrin on PGE2 and EGF expression in dimethylhydrazine-induced colorectal cancer in rats <i>Zhang MM, Peng T, Zhao K</i>
CLINICAL RESEARCH	1925 Transarterial embolization for treatment of giant hepatic hemangiomas: An analysis of 46 cases <i>Fan SL, Tong XQ, Wang J, Song L</i> 1931 Association of alpha fetoprotein levels and presence of parasitical blood vessels with response to TACE in patients with advanced liver cancer <i>He EX, Nie ZS, Zhu MY, Lin HF, Wang L, Lin ZD, Xie XJ, Li MS</i>
REVIEW	1939 Progress in research of the <i>BRCA1</i> gene in gastric cancer <i>Zhong GD, Yu YH</i> 1945 Factors affecting quality of life in patients with cirrhosis <i>Deng WJ, Zhang HR, Shi W</i> 1950 Advances in understanding the relationship between inflammatory immune response and irritable bowel syndrome <i>Zhuang LL, Hu TM</i>
RAPID COMMUNICATION	1955 Role of NF- κ B and Bcl-2 in hepatocyte apoptosis in rats with NAFLD <i>Shi HY, Li YH, Li CP, Kang M, Zhong XL</i> 1961 Role of KGF in regulating biological behavior of pancreatic cancer cells <i>Jin YF, Zhou JP, Sheng WW, Zhang DH, Dong M</i> 1966 Construction of a eukaryotic expression vector expressing FOXQ1 and its expression in colorectal cancer cell line Colo-320 <i>Yue KL, Tang H, Guo Q</i>
CLINICAL PRACTICE	1972 Endoscopic acetic acid-Lugol's iodine double staining for diagnosis of early esophageal cancer <i>Chen YQ, Wang GM, Zhang HM</i> 1977 EUS versus CT for preoperative TN staging of adenocarcinoma of the esophagogastric junction <i>Wang Y, Zhang FX, Chang ZH, Liu X, Deng SX, Zhao HX</i> 1982 Combination of Chinese and Western medicine for treatment of chronic atrophic gastritis: A meta-analysis <i>Kong YJ, Li Y, Li WL, Liu H, Wei MX</i> 1987 DNA hypomethylation of <i>CAGE</i> , <i>MAGE-A1</i> and <i>MAGE-A3</i> genes in gastric carcinoma <i>Wang BQ, Liu WT, Liu YL, Sun GB</i> 1992 Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts by endoscopy and laparoscopy: Our experience with 56 cases <i>Qian D, Qin MF</i> 1996 Clinical effect of use of Bhutto butorphanol combined with propofol in painless colonoscopy: An analysis of 70 cases <i>Zhao F, Pang LC, Zhao YF, Zhang ZH, Mao K</i> 2000 Effect of biological feedback therapy on clinical symptoms and pelvic floor muscle surface electromyography in elderly patients with chronic functional constipation <i>Guan LC, Deng G, Xu LS</i>
CASE REPORT	2005 Ulcerative colitis with primary biliary cirrhosis: A case report <i>Song SR</i>

APPENDIX	I – V Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> I Meeting events calendar in 2013
ACKNOWLEDGMENT	I Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	<i>Shi HY, Li YH, Li CP, Kang M, Zhong XL. Role of NF-κB, Bcl-2 in hepatocyte apoptosis in rats with NAFLD. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</i> 2013; 21(20): 1955-1960 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1955.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1955
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Xin-Xin Che</i> Review Editor: <i>Jin-Li Yan, Ya-Jing Lu</i> Electronic Page Editor: <i>Jin-Li Yan</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Xin-Zhen Huang</i> Proof Editor: <i>Ying Tian</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i>

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 18, 2013

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology,

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Ying Tian, Director

World Chinese Journal of Digestology

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

Fax: +86-10-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Co., Limited

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

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpg@baishideng.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 68 Yuan for each issue

RMB 2448 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

慢性萎缩性胃炎实验动物模型的造模和研究进展

冷秀梅, 魏睦新

冷秀梅, 魏睦新, 南京医科大学第一附属医院中医科, 南京医科大学中西医结合研究所 江苏省南京市 210029
魏睦新, 教授, 主要从事消化病中西医结合的基础与临床研究. 近年主攻胃癌前期病变发病危险因素与中医药逆转的机制. 江苏省中医药管理局基金资助项目, No. JD11040
作者贡献分布: 魏睦新完成本论文的策划设计与全文审定; 冷秀梅负责资料收集、分析研究及文章撰写.
通讯作者: 魏睦新, 教授, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院中医科, 南京医科大学中西医结合研究所. weimuxin@njmu.edu.cn
电话: 025-68136267
收稿日期: 2013-04-08 修回日期: 2013-04-24
接受日期: 2013-07-01 在线出版日期: 2013-07-18

Advances in development of animal models of chronic atrophic gastritis

Xiu-Mei Leng, Mu-Xin Wei

Xiu-Mei Leng, Mu-Xin Wei, Department of Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Institute of Integrative Medicine of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Supported by: the Foundation of Jiangsu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, No. JD11040
Correspondence to: Mu-Xin Wei, Professor, Department of Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Institute of Integrative Medicine of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. weimuxin@njmu.edu.cn
Received: 2013-04-08 Revised: 2013-04-24
Accepted: 2013-07-01 Published online: 2013-07-18

Abstract

Chronic atrophic gastritis (CAG) is a precancerous disease whose research and treatment have attracted much attention. Development of animal models of CAG is very important for the research of this disease. Wistar rats and SD rats are mainly experimental animals used for modeling; however, the age and sex of these animals differ among different studies, although many scholars believe that these factors might affect experimental results. *Helicobacter pylori* is a common risk factor for CAG and can be used to create CAG model successfully, but this method is time-consuming and the induced pathological changes are not stable. N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, ammonia, sodium deoxycholate, and sodium salicylate are currently commonly used substances for inducing

CAG. These substances can be used either alone or in combination to induce CAG successfully; however, the consistent dosage and perfusion time standards have not been established. In addition, combination of disease and syndrome by traditional Chinese medicine can also be used to model CAG. This article reviews recent advances in the development of animal models of CAG.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Chronic atrophic gastritis; Animal models; Combination of disease and syndrome

Leng XM, Wei MX. Advances in development of animal models of chronic atrophic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 1901-1906 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1901.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1901>

摘要

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)作为胃癌前期疾病的一种, 其研究与治疗都备受瞩目. 尤其是动物模型的造模, 还有很多值得探索的地方. 本文首先探讨了实验动物的选择, 认为主要用来造模的实验动物为Wistar大鼠和SD大鼠, 但其年龄、性别的选择尚不统一, 许多学者认为这些因素可能对实验造成影响. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)作为慢性萎缩性胃炎的一种常见致病因素, 虽然可成功造模, 但造模时间较长且病理改变不稳定. N-甲基-N'-硝基-亚硝基胍、氨水、脱氧胆酸钠、水杨酸钠等均是目前常用的造模物质, 其单独及联合使用均能成功造模, 然而其剂量及灌胃时间等尚没有统一标准. 此外, 还介绍了中医病证结合的造模方法, 提出证候与客观评价指标等转换问题. 本文总结了复制CAG实验动物模型的研究现状, 有助于使CAG实验动物模型的复制更加严谨、规范和科学.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 实验动物模型; 病证结合

核心提示: 本文从实验动物的选择、使用较为广泛的生物造模方法、化学造模方法以及中医病

■背景资料

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)作为胃癌前期疾病的一种, 其逆转可有效降低胃癌的发病率及死亡率. 故如何成功复制理想的CAG实验动物模型, 对研究CAG的预防、发病机制以及逆转治疗具有至关重要的作用.

■同行评议者

李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科; 刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

■ 研发前沿

目前主要为诱导模型,其科学性、规范性有待进一步提高。复合造模法,虽然其成功率较高,造模时间较短,但药物剂量、实验条件等尚未统一,寻找快速建造稳定的慢性萎缩性胃炎实验动物模型的方法并使其规范化是亟待解决的问题。

证结合的造模方法几个方面,评述各自方法的特点与利弊,对目前常用的造模方法进行了分析与归纳,以期研究者提供参考及启发新的思路。

冷秀梅,魏睦新.慢性萎缩性胃炎实验动物模型的造模和研究进展.世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1901-1906 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1901.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1901>

0 引言

胃癌作为我国第3大最常见的恶性肿瘤,虽然其年均肿瘤发病死亡率有所下降,但人口增长和老龄化也使其发病死亡的绝对数目呈增长趋势,已经成为我国近年来卫生健康的巨大负担^[1]。关于胃癌的形成,有多种学说。早在1975年Correa就提出了一个渐进演变模式:正常胃黏膜-慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)-肠上皮化生-不典型增生-胃癌,众多基因及分子改变的累积与这一演变过程密切相关^[2]。CAG是胃癌的癌前期疾病,尤其是伴有肠上皮化生及不典型增生这些胃癌癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)的CAG与胃癌的发病高度相关^[3],所以如果能够有效逆转CAG与PLGC,可以大幅度降低胃癌的发病率^[4]。如何成功复制理想的CAG实验动物模型,对研究CAG的预防、发病机制以及逆转治疗具有至关重要的作用。目前CAG实验动物模型主要为诱导模型,即在人为控制的条件下模拟致病因素等来复制出CAG以及肠化、不典型增生等癌前病变。其优点是方便、目的性强、相对快速等。除此之外,还有自发性动物模型,即病变完全在自然条件下发生,排除人为干扰,具有高度相似性的优点,但由于耗时较长、耗资量大等缺点而极少被使用。本文就将实验动物的选择和近年来使用较多的造模方法作一分析评述。

1 模型动物的选择

在现代实验研究中,实验动物被广泛用来复制人类疾病模型,从而研究疾病的发生、发展机制和治疗方法等。他是实验医学的重要基础。只有选择公认的实验动物模型其实验结果才有一定的可信度,故对实验动物模拟疾病的相似性等有一定的要求^[5]。

朱萱萱等^[6]在研究CAG脾气虚证模型建立的过程中也发现♂大鼠较♀大鼠对N-甲基-N-硝基-亚硝基胍(N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguan-

dine, MNNG)的毒性有更好的耐受性,并且认为实验动物选择5-6 wk较适宜。而劳绍贤等^[7]则认为实验动物模型不应该局限于大鼠这一单一的动物种类,应复制出多种动物种类尤其是大型动物模型。如10年前Oda等^[8]就使用幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. Pylori*)在日本猴子身上复制出萎缩性胃炎的病理改变,并证明长期感染*H. Pylori*会引起肿瘤抑制基因p53突变的积累。

部分研究萎缩性胃炎与胃癌关系的动物模型,涉及到致癌物质的选择。万继英等^[9]认为在诱导模型的建立中,动物和致癌物的选择极为重要,且可以通过控制致癌物的剂量来控制诱癌时间和程度。这是因为不同的动物或同一动物的不同品系对致癌物的敏感性不同,而致癌物的剂量也会影响造模成功与否以及造模所需的时间长短等。另外,Peraino等^[10]与Mitaka等^[11]的研究认为大鼠的年龄和性别均对致癌的敏感性有影响,一般认为♂较♀诱发成功率高,其机制可能与激素有关;并认为鼠龄与致癌敏感性的关系看法较统一,应选用未成年大鼠,以4-8 wk多见,也有用新生大鼠,他们的诱发率高于年龄较大者,这可能与组织中的干细胞或幼稚细胞以及细胞的增生状态有关。

综合国内研究现状看来,目前用来复制CAG实验动物模型的大鼠品系尚统一,多为Wistar和SD大鼠,也有研究者使用蒙古沙鼠,尤其是针对*H. Pylori*的研究^[12]。但对其年龄、性别、体质量等的选择则未给予足够的重视,且没有研制出统一的标准。这对实验结果的可信性、参考性以及临床应用价值均会造成一定影响。不仅如此,如果能复制出其他动物模型,或建造出CAG的自发性动物模型,甚至利用细胞分子水平的新技术比如基因敲除等造模,将可以更好的研究CAG的机制与治疗方法,并且使结果更具有说服力。

2 实验动物造模方法

2.1 *H. Pylori*法 Bergin等^[13]探讨了*H. Pylori*感染和高盐饮食作为独立变量导致的胃黏膜改变,经过37 wk,全部5例受感染的动物都出现了萎缩性胃炎、肠上皮化生的病理改变。Jin等^[14]用*H. Pylori*的悬浮液给大鼠灌胃复制出CAG动物模型。

*H. Pylori*不仅引起胃黏膜炎性改变、消化性溃疡^[15,16],还可进一步导致胃腺体萎缩^[17],肠上皮化生^[18],不典型增生和胃癌^[19-21]及其他病变^[22],是常见的致病因素,因此也是常见的造模方法,

长期以来一直被广泛使用. 但单纯用其造模所需时间一般较长, 且造模时间及其病理改变等存在很大差距, 模型不稳定, 故大多用于药物根除细菌的效应研究^[23].

2.2 MNNG法 Nagahara等^[24]对成年♀ Wistar大鼠分别使用100 $\mu\text{g/mL}$ 的MNNG溶液诱导8 wk和30 wk的方法成功建立CAG动物模型, 并认为这种模型对调查研究CAG发展成胃癌的过程很有帮助. Miwa等^[25]分析大鼠CAG的增殖和分化的标记研究中, 也使用让大鼠自由饮用100 $\mu\text{g/mL}$ 的MNNG溶液成功造模, 且表明在造模8 wk的时候即出现黏膜萎缩.

MNNG法是大家公认的CAG造模方法, 并在此基础上不断加以改进, 综合其他因素来造模均取得成功, 但其剂量及灌胃时间等均没有统一标准. 袁孝兵^[26]认为50-100 $\mu\text{g/mL}$ 的MNNG液较为合理, 浓度过低则模型复制时间过长, 成功率低; 浓度过高易出现结肠癌等其他肿瘤. 灌胃量应控制在每只一次1-4 mL为宜. 在给药时间上, 一般采用限期给药法或连续给药法. 魏玥等^[27]发现用去离子水配成120 $\mu\text{g/mL}$ 的MNNG溶液5 mL/kg灌胃, 1次/d, 比自由饮用方式造模效果更佳. 在20 wk时大鼠胃黏膜即出现萎缩征象, 如轻度炎症、固有腺体减少等, 30 wk左右大鼠胃黏膜出现轻-中度异型增生等, 大鼠模型基本稳定.

2.3 氨水法与脱氧胆酸钠法 何晓辉等^[28]用6 wk的健康SD大鼠100只, 雌雄各半, 适应性喂养1 wk后, 以每天新鲜配制的0.1%氨水代水自由饮用, 连续造模180 d, 造模结束前随机抽取5只进行胃黏膜病理组织学检查以确认造模成功. 结果模型组大鼠的胃黏膜表面可见黏膜层明显变薄, 腺体数目明显减少, 体积缩小, 黏膜下小血管清晰可见等病理改变, 并有少数大鼠出现肠上皮化生.

戴关海等^[29]采用脱氧胆酸钠联合主动免疫、300-600 mL/L乙醇法刺激大鼠胃黏膜复制CAG动物模型. 3 mo后取胃组织进行病理检查, 发现模型组大鼠胃黏膜萎缩变薄, 腺体数量减少, 间质内有多量急、慢性炎细胞浸润等, 即CAG大鼠模型复制成功. 李红平等^[30]以0.2%的脱氧胆酸钠溶液灌胃, 1.5 mL/(只·d), 与脱氧胆酸钠溶液灌胃间隔5 h, 用50 $^{\circ}\text{C}$ 热水2 mL/(只·d)灌胃, 并且加用饥饱失常法连续造模8 wk后, 在光镜下观察, 确定CAG大鼠造模成功.

正常胃黏膜处于pH 2.0的强酸环境, 给予氨

水或脱氧胆酸钠后, 模拟了碱性环境对胃黏膜的损害, 为模拟临床常见病因的造模方法.

2.4 水杨酸钠法 Shao等^[31]在探讨He-Ne激光照射对CAG作用的实验中, 对模型组的♂ Wistar大鼠使用2%水杨酸钠与30%乙醇的混合溶液灌胃, 并结合不规则禁食以及强迫运动的方法复制CAG实验动物模型. 诱导8 wk后将大鼠麻醉后开腹取胃黏膜组织, 病理检查可见模型组大鼠的胃黏膜厚度小于正常组, 有大量炎性细胞浸润等特点, 结果成功建造CAG模型.

由于风湿病、心脏病等使用非甾体类药物, 是临床导致胃黏膜萎缩的一个公认的原因^[32]. 水杨酸钠主要通过局部的直接刺激引起胃黏膜炎性反应, 胃黏膜细胞脱落, 并抑制胃黏膜的生长, 使其失去正常的抵抗力. 同时水杨酸钠抑制PG的合成, 减弱PG对胃黏膜的保护作用^[33].

2.5 复合造模法 氨水+脱氧胆酸钠: 黄妙珍等^[34]在探讨补气养阴解毒法对CAG模型大鼠生长抑素(growth hormone, SS)和生长激素(somatostatin, GH)影响的实验中, 选择♀ SD大鼠, 20 mmol/L的脱氧胆酸钠每日灌胃及60%乙醇, 剂量6 mL/kg, 其中每周二、周五空腹灌胃, 0.1%氨水自由饮用, 连续26 wk. 结果各组大鼠胃黏膜均出现不同程度的萎缩. Liu等^[35]使用0.1%氨水、60%的酒精和20 mmol/L的脱氧胆酸24 wk也同样成功造模, 并研究了替普瑞酮对CAG进展的影响及作用机制. 张莲等^[36]在观察黄芪皂苷对CAG大鼠的治疗作用以及对髓样分化因子(MyD88), Toll样受体4的影响实验中, 用20 mmol/L的脱氧胆酸钠2 mL每日空腹灌胃; 现配的0.02%的氨水溶液供动物每日自由饮用, 配合饥饱失常, 造模成功. 说明这一方法目前使用较广泛且成功率较高.

脱氧胆酸钠+水杨酸钠: Wang等^[37]在CAG2模型组用2%水杨酸钠, 20 mmol/L的脱氧胆酸钠复制模型, 在光学显微镜下观察大鼠胃黏膜病理改变, 证实CAG造模成功. 龚占悦等^[38]采用如下方法造模: 用2%水杨酸溶液及150 g/L、55 $^{\circ}\text{C}$ 热盐水10 mL/(kg·d)灌胃; 20 mmol/L脱氧胆酸钠溶液自由饮用; 配以饥饱失常处理(2 d饱食, 1 d禁食). 造模2 mo后, 病理观察可见黏膜腺体有不同程度的萎缩或消失, 多数腺体结构排列紊乱等, 表明造模成功.

氨水+水杨酸钠+去氧胆酸钠: 舒劲等^[39]采用30%乙醇与2%水杨酸钠混合液与10 mmol/L去氧胆酸钠灌胃, 0.05%氨水日常饮用, 结合主动免疫法, 并令其饥饱失常的综合方法诱发大

■ 相关报道

慢性萎缩性胃炎的造模一直以来备受关注, 许多造模方法已被实验研究证实. 除此之外, 聂芳敏等在实验性大鼠萎缩性胃炎动物模型的造模方法研究中, 不仅确定了药物的最佳浓度, 还对几种造模方法作出比较及评价.

■创新盘点

本文总结比较了目前使用较多的造模方法,探讨了中医病证结合造模方法,并提出需要进一步改善的问题,按照造模的原理,突出了各种造模方法的区别。

鼠CAG模型。连续造模60 d,于30、60 d随机处死大鼠检查提示CAG动物模型复制成功。冯秀雪等^[40]在探讨建造CAG动物模型对肝脏的影响的研究中,按1 mL/100 g的标准灌胃,1次/d,健康Wistar大鼠自由饮用0.1%氨水,前10 wk用2%水杨酸钠和300 mL/L乙醇混合溶液灌胃,后12 wk用20 mmol/L去氧胆酸钠溶液灌胃。结果模型组大鼠一般情况较差,出现胃窦腺体萎缩明显,黏膜层变薄等病理改变,造模成功,且两组肝脏病理均无明显异常。

去氧胆酸钠+氨水+吡啶美辛:王常松等^[41]使用综合法造模,即每周用600 mL/L乙醇空腹灌胃2次,每次8 mL/kg;20 mmol/L去氧胆酸钠灌胃,1次/d,每次8 mL/kg;大鼠日常自由饮用0.05%-0.10%氨水;0.05%吡啶美辛灌胃,1次/d,每次8 mL/kg;并结合饥饱失常法。分别在造模8、12、16 wk随机各处死1只鼠,观察胃黏膜病变情况,证实CAG造模成功。Si等^[42]对用不同药物、不同时间建造SD大鼠CAG模型进行比较,其中使用0.05%-0.10%氨水、20 mmol/L去氧胆酸钠、0.05%吡啶美辛及600 mL/L乙醇的造模方法持续6 mo及9 mo均成功造模,且6 mo及9 mo所造模型病理改变无明显差别。

2.6 CAG其他造模法 除以上方法外还有免疫造模法,但单纯免疫法造模稳定性比较差,技术成本较高,推广比较困难^[23]。另外,使用手术方法模拟胆汁反流刺激实验动物胃黏膜虽然能成功复制CAG动物模型,如幽门弹簧插入法^[43]、胃肠吻合术^[44],但操作复杂,实验条件苛刻,而且大多数模型不够稳定^[33]。

3 中医病证结合造模方法

陆为民等^[45]探讨了CAG癌前病变气虚血瘀证动物模型的研制方法,并取得成功。方法如下:将25只♂ Wistar大鼠随机分为正常组与造模组,造模组采用MNNG溶液自由饮用,雷尼替丁灌胃及饥饱失常的综合方法造模20 wk,观察2组大鼠全身状况、血液红细胞免疫功能、LPO、SOD、GSH-Px、TXB₂、6-keto-PGF₁α、TXB₂/6-keto-PGF₁α及胃黏膜病理等变化。实验结果显示造模成功,而这些指标均间接反映了大鼠气虚血瘀证的存在。

陈小野等^[46]采用脱氧胆酸钠和阿司匹林水溶液交替饮用加免疫损伤法建造CAG模型,脾虚证模型采用耗气破气加饥饱失常法,肝郁证模型采用夹尾加肾上腺素注射法,肾虚证模型

采用甲基硫氧嘧啶溶液饮用法。造模周期35 wk。结果:CAG模型各组胃黏膜有明显的萎缩性改变,且本实验各模型符合目前相应证、病和证病结合模型的一般标准并有所改进。

“证”是中医诊治疾病的核心,证候研究是中医基础研究的关键问题^[47]。病证结合是中西医两种医学体系交叉融合的切入点,建立病证结合动物模型是中西医结合医学取得突破性进展的关键^[48,49]。证病结合模型依据辨证和辨病相结合的特点,在同一个体上同时复制疾病和证候,这类以病证、病证合参的动物模型是比较理想的动物模型^[50]。张晓冬等^[51]认为病证结合动物模型由于融合了中医证候模型和现代医学病理学模型两方面共同的因素和特点,使模型动物同时具有西医疾病和中医证候特征,并提出了研制动物模型的思路:多因素复合制作病证结合动物模型与对西医疾病模型进行辨证以建立病证结合模型。“病证结合”动物模型将有助于中药药理学研究和中药药效的评价,有利于更全面、客观地认识中药的科学内涵,对于探讨疾病病理生理变化与中医证候特征之间的关系,更是显示出较大的优势;同时“病证结合”动物模型还存在需要探讨的问题,如生物意义上相同指标的转换问题等^[52]。

4 结论

近年来科研工作者们都致力于模仿人类的CAG病因来复制动物模型,但始终还是存在一定差距及需要解决的问题。化学诱变剂法和多因素复合刺激胃黏膜法作为目前使用较多的动物造模方法,成功率也较高,但仍然存在实验动物的选择、药物的组合及剂量的大小、造模时间的长短没有统一标准等诸多问题,且缺乏自发性动物模型的研究。中医对CAG的治疗主要是辨证施治,而不像西医按照疾病的分类笼统地治疗,故复制出病证结合的实验动物模型来进行中医基础与临床研究是较为理想的研究方式,然而也存在一些问题,例如缺乏公认的造模方法及客观的评价指标等。另外,运用分子生物学技术或建立转基因动物模型等使CAG模型研究进一步深入也是值得探讨的问题。因此,还要继续完善CAG动物模型,探索最佳的造模方式。

总之,CAG作为胃癌癌前疾病,是非常值得临床及科研工作者深入研究的,而建造具有稳定、便捷、成功率高等优点的动物模型是其基础,也是桥梁。以上造模方法均模拟目前公认的

CAG病因, 如能进一步从细胞、分子等水平研究这些病因的致病机制, 建立新型动物模型等, 则能为临床预防、诊断和治疗CAG, 降低胃癌发病率及死亡率作出更大贡献。

5 参考文献

- 杨玲, 李连弟, 陈育德, D.M.Parkin. 中国2000年及2005年恶性肿瘤发病死亡的估计与预测. 中国卫生统计 2005; 22: 218-221, 231
- Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60 [PMID: 49653 DOI: 10.1016/S0140-6736(75)90498-5]
- Compare D, Rocco A, Nardone G. Risk factors in gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 302-308 [PMID: 20496539]
- 范尧夫, 魏睦新. 胃癌癌前病变的研究进展及防治对策. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1807-1812
- 魏睦新, 胡平. 消化病中西医结合基础研究评述. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2545-2549
- 朱萱萱, 史淋峰, 吴旭彤, 王海丹. 实验性慢性萎缩性胃炎脾虚证模型的建立及不同时期病理形态学的改变. 中华中医药学刊 2012; 30: 231-233, 449-450
- 劳绍贤, 陈更新. 胃癌癌前病变的中医研究. 世界华人消化杂志 2002; 10: 1117-1120
- Oda T, Murakami K, Nishizono A, Kodama M, Nasu M, Fujioka T. Long-term *Helicobacter pylori* infection in Japanese monkeys induces atrophic gastritis and accumulation of mutations in the p53 tumor suppressor gene. *Helicobacter* 2002; 7: 143-151 [PMID: 12047319 DOI: 10.1046/j.1523-5378.2002.00074.x]
- 万继英, 韩庶勇. 肿瘤实验动物模型的建立及应用研究进展. 医学综述 2009; 15: 2959-2961
- Peraino C, Staffeldt EF, Carnes BA, Ludeman VA, Blomquist JA, Vesselinovitch SD. Characterization of histochemically detectable altered hepatocyte foci and their relationship to hepatic tumorigenesis in rats treated once with diethylnitrosamine or benzo(a)pyrene within one day after birth. *Cancer Res* 1984; 44: 3340-3347 [PMID: 6331643]
- Mitaka T, Tsukada H. Sexual difference in the histochemical characteristics of "altered cell foci" in the liver of aged Fischer 344 rats. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78: 785-790 [PMID: 2888743]
- Hagiwara T, Mukaisho K, Nakayama T, Sugihara H, Hattori T. Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic corpus gastritis and promotes adenocarcinoma development in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *Gut* 2011; 60: 624-630 [PMID: 21097844 DOI: 10.1136/gut.2010.207662]
- Bergin IL, Sheppard BJ, Fox JG. *Helicobacter pylori* infection and high dietary salt independently induce atrophic gastritis and intestinal metaplasia in commercially available outbred Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 475-485 [PMID: 12757158 DOI: 10.1023/A:1022524313355]
- Jin Z, Hu FL, Wei H, Tang XY, Dong Y. [Establishment of Mongolian gerbil model of long-term *Helicobacter pylori* infection]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2008; 88: 1518-1522 [PMID: 18956630]
- Schubert TT, Bologna SD, Nenseny Y, Schubert AB, Mascha EJ, Ma CK. Ulcer risk factors: interactions between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal use, and age. *Am J Med* 1993; 94: 413-418 [PMID: 8475935 DOI: 10.1016/0002-9343(93)90153-G]
- Maaroos HI, Kekki M, Vorobjova T, Salupere V, Sipponen P. Risk of recurrence of gastric ulcer, chronic gastritis, and grade of *Helicobacter pylori* colonization. A long-term follow-up study of 25 patients. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 532-536 [PMID: 8079112 DOI: 10.3109/00365529409092468]
- Kuipers EJ, Ytterlinde AM, Peña AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, Festen HP, Meuwissen SG. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345: 1525-1528 [PMID: 7791437 DOI: 10.1016/S0140-6736(95)91084-0]
- Sakaki N, Momma K, Egawa N, Yamada Y, Kan T, Ishiwata J. The influence of *Helicobacter pylori* infection on the progression of gastric mucosal atrophy and occurrence of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: S59-S62 [PMID: 8574738]
- Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991; 302: 1302-1305 [PMID: 2059685 DOI: 10.1136/bmj.302.6788.1302]
- Walecka-Kapica E, Knopik-Dabrowicz A, Klupińska G, Chojnacki J. [The assessment of nitric oxide metabolites in gastric juice in *Helicobacter pylori* infected subjects in compliance with grade of inflammatory lesions in gastric mucosa]. *Pol Merkuri Lekarski* 2008; 24: 95-100 [PMID: 18634262]
- Bhandari A, Crowe SE. *Helicobacter pylori* in gastric malignancies. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 489-496 [PMID: 23054813 DOI: 10.1007/s11894-012-0296-y]
- Sonnenberg A, Genta RM. *Helicobacter pylori* is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208-215 [PMID: 23208272 DOI: 10.1038/ajg.2012.407]
- 张国梁, 李艳. 慢性萎缩性胃炎动物模型研究进展. 中国中西医结合消化杂志 2012; 20: 567-570
- Nagahara A, Watanabe S, Miwa H, Endo K, Hirose M, Sato N. Reduction of gap junction protein connexin 32 in rat atrophic gastric mucosa as an early event in carcinogenesis. *J Gastroenterol* 1996; 31: 491-497 [PMID: 8844468]
- Miwa H, Endo K, Wada R, Hirai S, Hirose M, Misawa H, Nagahara A, Ohta K, Watanabe S, Sato N. Cellular proliferation and differentiation in rat atrophic gastric mucosa induced by N'-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25 Suppl 1: S116-S121 [PMID: 9479637]
- 袁孝兵. 大鼠胃癌前病变模型的研究进展. 安徽医学院学报 2004; 23: 62-64
- 魏玥, 杨晋翔, 李志钢, 孟捷, 韩海啸, 彭继升. N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍胃癌前病变大鼠造模联合因素的探讨. 中国中西医结合消化杂志 2011; 19: 111-112
- 何晓晖, 陈文, 陈建章, 王小平, 刘良福, 徐泽宇. 双蒲散治疗大鼠慢性萎缩性胃炎的实验研究. 上海中医药杂志 2008; 42: 66-68
- 戴关海, 童晔玲, 张丽, 杨敏, 陆拯, 杨锋. 胃乐煎对慢性萎缩性胃炎模型大鼠作用的实验研究. 中国现代应用药学 2013; 30: 15-20
- 李红平, 毛万姬, 邹学正. 丹白麦门冬汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃粘膜病理形态学的影响. 陕西中医 2007; 28: 243-245
- Shao XH, Yang YP, Dai J, Wu JF, Bo AH. Effects of He-Ne laser irradiation on chronic atrophic gastri-

■应用要点

成功建造慢性萎缩性胃炎动物模型是对其进行相关研究的重要基础与桥梁, 可以为相关领域的研究者选择造模方法提供参考及启发新的思路。

■同行评价

本文综述慢性萎缩性胃炎动物模型的方法,包括中医基础与临床研究用的动物模型,资料较丰富。

- 32 Wu Y, Fan Y, Jiang Y, Wang Y, Liu H, Wei M. Analysis of risk factors associated with precancerous lesion of gastric cancer in patients from eastern China: A comparative study. *J Cancer Res Ther* 2013; 9: 205-209 [PMID: 23771359 DOI: 10.4103/0973-1482.113351]
- 33 张小丽, 王斌, 张涛. 慢性萎缩性胃炎实验动物模型研究方法. *中国中西医结合消化杂志* 2005; 13: 414-416
- 34 黄妙珍, 陈芝芸, 严茂祥, 项柏康. 补气养阴解毒法对慢性萎缩性胃炎模型大鼠生长抑素和生长激素的影响. *中医杂志* 2003; 44: 857-859
- 35 Liu WL, Chen SJ, Chen Y, Sun LM, Zhang W, Zeng YM, Zhou TH, Si JM. Protective effects of heat shock protein70 induced by geranylgeranylacetone in atrophic gastritis in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28: 1001-1006 [PMID: 17588336 DOI: 10.1111/j.1745-7254.2007.00589.x]
- 36 张莲, 周语平, 刘光伟. 黄芪皂苷对大鼠萎缩性胃炎的治疗作用及对MyD88, TLR4受体的影响. *中国实验方剂学杂志* 2013; 19: 226-229
- 37 Wang LJ, Chen SJ, Chen Z, Cai JT, Si JM. Morphological and pathologic changes of experimental chronic atrophic gastritis (CAG) and the regulating mechanism of protein expression in rats. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006; 7: 634-640 [PMID: 16845717 DOI: 10.1631/jzus.2006.B0634]
- 38 龚占悦, 吴茜茜, 刘红静. 益胃消增胶囊对慢性萎缩性胃炎大鼠胃泌素生长抑素的影响. *辽宁中医药大学学报* 2008; 10: 141-143
- 39 舒劲, 李喜香, 任远, 李生财, 吴国泰, 洪秋菊. 制萎扶胃浓缩丸对慢性萎缩性胃炎模型大鼠SOD活性、MDA和NO含量的影响. *中国实验方剂学杂志* 2011; 17: 160-162
- 40 冯秀雪, 令狐恩强. 慢性萎缩性胃炎的动物模型研究. *军医进修学院学报* 2012; 33: 668-671
- 41 王常松, 王启国, 俞洁, 闵莉, 吴银盘. 从虚郁毒瘀立法组方对萎缩性胃炎胃黏膜细胞COX-2mRNA表达的影响. *中华中医药学刊* 2013; 31: 106-108
- 42 Si J, Zhou W, Wu J, Cao Q, Xiang Z, Jiang L, Lü W, Huang H. Establishment of an animal model of chronic atrophic gastritis and a study on the factors inducing atrophy. *Chin Med J (Engl)* 2001; 114: 1323-1325 [PMID: 11793864]
- 43 Zang YL, Li JX, Zhu LQ. [Effect of three TCM methods for activating blood circulation on early stage apoptosis in rats with chronic atrophic gastritis complicated precancerous lesion]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2008; 28: 448-450 [PMID: 18672775]
- 44 杨鸿, 侯家玉. 胆汁反流致慢性萎缩性胃炎的实验研究. *北京中医药大学学报* 2001; 24: 26-29
- 45 陆为民, 单兆伟, 吴静, 沈洪, 张健宁, 朱云华, 朱长乐. 大鼠慢性萎缩性胃炎癌前病变气虚血瘀证动物模型的研制. *南京中医药大学学报(自然科学版)* 2000; 16: 156-158
- 46 陈小野, 邹世洁, 佟彤, 樊雅莉, 张宇鹏. 大鼠CAG证病结合模型胃粘膜病理研究. *中医药学刊* 2001; 18: 292-295
- 47 徐雯洁, 李萍, 刘卫红, 张会娜. 证候规范化研究的思路和方法探讨. *北京中医药* 2010; 29: 343-346
- 48 Lu AP, Chen KJ. Integrative medicine in clinical practice: from pattern differentiation in traditional Chinese medicine to disease treatment. *Chin J Integr Med* 2009; 15: 152 [PMID: 19407956 DOI: 10.1007/s11655-009-0152-6]
- 49 刘平, 季光, 陈凯先. 病证结合与中西医结合医学学科知识理论体系的构建. *中国中西医结合杂志* 2010; 30: 566-570
- 50 张慧, 杨卫彬, 王丽颖, 荆志伟, 武红莉. 证候研究中动物模型的应用新进展. *时珍国医国药* 2011; 22: 1478-1479
- 51 张晓东, 潘国凤. 病证结合模式评价中药临床前有效性探讨. *中华中医药学刊* 2007; 25: 2144-2146
- 52 纪冬琛, 李昌煜. 病证结合动物模型的制作、评价与展望. *浙江中医药大学学报* 2010; 34: 615-618

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

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

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

新疆哈萨克族胃癌中*Smad4*基因启动子的甲基化状态

刘玺, 陈卫刚, 李睿, 刘芳, 刘晓燕, 康雪, 马聪, 窦玉琴, 郑勇

刘玺, 陈卫刚, 李睿, 刘芳, 刘晓燕, 康雪, 郑勇, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000

马聪, 新疆伊犁州友谊医院 新疆维吾尔自治区伊宁市 835000

窦玉琴, 新疆生产建设兵团农四师医院 新疆维吾尔自治区伊宁市 835000

刘玺, 主要从事消化系统肿瘤的相关研究。

石河子大学医学院基础与临床医学联合科研基金资助项目, No. LHJJ2010BO4; 十一五国家科技支撑计划基金资助项目, No. 2009BAI82B05

作者贡献分布: 此课题由郑勇、陈卫刚、李睿及刘芳设计; 研究过程由刘玺、刘晓燕及康雪操作完成; 研究所用部分标本由马聪与窦玉琴提供; 数据分析由刘玺完成; 本论文写作由刘玺与郑勇完成。

通讯作者: 郑勇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 国务院“政府特殊津贴”专家, 国家科技支撑计划项目首席科学家, 832002, 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消化内科。55487726@qq.com

收稿日期: 2013-01-06 修回日期: 2013-05-08

接受日期: 2013-07-01 在线出版日期: 2013-07-18

DNA methylation of *Smad4* promoter in gastric cancer in Xinjiang Kazak patients

Xi Liu, Wei-Gang Chen, Rui Li, Fang Liu, Xiao-Yan Liu, Xue Kang, Cong Ma, Yu-Qin Dou, Yong Zheng

Xi Liu, Wei-Gang Chen, Rui Li, Fang Liu, Xiao-Yan Liu, Xue Kang, Yong Zheng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Shihezi University Medical School, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Cong Ma, Friendship Hospital of Yili, Yining 835000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Yu-Qin Dou, the Fourth Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Yining 835000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: the Joint Basic and Clinical Medicine Research Fund of Shihezi University School of Medicine, No. LHJJ2010BO4; the National Science and Technology Support Program during the Eleventh “Five-year Plan” Period, No. 2009BAI82B05

Correspondence to: Yong Zheng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Shihezi University Medical School, 32 Xiaoku Beier Road, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 55487726@qq.com

Received: 2013-01-06 Revised: 2013-05-08

Accepted: 2013-07-01 Published online: 2013-07-18

Abstract

AIM: To determine the relationship between methylation of the *Smad4* promoter and the incidence of gastric cancer in Kazakh Chinese in

Xinjiang Uygur Autonomous Region of China.

METHODS: Thirty patients with gastric cancer and 30 normal individuals were recruited from Kazak Autonomous Prefecture, an area with a high prevalence of gastric cancer. MassARRAY was used to detect *Smad4* promoter methylation in samples taken from both GC patients and healthy controls.

RESULTS: The mean CpG methylation rate in GC was higher than that in normal gastric tissue (26.5% vs 21.7%). The mean methylation rates in CpG 3-4 and CpG 10-11 in GC were significantly higher than those in normal controls (19.1% vs 10.9%; 20.3% vs 11.5%, both $P < 0.05$).

CONCLUSION: The *Smad4* promoter methylation status is correlated with the presence of GC in Kazakh Chinese. Changes in the methylation of CpG 3-4 and/or CpG 10-11 of the *Smad4* gene may lead to the development of GC.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; *Smad4* gene; Methylation; Kazakh patients; MassARRAY

Liu X, Chen WG, Li R, Liu F, Liu XY, Kang X, Ma C, Dou YQ, Zheng Y. DNA methylation of *Smad4* promoter in gastric cancer in Xinjiang Kazak patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 1907-1913 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1907.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1907>

摘要

目的: 探讨*Smad4*基因启动子甲基化在新疆哈萨克族胃癌发病中的作用。

方法: 收集新疆哈萨克族胃癌组织30例及哈萨克族正常胃黏膜组织30例作为研究对象, 哈萨克族胃癌及哈萨克族正常胃黏膜组织均取自新疆新源县哈萨克族胃癌研究现场。运用MassARRAY技术平台检测*Smad4*基因启动子的甲基化状态。

结果: (1)哈萨克族胃癌组与对照组中*Smad4*基因启

■背景资料

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 据世界卫生组织公布的报告, 世界胃癌年发病率为13.86/10万例。我国每年胃癌患者数占全球胃癌发病总人数的1/3以上, 是胃癌的高发区, 且胃癌年患病率和死亡率均高出世界平均水平2倍多。目前我国胃癌死亡率为24.71/10万, 居各类癌症死亡率的第1位。资料显示, 在我国少数民族中, 哈萨克族胃癌死亡率居第1位; 另据最新流行病学研究调查结果显示, 在新疆哈萨克族人群中胃癌死亡率为41.3/10万, 高于我国胃癌死亡率的平均水平, 同时也高于同地区汉族和维吾尔族胃癌死亡率(18.5/10万, 14.2/10万), 居新疆少数民族之首。

■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

■ 研发前沿

近年来,随着甲基化研究水平的提高和技术的快速发展,已经有一些高通量、快速检测基因单个或者多个CpG位点的技术,方便研究出甲基化导致基因沉默的机制,其中一个技术是基质辅助激光解吸电离时间飞行质谱(matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS).此方法已经成为国内外检测基因甲基化的金标准。

动子的CpG单位平均甲基化率分别为26.5%和21.7%,哈族胃癌组*Smad4*基因启动子平均甲基化率要明显高于哈族正常组;(2)*Smad4*基因在哈族胃癌中CpG单位3-4与CpG单位10-11平均甲基化水平分别为19.1%和20.3%,两者的平均甲基化水平明显高于正常对照的10.9%和11.5%,两者的平均甲基化率在哈族癌组和对照组中有显著差异($P<0.05$)。

结论: (1)哈萨克族胃癌的发生可能与*Smad4*基因启动子区的甲基化状态有关;(2)*Smad4*基因启动子区CpG单位3-4与CpG单位10-11这两个CpG单位甲基化状态的改变可能导致胃癌的发生。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 胃癌; *Smad4*基因; 甲基化; 哈萨克族; MassARRAY

核心提示: 哈族胃癌组和哈族正常胃黏膜组中*Smad4*基因启动子区均发生不同程度的甲基化,且该基因的12个CpG单位的平均甲基化率哈族胃癌组高于正常对照组,表明*Smad4*基因启动子区发生甲基化可能是导致新疆哈萨克族胃癌中*Smad4*蛋白表达下降的主要机制。

刘玺, 陈卫刚, 李睿, 刘芳, 刘晓燕, 康雪, 马聪, 窦玉琴, 郑勇. 新疆哈萨克族胃癌中*Smad4*基因启动子的甲基化状态. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1907-1913 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1907.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1907>

0 引言

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,据世界卫生组织公布的报告,世界胃癌年发病率为13.86/10万例。我国每年胃癌发患者数占全球胃癌发病总人数的1/3以上,是胃癌的高发区,且胃癌年患病率和死亡率均高出世界平均水平2倍多。目前我国胃癌死亡率为24.71/10万,居各类癌症死亡率的第1位^[1]。资料显示,在我国少数民族中,哈萨克族胃癌死亡率居第1位;另据最新流行病学研究调查结果显示,在新疆哈萨克族人群中胃癌死亡率为41.3/10万,高于我国胃癌死亡率的平均水平,同时也高于同地区汉族和维吾尔族胃癌死亡率(18.5/10万,14.2/10万),居新疆少数民族之首。转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)/*Smad*信号通路是目前热点研究,研究表明TGF- β /*Smad*信号通路中*Smad4*基因甲基化与多种肿瘤

的发生、发展有关,如:胰腺癌^[2]、结直肠癌^[3]、胃癌^[4-6]、宫颈癌^[7]、肝癌等^[8],*Smad4*基因作为TGF- β 信号传导系统的重要中间环节,对其信号传导具有重要影响^[9]。目前的研究表明*Smad4*基因异常甲基化在胃癌中较常见,*Smad4*甲基化可能是一个早期胃癌检测的良好的分子生物学指标^[10]。然而,目前关于新疆哈萨克族胃癌高发与该基因启动子区甲基化的关系知之尚少,也未见与哈族胃癌相关的*Smad4*甲基化位点的相关报道。本研究为进一步探讨新疆哈萨克族胃癌高发的原因,有效开展胃癌的早期防治工作,采用新疆哈萨克族自治州新源县胃癌研究现场经内窥镜收集的胃黏膜标本,首次应用MassARRAY方法研究*Smad4*基因启动子区甲基化状态与新疆哈萨克族胃癌的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 哈萨克族胃癌及哈萨克族正常胃黏膜组织均取自新疆新源县哈萨克族胃癌研究现场,收集新疆哈萨克族胃癌组织30例及哈萨克族正常胃黏膜组织30例作为研究对象。所有病例均未作任何化学、放射治疗及手术治疗,经病理确定肿瘤标本由胃癌肿瘤组织构成,正常组织没有肿瘤细胞浸润。病理确定后标本即冷冻于液氮之中,并保存在-80℃条件下备用。以上胃黏膜活检标本均征得受检者知情同意,并有相应的病理和临床资料。DNA提取试剂盒:QIAamp DNA Mini Kit试剂盒购自QIAGEN公司;GelDoc凝胶成像分析仪(Bio-Rad, 美国);分光光度计、自亚硫酸盐修饰至质谱分析均委托北京博奥生物公司完成。

1.2 方法

1.2.1 组织DNA的提取及质检: 提取DNA在新疆地方病重点实验室完成,共收集约50 μ L DNA溶液,所有DNA应用分光光度计进行质检,以浓度高于75 ng/ μ L,总量高于1 μ g,电泳主带明显没有降解, $A_{260/280} = 1.7-2.1$ 的样品为合格样品。本实验所有样本均合格。提取的DNA置于-20℃冰箱保存备用。

1.2.2 样品亚硫酸盐处理、引物及甲基化分析: 采用QIAGEN生产的EpiTect Bisulfite Kit试剂盒。完善实验前的准备工作,进行样品处理。引物序列包含33个CpG位点,引物序列扩增长度见表1。

1.2.3 样本处理、芯片点样及质谱检测: 应用MassCLEAVE Kit试剂盒进行碱性磷酸酶处理,然后应用Spectro CHIP® Arrays and Clean Resin

表 1 *Smad4*甲基化引物序列

基因	引物序列	扩增片段长度
<i>SMAD4</i> -F	aggaagagagAGTTTAGGGGAGAGTAGGAAGGGT	320 bp
<i>SMAD4</i> -R	cagtaatacagactcactataggagaaggctAAACCCAAATCCAAATTCAAAAC	

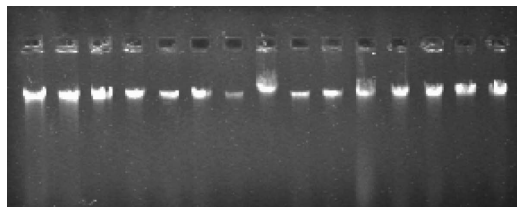


图 1 提取DNA电泳图.

Kit试剂盒进行纯化, 使用MassARRAY Nanodispenser RS1000点样仪(SEQUENOM)将纯化后产物点至384孔SpectroCHIP(SEQUENOM)芯片上, 将点制好的芯片放入MassARRAY Compact System(SEQUENOM)进行检测. SpectroCHIP芯片使用MALDI-TOF技术, 检测数据通过EpiTYPER软件(SEQUENOM)分析并输出结果.

统计学处理 检测数据通过EpiTYPER软件(SEQUENOM)分析并输出结果, 使用SPSS13.0软件进行数据处理, 统计学方法采用Wilcoxon秩和检验及 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为有统计学意义.

2 结果

2.1 *Smad4*基因DNA的提取及在哈族胃癌及正常对照中的甲基化情况 本研究采用的是1:1病例对照研究, 共收集新疆伊犁哈萨克自治州新源县当地长期居住的哈族胃癌组织30例及同地区正常胃黏膜组织30例. 提取DNA电泳情况见图1. 本实验60例样本, 甲基化检测实验结果显示在哈族胃癌组织与哈族正常胃黏膜组织对照中*Smad4*基因启动子CpG单位平均甲基化水平分别为26.5%和21.7%, 哈族癌组*Smad4*基因启动子CpG单位平均甲基化率明显高于对照族(表2).

2.2 应用两独立样本比较的Wilcoxon秩和检验检测*Smad4*启动子19个CpG单位甲基化情况 应用Wilcoxon秩和检验对胃癌组和正常对照组*Smad4*启动子区甲基化的状态进行比较, 我们发现胃癌组*Smad4*基因启动子区CpG单位3-4与CpG单位10-11这两个位点的甲基化率均高于正常对照组, 这两个CpG单位平均甲基化水平在胃癌组分别为19.1%和20.3%, 在正常对照组分别为10.9%和11.5%; 癌组中CpG单位3-4与CpG单

位10-11的平均甲基化水平明显高于对照组, 具有显著差异, 有统计学意义($P<0.05$)(表3).

3 讨论

胃癌位居中国癌症死亡率第3位^[11], 且恶性程度很高. 研究显示自1987-2009年中国胃癌的发病率呈下降趋势^[12-15], 据2008年全球癌症报告^[16](GLOBOCAN2008)的统计2008年约有989000患者新患胃癌, 中国为463000例, 占46.8%. 同期全球死于胃癌的病例共737000例, 中国为352000例, 占47.8%, 且全球不同地区人群以及不同种族胃癌的发病率也不同. 据研究显示胃癌发病率男性高于女性约2倍以上^[17]. 在中国新疆维吾尔自治区, 居住13种少数民族包括汉族、维吾尔族、哈萨克族、塔吉克族、回族、乌兹别克、柯尔克孜族、满族、蒙古族、锡伯族、俄罗斯族等, 自古长期居住新疆的民族主要是维吾尔族、哈萨克族, 人口数分别为800万、200万. 虽然他们均信仰伊斯兰教、生活方式相似, 但是, 其胃癌的发病率相差很大, 新疆哈萨克族胃癌的发病率最高, 死亡率达41.3/100000, 显著高于维吾尔族(14.2/100000). 目前资料显示哈萨克族胃癌的发病率仅次于哈萨克族食管癌的发病率, 居哈萨克族肿瘤发病的第2位. 河南林县地区是我国食管癌高发区, 最新研究显示: 河南林县胃癌的发病率实质上高于食管癌发病率, 其原因是既往将食管-胃交界癌划分为食管癌造成. 研究显示: 从20世纪80年代后期胃癌的发病率已经超过了食管癌, 而食管-胃交界癌占胃癌比例的54.7%^[18]. 目前哈萨克族恶性肿瘤第1位是食管鳞癌, 第2位是胃癌, 但未指出胃癌的亚部位. 因此, 有关在新疆哈萨克族食管癌发病率居新疆少数民族肿瘤发病率第1位结论也值得商榷. 目前胃癌的发病机制及分子学机制尚不明确. 近年来, 很多研究集中在信号系统中基因甲基化导致肿瘤的表现遗传学改变, 抑癌基因启动子区CpG岛的异常甲基化导致其功能失活是参与肿瘤发生的重要机制之一, 而*Smad4*基因作为抑癌基因, 是TGF- β 信号传导系统的关键组成原件, 对其信号传导具有关键作用^[19], 其甲基化

■ 相关报道

近年来, 很多研究集中在信号系统中基因甲基化导致肿瘤的表现遗传学改变. 抑癌基因启动子区CpG岛的异常甲基化导致其功能失活是参与肿瘤发生的重要机制之一, 而*Smad4*基因作为抑癌基因, 是转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)信号传导系统的关键组成原件, 对其信号传导具有关键作用, 其甲基化与多种肿瘤的关系已经成为近年的研究热点. 郭炜等研究表明*Smad4*基因高甲基化与胃癌相关.

■创新盘点

新疆哈萨克族是一个存在特殊生活习惯、遗传学背景、种族差异的民族,目前尚无应用高通量方法MALDI-TOF MS研究*Smad4*基因启动子区甲基化与新疆哈萨克族胃癌发生关系的报道,也无新疆哈萨克族胃癌发生过程中相关的*Smad4*基因高频特异性甲基化位点的相关报道。

表 2 哈族胃癌和哈族正常组织12组*Smad4*基因CpG片段的甲基化率

分组	CpG片段	哈族胃癌组	哈族正常组
1	Smad4-1_2_CpG_1	0.01030303	0.00378378
2	Smad4-1_2_CpG_3.4	0.01918919	0.01090909
3	Smad4-1_2_CpG_6	0.01181818	0.01594595
4	Smad4-1_2_CpG_7.8	0.03333333	0.01945946
5	Smad4-1_2_CpG_10.11	0.02033748	0.01152850
6	Smad4-1_2_CpG_14	0.07181818	0.06729730
7	Smad4-1_2_CpG_15	0.01939394	0.02594595
8	Smad4-1_2_CpG_16.17.18.19	0.02696970	0.02648649
9	Smad4-1_2_CpG_20	0.00878788	0.00513514
10	Smad4-1_2_CpG_27.28	0.03606061	0.02702703
11	Smad4-1_2_CpG_29	0.00878788	0.00513514
12	Smad4-1_2_CpG_31.32.33	0.05121212	0.04216216
总甲基化率(%)		0.31801152	0.26081599
平均甲基化率(%)		0.02650096	0.02173467

表 3 胃癌组织和正常组织的12个*Smad4*基因CpG片段的Wilcoxon W秩和检验值

序号	基因片段	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	P值
1	Smad4-1_2_CpG_1	548.000	1251.000	0.317
2	Smad4-1_2_CpG_3.4	438.500	999.500	0.035
3	Smad4-1_2_CpG_6	544.000	1247.000	0.410
4	Smad4-1_2_CpG_7.8	487.000	1190.000	0.139
5	Smad4-1_2_CpG_10.11	438.500	999.500	0.035
6	Smad4-1_2_CpG_14	548.000	1251.000	0.452
7	Smad4-1_2_CpG_15	480.500	1041.500	0.118
8	Smad4-1_2_CpG_16.17.18.19	598.000	1159.000	0.881
9	Smad4-1_2_CpG_20	501.500	1204.500	0.158
10	Smad4-1_2_CpG_27.28	497.500	1200.500	0.175
11	Smad4-1_2_CpG_29	501.500	1204.500	0.158
12	Smad4-1_2_CpG_31.32.33	504.000	1207.000	0.198

与多种肿瘤的关系已经成为近年的研究热点。*Smad4*基因甲基化指在DNAC5胞嘧啶甲基转移酶(DNA methyltransferase, Dnmt)的催化作用下,以S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)为甲基供体,在胞嘧啶第五位碳原子上加一甲基基团。有研究^[20]表明甲基化对基因表达的抑制机制分为两种方式:直接方式为基因启动子区CpG岛甲基化会影响到转录激活因子和其识别序列的结合,从而直接抑制基因的正常表达;间接方式是甲基结合蛋白家族可以识别甲基化的CpG双核苷酸序列,而甲基结合蛋白家族可通过补充组蛋白甲基化转移酶和组蛋白去乙酰化酶等组蛋白修饰蛋白质来改变染色质的活性,从而间接影响基因的正常表达。近年研究表明,DNA甲基化和组蛋白的化学修饰,如磷酸化、

乙酰化、甲基化、ADP核糖基化等相互作用,共同调节基因的转录^[21]。还有研究证实DNA甲基化可直接影响基因组甲基化状态和组蛋白乙酰化。近年来研究显示DNA甲基化和组蛋白修饰是可逆的调节过程^[22],因此,抑制DNA甲基转移酶的性能已成为研究抗肿瘤作用的新方法。

虽然对*Smad4*基因甲基化生物学意义的认识已长达半个世纪,但是,近几年针对DNA甲基化检测方法的研究才得以重视。早期的甲基化分析技术,如免疫学抗体等技术、氯乙醛反应法及*Sss* I 甲基转移酶分析法^[23],不能满足目前研究肿瘤表观遗传学的需要。近几年研究表明*Smad4*基因甲基化的分析有基因组的甲基化分析方法和特定DNA片段甲基化的检测方法。MSP(methylation specific PCR)法是近几年国内

外学者最常用的经典方法,检测*Smad4*甲基化最常用的方法是MSP法,MSP是Dobaczewski等^[9]首先提出的一种检测基因甲基化的经典方法.MSP法原理^[9,19]是先使用亚硫酸氢钠试剂修饰处理基因组DNA,未发生甲基化的C(胞嘧啶)会被转化为U(尿嘧啶),发生甲基化的C不改变.再分别针对非甲基化和甲基化序列设计包含多个CpG位点的引物,再用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增,最后应用琼脂糖凝胶电泳进行分析,确定与引物互补的DNA序列的甲基化状态.Wang等^[6]在研究*Smad4*基因甲基化与胃癌相关性研究时应用MSP法,该方法的优点是避免了原来由限制性内切酶区分甲基化和非甲基化的DNA的PCR方法所引起的假阳性,并且灵敏度较高,应用范围广.然而不足之处是,修饰后的样本DNA应在尽可能短的时间进行PCR扩增,以防样本DNA降解而使扩增效率降低,而且此法对引物要求非常重要,引物所包含的CpG位点有限,只能做定性检测,修饰处理过程不完全,容易引起假阳性.

随着科学发展,许多问题有待进一步解决,例如:不同肿瘤是否存在其特异的甲基化位点,是否可以通过微量标本方便、快捷的检测甲基化状态等.MALDI-TOF质谱技术应运而生,该技术不仅可以应用于定量甲基化检测,还可以应用于DNA、蛋白、组织等不同平台分析,而且可以在患者外周血、尿、唾液,甚至微创样品中检测甲基化状态.MALDI-TOF MS的优点:(1)高通量、快速、简单和一次可以检测多个CpG位点;(2)可以通过EpiTYPER软件快速的计算出每个甲基化位点的甲基化率,是一种定量检测甲基化的方法;(3)该方法可在DNA水平及蛋白质水平研究肿瘤的发生规律,并且可在患者外周血、尿、痰、唾液、乳头分泌液、脑脊髓液等微创或微创样品中寻找肿瘤特异分子标志已经成为研究热点^[24-28].缺点:(1)实验结果与所设计引物包含CpG岛数量有关;(2)成本较高,要想检测*Smad4*基因的所有位点就需要多对引物,多个反应体系.所以一般就用来检测富含CpG岛较高的区域,例如*Smad4*基因的启动子区.另外,MALDI-TOF质谱技术是一种无标记的检测方法,既能减少检测成本,又具有高通量和高灵敏度的检测能力,因此该方法是肿瘤标志物应用于临床的理想平台,在肿瘤早期筛查,早期诊断和个体化诊治等多个领域中必将发挥重要作用.本课题组前期针对*Smad4*基因的表达产物

*Smad4*蛋白进行研究,发现癌族*Smad4*蛋白表达明显低于正常对照组,该蛋白的下降可能由于*Smad4*基因表达失调所导致,相关报道表明基因甲基化是导致*Smad4*蛋白表达量下降的主要原因^[29].由于*Smad4*基因的甲基化主要位于启动子区,因此近年来设计引物及检测*Smad4*基因甲基化的主要位点是其启动子区.至今尚未见到*Smad4*基因启动子区甲基化与新疆哈萨克族胃癌的相关报道.因此,本次研究针对*Smad4*基因的表达,我们采用MassARRAY技术平台检测了新疆哈萨克族胃癌组织和正常对照组织中甲基化的状态,期望发现与新疆哈萨克族胃癌相关的CpG位点.

本文应用MassARRAY技术平台检测了*Smad4*基因启动子区的19个CpG单位,其中CpG_2, CpG_5, CpG_9, CpG_12.13, CpG_21.22.23, CpG_24.25.26和CpG_30单位未被检测到,考虑可能与这7个单位分子量过小或者与下个CpG单位聚集较近所致.因此,本实验检测了该基因的12个CpG单位,通过分析显示*Smad4*基因在胃癌中的甲基化率明显高于对照组,初步提示*Smad4*基因高甲基化可能与新疆哈萨克族胃癌发生相关,这与国内外关于*Smad4*基因甲基化与胃癌发生相关的研究结果相似.相比国内外定性检测*Smad4*基因甲基化率与胃癌的关系,本次实验还发现在CpG3-4与CpG10-11单位上胃癌组甲基化率分别为19.1%、20.3%明显高于正常对照组10.9%和11.5%,说明*Smad4*基因CpG 3-4与CpG 10-11位点的高甲基化可能与新疆哈萨克族胃癌具有相关性,其高甲基化可能导致胃癌的发生及发展.

然而,与郭炜等应用MSP法检测胃癌组中*Smad4*基因甲基化率为5.5%^[30],及国内外报道正常胃黏膜未检测到*Smad4*基因甲基化相比^[6],其研究结果与本研究不一致.首先,本研究显示在新疆哈萨克族正常胃黏膜对照组织中CpG位点存在一定的甲基化率,甲基化率相对较低,考虑可能*Smad4*基因的低甲基化与细胞的增殖及凋亡调节有关;其次,结合本实验显示的新疆哈萨克族胃癌*Smad4*基因甲基化率,相比国内外报道较高及哈萨克族胃癌发病及死亡率水平相对其他种族较高,考虑可能与种族差异及检测DNA甲基化方法不同有关.

近年来常用(methylation-specific PCR, MSP)MSP法检测肿瘤中*Smad4*基因的甲基化率,该方法灵敏度较高,应用范围广.但是,此法引物所包含的CpG位点有限,只能做定性检测,修

■应用要点

本研究拟在对新疆哈萨克族胃癌危险因素进行流行病学调查的基础上,收集新疆哈萨克族胃癌组织、同地区汉族胃癌组织以及其对照组织,运用MALDI-TOF MS方法对*Smad4*基因启动子区甲基化位点的甲基化状态进行检测,筛选出与新疆哈萨克族胃癌发生密切相关的*Smad4*基因异常甲基化的位点,初步探讨其与新疆哈萨克族胃癌的关系,并运用Western blot法检测*Smad4*蛋白的表达状态,为新疆哈萨克族胃癌高发的原因及寻找胃癌早期诊断的分子标志物提供理论依据.

同行评价

本文探讨了*Smad4*基因启动子甲基化与新疆哈萨克族胃癌的关系,对于揭示该族群胃癌高发率的分子生物学机制有一定的参考价值。

饰处理过程不完全,容易引起假阳性^[31]。相对于既往进行DNA甲基化方法,MassARRAY技术既简单又快捷。该方法的优点是高通量、快速、简单和一次可以检测多个CpG位点^[32],并且可以计算出每个甲基化位点的甲基化率,通过Epi-TYPER软件分析系统,可以直观看到每个样本中每个CpG位点甲基化率及每组数据的特点,是一种定量的检测*Smad4*甲基化的方法。

总之,正常哈族中*Smad4*基因启动子区低甲基化可能与细胞的增殖凋亡调节相关。本实验应用MassARRAY技术发现*Smad4*基因启动子区CpG 3-4与CpG 10-11位点高甲基化可能是新疆哈萨克族胃癌发生的早期事件之一,可作为胃癌的分子生物学指标之一。我国少数民族中,新疆哈萨克族胃癌死亡率居第1位,且其聚居区地处我国新疆北部,以游牧生活为主,流行病学调查存在一定难度,同时当地基层医务人员对胃癌疾病的诊断和治疗研究比较薄弱,技术相对落后,因此有关肿瘤早期诊断、流行病学研究及开展胃癌发病机制的研究就显得尤为重要。虽然我们的研究表明TGF- β /Smads信号通路中*Smad4*抑癌基因的甲基化水平较高同新疆哈萨克族胃癌的高发密切相关,但是,细胞增殖、分化及凋亡相关的信号通路及生物因子还有许多,TGF- β /Smads信号通路及其*Smad4*抑癌基因在该信号通路与其他通路交叉中,是否起主导作用,还是与其他通路及生物因子协同发挥作用,这都需要更加深入的研究。

参考文献

- 张伟东, 苗树军. 我国恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析. 中国健康教育 2009; 25: 246-248
- Zhao S, Venkatasubbarao K, Lazor JW, Sperry J, Jin C, Cao L, Freeman JW. Inhibition of STAT3 Tyr705 phosphorylation by Smad4 suppresses transforming growth factor beta-mediated invasion and metastasis in pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68: 4221-4228 [PMID: 18519681 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5123]
- Wang H, Rajan S, Liu G, Chakrabarty S. Transforming growth factor beta suppresses beta-catenin/Wnt signaling and stimulates an adhesion response in human colon carcinoma cells in a Smad4/DPC4 independent manner. *Cancer Lett* 2008; 264: 281-287 [PMID: 18367323 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.01.039]
- Barros R, Pereira B, Duluc I, Azevedo M, Mendes N, Camilo V, Jacobs RJ, Paulo P, Santos-Silva F, van Seuning I, van den Brink GR, David L, Freund JN, Almeida R. Key elements of the BMP/SMAD pathway co-localize with CDX2 in intestinal metaplasia and regulate CDX2 expression in human gastric cell lines. *J Pathol* 2008; 215: 411-420 [PMID: 18498120 DOI: 10.1002/path.2369]
- Kundu J, Wahab SM, Kundu JK, Choi YL, Erkin OC,

- Lee HS, Park SG, Shin YK. Tob1 induces apoptosis and inhibits proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by activating Smad4 and inhibiting β -catenin signaling. *Int J Oncol* 2012; 41: 839-848 [PMID: 22710759 DOI: 10.3892/ijo.2012.1517]
- Wang LH, Kim SH, Lee JH, Choi YL, Kim YC, Park TS, Hong YC, Wu CF, Shin YK. Inactivation of SMAD4 tumor suppressor gene during gastric carcinoma progression. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 102-110 [PMID: 17200344]
- Baldus SE, Schwarz E, Lohrey C, Zapatka M, Landsberg S, Hahn SA, Schmidt D, Dienes HP, Schmiegel WH, Schwarte-Waldhoff I. Smad4 deficiency in cervical carcinoma cells. *Oncogene* 2005; 24: 810-819 [PMID: 15531914]
- Ikeguchi M, Iwamoto A, Taniguchi K, Katano K, Hirooka Y. The gene expression level of transforming growth factor-beta (TGF-beta) as a biological prognostic marker of hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2005; 24: 415-421 [PMID: 16270528]
- Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 51: 600-606 [PMID: 21059352 DOI: 10.1016/j.jmcc.2010.10.033]
- Guo W, Dong Z, Guo Y, Kuang G, Yang Z, Shan B. Concordant repression and aberrant methylation of transforming growth factor-beta signaling pathway genes occurs early in gastric cardia adenocarcinoma. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 9453-9462 [PMID: 22722999 DOI: 10.1007/s11033-012-1810-x]
- 张思维, 陈万青, 郑荣寿. 2003-2007年中国癌症死亡分析. 中国肿瘤 2012; 21: 171-178
- 陈竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 10
- 邹小农, 段纪俊. 2004-2005年全国死因回顾抽样调查胃癌死亡率分析. 中华预防医学杂志 2010; 44: 390-396
- 赵平. 中国肿瘤死亡报告-全国第三次死因回顾抽样调查. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 52-62
- 赵平, 陈万青. 2010中国肿瘤登记年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2011: 192-196
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 邹小农, 孙喜彬, 陈万青. 2003-2007年中国胃癌发病与死亡情况分析. 肿瘤 2012; 32: 109-114
- 陈志峰. WHO肿瘤新分类与食管癌高发区变化的思考. 中国肿瘤临床 2005; 32: 1201-1203
- Zhang Y, Fan KJ, Sun Q, Chen AZ, Shen WL, Zhao ZH, Zheng XF, Yang X. Functional screening for miRNAs targeting Smad4 identified miR-199a as a negative regulator of TGF- β signalling pathway. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: 9286-9297 [PMID: 22821565 DOI: 10.1093/nar/gks667]
- 鲍萍萍, 陶梦华, 刘大可, 高立峰, 金凡. 吸烟、饮酒与胃癌关系的病例对照研究. 肿瘤 2001; 21: 334-338
- Liu BQ, Peto R, Chen ZM, Boreham J, Wu YP, Li JY, Campbell TC, Chen JS. Emerging tobacco hazards in China: 1. Retrospective proportional mortality study of one million deaths. *BMJ* 1998; 317: 1411-1422 [PMID: 9822393]
- 唐素贞, 胡荣华, 罗好曾. 胃癌高、低发区居民膳食对比调查. 肿瘤 1989; 9: 228
- Hancock SM, Gopal DV, Frick TJ, Pfau PR. Dilation of malignant strictures in endoscopic ultrasound

- staging of esophageal cancer and metastatic spread of disease. *Diagn Ther Endosc* 2011; 2011: 356538 [PMID: 22203779 DOI: 10.1155/2011/356538]
- 24 Chun N, Ford JM. Genetic testing by cancer site: stomach. *Cancer J* 2012; 18: 355-363 [PMID: 22846738 DOI: 10.1097/PPO.0b013e31826246dc]
- 25 Shiou SR, Singh AB, Moorthy K, Datta PK, Washington MK, Beauchamp RD, Dhawan P. Smad4 regulates claudin-1 expression in a transforming growth factor-beta-independent manner in colon cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67: 1571-1579 [PMID: 17308096]
- 26 Xiao DS, Wen JF, Li JH, Hu ZL, Zheng H, Fu CY. Effect of deleted pancreatic cancer locus 4 gene transfection on biological behaviors of human colorectal carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 348-352 [PMID: 15637742]
- 27 Kim YH, Lee HS, Lee HJ, Hur K, Kim WH, Bang YJ, Kim SJ, Lee KU, Choe KJ, Yang HK. Prognostic significance of the expression of Smad4 and Smad7 in human gastric carcinomas. *Ann Oncol* 2004; 15: 574-580 [PMID: 15033661]
- 28 王秀文, 辛明霞, 李来. 承德市胃癌危险因素病例对照研究. *现代预防医学* 2007; 34: 3081-3082
- 29 Kang HJ, Kim EJ, Kim BG, You CH, Lee SY, Kim DI, Hong YS. Quantitative analysis of cancer-associated gene methylation connected to risk factors in Korean colorectal cancer patients. *J Prev Med Public Health* 2012; 45: 251-258 [PMID: 22880157 DOI: 10.3961/jpmph.2012.45.4.251]
- 30 郭炜, 董稚明, 郭艳丽, 杨植彬, 卞刚. 贲门腺癌中 Smad4 基因甲基化状态分析. *肿瘤防治研究* 2011; 05: 269-274
- 31 Kamb A, Shattuck-Eidens D, Eeles R, Liu Q, Gruis NA, Ding W, Hussey C, Tran T, Miki Y, Weaver-Feldhaus J. Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nat Genet* 1994; 8: 23-26 [PMID: 7987388]
- 32 Smith E, Jones ME, Drew PA. Quantitation of DNA methylation by melt curve analysis. *BMC Cancer* 2009; 9: 123 [PMID: 19393074 DOI: 10.1186/1471-2407-9-123]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.775

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

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

内外源性GAS对二甲基胍诱导的大鼠大肠癌变中EGF和PGE₂表达的影响

张曼曼, 彭涛, 赵逵

■背景资料

作为一种常见的恶性肿瘤, 大肠癌的发病机制目前还不清楚, 本实验研究内外源性胃泌素(gastrin, GAS)联合二甲基胍(1,2-Dimethylhydrazine, DMH)诱导大鼠大肠癌的发生, 并用丙谷胺(proglumide, PGL)进行干预, 探讨此过程中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)等各因子的表达情况以及他们在大肠癌变中的作用。

张曼曼, 彭涛, 赵逵, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563099

张曼曼, 在读硕士, 主要从事大肠癌的研究工作。

贵州省科技计划基金资助项目, No. S-2007-103

贵州省高层次人才科研条件特助基金资助项目, No. TZJF-2011-32

作者贡献分布: 此课题由赵逵与彭涛设计; 研究过程由彭涛操作完成; 本论文初稿写作由张曼曼与彭涛共同完成; 文献查阅及校对由张曼曼完成; 赵逵审阅。

通讯作者: 赵逵, 教授, 主任医师, 563099, 贵州省遵义市大连路201号, 遵义医学院附属医院消化内科. kuizhao95868@msn.com
收稿日期: 2013-05-07 修回日期: 2013-06-26

接受日期: 2013-07-03 在线出版日期: 2013-07-18

Effect of endogenous and exogenous gastrin on PGE₂ and EGF expression in dimethylhydrazine-induced colorectal cancer in rats

Man-Man Zhang, Tao Peng, Kui Zhao

Man-Man Zhang, Tao Peng, Kui Zhao, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563099, Guizhou Province, China

Supported by: the Science and Technology Program of Guizhou Province, No. S-2007-103; the Special Scientific Research Fund for High-level Talents in Guizhou Province, No. TZJF-2011-32

Correspondence to: Kui Zhao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 201 Dalian Road, Zunyi 563099, Guizhou Province, China. kuizhao95868@msn.com

Received: 2013-05-07 Revised: 2013-06-26

Accepted: 2013-07-03 Published online: 2013-07-18

Abstract

AIM: To examine the effect of endogenous and exogenous gastrin on the expression of epidermal growth factor (EGF) and prostaglandin E₂ (PGE₂) in dimethylhydrazine-induced colorectal cancer in rats to explore the role of gastrin, cyclooxygenase (COX)-2, EGF, PGE₂, and EGF receptor (EGFR) in colorectal cancer.

METHODS: One hundred and forty rats were randomly divided into seven groups: DMH+GAS, DMH+PPI, DMH, DMH+GAS+PGL, DMH+PPI+PGL, DMH+PGL, and control group.

The concentrations of GAS, EGF and PGE₂ in serum and large intestine tissue homogenate were determined by radioimmunoassay. The expression of COX-2 and EGFR in the large intestine tissue was detected by immunohistochemistry and quantified by optical density analysis.

RESULTS: The concentrations of GAS (pg/mL) in serum and large intestine tissue homogenate were significantly higher in the DMH+GAS (15.59 ± 2.90, 0.38 ± 0.11) and DMH+GAS+PGL (15.31 ± 5.66, 0.35 ± 0.10) groups than in the control group (8.64 ± 2.36, 0.16 ± 0.03) (all *P* < 0.05), and in the DMH+PPI (20.50 ± 3.71, 0.45 ± 0.13) and DMH+PPI+PGL (19.90 ± 5.10, 0.37 ± 0.11) groups than in the DMH (13.12 ± 3.47, 0.19 ± 0.04), DMH+PGL (11.45 ± 5.13, 0.20 ± 0.05) and blank control groups (all *P* < 0.05). The concentrations of EGF (ng/mL) in serum and large intestine tissue homogenate were significantly higher in the DMH+GAS (4.26 ± 0.92, 0.011 ± 0.005) and DMH+GAS+PGL (4.29 ± 0.50, 0.009 ± 0.005) groups than in the control group (2.91 ± 0.54, 0.002 ± 0.0007) (all *P* < 0.05), and in the DMH+PPI (5.20 ± 1.03, 0.015 ± 0.007) and DMH+PPI+PGL (5.13 ± 0.50, 0.011 ± 0.007) groups than in the DMH (3.76 ± 1.47, 0.004 ± 0.002), DMH+PGL (3.59 ± 1.12, 0.002 ± 0.0018) and control groups (all *P* < 0.05). The concentrations of PGE₂ (pg/mL) in serum and large intestine tissue homogenate were higher in the DMH+GAS (76.03 ± 60.75, 2.74 ± 0.76) and DMH+PPI (70.29 ± 66.58, 2.42 ± 0.89) groups than in other groups, but the differences were not statistically significant (all *P* > 0.05). Serum and tissue concentrations of GAS (32.06 pg/mg ± 15.84 pg/mg, 0.73 pg/mg ± 0.31 pg/mg), EGF (4.48 ng/mg ± 1.13 ng/mg, 0.045 ng/mg ± 0.020 ng/mg), and PGE₂ (99.05 pg/mg ± 60.80 pg/mg, 4.27 pg/mg ± 1.17 pg/mg) in adenocarcinoma were higher than those in the control group (all *P* < 0.05). The IA of EGFR (17161.67 ± 9851.33) and COX-2 (21403.33 ± 11377.25) in the adenocarcinoma group was higher than that in the adenoma (5154.00 ± 2744.13, 7291.60 ± 2849.12) and control (3327.11 ± 1880.44, 4822.90 ± 2340.89) groups (all *P* < 0.05). The positive rates of EGFR (66.7%) and

■同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

COX-2 (81.5%) expression in the adenocarcinoma group was higher than those in the control group (0%, 30%) (all $P < 0.05$).

CONCLUSION: Endogenous and exogenous gastrin could induce the expression of EGF and stimulate the secretion of PGE₂ in colorectal cancer. PGL does not inhibit the effect of GAS on EGF. GAS, EGF, PGE₂, EGFR, and COX-2 play an important role in the formation of colorectal cancer. EGFR and COX-2 are involved in the proliferation of colorectal tumors.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Epidermal growth factor; Prostaglandin E₂; Gastrin; Proglumide; Colorectal cancer

Zhang MM, Peng T, Zhao K. Effect of endogenous and exogenous gastrin on PGE₂ and EGF expression in dimethylhydrazine-induced colorectal cancer in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 1914-1924
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1914.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i20.1914>

摘要

目的: 探讨内外源性胃泌素(gastrin, GAS)对二甲基胍诱导大鼠大肠癌变中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)表达的影响以及GAS、环氧酶(cyclo-oxygenase, COX)-2、EGF、PGE₂、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在大肠癌中的作用。

方法: 140只大鼠随机分为7组: (1)二甲基胍(1, 2-dimethyl hydrazine, DMH)+GAS; (2)DMH+奥美拉唑肠溶胶囊(omeprazole enteric capsules, PPI); (3)DMH; (4)DMH+GAS+丙谷胺(proglumide, PGL); (5)DMH+PPI+PGL; (6)DMH+PGL; (7)对照组。放射免疫法检测血清和大肠组织匀浆上清液中的GAS、EGF和PGE₂浓度, 免疫组织化学法检测大肠组织中的COX-2和EGFR的表达, 做图象光密度分析。

结果: (1)第18周时各组血清和组织中GAS、EGF、PGE₂浓度比较: GAS: DMH+GAS(15.59 pg/mL ± 2.90 pg/mL, 0.38 pg/mL ± 0.11 pg/mL)组与DMH+GAS+PGL(15.31 pg/mL ± 5.66 pg/mL, 0.35 pg/mL ± 0.10 pg/mL)组均高于对照组(8.64 pg/mL ± 2.36 pg/mL, 0.16 pg/mL ± 0.03 pg/mL) ($P < 0.05$), DMH+PPI(20.50 pg/mL ± 3.71 pg/mL, 0.45 pg/mL ± 0.13 pg/mL)组与DMH+PPI+PGL(19.90 pg/mL ± 5.10

pg/mL, 0.37 pg/mL ± 0.11 pg/mL)组均高于DMH(13.12 pg/mL ± 3.47 pg/mL, 0.19 pg/mL ± 0.04 pg/mL)组、DMH+PGL(11.45 pg/mL ± 5.13 pg/mL, 0.20 pg/mL ± 0.05 pg/mL)组及对照组。EGF: DMH+GAS(4.26 ng/mL ± 0.92 ng/mL, 0.011 ng/mL ± 0.005 ng/mL)组与DMH+GAS+PGL(4.29 ng/mL ± 0.50 ng/mL, 0.009 ng/mL ± 0.005 ng/mL)组均高于对照组(2.91 ng/mL ± 0.54 ng/mL, 0.002 ng/mL ± 0.0007 ng/mL) ($P < 0.05$), DMH+PPI(5.20 ng/mL ± 1.03 ng/mL, 0.015 ng/mL ± 0.007 ng/mL)组与DMH+PPI+PGL(5.13 ng/mL ± 0.50 ng/mL, 0.011 ng/mL ± 0.007 ng/mL)组均高于DMH(3.76 ng/mL ± 1.47 ng/mL, 0.004 ng/mL ± 0.002 ng/mL)组、DMH+PGL(3.59 ng/mL ± 1.12 ng/mL, 0.002 ng/mL ± 0.0018 ng/mL)组及对照组。PGE₂: DMH+GAS(76.03 pg/mL ± 60.75 pg/mL, 2.74 pg/mL ± 0.76 pg/mL)及DMH+PPI(70.29 pg/mL ± 66.58 pg/mL, 2.42 pg/mL ± 0.89 pg/mL)组高于其他组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); (2)腺癌组血清及组织中GAS(32.06 pg/mg ± 15.84 pg/mg, 0.73 pg/mg ± 0.31 pg/mg)、EGF(4.48 ng/mg ± 1.13 ng/mg, 0.045 ng/mg ± 0.020 ng/mg)、PGE₂(99.05 ng/mg ± 60.80 ng/mg, 4.27 ng/mg ± 1.17 pg/mg)浓度均高于对照组 ($P < 0.05$); (3)腺癌组织中EGFR及COX-2的IA(17161.67 ± 9851.33, 21403.33 ± 11377.25)均高于腺瘤组(5154.00 ± 2744.13, 7291.60 ± 2849.12)及对照组(3327.11 ± 1880.44, 4822.90 ± 2340.89) ($P < 0.05$); 腺癌组织中EGFR(66.7%)、COX-2(81.5%)的阳性表达率高于对照组(0%及30%) ($P < 0.05$); (4)45例大肠肿瘤中, EGFR及COX-2阳性共同表达17例, 二者的阳性概率没有差别 ($\chi^2 = 0.818$, $P > 0.05$)。

结论: (1)内外源性GAS均可诱导大肠癌变中EGF的表达, 也可能促进PGE₂的分泌; (2)PGL并没有抑制GAS对EGF的促进作用; (3)GAS、EGF、PGE₂、EGFR、COX-2在大肠癌的形成中起到了重要的作用并且EGFR和COX-2共同参与了大肠肿瘤的生长增殖过程。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 表皮生长因子; 前列腺素E₂; 胃泌素; 丙谷胺; 大肠癌

核心提示: 内外源性胃泌素(gastrin, GAS)均可诱导大肠癌变中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的表达, 可能促进前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)的分泌。丙谷胺(proglumide)并没有抑制

■ 研发前沿

GAS可促进大肠癌变中EGF的表达及PGE₂的分泌; GAS、EGF、PGE₂、EGFR、COX-2在大肠癌的发生发展中起重要作用, 但其作用机制有待研究; GAS受体拮抗剂PGL对GAS在大肠癌中作用的影响需进一步探讨。

■相关报道

Georgopoulos等对高GAS和大肠腺瘤做多元分析得出高GAS是大肠腺瘤的独立危险因素。

GAS对EGF的促进作用. GAS、EGF、PGE₂、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、环氧酶(cyclo-oxygenase, COX)-2在大肠癌的形成中起到了重要的作用并且EGFR和COX-2共同参与了大肠肿瘤的生长增殖过程。

张曼曼, 彭涛, 赵连. 内外源性GAS对二甲基胍诱导的大鼠大肠癌变中EGF和PGE₂表达的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1914-1924 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1914.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i20.1914>

0 引言

大肠癌是常见的恶性肿瘤, 一般认为大部分大肠癌的发生遵循正常腺上皮-增生改变/微小腺瘤-早期腺瘤-中期腺瘤-后期腺瘤-癌-癌转移的演变过程, 但其演变的机制尚不十分清楚. 为进一步研究大肠癌的发病机制, 许多学者都致力于动物大肠肿瘤模型的研究, 二甲基胍(1,2-dimethyl hydrazine, DMH)是一种致癌物, 主要在肝脏被氧化成甲基偶氮甲醇, 与 β -葡萄糖醛酸结合, 一部分经尿排出, 一部分随胆汁进入肠腔, 在肠道细菌和肠黏膜上皮的 β -葡萄糖苷酸酶作用下氧化甲基偶氮甲醇又重新游离, 代谢成终致癌物, 导致大肠黏膜上皮癌变^[1]. 本实验研究丙谷胺(proglumide, PGL)在胃泌素(gastrin, GAS)及质子泵抑制剂分别联合DMH诱导大鼠大肠癌变过程中, 对血清及组织中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)及前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)的影响, 并探讨不同癌型组织中GAS、EGF及其受体、PGE₂和环氧酶(cyclo-oxygenase, COX)-2浓度的不同, 且对不同癌型组织中COX-2与EGFR共同表达率进行比较, 来探讨各因子在结肠癌发生发展中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 中国人民解放军第三军医大学实验动物中心清洁级 δ Wistar大鼠140只, 质量80-120 g. DMH(Sigma公司); 奥美拉唑肠溶胶囊(omeprazole enteric capsules, PPI)(哈尔滨松鹤制药有限公司); PGL(常州亚邦制药股份有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 诱癌方案和动物分组: 140只大鼠在干燥清洁的动物室饲养, 温度25℃, 光照时间8 h/d, 普通颗粒饲料饮食, 饮用自来水, 实验前适应性饲养1 wk, 分别称质量, 用苦味酸编号, 每组20只, 随机分为: (1)DMH+GAS组, 同时给DMH 20 mg/kg皮下注射和五肽GAS(20 mg/qd)

腹腔注射10 wk; (2)DMH+PPI组, 同时给DMH 20 mg/kg皮下注射和PPI(1.0 mg/qd)灌胃10 wk; (3)DMH组, 单纯给DMH 20 mg/kg皮下注射10 wk; (4)DMH+GAS+PGL组, 在DMH+GAS组基础上给PGL[200 mg/(kg·qd)]灌胃10 wk; (5)DMH+PPI+PGL组, 在DMH+PPI组基础上给PGL 200 mg/(kg·qd)灌胃10 wk; (6)DMH+PGL组, 在DMH组基础上给PGL 200 mg/(kg·qd)灌胃10 wk; (7)对照组, 给相同DMH剂量的生理盐水皮下注射10 wk. 每周称质量1次, 以调整DMH及PGL的用量, 实验周期30 wk。

1.2.2 大肠肿瘤的取材及鉴定: (1)取材: 于第18、24周分别处死部分大鼠, 第30周全部处死, 清点各组致肠癌鼠的数目, 并观察大鼠肠黏膜肿瘤的数目、大小. 如黏膜无异常则肠腔远端、中段及近端各取2块; 如黏膜异常则取异常处2块, 分别冷冻和4%中性甲醛固定保存待用. 并对各组大鼠进行眶静脉取血3 mL, 血液待凝固后离心(3000 r/min, -4℃)取血清约1.5 mL冷冻保存. 冷冻采取液氮速冻后置-80℃冰箱保存; (2)鉴定: HE染色观察模型构建情况; 放射免疫法检测第18周时所取血清和大肠组织匀浆上清液的GAS、EGF和PGE₂浓度; 免疫组织化学法检测大肠组织中的COX-2和EGFR的表达, 用已知阳性切片作为阳性对照, 每张切片随机选择5个视野, $\times 400$ 高倍显微镜双人盲法观察计数, 根据染色的浓度和阳性细胞的数量分别记分: 不着色为0分, 淡黄色为1分, 黄色为2分, 棕褐色为3分. 阳性细胞数<10%为0分, 10%-30%为1分, 30%-70%为2分, 70%以上为3分. 综合上述得分, 分值>1判为表达阳性, 做图象光密度分析。

统计学处理 实验数据采用SPSS13.0统计学软件包处理, 统计方法采用ANOVA、 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠生长一般情况及肠黏膜大体观察 实验组共120只大鼠, 死亡15只, 自然死亡率12.5%, 尸检未发现大肠黏膜病变, 不计入有效动物. 对照组20只大鼠活动好, 无死亡. 第18周各组大鼠肠黏膜都未见病变; 第24周6个实验组各有2只大鼠肠黏膜发现肿瘤, 呈单发, 大小约0.2-0.5 cm不等; 第30周DMH+GAS组、DMH+GAS+PGL组和DMH+PGL组各有4只、DMH+PPI+PGL组5只、DMH组6只、DMH+PPI组7只, 大鼠见多

表 1 各组不同时点大鼠肠黏膜肿瘤致癌数 (n)

分组	18 wk		24 wk		30 wk		总致癌数
	动物数	致癌动物数	动物数	致癌动物数	动物数	致癌动物数	
DMH+GAS	6	1/6	6	2/6	5	4/5	7/17
DMH+PPI	5	0/5	5	2/5	6	6/6	8/16
DMH	6	0/6	6	2/6	7	7/7	9/19
DMH+GAS+PGL	6	0/6	6	3/6	7	4/7	7/19
DMH+PPI+PGL	5	0/5	5	2/5	6	5/6	7/16
DMH+PGL	6	1/6	6	2/6	6	4/6	7/18
对照组	6	0/6	6	0/6	8	0/8	0/20
时点癌变率	40	2/40	13	13/40	30	30/45	45/125

DMH: 二甲基胍; GAS: 胃泌素; PPI: 奥美拉唑肠溶胶囊; PGL: 丙谷胺。



图 1 大肠肿瘤。

发癌肿, 大小约0.4-1.0 cm不等(图1)。对照组20只大鼠肠黏膜均未见肿瘤。

2.2 病理HE染色观察 切片采用两位病理专家盲法阅片, 结果相同判定为阳性。对照组大鼠无一肿瘤生长, 实验组共120只大鼠, 死亡15只, 诱发肿瘤成功45只, 总癌变率约41.1%, 其中印戒细胞癌2例, 腺瘤5例, 腺瘤伴癌变11例, 腺癌27例, 均无淋巴结转移(表1, 图2)。

2.3 第18周时各组血清和组织中GAS、EGF和PGE₂浓度比较 将18 wk的荷瘤鼠除外, 对不同实验分组血液和组织中GAS、EGF和PGE₂的含量进行比较(表2, 3)。

2.3.1 各组血清和组织中GAS浓度比较: DMH+GAS组与DMH+GAS+PGL组均高于对照组($P<0.05$), DMH+PPI组与DMH+PPI+PGL组均高于DMH组、DMH+PGL组及对照组。PPI可能通过一系列的途径诱导GAS分泌, PGL作为GAS受体的拮抗剂, 并不降低GAS的表达, 而是通过阻断GAS与其受体结合来抑制GAS的作用。

2.3.2 各组血清及组织中EGF浓度: DMH+GAS组与DMH+GAS+PGL组均高于对照组($P<0.05$), DMH+PPI组与DMH+PPI+PGL组均高于DMH

组、DMH+PGL组及对照组。DMH+PPI组高于DMH+PPI+PGL组、组织中DMH+GAS组高于DMH+GAS+PGL组, 但差异均无统计学意义($P>0.05$)。可以得出GAS与其受体结合后, 可能通过一系列的信号通路诱导EGF的表达, PGL可能抑制GAS促EGF表达的作用, 但其具体作用还待进一步研究。DMH+GAS及DMH+PPI组血清及组织中PGE₂浓度高于其他组, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 不同癌型血清及组织中GAS、EGF、PGE₂浓度的比较 GAS、EGF、PGE₂在腺瘤中的浓度均高于对照组($P<0.05$), 且各因子的浓度腺瘤组高于对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$), 这些因子的表达浓度在对照组-腺瘤-腺瘤伴癌变-腺癌中有依次升高的趋势(表4, 5)。

2.5 不同癌型组织EGFR、COX-2表达的免疫组织化学染色光密度(IA)值及阳性表达率的比较 腺瘤组中EGFR、COX-2的IA均高于腺瘤组及对照组($P<0.05$)。腺癌组中EGFR、COX-2的阳性表达率高于对照组($P<0.05$)(表6, 7)。

2.6 肿瘤组织中EGFR、COX-2共同表达率差别 45例大肠肿瘤中, EGFR阳性表达25例, COX-2阳性表达33例, 阳性共同表达17例, 阴性共同表达仅4例, 应用 χ^2 检验比较COX-2和EGFR的阳性表达率, 结果显示二者的阳性概率没有差别($\chi^2 = 0.818$, $P>0.05$), 共同表达率较高, 说明EGFR和COX-2共同参与了大肠肿瘤的生长增殖过程(表8)。

2.7 EGFR和COX-2免疫组织化学染色 COX-2和EGFR主要表达在细胞浆和胞膜, 呈黄色或者棕褐色颗粒。在正常肠组织中二者蛋白的表达均为阴性; EGFR在腺瘤中表达为阴性, 而在腺瘤伴癌变及腺癌中表达为阳性; COX-2在腺瘤、腺

■创新盘点

本实验研究内源性联合外源性GAS在大肠癌变中对EGF、PGE₂表达及分泌的影响, 并且探讨GAS、EGF、PGE₂、EGFR、COX-2多项因子在大肠癌发生过程中的相互作用以及对大肠癌形成的影响。

■应用要点

大肠癌的发病率有逐年升高的趋势,对大肠癌发病机制的研究尚不明确,本实验通过大鼠大肠癌模型的建立,探讨GAS在此过程中与其他因子的作用,进一步研究大肠癌形成的机制,从而为大肠癌的防治提供新的理论依据。

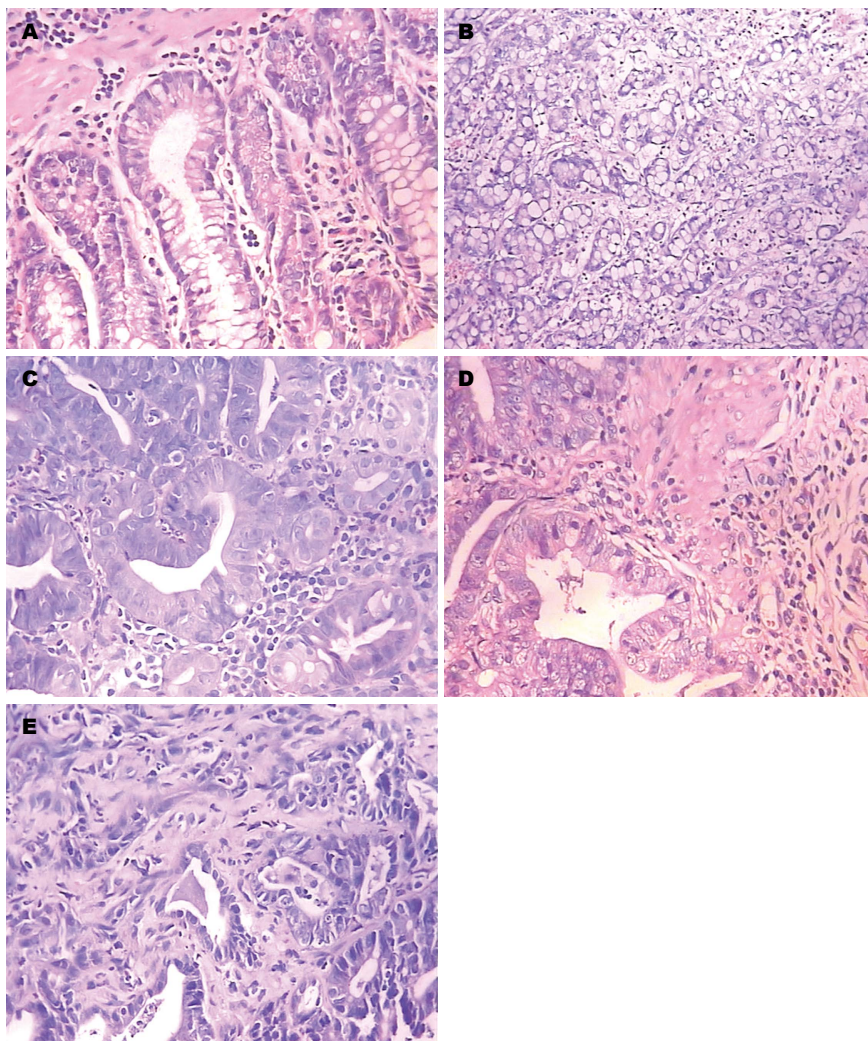


图 2 正常及肿瘤组织HE染色结果(×400)。A: 正常肠黏膜; B: 印戒细胞癌; C: 腺瘤; D: 腺瘤伴癌变; E: 腺癌。

表 2 18 wk血清实验分组间GAS、EGF和PGE₂浓度的比较 (mean ± SD)

分组	n	GAS(pg/mL)	EGF(ng/mL)	PGE ₂ (pg/mL)
DMH+GAS	5	15.59 ± 2.90 ^a	4.26 ± 0.92 ^a	76.03 ± 60.75
DMH+PPI	5	20.50 ± 3.71 ^a	5.20 ± 1.03 ^a	70.29 ± 66.58
DMH	6	13.12 ± 3.47 ^{ce}	3.76 ± 1.47 ^{ce}	68.05 ± 33.55
DMH+GAS+PGL	5	15.31 ± 5.66 ^a	4.29 ± 0.50 ^a	55.17 ± 15.15
DMH+PPI+PGL	5	19.90 ± 5.10 ^a	5.13 ± 0.50 ^a	56.56 ± 19.74
DMH+PGL	5	11.45 ± 5.13 ^{ce}	3.59 ± 1.12 ^{ce}	54.09 ± 32.47
对照组	5	8.64 ± 2.36	2.91 ± 0.54	59.72 ± 41.57
F值		5.31	3.746	0.209
P值		0.001	0.007	0.971

^aP<0.05 vs 对照组; ^cP<0.05 vs DMH+PPI组; ^eP<0.05 vs DMH+PPI+PGL组。GAS: 胃泌素; EGF: 表皮生长因子; PGE₂: 前列腺素E₂; DMH: 二甲氨基; PPI: 奥美拉唑肠溶胶囊; PGL: 丙谷胺。

瘤伴癌变及腺癌表达均为阳性,着色由淡黄色至棕褐色(图3, 4)。

3 讨论

DMH是目前公认的大肠癌致癌剂, Wei等^[2]和 Ma等^[3]利用DMH成功诱发大鼠大肠肿瘤。本

研究应用DMH诱发大肠肿瘤, 第30周癌变率高达81.1%, 与文献报道基本相同, 45只大鼠成功诱发肿瘤, 其中印戒细胞癌2例, 腺瘤伴不典型增生5例, 腺瘤伴癌变11例, 腺癌27例, 肿瘤的组织学类型和发生发展过程与人体大肠癌的演变过程极为相似, 可以较好的用于模拟人

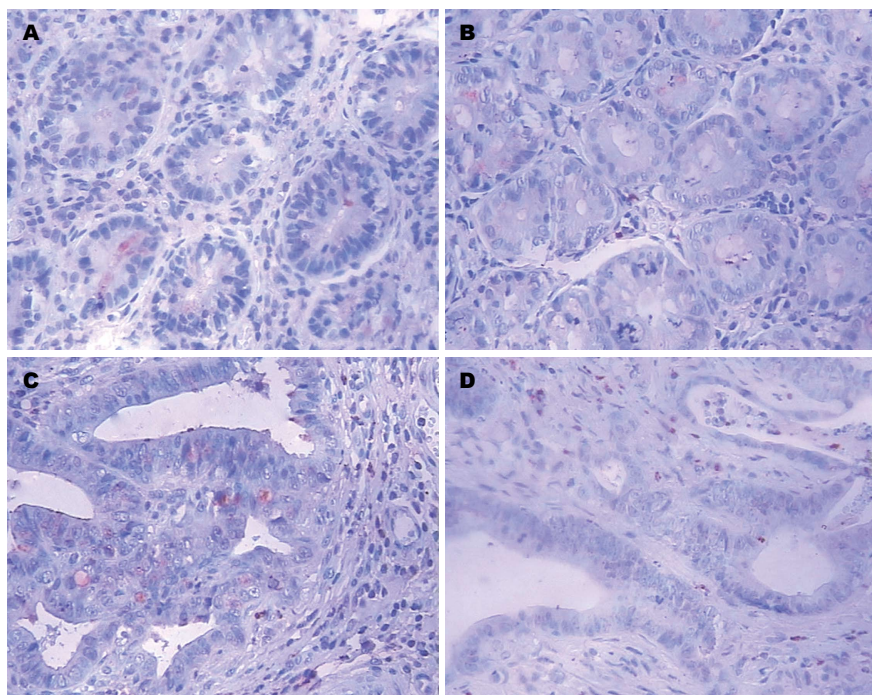


图 3 表皮生长因子受体的表达($\times 400$). A: 正常组织; B: 腺瘤; C: 腺瘤伴癌变; D: 腺癌.

■同行评价
本文新颖性较好, 有利于进一步揭示大肠癌的发病机制, 有一定理论价值.

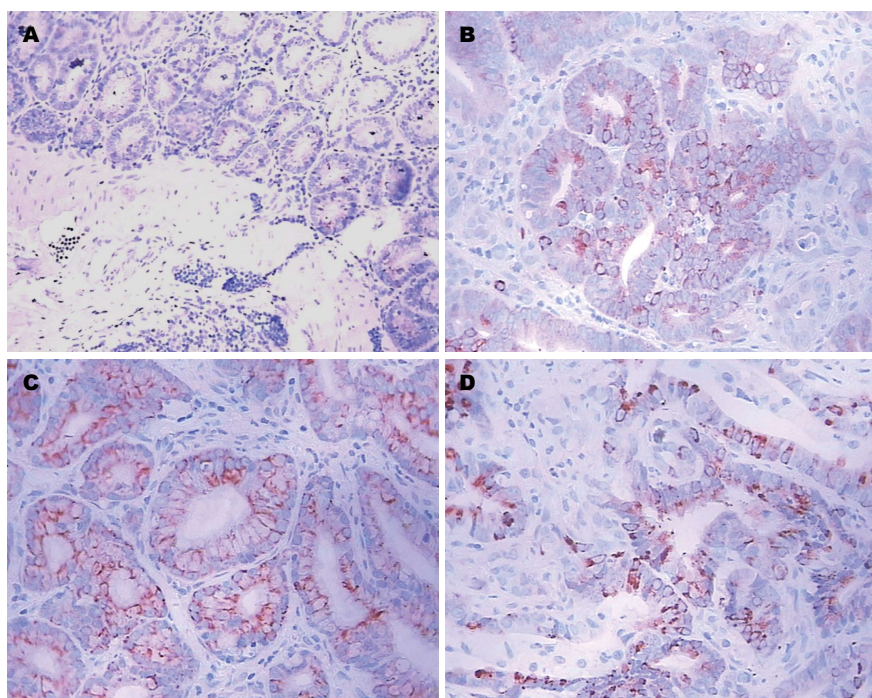


图 4 环氧酶-2的表达($\times 400$). A: 正常组织; B: 腺瘤; C: 腺瘤伴癌变; D: 腺癌.

体大肠肿瘤的实验研究.

GAS是胃肠道G细胞分泌的一种多肽激素, 由前GAS原降解而成, 他的主要生理功能是促进胃壁细胞释放胃酸和促进细胞增殖及分化^[4]. 近年来, 许多学者对GAS等胃肠激素与结肠癌的关系进行研究, 发现60%-80%以上的结肠癌组织能自分泌GAS. Georgopoulos等^[5]对高GAS和大肠腺瘤做多元分析得出高GAS是大肠腺瘤的独立危险因素. 本实验应用内外源性GAS协同DMH致癌, 予以GAS受体拮抗剂PGL

干预, 检测第18周时各组血清和组织中GAS、EGF及PGE₂的含量, 从结果可以得出PPI能够诱导体内GAS的过度表达, GAS与其受体结合后, 通过一系列信号转导诱导EGF的表达; EGF对GAS也可能有一定促进的作用. 在胃肠道肿瘤中GAS及其受体的异常表达可以激活EGFR的配体、REG蛋白和基质金属蛋白; EGFR与其配体EGF结合后可被激活并参与许多结肠癌前期病变和结肠癌, 且发现EGFR也参与许多胃肠道肿瘤模型的过程^[6,7]. 在很多结肠肿瘤细胞

表 3 18 wk组织实验分组间GAS、EGF和PGE₂浓度的比较 (mean ± SD)

分组	<i>n</i>	GAS(pg/mg)	EGF(ng/mg)	PGE ₂ (pg/mg)
DMH+GAS	5	0.38 ± 0.11 ^a	0.011 ± 0.005 ^a	2.74 ± 0.76
DMH+PPI	5	0.45 ± 0.13 ^a	0.015 ± 0.007 ^a	2.42 ± 0.89
DMH	6	0.19 ± 0.04 ^{cegi}	0.004 ± 0.002 ^{ceg}	2.25 ± 1.19
DMH+GAS+PGL	5	0.35 ± 0.10 ^a	0.009 ± 0.005 ^a	1.96 ± 0.55
DMH+PPI+PGL	5	0.37 ± 0.11 ^a	0.011 ± 0.007 ^a	2.00 ± 0.42
DMH+PGL	5	0.20 ± 0.05 ^{cegi}	0.002 ± 0.0018 ^{cegi}	2.29 ± 0.48
对照组	5	0.16 ± 0.03	0.002 ± 0.0007	1.83 ± 0.62
<i>F</i> 值		9.22	5.554	0.829
<i>P</i> 值		0.000	0.001	0.559

^a*P*<0.05 vs 对照组; ^c*P*<0.05 vs DMH+PPI组; ^e*P*<0.05 vs DMH+PPI+PGL组; ^g*P*<0.05 vs DMH+GAS组; ⁱ*P*<0.05 vs DMH+GAS+PGL组. GAS: 胃泌素; EGF: 表皮生长因子; PGE₂: 前列腺素E₂; DMH: 二甲基胍; PPI: 奥美拉唑肠溶胶囊; PGL: 丙谷胺.

表 4 不同癌型血清GAS、EGF和PGE₂浓度的比较 (mean ± SD)

分组	<i>n</i>	GAS(pg/mL)	EGF(ng/mL)	PGE ₂ (pg/mL)
腺瘤	5	13.94 ± 4.82 ^c	3.65 ± 2.11	64.07 ± 18.90
腺瘤伴癌变	11	21.43 ± 10.28	4.39 ± 0.80 ^a	65.15 ± 27.32
腺癌	27	32.06 ± 15.84 ^a	4.48 ± 1.13 ^a	99.05 ± 60.80 ^a
对照组	15	8.76 ± 4.53	2.91 ± 1.15	46.76 ± 25.57
<i>F</i> 值		8.558	4.827	3.574
<i>P</i> 值		0.000	0.005	0.021

^a*P*<0.05 vs 对照组; ^c*P*<0.05 vs 腺瘤组. GAS: 胃泌素; EGF: 表皮生长因子; PGE₂: 前列腺素E₂.

表 5 不同癌型组织GAS、EGF和PGE₂浓度的比较 (mean ± SD)

分组	<i>n</i>	GAS(pg/mg)	EGF(ng/mg)	PGE ₂ (pg/mg)
腺瘤	5	0.30 ± 0.17 ^a	0.025 ± 0.005 ^a	3.08 ± 1.66 ^a
腺瘤伴癌变	11	0.56 ± 0.17	0.037 ± 0.017	3.64 ± 0.62
腺癌	27	0.73 ± 0.31	0.045 ± 0.020	4.27 ± 1.17
对照组	15	0.21 ± 0.12 ^{ac}	0.025 ± 0.006 ^a	2.13 ± 0.91 ^{ac}
<i>F</i> 值		8.93	3.372	7.02
<i>P</i> 值		0.000	0.026	0.001

^a*P*<0.05 vs 腺瘤组; ^c*P*<0.05 vs 腺瘤伴癌变组. GAS: 胃泌素; EGF: 表皮生长因子; PGE₂: 前列腺素E₂.

中EGF通过结合GAS启动子上的EGF的作用元件-gERE从而参与GAS表达的上调^[8]. PGL作为GAS受体拮抗剂并不降低GAS的表达, 而是通过阻断GAS与其受体结合, 抑制GAS的作用. 此实验第18周时各组血清及组织中EGF浓度的比较, DMH+PPI组均高于DMH+PPI+PGL组, 组织中DMH+GAS组高于DMH+GAS+PGL组, 但差异均无统计学意义(*P*>0.05). 此结果表明PGL可抑制GAS在大肠癌变过程中对EGF的促进作

用, 但其作用并不显著. 我们之前的研究已经证实: PGL可以阻断体外GAS促腺瘤产生EGF的作用, 而在腺癌中的作用不明显; PGL还能够抑制GAS在结肠癌细胞HT-29中对EGF的促进作用, 但其抑制作用与GAS浓度有关. He等^[9]发现PGL对原代培养大肠癌细胞SW480的增殖无明显影响, 但可抑制GAS对大肠癌细胞的促增殖作用. Meleń-Mucha等^[10]研究表明PGL在较低浓度(10⁻⁶、10⁻⁸及10⁻¹⁰ mol/L)时才能抑制大肠癌细

表 6 EGFR和COX-2在腺瘤组、腺瘤伴癌变组、腺癌组和正常组的表达的I4值 (mean ± SD)

分组	n	EGFR	COX-2
腺瘤	5	5154.00 ± 2744.13 ^a	7291.60 ± 2849.12 ^a
腺瘤伴癌变	11	10673.64 ± 3824.62 ^{ac}	15964.55 ± 9728.46 ^c
腺癌	27	17161.67 ± 9851.33	21403.33 ± 11377.25
对照组	15	3327.11 ± 1880.44 ^a	4822.90 ± 2340.89 ^a

^aP<0.05 vs 腺瘤组; ^cP<0.05 vs 正常组. EGFR: 表皮生长因子; COX-2: 环氧酶-2.

表 7 大肠肿瘤EGFR和COX-2阳性表达率比较

分组	n	EGFR		COX-2	
		阳性(n)	阳性率(%)	阳性(n)	阳性率(%)
正常组	10	0	0	3	30.0
腺瘤组	5	1	20.0	3	60.0
腺瘤伴癌变组	11	6	54.5	8	72.7 ^a
腺癌组	27	18	66.7 ^a	22	81.5 ^a

^aP<0.05 vs 正常组. EGFR: 表皮生长因子; COX-2: 环氧酶-2.

表 8 大肠肿瘤COX-2和EGFR的共同表达 (n)

COX-2表达	EGFR表达	
	阳性	阴性
阳性	17	16
阴性	8	4

EGFR: 表皮生长因子; COX-2: 环氧酶-2.

胞株38的细胞增殖. GAS可以促进结肠癌细胞及N-TAK1细胞(人类结肠神经内分泌细胞癌的细胞株)的生长,但这种促进作用可以被PGL所抑制^[11]. Baba等^[12]证明10⁻⁹-10⁻⁶ M G-GLy(甘氨酸延长GAS)显著的增加人类两种结肠癌细胞株(LoVo和HT-29)的侵袭性, G-GLy对结肠癌细胞的侵袭作用可以被非选择性GAS/CCK受体拮抗剂(PGL和氯苯酰色氨酸)所抑制. GAS的受体包括CCK-A、CCK-B、CCK-C, PGL并不是特异的CCKB受体的抑制剂,只是对其亲和力最强,故其阻滞作用不强^[13]. 因此,在大肠癌中PGL可能部分抑制GAS促进EGF分泌的作用,但其作用还尚待研究.

大肠肿瘤的生长增殖过程中COX-2和PGE₂发挥重要作用, COX-2的高表达与大肠癌的发生、转移密切相关. 研究发现COX-2在正常大肠上皮细胞中几乎不表达,而在大肠癌组织中呈高表达,提示COX-2的高表达可能参与了大肠

癌的发生^[14,15]. COX-2参与大肠癌形成的机制主要有如下几点: (1)抑制肿瘤细胞凋亡; (2)促进肿瘤血管的形成; (3)增强侵袭力; (4)免疫抑制; (5)促进癌前状态向癌的转化^[16-18]. 目前大量的研究均表明, COX-2/PGE₂在多种恶性肿瘤尤其是消化系肿瘤中高表达,并在恶性肿瘤的发生与发展中起到重要作用. 前列腺素能够调节体内许多生理功能,包括稳态的维持、盐平衡、生殖和免疫反应^[19]. PGE₂是胃肠道肿瘤中含量最多的前列腺素,能通过调节凋亡、促进增生和血管形成来促进肿瘤的生成^[20,21]. 近来研究证实PGE₂能够加速肿瘤的进展,通过axin的调节稳定β-catenin^[22]. 多种研究结果表明,在大肠癌形成中, GAS与COX-2均高表达并且可以促进PGE₂的分泌. 刘模荣等^[23]证实GAS和COX-2在大肠绒毛腺瘤、重度异型增生及腺瘤局部恶变时呈高表达,并且两者的阳性表达呈正相关. 而体内PGE₂浓度的平衡与COX-2的合成与降解有着重要的关系. Slice等^[24]证实, GAS可以提高COX-2 mRNA和蛋白的水平以及促进PGE₂的分泌. Colucci等^[25]的研究发现GAS可以刺激结肠癌HT-29细胞株中ERK-1/ERK-2和Akt的磷酸化、促进COX-2的表达和PGE₂的分泌. 本研究中, 外源性或者PPI引起的体内GAS升高组中PGE₂的浓度与其他组相比均有所升高,但差异无统计学意义(P>0.05). 究其原因可能为体内的GAS浓度升高的程度不能够引起大鼠血清及组织中

PGE₂浓度的显著升高. 或者在DMH诱导大鼠大肠癌变过程中, 大鼠大肠癌组织产生的GAS和/或COX-2有可能对PGE₂的分泌有一定的影响.

大肠癌的发生遵循正常腺上皮-增生改变/微小腺瘤-早期腺瘤-中期腺瘤-后期腺瘤-癌-癌转移的演变过程. 许多研究表明, 演变过程中GAS、EGF、EGFR、COX-2和PGE₂过度表达, 参与肿瘤的形成. GAS-17能够增强COX-2基因的转录活性, 促进COX-2的表达的增加及PGE₂的分泌, 参与结肠癌的形成^[26]. 过度表达的CD44v6、EGF和EGFR与处于Dukes A/B期大肠癌患者的不良预后有关, 而过度表达的基质金属蛋白酶-2、COX-2、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与处于Dukes C期大肠癌患者的不良预后有关^[27]. Pai等^[28]的研究结果表明在结肠癌细胞株Caco-2、LoVo和HT-29中, PGE₂能够快速磷酸化EGFR并且激活ERK-2致有丝分裂信号途径; 而选择性EGFR抑制剂显著的抑制PGE₂诱导的ERK-2的活性. EGFR和/或他的家族成员, 尤其是ErbB-2/HER-2和ErbB-3/HER-3(统称为EGFRs)通过一些途径在影响结肠癌细胞的生存、血管生成、能动性及侵袭性中起到至关重要的作用^[29]. Stolfi等^[30]证实, 使用针对COX-2/PEG₂轴的药物可以抑制人类大肠癌及大鼠大肠癌模型的发展; 使用2-甲基-5-氨基-苯甲羟肟酸(2-14)可以阻断HT-15细胞(一种过渡表达COX-2的大肠癌细胞)的生长并抑制其死亡; 2-14也可以下调HT-29细胞及表达COX-2/PEG₂的人类大肠癌组织中由肿瘤坏死因子- α 诱导的COX-2. Konstantinopoulos等^[31]证实结肠癌周围的基质纤维是VEGF和COX-2的重要来源, 在这些细胞中, EGFR的表达与COX-2和VEGF的产量相平衡, 且此过程中AP-1及核转录因子- κ B转录因子被活化. 本实验将43例肿瘤分为腺瘤组、腺瘤伴癌变组和腺癌组, 设立正常对照组, 对GAS、EGF、PGE₂、EGFR和COX-2分别进行比较, 结果显示: 不同癌型血清及组织中GAS、EGF、PGE₂的浓度在腺癌中均高于对照组($P<0.05$), 腺瘤组也高于对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$). 而不同癌型组织EGFR、COX-2表达的I_A值及阳性表达率比较的结果则是: (1)腺瘤组中EGFR、COX-2的I_A均高于腺瘤组及对照组($P<0.05$); (2)腺癌组中EGFR、COX-2的阳性表达率高于对照组($P<0.05$). 从以上结果可以看出: (1)腺瘤中各因子的表达比正常腺上皮略有增强, 但无统计学

意义, 他是肿瘤的起始阶段, 也可能是治疗的最佳时期; (2)从正常腺上皮-腺瘤-腺瘤伴癌变-腺癌的演变过程中, GAS、EGF、PGE₂、EGFR、COX-2的表达有逐渐增高的趋势, 腺癌组的表达最强, 且各个因子在腺癌组的表达均高于对照组, 说明在大肠癌的发生过程中, 肿瘤组织可以诱导这些因子表达, 这些因子的表达反过来也有可能促进肿瘤的生长增殖.

人类大多数恶性肿瘤中, COX-2和EGFR两条途径被同时诱导激活^[32-36], 本实验对45例大肠肿瘤中COX-2及EGFR的阳性表达率进行分析, 结果显示二者的阳性概率没有差别, 共同表达率较高, 说明COX-2和EGFR共同参与了大肠肿瘤的生长增殖过程, 其机制可能是EGFR和c-ErbB-2通过诱导结肠癌细胞系COX-2的表达而刺激细胞增殖, 并与核内凋亡/自身免疫蛋白Nuc相作用, 增强肿瘤细胞的增殖活性, COX-2的增加又反作用于EGFR, 进一步促进肿瘤的生长. Half等^[37]证实, COX-2是ErbB-1(EGFR)和ErbB-2信号通路的下游效应器, 在人类结肠癌细胞HCA-7中, 抗EGFR和抗ErbB-2抗体能够抑制ERK磷酸化, 并且下调COX-2蛋白的表达, 而这两个抗体也能够倍增选择性COX-2抑制剂NS-398的毒性效应. 使用2fLI对Caco-2结肠癌细胞治疗可以增加EGFR的磷酸化, 引起COX-2蛋白表达的增加以及依赖COX-2的PGE₂产量的增加; 而使用EGFR络氨酸激酶抑制剂PD153035也抵消了2fLI诱导的COX-2的表达^[38]. 持续高表达的COX-2对PGE₂的促分泌作用与结肠癌的发展密切相关, PGE₂可以通过诱导EGFR或通过胞内媒介使得EGFR磷酸化, 进而再通过EGFR信号参与调节结肠^[39]. 同时检测COX-2和EGFR能更加客观的判断大肠肿瘤的生长增殖.

4 参考文献

- 1 Fiala E. Investigations into the metabolism and mode of action of the colon carcinogen 1, 2-dimethylhydrazine. *Cancer* 1975; 36: 2407-2412 [PMID: 1212658]
- 2 Wei HB, Han XY, Fan W, Chen GH, Wang JF. Effect of retinoic acid on cell proliferation kinetics and retinoic acid receptor expression of colorectal mucosa. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1725-1728 [PMID: 12918108]
- 3 Ma QY, Williamson KE, Rowlands BJ. Variability of cell proliferation in the proximal and distal colon of normal rats and rats with dimethylhydrazine induced carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 847-852 [PMID: 12378628]
- 4 潘峻涛, 吴佩. GAS在胃肠道肿瘤中的作用及其信号转导途径的研究进展. *中国临床药理学与治疗学* 2008;

- 13: 822-827
- 5 Georgopoulos SD, Polymeros D, Triantafyllou K, Spiliadi C, Mentis A, Karamanolis DG, Ladas SD. Hypergastrinemia is associated with increased risk of distal colon adenomas. *Digestion* 2006; 74: 42-46 [PMID: 17068397]
- 6 Takhar AS, Eremin O, Watson SA. The role of gastrin in colorectal carcinogenesis. *Surgeon* 2004; 2: 251-257 [PMID: 15570843]
- 7 Wang L, Cao H, Lu N, Liu L, Wang B, Hu T, Israel DA, Peek RM, Polk DB, Yan F. Berberine inhibits proliferation and down-regulates epidermal growth factor receptor through activation of Cbl in colon tumor cells. *PLoS One* 2013; 8: e56666 [PMID: 23457600 DOI: 10.1371/journal.pone.0056666]
- 8 Grabowska AM, Hughes J, Watson SA. Use of interfering RNA to investigate the role of endogenous gastrin in the survival of gastrointestinal cancer cells. *Br J Cancer* 2007; 96: 464-473 [PMID: 17262081]
- 9 He SW, Shen KQ, He YJ, Xie B, Zhao YM. Regulatory effect and mechanism of gastrin and its antagonists on colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 1999; 5: 408-416 [PMID: 11819478]
- 10 Meleń-Mucha G, Ławnicka H, Mucha S. The combined effects of proglumide and fluorouracil on the growth of murine Colon 38 cancer cells in vitro. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 933-938 [PMID: 16821214]
- 11 Yamada T, Onda M, Tanaka N. Establishment and characterization of a human rectal neuroendocrine cell carcinoma in vitro. *J Exp Clin Cancer Res* 2001; 20: 561-567 [PMID: 11876552]
- 12 Baba M, Itoh K, Tatsuta M. Glycine-extended gastrin induces matrix metalloproteinase-1- and -3-mediated invasion of human colon cancer cells through type I collagen gel and Matrigel. *Int J Cancer* 2004; 111: 23-31 [PMID: 15185339]
- 13 张玉, 罗和生. GAS对结肠癌细胞株HT-29水通道蛋白4表达的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1234-1237
- 14 Zhan J, Liu JP, Zhu ZH, Yao HR, Chen CY. Relationship between COX-2 expression and clinicopathological features of colorectal cancers. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 1151-1154 [PMID: 15361286]
- 15 Patsos HA, Greenhough A, Hicks DJ, Al Kharusi M, Collard TJ, Lane JD, Paraskeva C, Williams AC. The endogenous cannabinoid, anandamide, induces COX-2-dependent cell death in apoptosis-resistant colon cancer cells. *Int J Oncol* 2010; 37: 187-193 [PMID: 20514410]
- 16 Piazza GA, Keeton AB, Tinsley HN, Gary BD, Whitt JD, Mathew B, Thaiparambil J, Coward L, Gorman G, Li Y, Sani B, Hobrath JV, Maxuitenko YY, Reynolds RC. A novel sulindac derivative that does not inhibit cyclooxygenases but potently inhibits colon tumor cell growth and induces apoptosis with antitumor activity. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2: 572-580 [PMID: 19470791 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0001]
- 17 Binion DG, Otterson MF, Rafiee P. Curcumin inhibits VEGF-mediated angiogenesis in human intestinal microvascular endothelial cells through COX-2 and MAPK inhibition. *Gut* 2008; 57: 1509-1517 [PMID: 18596194 DOI: 10.1136/gut.2008.152496]
- 18 Dianzani C, Brucato L, Gallicchio M, Rosa AC, Colino M, Fantozzi R. Celecoxib modulates adhesion of HT29 colon cancer cells to vascular endothelial cells by inhibiting ICAM-1 and VCAM-1 expression. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 1153-1161 [PMID: 18084316]
- 19 Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; 93: 705-716 [PMID: 9630216]
- 20 Gupta RA, Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 11-21 [PMID: 11900248]
- 21 Wang D, Wang H, Shi Q, Katkuri S, Walhi W, Desvergne B, Das SK, Dey SK, DuBois RN. Prostaglandin E(2) promotes colorectal adenoma growth via transactivation of the nuclear peroxisome proliferator-activated receptor delta. *Cancer Cell* 2004; 6: 285-295 [PMID: 15380519]
- 22 Castellone MD, Teramoto H, Williams BO, Druey KM, Gutkind JS. Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth through a Gs-axin-beta-catenin signaling axis. *Science* 2005; 310: 1504-1510 [PMID: 16293724]
- 23 刘模荣, 赵逵, 王红, 石国庆. 胃泌素和COX-2在结肠腺瘤中的表达及意义. *中国肿瘤临床* 2008; 35: 206-209
- 24 Slice LW, Hodikian R, Zhukova E. Gastrin and EGF synergistically induce cyclooxygenase-2 expression in Swiss 3T3 fibroblasts that express the CCK2 receptor. *J Cell Physiol* 2003; 196: 454-463 [PMID: 12891702]
- 25 Colucci R, Blandizzi C, Ghisu N, Florio T, Del Tacca M. Somatostatin inhibits colon cancer cell growth through cyclooxygenase-2 downregulation. *Br J Pharmacol* 2008; 155: 198-209 [PMID: 18587421 DOI: 10.1038/bjp.2008.268]
- 26 Marcuse R, Fredriksson PO. Fat oxidation at low oxygen pressure. I. Kinetic studies on the rate of fat oxidation in emulsions. *J Am Oil Chem Soc* 1968; 45: 400-407 [PMID: 5655524]
- 27 Wan XB, Pan ZZ, Ren YK, Ding PR, Chen G, Wan DS. [Expression and clinical significance of metastasis-related tumor markers in colorectal cancer]. *Ai Zhong* 2009; 28: 950-954 [PMID: 19728913]
- 28 Pai R, Soreghan B, Szabo IL, Pavelka M, Baatar D, Tarnawski AS. Prostaglandin E2 transactivates EGF receptor: a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. *Nat Med* 2002; 8: 289-293 [PMID: 11875501]
- 29 Patel BB, Gupta D, Elliott AA, Sengupta V, Yu Y, Majumdar AP. Curcumin targets FOLFOX-surviving colon cancer cells via inhibition of EGFRs and IGF-1R. *Anticancer Res* 2010; 30: 319-325 [PMID: 20332435]
- 30 Stolfi C, Franzè E, Monteleone I, Caruso R, Franceschilli L, Sileri P, Sica GS, Gaspari AL, Del Vecchio Blanco G, Pallone F, Monteleone G. 2-Methoxy-5-amino-N-hydroxybenzamide, a derivative of mesalamine, inhibits colon cancer cell growth through cyclo-oxygenase-2-dependent and -independent mechanisms. *Clin Sci (Lond)* 2012; 123: 295-306 [PMID: 22435743 DOI: 10.1042/CS20110556]
- 31 Konstantinopoulos PA, Vandroos GP, Karamouzis MV, Gkermepesi M, Sotiropoulou-Bonikou G, Papavassiliou AG. EGF-R is expressed and AP-1 and NF-kappaB are activated in stromal myofibroblasts surrounding colon adenocarcinomas paralleling expression of COX-2 and VEGF. *Cell Oncol* 2007; 29: 477-482 [PMID: 18032824]
- 32 Shibata-Kobayashi S, Yamashita H, Okuma K, Shiraishi K, Igaki H, Ohtomo K, Nakagawa K. Correlation among 16 biological factors [p53, p21(waf1), MIB-1 (Ki-67), p16(INK4A), cyclin D1, E-cadherin, Bcl-2, TNF- α , NF- κ B, TGF- β , MMP-7, COX-2, EGFR,

- HER2/neu, ER, and HIF-1 α] and clinical outcomes following curative chemoradiation therapy in 10 patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 2013; 5: 903-910 [PMID: 23426606]
- 33 Hsia TC, Tu CY, Chen YJ, Wei YL, Yu MC, Hsu SC, Tsai SL, Chen WS, Yeh MH, Yen CJ, Yu YL, Huang TC, Huang CY, Hung MC, Huang WC. Lapatinib-mediated cyclooxygenase-2 expression via epidermal growth factor receptor/HuR interaction enhances the aggressiveness of triple-negative breast cancer cells. *Mol Pharmacol* 2013; 83: 857-869 [PMID: 23355539 DOI: 10.1124/mol.112.082743]
- 34 Serfaty L. Chemoprevention of colorectal cancer with ursodeoxycholic acid: pro. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 Suppl 1: S53-S60 [PMID: 23141895 DOI: 10.1016/S2210-7401(12)70022-0]
- 35 Qian LY, Li P, Li XR, Chen DJ, Zhu SH. Multivariate analysis of molecular indicators for postoperative liver metastasis in colorectal cancer cases. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 3967-3971 [PMID: 23098501]
- 36 Gadducci A, Guerrieri ME, Greco C. Tissue biomarkers as prognostic variables of cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 86: 104-129 [PMID: 23031678 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.09.003]
- 37 Half E, Sun Y, Sinicrope FA. Anti-EGFR and ErbB-2 antibodies attenuate cyclooxygenase-2 expression and cooperatively inhibit survival of human colon cancer cells. *Cancer Lett* 2007; 251: 237-246 [PMID: 17189670]
- 38 Hirota CL, Moreau F, Iablokov V, Dickey M, Renaux B, Hollenberg MD, MacNaughton WK. Epidermal growth factor receptor transactivation is required for proteinase-activated receptor-2-induced COX-2 expression in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G111-G119 [PMID: 22517768 DOI: 10.1152/ajpgi.00358.2011]
- 39 Hernandez Y, Sotolongo J, Breglio K, Conduah D, Chen A, Xu R, Hsu D, Ungaro R, Hayes LA, Pastorini C, Abreu MT, Fukata M. The role of prostaglandin E2 (PGE 2) in toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated colitis-associated neoplasia. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 82 [PMID: 20637112]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》
(2011年版)

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

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、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)

选择性肝动脉栓塞治疗巨大肝血管瘤46例

范沙丽, 佟小强, 王健, 宋莉

范沙丽, 佟小强, 王健, 宋莉, 北京大学第一医院介入血管外科 北京市 100034

范沙丽, 医师, 主要从事肿瘤介入治疗的相关研究。

作者贡献分布: 范沙丽参与数据收集、统计分析、查阅文献及论文撰写; 佟小强参与手术操作、论文指导与修改; 王健参与手术操作、论文指导; 宋莉参与数据收集和论文指导。

通讯作者: 佟小强, 教授, 主任医师, 100034, 北京市西城区西什库大街8号, 北大医院介入血管外科。gxt_1125@163.com
电话: 010-83572633

收稿日期: 2013-04-28 修回日期: 2013-05-30

接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-18

Transarterial embolization for treatment of giant hepatic hemangiomas: An analysis of 46 cases

Sha-Li Fan, Xiao-Qiang Tong, Jian Wang, Li Song

Sha-Li Fan, Xiao-Qiang Tong, Jian Wang, Li Song, Department of Interventional Radiology and Vascular Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
Correspondence to: Xiao-Qiang Tong, Professor, Chief Physician, Peking University First Hospital, 8 Xishenku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China. gxt_1125@163.com

Received: 2013-04-28 Revised: 2013-05-30

Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-18

Abstract

AIM: To evaluate the long-term outcome of transarterial embolization (TAE) in patients with giant hepatic hemangiomas.

METHODS: This retrospective study included 46 patients with giant hepatic hemangiomas who were treated by TAE at our hospital from February 2003 to October 2010. Changes in tumor size between pre- and post-treatment were evaluated, and complications such as changes in liver function were analyzed as well.

RESULTS: The mean diameter of hemangiomas before TAE was 9.2 cm. All the patients were followed by US/CT/MRI for 3 to 106 mo. Follow-up radiological examinations revealed that the mean diameter of hemangiomas was 4.0 cm after treatment, and the reduction of tumor size was statistically significant ($P < 0.05$). Symptoms related to hemangiomas were relieved in all the

patients. Minor complications were found in 27 cases (58.7%) after embolization, and no severe complication occurred.

CONCLUSION: TAE is safe and reliable in the treatment of giant hepatic hemangiomas in terms of long-term efficacy.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Hepatic hemangiomas; Embolization; Complication

Fan SL, Tong XQ, Wang J, Song L. Transarterial embolization for treatment of giant hepatic hemangiomas: An analysis of 46 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 1925-1930 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1925.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1925>

摘要

目的: 评价选择性肝动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE)治疗巨大肝血管瘤的长期临床疗效。

方法: 回顾性分析了2003-02/2010-06在我院进行选择TAE治疗的46例肝血管瘤患者。对栓塞前后病灶大小及并发症出现情况进行分析。

结果: 共治疗46个病灶, 瘤体最大径平均9.2 cm, 栓塞治疗成功率为100%。随访3-106 mo, 瘤体从9.2 cm缩小到4.0 cm($P < 0.05$)。随访中, 8例病灶消失, 18例术前有临床症状者, 12例症状消失, 6例症状明显缓解。术后27例出现栓塞后综合征, 无严重并发症。

结论: 选择性肝动脉栓塞治疗肝血管瘤技术上安全可行, 长期疗效确切可靠。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肝血管瘤; 动脉栓塞; 栓塞综合征

核心提示: 肝动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE)治疗后并发症少, 5年内, 随着时间的增加, 瘤体呈不同程度、进行性的缩小, 充

■背景资料

目前, 随着各种影像检查技术水平的提高, 肝血管瘤在人群中的发现率越来越高, 巨大肝血管瘤(直径 >4 cm)常引起一系列的临床症状, 而且血管瘤的破裂出血死亡率高达60%-78%, 所以巨大肝血管瘤需要临床干预。

■同行评议者

李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科

■ 研发前沿

目前,非手术方法在肝血管瘤治疗中的应用越来越多,最常用的有肝动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE)及射频消融术(radiofrequency ablation, RFA). TAE具有创伤小、并发症少、疗效可靠等优点,截至目前,文献中大多是关于TAE治疗肝血管瘤短期疗效的报道,对于长期疗效的分析较少。

分说明TAE治疗肝血管瘤的长期疗效稳定、可靠。

范沙丽, 佟小强, 王健, 宋莉. 选择性肝动脉栓塞治疗巨大肝血管瘤46例. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1925-1930
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1925.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1925>

0 引言

肝血管瘤是最常见的肝脏良性肿瘤,好发于30-50岁,女性多见.人群中发病率为3%-20%^[1],尸检发生率为0.4%-7.3%.小的血管瘤多无临床症状,巨大血管瘤(直径>4 cm)^[1]可以引起腹痛、饱腹感、慢性恶心、呕吐、食欲不振、消化不良等常见症状,少见的还包括胆汁淤积(或黄疸)、腹水、胆道出血和Kasabach-Merritt综合征等严重表现.肝血管瘤的进行性增大可以导致瘤体的破裂出血,死亡率高达60%-78%^[2,3].所以巨大肝血管瘤需要临床干预.

目前,非手术方法在肝血管瘤治疗中的应用越来越多,最常用的有肝动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE)及射频消融术(radiofrequency ablation, RFA). TAE具有创伤小、并发症少、疗效可靠等优点,截至目前,文献中大多是关于TAE治疗肝血管瘤短期疗效的报道,对于长期疗效的分析较少.本研究主要基于这一点进行回顾性分析,总结如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2003-02/2010-06在我院进行TAE治疗的46例巨大肝血管瘤患者,均进行术前常规检查.入选标准:(1)病灶须经过增强计算机断层成像CT(computed tomography, CT)、增强核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)或血管造影(digital subtraction angiography, DSA)等3种检查中的至少一种诊断为肝血管瘤;(2)单发者血管瘤最大径>4 cm,多发者最大瘤体>4 cm;(3)患者同意进行TAE治疗;(4)无恶性肿瘤证据.排除标准:血管瘤最大径≤4 cm;依从性差或随访资料不全;不能排除恶性肿瘤者.

1.2 方法

1.2.1 治疗: TAE患者仰卧于手术台上,右(或左)腹股沟区常规消毒、铺巾、局麻后,采用Seldings技术穿刺右(或左)股动脉成功后,插入5F导管至肝总动脉造影,明确肿瘤供血动脉,病灶区可见大小不等血窦染色,动脉期呈“树上挂果征”.然后插入微导管,超选择插管至肿瘤供血动脉,造影剂证实后注入博来霉素及碘化油乳

剂(博来霉素5-25 mg,碘化油4-20 mL).造影显示肿瘤内碘油沉积良好,肿瘤染色消失,结束手术.拔管后局部加压包扎,返回病房.嘱右(或左)下肢制动24 h,监测生命体征,对症处理.

1.2.2 术后随访: 术后要求患者1-6 mo复查腹部增强CT,如碘油沉积良好、瘤体缩小者则间隔半年或1年复查CT、MRI或B超;疗效不明显者根据情况再次栓塞或选择其他治疗方法.随访主要通过门诊、电话相结合的方式.随访时间以患者首次接受栓塞治疗日期为起点至术后末次影像学检查时间.由于患者均熟知肝血管瘤的良性特点,在随访的时间及影像检查方法上存在一定的不均一性.

1.2.3 观察内容: 包括平均随访时间、栓塞前后血管瘤大小、进行何种影像学检查、临床症状、肝功能,随访时间<36 mo(3年)、36-60 mo(3-5年)以及>60 mo(5年)者瘤体栓塞前后缩小程度以及栓塞后综合征发生情况.临床症状缓解率为临床症状消失和症状改善病例数之和与术前总的有症状病例数之比.

统计学处理 运用SPSS13.0软件进行数据处理,计量资料用mean±SD或者中位数(最大值,最小值)表示;同一患者治疗前后肿瘤大小比较采用自身配对t检验,任意两组采用组间对比方差分析,所有数据均为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者的基线特点 46例患者,男:女=17:29,年龄30-68岁,平均46.6岁±8.2岁.所有患者共治疗46个病灶,单发27例(58.7%),多发19例(41.3%),多发者栓塞最大病灶.瘤体最大径4.5-24.0 cm,平均9.2 cm±3.5 cm,具体分布如图1中所示.其中23例无症状;9例术前定期体检过程中瘤体不断增大;18例有腹痛、腹胀、腹部不适、嗝气、腹部肿物等症状;2例患者肝功能轻度异常,包括1例谷丙转氨酶升高,1例谷丙转氨酶、谷草转氨酶均升高(表1).

43例患者经B超检查发现病灶,另3例为CT检查时偶然发现.所有患者中,43例(93.5%)经腹部增强CT确诊,2例(4.3%)经MRI确诊,1例(2.2%)由DSA确诊.

2.2 DSA 46例术前造影动脉期均呈典型的“树上挂果征”,其中43例(93.5%)由肝动脉供血,2例(4.3%)由肠系膜上动脉供血,1例(2.2%)由胃十二指肠动脉供血.1例术前CT检查为单发病灶,

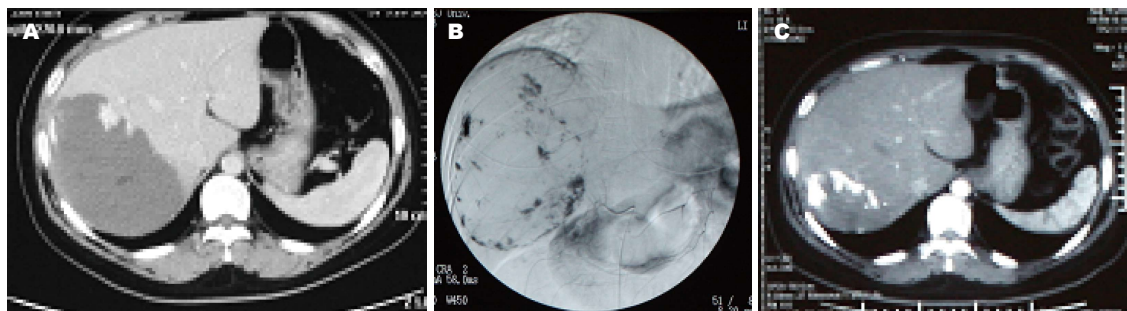


图1 病例1, 女, 35岁, 无不适, 体检过程中瘤体逐渐增大。A: 术前增强CT, 示右叶单发血管瘤, 最大径13 cm; B: 术前血管造影; C: 术后5 mo复查CT, 瘤体大小5.4 cm。术后第3年B超随访, 病灶消失。

■创新盘点

本研究认为TAE治疗肝血管瘤长期疗效显著, 并发症少, 同时治疗5年以后, 瘤体缩小程度明显减慢, 且瘤体大小与治疗3-5年内大小基本无明显变化, 此观点与之前文献报道不一致。

表1 肝血管瘤患者基线特点 ($n = 46$)

年龄(岁)	46.6 ± 8.2(30–68)
性别	
男	17
女	29
病灶特点(n)	
单发	27
多发	19
病灶大小(cm)	9.2 ± 3.5(4.5–24.0)
确诊方法(n)(%)	
CT	43(93.5)
MRI	2(4.3)
DSA	1(2.2)

CT: 计算机断层成像; MRI: 核磁共振成像; DSA: 数字减影血管成像。

DSA造影发现新的小病灶。

2.3 临床疗效观察 共治疗46例患者中的46个病灶, 手术成功率为100%。其中进行1次治疗37例(80.5%), 2次7例(15.2%), 3次2例(4.3%)。

平均随访43.4 mo ± 24.8 mo(3–106 mo), 瘤体缩小了5.2 cm ± 2.8 cm(9.2 cm ± 3.5 cm vs 4.0 cm ± 3.4 cm), 采用配对 t 检验, 两者差异具有统计学意义($P < 0.05$)。其中19例随访时间 < 36 mo(3年), 瘤体缩小3.6 cm ± 2.6 cm(9.7 cm ± 4.5 cm vs 6.3 cm ± 3.8 cm, $P < 0.05$); 14例随访36–60 mo(3–5年), 瘤体缩小6.1 cm ± 2.9 cm(8.7 cm ± 2.9 cm vs 2.6 cm ± 1.9 cm, $P < 0.05$); 13例随访时间 > 60 mo(5年), 瘤体缩小6.3 cm ± 2.0 cm(8.9 cm ± 2.2 cm vs 2.6 cm ± 2.6 cm, $P < 0.05$)(表2)。3组数据术前瘤体大小无明显差异, 术后随访时间 < 3 年组与其他两组之间均 $P < 0.05$, 有统计学意义; 随访3–5年组与随访时间 > 5 年组之间 $P > 0.05$, 无统计学意义。随访过程中影像学检查包括14例采用CT, 1例MRI, 31例B超。治疗的46个病灶中, 有

8例(17.4%)随访过程中病灶消失(图1, 2), 1例患者术前术后瘤体大小无明显变化, 另1例患者经过两次栓塞治疗, 原病灶明显缩小(从10 cm缩小到2.3 cm), 术后第4年随访过程中出现一直径2.8 cm的新发血管瘤。术前18例(18/46)有临床症状者, 随访过程中12例(66.7%)症状消失, 余6例(33.3%)症状明显改善, 故临床症状缓解率为100%。随访中45例(97.8%)肝功能正常, 1例(2.2%)胆红素轻度升高; 术前2例轻度肝功能异常者, 术后1 wk内复查均恢复正常。

2.4 术后并发症 46例患者中, 27例(58.7%)出现栓塞后综合征(post-embolization syndrome, PES)。20例(43.5%)术后3 d内肝功能轻度异常, 其中谷丙转氨酶增高19例(41.3%), 谷草转氨酶增高13例(28.3%), 治疗后1 wk内多数恢复正常。17例有临床症状, 包括腹痛、腹胀、腹部不适13例(28.3%), 恶心6例(13.0%), 呕吐3例(6.5%), 纳差2例(4.3%), 发热1例(2.2%), 皮肤红斑1例(2.2%), 以上症状均经保守或对症治疗后恢复正常。所有病例均未出现肝功能严重损害、胆道损伤及异位栓塞等严重并发症(表3)。

3 讨论

肝血管瘤分为海绵状血管瘤、毛细血管性血管瘤和混合性血管瘤, 成人最常见的是海绵状血管瘤。迄今为止, 有文献报道^[4]的成人肝毛细血管性血管瘤仅有7例, 所以通常所说的肝血管瘤是指成人的海绵状血管瘤, 系肝脏血窦于胚胎阶段的发育障碍所致。文献报道中血管瘤最大径可达46 cm^[5]。肝血管瘤的血供均来自肝动脉^[6], 这为TAE治疗肝血管瘤提供了理论依据。

目前, 关于巨大肝血管瘤的治疗标准仍存在争议。Erdogan等^[7]认为肝血管瘤的治疗主要依据瘤体的大小和其引起的临床症状; Terkivatan等^[8]则认为巨大肝血管瘤进行保守治疗是安全

■应用要点

本研究阐明了TAE治疗肝血管瘤的长期疗效显著,为该技术的广泛应用提供了依据,但是基于样本量较小,所以有待大样本研究进一步证实。

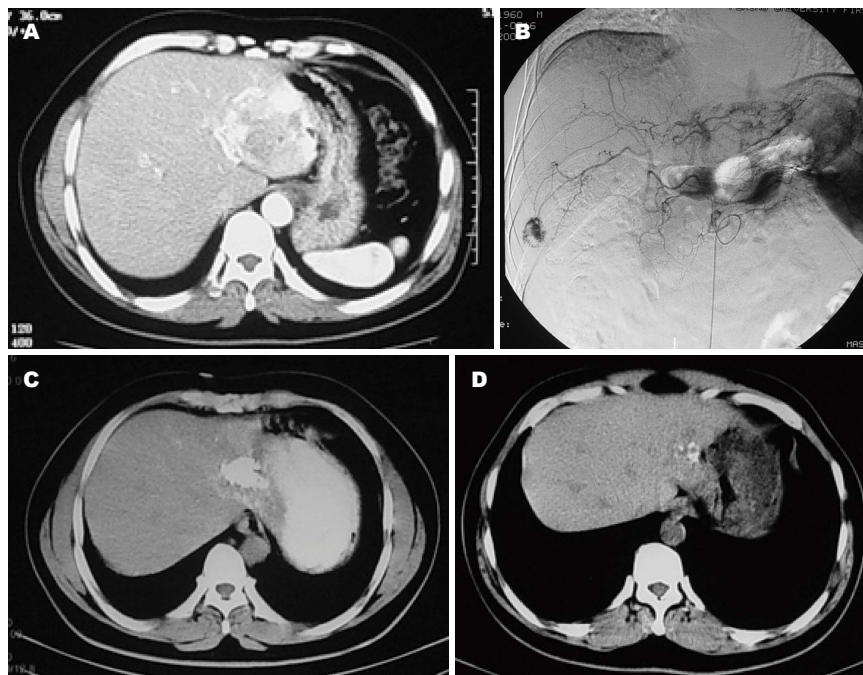


图2 病例2,男,45岁,无不适。A:术前CT示肝左叶单发血管瘤,大小约为5 cm;B:术前血管造影;C:术后3 mo CT;D:术后1年CT平扫病灶逐渐缩小,2年后B超复查,病灶消失。

表2 血管瘤大小

随访时间(mo)	n	血管瘤大小(cm)			P值
		术前	术后	缩小	
<36(3年)	19	9.7 ± 4.5	6.3 ± 3.8	3.6 ± 2.6	<0.05
36-60(3-5年)	14	8.7 ± 2.9	2.6 ± 1.9	6.1 ± 2.9	<0.05
>60(5年)	13	8.9 ± 2.2	2.6 ± 2.6	6.3 ± 2.0	<0.05

表3 术后并发症

类型	n	所占百分比(%)
腹痛、腹胀、腹部不适	13	28.3
恶心	6	13.0
呕吐	3	6.5
纳差	2	4.3
发热	1	2.2
皮肤红斑	1	2.2
一过性肝功异常	20	43.5

的,只有当出现持续且严重的临床症状时才进行手术治疗,因此,瘤体的大小不能作为治疗的指征。但是肝血管瘤越大,其破裂出血的危险性就越高,而肝血管瘤破裂出血患者的死亡率又极高,所以,通常把肝血管瘤的大小依然作为治疗的标准之一。文献中对于自发破裂的巨大肝血管瘤^[9-11]及>30 cm的巨大血管瘤^[12-14]多采用肝动脉栓塞术联合手术切除进行治疗,首先行栓塞术控制出血或减少血流然后进行手术切除。

迄今为止,外科手术切除仍然是最常用、最

有效的治疗手段^[15,16],包括局部肝切除、肿瘤核除及腹腔镜下肝切除术治疗3种。研究表明血管瘤的大小与术中出血量、输血量及手术时间成正相关^[17]。近年来,腹腔镜下肝切除术治疗肝血管瘤的数量不断增多,具有创伤小、并发症少及恢复快等微创特点^[18,19],但腹腔镜肝切除术仍是一种高风险的手术,必须严格控制手术适应证^[18]。

RFA治疗肝血管瘤具有创伤小、安全、有效等优点^[20,21],但是受到血管瘤位置和大小制约,而且RFA术后部分患者可以出现皮肤烧伤等并发症。近年来,随着超声技术的发展,在超声引导下穿刺肝血管瘤注入硬化剂在临床取得较好的效果,但是目前多是国内文献的报道^[22],有待进一步的研究。

TAE治疗肝血管瘤的疗效及安全性已得到肯定^[23],但是关于其长期疗效国内外文献中报道的却很少,病例数也较少。本研究中46例患者平均随访43.4 mo,瘤体从9.2 cm缩小到4.0 cm($P<0.05$),临床症状缓解率达到100%;其中8例患者病灶完全消失(1例瘤体13 cm经两次栓塞,2例瘤体分别为9.5和10 cm各经1次栓塞),说明TAE治疗肝血

管瘤疗效显著, 与文献报道中^[24-28]结果相一致。根据随访时间的不同, 本数据分为3组, 即随访时间<36 mo(3年)、36-60 mo(3-5年)以及>60 mo(5年), 3组数据术前瘤体大小无明显差异, 术后随访时间<3年组与其他两组之间均 $P<0.05$, 有统计学意义; 随访3-5年组与随访时间>5年组之间 $P>0.05$, 无统计学意义, 说明栓塞治疗前后瘤体的缩小程度与栓塞后时间的增加不是线性相关, 且栓塞治疗后5年内, 随着时间的增加, 瘤体呈不同程度、进行性的缩小, 但是5年以后, 瘤体缩小程度明显减慢, 且瘤体大小与治疗3-5年内大小基本无明显变化。近期国内的一项研究^[26]表明, 栓塞治疗后, 随着时间的增加, 瘤体呈不同程度、进行性的缩小, 本研究结果与此结果不相一致, 但是两者的样本量都偏小, 有待大样本研究来进一步证实。总的来说, TAE治疗肝血管瘤的长期疗效稳定、可靠。本研究中在随访期间仅有1例患者出现了新发血管瘤, 因瘤体较小且无症状, 所以采取保守治疗, 定期复查。

TAE术后并发症主要表现为栓塞后综合征(发热、腹痛、恶心、呕吐)、一过性肝功能轻度异常, 本研究中27例患者出现了轻微并发症, 经保守或对症支持治疗后均恢复正常。46例患者均未出现严重并发症, 现有文献中关于栓塞后严重并发症的报道较少, 仅有10例出现肝内外胆管的损伤^[29,30], 说明TAE治疗肝血管瘤的安全性较高。

总之, 本研究结果表明经导管肝动脉栓塞治疗肝血管瘤创伤小, 并发症少, 长期疗效显著。

4 参考文献

- 1 Schnelltdorfer T, Ware AL, Smoot R, Schleck CD, Harmsen WS, Nagorney DM. Management of giant hemangioma of the liver: resection versus observation. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 724-730 [PMID: 20980175 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.006]
- 2 Gilon D, Slater PE, Benbassat J. Can decision analysis help in the management of giant hemangioma of the liver? *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 255-258 [PMID: 2066541 DOI: 10.1097/00004836-199106000-00003]
- 3 Griffa B, Basilico V, Bellotti R, Griffa A, Senatore S, Capriata G. [Spontaneous rupture of giant subcapsular hemangioma of the liver with hemoperitoneum and hemorrhagic shock: a case report]. *Chir Ital* 2005; 57: 389-392 [PMID: 16231832]
- 4 Jhuang JY, Lin LW, Hsieh MS. Adult capillary hemangioma of the liver: case report and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 2011; 27: 344-347 [PMID: 21802646 DOI: 10.1016/j.kjms.2011.03.003]
- 5 Giuliani F, Ardito F, Vellone M, Giordano M, Rannucci G, Piccoli M, Giovannini I, Chiarla C, Nuzzo G. Reappraisal of surgical indications and approach for liver hemangioma: single-center experience on 74 patients. *Am J Surg* 2011; 201: 741-748 [PMID: 20937504 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.03.007]
- 6 Herman P, Costa ML, Machado MA, Pugliese V, D'Albuquerque LA, Machado MC, Gama-Rodrigues JJ, Saad WA. Management of hepatic hemangiomas: a 14-year experience. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 853-859 [PMID: 15985244 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.01.292]
- 7 Erdogan D, Busch OR, van Delden OM, Bennink RJ, ten Kate FJ, Gouma DJ, van Gulik TM. Management of liver hemangiomas according to size and symptoms. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1953-1958 [PMID: 17914976 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04794.x]
- 8 Terkivatan T, Vrijland WW, Den Hoed PT, De Man RA, Hussain SM, Tilanus HW, IJzermans JN. Size of lesion is not a criterion for resection during management of giant liver haemangioma. *Br J Surg* 2002; 89: 1240-1244 [PMID: 12296890 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02219.x]
- 9 Jain V, Ramachandran V, Garg R, Pal S, Gamagatti SR, Srivastava DN. Spontaneous rupture of a giant hepatic hemangioma - sequential management with transcatheter arterial embolization and resection. *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16: 116-119 [PMID: 20339183 DOI: 10.4103/1319-3767.61240]
- 10 Lupinacci RM, Szejnfeld D, Farah JF. Spontaneous rupture of a giant hepatic hemangioma. Sequential treatment with preoperative transcatheter arterial embolization and conservative hepatectomy. *G Chir* 2011; 32: 469-472 [PMID: 22217374]
- 11 Vassiou K, Rountas H, Liakou P, Arvanitis D, Fezoulidis I, Tepetes K. Embolization of a giant hepatic hemangioma prior to urgent liver resection. Case report and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 800-802 [PMID: 17508234 DOI: 10.1007/s00270-007-9057-y]
- 12 Akamatsu N, Sugawara Y, Komagome M, Ishida T, Shin N, Cho N, Ozawa F, Hashimoto D. Giant liver hemangioma resected by trisectorectomy after efficient volume reduction by transcatheter arterial embolization: a case report. *J Med Case Rep* 2010; 4: 283 [PMID: 20731839 DOI: 10.1186/1752-1947-4-283]
- 13 Seo HI, Jo HJ, Sim MS, Kim S. Right trisegmentectomy with thoracoabdominal approach after transarterial embolization for giant hepatic hemangioma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3437-3439 [PMID: 19610149 DOI: 10.3748/wjg.15.3437]
- 14 Zhou JX, Huang JW, Wu H, Zeng Y. Successful liver resection in a giant hemangioma with intestinal obstruction after embolization. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2974-2978 [PMID: 23704832]
- 15 Hoekstra LT, Bieze M, Erdogan D, Roelofs JJ, Beuers UH, van Gulik TM. Management of giant liver hemangiomas: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 263-268 [PMID: 23445235 DOI: 10.1586/egh.13.10]
- 16 Gedaly R, Pomposelli JJ, Pomfret EA, Lewis WD, Jenkins RL. Cavernous hemangioma of the liver: anatomic resection vs. enucleation. *Arch Surg* 1999; 134: 407-411 [PMID: 10199314 DOI: 10.1001/archsurg.134.4.407]
- 17 Hanazaki K, Kajikawa S, Matsushita A, Monma T, Hiraguri M, Koide N, Nimura Y, Adachi W, Amano J. Giant cavernous hemangioma of the liver: is tumor size a risk factor for hepatectomy? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 410-413 [PMID: 10664292]

■同行评价

本文比较了巨大肝血管瘤TAE治疗前后病灶大小的变化及并发症的情况, 具有一定的指导意义。

- DOI: 10.1007/s005340050141]
- 18 原春辉, 修典荣, 蒋斌, 马朝来, 李磊, 李智飞, 贾易木, 熊京伟, 张同琳. 腹腔镜肝切除术在治疗肝血管瘤中的价值. 中国微创外科杂志 2012; 12: 1072-1074
- 19 李明浩, 王克华, 刘东涛, 张涛, 刘晶, 牛占学. 腹腔镜肝切除术临床分析13例. 中国腔镜外科杂志(电子版) 2012; 5: 200-204
- 20 Park SY, Tak WY, Jung MK, Jeon SW, Cho CM, Kweon YO, Kim KC. Symptomatic-enlarging hepatic hemangiomas are effectively treated by percutaneous ultrasonography-guided radiofrequency ablation. *J Hepatol* 2011; 54: 559-565 [PMID: 21115209 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.024]
- 21 Hinshaw JL, Laeseke PJ, Weber SM, Lee FT. Multiple-electrode radiofrequency ablation of symptomatic hepatic cavernous hemangioma. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: W146-W149 [PMID: 17715082 DOI: 10.2214/AJR.05.0750]
- 22 梁荷英, 付伟娟, 郭孝伟, 王艺海, 寇育红, 褚雯, 马丽. 超声介入硬化治疗大块型、巨块型肝血管瘤的远期疗效. 中国介入影像与治疗学 2006; 3: 52-54
- 23 Giavroglou C, Economou H, Ioannidis I. Arterial embolization of giant hepatic hemangiomas. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26: 92-96 [PMID: 12522645 DOI: 10.1007/s00270-002-2648-8]
- 24 Zeng Q, Li Y, Chen Y, Ouyang Y, He X, Zhang H. Gigantic cavernous hemangioma of the liver treated by intra-arterial embolization with pingyangmycin-lipiodol emulsion: a multi-center study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004; 27: 481-485 [PMID: 15383851 DOI: 10.1007/s00270-003-2754-2]
- 25 孔鹏, 鹿化伟, 王家平, 闫东, 李迎春, 孙敏, 谭晶, 童玉云, 滕云山. 平阳霉素碘油乳剂超选择硬化性栓塞治疗肝血管瘤. 介入放射学杂志 2011; 20: 123-126
- 26 蒋旭远, 徐克. 平阳霉素碘油乳剂动脉栓塞治疗肝血管瘤的中远期疗效评价. 介入放射学杂志 2012; 21: 31-34
- 27 田锦林, 杜亚辉, 罗军, 李春雷, 张林医. 肝血管瘤栓塞治疗后肝功能及瘤体大小变化. 中国介入影像与治疗学 2010; 7: 273-277
- 28 张谷敏. 肝海绵状血管瘤的介入治疗. 中国医疗前沿 2012; 7: 45-46
- 29 Huang XQ, Huang ZQ, Duan WD, Zhou NX, Feng YQ. Severe biliary complications after hepatic artery embolization. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 119-123 [PMID: 11833085]
- 30 Huang X, Huang Z, Duan W, Zhou N, Feng Y. [Damage to intra- and extrahepatic bile duct after hepatic artery embolization]. *Zhonghua Waikai Zazhi* 2000; 38: 169-172, 179 [PMID: 11832018]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》 影响因子 0.873

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

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

AFP含量和寄生血管对中晚期肝癌患者TACE治疗的影响

何二霞, 聂忠仕, 朱明月, 林海峰, 王琳, 林志东, 谢协驹, 李孟森

何二霞, 林海峰, 王琳, 海南省农垦总医院肿瘤内科 海南省海口市 570311

聂忠仕, 林志东, 海南省农垦总医院放射科 海南省海口市 570311

朱明月, 谢协驹, 李孟森, 海南省肿瘤发生和干预重点实验室 海南医学院 海南省海口市 571199

何二霞, 副主任医师, 主要从事肝癌的诊治工作。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81260306, 81160261, 31060164

教育部新世纪优秀人才基金资助项目, No. NCET-10-0124

教育部重点科技基金资助项目, No. 211146

海南省重点科技基金资助项目, No. DZX20110038

海南省自然科学基金资助项目, Nos. 309034, 310044

海南省卫生计生厅科研基金资助项目, No. 琼卫2011-71

作者贡献分布: 何二霞负责实验设计及实施; 聂忠仕负责肝癌的CTA重建; 林海峰、王琳及林志东负责肝癌的TACE治疗; 朱明月与谢协驹负责数据分析; 李孟森负责项目的总体设计、临床实施和协调、论文数据的整理和论文撰写、审校。

通讯作者: 李孟森, 教授, 571199, 海南省海口市学院路3号, 海南省肿瘤发生和干预重点实验室, 海南医学院。

mengsenli@163.com

电话: 0898-66895322

收稿日期: 2013-04-22 修回日期: 2013-05-18

接受日期: 2013-07-03 在线出版日期: 2013-07-18

Hainan Province, China. mengsenli@163.com

Received: 2013-04-22 Revised: 2013-05-18

Accepted: 2013-07-03 Published online: 2013-07-18

Abstract

AIM: To assess the value of alpha fetoprotein (AFP) levels and presence of parasitical blood vessels in evaluating response to transarterial chemoembolization (TACE) in patients with advanced liver cancer.

METHODS: One hundred and sixty-three patients who were diagnosed with advanced liver cancer by pathology, iconography and tumor molecular biomarker detection and underwent TACE were included in this study. Serum levels of AFP were detected by radioactive enzyme-linked immunoassay. Computer tomography angiography (CTA) was used to detect parasitical angiogenesis.

RESULTS: Of 131 AFP-positive patients before TACE, 82 had decreased AFP after TACE, and the response rate (survival time over one year) was 87.8% (72/82); 13 had increased AFP, and the response rate was 30.8% (4/13); 36 had unchanged AFP, and the response rate was 58.3% (21/36). In contrast, the response rate was 100% (32/32) in 32 AFP-negative patients. The response rate was significantly higher in AFP-negative patients and patients with decreased AFP than in those with increased or unchanged AFP ($P < 0.01$). Fifty-six patients developed parasitical blood vessels (including 53 AFP-positive and 3 AFP-negative patients). After TACE, the response rate was significantly higher in patients without parasitical blood vessels than in those having parasitical blood vessels (78.5% vs 41.1%, $P < 0.05$). The percentage of AFP-positive patients having parasitical blood vessels was significantly higher than that of AFP-negative patients having parasitical blood vessels (40.1% vs 9.4%, $P < 0.01$).

CONCLUSION: High serum levels of AFP and presence of parasitic blood vessels are associated with a poor response to TACE in patients with advanced liver cancer. Measurement of

■背景资料

甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是肝癌发生过程中高特异性标志物,在临床上作为早期诊断肝癌的金标准,AFP含量的高低能预测肝癌治疗的效果,研究已经发现,AFP和肝癌组织血管生成有关,而肝癌组织血管生成对中晚期肝癌患者行经导管动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)治疗效果有较大的影响。中晚期肝癌患者目前公认首选的治疗方法是TACE,所以预期TACE效果显得尤为重要。

Association of alpha fetoprotein levels and presence of parasitical blood vessels with response to TACE in patients with advanced liver cancer

Er-Xia He, Zhong-Shi Nie, Ming-Yue Zhu, Hai-Feng Lin, Lin Wang, Zhi-Dong Lin, Xie-Ju Xie, Meng-Sen Li

Er-Xia He, Hai-Feng Lin, Lin Wang, Department of Tumor Internal Medicine; Hainan Nongken Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Zhong-Shi Nie, Zhi-Dong Lin, Department of Radioactive Medicine, Hainan Nongken Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Ming-Yue Zhu, Xie-Ju Xie, Meng-Sen Li, Hainan Provincial Key Laboratory of Carcinogenesis and Intervention; Hainan Medical College, Haikou 571199, Hainan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81260306, 81160261 and 31060164; the Program for New Century Excellent Talents in University of China, No. NCET-10-0124; the Key Program of Science and Technology, Ministry of Education of China, No. 211146; the Key Program of Science and Technology of Hainan Province, No. DZX20110038; the Natural Science Foundation of Hainan Province, Nos. 309034 and 310044; the Research Fund of Department of Health of Hainan Province, No. 2011-71

Correspondence to: Meng-Sen Li, Professor, Hainan Provincial Key Laboratory of Carcinogenesis and Intervention; Hainan Medical College, 3 Xueyuan Road, Haikou 571199,

■同行评议者

康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普通外科

■研究前沿

肝癌是严重威胁人类健康的重点疾病,由于肝癌发生有很大的隐蔽性,所以临床上确诊为肝癌时,大多数已经是中晚期。中晚期肝癌的治疗手段,目前公认是TACE治疗法,但是对TACE治疗的评价、预期是亟待开拓的研究领域。由于AFP含量和寄生血管的存在是影响TACE治疗效果的重要因素,所以很有必要开展AFP与肝癌组织血管生成相关性研究。

AFP concentration and detection of parasitological angiogenesis by CTA may be used to evaluate the response to TACE therapy in patients with advanced liver cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Advanced liver cancer; Alpha fetoprotein; Transarterial chemoembolization; Parasitological angiogenesis

He EX, Nie ZS, Zhu MY, Lin HF, Wang L, Lin ZD, Xie XJ, Li MS. Association of alpha fetoprotein levels and presence of parasitological blood vessels with response to TACE in patients with advanced liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 1931-1938 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1931.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i20.1931>

摘要

目的: 评价血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)含量变化和寄生血管存在对中晚期肝癌经导管动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)治疗的影响。

方法: 临床上病理学、影像学和肿瘤分子标志物检测,确诊163例中晚期肝癌的患者,在行TACE治疗前后用放射酶联免疫法检测患者血清AFP含量变化以及TACE治疗前行供血动脉CT血管造影(computer tomography angiography, CTA)检查,了解肝癌的寄生血管供血动脉情况。

结果: 在163例患者中,有131例AFP阳性,经TACE治疗后,其中82例AFP降低,有效治疗(1年生存以上)率为87.8%(72/82); 13例AFP升高,有效治疗率为30.8%(4/13); 36例AFP含量没有显著变化,有效治疗率为58.3%(21/36)。32例AFP阴性患者的有效治疗率为100%(32/32); 分析显示,AFP降低或AFP阴性的患者的有效治疗率均显著性高于AFP升高或不变的患者($P < 0.01$)。CTA成像显示在163例患者中,有56例患者有寄生血管存在(AFP阳性53例,AFP阴性3例),经与数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)检查对照,吻合率100%。经TACE治疗后,无寄生血管患者有效治疗率为78.5%(84/107),而有寄生血管患者有效治疗率则为41.1%(23/56),两者比较有显著性差异($P < 0.05$); 分析AFP含量与寄生血管存在的相关性表明,AFP阳性患者有寄生血管存在率为40.1%(53/131),而AFP阴性患者有寄生血管存在率为9.4%(3/32),两者比较有显著性差异($P < 0.01$)。

结论: 血清AFP含量高和有寄生血管供应是导致TACE治疗中晚期肝癌患者效果不良的重要因素; AFP含量升高与肝癌组织寄生血管生成有关; 联合AFP含量监测和CTA检查能评价TACE治疗中晚期肝癌患者的价值。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 中晚期肝癌; 甲胎蛋白; 经导管动脉化疗栓塞术; 寄生血管

核心提示: 本文以肝癌细胞高表达的特异性标志物甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)和影响肝细胞营养供应、癌细胞转移的寄生血管为目标,研究这两者的存在对中晚期肝癌患者行经导管动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)治疗效果的影响。本文报道高含量的AFP和有寄生血管存在能导致TACE治疗效果不良的重要因素,所以行TACE治疗时要检测AFP含量和寄生血管存在的情况。

何二霞, 聂忠仕, 朱明月, 林海峰, 王琳, 林志东, 谢协驹, 李孟森. AFP含量和寄生血管对中晚期肝癌患者TACE治疗的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21(20): 1931-1938 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1931.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i20.1931>

0 引言

肝癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤。在世界范围,每年有610000例死于肝癌^[1],我国是肝癌的高发区,发病约占世界的一半^[2],因而防治肝癌是我国医学领域的重要任务。由于肝癌恶性度高、发生过程隐蔽性强,所以临床诊断肝癌发生时,大多数肝癌已经进展到中晚期。临床观察已经证明中晚期肝癌的自然生存期一般为1-4 mo^[3,4]。肝癌细胞表达的甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)对肝癌细胞的恶性行为和肝癌的治疗效果有重大的影响,AFP升高是导致肝癌难治的一个重要因素^[5]。我们前期研究发现,AFP能促进肝癌细胞增殖,是诱导肝癌细胞表达Src和CXCR4的细胞因子^[6,7],而Src表达能促进癌细胞耐受药物作用,CXCR4表达则能导致癌细胞具有转移的特性,所以AFP表达的高低能预期肝癌治疗的效果,但是,应用AFP与肝癌寄生血管生成的关系以及评价肝癌的治疗效果报道较少。在临床上,由于中晚期肝癌患者肿瘤体积较大,同时多伴有转移,所以临床上常规采取保守治疗来延长患者生存期,目前公认首选的治疗方法是经导管动脉化疗栓塞术(transarterial che-

moembolization, TACE)^[8-10], 然而TACE治疗后患者生存期的差别很大, 有研究认为肝癌寄生血管是影响TACE疗效的重要因素之一^[11-14], 因此TACE治疗前后详细了解AFP含量以及肝癌寄生供血动脉状况有着非常重要的价值. 本研究分析中晚期肝癌患者血清AFP含量变化和肝癌寄生血管存在与TACE治疗效果的关联性, 为中晚期肝癌治疗的预期提供临床依据.

1 材料和方法

1.1 材料 2008-06/2011-06海南省农垦总医院肿瘤内科共有163例中晚期肝癌患者行TACE治疗, 其中男139例, 女24例, 年龄最小28岁, 最大84岁, 平均年龄60.6岁. 所有患者均按照2001版“原发性肝癌的临床诊断与分期标准^[15]”明确诊断为中晚期肝癌. 临床表现主要为上腹部不适、腹胀、食欲不振及肝区疼痛, 部分患者出现黄疸. 按照Child-Pugh分级^[16]: A级60例, B级92例, C级11例. 影像学表现巨块型113例(部分合并肝内子灶), 弥漫型24例, 结节型26例. 乙型肝炎病毒标志物一项或一项以上阳性143例. AFP阳性者131例, 水平在20-60000 ng/mL. 所有患者观察研究均得到海南农垦总医院医学伦理委员会批准.

1.2 方法

1.2.1 AFP检测: TACE治疗前1 wk内及治疗后每个月均抽血外周静脉血化验, 利用放射免疫法测定血清AFP值, 设定AFP含量<20 ng/mL为阴性, AFP含量≥20 ng/mL为阳性. 以患者TACE治疗前后AFP含量变化情况分为下降、上升及无明显变化, 其中治疗后AFP含量下降超过10%界定为下降, AFP含量上升超过10%界定为上升, AFP含量变化未超过10%界定为无明显变化.

1.2.2 影像学检查: 所有患者均以GE公司生产的64排螺旋CT行三期增强扫描, 扫描范围为膈顶至肾下极. 采用层厚5 mm, 层间距5 mm进行螺旋扫描, 延迟时间为肝动脉期25 s, 门静脉期60 s, 延迟期180 s, 扫描完成后把动脉期采集的原始数据行0.625 mm薄层重建后传至AW4.3工作站进行肝癌供血动脉CT血管造影(CT angiography, CTA), 重建方法为最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)及容积再现(volume rendering technique, VRT), 重点显示腹腔动脉、肝动脉及肿瘤血管, 并根据肿瘤生长部位及向周围累及情况, 选择性重建肠系膜上动脉、膈动脉、胃左动脉、胃右动脉、脾动脉、右肾动脉、右肾上腺下动脉、胸廓内动脉、右侧肋间

动脉、右侧腹壁上动脉及网膜动脉分支等, 明确肿瘤所有供血动脉的条数、走行及相互吻合情况.

1.2.3 治疗: TACE治疗在意大利生产Sias型C臂下进行, 采用Seldinger穿刺技术行股动脉穿刺插管, 根据CTA重建肿瘤供血动脉情况选用不同型号的导管, 先行肝动脉造影, 进一步确认肿瘤供血情况, 对于多条供血动脉的肝癌尽可能把所有供血动脉全部栓塞, 化疗药物选用5-氟尿嘧啶、丝裂霉素、栓塞剂为EADM与40%碘化油混合乳化剂, 患者行TACE次数为1-6次, 平均为3次. 经造影确认栓塞满意后, 结束治疗.

1.2.4 疗效观察: TACE治疗后要求患者每30 d返院系统复查一次并根据复查结果制定个体化治疗方案, 复查结果按WHO实体瘤客观疗效评定标准^[17], 分为完全缓解, 部分缓解, 无变化, 进展恶化, 并统计近期(治疗3 mo)客观有效率(CR+PR); 所有患者均至少随访1年以上, 有效治疗的界定为生存1年以上; 无效治疗界定为无变化和进展恶化, 患者生存期在6 mo内.

统计学处理 临床上观察病例的各种数据均采用 χ^2 检验.

2 结果

2.1 TACE的治疗效果 治疗有效率. 经治疗1年后还存活, 认定为有效治疗. 163例患者至少随访1年, 在所有随访记录的患者中, 1年生存率为有效率79.1%(129/163).

2.2 血清AFP含量对TACE治疗的影响 放射酶联免疫法监测发现, 163例患者中有131例AFP阳性, 阴性32例. 在住院期间, 这131例AFP阳性的患者中, 经过TACE治疗后, 有82例血清AFP含量下降, 其治疗有效率为87.8%(72/82), 治疗无效率为12.2%(10/82); 有13例血清AFP含量升高, 其治疗有效率为30.7%(4/13), 治疗无效率为69.3%(9/13); 有36例血清AFP含量没有显著性改变, 其治疗有效率为58.3%(21/36), 治疗无效率为41.7%(9/13). 32例血清AFP含量阴性患者, 其治疗有效率为100%(32/32). 统计学分析显示, 治疗后AFP下降患者和AFP含量阴性患者的有效治疗率显著高于AFP升高者和AFP不变者($P<0.01$)(表1).

2.3 患者寄生血管供血动脉变异情况及其对TACE治疗的影响

2.3.1 CTA检查163例患者寄生血管供血动脉变异情况: CTA显示有56例共69支肝外血管参与肿

■ 相关报道

本文观察临床中晚期肝癌患者治疗前后AFP含量变化对TACE治疗效果的影响, 以及分析了AFP与肝癌组织寄生血管的相关性, 研究发现, AFP是一个非常重要的影响TACE治疗中晚期肝癌的重要因素, 可能的原因是AFP具有促进肝癌组织寄生血管生成的生物学作用.

■创新盘点

本文的研究结果证明AFP含量升高和寄生血管的存在是导致TACE治疗中晚期肝癌效果不良的因素,并证明AFP与寄生血管生成有相关性。所以在行TACE治疗中晚期肝癌时要监控患者AFP含量的变化来调整药物的使用剂量和治疗次数,同时利用靶向抑制AFP表达的生物药物是将来要考虑的手段。

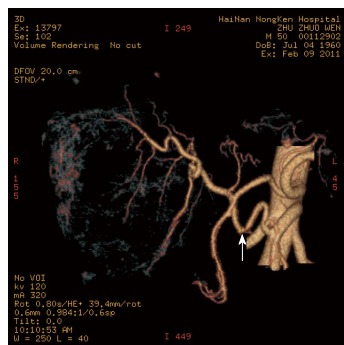


图1 CTA显示肝右动脉变异情况。患者行肝CTA检查后图像显示肝右动脉变异(箭头所示),该动脉变异发自肠系膜上动脉,肝右动脉明显增粗迂曲,肝右叶巨块性肝癌由肝右动脉供血,肿块内可见大量迂曲肿瘤血管。

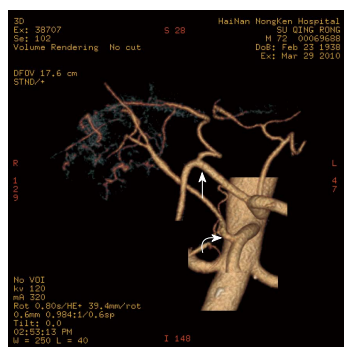


图2 CTA检查显示肝寄生血管对肝内固有供血血管的影响。肝CTA显示肝左内叶肿块由肝右动脉及肝中动脉共同供血,而且肝动脉可见变异,肝右动脉发自肠系膜上动脉(弯箭头所示),肝固有动脉较细小,肝中动脉发自肝固有动脉(直箭头所示),肝左动脉发自胃左动脉。

瘤供血,其中右膈动脉42支,胃左动脉7支,右肾上腺下动脉5支,胃右动脉4支,网膜动脉分支、胸廓内动脉及左膈动脉各3支,右侧腹壁上动脉1支,脾动脉1支。肝动脉起源变异25例,其中肝副左动脉起源于胃左动脉16支,肝副右动脉或替代肝右动脉起源于肠系膜上动脉9支。在本研究中,我们选择发自肠系膜上动脉的肝右动脉变异图显示肝癌寄生血管情况(图1)。在有寄生血管供血的肝癌病例中,我们选择行肝CTA显示异常动脉存在对肿瘤供血的影响,该肝右动脉发自肠系膜上动脉;结果显示肝左内叶肿块由肝右动脉及肝中动脉共同供血,可见肝动脉变异,肝内固有动脉较细小,供血降低(图2)。为了观察肝癌瘤体存在寄生血管对行TACE治疗时导管引导的影响,本研究在行TACE治疗前做CTA观察,结果显示由于寄生血管存在导致导管引导困难,药物无法顺利到达肿瘤内部,表现在瘤体内大量迂曲肿瘤血管,但腹腔干开口后明显狭窄,而且腹腔干与腹主动脉夹角明显变小,

表1 经TACE治疗前后AFP含量与有效治疗率的关系

分组	治疗有效(n)	治疗无效(n)	治疗有效率(%)
AFP阳性			
AFP下降	72	10	87.8 ^b
AFP上升	4	9	30.8 ^d
AFP不变	21	15	58.3 ^{td}
AFP阴性	32	0	100.0

^b $P < 0.01$ vs AFP上升组; ^d $P < 0.01$ vs AFP下降组; ^{td} $P < 0.01$ vs AFP上升组。AFP: 血清甲胎蛋白; TACE: 经导管动脉化疗栓塞术。

导管很难通过狭窄位置(图3A); CTA显示肝寄生血管可以指导TACE治疗,本研究选择与图2为同一病例作为观察对象,该患者行肝CTA检查结果显示肠系膜上动脉分支与肝固有动脉远端有交通支,因而在行TACE治疗时导管采用经肠系膜上动脉通过交通支进入肝右动脉(图3B),该患者治疗效果良好。寄生血管在肿瘤生长也发挥作用,在行TACE治疗时也要考虑栓塞寄生血管的供血,在本研究中,我们选择有寄生血管供血的患者在行TACE治疗前做CTA观察,有些患者显示瘤体除有肝动脉供血外,寄生血管也参与肿瘤供血,所以行TACE治疗时除常规栓塞肝动脉外还需栓塞寄生动脉(图3C)。在有寄生血管患者的治疗过程,通过肝内固有血管导管栓塞肝动脉外,还需要栓塞寄生动脉,采用这些方法能有效地把药物输送到瘤体,同时也能防治寄生动脉供血导致治疗效果不佳(图4A)。在本研究中,为了证明TACE治疗效果,我们用图1的同一病例,在患者行TACE治疗后1 mo复查时行CT增强扫描,发现肿块较前缩小,肿块内碘油聚集呈“集簇型”,肿块部分区域仍可见强化,提示因为有寄生血管存在,瘤体的供血丰富,尽管已经通过肝内固有供血动脉行TACE治疗,但是还没有达到栓塞瘤体的目的,提示患者仍需第二次TACE治疗,在第2次治疗时,我们考虑同时栓塞肝内固有供血动脉和寄生动脉(图4B)。采取双重栓塞后,治疗效果明显好转。

2.3.2 寄生血管存在对TACE治疗效果的影响: 随访记录中的56例有寄生血管供血患者1年生存率为41.1%(23/56), 107例无寄生血管供血患者1年生存率为78.5%(84/107), 经 χ^2 检验1年生存率,无寄生血管供血的患者1年生存率明显高于有寄生血管供血患者($P < 0.01$)。结果提示,肿瘤组织是否存在寄生血管仍然是影响患者生存率的重要因素之一(表2)。

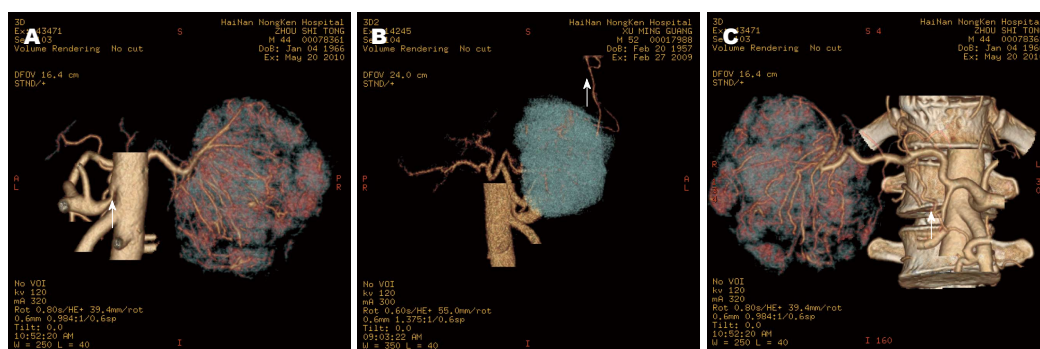


图 3 CTA检查显示肝右动脉寄生血管对TACE治疗的影响. A: 行CTA检查显示肝右动脉明显增粗迂曲, 肝右叶巨块性肝癌由肝右动脉供血, 肿块内可见大量迂曲肿瘤血管, 但腹腔干开口后明显狭窄(箭头所示), 而且腹腔干与腹主动脉夹角明显变小, 显示患者行TACE治疗时导管很难通过狭窄的腹腔干进入肝右动脉. B: CTA显示肝寄生血管指导TACE治疗. 与图2为同一病例, CTA检查显示肠系膜上动脉分支与肝固有动脉远端有交通支(箭头所示), 显示患者行TACE治疗时导管可经肠系膜上动脉通过交通支进入肝右动脉; C: CTA检查显示肝内寄生血管肝CTA显示肝左内叶肿块除有肝动脉供血外, 寄生血管(右侧内乳动脉)(箭头所示)也参与肿瘤供血, 显示TACE治疗时除常规栓塞肝动脉外还需栓塞寄生动脉. TACE: 经导管动脉化疗栓塞术.

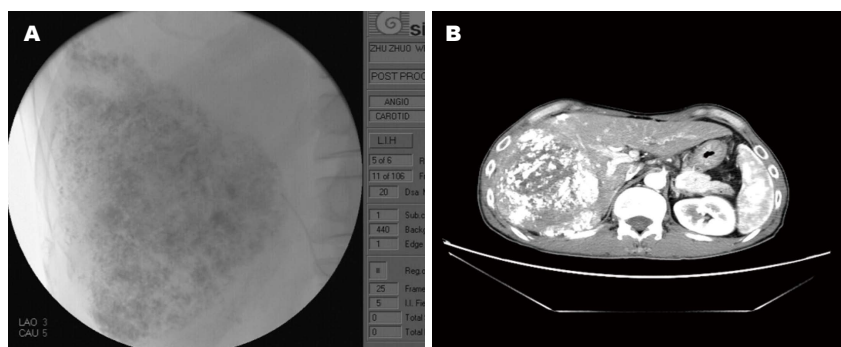


图 4 肝内寄生血管患者接受治疗时的Sias型C臂机器图像和CT增强扫描显示药物分布. A: 与图1同一病例. 患者正在行TACE时用Sias型C臂机器观察到的治疗引导图. B: 图1同一病例, 患者行TACE治疗后1 mo复查CT增强扫描, 可见肿块较前缩小, 肿体内碘油聚集呈“集簇型”, 肿体部分区域仍可见强化区域, 显示寄生血管供血影响TACE治疗时药物分布效果. TACE: 经导管动脉化疗栓塞术.

表 2 有寄生血管供血与无寄生血管供血患者的有效治疗率比较

分组	治疗有效(n)	治疗无效(n)	治疗有效率(%)
有寄生血管供血	23	33	41.1
无寄生血管供血	84	23	78.5 ^b

^b $P < 0.01$ vs 有寄生血管供血.

表 3 163例患者行经导管动脉化疗栓塞术治疗前AFP含量与寄生血管存在的相关性

分组	有寄生血管(n)	无寄生血管(n)	寄生血管阳性率(%)
AFP阳性	53	78	40.1 ^b
AFP阴性	3	29	9.4

^b $P < 0.01$ vs AFP阴性. AFP: 血清甲胎蛋白.

2.4 有寄生血管供血和患者血清AFP含量的关系 107例无寄生血管供血的患者TACE治疗前AFP含量阳性78例, 阴性29例. 在56例有寄生血管供血的病例中TACE治疗前AFP含量阳性53例, 阴性3例; AFP阳性患者有寄生血管率为40.1%(53/107), 而AFP阴性患者有寄生血管率为9.4%(3/32), AFP阳性患者和AFP阴性患者有寄生血管率比较, 有统计学差异($P < 0.01$), 提示患者AFP含量与肿瘤是否存在寄生血管有明显的相关性(表3).

3 讨论

AFP是肝癌细胞高表达的特异性肿瘤标志物, AFP表达可能与肝癌细胞的恶性行为密切相关. 经典理论认为, AFP是肝癌发生的伴随物质, 但是近期研究发现AFP不仅有抑制体内免疫能力, 也有促进肝癌细胞增殖的功能^[18,19], 我们研究也发现AFP是肝癌细胞耐受体内肿瘤坏死因子等生物药物和化学药物作用的关键细胞因子^[20,21], AFP能通过阻断Caspase3信号通路抑制凋亡信号的传递, AFP也能激活PI3K途径导致肝癌细胞

同行评价

本文有很好的学术和应用价值, 发现了AFP和有寄生血管存在是导致TACE治疗效果不良的重要因素, 对行TACE治疗中晚期肝癌患者有临床指导价值.

抗凋亡物质的细胞毒性作用^[22,23], 这些研究结果提示, AFP是肝癌细胞在体内赖以生存的重要细胞因子. 研究已经证明AFP阴性的肝癌患者, 经TACE治疗后存活率明显高于AFP阳性者^[24], 本研究结果显示, 对于中晚期肝癌患者, 行TACE治疗后, AFP阴性患者和AFP降低患者的治疗效果明显高于AFP升高和AFP不变患者, 从临床的整体水平上阐明肝癌细胞高表达AFP不仅是肝癌细胞耐药的关键因子, 也是影响药物治疗效果的重要因素.

肝癌瘤体的复杂血管供血影响TACE治疗效果. 研究已经证明, 肝癌的血供85%-90%来源于肝动脉^[11], 而正常肝组织的血供来自肝动脉的较少, 70%-75%由门静脉供应, 所以栓塞肝动脉可以有效阻断瘤体的血供, 而对正常肝组织影响较小, 并且经动脉注入化疗药物, 增高了瘤体部位的药物浓度, 由于药物浓度集中于瘤体, 对肿瘤细胞的杀灭作用效果更加明显, 同时也减少了患者全身的不良作用, 这是行TACE治疗中晚期肝癌的组织结构基础和优势所在. 已经有大量研究报道^[4,8,25,26]经过TACE为主的综合治疗, 患者的生存期及生存质量均有明显提高. 本研究结果显示, 同样是中晚期肝癌患者, 他们在接受TACE治疗后生存期的差别很大, 有寄生血管供血患者TACE治疗效果和治疗后1年存活率明显低于无寄生血管供血患者, 究其原因, 我们认为肝动脉解剖变异多、肝脏多源血供、门静脉供血以及肿瘤侧支循环等因素是导致复发率高, 远期疗效不良的主要原因之一. 因此, 在肝动脉化疗栓塞治疗中, 应熟悉肝动脉的解剖与变异, 积极寻找靶动脉, 尽可能超选择插管施行栓塞治疗, 以获得良好的疗效. 为了尽可能彻底地栓塞肝癌所有供血动脉, 在介入治疗过程中, 除常规行腹腔动脉、肠系膜上动脉造影外, 要扩大血管造影范围. 为减少漏栓, 部分学者推荐标准的血管造影的程序是: 腹主动脉造影→腹腔动脉造影→肠系膜上动脉造影→选择性肝动脉造影; 肠系膜上动脉→腹腔动脉→肝总动脉造影. 但无论何种程序, 操作均耗时, 对比剂用量大, 并且增加医患接受辐射剂量^[27]. 本研究充分发挥64层螺旋CT强大的软硬件及图像处理功能, 利用患者行肝脏CT增强扫描后的数据, 在不增加患者射线量及经济负担的前提下, 利用软件重建肝癌的所有供血动脉, 图像立体感强, 并可多方位旋转、多角度观察, 清晰显示肝癌供血动脉的起源与走向, 还可添加胸椎和腰椎等标

志性背景作为寻找肝癌供血动脉开口标志, 进而指导TACE导管的选择及介入治疗, 可直观地了解肿瘤的供血及侧支血管的来源及解剖关系, 从而可减少造影次数, 减少对比剂用量, 缩短手术时间, 降低医患辐射剂量, 提高介入治疗效果. 在我们的研究过程中, 由于考虑到治疗效果的原因, 有些患者需要行多次TACE治疗, 患者行TACE次数取决于治疗后AFP含量的变化和寄生血管数量, TACE次数过多或过少均对患者的病情控制不利, 所以TACE次数主要是由临床医生根据患者的AFP含量和寄生血管的数量决定的, 如果患者经过一次TACE, 其AFP含量下降到正常范围并且经过CTA显示寄生血管已消失, 这部分患者就不需要再进行TACE, 只需定期随访即可, 如果在随访过程中出现AFP升高或经过CTA显示寄生血管又出现, 就要求患者进行第2次TACE. 因此, 每一位患者的TACE次数取决于治疗后AFP含量的变化和寄生血管数量, 其效果用这两个指标来确定. 本研究采用CTA检查显示在163例中晚期肝癌患者中, 有56例共69支肝外血管参与肿瘤供血, 肝动脉起源变异25例, 均得到DSA证实, 符合率为100%, 说明在肝癌供血动脉的显示方面CTA可以完全代替DSA, 也是指导行TACE治疗前应开展CTA检查的有力依据.

肝癌在发生过程, 寄生血管的生成原因还不明确. 已有研究发现, AFP能促进胚胎时期和肿瘤瘤体的血管生成, 包括肝癌^[28-30]. 本研究分析显示, AFP的高表达与中晚期肝癌瘤体寄生血管的存在有密切相关性. 研究已经发现, AFP激活EpCAM信号途径促进血管生成^[29], 我们前期研究发现, 肝癌细胞内AFP能与PTEN结合后抑制PTEN活性, 从而激发PI3K/AKT信号途径的信息传递^[23], PI3K/AKT是介导EpCAM信号的重要信息分子, 提示肝细胞在恶性的转化过程, AFP基因被激活后不仅能促进细胞增殖, 同时也能促进供血血管的生成, 这可能是本研究发现AFP与肝癌寄生血管供血的内在分子机制. 本研究结果还显示AFP和肝癌寄生血管存在是导致行TACE治疗效果不良的两个因素. 所以在中晚期肝癌患者行TACE治疗前后, 监测血清AFP含量变化和行CTA检查是很有必要的治疗步骤, 也提示AFP和肝癌寄生血管具有评价TACE治疗效果的重要价值.

4 参考文献

- 1 Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular

- carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1122-1132 [PMID: 21665892 DOI: 10.1093/carcin/bgr108]
- 2 Szymańska K, Chen JG, Cui Y, Gong YY, Turner PC, Villar S, Wild CP, Parkin DM, Hainaut P. TP53 R249S mutations, exposure to aflatoxin, and occurrence of hepatocellular carcinoma in a cohort of chronic hepatitis B virus carriers from Qidong, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1638-1643 [PMID: 19366907 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1102]
 - 3 Wong H, Tang YF, Yao TJ, Chiu J, Leung R, Chan P, Cheung TT, Chan AC, Pang RW, Poon R, Fan ST, Yau T. The outcomes and safety of single-agent sorafenib in the treatment of elderly patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Oncologist* 2011; 16: 1721-1728 [PMID: 22135121 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0192]
 - 4 Jin B, Wang D, Lewandowski RJ, Riaz A, Ryu RK, Sato KT, Larson AC, Salem R, Omary RA. Chemoembolization endpoints: effect on survival among patients with hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 919-928 [PMID: 21427346 DOI: 10.2214/AJR.10.4770]
 - 5 Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Minocha J, Ibrahim SM, Sato KT, Baker T, Miller FH, Newman S, Omary R, Abecassis M, Benson AB, Salem R. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5734-5742 [PMID: 19805671 DOI: 10.1200/JCO.2009.23.1282]
 - 6 Li M, Xie X, Fu S, Zhu M, Li G. Alpha-fetoprotein up-regulated the expression of c-Src in hepatoma cells is PTEN/AKT signaling pathway dependent or independent. *J Clin Oncol* 2010; 28: abstract e21061
 - 7 Li MS, Zhu MY, Zhou S, Xie XJ, Li G. α -fetoprotein is a novel inhibitor of RAR- β for regulating the expression of CXCR4 in hepatoma cells. *Hepatol Int* 2010; 4: abstract 289
 - 8 Kim JH, Yoon HK, Ko GY, Gwon DI, Jang CS, Song HY, Shin JH, Sung KB. Nonresectable combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: analysis of the response and prognostic factors after transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 2010; 255: 270-277 [PMID: 20308463 DOI: 10.1148/radiol.09091076]
 - 9 Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N, Geschwind JF. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3960-3967 [PMID: 21911714 DOI: 10.1200/JCO.2011.37.1021]
 - 10 Chung GE, Lee JH, Kim HY, Hwang SY, Kim JS, Chung JW, Yoon JH, Lee HS, Kim YJ. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology* 2011; 258: 627-634 [PMID: 21273524 DOI: 10.1148/radiol.10101058]
 - 11 杨伟洪, 刘鹏程. MSCTA对肝癌寄生血管的评价及其对TACE的价值. *罕少疾病杂志* 2007; 14: 55-58
 - 12 Kim MU, Kim H, Chung JW, An S, Seong NJ, Jae HJ, Park JH. Hepatocellular carcinoma: prediction of blood supply from an intercostal artery with multidetector row computed tomography. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1403-1408. e1 [PMID: 21763155 DOI: 10.1016/j.jvir.2011.05.009]
 - 13 姜在波, 单鸿, 黄明声, 李征然, 沈新颖, 关守海, 朱康顺. 多层螺旋CT显示肝癌寄生动脉在介入治疗中的意义. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1044-1047
 - 14 杨伟洪, 刘鹏程, 梁珊瑚, 袁知东, 余宏建, 邓乾华. 多层螺旋CT血管造影在判断肝癌寄生供血中的价值. *介入放射学杂志* 2008; 17: 654-656
 - 15 杨秉辉, 夏景林. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. *中华肝脏病杂志* 2001; 9: 324-325
 - 16 李琴, 王宝恩, 贾继东. 肝功能分级的演变及特点: 从Child到MELD. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 319-320
 - 17 张贺龙. 实体瘤疗效评价标准及演变. *现代肿瘤医学* 2010; 18: 839-841
 - 18 Hung TM, Hu RH, Ho CM, Chiu YL, Lee JL, Jeng YM, Shih DT, Lee PH. Downregulation of alpha-fetoprotein expression by LHX4: a critical role in hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1815-1823 [PMID: 21965270 DOI: 10.1093/carcin/bgr219]
 - 19 Wang XW, Xu B. Stimulation of tumor-cell growth by alpha-fetoprotein. *Int J Cancer* 1998; 75: 596-599 [PMID: 9466662 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19980209)75]
 - 20 Li M, Zhou S, Liu X, Li P, McNutt MA, Li G. Alpha-Fetoprotein shields hepatocellular carcinoma cells from apoptosis induced by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *Cancer Lett* 2007; 249: 227-234 [PMID: 17046153 DOI: 10.1016/j.canlet.2006.09.004]
 - 21 Li M, Liu X, Zhou S, Li P, Li G. Effects of alpha fetoprotein on escape of Bel 7402 cells from attack of lymphocytes. *BMC Cancer* 2005; 5: 96 [PMID: 16080799 DOI: 10.1186/1471-2407-5-96]
 - 22 Li M, Li H, Li C, Zhou S, Guo L, Liu H, Jiang W, Liu X, Li P, McNutt MA, Li G. Alpha fetoprotein is a novel protein-binding partner for caspase-3 and blocks the apoptotic signaling pathway in human hepatoma cells. *Int J Cancer* 2009; 124: 2845-2854 [PMID: 19267404 DOI: 10.1002/ijc.24272]
 - 23 Li M, Li H, Li C, Wang S, Jiang W, Liu Z, Zhou S, Liu X, McNutt MA, Li G. Alpha-fetoprotein: a new member of intracellular signal molecules in regulation of the PI3K/AKT signaling in human hepatoma cell lines. *Int J Cancer* 2011; 128: 524-532 [PMID: 20473866 DOI: 10.1002/ijc.25373]
 - 24 Wang Y, Chen Y, Ge N, Zhang L, Xie X, Zhang J, Chen R, Wang Y, Zhang B, Xia J, Gan Y, Ren Z, Ye S. Prognostic significance of alpha-fetoprotein status in the outcome of hepatocellular carcinoma after treatment of transarterial chemoembolization. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3540-3546 [PMID: 22532305 DOI: 10.1245/s10434-012-2368-5]
 - 25 Liu HQ, An JZ, Liu J, Yang YF, Zhang HX, Zhao BY, Li JB, Yang HS, Chen ZN, Xing JL. Leukocyte telomere length predicts overall survival in hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Carcinogenesis* 2012; 33: 1040-1045 [PMID: 22318909 DOI: 10.1093/carcin/bgs098]
 - 26 Daniels JR. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: W220 [PMID: 21257869 DOI: 10.2214/AJR.10.4558]
 - 27 林志东, 文宠佩, 符孔, 王邦浩. 肝癌肝外血管多层螺旋CT三维重建的临床应用. *介入放射学杂志* 2010; 19:

- 607-609
- 28 Liang OD, Korff T, Eckhardt J, Rifaat J, Baal N, Herr F, Preissner KT, Zygmunt M. Oncodevelopmental alpha-fetoprotein acts as a selective proangiogenic factor on endothelial cell from the fetomaternal unit. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1415-1422 [PMID: 15001643 DOI: 10.1210/jc.2003-031721]
- 29 Koide N, Nishio A, Igarashi J, Kajikawa S, Adachi W, Amano J. Alpha-fetoprotein-producing gastric cancer: histochemical analysis of cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1658-1663 [PMID: 10364040 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01158.x]
- 30 Shan YF, Huang YL, Xie YK, Tan YH, Chen BC, Zhou MT, Shi HQ, Yu ZP, Song QT, Zhang QY. Angiogenesis and clinicopathologic characteristics in different hepatocellular carcinoma subtypes defined by EpCAM and α -fetoprotein expression status. *Med Oncol* 2011; 28: 1012-1016 [PMID: 20571936 DOI: 10.1007/s12032-010-9600-6]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函.内容包括:(1)保证无重复发表或一稿多投;(2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突;(3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该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、补充或删节时,本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期发回的,作重新投稿处理.

3 版权

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

BRCA1在胃癌中的研究进展

钟国栋, 余英豪

钟国栋, 余英豪, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科 福建省福州市 350025
钟国栋, 主要从事肿瘤病理诊断及消化系统肿瘤的基础应用研究.
福建省创新创业训练计划基金资助项目, No. 31
作者贡献分布: 本文综述由钟国栋完成; 余英豪负责审核.
通讯作者: 余英豪, 教授, 主任医师, 350025, 福建省福州市西二环北路156号, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科.
yuyinghao0808@126.com
收稿日期: 2013-04-16 修回日期: 2013-05-18
接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-18

Progress in research of the BRCA1 gene in gastric cancer

Guo-Dong Zhong, Ying-Hao Yu

Guo-Dong Zhong, Ying-Hao Yu, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China
Supported by: the College Student Innovative Research Foundation of Fujian Province, No. 31
Correspondence to: Ying-Hao Yu, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, 156 Xierhuan North Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. yuyinghao0808@126.com
Received: 2013-04-16 Revised: 2013-05-18
Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-18

Abstract

Chemotherapy occupies an important position in the treatment of gastric cancer. Platinum drugs are commonly chemotherapy drugs for gastric cancer; however, sensitivity to these drugs varies among different patients. The breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) is a tumor suppressor gene that is associated with sensitivity to platinum drugs. At present, the research on the BRCA1 gene is mainly focused on breast cancer, and there have been fewer studies on gastric cancer. This paper will give an overview of the structure and function of the BRCA1 gene and the relationship between BRCA1 and gastric cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Breast cancer susceptibility gene 1

Zhong GD, Yu YH. Progress in research of the BRCA1 gene

in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(20): 1939-1944 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1939.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1939>

摘要

化疗在胃癌的治疗中占有重要地位, 铂类药物是常用的胃癌化疗药物之一, 不同个体对铂类药物的敏感性差异很大. 乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)是一种抑癌基因, 与铂类药物的敏感性有关. 目前针对BRCA1的研究多集中于乳腺癌方面, 而在胃癌中的研究很少. 本文就BRCA1的结构与功能, BRCA1与胃癌关系的相关研究进展进行综述.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 胃癌; 乳腺癌易感基因1

核心提示: 乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)参与胃癌的发生, 并与胃癌的分化、分期、预后有密切关系. BRCA1的表达水平可作为以铂类为基础的药物化疗的胃癌患者生存时间的预测分子.

钟国栋, 余英豪. BRCA1在胃癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1939-1944 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1939.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1939>

0 引言

胃癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 在我国胃癌的发病率居恶性肿瘤的第2位, 死亡率居恶性肿瘤死因的第3位^[1]. 迄今我国胃癌患者术后5年生存率较低, 多数患者术后还需接受化疗、放疗等综合治疗, 化疗在胃癌的治疗中占有重要地位^[2]. 铂类药物是常用的胃癌化疗药物之一, 不同个体对铂类药物的敏感性差异很大. 研究表明乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)与铂类药物的敏感性有关, 目前针对BRCA1的研究多集中于乳腺癌方面, 而在胃癌中的研究很少. 本文就近年来BRCA1在

■背景资料

胃癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 铂类药物是常用的胃癌化疗药物, 乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)与铂类药物的敏感性有关. 目前针对BRCA1的研究多集中于乳腺癌方面, 而在胃癌中的研究很少.

■同行评议者

肖秀英, 副主任医师, 上海市徐汇区中心医院肿瘤科; 于颖彦, 教授, 瑞金医院消化外科研究所与器官移植中心

■ 研发前沿

*BRCA1*是乳腺癌的易感基因与胃癌的发生、分化、分期、预后及治疗均具有密切关系,但是具体机制还不是很清楚。

胃癌的研究进展进行综述。

1 *BRCA1*的结构与功能

*BRCA1*基因是1990年Hall等^[3]通过对23个乳腺癌家族进行基因连锁分析发现的与家族性乳腺癌有关的易感基因。而后Narod等^[4]调查了5个遗传性乳腺癌/卵巢癌大家族,进一步验证了Hall等^[3]的发现。1994年Miki等^[5]通过采用定位克隆的方法分离出*BRCA1*基因,后被命名为*BRCA1*。

1.1 *BRCA1*蛋白的结构 *BRCA1*定位于染色体17q21 D17S1321-D17S1325之间,长约81 kb,共有24个外显子,第1,4号外显子不编码氨基酸,第11号外显子最长,约3.4 kb,占整个编码区的60%。*BRCA1*基因编码一个含1863个氨基酸的核蛋白,称为*BRCA1*蛋白,其分子量为220 kb。*BRCA1*蛋白具有以下特征性结构域^[6]: (1)N-端的锌指结构,该结构富含半胱氨酸和组氨酸,是蛋白质-蛋白质或蛋白质-DNA相互作用的主要功能域^[7]; (2)核定位区,负责编码两个核定位信号(NSL1和NSL2),是*BRCA1*核转运所必需的。外显子11的编码产物中含有非常重要的NLS蛋白,其突变所致的截短蛋白缺乏NLS,可致*BRCA1*蛋白的转运失败,引起核内*BRCA1*蛋白缺失,而在细胞浆中错位表达; (3)Rad51结合区,与DNA损伤修复蛋白Rad51结合,参与DNA损伤修复过程; (4)粒素区,位于1214-1223氨基酸残基之间; (5)BRCT区, C-端含有2个长85-95个氨基酸残基的BRCT基序,中心部分为保守的疏水氨基酸。该功能区普遍存在于DNA修复和细胞周期调控相关蛋白中,对细胞周期监控、转录激活、DNA损伤修复起重要作用。*BRCA1*中多数与肿瘤相关的突变均可导致BRCT功能缺失^[8]; (6)转录活性区,*BRCA1*蛋白C-端富含酸性氨基酸,提示该区具有转录激活作用。

1.2 *BRCA1*蛋白的功能 *BRCA1*蛋白具有抑制肿瘤生长的作用。*BRCA1*蛋白不仅参与细胞周期调控、DNA损伤修复、基因转录及细胞凋亡等多种重要细胞活动,而且在维持基因组稳定性中起重要作用^[9-12]。*BRCA1*基因若发生突变,将导致其编码的基因产物结构或功能的异常,并失去原有的功能,最终将可能导致肿瘤的发生。

1.2.1 参与细胞周期调控:正常情况下, *BRCA1*蛋白可与细胞周期素依赖性激酶及细胞周期素A、周期素D结合,随细胞周期时相变化,呈现磷酸化和去磷酸化两种状态的互换,即在G₁晚期和S期呈现高度磷酸化状态,在M期后转为去

磷酸化状态^[13,14]。已有研究表明*BRCA1*在细胞周期调控中起着重要作用^[15]。在G₁/S期, *BRCA1*以锌指结构域作为蛋白质-蛋白质相互作用的主要作用域,通过转录因子E2F的作用和细胞周期蛋白CDKS复合物的磷酸化,抑制细胞进入增殖期,阻止细胞分裂,诱发细胞凋亡。*BRCA1*能与p53蛋白直接结合,并通过p53激活P21的转录, p21作为细胞周期抑制因子抑制CyclinE-CDK2的活性,从而引起G₁期阻滞^[16]。虽然有研究表明*BRCA1*上调p21的表达并不依赖于p53的存在^[17],但是也有研究表明*BRCA1*诱导的G₁/S细胞周期停滞需要p53的参与。

1.2.2 参与DNA损伤修复: DNA损伤时, *BRCA1*能阻断细胞周期使其停留在特定的检测点,在*BRCA1*的招募下,多个修复蛋白形成复合体,目前发现较重要的通路蛋白复合体有3个^[18-21]。(1)ATR-TopBP1通路。双链DNA因紫外线损伤,引起ATR发生磷酸化,激活下游基因Chk2。Chk2能磷酸化*BRCA1*,磷酸化的*BRCA1*作为一个信号因子将感知的DNA损伤信号传递给DNA修复体系,从而调节DNA双链的断裂与修复^[22]。同时Chk2使G₂/M期细胞阻滞,使DNA在尚未进入分裂之前得到修复^[23]; (2)*BRCA1*-RAD-50-MRE11-NSB1聚体。DNA损伤时, *BRCA1*可与R-M-N复合物相互作用^[24],通过同源重组(homologous recombinational repair, HRR)和非同源末端连接(non-homologous end-joining, NHEJ)两条途径协调DNA损伤修复; (3)*BRCA1*-*BRCA2*-RAD51三聚体。DNA受损时, *BRCA1*复合物可能通过HRR途径参与DNA修复功能^[25,26]。De Nicolo等^[27]研究显示*BRIP1/BACH1*编码的蛋白质产物能与BRCT重复序列直接结合发生作用,参与*BRCA1*基因的DNA损伤和修复过程。

1.2.3 参与转录调控: *BRCA1*蛋白具有转录活化和转录抑制双重作用, N-端的锌指结构具有DNA结合功能, C-端的“酸性基团”具有反向激活功能^[28]。Mullan等^[29]认为*BRCA1* C-末端酸性基团可与GAL4DNA结合,激活GAL4依赖的启动子转录,但是*BRCA1*只能非特异性结合DNA序列,其转录活性依赖特异性结合DNA的转录因子作为导向。*BRCA1*与某些转录因子或转录调节因子互相作用可增强或抑制这些因子的转录。如*BRCA1*可作为p53辅激分子,通过外显子11(氨基酸224-500)和BRCT结构域上(氨基酸1760-1863)两个结合位点直接结合p53,选择性增强与DNA修复和细胞周期阻滞有关的基因^[30],

而p53也能反过来抑制*BRCA1*的表达, 借此达到稳定自身的作用^[31]. *BRCA1*还可与C-myc结合, 抑制C-myc对端粒酶反转录酶(hTERT)的转录调节^[32]. 此外, *BRCA1*还可与CtIP、CtBP等因子相互作用, 调节下游基因的转录活性, 发挥不同的功能.

1.2.4 中心体的复制: *BRCA1*与负责微管及有丝分裂纺锤体形成的 γ -微球蛋白相互作用, 在中心体复制中起负性调节作用^[33]. *BRCA1*基因突变可导致中心体扩增, 染色体不对称分离, 非整倍体增加, 最终可能导致肿瘤形成. 因此, *BRCA1*是维持染色体稳定的必需基因, 在有丝分裂中具有重要作用.

2 *BRCA1*在胃癌中研究

2.1 *BRCA1*与胃癌发生的关系 胃癌的发生是多基因多步骤的病理过程, 该过程涉及多种原癌基因的激活和抑癌基因的失活. 目前研究表明, 抑癌基因的失活在肿瘤的发展中所起的作用可能比原癌基因的活化更常见、更重要. *BRCA1*是抑癌基因, *BRCA1*基因编码的*BRCA1*蛋白有抑制肿瘤生长的作用, 在维持基因组稳定性中起重要作用. 当*BRCA1*发生基因突变使其蛋白表达结构异常或表达水平下降, 或由于其他原因使*BRCA1*正常功能减弱或消失, 可能导致细胞恶变和胃癌的发生^[34,35].

陈永宏等^[36]通过检测61例胃癌组织与正常组织中*BRCA1*的表达, 发现胃癌组织中*BRCA1*蛋白表达率比正常组织表达率显著降低. Kim等^[37]通过对318例接受手术治疗与D2根治术胃癌患者*BRCA1*基因表达检测, 发现其中155例胃癌患者(48.7%)*BRCA1*是阴性表达、96例胃癌患者(30.2%)低表达、67例胃癌患者(21.0%)高表达. 但也有研究表明胃癌的发生与*BRCA1*的过表达有关, 且随着原发肿瘤向深处的浸润, *BRCA1*蛋白阳性表达率无显著性差异. 提示胃黏膜一旦发生癌变, 即可获得稳定的*BRCA1*蛋白表达^[38]. 此外, Moiseyenko等^[39]研究认为胃癌可能是*BRCA1*相关的遗传性肿瘤综合征.

启动子异常甲基化是抑癌基因失活的一个重要机制, 主要发生在启动子CpG岛内. 在正常情况下这些位点处于完全未甲基化状态, CpG岛发生异常甲基化往往会改变基因的表达模式, 导致抑癌基因的转录失活或沉默. 失活的抑癌基因不能负调控细胞周期增殖, 使细胞周期进展得以进行, 从而导致细胞恶性改变, 形成肿瘤^[40,41].

目前研究表明, *BRCA1*基因5'端启动子CpG岛异常甲基化, 使得该区域的组蛋白去乙酰化且核小体在空间排列上更加均匀致密, 这种状态会直接抑制转录, 增强转录抑制蛋白的作用, 使基因转录失活而失表达. Zavala等^[42]通过采用分层聚类的方法对83例浸润性胃癌抑制基因甲基化进行研究, 结果表明在胃癌中*BRCA1*发生高频甲基化, 但是抑癌基因指数与胃癌临床病理特征无明显相关. 启动子异常甲基化是肿瘤发生的早期事件^[43], 具有细胞和组织特异性. Bernal等^[44]研究发现*BRCA1*甲基化可能与早发性胃癌有关.

基因的遗传不稳定性改变, 可导致抑癌基因功能障碍或缺失, 是引起肿瘤发生的重要因素之一. 基因的微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)和杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)是胃肠道肿瘤常见的遗传改变. Chen等^[45]通过检测37例胃癌组织和相应的非胃癌组织中*BRCA1*基因的MSI和LOH, 显示*BRCA1*的MSI与LOH与胃癌的TNM分期有密切相关, *BRCA1*基因MSI在TNM I-II期胃癌病例中的阳性率远高于TNM III-IV期病例, 而*BRCA1*基因LOH在胃癌TNM I-II期病例中的阳性率低于TNM III-IV期病例, 但两者与淋巴结转移, 组织学类型或肿瘤分化无明显关系. 因此, *BRCA1*基因MSI可作为散发性胃癌早期的一个分子标志, LOH可以作为散发性胃癌晚期的一个预后因子. *BRCA1*蛋白表达与TNM分期、胃癌的分化有关. *BRCA1*蛋白在TNM I+II期中的阳性率远高于TNM III+IV期病例. *BRCA1*蛋白的表达与胃癌分化程度呈正相关, 随着管状腺癌分化程度的升高, 其阳性率呈明显增高趋势, 这提示*BRCA1*蛋白可改善患者预后, 并可能具有抑制胃癌向低分化发展的作用. Zhang等^[46]研究发现*BRCA1*表达缺失与胃癌的扩散、分期有关, 而且*BRCA1*表达缺失的胃癌患者比*BRCA1*未缺失患者的生存期明显要短. 提示*BRCA1*表达缺失可能可作为胃癌进展的预测因子. Chen等^[47]通过检测637例胃癌手术标本的*BRCA1*蛋白, 发现其中有219例胃癌标本*BRCA1*表达阳性, 且*BRCA1*表达与肿瘤分化有明显相关. 此外, 也有实验表明*BRCA1*、TRF1、TRF2、TIN2、TERT和KU70蛋白的表达与端粒缩短有关, 并可能导致胃癌的多阶段癌变^[48], 这个发现可能是胃癌形成的新机制.

2.2 *BRCA1*与铂类药物敏感性的关系 铂类药物(顺铂和草酸铂)是目前胃癌化疗常用的药物

■ 相关报道

本文发现*BRCA1*表达缺失与胃癌的扩散、分期有关, 而且*BRCA1*表达缺失的胃癌患者比*BRCA1*未缺失患者的生存期明显要短.

■创新盘点

本文内容新颖, 涉及BRCA1表达缺失与胃癌的扩散、分期有关的内容, 对基础研究和临床应用均有较重要的指导价值。

之一。铂类药物进入肿瘤细胞后水解为双氯双氨铂, 由氯化物配合体所形成的水合物可以与细胞大分子的亲核性位点相作用, 并在细胞的DNA中形成Pt-DNA复合物, 导致DNA的链间或链内交链, 主要是1,2链间交联, 少数为1,3链间交联、长链交联以及DNA-蛋白交联, 引起DNA复制障碍、RNA转录抑制, 阻碍细胞停滞于G₂期。这些停滞的细胞或进行DNA损伤修复或发生凋亡^[49-52]。BRCA1作为一种负性调控因子参与细胞周期检测点的调节并可通过形成多种复合物参与DNA修复。BRCA1高表达使细胞修复能力增强, 使肿瘤细胞不易被顺铂杀死, 从而影响顺铂的耐药性^[53,54]。

低表达BRCA1的胃癌患者无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)明显降低, 而BRCA1表达阴性的胃癌患者预后更差。铂类辅助化疗能延长BRCA1阴性患者的DFS和OS, 但不能延长BRCA1阳性患者^[37]。然而也有研究认为BRCA1表达阳性患者接受铂的辅助化疗显示更好的预后。张文君等^[55]通过对74例采用5-氟尿嘧啶+草酸铂为主的化疗方案的胃癌患者进行研究, 结果显示BRCA1基因的表达水平与顺铂敏感性呈负相关, 低表达BRCA1的患者接受铂类化疗后生存时间较高表达的患者有延长趋势。Shim等^[56]通过对200例应用顺铂和紫杉烷类药物治疗的患者进行研究, 发现BRCA1 TT纯合子突变能显著延长患者总体生存率和存活期, 并提出BRCA1 TT基因型可能适度成为进展期胃癌的预后标志物。因此, 在某种程度上BRCA1的表达水平可作为以铂类为基础的药物化疗的胃癌患者生存时间的预测分子。

3 结论

BRCA1与胃癌的发生、分化、分期、预后及治疗均具有密切关系, 通过检测BRCA1的表达情况可用于指导胃癌的个体化治疗以及生存期的预测。因此明确BRCA1在胃癌中的作用机制, 以适应肿瘤治疗的需要, 为肿瘤的防治提供新方法, 将成为今后值得进一步深入研究的问题。

4 参考文献

- 1 邹小农, 孙喜斌, 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 代珍, 刘卫东, 赵德利. 2003-2007年中国胃癌发病与死亡情况分析. 肿瘤 2012; 32: 109-114
- 2 崔成旭, 杨林, 王竞, 王金万. 胃癌的化学治疗. 中国全科医学 2004; 22: 1637-1639 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2004.22.004]
- 3 Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Ander-

- son LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684-1689 [PMID: 2270482 DOI: 10.1126/science.2270482]
- 4 Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, Watson P, Conway T, Lynch J, Lenoir GM. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet* 1991; 338: 82-83 [PMID: 1676470 DOI: 10.1097/00006254-199203000-00017]
- 5 Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71 [PMID: 7545954 DOI: 10.1126/science.7545954]
- 6 杨丹. BRCA1和P53在卵巢上皮性癌中的表达及意义. 吉林大学, 2011
- 7 Atipairin A, Canyuk B, Ratanaphan A. Substitution of aspartic acid with glutamic acid at position 67 of the BRCA1 RING domain retains ubiquitin ligase activity and zinc(II) binding with a reduced transition temperature. *J Biol Inorg Chem* 2011; 16: 217-226 [PMID: 20967475 DOI: 10.1007/s00775-010-0718-y]
- 8 Shiozaki EN, Gu L, Yan N, Shi Y. Structure of the BRCT repeats of BRCA1 bound to a BACH1 phosphopeptide: implications for signaling. *Mol Cell* 2004; 14: 405-412 [PMID: 15125843]
- 9 Deng CX. BRCA1: cell cycle checkpoint, genetic instability, DNA damage response and cancer evolution. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: 1416-1426 [PMID: 16522651 DOI: 10.1093/nar/gkl010]
- 10 De Siervi A, De Luca P, Byun JS, Di LJ, Fufa T, Haggerty CM, Vazquez E, Moiola C, Longo DL, Gardner K. Transcriptional autoregulation by BRCA1. *Cancer Res* 2010; 70: 532-542 [PMID: 20068145 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1477]
- 11 Morris JR, Boutell C, Keppler M, Densham R, Weekes D, Alamshah A, Butler L, Galanty Y, Pangon L, Kiuchi T, Ng T, Solomon E. The SUMO modification pathway is involved in the BRCA1 response to genotoxic stress. *Nature* 2009; 462: 886-890 [PMID: 20016594 DOI: 10.1038/nature08593]
- 12 Ciechanover A. Intracellular protein degradation: from a vague idea thru the lysosome and the ubiquitin-proteasome system and onto human diseases and drug targeting. *Exp Biol Med* (Maywood) 2006; 231: 1197-1211 [PMID: 16816126 DOI: 10.1159/000334283]
- 13 Wood RD, Mitchell M, Lindahl T. Human DNA repair genes, 2005. *Mutat Res* 2005; 577: 275-283 [PMID: 15922366 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2005.03.007]
- 14 Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, LaPolla J, Hoffman M, Martino MA, Wakeley K, Wilbanks G, Nicosia S, Cantor A, Sutphen R. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005; 104: 2807-2816 [PMID: 16284991]
- 15 Yun MH, Hiom K. Understanding the functions of BRCA1 in the DNA-damage response. *Biochem Soc Trans* 2009; 37: 597-604 [PMID: 19442256 DOI: 10.1042/BST0370597]
- 16 Fabbro M, Savage K, Hobson K, Deans AJ, Powell SN, McArthur GA, Khanna KK. BRCA1-BARD1 complexes are required for p53Ser-15 phosphorylation and a G1/S arrest following ionizing radiation-induced DNA damage. *J Biol Chem* 2004; 279: 31251-31258 [PMID: 15159397 DOI: 10.1074/jbc.

- M405372200]
- 17 Somasundaram K, Zhang H, Zeng YX, Houvras Y, Peng Y, Zhang H, Wu GS, Licht JD, Weber BL, El-Deiry WS. Arrest of the cell cycle by the tumour-suppressor BRCA1 requires the CDK-inhibitor p21WAF1/Cip1. *Nature* 1997; 389: 187-190 [PMID: 9296497]
- 18 罗娟娟. BRCA1与乳腺癌. 河南医学研究 2011; 20: 382-284
- 19 Ziogas D, Liakakos T, Lykoudis E, Fatourou E, Roukos DH. Exploring the role of BRCA1, BRCA2 and RAD51 as biomarkers for breast cancer. *Radiother Oncol* 2009; 90: 161-162 [PMID: 18343512 DOI: 10.1016/j.radonc.2008.02.020]
- 20 Tommiska J, Bartkova J, Heinonen M, Hautala L, Kilpivaara O, Eerola H, Aittomäki K, Hofstetter B, Lukas J, von Smitten K, Blomqvist C, Ristimäki A, Heikkilä P, Bartek J, Nevanlinna H. The DNA damage signalling kinase ATM is aberrantly reduced or lost in BRCA1/BRCA2-deficient and ER/PR/ERBB2-triple-negative breast cancer. *Oncogene* 2008; 27: 2501-2506 [PMID: 17982490 DOI: 10.1038/sj.onc.1210885]
- 21 Weberpals JI, Clark-Knowles KV, Vanderhyden BC. Sporadic epithelial ovarian cancer: clinical relevance of BRCA1 inhibition in the DNA damage and repair pathway. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3259-3267 [PMID: 18591560 DOI: 10.1200/JCO.2007.11.3902]
- 22 Khanna KK, Jackson SP. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat Genet* 2001; 27: 247-254 [PMID: 11242102]
- 23 Zhang J, Willers H, Feng Z, Ghosh JC, Kim S, Weaver DT, Chung JH, Powell SN, Xia F. Chk2 phosphorylation of BRCA1 regulates DNA double-strand break repair. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 708-718 [PMID: 14701743 DOI: 10.1128/MCB.24.2.708-718.2004]
- 24 Paull TT, Cortez D, Bowers B, Elledge SJ, Gellert M. Direct DNA binding by Brca1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6086-6091 [PMID: 11353843 DOI: 10.1073/pnas.111125998]
- 25 Hashizume R, Fukuda M, Maeda I, Nishikawa H, Oyake D, Yabuki Y, Ogata H, Ohta T. The RING heterodimer BRCA1-BARD1 is a ubiquitin ligase inactivated by a breast cancer-derived mutation. *J Biol Chem* 2001; 276: 14537-14540 [PMID: 11278247 DOI: 10.1074/jbc.C000881200]
- 26 Westermarck UK, Reyngold M, Olshen AB, Baer R, Jasin M, Moynahan ME. BARD1 participates with BRCA1 in homology-directed repair of chromosome breaks. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7926-7936 [PMID: 14560035 DOI: 10.1128/MCB.23.21.7926-7936.2003]
- 27 De Nicolo A, Tancredi M, Lombardi G, Flemma CC, Barbuti S, Di Cristofano C, Sobhian B, Bevilacqua G, Drapkin R, Caligo MA. A novel breast cancer-associated BRIP1 (FANCJ/BACH1) germ-line mutation impairs protein stability and function. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4672-4680 [PMID: 18628483 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0087]
- 28 Di LJ, Fernandez AG, De Siervi A, Longo DL, Gardner K. Transcriptional regulation of BRCA1 expression by a metabolic switch. *Nat Struct Mol Biol* 2010; 17: 1406-1413 [PMID: 21102443 DOI: 10.1038/nsmb.1941]
- 29 Mullan PB, Quinn JE, Harkin DP. The role of BRCA1 in transcriptional regulation and cell cycle control. *Oncogene* 2006; 25: 5854-5863 [PMID: 16998500 DOI: 10.1038/sj.onc.1209872]
- 30 MacLachlan TK, Takimoto R, El-Deiry WS. BRCA1 directs a selective p53-dependent transcriptional response towards growth arrest and DNA repair targets. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 4280-4292 [PMID: 12024039 DOI: 10.1128/MCB.22.12.4280-4292.2002]
- 31 Arizti P, Fang L, Park I, Yin Y, Solomon E, Ouchi T, Aaronson SA, Lee SW. Tumor suppressor p53 is required to modulate BRCA1 expression. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 7450-7459 [PMID: 11003642 DOI: 10.1128/MCB.20.20.7450-7459.2000]
- 32 Zhou C, Liu J. Inhibition of human telomerase reverse transcriptase gene expression by BRCA1 in human ovarian cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303: 130-136 [PMID: 12646176 DOI: 10.1016/s0006-291X(03)00318-8]
- 33 Stolz A, Ertych N, Bastians H. Loss of the tumour-suppressor genes CHK2 and BRCA1 results in chromosomal instability. *Biochem Soc Trans* 2010; 38: 1704-1708 [PMID: 21118151 DOI: 10.1042/BST0381704]
- 34 Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P, Lynch H, Kim-Sing C, Friedman E, Foulkes WD, Domchek S, Ainsworth P, Isaacs C, Tung N, Gronwald J, Cummings S, Wagner T, Manoukian S, Møller P, Weitzel J, Sun P, Narod SA. Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1093-1097 [PMID: 18195327 DOI: 10.1200/JCO.2007.12.6078]
- 35 Rakha EA, El-Sheikh SE, Kandil MA, El-Sayed ME, Green AR, Ellis IO. Expression of BRCA1 protein in breast cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol* 2008; 39: 857-865 [PMID: 18400253 DOI: 10.1016/j.humpath.2007.10.011]
- 36 陈永宏, 陈一民, 廖晓丹. BRCA1在胃癌组织中的表达. 中国医学创新 2010; 7: 61-62
- 37 Kim JW, Cho HJ, Kim M, Lee KH, Kim MA, Han SW, Oh DY, Lee HJ, Im SA, Kim TY, Yang HK, Kim WH, Bang YJ. Differing effects of adjuvant chemotherapy according to BRCA1 nuclear expression in gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 1435-1443 [PMID: 23633032]
- 38 高福平. Her-2、P63、BRCA1在胃癌中的表达及意义. 苏州大学, 2012
- 39 Moiseyenko VM, Volkov NM, Suspistin EN, Yanus GA, Iyevleva AG, Kuligina ESh, Togo AV, Kornilov AV, Ivantsov AO, Imyanitov EN. Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 545 [PMID: 23532817 DOI: 10.1007/s12032-013-0545-4]
- 40 Comings DE, Gade-Andavolu R, Cone LA, Muhleman D, MacMurray JP. A multigene test for the risk of sporadic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2160-2170 [PMID: 12712467 DOI: 10.1002/cncr.11340]
- 41 Bernard-Gallon DJ, Déchelotte PJ, Le Corre L, Vissac-Sabatier C, Favy DA, Cravello L, De Latour MP, Bignon YJ. Expression of BRCA1 and BRCA2 in male breast cancers and gynecomastias. *Anticancer Res* 2003; 23: 661-667 [PMID: 12680164]
- 42 Zavala G L, Luengo J V, Ossandón C F, Riquelme S E, Backhouse E C, Palma V M, Argandoña C J, Cumsille MA, Corvalán R A. [Hierarchical clustering analysis to detect associations between clinical and pathological features of gastric tumors and hypermethylation of suppressor genes]. *Rev Med Chil* 2007; 135: 17-25 [PMID: 17369979]

■应用要点

本文总结了目前BRCA1参与胃癌发生可能的机制, 并指出尚存争议及未阐明的问题, 为进一步深入研究胃癌发病机制提供了方向。

■同行评价

本文立意新颖, 相关报道不多, 文章的科学性、创新性和可读性可以较好地反映我国结直肠癌临床和基础研究的先进水平。

- 43 Esteller M. Aberrant DNA methylation as a cancer-inducing mechanism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 629-656 [PMID: 15822191 DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095832]
- 44 Bernal C, Vargas M, Ossandón F, Santibáñez E, Urrutia J, Luengo V, Zavala LF, Backhouse C, Palma M, Argandoña J, Aguayo F, Corvalán A. DNA methylation profile in diffuse type gastric cancer: evidence for hypermethylation of the BRCA1 promoter region in early-onset gastric carcinogenesis. *Biol Res* 2008; 41: 303-315 [PMID: 19399343 DOI: 10.4067/S0716-97602008000300007]
- 45 Chen XR, Zhang WZ, Lin XQ, Wang JW. Genetic instability of BRCA1 gene at locus D17S855 is related to clinicopathological behaviors of gastric cancer from Chinese population. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4246-4249 [PMID: 16830385]
- 46 Zhang ZZ, Liu YJ, Yin XL, Zhan P, Gu Y, Ni XZ. Loss of BRCA1 expression leads to worse survival in patients with gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1968-1974 [PMID: 23569343 DOI: 10.3748/wjg.v19.i12.1968]
- 47 Chen W, Wang J, Li X, Li J, Zhou L, Qiu T, Zhang M, Liu P. Prognostic significance of BRCA1 expression in gastric cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 423 [PMID: 23292835 DOI: 10.1007/s12032-012-0423-5]
- 48 Hu H, Zhang Y, Zou M, Yang S, Liang XQ. Expression of TRF1, TRF2, TIN2, TERT, KU70, and BRCA1 proteins is associated with telomere shortening and may contribute to multistage carcinogenesis of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1407-1414 [PMID: 20127252 DOI: 10.1007/s00432-010-0795-x]
- 49 Rosell R, Lord RV, Taron M, Reguart N. DNA repair and cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 38: 217-227 [PMID: 12445742 DOI: 10.1016/S0169-5002(02)00224-6]
- 50 Altaha R, Liang X, Yu JJ, Reed E. Excision repair cross complementing-group 1: gene expression and platinum resistance. *Int J Mol Med* 2004; 14: 959-970 [PMID: 15547660]
- 51 Liu L, Xing D, Chen WR, Chen T, Pei Y, Gao X. Calpain-mediated pathway dominates cisplatin-induced apoptosis in human lung adenocarcinoma cells as determined by real-time single cell analysis. *Int J Cancer* 2008; 122: 2210-2222 [PMID: 18214855]
- 52 吕汪霞, 苏丹, 马胜林. 肺癌耐药机制研究的新进展. *中国肺癌杂志* 2005; 8: 152-155
- 53 Rosell R, Cobo M, Isla D, Camps C, Massuti B. Pharmacogenomics and gemcitabine. *Ann Oncol* 2006; 17: v13-v16 [PMID: 16807441 DOI: 10.1093/annonc/mdj942]
- 54 Rosell R, Danenberg KD, Alberola V, Bepler G, Sanchez JJ, Camps C, Provencio M, Isla D, Taron M, Diz P, Artañ A. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1318-1325 [PMID: 14977831 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0156]
- 55 张文君, 魏嘉. BRCA1基因和RAP80 mRNA表达水平与胃癌铂类化疗预后的相关性研究. *中国肿瘤临床与康复* 2012; 19: 122-125
- 56 Shim HJ, Yun JY, Hwang JE, Bae WK, Cho SH, Lee JH, Kim HN, Shin MH, Kweon SS, Lee JH, Kim HJ, Chung JJ. BRCA1 and XRCC1 polymorphisms associated with survival in advanced gastric cancer treated with taxane and cisplatin. *Cancer Sci* 2010; 101: 1247-1254 [PMID: 20331623 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01514.x]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

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

肝硬化患者生存质量及相关因素的研究进展

邓文君, 张海蓉, 石 围

邓文君, 张海蓉, 石围, 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032

邓文君, 主要从事肝硬化患者生存质量调查的研究.

作者贡献分布: 本文综述由邓文君与石围完成; 张海蓉负责审校.
通讯作者: 张海蓉, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院消化内科. zhr919@sina.com
电话: 0871-5316883

收稿日期: 2013-03-22 修回日期: 2013-05-29

接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-18

Factors affecting quality of life in patients with cirrhosis

Wen-Jun Deng, Hai-Rong Zhang, Wei Shi

Wen-Jun Deng, Hai-Rong Zhang, Wei Shi, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Correspondence to: Hai-Rong Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. zhr919@sina.com
Received: 2013-03-22 Revised: 2013-05-29

Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-18

Abstract

Cirrhosis is a very common chronic disease with an insidious onset and a protracted course. Many kinds of complications may occur in patients with advanced liver cirrhosis. Patients with cirrhosis have seriously affected quality of life and have to suffer great physical and mental pain. Evaluation of quality of life in patients with cirrhosis is of great significance for the management of this disease. The quality of life in patients with cirrhosis is influenced by many factors, including sex, age, education, economy, duration, severity, Child classification, and late complications. Of these factors, disease course, severity, liver function grade and late complications have the greatest impact. In this paper we review major factors that affect quality of life in patients with cirrhosis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Quality of life; Major factors

Deng WJ, Zhang HR, Shi W. Factors affecting quality

of life in patients with cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(20): 1945-1949 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1945.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1945>

摘要

肝硬化是消化内科临床上常见的一种慢性疾病,起病隐匿,病程迁延难愈,晚期出现的各种并发症更是严重地影响着患者的生活质量,使患者不但经历生理、心理、生活和经济的痛苦,在环境和精神上也备受困扰,对人们健康危害极为严重.故近年来肝病专家强烈呼吁重视肝硬化患者生存质量的评价.而影响肝硬化患者生存质量因素很多,如性别、年龄、文化程度、经济、病程、病情程度、Child分级、晚期各种并发症等.但其中以病程、病情程度、肝功能分级及晚期并发症的出现影响最大,本文综述了近5年来影响肝硬化患者生存质量的主要因素,以期更好的了解肝硬化患者的生存质量.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 肝硬化; 生存质量; 主要因素

核心提示: 肝硬化是消化内科临床上常见的一种慢性疾病,临床表现明显,晚期出现的各种并发症更是严重地影响着患者的生活质量.肝硬化患者的生存质量以病程、病情程度、肝功能分级及晚期并发症的出现影响最大.

邓文君, 张海蓉, 石围. 肝硬化患者生存质量及相关因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1945-1949 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1945.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1945>

0 引言

根据世界卫生组织定义:“生存质量”是指不同文化和价值体系中的个体对于他们的目标、标准以及所关心的事情和有关的生存状况的体验^[1],其内容包括身体机能、心理状况、独立能力、社会关系、生活环境、宗教信仰与精神寄托.肝硬化是各种慢性肝病发展的晚期阶段,世

■背景资料

肝硬化是消化内科临床上常见的一种慢性疾病,使患者不但经历生理、心理、生活和经济的痛苦,在环境和精神上也备受困扰,对人们健康危害极为严重.故需重视肝硬化患者生存质量的评价.

■同行评议者

黄颖秋, 教授, 辽宁省本溪市本溪钢铁总医院消化内科

■研发前沿

本文主要综述近5年来肝硬化患者的生存质量及其相关因素,以期更好的了解影响肝硬化患者生存质量的主要因素,从而从相关维度来制定合理的治疗方案,有助于用正确的方式引导肝硬化患者,提高其生存质量。

界范围内的年发病率约为100(25-400)/10万,出现并发症时病死率高,其临床表现明显,并发症较多,多为不可逆性,晚期以肝功能减退和门脉高压为主要表现^[2],对患者的影响较大,因而现今特别需要评估肝硬化患者的生存质量,以了解与肝硬化患者生存质量相关的主要因素,有助于用正确的方式引导肝硬化患者,提高其生存质量。

1 肝硬化患者生存质量现状

1.1 测量肝炎患者生存质量的相关量表 目前用于肝炎患者生存质量测量的量表主要有:(1)普适性量表:其中简明健康调查量表(medical outcomes study short form 36, SF-36)由美国医学学会研究组制订,包括8个维度,总共36个条目^[3]。这是我国目前肝病患者的生存质量测量上所经常使用的量表;(2)慢性肝病的特异性量表:国外Bayliss等^[4]学者创立了肝炎生存质量量表;1999年,Younossi等^[5]通过对60例肝病患者的临床表现的分析和20位专家协商,并借助于网上医学资源,最终制订了慢性肝脏疾病量表。他包含6个维度29个条目,是世界上第一个慢性肝病特异性量表,用于各种慢性肝病生存质量测量(Child C级肝硬化除外)的量表。目前Bajaj等^[6]报道的患者报告结果测量信息计算机系统自适应测试工具评估肝硬化患者生存质量有显著并发和区分的效度,测试-再测试的可靠性和评估使肝硬化患者的生活品质得到优先选择。他是一种灵活的、易获得的和无版权受限的评估肝硬化患者健康相关生存质量的工具。

1.2 国外肝硬化患者生存质量研究现状 国外肝硬化主要以丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)后肝硬化为主,其次是非酒精性脂肪性肝硬化。因此国外的研究者主要对丙型肝炎病毒感染后肝硬化患者生存质量及影响因素进行了一系列研究。丙型肝炎现在已经严重影响到全球所有的国家,是全球主要的健康问题之一,需要进行广泛的积极的干预措施、预防和控制。本次评估发现全球性丙型肝炎的患病率为2.35%,涉及1.6亿慢性感染者^[7]。丙型肝炎感染率范围为北欧地区<1.0%至北非地区具体估计为2.9%,患病率最低国家(0.01%-0.10%)在英国和斯堪的纳维亚国家,患病率最高国家(15%-20%)则来自埃及^[8,9]。研究认为,导致HCV感染的高危因素有:吸毒、同时用注射器、同性恋、输血^[10],纹身、肝硬化家族史^[11],长期的

血液透析等;尤其是合并艾滋病感染时,更容易加速肝硬化、肝衰竭和肝癌的发生。据估计,全球27%的肝硬化和25%原发性肝癌(primary carcinoma of the liver, PLC)发生在HCV感染者^[12]。Dan等^[13]的研究显示了相比乙型肝炎后肝硬化,HCV肝硬化患者的生存质量更低。治疗可以改善病情,延长患者生存时间,提高肝炎患者生存质量。聚乙二醇干扰素和利巴韦林双联治疗仍是治疗HCV感染的首选,并且这种选择在大多数卫生保健系统中符合成本效益的使用。使用辅助治疗,如造血生长因子,可提高患者的依从性治疗和生存质量,但还没有证明可以提高病毒持续应答^[14]。但是长期的聚乙二醇干扰素治疗并没有减少慢性丙型肝炎及晚期肝纤维化或肝硬化患者的并发症^[15]。目前对于耐受性好的肝硬化患者,丙型肝炎治疗指南推荐应用干扰素联合利巴韦林进行抗病毒治疗。但是因为失代偿期肝硬化的患者对干扰素耐受性差,对这类患者丙型肝炎治疗指南都不建议应用干扰素联合利巴韦林进行抗病毒治疗^[16]。慢性丙型肝炎并发症的发生率和死亡率与肝纤维化逐步进展和肝硬化的发展有着密切的关系。肝硬化和肝癌目前被认为是慢性丙型肝炎患者的主要死因,其中最主要的死因是失代偿期肝硬化。因此HCV感染的早期诊断是必不可少的,积极地进行早期抗病毒治疗及开发新的有效的抗病毒治疗亦是非常必须的。Liu等^[17]研究认为HCV蛋白酶抑制剂有待可以增加HCV基因1型感染患者的治疗效果,即使该药带来福音的同时也增加着不良作用和治疗费用,其研究仍然支持蛋白酶抑制剂在慢性丙型肝炎患者肝纤维化一线治疗方案的一部分中起着重要作用。

对于非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)后肝硬化,David等^[18]认为NAFLD患者的生存质量有明显的减退。但目前尚无明确安全可靠的药物治疗脂肪肝硬化。但在国内,护肝药熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)被列为NAFLD的首选治疗药物^[19],它具有降低血脂、拮抗胆汁酸的细胞毒性作用,保护线粒体功能,抑制细胞凋亡以及调节免疫等作用。

1.3 国内肝硬化患者生存质量研究现状 在我国引起肝硬化的病因以病毒性肝炎为主,主要为乙型、丙型和丁型肝炎病毒感染,约占60%-80%,而各种肝炎重叠感染可加速发展至肝硬化^[2],我国是世界上乙型肝炎病毒携带者最

■相关报道

通过相关研究报道发现,影响肝硬化患者生存质量的主要因素为病程、病情程度、肝功能分级及晚期并发症。

多的国家, 约占总人口的10%^[20], 故而国内很多关于肝硬化患者生存质量的研究报道都以乙型肝炎后肝硬化居多, 而其失代偿期患者的生存质量总体都不高, 尤其不治疗的或者病情迁徒, 出现并发症的生存质量明显下降。

我国尚未启用计算机自适应测试工具(computerised adaptive testing, CTA)来评估肝硬化患者的生存质量。大多仍采用SF-36量表来测定肝硬化患者, 尤其是乙型肝炎后肝硬化的健康相关生存质量。乔慧等^[21]采用SF-36量表研究发现慢性乙型肝炎、肝硬化患者组的SF-36总评分及其八个纬度(躯体健康、躯体角色功能、躯体疼痛、总体健康、精力、社会功能、情绪角色功能、心理健康)的评分均降低, 乙型肝炎肝硬化患者的生存质量全面下降。影响慢性乙型肝炎肝硬化患者QOL的诸多因素中经济收入、乏力和病程是主要因素。国内报道^[22]肝硬化失代偿运用核苷类药物后发现, 肝炎后肝硬化患者中在肝硬化失代偿期中服用抗核苷类药物, 可以抑制乙型肝炎病毒基因的复制, 改善肝功能, 稳定或逆转疾病进展, 安全性较好, 还可减少和延缓相关并发症和PLC的发生, 延长生存时间, 提高患者生存质量。

2 影响肝硬化患者生存质量的主要因素

肝硬化患者生存质量可能的相关因素包括: 性别、年龄、文化程度、家庭经济、肝硬化(Child-Pugh)分级、病程、营养状况、自我效能及社会支持、引起患者不适的症状和体征(包括乏力纳差、肝区不适、腹胀、腹水、黄疸)等, 而主要因素则是病因、肝功能代偿程度和并发症。

2.1 疾病相关主要因素

2.1.1 病因变化对肝硬化患者生存质量的影响: 一直以来我国导致肝硬化的病因有: (1)病毒性肝炎, 主要以乙型、HCV感染为主, 我国约占70%; (2)慢性酒精性肝硬化, 以欧美国家多见, 我国约占15%; (3)非酒精性脂肪性肝硬化; (4)胆汁性肝硬化, 持续性肝内或肝外胆管阻塞, 高浓度胆酸和胆红素可损伤肝细胞, 引起原发性胆汁性肝硬化和继发性胆汁性肝硬化。在我国由病毒性肝炎引起的肝硬化居首位^[2]。目前我国导致肝硬化的病因较之前有所变化, 研究发现^[23]通过肝硬化病因及相关分析, 探讨近年我国本地区肝硬化病因的特点及其变化, 虽然乙型病毒性肝炎仍然为我国肝硬化的主要病因, 但是酒精

性肝硬化和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)相关性肝硬化随时间呈上升趋势。高茹等^[24]发现酒精性肝病患者健康相关生存质量降低, 且病情越重, 健康相关生存质量越差。酒精性肝病患者健康相关生存质量与慢性乙型肝炎患者相似。杜文杰等^[25]研究示NALFD患者SF-36量表各维度评分均明显低于正常对照组, 提示NAFLD可严重影响患者的生活质量; 同时还发现, NAFLD患者经治疗后QOL和RE、BP、VT、SF、GH评分均较治疗前明显增高, 且随着治疗时间的延长, 各维度评分可逐渐提高, 提示NAFLD患者予长期干预治疗后具有明显疗效。

2.1.2 肝功能分级对肝硬化患者生存质量的影响: 路德艳等^[26]研究示不同肝功能分级的肝硬化患者生存质量亦有所不同, 肝功能A级的肝硬化患者主要为心理、社会领域生存质量的下降, 而肝功能B级的肝硬化患者主要为生理领域、环境领域质量的下降, C级的肝硬化患者各个领域的生存质量均普遍下降。成维君等^[27]研究发现肝硬化病情程度越严重的患者其生活质量评分越低, 说明肝硬化患者的生活质量与肝硬化的病情程度有一定的关系, 其差异主要集中在健康感受、心理健康、精力3方面。

2.1.3 肝硬化失代偿期并发症对肝硬化患者生存质量的影响: 国内一些学者就并发症对肝炎后肝硬化患者生存质量的影响进行研究, 认为并发症是影响肝炎后肝硬化患者生存质量的重要因素, 严重并发症甚至会致残和引起早死。高建蓉等^[28]研究示肝硬化失代偿期患者生存质量受到心理功能、身体功能、社会功能、物质生活多方面的影响, 各方面相互作用形成恶性循环, 进一步降低患者生存质量。孟晓丹等^[29]分析178例肝硬化的并发症分析认为肝硬化是大多数慢性肝病发展的终末期阶段, 患者往往因其并发症的出现病情迅速恶化, 甚至死亡。周永莉等^[30]研究显示对肝硬化患者的主要并发症, 最常见的为上消化道出血, 且为其死亡的主要原因; 其次为肝性脑病、电解质紊乱、肝肾综合征、感染等。

2.2 非疾病相关因素 Hsu等^[31]认为婚姻状况、收入程度及较轻合并症较肝病阶段更大的影响着全球HCV患者的生活质量, 其研究发现, 个人经历了已婚或同居关系与其单身相比有显著更好的生活质量。更高收入和较少合并症似乎也带来更好生活质量。Lasker等^[32]研究认为生存质量涉及到很多方面, 多变量分析显示, 疲劳、抑

■创新盘点

关于肝硬化患者生存质量的研究报道大多以乙型肝炎肝硬化为主, 并且相似文献综述缺乏国外肝硬化患者生存质量的相关研究报道, 本文不仅综述除了乙型肝炎肝硬化外的其余病因引起的肝硬化患者生存质量的研究报道, 而且还加入了国外关于肝硬化患者生存质量的相关研究进展, 全面地反映了肝硬化患者的生存质量及其相关因素的研究进展。

■应用要点

通过对肝硬化患者生存质量进行评价, 以便制订合理、经济、个性化的治疗方案, 对于今后如何加强患者的规范治疗, 怎么开展健康教育, 提高患者自理能力, 如何提供更有有效的途径和措施等方面来提高肝硬化患者生存质量。

■名词解释

肝硬化: 各种慢性肝病发展的晚期阶段,其临床表现明显,并发症较多,多为不可逆性,晚期以肝功能减退和门脉高压为主要表现。生存质量: 根据世界卫生组织定义:“生存质量”为生命质量、生活质量、生命素质等,是指不同文化和价值体系中的个体对于他们的目标、标准以及所关心的事情和有关的生存状况的体验。

郁、应对和教育,但不是移植状态,被确定为生活质量的指标。当患者的情况不再比国家普通标准差时,原发性胆汁性肝硬化患者肝移植5年后身体生存质量显著提高,然而尽管及时地进行了肝移植,心理生存质量仍然比国家普通标准差。解满霞等^[33]调查发现年轻的乙型病毒性肝炎肝硬化患者生理领域生存质量较差,可能由于患者病情发展快,且年轻患者的自我实现的价值观较高,对生存质量期望值高,因而自我评价往往较低,老年患者生理不适合活动方面的限制相对小,提示临床工作者应加强对年轻乙型病毒性肝炎肝硬化患者的关注。性别与肝硬化患者的生存质量我国国内关于这方面研究亦不多。侯玉华等^[34]认为女性的生存质量受损程度要比男性表现得更为严重,原因可能与女性本身特质相关,女性在情感上比男性更多的愿意表达负面情绪,因而在生存质量的活力、心理功能、社会功能、疼痛等更大程度取决于心理社会因素领域的维度,女性得分往往会低于男性。有效的心理干预在提高肝硬化患者生存质量方面也起到了积极的作用。吴秀琳等^[35]运用生物-心理-社会医学的模式治疗肝硬化患者,为患者提供一定的心理支持和治疗,使患者正确认识疾病,减轻思想压力,促进机体康复。另外通过健康教育和心理干预等措施可以改善肝硬化患者的生存质量。杨美华等^[36]发现肝硬化患者的自我效能及各因子总分与生存质量总分呈正相关,即自我效能水平提高,自我管理能力提高,改善饮食、情绪调节、合理休息与遵医嘱服药、复诊行为能力提高,其生活质量越高。同时,社会支持作为社会心理应激的中介因素,可以缓冲肝硬化患者社会压力、经济压力、情绪压力,进而提高肝硬化患者的自我效能,改善其生存质量。

总之,肝硬化失代偿期患者生存质量相关因素较多,说明该类患者生存质量的复杂性,同时也为提高其生存质量提供了多种途径。

3 结论

通过对肝硬化患者生存质量进行评价,可以通过对患者引起疾病的因素、病程、并发症,患者躯体、心理、社会等各个方面进行综合的整体评估,以便制订合理、经济、个性化的治疗方案。目前,国内外学者对肝硬化患者的生存质量也有较多研究,我国近年也制订了相应的测量工具并分析影响生存质量下降的因素,今后

工作的重点是如何加强患者的规范治疗,怎么开展健康教育,提高患者自理能力,如何提供更有效的途径和措施等方面提高肝硬化患者生存质量。

4 参考文献

- 1 Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res* 1993; 2: 153-159 [PMID: 8518769 DOI: 10.1007/BF00435734]
- 2 陆再英, 钟南山. 内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 446-456
- 3 Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens DK. Health-related quality of life after liver transplantation: a meta-analysis. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 318-331 [PMID: 10388505 DOI: 10.1002/Lt.500050404]
- 4 Bayliss MS. Methods in outcomes research in hepatology: definitions and domains of quality of life. *Hepatology* 1999; 29: 3S-6S [PMID: 10386074]
- 5 Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 1999; 45: 295-300 [PMID: 10403745 DOI: 10.1136/gut.45.2.295]
- 6 Bajaj JS, Thacker LR, Wade JB, Sanyal AJ, Heuman DM, Sterling RK, Gibson DP, Stravitz RT, Puri P, Fuchs M, Luketic V, Noble N, White M, Bell D, Revicki DA. PROMIS computerised adaptive tests are dynamic instruments to measure health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1123-1132 [PMID: 21929591 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04842.x]
- 7 Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 107-115 [PMID: 21091831 DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x]
- 8 Shepard CW, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis B virus infection in United States children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 755-760 [PMID: 16148839]
- 9 Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, El Khoby T, Abdel-Wahab Y, Aly Ohn ES, Anwar W, Sallam I. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000; 355: 887-891 [PMID: 10752705]
- 10 Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-538 [PMID: 16879891 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.05.013]
- 11 Romero-Figueroa S, Ceballos-Salgado E, Santillán-Arreygüe L, Miranda-García M, Rubio-Lezama M, Garduño-García JJ. Risk factors associated with hepatitis C virus infection in an urban population of the State of Mexico. *Arch Virol* 2012; 157: 329-332 [PMID: 22038071 DOI: 10.1007/s00705-011-1149-y]
- 12 Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawlowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1213-1217 [PMID: 22002000 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834d173c]
- 13 Dan AA, Kallman JB, Wheeler A, Younoszai Z, Collantes R, Bondini S, Gerber L, Younossi ZM.

- Health-related quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 815-820 [PMID: 17767465 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01558.x]
- 14 Jafferbhoy H, Gashau W, Dillon J. Cost effectiveness and quality of life considerations in the treatment of hepatitis C infection. *Clinicoecon Outcomes Res* 2010; 2: 87-96 [PMID: 21935317]
 - 15 Snow KK, Bonkovsky HL, Fontana RJ, Kim HY, Sterling RK, Di Bisceglie AM, Morgan TR, Dienstag JL, Ghany MG. Changes in quality of life and sexual health are associated with low-dose peginterferon therapy and disease progression in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 719-734 [PMID: 20070284 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04235.x]
 - 16 Husa P, Slesinger P, Stroblová H, Svobodník A. [The meaning of viral kinetics in the beginning of the pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C]. *Vnitr Lek* 2006; 52: 153-159 [PMID: 16623278]
 - 17 Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 279-290 [PMID: 22351713 DOI: 10.1059/0003-4819-156-4-201202210-00005]
 - 18 David K, Kowdley KV, Unalp A, Kanwal F, Brunt EM, Schwimmer JB. Quality of life in adults with nonalcoholic fatty liver disease: baseline data from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology* 2009; 49: 1904-1912 [PMID: 19434741 DOI: 10.1002/hep.22868]
 - 19 Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 37-44 [PMID: 11825540]
 - 20 Tanaka M, Katayama F, Kato H, Tanaka H, Wang J, Qiao YL, Inoue M. Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in China: a review of epidemiology and control measures. *J Epidemiol* 2011; 21: 401-416 [PMID: 22041528 DOI: 10.2188/jea.JE20100190]
 - 21 乔慧, 任彬彬, 刘秀英, 吴军. 乙型肝炎, 肝硬化患者生存质量评价及相关因素研究. *宁夏医学杂志* 2009; 31: 109-110
 - 22 张敦慈, 张国顺, 马利转, 王玉兰, 徐晓平, 李珊珊, 李玉林. 核苷类药物在预防乙型肝炎肝硬化反复发中的作用. *现代预防医学* 2011; 38: 751-753
 - 23 郑盛, 刘海, 殷芳, 肖琼怡, 朱为梅, 王建刚. 肝硬化患者768例病因及临床特点分析. *浙江临床医学* 2011; 13: 20-23
 - 24 高茹, 高峰, 李光, 郝建宇. 酒精性肝病患者健康相关生存质量研究. *中华临床医师杂志(电子版)* 2012; 12: 3331-3335
 - 25 杜文杰, 刘华生. 非酒精性脂肪肝患者的生存质量评估. *浙江医学* 2009; 31: 471-472
 - 26 路德艳, 许娟. 不同肝功能分级的肝硬化患者生存质量调查. *中国医学伦理学* 2010; 3: 43-44
 - 27 成维君, 徐燕飞. 肝硬化患者的生活质量调查与对策. *中国现代医生* 2012; 49: 13-14
 - 28 高建蓉, 黄雪云, 谢秀文, 郭翠玲. 肝硬化失代偿期患者生存质量及其影响因素调查分析. *现代临床护理* 2008; 7: 10-12
 - 29 孟晓丹, 向国卿, 贺小虎, 王炳元. 肝硬化病因及临床特点分析178例. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1880-1884
 - 30 周永莉, 段志军. 肝炎后肝硬化与酒精性肝硬化患者临床特征的比较及防治. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3313-3319
 - 31 Hsu PC, Krajden M, Yoshida EM, Anderson FH, Tomlinson GA, Krahn MD. Does cirrhosis affect quality of life in hepatitis C virus-infected patients? *Liver Int* 2009; 29: 449-458 [PMID: 19267865 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01865.x]
 - 32 Lasker JN, Sogolow ED, Short LM, Sass DA. The impact of biopsychosocial factors on quality of life: women with primary biliary cirrhosis on waiting list and post liver transplantation. *Br J Health Psychol* 2011; 16: 502-527 [PMID: 21722273 DOI: 10.1348/135910710X527964]
 - 33 解满霞, 周进. 乙型肝炎肝硬化患者生存质量及其影响因素的调查. *医学理论与实践* 2009; 22: 1525-1527
 - 34 侯玉华, 李雯雯, 李强, 娄凤兰. 慢性乙型肝炎患者健康相关生存质量分析. *山东医药* 2008; 48: 79-80
 - 35 吴秀琳, 刘富军, 陈少波. 心理干预对肝硬化腹水患者生存质量的影响. *山西医药杂志* 2008; 37: 283
 - 36 杨美华, 游明琼, 朱洁. 肝硬化患者自我效能与生活质量的相关性调查研究. *重庆医学* 2009; 38: 1265-1266

同行评价

本文较全面地综述了肝硬化患者生存质量及其相关影响因素的研究进展, 对于疾病的预后评估及个体化治疗有一定参考价值。

编辑 黄新珍 电编 闫晋利



炎症免疫与肠易激综合征关系的研究进展

庄李磊, 胡团敏

■背景资料

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床上最常见的胃肠道功能紊乱性疾病之一,其发病率高,特征为持续或间歇性发作的腹痛、腹胀、排便习惯改变和粪便形状改变,IBS的致病性具有多态性,肠道持续性低度炎症、精神心理因素、内脏高敏感性、胃肠动力异常、感染等因素可能与IBS发病有关。

庄李磊,南昌大学医学院 江西省南昌市 330000
胡团敏,中国人民解放军第180医院消化内科 福建省泉州市 362000
庄李磊,主要从事胃肠运动障碍性疾病的研究。
南京军区“十一五”医药卫生科研基金资助项目, No. 08MA075
作者贡献分布: 庄李磊与胡团敏共同完成论文的选题; 庄李磊完成文献的检索和论文撰写; 胡团敏负责论文的审核和修改。
通讯作者: 胡团敏, 教授, 主任医师, 362000, 福建省泉州市北门外清源山下, 中国人民解放军第180医院消化内科。
yihu180@yahoo.com.cn
电话: 0595-28919151
收稿日期: 2013-04-10 修回日期: 2013-05-28
接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-18

Advances in understanding the relationship between inflammatory immune response and irritable bowel syndrome

Li-Lei Zhuang, Tuan-Min Hu

Li-Lei Zhuang, Medical School of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China
Tuan-Min Hu, Department of Gastroenterology, the 180th Hospital of Chinese PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

Supported by: the Medical and Scientific Research Fund of Nanjing Military Command of Chinese PLA during the 11th Five-year Period, No. 09MA075

Correspondence to: Tuan-Min Hu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 180th Hospital of Chinese PLA, Beimenwai Qingquan shanxia, Quanzhou 362000, Fujian Province, China. yihu180@yahoo.com.cn
Received: 2013-04-10 Revised: 2013-05-28
Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-18

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic functional bowel disease with abdominal pain, abdominal distension and bowel habit changes. Studies in recent years have demonstrated that intestinal mucosal inflammatory and immune activation plays an important role in the pathogenesis of IBS. In this paper we will review recent advances in understanding the relationship between intestinal mucosal inflammatory immune response and IBS.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Low-grade

inflammation; Immune activation

Zhuang LL, Hu TM. Advances in understanding the relationship between inflammatory immune response and irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(20): 1950-1954 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1950.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1950>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一组以腹痛、腹胀以及排便习惯改变为主要症状的慢性功能性肠道疾病。近些年大量研究表明肠黏膜炎症免疫在IBS的发病机制中起了重要的作用,本文综述了肠黏膜炎症免疫与IBS关系的研究进展。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肠易激综合征; 低度炎症; 免疫

核心提示: 肠道黏膜低度炎症及免疫因素可导致胃肠运动功能紊乱,激活内脏感觉系统,可能在肠易激综合征(irritable bowel syndrome)的发病机制中起重要的作用。

庄李磊, 胡团敏. 炎症免疫与肠易激综合征关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1950-1954 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1950.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1950>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是消化系统常见病、多发病,其发病机制复杂,严重的可影响患者的生活质量。近年来肠黏膜低度炎症及免疫因素仍然是国内外研究的热点,因此更加深入的认识肠黏膜低度炎症、免疫因素与IBS的关系愈发显得重要,本文就IBS与肠黏膜炎症免疫关系的研究进展综述如下。

1 正常肠黏膜的免疫反应

肠道的防御机制主要为肠黏膜的免疫系统,亦称肠道相关淋巴组织。诱导肠道黏膜免疫反应

■同行评议者

白爱平,副教授,江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所;王小众,教授,福建医科大学附属协和医院消化内科

的部位主要在肠上皮细胞和肠黏膜下集合淋巴结。肠上皮细胞一方面吸收肠腔内各种抗原, 另外还具有摄取和释放sIgA、提呈抗原、分泌细胞因子等功能。肠黏膜下集合淋巴结位于肠黏膜下, 是诱导肠黏膜组织发生特异性免疫应答的主要场所, 其调节机制可能与效应T细胞与调节T细胞的失衡有关^[1]。正常情况下, 肠黏膜每天吸收大量的抗原, 分泌大量的IgA, 表现为肠道黏膜对抗原刺激产生免疫应答, 当肠道黏膜出现炎症细胞及淋巴细胞聚集时即可表现为病理性炎症。

2 肥大细胞与IBS

肥大细胞是消化系统重要的免疫细胞, 同时也是肠道主要的抗原感受器, 参与肠黏膜的免疫应答与调节。大量临床研究表明IBS患者肥大细胞数量增多, 尤其以回盲部多见^[2-4], 腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome diarrhea, IBS-D)更明显^[5-7]。Barbara等与Akbar等^[8,9]报道了肥大细胞在回肠末端不仅数目增加, 并在解剖上与肠神经系统的神经纤维相互靠近。肥大细胞通过炎症因子的释放可破坏肠黏膜屏障功能, 造成通透性增加, 其分泌神经递质作用于肠神经丛、平滑肌细胞引起肠道感觉、运动的异常, 导致肠道运动与感觉异常被认为与肥大细胞脱颗粒作用分泌生物活性介质如[类胰蛋白酶、5-羟色氨酸(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、组胺、前列腺素]等有关。

2.1 类胰蛋白酶与IBS Carroccio等^[10]研究发现, IBS患者粪便中类胰蛋白酶水平增高, 而肥大细胞通过其脱颗粒作用分泌的类胰蛋白酶被认为是类胰蛋白酶激活受体(protease activated receptor, PAR)的激活剂, PAR-2的激活使神经纤维释放P物质(substance P, SP)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)等一系列神经肽, 影响肠动力和肠痛觉阈值, 并将信息传至神经中枢, 导致中枢敏感性增高, 提示肠黏膜中的神经系统及免疫系统存在功能上的相互影响, 而肥大细胞可能在这两者间起着桥梁的作用^[11,12]。

2.2 5-HT与IBS 5-HT又称血清素, 是一种重要的神经递质, 参与调节痛觉、胃肠道运动等生理功能, 来源于色氨酸的代谢, 其中90%由肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC)储存、释放和分泌, 10%存在于肠神经系统。研究表明, IBS患者5-HT分泌增多而免疫细胞CD4⁺减少, 提示免疫失衡在IBS发病中起了重要作用^[13]。另外李兆申等^[14]报道了IBS患者直肠-乙状结肠交界部EC细

胞数量明显高于对照组, 且功能活跃。EC细胞对肠腔内压力和化学刺激非常敏感, 肠腔内压力变化及各种化学刺激即可分泌5-HT, 他与黏膜下传入神经神经元上的5-HT受体结合, 刺激神经纤维释放SP、CGRP等一系列神经肽, 刺激肠蠕动并影响肠痛觉阈值, 然后将信息传至神经中枢, 导致中枢敏感性增高。

2.3 5-HT转运体与IBS 5-HT转运体(serotonin transporter, SERT)是一种对5-HT有高度亲和力的跨膜转运蛋白, 存在于肠上皮细胞的SERT可将5-HT迅速摄取从而终止其作用。大量研究表明, SERT基因多态性与IBS各型间可能存在联系。多项研究发现便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)患者L/L基因型频率显著高于IBS-D患者, 而IBS-D患者S/S基因型频率明显高于IBS-C^[15-18]。多数学者普遍认为具有S/S基因型人易患IBS-D, 具有L/L基因型的人更易患IBS-C。L/L基因型可能是IBS-D的保护因素之一。

3 免疫细胞调节失衡与IBS

研究表明, IBS患者外周血和结肠组织存在T淋巴细胞的激活, 从而使免疫调节发生异常^[19], 而Th1和Th2型免疫反应在感染后肠功能紊乱的发生中起了很重要的作用^[20,21]。李延青等^[22]对58例IBS患者及20例对照者的升结肠、降结肠和直肠黏膜标本, 采用免疫组织化学染色检测其肠黏膜主要Th1和Th2细胞因子的表达情况, 证实IBS-D患者肠黏膜内存在Th1/Th2漂移, Th1反应增强, 而IBS-C患者Th1/Th2仍趋于平衡状态。说明IBS-D患者存在免疫失衡。令狐恩强等^[23]通过对IBS-D患者外周血T淋巴细胞亚群分析, 发现IBS-D患者外周血淋巴细胞总数正常, 但CD8高, CD4下降, CD4/CD8比值下降, CD3正常, 说明IBS-D可能与免疫下降有关。张立新等^[24]通过对IBS患者不同剂量维生素C治疗后发现, 大剂量维生素C治疗组CD3、CD4、CD4/CD8比值明显增加, 而小剂量IBS组CD3、CD4和CD4/CD8比值无明显增加, 提示IBS患者存在肠道免疫功能低下。

4 肠道感染与IBS

感染后IBS(post-infective irritable bowel syndrome, PI-IBS)是指急性肠道感染恢复后出现符合IBS罗马诊断标准的临床症状, 而此前无IBS相关临床表现^[25]。研究表明急性胃肠炎患者6

■研发前沿

越来越多的观点认为IBS的发病与肠道黏膜低度炎症、免疫因素密切相关, 肠道持续性低度炎症、免疫因素与IBS发病之间的联系是近年来研究的热点。肠道持续性低度炎症及免疫激活导致IBS发病的发生机制尚待进一步研究。

■相关报道

胡俊、胡国敏等通过对腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome diarrhea)大鼠回盲部肥大细胞数量以及血清和回盲部肠组织匀浆P物质含量的研究发现肠道激活状态的肥大细胞可能在IBS中所表现的以动力改变、感觉异常为特征的内脏高敏感性病理生理过程中起到关键性作用。

■创新盘点

炎症免疫与IBS的关系是近年研究的热点,本文较详细介绍了近些年国内外学者在炎症免疫与IBS的发病机制中的相关研究。

mo后大约25%可出现腹泻型IBS的症状,而大约10%的患者出现持续性腹泻型IBS症状^[26,27]。多项国外研究表明急性细菌性痢疾患者恢复后可进展为IBS,痢疾是发生IBS危险因素之一^[28-30]。Halvorson等^[31]通过Meta分析认为感染性胃肠炎患者是正常人群患IBS概率的7倍,其机制可能与病原微生物侵入肠道后导致炎症细胞趋化及免疫细胞的激活,并释放多种介质如[肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1、组胺、类胰蛋白酶]等,破坏肠黏膜屏障,增加了肠黏膜的通透性,并影响肠道运动及感觉,最终导致IBS的发生。刘炜等^[32]研究发现通过造模诱导SD大鼠导致结肠炎,给予不同结肠扩张压力评价AWR评分及腹壁肌电幅值,证实肠道低度炎症可导致大鼠内脏感觉过敏,同时使腰骶段脊髓SP、CGRP等与痛觉有关的神经递质表达上调,导致肠道敏感性增高。而Spiller等^[33]研究发现,在PI-IBS和腹泻型的非感染后IBS患者中均可看到肠黏膜通透性增加,提示IBS除炎症因素外还存在其他病理机制导致肠道黏膜通透性增加。

5 肠道菌群失调与IBS

Pimentel等^[34]研究发现84%的IBS患者乳果糖呼气试验呈阳性,经抗生素治疗后,55%患者症状得到改善,20%的患者乳果糖呼气试验呈阴性,且乳果糖呼气试验结果转阴者的症状改善比乳果糖呼气试验未转阴者更明显,说明部分IBS患者中可能存在小肠细菌的过度生长,但其导致IBS相关症状的机制目前还不明确。Pyleris等^[35]通过十二指肠液进行微生物有氧培养的定量试验发现,320位受试者中在小肠细菌过度生长中有62例,其中42例诊断IBS,其中大肠杆菌,肠球菌和肺炎克雷伯菌是最常见的菌株,提示需氧菌是IBS发病的独立因素,同时该试验证明了非吸收性抗生素对IBS治疗的作用。

6 褪黑素与IBS

褪黑素是由松果体分泌的一种激素,因其能产生黑色素的细胞发亮,故命名为褪黑素(melatonin, MT)。MT具有调节睡眠、内分泌、抗炎和免疫调节作用。以往褪黑素被认为是由松果体分泌的一种吲哚类激素,近年来研究表明,肠嗜铬细胞同样能分泌MT,并在胃肠道大量分布,他的量是血液中的100倍,松果体的400倍^[36],这表明褪黑素与胃肠道生理病理具有相关性^[37,38]。

Radwan等^[39]通过对IBS患者尿液中褪黑素代谢产物分析研究发现,IBS-C与IBS-D患者褪黑素代谢物水平明显低于正常对照组,而IBS-C与腹泻型IBS-D之间无明显差异,同时女性IBS患者的褪黑素代谢产物明显高于男性,这些结果表明,不同的褪黑素分泌和代谢可能参与IBS的发病机制。

7 遗传因素与IBS

近年来,研究发现遗传因素可能在肠黏膜低度炎症的产生中起重要作用。Gonsalkorale等^[40]发现IBS患者高产量IL-10基因型表达率较正常对照组显著降低,而IL-10作为一种抑炎因子,可下调免疫应答,因而具有高产量IL-10基因型的人较少发生IBS。Macsharry等^[41]发现IBS患者黏膜IL-8及趋化因子的分泌减少,提示趋化因子释放受损的遗传倾向可能参与了IBS的致病过程,最终导致肠黏膜持续的低度炎症及全身免疫激活。

8 促炎因子与抑炎因子失衡与IBS

随着对IBS与炎症因子关系研究的不断深入,越来越多的证据表明促炎因子与抑炎因子的失衡在IBS的致病机制过程中起了重要的作用^[42,43]。前研究比较多的是IL。多项研究表明IBS患者促炎因子(TNF- α 、IL-1、IL-6)水平增加及抑炎因子(IL-10、IL-1RA)水平减少或者无明显变化,导致炎症的持续发展,提示促炎与抑炎因子的失衡在IBS致病过程中起了重要作用^[44-47]。但是目前对于炎症因子通过何种机制导致了IBS的发病仍有待进一步研究。

9 炎症介质的基因多态性与IBS

近年来,研究发现遗传因素可能在肠黏膜低度炎症的产生中起重要作用。梁海清等^[48]通过Meta分析认为IBS患者IL-10-592位点A等位基因和IL-10-819位点T等位基因频率明显高于对照组,患者-592位点携带A等位基因和-819位点携带T等位基因的个体比不携带该基因的个体患IBS危险性高。这可能是A等位基因和T等位基因抑制了IL-10的生成,由于IL-10是患者肠道炎症的保护因素,所以导致肠道黏膜炎症持续存在。Lee等^[49]研究发现西方人种-1082位点GG型基因与IBS遗传易感性相关,但根据梁海清等通过Meta分析发现东方人种-1082位点基因多态性与IBS遗传易感性不相关。说明不同人种某些参与炎症反应的细胞因子基因多态性分布不同,等

位基因的频率也不尽相同. Macsharry等^[41]发现IBS患者黏膜IL-8及趋化因子的分泌减少, 提示趋化因子释放受损的遗传倾向可能参与了IBS的致病过程, 最终导致肠黏膜持续的低度炎症及全身免疫激活。

10 结论

目前IBS的病因多态性已经被证实, 而炎症免疫仍然是近年研究的热点, 但其与IBS的发病机制目前并不完全明确, IBS与PI-IBS有无本质区别? IBS是否一种可用抗生素治疗的细菌感染性疾病? 免疫调节剂、抑制炎症药物及恢复肠黏膜药物是否可为IBS患者提供新的治疗方向? 我们期待更深入研究黏膜炎症及免疫因素在IBS发生发展中的作用, 为IBS的治疗提供更多的选择方向。

11 参考文献

- 林三仁. 胃肠道感染. 第2版, 北京: 人民卫生出版社, 2005
- Ortiz-Lucas M, Saz-Peiró P, Sebastián-Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part one: the role of lymphocytes and mast cells. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 637-647 [PMID: 21142384 DOI: 10.4321/S1130-0]
- Goral V, Kucukoner M, Buyukbayram H. Mast cells count and serum cytokine levels in patients with irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 751-754 [PMID: 21033222]
- 姜敏, 李红菊, 汤浩, 张义侠, 傅宝玉. 肥大细胞在肠易激综合征患者结肠的分布特点及其作用. *中国医科大学学报* 2005; 34: 335-336
- Spiller R, Garsed K. Infection, inflammation, and the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 844-849 [PMID: 19716778 DOI: 10.1016/j.dld.2009.07.007]
- 王承党, 郭朝书. 肥大细胞和类胰蛋白酶在腹泻型肠易激综合征升结肠黏膜中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1682-1686
- 霍涛, 胡团敏, 黄思付. 黄术灌肠液对腹泻型肠易激综合征大鼠肥大细胞与P物质的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 219-223
- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702 [PMID: 14988823 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055]
- Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JR, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut* 2008; 57: 923-929 [PMID: 18252749 DOI: 10.1136/gut.2007.138982]
- Carroccio A, Brusca I, Mansueto P, Soresi M, D'Alcamo A, Ambrosiano G, Pepe I, Iacono G, Lospalluti ML, La Chiusa SM, Di Fede G. Fecal as-
- says detect hypersensitivity to cow's milk protein and gluten in adults with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 965-971. e3 [PMID: 21839707 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.07.030]
- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Corinaldesi R. Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 6-17 [PMID: 16371078 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00685.x]
- Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 636-647 [PMID: 17304351 DOI: 10.1172/JCI29255]
- Khan WI, Ghia JE. Gut hormones: emerging role in immune activation and inflammation. *Clin Exp Immunol* 2010; 161: 19-27 [PMID: 20408856]
- 李兆申, 詹丽杏, 邹多武, 许国铭, 满晓华, 叶熙亭. 肠易激综合征患者分泌5-羟色胺的肠嗜铬细胞形态及功能的改变. *中华消化杂志* 2004; 24: 94-97
- Wang YM, Chang Y, Chang YY, Cheng J, Li J, Wang T, Zhang QY, Liang DC, Sun B, Wang BM. Serotonin transporter gene promoter region polymorphisms and serotonin transporter expression in the colonic mucosa of irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 560-565. e254-e255 [PMID: 22435794 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01902.x]
- Markoutsaki T, Karantanos T, Gazouli M, Anagnou NP, Ladas SD, Karamanolis DG. Serotonin transporter and G protein beta 3 subunit gene polymorphisms in Greeks with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3276-3280 [PMID: 21559741]
- Pata C, Erdal ME, Derici E, Yazar A, Kanik A, Ulu O. Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1780-1784 [PMID: 12135035 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05841.x]
- 张晓敏, 林志辉. 5-羟色胺转运体基因多态性与肠易激综合征的相关性. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1790-1794
- Ohman L, Isaksson S, Lindmark AC, Posserud I, Stotzer PO, Strid H, Sjövall H, Simrén M. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1205-1212 [PMID: 19367268 DOI: 10.1038/ajg.2009.116]
- Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, McKendrick MW, Mouchhala SM. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 523-526 [PMID: 12631663 DOI: 10.1136/gut.52.4.523]
- Khan WI, Collins SM. Gut motor function: immunological control in enteric infection and inflammation. *Clin Exp Immunol* 2006; 143: 389-397 [PMID: 16487236 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02979.x]
- 李延青, 张海燕, 左秀丽, 袁海鹏, 卢雪峰, 李君曼. 肠易激综合征患者肠黏膜Th1/Th2漂移的研究. *中华消化杂志* 2004; 12: 728-731
- 令狐恩强, 杨云生. 肠易激综合征患者外周血T淋巴细胞亚群分析. *中华消化杂志* 2002; 22: 423-425
- 张立新, 高志新. 大剂量维生素C对肠易激综合征细胞免疫功能的影响. *山东医药* 2012; 52: 90-91
- Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124: 1662-1671 [PMID: 12761724 DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00324-X]

■应用要点

通过了解炎症免疫与IBS的关系, 为IBS的治疗提供了一些新的途径。

■同行评价

本文全面分析了肠黏膜免疫与IBS的关系,认为肠黏膜低度炎症及免疫激活参与了IBS的发病,深化了对IBS发病机制的认识。

- 26 Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 136: 1979-1988 [PMID: 19457422 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.074]
- 27 Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997; 314: 779-782 [PMID: 9080994 DOI: 10.1136/bmj.314.7083.779]
- 28 Ji S, Park H, Lee D, Song YK, Choi JP, Lee SI. Post-infectious irritable bowel syndrome in patients with Shigella infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 381-386 [PMID: 15740480 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03574.x]
- 29 Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53: 1096-1101 [PMID: 15247174 DOI: 10.1136/gut.2003.021154]
- 30 Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Moayyedi P, Collins SM. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut* 2010; 59: 605-611 [PMID: 20427395]
- 31 Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome—a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1894-1899; quiz 1942 [PMID: 16928253 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00654.x]
- 32 刘炜, 王承党. 结肠黏膜低度炎症对小鼠结肠PAR-2活化和内脏感觉过敏的诱发作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3413-3419
- 33 Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804-811 [PMID: 11076879 DOI: 10.1136/gut.47.6.804]
- 34 Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-419 [PMID: 12591062]
- 35 Pyleris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D, Koussoulas V, Barbatzas C, Pimentel M. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1321-1329 [PMID: 22262197 DOI: 10.1007/s10620-012-2033-7]
- 36 Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2336-2348 [PMID: 12395907]
- 37 Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, Bubenik GA. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 6: 23-52 [PMID: 18212399]
- 38 吴建胜, 吴金明, 陈新民. 褪黑素与急性胃粘膜病变. *国外医学·消化系疾病分册* 2004; 24: 348-349
- 39 Radwan P, Skrzydło-Radomanska B, Radwan-Kwiatek K, Burak-Czapiuk B, Strzemecka J. Is melatonin involved in the irritable bowel syndrome? *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 Suppl 3: 67-70 [PMID: 19996484]
- 40 Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* 2003; 52: 91-93 [PMID: 12477767 DOI: 10.1136/gut.52.1.91]
- 41 Macsharry J, O'Mahony L, Fanning A, Bairead E, Sherlock G, Tiesman J, Fulmer A, Kiely B, Dinan TG, Shanahan F, Quigley EM. Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1467-1476 [PMID: 18752146 DOI: 10.1080/00365520802276127]
- 42 Akiho H, Deng Y, Blennerhassett P, Kanbayashi H, Collins SM. Mechanisms underlying the maintenance of muscle hypercontractility in a model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2005; 129: 131-141 [PMID: 16012943 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.049]
- 43 Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-1783 [PMID: 12055584 DOI: 10.1053/gast.2002.33579]
- 44 胡俊, 胡团敏, 何文钦, 黄永德. 黄术灌肠液对腹泻型肠易激综合征大鼠IL-1 β 、IL-10表达的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2188-2191
- 45 梁海清, 王世和, 李延青, 王胜福. 肠易激综合征患者外周血炎症细胞因子表达失衡的分析. *胃肠病学* 2008; 13: 111-113
- 46 梁海清, 王世和, 祝莹, 王福胜. 感染后肠易激综合征患者肠黏膜炎症细胞因子的失衡. *胃肠病学和肝病学杂志* 2010; 19: 1032-1035
- 47 Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzel S, Lester S, Downie-Doyle S, Smith E, Drew P, Talley NJ, Holtmann G. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 913-920 [PMID: 17383420 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.046]
- 48 梁海清, 王世和, 祝莹, 王福胜. 白介素-10基因多态性与肠易激综合征易感性关系的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2519-2524
- 49 Lee HJ, Lee SY, Choi JE, Kim JH, Sung IK, Park HS, Jin CJ. G protein beta3 subunit, interleukin-10, and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in Koreans with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 758-763 [PMID: 20337945 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01496.x]

编辑 田滢 电编 闫晋利



NF- κ B、Bcl-2在大鼠非酒精性肝病肝细胞凋亡中的作用

石海燕, 李珏宏, 李昌平, 康敏, 钟晓琳

石海燕, 四川省巴中市中心医院 四川省巴中市 636000
李珏宏, 四川大学华西临床医学院 四川省成都市 610041
李昌平, 康敏, 钟晓琳, 泸州医学院附属医院 四川省泸州市 646000
石海燕, 硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。
2011年泸州市科技局基金资助项目, No. 2011-I-S39(2/6)
作者贡献分布: 石海燕与李昌平对此文贡献均等; 此课题由石海燕、李昌平、李珏宏及钟晓琳设计; 研究过程由石海燕、李昌平、康敏、李珏宏及钟晓琳共同完成; 本论文写作由石海燕与李昌平完成。
通讯作者: 李昌平, 教授, 主任医师, 646000, 四川省泸州市太平街25号, 泸州医学院附属医院消化内科。
lichangping1965@sina.com
收稿日期: 2013-04-28 修回日期: 2013-05-29
接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-18

Role of NF- κ B and Bcl-2 in hepatocyte apoptosis in rats with NAFLD

Hai-Yan Shi, Yu-Hong Li, Chang-Ping Li, Min Kang, Xiao-Lin Zhong

Hai-Yan Shi, Central Hospital of Bazhong City, Bazhong 636000, Sichuan Province, China
Yu-Hong Li, West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
Chang-Ping Li, Min Kang, Xiao-Lin Zhong, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Supported by: the Foundation of Luzhou Municipal Science and Technology Bureau, No. 2011-I-S39(2/6)
Correspondence to: Chang-Ping Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. lichangping1965@sina.com
Received: 2013-04-28 Revised: 2013-05-29
Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-18

Abstract

AIM: To examine the expression of nuclear factor κ B (NF- κ B) and Bcl-2 in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats and to investigate the role of the mitochondrial injury pathway in hepatocyte apoptosis and the pathogenesis of NAFLD.

METHODS: Thirty-six rats were randomly and equally divided into two groups: a control group and an experimental group. The rats were killed at weeks 6, 10, and 14, and histopathological features of the liver were observed by microscopy. Plasma levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α)

were measured by radioimmunoassay, hepatocyte apoptosis was assessed by TUNNEL assay, and expression of Bcl-2 and NF- κ B proteins in hepatocytes was measured by immunohistochemistry.

RESULTS: Histopathological staining showed the liver structure was normal in the control group. However, lobular steatosis was observed in the model group. Portal and periportal inflammation and lobular inflammation were noted at week 10, and liver fibrosis was visible at week 14. Compared to the control group, apoptosis was increased in the model group, and this process was time-dependent. A time-dependent increase in the expression of Bcl-2 and NF- κ B in liver tissue and serum levels of TNF- α was also found in the model group compared to the control group.

CONCLUSION: Apoptosis is a critical step for the development of NAFLD, and NF- κ B and Bcl-2 play an important role in hepatocyte apoptosis in NAFLD.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Hepatocyte apoptosis; Nuclear factor κ B; Bcl-2; Tumor necrosis factor- α

Shi HY, Li YH, Li CP, Kang M, Zhong XL. Role of NF- κ B and Bcl-2 in hepatocyte apoptosis in rats with NAFLD. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 1955-1960
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1955.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1955>

摘要

目的: 通过核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)、Bcl-2在大鼠非酒精性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)中的表达, 研究线粒体损伤途径在肝细胞凋亡中的作用及NAFLD的发病机制。

方法: 将36只SD大鼠随机分为正常组18只, 模型组18只, 分别于6、10、14 wk处死各组大鼠, 6只在光镜下观察肝组织病理学形态; 血浆肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,

■背景资料

非酒精性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是以肝实质细胞脂肪变性和脂肪储积为特征的临床综合征, 病理学改变与酒精性肝病(alcoholic fatty liver disease, ALD)相似, 但无过量饮酒史。其病理过程包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎和脂肪性肝纤维化, 最后导致肝硬化、肝衰竭, 并可能引起肝癌、移植肝复发等问题。近年来, 随着社会发展, NAFLD发病率逐年增加, 成为一种危害人类健康的常见慢性肝脏疾病, 其发病机制尚未阐明。

■同行评议者

朱传武, 主任医师, 苏州市第五人民医院传染科

■研究前沿

随着对NAFLD的研究的深入,肝细胞凋亡在NAFLD发病中的作用也逐渐被重视。多个研究发现NAFLD存在肝细胞凋亡,并随病情进展加重,但其具体机制尚不清楚。

TNF- α)采用放免法测定;TUNNEL法测肝细胞凋亡百分数;免疫组织化学检测Bcl-2、NF- κ B蛋白在肝细胞中的表达情况。

结果:肝组织病理结果提示正常组肝组织结构正常,模型组第6、10、14周大鼠肝小叶脂肪变性,门管区及周围及腺泡第10、14周大鼠可见炎性细胞浸润,第14周大鼠出现胶原纤维生成。细胞凋亡百分数结果提示正常组在各时间段有散在凋亡阳性表现,模型组凋亡细胞表达明显高于正常组,且随时间的延长表达逐渐增多。免疫组织化学结果显示造模组随时间的延长Bcl-2表达逐步增加,且脂肪变明显的区域阳性染色细胞较相对正常肝细胞染色深。NF- κ B定位于细胞质和/或细胞核,模型组第6、10、14周大鼠肝细胞内可见NF- κ B明显活化,而且随造模时间延长,其表达随之增多。各组大鼠血浆TNF- α 测定模型组各组大鼠血浆TNF- α 表达随着造模时间的延长逐渐增高,且均高于同时间段正常组表达。

结论:细胞凋亡是NAFLD病情进展的重要阶段,NF- κ B、Bcl-2在NAFLD肝细胞凋亡中起到重要作用。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病;肝细胞凋亡;核因子 κ B; Bcl-2; 肿瘤坏死因子- α

核心提示: Bcl-2及其家族成员是调节肝细胞凋亡的核心机制之一,而核因子 κ B对Bcl-2家族蛋白的调节起着重要作用,可以利用促凋亡蛋白的抑制剂或者抑制凋亡蛋白的保护剂作为抗肝细胞凋亡的药物,阻止肝细胞凋亡的过程,延缓疾病进展,以期对非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease)的治疗有新的方法。

石海燕,李珏宏,李昌平,康敏,钟晓琳. NF- κ B、Bcl-2在大鼠非酒精性肝病肝细胞凋亡中的作用. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1955-1960 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1955.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i20.1955>

0 引言

随着社会发展,非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率逐年增加,成为一种危害人类健康的常见慢性肝脏疾病。全球流行病学调查表明,成人的NAFLD发病率为20%-33%,肥胖或2型糖尿病患者中NAFLD发病率达到75%,最新的研究发现该病呈低龄化趋势。为此,NAFLD在西方国家和世

界其他地区越来越受到重视^[1-3]。随着对NAFLD的研究的深入,肝细胞凋亡在NAFLD发病中的作用也逐渐被重视^[4]。肝细胞凋亡有多种途径,其中,线粒体损伤途径是NAFLD中肝细胞发生凋亡的中心环节,是诱导肝细胞凋亡的参与者^[5]。本实验通过观察NAFLD大鼠中核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)、Bcl-2,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达及肝细胞凋亡百分数等,进一步研究线粒体损伤途径在NAFLD肝细胞凋亡中的作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 TUNNEL试剂盒, TNF- α 放免试剂盒购自上海沪宇生物科技有限公司;兔抗大鼠NF- κ B多克隆抗体、兔抗大鼠Bcl-2多克隆抗体、二抗羊抗兔IgG、SP免疫组织化学染色试剂盒、DAB显色试剂盒购自上海博谷生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 分组及造模:将健康成年SPF级 δ SD大鼠36只,体质量 150 ± 30 g,随机分为正常组18只(普通饮食喂养),模型组18只(高脂饮食喂养:胆固醇2.0%,胆酸钠0.5%,丙硫氧嘧啶0.2%,蔗糖5.0%,猪油10.0%,基础饲料82.3%由泸州医学院实验动物中心新鲜配制)自由进水,于第6、10、14周处死各组大鼠6只,分离出的血清和取出的肝脏组织放置-80℃冰箱保存。

1.2.2 检测指标:肝脏病理学检查:将取出的肝组织用10%多聚甲醛固定1 d,石蜡包埋并切片,行HE染色,在光镜下观察肝组织病理学形态;血浆TNF- α 采用放免法测定;TUNNEL法测肝细胞凋亡百分数,肝脏组织切片依次脱蜡、水化,再清除内源性过氧化物酶,以TUNEL反应液作用50 min,转化POD, DBA显色3 min;随即中性树脂封片。阴性对照标本上不加酶溶液,仅加标记液。结果分析:对5个高倍视野下进行阳性细胞定量分析。棕黄色或棕褐色颗粒为阳性表达,计算方法:凋亡细胞数/总细胞数 $\times 100\%$;免疫组织化学检测Bcl-2、NF- κ B蛋白在肝细胞中的表达情况,结果评定: NF- κ B主要在细胞膜或细胞浆出现棕褐色染色。Bcl-2主要在胞浆内着色,偶见核膜着色。每张切片取5个高倍镜视野(每个视野 >500 个细胞),分别计算阳性率,阳性率=阳性细胞数/总细胞数 $\times 100\%$ 。

统计学处理 使用SPSS17.0软件进行统计学分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,不同时间段正常组与模型组比

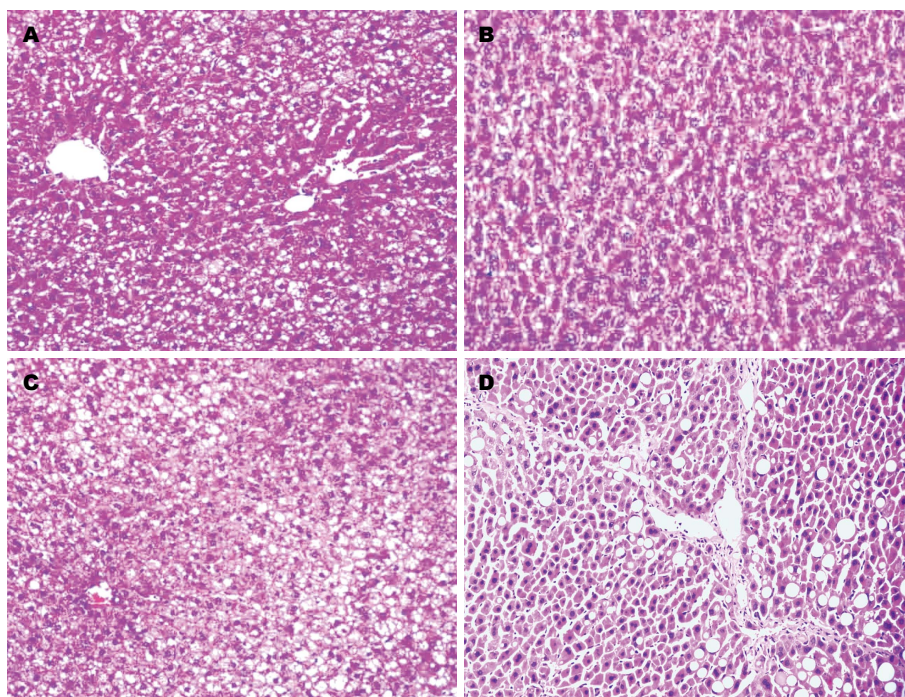


图 1 肝组织病理学结果(HE \times 100). A: 正常组; B: 第6周末模型组; C: 第10周末模型组; D: 第14周末模型组.

■相关报道

Feldstein通过对非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)患者肝组织活检标本应用TUNEL法检测肝细胞凋亡比单纯脂肪肝组或正常对照组显著增加,并随NASH炎症与纤维化严重程度增加而增加,而Nitchell等也发现在酒精性肝炎和非酒精性肝病以及相关的肝纤维化中,均有明显的肝细胞凋亡现象发生. Nan等在小鼠NASH实验模型中也证实此观点. 细胞核因子NF- κ B是一种具有多向性调节作用的蛋白质因子,有研究表明NF- κ B及其调控产物的过度表达在肝脏慢性炎症、肝纤维化的发生及发展中起重要作用. 已经有实验证明Bcl-2其作为NF- κ B的下游因子,可以通过该条途径起抗细胞凋亡作用.

较采用两样本均数比较的 t 检验,不同时间点模型组与模型组,正常组与正常组间比较采用方差分析,并进行方差齐性检验,方差齐者采用单因素方差分析.

2 结果

2.1 肝组织病理结果 各时间段(第6、10和14周)

正常组HE染色后的肝组织切片,肝小叶结构保持完整,模型组第6周大鼠肝小叶内33%以上的肝细胞可见脂肪变性,门管区及腺泡内未见明显炎性细胞浸润,无明显胶原纤维生成,无纤维化,属于脂肪肝变化肝细胞脂肪变阶段. 模型组第10周大鼠肝脏脂肪变肝细胞占总数的50%以上,部分在66%以上,腺泡3带明显气球样变,腺泡内见点状肝细胞坏死,门管区出现炎性细胞,属于非酒精性肝炎阶段. 造模组第14周可见程度不等的小叶内炎症、汇管区炎症,腺泡3带广泛气球样变,还有汇管区变性点状、灶状坏死,甚至部分坏死融合成片,门管区及门管区周围炎症明显,4/6只大鼠出现肝细胞窦周纤维化(图1).

2.2 肝细胞凋亡百分数结果 正常组在各时间段有散在凋亡阳性表达,模型组凋亡细胞表达明显高于正常组($P<0.01$),且随时间的延长表达逐渐增多($P<0.05$)(表1, 图2).

2.3 各组大鼠肝组织免疫组织化学测Bcl-2、NF- κ B蛋白的结果 Bcl-2主要在胞浆内着色,偶见核膜着色,正常组大鼠Bcl-2的表达均为部分肝细胞散在弱阳性表达;模型组第6周为肝细胞散在

阳性表达较对照组有所增强,造模组随时间的延长Bcl-2表达逐步增加,且脂肪变明显的区域阳性染色细胞较相对正常肝细胞染色深. NF- κ B细胞染色呈黄色或棕黄色为阳性,定位于细胞质和/或细胞核,模型组第6、10、14周大鼠肝细胞内可见NF- κ B明显活化,而且随造模时间延长,其表达随之增多(表2).

2.4 各组大鼠血浆TNF- α 测定 模型组各组大鼠血浆TNF- α 表达随造模时间的延长逐步增高,均高于同时段正常组TNF- α 表达($P<0.05$, 表3).

3 讨论

NAFLD是一类与代谢相关的肝脏疾病谱,其发病与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、肥胖、高甘油三酯血症和遗传易感性有密切关系^[6]其病理学改变与酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)相似,但无过量饮酒史^[7]. 病程包括单纯性脂肪肝及由演变而来的非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)和非酒精性脂肪性肝纤维化,最后可能导致肝硬化和肝癌、肝衰竭、移植肝复发等问题. 多个研究发现NAFLD存在肝细胞凋亡,并随病情进展加重. Feldstein等^[8]通过对NASH患者肝组织活检标本应用TUNEL法检测肝细胞凋亡比单纯脂肪肝组或正常对照组显著增加,并随NASH炎症与纤维化严重程度增加而增加,而Shimizu等^[9]也发现在酒精性肝炎和非酒精性肝病以及相关的肝纤维化中,均有明显的肝细胞凋亡现象发生.

■创新盘点

本实验通过改良高脂饮食建立非酒精性脂肪性肝病大鼠模型,并随着其病变进展在不同时间点观察肝细胞凋亡、炎症、纤维化以及相关的蛋白BCL-2、NF- κ B的表达情况,从而探讨以上两种相关蛋白在非酒精性肝病中的作用及其机制。

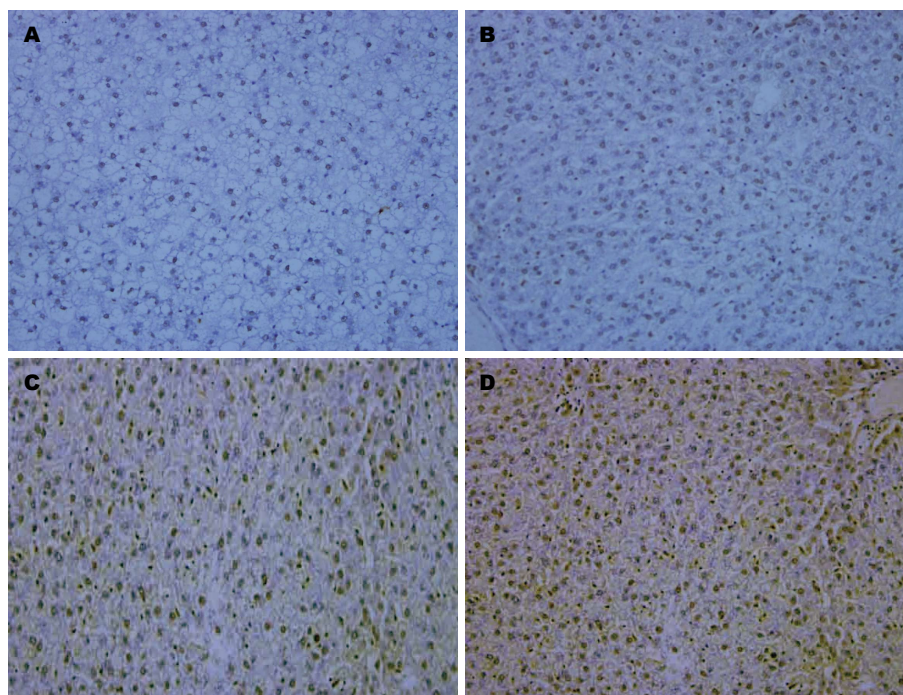


图2 肝细胞凋亡百分数结果(TUR \times 100). A: 正常组; B: 第6周末模型组; C: 第10周末模型组; D: 第14周末模型组。

表1 肝细胞凋亡指数 (mean \pm SD, %)

分组	第6周	第10周	第14周
正常组	1.11 \pm 0.15	1.26 \pm 0.11	1.15 \pm 0.20
模型组	11.15 \pm 0.82 ^{bce}	16.19 \pm 1.23 ^{be}	19.23 \pm 2.31 ^b

^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 模型组第10周; ^e $P < 0.05$ vs 模型组第14周。

表2 Bcl-2、NF- κ B蛋白在各组大鼠肝组织中的表达 (mean \pm SD, %)

分组	Bcl-2			NF- κ B		
	第6周	第10周	第14周	第6周	第10周	第14周
正常组	6.72 \pm 0.76	6.13 \pm 0.97	6.65 \pm 1.33	4.48 \pm 0.34	4.48 \pm 0.34	4.78 \pm 0.74
模型组	24.41 \pm 0.37 ^{bce}	43.18 \pm 1.58 ^{be}	74.34 \pm 0.75 ^b	29.61 \pm 3.21 ^{bce}	44.61 \pm 2.81 ^{be}	67.04 \pm 3.22 ^b

^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 模型组第10周; ^e $P < 0.05$ vs 模型组第14周。NF- κ B: 核因子 κ B。

Nan等^[10]在小鼠NASH实验模型中也证实此观点。本研究通过动态建立非酒精性肝病模型并测定不同时间点肝细胞凋亡百分数再次说明细胞凋亡在该病中占重要地位。

NAFLD肝细胞凋亡有3种途径: 由Fas、Fas-L介导的死亡受体途径、线粒体损伤途径和内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)途径。其中ERS为高同型半胱氨酸血症和氧化应激等因素所诱导的机体的一种保护机制^[11], 而线粒体损伤途径是NAFLD中肝细胞发生凋亡的中心环节, 是诱导肝细胞凋亡的执行人, 因为所有的信号物质均直接或间接地以线粒体为靶目标,

另两种途径均需要经过线粒体途径进一步放大。线粒体途径主要由NF- κ B介导的Bcl-2家族蛋白调控, 包括抑制凋亡的Bcl-2家族蛋白(如Bcl-2和Bcl-xL)和促进凋亡的Bcl-2家族蛋白(如Bid、Bax和Bak)。现阶段研究认为NF- κ B、Bcl-2信号途径在肝细胞凋亡中发挥着主导作用^[12]。

NF- κ B是一种能与免疫球蛋白 κ 链基因启动子序列特异性结合的核蛋白因子, 1986年在B淋巴细胞核提取物中首次发现, 属于NF- κ B/Rel家族一员。该家族包含2类共5种蛋白: NF- κ B1(p50)、NF- κ B2(p52); RelA(p65)、RelB、c-Rel, 他们可以两两之间形成同源或异源二聚

表 3 血浆TNF- α 测定结果 (μ g/L)

分组	TNF- α (μ g/L)		
	第6周	第10周	第14周
正常组	0.72 \pm 0.76	0.63 \pm 0.97	0.65 \pm 1.33
模型组	4.41 \pm 0.37 ^{bce}	18.32 \pm 1.58 ^{be}	21.34 \pm 0.75 ^b

^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 模型组第10周; ^e $P < 0.05$ vs 模型组第14周. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α .

体, NF- κ B多以p50和p65的异源二聚体形式存在, 由于p50、p65的前体包含有NF- κ B的抑制因子I κ B, 故在细胞静息状态下此异源二聚体尚与I κ B结合, 以保证NF- κ B处于失活状态. Rel家族蛋白同都有一个由300个氨基酸组成的氨基末端, 称为Rel同源区, 此区域即为Rel蛋白与DNA、其他细胞因子结合或形成二聚体的功能区, 该区域可以识别不同的 κ B序列而产生不同的细胞特性, 故NF- κ B活化后因刺激源的不同而结合不同的 κ B序列而产生多种生物学效应^[13].

本研究结果说明, 在模型组中, 随着造模时间的延长, 肝组织病理检查证明肝脏的脂肪变、炎症、纤维化的出现, 肝细胞凋亡的增多, NF- κ B、TNF- α 表达逐渐增加, 其机制可能因为NF- κ B二聚体的组成不同, 以及调控不同靶基因时DNA序列各异, NF- κ B对肝细胞凋亡调节具有抑制和诱导的双向作用, 其抑制凋亡作用主要通过包含Bcl-2家族蛋白在内的一系列与凋亡蛋白酶相作用的抗凋亡蛋白蛋白来实现. 如TNFR-associated factor: TRAF1、TRAF-2、JNK等^[14], 其中Bcl-2家族包括抗细胞凋亡的Bcl-2、Bcl-X1、BHRF1和促细胞凋亡的Bax、Bcl-Xs、Bad、Bak及参与细胞存活调节的Al、Mcl-1等. 有研究发现, Bcl-2、Bcl-X1基因上有 κ B结合位点, 而Bax、Bad则无该位点. NF- κ B激活可引起Bcl-2家族中抗细胞凋亡的基因表达增加, 进而发挥降低线粒体膜的通透性、抑制线粒体去极化及细胞色素C释放的抗凋亡作用^[15-17]. 活化的NF- κ B又能促进抗凋亡基因如FLICE抑制蛋白和X连锁凋亡抑制蛋白的转录, 这些抗凋亡蛋白可从不同水平干扰TNF引起的半胱天冬酶活化从而抑制肝细胞凋亡. 其次, NF- κ B活化后主要作用于TNF- α , 血清中TNF- α 与其受体TNF-R1结合, 刺激Bcl-2家族的另一促凋亡因子bid, bid介导bax改变自身构象, 并向线粒体移动, 插入线粒体内启动凋亡机制, 而ROS

增多亦能放大这一信号途径, 另外TNF- α 还可以通过死亡受体通路激活一系列caspase分子引起肝细胞凋亡^[18]并产生大量炎性介质, 激活bax等线粒体上的促凋亡蛋白, 导致肝细胞凋亡.

肝细胞凋亡是非酒精性肝病发病的中心环节已经得到肯定. 但是由于肝细胞凋亡是一把双刃剑, 有必要对其具体的调控环节, 特别是各种调控之间的关系进行深层次的研究, Bcl-2及其家族成员是调节肝细胞凋亡的核心机制之一, 而NF- κ B对Bcl-2家族蛋白的调节起着重要作用, 并通过改变抑制凋亡蛋白和促进凋亡蛋白的比值起双向调节作用, 可以利用促凋亡蛋白的抑制剂或者抑制凋亡蛋白的保护剂作为抗肝细胞凋亡的药物, 阻止肝细胞凋亡的过程, 延缓肝细胞的损伤, 炎症及纤维化的发生, 以期待对NAFLD的治疗有新的方法.

4 参考文献

- Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 883-889 [PMID: 17402991 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03246.x]
- Delgado JS. Evolving trends in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 75-82 [PMID: 18249301 DOI: 10.1016/j.ejim.2007.02.034]
- Fan JG, Saibara T, Chitturi S, Kim BI, Sung JJ, Chutaputti A. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 794-800 [PMID: 17498218 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04952.x]
- Nishitani Y, Okazaki S, Imabayashi K, Katada R, Umetani K, Yajima H, Matsumoto H. Saturated and monounsaturated fatty acids increase interleukin-10 production in rat hepatocytes. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* 2007; 42: 32-35 [PMID: 17447468]
- Chen DF, Wang CH. [The relationship between the opening of mitochondrial permeability transition pores of cultured hepatocytes with their apoptoses in a non-alcoholic fatty liver disease model]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2007; 15: 837-839 [PMID: 18073067]
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-1192 [PMID: 11266382 DOI: 10.1053/gast.2001.23256]
- 中华医学会. 非脂肪性肝酒精性病诊疗指南. *中华肝脏杂志* 2010; 18: 163-170
- Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Taniai M, Burgart LJ, Lindor KD, Gores GJ. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 437-443 [PMID: 12891546 DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00907-7]
- Shimizu I, Kohno N, Tamaki K, Shono M, Huang HW, He JH, Yao DF. Female hepatology: favorable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13:

■应用要点

通过NF- κ B、Bcl-2在大鼠NAFLD中的表达, 研究线粒体损伤途径在肝细胞凋亡中的作用及NAFLD的发病机制, 进一步揭示了细胞凋亡在该病中占有重要地位, 而NF- κ B可能是发病的中心环节.

■同行评价

本文研究了大鼠NAFLD模型的相关凋亡因子,对揭示肝细胞凋亡与NAFLD发病机制具有一定的参考意义。

- 4295-4305 [PMID: 17708600]
- 10 Nan YM, Wu WJ, Yao XX, Wang L. [The role of apoptosis and the related genes in non-alcoholic steatohepatitis]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2007; 15: 41-46 [PMID: 17244458]
- 11 吴涛, 季光, 郑培永, 柳涛. 内质网应激与肝细胞凋亡. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2507-2515
- 12 Moniaux N, Song H, Darnaud M, Garbin K, Gigou M, Mitchell C, Samuel D, Jamot L, Amouyal P, Amouyal G, Bréchet C, Faivre J. Human hepatocarcinoma-intestine-pancreas/pancreatitis-associated protein cures fas-induced acute liver failure in mice by attenuating free-radical damage in injured livers. *Hepatology* 2011; 53: 618-627 [PMID: 21274882 DOI: 10.1002/hep.24087]
- 13 Elsharkawy AM, Mann DA. Nuclear factor-kappaB and the hepatic inflammation-fibrosis-cancer axis. *Hepatology* 2007; 46: 590-597 [PMID: 17661407 DOI: 10.1002/hep.21802]
- 14 Kucharczak J, Simmons MJ, Fan Y, Gélina C. To be, or not to be: NF-kappaB is the answer--role of Rel/NF-kappaB in the regulation of apoptosis. *Oncogene* 2003; 22: 8961-8982 [PMID: 14663476 DOI: 10.1038/sj.onc.1207230]
- 15 Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998; 281: 1322-1326 [PMID: 9735050 DOI: 10.1126/science.281.5381.1322]
- 16 Luo X, Budihardjo I, Zou H, Slaughter C, Wang X. Bid, a Bcl2 interacting protein, mediates cytochrome c release from mitochondria in response to activation of cell surface death receptors. *Cell* 1998; 94: 481-490 [PMID: 9727491 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81589-5]
- 17 Li H, Zhu H, Xu CJ, Yuan J. Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis. *Cell* 1998; 94: 491-501 [PMID: 9727492 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81590-1]
- 18 Baranova A, Schlauch K, Gowder S, Collantes R, Chandhoke V, Younossi ZM. Microarray technology in the study of obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25: 1091-1096 [PMID: 16343057 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01183.x]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

角质细胞生长因子对胰腺癌细胞生物学行为的影响

金益峰, 周建平, 盛伟伟, 张丹华, 董明

金益峰, 周建平, 盛伟伟, 张丹华, 董明, 中国医科大学附属第一医院普通外科 辽宁省沈阳市 110001

金益峰, 硕士, 主要从事腹部外科学的研究。

辽宁省自然科学基金资助项目, No. 20092131

作者贡献分布: 金益峰与周建平对此文所作贡献均等; 此课题由金益峰、周建平及张丹华设计; 董明与盛伟伟提供修改意见; 相关文献资料的收集由金益峰与张丹华完成; 相关实验操作及数据分析由金益峰与盛伟伟完成; 本文写作由金益峰与周建平完成。

通讯作者: 周建平, 教授, 主任医师, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京街155号, 中国医科大学附属第一医院胃肠外科。

zjphama@163.com

收稿日期: 2013-04-17 修回日期: 2013-05-26

接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-18

Role of KGF in regulating biological behavior of pancreatic cancer cells

Yi-Feng Jin, Jian-Ping Zhou, Wei-Wei Sheng, Dan-Hua Zhang, Ming Dong

Yi-Feng Jin, Jian-Ping Zhou, Wei-Wei Sheng, Dan-Hua Zhang, Ming Dong, Department of General Surgery, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Jian-Ping Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of China Medical University, 155 Nanjing Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. zjphama@163.com

Received: 2013-04-17 Revised: 2013-05-26

Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-18

Abstract

AIM: To examine the role of keratinocyte growth factor (KGF) in regulating the biological behavior of pancreatic cancer cells.

METHODS: Immunoblotting (IB) and polymerase chain reaction (PCR) were used to detect the protein and mRNA levels of KGF and its receptor in six pancreatic cancer cell lines (CaPan-2, BxPc-3, MIAPaca-2, ASPc-1, SW-1990, and PANC-2). MTT, migration and invasion assays were used to detect the role of KGF in regulating cell proliferation, migration and invasion in pancreatic cancer cell line BxPC-3.

RESULTS: The protein level of KGF was lower in BxPC-3 cells than in other five pancreatic cancer cell lines, while the mRNA level of KGFR

was higher in BxPC-3 cells than in other five cell lines. KGF could significantly promote BxPc-3 cell proliferation, migration and invasion (all $P < 0.01$).

CONCLUSION: KGF can promote cell proliferation, migration and invasion in some pancreatic cancer cell lines.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Neoplasms; Pancreatic cancer; Keratinocyte growth factor

Jin YF, Zhou JP, Sheng WW, Zhang DH, Dong M. Role of KGF in regulating biological behavior of pancreatic cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 1961-1965
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1961.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1961>

摘要

目的: 探讨角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)对胰腺癌细胞生物学功能的影响。

方法: 运用免疫印迹和聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测6株胰腺癌细胞系(CaPan-2、BxPc-3、MIAPaca-2、ASPC-1、SW-1990、PANC-2)中KGF蛋白的表达和角质细胞生长因子受体(keratinocyte growth factor-receptor, KGFR) mRNA的表达水平。并运用MTT、细胞迁移及侵袭实验检测KGF对胰腺癌细胞株(BxPC-3)增殖、迁移及侵袭的影响。

结果: 免疫印迹和PCR显示, KGF在BxPC-3中的表达水平明显低于其他5株细胞系, 而其受体mRNA在BxPC-3细胞中的表达水平明显高于其余5株细胞系。KGF能够明显促进BxPC-3细胞的增殖($P < 0.01$)。并且能够明显增加BxPC-3细胞的迁移及侵袭能力($P < 0.01$)。

结论: 在部分胰腺癌细胞系中, KGF能够促进细胞的增殖, 并能够增加其迁移及侵袭能力。

© 2013年版权归Baishideng所有。

■背景资料

胰腺导管腺癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤, 近年来其发病率有增高的趋势。而其手术切除率低, 术后复发率高, 对放疗不敏感, 预后差。至今没有有效的治疗手段及预后评价标准。近年来, 随着肿瘤微环境与肿瘤发生发展关系的相关研究不断深入, 角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)在肿瘤中的作用也逐步受到重视。

■同行评议者

郭俊明, 教授, 宁波大学医学院生物化学与分子生物学研究所; 汪思应, 教授, 安徽医科大学

■ 研发前沿

KGF可以刺激不同类型肿瘤细胞的迁移和侵袭,肿瘤间质分泌的KGF可能与肿瘤的恶性程度有关,是肿瘤转移进展的重要分子。KGF mRNA及其受体在人乳腺癌细胞、胰腺癌、胃腺癌细胞以及前列腺癌细胞系中均有发现,而在良性前列腺增生、食管、胰腺和大肠癌组织中也有表达。KGF产生作用的确切机制仍然尚不十分明确。

■ 相关报道

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma)是一种常见的恶性肿瘤,其5年生存率低于5%。不良预后与该病自身生物学行为特点有关,以及早期诊断困难、手术切除率低、术后复发率高有关,并且对化疗和放疗都不敏感。KGF是肿瘤转移进展的重要分子,而且KGF及其受体在多种上皮组织来源的肿瘤细胞系中均有发现。

关键词: 肿瘤; 胰腺癌; 角质细胞生长因子

核心提示: 角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)及其受体在不同胰腺癌细胞系中表达程度不一。KGF能够促进胰腺癌细胞的增殖,并能够增加其迁移及侵袭能力。为胰腺癌患者评价预后及应用于抗肿瘤靶向治疗提供新的思路。

金益峰, 周建平, 盛伟伟, 张丹华, 董明. 角质细胞生长因子对胰腺癌细胞生物学行为的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1961-1965 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1961.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1961>

0 引言

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是一种常见的恶性肿瘤,其发病率有明显增高的趋势。40岁以上好发,男性多于女性。尽管近十年来对PDAC患者的干预及治疗有了巨大改善,但是90%的患者仍在诊断后一年内死亡,其5年生存率仅为1%-3%。胰腺癌常见淋巴转移和癌浸润,还可以发生癌肿远端的胰管内转移和腹腔种植转移,血行转移等。其不良预后与该病早期诊断困难以及早期即出现的浸润和转移,手术切除率低,术后复发率高有关,而且PDAC对于化疗和放疗都不敏感^[1]。

近年来,随着肿瘤微环境与肿瘤发生发展关系的相关研究不断深入,角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)在肿瘤中的作用也逐步受到重视。KGF可以刺激不同类型上皮来源的肿瘤细胞的迁移和侵袭,表明了其与肿瘤发生的密切关系。肿瘤间质分泌的KGF可能与肿瘤的恶性程度有关,是肿瘤转移进展的重要分子^[2]。KGF mRNA及其受体在人乳腺癌细胞、胰腺癌、胃腺癌细胞以及前列腺癌细胞系中均有发现^[3-5]。而在胰腺癌研究中报道较少^[6-9]。本研究旨在探讨KGF对胰腺癌细胞生物学功能的影响及可能机制。

1 材料和方法

1.1 材料 胰腺癌细胞系AsPC-1、BxPC-3、SW-1990及PANC-2购自中科院上海细胞库; Capan-2细胞购自美国ATCC公司; Miapaca-2来自我校细胞生物实验室馈赠; 细胞以10%胎牛血清1640培养液进行培养(HyClone, 美国); KGF羊抗人多克隆抗体购自美国Santa Cruz公司sc-1366); KGF购自美国R&D公司; MTT及DMSO购自美国Sigma公司; Transwell小室和基质胶均购自美

国BD公司; 蛋白裂解液、蛋白酶抑制剂、上样缓冲液、BCA定量及ECL发光试剂盒均购自上海碧云天生物公司; RNA分离试剂盒TRIzol、逆转录试剂盒(DRR037S)、PCR反应试剂盒等购自日本Takara公司。

1.2 方法

1.2.1 Western blot印迹: 提取胰腺癌细胞系蛋白,经BCA定量试剂盒测定蛋白浓度,样品均定量为5 μg/μL,每泳道上样50 μg,经12%十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,电转移至PVDF膜。5%脱脂奶粉封闭2 h,加入KGF(1:100)4 °C孵育过夜,羊二抗(1:4000)室温孵育1.5 h。ECL发光并以凝胶显像仪(MF-chemibis 3.2 DNR, 以色列)显像。

1.2.2 PCR: 采用RNA分离试剂盒TRIzol提取并纯化组织总RNA。所有RNA样本浓度均稀释至1 μg/μL,根据Takara逆转录和扩增试剂盒说明书进行逆转录和扩增。角质细胞生长因子受体(keratinocyte growth factor-receptor, KGFR)的PCR参数为: 95 °C预变性5 min,进入PCR循环: 95 °C 30 s, 56 °C 30 s, 72 °C 1 min, 30个循环,最后72 °C延伸5 min。2%琼脂糖凝胶电泳,通过凝胶显像仪(SYNGENE G: BOX, 英国)成像。以GAPDH作为内参照,与目的产物进行比较,对PCR产物相对定量。KGFR和GAPDH引物均由Takara公司设计,上海生工合成。KGFR上游引物5'-CTCAAGCACTCGGGGATAAA-3'; 下游引物5'-CTGTGTTTGGCAGGACAGTGA-3'; GAPDH上游引物5'-CCACCCATGGCAAATTCCTCATG-GCA-3'; 下游引物5'-TCTAGACGGCAGGT-CAGGTCCACC-3'。

1.2.3 MTT实验: 胰腺癌细胞株(BxPC-3)以6-8 × 10⁴/mL细胞数,100 μL体系均匀加入96孔板中培养6-8 h。待贴壁后加入不同浓度的KGF(浓度梯度见结果部分)。48 h后每孔加入10%MTT液(5 mg/mL)置37 °C孵育4 h。弃去上清后加入100 μL DMSO,摇床震荡20 min。用酶标定量仪在试验波长570 nm,参考波长为450 nm下测定吸光度(A)值。细胞存活率 = (实验组A-调零孔A值)/(对照组A-调零孔A值) × 100%。

1.2.4 细胞迁移及侵袭实验: 取对数生长期的胰腺癌细胞株加入24孔板中,6-8 h贴壁后换液加入终浓度为100 μmol/L KGF培养基,48 h后收集细胞,调整适宜细胞密度接种于铺有基质胶(未铺入基质胶即为迁移实验)的Transwell小室的上室(24孔板),其下室中加入含10%胎牛血清1640

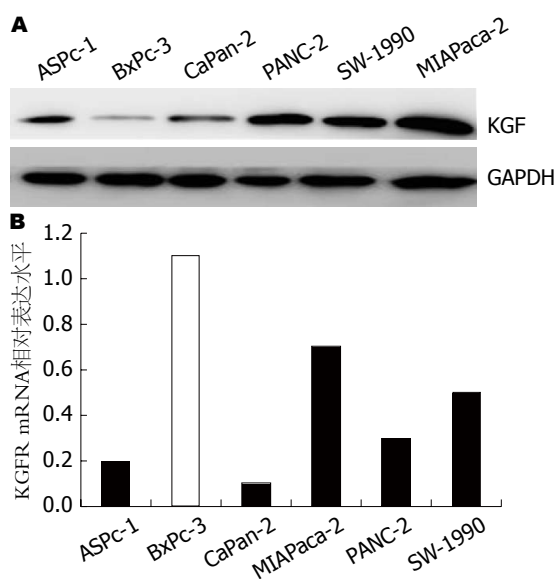


图1 KGF蛋白及KGF mRNA在6株胰腺癌细胞系中的表达情况。A: KGF在6株胰腺癌细胞系中的表达; B: KGF mRNA在6株胰腺癌细胞系中的表达情况。KGF: 角质细胞生长因子; KGF: 角质细胞生长因子受体。

培养液置37℃、5%CO₂湿化孵箱中培养24 h。棉签擦净Transwell膜上室面细胞, 4%多聚甲醛固定30 min, 结晶紫染色25 min, 200倍光镜下计数膜上下左右中5个不同视野的穿过膜的细胞数, 取均值, 以迁移过的细胞数目来表示肿瘤细胞的侵袭及迁移能力, 实验重复3次。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件, 细胞增殖、凋亡、侵袭力差异比较均采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KGF蛋白和KGF mRNA在6株胰腺癌细胞系中的表达水平 在6株胰腺癌细胞系中, KGF与KGF mRNA的表达水平存在差异, 并且KGF蛋白在BxPC-3细胞株中的表达水平明显低于CaPan-2、BxPc-3、MIAPaca-2、ASpc-1、SW-1990和PANC-2细胞株, 而其受体mRNA的表达水平明显高于其他5组细胞株(图1)。

2.2 细胞增殖检测 筛选BxPC-3细胞研究KGF的促增殖作用。与对照组相比(无血清培养基替代KGF), 实验组加入不同浓度梯度的KGF。结果发现KGF能够显著增加BxPC-3细胞的增殖($P<0.01$), 并且我们发现这种促增殖效果在KGF浓度为25 μmol/L时最为明显(图2)。

2.3 细胞迁移及侵袭检测 选用BxPC-3细胞进行实验, 观察发现于对照组相比, 100 μmol/L KGF处理细胞后能够显著增加BxPC-3胰腺癌细胞株的迁移能力, 同样100 μmol/L KGF处理细胞也能

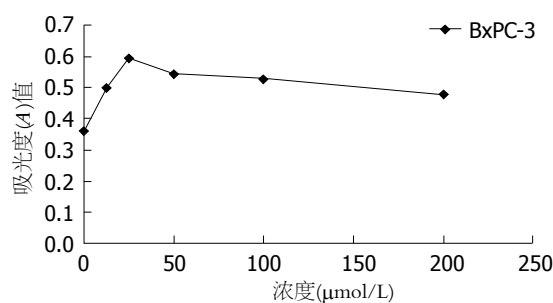


图2 MTT法检测不同浓度角质细胞生长因子对BxPC-3细胞增殖的影响。

增加肿瘤细胞的侵袭能力。两项实验分别进行细胞计数并行统计学分析后发现, 迁移实验和侵袭实验中的实验组与对照组的细胞计数差异均具有统计学意义($P<0.01$)(图3)。

3 讨论

KGF首次由Rubin等^[10]在1989年从人胚胎肺成纤维细胞的培养液中提纯得到, 是一种单链多肽, 分子量在26-28 kDa。他是成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)家族中的一员, 又被称作FGF-7, 并且与其他FGF家族成员具有30%-70%氨基酸序列同源性^[11]。KGF表达于多种组织来源的间质细胞中, 如肺、乳腺、前列腺、胰腺和胃肠道等^[12-15]。在与其受体特异性结合后可促进上皮细胞DNA的合成、增殖和迁移, 并且与创伤修复及胚胎发育有关^[16-20]。不仅作为一个促有丝分裂原, 在不同的细胞中还能诱导其分化, 这个作用依据不同肿瘤的组织学类型。如在动物试验中发现, KGF可诱导转基因小鼠乳腺上皮细胞的增生并最终发展成乳腺癌。在进行体外培养时, 发现KGF可促进雌激素受体阳性乳腺癌细胞及前列腺癌细胞的增殖、运动和侵袭能力^[17,21]。此外还有研究表明KGF或KGF与其受体的协同表达与胰腺癌的不良预后以及转移有关^[22]。

本研究中, 首先通过Western印迹及PCR发现, KGF蛋白和KGF mRNA的表达在6株胰腺癌细胞株存在差异。为了排除肿瘤细胞内源性KGF分泌对实验的影响, 我们借此实验在6株胰腺癌细胞系中筛选出KGF蛋白低表达且其受体KGF相对高表达的BxPC-3细胞株。通过MTT实验发现, 不同浓度的KGF均可增加胰腺癌细胞(BxPC-3)的增殖能力, 而这种促增殖效果并不随着浓度增加一直升高, 而是达到一定浓度后, 增殖效果达到峰值, 随后反而下降。但是, 方差分析发现KGF处理组与对照组相比, 细胞数的

■创新盘点

本文运用Western blot和PCR法检测6株胰腺癌细胞系中KGF蛋白的表达和其受体mRNA的表达水平, 并运用MTT、细胞迁移及侵袭实验检测KGF对胰腺癌细胞株(BxPC-3)增殖、迁移及侵袭的影响, 重点从细胞学水平探讨了KGF对胰腺癌细胞生物学功能的影响。

■应用要点

KGF能够促进肿瘤细胞的增殖,并能够增加其迁移及侵袭能力。因此针对KGF及其受体的靶向抑制剂可能对胰腺癌的发生发展有重要抑制作用。提示其在作为抗肿瘤治疗的靶向位点上具有应用前景。但尚需更完善的体内及体外实验研究进一步明确KGF的作用原理及调控方式。

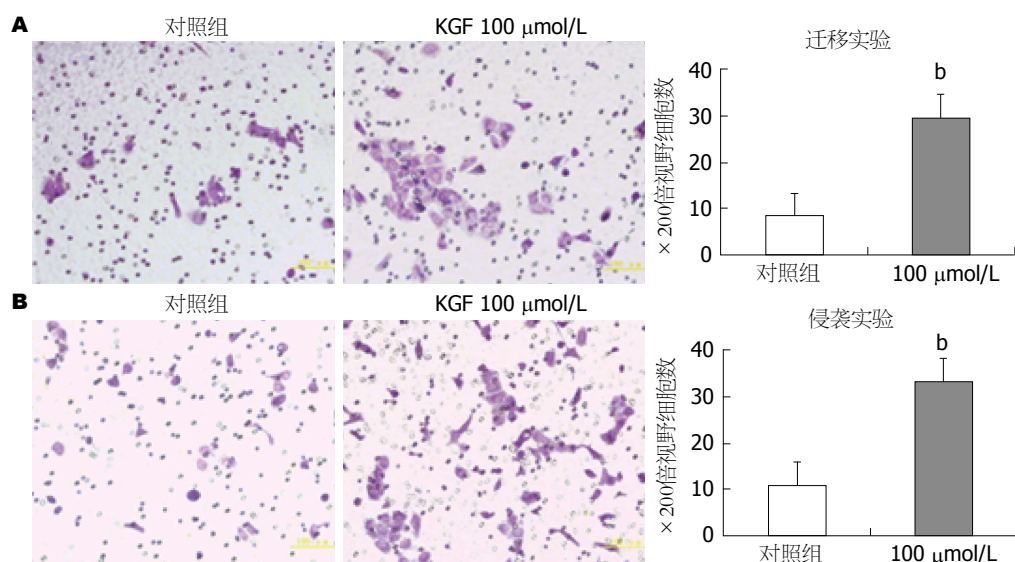


图3 KGF对BxPC-3细胞系迁移及侵袭能力的影响。A: BxPC-3细胞对照组和KGF处理组迁移能力差异; B: 对照组和KGF处理组侵袭力的差异。^b $P<0.01$ vs 对照组。KGF: 角质细胞生长因子。

差异具有统计学意义。通过Transwell实验发现, KGF可以显著促进BxPC-3细胞的迁移及侵袭能力。有趣的是, 在MTT实验中KGF促增殖效果在25 μmol/L时最为明显, 随着浓度的增高其促增殖效果反而下降, 而在进行Transwell实验中我们进一步发现, 其促进迁移及侵袭能力的效果在100 μmol/L时最为明显(迁移及侵袭能力与浓度的关系本研究中未予以体现)。国内外研究尚未见类似相关报道。

总之, KGF蛋白和KGFR mRNA的表达在胰腺癌细胞系中存在差异, 而对于KGF相对低表达, KGFR相对高表达的BxPC-3细胞株, KGF能够促进细胞增殖、迁移及侵袭。本实验没有在6株胰腺癌细胞系之间进行比较, 处理因素的浓度与肿瘤细胞生物学行为的关系曲线也以待进一步完善。目前研究发现, KGFR酪氨酸激酶抑制剂(一种高选择高效的KGFR抑制剂)可以抑制KGF介导的细胞运动并减少乳腺癌细胞中KGFR的表达^[23]。此外KGFR磷酸化抑制剂Ki23057已在胆道癌细胞中被证实可抑制其活性^[24]。因此我们认为, 针对KGF及其受体的靶向抑制剂可能对胰腺癌的发生发展有重要抑制作用, 但其具体机制以及是否能真正应用于抗肿瘤靶向治疗仍有待于更完善的体内及体外实验研究。

4 参考文献

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
- Nguyen TN, Zang XP, Pento JT. Keratinocyte

growth factor stimulates the migration and proliferation of breast cancer cells in a culture wounding model. *Pharmacol Res* 2002; 46: 179-183 [PMID: 12220958 DOI: 10.1016/S1043-6618(02)00085-3]

- Große R, Dickson C. Fibroblast growth factor signaling in tumorigenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 179-186 [PMID: 15863033 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2005.01.003]
- Yamayoshi T, Nagayasu T, Matsumoto K, Abo T, Hishikawa Y, Koji T. Expression of keratinocyte growth factor/fibroblast growth factor-7 and its receptor in human lung cancer: correlation with tumour proliferative activity and patient prognosis. *J Pathol* 2004; 204: 110-118 [PMID: 15307144 DOI: 10.1002/path.1617]
- Hishikawa Y, Tamaru N, Ejima K, Hayashi T, Koji T. Expression of keratinocyte growth factor and its receptor in human breast cancer: its inhibitory role in the induction of apoptosis possibly through the overexpression of Bcl-2. *Arch Histol Cytol* 2004; 67: 455-464 [PMID: 15781986 DOI: 10.1679/aohc.67.455]
- Ropiquet F, Huguenin S, Villette JM, Ronflé V, Le Brun G, Maitland NJ, Cussenot O, Fiet J, Berthon P. FGF7/KGF triggers cell transformation and invasion on immortalised human prostatic epithelial PNT1A cells. *Int J Cancer* 1999; 82: 237-243 [PMID: 10389758 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19990719)82:2<237::AID-IJC14>3.0.CO;2-Q]
- Cho K, Matsuda Y, Ueda J, Uchida E, Naito Z, Ishiwata T. Keratinocyte growth factor induces matrix metalloproteinase-9 expression and correlates with venous invasion in pancreatic cancer. *Int J Oncol* 2012; 40: 1040-1048 [PMID: 22159401 DOI: 10.3892/ijo.2011.1280]
- Ishikawa A, Kudo M, Nakazawa N, Onda M, Ishiwata T, Takeshita T, Naito Z. Expression of keratinocyte growth factor and its receptor in human endometrial cancer in cooperation with steroid hormones. *Int J Oncol* 2008; 32: 565-574 [PMID: 18292933]
- Narita K, Fujii T, Ishiwata T, Yamamoto T, Kawamoto Y, Kawahara K, Nakazawa N, Naito Z. Keratinocyte growth factor induces vascular endothelial

- growth factor-A expression in colorectal cancer cells. *Int J Oncol* 2009; 34: 355-360 [PMID: 19148469 DOI: 10.3892/ijo_00000158]
- 10 Rubin JS, Osada H, Finch PW, Taylor WG, Rudikoff S, Aaronson SA. Purification and characterization of a newly identified growth factor specific for epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 802-806 [PMID: 2915979]
 - 11 The fibroblast growth factor family. Nomenclature meeting report and recommendations. January 17, 1991. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 638: xiii-xxvi [PMID: 1785794 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb49011.x]
 - 12 Rubin JS, Bottaro DP, Chedid M, Miki T, Ron D, Cunha GR, Finch PW. Keratinocyte growth factor as a cytokine that mediates mesenchymal-epithelial interaction. *EXS* 1995; 74: 191-214 [PMID: 8527895 DOI: 10.1007/978-3-0348-9070-0_10]
 - 13 Lendvay TS, Sweet R, Han CH, Soygur T, Cheng JF, Plaire JC, Charleston JS, Charleston LB, Bagai S, Cochrane K, Rubio E, Bassuk JA. Compensatory paracrine mechanisms that define the urothelial response to injury in partial bladder outlet obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F1147-F1156 [PMID: 17609292 DOI: 10.1152/ajprenal.00006.2007]
 - 14 Pedchenko VK, Imagawa W. Pattern of expression of the KGF receptor and its ligands KGF and FGF-10 during postnatal mouse mammary gland development. *Mol Reprod Dev* 2000; 56: 441-447 [PMID: 10911393 DOI: 10.1002/1098-2795(200008)56:4<441::AID-MRD1>3.0.CO;2-C]
 - 15 Bates CM. Role of fibroblast growth factor receptor signaling in kidney development. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301: F245-F251 [PMID: 21613421 DOI: 10.1152/ajprenal.00186.2011]
 - 16 Mondrinos MJ, Koutzaki S, Lelkes PI, Finck CM. A tissue-engineered model of fetal distal lung tissue. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L639-L650 [PMID: 17526596 DOI: 10.1152/ajplung.00403.2006]
 - 17 Gomperts BN, Belperio JA, Fishbein MC, Keane MP, Burdick MD, Strieter RM. Keratinocyte growth factor improves repair in the injured tracheal epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37: 48-56 [PMID: 17332441 DOI: 10.1165/rcmb.2006-0384OC]
 - 18 Jenq RR, King CG, Volk C, Suh D, Smith OM, Rao UK, Yim NL, Holland AM, Lu SX, Zakrzewski JL, Goldberg GL, Diab A, Alpdogan O, Penack O, Na IK, Kappel LW, Wolchok JD, Houghton AN, Perales MA, van den Brink MR. Keratinocyte growth factor enhances DNA plasmid tumor vaccine responses after murine allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2009; 113: 1574-1580 [PMID: 19011222 DOI: 10.1182/blood-2008-05-155697]
 - 19 Werner S, Peters KG, Longaker MT, Fuller-Pace F, Banda MJ, Williams LT. Large induction of keratinocyte growth factor expression in the dermis during wound healing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 6896-6900 [PMID: 1379725]
 - 20 Braun S, Krampert M, Bodó E, Kümin A, Born-Berclaz C, Paus R, Werner S. Keratinocyte growth factor protects epidermis and hair follicles from cell death induced by UV irradiation, chemotherapeutic or cytotoxic agents. *J Cell Sci* 2006; 119: 4841-4849 [PMID: 17090603 DOI: 10.1242/jcs.03259]
 - 21 Chang HL, Sugimoto Y, Liu S, Wang LS, Huang YW, Ye W, Lin YC. Keratinocyte growth factor (KGF) regulates estrogen receptor- α (ER- α) expression and cell apoptosis via phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt pathway in human breast cancer cells. *Anticancer Res* 2009; 29: 3195-3205 [PMID: 19661335]
 - 22 Cho K, Ishiwata T, Uchida E, Nakazawa N, Kora M, Naito Z, Tajiri T. Enhanced expression of keratinocyte growth factor and its receptor correlates with venous invasion in pancreatic cancer. *Am J Pathol* 2007; 170: 1964-1974 [PMID: 17525264 DOI: 10.2353/ajpath.2007.060935]
 - 23 Mehta M, Kesinger JW, Zang XP, Lerner ML, Brackett DJ, Brueggemeier RW, Li PK, Pento JT. Influence of novel KGFR tyrosine kinase inhibitors on KGF-mediated proliferation of breast cancer. *Anticancer Res* 2010; 30: 4883-4889 [PMID: 21187466]
 - 24 Amano R, Yamada N, Doi Y, Yashiro M, Ohira M, Miwa A, Hirakawa K. Significance of keratinocyte growth factor receptor in the proliferation of biliary tract cancer. *Anticancer Res* 2010; 30: 4115-4121 [PMID: 21036728]

同行评价

本文探讨了KGF对胰腺癌细胞生物学功能的影响,具有一定的意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利



pAcGFP1-N1-FOXQ1真核表达载体的构建及在大肠癌细胞系Colo-320中的表达

岳柯琳, 唐慧, 郭强

■背景资料

FOXQ1 (homo sapiens forkhead box Q1) 基因是一转录因子, 在大肠癌组织中高表达, 在抗细胞凋亡和血管生成中发挥作用, *FOXQ1* 基因表达异常增高可促进肿瘤细胞的转移及浸润。

岳柯琳, 郭强, 昆明医科大学, 云南省第一人民医院(昆明理工大学附属医院)消化内科 云南省昆明市 650032

唐慧, 云南省第一人民医院(昆明理工大学附属医院)临床基础医学研究所 云南省昆明市 650032

岳柯琳, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的基础研究和消化内镜的临床应用。

国家自然科学基金资助项目, No. 81260323

云南省科技厅-昆明医科大学联合基金资助项目, No. 2012FB095

云南省教育厅科学研究基金项目, No. 2012J004

云南省卫生厅基金资助项目, No. 2010NS014

作者贡献分布: 此课题由郭强与唐慧设计; 研究过程由岳柯琳操作完成; 唐慧负责实验指导; 郭强与唐慧负责论文指导与修改; 论文写作由岳柯琳完成。

通讯作者: 郭强, 主任医师, 650032, 云南省昆明市金碧路157号, 云南省第一人民医院消化内科。gqkj003@sina.com

电话: 0871-3638772 传真: 0871-3648772

收稿日期: 2013-04-23 修回日期: 2013-06-02

接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-18

Construction of a eukaryotic expression vector expressing FOXQ1 and its expression in colorectal cancer cell line Colo-320

Ke-Lin Yue, Hui Tang, Qiang Guo

Ke-Lin Yue, Qiang Guo, Department of Gastroenterology, Kunming Medical University, the First People's Hospital of Yunnan Province, Affiliated Hospital of Kunming Technology and Science University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Hui Tang, Institute of Basic Medicine, the First People's Hospital of Yunnan Province, Affiliated Hospital of Kunming Technology and Science University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260323; the Joint Foundation of Science and Technology Department of Yunnan Province and Kunming Medical University, No. 2012FB095; the Scientific Research Projects of Yunnan Provincial Education Department, No. 2012J004; the Foundation of Yunnan Provincial Health Department, No. 2010NS014

Correspondence to: Qiang Guo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Affiliated Hospital of Kunming Technology and Science University, 157 Jinbi Street, Kunming 650032, Yunnan Province, China. gqkj003@sina.com

Received: 2013-04-23 Revised: 2013-06-02

Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-18

Abstract

AIM: To construct a eukaryotic expression vector

expressing *FOXQ1* (pAcGFP1-N1-FOXQ1) and investigate its transient expression in colorectal cancer cell line Colo-320.

METHODS: The full-length *FOXQ1* cDNA sequence was amplified from the plasmid containing full-length *FOXQ1* cDNA (NM_033260) and inserted into eukaryotic expression vector pAcGFP1-N1. The resulting pAcGFP1-N1-FOXQ1 plasmid was identified by PCR, double digestion and DNA sequencing. The constructed plasmid was then transfected into colorectal cancer cell line Colo-320 using Lipofectamine 2000, and transfection efficiency was assessed by fluorescence microscopy. The expression level of *FOXQ1* protein was detected by Western blot.

RESULTS: Eukaryotic expression vector pAcGFP1-N1-FOXQ1 was constructed successfully and verified by PCR, double digestion and DNA sequencing. The constructed vector could express mature *FOXQ1* protein correctly in colorectal cancer cell line Colo-320.

CONCLUSION: Successful construction of the eukaryotic expression vector pAcGFP1-N1-FOXQ1 provides an experimental basis for further study of functions of the *FOXQ1* gene in tumorigenesis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: *FOXQ1* gene; pAcGFP1-N1 plasmid; Construction

Yue KL, Tang H, Guo Q. Construction of a eukaryotic expression vector expressing *FOXQ1* and its expression in colorectal cancer cell line Colo-320. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 1966-1971 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1966.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1966>

摘要

目的: 构建人*FOXQ1* (homo sapiens forkhead box Q1) 基因真核表达载体pAcGFP1-N1-FOXQ1, 并在大肠癌细胞系Colo-320中瞬时表达。

■同行评议者
刘丽江, 教授, 江汉大学医学院病理学

方法: 利用PCR方法从YR Gene装载了FOXQ1基因全长cDNA序列(NM_033260)的质粒中扩增出FOXQ1的cDNA片段, 与真核表达载体pAcGFP1-N1连接, 重组质粒经PCR、双酶切和测序鉴定无误后, 采用Lipofectamine 2000瞬时转染Colo-320细胞, 应用荧光显微镜观察转染效率、Western blot检测FOXQ1蛋白表达水平。

结果: 成功构建了真核表达载体pAcGFP1-N1-FOXQ1, PCR、双酶切和测序鉴定结果均正确, 载体能在Colo-320细胞中正确表达FOXQ1蛋白。

结论: 成功构建FOXQ1真核表达载体, 为进一步开展体内、体外实验, 研究FOXQ1基因在肿瘤发生发展中的功能奠定了实验基础。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: FOXQ1基因; pAcGFP1-N1质粒; 构建

核心提示: 研究FOXQ1(homo sapiens forkhead box Q1)基因在大肠癌肿瘤生成中的功能及其分子机制, 有望发现FOXQ1基因参与的与大肠癌发生发展密切相关的信号通路及其下游靶分子, 为寻找新的大肠癌治疗靶点奠定基础。

岳柯琳, 唐慧, 郭强. pAcGFP1-N1-FOXQ1真核表达载体的构建及在大肠癌细胞系Colo-320中的表达. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1966-1971 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1966.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i20.1966>

0 引言

叉头框蛋白(forkhead box, FOX)家族, 是一类进化保守的转录调控因子家族^[1], 发挥广泛的生物学效应, 不仅在胚胎发育过程中起关键性的调控作用, 与动物的生长发育、免疫调控等生命过程密切相关^[2], 近年来, FOX基因家族在肿瘤发生发展中的重要作用逐渐凸显, 众多FOX家族成员通过其参与的多条信号通路成为肿瘤靶向治疗的直接或间接的作用靶点^[3,4]. FOXQ1(homo sapiens forkhead box Q1)基因属于FOXQ亚族成员之一, 在多种组织中广泛表达, 作为一类转录调控因子, 可通过识别并结合相关下游靶基因的远端或近端顺式作用元件, 实现对众多下游靶基因表达水平的正向或负向调控. 为了更好地研究FOXQ1基因在肿瘤发生发展中的作用, 本研究成功构建了pAcGFP1-N1-

FOXQ1真核表达载体, 为进一步开展体内、体外实验, 研究其在肿瘤发生发展中的功能奠定了坚实的实验基础。

1 材料和方法

1.1 材料 pAcGFP1-N1真核表达质粒由中国科学院昆明动物研究所馈赠; 大肠癌细胞系Colo-320购自中国科学院细胞库; 装载有FOXQ1基因cDNA全长的质粒购自YR Gene公司; 大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*) DH-5 α 感受态细胞、质粒小提试剂盒及无内毒素质粒大提试剂盒购自北京天根生化科技有限公司; Kpn I 酶、Sac I 酶、CIAP酶、T4 DNA连接酶、TaKaRa LA Taq(with GC Buffer)、DNA凝胶回收试剂盒、西班牙琼脂糖(Biowest Agarose)均购自宝生物工程(大连)有限公司; 鼠抗人FOXQ1抗体和兔抗人 β -actin抗体均购自Abcam公司; HRP-Goat Anti-Mouse IgG(H+L)与HRP-Goat Anti-Rabbit IgG(H+L)均购自Proteintech公司; 6孔细胞培养板购自BD falcon公司; RPMI 1640培养基购自Hyclone公司; 澳洲特级胎牛血清和青霉素-链霉素溶液购自Bioind公司; 0.05%胰蛋白酶购自Hyclone公司; Lipofectamine 2000购自Invitrogen公司; Tween-20购自Amresco; 疏水性PVDF转印膜购自Millipore公司; 脱脂奶粉购自完达山公司; 细胞蛋白提取液、蛋白酶抑制剂混合物III型、SDS-PAGE凝胶配制试剂盒及SDS蛋白上样缓冲液均购自武汉博士德生物工程有限公司; BCA蛋白定量试剂盒购自碧云天生物技术有限公司; SuperSignal West Pico HRP化学发光底物购自美国Pierce公司; 预染蛋白Marker购自Thermo公司; 琼脂糖凝胶成像及Western blot凝胶成像所用仪器为Chemidoc XRS化学发光成像系统; PCR扩增所用仪器为ABI 2720 PCR基因扩增仪; 重组真核表达质粒pAcGFP1-N1-FOXQ1 GFP观测所用显微镜为XYS-13三目落射荧光显微镜; 重组真核表达质粒pAcGFP1-N1-FOXQ1测序由北京天根公司完成。

1.2 方法

1.2.1 引物设计与合成: 根据FOXQ1基因序列(NM_033260)设计引物: 上游引物: FOXQ1_F: 5'-CCGAGCTCGCCACCATGAAGTTGGAG-GTGTTTCG-3'; FOXQ1_F₂: 5'-CCGAGCTCATGAAGTTGGAGGTGTTTCG-3'; 下游引物FOXQ1_R: 5'GCGGTACCGTGGCTAGGAGC-GTCTCCAC-3', 引物由上海生物工程有限公司

■ 研发前沿

FOXQ1基因在肿瘤发生发展中的重要作用在近年来的研究中逐渐凸显, 其表达改变与肿瘤的转移密切相关, 但该基因在大肠癌中的表达改变及其功能研究鲜见报道. 大肠癌的发病率和死亡率逐年上升, 为大肠癌基因治疗提供新的分子靶点是大肠癌研究的一个重要方向。

■ 相关报道

Kaneda、Myatt、郭强及唐慧等分别研究了FOXQ1基因在大肠癌组织中的表达,结果表明FOXQ1基因在大肠癌组织中高表达,并且与肿瘤转移密切相关。

合成,其中GAGCTC与GGTACC分别为*Sac* I及*Kpn* I的酶切位点,前面的碱基为保护性序列,ATG为起始密码子,FOXQ1_F上游引物中插入了Kozak序列,扩增片段全长约1200 bp。

1.2.2 FOXQ1基因的扩增及克隆:用购自YR Gene公司的FOXQ1 cDNA质粒为模板进行PCR扩增,PCR反应体积为50 μ L,含10 \times PCR反应Buffer 5.0 μ L; dNTP 各2.0 mmol/L;上下游引物各2.5 μ mol/L; Takara LA Taq酶5 U; DNA模板0.5 μ L; 其余加水补足。反应条件为95 $^{\circ}$ C预变性5 min, 95 $^{\circ}$ C 30 s, 66 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 1 min, 20个循环后, 72 $^{\circ}$ C延伸7 min。PCR产物和载体pAcGFP1-N1分别经*Sac* I和*Kpn* I双酶切、载体pAcGFP1-N1双酶切产物再经CIAP去磷酸化后, 1.0%琼脂糖凝胶电泳,分别切胶纯化回收相应DNA片段;经酶切纯化的PCR产物和pAcGFP1-N1载体用T4DNA连接酶连接后,转化到*E. coli* DH5 α 感受态细菌中,涂布于LB培养板,37 $^{\circ}$ C孵育过夜,挑取细菌克隆提质粒。

1.2.3 pAcGFP1-N1-FOXQ1质粒的鉴定: (1)PCR鉴定:将小提的pAcGFP1-N1-FOXQ1质粒0.5 μ L作为模板,PCR反应体积为20 μ L,引物各2.5 μ mol/L, Takara LA Taq 0.1 μ L,反应条件为95 $^{\circ}$ C预变性5 min, 95 $^{\circ}$ C 30 s, 66 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 1 min, 20个循环后, 72 $^{\circ}$ C延伸7 min。PCR反应完毕,取5 μ L进行琼脂糖凝胶电泳检测; (2)双酶切鉴定:酶切反应体系为20 μ L,含pAcGFP1-N1-FOXQ1质粒4.0 μ L, *Sac* I和*Kpn* I各5.0 U和10 \times L Buffer 2.0 μ L,混匀后于37 $^{\circ}$ C水浴过夜,1.0%琼脂糖凝胶电泳检测。

1.2.4 pAcGFP1-N1-FOXQ1质粒的测序鉴定:经PCR和双酶切鉴定无误的pAcGFP1-N1-FOXQ1质粒, F/R组及F₂/R组各选取5个质粒小提样本,送至北京天根测序,两组分别选取一个cDNA序列正确无误的质粒样本进行质粒的大提,用于后续的细胞转染。

1.2.5 pAcGFP1-N1-FOXQ1质粒转染Colo-320细胞:以每孔 1.6×10^6 个细胞数铺板(六孔板),用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基(不含双抗)放置于37 $^{\circ}$ C、5%CO₂培养箱中培养,24 h后取出,参照Lipofectamine 2000说明书以DNA:Lipofectamine 2000 = 4 μ g: 8 μ L比例将重组质粒转染6孔板中的Colo-320细胞,待转染后6 h弃去转染的上清液,重新加入含10%胎牛血清的RPMI 1640完全培养基继续培养48 h。分为: (1)转染pAcGFP1-N1-FOXQ1质粒(F/R组、F₂/R组);

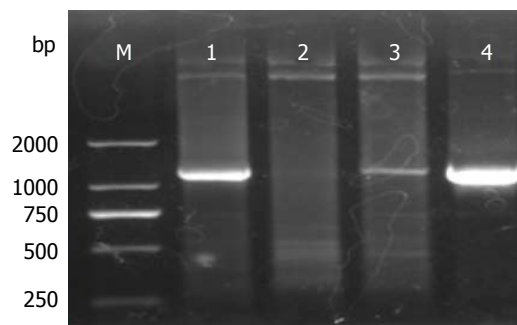


图1 FOXQ1基因(F/R组及F₂/R组)PCR产物。M: DNA marker (DL2000); 1, 2: F/R组; 3, 4: F₂/R组。

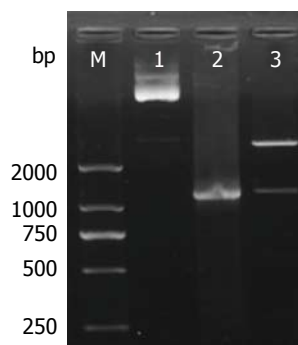


图2 重组质粒的PCR和双酶切鉴定。M: DNA marker (DL2000); 1: 质粒pAcGFP1-N1-FOXQ1; 2: 重组质粒PCR鉴定产物; 3: 重组质粒双酶切鉴定产物。

(2)转染空质粒pAcGFP1-N; (3)未经任何处理的Colo-320细胞3个组。

1.2.6 蛋白的提取: 48 h后,分别收集以上3组的细胞,加入蛋白裂解混合液4 $^{\circ}$ C震荡孵育30 min后,1200 r/min离心10 min,吸取上清液,按照BCA法蛋白浓度检测试剂盒操作步骤进行蛋白定量后,加入等体积的上样缓冲液煮沸5 min, -80 $^{\circ}$ C保存备用。

1.2.7 蛋白的Western blot检测:以每孔20 μ g的蛋白总量将样品在10%SDS-PAGE上分离后湿转到PVDF膜上,5%脱脂奶粉封闭1 h后,分别与 β -actin及FOXQ1一抗于4 $^{\circ}$ C摇床孵育过夜,之后分别以辣根过氧化物酶标记的山羊抗鼠IgG-HRP及辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG-HRP为二抗,室温摇床孵育1 h,经洗液洗脱30 min后,表面滴加SuperSignal West Pico HRP化学发光底物,于Chemidoc XRS化学发光成像系统中曝光显影。

2 结果

2.1 FOXQ1基因(F/R组及F₂/R组)PCR扩增产物的电泳检测 含有FOXQ1基因全长cDNA序列的质粒经PCR扩增,1.0%琼脂糖凝胶电泳检测见一特异性条带,相对分子大小为1200 bp(图1),与预期相符,FOXQ1基因cDNA片段得到特异性扩增。

2.2 重组真核表达质粒pAcGFP1-N1-FOXQ1

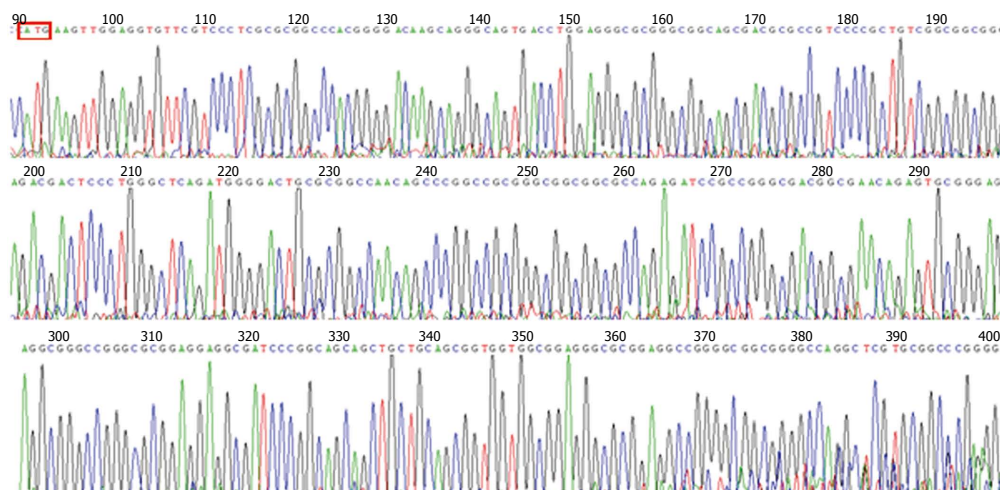


图3 重组真核表达质粒pAcGFP1-N1-FOXQ1测序结果. 红色框显示FOXQ1基因的起始密码子.

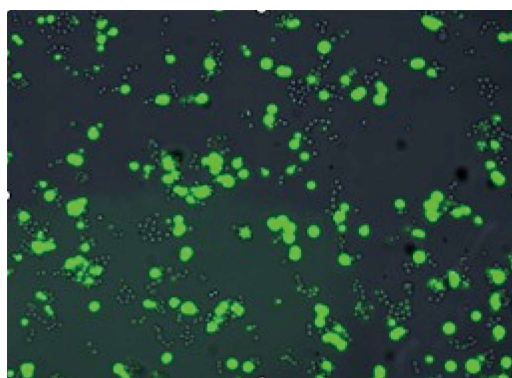


图4 重组质粒转染Colo-320细胞6 h后荧光显微镜下检测GFP的表达水平.

的PCR鉴定及双酶切鉴定 重组真核表达质粒pAcGFP1-N1-FOXQ1经PCR扩增可见单一一条带, 大小约为1200 bp; 经*Sac* I 和*Kpn* I 双酶切可得到大约为2900和1200 bp的两条带, 均与预期相符(图2).

2.3 重组真核表达质粒pAcGFP1-N1-FOXQ1测序鉴定结果 测序所用引物为pMV-F和PR, 均为pAcGFP1-N1质粒通用引物, 运用Seqman软件将测序结果与FOXQ1基因标准序列(NM_033260)进行比对, 结果显示构建的真核表达质粒pAcGFP1-N1-FOXQ1所携带的FOXQ1基因序列与标准序列完全相符. 部分测序图谱(图3).

2.4 重组质粒转染Colo-320细胞后荧光显微镜下观察GFP的表达情况 修改重组真核表达质粒pAcGFP1-N1-FOXQ1经Lipofectamine 2000转染Colo-320细胞24 h后在荧光显微镜下观察报告基因GFP的表达情况, Colo-320细胞经重组质粒转染后, 细胞内报告基因绿色荧光蛋白的表达清晰且强度高, 转染效率约为40%-50%(图4).

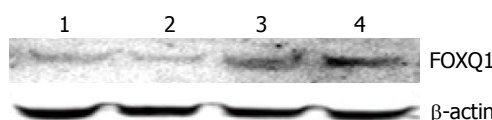


图5 重组真核表达质粒pAcGFP1-N1-FOXQ1转染Colo-320细胞后Western blot检测结果. 1: 未经任何处理的Colo-320细胞; 2: pAcGFP1-N1的对照组细胞; 3: F₂/R重组真核表达质粒; 4: F/R重组真核表达质粒.

2.5 重组质粒转染Colo-320细胞后FOXQ1蛋白的Western blot检测结果 运用Western blot检测经重组真核表达质粒pAcGFP1-N1-FOXQ1转染的Colo-320细胞中FOXQ1蛋白的表达情况, 可见β-actin组各蛋白条带深浅一致, 无明显差异, FOXQ1组均有不同深浅度的免疫杂交条带出现, 与Colo-320细胞空白对照组比较, pAcGFP1-N1空载体对照组FOXQ1蛋白表达未发生明显变化, F₂/R及F/R重组真核表达质粒组FOXQ1蛋白表达均增强, 并且F/R组的FOXQ1蛋白表达增强较F₂/R组更明显(图5).

3 讨论

人FOXQ1基因属于FOXQ基因亚家族, 定位于人体6号染色体短臂25.3区(6p25.3), 全长2319 bp, 仅含1个外显子, 编码403个氨基酸^[4].

研究表明FOXQ1基因参与调控毛发的分化^[5]; 在体外实验中可观察到FOXQ1基因的等位突变可以导致NK细胞功能缺失、CD4⁺ T细胞增殖能力降低, 并且可抑制平滑肌分化^[6]; FOXQ1基因在黑素瘤中, 作为前凋亡因子, 表达下调64倍, 并随着肿瘤的发生、发展其表达逐渐下调^[7]; 应用免疫组织化学技术对宫颈癌和癌旁组织中FOXQ1基因表达的研究则表明FOXQ1

■创新盘点

本文首次成功构建了FOXQ1真核表达载体, Western blot证实FOXQ1蛋白在大肠癌细胞系中的成功表达.

■应用要点

本文成功构建了FOXQ1真核表达载体,并成功转染大肠癌细胞系,为后续研究FOXQ1基因在大肠癌发生发展中的功能、分子机制等的研究奠定了坚实的实验基础。

基因在宫颈癌旁组织中表达升高,而在宫颈癌组织中表达显著降低,虽然其表达降低与宫颈癌肿瘤分期、分级无关,但仍提示FOXQ1基因与宫颈癌的发生有一定相关性^[8]; Kaneda等^[9]研究发现FOXQ1基因在结直肠癌组织中高表达,p21是其重要的靶基因,并且推测FOXQ1基因主要参与正向调控血管内皮生长因子-A的表达,参与了消化系统肿瘤中抗细胞凋亡和肿瘤血管生长通路的调节,从而进一步促进了消化系统肿瘤的发生及发展; Zhang等^[10]应用基因芯片分别对人和小鼠具有不同侵袭能力的乳腺癌细胞系基因表达谱进行比较后发现FOXQ1基因的表达在高侵袭力的细胞系中远高于低侵袭力的细胞系,体内研究亦表明FOXQ1基因表达的异常增高能促进肿瘤细胞的转移和侵袭;最近的研究证实FOXQ1基因的表达升高能促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT)。EMT是公认的肿瘤细胞侵袭和转移的重要过程,EMT中最具代表性的变化就是E-钙粘蛋白(E-cadherin)的减少,造成细胞间附着能力的下降,同时亦造成E-钙粘蛋白复合物(E-cadherin adhesion complex)的降解,使得 β -catenin进入细胞核的几率上升,引发下游基因表达,促进细胞的增生与移动^[11],而FOXQ1基因促进肿瘤侵袭的分子机制正是通过其能特异性地结合到E-cadherin的启动子区从而抑制其表达^[12]。

FOXQ1基因是FOX基因家族成员之一,是一个维持细胞生命活动的关键性调控因子^[13],可以通过识别并结合下游靶基因的启动子区,实现对下游靶基因表达的正向或负向调节^[14]。我们的前期研究表明,FOXQ mRNA和蛋白质的表达水平随着大肠腺瘤→大肠腺癌这一病理过程逐步升高^[15,16],并提示FOXQ1基因在大肠腺瘤癌变过程中,在包括表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)信号通路在内的众多信号通路中发挥一定作用^[17,18]。

本研究采用的质粒pAcGFP1-N1为真核表达载体,可确保插入目的基因与pAcGFP1共同转录,为提供下一步细胞转染奠定基础。目前人特定cDNA片段可通过购买商品化的cDNA克隆或RT-PCR两种方法获得,考虑到RT-PCR扩增的保真性受模板、引物、循环次数以及DNA聚合酶等多种因素的影响^[19],因此我们选择了商品化的人FOXQ1基因cDNA克隆,以此为PCR模板扩增出了人FOXQ1基因的cDNA片段,并进一步构建了真核表达载体pAcGFP1-N1-FOXQ1,经测序

证实无误,此方法简化了实验步骤,提高了实验的准确性及真核表达载体构建的效率和成功率。

本实验中构建的pAcGFP1-N1-FOXQ1真核表达载体一个重要特点是含有绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)。GFP来源于海洋生物水母,是近年来在分子生物学中应用最广泛的标记性蛋白质之一。GFP的cDNA约为740 bp,编码238个氨基酸残基,在合适波长的激光下,GFP肽链内部第65-67位的丝氨酸-酪氨酸-甘氨酸通过自身环化和氧化形成一个发色基团,可以发射易于观察的绿色荧光^[20,21]。本实验成功构建了pAcGFP1-N1-FOXQ1真核表达载体,经Lipofectamine 2000转染大肠癌细胞系Colo-320后,通过荧光显微镜监测GFP的表达、通过Western blot检测证实了目的基因FOXQ1在大肠癌Colo-320细胞中的表达增高,并且在翻译起始点的5'上游加入Kozak序列有助于增强基因的表达水平。

本实验成功构建了表达FOXQ1基因的真核表达质粒pAcGFP1-N1-FOXQ1,为后续研究FOXQ1基因在肿瘤发生发展中的功能和分子机制、发现FOXQ1基因参与的信号通路和下游靶分子、寻找新的肿瘤治疗靶点奠定了坚实的实验基础。

4 参考文献

- 1 Kaestner KH, Knochel W, Martinez DE. Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors. *Genes Dev* 2000; 14: 142-146 [PMID: 10702024]
- 2 Kaufmann E, Knöchel W. Five years on the wings of fork head. *Mech Dev* 1996; 57: 3-20 [PMID: 8817449 DOI: 10.1016/0925-4773(96)00539-4]
- 3 Myatt SS, Lam EW. The emerging roles of forkhead box (Fox) proteins in cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 847-859 [PMID: 17943136 DOI: 10.1038/nrc2223]
- 4 Katoh M, Katoh M. Human FOX gene family (Review). *Int J Oncol* 2004; 25: 1495-1500 [PMID: 15492844]
- 5 Hong HK, Noveroske JK, Headon DJ, Liu T, Sy MS, Justice MJ, Chakravarti A. The winged helix/forkhead transcription factor Foxq1 regulates differentiation of hair in satin mice. *Genesis* 2001; 29: 163-171 [PMID: 11309849 DOI: 10.1002/gene.1020]
- 6 Hoggatt AM, Kriegl AM, Smith AF, Herring BP. Hepatocyte nuclear factor-3 homologue 1 (HFH-1) represses transcription of smooth muscle-specific genes. *J Biol Chem* 2000; 275: 31162-31170 [PMID: 10896677 DOI: 10.1074/jbc.M005595200]
- 7 Jensen EH, Lewis JM, McLoughlin JM, Alvarado MD, Daud A, Messina J, Enkemann S, Yeatman TJ, Sondak VK, Riker AI. Down-regulation of proapoptotic genes is an early event in the progression of malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1416-1423 [PMID: 17195911 DOI: 10.1245/

- s10434-006-9226-2]
- 8 张甦, 邢建明, 钱琤, 邓再兴, 程红玲. 宫颈癌中FOXQ1与NF-KB p65的表达及临床病理意义. 第二军医大学学报 2009; 30: 300-305
- 9 Kaneda H, Arao T, Tanaka K, Tamura D, Aomatsu K, Kudo K, Sakai K, De Velasco MA, Matsumoto K, Fujita Y, Yamada Y, Tsurutani J, Okamoto I, Nakagawa K, Nishio K. FOXQ1 is overexpressed in colorectal cancer and enhances tumorigenicity and tumor growth. *Cancer Res* 2010; 70: 2053-2063 [PMID: 20145154 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2161]
- 10 Zhang H, Meng F, Liu G, Zhang B, Zhu J, Wu F, Ethier SP, Miller F, Wu G. Forkhead transcription factor foxq1 promotes epithelial-mesenchymal transition and breast cancer metastasis. *Cancer Res* 2011; 71: 1292-1301 [PMID: 21285253 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2825]
- 11 Yu J, Ebert MP, Miehke S, Rost H, Lendeckel U, Leodolter A, Stolte M, Bayerdörffer E, Malfert-heiner P. alpha-catenin expression is decreased in human gastric cancers and in the gastric mucosa of first degree relatives. *Gut* 2000; 46: 639-644 [PMID: 10764706 DOI: 10.1136/gut.46.5.639]
- 12 Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med* 2005; 9: 777-794 [PMID: 16364190 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00379.x]
- 13 Chen K, Rajewsky N. The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs. *Nat Rev Genet* 2007; 8: 93-103 [PMID: 17230196 DOI: 10.1038/nrg1990]
- 14 Hannehalli S, Kaestner KH. The evolution of Fox genes and their role in development and disease. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 233-240 [PMID: 19274050 DOI: 10.1038/nrg2523]
- 15 唐慧, 郭强, 李丽, 张进萍, 王金丽, 严新民. 叉头框蛋白Q1在结直肠癌和结直肠腺瘤中的异常表达和基因突变. 中华消化杂志 2011; 31: 106-111
- 16 Tang H, Guo Q, Zhang C, Zhu J, Yang H, Zou YL, Yan Y, Hong D, Sou T, Yan XM. Identification of an intermediate signature that marks the initial phases of the colorectal adenoma-carcinoma transition. *Int J Mol Med* 2010; 26: 631-641 [PMID: 20878084]
- 17 唐慧, 邹云莲, 寿涛, 郭强, 严新民. 应用基因芯片技术检测参与大肠腺瘤癌变的表皮生长因子受体信号通路. 昆明医学院学报 2010; 31: 25-29, 52
- 18 唐慧, 董虹, 寿涛, 何旭, 邹云莲, 李丽, 严新民, 郭强. 参与大肠腺瘤癌变过程的信号通路初探. 中华临床医师杂志(电子版) 2010; 4: 28-34
- 19 陈松建, 徐锡金, 霍霞, 张宝, 梁晓, 陈刚建. 真核表达载体pIRES-EGFP-PDGF-B的构建及在293T细胞中的表达. 实用医学杂志 2008; 24: 3813-3815
- 20 Yin HY, Zhou X, Wu HF, Li B, Zhang YF. Baculovirus vector-mediated transfer of NIS gene into colon tumor cells for radionuclide therapy. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5367-5374 [PMID: 21072902 DOI: 10.3748/wjg.v16.i42.5367]
- 21 Ou XL, Chen HJ, Sun WH, Hang C, Yang L, Guan YY, Yan F, Chen BA. Effects of angiopoietin-1 on attachment and metastasis of human gastric cancer cell line BGC-823. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5432-5441 [PMID: 19916173 DOI: 10.3748/wjg.15.5432]

■同行评价

本文实验设计具有一定得科学性, 可读性较好, 具有较好的实验研究参考价值.

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

内镜下醋酸联合卢戈氏碘染色诊断早期食管癌

陈昱倩, 王光铭, 章红梅

■背景资料

目前, 食管癌的诊疗主要依赖内镜下活检行组织病理学检查, 但早期食管癌在内镜下常缺乏特异性表现, 使得活检有一定的盲目性。使用色素内镜染色法可显示食管黏膜微小病变的形态特征, 有利于及时发现病灶, 为钳取黏膜标本提供准确目标。

陈昱倩, 王光铭, 章红梅, 南京市中西医结合医院消化内科
江苏省南京市 210014

陈昱倩, 主要从事内镜下消化系统早癌防治的研究。

作者贡献分布: 此论文由陈昱倩设计, 同时参与临床操作治疗、文章撰写以及文章审核; 病例收集、数据分析由王光铭与章红梅完成。

通讯作者: 陈昱倩, 讲师, 210014, 江苏省南京市玄武区孝陵卫179号, 南京市中西医结合医院消化内科。79405742@qq.com
电话: 025-84446038-8322

收稿日期: 2013-04-15 修回日期: 2013-05-24

接受日期: 2013-06-15 在线出版日期: 2013-07-18

Endoscopic acetic acid-Lugol's iodine double staining for diagnosis of early esophageal cancer

Yu-Qian Chen, Guang-Ming Wang, Hong-Mei Zhang

Yu-Qian Chen, Guang-Ming Wang, Hong-Mei Zhang,
Department of Gastroenterology, Nanjing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing 210014, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Yu-Qian Chen, Lecturer, Department of Gastroenterology, Nanjing Hospital of Integrated traditional Chinese and Western Medicine, 179 Xiaolingwei, Xuanwu District, Nanjing 210014, Jiangsu Province, China. 79405742@qq.com

Received: 2013-04-15 Revised: 2013-05-24

Accepted: 2013-06-15 Published online: 2013-07-18

Abstract

AIM: To evaluate the value of endoscopic acetic acid-Lugol's iodine double staining in the diagnosis of early esophagus cancer.

METHODS: Patients with suspicious lesions first underwent Lugol's iodine staining, and the patients who showed no staining or poor staining were randomly divided into two groups: an acetic acid-Lugol's iodine double staining group ($n = 30$) and a Lugol's iodine staining group ($n = 30$). The double staining group underwent spraying with acetic acid first and then with Lugol's iodine solution. The mucosa was considered abnormal when mucosal discoloration or poor coloration developed after double staining, and biopsy of abnormal mucosa for histopathological examination was performed.

RESULTS: Eight (26.67%) patients of the double staining group were diagnosed with esophageal cancer by biopsy histopathological examination, containing 6 cases of esophageal squamous cell carcinoma and 2 cases of adenocarcinoma. Postoperative pathological diagnosis confirmed that all the 8 cases were early esophageal cancer. In the control group, 2 (6.67%) cases were found with esophageal squamous cell carcinoma by biopsy histopathological examination, and postoperative pathological diagnosis confirmed that both were early esophageal cancer. The detection rate of esophageal cancer in the double staining group was significantly higher than that in the Lugol's iodine staining group ($P < 0.05$). The detection rate of esophageal squamous cell carcinoma showed no significant difference between the two groups (20.00% vs 6.67%, $P > 0.05$).

CONCLUSION: Endoscopic acetic acid-Lugol's iodine double staining can improve the detection rate of early esophageal cancer, especially adenocarcinoma.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Acetic acid; Lugol's iodine; Early esophagus cancer

Chen YQ, Wang GM, Zhang HM. Endoscopic acetic acid-Lugol's iodine double staining for diagnosis of early esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 1972-1976 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1972.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1972>

摘要

目的: 探讨内镜下醋酸联合卢戈氏碘双重染色对诊断早期食管癌的临床意义。

方法: 选择内镜检查中发现食管可疑病灶的患者先行卢戈氏碘染色, 选择不着色或浅着色的随机分为两组: 醋酸联合卢戈氏碘双重染色组(A组)及卢戈氏碘单一染色组(B组)。双重染色组采取先喷洒醋酸, 然后再喷洒卢戈氏碘

■同行评议者

李增山, 副教授, 中国人民解放军第四军医大学病理教研室

液.两者重叠后出现黏膜褪色及着色不良为染色异常黏膜.在染色异常区活检,行组织病理学检查.

结果: A组30例中有8例病理提示为食管癌,其中腺癌2例,鳞癌6例,术后病理结果显示均为早期食管癌,癌检出率26.67%. B组30例中食管鳞癌2例,检出率为6.67%,术后病理显示为早期食管癌.双重染色组食管癌检出率明显高于对照组,有显著性差异($P<0.05$). A组30例中有6例病理显示为食管鳞癌,检出率为20.00%, B组30例中食管鳞癌2例,检出率6.67%,两者比较无明显差异($P>0.05$).

结论: 初步证实内镜下醋酸联合卢戈氏碘染色可提高早期食管癌的检出率,其中两组鳞癌的检出率比较没有明显差别,但双重染色组检出2例腺癌,由此推测双重染色可能可以提高腺癌的检出率.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 醋酸; 卢戈氏碘; 早期食管癌

核心提示: 本研究可以初步证实内镜下醋酸联合卢戈氏碘染色可提高早期食管癌的检出率,其中两组食管鳞癌的检出率比较没有明显差别,但双重染色组检出2例食管腺癌,由此推测双重染色可能可以提高食管腺癌的检出率.

陈昱倩, 王光铭, 章红梅. 内镜下醋酸联合卢戈氏碘染色诊断早期食管癌. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1972-1976
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1972.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i20.1972>

0 引言

食管癌是我国常见的消化系肿瘤,在全国恶性肿瘤死亡总数中占22.34%,仅次于胃癌,居第2位^[1].由于我国人口众多,快速有效的筛查早期食管癌对降低死亡率有重要意义,与食管癌患者的治疗和预后密切相关^[2].食管正常黏膜组织上皮遇碘呈深棕色,而食管癌前病变及早期癌组织则不染色或呈浅染色.采用胃镜下卢戈氏碘染色可显著提高食管癌的早期检出率^[3-5].我院对2010-11/2012-04胃镜下发现的早期食管黏膜病变的患者采用醋酸联合卢戈氏碘双重染色法,与卢戈氏碘单一染色检查比较,提高了食管癌的检出率,现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择胃镜检查中发现食管可疑病灶(包括黏膜充血、粗糙、隆起、糜烂等)的患者78例,行卢戈氏碘染色后,选择浅着色或不着色的患者60例随机分为A、B两组,于检查后1 wk内再次染色. A组30例予以醋酸联合卢戈氏碘双重染色,其中男21例,女9例,年龄60-73岁,平均65.8岁 \pm 2.5岁; B组30例予以卢戈氏碘单一染色,其中男18例,女12例,年龄61-75岁,平均67.0岁 \pm 2.2岁.两组一般情况无显著性差异($P>0.05$). 1.5%的卢戈氏碘液, 1.5%的醋酸, Olympus 5L喷洒管,富士能2200 EG-250WR电子胃镜.

1.2 方法

1.2.1 卢戈氏碘单一染色: (1)用生理盐水于内镜下可疑病灶上局部冲洗以清除黏液; (2)内镜抵齿状线上方,经活检孔道插入雾状喷洒管,直视下边退镜边喷洒1.5%卢戈氏碘液20 mL至距门齿20 cm处,将碘溶液均匀喷至食管黏膜表面,吸尽管腔内残留液体,然后观察病灶区域的黏膜着色情况.

1.2.2 醋酸联合卢戈氏碘双重染色组染色步骤: (1)将20 mL 1.5%的醋酸如上述方法均匀喷洒于食管黏膜表面,可见黏膜白化; (2)20 s后将20 mL 1.5%卢戈氏碘液喷洒于黏膜表面,观察黏膜变化.正常食管黏膜着色均匀,出现黏膜褪色及着色不良为染色异常黏膜.在染色异常区活检,行组织病理学检查.内镜与病理学检查均由同一名医师完成.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件包,计数资料采用 χ^2 检验.

2 结果

A组经1.5%的醋酸染色后出现黏膜白化,可见部分黏膜转变为红色或不着色,再以1.5%卢戈氏碘染色后可见黏膜浅染或不着色,两种染色方法染色异常区域部分重叠,在重叠区域内活检,30例中有8例病理提示为食管癌,其中腺癌2例(图1),鳞癌6例(图2),术后病理结果显示均为早期食管癌,癌检出率26.67%. B组经1.5%卢戈氏碘染色后可见黏膜浅染或不着色,在该区域内活检.30例中食管鳞癌2例(图3),癌检出率为6.67%,术后病理显示为早期食管癌. A组食管癌检出率明显高于B组,有显著性差异($P<0.05$)(表1).其中, A组30例中有6例病理显示

■研发前沿

我国是食管癌死亡率最高的国家,早期诊断与食管癌患者的治疗和预后密切相关,但常规胃镜检查很难发现早期食管癌.内镜下染色诊断早期食管癌在日本已取得较成熟的经验,在我国也逐渐开始普及.

■相关报道

沙杰等对110例胃黏膜异常者进行醋酸联合靛胭脂染色,结果显示,染色组110例中20例出现黏膜褪色,在黏膜褪色区活检组织病理证实早期胃癌13例,检出率达65%.由此得出,黏膜褪色对早期胃癌的诊断有一定的指示意义,内镜下醋酸联合靛胭脂染色有助于早期胃癌的发现和检出,提高活检的准确性.

■创新盘点

本研究应用醋酸联合卢戈氏碘双重染色后,病变黏膜多表现为黏膜浅染或不着色,与周围染色正常黏膜形成鲜明对比,提供了靶向活检目标。结果显示,双重染色组早期食管癌检出率明显高于对照组,但双重染色组与单一染色组鳞癌的检出率比较没有明显差别。

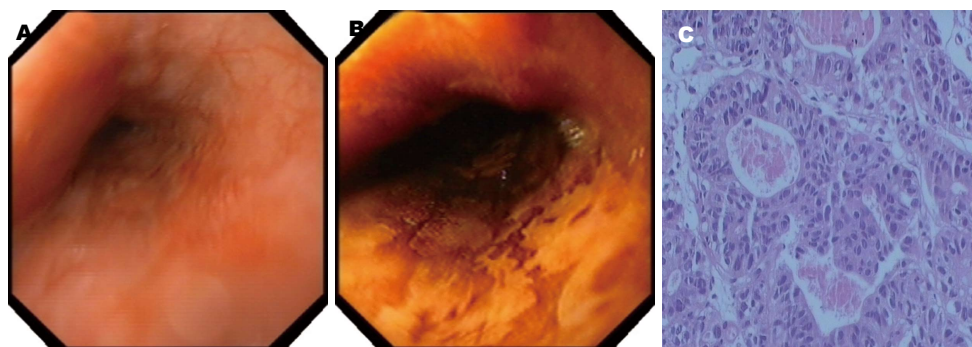


图1 食管早期腺癌(HE × 200). A: 普通胃镜下黏膜可见片状充血; B: 双重染色后黏膜可见大面积浅染及不着色区域; C: 病理提示低分化腺癌。

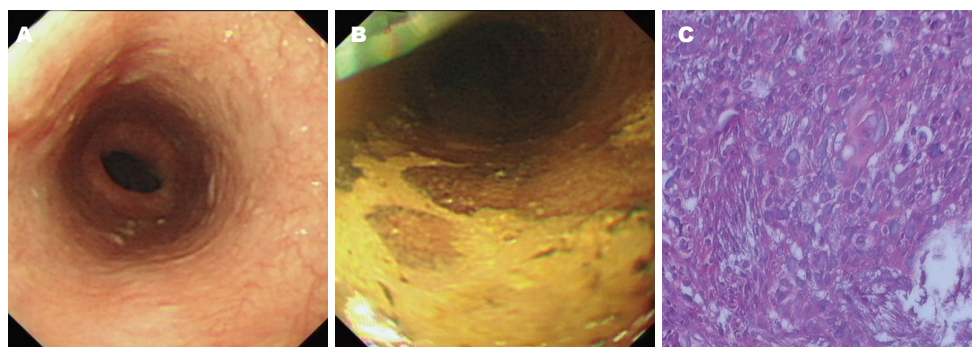


图2 食管早期鳞癌(HE × 400). A: 普通胃镜下黏膜稍粗糙; B: 双重染色后黏膜可见大面积浅染及不着色区域; C: 病理提示低分化鳞癌。

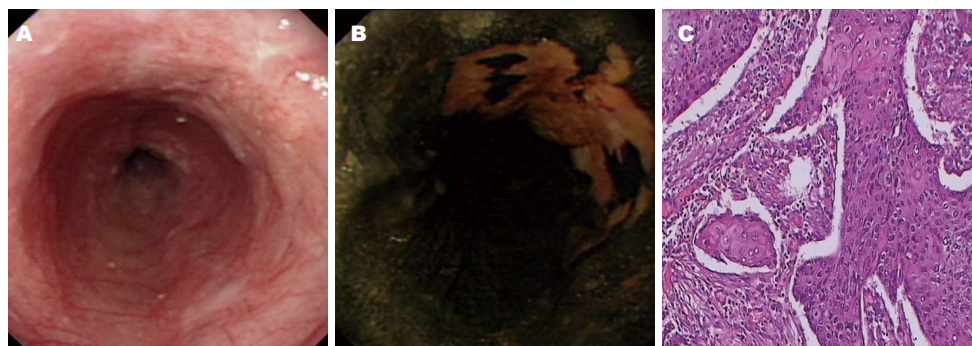


图3 食管早期鳞癌(HE × 100). A: 普通胃镜下黏膜稍粗糙; B: 单一染色后黏膜可见大面积不着色区域; C: 病理提示中分化鳞癌。

为食管鳞癌,检出率为20.00%,B组30例中食管鳞癌2例,检出率6.67%,两者间比较无明显差异($P>0.05$)(表2)。

3 讨论

胃镜下活检行组织病理学检查是目前诊断食管癌的主要方法,但早期食管癌及癌前病变内镜下常缺乏特异性表现,使得活检目标较盲目^[6]。目前放大内镜、色素内镜、共聚焦内镜及窄带成像术等检查技术正逐渐投入临床使用,食管癌及癌前病变的检出率得到了明显的提高,但

这些检查对技术设备要求很高,普通医院难以实施,同时由于检查费用的高昂,也使相关技术难以普及。相较之下,色素内镜检查显得更为经济实用。在早期消化系癌的色素内镜检查中,常用的染色试剂有醋酸、卢戈氏碘、靛胭脂、美兰等。

内镜检查时喷洒醋酸,最先是由Guelrud等^[7]用于Barrett食管内镜下治疗后残留柱状上皮的检测,后Yagi等^[8]和Tanaka等^[9]联合放大内镜应用于胃癌及癌前病变的检测。上皮细胞蛋白质接触醋酸后其三级结构会发生可逆性改变,从

表 1 两组食管癌检出率差异性比较 ($n = 30$)

分组	癌变例数(n)	检出率(%)	χ^2 值	P 值
A组	8	26.67	4.32	0.038
B组	2	6.67		

A组: 醋酸联合卢戈氏碘双重染色组; B组: 卢戈氏碘单一染色组。

表 2 两组食管鳞癌检出率差异性比较 ($n = 30$)

分组	鳞癌例数(n)	检出率(%)	χ^2 值	P 值
A组	6	20.00	2.31	0.129
B组	2	6.67		

A组: 醋酸联合卢戈氏碘双重染色组; B组: 卢戈氏碘单一染色组。

而导致黏膜表面产生一过性白化现象, 进而突显出病变组织和正常组织间的对比。李益农^[10]发现用醋酸喷洒于食管黏膜, 2-3 min后食管柱状上皮转变为红色, 而鳞状上皮黏膜不变色, 进而发现食管早期病变。

内镜下卢戈氏碘染色是诊断早期食管癌有效的染色方法^[11-13]。卢戈氏碘染色的主要原理是上皮细胞表面糖原与碘结合后发生的呈色反应。人体正常食管黏膜的鳞状上皮含有丰富的糖原颗粒, 当食管黏膜发生病变时, 由于鳞状上皮增生或糖原消耗增加, 其细胞表面的糖原含量减少或消失, 使染色后的食管呈现浅着色或不着色区域^[14], 使得食管黏膜病变范围边界更加清晰, 有助于判断黏膜病变部位及范围, 利于定位与活检, 提高诊断率^[15]。

根据两种染色剂对食管黏膜作用的不同原理及特性, 本文将两种试剂序贯对黏膜进行染色并在浅着色或不着色区进行活检, 与单一的卢戈氏碘染色后活检进行比较。结果显示: 醋酸联合卢戈氏碘双重染色组(A组)30例中有8例病理提示为食管癌, 其中腺癌2例, 鳞癌6例, 术后病理结果显示均为早期食管癌, 癌检出率26.67%; 卢戈氏碘单一染色组(B组)30例中食管鳞癌2例, 检出率为6.67%, 术后病理显示为早期食管癌。双重染色组食管癌检出率明显高于单一染色组, 有显著性差异($P < 0.05$)。但A组30例中有6例病理显示为食管鳞癌, 检出率为20.00%, B组30例中食管鳞癌2例, 检出率6.67%, 两者间比较无明显差异($P > 0.05$)。

总之, 通过本研究可以初步证实内镜下醋酸联合卢戈氏碘染色可提高早期食管癌的检出率, 其中两组食管鳞癌的检出率比较没有明显差别, 但双重染色组检出2例食管腺癌, 由此推测双重染色可能可以提高食管腺癌的检出率。但本次研究仅为一次食管黏膜双重染色的初步尝试, 其结果的正确性及其机制尚需今后进一步研究。

4 参考文献

- 高峰. 食管癌研究现状综述. 蚌埠医学院学报 2010; 35: 645-648
- Wang GQ, Jiao GG, Chang FB, Fang WH, Song JX, Lu N, Lin DM, Xie YQ, Yang L. Long-term results of operation for 420 patients with early squamous cell esophageal carcinoma discovered by screening. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1740-1744 [PMID: 15111177 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2003.10.098]
- Sugimachi K, Kitamura K, Baba K, Ikebe M, Kuwano H. Endoscopic diagnosis of early carcinoma of the esophagus using Lugol's solution. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 657-661 [PMID: 1282113 DOI: 10.1016/S0016-5107(92)70560-4]
- Shiozaki H, Tahara H, Kobayashi K, Yano H, Tamura S, Imamoto H, Yano T, Oku K, Miyata M, Nishiyama K. Endoscopic screening of early esophageal cancer with the Lugol dye method in patients with head and neck cancers. *Cancer* 1990; 66: 2068-2071 [PMID: 1699649 DOI: 10.1002/1097-0142(199011)5:66]
- 吴正奇, 张志猛, 卢林芝, 赵光源, 刘金殿, 李世华, 李祥. 卢戈氏液染色对早期食管癌的诊断价值. 中国现代医学杂志 2010; 20: 3659-3661
- 沙杰, 李学良, 施瑞华, 林琳, 胡小丹, 丁静, 许迎红, 陈莉, 陶桂, 莫静, 张道权. 醋酸联合靛胭脂染色诊断早期胃癌及癌前病变的临床价值. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 644-646
- Guelrud M, Herrera I. Acetic acid improves identification of remnant islands of Barrett's epithelium after endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 512-515 [PMID: 9647377 DOI: 10.1016/S0016-5107(98)70253-6]
- Yagi K, Aruga Y, Nakamura A, Sekine A, Umezu H. The study of dynamic chemical magnifying endoscopy in gastric neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 963-969 [PMID: 16301045]
- Tanaka K, Toyoda H, Kadowaki S, Kosaka R, Shiraishi T, Imoto I, Shiku H, Adachi Y. Features of early gastric cancer and gastric adenoma by enhanced-magnification endoscopy. *J Gastroenterol* 2006; 41: 332-338 [PMID: 16741612 DOI: 10.1007/s00535-005-1760-3]
- 李益农, 陆星华. 消化内镜学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2004: 102-130
- Shimizu Y, Takagoshi H, Fujita M, Hosokawa M, Kato M, Asaka M. Endoscopic screening for early esophageal cancer by iodine staining in patients with other current or prior primary cancers. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 1-5 [PMID: 11154480 DOI: 10.1067/mge.2001.111387]
- 李超民, 刘佳萍, 何洪, 朱轶. 邵阳市食管癌207例临床及内镜分析. 中国内镜杂志 2004; 10: 70-71
- 党彤, 陈言东, 田旭阳, 栗鹏, 姚丽华. 内镜下卢戈氏液

■应用要点

本研究初步证实了内镜下醋酸联合卢戈氏碘染色可提高早期食管癌的检出率, 对于提高基层医院的肿瘤检出率, 改善预后及治疗效果具有重要意义, 在消化系疾病的诊疗过程中具有广泛的应用前景。

■同行评价

本文探讨了内镜下醋酸联合卢戈氏碘双重染色对诊断早期食管癌的临床意义,具有一定的临床实践价值。

- 14 染色诊断食管癌前病变和早期食管癌的价值. 中国自然医学杂志 2008; 10: 291-293
- 15 格日勒网. 内镜下碘染色诊断食管癌和上皮异型增生

的临床分析. 中国医师杂志 2007; 9: 961-962

- 马兴刚, 黄根东, 刘树青. 内镜下碘染色诊断的临床对照研究. 中国内镜杂志 2006; 12: 45

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

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

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

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

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

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

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成. (《世界华人消化杂志》编辑部)

超声内镜与CT检查在食管胃结合部腺癌术前TN分期中的临床对比

汪泳, 张方信, 常宗宏, 刘鑫, 邓尚新, 赵海霞

汪泳, 张方信, 常宗宏, 刘鑫, 邓尚新, 赵海霞, 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
汪泳, 副主任医师, 主要从事消化系统肿瘤侵袭与转移的相关研究。
作者贡献分布: 汪泳与张方信对此文所作贡献均等; 此课题由汪泳设计; 研究过程由汪泳、张方信、常宗宏、刘鑫、邓尚新及赵海霞操作完成; 研究数据分析由汪泳完成; 本论文写作由汪泳完成。

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。
zhangfx2008@tom.com

电话: 0931-8994268

收稿日期: 2013-04-16 修回日期: 2013-05-21

接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-18

EUS versus CT for preoperative TN staging of adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Yong Wang, Fang-Xin Zhang, Zong-Hong Chang, Xin Liu, Shang-Xin Deng, Hai-Xia Zhao

Yong Wang, Fang-Xin Zhang, Zong-Hong Chang, Xin Liu, Shang-Xin Deng, Hai-Xia Zhao, 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. zhangfx2008@tom.com

Received: 2013-04-16 Revised: 2013-05-21

Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-18

Abstract

AIM: To compare the accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) versus CT in TN staging of the adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG).

METHODS: Ninety-one patients with pathologically proven AEG who received preoperative EUS and helical CT and surgical resection from February 2007 to December 2012 and had complete clinical data were included in this study. The accuracy of EUS versus CT in TN staging of AEG was compared.

RESULTS: The overall accuracy rates of pre-

operative T staging and N staging by EUS were 81.3% and 86.8%, respectively, significantly higher than those by helical CT (58.2% and 58.3%, respectively).

CONCLUSION: Compared with helical CT, EUS is associated with a higher accuracy in preoperative TN staging of AEG.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Adenocarcinoma of esophagogastric junction; Endoscopic ultrasonography; Helical CT; TN staging

Wang Y, Zhang FX, Chang ZH, Liu X, Deng SX, Zhao HX. EUS versus CT for preoperative TN staging of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 1977-1981 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1977.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1977>

摘要

目的: 通过分析超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)、螺旋CT检查对食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)术前TN分期的准确性比较, 评价其临床应用价值。

方法: 2007-02/2012-12接受外科手术切除的91例经病理证实且临床资料完整的AEG患者纳入研究, 所有研究对象均于术前行EUS及螺旋CT检查, 结合术后病理分期进行对比分析。

结果: EUS对食管胃结合部腺癌术前T分期总准确率为81.3%, N分期准确率为86.8%; 螺旋CT的TN分期准确率分别为58.2%、58.3%; 前者明显高于后者, 二者之间的差异具有统计学意义。

结论: EUS较CT更能准确地判断食管胃结合部腺癌的TN分期, 有助于指导制订合理的手术方案。

© 2013年版权归Baishideng所有。

■背景资料

1987年, 德国学者Siewert等首次提出了食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)这一概念, 将位于食管胃连接线(齿状线)上下5 cm范围内的腺癌统称为AEG, 并根据癌肿的主体部位与齿状线的关系将AEG分为Siewert I、II、III型。近年来, AEG的发病率持续上升, 受到越来越多的关注。已有的文献表明AEG在流行病学、病因学、影像学、病理学临床治疗以及预后等诸多方面具备独立特征和独特的生物学行为, 倾向于作为一类独立疾病进行研究。

■同行评议者

李健丁, 教授, 山西医科大学第一医院放射科CT室; 杨薇, 副教授, 副主任医师, 北京大学肿瘤医院超声科

■ 研究前沿

近年来, AEG发病率呈上升趋势, 手术仍为该病的主要治疗手段, 但目前国人对该病概念较模糊, 导致手术选择(包括手术入路、切除范围、淋巴结清扫范围等方面)多样, 甚至存有争议。对肿瘤进行充分的分型、分期评估, 遵循个体化治疗原则, 是为患者选择科学合理的手术式的前提和基础。AEG常用的术前评估检查方法包括CT、MRI、PET-CT、胃镜、超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)和腹腔镜探查等。何种检查方式可早期发现AEG并准确进行TNM分期评估是目前研究的热点和难点。

关键词: 食管胃结合部腺癌; 超声内镜; 螺旋CT; TNM分期

核心提示: 食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)作为一类不同于食管癌和胃癌的独立疾病, 5年生存率低, TNM分期为影响术后存活率的独立影响因素。本文通过超声内镜(endoscopic ultrasonography)、螺旋CT检查对AEG术前TN分期的准确性分析, 有助评价预后及治疗方式。该研究具有一定的临床应用价值。

汪泳, 张方信, 常宗宏, 刘鑫, 邓尚新, 赵海霞. 超声内镜与CT检查在食管胃结合部腺癌术前TN分期中的临床对比. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1977-1981 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1977.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1977>

0 引言

食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)作为一类不同于食管癌和胃癌的独立疾病的观点近年来已逐渐为多数学者所接受。尤其是近年来, AEG的发病率在西方国家出现持续上升趋势^[1,2], 5年生存率低, 更成为欧美医学界研究的热点领域, 国内学者近两年也开始重视AEG的研究。AEG的R0切除是相对于TNM分期影响术后存活率的独立影响因素^[3], 所以术前分期的准确性对于治疗方法的选择至关重要。研究表明超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)能清晰显示消化道管壁解剖层次、肿瘤周边淋巴结的转移及与邻近脏器的关系, 是一种较好的消化系肿瘤术前分期方法。螺旋CT扫描是目前公认的肿瘤术前临床分期指标之一。本研究以术后组织病理作为金标准, 通过EUS与螺旋CT对AEG分期的准确性对比研究, 旨在评估EUS在AEG诊断和术前分期方面的应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选择兰州军区兰州总医院2007-02/2012-12接受外科手术切除的下段食管腺癌、贲门腺癌、胃底或胃体上部腺癌共469例, 其中将91例经组织病理证实且临床资料完整并符合AEG诊断的患者纳入本次研究。其中男63例, 女28例; 年龄43-71岁, 中位年龄59.6岁。91例中, 早期AEG 4例, 进展期87例。入选病例术前均未行放、化疗。Olympus GIF-260胃镜、Olympus GF-UM2000超声内镜, 超声频率为5-20 MHz。TOSHIBA aquilion 16排螺旋CT。

1.2 方法

1.2.1 EUS检查: 所有入选病例均先期已行胃镜加活检明确为AEG, 而后行EUS检查。检查前准备同常规胃镜。采用水囊法或水囊法加脱气水充盈法。检查时用退镜法观察, 依次为胃窦、胃体、胃底、贲门、食管; 先观察消化道管壁情况, 再更超声换频率观察管壁外淋巴结及相邻脏器。

1.2.2 螺旋CT检查: 所有患者检查前饮水500 mL, 取仰卧位, 自气管隆突水平扫至腹主动脉分叉水平, 层厚5 mm, 间隔5 mm。

1.2.3 评定标准: (1)AEG诊断标准^[4,5]: 跨越食管胃结合部(esophagogastric junction, EGJ)上下5 cm范围的腺癌, 不论其主体位于EGJ上方或下方, 均诊断为AEG。AEG按Siewert分3型^[6], I型: 远端食管癌, 肿瘤中心位于EGJ上1-5 cm; II型: 贲门癌, 肿瘤中心位于EGJ上1 cm至下2 cm范围, 侵犯EGJ; III型: 贲门下癌, 肿瘤中心位于EGJ下2-5 cm, 侵犯EGJ; (2)EUS诊断标准: EUS能清晰显示消化管管壁的5层结构并与组织学相对应, 即第1层高回声和第2层低回声为黏膜层, 第3层为高回声即黏膜下层, 第4层低回声为肌层, 第5层高回声为浆膜层或外膜。癌肿侵犯深度的诊断标准^[7]: T1期: 分为黏膜癌(第1、2层增厚呈不均质的中、低回声图像, 第3-5层结构完整)、黏膜下癌(第1-3层结构不清、增厚, 呈低回声改变, 第4-5层结构完整); T2期: 表现为第1-4层结构层次消失、增厚, 呈低回声改变或局限性突入管腔, 第5层完整; T3期: 管壁5层结构均消失、增厚, 呈低回声改变; T4期: 表现为低回声团块突破第5层, 侵入外周相邻脏器的征象。淋巴结转移的判断标准为直径>1 cm、边界清楚的低回声结节影, 呈单个或多个融合状。未转移淋巴结则为高回声, 边界模糊影; (3)CT诊断标准^[8]: AEG在CT图像上表现为以贲门为中心的突向胃腔内的溃疡性肿块或增厚影; 由于该部位解剖学上的特殊性, AEG在食管胃结合部的横断面图像上, 溃疡常表现为尖端指向食管下端, 口部开向胃腔的较深的三角形或弓形凹陷, 凹陷的两侧壁及尖端形成癌性溃疡的底, 溃疡底不光滑。溃疡两侧增厚的胃壁, 在与正常胃壁交界处向胃腔内隆起形成环堤, 有的似鸟嘴样结构; (4)病理TN分期标准: AEG的TNM分期标准参照2009年底AJCC/UICC第7版国际肿瘤TNM分期进行分类^[9]即肿瘤主体位于食管侧的癌按食管癌的TNM分期标准进行分类。肿瘤主体位于胃侧者

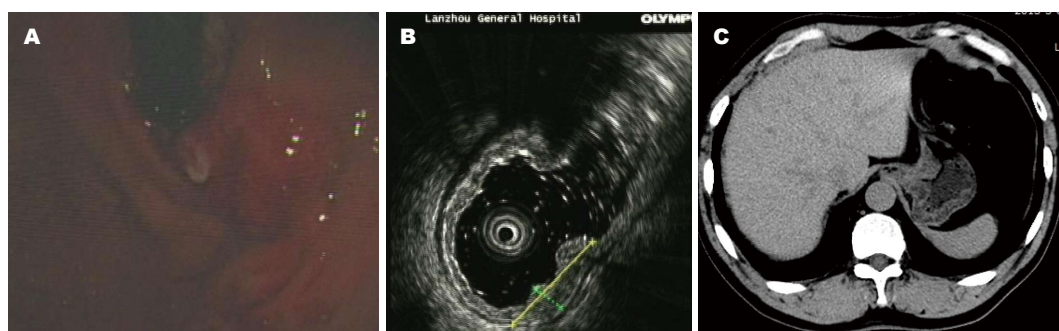


图1 食管胃结合部腺癌影像图。A: 胃镜示贲门不规则溃疡, 基底不光滑, 边缘环堤状隆起; B: 超声内镜示病灶处黏膜层黏膜肌层结构不清呈低回声改变, 黏膜下层、固有肌层、浆膜层完整; C: CT图像上表现为以贲门为中心的突向胃腔内的溃疡性肿块或增厚影。

■创新盘点

AEG 作为一类不同于食管癌和胃癌的独立疾病, 5年生存率低, TNM分期为影响术后存活率的独立影响因素。本文通过EUS、螺旋CT检查对AEG术前TN分期的准确性分析, 有助评价预后及治疗方式, 该研究具有一定临床应用价值。

表1 67例食管胃结合部腺癌患者基本情况及肿瘤病理特征

Siewert 分型	n	年龄 (岁)	性别 (男:女,n)	Borrmann分型[n(%)]					P值
				早期	I型	II型	III型	IV型	
I型	8	62.7	6:2	1(12.5)	1(12.5)	3(37.5)	3(37.5)	0	0.048
II型	37	60.0	26:11	3(8.1)	8(21.6)	3(8.1)	23(62.1)	0	
III型	46	58.7	31:15	0	4(8.7)	13(28.3)	29(63.0)	0	
合计	91	59.6	63:28	4(4.2)	13(14.3)	19(20.9)	55(60.4)	0	

按照胃肿瘤的TNM分期标准进行分类。肿瘤大体类型按照Borrmann分型标准进行划分。

统计学处理 本研究采用SPSS10.0统计软件。两组计量资料比较用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 诊断一致性采用 κ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 患者基本情况及临床病理特征 按照Siewert分型标准各型的年龄、性别见表1, 患者的年龄、性别比方面在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。91例AEG患者中, Siewert I型8例(8.8%), II型37例(40.7%), III型46例(50.5%)。Siewert各型的肿瘤大体类型情况详见表1, 其中早癌4例(4.2%), Borrmann I型13例(14.3%), Borrmann II型19例(20.9%), Borrmann III型55例(60.4%), Borrmann IV型0例。

2.2 EUS、螺旋CT术前T分期与术后病理分期的比较 AEG在EUS中表现为胃壁层次结构破坏, 呈低回声改变(图1A, B), 而在CT图像中表现为胃壁的增厚影, 但对于T1、T2期较难分辨(图1C)。EUS对于T分期的敏感度、特异度及准确度均高于螺旋CT, 尤其准确度差异更加明显, 详细结果见表2, 经配对 χ^2 检验, 显示这一差异具有统计学意义($\chi^2 = 118.5$, $P = 0.000$)。进一步分析

计算联合CT和EUS两种方法对于T分期的敏感度、特异度及准确度, 结果分别为, T1期的敏感度、特异度及准确度分别为: 85.7%、19.0%、24.2%, T2期的敏感度、特异度及准确度分别为: 75.0%、17.7%、25.3%, T3期的敏感度、特异度及准确度分别为: 84.6%、21.2%、48.4%, T4期的敏感度、特异度及准确度分别为: 78.8%、17.2%、40.0%。分析EUS和CT两组之间结果的一致性, 使用一致性检验 $P = 0.000$, 由此说明两种方法检测结果的趋势相似, 但因 $\kappa = 0.59$ 、 < 0.75 , 提示其一致性中等。由此提示这两种方法之间具有相互参考的意义。

2.3 EUS、螺旋CT淋巴结转移判定与术后病理的比较 同样分析EUS与CT这两种方法对淋巴结转移的判断, 结果显示EUS的敏感度、特异度、准确度均高于CT检查, 详细结果见表3, 使用配对计数资料 χ^2 检验, $\chi^2 = 18.675$ 、 $P = 0.000$, 显示两组之间的差异存在统计学意义; 分析计算联合CT和EUS两种方法对于淋巴结转移的判断, 其敏感度、特异度及准确度分别为: 89.7%、60.9%、82.4%。进一步进行两组结果之间的一致性, 使用一致性检验, $\kappa = 0.414$ 、 $P = 0.000$, 说明2种方法检查的结果有一致性, 但因 $\kappa = 0.414$ 、 < 0.75 , 其一致性属于中等偏下, 提示两种方法具有相互参考的价值, 但意义较小。

■应用要点

EUS对AEG术前分期具有较高的临床应用价值。在临床应用过程中可进一步联合螺旋CT检查,起到互补的作用,能最大限度地提高肿瘤TNM分期的诊断水平,为患者获得最佳最合理的治疗方案提供较大帮助。

表 2 67例食管胃结合部腺癌患者术前EUS、螺旋CT分期结果

病理 T分期	n	EUS T分期							螺旋CT分期						
		T1	T2	T3	T4	敏感度(%)	特异度(%)	准确度(%)	T1	T2	T3	T4	敏感度(%)	特异度(%)	准确度(%)
T1	7	6	1	0	0	85.7	96.4	95.6	4	1	1	1	57.1	94.0	91.2
T2	12	1	9	2	0	75.0	93.7	91.2	2	7	3	0	58.3	82.3	79.1
T3	39	1	3	33	2	84.6	86.5	85.7	2	9	23	5	59.0	75.0	68.1
T4	33	1	1	5	26	78.8	96.6	90.1	1	4	9	19	57.6	89.7	78.0
合计	91	9	14	40	28			81.3	9	21	36	25			58.2

EUS: 超声内镜。

表 3 67例食管胃结合部腺癌患者术前EUS、螺旋CT淋巴结转移结果

病理 N分期	n	EUS N分期					螺旋CT N分期				
		N0	N1	敏感度(%)	特异度(%)	准确度(%)	N0	N1	敏感度(%)	特异度(%)	准确度(%)
N0	23	18	5	78.3	89.7	86.8	14	9	60.9	57.4	58.3
N1	68	7	61	89.7	78.3		29	39	57.4	60.9	
合计	67	25	66				43	48			

EUS: 超声内镜。

3 讨论

EGJ是指食管下端纵行栅栏状血管末梢或胃黏膜皱襞的近侧缘^[4]。而此连接线(齿状线)上下5 cm范围内的区域出现的腺癌称为AEG^[5]。目前对于AEG的属区划分国内外虽然存有争议,但由于其解剖处于胸腹交界处这一特殊部位,有着相对独立的临床病理特征,越来越多的文献资料显示其在流行病学、病因学、影像学、临床治疗及预后等方面具有独立的特征和独特的生物学行为,更倾向作为一种不同于食管癌和胃癌的特殊类型肿瘤进行研究^[10]。AEG的浸润、进展以及淋巴结转移的不同,导致手术选择如手术入路、切除范围、淋巴结清扫等方面在临床上出现较多分歧,且术后5年存活率仅34.0%-52.3%。因此,对AEG进行充分术前分期评估,并遵循个体化治疗原则,对提高患者生存率有着重要的临床意义。

食管癌、胃癌术前评估常用的检查方法包括CT、MRI、PET-CT、EUS等。而AEG的术前评估目前国内文献报道较少^[11]。EUS是将内镜与超声相结合,不但可以通过胃镜直接观察黏膜表面病变形态,同时又可通过超声扫描来判断病变侵犯的范围、深度及淋巴结转移的情况,为临床治疗方案的选择提供重要的依据。大量临床研究表明, EUS检查是目前胃癌术前分期的重要手段。而对于食管胃结合部这一特殊部

位, EUS通过水囊法或水囊法加脱气水充盈法对病灶处进行扫描,避免了脂肪的衰减及胃肠道气体和骨骼等的干扰,不断采用进镜或退镜方法实时获得管道壁层癌组织浸润深度及管壁外肿大淋巴结情况,尤其是对于交界部的T分期可以比较准确的鉴别黏膜内癌(T1a)和黏膜下癌(T1b)^[12],并以此指导内镜下黏膜切除术和内镜黏膜下剥离术。我们通过EUS对AEG进行术前评估与术后病理的比较发现, EUS对于AEG的TN分期准确性明显优于CT,对于T分期的总准确度为81.3%,这与文献报道相类似^[4]。而且我们在本次研究中还发现对于食管胃结合部肿瘤的纵行范围判断(即长度)EUS也明显优于CT,可直视下测量病灶长度及周径,为手术范围的确定做好预案。EUS对淋巴结转移的判断标准为直径>1 cm、边界清楚的低回声结节影,呈单个或多个融合状。未转移淋巴结则为高回声,边界模糊影。通过实时切换超声频率5-12 MHz, EUS可动态、连续观察到食管壁、胃壁外淋巴结转移情况,本研究结果同样也显示出对AEG术前N分期总准确率为86.8%,与文献报道接近^[12,13],但对于远处淋巴结转移及远处脏器转移EUS有其局限性。

由于螺旋CT扫描仍是目前公认的肿瘤术前临床分期指标之一,而且无创伤及痛苦,在患者耐受程度、扫描范围广泛等方面具有EUS无法比拟的优势。

但AEG为食管胃交界部的空腔脏器肿瘤, 邻近脏器较多、结构复杂且走行迂曲, 又穿过膈肌, 而且AEG淋巴引流也相对复杂, 转移途径包括上方、水平和下方3个方向, CT检查较难获得满意图像, 并且CT对肿瘤的T1、T2期较难分辨, 容易出现误诊、漏诊. 本研究结果同样显示这样的趋势, CT的T分期和淋巴结转移诊断的敏感性、特异性、准确度均较EUS差. 相信随着近年来螺旋CT设备的不断更新及影像学医师技术的不断提高, 同时结合冠矢状位成像的处理, 可使得CT在AEG中的检出率得到提高.

总之, 我们认为EUS对AEG术前分期具有较高的临床应用价值. 在临床诊断过程中, 我们还发现对于AEG患者EUS联合CT检查, 可起到互补的作用, 能最大限度地提高肿瘤TNM分期的诊断水平, 为患者获得最佳最合理的治疗方案提供较大帮助.

4 参考文献

- 1 Keeney S, Bauer TL. Epidemiology of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 687-696 [PMID: 17030267 DOI: 10.1016/j.soc.2006.07.014]
- 2 Hasegawa S, Yoshikawa T. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: incidence, characteristics, and treatment strategies. *Gastric Cancer* 2010; 13: 63-73 [PMID: 20602191 DOI: 10.1007/s10120-010-0555-2]
- 3 Meyer W, Popp M, Klinger L, Awad-Allah A, Gebhardt C. Results of surgical therapy of adenocarcinomas of the esophagogastric junction according to a standardized surgical resection technique. *Dig Surg* 2002; 19: 269-274; discussion 275 [PMID: 12207069 DOI: 10.1159/000064579]
- 4 Siewert JR, Feith M. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: competition between Barrett and gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2007; 205: S49-S53 [PMID: 17916519 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.324]
- 5 Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. [Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification]. *Chirurg* 1987; 58: 25-32 [PMID: 3829805]
- 6 Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457-1459 [PMID: 9823902 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x]
- 7 金震东, 李兆申. 消化超声内镜学. 北京: 科学出版社, 2006: 269-275
- 8 张晓鹏. 胃肠道CT诊断学. 沈阳: 辽宁科学出版社, 2001: 71-77
- 9 Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009: 63-77
- 10 张祥宏. 食管胃交界腺癌——一个值得病理学家关注的问题. *中华病理学杂志* 2007; 36: 363-365
- 11 Blackshaw G, Lewis WG, Hopper AN, Morgan MA, Al-Khyatt W, Edwards P, Roberts SA. Prospective comparison of endosonography, computed tomography, and histopathological stage of junctional oesophagogastric cancer. *Clin Radiol* 2008; 63: 1092-1098 [PMID: 18774355 DOI: 10.1016/j.crad.2008.04.006]
- 12 Räsänen JV, Sihvo EI, Knuuti MJ, Minn HR, Luostarinen ME, Laippala P, Viljanen T, Salo JA. Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 954-960 [PMID: 14527917 DOI: 10.1245/ASO.2003.12.002]
- 13 Wallace MB, Nietert PJ, Earle C, Krasna MJ, Hawes RH, Hoffman BJ, Reed CE. An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1026-1032 [PMID: 12400740 DOI: 10.1016/S0003-4975(02)03875-4]

■同行评价

本文结构及结论合理, 方法及结果可信, 具有一定临床应用价值.

编辑 田滢 电编 闫晋利



中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎疗效的Meta分析

孔岩君, 李勇, 李文林, 刘皓, 魏睦新

■背景资料

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是一种以胃黏膜萎缩变薄、腺体减少或消失为特征的消化系统疾病, 为常见病和难治病之一, 属于中医学的“胃脘痛”、“痞满”等范畴, 1978年, 世界卫生组织将其列为胃癌的癌前疾病或癌前状态。因此, 阻断、逆转其癌变成为中西医结合研究的重点课题。

孔岩君, 李勇, 刘皓, 魏睦新, 南京医科大学第一附属医院中医科 江苏省南京市 210029

李勇, 南京医科大学第一附属医院心理科 江苏省南京市 210029

李文林, 南京中医药大学图书馆 江苏省南京市 210029

孔岩君, 主要从事消化系统疾病的临床研究。

江苏省中医药局课题基金资助项目, No. JD11040

作者贡献分布: 文献收集与Meta分析主要由孔岩君完成; 李文林与李勇参与文献检索; 刘皓参与文献信息的收集与整理; 论文的选题、指导及审校由魏睦新完成。

通讯作者: 魏睦新, 教授, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院中医科. weimuxin@njmu.edu.cn

电话: 025-68136267 传真: 025-83724440

收稿日期: 2013-04-18 修回日期: 2013-05-17

接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-18

Combination of Chinese and Western medicine for treatment of chronic atrophic gastritis: A meta-analysis

Yan-Jun Kong, Yong Li, Wen-Lin Li, Hao Liu, Mu-Xin Wei

Yan-Jun Kong, Hao Liu, Mu-Xin Wei, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Yong Li, Department of Psychology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Wen-Lin Li, Library of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the Foundation of Administration of Traditional Chinese Medicine of Jiangsu Province, No. JD11040

Correspondence to: Mu-Xin Wei, Professor, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. weimuxin@njmu.edu.cn

Received: 2013-04-18 Revised: 2013-05-17

Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-18

Abstract

AIM: To systematically assess the efficacy of combination of Chinese and Western medicine in the treatment of chronic atrophic gastritis (CAG).

METHODS: Randomized controlled trials (RCTs) that compared the efficacy of combination of Chinese and Western medicine versus Western medicine treatment alone in the treatment of CAG were retrieved from CNKI, Wanfang Data-

base, China Scientific Journal Database by VIP, PubMed, Web of Science, Embase, Clinical Trials.gov, OVID and Cochran Library. Outcomes of included RCTs were combined by using meta-analysis.

RESULTS: Ten studies involving 1039 CAG patients were included. A test for homogeneity of the studies included ($P = 0.99$; $I^2 = 0\%$) indicated that the data had homogeneity, and the fixed effect model was therefore used. The amount of pooled effects ($OR = 5.32$, 95%CI: 3.59-7.88, $Z = 8.34$; $P < 0.00001$) showed statistical difference in the improvement of clinical symptoms and pathological examination results between the combination group and Western medicine group.

CONCLUSION: Combination of TCM and Western medicine shows obvious advantages in the treatment of CAG compared with Western medicine alone.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Chronic atrophic gastritis; Combination of Chinese and Western medicine; Traditional Chinese medicine; Meta-analysis

Kong YJ, Li Y, Li WL, Liu H, Wei MX. Combination of Chinese and Western medicine for treatment of chronic atrophic gastritis: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 1982-1986 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1982.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1982>

摘要

目的: 应用Meta分析法系统评价中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的疗效。

方法: 系统检索中国知网、万方、维普和Pubmed、Web of science、Embase、Clinical Trials.gov、OVID和Cochran Library数据(截止2013-01)中比较中西医结合与单纯西医治疗CAG的随机对照研究(randomized clinical trial, RCT), 对纳入的RCT的研究结果进行合并。

■同行评议者

范恒, 主任医师, 教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科; 王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

结果: 共纳入10项研究, 1039例CAG患者, 对纳入文献进行异质性检验得 $P = 0.99$; $I^2 = 0\%$, 表明研究数据具有同质性, 当采用固定效应模型。此外, 合并效应OR = 5.32, 95%CI: 3.59-7.88); 合并效应量的检验 $Z = 8.34$; $P < 0.00001$, 显示中西医结合治疗与单纯西医治疗之间在临床表现和病理改善的总体有效率有统计学差异。

结论: 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎疗效优于单纯西医治疗。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 中西医结合治疗; 中药; Meta分析

核心提示: Meta分析作为循证医学的科学工具发展至今已经比较成熟, 通过对大量文献的筛选、整合, 分析能够得出较单个小样本临床试验更可靠的临床证据。本文正是通过这一科学手段, 严格遵守规范的报告标准对中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎(chronic atrophy gastritis)的疗效进行了评估, 给广大临床工作者提供参考。

孔岩君, 李勇, 李文林, 刘皓, 魏睦新. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎疗效的Meta分析. 世界华人消化杂志. 2013; 21(20): 1982-1986 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1982.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i20.1982>

0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophy gastritis, CAG)是以胃黏膜萎缩变薄, 固有腺体减少或消失, 可伴有肠上皮化生、异型增生为病理特点的消化系统常见病、疑难病。多项研究表明CAG检出率与胃癌病死率正相关, 肠化生与胃癌的发病亦呈正相关^[1,2]。现代医学检查手段的发展有助于发现CAG的早期病变。治疗方法以药物治疗为主, 分为3方面: 一般西药、中医治疗和中西医结合, 后两者又可分为辨证分型论治、名医专方治疗、中西医结合等几方面, 其中以中西医结合最为重要^[3]。现有西药治疗CAG局限于症状的改善, 对于逆转萎缩, 特别是伴有肠腺化生或不典型增生的病理改变疗效不明确, 而中西医结合治疗具有一定优势, 但基于现有随机对照试验的样本量小等弊端对于试验结果可靠性的影响, 本文利用Meta分析通过对近年来的所有相关文献进行检索、筛选, 选出合适文献进行结果的合并, 从而通过循证医学的科学研究方法总结分析得到比任何一项单独的研究结果

更有说服力的综合结果(证据)^[4,5], 对中西医结合治疗CAG进行较为客观的评价。

1 材料和方法

1.1 材料 以“胃炎·萎缩性, 治疗, 临床, 中医药”等做关键词依次检索中国知网, 万方, 维普, 以“Randomized controlled trial, chronic atrophic gastritis, Chinese medicine, herbal medicine, traditional, medicine, random”检索Pubmed, Web of science, Embase, Clinical Trials.Gov, OVID和Cochran Library数据库中相关文献。文献限定为“随机对照试验(randomized clinical trial)”, 各数据库检索时间范围均为从该数据库最早收录的文献到2013-01-16为止。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)文献语言限定为中文和英文; (2)研究类型为随机对照试验; (3)研究对象为CAG患者(诊断标准为纤维胃镜检查, 参照《中华医学会慢性萎缩性胃炎诊断病例学》^[6]或《内科学》等国家公认诊断标准)^[7]; (4)试验组干预为一般西医治疗基础上配以中医治疗, 对照组干预为一般西医治疗; (5)研究结局由临床症状、胃镜表现、病理活检分级3方面综合评价。排除标准: (1)clinical trial网站上已完成但还无结果的试验; (2)存在会影响结果的混杂因素, 如同时服用了其他药物; (3)除了目标疾病还有合并症; (4)危重病例, 可能因恶化死亡不能完成治疗。

1.2.2 资料收集和分析: 文献检索过程由李文林和李勇完成, 如有分歧加入第3者讨论。

1.2.3 文献信息摘录及质量评价: 信息摘录: 摘录信息包括研究基本信息, 如作者、发表年份、样本量; 研究特点, 如试验设计类型, 观察对象, 干预、疗程、测量指标及结果; 混杂因素, 如资金来源, 文献作者对混杂因素的分析等。资料质量评价: 按Cochran中心的文献质量评价JADAD评分的7分计分法对纳入文献进行随机化、分配隐藏、盲法和随访4部分内容的评分。每部分积分按标准划分为0-2分, 总积分为0-7分。1-3分为低质量研究, 4-7分为高质量研究^[4,5]。信息的摘录和评分均由3人共同协商完成, 意见不统一时: 联系作者获取相关资料, 查阅资料获取证据支持。

统计学处理 采用Cochran协作网提供的RevMan5.2软件包进行分析, 当试验结果出现显著异质性时($P < 0.05$), 使用随机效应模式; 当试验结果无异质性($P > 0.20$)时, 则使用固定效应

■研究前沿

西医治疗本病多对症处理, 虽然有一定疗效但尚不理想, 同时存在副作用的问题。中医药在运用辨证分型论治、名医专方、中西医结合疗法、针灸疗法等治疗CAG的临床研究中取得了丰硕的成果, 显示出中医药治疗CAG的独特优势, 成为近年来的热点, 能否有效逆转胃组织的萎缩和肠化仍是现代医学的难题。

■相关报道

夏愔愔和詹思延的《如何撰写高质量的流行病学研究论对于系统评价方法的规范性》提出了很多建设性意见, 对于临床研究以及系统评价的撰写都有着极大的指导价值。杨克虎的《系统评价指导手册》则更为详实地介绍了整个系统评价的过程以及Meta分析的具体实施方法。

■创新盘点

近年来,关于中西医结合治疗CAG的临床试验增多,但由于试验设计存在样本量小和方剂组成差异等缺陷,这常常使研究结果的准确性受到置疑,故本文希望通过循证医学的科学手段Meta分析来获得更为可靠地证据,为临床实践提供有价值的参考。

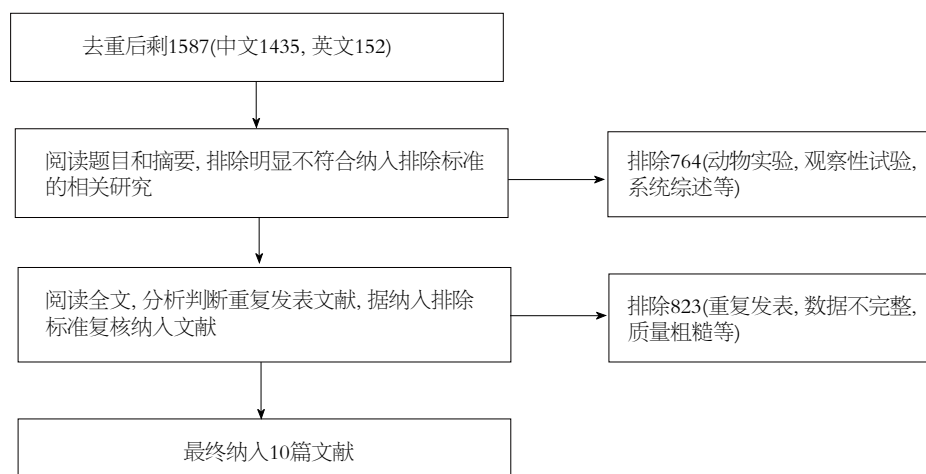


图1 文献纳入排除流程图。

模型。本组试验结果 $P = 0.99 > 0.10$, $I^2 = 0\%$, 故选用固定效应模型。对于计数资料, 使用Mantel-Hazelen法的比值比(odds ratio, OR)进行统计差异显著性的分析。

2 结果

2.1 检索结果 共检索出所有关于CAG治疗的文献中文文献1435篇, 英文文献152篇。用文献处理软件NoteExpress2对初检文献归类、整理、去重; 阅读每篇文献的题目和摘要, 排除明显不符合纳入排除标准的相关研究; 阅读全文, 分析判断重复发表文献, 包括将同一篇文献或同一篇文献的主要数据在不同的期刊或会议论文中发表, 比如多中心临床试验就常以不同中心为单位发表, 此时如不排除后合并的话就会导致内容偏倚; 阅读全文, 根据纳入排除标准复核纳入文献, 对于有疑问的文章通过联系作者或作者单位解决。最终纳入10篇文献, 共计CAG患者1039例(图1)。

2.2 纳入文献的基本情况 如表1所示, 本文共纳入10篇文献进行分析, 其中只有文献[8]和文献[10]介绍了试验的随机方法, 质量评分较高, 其余均未详细介绍随机方法。各试验设计的用药选择上有一定差异: 西医治疗原则均相同, 药物为抗幽门螺杆菌、增强胃动力和消炎3方面, 仅在具体用药上略有差异; 中药方剂均以党参、黄芪、白术、茯苓为主, 仅配伍略有不同。

2.3 中西医结合和单纯西药治疗CAG结果的比较 纳入文献治疗有效性的评价均由临床症状、胃镜表现和病理分级3个方面进行综合评判, 并且以后两者为主。由Review Manager 5.2的异质性检验结果 $P = 0.99$, $I^2 = 0\%$, 表明研究数据具有

同质性, 故采用固定效应模型。又合并效应量 $OR = 5.32 > 1$, 95%CI: 3.59-7.88; 合并效应量的检验 $Z = 8.34$; $P < 0.00001$ 。当研究结局为不利事件时, $OR < 1$ 表示暴露会降低结局风险, 而当结局是有利时间(如本文取的是有效人数), $OR > 1$ 时表明暴露会降低结局风险^[18]。故由此可知此次分析的结论是中西医结合治疗CAG的疗效优于单纯西医治疗(图2)。

2.4 发表偏倚的检验 对于发表偏倚的检验本文用的是漏斗图, 漏斗图是以每个研究的处理效应估计值为X轴, 以样本含量或标准误, 或精确度(标准误的倒数)为Y轴的简单散点图。由图3可知本文所纳10篇文献的发表偏倚较小(图3)。

3 讨论

CAG属痞满、嘈杂、胃脘痛等病证范畴, 中医药治疗CAG采用辨证论治、个体化、方药随证加减, 重视整体治疗、侧重健脾扶正的思想, 从而改善患者症状, 延缓萎缩进展, 且不良反应少, 甚或逆转萎缩^[19]。本次系统评价提示, 中西医结合改善CAG较单纯西医治疗有优势。这可能是因为西医治疗着重对症, 而中医药治疗着重从根本上补正, 故中西医结合标本兼治, 疗效明显优于单用西药。

系统评价方法学的局限性: (1)偏倚: 本文作者在文献的检索、筛选和资料提取的整个过程都对怎样减少分析过程中可能产生的偏倚投入了极大的精力, 但一些不可避免的偏倚仍然存在, 比如抽屉文献, 阳性结果更易发表等所导致的发表偏倚, 欧美国家的中医药研究较少和一些小语种国家的文章难以被检索所致的语言偏倚, 数据库中标引不准确或错误导致相关文献

表 1 所纳文献的基本特征和质量评价

作者	年份	<i>n</i>	治疗			<i>n</i>	对照			JADAD评分				
			平均年 龄(岁)	平均病 程(年)	治疗 干预		平均年 龄(岁)	平均病 程(年)	对照 干预	随机 方法	分配 隐藏	盲 法	失访 情况	总 分
王阳等 ^[8]	2012	42	52.1 ± 11.5	15.4 ± 8.2	加活血化痰中 药	42	52.1 ± 11.5	15.4 ± 8.2	常规西药	2	1	1	0	4
郭宏等 ^[9]	2012	78	21–69	1–18	加中药调理	78	23–67	2–19	常规西药	1	1	1	0	3
陈学彬等 ^[10]	2010	36	50.27 ± 9.73	6.35 ± 1.96	加用中药		51.97 ± 8.96	6.30 ± 1.98	胶体果胶 铋,黄连素 片,维酶素	2	1	1	0	4
屈静虹 ^[11]	2009	30	47.2 ± 7.5	无	加服中药	30	46.9 ± 6.4	无	胶体铋, 抗 菌药,奥美 拉唑	1	1	1	0	3
冯宗平 ^[12]	2011	42	51.6	15.6	加服香砂六君 子汤	45	51.8	16.8	西药三联 疗法	1	1	1	0	3
王晓芳 ^[13]	2011	68	40.3	2.3	加服自拟中药 温阳化痰汤	68	40.3	2.3	西药常规	1	1	1	0	3
邓玉宏 ^[14]	2006	56	47.86 ± 1.32	9.24 ± 1.38	中西医结合	54	47.58 ± 1.46	9.18 ± 1.42	西药常规	1	1	1	0	3
李仲禧 ^[15]	2008	96	43.21	10.2	加中药方剂	90	40.24	9.26	单纯西药	1	1	1	0	3
高东五 ^[16]	2012	32	47.5	9.5	加中药方剂	32	47.5	9.5	西医治疗	1	1	1	0	3
夏雨 ^[17]	2012	45	48	5.4	加服中药参芪 养胃汤	45	48	5.4	西药常规	1	1	1	0	3

■应用要点

本文通过科学分析综合得出比单个小样本临床试验更为可靠地证据, 故对临床CAG的治疗提供了一定的参考价值; 另外, 对拓宽诊疗思维也有一定的价值, 结合中医和西医各自特点来治疗疾病或许会成为未来疾病治疗的一种趋势。

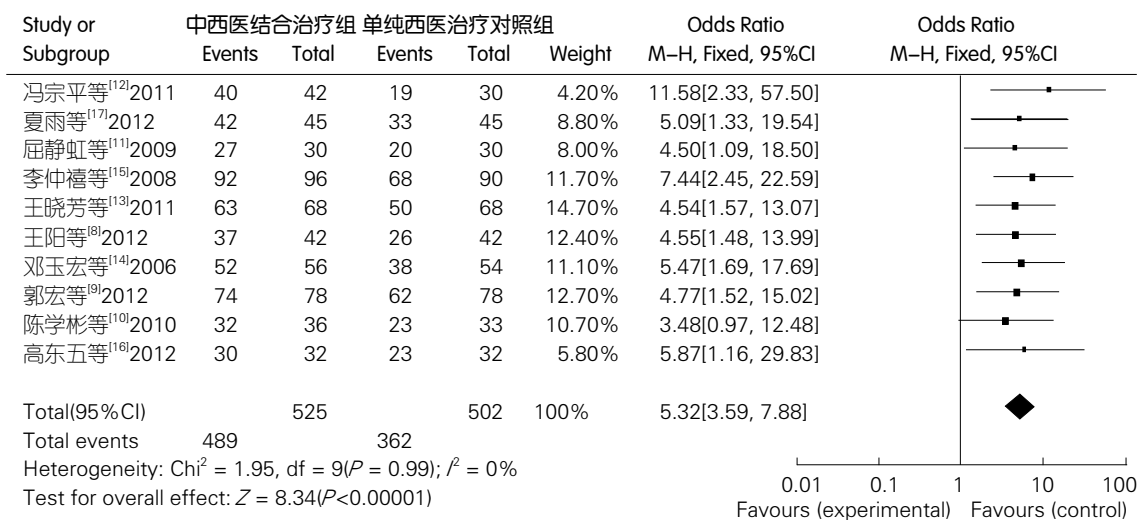


图 2 中西医结合和单纯西医治疗CAG疗效的比较

未被检出所致的标引偏倚; (2)混杂因素的控制: 本文主要通过纳入和排除标准的设定来控制混杂, 由于人对于生物和自然认识上的局限性等现在无法控制的因素, 分析结果中可能仍然存在一些潜在的混杂因素所产生的影响, 当然, 纳入排除标准的设定在提高研究内部真实性的同时也降低了外部真实性, 即: 此次分析的结果在临床不适用于那些不符合这些标准的人。

所纳文献的局限性: 所有文献, 存在样本量小, 缺乏样本量计算方法和对失访人数及随访

细节的具体描述的缺陷, 对于分配方案隐藏的描述也十分有限, 因此无法确定该试验中选择性偏倚和信息偏倚的情况。具体的, 随机方法的介绍不完全, 根据美国预防服务工作组评估系统对于临床证据的分级, 仅文献[8]和文献[10]属于随机对照试验, 故不排除其余仅为非随机试验的可能, 但其证据等级位于其他分析性研究之上, 所以科学强度仍比其他分析性研究高。对于盲法, 因其只可能对结果中的主观测量指标产生一定影响, 对胃镜和病理这些客观测量

同行评价

本文对中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎的疗效进行了Meta分析,对临床具有一定的指导意义。

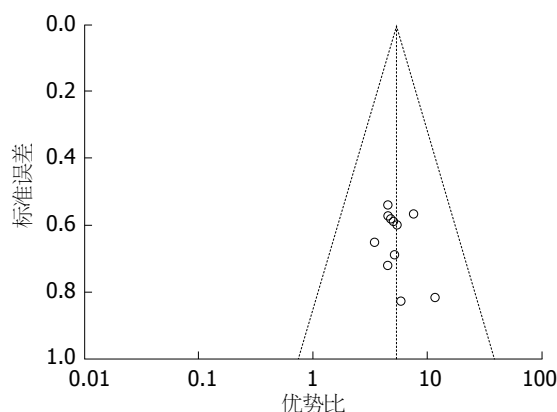


图3 发表偏倚的检验。

指标无影响,故测量偏倚不大。另外,由于本文研究的是中西医结合与西医疗效的比较,无奈在结局评价上受限于现有评分标准,未能将临床表现与病理检验分开评价,未能将病理检验结果中萎缩、肠化、慢性炎症、急性炎症及胃动力分别讨论,而只给出了综合临床表现和病理结果进行评分所得出的有效率,故结局评价比较粗糙。在中药试验中对于不良反应的研究报道也非常少见,本文所纳文献仅文献[13]在结局中对不良反应进行了评价,该文显示中西医结合观察组较纯西医对照组不良反应少。

总之,胃病不同于其他疾病,中医治胃病,治病求本的思想在治疗胃部疾病中有着很好的体现,而且中医与西医有着不同的思维方式,两者的结合可以弥补对方的一些缺失,从而达到1+1大于2的效果,这一思路对拓宽我们临床实践的视野是有利的。本系统评价纳入的中西医结合治疗CAG的文献因数量及质量上的局限,尚需在今后的临床研究中进一步验证。今后的研究应致力于提高研究质量,采用真正充分的随机方法分组,并切实做好分配隐藏,尽量采用盲法评价疗效,在疗效评价上尽可能对多结局分开测量评价以提高研究的精确性与价值;研究

报告应采用国际通用的“随机对照试验报告标准(CONSORT)”详尽清楚地描述研究的设计和实施过程;采用国际通用的疗效量表和终点测量指标。

参考文献

- Hoshi T, Sasano H, Kato K, Ohara S, Shimosegawa T, Toyota T, Nagura H. Cell damage and proliferation in human gastric mucosa infected by *Helicobacter pylori*--a comparison before and after *H. pylori* eradication in non-atrophic gastritis. *Hum Pathol* 1999; 30: 1412-1417 [PMID: 10667417]
- 吴晓燕, 朱方石, 王伟. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎临床研究进展. *江苏中医药* 2009; 41: 81-82
- 孙志宇, 顾勤. 慢性萎缩性胃炎中医诊治进展. *辽宁中医药大学学报* 2008; 10: 49-50
- 夏愔愔, 詹思延. 如何撰写高质量的流行病学研究论文. *中华流行病学杂志* 2007; 28: 618-620
- 杨克虎. 系统评价指导手册. 第1版. 北京: 人民卫生出版社. 2010: 6-9
- 中华医学会消化病学分会. 全国慢性胃炎研讨会共识意见. *中华消化杂志* 2000; 6: 199-201
- 陆再英, 钟南山. 内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社出版. 2008: 382-396
- 王阳. 活血化瘀法联合西药治疗慢性萎缩性胃炎42例. *中国中西医结合消化杂志* 2012; 20: 373-374
- 郭宏. 慢性萎缩性胃炎临床治疗效果观察. *医学检验* 2012; 16: 108
- 陈学彬, 朱妮, 李联社, 路亚娥, 陈美芳. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎临床观察. *山西中医* 2010; 26: 24-25
- 屈静虹. 慢性萎缩性胃炎治疗分析. *中外医疗* 2009; 36: 58
- 冯宗平. 香砂六君子汤加减联合西药治疗慢性萎缩性胃炎42例. *中医药导报* 2011; 17: 106-107
- 王晓芳. 中西药结合治疗慢性萎缩性胃炎68例疗效观察. *中国医学工程* 2011; 19: 35
- 邓玉宏. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎56例临床观察. *中医药导报* 2006; 12: 18-19
- 李仲禧. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎96例临床观察. *中医药导报* 2008; 14: 39-40
- 高东五, 刘小卫, 陈万军. 慢性萎缩性胃炎的诊断及中西医结合治疗. *临床和实验医学杂志* 2012; 11: 748-749
- 夏雨. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎45例临床观察. *中国医药指南* 2012; 10: 300-301
- 文进, 李幼平. Meta分析中效应尺度指标的选择. *中国循证医学杂志* 2007; 7: 606-613
- 周阿高, 李琰. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎文献荟萃分析. *中国实验方剂学杂志* 2010; 16: 120-123

编辑 田滢 电编 闫晋利



胃癌中CAGE、MAGE-A1和MAGE-A3的去甲基化

王柏清, 刘文天, 刘应莉, 孙光斌

王柏清, 孙光斌, 天津市第五中心医院消化科 天津市 300450
刘文天, 刘应莉, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052
王柏清, 硕士, 主要从事胃癌发病机制方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由刘文天与孙光斌设计; 研究过程由王柏清与孙光斌完成; 数据分析由王柏清、孙光斌及刘应莉共同完成; 本论文写作由王柏清完成。

通讯作者: 孙光斌, 主任医师, 300450, 天津市塘沽区浙江路41号, 天津市第五中心医院消化科。sun19660901@sina.com
收稿日期: 2013-05-01 修回日期: 2013-05-24

接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-18

DNA hypomethylation of CAGE, MAGE-A1 and MAGE-A3 genes in gastric carcinoma

Bai-Qing Wang, Wen-Tian Liu, Ying-Li Liu, Guang-Bin Sun

Bai-Qing Wang, Guang-Bin Sun, the Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Wen-Tian Liu, Ying-Li Liu, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Guang-Bin Sun, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Fifth Central Hospital of Tianjin, 41 Zhejiang Street, Tanggu District, Tianjin 300450, China. sun19660901@sina.com

Received: 2013-05-01 Revised: 2013-05-24

Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-18

Abstract

AIM: To investigate the relationship between the hypomethylation of CAGE, MAGE-A1 and MAGE-A3 promoters and clinicopathological features of gastric carcinoma.

METHODS: The methylation status of CAGE, MAGE-A1 and MAGE-A3 promoter CpG islands was detected by MSP in 30 gastric carcinoma samples and 25 normal controls. The relationship between hypomethylation of CAGE, MAGE-A1 and MAGE-A3 promoters and clinicopathological features of gastric carcinoma was analyzed.

RESULTS: The rates of hypomethylation of CAGE, MAGE-A1 and MAGE-A3 promoters in gastric carcinoma were significantly higher than those in normal controls (80.0% vs 4.0%, 60.0% vs 0.0%, 46.7% vs 8.0%, all $P < 0.05$). Hypomethylation of CAGE promoter was significantly correlated with lymphatic metastasis and TNM

stage ($P = 0.016, 0.026$), hypomethylation of MAGE-A1 promoter was significantly correlated with tumor differentiation and TNM stage ($P = 0.042, 0.002$), and hypomethylation of MAGE-A3 promoter was significantly correlated with tumor differentiation and lymphatic metastasis ($P = 0.034, 0.026$).

CONCLUSION: The hypomethylation of CAGE, MAGE-A1 and MAGE-A3 promoter CpG islands may be used as a biomarker to estimate the differentiation, lymphatic metastasis and TNM stage of gastric carcinoma.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Cancer associated antigen gene; Melanoma antigen gene A1; Melanoma antigen gene A3; DNA hypomethylation; Gastric carcinoma

Wang BQ, Liu WT, Liu YL, Sun GB. DNA hypomethylation of CAGE, MAGE-A1 and MAGE-A3 genes in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 1987-1991 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1987.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1987>

摘要

目的: 探讨肿瘤相关抗原基因(cancer associated antigen gene, CAGE)、黑色素瘤抗原基因-A1(melanoma antigen gene A1, MAGE-A1)、黑色素瘤抗原基因-A3(melanoma antigen gene A3, MAGE-A3)启动子区去甲基化与胃癌临床特点的关系和意义。

方法: 应用甲基化特异性PCR(methylation specific polymerase chain reaction, MSP)的方法检测30例胃癌和25例正常胃黏膜标本中CAGE、MAGE-A1和MAGE-A3基因启动子区的去甲基化状态, 并分析其与胃癌临床病理参数间的关系。

结果: 胃癌组CAGE、MAGE-A1和MAGE-A3基因启动子去甲基化阳性率(80.0%、60.0%、46.7%)均明显高于正常胃黏膜组(4.0%、0.0%、8.0%, $P < 0.05$)。胃癌组中, CAGE基因启动子区去甲基化与淋巴转移和临床分期有

■背景资料

肿瘤相关抗原基因(cancer associated antigen gene, CAGE)、黑色素瘤抗原基因-A1(melanoma antigen gene A1, MAGE-A1)、黑色素瘤抗原基因-A3(melanoma antigen gene A3, MAGE-A3)的表达受甲基化/去甲基化机制的调节, 与肿瘤的发生、发展密切关系。目前有关这3种基因启动子区去甲基化状态与临床病理特征关系的研究较少。本实验通过对这3种基因启动子区去甲基化状态的初步研究, 来探讨3种基因启动子区去甲基化在胃癌发生、发展中的作用。

■同行评议者

陈国忠, 主任医师, 广西医科大学消化内科

■研究前沿

肿瘤组织中普遍存在癌基因启动子区的低甲基化, 癌基因低甲基化可以作为肿瘤的生物学标志之一, 用于肿瘤的临床检测. 在众多肿瘤相关基因中, 癌/睾丸抗原基因是肿瘤特异性表达的基因, 被认为是肿瘤发生的早期事件, 可用于恶性肿瘤的早期诊断, 对监测肿瘤的转移与复发具有重要作用.

关($P = 0.016$; $P = 0.026$); *MAGE-A1*基因启动子区去甲基化与组织分化程度和临床分期有关($P = 0.042$; $P = 0.002$); *MAGE-A3*基因启动子区去甲基化与淋巴转移和组织分化程度有关($P = 0.034$; $P = 0.026$).

结论: *CAGE*、*MAGE-A1*和*MAGE-A3*基因启动子区去甲基化的检测可能有助于判断胃癌的组织分化程度、淋巴结转移和临床分期, 有可能成为胃癌治疗及判断预后的分子标志物.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 肿瘤相关抗原基因; 黑色素瘤抗原基因-A1; 黑色素瘤抗原基因-A3; DNA低甲基化; 胃癌

核心提示: 胃癌组肿瘤相关抗原基因(cancer associated antigen gene)、黑色素瘤抗原基因-A1(melanoma antigen gene A1)、黑色素瘤抗原基因-A3(melanoma antigen gene A3)启动子去甲基化阳性率均明显高于正常胃黏膜组, 并与胃癌的临床特征存在联系. 对这3种基因启动子区去甲基化的检测可能有助于判断胃癌的组织分化程度、淋巴结转移和临床分期, 有可能成为胃癌治疗及判断预后的分子标志物.

王柏清, 刘文天, 刘应莉, 孙光斌. 胃癌中*CAGE*、*MAGE-A1*和*MAGE-A3*的去甲基化. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1987-1991 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1987.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1987>

0 引言

肿瘤相关抗原基因(cancer associated antigen gene, *CAGE*)、黑色素瘤抗原基因-A1(melanoma antigen gene A1, *MAGE-A1*)、黑色素瘤抗原基因-A3(melanoma antigen gene A3, *MAGE-A3*)基因的表达受甲基化/去甲基化机制的调节, 在一些肿瘤组织中发生启动子区的去甲基化而表达, 与肿瘤的发生、发展关系密切^[1-4]. 尽管目前国内有关3种基因在各种肿瘤中表达的研究已有多年, 但有关胃癌组织中*CAGE*、*MAGE-A1*和*MAGE-A3*基因启动子区去甲基化状态以及基因去甲基化与临床病理特征关系的研究则较少, 而且多是针对欧美等种族人群, 故本实验通过对国人胃癌组织中*CAGE*、*MAGE-A1*和*MAGE-A3*基因启动子区去甲基化状态的初步研究, 来探讨3种基因启动子区去甲基化在胃癌发生、发展中的作用, 以揭示胃癌发病机制并寻找可用于胃癌诊断、治疗及判断预后的分子标志物.

1 材料和方法

1.1 材料 55例新鲜活检标本均取自天津医科大学总医院胃镜室. 活检标本经蒸馏水清洗, 液氮速冻后于-70 °C冰箱保存. 胃癌标本30例, 男18例, 女12例, 平均年龄58岁. 胃癌组织依组织学类型分为腺癌组、印戒细胞癌组和未分化癌组, 依分化程度分为高分化组、中分化组和低分化组; 依淋巴转移情况分为有淋巴转移组和无淋巴转移组; 以临床分期分为 I + II 期组和 III + IV 期组. 正常对照组25例, 其中男14例, 女11例, 平均年龄52岁.

1.2 方法 甲基化特异性PCR(methylation specific polymerase chain reaction, MSP): (1)组织DNA的提取: 按照基因组DNA提取试剂盒(博日科技)操作说明进行操作, 提取基因组DNA后经过紫外分光光度计及1%的琼脂糖凝胶检测DNA含量和纯度($A_{260/280} > 1.8$). 经亚硫酸氢盐修饰和纯化回收的DNA进行MSP反应. 设立去甲基化阳性对照(采用经亚硫酸盐处理的睾丸组织DNA), 甲基化阳性对照(经*Sss* I 甲基转移酶处理的正常人外周血DNA)和阴性对照(去离子水); (2)引物序列: *CAGE*、*MAGE-A1*和*MAGE-A3*基因甲基化(M)和去甲基化引物(U)的设计参照Kaneda等^[5]和Cho等^[6]报告的文献, 引物序列见表1; (3)MSP反应: 反应体系如下(总反应体积为25 μ L): 10 \times Taq Buffer(含 Mg^{2+})2.0 μ L, 上游引物(20 μ mol/L)1.0 μ L, 下游引物(20 μ mol/L)1.0 μ L, dNTPs(2.5 μ mol/L)2.0 μ L, Taq酶(5 U/ μ L)0.2 μ L, 亚硫酸氢钠修饰DNA 4 μ L; 反应条件: *CAGE*-M及*CAGE*-U: 95 °C预变性3 min. 循环步骤: 95 °C, 30 s; 57 °C, 30 s; 72 °C, 60 s; 共35个循环. 循环结束后于72 °C延伸7 min. *MAGE-A1*-M及*MAGE-A1*-U: 95 °C预变性5 min. 循环步骤为: 95 °C, 30 s; 0 °C, 30 s; 72 °C, 60 s; 共35个循环. 循环结束后于72 °C延伸7 min; *MAGE-A3*-M及*MAGE-A3*-U: 95 °C预变性5 min. 循环步骤为: 95 °C, 30 s; 55 °C, 45 s; 72 °C, 60 s; 共35个循环. 后于72 °C再延伸7 min. 反应结束后, 取5 μ L PCR反应产物于1%琼脂糖凝胶中电泳, 于UVP凝胶成像系统内观察并拍摄结果(图1).

统计学处理 采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法对数据进行检验, $P < 0.05$ 有统计学意义. 补充使用的统计学软件.

2 结果

2.1 正常胃黏膜与胃癌组织中*CAGE*、*MAGE-A1*、

■相关报道

Tao等研究发现化学致癌物诱发的大鼠肝癌结节中*raf*、*c-myc*、*c-fos*、*c-H-ras*、*c-K-ras*基因启动子区发生低甲基化. Braga等报道在上皮性肿瘤乳腺癌、肾细胞癌和卵巢癌中, 癌基因*RHOA*启动子区发生低甲基化. Nishiquki等采用芯片技术分析了1383个基因的甲基化状态, 发现在胃癌组织中包括癌基因*ELK1*、*FRAT2*、*RHOB*和*RHO6*等在内的159个基因启动子区发生了低甲基化.

表 1 CAGE、MAGE-A1和MAGE-A3的引物序列

基因	状态	引物序列
CAGE	M	上游: 5'-TTTTATACGATTTCGGAATTCGAC-3' 下游: 5'-CAA ATCTACGACCTATTTCCCG-3'
	U	上游: 5'-GTTTTTATATGATTTCGGAATTTGAT-3' 下游: 5'-AATTCAAATCTACAACCTATTTCCCA-3'
MAGE-A1	M	上游: 5'-TTCGGGTGTTTCGGATGTGAC-3' 下游: 5'-CCTAAATCAAATTCCTCGACCG-3'
	U	上游: 5'-TTTGGGTGTTTGGATGTGAT-3' 下游: 5'-CCTAAATCAAATTCCTCAACCA-3'
MAGE-A3	M	上游: 5'-TTTGTTTCGGAATTTAGGGTAGTATC-3' 下游: 5'-GTCGCTCGTTACTCAAACG-3'
	U	上游: 5'-TGTTTGGAATTTAGGGTAGTATTGT-3' 下游: 5'-TGTTTGGAATTTAGGGTAGTATTGT-3'

M: 甲基化; U: 去甲基化. CAGE: 肿瘤相关抗原基因; MAGE-A1: 黑色素瘤抗原基因-A1; MAGE-A3: 黑色素瘤抗原基因-A3.

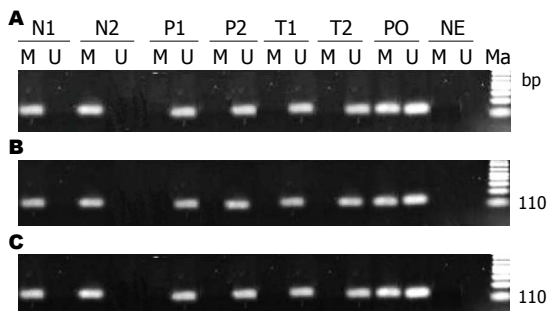


图 1 CAGE、MAGE-A1和MAGE-A3 MSP后的电泳图. A: CAGE; B: MAGE-A1; C: MAGE-A3. M: 甲基化MSP扩增结果; N: 非甲基化MSP扩增结果; N1、N2: 正常胃黏膜; P1、P2: 癌前病变组织; T1、T2: 胃癌组织; PO: 阳性对照; M: 甲基化阳性对照; U: 非甲基化阳性对照; NE: 阴性对照; Ma: Marker(引物M扩增出目的条带而引物U无条带扩出为甲基化; 引物U扩增出目的条带而引物M无条带扩出为非甲基化; 两对引物均扩增出目的条带, 为半甲基化或部分甲基化; 后两种情况均为去甲基化). CAGE: 肿瘤相关抗原基因; MAGE-A1: 黑色素瘤抗原基因-A1; MAGE-A3: 黑色素瘤抗原基因-A3.

MAGE-A3基因启动子区去甲基化阳性率的比较 正常胃黏膜中的CAGE、MAGE-A1、MAGE-A3基因启动子区的去甲基化阳性率分别为4.0%、0.0%、8.0%. 胃癌组织中3种基因启动子区的去甲基化阳性率分别为80.0%、60.0%、46.7%, 两组间分别进行CAGE、MAGE-A1、MAGE-A3基因启动子区的去甲基化阳性率比较, 胃癌组明显高于正常对照组, 且差异均具有统计学意义($P<0.05$).

2.2 胃癌组织中CAGE、MAGE-A1、MAGE-A3基因启动子区甲基化阳性率与胃癌临床病理特征的关系 由表2可知, CAGE、MAGE-A1、

MAGE-A3基因启动子区甲基化阳性率与患者性别、年龄、胃癌的组织学类型无关($P>0.05$). 胃癌组中, CAGE基因启动子区去甲基化与淋巴转移和临床分期有关; MAGE-A1基因启动子区去甲基化与组织分化程度和临床分期有关; MAGE-A3基因启动子区去甲基化与淋巴转移和组织分化程度有关($P<0.05$).

3 讨论

胃癌的发生同其他肿瘤一样, 有癌基因的过度表达和/或抑癌基因的失活. DNA的异常甲基化, 即抑癌基因的甲基化与癌基因的去甲基化被认为是抑癌基因失活和癌基因激活的主要机制, 可分为DNA高甲基化和DNA低甲基化, 前者指DNA不发生甲基化的位点被甲基化; 后者指DNA发生甲基化的位点未甲基化. 已有大量的研究证实, 在肿瘤的发生、发展过程中DNA低甲基化比高甲基化更为常见. DNA低甲基化具有肿瘤特异性, 是癌变过程中早期的分子异常之一, 可用来作为肿瘤诊断的生物学标志物^[7,8]. 并且与其他类型的肿瘤标志物相比, 检测启动子区CpG岛异常甲基化的优点是方法灵敏度高, 特异性好, 样品容易获得且用量少. 因此, 肿瘤相关基因启动子区CpG岛异常甲基化的研究正日益成为一个热点.

癌/睾丸抗原(cancer-testis antigen, CTA)基因的表达与肿瘤相关. 通常在正常组织中, CTA基因启动子区处于甲基化状态, 抑制转录因子与该基因的结合, 致使其无法表达; 而在肿瘤细

■创新盘点

本文应用MSP方法检测了CAGE、MAGE-A1和MAGE-A3基因启动子区去甲基化状态, 揭示了胃癌组这3种基因启动子去甲基化阳性率均明显高于正常胃黏膜组.

■应用要点

胃癌中*CAGE*、*MAGE-A1*、*MAGE-A3*基因启动子区存在去甲基化改变,并与胃癌的临床病理特征之间存在联系,提示这3种基因有可能作为胃癌早期诊断、治疗及判断预后的分子标志物。同时基因启动子区低甲基化是癌基因活化的一种方式,仍有许多问题有待解决,如胃癌中是否有特异性的分子标志物、有无特异性的低甲基化位点等。

表 2 *MAGE*、*CAGE-A1*、*CAGE-A3*基因启动子区甲基化阳性率与临床病理特征的关系

临床病理指标	<i>n</i>	<i>MAGE-A1</i>		<i>P</i> 值	<i>MAGE-A3</i>		<i>P</i> 值	<i>CAGE</i>		<i>P</i> 值
		UM ⁺	M ⁺		UM ⁺	M ⁺		UM ⁺	M ⁺	
性别										
男	18	12	6	0.458	8	10	0.45	15	3	0.66
女	12	6	6		6	6		9	3	
年龄(岁)										
≥50	21	12	9	0.704	10	11	0.873	18	3	0.329
<50	9	6	3		4	5		6	3	
组织学类型										
腺癌	20	11	9	0.571	9	11	0.791	17	3	0.248
印戒细胞癌	5	4	1		2	3		4	1	
未分化癌	5	3	2		3	2		3	2	
分化程度										
高	8	2	6	0.042 ¹	1	7	0.034 ¹	5	3	0.305
中	11	7	4		5	6		9	2	
低	11	9	2		8	3		10	1	
淋巴转移										
有	19	13	6	0.266	12	7	0.026 ¹	18	1	0.016 ¹
无	11	5	6		2	9		6	5	
临床分期										
I+II期	12	3	9	0.002 ¹	4	8	0.284	7	5	0.026 ¹
III+IV期	18	15	3		10	8		17	1	

¹Fisher确切概率法检验有统计学意义; UM⁺: 去甲基化; M⁺: 甲基化. *CAGE*: 肿瘤相关抗原基因; *MAGE-A1*: 黑色素瘤抗原基因-A1; *MAGE-A3*: 黑色素瘤抗原基因-A3.

胞中,该基因启动子区发生了去甲基化,从而导致其蛋白表达。此类基因所表达的蛋白质具有以下特征:仅限于配子发育系统组织和肿瘤组织中;表达其编码基因主要位于染色体上,多数为多基因家族;在肿瘤患者中具有免疫原性;在不同的肿瘤组织中其表达率不同;其表达与肿瘤的转移和恶化相关^[9-11]。*CAGE*、*MAGE-A1*、*MAGE-A3*三者均属于癌/睾丸抗原基因。此类基因是肿瘤特异性表达的基因,被认为是肿瘤发生的早期事件。因此,可用于恶性肿瘤的早期诊断,对监测肿瘤的转移与复发具有重要作用。

已有许多研究证实,*CAGE*基因启动子区的去甲基化与肿瘤的发生发展密切相关。Cho等^[1]发现在乳腺癌、肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌中*CAGE*基因启动子区发生了去甲基化,而正常前列腺、慢性肝炎、正常结肠黏膜组织中,启动子区为甲基化表现;在胃癌组织中,*CAGE*基因启动子区去甲基化阳性率为78%。Cho等^[6]研究发现,胃癌组织中*CAGE*基因的表达率为89%,并且*CAGE*基因的表达与*CAGE*基因启动子区的去甲基化有关。本实验的*CAGE*基因启动子区去甲基化阳性率与Cho等^[1]报道的*CAGE*基因表达

率有一定的差别,提示*CAGE*基因启动子区去甲基化可能并非*CAGE*基因表达的唯一原因。目前国内有关胃癌中*CAGE*基因启动子区去甲基化状态以及去甲基化与胃癌临床特征关系的研究则较少。本次试验发现,*CAGE*基因启动子区去甲基化与胃癌有淋巴结转移和临床分期密切相关,这提示检测*CAGE*基因启动子区的去甲基化,可能有助于判断胃癌的预后。*CAGE*基因启动子区去甲基化阳性率逐渐升高提示可能预示疾病正在进展,预后不良。由于DNA甲基化是一种可逆的遗传修饰方式,因而可以对*CAGE*基因低表达的肿瘤患者给予去甲基化药物,以提高*CAGE*基因的表达,增强特异性CTL的杀伤活力,可能有助于肿瘤的治疗。

MAGE-A1、*MAGE-A3*基因启动子区去甲基化同样被证实与肿瘤的发生发展关系密切。Zhang等^[3]发现在结直肠癌细胞株和组织中*MAGE-A1*、*MAGE-A3*基因启动子区呈去甲基化,而正常组织的启动子区为甲基化表现。研究还发现,*MAGE-A1*基因启动子区去甲基化与结直肠癌的发生部位和性别有关,远端结直肠癌和女性*MAGE-A1*基因启动子区去甲基化水

平高, 女性MAGE-A3基因启动子区去甲基化水平高. 严茂军等^[12]发现结直肠癌和腺瘤组织中MAGE-A1和MAGE-A3基因启动子区去甲基化阳性率明显高于正常组织, 并且MAGE-A1和MAGE-A3基因启动子区去甲基化都与肿瘤组织分化程度和有无淋巴结转移密切相关, 分化程度较低和有淋巴结转移的启动子区去甲基化阳性率高. 提示我们若采用MAGE-A1和MAGE-A3基因表达产物作为抗原进行免疫治疗, 那么治疗前患者病变部位的组织分化程度和有无淋巴转移是应该考虑的. 此外, 本次试验还发现MAGE-A1基因启动子区去甲基化与肿瘤的临床分期有关, 故综合多基因检测, 可以为肿瘤治疗方案的选择提供参考.

总之, 胃癌中CAGE、MAGE-A1、MAGE-A3基因启动子区存在去甲基化改变, 并与胃癌的临床病例特征之间存在联系, 提示这3种基因有可能作为胃癌早期诊断、治疗及判断预后的分子标志物. 同时, 值得注意的是, 基因启动子区低甲基化是癌基因活化的一种方式. 有关胃癌中DNA低甲基化的报道不多, 仍有许多问题有待解决, 如胃癌中有无特异性的分子标志物、有无特异性的低甲基化位点、基因启动子区去甲基化与转录表达的确切的机制等^[3,13,14].

4 参考文献

- 1 Cho B, Lee H, Jeong S, Bang YJ, Lee HJ, Hwang KS, Kim HY, Lee YS, Kang GH, Jeoung DI. Promoter hypomethylation of a novel cancer/testis antigen gene CAGE is correlated with its aberrant expression and is seen in premalignant stage of gastric carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 307: 52-63 [PMID: 12849980 DOI: 10.1016/S0006-291X(03)01121-5]
- 2 Lee TS, Kim JW, Kang GH, Park NH, Song YS, Kang SB, Lee HP. DNA hypomethylation of CAGE promoters in squamous cell carcinoma of uterine cervix. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1091: 218-224 [PMID: 17341616 DOI: 10.1196/annals.1378.068]
- 3 Zhang S, Zhou X, Yu H, Yu Y. Expression of tumor-specific antigen MAGE, GAGE and BAGE in ovarian cancer tissues and cell lines. *BMC Cancer* 2010; 10: 163 [PMID: 20423514 DOI: 10.1186/1471-2407-10-163]
- 4 Ogata K, Aihara R, Mochiki E, Ogawa A, Yanai M, Toyomasu Y, Ando H, Ohno T, Asao T, Kuwano H. Clinical significance of melanoma antigen-encoding gene-1 (MAGE-1) expression and its correlation with poor prognosis in differentiated advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1195-1203 [PMID: 21042944 DOI: 10.1245/s10434-010-1399-z]
- 5 Kaneda A, Tsukamoto T, Takamura-Enya T, Watanabe N, Kaminishi M, Sugimura T, Tatematsu M, Ushijima T. Frequent hypomethylation in multiple promoter CpG islands is associated with global hypomethylation, but not with frequent promoter hypermethylation. *Cancer Sci* 2004; 95: 58-64 [PMID: 14720328 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03171.x]
- 6 Cho B, Lim Y, Lee DY, Park SY, Lee H, Kim WH, Yang H, Bang YJ, Jeoung DI. Identification and characterization of a novel cancer/testis antigen gene CAGE. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 292: 715-726 [PMID: 11922625 DOI: 10.1006/bbrc.2002.6701]
- 7 Scanlan MJ, Chen YT, Williamson B, Gure AO, Stockert E, Gordan JD, Türeci O, Sahin U, Pfreundschuh M, Old LJ. Characterization of human colon cancer antigens recognized by autologous antibodies. *Int J Cancer* 1998; 76: 652-658 [PMID: 9610721 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19980529)76:5<652::AID-IJC7>3.0.CO;2-P]
- 8 Chen YT, Scanlan MJ, Sahin U, Türeci O, Gure AO, Tsang S, Williamson B, Stockert E, Pfreundschuh M, Old LJ. A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 1914-1918 [PMID: 9050879]
- 9 Lucas S, De Plaen E, Boon T. MAGE-B5, MAGE-B6, MAGE-C2, and MAGE-C3: four new members of the MAGE family with tumor-specific expression. *Int J Cancer* 2000; 87: 55-60 [PMID: 10861452]
- 10 Rimoldi D, Salvi S, Schultz-Thater E, Spagnoli GC, Cerottini JC. Anti-MAGE-3 antibody 57B and anti-MAGE-1 antibody 6C1 can be used to study different proteins of the MAGE-A family. *Int J Cancer* 2000; 86: 749-751 [PMID: 10797302 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(20000601)86]
- 11 Riener MO, Wild PJ, Soll C, Knuth A, Jin B, Jungbluth A, Hellerbrand C, Clavien PA, Moch H, Jochum W. Frequent expression of the novel cancer testis antigen MAGE-C2/CT-10 in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2009; 124: 352-357 [PMID: 18942708 DOI: 10.1002/ijc.23966]
- 12 严茂军, 赵劲民, 苏伟, 陈芳, 刘庆仪. 黑色素瘤抗原基因在结直肠癌中的表达及意义. *山东医药* 2007; 47: 20-21
- 13 Wang WX, Li YB, Xie XL, Shu XL, Ouyang XH. [Detection of tumor cells in peripheral blood of patients with gastric cancer using mRNA of MAGE genes as markers]. *Zhonghua Weichang Waikie Zazhi* 2009; 12: 611-614 [PMID: 19921576]
- 14 Akiyama Y, Maruyama K, Tai S, Komiyama M, Iizuka A, Takikawa M, Ohshita C, Yamamoto A, Yamazaki N, Kiyohara Y, Yamaguchi K. Characterization of a MAGE-1-derived HLA-A24 epitope-specific CTL line from a Japanese metastatic melanoma patient. *Anticancer Res* 2009; 29: 647-655 [PMID: 19331215]

同行评价

本文具有一定的创新性, 设计基本合理, 有一定科学意义和临床价值.

编辑 田滢 电编 闫晋利



内镜腹腔镜治疗胰腺假性囊肿56例

钱东, 秦鸣放

■背景资料

胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocysts, PPC)是临床最常见的胰腺囊性病变, 约占全部胰腺囊性病变的75%以上, 多继发于急慢性胰腺炎、胰腺外伤, 是胰液积聚而形成的局部包裹性囊肿, 囊壁无上皮细胞, 主要由肉芽组织、纤维结缔组织和血管等结构组成。

钱东, 秦鸣放, 天津市南开医院外三科 天津市 300100
钱东, 主治医师, 主要从事中西医结合治疗急腹症的研究。
作者贡献分布: 钱东完成临床病例的治疗和临床资料的采集; 秦鸣放负责临床病例治疗的指导。
通讯作者: 钱东, 主治医师, 300100, 天津市南开区二纬路122号, 天津市南开医院外三科。nkyywc@126.com
收稿日期: 2013-03-21 修回日期: 2013-06-01
接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-18

Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts by endoscopy and laparoscopy: Our experience with 56 cases

Dong Qian, Ming-Fang Qin

Dong Qian, Ming-Fang Qin, Department of Surgery (Division III), Tianjin Nankai Hospital, Tianjing 300100, China
Correspondence to: Dong Qian, Attending Physician, Department of Surgery (Division III), Tianjin Nankai Hospital, 122 Erwei Road, Nankai District, Tianjing 300100, China. nkyywc@126.com
Received: 2013-03-21 Revised: 2013-06-01
Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-18

Abstract

AIM: To investigate the choice of minimally invasive treatments for pancreatic pseudocysts (PPC).

METHODS: Clinical data for 56 patients with PPC were retrospectively analyzed. The method of treatment was selected based on etiology, cyst formation time, adjacent organ position, and presence of intracystic infection or not.

RESULTS: Of 34 cases treated by endoscopic ultrasonography (EUS)-guided gastric or duodenal drainage, 33 were successful and 1 developed stent migration and underwent laparoscopic cyst drainage. Four cases were confirmed to have communication between cyst and the main pancreatic duct by ERCP, and two of them underwent pancreatic duct stent placement (ERPD). Of 9 cases undergoing laparoscopic cyst-jejunum Roux-en-Y anastomosis, 7 were successful and 2 were converted to open surgery. Four cases underwent laparoscopic cyst excision because cyst was too small and could

not be distinguished from pancreatic cystadenoma preoperatively, and one patient developed postoperative pancreatic leakage. Four patients underwent CT-guided puncture and external drainage of cyst.

CONCLUSION: Treatments for PPC are diverse, and selection of appropriate treatment based on the patient's situation is key to the treatment of PPC. With the development of endoscopic and laparoscopic technologies, traditional treatment methods will be gradually replaced by minimally invasive treatments.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic pseudocysts; Endoscopic ultrasonography; Laparoscopy

Qian D, Qin MF. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts by endoscopy and laparoscopy: Our experience with 56 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 1992-1995 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1992.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1992>

摘要

目的: 探讨胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocysts, PPC)微创治疗方法的选择。

方法: 回顾性分析56例PPC的临床资料, 根据囊肿形成的病因、时间、与相邻脏器位置、是否合并囊内感染, 选择治疗方法。

结果: 34例患者选择经超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)引导下经胃或十二指肠穿刺置管引流治疗, 成功33例, 1例因支架移位行腹腔镜囊肿外引流术。4例经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)证实囊肿与主胰管相通者2例放置胰管支架(pancreatic duct stent placement, ERPD)治疗。9例患者选择腹腔镜空肠-囊肿Roux-en-Y吻合术, 7例成功, 2例中转开腹手术。3例行开腹空肠-囊肿Roux-en-Y吻合术。4例因囊肿较小, 术前与胰腺腺瘤无法区别, 行腹腔镜囊肿切除术, 1例术后出现胰

■同行评议者

赵刚, 副教授, 协和医院胰腺病研究所

漏. 4例患者行经CT引导下囊肿穿刺外引流术.

结论: PPC的治疗趋向多样化, 根据囊肿的不同情况选择不同的治疗方式是治疗PPC的关键. 随着内镜技术和腹腔镜手术技术的不断进步, 将逐步取代传统的治疗方式.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 胰腺假性囊肿; 超声内镜; 腹腔镜

核心提示: 胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocysts, PPC)的治疗方法较多, 根据囊肿的不同情况选择不同的治疗方式是治疗PPC的关键, 随着内镜技术和腹腔镜手术技术的不断进步, 将逐步取代传统的治疗方式.

钱东, 秦鸣放. 内镜腹腔镜治疗胰腺假性囊肿56例. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1992-1995 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1992.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i20.1992>

0 引言

胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocysts, PPC)多继发于急性慢性胰腺炎^[1]、胰腺外伤, 是胰液积聚而形成的局部包裹性囊肿, 囊壁上无上皮细胞, 主要由肉芽组织、纤维结缔组织和血管等结构组成. PPC是临床最常见的胰腺囊性病变, 约占全部胰腺囊性病变的75%以上^[2]. 其传统治疗方法包括保守治疗和外科手术治疗(内引流、外引流和囊肿切除), 随着超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)和腹腔镜技术的发展, PPC的治疗已趋向多向化. 我们对我中心2002-01/2012-12收治的56例PPC患者进行了回顾性总结, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本组中男37例, 女19例, 年龄24-77岁, 平均年龄43.5岁. 其中PPC的病因依次是: 急性胰腺炎37例, 慢性胰腺炎17例, 胰腺外伤病史2例. 全部病例行B超及CT检查, 位于胰头部21例, 胰体尾部35例; 囊肿直径<5 cm者4例, 5-10 cm者43例, >10 cm者9例.

1.2 方法 PPC的外科治疗方法较多, 我们根据患者的年龄和PPC的大小、与相邻脏器的位置关系、囊液的性质等因素分别采取CT引导下外引流术、EUS引导下经胃或十二指肠囊肿引流术、经内镜胰管支架置入术、空肠-囊肿Roux-en-Y吻合术、囊肿切除术等方法治疗, 取得了

较好的临床效果.

2 结果

2.1 CT引导下外引流术 本组有4例高龄患者因囊肿合并感染且患者无法耐受囊肿术和内镜治疗, 急诊选择经CT引导下囊肿外引流术, 穿刺置管吸出2000-3000 mL液体, 引流后囊肿消失或明显缩小, 消化系梗阻症状消失, 全身感染改善, 未出现胰漏等并发症.

2.2 EUS引导下经胃或十二指肠囊肿引流术 34例患者选择EUS引导下经胃或十二指肠穿刺引流治疗, 成功33例成功, 1例因支架移位致腹腔感染行腹腔镜囊肿外引流术. 33例患者中14例因术中引流囊液清亮行双塑料支架内引流治疗, 19例因为感染性囊液较在放置双塑料支架后又放置BD管外引流. 术后经BD管滴注含抗生素平衡液冲洗囊腔, 平衡液经塑料支架回流入胃或十二指肠内形成冲洗循环, 冲洗时间为21-62 d. 3 mo后复查CT, 24例囊肿消失, 6例囊肿明显缩小, 3例患者囊肿缩小不明显考虑内引流不畅, 后经CT引导下穿刺置入8FR引流管行外引流后冲洗3 wk后复查CT囊肿明显缩小.

2.3 经内镜胰管支架置入术 4例患者磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)提示PPC伴有胰管扩张, 胰头部胰管狭窄, 经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)检查发现囊肿与主胰管相通, 2例患者成功放置胰管支架, 放置胰管支架患者术后半年复查CT发现囊肿明显缩小, 患者腹痛腹胀症状消失. 2例因胰管严重狭窄未能成功, 行开腹胰管空肠吻合术联合囊肿外引流术, 既解决胰管梗阻又能引流囊肿.

2.4 空肠-囊肿Roux-en-Y吻合术 本组12例因囊肿未能与胃和十二指肠紧密相邻而选择空肠-囊肿Roux-en-Y吻合术. 其中3例因既往上腹部手术史选择行开腹空肠-囊肿Roux-en-Y吻合术, 9例选择腹腔镜空肠-囊肿Roux-en-Y吻合术, 7例成功, 2例因术中囊壁出血中转开腹.

2.5 囊肿切除术 4例因囊肿较小, 术前与胰腺囊腺瘤无法区别, 行腹腔镜囊肿切除术, 其中2例联合脾切除术. 1例术后出现胰漏, 经保守治愈.

3 讨论

PPC主要继发于急、慢性胰腺炎和胰腺损伤, 据文献统计, 2%-10%的急性胰腺炎发作可导致假性囊肿形成, 慢性胰腺炎合并假性囊肿的比例

■ 研发前沿

目前国内对PPC治疗的相关文章有的是传统开放手术治疗, 有的单一十二指肠镜治疗, 有的单一腹腔镜手术治疗, 目前还没有关于内镜腹腔镜多元化治疗方法的文章.

■ 创新盘点

文章研究领域中的研究热点、重点在于研究应用超声内镜技术和腹腔镜手术技术治疗PPC的具体方法和优点, 并初步探讨在PPC合并感染时具体操作方法的选择.

■应用要点

文章中内镜和腹腔镜治疗PPC的多元化方法在国际上已经是得到肯定的方法,但目前国内尚没有文章对此做全面的描述,文章中的方法对于PPC的临床治疗有指导和借鉴作用。

为10%-30%^[3]。急性胰腺炎后假性囊肿是由于胰液的急性炎性渗出所致,伴有对胰腺和周围组织自身消化,而慢性胰腺炎后PPC是由于慢性胰腺炎导致胰管狭窄,胰管内压升高,局部胰管或小胰管破裂所致^[4,5]。过去认为囊肿>6 cm,形成时间>6 wk,囊壁完整成熟,出现囊肿压迫症状或合并囊内感染、出血或破裂等需干预治疗,治疗方法包括经皮置管引流和外科手术(内引流、外引流和囊肿切除)^[6-8]。随着PPC治疗方法的多样化,需根据PPC形成的原因、时间、与邻近脏器的位置关系医疗单位的实际条件和术者经验来选择合适的治疗方法。

外引流术一般适用于囊肿壁未成熟,又合并感染、出血、明显压迫症状等情况以及年老难以耐受内镜手术治疗者,本组4例患者均属于这种情况。外引流治疗简单易行,但是引流后体液丢失很大,容易导致水、电解质、酸碱平衡紊乱,并发症发生率较高,尤其是胰瘘,而且囊肿复发率高。因此我们认为外引流治疗只是治疗急性胰腺囊肿的权宜之计,应严格掌握其适应证。

内引流术是治疗PPC最常用且效果比较理想的方法,适用于囊肿较大、囊壁厚且已经成熟的PPC。随着内镜和腹腔镜技术的断发展,内引流术的定义又得到了延伸,可分为EUS下穿刺内引流术、胰管支架置入内引流术、腹腔镜囊肿空肠吻合术和开腹囊肿空肠吻合术。

EUS穿刺引流术适用于与胃壁或十二指肠紧贴的囊肿的引流治疗。过去认为囊肿需形成6 wk才能治疗,因为内镜和EUS技术的进步,这一治疗指征已被修正^[9,10]。对于清亮囊液的引流一般只需放置多塑料支架引流即可。目前有部分学者对EUS引导下经胃穿刺置管引流术能否应用于感染性PPC存在异议,尤其是囊肿腔内有大量坏死组织时内镜能否彻底引流并且达到治愈是个关键问题。近年来随着大孔道内镜超声的应用,胰腺脓肿越来越多的通过内镜治疗。Shrode等^[11]在EUS引导下对18例感染性PPC患者成功放置鼻囊肿引流管治疗。我们也认为治疗感染性PPC,在放置多塑料支架的同时,还需放置BD管以便内镜后冲洗用。对于支架引流效果不理想的可行穿刺外引流术,术后经BD管持续冲洗经外引流管引流形成一个环路。本组34例内镜穿刺内引流的患者中19例放置BD管冲洗,复查CT 3例囊肿未见明显缩小,考虑穿刺位置非囊肿最低位,故支架引流不理想,在CT下于囊肿最低位置引入引流管后冲洗引流囊肿2-3 wk,复

查CT囊肿明显缩小。

囊肿空肠Roux-en-Y吻合术适用于与胃和十二指肠不紧连的较大成熟壁厚的囊肿^[12]。我们的经验认为应用Endo-GIA行吻合口吻合使得腹腔镜下行囊肿空肠Roux-en-Y吻合术和开腹手术相比在吻合口出血、吻合口漏等并发症的发生率方面无明显区别。在行腹腔镜手术时需要注意3个问题: (1)吻合口位置要选在囊肿最低位以便于引流,且尽可能结肠后吻合; (2)吻合口直径要>4 cm,以防止囊肿减压引流后囊壁塌陷致吻合口狭窄,造成囊肿引流不畅; (3)空肠输入襻的长度不应少于30 cm,避免囊肿逆行感染。

总之,PPC的治疗方法较多^[13],根据囊肿的大小、位置、性质等因素制定合适的治疗方法是治疗PPC的关键^[14]。内镜和腹腔镜治疗PPC具有创伤小、疗效确切、无需开腹等优点^[15],应当值得推广。

4 参考文献

- 1 华军, 李海良. 胰假性囊肿的形成机制和处理原则. 医学综述 2005; 11: 519-521
- 2 Palanivelu C, Senthilkumar K, Madhankumar MV, Rajan PS, Shetty AR, Jani K, Rangarajan M, Maheshkumaar GS. Management of pancreatic pseudocyst in the era of laparoscopic surgery--experience from a tertiary centre. *Surg Endosc* 2007; 21: 2262-2267 [PMID: 17516116 DOI: 10.1007/s00464-007-9365-y]
- 3 Nan G, Siyu S, Xiang L, Sheng W, Guoxin W. Combined EUS-Guided Abdominal Cavity Drainage and Cystogastrostomy for the Ruptured Pancreatic Pseudocyst. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 785483 [PMID: 23533390 DOI: 10.1155/2013/785483]
- 4 D'Egidio A, Schein M. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implications. *Br J Surg* 1991; 78: 981-984 [PMID: 1913122 DOI: 10.1002/bjs.1800780829]
- 5 Ang TL, Kwek AB, Tan SS, Ibrahim S, Fock KM, Teo EK. Direct endoscopic necrosectomy: a minimally invasive endoscopic technique for the treatment of infected walled-off pancreatic necrosis and infected pseudocysts with solid debris. *Singapore Med J* 2013; 54: 206-211 [PMID: 23624447 DOI: 10.11622/smedj.2013074]
- 6 张太平, 赵玉沛, 杨宁, 廖泉, 潘杰, 蔡力行, 朱预. 胰腺假性囊肿治疗方式的选择与评价. 中华外科杂志 2005; 43: 149-152
- 7 刘念. 胰腺假性囊肿的治疗. 肝胆外科杂志 2007; 15: 191
- 8 廖泉, 赵玉沛, 张太平, 曹越, 蔡力行, 朱预. 中华肝胆外科杂志 2004; 10: 814-816
- 9 De Angelis P, Romeo E, Rea F, Torroni F, Caldaro T, Federici di Abriola G, Foschia F, Calosi C, Lucidi V, Dall'oglio L. Miniprobe EUS in management of pancreatic pseudocyst. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 255-260 [PMID: 23678380 DOI: 10.4253/wjge.v5.i5.255]
- 10 Khanna AK, Tiwary SK, Kumar P. Pancreatic pseudocyst: therapeutic dilemma. *Int J Inflam* 2012; 2012:

- 279476 [PMID: 22577595 DOI: 10.1155/2012/279476]
- 11 Shrode CW, Macdonough P, Gaidhane M, Northup PG, Sauer B, Ku J, Ellen K, Shami VM, Kahaleh M. Multimodality endoscopic treatment of pancreatic duct disruption with stenting and pseudocyst drainage: how efficacious is it? *Dig Liver Dis* 2013; 45: 129-133 [PMID: 23036185 DOI: 10.1016/j.dld.2012.08.026]
- 12 刘荣, 胡明根, 周宁新. 治疗性腹腔镜胰腺手术的临床应用. *肝胆外科杂志* 2006; 14: 180-183
- 13 Itoi T, Nageshwar Reddy D, Yasuda I. New fully-covered self-expandable metal stent for endoscopic ultrasonography-guided intervention in infectious walled-off pancreatic necrosis (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 403-406 [PMID: 22926337 DOI: 10.1007/s00534-012-0551-5]
- 14 Varadarajulu S, Bang JY, Hebert-Magee S. Assessment of the technical performance of the flexible 19-gauge EUS-FNA needle. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 336-343 [PMID: 22817786 DOI: 10.1016/j.gie.2012.04.455]
- 15 Paulus EM, Zarza BL, Behrman SW. Routine peritoneal drainage of the surgical bed after elective distal pancreatectomy: is it necessary? *Am J Surg* 2012; 204: 422-427 [PMID: 22579230 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.02.005]

■同行评价

本文报告56例PPC的治疗经验,具有一定临床借鉴价值。

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则¹ $P<0.05$, ² $P<0.01$; 第3套为³ $P<0.05$, ⁴ $P<0.01$. 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.

布托啡诺联合异丙酚用于无痛肠镜70例

赵峰, 庞留成, 赵彦芬, 张振华, 毛轲

■背景资料

肠镜操作时对肠道的充气和牵拉, 会引起患者的生理痛苦和心理恐慌。随着医学的发展, 近年来开始采用单用异丙酚或复合芬太尼的麻醉方法进行无痛肠镜检查, 然而, 高剂量的异丙酚有呼吸抑制作用, 存在一定风险, 镇痛效果也欠佳。布托啡诺是新型的混合阿片受体激动拮抗药, 具有镇痛效应强、不良反应小等优点。

赵峰, 庞留成, 赵彦芬, 张振华, 毛轲, 河南省中医院麻醉科
河南省郑州市 450002

赵峰, 副主任医师, 主要从事临床麻醉学的研究。

作者贡献分布: 本文研究设计由赵峰完成; 手术中麻醉由庞留成完成; 赵彦芬、张振华及毛轲共同参与本研究。

通讯作者: 赵峰, 主治医师, 450002, 河南省郑州市东风路6号, 河南省中医院麻醉科。q25789611@163.com

收稿日期: 2013-05-25 修回日期: 2013-05-29

接受日期: 2013-07-01 在线出版日期: 2013-07-18

Clinical effect of use of Bhutto butorphanol combined with propofol in painless colonoscopy: An analysis of 70 cases

Feng Zhao, Liu-Cheng Pang, Yan-Fen Zhao, Zhen-Hua Zhang, Ke Mao

Feng Zhao, Liu-Cheng Pang, Yan-Fen Zhao, Zhen-Hua Zhang, Ke Mao, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, Henan Province, China

Correspondence to: Feng Zhao, Attending Physician, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, Henan Province, China. q25789611@163.com

Received: 2013-05-25 Revised: 2013-05-29

Accepted: 2013-07-01 Published online: 2013-07-18

Abstract

AIM: To explore the application of Bhutto butorphanol combined with propofol in painless colonoscopy.

METHODS: One hundred and forty patients treated by painless colonoscopy were randomly and equally divided into either a control group or an observation group. The control group was intravenously injected with remifentanyl 1 µg/kg and propofol 2 mg/kg, while the observation group was intravenously injected with Bhutto butorphanol 15 µg/kg and propofol 2 mg/kg. Analgesic effects were compared between the two groups before anesthesia, intraoperatively and postoperatively. Changes in mean arterial pressure (MAP), venous oxygen saturation (SPO₂) and heart rate (HR) were monitored, and postoperative recovery time and adverse reactions such as respiratory disorder, abdominal

pain, dizziness, and vomiting were recorded.

RESULTS: MAP, SPO₂ and HR showed no significant differences in the two groups between before and after operation (observation group: 88 times/min vs 86 times/min; control group: 88 times/min vs 82 times/min). Postoperative awake time was significantly shorter in the observation group than in the control group (7.5 min ± 1.5 min, 12.5 min ± 3.5 min, $P < 0.01$). VAS pain score was significantly lower in the observation group than in the control group (2.57 ± 0.83 , 3.32 ± 1.25 , $P < 0.01$). The incidence of adverse reactions was also lower in the observation group than in the control group.

CONCLUSION: The use of Bhutto butorphanol combined with propofol in painless colonoscopy is associated with good analgesic effect, short postoperative recovery time and few adverse reactions.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Bhutto butorphanol; Propofol; Painless colonoscopy; SPO₂

Zhao F, Pang LC, Zhao YF, Zhang ZH, Mao K. Clinical effect of use of Bhutto butorphanol combined with propofol in painless colonoscopy: An analysis of 70 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 1996-1999
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1996.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1996>

摘要

目的: 探讨布托啡诺复合异丙酚在无痛肠镜检查中的应用。

方法: 使用随机数字表法将140例进行无痛肠镜检查的患者分为对照组和观察组各70例, 所有患者均首先应用1.5-2.0 mg/kg异丙酚至意识消失, 然后对照组患者给予缓慢静脉滴注瑞芬太尼1 µg/kg; 观察组静脉注入布托啡诺15 µg/kg; 检查中连续检测患者的生命体征和肢体反应, 比较两组患者和麻醉前、术中、术后的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、静脉血氧饱和度(blood oxygen saturation, SPO₂)和

■同行评议者

季国忠, 教授, 南京医科大学第二附属医院消化科;
李革, 副教授, 延边大学附属医院

心率(heart rate, HR)的变化, 记录手术时间、术后苏醒时间、VAS评分及术后呼吸障碍、腹痛、头晕、呕吐等不良反应的情况。

结果: 两组患者MAP、SPO₂和HR术后的变化与术前无统计学差异, 术后均有下降, 其中观察组HR由术前88次/min降至86次/min, 较对照组(88-82次/min)更为稳定。观察组的检查时间和术后清醒时间均少于对照组, 其中观察组术后清醒时间与对照组相比, 差异具有显著统计学意义(7.5 min±1.5 min vs 12.5 min±3.5 min, $P<0.01$), 观察组VAS疼痛评分均<4分, 但观察组疼痛感更低, 与对照组相比差异具有显著统计学意义(2.57±0.83 vs 3.32±1.25, $P<0.01$)。观察组不良反应情况发生少于对照组。

结论: 布托啡诺联合异丙酚进行无痛肠镜检查时镇痛效果良好, 患者术后清醒时间短, 不良反应少, 值得临床推广。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 布托啡诺; 异丙酚; 无痛肠镜; SPO₂

核心提示: 本文结果表明, 布托啡诺和异丙酚联合进行无痛肠镜检查可增强异丙酚的镇痛作用并改善麻醉效果, 同时还可减少麻醉药物用量, 有效提高无痛肠镜术的安全性和有效性, 减少不良反应和并发症的发生, 适合临床推广使用。

赵峰, 庞留成, 赵彦芬, 张振华, 毛轲. 布托啡诺联合异丙酚用于无痛肠镜70例. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1996-1999
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1996.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i20.1996>

0 引言

肠镜操作时对肠道的充气和牵拉, 会引起患者的生理痛苦和心理恐慌^[1]。随着医学的发展, 近年来开始采用单用异丙酚或复合芬太尼的麻醉方法进行无痛肠镜检查, 然而, 高剂量的异丙酚有呼吸抑制作用, 存在一定风险, 镇痛效果也欠佳^[2]。布托啡诺是新型的混合阿片受体激动拮抗药, 具有镇痛效应强、不良反应小等优点。因此, 本文对布托啡诺复合异丙酚在无痛肠镜检查中的安全性和有效性进行评估, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2008-06/2012-06于我院进行无痛肠镜检查的患者140例, 均为ASA分级 I - II 级, 采用双盲随机试验, 使用随机数字表法将入选患者分为对照组70例和观察组70例。其中对照

组患者, 男44例, 女26例, 年龄37-75岁, 平均年龄53.3岁±9.2岁, 体质量49-87 kg, 平均体质量66.7 kg±11.4 kg; 观察组患者, 男41例, 女29例, 年龄35-77岁, 平均年龄54.5岁±9.7岁, 体质量47-83 kg, 平均体质量63.2 kg±10.7 kg; 术前做好肠道准备, 排除上消化道溃疡出血者、严重肝肾功能障碍者及有麻醉药物过敏史和麻醉禁忌证的患者。两组患者一般资料如表1, 年龄、性别、体质量等差异无统计学意义($P>0.05$), 有可比性。所有患者于术前签署肠镜及经静脉药物麻醉知情同意书。

1.2 方法 常规监测平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、静脉血氧饱和度(blood oxygen saturation, SPO₂)和心率(heart rate, HR)的变化。建立静脉通路, 经静脉注入麻醉药物: 对照组为瑞芬太尼1 μg/kg, 异丙酚2 mg/kg; 观察组为布托啡诺15 μg/kg和异丙酚2 mg/kg; 均依次缓慢静注, 待患者意识和睫毛反射消失后插入肠镜进行检查; 于术前、术中(静注异丙酚2 min后)和术后监测MAP、SPO₂、HR的变化, 记录肠镜检查时间及术后苏醒时间, 观察术后患者呼吸障碍、腹痛、头晕、呕吐等不良反应的情况。疗效评定标准: 以置入肠镜时无咽部刺激反射(如呛咳), 无体动说明麻醉效果良好, 开始记录检查时间; 停药后清醒, 患者睁眼, 能明确指令意义, 记为术后苏醒时间。术后腹痛程度采用视觉模拟评分^[3](visual analogue scale/score, VAS): 0分为无痛, <3分: 有轻微的疼痛, 患者能忍受; 4-6分: 患者有疼痛感且影响睡眠, 尚能忍受; 7-9分: 患者有渐强烈的疼痛感, 疼痛难忍; 10分为难以忍受的最剧烈的疼痛。

统计学处理 数据采用SPSS13.0统计学软件进行处理。计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者术中MAP、HR和SPO₂与术前相比均有下降, 但术后基本恢复正常, 其中观察组HR由术前88次/min降至86次/min, 较对照组(88-82次/min)更为稳定。观察组术中波动小, 术后指标恢复情况较好, 与对照组相比, 差异具有统计学差异($P<0.05$), 表明观察组使用的麻醉药物对血压和心率影响较小; SPO₂在检查过程中均>90%。

两组患者的检查时间如表2所示, 无明显差异, 但观察组术后清醒时间7.5 min±1.5 min短于对照组12.5 min±3.5 min, 差异具有显著统计

■研发前沿

异丙酚具有起效快, 苏醒快等优点, 常应用于无痛肠镜麻醉, 但其镇痛作用弱, 所用剂量大, 常与其他药物联合使用。

■相关报道

目前临床上多使用异丙酚进行无痛麻醉, 但镇痛作用弱, 如能与镇痛作用较强的药物联用, 则可大大减轻患者的痛苦。

■创新盘点

目前临床上少见布托啡诺与异丙酚的联用效果和安全性报道,本文可提供参考。

表 1 两组患者术前、术中和术后平均动脉压、静脉血氧饱和度和心率的变化 (mean ± SD)

组别	平均动脉压(mmHg)			静脉血氧饱和度(%)			心率(min ⁻¹)		
	术前	术中	术后	术前	术中	术后	术前	术中	术后
对照组	85.8 ± 12.4	80.6 ± 13.2	82.3 ± 10.6	98.5 ± 2.3	94.6 ± 3.1	97.1 ± 2.3	88.9 ± 14.5	75.2 ± 12.4	82.7 ± 14.4
观察组	85.1 ± 13.2	82.3 ± 13.5	85.2 ± 13.1	98.1 ± 2.5	96.2 ± 3.8	98.0 ± 2.4	88.5 ± 13.9	78.5 ± 13.3	86.9 ± 14.2
t值	0.32	0.75	1.66	0.98	2.72	2.27	0.17	1.52	1.74
P值	0.37	0.22	0.04	0.16	0.01	0.02	0.43	0.07	0.04

表 2 两组患者VAS评分、检查时间和术后清醒时间对比 (min)

分组	检查时间(min)	清醒时间(min)	VAS评分
对照组	27.0 ± 6.5	12.5 ± 3.5	3.32 ± 1.25
观察组	25.5 ± 5.5	7.5 ± 1.5	2.57 ± 0.83
t值	1.47	10.98	4.18
P值	0.07	0.01	0.01

学差异($P < 0.01$), 两组VAS疼痛评分均 < 4 分, 但观察组(2.57 ± 0.83)疼痛感更低, 与对照组相比(3.32 ± 1.25), 差异具有显著统计学差异($P < 0.01$)。

观察组患者在无痛肠镜检查中出现腹痛7例, 头晕4例, 对照组患者出现腹痛7例, 头晕4例, 两组患者均没有出现呕吐和呼吸障碍现象, 观察组患者生的不良反应明显少于对照组。

3 讨论

门诊实施无痛检查技术对麻醉药物和辅助药物的选择非常重要。传统肠镜检查时间较长, 痛苦多, 往往伴随恶心、呕吐, 患者易感到恐惧, 从而使机体的儿茶酚胺分泌增加, 心跳加快, 血压升高, 可对体质较弱患者或高血压、冠心病患者引起虚脱或心脑血管意外发生^[4,5]。在短时间门诊无痛检查中我们常应用小剂量的麻醉药物如瑞芬太尼, 可减少全麻药物的剂量, 术后镇痛作用也较好, 但可能导致呼吸抑制, 应用于体质较弱的患者时风险较大。美国麻醉医师协会特别强调无痛肠镜检查中除需对 SPO_2 进行监测外, 还需监测通气功能, 特别是有其他严重慢性病的高危患者。操作中如BP、HR或 SPO_2 发生变化时, 应严密监视, 可暂停操作, 暂时不用药物干预, 托起患者下颌并降低麻醉药注射速度^[6-10]。

异丙酚有镇静和抗焦虑的作用, 起效快、不良反应小、可控性强, 但镇痛作用较差, 推注过快、剂量过大会对呼吸系统循环有一定的影响, 导致呼吸障碍。瑞芬太尼是目前临床上较常用的麻醉性镇痛药, 起效快, 静脉注射即可产生镇痛效果, 作用强且心血管状态稳定^[11-14]。与麻醉

药物联用, 可增强异丙酚的镇痛作用并改善麻醉效果, 减轻不良反应, 同时还可减少麻醉药物用量^[15,16]。布托啡诺是混合型阿片受体激动拮抗药, 具有镇痛效应强、苏醒时间短、胃肠道不良反应小、药物依赖性低等特点, 是良好的术后镇痛药物^[6]。因此, 本研究将瑞芬太尼与异丙酚合用作为对照组, 观察布托啡诺与异丙酚合用的临床效果。

本组资料表明观察组术后MAP、HR和 SPO_2 恢复情况较好, 与对照组比较差异有显著统计学意义($P < 0.05$), 表明观察组使用的麻醉药物对血压和呼吸系统的抑制较小; 相比对照组可明显减少患者的术后苏醒时间和疼痛VAS评分($P < 0.05$), 出现呼吸障碍、腹痛、头晕等不良反应的情况也少于对照组, 因此能更好地减轻患者痛苦, 提高肠镜检查术的满意率。

总之, 布托啡诺和异丙酚合用进行无痛肠镜检查镇痛效果较好, 可有效提高无痛肠镜术的安全性和有效性, 减少不良反应和并发症的发生, 适合临床推广使用。

4 参考文献

- 1 郑贵永, 周艳, 蔡鹭. 布托啡诺联合丙泊酚、戊二奎醚在胃镜检查中的应用. 海南医学院学报 2011; 5: 692-694
- 2 曹亚, 鲁卫华, 柳兆芳, 鲁美静. 布托啡诺、哌替啶与曲马多治疗围麻醉期患者寒战的效果. 中国临床药理学与治疗学 2012; 11: 1276-1278
- 3 Tagle M, Siu H, Ramos M. [Propofol in combination with meperidine and midazolam in colonoscopy and upper endoscopy: first prospective study in private practice in Peru]. Rev Gastroenterol Peru 2007; 27: 367-373 [PMID: 18183278]

- 4 Hirai S, Ogawa T, Shigeta Y, Ando E, Hirabayashi R, Ikawa T, Kasama S, Fukushima S, Matsuka Y. Characteristics of mandibular movements in patients with square mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108: e75-e81 [PMID: 19836717 DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.07.008]
- 5 陈恭达, 夏瑞, 尹泓, 吴芳, 毛庆军, 李启飞. 不同剂量布托啡诺诱导对全麻患者脑电双频指数及气管插管反应的影响. *临床麻醉学杂志* 2010; 12: 1032-1033
- 6 徐德军, 张丽萍. 布托啡诺用于抑制腹腔镜胆囊切除术瑞芬太尼麻醉后痛觉过敏. *中国新药杂志* 2013; 02: 206-209, 229
- 7 Ben-Horin S, Bardan E, Barshack I, Zaks N, Livneh A. Cholesterol crystal embolization to the digestive system: characterization of a common, yet overlooked presentation of atheroembolism. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1471-1479 [PMID: 12873565 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07532.x]
- 8 黄骏, 吴小薇, 曾勇. 安定联合氟马西尼应用于无痛胃镜44例. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 326-328
- 9 何忠明. 丙泊酚与米达唑仑在无痛胃镜时中心率、血压、氧饱和度的影响. *临床医学* 2008; 28: 74
- 10 黎永军, 齐翠花, 田江, 吴秀玲. 异丙酚及其联合芬太尼应用于老年无痛胃镜30例. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 690-693
- 11 赵宏, 孙艺丹, 尹极峰. 丙泊酚用于无痛胃镜检查对认知功能的影响. *临床麻醉学杂志* 2007; 23: 282-283
- 12 徐富星, 季大年. 无痛消化内镜技术临床应用现状. *中国实用内镜杂志* 2005; 25: 221-222
- 13 Ranjan Dohil, Eric Hassall. Gastritis, gastropathy and ulcer disease. In: *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 3rd Edition. Philadelphia: Elsevier, 2006: 373-407 [DOI: 10.1016/B978-0-7216-3924-6.50029-9]
- 14 郭廷俊. 不同剂量芬太尼复合异丙酚麻醉用于胃镜检查术的效果比较. *重庆医学* 2009; 38: 2733-2734
- 15 Clarke AC, Chiragakis L, Hillman LC, Kaye GL. Sedation for endoscopy: the safe use of propofol by general practitioner sedationists. *Med J Aust* 2002; 176: 158-161 [PMID: 11913915]
- 16 李群, 吴新民, 蒋建渝. 靶控输注芬太尼对异丙酚的药动力学的影响. *中华麻醉学杂志* 2003; 23: 737-739

■同行评价

本文对基层医院的无痛内镜检查及手术开展有一定的指导意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

老年功能性便秘患者盆底表面肌电与临床症状的相关性

关丽嫦, 邓 罡, 徐丽姝

■背景资料

近年来生物反馈治疗被推荐为慢性便秘,特别是功能性排便障碍的一线治疗方案之一,但目前生物反馈治疗采用的疗效评估方法不一,疗效差异较大,部分患者检测指标改善但主观症状无改善甚至加重。为了更客观地评价生物反馈治疗的疗效,需要一个量化的并与主观症状指标密切相关的评估指标,以指导临床治疗。

关丽嫦, 邓罡, 徐丽姝, 广东省人民医院, 广东省医学科学院消化内科 广东省广州市 510080

关丽嫦, 主治医师, 主要从事功能性胃肠病的研究。

作者贡献分布: 此课题设计及研究过程由关丽嫦与邓罡共同完成; 数据分析及论文写作由关丽嫦完成; 徐丽姝指导及审阅文章。

通讯作者: 徐丽姝, 主任医师, 510080, 广东省广州市中山二路106号, 广东省人民医院消化内科, xulishu70@163.com
电话: 020-83827812-70511

收稿日期: 2013-04-23 修回日期: 2013-06-10

接受日期: 2013-07-01 在线出版日期: 2013-07-18

Effect of biological feedback therapy on clinical symptoms and pelvic floor muscle surface electromyography in elderly patients with chronic functional constipation

Li-Chang Guan, Gang Deng, Li-Shu Xu

Li-Chang Guan, Gang Deng, Li-Shu Xu, Department of Gastroenterology, Guangdong General Hospital, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Correspondence to: Li-Shu Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guangdong General Hospital, 106 Zhongshan Er Road, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China. xulishu70@163.com

Received: 2013-04-23 Revised: 2013-06-10

Accepted: 2013-07-01 Published online: 2013-07-18

Abstract

AIM: To observe the effect of biological feedback therapy on clinical symptoms and pelvic floor muscle surface electromyography (sEMG) parameters in elderly patients with chronic functional constipation, and to investigate the correlation between sEMG parameters and clinical symptom scores.

METHODS: Fifty-three patients (>60 years old) with chronic functional constipation received biological feedback therapy once daily for 20 d. Clinical symptom scores and parameters in the Glazer protocol of sEMG were evaluated before and after treatment.

RESULTS: Compared with pre-treatment value, clinical symptom score was improved significantly after treatment (10.90 ± 2.99 vs 5.65 ± 2.60 ,

$t = 10.46$, $P = 0.000$). The contractile amplitudes of phasic (24.87 ± 12.71 vs 32.82 ± 20.31 , $P = 0.009$), tonic (14.26 ± 8.63 vs 21.78 ± 10.44 , $P = 0.000$) and endurance contractions (9.52 ± 6.88 vs 13.62 ± 8.48 , $P = 0.005$) in the Glazer protocol of sEMG increased significantly, and the variability of tonic contraction (0.47 ± 0.14 vs 0.33 ± 0.18 , $P = 0.015$) decreased significantly 20 d after biological feedback therapy. There were close correlations among the amplitudes of phasic and tonic contractions, variability of tonic contraction in the Glazer protocol of sEMG and clinical symptom scores before and after the treatment (all $P < 0.05$).

CONCLUSION: Biological feedback therapy can effectively improve both clinical symptoms and sEMG parameters in elderly patients with chronic functional constipation.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Chronic functional constipation; Biological feedback; Clinical symptom; Surface electromyography; Pelvic floor

Guan LC, Deng G, Xu LS. Effect of biological feedback therapy on clinical symptoms and pelvic floor muscle surface electromyography in elderly patients with chronic functional constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 2000-2004 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2000.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.2000>

摘要

目的: 观察生物反馈治疗对老年慢性功能性便秘患者临床症状和盆底表面肌电的影响,探讨Glazer盆底表面肌电评估与临床症状评分的相关性。

方法: 选择53例60岁以上老年慢性功能性便秘患者行生物反馈治疗2疗程,治疗前后行临床症状评分及Glazer盆底表面肌电评估,分析治疗前后临床症状及盆底表面肌电的改变,对两者行相关性分析。

结果: 与治疗前相比,治疗后便秘临床症状

■同行评议者

王道荣, 主任医师, 江苏省苏北人民医院胃肠外科

评分明显降低(10.90 ± 2.99 vs 5.65 ± 2.60 , $t = 10.46$, $P = 0.000$)差异有统计学意义, 治疗后Glazer盆底肌电评估中快速收缩阶段最大收缩波幅(24.87 ± 12.71 vs 32.82 ± 20.31 , $P = 0.009$)、持续收缩阶段收缩波幅(14.26 ± 8.63 vs 21.78 ± 10.44 , $P = 0.000$)、耐久收缩阶段收缩波幅(9.52 ± 6.88 vs 13.62 ± 8.48 , $P = 0.005$)均明显升高, 持续收缩阶段变异系数明显降低(0.47 ± 0.14 vs 0.33 ± 0.18 , $P = 0.015$), 差异有统计学意义; 治疗前后Glazer盆底肌电评估中快速收缩阶段最大收缩波幅、持续收缩阶段收缩波幅、持续收缩阶段变异性与临床症状评分均存在相关性($P < 0.05$)。

结论: 生物反馈治疗能改善老年功能性便秘患者临床症状和盆底表面肌电, 临床症状评分与Glazer盆底表面肌电评估均可作为生物反馈治疗老年慢性功能性便秘疗效的参考依据。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 慢性功能性便秘; 生物反馈; 临床症状; 表面肌电; 盆底

核心提示: 目前生物反馈治疗采用的疗效评估方法不一, 本研究发现老年人功能性便秘患者生物反馈治疗前后盆底表面肌电评估与临床症状评分存在明显相关, 推荐Glazer盆底表面肌电评估可作为生物反馈治疗老年慢性功能性便秘疗效的参考依据。

关丽嫦, 邓罡, 徐丽妹. 老年功能性便秘患者盆底表面肌电与临床症状的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 2000-2004
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2000.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i20.2000>

0 引言

随着我国社会老龄化, 慢性便秘发病率逐渐增加, 慢性便秘给患者的身心以及经济都带来严重影响. 生物反馈治疗以其高疗效、无副作用的特点, 被推荐为慢性便秘, 特别是功能性排便障碍的一线治疗方案之一^[1], 但目前生物反馈治疗采用的疗效评估方法不一, 有临床症状、肛门直肠测压、肌电图评估等, 可导致治疗有效率评估差异. 本文比较生物反馈治疗对老年功能性便秘患者临床便秘症状评分和盆底表面肌电的影响, 旨在寻找一个量化并客观地评价生物反馈治疗疗效的评估方案, 可以指导临床治疗。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-01/2012-06我院门诊及住院

慢性便秘患者53例. 男35例, 女18例, 年龄62-89岁, 平均 76.25 ± 12.75 岁. 病程最长30年, 最短1年. 纳入标准: 年龄60岁以上; 符合罗马III慢性功能性便秘诊断标准: (1)症状必须包括以下2项或2项以上: 至少25%的排便感到费力; 至少25%的排便为干球状便或硬便; 至少25%的排便有不尽感; 至少25%的排便有肛门直肠梗阻感或阻塞感; 至少25%的排便需要手法帮助; 每周排便次数 <3 次. 在不使用泻药时很少出现稀便; 没有足够的证据诊断肠易激综合征. 诊断之前症状出现至少6 mo, 且近3 mo症状符合以上诊断标准; 经电子肠镜检查排除结直肠器质性疾病; 已行改善饮食增加活动等一般治疗无效. 排除标准: (1)全身性疾病、药物性因素所致继发性便秘; (2)严重心律失常, 装有心脏起搏器; (3)不能配合治疗者。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 生物反馈治疗采用南京伟思公司生产的新一代Myotrac生物刺激仪, 带Glazer盆底肌电评估方案^[2], 触发电刺激生物反馈方案及凯格尔训练: 采取短期强化治疗方案, 1次/d, 30 min/次, 5次/wk, 10 d为1个疗程, 连续做2个疗程. 治疗前及治疗2个疗程后均行Glazer盆底表面肌电评估. 治疗前向患者讲解正常的排便机制, 说明生物反馈治疗的方法, 指导患者掌握如何根据肌电变化来调整排便动作, 学习如何放松盆底肌, 需经反复训练建立条件反射来实现. 治疗期间回家后继续练习同样的动作, 每次15 min, 2-3次/d。

1.2.2 疗效评估方法: 临床疗效评估方法: 采用2005年中华医学会外科学分会肛肠外科学组编制的“便秘症状及疗效评估问卷”^[3], 该问卷共分6方面问题: (1)排便困难; (2)粪便性状; (3)排便时间; (4)下坠、不尽、胀感; (5)排便频度; (6)腹胀. 每个问题评分均为4级标准, 根据不同程度分别记0-3分, 得分越高代表该问题症状越重, 6方面问题得分相加为便秘症状总分. 评估时间分别在治疗开始前、治疗后第4周。

盆底表面肌电评估方法 采用Glazer盆底肌电评估方案. 检查共分5个阶段进行, 包括: (1)前基线: 安静状态下进行60 s基线记录, 测试肌电波幅、变异系数; (2)快速收缩阶段: 5次快速收缩(每次收缩前休息10 s), 记录最大收缩波幅、收缩反应时间; (3)持续收缩阶段: 5次持续收缩和放松(收缩10 s、放松10 s), 记录平均收缩波幅、变异性、中值频率; (4)耐受测试: 连续60 s

■研究前沿

生物反馈作为一种新兴行为疗法, 被推荐慢性功能性排便障碍的首选治疗, 但对慢传输型便秘疗效仍有争议. Glazer盆底肌表面肌电评估方案在国外已广泛应用于盆底肌性功能、括约功能和支持功能的测定, 近年来在国内开始应用于生物反馈治疗的疗效评估. 目前尚缺乏我国各特定人群盆底肌电的参考值范围。

■相关报道

我国丁曙晴等发现盆底表面肌电能较好地评估盆底失弛缓患者与功能性肛门直肠痛患者盆底肌功能. 丛芳等也发现盆底表面肌电检测值与SCI肠功能问卷调查5项指标、SCI残损分级之间存在明显相关性。

■创新亮点

本研究基于我国老年便秘患者这一特定人群,分析生物反馈治疗前后Glazer盆底表面肌电评估与临床症状评分的相关性,同时初步获得我国老年便秘患者盆底肌电值,为我国人群盆底肌电标准数据库的建立提供临床数据。

表 1 治疗前后盆底表面肌电值变化 ($n = 53$)

检测阶段	检测指标	治疗前	治疗后	值	P值
前基线	波幅(μV)	2.50 ± 1.84	2.36 ± 1.73	0.432	0.670
	变异系数	0.31 ± 0.37	0.25 ± 0.23	0.722	0.479
快速收缩	收缩反应时间	2.15 ± 0.69	2.13 ± 0.28	0.146	0.886
	最大收缩波幅	24.87 ± 12.71	32.82 ± 20.31	2.897	0.009
持续收缩	收缩波幅(μV)	14.26 ± 8.63	21.78 ± 10.44	5.489	0.000
	变异系数	0.47 ± 0.14	0.33 ± 0.18	2.665	0.015
耐久收缩	中值频率(Hz)	97.39 ± 16.62	97.87 ± 15.45	0.142	0.888
	收缩波幅(μV)	9.52 ± 6.88	13.62 ± 8.48	3.213	0.005
后基线	变异系数	0.40 ± 0.23	0.32 ± 0.18	1.758	0.095
	中值频率(Hz)	100.70 ± 20.27	104.55 ± 26.33	0.864	0.398
后基线	波幅(μV)	3.22 ± 3.24	2.78 ± 2.54	0.962	0.348
	变异系数	0.33 ± 0.40	0.24 ± 0.29	0.864	0.398

表 2 我国老年便秘患者与国外Glazer数据库盆底表面肌电的正常值比较

检测阶段	检测指标	我国老年便秘患者	国外正常值
前基线	波幅(μV)	2.50 ± 1.84	<4
	变异系数	0.31 ± 0.37	<0.2
快速收缩	最大收缩波幅	24.87 ± 12.71	>70
持续收缩	收缩波幅(μV)	14.26 ± 8.63	>40
	变异系数	0.47 ± 0.14	<0.2
耐久收缩	收缩波幅(μV)	9.52 ± 6.88	>25
	变异系数	0.40 ± 0.23	<0.2
后基线	波幅(μV)	3.22 ± 3.24	<4
	变异系数	0.33 ± 0.40	<0.2

收缩(收缩前后都放松10 s),记录平均收缩波幅、变异性、中值频率;(5)后基线:休息状态下进行60 s基线记录,记录肌电波幅、变异性。评估时间分别在治疗开始前、治疗后第4周。

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行数据录入及统计分析,计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,采用配对 t 检验,相关性分析采用Pearson相关分析方法, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效评估结果 治疗前后便秘症状总分各为 10.90 ± 2.99 分和 5.65 ± 2.60 分,与治疗前相比,治疗后便秘临床症状评分明显降低($t = 10.46, P = 0.000$),差异有统计学意义($P < 0.05$)。生物反馈治疗过程中未发生明显不良反应。

2.2 盆底表面肌电评估结果 与治疗前相比,治疗后Glazer盆底肌电评估中快速收缩阶段最大收缩波幅、持续收缩阶段收缩波幅、耐久收缩阶段收缩波幅均明显升高,持续收缩阶段变异系数明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表1);治疗

前后Glazer盆底肌电评估中快速收缩阶段最大收缩波幅、持续收缩阶段收缩波幅与便秘症状评分均存在负相关($P < 0.05$),持续收缩阶段变异性与便秘症状评分存在正相关性($P < 0.05$,表2,3)。

3 讨论

生物反馈训练是将近代心理学、精神生理学与物理医学有机结合起来,利用专门的电生理仪器将与生理活动有关的体内的某些生物学信息加以放大处理,并通过视觉或听觉的方式显示出来。患者通过对这些信息的认识,有意识地调节和控制自身的生理活动,经过反复训练,形成生物反馈通路,通过大脑皮质、下丘脑产生神经体液变化,调整生理反应,纠正偏离正常范围的生理活动,达到治疗疾病的目的^[4]。生物反馈训练对盆底肌肉功能的恢复的具有重要意义,已成为目前治疗慢性便秘,特别是功能性排便障碍的一线疗法^[1]。中国慢性便秘的诊治指南(2007,扬州)生物反馈治疗也被推荐用于功能性排便障碍。美国应用精神生理学和生物反馈协

■应用要点

Glazer盆底表面肌电评估方案作为一种非侵入性、便捷、实时、定量的检测方法,能够指导盆底生物反馈方案的实施及监测治疗效果。

表 3 治疗前后便秘症状总分与盆底表面肌电值的相关系数 r 及 P 值 ($n = 53$)

检测阶段	检测指标	治疗前		治疗后	
		值	P 值	值	P 值
前基线	波幅(μV)	-0.238	0.313	-0.229	0.332
	变异系数	0.055	0.833	0.243	0.301
快速收缩	收缩反应时间	0.275	0.241	0.448	0.057
	最大收缩波幅	-0.530	0.046	-0.472	0.049
持续收缩	收缩波幅(μV)	-0.660	0.034	-0.497	0.024
	变异系数	0.381	0.016	0.392	0.027
	中值频率(Hz)	0.022	0.928	0.101	0.672
耐久收缩	收缩波幅(μV)	-0.242	0.867	-0.095	0.691
	变异系数	0.134	0.075	0.005	0.149
	中值频率(Hz)	0.077	0.748	0.159	0.503
后基线	波幅(μV)	-0.216	0.360	-0.102	0.668
	变异系数	0.031	0.305	0.057	0.812

■名词解释

盆底肌纤维: 盆底肌肉含有两种肌纤维, I型肌纤维为需氧慢反应型肌, 耐疲劳, 可以长时间保持张力, 盆底肌大约2/3是慢反应型肌, 主要起支持作用; II型肌纤维为厌氧快反应型肌, 不耐疲劳, 可快而有力收缩, 主要完成性功能。两种肌纤维混合有括约股肌的功能。

会(Association for applied psychophysiology and biofeedback, AAPB)根据盆底生物反馈与常规治疗系统评价, 慢性便秘的有效率为62.4%^[4]。但从近10年影响因子较高的临床研究资料发现, 生物反馈对慢性便秘的疗效差异较大(8%-93%)^[5], 并有研究^[6]发现部分患者肛门直肠检测指标改善但主观症状无改善甚至可能表现为症状加重。刘芳宜等^[5]认为疗效差异与治疗方案、疗效判断指标等有关。为了更客观地评价生物反馈治疗的疗效, 需要一个客观的量化的并与主观症状指标密切相关的评估指标。本文尝试采用Glazer盆底评估方案来评价盆底生物反馈治疗效果。

Glazer盆底评估法是生理学教授Glazer^[2]于2004年提出, 并根据大量检测结果建立了标准数据库, 提出了各项指标的外国人的正常参考值。他为盆底肌肉活动的测量提供了一种固定的秩序, 也为正常人及伴有盆底肌肉功能障碍的人提供了一种描述表面肌电的数据库。Glazer盆底表面肌电评估方案主要检测前基线静息波幅、变异系数, 了解安静状况下盆底肌肉的变动情况; 5次快速收缩阶段起始时间、最大波幅, 评估快速反应的速度, 分析快速活动肌纤维的功能; 5次持续收缩阶段平均波幅、变异系数、中值频率, 帮助判断快肌及慢肌的纤维的功能; 60 s耐久收缩阶段平均波幅、变异系数、中值频率, 帮助确定参与持久性收缩的肌纤维的类型; 后基线平均波幅、变异系数、中值频率, 评估在一系列的收缩后, 休息时肌电的幅度和变化性。收缩波幅的大小反映肌肉信号强度, 与肌肉强力及肌张力呈正相关^[7]。收缩波幅的不同代表参与收缩的肌纤维的数量不同, 快速收缩时

主要与快型肌纤维所占的比例呈正相关, 保持收缩和耐久收缩时同时需要慢型肌的募集^[8]。变异性反映了肌肉运动的稳定性, 他与盆底快慢两型肌肉运动是否协调有关。Glazer等^[9]发现仅有收缩状态波幅升高或静息状态波幅下降但变异性无降低的患者几乎无效, 故认为表面肌电测量时静息和收缩状态肌肉的稳定性是决定治疗效果的关键因素, 在采用表面肌电评估盆底肌功能时, 静息波幅和肌肉稳定性比收缩波幅更可靠、合理。

Glazer盆底肌表面肌电评估方案通过一组标准化的盆底肌表面肌电的程序性测试了解盆底肌整体的收缩、放松功能, 了解盆底功能的恢复进展及评价治疗效果等, 为非创伤性操作, 重复性好, 为临床研究和基础研究提供了一种无创、动态、实时的评估方法, 在国外已广泛应用于盆底肌性功能、括约功能和支持功能的测定^[10-12]。但本国资料仍不多, 我国薛雅红等与丁曙晴等^[13,14]采用Glazer盆底表面肌电评估方案研究盆底表面肌电时发现随着年龄增加, 快速收缩时收缩反应时间延长, 持续收缩时收缩波幅下降、变异系数耐久收缩时变异系数升高。与正常人群相比, 盆底失弛缓患者的盆底表面肌电值存在明显差异, 盆底表面肌电值持续收缩和耐久收缩阶段的变异性与年龄呈正相关; 盆底表面肌电能较好地评估盆底失弛缓患者与功能性肛门直肠痛患者盆底肌功能。丛芳等^[15]在对不同损伤程度的脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)患者的肛门括约肌进行Glazer盆底肌表面肌电评估时也发现Glazer评估中各个收缩阶段的盆底表面肌电检测值与SCI肠功能问卷调查5

■同行评价

本研究探讨老年人功能性便秘患者生物反馈治疗前后盆底表面肌电与临床症状评分的相关性,选题较新颖,有一定的学术价值。

项指标、SCI残损分级之间存在明显相关性。

本研究利用Glazer盆底评估方案对53例老年功能性便秘患者进行生物反馈治疗前后盆底肌表面肌电检测,发现与Glazer盆底肌表面肌电检测数据库的正常值相比较,本研究组患者治疗前表现为各收缩阶段波幅低,变异系数升高,提示老年功能性便秘患者盆底快型肌纤维与慢型肌纤维功能下降,募集异常,稳定性差,可能存在盆底肌肉松弛或直肠推进力不足,但未排除人种差异,目前尚缺乏我国各特定人群盆底肌电的参考值范围。行2疗程生物反馈治疗后,随着Glazer盆底肌电评估中各阶段收缩波幅均明显升高,持续收缩阶段变异系数明显降低,便秘症状评分相应的改善,相关性分析发现治疗前后Glazer盆底肌电评估中各收缩阶段收缩波幅与便秘症状评分均为负相关,持续收缩阶段变异性与便秘症状评分为正相关性,提示便秘症状好转在盆底肌电评估的表现收缩波幅升高和变异性降低,与国内外研究相符。本研究前后基线静息波幅及变异性治疗前后比较数值均有下降,但无统计学差异,原因可能为:(1)前后基线静息波幅及变异性的改善可能较收缩阶段的改善慢,本研究观察时间不够长;(2)本研究未能行功能性便秘分型;(3)本研究病例数有限,在研究对象选取上存在一定的偏倚,便秘患者有多种病因,未能进一步分类研究及增加远期疗效,需有待今后多中心扩大样本量延长观察时间来进一步研究。

总之,生物反馈治疗能改善老年功能性便秘患者临床症状和盆底表面肌电,临床症状评分与Glazer盆底表面肌电评估均可作为生物反馈治疗老年慢性功能性便秘疗效的参考依据。

4 参考文献

1 Storrie JB. Biofeedback: a first-line treatment for

idiopathic constipation. *Br J Nurs* 1997; 6: 152-158 [PMID: 9104120]

2 Glazer HI. Biofeedback vs electrophysiology. *Rehab Manag* 2005; 18: 32-34 [PMID: 16274115]

3 中华医学会外科学分会肛肠外科学组. 便秘症状及疗效评估. *中华胃肠外科杂志* 2005; 8: 355-356

4 Heymen S, Jones KR, Scarlett Y, Whitehead WE. Biofeedback treatment of constipation: a critical review. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1208-1217 [PMID: 12972965 DOI: 10.1007/s10350-004-6717-8]

5 刘芳宜, 方秀才, 王智凤. 生物反馈治疗慢性便秘的疗效评价. *胃肠病学和肝病杂志* 2011; 20: 874-877

6 Wiesel PH, Dorta G, Cuypers P, Herranz M, Kreis ME, Schnegg JF, Jornod P. Patient satisfaction after biofeedback for constipation and pelvic floor dys-synergia. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 152-156 [PMID: 11416888]

7 蔚二文, 陈维毅. 表面肌电图在肌肉功能评估中的应用. *大众科技* 2007; 20: 120-122

8 余洪俊. 表面肌电图评价肌肉的功能状况. *中国临床康复* 2002; 6: 3514-3515

9 Glazer HI, Rodke G, Swencionis C, Hertz R, Young AW. Treatment of vulvar vestibulitis syndrome with electromyographic biofeedback of pelvic floor musculature. *J Reprod Med* 1995; 40: 283-290 [PMID: 7623358]

10 Glazer HI, Marinoff SC, Sleight IJ. Web-enabled Glazer surface electromyographic protocol for the remote, real-time assessment and rehabilitation of pelvic floor dysfunction in vulvar vestibulitis syndrome. A case report. *J Reprod Med* 2002; 47: 728-730 [PMID: 12380455]

11 Hetrick DC, Glazer H, Liu YW, Turner JA, Frest M, Berger RE. Pelvic floor electromyography in men with chronic pelvic pain syndrome: a case-control study. *Neurourol Urodyn* 2006; 25: 46-49 [PMID: 16167354 DOI: 10.1002/nau.20162]

12 Brown CS, Glazer HI, Vogt V, Menkes D, Bachmann G. Subjective and objective outcomes of botulinum toxin type A treatment in vestibulodynia: pilot data. *J Reprod Med* 2006; 51: 635-641 [PMID: 16967634]

13 薛雅红, 丁曙晴, 丁义江, 张勇, 曾宪东, 钱雄杰, 刘峰, 王静. 无症状人群盆底表面肌电的研究及其临床意义. *临床外科杂志* 2012; 20: 697-699

14 薛雅红, 丁曙晴, 丁义江, 张勇, 曾宪东, 钱雄杰, 刘峰, 王静. 盆底失弛缓综合征患者盆底表面肌电的改变及临床意义. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1025-1029

15 丛芳, 李建军, 周红俊, 吴琼, 林歆, 郑樱, 金龙. Glazer盆底表面肌电评估方案在脊髓损伤患者中的应用. *中华物理医学与康复杂志* 2012; 34: 201

编辑 田滢 电编 闫晋利



溃疡性结肠炎并发原发性胆汁性肝硬化1例

宋淑然

宋淑然, 河北医科大学第二医院检验科 河北省石家庄市 050000

宋淑然, 主要从事自身免疫性疾病的检验与临床工作。

作者贡献分布: 本文由宋淑然独立完成。

通讯作者: 宋淑然, 主管检验师, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院检验科. song.shuran@163.com

收稿日期: 2013-04-11 修回日期: 2013-05-14

接受日期: 2013-07-03 在线出版日期: 2013-07-18

Ulcerative colitis with primary biliary cirrhosis: A case report

Shu-Ran Song

Shu-Ran Song, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 500000, Hebei Province, China
Correspondence to: Shu-Ran Song, Competent Surveyor, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 500000, Hebei Province, China. song.shuran@163.com

Received: 2013-04-11 Revised: 2013-05-14

Accepted: 2013-07-03 Published online: 2013-07-18

Abstract

We report a case of ulcerative colitis with primary biliary cirrhosis in a 61-year-old woman, who presented with a history of intermittent diarrhea and bloody purulent stools for 33 years, and anorexia and fatigue for six months. Treatment consisting of mesalazine, ursodeoxycholic acid and glucocorticoids led to illness remission. We also reviewed the relevant literature to discuss the extraintestinal manifestations of ulcerative colitis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Primary biliary cirrhosis

Song SR. Ulcerative colitis with primary biliary cirrhosis: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 2005-2008 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2005.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.2005>

摘要

本文报道了1例61岁女性患者, 主因“间断腹泻33年, 食欲不振、乏力半年”住院, 诊断为溃疡性结肠炎并发原发性胆汁性肝硬化, 经过

应用美沙拉嗪、熊去氧胆酸和糖皮质激素等治疗后病情缓解, 并回顾文献资料, 复习了溃疡性结肠炎的肠外表现特点。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 原发性胆汁性肝硬化

核心提示: 本文报告了1例61岁女性的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)并发原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis)患者, 经应用美沙拉嗪和熊去氧胆酸等治疗后病情逐渐缓解。为少见病例报告, 资料齐全, 附有结肠镜、胃镜、CT和病理学图片资料, 并结合国内外文献资料进行了讨论, 对提高本病的认识具有一定临床价值。

宋淑然. 溃疡性结肠炎并发原发性胆汁性肝硬化1例. *世界华人消化杂志* 2013; 21(20): 2005-2008 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2005.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.2005>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种与肠道黏膜免疫异常有关的直肠和结肠慢性非特异性炎症性疾病, 可伴有多种肠外表现, 常见的有外周关节炎、结节性红斑、眼葡萄膜炎、口腔复发性溃疡等。肝胆系统也可受累, 如原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cirrhosis, PSC)、自身免疫性肝炎(autoimmune hepatic, AIH)等。本文报道了1例溃疡性结肠炎并发原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者, 临床少见。

1 病例资料

女, 61岁, 主因间断腹泻33年, 食欲不振、乏力半年入院。患者33年前无明显诱因出现腹泻, 4-8次/d, 偶有黏液及脓血便, 无发热、腹痛等不适, 行结肠镜检查诊断为“溃疡性结肠炎”, 给予锡类散灌肠及口服中药治疗, 症状缓解, 后间断出现黏液脓血便, 时轻时重, 应用上述治疗后症状好转。半年前出现反酸、食欲不振、腹胀、全身乏力, 来我院行上消化道造影显示食管中下段

■背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease), 可有多种肠外表现, 如关节、眼、皮肤等部位, 肝胆方面可有原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎等, 并发PBC者临床上少见。

■同行评议者

缪应雷, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

■相关报道

临床上UC和原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)合并出现时,有时很难确定谁是原发病谁是并发症,文献多为PBC发病在前,UC发病在后的报告,而UC发病在前,PBC发病在后的报道少见。

静脉曲张,上腹CT提示肝硬化,口服双环醇保肝治疗。2 mo前无明显诱因再次出现黏液脓血便,7-8次/d,有腹痛-便意-便后缓解规律,给予锡类散灌肠及口服中药后,症状无缓解。患者体质量较半年前减少约15 kg。无肝炎病史,对安痛定过敏,无外伤、手术、输血史。

查体: T 37.0 °C, P 84次/min, R 21次/min, BP 118/70 mmHg, 发育正常, 营养中等, 轻度贫血貌, 全身皮肤黏膜无黄染、瘀斑及出血点, 无肝掌、蜘蛛痣, 周身浅表淋巴结未触及肿大, 结膜苍白, 巩膜黄染。两肺呼吸音清, 未闻及干湿性罗音。心律规整, 各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹部平坦, 无腹壁静脉曲张, 腹软, 无压痛、反跳痛, 肝脾肋下未触及, 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常存在。脊柱四肢无畸形, 活动自如, 关节无红肿, 双下肢无水肿。

住院后辅助检查: 血常规: WBC $7.9 \times 10^9/L$, 中性粒细胞69.8%, 淋巴21.4%, 单核7.6%, HGB 50 g/L, PLT $238 \times 10^9/L$ 。大便常规: 红细胞、白细胞满视野, 潜血(+++), 大便细菌培养无致病菌生长。血沉51 mm/h, 凝血常规: PT 15.2 s, PA 79%, APTT 26.8 s, Fib 1.82 g/L, INR 1.16, TT 17.5 s。肝功能: TBIL 57.34 $\mu\text{mol/L}$, ALB 26.8 g/L, G 43.8 g/L, A/G 0.61, 前白蛋白PA 0.05 g/L, ALT 35.0 U/L, AST 75.0 U/L, ALP 197.0 U/L, GGT 159.0 U/L, 胆碱酯酶CHE 2456 U/L, TBA 11.1 $\mu\text{mol/L}$ 。血清甲、乙、丙、戊肝病病毒标志物阴性。抗人球蛋白试验阴性。免疫球蛋白IgG 18.6 g/L, IgA 7.81 g/L, IgM 3.52 g/L, 补体C3 0.67 g/L, 补体C4 0.154 g/L。CRP 18.3 mg/L, 铜蓝蛋白0.50 g/L(-)。自身抗体测定: 抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)-IgG 1 : 1280(+), 抗线粒体抗体(antimitochondrial antibodies, AMA)1 : 1280(+), 抗线粒体抗体IgG型(M2亚型)>800 RU/mL(正常<25 RU/mL), 抗双链DNA抗体、抗可溶性肝抗原抗体、抗平滑肌抗体、抗胃壁细胞抗体、抗肝肾微粒体抗体、抗心肌抗体、抗着丝点抗体均阴性。抗核抗体谱: 抗Sm抗体、抗RNP抗体、抗SSA抗体、抗SSB抗体、抗Scl-70抗体、抗Jo-1抗体和抗rRNP抗体均阴性。结肠镜检查: 回肠末端可见散在溃疡及隆起糜烂灶。盲肠黏膜弥漫性充血水肿, 糜烂、溃疡, 黏膜粗糙颗粒样不平, 表面附黏液和脓苔。升、横、降和乙状结肠各肠段结肠袋消失, 黏膜弥漫性充血水肿, 可见弥漫性糜烂灶和浅表溃疡, 表面覆白苔, 血管纹理消失, 肠腔无狭窄, 病变以升结肠为主。直

肠黏膜充血水肿, 可见点片状红斑及糜烂灶, 血管纹理不清晰(图1A, B)。结肠活检病理: 回肠末端黏膜慢性炎症, 升结肠黏膜慢性炎症, 表浅溃疡形成(图1C)。胃镜检查: 重度食管静脉曲张, 门脉高压性胃病(图1D)。上腹部CT: 肝硬化, 腹水, 脾大, 慢性胆囊炎(图1E, F)。诊断为溃疡性结肠炎并发原发性胆汁性肝硬化。

治疗情况: 患者入院后加强支持治疗, 输血、冰冻血浆, 口服美沙拉嗪(1.0 g, 4次/d)、熊去氧胆酸胶囊(0.25 g, 3次/d)以及应用还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁保肝治疗。同时给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠静脉点滴(40 mg/d)半月, 后改为醋酸泼尼松片口服(40 mg/d)半月, 患者腹泻症状改善, 大便1-2次/d, 脓血便消失, 食欲改善。复查肝功能好转, TBIL 38.40 $\mu\text{mol/L}$, ALT 93.0 U/L, AST 80.0 U/L, ALB 30.7 g/L, G 32.2 g/L, A/G 0.95, 前白蛋白PA 0.13 g/L, ALP 47.0 U/L, GGT 192.0 U/L, 胆碱酯酶CHE 3119 U/L, TBA 35.9 $\mu\text{mol/L}$ 。患者住院1 mo后出院。患者出院后继续服用美沙拉嗪和熊去氧胆酸胶囊维持治疗, 醋酸泼尼松片逐渐减量, 目前以维持5 mg/d, 经随访3 mo, 患者病情稳定, 食欲良好, 无腹泻、腹痛、脓血便, 能从事一般日常活动。

2 讨论

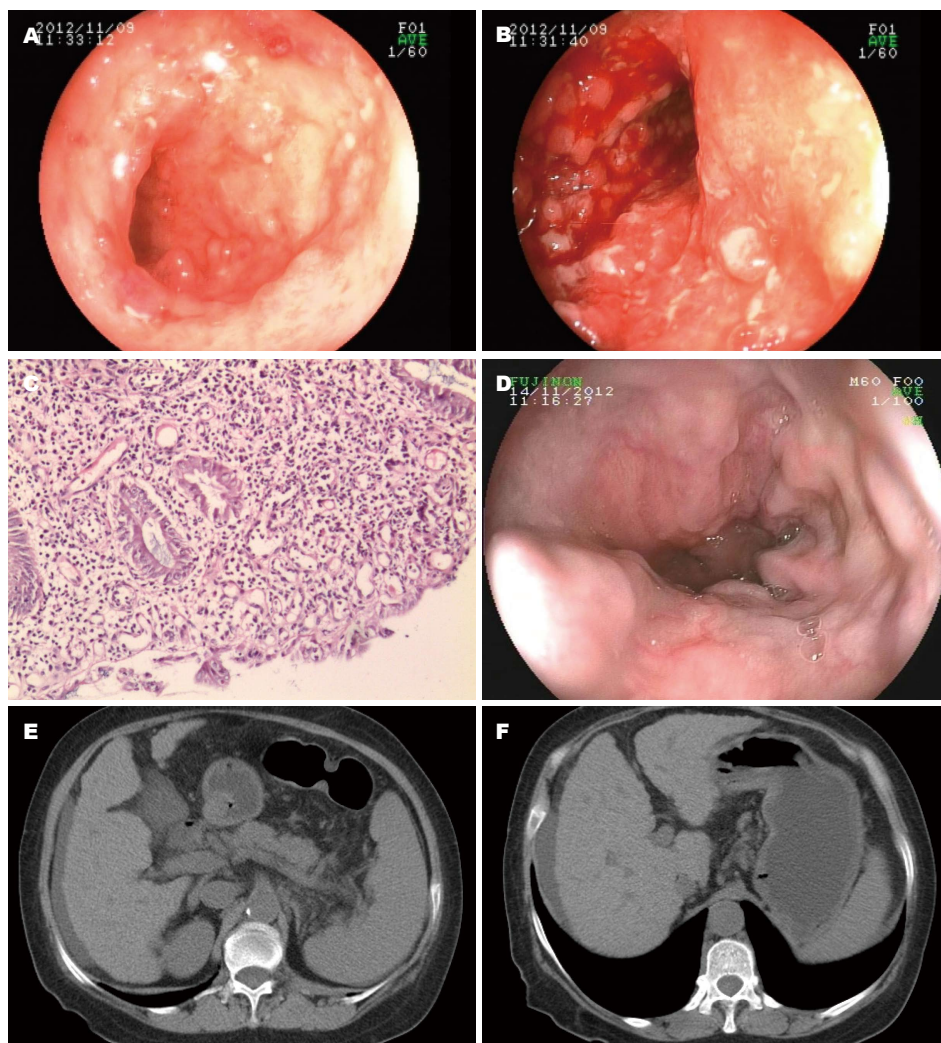
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括UC和克罗恩病(Crohn's disease, CD), IBD具有各种各样的肠外表现(extraintestinal manifestations, EIMs), 这些肠外表现可能比基础的肠道疾病有更多的发病率, 甚至可能是IBD的首发表现。对于IBD有报道约36%患者至少有一个以上肠外表现^[1]。常见肠外表现包括关节、眼、皮肤等部位, 如关节炎、色素膜炎、口腔溃疡和溶血性贫血等。而肝胆系统表现, 可有原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎和重叠综合征等^[2]。IBD患者并发PBC则相对少见。

在IBD基础上出现肝胆疾病, 可能存在以下发病机制: (1)与IBD有着共存的免疫学异常, 包括PSC、小导管PSC/胆管周围炎、PSC/自身免疫性肝炎重叠; (2)与IBD结构和生理改变相平行, 可能由于严重肠道疾病的慢性炎症而引起, 如胆石症、门静脉血栓形成和肝脓肿等; (3)与IBD药物治疗的不良反应有关, 包括药物性肝炎或肝硬化(如甲氨蝶呤), 乙型肝炎再激活, 肝脾淋巴瘤再激活等^[3]。

UC患者并发PBC少见, 而且很难确定PBC

■创新盘点

本文UC合并PBC为少见病例报告, 诊断上符合相关疾病的诊断标准, 资料齐全、完整, 附有结肠镜、胃镜、CT和病理学图片资料, 并结合国内外的文献资料进行了复习和讨论。



■应用要点

UC合并PBC临床少见,提示当UC患者出现ALP、GGT和/或BIL升高等胆汁淤积表现时,应考虑到合并PBC的可能,进行血清AMA抗体测定,以确定PBC的诊断。

图1 溃疡性结肠炎并发原发性胆汁性肝硬化患者的辅助检查。A, B: 结肠镜检查: 结肠黏膜充血水肿, 可见弥漫性糜烂灶、浅表溃疡和出血; C: 病理学检查: 升结肠黏膜慢性炎症, 表浅溃疡形成; D: 胃镜检查: 食管静脉曲张(重度); E, F: 腹部CT检查: 肝硬化、腹水、脾大。

是原发病还是并发症, 文献多为PBC发病在前, UC发病在后, 但也有UC发病在前, 而PBC发病在后的报道^[4-6]。本例患者根据33年前间断腹泻、腹痛和脓血便等临床表现, 结肠镜检查有充血水肿、糜烂、溃疡和出血等表现, 大便细菌培养无致病菌生长等符合UC诊断标准^[7]。近半年出现食欲不振、腹胀表现, 具有胆汁淤积的生化指标, 血清碱性磷酸酶升高, 抗线粒体抗体阳性, 抗线粒体抗体(M2亚型)阳性, 并存在食管静脉曲张, 肝硬化CT影像学特征, 符合PBC诊断标准^[8]。因此, 本例患者UC发病在前, PBC发病在后, 是在UC基础上并发PBC, 其发生机制不明, 可能与共存的免疫发病机制异常有关^[9,10]。在治疗上, UC和PBC各有一定的特殊性, 前者以氨基水杨酸类药物、肾上腺皮质激素、免疫抑制剂和单克隆抗肿瘤坏死因子抗体为主的治疗。而PBC的治疗以熊去氧胆酸

(ursodesoxycholic acid, UDCA)为主, UDCA也是国内外PBC诊治指南中推荐的唯一药物^[11-13]。本例患者原发病是UC, 而且病变广泛, 呈全结肠型、活动期、重度, 因此在治疗上首先选用5-氨基水杨酸-美沙拉嗪和肾上腺皮质激素, 而针对PBC的治疗则加用UDCA, 经过联合治疗后病情逐渐缓解, 由于UC容易复发, 需要应用美沙拉嗪维持治疗, 而PBC已经发展为门脉高压症, 需要长期应用UDCA, 应加强随访, 做好病情的评估。

UC合并PBC临床少见, UC患者可有多种肠外表现, 包括肝胆系统受累, 当在UC患者出现ALP、GGT和/或BIL升高等胆汁淤积表现时, 应考虑到UC并发PBC的可能, 进行血清AMA抗体和/或AMA-M2抗体测定, 以确定PBC的诊断。在治疗上, 应同时应用5-氨基水杨酸和UDCA治疗, 注意维持用药, 以防疾病复发。

■同行评价

国内较少关于UC
并发PBC的报道,
文章所叙述的本
例临床特点在国
内具有一定新颖
性、可读性。

3 参考文献

- 1 Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40: S253-S259 [PMID: 18598997 DOI: 10.1016/S1590-8658(08)60534-4]
- 2 Knight C, Murray KF. Hepatobiliary associations with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 681-691 [PMID: 19929587 DOI: 10.1586/egh.09.53]
- 3 Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1598-1619 [PMID: 20198712 DOI: 10.1002/ibd.21219]
- 4 Tada F, Abe M, Nunoi H, Azemoto N, Mashiba T, Furukawa S, Kumagi T, Murakami H, Ikeda Y, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M. Ulcerative colitis complicated with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2011; 50: 2323-2327 [PMID: 22001458]
- 5 Arai O, Ikeda H, Mouri H, Notohara K, Matsueda K. Two cases of inflammatory bowel disease diagnosed in the course of primary biliary cirrhosis. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2010; 107: 900-908 [PMID: 20530926]
- 6 肖文斌, 王智峰, 刘玉兰. 原发性胆汁性肝硬化合并溃

疡性结肠炎一例. *中华内科杂志* 2002; 41: 200

- 7 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年•广州) *中华内科杂志* 2012; 51: 818-831
- 8 Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291-308 [PMID: 19554543 DOI: 10.1002/hep.22906]
- 9 Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B. Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2011; 12: 245-256 [PMID: 21791019 DOI: 10.1111/j.1751-2980]
- 10 Uko V, Thangada S, Radhakrishnan K. Liver disorders in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 642923 [PMID: 22474447 DOI: 10.1155/2012/642923]
- 11 中华医学会风湿病学分会. 自身免疫性肝病诊断和治疗指南. *中华风湿病学杂志* 2011; 15: 556-558
- 12 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267 [PMID: 19501929 DOI: 10.1016/j.jhep]
- 13 Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 60: 1611-1629 [PMID: 21757447 DOI: 10.1136/gut.2010.235259]

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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、中医药学、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。

《世界华人消化杂志》投稿须知

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569) 是一份同行评议和开放获取期刊(*Open Access Journal*, *OAJ*), 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由483位专家组成, 分布在30个省市、自治区和特别行政区。

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

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(*Baishideng Publishing Group*, *BPG*)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OAJ最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版42种临床医学OAJ期刊, 其中英文版41种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

Journals》和《Digital Object Identifier》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

2 撰稿要求

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

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

《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

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

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T, V_{max} 不能Vmax, μ 不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylaniline(*N*-甲基乙酰胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$, *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

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

量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L。M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示。1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs。半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ²; (4)样本的

相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq$ 分母 $\leq 1\,000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

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

3 稿件格式

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

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

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

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参

考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

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

角注码号. 如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

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

稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

2013年国内国际会议预告

2013-01-24/26

美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤(ASCO GI)研讨会

会议地点: 美国旧金山

联系方式: www.gicasym.org

2013-02-10/15

2013年肠道微生物组: 免疫网络效应/法规Keystone Symposia 会议

会议地点: 美国

联系方式: info@keystonesymposia.org

2013-02-09/12

美国肠外与肠道营养学会(A.S.P.E.N.): 2013临床营养周(CNW 2013)

会议地点: 美国亚利桑那州凤凰城

联系方式: <http://www.nutritioncare.org/ClinicalNutritionWeek/index.aspx?id=508>

2013-02-22/23

国立压力性溃疡顾问委员会(NPUAP)全国双年会

会议地点: 美国休斯顿

联系方式: [http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11\[1\]](http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11[1])

2013-02-22/23

迈阿密大学肝胆疾病临床实践会议

会议地点: 美国

联系方式: cme.med.miami.edu/x88.xml

2013-03-01/31

2013年北京第七届疝和腹壁外科国际学术研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: zhshfbwkzz@yahoo.com.cn

2013-03-01/04

2013加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: www.cag-acg.org/cddw

2013-03-07/10

亚太肝脏研究协会(APASL)第23届会议

会议地点: 新加坡

联系方式: www.apaslconference.org

2013-03-15/17

2013年腹腔镜胃肠外科高峰论坛

会议地点: 深圳市

联系方式: ewancool@hotmail.com

2013-03-14/16

中部外科学会(CSA)2013年会

会议地点: 美国佛罗里达州阿米莉亚岛

联系方式: <http://www.centraalsurg.org/meeting/futuremtgs.html>

2013-04-12/14

2013中国肛肠创新论坛(CICS)

会议地点: 北京市

联系方式: www.crdinnovation.com

2013-04-19/23

2013第2届国际肿瘤学论坛

会议地点: 瑞士

联系方式: cihexpo@163.com

2013-05-23/25

2013第六届世界癌症大会

会议地点: 西安市

联系方式: bithuiyi@163.com

2013-05-20/22

2013年第三届内分泌与代谢大会

会议地点: 西安市

联系方式: nancy@bitconferences.cn

2013-05-31/06-04

2013美国临床肿瘤协会年会

会议地点: 美国芝加哥

联系方式: yangxinxue999@163.com

2013-06-07/09

中国国际肿瘤营养与支持治疗研讨会暨第一届全国肿瘤营养与支持治疗学术会议

会议地点: 武汉市

联系方式: csonsc@VIP.163.com

2013-06-21/23

中国消化科学论坛

会议地点: 张家界市

联系方式: casgmail@126.com

2013-07-13/14

中华医学会2013年肝病与代谢学术研讨会

会议地点: 银川市

联系方式: lilyjia@163.com

2014-09-26/30

第39届欧洲临床肿瘤学会年会

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.esmo.org/events/madrid-2014-esmo-congress.html>

2013-10-18/20

第二十二届亚太抗癌大会

会议地点: 天津市

联系方式: secretariat@apcc2013.com

志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

程树群 副教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗三科

吕凌 副教授
江苏省人民医院肝脏外科

崔云甫 教授
哈尔滨医科大学第二附属医院普外一科

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

党双锁 教授
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

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

杜奕奇 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院

任粉玉 教授
吉林省延边大学附属医院消化内科

樊晓明 教授
复旦大学附属金山医院消化科

邵先玉 教授
泰山医学院附属医院消化内科

冯志杰 主任医师
河北医科大学第二医院消化内科

石毓君 副研究员
四川大学华西医院

高国全 教授
中山大学中山医学院生物化学教研室

王刚 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

官泳松 教授
四川大学华西医院放射科

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

郝丽萍 副教授
华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

何继满 教授
南方医科大学南方医院消化研究所

魏睦新 教授
南京医科大学第一附属医院

黄缘 教授
南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室

薛东波 教授
哈尔滨医科大学附属第一医院

江建新 副主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆胰脾外科

殷正丰 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

刘宝林 教授
中国医科大学附属盛京医院

张明辉 副主任医师
河北医科大学第一医院肝病中心

刘海林 主任医师
上海交通大学医学院附属第九人民医院消化科

张伟辉 主任医师
哈尔滨医科大学一院微创胆道外科

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

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：_____

2012年1月





百世登
Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**

Flat C, 23/F., Lucky Plaza,

315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

